

Farmakologická léčba ischemické choroby dolních končetin

Jarmila Indráková¹, Lucie Kalinová²

¹I. interní klinika LF UP a FN Olomouc

²II. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK), kterou trpí odhadem 20 % nemocných starších 70 let, je ve svých méně pokročilých fázích (stadium I. a II. dle Fontainovy klasifikace) především prediktorem zvýšené kardiovaskulární mortality pro vysokou pravděpodobnost současné ischemické choroby srdce a mozku. Pokročilejší stadia choroby limitují prognosticky nemocného a zásadně ohrožují kvalitu života nejen možnou amputací končetiny. Ateroskleróza je onemocnění generalizované, proto je základem terapie ICHDK agresivní intervence jejích rizikových faktorů a ovlivnění možných komplikací. Farmakologicky ve všech stadiích choroby podáváme protidestičkové léky, hypolipidemika a zvažujeme podání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu. Samozřejmostí je dobrá kompenzace diabetu. Z nefarmakologických prostředků je nutná intenzivní rehabilitace. Z tzv. vazoaktivních léků je dostatečně doložen účinek na prodloužení klaudikační vzdálenosti pouze pro vyšší dávky naftidrofurylu, či pro cilostazol, který není dosud v ČR registrován. Pro kritickou končetinovou ischemií jsou vyhrazeny prostaglandiny. Při významných projevech choroby je dáována přednost revaskularizačním výkonům, jakými jsou perkutánní transluminální angioplastika nebo chirurgické výkony (endarterektomie, bypass).

Klíčová slova: ischemická choroba dolních končetin, ateroskleróza, vazoaktivní léky.

Pharmacological's medication of the peripheral vascular disease

Peripheral Vascular Disease (PVD), affecting estimatedly up to 20 % of the patients over 70 years, is in its less advanced stages (stage I and II of the Fontain classification) chiefly a predictor of increased cardiovascular mortality due to a high probability of collateral ischemic heart and brain disease. The more advanced stages of the disease limit the prognostically ill person significantly and they principally threaten the quality of life, not only by the possibly amputation of the limb. Atherosclerosis is a generalised disease, the basis of PVD therapy inheres in an aggressive intervention of its risk factors and in the influence of its possible complications. Pharmacologically there are administered the antiagregants in all stages of the disease, the hypolipidemics, the administration of angiotensin converting enzym inhibitor is under consideration. Good diabetes compensation is implied. As for the non pharmacologic means intensive rehabilitation is required. A lot of data we have of naftidrofuryl and cilostazol, still not registered in the Czech Republic. The prostaglandines are reserved for critical limb ischemia. In the cases of significant manifestations of the disease the revascularisation, e.g. percutaneous transluminal angioplasty or surgical operations (endarterectomy, bypasses) is unambiguously preferred.

Key words: ischemic limb disease, atherosclerosis, vasoactive drugs.

Klin Farmakol Farm 2009; 23(2): 71–75

Úvod

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) je jednou z hlavních manifestací systémové aterosklerózy. Výskyt ICHDK stoupá s věkem, stejně jako ateroskleróza v jiných tepenných oblastech a je s ní významně spojen. Nemocní s aterosklerózou periferních tepen (manifestní i asymptomatickou) mají proto výrazně zvýšené riziko vzniku infarktu myokardu, ischemické mozkové příhody a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Riziko úmrtí celkově je u těchto pacientů zvýšeno 3krát, kardiovaskulární mortalita pak dokonce je 6násobná (1, 2). Proto je také primárním cílem léčby ovlivnění procesu aterogeneze a jejích případných trombotických komplikací. Progresi choroby lze zpomalit pouze agresivní intervencí rizikových faktorů. Tento postup je společný pro všechny nemocné v různých stadiích cho-

roby (Fontaine I–IV). Vlastní projevy ischemické choroby dolních končetin spadají do 3 hlavních kategorií: chronické stabilní formy (klaudikace), kritická končetinová ischemie (klidová bolest +/-nebo trofické kožní léze) a vzácněji akutní končetinové ischemie (nejčastěji embolizačního původu, méně často vznik uzávěru nativní tepny trombotizací dosud nevýznamné léze, případně uzávěr cévní rekonstrukce).

Zásady léčby nemocných s ICHDK

Zásadou léčby nemocných s klaudikací je vyloučení kouření, svalový trénink a podání vybraných léků v sekundární prevenci aterosklerózy a k prodloužení klaudikačního intervalu. Nemocní s kritickou končetinovou ischemií potřebují obnovení krevního toku, aby mohlo dojít ke zhojení defektů, vymizení ischemické klidové bolesti a snížení rizika ztráty končetiny. V této

situaci je farmakoterapie přídatná k revaskularizačním postupům (intervenčním nebo chirurgickým). V další fázi je u operovaných nemocných žádoucí zvolit postupy, které směřují k udržení průchodnosti rekonstrukcí. Farmakologická léčba má 3 základní okruhy.

1. modifikace ischemického rizika jako je kouření, hyperlipoproteinemie, hypertenze a diabetes mellitus
2. antiagregace a antikoagulace
3. reologicko-vasodilatační farmakoterapie.

1. Modifikace ischemického rizika

Kouření cigaret je největším rizikem pro vznik a progresi ICHDK, po zanechání kouření riziko zřetelně klesá. Množství vykouřených cigaret koreluje s rozsahem nemoci, rizikem amputace, okluzí bypassu a mortalitou. Proto je vyloučení kouření základem léčby. Vhodné jsou protikuřácké

poradny, pro úvodní fáze předepsat nikotinové náhražky (náplasti, žvýkačky Nicorette, Nicotinell TTS) a optimálně i antidepresivum (3, 4). Novinkou na trhu je vareniklin (Champix 0,5, 1 mg), který se vysokou afinitou a selektivitou váže na alfa-4beta2 neuronální nikotinový acetylcholinový receptor, kde působí jako parciální agonista.

Hyperlipoproteinemie je nezávislým rizikovým faktorem vzniku ICHDK, podobně jako marker zánětu – C reaktivní protein (CRP). Podle posledních doporučení je cílem léčby v sekundární prevenci snížení LDL cholesterolu na hodnotu pod 2,6 mmol/l (5, 6, 7). K tomuto účelu i ke snížení CRP se dominantně užívají statiny (8).

Arteriální hypertenze je dalším nezávislým faktorem vzniku choroby a způsobuje její 2–3 násobný nárůst. I v této skupině nemocných je terapeutickým cílem snížení tlaku pod hodnoty 130/80 mm Hg. Betablokátory nejsou u nemocných s ICHDK obecně kontraindikovány, ale je nutné jejich podávání individuálně zvážit. I léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu je přínosná (9).

Diabetes mellitus včetně periferní neuropatie, zvyšuje riziko ICHDK 3,5krát. Přísná korekce glykemie (glykemie pod 6 mmol/l, glykovaný hemoglobin A1C pod 4,5 %) brání rozvoji mikrovaskulárních komplikací, ale nemá vliv na míru makroangiopatie (10, 11, 12).

2a. Protidestičkové léky

Do této lékové skupiny, která se u nás používá, patří ASA, tienopyridiny, dipyridamol a indobufen.

Acetylsalicylová kyselina – ASA (Anopyrin, Godasal). Základním mechanismem působení je ireverzibilní acetylace enzymu cyklooxygenázy – syntázy prostaglandinu H₂, prekursoru tromboxanu A₂ (TXA₂) v trombocytech a megakaryocytech a prostacyklinu (PGI₂) v endoteliích. Vzhledem k tomu, že trombocyt jako bezjaderná buňka nemůže syntetizovat cyklooxygenázu de novo, je výsledkem podání ASA snížení tvorby proagregačně a vazokonstrikčně působícího TXA₂, která trvá po dobu života trombocytu, tj. 7–10 dní. Naproti tomu endotelie rychle nahradí postižený enzym a syntéza antiagregačního a vazodilatačního PGI₂ je zachována. Za optimální dávku se považuje 75–300 mg, většinou se užívá 100 mg za den (14, 15). Asi 10 % pacientů může být ASA rezistentních. Při podezření na ASA rezistenci je vhodné ji vyšetřit a dle výsledku pak upravit léčbu (16).

Tienopyridiny (tiklopidin, klopido-grel) jsou selektivní antagonisté ADP receptorů destiček – inhibují vazbu ADP na specifický receptor typu

Tabulka 1. Antiagregancia a jejich dávkování

Antiagregační látka	dávkování
kyselina acetylsalicylová	100 mg denně
klopido-grel	75 mg denně
ticlopidin	250 mg 2 × denně
dipyridamol/ASA (Aggrenox)	200–400/25–50 mg 2 × denně
indobufen	100–200 mg 2 × denně

P2Y₁₂, které se, na rozdíl od P2Y₁, účastní pozdějších fází aktivace trombocytu a exprese GP receptoru IIb/IIIa. Oba jsou metabolizovány v játrech plejádou izoenzymů CYP na aktivní metabolity, kdy se uvolní thiolová skupina. Vlastní receptor je tímto thiolem navázán. Díky této ireverzibilní inhibici receptoru trvá účinek po dobu cirkulace trombocytu, tedy řádově týden. Díky relativně pomalé biotransformaci v játrech je nástup účinku tienopyridinů opožděn. Při srovnání s ASA jsou tienopyridiny účinnější, nicméně optimálního účinku dosáhneme jejich kombinací.

Tiklopidin (Ticlid, Apotic, Tagren, Apo Tic). Obvyklá dávka tiklopidinu je 250 mg 2krát denně. Antitrombotic Trialists Collaboration (ATC) v přímém porovnání jednotlivých protidestičkových léků u rizikových nemocných (nemocní po IM, CMP, s ICHDK) ukázala aditivní 10 % snížení rizika ve prospěch tiklopidinu proti ASA (14). Tiklopidin je též účinný při udržení průchodnosti femoropopliteálních nebo femorotibiálních rekonstrukcí. Indikován je po implantaci stentu do protidestičkové dvojkombinace: tiklopidin (nebo klopido-grel) + ASA. Rizikem jsou krvácivé komplikace, trombocytopenie, neutropenie a trombotické trombocytopenické purpury, proto je nutná monitorace krevního obrazu.

Klopido-grel (Plavix) je 6krát účinnější v inhibici ADP indukované agregace destiček. Jeho účinek se dostavuje rychleji, zejména je-li užita sytící dávka 300 mg, takže k inhibici trombocytů dochází již po 2,5 hodinách. Je podáván 1krát denně v dávce 75 mg. Měl by být podán alespoň 24 hodin před plánovaným výkonem s možnou implantací stentu, včetně sytící dávky. Stejně jako tiklopidin, je i klopido-grel v indikaci PTCA nebo PTA kombinován s implantací metalových stentů nutno podávat společně s acetylsalicylovou kyselinou po dobu 4 týdnů. Klopido-grel je bezpečnější než tiklopidin, má méně vyjádřeny nežádoucí gastrointestinální obtíže než tiklopidin a neutropenie a purpura jsou extrémně vzácné (15). Hlavním rizikem je i u něj krvácení, nejčastěji z preexistující žlu-deční nebo duodenální ulcerace.

Dipyridamol (Curantyl), v kombinaci s ASA (Aggrenox cps 200/25 mg) blokuje fosfodiesterázu,

enzym zodpovědný za degradaci cAMP, molekuly stabilizující trombocyt stimulací tvorby prostacyklinu. Ani srovnání kombinace dipyridamolu s ASA proti samotné ASA neprokázalo ovlivnění kardio-vaskulární mortality. Podává se 2krát denně 1–2 tbl. A je indikován spíše u osob s vysokým rizikem ischemických cévních mozkových příhod (23).

Indobufen (Ibustrin) reverzibilně inhibuje destičkovou cyklooxygenázu s následnou sníženou tvorbou tromboxanu B₂. V současnosti není dost důkazů o jeho účinnosti, rozhodně by neměl být podáván jako alternativa ASA. Indobufen má vzhledem ke stejnému mechanismu účinku obdobný ulcerogenní potenciál jako ASA. Podává se 100–200 mg 2krát denně, účinek do 24 hodin zcela vymizí, proto je používán pouze při nutnosti krátkodobého antiagregačního účinku (např. před plánovaným chirurgickým výkonem).

2b. Antikoagulace

Antikoagulační léčba je často podávána u nemocných po revaskularizaci při špatném výtokovém traktu, zejména v situacích po znovuotevření uzavřeného bypassu. Není pochyb o tom, že aplikace nízkomolekulárního heparinu bezprostředně po operaci má příznivý vliv na udržení průchodnosti infra-inguinálního bypassu. Složitější je situace s dlouhodobou antikoagulací. Teorii příznivého působení antikoagulancí na udržení průchodnosti bypassu podporuje málo dat v literatuře. Antikoagulační léčba působí lépe na žilní štěpy, zatímco ASA lépe ovlivňuje udržení průchodnosti umělých materiálů (27, 28). U nemocných s vysokým rizikem trombózy nejčastěji kombinujeme antikoagulační a protidestičkové léky.

Sulodexid (Vesel Due F) je přírodní glykosaminoglykan tvořený heparinovou frakcí o střední molekulární hmotnosti. Po jeho podávání 3–4 týdny 2krát denně dochází ke zlepšení potíží, prodloužení klaudikační vzdálenosti, snížení koncentrace lipidů, fibrinogenu a viskozity.

Nefarmakologická léčba klaudikací

Svalový intervalový trénink by měl být zaveden u každého nemocného s klaudikacemi. Ten

je bohužel nejméně populární u lékařů i pacientů. Problémem je nedostatečná motivace nemocného, a hlavně nedostupnost speciálně vedeného (optimálně rehabilitačními pracovníky), pravidelného cvičení ve skupinách, které přináší nejlepší výsledky (13).

3. Farmakologická léčba ischemické choroby dolních končetin

Efekt tzv. vazoaktivních léků je většinou komplexní a příznivě ovlivňující hemoreologické vlastnosti krve, pouze v menší míře působí vazodilataci.

Účinek vazoaktivních látek byl hodnocen v řadě klinických studií. Po jejich analýze byl formulován Transatlantický konsensus (TASC I, TASC II) a látky rozděleny do tří skupin podle účinnosti (32):

3a. substance s prokázanou účinností

Naftidrofuryl (Enelbin) působí spasmolyticky na hladké svaly tepen. Zlepšuje aerobní metabolismus v hypoxických tkáních, snižuje agregaci destiček i erytrocytů. V dávce 600 mg za den významně prodlužuje klaudikační vzdálenost (17, 18, 19).

Cilostazol (Pletal) je inhibitor fosfodiesterázy III, který má vedle vasodilatačního působení i antiagregační vlastnosti a pozitivně ovlivňuje i koncentraci HDL cholesterolu a triglyceridů. V dávce 200 mg denně prodlužuje klaudikační vzdálenost (20, 21, 22). Zatím není v ČR registrován.

3b. potenciálně prospěšné látky

Prostacyklin (PGI2, Iloprost) a alprostadil (PGE1, Alprostan, Prostavasin) jsou léky rezervované pro nejtěžší stadia nemoci (zejména z ekonomických důvodů) – pro končetiny s kritickou ischemií a pro nemocné s velmi krátkými klaudikacemi (pod 50 m) s nerekonstruovatelným řečištěm. Jejich účinek je komplexní, daný příznivým ovlivněním mikrocirkulace a otevřením kolaterál. V systémové a plicní cirkulaci působí vazodilataci (na úrovni arteriol a prekapilárních sfinkterů, případně i muskulárních arterií), ovlivňují hemokoagulaci antiadhezivním a antiagregačním působením na trombocyty. Zlepšují reologické vlastnosti krve zvýšením flexibility erytrocytů a snížením agregability trombocytů. Působí antiaterogenně inhibicí aktivace neutrofilů a nadměrné proliferace buněk cévních stěn a snížením syntézy cholesterolu včetně jeho ukládání v cévách. Uplatňuje se rovněž jejich fibrinolytický efekt.

Podávají se intravenózně (vyjíměčně intraarteriálně) 1–2krát denně 2–4 týdny. Dokladem

Tabulka 2. Vazoaktivní látky z hlediska efektu

látky s prokázanou účinností	naftidrofuryl
	cilostazol
látky potenciálně prospěšné	prostaglandiny
	karnitin
	statiny
	pentoxifylin
látky s minimálním nebo žádným efektem	extrakt z ginkgo biloba
	ketaserin
	ACE inhibitory
	blokátory vápníkového kanálu
	aminofylin
	alfa-blokátory
	protidestičkové léky

jejich účinku je vymizení klidové bolesti, snížení spotřeby analgetik nebo dokumentované hojení defektu (29, 30, 31).

Carnitin a propionyl L-carnitin ovlivňují oxidativní metabolismus v kosterním svalstvu a prodlužují klaudikační interval (32).

3c. látky s minimálním nebo žádným efektem

Pentoxifylin (Trental, Agapurin, Pentilin, Apopentoxifylin, Pentohexal, Pentoxifylin AL, Pentomer) je metylxantinový derivát působící především jako reologikum zlepšením deformability erytrocytů, snížením jejich agregability redukcí aktivace leukocytů, poklesem hladiny fibrinogenu a snížením krevní viskozity. Má vlastní mírný protidestičkový efekt. Několik studií prokázalo, že v dávce 600 až 1 200 mg denně nevýznamně prodlužuje klaudikační vzdálenost (24, 25, 26).

Možné pozitivní ovlivnění choroby bylo pozorováno u např. L-argininu, extraktu z ginkgo biloba, ketanserinu, ACE inhibitorů, blokátorů vápníkového kanálu, aminophyllinu, alfa blokátorů a protidestičkových látek (32).

Závěr

Ischemická choroba končetin je častou manifestací aterosklerózy. Je spojena s významně zvýšenou kardiovaskulární morbiditou i mortalitou, současně omezuje nemocného v hybnosti a celkově zhoršuje kvalitu života. Přes tato fakta není léčena se stejnou intenzitou jako ischemická choroba srdce, zejména s ohledem na intervenci rizikových faktorů a důsledné podávání protidestičkových léků.

Kyselina acetylsalicylová by měla být podávána všem nemocným s ischemickou chorobou dolních končetin, přičemž její alternativou je

klopidogrel nebo tiklopidin. Ke zmírnění symptomů nemoci užíváme tzv. vazoaktivní léky. Situace na tomto poli je jednoduchá. Podklady o jejich účinnosti, z léků registrovaných v ČR, existují pouze u naftidrofurylu. Budoucnost patří pravděpodobně u nás dosud neregistrovanému cilostazolu. Pro kritickou končetinovou ischemii jsou vyhrazeny prostaglandiny. Efekt všech vazoaktiv je však omezený, proto při nezlepšující se hybnosti, zhoršujících se obtížích a zejména při kritické končetinové ischemii je třeba provést angiografii s primárním cílem revaskularizace.

Literatura

1. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, et al. Mortality over four years in SHEP participants with a low ankle-arm index. J Am Geriatr Soc 1997; 45: 472–478.
2. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. Circulation 2004; 110(6): 738–743.
3. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N Engl J Med 1999; 340: 685–691.
4. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, Peters RJ, Buller HR, Prins MH. Smoking and the patency of lower extremity bypass grafts: a meta-analysis. J Vasc Surg 2005; 42(1): 67–74.
5. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. Lancet 2002; 22: 360–367.
6. Bhatt D, Steg P, Ohman E, Hirsch A, Ikeda Y, Mas J, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006; 295: 180–189.
7. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005; 366(9493): 1267–1278.
8. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. JAMA 2001; 285(19): 2481–2485.
9. Mehler PS, Coll JR, Estacio R, Esler A, Schrier RW, Hiatt WR. Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiova-

scular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. *Circulation* 2003; 107(5): 753–756.

10. Muntner P, Wildman RP, Reynolds K, Desalvo KB, Chen J, Fonseca V. Relationship between HbA1c level and peripheral arterial disease. *Diabetes Care* 2005; 28(8): 1981–1987.

11. ADA. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(12): 3333–3341.

12. Normandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massibenedetti M, Moules IK et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9493): 1279–1289.

13. Hillsdon M, Foster C, Thorogood M. Interventions for promoting physical activity. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD003180.

14. Collaborative meta-analysis of randomised trials of anti-platelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.

15. Bhatt D, Fox K, Hacke W, Berger P, Black H, Boden W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–1717.

16. Howard PA. Aspirin Resistance. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1620–1624.

17. Adhoute G, Bacourt F, Barral M, et al. Naftidrofuryl in chronic arterial disease results of a six month controlled multicenter study using Naftidrofuryl tablets 200 mg. *Angiology* 1986; 37: 160–169.

18. Kieffer E, Bahnini A, Mouren X, et al. A new study demonstrates the efficacy of naftidrofuryl in the treatment of intermittent claudication. Findings of the Naftidrofuryl Clinical Ischemia Study (NCIS). *Int Angiol* 2001; 20: 58–65

19. D'Hodge D, Leher P, Clement DL, et al. Naftidrofuryl in quality of life (NIQOL): a Belgian study. *Int Angiol* 2001; 20: 288–294.

20. Reilly MP, Mohler ER. Cilostazol: treatment of intermittent claudication. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 48–56.

21. Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P. Meta-analysis of results from eight randomized placebo-controlled trials on the effect of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1314–1319.

22. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifyllin for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000; 109: 523–530.

23. De Schryver EL et al. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003, (1): CD001820.

24. Girolami B, Bernardi E, Prins M, Ten Cate J, Hettiarachchi R, Prandoni P, et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or naftidrofuryl: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159(4): 337–345.

25. Hood SC, Moher D, Barber GG. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 1996; 155(8): 1053–1059.

26. Moher D, Pham B, Aulsebrook M, Saenz A, Hood S, Barber G. Pharmacological management of intermittent claudication: a metaanalysis of randomised trials. *Drugs* 2000; 59(5): 1057–1070.

27. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 346–351.

28. Johnson WC, Williford WO. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anti-coagulant therapy to patients with peripheral arterial by-

pass procedures: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2002; 35: 413–421.

29. Belch J, Bell P, Creissen DEA, Dormandy JA, Kester RC, McCollum RD, et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind study evaluating the efficacy and safety of AS-013, a prostaglandin E1 prodrug, in patients with intermittent claudication. *Circulation* 1997; 95: 2298–2302.

30. Lievre M, Morand S, Besse B, Fiessinger J, Boissel J. Oral beraprost sodium, a prostaglandin I (2) analogue, for intermittent claudication: a double-blind, randomized, multicenter controlled trial. *Beraprost et Claudication Intermittente (BERCI) Research Group. Circulation* 2000; 102(4): 426–431.

31. Mohler III E, Hiatt W, Olin J, Wade M, Jeffs R, Hirsch A. Treatment of intermittent claudication with beraprost sodium, an orally active prostaglandin I2 analogue: a double-blinded, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(10): 1679–1686.

32. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 33, S1–S70 (2007).

MUDr. Jarmila Indráková

I. interní klinika

a II. chirurgická klinika LF UP a FN

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

jarka.indrakova@fnol.cz
