

外周动脉疾病抗栓治疗进展

都丽萍¹, 岳跃栋², 唐筱婉¹, 陈跃鑫^{3*}

1. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 药剂科, 3. 血管外科, 北京 100730; 2. 聊城市人民医院 药学部, 山东 聊城 252000

【摘要】 外周动脉疾病能显著增加主要肢体不良事件和心血管事件的发生率。抗栓治疗(包括单一或双联抗血小板治疗、抗凝治疗和抗凝联合抗血小板治疗)已被证明可以减少不良肢体和心血管事件的发生。抗栓治疗的目的是防止心血管事件的发生, 保持血管重建后的开放, 并减少外周缺血和截肢的发生率。然而, 外周动脉疾病的最佳抗栓治疗方案和治疗时间仍不清楚, 主要是因为缺乏高质量的临床随机对照试验。最近, 一些重要的进展, 特别是COMPASS和VOYAGER研究, 增加了外周动脉疾病患者抗栓治疗方案选择的证据。因此, 本文总结了近几年抗栓治疗方案的安全性和有效性的证据, 并讨论无症状、症状稳定、经皮腔内血管成形术和血管旁路术后外周动脉疾病患者如何选择合适的抗栓治疗方案。

【关键词】 外周动脉疾病; 抗栓治疗; 抗血小板治疗; 抗凝治疗

【中图分类号】 R973.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2024)01-0007-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2024.01.002

Latest advances in antithrombotic therapy for peripheral arterial disease

DU Li-ping¹, YUE Yue-dong², TANG Xiao-wan¹, CHEN Yue-xin^{3*}

1. Department of Pharmacy, 3. Department of Vascular Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy, Liaocheng People's Hospital, Shandong Liaocheng 252000, China

【Abstract】 Peripheral artery disease(PAD) is associated with an increased risk of major adverse limb and cardiovascular events. Antithrombotic therapies including single or dual antiplatelet agents, anticoagulation, or a combination of these treatments have been shown to reduce limb and cardiovascular events. The goals of antithrombotic treatment are to prevent cardiovascular events, to keep vessels open after revascularization, and to lessen the frequency of peripheral ischemia and of amputation. However, the optimal antithrombotic regimen and duration of therapy in PAD remain unclear, largely due to a paucity of high-quality randomized controlled trials in the patient population. Recently, there have been important advances further increasing the evidence of antithrombotic choices for peripheral artery disease patients, especially the trials of COMPASS and VOYAGER. This paper aims to summarize the current available evidence for the safety and efficacy of various antithrombotic choices, and discuss how to apply rational antithrombotic therapy for asymptomatic, symptomatic, percutaneous transluminal angioplasty, and vascular bypass surgical patients with PAD.

【Key words】 peripheral arterial disease; antithrombotic therapy; antiplatelet therapy; anticoagulation therapy

外周动脉疾病(peripheral arterial disease, PAD)是指除心、脑动脉以外的主动脉及其分支动脉粥样硬化性疾病^[1-2], 最常累及下肢动脉, 也可累及上肢动脉、腹腔动脉、颅外颈动脉、肾动脉等。PAD具有高发病率、高致残率和高病死率的特点^[3], PAD的发病率

随着年龄增长而增加^[4], <50岁者发病率<5%, 而>80岁者发病率>25%。抗栓治疗主要包括单独或双联抗血小板治疗、抗凝治疗和抗凝联合抗血小板治疗^[3-4], 可以降低心脑血管事件及死亡的风险, 是PAD患者治疗的基石。如何选择最佳的抗栓治疗方案, 对改善PAD

基金项目: 国家自然科学基金(82170516); 中央高水平医院临床科研专项(2022-PUMCH-A-199); 山东省医学会临床科研专项资金(YXH2021ZX022)

*通信作者: 陈跃鑫, 博士, 主任医师, 研究方向: 血管外科疾病的药物和手术治疗。E-mail: cyuexin2007@163.com

患者的症状和预后至关重要。目前血管外科学会(Society for Vascular Surgery, SVS)、欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)、美国胸科医师协会(American College of Chest Physicians, ACCP)等发布的指南对于PAD抗栓治疗方案的选择存在分歧^[7-9]。虽然针对PAD患者的抗栓治疗随机对照试验较少,但近期的证据值得纳入临床实践,尤其是COMPASS^[10]和VOYAGER研究^[11]中低剂量的利伐沙班联合抗血小板治疗显示出良好的效果。此外,近些年来随着PAD患者外科手术治疗方式的变化、药物洗脱支架或球囊等新一代血管移植物的应用以及vorapaxar等新型抗栓治疗药物的出现,PAD患者抗栓治疗的方案也发生了变化。基于此,本文对PAD的危险因素和治疗进行分析,对无症状、症状稳定、经皮腔内血管成形术和行血管旁路术的PAD患者选择适合的抗栓治疗方案提出建议。

1 外周动脉疾病的危险因素和治疗

除年龄因素外,导致PAD的其他危险因素包括:糖尿病、高脂血症、高血压、慢性肾功能不全、吸烟、高同型半胱氨酸血症等^[12-13]。

PAD的治疗原则为:①控制疾病的进展,降低心脑血管事件的风险;②改善患者间歇性跛行的症状;③改善下肢血供、促进侧支循环形成并降低截肢率。治疗方法主要包括针对危险因素的治疗、行走锻炼、抗栓治疗和开放手术/介入治疗。

在PAD的治疗中,阿司匹林等抗血小板药物已占据主要地位并取得共识,抗凝治疗并非主流。但随着PAD患者疾病进展或行外科手术治疗后,除了有血小板的聚集,还有凝血系统的激活导致的动脉内血栓形成。因此,抗凝治疗在改善PAD患者的症状和预后也发挥重要的作用。本文将重点讨论PAD患者抗栓药物治疗的进展及抗栓治疗方案的选择。

2 外周动脉疾病患者抗栓治疗建议

PAD患者发生心血管和肢体相关事件的风险很高,合理的抗栓治疗方案能显著降低心血管事件的发生率,保持血管重建后的开放,进而减少外周缺血和截肢的发生率。由于目前相关指南对PAD患者的抗

栓治疗方案存在分歧,并且高质量循证证据不足,临床上对PAD患者的抗栓治疗存在较大的争议,统一的治疗方案并不能适用于所有PAD患者的需求,因此必须针对患者的特点实施个体化抗栓治疗。本文综合了相关文献证据,对各类PAD患者适用的抗栓治疗方案和药物选择进行了汇总,详见表1。

3 无症状外周动脉疾病患者抗栓药物的选择

无症状PAD患者的抗血小板治疗仍存在争议。AAA(The Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis trial)和POPADAD研究^[14-15]发现,低剂量的阿司匹林不能降低心血管事件发生率,反而会增加出血的风险,因此相关指南^[8-9]不推荐无症状PAD患者进行常规抗血小板治疗。但上述研究未对心血管风险较高的亚组进行分析^[14-15]。2016年的一项回顾性研究发现,无症状PAD的血液透析患者在使用低剂量的西洛他唑后心血管事件和全因死亡率降低^[16]。此外,2017年ESC发布的指南^[8]提出:无症状颈动脉狭窄(>50%)患者,出血风险低时应考虑长期抗血小板治疗(一般为低剂量阿司匹林)(IIa C级)。笔者认为无症状PAD患者不建议常规进行抗血小板治疗,对于心血管风险高且出血风险低的无症状PAD患者(颈动脉狭窄>50%的无症状患者)可考虑低剂量的阿司匹林抗血小板治疗。

4 症状稳定的外周动脉疾病患者抗栓药物的选择

目前相关指南^[8]建议对症状稳定的PAD患者进行长期单独抗血小板(single antiplatelet therapy, SAPT)治疗。SAPT可以有效地降低PAD患者心脑血管事件的发生率,对于阿司匹林抵抗或不耐受,或消化道出血风险高的患者,优先选择氯吡格雷,但5%~44%的患者存在氯吡格雷抵抗^[17]。

替格瑞洛是一种可逆、直接作用的二磷酸腺苷受体P2Y₁₂抑制剂,比氯吡格雷起效更快且对血小板抑制作用更强。EUCLID研究^[18]中,13 885例PAD患者中分别使用替格瑞洛(90 mg bid)和氯吡格雷(75 mg qd)SAPT治疗,替格瑞洛和氯吡格雷在心血管死亡、心肌梗死、缺血性卒中和大出血发生率方面差异无统

表1 外周动脉疾病患者抗栓治疗方案和药物选择

抗栓治疗方案	适用人群	治疗药物
单一抗血小板治疗	①症状稳定PAD患者长期治疗;②PTA术后长期治疗;③腹股沟水平以下搭桥术后的长期治疗;④出血风险低的无症状颈动脉狭窄(>50%)患者	①SAPT最常用的为阿司匹林(100 mg/d); ②阿司匹林不耐受或抵抗、出血风险高的PAD患者优先选择氯吡格雷(75 mg/d)
双联抗血小板治疗	①药物球囊或金属裸支架(除外主动脉以及髂动脉)植入术后1个月内;②药物洗脱或覆膜支架(除外主动脉以及髂动脉)植入术后3个月内;③膝下搭桥术后;④轻度卒中或短暂性脑缺血发作早期症状性颈动脉狭窄患者;⑤急性肢体缺血或症状加重(不合并房颤或非心源性的栓子)的PAD患者	①DAPT一般为阿司匹林(100 mg/d)联合氯吡格雷(75 mg/d);②对于氯吡格雷抵抗的患者可考虑替格瑞洛替代氯吡格雷治疗
单独抗凝治疗	①伴有房颤或深静脉血栓的症状稳定PAD患者;②出血风险高(与肢体缺血风险相比)的自身静脉搭桥术后	①围术期应用的抗凝药物一般为肝素或低分子肝素;②长期治疗可采用华法林或新型口服抗凝药
抗凝联合单一抗血小板治疗	①在抗凝指征(房颤、深静脉血栓等)且出血风险低的血管重建术后的PAD患者;②肢体缺血风险高(比如:单独抗凝治疗期间血管再狭窄或肢体缺血加重)PAD患者的长期治疗;③出血风险低(与肢体缺血风险相比)的自身静脉搭桥的PAD患者	抗凝推荐利伐沙班(2.5 mg 每日2次)
抗凝联合双联抗血小板治疗	膝关节以下支架植入或血栓形成风险极高的复杂病变的PAD患者	抗凝推荐利伐沙班(2.5 mg 每日2次)

注:PAD表示外周动脉疾病;PTA表示经皮腔内血管成形术;SAPT表示单独抗血小板治疗;DAPT表示双联抗血小板治疗

计学意义。此外,SOCRATES研究^[19]的亚组分析发现,对于同侧动脉粥样硬化狭窄的急性缺血性卒中或短暂性脑缺血性发作患者,替格瑞洛在降低中风、心肌梗死或90 d病死率方面优于阿司匹林。笔者认为对于心脑血管风险较高的PAD患者,如果氯吡格雷或阿司匹林抵抗,可考虑替格瑞洛抗血小板治疗。

vorapaxar是一种选择性凝血酶受体蛋白酶激活受体(PAR-1)拮抗剂,通过抑制凝血酶相关的血小板聚集来发挥其抗血小板作用。TRA2P-TIMI 50研究^[20]结果表明,vorapaxar与安慰剂相比,可降低PAD患者急性肢体缺血和血管重建术的风险,但也与既往缺血性脑血管疾病患者颅内出血的风险增加相关。

与SAPT相比,阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板(dual antiplatelet therapy, DAPT)能否降低心血管事件的发生率尚缺乏足够的依据。一项包含34 518例PAD患者的49项RCT的meta分析提示,DAPT虽然可以降低血管重建术截肢率的风险,但能轻微增加大出血的风险^[21]。目前没有指南推荐症状稳定的PAD患者常规进行DAPT治疗。

2017年COMPASS研究^[22]首次证明了低剂量利伐沙班(2.5 mg bid)联合阿司匹林(100 mg qd)在症

状稳定PAD患者中的疗效。在该研究的亚组分析^[10]中,共有7470例稳定下肢PAD或颈动脉疾病的患者,与阿司匹林相比,低剂量利伐沙班联合阿司匹林能降低心血管死亡、心肌梗死、卒中和主要不良肢体事件包括截肢的发生率,但也增加了大出血的发生率。2019年SVS发布指南^[7]:对于无高出血风险或其他相关禁忌症的症状稳定的PAD患者,应考虑利伐沙班(2.5 mg bid)联合阿司匹林(100 mg/d)治疗。笔者认为症状稳定的PAD患者应长期进行单独抗血小板治疗,首选的抗血小板药物为阿司匹林,对于心血管风险高且出血风险低的症状稳定PAD患者应考虑低剂量的利伐沙班(2.5 mg bid)联合阿司匹林(100 mg/d)治疗。

5 外周动脉疾病患者经皮腔内血管成形术后抗栓药物的选择

外周动脉疾病患者经皮腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)(无论是否放置支架)都可能通过破坏血管内皮或斑块以及将异物引入动脉而增加血栓栓塞事件的风险。TRA2P-TIMI 50研究^[23]表明,PTA增加了急性肢体缺血的风险,需

要加强抗栓药物治疗。2012年ACCP第九版指南^[9]指出:PAD患者PTA术后推荐长期口服阿司匹林(75~100 mg/d)或氯吡格雷(75 mg/d)(ⅠA级)。由于流出道的条件、置入支架(金属裸支架或覆膜支架)或球囊(普通球囊或药物球囊)的种类、手术干预的部位、出血的风险等不同,PTA术后出现血栓栓塞或血管再狭窄的风险差异很大,SAPT不适用于所有PTA术后的患者,应考虑不同的抗栓治疗方案。结合目前的RCT研究和临床指南^[8-9, 24-25],PTA术后可考虑的抗栓治疗方案包括DAPT、西洛他唑联合SAPT、单独抗凝治疗、抗血小板联合抗凝治疗等。

MIRROR研究^[26]中,80例行股腘动脉球囊扩张术的患者随机接受6个月的DAPT和SAPT治疗,结果发现DAPT降低了患者病变血管再狭窄的发生率。2017年ESC发布的指南^[8]推荐颈动脉或腹股沟以下动脉支架植入术后应考虑DAPT治疗至少1个月。与金属裸支架或普通球囊相比,药物球囊和覆膜支架中的药物涂层可能延缓内皮的修复,进而延长DAPT的疗程。2019年ESC和欧洲血管医学学会(European Society for Vascular Medicine, ESVM)发布的指南^[27]推荐腹股沟以下动脉药物球囊或覆盖支架植入后至少3个月的DAPT治疗。

STOP-IC研究^[28]纳入200例股腘动脉PTA患者,与SAPT相比,联合西洛他唑(200 mg/d)降低血管再狭窄的发生率。CABBAGE研究^[29]纳入53例行膝下动脉PTA患者,与SAPT相比,联合西洛他唑(200 mg/d)不能降低血管再狭窄的发生率。伴有心脏疾病的患者加用西洛他唑时应谨慎选择,西洛他唑可能加剧心律失常和心力衰竭^[30]。

Cochrane的综述^[31]评价了3个RCT研究的数据,研究结果表明,与DAPT治疗相比,维生素K拮抗剂治疗后PTA患者血管再狭窄的发生率差异无统计学意义。目前还没有PTA术后患者单独使用新型口服抗凝药物治疗的RCT研究,指南不建议PTA术后单独应用抗凝药物治疗。

2018年ePAD研究^[32]纳入203例行股腘动脉PTA患者,与DAPT相比,艾多沙班(60 mg/d)联合阿司匹林在出血或血管再狭窄发生率没有显著差异。2020年的VOYAGER-PAD研究^[11, 33]共纳入6564例PTA患者,与单用阿司匹林相比,阿司匹林联合低剂

量利伐沙班(2.5 mg bid)在急性肢体缺血、血管原因导致的截肢、心肌梗死、缺血性卒中、心血管原因导致的死亡和大出血的发生率没有显著差异。2021年ESC发布的共识^[24]提示:对于出血风险低的下肢PTA患者,推荐应用低剂量的利伐沙班(2.5 mg bid)联合阿司匹林治疗。

目前对于PAD患者PTA术后应用三联抗栓方案(DAPT+抗凝剂)尚缺乏有力的RCT研究证据,2021年ESC发布的共识^[24]提示,除了膝关节以下支架植入或血栓形成风险极高的复杂病变外,其他情况不建议采用三联抗栓治疗。笔者认为PAD患者PTA术后1~3个月应选择双联抗血小板或抗凝联合单独抗血小板治疗,长期进行单独抗血小板治疗,对于膝关节以下支架植入或血栓形成风险极高的PAD患者可考虑短期的三联抗栓治疗(1~3个月)。

6 外周动脉疾病患者血管旁路术后抗栓药物的选择

一项包含16项RCT研究($n=5683$)的系统评价^[34]分析了抗血小板治疗对腹股沟水平以下血管旁路术后血管通畅率的影响。与安慰剂相比,阿司匹林或阿司匹林加双嘧达莫抗血小板治疗能显著提高移植血管(特别是人工血管)的通畅率。2021年ESC发布的共识^[24]建议PAD患者血管旁路术后应进行SAPT治疗。但如果桥血管口径较小(如膝下搭桥)、远端流出道不佳以及选择自身静脉,术后应用SAPT预防血栓形成可能不是最佳选择。

CASPAR研究^[35]显示,与SAPT相比,DAPT没有改善膝下搭桥手术的PAD患者的预后。但是,亚组分析表明DAPT可使膝下人工血管搭桥的患者获益,而且不会显著增加大出血风险。2017年ESC发布的指南提出,DAPT可考虑用于人工血管移植的膝下搭桥手术。

BOA研究^[36]纳入2690例接受腹股沟水平以下自身静脉血管搭桥的患者,与阿司匹林(80 mg/d)治疗相比,维生素K拮抗剂(Vitamin K antagonist, VKA)(国际标准化比值 international normalized ratio, INR 3~4.5)治疗能降低桥血管闭塞的风险,但增加了出血风险。Cochrane分析^[31]也提出腹股沟水平以下自身静脉血管搭桥的患者更有可能从VKA治疗中

获益,而不是抗血小板治疗。2017年ESC发布的指南^[8]提出,腹股沟水平以下自身静脉搭桥术后可考虑使用VKA。此外,抗血小板联合抗凝治疗的有益效果在近期VOYAGER-PAD研究^[32]中发现,对于没有高出血风险或其他禁忌证的下肢血管旁路术患者,可考虑低剂量的利伐沙班(2.5 mg bid)联合阿司匹林治疗。笔者认为对于行下肢血管搭桥的PAD患者,特别是自身静脉搭桥的患者,如果低出血风险,术后可考虑低剂量的利伐沙班(2.5 mg bid)联合阿司匹林(100 mg/d)治疗。

综上,PAD患者因伴发的疾病(房颤、深静脉血栓、卒中等)、外科治疗的方式(介入或搭桥)、支架(金属或覆膜)或桥血管(人工血管或自身静脉)的种类、病变的位置(颈动脉、股浅动脉、腘动脉等)以及出血或血栓风险的不同,其抗栓治疗的方案也不尽相同。近年来越来越多的证据表明联合小剂量的抗凝治疗对于PAD患者尤其是膝下三支血管闭塞的患者有明显的获益,为今后PAD患者的抗栓治疗提供了新的思路。因此临床应根据患者的具体情况,结合指南、最新临床研究和临床经验为患者制定最佳的个体化治疗方案,以保障PAD患者抗栓治疗的效果和安全性。

【参考文献】

- [1] 王学斌,陈跃鑫. 外周动脉闭塞性疾病的抗血小板与抗凝治疗进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(4):5-10.
- [2] 李拥军,管珩. 外周动脉疾病的抗栓治疗[J]. 中华外科杂志, 2009, 47(22): 1752-1754.
- [3] Essa H, Torella F, Lip G. Current and emerging drug treatment strategies for peripheral arterial disease[J]. Expert Opin Pharmacother, 2020, 21(13): 1603-1616.
- [4] Sartipy F, Sigvant B, Lundin F, et al. Ten year mortality in different peripheral arterial disease stages: a population based observational study on outcome[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2018, 55(4): 529-536.
- [5] 尤国蛟,都丽萍,陈跃鑫,等. 我国已上市新型抗凝药物的特点及临床应用进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(1): 1-7.
- [6] Aday AW, Gutierrez JA. Antiplatelet therapy following peripheral arterial interventions: the choice is yours[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2020, 13(8): e009727.
- [7] Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening is Chemia[J]. J Vasc Surg, 2019, 69(6S): 3S-125Se40.
- [8] Aboyans V, Ricco JB, Bartelink M, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) the task Force for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)[J]. Eur Heart J, 2018, 39(9): 763-816.
- [9] Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(Suppl 2): S669-S690.
- [10] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without a Aspirin in stable cardiovascular disease [J]. N Engl J Med, 2017, 377(14): 1319-1330.
- [11] Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization [J]. N Engl J Med, 2020, 382(21): 1994-2004.
- [12] Takahara M, Iida O, Kohsaka S, et al. Diabetes mellitus and other cardiovascular risk factors in lower-extremity peripheral artery disease versus coronary artery disease: an analysis of 1,121,359 cases from the nationwide databases[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1): 155.
- [13] Pouncey AL, Woodward M. Sex-specific differences in cardiovascular risk, risk factors and risk management in the peripheral arterial disease population[J]. Diagnostics(Basel), 2022, 12(4): 808.
- [14] Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2010, 303(9):841-848.
- [15] Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease[J]. BMJ, 2008, 337: a1840.
- [16] Lim PS, Jeng Y, Wu MY, et al. Role of cilostazol therapy in hemodialysis patients with asymptomatic peripheral arterial Disease: a retrospective cohort study[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 8236903.
- [17] Zhong J, Yu Q, Zheng N, et al. Gene polymorphisms of insulin secretion signaling pathway associated with clopidogrel resistance in Han Chinese population[J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(11):e23970.
- [18] Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease [J]. N Engl J Med, 2017, 376(1): 32-40.
- [19] Amarenco P, Albers GW, Denison H, et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial [J]. Lancet Neurol, 2017, 16(4): 301-310.
- [20] Bonaca MP, Gutierrez JA, Creager MA, et al. Acute limb ischemia and outcomes with vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from the trial to assess the effects of vorapaxar in preventing heart attack and stroke in patients with atherosclerosis-thrombolysis in myocardial infarction 50 (TRA2°P-TIMI 50) [J]. Circulation, 2016, 133(10): 997-1005.
- [21] Katsanos K, Spiliopoulos S, Saha P, et al. Comparative efficacy and safety of different antiplatelet agents for prevention of

- major cardiovascular events and leg amputations in patients with peripheral arterial disease: a systematic review and network meta-analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0135692.
- [22] Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without a spirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2018, 391(10117): 219-229.
- [23] Bonaca MP, Creager MA, Olin J, et al. Peripheral Revascularization in patients with peripheral artery disease with vorapaxar: insights from the TRA 2 P-TIMI 50 trial[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2016, 9(20): 2157-2164.
- [24] Aboyans V, Bauersachs R, Mazzolai L, et al. Antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working group on cardiovascular pharmacotherapy[J]. Eur Heart J, 2021, 42(39): 4013-4024.
- [25] Kolh P, Windecker S, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the Special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2014, 46(4): 517-592.
- [26] Strobl FF, Brechtel K, Schmehl J, et al. Twelve-month results of a randomized trial comparing mono with dual antiplatelet therapy in endovascularly treated patients with peripheral artery disease[J]. J Endovasc Ther, 2013, 20(5): 699-706.
- [27] Frank U, Nikol S, Belch J, et al. ESVM Guideline on Peripheral Arterial Disease[J]. Vasa, 2019, 48(Suppl 102): 1-79.
- [28] Iida O, Yokoi H, Soga Y, et al. Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study [J]. Circulation, 2013, 127(23): 2307-2315.
- [29] Soga Y, Takahara M, Iida O, et al. Efficacy of Cilostazol for Below-the-Knee Artery Disease after Balloon Angioplasty in Patients with Severe Limb Ischemia (CABBAGE Trial)[J]. Ann Vasc Surg, 2017, 45: 22-28.
- [30] Page RL, O'Bryant CL, Cheng D, et al. Drugs that may cause or exacerbate heart failure: a scientific statement from the American Heart Association [J]. Circulation, 2016, 134(6): e32-69.
- [31] Robertson L, Ghouri MA, Kovacs F, et al. Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 2012(8): CD002071.
- [32] Moll F, Baumgartner I, Jaff M, et al. Edoxaban plus aspirin vs dual antiplatelet therapy in endovascular treatment of patients with peripheral artery disease: results of the ePAD Trial [J]. J Endovasc Ther, 2018, 25(2): 158-168.
- [33] Hiatt WR, Bonaca MP, Patel MR, et al. Rivaroxaban and aspirin in peripheral artery disease lower extremity revascularization: impact of concomitant clopidogrel on efficacy and safety [J]. Circulation, 2020, 142(23): 2219-2230.
- [34] Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, et al. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015(2): CD000535.
- [35] Belch JJ, Dormandy J, CASPAR Writing Committee, et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial [J]. J Vasc Surg, 2010, 52(4): 825-833.
- [36] Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial [J]. Lancet, 2000, 355(9201): 3463-3551.

收稿日期:2023-08-11

本文编辑:杨昕