

Stanowisko polskich ekspertów dotyczące leczenia zachowawczego u pacjentów z chorobą tętnic kończyn dolnych

Szanowni Czytelnicy,

Choroba tętnic obwodowych (PAD, *peripheral artery disease*) to częsta, choć niestety słabo rozpoznawana i nierzadko bardzo późno diagnozowana choroba. Prowadzi niestety nie tylko do często znanych powikłań, takich jak chromanie przestankowe, krytyczne niedokrwienie kończyn i amputacja, ale również do zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV, *cardiocascular*). Ryzyko zgonu z przyczyn CV jest nawet 11 razy większe u chorego z objawową formą PAD niż u pacjenta bez tej choroby. Tym bardziej zatrważające jest ryzyko zawału, udaru lub zgonu z powodów CV u pacjenta z PAD – niewiele mniejsze niż w przypadku choroby wieńcowej (CAD, *coronary artery disease*), na poziomie prawie 4% w ciągu roku. U tych pacjentów ryzyko zgonu w ciągu 5 lat szacuje się na poziomie 10–15%, głównie z przyczyn CV. U pacjentów z krytycznym niedokrwieniem kończyn ryzyko zgonu z powodów CV w ciągu jednego roku kształtuje się natomiast na poziomie 25%, a amputacji aż 30%.

Szacuje się, że na świecie żyje ponad 120 milionów osób z PAD. Częstość jej występowania jest na poziomie 3–10%, a u osób powyżej 70. roku życia na poziomie 14–29%. Co roku w Polsce dochodzi do około 40 000 hospitalizacji z powodu PAD kończyn dolnych i niestety do ponad 9000 amputacji związanych z tą chorobą. Choć metody diagnozy PAD (np. wskaźnik kostka–ramię [ABI, *ankle-brachial index*]) są proste i nieinwazyjne, niestety bardzo rzadko wykorzystuje się je w praktyce klinicznej, podobnie jak optymalne leczenie zachowawcze w formie zaprzestania palenia, modyfikacji czynników ryzyka sercowo-naczyniowych i nadzorowanego treningu.

Choroba tętnic obwodowych jest zdecydowanie problemem nie tylko dla chirurgów naczyniowych, ale również dla wielu środowisk lekarskich w tym angiologów, internistów, kardiologów, diabetologów czy kardiologów. Często czas między wizytami oraz brak dostępu do programów pacjenckich i refundowanych leków powodują, że pacjenci z PAD trafiają do lekarza w bardzo poważnym stanie. Pomimo Wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących rozpoznawania i leczenia chorób tętnic obwodowych z 2017 roku, przygotowanych we współpracy z Europejskim Towarzystwem Chirurgii Naczyniowej (ESVS, *European Society for Vascular Surgery*), nie wszyscy mają dostęp do najnowszej wiedzy w diagnostyce i leczeniu PAD. Niestety wytyczne te, choć opublikowane niedawno, nie włączyły również niektórych najnowszych badań, w tym możliwie przełomowego badania *Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies* (COMPASS), które ma szansę zmienić paradygmat leczenia pacjentów z PAD.

Trzeba zatem pamiętać, że pacjenci z PAD to trudna grupa chorych, która potrzebuje nowych metod leczenia oraz optymalizacji już istniejących, aby znacząco poprawić ich diagnostykę, leczenie i prognozę.

prof. dr hab. n. med. Arkadiusz Jawień
Prezes Polskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej

prof. dr hab. n. med. Tomasz Zubilewicz
Redaktor Naczelny „Acta Angiologica”

Przedrukowano za zgodą z: Acta Angiologica 2019; 25 (2): 77–114

Artykuł jest tłumaczeniem pracy z: Krasinski K, Gaciong ZA, Szymanski FM, Kowalewski R, Urbanek T. The position of Polish experts on conservative management in patients with artery diseases of lower limbs. Acta Angiol 2019; 25 (2): 41–76, doi: 10.5603/AA.2019.0007

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Krasieński, Klinika Chirurgii Naczyniowej, Wewnętrznej, Angiologii i Flebologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, e-mail: zbigniew.krasinski@gmail.com

Autorzy:

Zbigniew Krasiński¹, Zbigniew A. Gaciong², Filip M. Szymański³,
Radosław Kowalewski⁴, Tomasz Urbanek⁵

¹Klinika Chirurgii Naczyniowej, Wewnętrzznacyniowej, Angiologii i Flebologii, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Naczyniowych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴Oddział Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Onkologicznej, Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie

⁵Klinika Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Naczyń, Angiologii i Flebologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Wykaz skrótów

ABI (*ankle-brachial index*) – wskaźnik kostka–ramię
ACC (*American College of Cardiology*) – Amerykańskie Kolegium Kardiologii
ACE (*angiotensin converting enzyme*) – enzym konwertujący angiotensynę
ACEI (*angiotensin-converting-enzyme inhibitors*) – inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę
ADP (*adenosine diphosphate*) – adenozylo-5'-difosforan
AH (*arterial hypertension*) – nadciśnienie tętnicze
AHA (*American Heart Association*) – Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne
Angio-MR (*magnetic resonance angiography*) – angiografia metodą rezonansu magnetycznego
ARB (*angiotensin receptor blockers*) – antagonist receptoru angiotensynowego
ASA (*acetylosalicylic acid*) – kwas acetylosalicylowy
CAD (*coronary artery disease*) – choroba wieńcowa
CLTI (*chronic limb-threatening ischemia*) – przewlekłe niedokrwienie grożące utratą kończyny
CV (*cardiovascular system*) – układ sercowo-naczyniowy
DAPT (*dual antiplatelet therapy*) – podwójne leczenie przeciwplateletkowe
DOAC (*direct oral anticoagulant*) – doustne leki przeciwzakrzepowe
EBM (*evidence-based medicine*) – medycyna oparta na dowodach naukowych
ESC (*European Society of Cardiology*) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
ESVS (*European Society for Vascular Surgery*) – Europejskie Towarzystwo Chirurgii Naczyniowej
FDA (*Federal Drug Administration*) – Agencja Żywności i Leków
GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) – glukagonopodobny peptyd-1
GPS (*good practice statement*) – uzgodniona opinia zespołu ekspertów
HDL-C (*high-density lipoprotein cholesterol*) – cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości

HIV (*human immunodeficiency virus*) – ludzki wirus niedoboru odporności
INR (*international normalized ratio*) – międzynarodowy współczynnik znormalizowany
LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości
LEAD (*lower extremity artery disease*) – choroba tętnic kończyn dolnych
MACE (*major adverse cardiac events*) – poważne, niekorzystne incydenty sercowo-naczyniowe
MWD (*maximum walking distance*) – maksymalny dystans chodu
NNT (*number needed to treat*) – liczba osób, które trzeba leczyć, aby wystąpił pożądany efekt u jednej
NOAC (*novel oral anticoagulants other than vitamin K antagonists*) – nowe doustne leki przeciwzakrzepowe nienależące do grupy antagonistów witaminy K
OAC (*oral anticoagulants*) – doustny lek przeciwzakrzepowy
PAD (*peripheral artery disease*) – choroba tętnic obwodowych
PAR-1 (*proteinase-activated receptor-1*) – receptor aktywowany proteinazą 1
PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) – konwertaza proproteinowa typu 9 z rodziny subtilizyny/
/kexyny
PFWD (*pain-free walking distance*) – dystans chodu bez bólu
PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
SAPT (*single antiplatelet therapy*) – pojedyncze leczenie przeciwplateletkowe
SGLT-2 (*sodium/glucose cotransporter 2*) – transporter sodowo-glukozowy 2
TBI (*toe brachial index*) – wskaźnik paluch–ramię
TcPO₂ (*transcutaneous oxygen pressure*) – ciśnienie parcjalne tlenu
TIA (*transient ischemic attack of the central nervous system*) – incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego
VKA (*vitamin K antagonist*) – antagonist witaminy K

1. Wprowadzenie

Pierwsze dekady XXI wieku to okres znacznego postępu w diagnostyce i leczeniu chorób tętnic obwodowych (PAD, *peripheral arterial diseases*). Wprowadzenie nowoczesnych technik leczenia wewnątrznaczyniowego, nowych leków przeciwkrzepliwych i kolejnych generacji statyn zaowocowało pojawieniem się wielu nowych publikacji naukowych, które pozwoliły obiektywniej ocenić wyniki stosowania różnych metod leczenia. Biorąc pod uwagę nowe dane, a także duże ryzyko chorób układu krążenia w populacji polskiej, konieczne wydaje się opracowanie polskich wytycznych dotyczących leczenia zachowawczego choroby tętnic kończyn dolnych (LEAD, *lower extremity artery disease*) ze szczególnym naciskiem na farmakoterapię u pacjentów z chromaniem przestankowym. Powinny one uwzględniać wyniki najnowszych badań i międzynarodowe wytyczne dotyczące postępowania w LEAD. Celem niniejszej publikacji jest usystematyzowanie dostępnej wiedzy w przystępny sposób, aby mogła ona być lepiej wykorzystywana przez wszystkich zajmujących się leczeniem PAD. Grupa Robocza postanowiła ograniczyć zakres tematyki niniejszego opracowania do zmian w tętnicach kończyn dolnych wtórnych do miażdżycy oraz ich leczenia zachowawczego, z pominięciem problemu PAD w innych obszarach układu naczyniowego, a także wskazań do leczenia rewaskularyzacyjnego i metod rewaskularyzacji u pacjentów z LEAD.

Autorzy stanęli wobec problemu wyboru systemu klasyfikacji siły zaleceń oraz uzasadniających je dowodów z badań naukowych, zwłaszcza że w dotychczasowym piśmiennictwie, w tym również w głównych międzynarodowych wytycznych dotyczących postępowania u pacjentów z LEAD, stosowano różne zasady. Po analizie publikacji z ostatnich 10 lat dotyczących przedmiotu opracowania przyjęto schemat stosowany w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Schemat ten oparty jest na 4 klasach zaleceń wyrażających siłę rekomendacji (I, IIa, IIb, III) oraz 3 poziomach wiarygodności danych, na których oparte są te zalecenia (A, B, C). Obie te informacje powinny być podawane razem przy rekomenowaniu konkretnego zalecenia.

Należy podkreślić, że zaproponowane niżej stanowisko, a także siła poszczególnych rekomendacji nie mają charakteru regulacji prawnej, a więc autorzy nie mogą ponosić z tego tytułu odpowiedzialności prawnej. Niniejsze wytyczne odzwierciedlają obecny stan wiedzy zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach z badań naukowych (EBM, *evidence based medicine*) i mają służyć pomocą w ujednoczeniu opieki medycznej nad chorymi z LEAD w Polsce, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z chromaniem przestankowym. Wiele miejsca poświęcono złożonym problemom związanym z leczeniem przeciwkrzepliwym u pacjentów z LEAD, u których często występują choroby współistniejące wpływające na wska-

zania do stosowania tych leków (np. choroba wieńcowa lub migotanie przedsionków).

1.1. Cel

Celem niniejszej publikacji dotyczącej leczenia zachowawczego LEAD na podłożu miażdżycy jest usystematyzowanie dostępnej wiedzy i umożliwienie prawidłowego leczenia LEAD zgodnego z EBM. Zadanie opracowywania stanowiska przez Grupę Roboczą obejmuje nie tylko scalenie wiedzy z najnowszych badań naukowych, ale również opracowanie narzędzi edukacyjnych oraz programów wdrażania zaleceń, w tym skróconych wersji kieszonkowych, podsumowujących zestawów przezroczy, broszur z głównymi przesłaniami, kart podsumowujących dla niespecjalistów, a także wersji elektronicznych do użytku za pomocą urządzeń cyfrowych (smartfonów itd.). Te wersje będą w odniesieniu do dokumentu źródłowego skrócone i w związku z tym w razie potrzeby zawsze należy się odnosić do pełnego tekstu wytycznych.

1.2. Grupa chorych, których dotyczy stanowisko

Opracowane stanowisko dotyczy dorosłych pacjentów z LEAD na podłożu miażdżycy.

1.3. Odbiorcy stanowiska

Odbiorcami stanowiska są lekarze wszystkich specjalności opiekujących się wyżej wymienionymi pacjentami z LEAD, na poziomie zarówno podstawowej, jak i specjalistycznej opieki zdrowotnej.

1.4. Typy interwencji uwzględnionych w stanowisku

Zalecenia zawarte w stanowisku obejmują badania diagnostyczne wykorzystywane do rozpoznawania i oceny miażdżycowej LEAD, a także farmakoterapię i metody niefarmakologiczne stosowane w jej leczeniu (z wyłączeniem leczenia interwencyjnego).

1.5. Wskazówki dotyczące korzystania ze stanowiska

Przedstawionego stanowiska nie należy traktować jako ustanowionego prawnie standardu opieki nad wszystkimi pacjentami, gdyż opracowany dokument zawiera jedynie wskazówki określające sposób postępowania, a zawarte w nim zalecenia powinny pomagać lekarzom w podejmowaniu optymalnych decyzji w codziennej praktyce klinicznej. Właściwa opieka nad konkretnym pacjentem będzie zawsze zależała od występujących u niego indywidualnych uwarunkowań, dostępnych i możliwych do zastosowania sposobów leczenia oraz wielu innych czynników, a decyzje dotyczące wdrażanego postępowania powinien każdorazowo podejmować lekarz prowadzący lub zespół lekarzy po konsultacji z pacjentem

Tabela 1A. Klasy zaleceń

I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechnie akceptowana opinia, że określone postępowanie diagnostyczne lub lecznicze jest korzystne, przydatne i skuteczne Zaleca się...
Ila	Dowody z badań naukowych i/lub opinie przemawiają za przydatnością lub skutecznością określonego postępowania diagnostycznego lub leczniczego Należy rozważyć...
IIb	Przydatność lub skuteczność określonego postępowania diagnostycznego lub leczniczego jest słabiej potwierdzona przez dowody z badań naukowych i/lub opinie Można rozważyć...
III	Dowody z badań naukowych i/lub powszechnie akceptowana opinia, że określone postępowanie diagnostyczne lub lecznicze nie jest przydatne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe Nie zaleca się...

Tabela 1B. Poziomy wiarygodności danych

A	Dane pochodzące z wielu prób klinicznych z randomizacją lub metaanaliz
B	Dane pochodzące z jednej próby klinicznej z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji
C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów

lub w razie potrzeby z jego opiekunem. Autorzy wytycznych zachęcają do propagowania i wdrażania niniejszych zaleceń w opiece nad dorosłymi pacjentami z LEAD.

2. Metodologia

2.1. Skład Grupy Roboczej

Stanowisko zostało opracowane przez polskich ekspertów/specjalistów w dziedzinach angiologii, hipertensjologii, chirurgii naczyniowej, chorób wewnętrznych oraz kardiologii. W skład Grupy Roboczej weszli prof. dr hab. n. med. Zbigniew Krasieński (przewodniczący Grupy), prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong, prof. dr hab. n. med. Tomasz Urbanek, dr hab. n. med. Filip Szymański i dr hab. n. med. Radosław Kowalewski.

2.2. Opis procesu tworzenia stanowiska i uwzględnionych dokumentów

Formułując propozycje zaleceń, eksperci uwzględnili wytyczne ESC z 2017 roku dotyczące rozpoznawania i leczenia PAD, opracowane we współpracy z Europejskim Towarzystwem Chirurgii Naczyniowej [1], wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA, *American Heart Association*) i Amerykańskiego Kolegium Kardiologii (ACC, *American College of Cardiology*) z 2016 roku dotyczące postępowania u pacjentów z LEAD [2], wytyczne Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej (*Society for Vascular Surgery*) z 2015 roku dotyczące leczenia bezobjawowej LEAD i chromania przestankowego [3], a także inne badania naukowe

i publikacje ostatnich lat, zwłaszcza te ogłoszone już po opublikowaniu wyżej wymienionych wytycznych.

Formułując zalecenia zawarte w polskim stanowisku, eksperci dokonali analizy źródłowych zaleceń pod kątem możliwości ich zastosowania w warunkach krajowych. Opracowane propozycje brzmienia zaleceń zostały szczegółowo przedyskutowane podczas spotkań roboczych. Kwestie sporne rozstrzygano na drodze dyskusji prowadzącej do porozumienia. Wstępnie uzgodnioną wersję polskiego stanowiska przekazano do konsultacji zewnętrznych oraz do recenzji. Uwagi uzasadnione merytorycznie zostały rozpatrzone przez Grupę Roboczą. Wszyscy eksperci wchodzący w skład Grupy Roboczej zaakceptowali ostateczną wersję dokumentu.

2.3. Klasyfikacja siły zaleceń i jakości dowodów

W niniejszym dokumencie przyjęto system klasyfikowania siły zaleceń i poziomów wiarygodności danych zaproponowany przez ESC (tabele 1A i 1B). Jakość dowodów jest oceniana jako wysoka (A), umiarkowana (B) lub niska (C). Siła zalecenia jest klasyfikowana na podstawie stopnia przekonania autorów, że dane postępowanie jest uzasadnione i przyniesie więcej korzyści niż szkód. Zaleceniami silnymi są zalecenia klasy I („zaleca się”) i III („nie zaleca się”), natomiast zaleceniami warunkowymi/słabymi są zalecenia klasy IIa („należy rozważyć”) i IIb („można rozważyć”). W przypadku braku istniejących zaleceń związanego między innymi z wynikami najnowszych badań Grupa Robocza dążyła do sformułowania uzgodnionej opinii zespołu ekspertów (GPS, *good practice statement*).

3. Epidemiologia, ocena kliniczna i diagnostyka

3.1. Rozpowszechnienie i przyczyny przewlekłego niedokrwienia kończyn

Choroba tętnic kończyn dolnych (LEAD) to jedna z najczęstszych chorób tętnic obwodowych, której rozpowszechnienie zwiększa się z wiekiem obserwowanej populacji. Na podstawie badań epidemiologicznych częstość występowania przewlekłego niedokrwienia kończyn ocenia się na 3–10%, a w populacji pacjentów powyżej 70. roku życia dotyczy 15–20%, częściej mężczyzn [4]. Początkowo przebieg choroby jest bezobjawowy. W badaniach opartych na wykorzystaniu wskaźnika kostka–ramię (ABI, *ankle-brachial index*), który umożliwia obiektywizację rozpoznania, proporcja chorych objawowych do ogólnej liczby potwierdzonych przypadków choroby wynosi od 1:3 do 1:5 [1, 4–6]. Częstość występowania krytycznego niedokrwienia kończyn wynosi 200–1000 nowych przypadków na milion populacji i jest istotnie większa w populacji chorych na cukrzycę [1, 4, 5]. Wśród najczęstszych czynników wpływających na występowanie LEAD wymienia się wiek, palenie papierosów, hiperlipidemię, współistnienie cukrzycy lub upośledzonej tolerancji glukozy oraz nadciśnienie tętnicze [1, 4, 5]. Znaczenie dla rozwoju przewlekłego niedokrwienia mają również takie czynniki, jak płeć, rasa, zmiany naczyniowe w przebiegu niewydolności nerek, a także stężenie białka C-reaktywnego, hiperfibrinogenemia i hiperhomocysteinemia [1]. Rozważana jest również rola czynników genetycznych, choć zarówno ich identyfikacja, jak i wpływ są wciąż przedmiotem badań [1, 5].

Zmianom będącym przyczyną przewlekłego niedokrwienia kończyn towarzyszą często zmiany miażdżycowe w innych obszarach układu naczyniowego, co wiąże się ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego, w szczególności ryzyka zawału serca i udaru niedokrwiennego [5]. U chorych z miażdżycową LEAD ryzyko zgonu z powodu choroby wieńcowej jest zwiększone 4-krotnie, a częstość występowania incydentów niedokrwienia mózgu wzrasta 2 do 3 razy [7–10]. Przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych wiąże się w większości przypadków z obecnością zmian miażdżycowych w układzie tętniczym (95–98% przypadków), chociaż za wystąpienie objawowego przewlekłego niedokrwienia kończyn odpowiedzialne mogą być też inne schorzenia lub stany kliniczne [1, 4]. Można wśród nich wymienić zapalne choroby naczyń, przebyty zator tętniczy, zwężenie lub niedrożność naczyń w przebiegu zmian uciskowych lub doznanych obrażeń i ich następstw, wykrzepnięcie tętniaka tętnicy podkolanowej, powikłania wstrzyknięć dotętnicznych czy też rzadziej występujące guzy układu naczyniowego [1, 4]. Istotnym czynnikiem wpływającym na rozwój zmian miażdżycowych jest obecność cukrzycy. Zmiany w przebiegu tej choroby współistnieją zwykle z procesem powstawania

zmian miażdżycowych i prowadzą do zwiększenia sztywności ściany naczyniowej poprzez nie tylko jej pogrubienie, ale i obecność wewnątrznaczyniowych zwapnień [4, 5]. Szczególne znaczenie kliniczne pod względem zarówno symptomatologii, jak i możliwości leczenia ma często występujące u chorych na cukrzycę zajęcie tętnic goleni, które predysponuje do wystąpienia krytycznego niedokrwienia u chorych z tej grupy [1, 4].

3.2. Symptomatologia i klasyfikacja przewlekłego niedokrwienia kończyn

U większości pacjentów nie występują objawy kliniczne, a chorobę można wykryć, stwierdzając obniżenie wartości ABI (< 0,90) lub braku tętna na tętnicach kończyn dolnych. W najnowszych wytycznych ESC zwrócono uwagę na podgrupę pacjentów z „zamaskowaną” – ukrytą postacią LEAD. Są to pacjenci, u których może występować ciężka choroba bez podawanych przez pacjenta dolegliwości, co wynika z niemożności pokonania na tyle dużego dystansu, aby wystąpiły objawy LEAD (np. z powodu niesprawności wynikającej z innych chorób, takich jak niewydolność serca) oraz/lub zmniejszenia wrażliwości na ból (np. u pacjentów z neuropatią cukrzycową) [1]. Są to zwykle starsi pacjenci, u których często występuje neuropatia oraz choroby współistniejące. Podgrupa z zamaskowaną LEAD jest narażona na duże ryzyko incydentów w obrębie kończyn, co tłumaczy, dlaczego u niektórych pacjentów obserwuje się szybkie przejście od stadium bezobjawowego do ciężkiej LEAD.

Do najczęstszych objawów LEAD należy chromanie przestankowe, którego umiejscowienie może dotyczyć różnych okolic kończyny w zależności od poziomu niedrożności/zwężenia naczyń. Najczęstszym umiejscowieniem jednopozymowych zwężeń w kończynach dolnych jest tętnica udowa, jednak wraz z postępem choroby obserwuje się rozwój wielopozymowych zmian miażdżycowych. Klinicznie można wyróżnić obecność niedrożności i/lub zwężeń w odcinku aortalno-biodrowym, udowo-podkolanowym oraz zmiany obwodowe obejmujące podudzie i stopę [5]. Często zmiany są wielopozymowe lub umiejscowione również w innych obszarach układu naczyniowego. Niedrożność tętnicy udowej powoduje dolegliwości w postaci chromania przestankowego dotyczącego zwykle mięśni goleni. Niedrożność naczyń w odcinku aortalno-biodrowym może powodować chromanie pośladkowe – ten rodzaj dolegliwości towarzyszy zwykle niedrożności tętnicy biodrowej wewnętrznej. Brak napływu lub niedrożność naczyń biodrowych i/lub naczyń miednicy może również odpowiadać za zaburzenia wzrodu u mężczyzn. W przypadku niedrożności naczyń goleni i braku odpowiedniego napływu krwi do stopy poza bólem goleni obserwuje się częściej dolegliwości w obrębie stopy [5, 11].

Stopień nasilenia objawów LEAD zależy od wielu czynników związanych zarówno z umiejscowieniem i rozległością zmian miażdżycowych, jak i stopniem wykształcenia

krążenia obocznego [1, 4]. W przypadku przewlekłego rozwoju choroby poza chromaniem przestankowym można odnotować wiele nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym, takich jak zaniki mięśniowe, słabe wypełnienie żył powierzchownych, zaniki owłosienia, osłabioną grę włóściwkową oraz błądność skóry kończyny. W przypadku narastania objawów niedokrwienia może dojść do powstania zmian martwiczych lub owrzodzeń. Zmiany martwicze (suche bądź rozplywne) dotyczą na początkowym etapie najbardziej dystalnych części kończyn (palce, przodostopie, okolica guza piętowego), a także miejsc narażonych na lokalne przewlekłe uszkodzenia (powodowane np. uciskiem), takich jak palce, pięta oraz okolica głowy I i V kości śródstopia. Postęp zmian miażdżycowych i pogłębiające się niedokrwienie mogą doprowadzić do wystąpienia krytycznego niedokrwienia kończyny, co pogarsza dalsze rokowanie. U chorych ze stabilnym chromaniem przestankowym ryzyko amputacji w ciągu 5 lat obserwacji jest stosunkowo niewielkie, przy prawidłowym leczeniu wynosi około 2–3% w ciągu 5 lat, zaś w 5–10% przypadków wystąpi krytyczne niedokrwienie kończyny [4]. Ryzyko nasilenia objawów chromania przestankowego w ciągu kolejnych 5 lat trwania choroby ocenia się na 10–20%, przy czym jest ono największe w pierwszym roku po rozpoznaniu (6–9%), natomiast jest mniejsze w kolejnych latach (2–3%/rok) [12]. W diagnostyce różnicowej chromania przestankowego należy uwzględnić inne potencjalne przyczyny chromania, wśród nich chromanie związane z chorobami neurologicznymi (np. ucisk korzeni nerwowych lub rdzenia kręgowego), chromanie pochodzenia żylnego (niedrożność, np. w proksymalnym odcinku układu żylnego), przewlekły zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, jak również inne stany kliniczne będące przyczyną dolegliwości bólowych kończyn dolnych [4]. Warunkiem rozpoznania krytycznego niedokrwienia kończyny jest stwierdzenie stałego bólu trwającego od 2 tygodni lub cech martwicy (III i IV stopień zaawansowania niedokrwienia w klasyfikacji Fontaine'a). Stały ból w przebiegu niedokrwienia występuje najczęściej w przypadku wartości ciśnienia na wysokości kostki poniżej 50 mm Hg lub ciśnienia na paluchu poniżej 30 mm Hg. Wartość przezskórny pomiaru ciśnienia parcjalnego tlenu (tcPO₂) uznawana za krytyczną wynosi poniżej 30 mm Hg [4]. Proponowane i praktycznie stosowane klasyfikacje niedokrwienia kończyn dolnych według Fontaine'a i Rutherforda przedstawiono w tabelach 2A i 2B.

3.3. Diagnostyka przewlekłego niedokrwienia kończyn – ocena kliniczna i badania dodatkowe

Podstawą rozpoznania przewlekłego niedokrwienia kończyn jest badanie przedmiotowe, w tym zwłaszcza badanie tętna na kończynach. Ze względu na możliwość braku tętna u niektórych osób niezwiązanego z LEAD, a także subiektywny charakter dolegliwości w algorytmie

Tabela 2A. Klasyfikacja przewlekłego niedokrwienia kończyn według Fontaine'a

Stopień	Objawy kliniczne
I	Bez objawów
Ila	Chromanie przestankowe o niewielkim nasileniu – dystans chromania powyżej 200 m
II b	Umiarkowane lub ciężkie chromanie – dystans chromania poniżej 200 m
III	Niedokrwienno ból spoczynkowy
IV	Owrzodzenie lub zgorzel

Tabela 2B. Klasyfikacja przewlekłego niedokrwienia kończyn według Rutherforda

Kategoria	Objawy kliniczne
0	Bez objawów
1	Niewielkie chromanie
2	Umiarkowane chromanie
3	Ciężkie chromanie
4	Niedokrwienno ból spoczynkowy
5	Niewielkie uszkodzenie tkanek
6	Duże uszkodzenie tkanek

postępowania diagnostycznego konieczne jest również uwzględnienie badań dodatkowych [1, 4, 5].

Oprócz oceny bólu i chromania przestankowego istotnym elementem badania podmiotowego są wywiady w kierunku innych miażdżycowych chorób układu krążenia, w tym choroby wieńcowej, udaru lub przemijającego niedokrwienia mózgu i przewlekłego niedokrwienia jelit, a także innych problemów dotyczących układu krążenia, takich jak nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków) i niewydolność serca. Istotne znaczenie ma również ocena chorób współistniejących, otyłości, jak również nawyków pacjenta (aktywność ruchowa, palenie papierosów, dieta z dużym spożyciem tłuszczów lub węglowodanów) [1]. Konieczna jest ocena czynników ryzyka sercowo-naczyniowego rozpoznawanych głównie na podstawie badań laboratoryjnych, takich jak zaburzenia lipidowe, cukrzyca czy niewydolność nerek, które wpływają na progresję zmian niedokrwienno [1]. W badaniu przedmiotowym poza oceną stanu miejscowego obowiązuje badanie tętna na kończynach dolnych w miejscach typowych (tętnica udowa, podkolanowa, grzbietowa stopy i piszczelowa tylna).

W celu obiektywizacji stopnia niedokrwienia poza oceną kliniczną proponowane są badania dodatkowe. Za najbardziej podstawową metodę uważa się pomiar ABI [1, 4]. Zmniejszenie wartości ABI koreluje ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego [1, 4, 13–16]. Za wartość pozwalającą rozpoznać przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych

przyjmuje się $ABI \leq 0,9$ (wartości graniczne 0,9–1,0; wartości prawidłowe 1–1,4). W przypadku uzyskania różnych wartości podczas pomiarów na tętnicy grzbietowej stopy i piszczelowej tylnej tej samej kończyny do oceny w kierunku LEAD wykorzystuje się większą z tych wartości [4]. U chorych ze zmianami prowadzącymi do wzrostu sztywności ścian tętnic, w przebiegu cukrzycy, można zaobserwować wzrost ABI powyżej 1,4 i parametr ten nie może być wtedy wykorzystywany do oceny nasilenia niedokrwienia [1, 4, 5]. U chorych na cukrzycę i możliwym wzrostem sztywności ścian tętnic голени parametrem, który pozwala na bardziej adekwatną ocenę ukrwienia kończyny, jest wskaźnik paluch–ramię (TBI, *toe-brachial index*). Pomiaru dokonuje się poprzez umieszczenie mankieta na paluchu, a odczyt wartości ciśnienia jest możliwy dzięki zastosowaniu głowicy dopplerowskiej fali ciągłej lub przetwornika pletyzmograficznego. Za nieprawidłowe uważa się wartości TBI poniżej 0,7 [17]. U pacjentów z chromaniem przestankowym w celu zobiektywizowania dystansu pokonywanego bez bólu można wykonać próbę chodzenia na bieżni. Proponuje się, aby próbę tę wykonywać w wystandaryzowany sposób, z nachyleniem bieżni pod kątem 12 stopni oraz prędkością przesuwu 3,2 km/godz. [1, 4, 5]. Pomiar $TcPO_2$ może mieć zastosowanie w ocenie zarówno występowania krytycznego niedokrwienia, jak i możliwości gojenia się ran na podłożu niedokrwienym. Inne metody, służące do oceny naczyń mikrokrążenia, w tym laserowa przepływometria dopplerowska (*laser Doppler flowmetry*) i kapilaroskopia, wykorzystywane są znacznie rzadziej, głównie w celach naukowych.

Kolejną grupą badań dodatkowych wykonywanych u chorych z LEAD są badania obrazowe. W większości przypadków uzasadniona jest badanie USG duplex Doppler (*duplex Doppler ultrasound*), pozwalająca określić umiejscowienie i stopień zwężenia/niedrożności. W przypadku kwalifikacji do leczenia zabiegowego konieczna jest bardziej zobiektywizowana i pełniejsza ocena tętnic kończyn, w tym często także aorty i naczyń biodrowych. Badaniem pierwszego wyboru jest angiotomografia tomografii komputerowej, która w związku z koniecznością podania środka kontrastowego może stwarzać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w szczególności u pacjentów z już obecną dysfunkcją nerek. Alternatywną metodą jest angiografia metodą rezonansu magnetycznego (angio-MR). Badanie to jest jednak wciąż mniej dostępne, wymaga znacznie dłuższego czasu rejestracji obrazów i także wiąże się z ryzykiem powikłań związanych z podaniem środka kontrastowego [1, 4]. Angio-MR można wykonać bez podania środka kontrastowego, ale wiąże się to z gorszą wizualizacją zmian i większą liczbą artefaktów. Trudności diagnostyczne sprawia ocena małych naczyń, w tym obiektywna ocena naczyń голени i stopy, zwłaszcza w przypadku obecności zwapnień ścian naczyń, np. u chorych na cukrzycę. Metodą referencyjną, która najlepiej obrazuje naczynia голени i stopy (szczególnie

w grupie pacjentów ze zmianami obwodowymi w przebiegu cukrzycy), pozostaje klasyczna angiografia [1, 4].

Wykonanie angiografii po nakłuciu tętnicy jest obecnie uzasadnione przede wszystkim w sytuacjach, gdy jednocześnie ma być przeprowadzony zabieg terapeutyczny (rewaskularyzacyjny). Wyjątkiem jest wyżej wspomniana diagnostyka naczyń голени i stopy u chorych na cukrzycę i zmianami obwodowymi, ponieważ inwazyjna angiografia pozwala na obrazowanie tego segmentu naczyniowego w znacznie skuteczniejszy sposób niż inne metody obrazowe.

Zalecenia dotyczące badania podmiotowego, badanie przedmiotowe i badań diagnostycznych u pacjentów z miażdżycową LEAD przedstawiono w tabeli 3.

4. Ogólne zasady postępowania i leczenie wysiłkiem fizycznym

Postępowanie u pacjentów z LEAD obejmuje dwa główne elementy: leczenie w celu redukcji globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz leczenie ukierunkowane na objawy i ryzyko związane ze umiejscowieniem zmian w tętnicach kończyn dolnych, mające na celu zmniejszenie objawów ze strony kończyny i/lub uratowanie kończyny. Zalecane postępowanie w celu redukcji globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, obejmujące metody nefarmakologiczne oraz farmakoterapię, jest takie samo u wszystkich pacjentów z PAD, niezależnie od tego, w którym obszarze układu naczyniowego występują objawy wynikające z obecności zmian miażdżycowych. Leczenie ukierunkowane na miejscowe zmiany w tętnicach kończyn dolnych jest typowe dla LEAD.

Metody nefarmakologiczne — zgodnie z wytycznymi ESC z 2017 roku [1] dotyczącymi postępowania u pacjentów z PAD u wszystkich chorych w tej grupie zaleca się:

- 1) zaprzestanie palenia tytoniu (zalecenie klasy I B);
- 2) przestrzeganie zdrowej diety oraz podejmowanie aktywności fizycznej (zalecenie klasy I C).

Niefarmakologiczne strategie prewencji mogą też wywierać korzystny wpływ na występowanie incydentów w obrębie kończyn. Największe korzyści pod względem zarówno poprawy objawowej, jak i zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego przynosi łączenie zalecanych metod, na przykład samo zaprzestanie palenia tytoniu wywiera niewielki wpływ na dystans chodu, natomiast najbardziej zauważalną poprawę dystansu chodu przynosi ono w połączeniu z treningiem wysiłkowym. Z kolei kontynuacja palenia tytoniu pogarsza historię naturalną LEAD u pacjentów z chromaniem przestankowym i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem amputacji [18, 19].

Farmakoterapia — każdy chory z PAD powinien otrzymać farmakoterapię zalecaną w wytycznych w celu zmniejszenia częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych i incydentów związanych z kończynami. Zalecana farmakoterapia u chorych z PAD obejmuje przede wszystkim leki

Tabela 3. Badanie podmiotowe, badanie przedmiotowe i badania diagnostyczne u pacjentów z miażdżycową chorobą tętnic kończyn dolnych

Zalecenia	Klasa zalecenia	Poziom wiarygodności danych
Badania podmiotowe i przedmiotowe		
U osób z grupy zwiększonego ryzyka LEAD (patrz tab. 4) należy zebrać wywiady dotyczące objawów ze strony kończyn dolnych, w tym chromania przestankowego i nietypowych objawów wysiłkowych, pogorszenia sprawności chodu, niedokrwienne bólu spoczynkowego oraz niegojących się ran w obrębie kończyn dolnych, a także ocenić występowanie innych chorób układu krążenia na tle miażdżycy i ich czynników ryzyka	I	C
U osób z grupy zwiększonego ryzyka LEAD (patrz tab. 4) i/lub z objawami podmiotowymi sugerującymi LEAD należy przeprowadzić badanie układu naczyniowego kończyn dolnych, obejmujące ocenę tętna na tętnicach kończyn dolnych, osłuchiwanie szmerów nad tętnicami udowymi oraz oglądanie kończyn dolnych	I	C
Badania diagnostyczne		
Pomiar ABI zaleca się u osób z podejrzeniem klinicznym LEAD na podstawie wywiadów lub badania przedmiotowego	I	C
Pomiar ABI można rozważyć u osób z grupy zwiększonego ryzyka LEAD (patrz tab. 4) bez podejrzenia klinicznego LEAD na podstawie wywiadów lub badania przedmiotowego	IIb	C
Pomiar ABI jest wskazany jako metoda diagnostyczna pierwszego rzutu w celu rozpoznawania LEAD	I	C
W przypadku klinicznego podejrzenia LEAD u osób z ABI > 1,4 lub w przypadku potwierdzonego występowania cukrzycy u chorego wskazany jest pomiar wskaźnika paluch–ramię	I	C
U pacjentów z objawową LEAD, u których rozważa się rewaskularyzację, zaleca się anatomiczne metody obrazowania, takie jak ultrasonografia podwójna (metoda pierwszego rzutu), angiotomografia komputerowa lub angiografia metodą rezonansu magnetycznego	I	C

ABI (ankle–brachial index) – wskaźnik kostka–ramię; LEAD (lower extremity artery disease) – choroba tętnic kończyn dolnych

Tabela 4. Osoby obarczone zwiększonym ryzykiem miażdżycowej choroby tętnic kończyn dolnych (na podstawie [1, 2])

Inna miażdżycowa choroba układu krążenia (choroba wieńcowa, choroba tętnic obwodowych w innym obszarze układu naczyniowego)
Niewydolność serca
Tętniak aorty brzusznej
Przewlekła choroba nerek
Wiek ≥ 65 lat
Osoby w wieku < 65 lat z czynnikami ryzyka miażdżycy (palenie tytoniu, hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca), zwłaszcza z grupy dużego i bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego według wytycznych ESC dotyczących prewencji chorób układu krążenia [18]
Osoby w wieku > 50 lat z LEAD w wywiadach rodzinnych

ESC (European Society of Cardiology) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; LEAD (lower extremity artery disease) – choroba tętnic kończyn dolnych

przeciwnie (głównie przeciwplatek) oraz statyny, a także leczenie wynikające z występowania dodatkowych czynników ryzyka, takich jak współistniejąca cukrzyca lub nadciśnienie tętnicze (patrz rozdział 5).

W wytycznych ESC podkreśla się, że nawet jeżeli pacjenci z LEAD są bezobjawowi, ryzyko sercowo-naczyniowe jest u nich duże i odnoszą korzyści z większości strategii prewencji incydentów sercowo-naczyniowych, a zwłaszcza ścisłej kontroli czynników ryzyka. Wyjątkiem jest leczenie przeciwplatek, które jest wskazane przede wszystkim

u pacjentów z objawową LEAD, natomiast nie udowodniono korzyści z jego stosowania u bezobjawowych pacjentów.

Zalecenia dotyczące redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z miażdżycową LEAD przedstawiono w tabeli 5.

Leczenie objawowe – u pacjentów z chromaniem przestankowym podstawą leczenia w celu zmniejszenia objawów LEAD jest trening wysiłkowy (patrz niżej). Jeżeli codzienna aktywność pacjenta jest znacznie zaburzona, należy rozważyć rewaskularyzację – w połączeniu

Tabela 5. Zalecenia dotyczące redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z miażdżycową chorobą tętnic kończyn dolnych

Zalecenie	Klasa zalecenia	Poziom wiarygodności danych
Metody nefarmakologiczne		
U wszystkich pacjentów z LEAD zaleca się zaprzestanie palenia tytoniu	I	B
U wszystkich pacjentów z LEAD zaleca się zdrowy sposób odżywiania i aktywność fizyczną	I	C
Leczenie zaburzeń lipidowych		
U wszystkich pacjentów z LEAD zaleca się stosowanie statyn	I	A
U pacjentów z LEAD zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C do < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) lub o ≥ 50%, jeżeli początkowe stężenie LDL-C wynosi 1,8–3,5 mmol/l (70–135 mg/dl)	I	C
Leczenie przeciwkrzepliwie		
U wszystkich pacjentów z objawową LEAD lub po rewaskularyzacji z powodu LEAD zaleca się długoterminowe leczenie przeciwkrzepliwie (patrz tab. 8)	I	A ^a
Leczenie nadciśnienia tętniczego		
Metody nefarmakologiczne powinny być stosowane według ogólnych zasad	I	A
U pacjentów z LEAD i nadciśnieniem tętniczym zaleca się docelowe ciśnienie tętnicze < 140/90 mm Hg ^b	I	A
Wszystkie główne klasy leków hipotensyjnych mogą być stosowane w zależności od współistniejących stanów klinicznych	IIa	C
Należy rozważyć preferencję leków hamujących układ renina–angiotensyna (ACEI lub ARB) jako leków pierwszego rzutu u pacjentów z LEAD i nadciśnieniem tętniczym	IIa	B
Należy rozważyć stosowanie β-adrenolityków u pacjentów z LEAD i wskazaniami do stosowania β-adrenolityku wynikającymi z chorób współistniejących (np. przebyty zawał serca, niewydolność serca z upośledzoną czynnością skurczową lewej komory)	IIa	B
W leczeniu nadciśnienia tętniczego nie należy łączyć ACEI z ARB	III	A
Leczenie cukrzycy		
U pacjentów z LEAD i cukrzycą zaleca się ścisłą kontrolę glikemii i leczenie cukrzycy według ogólnych zasad	I	C

ACEI (*angiotensin-converting-enzyme inhibitors*) – inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB (*angiotensin receptor blockers*) – antagonist receptoru angiotensynowego; LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; LEAD (*lower extremity artery disease*) – choroba tętnic kończyn dolnych

^aPacjenci z objawową LEAD – poziom wiarygodności danych A, pacjenci po rewaskularyzacji – poziom wiarygodności danych C

^bZ wyjątkiem pacjentów, u których wskazane mogą być wyższe wartości docelowe, np. u pacjentów w podeszłym wieku i/lub z zespołem słabości (*frailty syndrome*)

z leczeniem wysiłkiem, lub też wtedy, kiedy aktywność pozostaje znacznie utrudniona pomimo zastosowania leczenia wysiłkiem oraz innych metod. Omówienie leczenia rewaskularyzacyjnego w obrębie tętnic kończyn dolnych wykracza poza zakres tematyki niniejszego opracowania. Leki zmniejszające objawy LEAD (głównie chromanie przestankowe) odgrywają rolę uzupełniającą i zostały szczegółowo omówione w punkcie 5.3.

Zalecenia dotyczące leczenia objawowego u pacjentów z chromaniem przestankowym przedstawiono w tabeli 6.

4.1. Leczenie wysiłkiem fizycznym

W leczeniu objawowej LEAD poza redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego zasadnicze znaczenie odgrywa systematyczna aktywność fizyczna polegająca przede wszystkim na chodzeniu. Trening marszowy, najlepiej nadzorowany, nie tylko wydłuża dystans chodu poprzez poprawę sprawności lokalnego krążenia obocznego, ale

również wywiera inne korzystne działania w układzie krążenia, takie jak poprawa czynności śródbłonna, zmniejszenie reakcji zapalnej, zwiększenie progu bólowego, stymulacja angiogenezy, poprawa metabolizmu komórek oraz zmniejszenie lepkości krwi. Leczenie wysiłkiem poprawia wydolność układu krążenia i korzystnie wpływa na jakość życia [1, 20–23].

W wytycznych ESC [1] zaleca się, aby u pacjenta z chromaniem przestankowym prowadzić leczenie wysiłkiem fizycznym, najlepiej polegające na odpowiednio nadzorowanym treningu marszowym (zalecenie klasy I A), a jeżeli nie ma możliwości prowadzenia nadzorowanego treningu, zaleca się trening nienadzorowany (zalecenie klasy I C). W przypadku nadzorowanego leczenia wysiłkiem fizycznym zaleca się zwykle ćwiczenia przynajmniej 3 razy w tygodniu w postaci początkowo 30-minutowego treningu, wydłużanego następnie stopniowo do 60 minut. Podczas wysiłku na bieżni po osiągnięciu średniego (submaksymalnego)

Tabela 6. Zalecenia dotyczące leczenia objawowego u pacjentów z chromaniem przestankowym

Zalecenie	Klasa zalecenia	Poziom wiarygodności danych
Statyny		
Niezależnie od korzyści pod względem redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, stosowanie statyn jest wskazane również w celu wydłużenia dystansu chodu	I	B
Leczenie wysiłkiem fizycznym		
Nadzorowany trening marszowy jest zalecany u wszystkich pacjentów z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych, którzy są w stanie wykonywać odpowiednie wysiłki. Sesje treningu marszowego powinny być prowadzone przez co najmniej 3 miesiące, a wysiłek na bieżni powinien być wystarczająco intensywny, aby wywołać chromanie przestankowe, przerywane następnie odpoczynkiem	I	A
Jeżeli nadzorowany trening wysiłkowy nie jest możliwy lub niedostępny, zaleca się nienadzorowany trening wysiłkowy/aktywność fizyczną	I	C
Leki wydłużające dystans chodu		
U pacjentów z chromaniem przestankowym, u których eliminacja czynników ryzyka oraz stosowanie statyn i trening marszowy nie przynoszą wystarczającej poprawy, można rozważyć objawową farmakoterapię w celu wydłużenia dystansu chodu (patrz tab. 11)	IIb	A
Rewaskularyzacja		
Jeżeli pomimo leczenia wysiłkiem i zastosowania innych metod normalne funkcjonowanie pacjenta jest zaburzone, należy rozważyć rewaskularyzację	IIa	C
Jeżeli normalne funkcjonowanie pacjenta jest znacznie zaburzone, rewaskularyzację należy rozważyć w połączeniu z leczeniem wysiłkiem i innymi metodami	IIa	B

nasilenia dolegliwości bólowych należy zaprzestać chodzenia do momentu ustąpienia dolegliwości. Kolejny cykl ćwiczeń jest prowadzony według tych samych zasad, a całkowity czas treningu powinien być stopniowo wydłużany. W miarę kontynuacji ćwiczeń i stopniowego wydłużania dystansu chromania zarówno prędkość przesuwu bieżni, jak i jej nachylenie można zwiększać (sugerowane początkowe ustawienia opierają się na założeniu, że dolegliwości bólowe wystąpią po 3–5 minutach chodzenia) [4]. W analizie danych z bazy Cochrane obejmującej 30 badań z randomizacją stosowanie treningu marszowego spowodowało wydłużenie maksymalnego dystansu chodu (MWD, *maximum walking distance*) oraz dystansu chodu bez bólu (PFWD, *pain-free walking distance*) [24]. Leczenie wysiłkiem poprawiało również jakość życia. W wytycznych ESC [1] stwierdzono, że nadzorowane leczenie wysiłkiem fizycznym jest bezpieczne i przed jego rozpoczęciem nie jest wymagana rutynowa przesiewowa diagnostyka w kierunku chorób serca [25], jednak pacjent wymaga klinicznej oceny sercowo-płucnej rezerwy czynnościowej oraz chorób współistniejących pod kątem zdolności tolerancji planowanego leczenia wysiłkiem. Minimalna długość okresu prowadzenia takiego leczenia to 3 miesiące [24, 26]. Trening marszowy powoduje również poprawę odległych wyników leczenia u pacjentów poddawanych zabiegom rewaskularyzacyjnym [27].

Nadzorowane leczenie wysiłkiem jest bardziej skuteczne niż leczenie nienadzorowane [1, 26, 28, 29], ale jeżeli nie ma możliwości zapewnienia odpowiedniego nadzoru nad pacjentem, to użytecznym alternatywnym sposobem postępowania jest domowe leczenie wysiłkiem, zwykle w postaci intensyfikacji chodzenia, ponieważ takie leczenie również wywiera korzystny wpływ na jakość życia i sprawność chodu [28, 30]. Jeżeli pacjent nie może chodzić w ramach leczenia wysiłkiem, można stosować alternatywne rodzaje wysiłku (np. jazda na rowerze, trening siłowy i ćwiczenia z użyciem ergometru kończyn górnych – np. u chorych po amputacji kończyn czy kończyny dolnej), ponieważ wykazano skuteczność również takich rodzajów aktywności [29].

5. Farmakoterapia

Cele farmakoterapii u chorych z LEAD obejmują:

1. Zmniejszenie ryzyka umieralności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych.
2. Zmniejszenie ryzyka incydentów związanych z kończynami dolnymi.
3. Zmniejszenie objawów LEAD (głównie chromania przestankowego).
4. Poprawę wyników leczenia po rewaskularyzacji (przezskórnej lub chirurgicznej).

Farmakoterapia w tej grupie chorych obejmuje dwa główne elementy: leczenie w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego oraz leczenie objawowe. Farmakoterapia jest, obok metod nefarmakologicznych, podstawowym sposobem zmniejszania globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z LEAD, wywierającym zasadniczy wpływ na ogólne rokowanie w tej grupie chorych. W celu zmniejszenia ryzyka umieralności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych stosuje się przede wszystkim statyny (punkt 5.1.1) i leki przeciwplatekcyjne (punkt 5.2), a także leczenie wynikające z występowania dodatkowych czynników ryzyka, takich jak współistniejąca cukrzyca (punkt 5.1.2) lub nadciśnienie tętnicze (punkt 5.1.3). Leki przeciwzakrzepowe odgrywają rolę głównie u pacjentów z konwencjonalnymi wskazaniami do długotrwałego doustnego leczenia przeciwzakrzepowego, takimi jak migotanie przedsionków lub żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Dane z niedawno zakończonych prób klinicznych wskazują na potencjalną rolę bezpośrednich doustnych leków przeciwzakrzepowych (DOAC, *direct oral anticoagulant*) w leczeniu LEAD (patrz punkt 5.2). Niektóre z powyższych leków, w tym zwłaszcza leki przeciwkrzepliwe i statyny, przyczyniają się też do zmniejszenia ryzyka incydentów związanych z kończynami dolnymi oraz poprawy wyników leczenia po przezskórnej lub chirurgicznej rewaskularyzacji.

Farmakoterapia w celu zmniejszenia objawów LEAD (chromania przestankowego) i/lub poprawy funkcjonowania kończyny dolnej (patrz punkt 5.3) odgrywa natomiast jedynie uzupełniającą rolę w stosunku do innych metod leczenia objawowego, takich jak leczenie treningiem marszowym i rewaskularyzacja. Spośród wielu badanych środków farmakologicznych najlepsze dowody poprawy dystansu chodu u pacjentów z LEAD uzyskano dla cilostazolu i naftidrofurylu, natomiast przydatność innych leków została słabiej udokumentowana lub nieudowodniona i na ogół nie są one zalecane w międzynarodowych wytycznych. Pewną rolę w leczeniu objawowym mogą też odgrywać niektóre leki stosowane głównie w celu zmniejszenia globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, przede wszystkim statyny.

5.1. Kontrola czynników ryzyka sercowo-naczyniowego

5.1.1. Leczenie hipolipemizujące u pacjentów z chorobą tętnic kończyn dolnych

Leczenie hipolipemizujące, głównie za pomocą statyn, które są lekami o działaniu plejotropowym, powoduje zmniejszenie chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz umieralności ogólnej u pacjentów z jawną chorobą układu krążenia, w tym także pacjentów z PAD. Zgodnie z wytycznymi ESC u wszystkich pacjentów z PAD wskazane jest zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C, *low-density*

lipoprotein cholesterol) w surowicy do $< 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl) lub o $\geq 50\%$, jeżeli początkowe stężenie LDL-C wynosi $1,8$ – $3,5$ mmol/l (70 – 135 mg/dl) [1]. Odpowiada to celom leczenia u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego [3]. Ostatnio opublikowane zalecenia Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (SFSN PTK) w tak zwanej III Deklaracji Sopockiej określają, że wszyscy pacjenci z PAD (miażdżycy uogólnionej) i dodatkowymi czynnikami ryzyka powinni być klasyfikowani do grupy najwyższego ryzyka – w klasyfikacji SFSN PTK tak zwanego ekstremalnie dużego ryzyka, a więc ich docelowe wartości LDL-C w surowicy krwi powinno wynosić mniej niż 35 mg/dl ($< 0,9$ mmol/l) (tab. 7).

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi zarówno Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz innych towarzystw każdy pacjent z LEAD musi otrzymać od lekarza prowadzącego statynę (zalecenie klasy I A) [1–3]. Wyniki dotychczasowych badań wykazały, że stosowanie statyn zmniejsza ryzyko śmiertelności z przyczyn ogólnych, częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z LEAD o różnym nasileniu [31–35]. Statyny powodują również istotną poprawę dystansu chodu do wystąpienia bólu oraz maksymalnego dystansu chodu oraz mogą ograniczać występowanie niekorzystnych incydentów w obrębie kończyn u pacjentów z LEAD [34] (patrz punkt 5.3).

U wybranych pacjentów, którzy nie osiągają celów terapeutycznych podczas stosowania samej statyny, korzystne może być skojarzone leczenie statyną i ezetimibem [36]. W próbie klinicznej z randomizacją nie wykazano natomiast redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego pod wpływem bezafibratu w porównaniu z placebo u pacjentów z LEAD [37].

Ostatnio opublikowano także wyniki badań wskazujących, że nowe skuteczne leki hipolipemizujące tj. inhibitory konwertazy proproteinowej typu 9 z rodziny subtilizyny/keksyny (PCSK9), powodują dalsze znaczne zmniejszenie stężenia LDL-C i poprawiają kliniczne wyniki leczenia u pacjentów z PAD. W badaniu *Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk* (FOURIER) stosowanie inhibitora PCSK9, ewolokumabu, w połączeniu ze statyną wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z miażdżycową chorobą układu krążenia w porównaniu ze stosowaniem samych statyn [38]. Takie same wyniki uzyskano w podgrupie pacjentów z LEAD, u których stosowanie ewolokumabu spowodowało zmniejszenie umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz ryzyka zawału serca, udaru mózgu, hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej lub konieczności rewaskularyzacji wieńcowej [39]. Ponadto leczenie ewolokumabem wiązało się ze zmniejszeniem o 42% ryzyka niekorzystnych incydentów związanych z kończynami (w tym amputacji) w porównaniu ze stosowaniem samych statyn.

Zalecenia dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów z LEAD przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 7. Docelowe wartości cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (LDL-C) w zależności od grupy ryzyka według zaleceń Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Kategoria ryzyka	Występowanie chorób, czynników ryzyka lub 10-letnie ryzyko w skali Pol-SCORE	Cel leczenia — stężenia LDL-C
Ekstremalnie wysokie	Stan po wielokrotnych incydentach sercowo-naczyniowych i/lub rewaskularyzacjach przezskórna rewaskularyzacja w szczególnych miejscach anatomicznych (np. chorzy po przezskórnej rewaskularyzacji pnia głównego lewej tętnicy wieńcowej albo/i choroba wieńcowa wielonaczyniowa (kompleksowa przezskórna angioplastyka wieńcowa w chorobie wieńcowej wielonaczyniowej) Miażdżycza uogólniona — wielu łożysk naczyniowych z dodatkowymi czynnikami ryzyka Progresa choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym u pacjentów, u których osiągnięto i stale utrzymywano LDL-C < 55 mg/dl (< 1.4 mmol/l)	< 35 mg/d. (< 0,9 mmol/l)
Bardzo wysokie	Progresa choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym u pacjentów, u których osiągnięto i stale utrzymywano LDL-C < 70 mg/dl (< 1.8 mmol/l) Rozpoznany ostry zespół wieńcowy, choroba tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych Stan po rewaskularyzacji Ryzyko Pol-SCORE > 20% Cukrzyca lub przewlekła choroba nerek w stadium 3/4 z ≥ 1 czynnikiem ryzyka Hipercholesterolemia rodzinna Wywiad przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym (w wieku < 55 lat u mężczyzn i < 65 lat u kobiet) Rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa u pacjentów z cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek w stadium 3/4 lub hipercholesterolemią rodzinną	< 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)
Wysokie	≥ 2 czynników ryzyka i ryzyko Pol-SCORE 10–20% cukrzyca lub PChN w stadium 3/4 bez innych czynników ryzyka	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)
Umiarkowane	2 czynniki ryzyka i ryzyko Pol-SCORE < 10%	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)
Niskie	Bez dodatkowych czynników ryzyka	<115 mg/dl (< 3,0 mmol/l)

5.1.2. Kontrola glikemii u pacjentów z chorobą tętnic kończyn dolnych i współistniejącą cukrzycą

U pacjentów z PAD i współistniejącą cukrzycą zaleca się ścisłą kontrolę glikemii zgodnie z ogólnymi zaleceniami [1, 40]. Uważa się również, że kontrola glikemii jest szczególnie ważna dla poprawy wyników leczenia związanych z kończynami dolnymi, w tym zmniejszenia częstości amputacji u pacjentów z krytycznym niedokrwieniem kończyny oraz poprawy drożności po rewaskularyzacjach w obrębie podudzia [41, 42].

Zgodnie z wytycznymi PTD lekiem pierwszego rzutu u chorych na cukrzycę typu 2 pozostaje metformina (o ile nie ma przeciwwskazań do jej stosowania) [40]. Dokonując wyboru leków przeciwcukrzycowych, trzeba jednak również brać pod uwagę to, że tylko dla niewielu z nich wykazano korzyść w postaci redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Wyniki dużych badań klinicznych z randomizacją opublikowane w ostatnich latach wskazują na zmniejszenie umieralności ogólnej i z przyczyn sercowo-naczyniowych w wyniku zastosowania niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 (wśród leków dostępnych w Polsce liraglutyd) oraz inhibitorów SGLT-2 (empagliflozyna) [40]. Wydaje

się, że dotychczas najkorzystniejsze wyniki uzyskano dla empagliflozyny, która spowodowała znaczne zmniejszenie umieralności ogólnej, chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych (łącznie częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów serca i udarów mózgu) oraz ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca [43]. W opublikowanej niedawno analizie wyników badania EMPA-REG OUTCOME wykazano, że stosowanie empagliflozyny u chorych na cukrzycę typu 2 i współistniejącą PAD wiązało się ze zmniejszeniem umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 43%, a umieralności ogólnej o 38% [44].

Zalecenia dotyczące leczenia cukrzycy u pacjentów z LEAD przedstawiono w tabeli 5.

5.1.3. Leczenie hipotensyjne u pacjentów z chorobą tętnic kończyn dolnych

Nadciśnienie tętnicze jako czynnik ryzyka choroby tętnic obwodowych

Nadciśnienie tętnicze (AH, *arterial hypertension*) jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka miażdżycy

i jej powikłań. Analiza przyczyn zgonów przedstawiona w raporcie Światowej Organizacji Zdrowia dowodzi, że AH można przypisywać jedną siódmą umieralności ogólnej [45]. Podobne wnioski płyną z prospektywnych obserwacji epidemiologicznych obejmujących ponad 8 milionów pacjentów na całym świecie, prowadzonych w ramach programu *Global Burden of Diseases* [46].

Na całym świecie nadciśnienie tętnicze występuje u około 30% dorosłej populacji. W Polsce dane z kolejnych edycji badania NATPOL wskazują, że obecnie liczba chorych w naszym kraju przekracza 10 milionów i przy utrzymującej się tendencji wzrostowej może zwiększyć się nawet o 50% w ciągu kolejnej dekady [47].

U pacjentów z nieprawidłowym wynikiem ABI odsetek osób z AH sięga 60% (*Rotterdam Study*) [48], podobnie u pacjentów z nadciśnieniem częściej wykrywa się zmniejszone wartości ABI [49]. Ryzyko wystąpienia objawów LEAD, takich jak chromanie przestankowe, jest dwukrotnie większe u osoby z AH niż z normotensją [50] i dotyczy zazwyczaj pacjentów nieleczonych lub ze złą kontrolą ciśnienia tętniczego [51]. Spośród wszystkich powikłań miażdżycy PAD wykazuje największy związek z ciśnieniem tętna, natomiast każdy wzrost ciśnienia skurczowego o 20 mm Hg zwiększa ryzyko PAD o 63% [52].

Obok palenia tytoniu nadciśnienie tętnicze jest głównym czynnikiem progresji PAD, jednak brakuje danych, które wskazywałyby, że kontrola ciśnienia tętniczego wpływa na progresję zmian w tętnicach obwodowych [53].

Farmakoterapia nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą tętnic kończyn dolnych

Obniżenie ciśnienia tętniczego zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z PAD. W badaniach klinicznych nad skutecznością terapii hipotensyjnej pacjenci z PAD stanowili małą grupę, ale dostępne dane wskazują, że odnoszą oni podobne korzyści jak inne grupy chorych [54]. Stąd we współczesnych wytycznych u pacjentów z PAD zaleca się podobne zasady postępowania jak w innych grupach pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [1, 55]. W wytycznych ESC u pacjentów z PAD i AH zaleca się docelowe ciśnienie tętnicze < 140/90 mm Hg (zalecenie klasy I A) [1]. Na podstawie wyników badania *International Verapamil-Trandolapril Study* (INVEST), w którym 12% chorych miało rozpoznanie PAD, nie zaleca się obniżania ciśnienia skurczowego poniżej 110–120 mm Hg ze względu na możliwy wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego [56]. U starszych osób z cechami zespołu słabości (*frailty syndrome*) wskazana jest ostrożna i stopniowa redukcja ciśnienia tętniczego z oceną występowania hipotensji ortostatycznej, a powyższe docelowe wartości ciśnienia tętniczego należy osiągać tylko wtedy, gdy są one dobrze tolerowane i nie wiążą się z nadmiernym spadkiem ciśnienia w pozycji stojącej [57, 58].

W postępowaniu istotną rolę odgrywa modyfikacja stylu życia (zaprzestanie palenia, aktywność fizyczna, redukcja

masy ciała, ograniczenie spożycia soli do < 5–6 g/d.). W leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych z PAD stosuje się wszystkie klasy leków hipotensyjnych. Jako leki pierwszego rzutu w monoterapii lub skojarzeniach można stosować diuretyki, β -adrenolityki, antagonistów wapnia, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI, *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*) i antagonistów receptora angiotensynowego (ARB, *angiotensin receptor blockers*). Wybór leku hipotensyjnego może zależeć od współistniejących chorób i stanów klinicznych. W wytycznych europejskich i amerykańskich [1, 2] stwierdzono, że u pacjentów z PAD jako leki pierwszego rzutu należy rozważyć ACEI lub ARB (zalecenia klasy IIa). Ta preferencja leków hamujących układ renina-angiotensyna wynika z danych uzyskanych w badaniach *Heart Outcomes Prevention Evaluation Trial* (HOPE) i *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET), w których stosowanie ramiprylu lub telmisartanu wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z PAD [59, 60]. Korzyści występowały także u osób z zaawansowanym niedokrwieniem (przewlekłe niedokrwienie grożące utratą kończyny [CLTI, *chronic limb-threatening ischemia*]). W tej grupie pacjentów stosowanie ACEI lub ARB wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych i umieralności bez wpływu na wyniki leczenia niedokrwienia kończyny [61].

Często u pacjenta z PAD istnieją bezwzględne wskazania do stosowania β -adrenolityków, takie jak przebyty zawał serca lub niewydolność serca z upośledzoną czynnością skurczową lewej komory. W badaniu obserwacyjnym stosowanie β -adrenolityków u pacjentów z LEAD po przebytych zawałach serca wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka incydentów wieńcowych o 53% [62]. Stosowanie tej klasy leków nie wpływało na dystans chromania u pacjentów z LEAD o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu [63]. Zaleca się jednak ostrożność w przypadku stosowania tych leków u pacjentów z krytycznym niedokrwieniem, chociaż w badaniach obserwacyjnych nawet u pacjentów z CLTI kliniczne wyniki leczenia nie były gorsze wśród pacjentów leczonych β -adrenolitykami niż wśród pacjentów nieotrzymujących tych leków [64, 65].

Dane na temat korzystnego wpływu leków hipotensyjnych na objawy chromania przestankowego (dystans chodu) u pacjentów z LEAD są ograniczone. W wytycznych ESC [1] stwierdzono, że biorąc pod uwagę wpływ na chromanie przestankowe, u osób z PAD i nadciśnieniem tętniczym należy preferować antagonistów wapnia lub ACEI/ARB ze względu na potencjał działania rozszerzającego tętnice obwodowe. W badaniu z randomizacją wykazano, że werapamil wydłużał dystans chodu u pacjentów z LEAD [66]. Analogiczne korzyści wykazano również w jednym badaniu z randomizacją z ramiprilem [67]. Wyniki badań z zastosowaniem inhibitorów ACE są jednak kontrowersyjne, ponieważ z sześciu badań z inhibitorami ACE w po-

równaniu z placebo, które uwzględniono w metaanalizie z 2013 roku [68], poprawę dystansu chodu stwierdzono w trzech badaniach z ramipilem, z których dwa zostały następnie wycofane ze względu na nierzetelne dane [69], natomiast w trzech badaniach z innymi inhibitorami ACE (kaptopril, cilazapril, perindopril) nie wykazano korzyści. W nowej metaanalizie uwzględniającej tylko cztery badania, które pozostały po wycofaniu dwóch prac z ramipilem, nie stwierdzono poprawy dystansu chodu [70].

Postulowano również zalety nebiwololu jako β -adrenolityku wykazującego dodatkowe działanie naczyniorozszerzające [1], ale dowody dotyczące potencjalnej przewagi β -adrenolityków o działaniu naczyniorozszerzającym nad konwencjonalnymi β -adrenolitykami u pacjentów z LEAD są jednak bardzo ograniczone. Metoprolol i nebiwolol porównano w próbie klinicznej z randomizacją, przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem 128 pacjentów z chromaniem przestankowym i nadciśnieniem tętniczym, którzy wcześniej nigdy nie byli leczeni β -adrenolitykiem [71]. Po 48 tygodniach leczenia stwierdzono dobrą tolerancję obu leków, taki sam efekt hipotensyjny oraz poprawę maksymalnego dystansu chodu i ABI w obu grupach, bez istotnych różnic między grupami. Przewagę nebiwololu stwierdzono jedynie pod względem poprawy dystansu chodu do wystąpienia bólu.

Zalecenia dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów z LEAD przedstawiono w tabeli 5.

5.2. Leczenie przeciwkrzepliwe

Leczenie przeciwkrzepliwe jest istotnym elementem farmakoterapii u pacjentów z LEAD, w celu zmniejszenia zarówno globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, jak i ryzyka incydentów związanych z kończynami oraz poprawy wyników leczenia po przezskórnej lub chirurgicznej rewaskularyzacji.

Płytki odgrywają kluczową rolę w patogenezie powikłań miażdżycowo-zakrzepowych w układzie tętniczym, a hamowanie ich aktywacji i agregacji jest podstawowym mechanizmem prewencji niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych. Podstawowym lekiem przeciwplatekowanym pozostaje kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylosalicylic acid*), który hamuje aktywność cyklooksygenazy i syntezę tromboksanu A₂. Innymi lekami przeciwplatekowymi są inhibitory receptora płytkowego P2Y₁₂, które hamują aktywację płytek zależną od ADP. Do tej grupy należą pochodne tienopirydyny (dawniej stosowana tiklopidyna, obecnie kłopidogrel i prasugrel) oraz tikagrelor, który w przeciwieństwie do kłopidogrelu jest nietienopirydynowym, odwracalnym inhibitorem receptora P2Y₁₂. Spośród obecnie stosowanych inhibitorów receptora P2Y₁₂ w dużych badaniach u pacjentów z LEAD oceniano kłopidogrel i tikagrelor, natomiast prasugrel był dotychczas badany głównie u pacjentów z chorobą wieńcową. Nową grupą doustnych leków przeciwplatekowych są antagoniści receptora

trombinowego (PAR-1, *proteinase-activated receptor-1*), na przykład worapaksar i atopaksar. Hamują aktywację płytek zależną od trombiny [72]. Przedstawicielem tej grupy, który był oceniany w dużych badaniach u pacjentów z LEAD, jest worapaksar. Leki z tej grupy nie są obecnie dostępne w Polsce.

Leki przeciwzakrzepowe, w tym antagoniści witaminy K (VKA [*vitamin K antagonist*]: warfaryna i acenokumarol) oraz doustne bezpośrednio leki przeciwzakrzepowe nie należące do grupy antagonistów witaminy K (NOAC, *novel oral anticoagulants other than vitamin K antagonists*), odgrywają rolę głównie u pacjentów z konwencjonalnymi wskazaniami do długotrwałego doustnego leczenia przeciwzakrzepowego, takimi jak migotanie przedsionków lub żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, ale dane z niedawnych prób klinicznych wskazują też na możliwą rolę rivaroksabanu w połączeniu z ASA w większej populacji pacjentów z LEAD bez konwencjonalnych wskazań do długotrwałego doustnego leczenia przeciwzakrzepowego.

Możliwe są różne strategie leczenia przeciwkrzepliwego, ale wybór między poszczególnymi podejściami nie zawsze jest jasny [73]. Główne międzynarodowe wytyczne różnią się w pewnych szczegółach, jeżeli chodzi o wskazania do leczenia i wybór między poszczególnymi lekami [1–3]. Co więcej, żadna pojedyncza strategia nie będzie optymalna we wszystkich okresach choroby i podgrupach pacjentów (bezobjawowa LEAD, chromanie przestankowe, krytyczne niedokrwienie kończyny, pacjenci po rewaskularyzacji metodami wewnątrznacyniowymi lub chirurgicznymi). Częściowo z powodu tych rozbieżności i niejasności leczenie przeciwkrzepliwe pozostaje niedostatecznie wykorzystywane u pacjentów z LEAD pomimo dużego ryzyka incydentów miażdżycowo-zakrzepowych u tych chorych [73].

5.2.1. Bezobjawowa choroba tętnic kończyn dolnych

W dwóch próbach klinicznych z randomizacją, z grupą kontrolną placebo nie stwierdzono korzyści ze stosowania ASA w bezobjawowej LEAD [74, 75]. Jedno z tych badań przeprowadzono w populacji ogólnej z ABI < 0,95, a drugie u chorych na cukrzycę z ABI < 1,0. Korzyści ze stosowania ASA nie stwierdzono również w podgrupach z ABI < 0,9, chociaż te badania mogły nie mieć wystarczającej mocy statystycznej dla wykrycia korzyści z ASA u pacjentów z niższymi wartościami ABI [73]. Na podstawie tych badań w wytycznych ESC dotyczących postępowania w PAD [1] stwierdzono, że leczenie przeciwplatekowe jest wskazane u pacjentów z objawową LEAD lub po rewaskularyzacji (zalecenia klasy I A/C), natomiast nie jest rutynowo wskazane u pacjentów z bezobjawową LEAD, u których nie ma wskazań do leczenia przeciwplatekowego z powodu innej choroby tętnic (np. choroby wieńcowej). W niektórych innych wytycznych uznano jednak, że należy rozważyć stosowanie leczenia przeciwplatekowego również u pacjentów z bezobjawową LEAD (z ABI ≤ 0,9), biorąc pod uwagę uogólniony charakter miażdżycy

i duże ryzyko sercowo-naczyniowe u tych chorych (zalecenie klasy IIa C w wytycznych AHA/ACC z 2016 roku) [2]. W kontekście braku dowodów korzyści z leczenia przeciwplateletowego u pacjentów z bezobjawową LEAD nie jest również jasne, jak należy klasyfikować pacjentów z zamaskowaną LEAD (patrz punkt 3.2) – jako pacjentów z chorobą bezobjawową czy objawową.

5.2.2. Objawowa choroba tętnic kończyn dolnych

Stosowanie jednego leku przeciwplateletowego

Kwas acetylosalicylowy – uważa się, że najsilniejszych dowodów korzyści ze stosowania ASA w objawowej LEAD dostarczyła metaanaliza *Antithrombotic Trialists Collaboration*, w której wykazano, że u łącznie 6200 pacjentów z chromaniem przestankowym stosowanie ASA wiązało się z istotnym zmniejszeniem częstości występowania poważnych niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych ([MACE, *major adverse cardiac events*]: zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawały serca i udary mózgu nieprowadzące do zgonu) w porównaniu z grupą kontrolną [76]. Również w późniejszym badaniu z randomizacją *Critical Leg Ischaemia Prevention Study* (CLIPS) u pacjentów z bezobjawową LEAD lub chromaniem przestankowym (n = 366, 77% pacjentów z chromaniem przestankowym) stosowanie ASA wiązało się z istotnym zmniejszeniem częstości występowania MACE lub krytycznego niedokrwienia kończyny [77]. W niektórych metaanalizach nie stwierdzano jednak istotnych korzyści ze stosowania ASA u pacjentów z głównie objawową PAD [78].

Klopidogrel – w przeprowadzonej *post hoc* analizie danych z badania *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events* (CAPRIE) stwierdzono, że w podgrupie 6452 pacjentów z jawną klinicznie LEAD stosowanie klopidogrelu wiązało się z istotnym zmniejszeniem umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych i częstości występowania MACE w porównaniu z ASA [79]. Pośrednie porównania różnych schematów postępowania za pomocą metaanalizy prób klinicznych również wskazują na przewagę klopidogrelu nad ASA [80]. W wytycznych ESC na podstawie danych z badania CAPRIE uznano klopidogrel za lek preferowany w stosunku do ASA, ale ze słabą rangą tego zalecenia (klasa IIb B) [1], natomiast w pozostałych głównych międzynarodowych wytycznych [2, 3] nie ma preferencji klopidogrelu w stosunku do ASA jako leku przeciwplateletowego w monoterapii w objawowej LEAD.

Tikagrelor – w badaniu z randomizacją *Examining Use of Ticagrelor in Peripheral Artery Disease* (EUCLID) porównano tikagrelor z klopidogrelem u 13 885 pacjentów z objawową LEAD, nie stwierdzając różnicy częstości występowania MACE ani poważnych krwawień [81]. Leczenie tikagrelorem było związane z istotnie większą częstością występowania udarów mózgu, a także większą częstością przerywania leczenia w grupie tikagreloru.

Podwójne leczenie przeciwplatetowe

Uważa się, że nie ma jednoznacznych dowodów przewagi podwójnego leczenia przeciwplateletowego (DAPT, *dual antiplatelet therapy*) klopidogrelem i ASA nad stosowaniem samego ASA u pacjentów z LEAD [82]. Podwójne leczenie przeciwplatetowe klopidogrelem i ASA porównano ze stosowaniem samego ASA w badaniu *Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance* (CHARISMA). W podgrupie pacjentów z LEAD stosowanie DAPT wiązało się z mniejszą częstością występowania zawałów serca bez różnicy łącznej częstości występowania MACE, a także z dwukrotnie większą częstością występowania drobnych krwawień bez różnicy częstości występowania ciężkich, śmiertelnych i umiarkowanych krwawień [83].

Porównując antagonistę receptora trombinowego PAR-1 worapaksar z placebo (w obu grupach w połączeniu ze standardowym leczeniem przeciwplatetowym) w podgrupie pacjentów z objawową LEAD w badaniu *Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome* (TRACER), nie stwierdzono istotnego zmniejszenia częstości incydentów niedokrwienych, rewaskularyzacji obwodowych i amputacji pod wpływem tego leku przeciwplateletowego [84]. W większym badaniu *Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events–Thrombolysis In Myocardial Infarction 50* (TRA2°P–TIMI 50) w podgrupie pacjentów z objawową LEAD worapaksar nie zmniejszył ryzyka MACE, natomiast spowodował istotne zmniejszenie ryzyka ostrego niedokrwienia kończyny oraz rewaskularyzacji obwodowej w porównaniu z placebo (w obu grupach w połączeniu ze standardowym leczeniem przeciwplatetowym), ale za cenę zwiększonego ryzyka krwawień [85, 86].

Podwójne leczenie przeciwplatetowe u pacjentów z chorobą tętnic kończyn dolnych i współistniejącą chorobą wieńcową

Współistnienie LEAD i choroby wieńcowej wiąże się z gorszym rokowaniem, a obecność LEAD u pacjentów z chorobą wieńcową może być argumentem za stosowaniem DAPT przez dłuższy czas. W badaniu *Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study* (PRODIGY), porównywano różne okresy stosowania DAPT (klopidogrelem i ASA) po stentowaniu tętnic wieńcowych. Podwójne leczenie przeciwplatetowe przedłużone do 24 miesięcy wiązało się z mniejszym ryzykiem MACE w podgrupie pacjentów ze współistniejącą LEAD w porównaniu ze stosowaniem DAPT przez 6 miesięcy, natomiast w całej badanej grupie nie wykazano przewagi dłuższego DAPT [87, 88]. W badaniu *Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin–Thrombolysis In Myocardial Infarction 54* (PEGASUS–TIMI 54)

oceniono długotrwałe stosowanie tikagreloru w dawce 90 lub 60 mg dwa razy dziennie w połączeniu z małą dawką ASA u stabilnych pacjentów po przebytych zawałach serca (przed 1–3 laty) [89]. W podgrupie pacjentów ze współistniejącą LEAD tikagrelor przyniósł największe korzyści pod względem zmniejszenia częstości występowania MACE, a także spowodował istotne zmniejszenie ryzyka poważnych niepomyślnych incydentów w obrębie kończyny (ostre niedokrwienie kończyny i rewaskularyzacja obwodowa) [90]. W wytycznych ESC dotyczących postępowania w PAD [1] stwierdzono więc, że można rozważyć długotrwałe stosowanie tikagreloru w połączeniu z małą dawką ASA u pacjentów z LEAD po zawałach serca przebytych przed mniej niż 3 lata (bez klasy zalecenia).

Zarówno długotrwałe stosowanie tikagreloru razem z ASA po zawałach serca w badaniu PEGASUS-TIMI 54, jak i przedłużone DAPT klopidogrelem i ASA po ostrym zespole wieńcowym i/lub stentowaniu tętnic wieńcowych wiązało się jednak ze wzrostem częstości występowania poważnych krwawień [89, 91]. Kiedy podejmuje się decyzje dotyczące przedłużania okresu DAPT, konieczna jest więc uważna ocena zarówno ryzyka incydentów niedokrwienych, jak i ryzyka krwawienia. Długość okresu stosowania DAPT u pacjentów z chorobą wieńcową i współistniejącą LEAD, którzy otrzymują DAPT z powodu ostrego zespołu wieńcowego i/lub przezskórnej interwencji wieńcowej, powinna być zasadniczo zgodna z obecnymi wytycznymi dotyczącymi DAPT [92].

Skojarzone leczenie przeciwplateletowe i przeciwzakrzepowe

Konwencjonalne leczenie przeciwzakrzepowe nie odgrywa istotnej roli u pacjentów z objawową LEAD, u których nie ma innych uznanych wskazań do takiego leczenia, takich jak migotanie przedsionków lub żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Skuteczność warfaryny lub acenokumarolu (z docelowymi wartościami międzynarodowego współczynnika znormalizowanego [INR, *international normalized ratio*] czasu protrombinowego w przedziale 2,0–3,0) w połączeniu z leczeniem przeciwplateletowym w porównaniu z samym leczeniem przeciwplateletowym u pacjentów z PAD oceniono w badaniu *Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation* (WAVE), nie stwierdzając przewagi skojarzonego leczenia przeciwplateletowego i przeciwzakrzepowego pod względem zapobiegania MACE, natomiast takie leczenie wiązało się z ponad trzykrotnym wzrostem częstości występowania krwawień zagrażających życiu [93]. Ciekawą opcją terapeutyczną jest wykorzystanie połączenia leczenia przeciwplateletowego z niewielkimi dawkami nowych doustnych inhibitorów krzepnięcia. Pierwsze obserwacje sugerujące korzystne działanie tego rodzaju skojarzonego leczenia pochodzą z badań prowadzonych w grupach pacjentów po ostrym zespole wieńcowym, w przypadku których stosowano poza leczeniem przeciwplateletowym niewiel-

kie dawki nowych doustnych antykoagulantów (ATLAS ACS 2 –TIMI 51 trial, *Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects With Acute Coronary Syndrome ACS 2–Thrombolysis In Myocardial Infarction 51*) [94].

Ostatnio w badaniu COMPASS oceniono nową strategię skojarzonego leczenia przeciwplateletowego i przeciwzakrzepowego, polegającą na połączeniu ASA z małą dawką DOAC, którą porównano ze stosowaniem samego ASA oraz samego NOAC u pacjentów z rozpoznaną stabilną chorobą układu krążenia [95]. Ponieważ wyniki badania COMPASS wskazują na nowe możliwości skojarzonego leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z LEAD, a nie mogły one jeszcze zostać uwzględnione nawet w najnowszych wytycznych ESC z 2017 roku dotyczących postępowania u pacjentów z PAD, postanowiono omówić je szerzej w niniejszym dokumencie ze względu na potencjał ich wpływu na przyszłą praktykę postępowania u pacjentów z LEAD.

Badanie COMPASS

W dużym wieloośrodkowym badaniu z randomizacją COMPASS porównano skojarzone leczenie ASA (100 mg/d.) i małą dawką riwaroksabanu (2,5 mg dwa razy dziennie) ze stosowaniem samego riwaroksabanu (w dawce 5 mg dwa razy dziennie) lub samego ASA (100 mg/d.) u ponad 27 000 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową lub PAD. Badanie zostało przerwane po średnio 23 miesiącach obserwacji z powodu przewagi skojarzonego leczenia ASA i riwaroksabanem, które spowodowało istotne zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawały serca i udary mózgu, a także zmniejszenie umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych i umieralności ogólnej [95].

W prospektywnie zaplanowanej analizie podgrupy 7470 pacjentów z PAD (LEAD lub chorobą tętnic szyjnych) stwierdzono, że skojarzone leczenie ASA i riwaroksabanem wiązało się z istotnie mniejszą częstością występowania powyższego złożonego punktu końcowego w porównaniu ze stosowaniem samego ASA (zmniejszenie ryzyka o 28%), a także istotnie mniejszą częstością występowania poważnych incydentów dotyczących kończyny, w tym amputacji (zmniejszenie ryzyka o 46%) [96]. Ryzyko wszystkich amputacji z przyczyn naczyniowych zmniejszyło się o 60%, a ryzyko dużych amputacji – o 70% w porównaniu z grupą otrzymującą tylko ASA. Mediana długości okresu leczenia wyniosła 21 miesięcy. Kryteriami włączenia pacjentów z LEAD były: wcześniejsza interwencja przezskórna lub chirurgiczna, przebyta amputacja lub chromanie przestankowe u pacjentów z obiektywnie udokumentowaną LEAD (ABI < 0,9 lub zwężenie tętnicy o $\geq 50\%$). Poważne incydenty dotyczące kończyny zdefiniowano jako ostre niedokrwienie kończyny, ciężkie przewlekłe niedokrwienie kończyny wymagające interwencji naczyniowej lub amputację. Wyniki

w podgrupie z LEAD były takie same jak w całej grupie pacjentów z PAD. Monoterapia rivaroksabanem nie zmniejszyła częstości występowania głównego punktu końcowego w porównaniu z ASA, ale wiązała się z mniejszą częstością występowania poważnych incydentów dotyczących kończyny, a także mniejszą częstością amputacji. Stosowanie rivaroksabanu, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z ASA wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania poważnych krwawień, głównie z przewodu pokarmowego, natomiast nie stwierdzono wzrostu częstości występowania krwawień śmiertelnych, wewnątrzczaszkowych i w obrębie kluczowych narządów.

Opublikowano też wyniki oddzielnej analizy występowania poważnych incydentów dotyczących kończyn u 6391 pacjentów z LEAD włączonych do badania COMPASS [97]. W porównaniu ze stosowaniem samego ASA, skojarzone leczenie rivaroksabanem i ASA wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania poważnych incydentów dotyczących kończyn o 43%, wszystkich amputacji o 59% oraz obwodowych interwencji naczyniowych o 24%. Wystąpienie poważnego incydentu dotyczącego kończyny skutkowało złym rokowaniem (roczne ryzyko zgonu 8,3%, a roczne ryzyko amputacji 20,5%). Korzyści z leczenia rivaroksabanem wiązały się ze zwiększeniem ryzyka poważnych krwawień, chociaż bez istotnego wzrostu częstości występowania ciężkich i śmiertelnych krwawień. Autorzy komentarza redakcyjnego [98] zwrócili uwagę, że ze względu na to, iż bezwzględna redukcja ryzyka poważnych incydentów dotyczących kończyny była mniej więcej równa bezwzględnej wzrostowi ryzyka poważnego krwawienia, ocena stosunku korzyści do ryzyka w związku z dołączeniem rivaroksabanu może być trudna. Ryzyko poważnych incydentów dotyczących kończyny było największe u pacjentów po wcześniejszej amputacji lub interwencji naczyniowej (3,8%), mniejsze u pacjentów z objawową LEAD bez wcześniejszej amputacji ani interwencji naczyniowej (1,37%), natomiast najmniejsze u pacjentów z bezobjawową LEAD (0,5%). Wydaje się więc, że ten stosunek korzyści do ryzyka może być najkorzystniejszy u pacjentów po wcześniejszej amputacji lub interwencji naczyniowej, a najmniej korzystny u pacjentów z bezobjawową LEAD. Biorąc pod uwagę redukcję ryzyka MACE w całym badaniu COMPASS, uznano też, że większe korzyści z dołączenia rivaroksabanu mogą też odnieść pacjenci ze współistniejącą chorobą wieńcową, a zwłaszcza po przebytych zawałach serca.

5.2.3. Pacjenci z chorobą tętnic kończyn dolnych po rewaskularyzacji obwodowej wewnątrzczaszkowo lub chirurgicznie

Leczenie przeciwplatek i przeciwzakrzepowe po chirurgicznej rewaskularyzacji LEAD

Kwas acetylosalicylowy w porównaniu z placebo – w metaanalizie (952 pacjentów) drożność obwodowych pomostów

naczyniowych była istotnie lepsza w grupie otrzymującej ASA w porównaniu z placebo. Ten korzystny efekt terapeutyczny był szczególnie widoczny w przypadku pomostów naczyniowych z materiałów syntetycznych. Częstość amputacji, częstość występowania krwawień oraz przeżywalność były podobne niezależnie od stosowania ASA [99].

Kwas acetylosalicylowy w porównaniu z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi – stosowanie VKA po operacjach pomostowania tętnic obwodowych nie ma dobrze ustalonego miejsca w praktyce klinicznej. W badaniu *Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study* w dwuletniej obserwacji nie stwierdzono różnic w drożności pomostów, umieralności ani częstości amputacji między grupą otrzymującą ASA (lub ASA i dipirydamol) a grupą otrzymującą VKA. W analizie podgrup stwierdzono jednak, że w grupie chorych z pomostem żylnym stosowanie VKA wiązało się z wydłużeniem czasu drożności pomostu. Ryzyko poważnych krwawień było dwukrotnie większe wśród chorych otrzymujących VKA [100]. W innym badaniu wykazano, że terapia skojarzona za pomocą VKA i ASA w okresie pooperacyjnym nie miała zasadniczo wpływu na drożność pomostów naczyniowych w porównaniu z grupą chorych otrzymujących tylko ASA, natomiast spowodowała ona dwukrotne zwiększenie ryzyka poważnych krwawień. Jedyną korzyść ze skojarzonej terapii VKA + ASA odnieśli chorzy po wszczęciu syntetycznego pomostu naczyniowego o średnicy 6 mm. Korzyści tej nie zaobserwowano już u chorych z pomostem o średnicy 8 mm [101]. Również stosowanie dalteparyny w połączeniu z ASA nie przyniosło korzyści u pacjentów po chirurgicznej rewaskularyzacji z powodu LEAD [102]. Korzyści ze stosowania warfaryny i ASA w porównaniu z samym ASA stwierdzono w małym badaniu u pacjentów z pomostami żylnymi z grupy dużego ryzyka zamknięcia pomostu (suboptymalny pomost, słaby odbiór krwi z pomostu, reoperacja). Leczenie skojarzone wiązało się z większą częstością drożności pomostu i zachowania kończyny, ale kosztem większej częstości występowania krwawień [103]. Oceniono również DAPT w porównaniu ze skojarzonym leczeniem VKA i kłopidogrelem u pacjentów po pomostowaniu udowo-podkolanowym. Stwierdzono istotną różnicę w drożności pomostów naczyniowych na korzyść grupy chorych leczonych VKA i kłopidogrelem, natomiast częstość występowania MACE nie różniła się między grupami. Również i w tym badaniu zastosowanie VKA spowodowało zwiększenie częstości występowania krwawień [104].

Kwas acetylosalicylowy w porównaniu z podwójnym leczeniem przeciwplatekowym – w badaniu z randomizacją *Clpidogrel and Acetylsalicylic Acid in Bypass Surgery for Peripheral Arterial Disease* (CASPAR) porównano monoterapię (ASA) z DAPT (ASA i kłopidogrel) u pacjentów z pomostem naczyniowym i zespoleniem obwodowym poniżej stawu kolanowego. Nie stwierdzono różnicy między grupami pod względem częstości występowania złożonego punktu

końcowego obejmującego zamknięcie pomostu, ponownej rewaskularyzacji, amputacji kończyny powyżej stawu kolanowego oraz zgonów. Korzystny efekt terapeutyczny DAPT pod względem występowania powyższego punktu końcowego stwierdzono w prospektywnie zdefiniowanej podgrupie chorych po pomostowaniu udowo-podkolanowym z pomostem ze sztucznego materiału, natomiast nie stwierdzono takiej korzyści u pacjentów z pomostem żylnym. Jednocześnie stwierdzono większą łączną częstość występowania krwawień w grupie DAPT, chociaż częstość występowania krwawień ciężkich i śmiertelnych nie różniła się istotnie między obiema grupami [105].

Leczenie przeciwplatekowe/przeciwwązkrzepowe po interwencjach wewnątrznacyniowych z powodu LEAD

Dostępnych jest niewiele danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów leczenia przeciwkrzepliowego u pacjentów poddawanych interwencjom wewnątrznacyniowym z powodu LEAD. Obowiązujące schematy postępowania po interwencjach wewnątrznacyniowych w tętnicach obwodowych są częściowo oparte na wynikach badań oceniających postępowanie po interwencjach wieńcowych.

W wytycznych zaleca się obecnie DAPT przez co najmniej miesiąc po interwencji wewnątrznacyniowej niezależnie od rodzaju stentu (niepowlekany stent metalowy lub stent uwalniający lek) [1, 3], a w próbach klinicznych DAPT stosuje się typowo przez co najmniej 30–60 dni, także w badaniach z użyciem balonów powlekanych lekami antyproliferacyjnymi [106, 107], chociaż często znacznie dłużej, na przykład w badaniu IN.PACT SFA u połowy pacjentów terapię DAPT kontynuowano przez ponad rok [108]. Jak stwierdzono w wytycznych ESC [1], DAPT stosuje się często dłużej po stentowaniu tętnic poniżej kolana, ale nie ma dowodów odnoszących się do takiej strategii postępowania. Po zakończeniu DAPT, niezależnie od długości okresu tego leczenia, standardem postępowania po interwencji wewnątrznacyniowej jest bezterminowe stosowanie jednego leku przeciwplatekowego (ASA lub kłopidogrelu).

W badaniu *Management of Peripheral Arterial Interventions with Mono or Dual Antiplatelet Therapy* (MIRROR) stwierdzono, że stosowanie kłopidogrelu i ASA przez 6 miesięcy wiązało się ze zmniejszeniem częstości reinterwencji w porównaniu ze stosowaniem tylko ASA, ale ta korzyść z DAPT nie utrzymała się po 6 miesiącach od przerwania podawania kłopidogrelu (tj. po łącznie 12 miesiącach obserwacji). Autorzy badania doszli do wniosku, że u pacjentów z grupy dużego ryzyka restenozy, którzy potencjalnie odnoszą największe korzyści z dłuższego okresu DAPT, można rozważyć długotrwałe stosowanie tego leczenia (> 6 miesięcy) i obecnie często indywidualnie decyduje się o przedłużeniu DAPT [109]. Przedłużenie DAPT można również rozważyć w przypadku współistnienia LEAD

i choroby wieńcowej (patrz wyżej). W wytycznych ESC dotyczących postępowania w PAD [1] stwierdzono, że u pacjentów z LEAD, u których wykonano przezskórną rewaskularyzację poniżej pachwiny, można przedłużyć DAPT powyżej miesiąca, jeżeli pacjent przebył wcześniej (w ciągu ostatniego roku) ostry zespół wieńcowy i/lub przezskórną interwencję wieńcową, a także po stentowaniu ostatniej drożnej tętnicy wieńcowej oraz w przypadku wielonaczyniowej choroby wieńcowej z niepełną rewaskularyzacją u chorych na cukrzycę.

Leki przeciwzakrzepowe nie odgrywają roli po interwencjach wewnątrznacyniowych z powodu LEAD. Leczenie przeciwzakrzepowe zbadano prospektywnie po przezskórną rewaskularyzację poniżej pachwiny, nie stwierdzając poprawy drożności naczyń, natomiast częstość występowania krwawień była istotnie zwiększona [110].

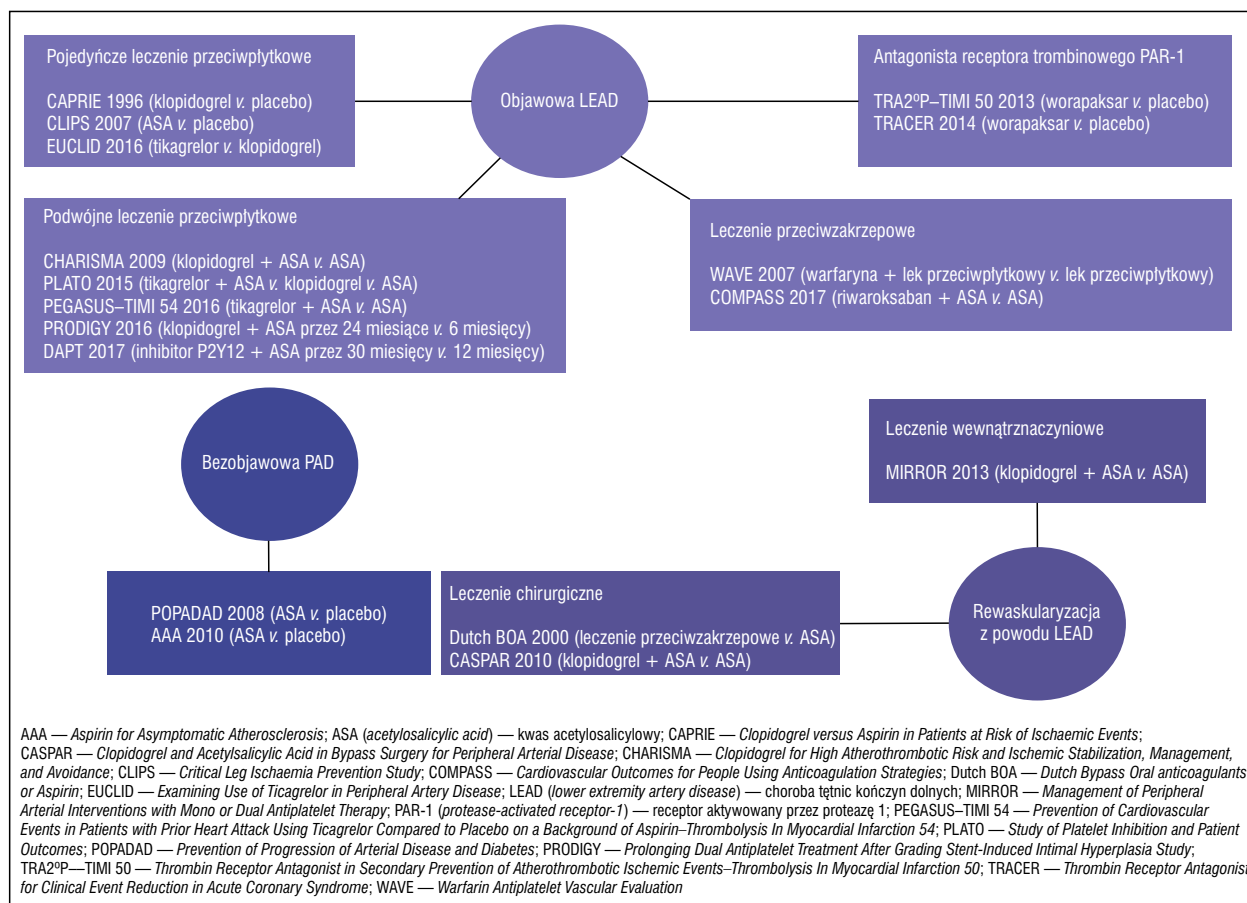
5.2.4. Podsumowanie – wybór strategii leczenia przeciwkrzepliowego

Możliwości wyboru leczenia przeciwkrzepliowego u pacjentów z LEAD można rozpatrywać w trzech głównych kategoriach klinicznych: u pacjentów bezobjawowych (ABI \leq 0,9 bez chromania przestankowego), objawowych (chromanie przestankowe) lub poddawanych rewaskularyzacji metodami wewnątrznacyniowymi lub chirurgicznymi. Główne próby kliniczne dotyczące leczenia przeciwkrzepliowego u pacjentów z LEAD podsumowano na rycinie 1, a proponowane strategie postępowania na rycinie 2.

Zalecenia dotyczące leczenia przeciwkrzepliowego u pacjentów z miażdżycową LEAD bez odrębnych wskazań do długotrwałego doustnego leczenia przeciwzakrzepowego przedstawiono w tabeli 8.

Bezobjawowa choroba tętnic kończyn dolnych

W tej grupie pacjentów można tylko rozważać stosowanie jednego leku przeciwplatekowego (ASA lub kłopidogrel). Nie uzyskano jednoznacznych dowodów korzyści z ASA w porównaniu z placebo u pacjentów z bezobjawową LEAD i dlatego zdania ekspertów na temat wskazań do stosowania leków przeciwplatekowych w tej grupie są podzielone. W wytycznych ESC nie zaleca się stosowania leków przeciwplatekowych w tej grupie (zalecenie klasy III A) [1], natomiast w wytycznych AHA/ACC z 2016 roku uznano, że stosowanie leczenia przeciwplatekowego jest rozsądne również u pacjentów z bezobjawową LEAD (zalecenie klasy IIa C u pacjentów z ABI \leq 0,9) [2]. Ta opinia została podtrzymana również w nowszych opracowaniach ekspertów amerykańskich [73]. Stosowanie ASA można rozważać w tej grupie zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącymi zmianami miażdżycowymi w innych łóżyskach tętniczych. Wskazania do stosowania ASA mogą również wynikać ze współistniejącej objawowej choroby wieńcowej lub choroby naczyniowo-mózgowej (przebyty udar mózgu lub incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego [TIA]).



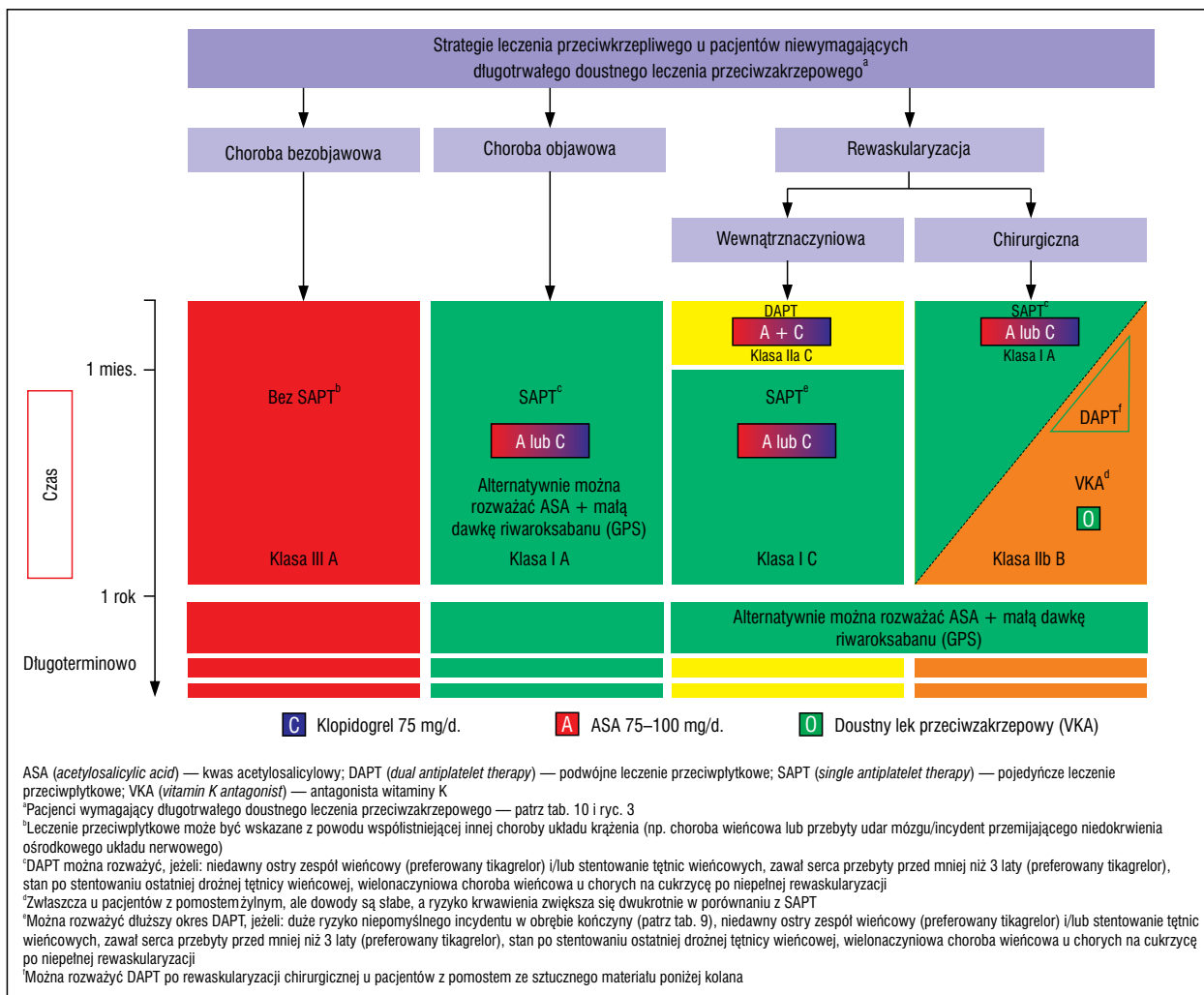
Rycina 1. Główne próby kliniczne dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z chorobą tętnic kończyn dolnych [73]

Objawowa choroba tętnic kończyn dolnych

W tej grupie pacjentów leczenie przeciwplatekowe jest jednoznacznie wskazane (klasa I we wszystkich głównych wytycznych) w celu zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Można rozważyć stosowanie jednego leku przeciwplatekowego, dokonując wyboru między ASA lub klopidogrelem, a od niedawna, biorąc pod uwagę wyniki badania COMPASS, również skojarzone leczenie przeciwkrzepliwie ASA i małą dawką riwaroksabanu. Na podstawie danych z badania CAPRIE, w którym stwierdzono większe korzyści ze stosowania klopidogrelu niż ASA u pacjentów z LEAD, w wytycznych ESC [1] uznano, że preferowanym lekiem może być klopidogrel (zalecenie klasy IIb B), natomiast tego zdania nie podzielili autorzy innych głównych wytycznych: w wytycznych ACC/AHA z 2016 roku [2] oba leki mają taki sam status (klasa I A), a w wytycznych Society of Vascular Surgery z 2015 roku [3] również nie ma preferencji klopidogrelu (ASA — klasa I A, klopidogrel jako lek alternatywny — klasa I B).

Na podstawie wyników badania COMPASS alternatywną strategią leczenia przeciwkrzepliwego w tej grupie może być stosowanie ASA i małej dawki riwaroksabanu. Biorąc pod uwagę redukcję ryzyka MACE, zarówno klopidogrel w bada-

niu CAPRIE, jak i połączenie ASA i małej dawki riwaroksabanu w badaniu COMPASS okazały się lepsze u pacjentów z LEAD niż stosowanie samego ASA. Redukcję ryzyka poważnych niepożądanych incydentów w obrębie kończyny, w tym amputacji, wykazano jednak tylko dla połączenia ASA i małej dawki riwaroksabanu, natomiast nie ma takich dowodów ani dla ASA, ani dla klopidogrelu. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka MACE i poważnych niepożądanych incydentów w obrębie kończyny w badaniu COMPASS wyniosło 1,54% rocznie (NNT [number needed to treat] 58) [73], natomiast bezwzględne zmniejszenie ryzyka MACE w badaniu CAPRIE — 1,15% rocznie (NNT 87) [79]. Brakuje jednak bezpośredniego porównania riwaroksabanu w małej dawce (\pm ASA) z klopidogrelem u pacjentów z LEAD. Uwzględniając wzrost ryzyka poważnych krwawień, bezwzględne zmniejszenie łącznej częstości występowania MACE, poważnych niepożądanych incydentów w obrębie kończyny, śmiertelnych krwawień oraz objawowych krwawień w obrębie kluczowych narządów (korzyść kliniczna netto) w badaniu COMPASS wyniosło 1,43% rocznie (NNT 70) [73]. W badaniu CAPRIE pod względem krwawień klopidogrel okazał się bezpieczniejszy niż ASA [79]. Rozważając stosowanie ASA i małej dawki riwaroksabanu u pacjentów z objawową LEAD, trzeba uważnie



Rycina 2. Strategie leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z chorobą tętnic kończyn dolnych (zmodyfikowane na podstawie [1, 73])

oceniać ryzyko krwawienia, tym bardziej że pacjentów z grupy dużego ryzyka krwawienia wyłączało z badania COMPASS. Podsumowując, wydaje się, że obie strategie (kłopidogrel oraz połączenie ASA i małej dawki rivaroksabanu) można rozważać jako przynoszące potencjalnie więcej korzyści niż stosowanie samego ASA u pacjentów z objawową LEAD.

Inne możliwe strategie leczenia przeciwkrzepliwego nie odgrywają roli w tej grupie pacjentów. Tikagrelor nie jest zalecany, ponieważ w badaniu EUCLID nie okazał się lepszy niż kłopidogrel. Podobnie nie ma wskazań do stosowania DAPT u pacjentów niepoddawanych rewaskularyzacji z powodu LEAD, ponieważ w badaniu CHARISMA nie wykazano jednoznacznej przewagi skojarzonego leczenia kłopidogrelem i ASA nad stosowaniem jednego leku przeciwplatetkowego. Warapaksar nie jest dostępny w Polsce, a ponieważ na podstawie dotychczasowych prób klinicznych jego wartość w połączeniu ze standardowym leczeniem przeciwplatetkowym pozostaje niejasna, stosowanie wymaga dalszych badań (w badaniu TRA2°P–TIMI 50 zmniejszenie

ryzyka ostrego niedokrwienia kończyny oraz częstości rewaskularyzacji obwodowych, ale za cenę zwiększonego ryzyka krwawień i bez wpływu na MACE). Konwencjonalne leczenie przeciwzakrzepowe (za pomocą VKA lub NOAC w standardowych dawkach) nie powinno być stosowane w celu zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych/ /niedokrwienych w tej grupie pacjentów, ponieważ nie wykazano korzyści z takiego leczenia [2, 3, 93].

Pacjenci z LEAD i współistniejącą chorobą wieńcową – odrębną grupą są pacjenci po niedawnym ostrym zespole wieńcowym i/lub przezskórnej interwencji wieńcowej, u których należy stosować DAPT polegające na podawaniu kłopidogrelu lub tikagreloru i ASA. Wskazania do DAPT wynikają jednak z obecności choroby wieńcowej, a nie LEAD. Wcześniejszym standardem postępowania w tej grupie było stosowanie kłopidogrelu i ASA. W obecnych wytycznych ESC dotyczących postępowania u pacjentów z ACS nowsze inhibitory receptora P2Y12 (tikagrelor i prasugrel, a u pacjentów leczonych zachowawczo tylko tikagrelor) są

Tabela 8. Leczenie przeciwkrzepliwie (przeciwpłytkowe i przeciwzakrzepowe) u pacjentów z miażdżycową chorobą tętnic kończyn dolnych

Zalecenie	Klasa zalecenia	Poziom wiarygodności danych
Bezobjawowa LEAD		
Ze względu na brak udowodnionych korzyści leczenie przeciwpłytkowe nie jest rutynowo wskazane u pacjentów z izolowaną ^a bezobjawową LEAD	III	A
Objawowa LEAD		
U pacjentów z objawową LEAD zaleca się długoterminowe SAPT	I	A
Można rozważyć preferencję kłopidogrelu w stosunku do ASA	IIb	B
Zamiast SAPT można rozważać skojarzone leczenie ASA i małą dawką riwaroksabanu, zwłaszcza u pacjentów z grupy dużego ryzyka zdarzenia niedokrwiennego w obrębie kończyny, pod warunkiem że ryzyko krwawienia nie jest duże ^b		GPS
Nie zaleca się DAPT u pacjentów niepoddawanych rewaskularyzacji z powodu LEAD	III	B
Nie zaleca się doustnych leków przeciwzakrzepowych w dawkach terapeutycznych u pacjentów niepoddawanych rewaskularyzacji z powodu LEAD, u których nie ma innych wskazań do długotrwałego doustnego leczenia przeciwzakrzepowego	III	B
Można rozważyć DAPT (ASA + kłopidogrel lub tikagrelor) u pacjentów z LEAD i wskazaniami do DAPT wynikającymi z choroby wieńcowej ^c	IIb	B
Pacjenci po rewaskularyzacji z powodu LEAD		
Zaleca się długoterminową SAPT u wszystkich pacjentów po rewaskularyzacji	I	C
Zaleca się SAPT po rewaskularyzacji chirurgicznej	I	A
Można rozważyć VKA (bez leczenia przeciwpłytkowego) po rewaskularyzacji chirurgicznej w indywidualnych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów z pomostem żylnym, jeżeli ryzyko krwawienia jest małe w porównaniu z ryzykiem zamknięcia pomostu	IIb	B
Można rozważyć DAPT po rewaskularyzacji chirurgicznej u pacjentów z pomostem ze sztucznego materiału poniżej kolana	IIb	B
Należy rozważyć DAPT (ASA + kłopidogrel) przez co najmniej miesiąc po rewaskularyzacji wewnątrznaczyniowej	IIa	C
Można rozważyć dłuższy okres DAPT po rewaskularyzacji wewnątrznaczyniowej u pacjentów z grupy dużego ryzyka zdarzenia niedokrwiennego w obrębie kończyny ^b	IIb	B
Zarówno po rewaskularyzacji chirurgicznej, jak i wewnątrznaczyniowej można rozważać DAPT (ASA + kłopidogrel lub tikagrelor) u pacjentów z LEAD i wskazaniami do DAPT wynikającymi z choroby wieńcowej ^c	IIb	B
Zarówno po rewaskularyzacji chirurgicznej, jak i wewnątrznaczyniowej można rozważać skojarzone leczenie ASA i małą dawką riwaroksabanu, zwłaszcza u pacjentów z grupy dużego ryzyka zdarzenia niedokrwiennego w obrębie kończyny, pod warunkiem że ryzyko krwawienia nie jest duże ^c		GPS

ASA (acetylosalicylic acid) – kwas acetylosalicylowy; DAPT (dual antiplatelet therapy) – podwójne leczenie przeciwpłytkowe; LEAD (lower extremity artery disease) – choroba tętnic kończyn dolnych; SAPT (single antiplatelet therapy) – pojedyncze leczenie przeciwpłytkowe; VKA (vitamin K antagonist) – antagonisty witaminy K

^aBez innej choroby układu krążenia wymagającej leczenia przeciwpłytkowego (np. choroba wieńcowa lub przebyty udar mózgu/incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego)

^bDuże ryzyko zdarzenia niedokrwiennego w obrębie kończyny może być zdefiniowane jako pomost ze sztucznego materiału, pomost poniżej kolana, suboptymalny efekt pomostowania, słaby odbiór krwi z pomostu, rozległe zmiany w tętnicach lub utrata tkanek [73]

^cNiedawny ostry zespół wieńcowy (preferowany tikagrelor) i/lub stentowanie tętnic wieńcowych, zawał serca przebyty przez < 3 lata (preferowany tikagrelor), stan po stentowaniu ostatniej drożnej tętnicy wieńcowej, wielonaczyniowa choroba wieńcowa u chorych na cukrzycę po niepełnej rewaskularyzacji

preferowane w stosunku do kłopidogrelu [92]. Na podstawie wyników badania PEGASUS-TIMI 54 można rozważać długotrwałe stosowanie tikagreloru w połączeniu z małą dawką ASA u pacjentów z LEAD po zawale serca przebytym przed < 3 lata [1]. U pacjentów z LEAD można również rozważać dłuższy czas stosowania DAPT po ostrym zespole wieńco-

wym i/lub stentowaniu tętnic wieńcowych. Obie te strategie postępowania wiążą się jednak ze wzrostem częstości występowania poważnych krwawień, a więc konieczna jest uważna ocena zarówno ryzyka incydentów niedokrwienych, jak i ryzyka krwawienia (tab. 9). Długość okresu stosowania DAPT u pacjentów z chorobą wieńcową i współ-

Tabela 9. Czynniki ryzyka incydentów niedokrwienych, czynniki ryzyka krwawienia oraz czynniki zwiększonego ryzyka dla kończyny, który powinny być podejmowane przy podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z miażdżycową chorobą tętnic kończyn dolnych [73]

Ryzyko incydentów niedokrwienych ↑	Ryzyko krwawienia ↑	Ryzyko dla kończyny ↑
Przebyte zawał serca	Leczenie przeciwzakrzepowe	Pomost ze sztucznego materiału
Cukrzyca	Krwawienie w wywiadach	Pomost poniżej kolana
Starszy wiek	Starszy wiek	Suboptymalny efekt pomostowania
Przewlekła choroba nerek	Przewlekła choroba nerek	Słaby odbiór krwi z pomostu
Niewydolność serca	Niedokrwistość	Rozległe zmiany w tętnicach
Palenie tytoniu	Mała masa ciała	Utrata tkanek

istniejącą LEAD, którzy otrzymują DAPT z powodu ostrego zespołu wieńcowego i/lub przeszłokrwiennej interwencji wieńcowej, a także wybór inhibitora receptora P2Y12 (tikagrelor lub kłopidogrel) powinny być zasadniczo zgodne z obecnymi wytycznymi dotyczącymi DAPT [92]. Po zakończeniu DAPT u pacjentów w tej grupie stosuje się bezterminowo jeden lek przeciwplatekarny (ASA lub kłopidogrel).

Rewaskularyzacja z powodu choroby tętnic kończyn dolnych

Rewaskularyzacja chirurgiczna – u pacjentów po rewaskularyzacji chirurgicznej można rozważać różne strategie, w tym stosowanie jednego leku przeciwplatekarnego (ASA lub kłopidogrel), DAPT, stosowanie VKA, a od niedawna, biorąc pod uwagę wyniki badania COMPASS, również skojarzone leczenie przeciwkrzepliwe ASA i małą dawką riwaroksabanu. Na podstawie wyników badania CASPAR wydaje się, że w całej populacji pacjentów po rewaskularyzacji chirurgicznej DAPT nie ma jakiegokolwiek przewagi nad stosowaniem jednego leku przeciwplatekarnego. W tym badaniu korzyść z DAPT stwierdzono po pomostowaniu poniżej kolana u pacjentów z pomostem ze sztucznego materiału, natomiast nie stwierdzono takiej korzyści u pacjentów z pomostem żylnym. Dowody korzyści ze stosowania VKA również są ograniczone, a uzyskano je głównie u pacjentów z pomostami żylnymi.

W wytycznych ESC [1] w tej grupie zaleca się zasadniczo stosowanie jednego leku przeciwplatekarnego (ASA lub kłopidogrel; zalecenie klasy I A), natomiast alternatywne strategie to: 1) stosowanie VKA u pacjentów z pomostem żylnym (zalecenie klasy IIb B), chociaż odnotowano, że dostępne dowody dla leczenia przeciwkrzepliowego są słabe, a ryzyko krwawienia zwiększa się dwukrotnie w porównaniu ze stosowaniem leku przeciwplatekarnego; oraz 2) DAPT (ASA + kłopidogrel) u pacjentów z pomostem ze sztucznego materiału poniżej kolana (zalecenie klasy IIb B). Stwierdzono również, że u pacjentów po niedawnym ostrym zespole wieńcowym i/lub przeszłokrwiennej interwencji wieńcowej (w ciągu mniej niż jednego roku), a także po stentowaniu ostatniej drożnej tętnicy wieńcowej oraz w przy-

padku wielonaczyniowej choroby wieńcowej z niepełną rewaskularyzacją u chorych na cukrzycę można rozważać DAPT [1]. W innych głównych wytycznych [2, 3] zaleca się stosowanie jednego leku przeciwplatekarnego (ASA lub kłopidogrel) lub alternatywnie DAPT, natomiast stosowania VKA albo nie zalecono [3], albo jego przydatność uznano za niepewną [2].

Zasadniczo rzecz biorąc, intensyfikację leczenia przeciwkrzepliowego w tej grupie należy rozważać przede wszystkim u pacjentów z grupy dużego ryzyka poważnych niepożądanych incydentów w obrębie kończyn, takich jak zakrzepica w pomoście lub amputacja. Do czynników ryzyka związanych ze zwiększonym ryzykiem dla kończyny należą: pomost ze sztucznego materiału, pomost poniżej kolana, suboptymalny efekt pomostowania, słaby odbiór krwi z pomostu, rozległe zmiany w tętnicach oraz utrata tkanek (tab. 9) [73]. Spośród trzech możliwych strategii postępowania (ASA + mała dawka riwaroksabanu, DAPT, VKA) najmocniejsze dowody, jeżeli chodzi o redukcję ryzyka poważnych niepożądanych incydentów w obrębie kończyn u pacjentów z LEAD, uzyskano dla skojarzonego leczenia przeciwkrzepliowego ASA i małą dawką riwaroksabanu. Ta strategia postępowania nie została dotychczas uwzględniona w głównych międzynarodowych wytycznych, ponieważ wyniki badania COMPASS ogłoszono później, natomiast proponuje się ją w najnowszych opracowaniach ekspertów [73].

Wszystkie schematy bardziej intensywnego leczenia przeciwkrzepliowego wiążą się z większym ryzykiem krwawień w porównaniu ze stosowaniem jednego leku przeciwplatekarnego, a więc konieczna jest uważna ocena zarówno ryzyka incydentów dotyczących kończyny, jak i ryzyka krwawienia (tab. 9).

Rewaskularyzacja wewnątrznaczyniowa (angioplastyka ze stentowaniem lub bez stentowania) – w wytycznych zasadniczo zaleca się DAPT (ASA + kłopidogrel; w wytycznych ESC zalecenie klasy IIa C) przez co najmniej miesiąc (1–6 miesięcy na podstawie badania MIRROR [73]), a po zakończeniu DAPT u pacjentów w tej grupie stosuje się bezterminowo jeden lek przeciwplatekarny (ASA lub kłopidogrel), chociaż

w świetle wyników badania COMPASS można rozważać także stosowanie ASA w połączeniu z małą dawką riwaroksabanu. Dłuższy okres DAPT można rozważać u pacjentów z grupy dużego ryzyka niepomyślnego incydentu dotyczącego kończyny, a także w przypadku wskazań wynikających ze współistniejącej choroby wieńcowej (np. niedawny ostry zespół wieńcowy i/lub stentowanie tętnic wieńcowych). Skojarzone leczenie przeciwkrzepliwe ASA i małą dawką riwaroksabanu również może być korzystniejsze u pacjentów z grupy dużego ryzyka niepomyślnego incydentu dotyczącego kończyny. Wszystkie te schematy bardziej intensywnego leczenia przeciwkrzepliwego wiążą się z większym ryzykiem krwawień, a więc konieczna jest uważna ocena zarówno ryzyka incydentów niedokrwienych/dotyczących kończyny, jak i ryzyka krwawienia (tab. 9).

Nie ma wystarczających dowodów, aby różnicować zalecenia dotyczące schematu leczenia przeciwkrzepliwego w zależności od rodzaju zastosowanej interwencji (angioplastyka konwencjonalnym balonem, angioplastyka balonem uwalniającym lek antyproliferacyjny, implantacja stentu metalowego, implantacja stentu uwalniającego lek antyproliferacyjny), w zaleceniach producentów zaznacza się jednak tendencja dłuższego stosowania DAPT w przypadku stosowania terapii opartej na technologiach lekowych – powyższe sugestie wymagają jednak potwierdzenia w dalszych badaniach dotyczących rewaskularyzacji naczyń obwodowych.

5.2.5. Leczenie przeciwplatekcyjne i przeciwzakrzepowe u pacjentów z chorobą tętnic kończyn dolnych i odrębnymi wskazaniami do długotrwałego doustnego leczenia przeciwzakrzepowego

U pacjentów z LEAD mogą występować wskazania do długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego wynikające z chorób współistniejących, a nie samej LEAD. Do częstych sytuacji tego rodzaju należy współistnienie migotania przedsionków. Choroba tętnic kończyn dolnych jest jednym z czynników ryzyka rozwoju migotania przedsionków, a arytmia ta występuje nawet u kilkunastu procent pacjentów z PAD [111–113]. Współistnienie LEAD i migotania przedsionków wiąże się z gorszym rokowaniem [113, 114].

Dostępnych jest niewiele danych na temat wyboru określonej strategii leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z LEAD i wskazaniem do doustnego leczenia przeciwzakrzepowego. Zasadniczo zaleca się, aby u takich pacjentów w większości sytuacji stosować tylko doustny lek przeciwzakrzepowy bez leków przeciwplatekowych (zalecenie klasy IIa B w wytycznych ESC) [1]. Dotyczy to pacjentów z bezobjawową lub objawową LEAD, pacjentów po chirurgicznej rewaskularyzacji z powodu LEAD, a także pacjentów po rewaskularyzacji wewnątrznaczyniowej po upływie dłuższego czasu od interwencji lub w przypadku dużego ryzyka krwawienia. W wytycznych ESC zaleca się, aby

w takiej sytuacji przede wszystkim zweryfikować wskazania do długotrwałego doustnego leczenia przeciwzakrzepowego. Typowe wskazania do leczenia przeciwzakrzepowego obejmują napadowe, przetrwałe lub utrwalone migotanie przedsionków u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu, mechaniczną protezę zastawkową oraz niedawną lub nawracającą żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (zakrzepica żył głębokich i/lub zatorowość płucna). U chorych z LEAD i migotaniem przedsionków leczenie przeciwzakrzepowe jest jednoznacznie wskazane (klasa I A) u pacjentów z co najmniej 2 punktami w skali CHA₂DS₂-VASc (zastoinowa niewydolność serca; nadciśnienie tętnicze; wiek ≥ 75 lat – 2 punkty; cukrzyca; przebyty udar mózgu lub TIA – 1 punkt; choroba układu naczyniowego, w tym choroba wieńcowa lub PAD; wiek 65–75 lat, płeć żeńska), natomiast należy je rozważyć (klasa IIa B) u wszystkich pozostałych pacjentów. Należy podkreślić, że obecność LEAD odpowiada za 1 punkt w skali CHA₂DS₂-VASc i może wpłynąć na wskazania do długotrwałego doustnego leczenia przeciwzakrzepowego.

Decyzja o dołączeniu leku przeciwplatekowego u pacjentów wymagających długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego może zależeć od współistniejącej choroby wieńcowej (niedawny ostry zespół wieńcowy i/lub przeszłorna interwencja wieńcowa) lub potrzeby wewnątrznaczyniowej rewaskularyzacji w leczeniu LEAD. Terapia skojarzona powinna być prowadzona przez jak najkrótszy czas (zaleca się co najmniej miesiąc), ale decyzje powinny być indywidualizowane w zależności od wskazań klinicznych i ryzyka krwawienia [1]. W takiej sytuacji odradza się potrójne leczenie (ASA, klopidogrel i lek przeciwzakrzepowy), z wyjątkiem stentowania tętnic poniżej kolana oraz złożonych zmian związanych z bardzo dużym ryzykiem zakrzepicy [1].

Po rewaskularyzacji wewnątrznaczyniowej należy rozważyć ASA lub klopidogrel w połączeniu z doustnym lekiem przeciwzakrzepowym przez co najmniej miesiąc, jeżeli ryzyko krwawienia jest małe w porównaniu z ryzykiem zamknięcia stentu/pomostu (zalecenie klasy IIa C w wytycznych ESC). Po rewaskularyzacji wewnątrznaczyniowej należy rozważyć stosowanie tylko doustnego leku przeciwzakrzepowego, jeśli ryzyko krwawienia jest duże w porównaniu z ryzykiem zamknięcia stentu/pomostu (zalecenie klasy IIa C w wytycznych ESC). Można rozważyć stosowanie doustnego leku przeciwzakrzepowego w połączeniu z jednym lekiem przeciwplatekowym przez dłużej niż miesiąc u pacjentów z grupy dużego ryzyka incydentu niedokrwienego lub w przypadku innego silnego wskazania do długoterminowego leczenia przeciwplatekowego (zalecenie klasy IIb C; w wytycznych ESC zdefiniowano to jako wcześniejszą zakrzepicę w stencie, ostre niedokrwienie kończyny w trakcie leczenia doustnym lekiem przeciwzakrzepowym oraz wskazania wynikające ze współistniejącej choroby wieńcowej: niedawny ostry zespół wieńcowy, stentowanie ostatniej drożnej tętnicy wieńcowej, wielonaczyniowa choroba wieńcowa z niepełną rewaskularyzacją u chorych na cukrzycę [1]).

Tabela 10. Leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów z chorobą tętnic kończyn dolnych, którzy wymagają długotrwałego doustnego leczenia przeciwzakrzepowego

Zalecenie	Klasa zalecenia	Poziom wiarygodności danych
U pacjentów z LEAD i migotaniem przedsionków OAC: – zaleca się u pacjentów z ≥ 2 pkt. w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc – należy rozważyć u wszystkich innych pacjentów	I IIa	A B
U pacjentów z LEAD i wskazaniem do OAC (np. migotanie przedsionków, mechaniczna proteza zastawkowa lub żylna choroba zakrzepowo-zatorowa) należy rozważyć stosowanie tylko OAC	IIa	B
U pacjentów z LEAD i wskazaniem do OAC po rewaskularyzacji chirurgicznej należy rozważyć stosowanie tylko OAC	IIa	C
U pacjentów z LEAD i wskazaniem do OAC po rewaskularyzacji wewnątrznaczyniowej należy rozważyć SAPT (ASA lub klopidogrel) w połączeniu z OAC przez co najmniej miesiąc, jeżeli ryzyko krwawienia jest małe w porównaniu z ryzykiem zamknięcia stentu/pomostu	IIa	C
U pacjentów z LEAD i wskazaniem do OAC po rewaskularyzacji wewnątrznaczyniowej należy rozważyć stosowanie tylko OAC, jeśli ryzyko krwawienia jest duże w porównaniu z ryzykiem zamknięcia stentu/pomostu	IIa	C
Można rozważyć połączenie OAC z SAPT (ASA lub klopidogrel) przez dłużej niż miesiąc u pacjentów z grupy dużego ryzyka niedokrwienia lub w przypadku innego silnego wskazania do długoterminowego SAPT ^a	IIb	C

ASA (acetylosalicylic acid) – kwas acetylosalicylowy; LEAD (lower extremity artery disease) – choroba tętnic kończyn dolnych; OAC (oral anticoagulants) – doustny lek przeciwzakrzepowy; SAPT (single anti-platelet therapy) – pojedyncze leczenie przeciwplateletowe
 Wynik w skali CHA₂DS₂-VASc oblicza się następująco: zastoinowa niewydolność serca – 1 pkt, nadciśnienie tętnicze – 1 pkt, wiek ≥ 75 lat – 2 pkt., cukrzyca – 1 pkt, udar mózgu – 2 pkt., choroba naczyń – 1 pkt, wiek 65–74 lata – 1 pkt, płeć żeńska – 1 pkt
^aZdefiniowane jako wcześniejsza zakrzepica w stencie, ostre niedokrwienie kończyny w trakcie doustnego leczenia przeciwzakrzepowego lub współistniejąca choroba wieńcowa (niedawny ostry zespół wieńcowy, stan po stentowaniu ostatniej drożnej tętnicy wieńcowej, wielonaczyniowa choroba wieńcowa u chorych na cukrzycę po niepełnej rewaskularyzacji)

Z tych samych wskazań można też rozważać łączenie doustnego leku przeciwzakrzepowego z jednym lekiem przeciwplateletowym u pacjentów z grupy dużego ryzyka krwawienia w porównaniu z ryzykiem zamknięcia stentu/pomostu. Proponowany algorytm postępowania, zaczerpnięty z wytycznych ESC [1], przedstawiono na rycinie 3. Zaleca się ochronę błony śluzowej żołądka za pomocą inhibitora pompy protonowej, a intensywność doustnego leczenia przeciwzakrzepowego musi być uważnie monitorowana. Docelowy przedział wartości INR u pacjentów otrzymujących VKA wynosi 2,0–2,5, z wyjątkiem pacjentów z mechaniczną protezą zastawki mitralnej. U pacjentów otrzymujących NOAC w połączeniu z lekiem przeciwplateletowym należy stosować najmniejszą dawkę ocenianą w badaniach, na podstawie których zarejestrowano te leki do stosowania w prewencji udaru mózgu [115, 116].

Zalecenia dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z miażdżycową LEAD i odrębnymi wskazaniami do długotrwałego doustnego leczenia przeciwzakrzepowego przedstawiono w tabeli 10.

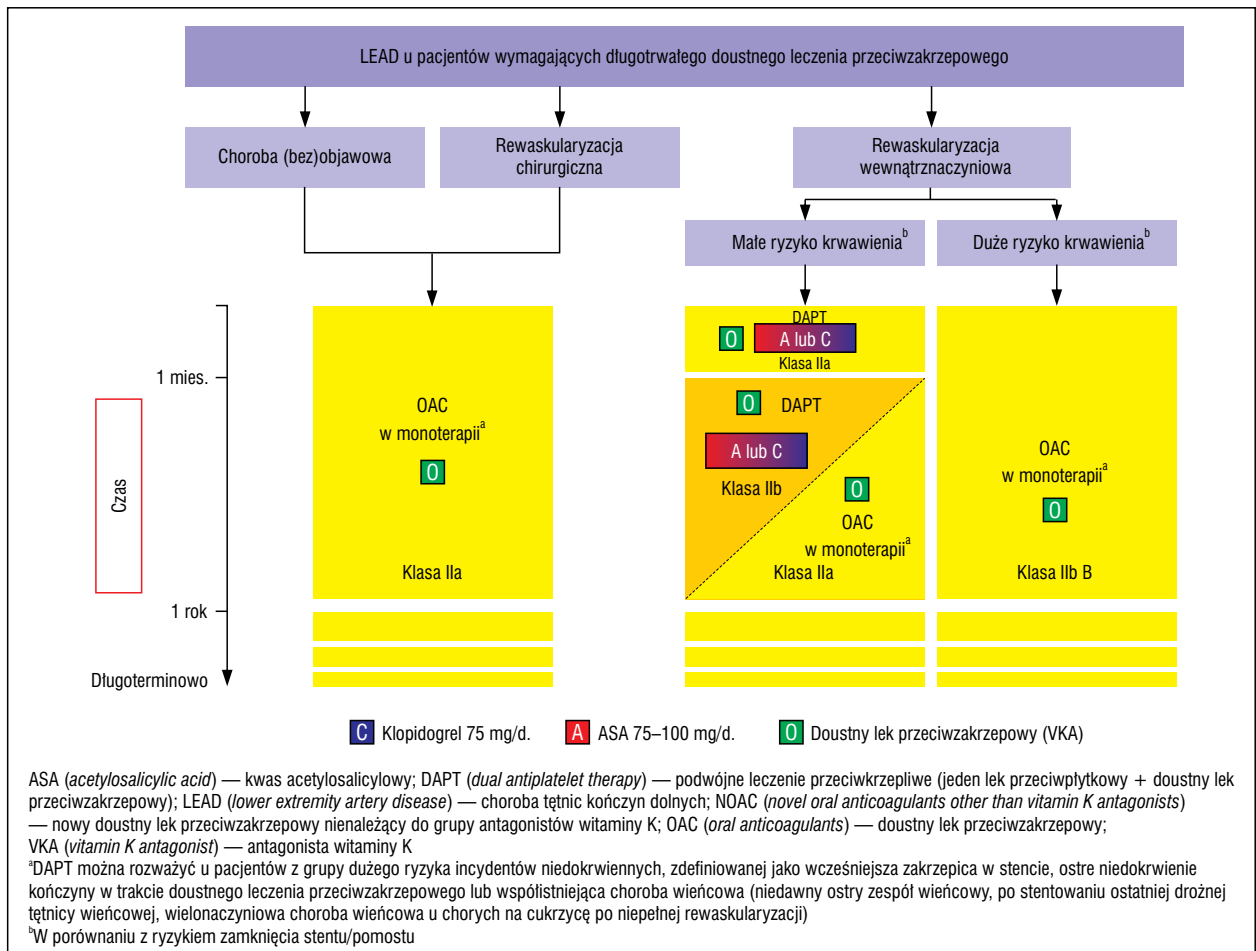
5.3. Leczenie objawowe

U pacjentów z chromaniem przestankowym podstawę leczenia stanowią prewencja incydentów sercowo-naczyniowych i trening wysiłkowy. Jeżeli codzienna aktywność

pacjenta jest znacznie zaburzona, należy rozważyć rewaskularyzację (w połączeniu z leczeniem wysiłkiem, lub też wtedy, kiedy aktywność pozostaje znacznie utrudniona pomimo leczenia wysiłkiem oraz zastosowania innych metod). Farmakoterapia w celu zmniejszenia objawów LEAD odgrywa tylko uzupełniającą rolę.

Należy zwrócić uwagę, że leki stosowane w celu zmniejszenia globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego nie powodują znacznej poprawy pod względem chromania przestankowego. Z tego powodu farmakoterapia u pacjentów z chromaniem przestankowym, mająca na celu zmniejszenie objawów LEAD, polega często na stosowaniu innych leków niż te, które stosuje się do w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego. Wyjątkiem są statyny, ponieważ w kilku metaanalizach wykazano istotną poprawę dystansu chodu do wystąpienia bólu (PFWD) oraz maksymalnego dystansu chodu (MWD) pod wpływem statyn [31, 117]. Statyny mogą też ograniczać występowanie niekorzystnych incydentów w obrębie kończyn u pacjentów z LEAD [34]. Ograniczone dane wskazujące na poprawę dystansu chodu uzyskano też dla niektórych leków hipotensyjnych (ramipryl, werapamil) oraz leków przeciwplateletowych (szczegóły w tab. 3).

Trzeba również podkreślić, że farmakoterapia w chromaniu przestankowym nie przynosi równie dużych korzyści, jak leczenie wysiłkiem lub skuteczna rewaskularyzacja.



Rycina 3. Leczenie przeciwkrzepliwie u pacjentów z chorobą tętnic kończyn dolnych wymagających długotrwałego doustnego leczenia przeciwzakrzepowego (zmodyfikowane na podstawie [1])

Farmakoterapia chromania przestankowego jest też mniej skuteczna u osób, które nie zaprzestaną palenia tytoniu i nie stosują leczenia wysiłkiem. Celem farmakoterapii chromania jest zmniejszenie nasilenia objawów LEAD i zwiększenie dystansu chodu u pacjentów z chromaniem przestankowym ograniczającym jakość życia, szczególnie jeżeli modyfikacja czynników ryzyka i leczenie wysiłkiem nie okazały się wystarczająco skuteczne, a pacjent nie jest kandydatem do rewaskularyzacji, nie zgadza się na takie leczenie lub występują u niego przeciwwskazania do rewaskularyzacji [1–3].

W leczeniu chromania przestankowego u pacjentów z LEAD oceniano wiele środków farmakologicznych. Najlepsze dane wskazujące na zwiększenie PFWD i MWD w kontrolowanych próbach klinicznych z randomizacją uzyskano dla cilostazolu i naftidrofurylu [118], z których w Polsce dostępny jest tylko ten pierwszy. Do innych badanych środków, dla których także formułowano twierdzenia o wydłużaniu dystansu chodu u pacjentów z chromaniem przestankowym, należą: pentoksyfilina, karnityna, propionilo-L-karnityna, prostanoidy (prostaglandyny I2 i E2), buflomedil, L-arginina, miłorząb dwuklapowy

(*Ginkgo biloba*) i sulodeksyd [117–120]. W wytycznych ESC dotyczących postępowania u pacjentów z LEAD podkreślono jednak, że obiektywna dokumentacja takiego efektu jest ograniczona, a korzystny wpływ na dystans chodu, jeżeli w ogóle występuje, jest na ogół niewielki do umiarkowanego i wykazuje dużą zmienność między poszczególnymi pacjentami [117]. Nieznana jest również dodatkowa korzyść z tych leków stosowanych razem z leczeniem wysiłkiem fizycznym oraz statynami. W rezultacie w wytycznych ESC [1] zalecenie klasy I A/C sformułowano tylko dla leczenia wysiłkiem i stosowania statyn (rewaskularyzacja ma rangę zalecenia klasy IIa B/C), a dla pozostałych leków nie ustalono żadnych formalnych zaleceń. Spośród nich cilostazol i naftidrofuryl wymieniono jako leki potencjalnie przydatne, natomiast w odniesieniu do innych środków farmakologicznych, takich jak pentoksyfilina, prostanoidy, L-arginina, buflomedil oraz *Ginkgo biloba*, uznano, że nie ma wystarczających danych z kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją, aby można było zalecać ich stosowanie u pacjentów z chromaniem przestankowym [119–122]. W wytycznych

ACC/AHA z 2016 roku [2] stosowanie cilostazolu jako skutecznego leku wywierającego korzystny wpływ na objawy LEAD i zwiększającego dystans chodu u pacjentów z chromaniem przestankowym uzyskało rangę zalecenia klasy I A, naftidrofuryl nie został uwzględniony, ponieważ nie jest dostępny w Stanach Zjednoczonych, natomiast nie zalecono stosowania pentoksyfiliny (klasa III B). Z kolei w wytycznych *Society of Vascular Surgery* z 2015 roku [3] zalecono stosowanie cilostazolu (klasa 2A), ale jeżeli lek ten jest nietolerowany lub przeciwwskazany, opowiedziano się za stosowaniem pentoksyfiliny (klasa 2B).

Cilostazol jest inhibitorem fosfodiesterazy typu III, który został zarejestrowany do leczenia chromania przestankowego. W kilku próbach klinicznych wykazano, że cilostazol zwiększa MWD i PFD w porównaniu z placebo [123, 124]. W przeglądzie systematycznym, w którym porównano cilostazol z naftidrofurylem i pentoksyfiliną, stwierdzono, że cilostazol był nieco mniej skuteczny niż naftidrofuryl, ale bardziej skuteczny niż pentoksyfilina [118]. Ze względu na działanie przeciwplatek, które powoduje zwiększenie ryzyka krwawienia, trzeba zachować ostrożność, łącząc cilostazol z innymi lekami przeciwplatekowymi i przeciwzakrzepowymi, a także u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka krwawienia (np. czynna choroba wrzodowa lub źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze). W próbach klinicznych z randomizacją u pacjentów po leczeniu wewnątrznaczyniowym cilostazol zmniejszał częstość występowania restenozy, ale zwiększał częstość występowania powikłań krwotocznych [125]. Do częstych działań niepożądanych należą bóle głowy, biegunka oraz inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Ze względu na mechanizm działania cilostazol może obniżać ciśnienie tętnicze i wywoływać zaburzenia rytmu serca. Do głównych przeciwwskazań należą: zastoinowa niewydolność serca, istotna arytmia komorowa w wywiadach oraz jednoczesne stosowanie co najmniej 2 innych leków przeciwkrzepliwych (przeciwplatekowych lub przeciwzakrzepowych).

Do metod leczenia, dla których nie wykazano korzyści klinicznych pod względem poprawy chromania i które nie są zalecane, należy stosowanie leków przeciwzakrzepowych (warfaryny i heparyn drobnocząsteczkowych) [126], hormonalnej terapii zastępczej [127, 128], czosnku [129], suplementacji witaminy E [130] oraz terapii chelatacyjnej [131, 132].

Leki o udowodnionej lub potencjalnej skuteczności klinicznej w leczeniu chromania przestankowego podsumowano w tabeli 11, a zalecenia dotyczące stosowania leków wpływających na dystans chodu przedstawiono w tabelach 11 i 12.

6. Podsumowanie

Celem wszechstronnego leczenia LEAD jest zmniejszenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych związanych

z kończynami, a także zmniejszenie objawów LEAD. Podsumowanie głównych metod leczenia u pacjentów z LEAD przedstawiono na rycinie 4. Po dokonaniu przeglądu dostępnych dowodów z badań naukowych i sformułowaniu zaleceń terapeutycznych Grupa Robocza proponuje następujące 10 podstawowych zasad leczenia zachowawczego u pacjentów z LEAD:

1. Zaprzestanie palenia tytoniu i inne metody niefarmakologiczne w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego (zdrowy sposób odżywiania, wysiłek fizyczny).
2. Statyna u wszystkich pacjentów z LEAD z docelowym stężeniem LDL-C < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) lub jego zmniejszeniem o $\geq 50\%$, jeżeli początkowe stężenie LDL-C wynosi 1,8–3,5 mmol/l (70–135 mg/dl).
3. Leczenie współistniejącego nadciśnienia tętniczego i cukrzycy.
4. Leczenie przeciwkrzepliwie u pacjentów z objawową LEAD lub po rewaskularyzacji.
5. U większości pacjentów podstawowym sposobem leczenia jest stosowanie jednego leku przeciwplatekowego (ASA lub klopidogrel, przy czym ten ostatni może być preferowany).
6. Obiecującą nową strategią leczenia, alternatywną do stosowania jednego leku przeciwplatekowego, jest skojarzone leczenie przeciwkrzepliwie ASA i małą dawką rivaroksabanu.
7. Podwójne leczenie przeciwplatekowe jest stosowane głównie w początkowym okresie (≥ 1 miesiąc) po rewaskularyzacji wewnątrznaczyniowej oraz u pacjentów ze wskazaniami do podwójnego leczenia przeciwplatekowego wynikającymi ze współistniejącej choroby wieńcowej.
8. Doustne leczenie przeciwzakrzepowe jest stosowane głównie u pacjentów z odrębnymi wskazaniami do takiego leczenia (takimi jak migotanie przedsionków z czynnikami ryzyka udaru mózgu), najczęściej w monoterapii, tj. bez leczenia przeciwplatekowego lub też w skojarzeniu z jednym lekiem przeciwplatekowym, o ile istnieją inne wskazania (np. w okresie pierwszego miesiąca po wszczęciu stentu do naczyń obwodowych).
9. Podstawową metodą objawowego leczenia chromania przestankowego jest leczenie wysiłkiem fizycznym – trening marszowy.
10. Podstawowym lekiem stosowanym jako uzupełnienie terapii mającej na celu wydłużenie dystansu chromania jest cilostazol.

Konflikt interesów

Brak.

Tabela 11. Leki o udowodnionej lub potencjalnej skuteczności klinicznej w leczeniu chromania przestankowego

Lek	Charakterystyka i dowody korzyści
Leki o udowodnionej skuteczności klinicznej w chromaniu przestankowym, zalecane w międzynarodowych wytycznych [1, 2]	
Cilostazol (dawkowanie: 100 mg dwa razy dziennie)	<p>Inhibitor fosfodiesterazy typu III, który zwiększa ilość cyklicznego adenozyno-3',5'-monofosforanu, co skutkuje między innymi zahamowaniem skurczu mięśni gładkich i agregacji płytek. Zmniejsza proliferację mięśni gładkich, co może mieć znaczenie po zabiegach angioplastyki. Pobudza także angogenezę. Wpływa na stężenie lipidów w surowicy, zmniejszając stężenie triglicerydów i zwiększając stężenie HDL-C</p> <p>Jest zarejestrowany przez FDA do leczenia chromania przestankowego. Poprawia MWD i PFWD w porównaniu z placebo, a także jest bardziej skuteczny niż pentoksyfilina [118, 123, 124], ale efekt działania może być zmienny [118, 133]</p> <p>Częste działania niepożądane: bóle głowy, biegunka oraz inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe</p> <p>Ze względu na mechanizm działania cilostazol może obniżyć ciśnienie tętnicze i wywoływać zaburzenia rytmu serca. W próbach klinicznych z randomizacją u pacjentów po leczeniu wewnątrznaczyniowym cilostazol zmniejszał częstość występowania restenozy, ale zwiększał częstość występowania powikłań krwotocznych [125]</p> <p>Do głównych przeciwwskazań należą: zastoinowa niewydolność serca, udar krwotoczny/niestabilna dławica piersiowa/zawał serca/interwencja wieńcowa w ciągu poprzedzających 6 miesięcy, istotna arytmia komorowa w wywiadach, jednoczesne stosowanie ≥ 2 innych leków przeciwkrzepliwych (przeciwpłytkowych lub przeciwzakrzepowych), ciężka dysfunkcja nerek ($\text{CrCl} \leq 25 \text{ ml/min}$)</p> <p>U pacjentów jednocześnie przyjmujących silne inhibitory CYP3A4 (np. niektóre antybiotyki makrolidowe, azolowe leki przeciwgrzybicze, inhibitory proteazy HIV) lub CYP2C19 (np. omeprazol) zaleca się zmniejszenie dawki o połowę (do $2 \times 50 \text{ mg}$)</p>
Naftidrofuryl (dawkowanie: 200 mg trzy razy dziennie)	<p>Antagonista receptora serotoniny typu 2, który powoduje zmniejszenie agregacji krwinek czerwonych i płytek krwi</p> <p>Nie ma rejestracji FDA, dostępny tylko w Europie, ale obecnie nie w Polsce</p> <p>W przeglądzie systematycznym i metaanalizie wykazano zwiększenie MWD i PFWD [134]</p> <p>W przeglądzie systematycznym naftidrofuryl był nieco bardziej skuteczny niż cilostazol [118]</p> <p>Działania niepożądane: głównie z przewodu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, biegunka, wzdęcie, dyskomfort w jamie brzusznej. Wywołuje mniej działań niepożądanych niż cilostazol</p>
Statyny	<p>Zarejestrowane do stosowania w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, z zaznaczeniem, że nie posiadają one rejestracji w leczeniu chromania przestankowego. Mechanizm wpływu na chromanie nieznan; mogą wpływać na napięcie naczyń lub stymulować angiogenezę</p> <p>Działania niepożądane: bóle głowy, objawy z przewodu pokarmowego (ból brzucha, zaparcie, wzdęcie, biegunka), bóle mięśniowe lub zapalenie mięśni, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, rzadko cholestatyczne zapalenie wątroby, rhabdomioliza</p> <p>W kilku metaanalizach wykazano, że statyny powodują istotną poprawę dystansu chodu do wystąpienia bólu oraz maksymalnego dystansu chodu [31, 117]. W badaniu z randomizacją <i>Claudication: exercise vs endoluminal revascularization</i> (CLEVER) leczenie zachowawcze, w tym stosowanie statyn, nie spowodowało jednak istotnej poprawy sprawności chodu lub zmniejszenia objawów u pacjentów z chromaniem przestankowym w porównaniu z nadzorowanym treningiem wysiłkowym lub stentowaniem [135]</p>
Leki o potencjalnej, ale niedostatecznie udowodnionej skuteczności klinicznej w chromaniu przestankowym	
Pentoksyfilina	<p>Pochodna metyloksantyny, poprawia dostarczenie tlenu przez zwiększenie odkształcenia krwinek czerwonych. Może hamować agregację płytek i wpływać na krzepnięcie krwi, szczególnie w połączeniu z lekami przeciwzakrzepowymi</p> <p>Jest zarejestrowana przez FDA do leczenia chromania przestankowego. W niektórych badaniach zwiększała PFWD i MWD w porównaniu z placebo [136], ale w przeglądzie systematycznym wykazano bardzo rozbieżne wyniki pod względem wydłużania dystansu chodu [137]</p> <p>Zastosowanie kliniczne jest więc ograniczone z powodu trudności z identyfikacją pacjentów, którzy odniosą korzyści z leczenia [137]</p> <p>W wytycznych ESC i ACC/AHA [1, 2] nie zalecono stosowania pentoksyfiliny, natomiast w wytycznych <i>Society of Vascular Surgery</i> z 2015 roku [3] opowiedziano się za stosowaniem pentoksyfiliny, jeżeli cilostazol jest nietolerowany lub przeciwwskazany. Biorąc pod uwagę niedostępność naftidrofurylu w Polsce, wydaje się, że pentoksyfilinę można niekiedy rozważać jako alternatywny lek w celu poprawy sprawności chodzenia, jeżeli nie można stosować cilostazolu, a inne metody (zaprzestanie palenia tytoniu, leczenie wysiłkiem, statyna, rewaskularyzacja) nie przyniosły wystarczającej poprawy lub nie mogą zostać zastosowane</p>

cd. →

Tabela 11 (cd.). Leki o udowodnionej lub potencjalnej skuteczności klinicznej w leczeniu chromania przestankowego

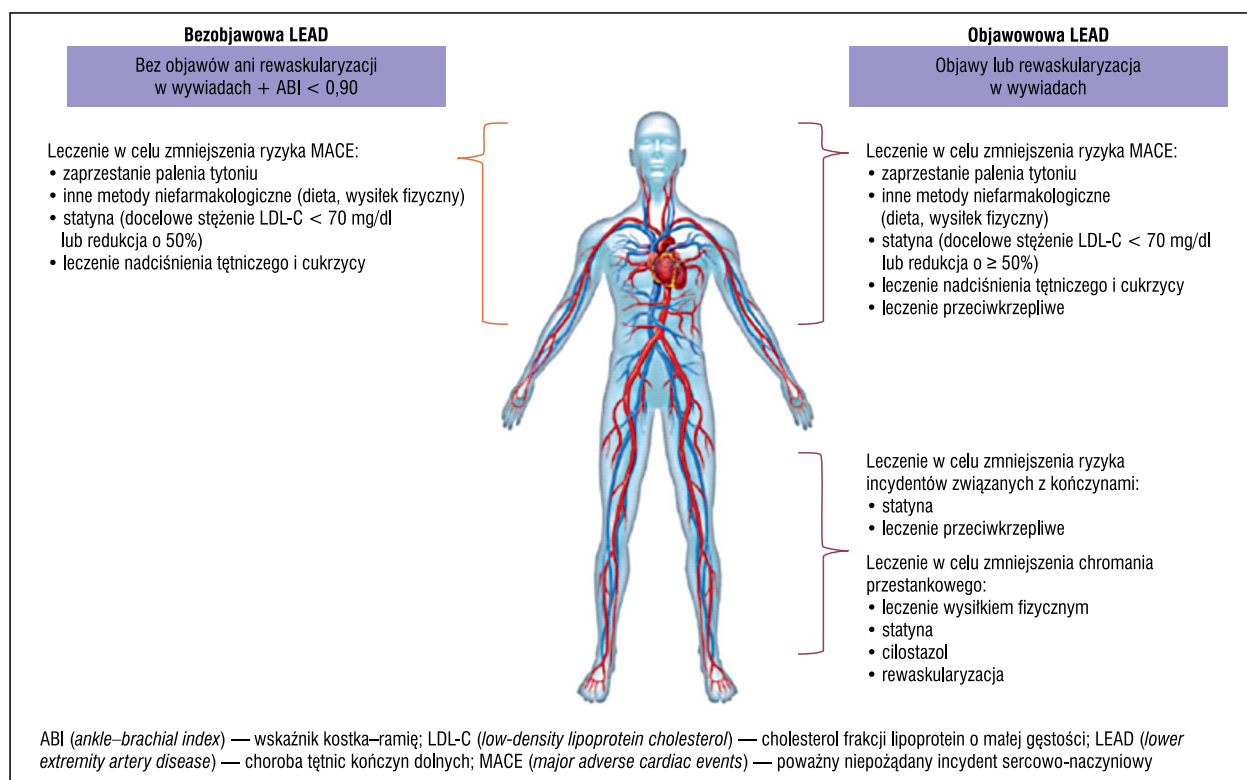
Lek	Charakterystyka i dowody korzyści
Leki o potencjalnej, ale niedostatecznie udowodnionej skuteczności klinicznej w chromaniu przestankowym	
Leki przeciwplatekcyjne	W przeglądzie systematycznym stwierdzono, że leczenie przeciwplatekcyjne powodowało istotne zwiększenie PFWD w porównaniu z placebo [138], ale poprawę dystansu chodu wykazano głównie w przypadku starszych leków przeciwplatekcyjnych, w tym tiklopidyny, natomiast dla samego kwasu acetylosalicylowego ani klopidoogrelu nie uzyskano dowodów korzystnego wpływu na objawy LEAD. W jednym małym badaniu połączenie kwasu acetylosalicylowego i dipirydamolu zwiększało PFWD i spoczynkowy przepływ krwi w kończynach u pacjentów z chromaniem przestankowym [139]
L-karnityna i propionilo-L-karnityna	Poprawia metabolizm energetyczny w niedokrwionych mięśniach. W badaniach klinicznych oceniano zarówno propionilo-L-karnitynę, jak i L-karnitynę, uzyskując dane wskazujące na niewielką poprawę PFWD i MWD w porównaniu z placebo, ale nie stwierdzono korzyści w porównaniu z treningiem marszowym [140–144]
L-arginina	W sposób pośredni działa wazodylatacyjnie na mięśniówkę gładką naczyń. Podawana dożylnie, zwiększała MWD w porównaniu z placebo, ale w trwającym 6 miesięcy badaniu z preparatem doustnym nie stwierdzono poprawy [145, 146]
Prostanoidy (prostaglandyny E1 i I2)	Wywierają działanie wazodylatacyjne i przeciwplatekcyjne. Prostaglandyna E1 zwiększała MWD w porównaniu z placebo [119, 147], natomiast w badaniach z beraprostem (analog prostacykliny) uzyskano sprzeczne wyniki [148, 149]
Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI)	Mogą być preferowane u pacjentów z PAD i nadciśnieniem tętniczym ze względu na potencjał działania naczyniorozszerzającego i poprawiającego czynność śródbłonna, a także dowody zmniejszania ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z PAD przez inhibitory układu renina–angiotensyna W badaniu z randomizacją wykazano wydłużenie dystansu chodu u pacjentów z chromaniem przestankowym [67]. Wyniki badań z zastosowaniem ACEI są jednak kontrowersyjne, ponieważ z sześciu badań z ACEI w porównaniu z placebo, które uwzględniono w metaanalizie z 2013 roku [68], poprawę dystansu chodu stwierdzono w trzech badaniach z ramipilem, z których dwa zostały następnie wycofane ze względu na nierzetelne dane [69], natomiast w trzech badaniach z innymi ACEI (kaptopril, cilazapril, perindopril) nie wykazano korzyści. W nowej metaanalizie uwzględniającej tylko cztery badania, które pozostały po wycofaniu dwóch prac z ramipilem, nie stwierdzono poprawy dystansu chodu [70]
Werapamil	Antagonista wapnia nienależący do grupy pochodnych dihydropirydyny. W badaniu z randomizacją wykazano korzyść z werapamilu, który wydłużał dystans chodu u pacjentów z LEAD [66]
Miłorząb dwukłapowy (<i>Ginkgo biloba</i>)	Mechanizm działania nie do końca poznany, prawdopodobnie efekt antyoksydacyjny, hamowanie uszkodzenia naczyń i działanie przeciwzakrzepowe. W metaanalizie jedenastu prób klinicznych stwierdzono jedynie trend w kierunku poprawy MWD [150]
Sulodeksyd	Substancja o szerokim spektrum działania (przeciwzakrzepowe, profibrynolityczne, przeciwzapalne, hamujące procesy włóknienia oraz ochronne w stosunku do komórek śródbłonna naczyniowego) W głównych międzynarodowych wytycznych [1–3] nie wymienia się sulodeksydu wśród leków potencjalnie przydatnych w leczeniu chromania przestankowego, ale w przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby, próbie klinicznej z randomizacją i grupą kontrolną placebo, badaniu SUAVIS, wykazano poprawę MWD i PFWD po 6 miesiącach leczenia. Wyniki leczenia u chorych na cukrzycę lub bez cukrzycy były podobne [120]
Padma 28	Padma 28 jest preparatem zawierającym 22 składniki ziołowe, wywodzącym się z medycyny tybetańskiej. W przeglądzie badań z bazy Cochrane uzyskano pewne dane wskazujące na poprawę dystansu chodu, przynajmniej w krótkoterminowych badaniach [151], ale długoterminowe efekty leczenia są nieznane, dostępne badania mają ograniczoną wartość metodologiczną, a kliniczna istotność obserwowanej poprawy chodu jest wątpliwa

Objaśnienia skrótów w tekście

Tabela 12. Zalecenia dotyczące stosowania leków wpływających na dystans chodu

Zalecenie	Klasa zalecenia	Poziom wiarygodności danych
Cilostazol jest zalecany jako lek objawowy pierwszego rzutu w celu wydłużenia dystansu chodzenia bez bólu u pacjentów z LEAD i chromaniem przestankowym, o ile nie ma przeciwwskazań do jego stosowania	I	A
Pentoksyfilina może być rozważana jako alternatywny lek w celu wydłużenia dystansu chodu, jeżeli nie można stosować cilostazolu. Kliniczna skuteczność pentoksyfiliny w leczeniu chromania przestankowego nie została jednoznacznie wykazana i może być osobniczo zmienna	IIb	B
W leczeniu chromania przestankowego u pacjentów z LEAD można rozważyć stosowanie Sulodeydu	IIb	B
Skuteczność innych środków, takich jak L-arginina, L-karnityna/proprionylo-L-karnityna, miłżrzab dwukłapowy (<i>Gingko biloba</i>) i prostanoidy, nie została jednoznacznie wykazana	GPS	
Terapia chelatacyjna jest nieskuteczna w leczeniu chromania przestankowego i może wywoływać szkodliwe działania niepożądane	III	B

LEAD (*lower extremity artery disease*) – choroba tętnic kończyn dolnych



Rycina 4. Najważniejsze interwencje w ramach wszechstronnego podejścia do leczenia pacjentów z miażdżycową chorobą tętnic kończyn dolnych (zmodyfikowane z [152])

Piśmiennictwo

1. Aboyans V, Björck M, Brodmann M, et al. ESC Scientific Document Group, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Kardiol Pol.* 2017; 75(11): 1065–1160, doi: [10.5603/KP.2017.0216](https://doi.org/10.5603/KP.2017.0216), indexed in Pubmed: [29589371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29589371/).
2. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017; 135(12): e726–e779, doi: [10.1161/CIR.0000000000000471](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000471), indexed in Pubmed: [27840333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27840333/).

3. Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, et al. Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group, Society for Vascular Surgery. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg.* 2015; 61(3 Suppl): 2S–41S, doi: [10.1016/j.jvs.2014.12.009](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.12.009), indexed in Pubmed: [25638515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25638515/).
4. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007; 33 Suppl 1: S1–75, doi: [10.1016/j.ejvs.2006.09.024](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.09.024), indexed in Pubmed: [17140820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17140820/).
5. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg.* 2000; 31(1 Pt 2): S1–S296, indexed in Pubmed: [10666287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10666287/).
6. Grøndal N, Sogaard R, Lindholt JS. Baseline prevalence of abdominal aortic aneurysm, peripheral arterial disease and hypertension in men aged 65-74 years from a population screening study (VIVA trial). *Br J Surg.* 2015; 102(8): 902–906, doi: [10.1002/bjs.9825](https://doi.org/10.1002/bjs.9825), indexed in Pubmed: [25923784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25923784/).
7. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg.* 2007; 45(6): 1185–1191, doi: [10.1016/j.jvs.2007.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.02.004), indexed in Pubmed: [17543683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17543683/).
8. Kannel WB. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories. *J Cardiovasc Risk.* 1994; 1(4): 333–339, indexed in Pubmed: [7621317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7621317/).
9. Witterdink JL, Easton JD. Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *Arch Neurol.* 1992; 49(8): 857–863, indexed in Pubmed: [1524519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1524519/).
10. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 1992; 326(6): 381–386, doi: [10.1056/NEJM199202063260605](https://doi.org/10.1056/NEJM199202063260605), indexed in Pubmed: [1729621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1729621/).
11. Rykowski H. Choroby naczyń. PZWL, Warszawa 1990.
12. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol.* 1996; 25(6): 1172–1181, indexed in Pubmed: [9027521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9027521/).
13. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19(3): 538–545, indexed in Pubmed: [10073955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10073955/).
14. Aronow WS, Ahmed MI, Ekundayo OJ, et al. A propensity-matched study of the association of peripheral arterial disease with cardiovascular outcomes in community-dwelling older adults. *Am J Cardiol.* 2009; 103(1): 130–135, doi: [10.1016/j.amjcard.2008.08.037](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.08.037), indexed in Pubmed: [19101243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19101243/).
15. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, et al. HOPE study investigators. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J.* 2004; 25(1): 17–24, indexed in Pubmed: [14683738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14683738/).
16. Gupta DK, Skali H, Claggett B, et al. Heart failure risk across the spectrum of ankle-brachial index: the ARIC study (Atherosclerosis Risk In Communities). *JACC Heart Fail.* 2014; 2(5): 447–454, doi: [10.1016/j.jchf.2014.05.008](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.05.008), indexed in Pubmed: [25194293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25194293/).
17. Tehan PE, Santos D, Chuter VH. A systematic review of the sensitivity and specificity of the toe-brachial index for detecting peripheral artery disease. *Vasc Med.* 2016; 21(4): 382–389, doi: [10.1177/1358863X16645854](https://doi.org/10.1177/1358863X16645854), indexed in Pubmed: [27165712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27165712/).
18. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Authors/Task Force Members, Authors/Task Force Members, Additional Contributor: Simone Binno (Italy), Document Reviewers, ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016; 37(29): 2315–2381, doi: [10.1093/eurheartj/ehw106](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106), indexed in Pubmed: [27222591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27222591/).
19. JUERGENS J, BARKER N, HINES E. Arteriosclerosis Obliterans: Review of 520 Cases with Special Reference to Pathogenic and Prognostic Factors. *Circulation.* 1960; 21(2): 188–195, doi: [10.1161/01.cir.21.2.188](https://doi.org/10.1161/01.cir.21.2.188).
20. Gardner AW, Pohlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA.* 1995; 274(12): 975–980, indexed in Pubmed: [7674529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7674529/).
21. Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG, et al. Exercise training for claudication. *N Engl J Med.* 2002; 347(24): 1941–1951, doi: [10.1056/NEJMra021135](https://doi.org/10.1056/NEJMra021135), indexed in Pubmed: [12477945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12477945/).
22. Hageman D, Fokkenrood HJp, Gommans LNM, et al. Supervised exercise therapy versus home-based exercise therapy versus walking advice for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 4: CD005263, doi: [10.1002/14651858.CD005263.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005263.pub4), indexed in Pubmed: [29627967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29627967/).
23. Hiatt WR, Wolfel EE, Meier RH, et al. Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response. *Circulation.* 1994; 90(4): 1866–1874, indexed in Pubmed: [7923674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7923674/).
24. Lane R, Ellis B, Watson L, et al. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(7): CD000990, doi: [10.1002/14651858.CD000990.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000990.pub3), indexed in Pubmed: [25037027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25037027/).
25. Gommans LNM, Fokkenrood HJP, van Dalen HCW, et al. Safety of supervised exercise therapy in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2015; 61(2): 512–518.e2, doi: [10.1016/j.jvs.2014.08.070](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.08.070), indexed in Pubmed: [25441008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25441008/).
26. Fokkenrood HJP, Bendermacher BLW, Lauret GJ, et al. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(8): CD005263, doi: [10.1002/14651858.CD005263.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005263.pub3), indexed in Pubmed: [23970372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23970372/).
27. Kruidenier LM, Nicolai SP, Rouwet EV, et al. Additional supervised exercise therapy after a percutaneous vascular intervention for peripheral arterial disease: a randomized clinical trial. *J Vasc Interv Radiol.* 2011; 22(7): 961–968, doi: [10.1016/j.jvir.2011.02.017](https://doi.org/10.1016/j.jvir.2011.02.017), indexed in Pubmed: [21571547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21571547/).
28. Bäck M, Jivegård L, Johansson A, et al. Home-based supervised exercise versus hospital-based supervised exercise or unsupervised walk advice as treatment for intermittent claudication: a systematic review. *J Rehabil Med.* 2015; 47(9): 801–808, doi: [10.2340/16501977-2012](https://doi.org/10.2340/16501977-2012), indexed in Pubmed: [26435098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26435098/).
29. Lauret GJ, Fakhry F, Fokkenrood HJP, et al. Modes of exercise training for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(7): CD009638, doi: [10.1002/14651858.CD009638.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009638.pub2), indexed in Pubmed: [24993079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24993079/).
30. Al-Jundi W, Madbak K, Beard JD, et al. Systematic review of home-based exercise programmes for individuals with intermittent clau-

- dication. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013; 46(6): 690–706, doi: [10.1016/j.ejvs.2013.09.004](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.09.004), indexed in Pubmed: [24076079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24076079/).
31. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, et al. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4): CD000123, doi: [10.1002/14651858.CD000123.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000123.pub2), indexed in Pubmed: [17943736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17943736/).
 32. Antoniou GA, Fisher RK, Georgiadis GS, et al. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: Systematic review and meta-analysis. *Vascul Pharmacol.* 2014; 63(2): 79–87, doi: [10.1016/j.vph.2014.09.001](https://doi.org/10.1016/j.vph.2014.09.001), indexed in Pubmed: [25446168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25446168/).
 33. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg.* 2007; 45(4): 645–654; discussion 653, doi: [10.1016/j.jvs.2006.12.054](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.054), indexed in Pubmed: [17398372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17398372/).
 34. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J.* 2014; 35(41): 2864–2872, doi: [10.1093/eurheartj/ehu080](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu080), indexed in Pubmed: [24585266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24585266/).
 35. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, et al. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(7): 682–690, doi: [10.1016/j.jacc.2013.09.073](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.073), indexed in Pubmed: [24315911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24315911/).
 36. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, et al. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(4): 353–361, doi: [10.1016/j.jacc.2015.10.077](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.077), indexed in Pubmed: [26821621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26821621/).
 37. Meade T, Zuhrie R, Cook C, et al. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ.* 2002; 325(7373): 1139, doi: [10.1136/bmj.325.7373.1139](https://doi.org/10.1136/bmj.325.7373.1139), indexed in Pubmed: [12433762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12433762/).
 38. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, et al. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(4): 353–361, doi: [10.1016/j.jacc.2015.10.077](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.077), indexed in Pubmed: [26821621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26821621/).
 39. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation.* 2018; 137(4): 338–350, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235), indexed in Pubmed: [29133605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29133605/).
 40. Diabetology C. 2018 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clinical Diabetology.* 2018; 7(1): 1–90, doi: [10.5603/dk.2018.0001](https://doi.org/10.5603/dk.2018.0001).
 41. Singh S, Armstrong EJ, Sherif W, et al. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. *Vasc Med.* 2014; 19(4): 307–314, doi: [10.1177/1358863X14538330](https://doi.org/10.1177/1358863X14538330), indexed in Pubmed: [24939930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24939930/).
 42. Takahara M, Kaneto H, Iida O, et al. The influence of glycemic control on the prognosis of Japanese patients undergoing percutaneous transluminal angioplasty for critical limb ischemia. *Diabetes Care.* 2010; 33(12): 2538–2542, doi: [10.2337/dc10-0939](https://doi.org/10.2337/dc10-0939), indexed in Pubmed: [20843974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20843974/).
 43. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators, EMPA-REG OUTCOME® trial investigators, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373(22): 2117–2128, doi: [10.1056/NEJMoa1504720](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720), indexed in Pubmed: [26378978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378978/).
 44. Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, et al. Cardiovascular Outcomes and Safety of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease: A Subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation.* 2018; 137(4): 405–407, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032031](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032031), indexed in Pubmed: [29133602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29133602/).
 45. Mathers C, Stevens G, Mascarenhas M. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organization. Geneva, Switzerland 2009. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en/index.html.
 46. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388:1659–1724.
 47. Zdrojewski Ł, Zdrojewski T, Rutkowski M, et al. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiol Pol.* 2013; 71(4): 381–392, doi: [10.5603/KP.2013.0066](https://doi.org/10.5603/KP.2013.0066), indexed in Pubmed: [23788344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23788344/).
 48. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, et al. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18(2): 185–192, indexed in Pubmed: [9484982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9484982/).
 49. 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, doi: [10.1161/01.CIR.0000137913.26087.F0](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000137913.26087.F0), indexed in Pubmed: [15262830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15262830/).
 50. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, et al. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1997; 96(1): 44–49, indexed in Pubmed: [9236415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9236415/).
 51. Ostchega Y, Paulose-Ram R, Dillon CF, et al. Prevalence of peripheral arterial disease and risk factors in persons aged 60 and older: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55(4): 583–589, doi: [10.1111/j.1532-5415.2007.01123.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01123.x), indexed in Pubmed: [17397438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17397438/).
 52. Emdin CA, Anderson SG, Callender T, et al. Usual blood pressure, peripheral arterial disease, and vascular risk: cohort study of 4.2 million adults. *BMJ.* 2015; 351: h4865, doi: [10.1136/bmj.h4865](https://doi.org/10.1136/bmj.h4865), indexed in Pubmed: [26419648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26419648/).
 53. Palumbo PJ, O'Fallon WM, Osmundson PJ, et al. Progression of peripheral occlusive arterial disease in diabetes mellitus. What factors are predictive? *Arch Intern Med.* 1991; 151(4): 717–721, indexed in Pubmed: [2012454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2012454/).
 54. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, et al. HOPE study investigators. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J.* 2004; 25(1): 17–24, indexed in Pubmed: [14683738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14683738/).
 55. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018; 71(6): 1269–1324, doi: [10.1161/HYP.0000000000000066](https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000066), indexed in Pubmed: [29133354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29133354/).
 56. Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, et al. Outcomes Among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease:

- findings from the INternational VErapamil-SR/Trandolapril STudy. *Hypertension*. 2010; 55(1): 48–53, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.142240](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.142240), indexed in Pubmed: [19996066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19996066/).
57. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373(22): 2103–2116, doi: [10.1056/nejmoa1511939](https://doi.org/10.1056/nejmoa1511939).
 58. Cushman WC, Whelton PK, Fine LJ, et al. SPRINT Study Research Group. SPRINT Trial Results: Latest News in Hypertension Management. *Hypertension*. 2016; 67(2): 263–265, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06722](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06722), indexed in Pubmed: [26553234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26553234/).
 59. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000; 342(3): 145–153, doi: [10.1056/NEJM200001203420301](https://doi.org/10.1056/NEJM200001203420301), indexed in Pubmed: [10639539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10639539/).
 60. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, et al. ONTARGET Investigators, ONTARGET Investigators, ONTARGET Investigators, ONTARGET investigators, Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET)/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACEI Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) Trial Investigators, OnTARGET/TRANSCEND Investigators, Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global EndPoint Trial (ONTARGET), Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) and TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease), ONTARGET and TRANSCEND Investigators, ONTARGET investigators, ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008; 358(15): 1547–1559, doi: [10.1056/NEJMoa0801317](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801317), indexed in Pubmed: [18378520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378520/).
 61. Armstrong EJ, Chen DC, Singh GD. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use is associated with reduced major adverse cardiovascular events among patients with critical limb ischemia. *Vasc Med*. 2015; 20: 237–244.
 62. Aronow WS, Ahn C. Effect of beta blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and symptomatic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*. 2001; 87(11): 1284–1286, indexed in Pubmed: [11377356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11377356/).
 63. Paravastu SC, Mendonca DA, Da Silva A, et al. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009; 38(1): 66–70, doi: [10.1016/j.ejvs.2009.02.019](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.02.019), indexed in Pubmed: [19359199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19359199/).
 64. Soga Y, Iida O, Takahara M, et al. Beta-blocker Treatment Does Not Worsen Critical Limb Ischemia in Patients Receiving Endovascular Therapy. *J Atheroscler Thromb*. 2015; 22(5): 481–489, doi: [10.5551/jat.27359](https://doi.org/10.5551/jat.27359), indexed in Pubmed: [25445890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25445890/).
 65. Mirault T, Galloula A, Cambou JP, et al. Impact of betablockers on general and local outcome in patients hospitalized for lower extremity peripheral artery disease: The COPART Registry. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(5): e5916, doi: [10.1097/MD.0000000000005916](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005916), indexed in Pubmed: [28151868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28151868/).
 66. Bagger JP, Helligsoe P, Randsbaek F, et al. Effect of verapamil in intermittent claudication A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study after individual dose-response assessment. *Circulation*. 1997; 95(2): 411–414, indexed in Pubmed: [9008458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9008458/).
 67. Shahin Y, Cockcroft JR, Chetter IC. Randomized clinical trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with intermittent claudication. *Br J Surg*. 2013; 100(9): 1154–1163, doi: [10.1002/bjs.9198](https://doi.org/10.1002/bjs.9198), indexed in Pubmed: [23842829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23842829/).
 68. Shahin Y, Barnes R, Barakat H, et al. Meta-analysis of angiotensin converting enzyme inhibitors effect on walking ability and ankle brachial pressure index in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis*. 2013; 231(2): 283–290, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.037](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.037), indexed in Pubmed: [24267241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24267241/).
 69. McCarthy M. Ramipril research papers are retracted over faked data. *BMJ*. 2015; 351: h5035, doi: [10.1136/bmj.h5035](https://doi.org/10.1136/bmj.h5035), indexed in Pubmed: [26391363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26391363/).
 70. Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Aboyans V, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and walking distance: Have we walked the whole distance? *Atherosclerosis*. 2016; 252: 199–200, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.001](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.001), indexed in Pubmed: [27543007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27543007/).
 71. Espinola-Klein C, Weisser G, Jagodzinski A, et al. b-Blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial. *Hypertension*. 2011; 58(2): 148–154, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.169169](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.169169), indexed in Pubmed: [21646599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21646599/).
 72. Dziejewicz A, Dudek D. Nowe leki przeciwpłytkowe – które, u kogo i jak długo stosować? *Kardiologia po Dyplomie*. 2012; 11: 17–27.
 73. Hussain MA, Al-Omran M, Creager MA, et al. Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Disease: Recent Advances. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(21): 2450–2467, doi: [10.1016/j.jacc.2018.03.483](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.483), indexed in Pubmed: [29793635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29793635/).
 74. Fowkes FG, Price JF, Stewart MCW, et al. Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 303(9): 841–848, doi: [10.1001/jama.2010.221](https://doi.org/10.1001/jama.2010.221), indexed in Pubmed: [20197530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20197530/).
 75. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group, Diabetes Registry Group, Royal College of Physicians Edinburgh. 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. *BMJ*. 2008; 337: a1840, doi: [10.1136/bmj.a1840](https://doi.org/10.1136/bmj.a1840), indexed in Pubmed: [18927173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18927173/).
 76. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324(7329): 71–86, doi: [10.1136/bmj.324.7329.71](https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71), indexed in Pubmed: [11786451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11786451/).
 77. Catalano M, Born G, Peto R. Critical Leg Ischaemia Prevention Study (CLIPS) Group. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. *J Intern Med*. 2007; 261(3): 276–284, doi: [10.1111/j.1365-2796.2006.01763.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01763.x), indexed in Pubmed: [17305650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17305650/).
 78. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2009; 301(18): 1909–1919, doi: [10.1001/jama.2009.623](https://doi.org/10.1001/jama.2009.623), indexed in Pubmed: [19436018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19436018/).
 79. 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, indexed in Pubmed: [8918275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8918275/).
 80. 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 Pa-

- tients with Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015; 10(8): e0135692, doi: [10.1371/journal.pone.0135692](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135692), indexed in Pubmed: [26274912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26274912/).
81. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376(1): 32–40, doi: [10.1056/NEJMoa1611688](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611688), indexed in Pubmed: [27959717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959717/).
 82. Schmit K, Dolor RJ, Jones WS, et al. Comparative effectiveness review of antiplatelet agents in peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3(6): e001330, doi: [10.1161/JAHA.113.001330](https://doi.org/10.1161/JAHA.113.001330), indexed in Pubmed: [25477329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25477329/).
 83. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, et al. CHARISMA Investigators. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J*. 2009; 30(2): 192–201, doi: [10.1093/eurheartj/ehn534](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn534), indexed in Pubmed: [19136484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19136484/).
 84. Jones WS, Tricoci P, Huang Z, et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease and acute coronary syndrome: insights from Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER). *Am Heart J*. 2014; 168(4): 588–596, doi: [10.1016/j.ahj.2014.06.017](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.06.017), indexed in Pubmed: [25262270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25262270/).
 85. Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2(degrees)P-TIMI 50. *Circulation*. 2013; 127(14): 1522–9, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000679](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000679), indexed in Pubmed: [23501976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23501976/).
 86. 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). *Circulation*. 2016; 133(10): 997–1005, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019355](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019355), indexed in Pubmed: [26826179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26826179/).
 87. Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al. Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study (PRODIGY) Investigators. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*. 2012; 125(16): 2015–2026, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071589](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071589), indexed in Pubmed: [22438530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22438530/).
 88. Franzone A, Piccolo R, Gargiulo G, et al. Prolonged vs Short Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With or Without Peripheral Arterial Disease: A Subgroup Analysis of the PRODIGY Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016; 1(7): 795–803, doi: [10.1001/jamacardio.2016.2811](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.2811), indexed in Pubmed: [27572001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27572001/).
 89. Magnuson EA, Bonaca MP, Bhatt DL, et al. PEGASUS-TIMI 54 Trial Investigators, PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015; 372(19): 1791–1800, doi: [10.1056/NEJMoa1500857](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857), indexed in Pubmed: [25773268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25773268/).
 90. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(23): 2719–2728, doi: [10.1016/j.jacc.2016.03.524](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.524), indexed in Pubmed: [27046162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27046162/).
 91. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2016; 37(4): 390–399, doi: [10.1093/eurheartj/ehv443](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv443), indexed in Pubmed: [26324537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324537/).
 92. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. ESC Scientific Document Group, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018; 39(3): 213–260, doi: [10.1093/eurheartj/ehx419](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419), indexed in Pubmed: [28886622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886622/).
 93. Anand S, Yusuf S, Xie C, et al. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 2007; 357: 217–227, indexed in Pubmed: [11383324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11383324/).
 94. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366(1): 9–19, doi: [10.1056/NEJMoa1112277](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112277), indexed in Pubmed: [22077192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22077192/).
 95. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1319–1330.
 96. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391: 219–229.
 97. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, et al. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(20): 2306–2315, doi: [10.1016/j.jacc.2018.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.008), indexed in Pubmed: [29540326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29540326/).
 98. Bonaca MP, Creager MA. Antithrombotic Therapy and Major Adverse Limb Events in Peripheral Artery Disease: A Step Forward. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(20): 2316–2318, doi: [10.1016/j.jacc.2018.04.001](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.001), indexed in Pubmed: [29773159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29773159/).
 99. Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, et al. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(2): CD000535, doi: [10.1002/14651858.CD000535.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000535.pub3), indexed in Pubmed: [25695213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25695213/).
 100. 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(9201): 346–351, indexed in Pubmed: [10665553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10665553/).
 101. Johnson WC, Williford WO. Department of Veterans Affairs Cooperative Study #362. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study. *J Vasc Surg*. 2002; 35(3): 413–421, indexed in Pubmed: [11877686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11877686/).
 102. Jivegård L, Drott C, Gelin J, et al. Effects of three months of low molecular weight heparin (dalteparin) treatment after bypass surgery for lower limb ischemia – a randomised placebo-controlled double blind multicentre trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005; 29(2): 190–198, doi: [10.1016/j.ejvs.2004.11.011](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2004.11.011), indexed in Pubmed: [15649728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15649728/).
 103. Sarac TP, Huber TS, Back MR, et al. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. *J Vasc Surg*. 1998; 28(3): 446–457, indexed in Pubmed: [9737454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9737454/).
 104. Monaco M, Di Tommaso L, Pinna GB, et al. Combination therapy with warfarin plus clopidogrel improves outcomes in femoropopliteal bypass surgery patients. *J Vasc Surg*. 2012; 56(1): 96–105, doi: [10.1016/j.jvs.2012.01.004](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.01.004), indexed in Pubmed: [22551909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22551909/).
 105. Belch JJF, Dormandy J, Biasi GM, et al. CASPAR Writing Committee. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg*. 2010; 52(4): 825–33, doi: [10.1016/j.jvs.2010.04.027](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.04.027), indexed in Pubmed: [20678878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20678878/).
 106. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, et al. Zilver PTX Investigators. Durable Clinical Effectiveness With Paclitaxel-Eluting Stents in the Femorop-

- pliteal Artery: 5-Year Results of the Zilver PTX Randomized Trial. *Circulation*. 2016; 133(15): 1472–83; discussion 1483, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900), indexed in Pubmed: [26969758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26969758/).
107. Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, et al. LEVANT 2 Investigators. Trial of a Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Artery Disease. *N Engl J Med*. 2015; 373(2): 145–153, doi: [10.1056/NEJMoa1406235](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406235), indexed in Pubmed: [26106946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26106946/).
 108. Laird JR, Schneider PA, Tepe G, et al. IN.PACT SFA Trial Investigators. Durability of Treatment Effect Using a Drug-Coated Balloon for Femoropopliteal Lesions: 24-Month Results of IN.PACT SFA. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(21): 2329–2338, doi: [10.1016/j.jacc.2015.09.063](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.063), indexed in Pubmed: [26476467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26476467/).
 109. 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 Endovasc Ther*. 2013; 20(5): 699–706, doi: [10.1583/13-4275MR.1](https://doi.org/10.1583/13-4275MR.1), indexed in Pubmed: [24093324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24093324/).
 110. Dagher NN, Modrall JG. Pharmacotherapy before and after revascularization: anticoagulation, antiplatelet agents, and statins. *Semin Vasc Surg*. 2007; 20(1): 10–14, doi: [10.1053/j.semvascsurg.2007.02.006](https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2007.02.006), indexed in Pubmed: [17386359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17386359/).
 111. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001; 285(18): 2370–2375, indexed in Pubmed: [11343485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11343485/).
 112. Griffin WF, Salahuddin T, O'Neal WT, et al. Peripheral arterial disease is associated with an increased risk of atrial fibrillation in the elderly. *Europace*. 2016; 18(6): 794–798, doi: [10.1093/europace/euv369](https://doi.org/10.1093/europace/euv369), indexed in Pubmed: [26589625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26589625/).
 113. Winkel TA, Hoeks SE, Schouten O, et al. Prognosis of atrial fibrillation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: data from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010; 40(1): 9–16, doi: [10.1016/j.ejvs.2010.03.003](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.03.003), indexed in Pubmed: [20385507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20385507/).
 114. Wasmer K, Unrath M, Köbe J, et al. Atrial fibrillation is a risk marker for worse in-hospital and long-term outcome in patients with peripheral artery disease. *Int J Cardiol*. 2015; 199: 223–228, doi: [10.1016/j.ijcard.2015.06.094](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.06.094), indexed in Pubmed: [26209823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26209823/).
 115. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37(38): 2893–2962, doi: [10.1093/eurheartj/ehw210](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210), indexed in Pubmed: [27567408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567408/).
 116. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. ESC Scientific Document Group. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015; 17(10): 1467–1507, doi: [10.1093/europace/euv309](https://doi.org/10.1093/europace/euv309), indexed in Pubmed: [26324838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324838/).
 117. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, et al. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009; 38(4): 463–474, doi: [10.1016/j.ejvs.2009.06.002](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.06.002), indexed in Pubmed: [19586783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19586783/).
 118. Stevens JW, Simpson E, Harman S, et al. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg*. 2012; 99(12): 1630–1638, doi: [10.1002/bjs.8895](https://doi.org/10.1002/bjs.8895), indexed in Pubmed: [23034699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23034699/).
 119. Robertson L, Andras A. Prostanoids for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(4): CD000986, doi: [10.1002/14651858.CD000986.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000986.pub3), indexed in Pubmed: [23633305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23633305/).
 120. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, et al. Arterial Arm of the Suavis (Sulodexide Arterial Venous Italian Study) group. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Eur Heart J*. 2002; 23(13): 1057–1065, indexed in Pubmed: [12093059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12093059/).
 121. Nicolai SPA, Kruidenier LM, Bendermacher BLW, et al. Ginkgo biloba for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 39(2): CD006888–158, doi: [10.1002/14651858.CD006888.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006888.pub2), indexed in Pubmed: [19370657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19370657/).
 122. Salhiyyah K, Senanayake E, Abdel-Hadi M, et al. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 1: CD005262, doi: [10.1002/14651858.CD005262.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005262.pub2), indexed in Pubmed: [22258961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22258961/).
 123. Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, et al. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol*. 2002; 90(12): 1314–1319, indexed in Pubmed: [12480040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12480040/).
 124. Regensteiner JG, Ware JE, McCarthy WJ, et al. Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50(12): 1939–1946, indexed in Pubmed: [12473004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12473004/).
 125. Iida O, Yokoi H, Soga Y, et al. STOP-IC investigators. Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study. *Circulation*. 2013; 127(23): 2307–2315, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000711](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000711), indexed in Pubmed: [23652861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23652861/).
 126. Cosmi B, Conti E, Coccheri S, et al. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(3): CD001999, doi: [10.1002/14651858.CD001999](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001999), indexed in Pubmed: [11687006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11687006/).
 127. Westendorp IC, in't Veld BA, Grobbee DE, et al. Hormone replacement therapy and peripheral arterial disease: the Rotterdam study. *Arch Intern Med*. 2000; 160(16): 2498–2502, indexed in Pubmed: [10979062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10979062/).
 128. Price J, Leng GC, Price JF, et al. Steroid sex hormones for lower limb atherosclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 10(2): CD000188, doi: [10.1002/14651858.CD000188](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000188), indexed in Pubmed: [10796504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10796504/).
 129. Jepson RG, Kleijnen J, Leng GC, et al. Garlic for peripheral arterial occlusive disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2): CD000095, doi: [10.1002/14651858.CD000095](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000095), indexed in Pubmed: [10796487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10796487/).
 130. Kleijnen J, Mackerras D. Vitamin E for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2): CD000987, doi: [10.1002/14651858.CD000987](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000987), indexed in Pubmed: [10796571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10796571/).
 131. van Rij AM, Solomon C, Packer SG, et al. Chelation therapy for intermittent claudication. A double-blind, randomized, controlled trial. *Circulation*. 1994; 90(3): 1194–1199, indexed in Pubmed: [8087928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8087928/).
 132. Ernst E. Chelation therapy for peripheral arterial occlusive disease: a systematic review. *Circulation*. 1997; 96(3): 1031–1033, indexed in Pubmed: [9264515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9264515/).
 133. Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, et al. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(10): CD003748, doi: [10.1002/14651858.CD003748.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003748.pub4), indexed in Pubmed: [25358850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25358850/).

134. de Backer TLM, Vander Stichele R, Leheret P, et al. Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(12): CD001368.
135. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, et al. CLEVER Study Investigators, CLEVER Investigators, CLEVER Steering Committee. The Claudication: Exercise Vs. Endoluminal Revascularization (CLEVER) study: rationale and methods. *J Vasc Surg.* 2008; 47(6): 1356–1363, doi: [10.1016/j.jvs.2007.12.048](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.12.048), indexed in Pubmed: [18440181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18440181/).
136. Hood SC, Moher D, Barber GG. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ.* 1996; 155(8): 1053–1059, indexed in Pubmed: [8873633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8873633/).
137. Salhiyyah K, Senanayake E, Abdel-Hadi M, et al. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 1: CD005262, doi: [10.1002/14651858.CD005262.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005262.pub2), indexed in Pubmed: [22258961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22258961/).
138. Wong PF, Chong LY, Mikhailidis DP, et al. Antiplatelet agents for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(11): CD001272, doi: [10.1002/14651858.CD001272.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001272.pub2), indexed in Pubmed: [22071801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22071801/).
139. Libretti A, Catalano M. Treatment of claudication with dipyridamole and aspirin. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1986; 6(1): 59–60, indexed in Pubmed: [3514494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3514494/).
140. Hiatt WR, Regensteiner JG, Creager MA, et al. Propionyl-L-carnitine improves exercise performance and functional status in patients with claudication. *Am J Med.* 2001; 110(8): 616–622, indexed in Pubmed: [11382369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11382369/).
141. Hiatt WR, Creager MA, Amato A, et al. Effect of propionyl-L-carnitine on a background of monitored exercise in patients with claudication secondary to peripheral artery disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2011; 31(2): 125–132, doi: [10.1097/HCR.0b013e3181f1fd65](https://doi.org/10.1097/HCR.0b013e3181f1fd65), indexed in Pubmed: [20861750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20861750/).
142. Brevetti G, Perna S, Sabbà C, et al. Propionyl-L-carnitine in intermittent claudication: double-blind, placebo-controlled, dose titration, multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26(6): 1411–1416, doi: [10.1016/0735-1097\(95\)00344-4](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00344-4), indexed in Pubmed: [7594063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7594063/).
143. Brass EP, Koster D, Hiatt WR, et al. A systematic review and meta-analysis of propionyl-L-carnitine effects on exercise performance in patients with claudication. *Vasc Med.* 2013; 18(1): 3–12, doi: [10.1177/1358863X12467491](https://doi.org/10.1177/1358863X12467491), indexed in Pubmed: [23321261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23321261/).
144. Delaney CL, Spark JI, Thomas J, et al. A systematic review to evaluate the effectiveness of carnitine supplementation in improving walking performance among individuals with intermittent claudication. *Atherosclerosis.* 2013; 229(1): 1–9, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2013.03.004](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.03.004), indexed in Pubmed: [23557982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23557982/).
145. Böger RH, Bode-Böger SM, Thiele W, et al. Restoring vascular nitric oxide formation by L-arginine improves the symptoms of intermittent claudication in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32(5): 1336–1344, indexed in Pubmed: [9809945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9809945/).
146. Wilson AM, Harada R, Nair N, et al. L-arginine supplementation in peripheral arterial disease: no benefit and possible harm. *Circulation.* 2007; 116(2): 188–195, doi: [10.1161/CIRCULATIONHA.106.683656](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONHA.106.683656), indexed in Pubmed: [17592080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17592080/).
147. Diehm C, Balzer K, Bisler H, et al. Efficacy of a new prostaglandin E1 regimen in outpatients with severe intermittent claudication: results of a multicenter placebo-controlled double-blind trial. *J Vasc Surg.* 1997; 25(3): 537–544, indexed in Pubmed: [9081136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9081136/).
148. Lièvre M, Morand S, Besse B, et al. 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, indexed in Pubmed: [10908215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10908215/).
149. Mohler E, Hiatt W, Olin J, et al. Treatment of intermittent claudication with beraprost sodium, an orally active prostaglandin I2analogue. *Journal of the American College of Cardiology.* 2003; 41(10): 1679–1686, doi: [10.1016/s0735-1097\(03\)00299-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00299-7).
150. Nicolai SPA, Kruidenier LM, Bendermacher BLW, et al. Ginkgo biloba for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 39(2): CD006888–158, doi: [10.1002/14651858.CD006888.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006888.pub2), indexed in Pubmed: [19370657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19370657/).
151. Stewart M, Morling JR, Maxwell H, et al. Padma 28 for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 3(7): CD007371, doi: [10.1002/14651858.CD007371.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007371.pub2), indexed in Pubmed: [23861015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23861015/).
152. Bonaca MP, Creager MA. Pharmacological treatment and current management of peripheral artery disease. *Circ Res.* 2015; 116(9): 1579–1598, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.114.303505](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.303505), indexed in Pubmed: [25908730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25908730/).