

Pentoxifylin v léčbě symptomatické ischemické choroby tepen dolních končetin

David Suchý¹, Milan Hromádka²

¹Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň

²Kardiologické oddělení FN a LF UK Plzeň, Komplexní kardiovaskulární centrum FN Plzeň

Klinickým příznakem ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) jsou intermitentní klaudikace, které při progresi onemocnění vedou k výraznému ovlivnění kvality života a v koincidenci s dalšími aterosklerotickými projevy i ke zvýšení mortality nemocných.

V naší práci jsme posuzovali efekt pentoxifylinu na ovlivnění klaudikačního intervalu a laboratorních parametrů u pacientů se symptomatickou ICHDK. Vazodilatační infuzní léčba pentoxifylinem v dávce 400 mg/den vedla v souboru 50 nemocných se zhoršením symptomů ICHDK ke statisticky významnému prodloužení klaudikačního intervalu ($p < 0,01$) a zvýšení kotníkového tlaku ($p < 0,001$). Jednorázové intravenózní podání 200 mg pentoxifylinu po 2týdenní wash-out periodě vedlo k pozitivnímu ovlivnění ukazatelů oxidačního stavu a ke snížení hladiny fibrinogenu ($p < 0,05$). Obdobné výsledky jsme zaznamenali i po perorálním podání 400 mg pentoxifylinu u nemocných dlouhodobě léčených tímto preparátem.

Ze získaných dat považujeme hospitalizaci s podáváním vazodilatačních infuzí u nemocných se zhoršením klaudikačních obtíží za účelnou pro prokázané ovlivnění klaudikačních bolestí na pohyblivém chodníku a zvýšení kotníkového indexu.

Klíčová slova: ICHDK, klaudikace, pentoxifylin, oxidační stav.

Pentoxifylline in treating symptomatic peripheral arterial disease

Peripheral arterial disease (PAD) is an atherothrombotic syndrome in which there is a progressive narrowing of the arteries of the legs. Intermittent claudication is a clinical sign of symptomatic PAD. The development of symptomatic PAD significantly affects the quality of life and, in coincidence with other atherosclerotic manifestations, increases the mortality rate in this group of patients.

Our study evaluated the effect of the vasoactive substance pentoxifylline on the claudication interval in symptomatic patients with PAD. Parenteral administration of pentoxifylline infusion therapy in a group of 50 patients with a worsening of claudication symptoms resulted in a statistically significant prolongation of the claudication interval ($p < 0.01$) and an increased ankle-brachial index ($p < 0.001$). A positive effect of intravenous pentoxifylline on the indices of the oxidative status and fibrinogen levels ($p < 0.05$) was seen after a 2-week wash-out period. Similar results have been observed in patients with long-term oral treatment with pentoxifylline.

From the data obtained, we consider parenteral administration of pentoxifylline in patients with PAD and a worsening of claudication symptoms to be a reasonable option, given the objectively confirmed effect on claudication pain and the increase in the ankle-brachial index.

Key words: PAD, claudication, pentoxifylline, oxidative status.

Klin Farmakol Farm 2014; 28(2): 45–48

Úvod

Ischemická choroba dolních končetin

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) je nejčastější a nejvýznamnější onemocnění periferních tepen. Lumen tepen je progresivně zužováno a uzavíráno aterosklerotickými pláty a/nebo nasedajícími tromby (1).

Ischemický syndrom je navozen:

- nedostatečným zásobením okysličenou krví,
- zhoršeným odplováním zplodin metabolismu.

Jako kompenzační mechanismus se uplatňuje:

- zvýšená extrakce kyslíku z krve,
- anatomická přestavba svalových vláken,
- výstavba kolaterálního oběhu.

Klinický obraz se odvíjí od stupně redukce průtoku patologicky zúženou tepnou, za význam-

né jsou považovány stenózy tepen o více než 50 %. Klasickým symptomem jsou intermitentní klaudikace, které vznikají vždy distálně od organické léze, tj. stenózy nebo uzávěru tepny (1, 2, 3). Závažnost ICHDK spočívá v současném postižení koronárních i mozkových tepen, pacienti s intermitentními klaudikacemi vykazují až v 50–70 % také symptomy anginy pectoris (4) a 40–60 % pacientů umírá na onemocnění věnitických tepen, 10–20 % na onemocnění mozkových tepen a 10 % na další vaskulární příhody (1, 4).

Nejdůležitějším parametrem určujícím cévní vlastnosti je stav endotelu. Při endoteliální dysfunkci dochází k poruše krevní srážlivosti, zvýšení adheze a agregace krevních destiček, k poruše cévní permeability a k tendenci k vazokonstrikci. Čím výraznější je endoteliální dysfunkce, tím je vyšší riziko trombotických komplikací (5). Nejznámějšími rizikovými faktory pro vznik aterosklerózy jsou kromě pozitivní rodinné anamnézy kuřácké návyky, hyperlipi-

demie, diabetes mellitus, arteriální hypertenze a obezita. Dalšími rizikovými faktory mohou být hyperfibrinogenemie, zvýšení inhibitoru plazminového aktivátoru (PAI-1), hyperurikemie, stres, nedostatek fyzické aktivity či hyperhomocysteinemie (1, 2, 3, 6, 7).

Diagnóza ICHDK je založena na pozitivní anamnéze typických klaudikací nebo již klidových bolestí, na klinickém vyšetření včetně zjištěné redukce dopplerovského systolického kotníkového tlaku, který dnes považujeme za významný prediktor kardiovaskulárního rizika (8). Důležitá je objektivizace klaudikační vzdálenosti na pohyblivém chodníku (9). Pacienti s výraznými klaudikacemi podstupují vyšetření zobrazovacími metodami, tj. duplexní sonografií, CT či MR angiografií a digitální subtrakční angiografií v případech, že nemocný podstupuje angioplastiku (3).

Dnes nejčastěji používaná funkční klasifikace ICHDK dle Fontaina (1) rozlišuje nemocné do 4 stadií:

- I. – klinicky latentní postižení tepen,
- II. – kaudikační stadium bez klidových bolestí,
 - II. a – kaudikační interval nad 200 m,
 - II. b – kaudikační interval pod 200 m,
 - II. c – kaudikační interval pod 50 m,
- III. – stadium klidových ischemických bolestí,
- IV. – stadium trofických ulcerací a gangrén.

Léčba ICHDK

Cílem léčby ICHDK je:

- odstranění či zmírnění ischemických příznaků,
- zabránění progresu aterosklerotických změn.

Rozhodující je eliminace ovlivnitelných rizikových faktorů u všech stadií ICHDK. Z nefarmakologické léčby je zcela rozhodující odstranění kuřáckých návyků a intenzivní rehabilitace (1, 2, 3). Nejčastěji používanou rehabilitační metodou je intenzivní intervalový trénink, který se řídí lokalizací postižení (10).

Správně vedená farmakoterapie má pacientům s ICHDK:

- prodloužit život,
- redukovat subjektivní obtíže,
- zlepšovat jejich výkonnost,
- snižovat riziko kritické končetinové ischemie.

Snahou farmakoterapie je od stadia II ovlivnění mikrocirkulace a reologických vlastností krve (11).

Mezi základní používané lékové skupiny patří (11, 12):

- antiagregancia,
- vazodilatační substance,
- antikoagulancia,
- statiny.

Antiagregancia jsou základem léčby ICHDK vzhledem k nutnosti prevence kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod.

- Dlouhodobá léčba kyselinou acetylsalicylovou snižuje riziko nefatálního IM a ischemické CMP o 1/3, riziko smrti z cévních příčin o 1/6 a příznivě ovlivňuje průběh ICHDK (1, 13).
- Ještě účinnější v kardiovaskulární prevenci je clopidogrel, jak dokládají výsledky studie CAPRIE, kde bylo riziko kardiovaskulární příhody sníženo o 8,7 % (14).
- Jako prevence reokluze (myointimální proliferace) po angioplastikách se zavedením stentu (3).

Vazodilatační látky jsou indikovány v pokročilejším stadiu onemocnění (11), v počátku onemocnění je důležitější intenzivní intervalový trénink (15). Jejich přehled podává tabulka 1.

Antikoagulancia se používají zejména u hospitalizovaných nemocných v návaznosti na angioplastiku, po lokální trombolýze či po cévní rekonstrukci. Warfarinizace je indikována zejména u nemocných s přidruženými chorobami,

zejména s fibrilací síní či tromboembolickým onemocněním (1, 2, 3).

Podávání 40 mg simvastatinu u nemocných s ICHDK starších 60 let vedlo po 1 roce u 31 nemocných léčených statinem k prodloužení vstupního kaudikačního intervalu o 95 sekund ($p < 0,0001$) oproti 10 sekundám v placebové skupině (17). Srovnání 12měsíčního efektu 10 mg a 80 mg atorvastatinu s placebem u 601 nemocných s ICHDK (16) se vstupní hodnotou LDL nižší než 4,14 mmol/l vedlo k signifikantnímu prodloužení kaudikačního intervalu v léčené skupině o 78 sekund a poklesu vaskulárních komplikací. V podskupině pacientů s ICHDK léčených ve studii 4S (18) vedla terapie simvastatinem ke 40% snížení rizika zhoršení kaudikací.

Nejčastějšími intervenčními léčebnými technikami je perkutánní angioplastika (PTA) většinou s implantací stentu. K výkonu jsou indikováni nemocní s těsnými stenózami nebo krátkými uzávěry velkých tepen. Při nevhodnosti PTA je zvažována chirurgická léčba, která provedením bypassu vede k vytvoření kolaterálního oběhu se zajištěním distálního prokrvení. Při kritické končetinové ischemii je třeba se vždy pokusit o katetrizační či chirurgickou revaskularizaci (2, 3).

Mezi v praxi běžně používané terapeutické postupy patří podávání tzv. vazodilatační infuzní léčby pentoxifylinem. Obvykle je podáváno 200 mg pentoxifylinu v infuzi fyziologického roztoku 1x nebo 2x denně, přičemž evidence o účelnosti tohoto postupu stále chybí.

Tabulka 1. Vazodilatační substance používané v léčbě ICHDK (2, 3)

Léčivo	Charakteristika/účinek	účinnost
naftidrofuryl	Antagonista 5-hydroxytryptamin-2 receptoru ■ vazodilatační účinek ■ antitrombocytární účinek ■ zvýšení nabídky kyslíku tkáním	Prodloužení maximální kaudikační vzdálenosti o 71 m vs. placebo
pentoxifylin	Xantinový derivát, inhibice fosfodiesterázy, hemoreologický účinek ■ relaxace hl. svalstva arteriál ■ zvýšení elasticity erytrocytů ■ antitrombocytární účinky ■ snížení hladiny fibrinogenu ■ anticytokinové účinky (TNFα) ■ snížení aktivity neutrofilů	Prodloužení maximální kaudikační vzdálenosti o 44–48 m marginální/žádný účinek <u>Zařazen mezi léky s nedostatečným průkazem</u>
cilostazol (není registrován v ČR)	Selektivně inhibuje fosfodiesterázu III. účinek: ■ antitrombocytární ■ antitrombotický ■ vazodilatační	Prodloužení kaudikační vzdálenosti o 50–70 m/24 týdnů EMA: restrikce v použití (krvácení, srdeční selhání)
sulodexid	Glykosaminoglykan ■ antitrombotický účinek ■ ↓ hladiny fibrinogenu ■ LDL cholesterolu, TG ■ ↓ viskozity plazmy	Prodloužení bezbolestného kaudikačního intervalu o 127 m
prostaglandiny	■ významný vazodilatační účinek, inhibice trombocytů, aktivovaných leukocytů ■ proliferace hladké svaloviny	Lék volby u nemocných s kritickou končetinovou ischemií, mortalita a počet amputací neovlivněny

Tabulka 2. Parametry funkční výkonnosti před a po 8denní vazodilatační infuzní terapii

Parametr	před léčbou n = 50		po léčbě n = 50		P
	medián	kvartilový rozptyl	medián	kvartilový rozptyl	
Klaudikační interval (m)	163,7	94–219	179,5	112–239	< 0,01
Kotníkový index	0,491	0,38–0,57	0,54	0,43–0,62	< 0,001
Systolický TK na PHK (mmHg)	138,0	131–156	137,0	132–154	n. s.

Wilcoxon. párový test, n. s. nesignifikanční

Tabulka 3. Laboratorní parametry před a po podání jednotlivé dávky 200 mg pentoxifylinu v i. v. infuzi po dobu 2 hodin

Parametr	před podáním n = 30		po podání n = 30		p
	medián	kvartilový rozptyl	medián	kvartilový rozptyl	
Fibrinogen (g/l)	3,72	3,69–4,17	3,45	3,21–3,86	< 0,05
MDA (μmol/l)	3,31	2,96–3,51	3,29	2,98–3,55	n. s.
SOD (U/g Hb)	1151,9	1112–1184	1186,7	1132–1308	< 0,05
GSHPx (U/g Hb)	41,5	38,1–57,3	45,6	39,2–64,5	< 0,05
GSH (mmol/l Ery)	1,66	1,51–1,75	1,67	1,58–1,81	n. s.
CAC (mmol/l)	1,30	1,21–1,52	1,32	1,26–1,59	n. s.

MDA – malondialdehyd; SOD – superoxiddismutáza; GSHPx – glutathionperoxidáza; GSH – glutathion v ery; CAC – celková antioxidační kapacita

Wilcoxon. párový test, n. s. nesignifikanční

Tabulka 4. Účinek jednotlivé dávky pentoxifylinu 400 mg orálně podaného v jedné retardované tabletě

Parametr	před podáním n = 50		po podání n = 50		p
	medián	kvartilový rozptyl	medián	kvartilový rozptyl	
Fibrinogen (g/l)	3,93	3,76–4,57	3,75	3,51–4,36	< 0,05
MDA (μmol/l)	3,21	2,94–3,62	3,23	2,91–3,75	n. s.
SOD (U/g Hb)	1249,3	1192–1286	1270,2	1211–1306	< 0,05
GSHPx (U/g Hb)	47,5	38,2–53,6	48,2	40,6–58,1	n. s.
GSH (mmol/l Ery)	1,66	1,41–1,95	1,67	1,38–1,91	n. s.
CAC (mmol/l)	1,31	1,11–1,72	1,42	1,24–1,89	< 0,05

MDA – malondialdehyd; SOD – superoxiddismutáza; GSHPx – glutathionperoxidáza; GSH – glutathion v ery; CAC – celková antioxidační kapacita

Wilcoxon. párový test, n. s. nesignifikanční

Cíle práce

- Objektivizace klinických parametrů po 8denní vazodilatační infuzní léčbě pentoxifylinem u nemocných se zhoršením kladikací.
- Posouzení efektu intravenózně podaného pentoxifylinu na laboratorní parametry u nemocných po 14denní wash-out periodě.
- Laboratorní účinek perorálně podaného pentoxifylinu při chronickém podávání.

Metodika

Vzhledem ke stanoveným cílům jsme si vybrali 150 pacientů s ICHDK sledovaných na Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň, které jsme rozdělili na 3 soubory.

Pro posouzení klinického efektu 8denní vazodilatační infuzní léčby pentoxifylinem jsme zvolili soubor 50 nemocných s ICHDK II. a III. stadia po provedené angioplastice tepen dolních končetin, kteří byli hospitalizováni pro zhoršení kladikačních bolestí. Nemocní před přijetím užívali dlouhodobě perorální léčbu

pentoxifylinem (minimálně 6 měsíců). Infuzní terapie pentoxifylinem v dávce 200 mg ve 250 ml fyziologického roztoku byla podávána 2x denně po dobu 8 dní. Pokud byl nemocný hospitalizován po dobu delší než 8 dní, byl i u těchto nemocných vyhodnocen stav 8. den hospitalizace. Během podávání infuze nemocní leželi v klidu na lůžku.

Efekt jednorázového intravenózního podání 200 mg pentoxifylinu jsme sledovali u dalšího souboru 50 nemocných s ICHDK II. a III. stadia, kteří byli přijati k plánovanému arteriografickému vyšetření tepen DK. Nemocným byla 14 dnů před přijetím vynechána vazodilatační léčba pentoxifylinem či naftidrofurylem. Náběry byly provedeny před a po podání 200 mg pentoxifylinu ve 250 ml fyziologického roztoku po dobu 2 hodin. Během aplikace byli nemocní v klidu na lůžku.

Vliv perorální léčby pentoxifylinem na laboratorní parametry jsme sledovali u 50 ambulantních pacientů s ICHDK II. a III. stadia minimálně 6 měsíců léčených preparátem pentoxifylin

(Agapurin retard®) v dávce 400 mg 2x denně. Laboratorní vyšetření bylo provedeno před a 2 hodiny po podání tablety. Během těchto 2 hodin nemocní setrvali v klidu v čekárně.

Funkční ukazatele

Funkční výkonnost pacientů byla testována na pohyblivém chodníku ERGOCOMP EC 560 firmy PPG HELIGE GmbH při rychlosti 2,5 km/hod a stoupání 7,5 %. Stanovili jsme kladikační interval v metrech, tj. maximální vzdálenost, kterou nemocný ušel bez bolestí dolních končetin nutících nemocného zastavit. Místní tlak na periferních arteriích dolních končetin byl měřen dopplerovským průtokovým detektorem „Dopplex“ firmy Huntleigh Diagnostics Ltd., kotníkový index kalkulován jako poměr hodnoty systolického tlaku na a. tibialis posterior ku hodnotě systolického tlaku na a. brachialis PHK. Vyšetření bylo prováděno vleže po 10 minutách klidu na zádech. Při vstupním vyšetření byl změřen kotníkový index na obou dolních končetinách. Při sledování efektu léčby jsme

zvolili více postiženou dolní končetinu s nižším kotníkovým indexem.

Statistika

Vzhledem k tomu, že sledované veličiny neměly normální rozložení, jsme používali ne-parametrické (pořadové) testy. Normalitu jsme testovali jednoduchým testem šikmost, špičatost. Pro posouzení závislosti jednotlivých veličin byla použita pořadová korelace (Spearman).

Výsledky

Infúzní terapie pentoxifylinem v denní dávce 400 mg po dobu 8 dní vedla ke statisticky významnému prodloužení klaudikačního intervalu ($p < 0.01$) a vzestupu kotníkového indexu ($p < 0.001$) (tabulka 2). Klaudikační interval byl objektivizován na pohyblivém chodníku dle standardního protokolu.

U nemocných před plánovaným angiografickým vyšetřením tepen DK pro zhoršení klaudikací jsme 14 dnů před hospitalizací vynechali vazodilatační léčbu. Po jednorázovém intravenózním podání došlo ke snížení průměrné hodnoty fibrinogenu ($p < 0.05$), zvýšila se aktivita superoxiddismutázy a glutathionperoxidázy ($p < 0.05$), což lze interpretovat jako projev možného snížení oxidačního stavu (tabulka 3).

U ambulantních pacientů chronicky léčených pentoxifylinem došlo po perorálním podání ke snížení fibrinogenu ($p < 0.05$) a zvýšení aktivity superoxiddismutázy ($p < 0.05$) a současně i celkové antioxidační aktivity (tabulka 4).

Diskuze

Pentoxifylin je dlouhodobě nejvíce používanou vazoaktivní látkou v léčbě nemocných s ICHDK. Jedná se o xantinnový derivát, který má řadu účinků. Kromě blokády cytokinů (TNF alfa) zlepšuje reologické vlastnosti tím, že snižuje řadou mechanismů viskozitu krve: je dokumentován efekt na snížení hladiny fibrinogenu, ovlivnění agregace erytrocytů se zvýšením jejich deformability o inhibiční vliv na agregaci trombocytů (19).

V naší studii jsme se pokusili objektivně posoudit efekt pentoxifylinu na funkční parametry nemocných s ICHDK, o kterých se vede diskuze, zda vůbec nastávají. 8denní infúzní léčba s pentoxifylinem vedla ke statisticky významnému prodloužení klaudikačního intervalu a nárůstu kotníkového indexu. Limitací práce je nižší počet nemocných a chybění kontroly s placebem. Sledování je založeno na porovnání klinického stavu před a po infúzní léčbě u jednotlivých pacientů.

V roce 1982 byla provedena první randomizovaná studie s pentoxifylinem u 128 nemoc-

ných s ICHDK, která vedla po 6 měsících k nesignifikačnímu 12 % prodloužení klaudikačního intervalu oproti placebu (20). Obdobná studie u 150 pacientů s ICHDK vedla také po 6 měsících k nesignifikačnímu prodloužení klaudikačního intervalu oproti placebu o 21 % (21). Studie u 689 nemocných s ICHDK nenalezla po 6 měsících rozdíl v klaudikační vzdálenosti u nemocných léčených placebem a pentoxifylinem (22).

Metaanalýza celkem 11 studií sledující nemocné s ICHDK zjistila průměrné prodloužení klaudikačního intervalu o 29 metrů u 308 pacientů léčených pentoxifylinem oproti 304 nemocným na placebo. Signifikační nález byl pouze při selekci nemocných s ICHDK II stadia a se vstupním klaudikačním intervalem 50–200 metrů (23). Výsledky klinických studií jsou rozporuplné, a proto byl dle Doporučení pro diagnostiku a léčbu ischemické choroby dolních končetin z r. 2009 zařazen mezi léky s nedostatečným efektem u nemocných s intermitentní klaudikací (2, 24). V současné době je zdravotní pojišťovnou hrazena perorální terapie pentoxifylinem v léčbě hojení bérkových venózních vředů při dávkování 1200 mg/den. V případě, že po 6 měsících léčby není dosaženo klinicky významného zlepšení, léčba není dále indikována.

Závěr

Nemocní s ICHDK se zhoršením klaudikačního intervalu profitovali z vazodilatační infúzní léčby pentoxifylinem podávané za hospitalizace. Podařilo se nám objektivizovat statisticky významné prodloužení klaudikačního intervalu a zvýšení kotníkového indexu.

Prokázali jsme pozitivní ovlivnění základních parametrů oxidačního stresu při infúzním i perorálním podávání pentoxifylinu. K nemocným s ICHDK je třeba zaujímat komplexní přístup se snahou o maximální ovlivnění všech rizikových faktorů a důrazem na význam intenzivní rehabilitace. Zapojení pacientů do sledování zvyšuje jejich motivaci a zlepšuje adherenci k léčbě.

Literatura

1. Musil D. Ischemická choroba dolních končetin. Interní Med. 2007; 4: 170–174.
2. Bulvas M. Doporučení pro diagnostiku a léčbu ischemické choroby dolních končetin. Cor Vasa 2009; 51(2): 145–163.
3. Karetová D, Staněk F. Angiologie pro praxi. Praha, Maxdorf, 2006.
4. Aronow WS, Ahn C. Frequency of new coronary events in older persons with peripheral arterial disease and serum low-density lipoprotein cholesterol ≥ 125 mg/dl treated with statins versus no lipid-lowering drug. Am J Cardiol 2002; 90: 789–791.
5. Adams MR, Kinlay S, Blake GJ, et al. Atherogenic lipids and endothelial dysfunction: mechanism in the genesis of ischemic syndromes. Ann Prev Med 2000; 51: 149–167.
6. Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO, et al. Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. Circulation 2006; 113: 2623.

7. Graham IM, Daly EL, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as risk factor for vascular disease. JAMA 1997; 277: 1775–1781.
8. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, et al. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. BMJ 1996; 313: 1440.
9. McGee SR, Boyko EJ. Physical examination and chronic lower extremity ischemia: A critical review. Arch Intern Med 1998; 158: 1357.
10. Gardner AW, Montgomery PS, Flinn WR, Katzel LI. The effect of exercise intensity on the response to exercise rehabilitation in patients with intermittent claudication. J Vasc Surg 2005; 42: 702.
11. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease. TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). J Vasc Surg 2000; 31: S1.
12. Coffman JD. Drug therapy: Vasodilator drugs in peripheral vascular disease. N Engl J Med 1979; 300: 713.
13. Clagett GP, Sobel M, Jackson MR, et al. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic Therapy. Chest 2004; 126: 609.
14. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee Lancet. 1996; 348(9038): 1329–1339.
15. Girolami B, Bernardi E, Prins MH, et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: A meta-analysis. Arch Intern Med 1999; 159: 337.
16. Aronow WS, Batak D, Woodworth S, Ahn C. Effect of simvastatin versus placebo on treadmill exercise time until onset of intermittent claudication in older patients with peripheral arterial disease at six months and a one year after treatment. Am J Cardiol 2003; 92: 711.
17. Mohler ER 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. Circulation. 2003; 108(12): 1481–1486. Epub 2003 Sep 2.
18. Pedersen TR, Kjeldsen S, Pyörälä K, et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Study (4S). Am J Cardiol 1998; 81: 333–336.
19. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease. Circulation 2006; 113: 463.
20. Porter JM, Cutler BS, Lee BY, et al. Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients. Am Heart J 1982; 104: 66–72.
21. Lindgarde F, Jørgensen R, Björkman H, et al. Conservative drug treatment in patients with moderately severe chronic occlusive peripheral arterial disease. Circulation 1989; 80: 1549–1556.
22. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. Am J Med 2000; 109: 523–530.
23. Hood SC, Moher D, Barber GG. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. CMAJ 1996; 155: 1053.
24. Indráková J, Kalinová L. Farmakologická léčba ischemické choroby dolních končetin. Klin Farmakol Farm 2009; 23(2): 71–75.

Článek přijat redakcí: 3. 3. 2014

Článek přijat k publikaci: 20. 5. 2014

MUDr. David Suchý, Ph.D.

Oddělení klinické farmakologie

Fakultní nemocnice Plzeň

tř. dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

suchy@fnplzen.cz