

Marek Ciecierski, Arkadiusz Migdalski, Arkadiusz Jawień,

Leczenie zachowawcze chorych z chromaniem przestankowym.

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej AM im. L. Rydygiera w Bydgoszczy

Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. A. Jawień

Wstęp.

Chromanie przestankowe jest charakterystycznym objawem miażdżycy tętnic kończyn dolnych. Manifestuje się bólem mięśni kończyn, wywołanym niedostatecznym dopływem krwi podczas chodzenia, zmuszającym chorego do zatrzymania się. Po krótkim odpoczynku (zwykle około 5 minut) ustąpienie bólu umożliwia choremu kontynuowanie marszu.

Podział kliniczny niedokrwienia kończyn na cztery stopnie zaproponował już w roku 1954 Fontaine i jest on nadal obowiązującym kryterium zaawansowania choroby. Według tego podziału chromanie przestankowe zalicza się do II okresu niedokrwienia kończyn.(26)

Badania epidemiologiczne wykazują, że objaw ten występuje u 3% osób w wieku pomiędzy 50 a 69 rokiem życia i częstotliwość jego występowania rośnie z wiekiem. W populacji osób powyżej 70 roku życia dotyczy już 10% osób.(45)

Wybór sposobu leczenia chorych w tym okresie niedokrwienia zależy od dystansu i tolerancji chromania, dynamiki postępu choroby oraz obecności chorób współistniejących. Obserwacje naturalnej historii rozwoju miażdżycy wykazały, że postęp choroby doprowadza do rozwoju krytycznego niedokrwienia kończyn (z bólem spoczynkowym lub martwicą tkanek stopy) u 10-15% chorych z chromaniem.

U większości chorych podstawowym sposobem leczenia pozostaje więc leczenie zachowawcze, którego celem jest zmniejszenie postępu choroby i poprawienie wydolności naczyniowej kończyny.

Leczenie progresji zmian miażdżycowych tętnic.

Pomimo wielu badań nad rozwojem miażdżycy tętnic nie opracowano do tej pory skutecznej metody zatrzymywania jej postępu. Opisano jedynie i opracowano metody leczenia tzw. czynników ryzyka jej rozwoju (nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej, otyłości, zaburzenia układów krzepnięcia lub fibrynolizy i inne).(19,20)

Leczenie poprawiające wydolność naczyniową kończyny.

Najszerzej stosowanymi metodami poprawiającymi wydolność naczyniową niedokrwionej kończyny są: trening fizyczny i farmakoterapia.

Trening fizyczny.

Erb był pierwszym, który opisał korzystny wpływ treningu na ukrwienie kończyn dolnych u chorych w początkowym stadium miażdżycy.(24)

Regularny trening mięśni kończyny zwiększa ilość mitochondriów w komórkach mięśniowych oraz stymuluje proliferację naczyń krwionośnych, które tworzą sieć naczyń krążenia obocznego, omijającego zmienione tętnice. Ćwiczenia fizyczne poprawiają równocześnie wykorzystanie tlenu w tkankach oraz zmniejszają gęstość krwi. Wywierają również wpływ na czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy; zmniejszają stopień nadciśnienia tętniczego, zmieniają profil frakcji lipidowych, obniżają poziom glukozy we krwi, korzystnie wpływają na hemostazę przez wzrost aktywności fibrynolitycznej krwi przepływającej przez tętnice. (7,10,23,24,32,33,39,63,64)

Wydłużenie dystansu chowania tłumaczy się także poprawą techniki chodzenia (koordynacji i elastyczności). Niektórzy autorzy są zdania, że systematyczny trening nie tyle w sposób znaczący zwiększa przepływ przez mięśnie, co powoduje ich biochemiczną adaptację na niedokrwienie.

Istnieje wiele programów treningu. Najczęściej stosowany, to program składający się z 3 zestawów ćwiczeń:

- 1) 5 minutowy cykl ćwiczeń rozgrzewający mięśnie,
- 2) 20 minutowy trening na bieżni ruchomej (z dystansem do 90% maksymalnego dystansu chowania).
- 3) 20 minutowe ćwiczenia na ergometrze.

Niektóre, bardziej intensywne programy dodają jeszcze 15 minut ćwiczeń z piłką. Powyższe ćwiczenia wykonuje się dwa razy dziennie, przez co najmniej 12 tygodni.(29)

Nie wszyscy jednak są zgodni co do celowości stosowania ćwiczeń mięśni w niedokrwionej kończynie. W ostatnich latach, niektórzy autorzy zwrócili uwagę na pojawienie się we krwi chorych zmian świadczących o niekorzystnych procesach biochemicznych zachodzących pod wpływem treningu. Zaobserwowali bowiem we krwi wzrost liczby i aktywację leukocytów i płytek krwi. Pojawiły się także metabolity świadczące o uwalnianiu substancji wolnorodnikowych, uszkodzeniu śródbłonna naczyniowego i reakcjach zapalnych. Ich

ogólnoustrojowym działaniu autorzy przypisują zwiększona częstość występowania zawałów serca i mózgu u chorych z chromaniem poddanych treningowi. (35,36,47,56,61)

Pomimo tych zastrzeżeń trening nadal pozostaje podstawowy sposobem leczenia chorych z chromaniem przestankowym, a obserwacje te przyczyniły się do skojarzenia treningu z lekami hamującymi aktywację leukocytów i płytek krwi. W niektórych typach niedrożności tętnic wyniki leczenia za pomocą treningu są zbliżone do uzyskanych po leczeniu operacyjnym, zwłaszcza gdy bierze się pod uwagę wyniki odległe. (12,42)

U większości chorych po treningu uzyskuje się wydłużenie dystansu chromania od 50 do 200%. (29,43,52)

W warunkach leczenia ambulatoryjnego poleca się choremu długodystansowe marsze (około 2-3 km/dziennie), przestrzegając zasady aby nie doprowadzać do bólu mięśni.

Ze względu na współistniejące choroby zwłaszcza chorobę wieńcową serca jedynie 25-50% chorych zdolnych jest do odbycia pełnego programu treningu. (16)

Farmakoterapia w leczeniu chromania przestankowego

Stosowanie leków u chorych z chromaniem przestankowym ma zarówno swoich zwolenników jak i przeciwników. Sceptyczna opinia celowości stosowania leków u tych chorych, wynika z badań porównujących wyniki leczenia z grupą placebo. Wykazały one jedynie prawdopodobny wpływ leków na poprawę ukrwienia. Z klinicznego punktu widzenia vasodilatatory mogą wywoływać jednocześnie zjawisko podkradania do zdrowego obszaru naczyniowego.

Argumentów za stosowaniem leków dostarczają głównie badania nad ich wpływem na mikrokrążenie.

Efekt poprawiający przepływ przez mikrokrążenie odbywa się poprzez zmniejszenie gęstości i lepkości krwi, zahamowanie adhezji i agregacji płytek krwi. Niektóre leki mają właściwość zahamowania aktywacji leukocytów i zmniejszenie wydzielania przez nie wolnych rodników tlenowych oraz innych substancji biochemicznych uszkadzających śródbłonek naczyniowy. Innym ważnym mechanizmem działania leków może być zmniejszenie wpływu substancji biochemicznych mających właściwość wywoływania kurczu zwieraczy przed włósczkowych takich jak serotonina czy katecholaminy.

Leki poprawiające przepływ.

Metyloksantyny

Najczęściej stosowanym lekiem z tej grupy jest pentoksyfilina. W USA stosuje się ją już od 1984r. Pomimo tak długiego okresu wykorzystywania tego leku do leczenia chorych z chromaniem przestankowym, mechanizm odpowiedzialny za poprawę przepływu krwi w obszarze niedokrwionym nie został całkowicie wyjaśniony. Udowodniono, że poprawia zdolność erytrocytów do odkształcania się, przez co łatwiej przeciskają się przez węższe od nich kapilary mikrokrążenia. Łatwiejsza migracja erytrocytów przez mikrokrążenie oraz zwiększenie łatwości z jaką komórki te oddają tlen, poprawia utlenowanie niedokrwionych tkanek. Zmniejszenie sztywności ścian krwinek czerwonych odbywa się poprzez wzrost poziomu wewnątrzkomórkowego ATP. Powoduje on zwiększenie fosforylacji białek błon komórkowych oraz zmniejszenie wypływu jonów potasu, zależny od aktywacji jonami wapnia. (21,60)

Ważnym mechanizmem działania pentoksyfilliny jest zmniejszenie nasilenia niekorzystnych zjawisk zachodzących w mikrokrążeniu w niedokrwionych tkankach. Przez hamowanie fosfodiesterazy pentoksyfillina powoduje wzrost śródkomórkowego cAMP, co prowadzi do zmniejszenia ekspresji komórkowego TNF (tumor necrosis factor). Zmniejszony poziom TNF powoduje zmniejszenie zdolności leukocytów do wydzielania toksycznych związków tlenowych. Wywierane działanie zarówno na erytrocyty i leukocyty obniża równocześnie lepkość krwi i opór naczyniowy. Bezpośredni efekt rozszerzający odbywa się poprzez stymulację naczyń do uwalniania prostacykliny. (44)

Badania oceniające kliniczny efekt pentoksyfilliny nie są jednoznaczne.

W wielośrodkowych badaniach z podwójnie ślepą próbą brano pod uwagę zachowanie się dystansu chromania w grupach leczonych pentoksyfilliną i placebo.

Wydłużenie dystansu bez bólu o 59% a maksymalnego dystansu chromania o 38%, po 24 tygodniowym leczeniu, nie były wartościami statystycznie wyższymi w porównaniu do osób przyjmujących placebo. Inne badania również wykazały kliniczny efekt leczenia pentoksyfilliny na poziomie placebo. Gwałtowne odstawienie leku nie wywołuje pogorszenia tolerancji wysiłku. Na tej podstawie można wyciągnąć wniosek, że działanie terapeutyczne pentoksyfilliny nie zależy od bezpośredniego działania na tętnice kończyn.

Inne badania wykazywały poprawę przepływu w obszarze niedokrwionych tkanek. Po leczeniu pentoksyfilliną dystans chromania wydłużył się dwu lub trzy –krotnie. (49)

Leczenie pentoksyfilliną rozpoczyna się dobową dawką 1200 mg podzieloną na 3 dawki. Już po miesiącu dawkę leku można zmniejszyć do 800 mg/ dobę. Leczenie powinno trwać co najmniej 24 tygodnie.

Vasodilatory

Uzasadnienie stosowania leków mających działanie bezpośrednio rozszerzające naczynia oparte jest na założeniu, że w obszarze niedokrwionych tkanek zawsze występuje kurcz tętnic i tętniczek. Inne zakłada, że leki tej grupy ułatwiają rozwój naczyń krążenia obocznego przez rozszerzenie już istniejących komplementarnych tętnic.

Leki zwane vasodilatorami można podzielić na następujące grupy:

1. leki blokujące neurony adrenergiczne takie jak : rezerpina , guanetydyna
2. blokery alfa-adrenergiczne :, tolazolina, fentolamina ,dihydroergotoksyna; prazosyna, phenoksy beznamina
3. leki relaksujące mięśniówkę gładką ścian naczyń: papaweryna, bencyklan, blokery kanału wapniowego, prostaglandyny

Leki blokujące neurony adrenergiczne.

Leki te działają przez zmniejszenie uwalniania i zaburzenia magazynowania noradrenaliny z zakończeń neuronów presynaptycznych.

Rezerpina.

Jest alkaloidem stosowanym w przeszłości głównie do leczenia nadciśnienia tętniczego. W chorobach naczyń była stosowana ze względu na wywoływanie uogólnionej wago-tonii.

Jednocześnie zwalnia czynność serca i działa psycholeptycznie. Ze względu na szereg działań ubocznych i liczne przeciwwskazania nie znalazła szerszego zastosowania .

Guanetydyna. Działa jak rezerpina mając podobne działania uboczne. Dodatkowo utrudnia uwalnianie noradrenaliny z ziarnistości presynaptycznych. Również nie jest stosowana w praktyce klinicznej.

Blokery alfa-adrenergiczne

Leki z tej grupy rozszerzają głównie naczynia krwionośne, w których dominują ilościowo receptory α (naczynia oporowe). Przedstawicielem leków α -adrenolitycznych jest tolazolina.

Oprócz działania rozszerzającego głównie naczyń skóry, może powodować częstoskurcz i bóle wieńcowe. Jej niekorzystnym działaniem jest także działanie histaminowe przez co zwiększa wydzielanie żołądkowe, powoduje bóle brzucha i dyspepsję. Ze względu na przeciwwskazania (zwłaszcza niewydolność wieńcową, chorobę wrzodową i dychawicę oskrzelową) ma ograniczone zastosowanie. Podobnym lekiem z tej grupy jest fentolamina. W porównaniu do tolazoliny jeszcze silniej obniża ciśnienie tętnicze krwi.

Silne działanie α -adrenolityczne wykazuje również dihydroergotoksyna- mieszanina uwodornionych alkaloidów sporyszu.

Leki relaksujące mięśniówkę gładką ścian naczyń.

Najczęściej stosowanym lekiem z grupy leków mających bezpośredni wpływ na mięśniówkę tętnic jest kwas nikotynowy. Ze względu na krótki czas działania stanowi element preparatów złożonych z których uwalnia się powoli. W Polsce występuje najczęściej w postaci nikotynianu ksantynolu (sadamini). Jest stosunkowo słabym vasodilatorem a działanie leku objawia się głównie na naczyniach skóry. Korzystny efekt działania kwasu nikotynowego u chorych z chromaniem przestankowym jest kontrowersyjny.

Papaweryna jest alkaloidem izocholinowym. Zmniejszenie napięcia mięśniówki naczyń następuje na drodze hamowania fosfodiesterazy. Stosowana bywa głównie dotętniczo aby uzyskać miejscowy efekt rozszerzenia naczyń.

Bencyklan (Halidor) ma silniejsze działanie spasmolityczne na mięśniówkę gładką od papaweryny. Jednocześnie w mniejszym stopniu obniża ciśnienie tętnicze. Posiada mało działań ubocznych, jest lekiem dobrze tolerowanym, nawet u chorych z chorobą wieńcową serca.

Prostaglandyny.

Prastaglandyny E_1 (PG_1) uważane są za leki należące do grupy vasodilatatorów, które posiadają ponadto wiele innych korzystnych efektów terapeutycznych. Działają poprzez pobudzenie cykazy adenylanowej w komórkach krwi i śródbłonku naczyniowym. Zwiększają utlenowanie tkanek (wyrażające się wzrostem PO_2) dzięki poprawie przepływu przez sieć naczyń mikrokrążenia oraz modyfikację własności erytrocytów do zmiany kształtu podczas migracji przez kapilary. Hamują aktywację leukocytów, stąd do tkanek zostaje uwalniana mniejsza ilość wolnych rodników tlenowych i enzymów lizosomalnych. Wywierają równocześnie znaczący wpływ na hemostazę. Zmniejszają stopień adhezji i agregacji płytek krwi oraz zwiększają aktywność fibrynolityczną osocza przez stymulację produkcji aktywatora plazminogenu. Oprócz działania rozkurczającego mięśniówkę gładką ściany naczyń, zmniejszają aktywność mitotyczną myocytów i ich proliferację. (18)

Poprawiają metabolizm mięśni prądkowanych. W badaniach mikrokrążenia za pomocą laserowego przepływomierza dopplerowskiego wykazano zwiększenie odżywczego przepływu

skórnego. W badaniach angiograficznych udokumentowano wpływ na rozwój naczyń krążenia obocznego.(53,54)

Efekt kliniczny PGE₁ u chorych z chromaniem przestankowym wykazano w wielośrodkowych badaniach z podwójnie ślepej próbą i z placebo. Po czterotygodniowym okresie leczenia obserwowano wydłużenie się dystansu chromania o 100%. (4,16)

W badaniach technikami używanymi do oceny mikrokrążenia (laserowy przepływomierz dopplerowski i pletyzmograf) okazało się, że maksymalną vasodilatację uzyskuje się już po 2 dniach leczenia. Po tym czasie nie uzyskuje się znaczącego zwiększania przepływu.(3)

Lek jest dobrze tolerowany a działania uboczne podczas stosowania prostaglandyn nie występują często.(31)

Leki przeciw płytkowe

Płytkom krwi i zakrzepicy przypisuje się znaczącą rolę w patogenezie zmian miażdżycowych tętnic. Rola leków p-płytkowych w leczeniu choroby wieńcowej serca została poparta wieloma badaniami.

Przez analogię można spodziewać się ich dużego znaczenia w miażdżycy tętnic kończyn dolnych. Pojawiły się już prace nad wyjaśnieniem znaczenia leków przeciw płytkowych u chorych z chromaniem przestankowym.(9)

Giorolmi przeprowadził meta analizę wpływu niektórych leków przeciwzakrzepowych (aspiryny, dipyridamolu, ticlopidyny, indobufenu, cilostazolu, sulodexydu, inhibitorów witaminy K i defibrotide) na długość dystansu chromania bez bólu. Znaczącą poprawę obserwowano w grupie chorych otrzymujących indobufen, heparyne drobnocząsteczkową, sulodexyd i defibrotide. Maksymalny dystans chromania wydłużył się tylko w grupie otrzymujących indobufen i defibrotide a w mniejszym stopniu cilostazol.

W grupie chorych leczonych ticlopidyną zaobserwowano zmniejszenie częstości liczby wykonywanych zabiegów interwencyjnych i zgonów z powodów incydentów sercowo-naczyniowych.(30)

Nadzieje na korzystne działanie leków p-zakrzepowych u chorych z chromaniem przestankowym wiąże się z wprowadzonym w ostatnich latach inhibitorem fosfodiesterazy typu III (Cilostazol). Działanie tego leku nie jest do końca poznane, ale wykazano, że selektywnie hamuje aktywność fosfodiesterazy cyklicznego AMP. Powoduje to wzrost zawartości cAMP w płytkach krwi i naczyniach. Konsekwencją wzrostu cAMP w komórce płytek krwi jest hamowanie cyklooksygenazy i fosfolipazy, enzymów które biorą udział w produkcji tromboksanu A₂. Spadek stężenia tromboksanu powoduje wydzielanie

prostaglandyny I 2 oraz innych substancji uwalnianych przez endothelium, które hamują agregację płytek krwi i rozkurcz mięśni gładkich. Łagodne działanie rozkurczające mięśnie gładkie ściany tętnic odbywa się również przez wzrost w komórce mięśni poziomu cAMP. Blokuje on uwalnianie z wewnątrzkomórkowych magazynów wapnia, potrzebnego do aktywacji miozyny przez jej fosforylację. Dopiero po fosforylacji miozyna łączy się z aktyną i to zapoczątkowuje skurcz.

Inhibitor fosfodiesterazy może również wpływać na obniżenie poziomu inhibitora aktywatora plazminogenu. Mechanizm ten może przywracać zaburzoną u chorych z chromaniem fibrynoлизę. Zmniejszenie agregacji płytek krwi wpływa również na zmniejszenie liczby cytokin uwalnianych podczas występującego w trakcie odpoczynku po bólu mięśni, zespołu reperfuzyj

W porównaniu do grupy placebo, efekt wydłużenia się chromania przestankowego obserwowano już po 4 tygodniach leczenia (o 59%) przy stosowaniu dawki 100mg/ dziennie. Powikłania związane ze stosowaniem leku (ból głowy, biegunka, zaburzenia w oddawaniu stolca, zawroty głowy, kołatanie serca) występowały z częstością 10% . Miały one niewielkie znaczenie i tylko u kilku chorych wymagały odstawienia leczenia.

Zanotowano również korzystny efekt leczenia Cilostazolem na poziom HDL i TG.

(2,5,6,13,14,51)

W leczeniu chorych z chromaniem przestankowym bierze się również pod uwagę doustne antykoagulanty. Uzasadnieniem stosowania tych leków są badania hematologiczne. U chorych z miażdżycą tętnic kończyn dolnych stwierdza się podwyższony poziom fibrynogenu, czynnika VII, czynnika von Willebranda, produktów degradacji fibrynogenu, inhibitora aktywacji plazminogenu. Towarzyszy temu wzrost lepkości krwi, zwiększona agregacja erytrocytów i podwyższony poziom leukocytów. Badania te świadczą o istnieniu zaburzeń układu krzepnięcia i fibrynoлизy.

Heparynoidy.

Najczęściej stosowanym heparynoidem jest sulodeksyd – glikozaminoglikan otrzymywany z błony śluzowej jelit świń. Jest on mieszaniną heparyny średniocząsteczkowej (80%) i siarczanu dermatanu. Działanie obu składników leków sumuje się, czego efektem jest wiązanie z AT III (frakcja heparynowa) jak i kofaktorem IIa. Właściwością tego leku jest zachowywanie działania fibrynolitycznego i przeciwkrzepowego po podaniu doustnym. W porównaniu do heparyn drobnocząsteczkowych rzadziej jest powodem wystąpienia trombocytopenii poheparynowej na podłożu immunologicznym. Równocześnie posiada

właściwość aktywacji lipazy lipoproteinowej przez co obniża poziom cholesterolu i trójglicerydów. Niekorzystną właściwością jest natomiast długi okres aktywności przeciwko czynnikowi Xa. Oprócz wpływu na układ krzepnięcia ma działanie fibrynolityczne przez obniżenie aktywności inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI).

W badaniach Gaddi i wsp. stosowanie leczenia sulodeksydem spowodowało wydłużenie dystansu chromania o 36% w stosunku do grupy z placebo, obniżyło stężenie trójglicerydów i fibrynogenu oraz lepkości krwi. Wzrastał natomiast poziom cholesterolu o wysokiej gęstości. (28,38,48)

Leki stymulujące angiogenezę.

W ostatnich latach stwierdzono korzystny efekt stosowania czynnika wzrostu fibroblastów FGF-2 w leczeniu chorych z chromaniem przestankowym.

Zastosowanie pojedynczej dawki leku 30 ug/ kg FGF-2 spowodowało wydłużenie dystansu o 34% podwojenie dawki leku nie miało już dalszego wpływu na przepływ krwi w kończynie. Lek ten nadal jest w stadium badań klinicznych, istnieje jednak szereg problemów wynikających z niekontrolowanego rozwoju naczyń , m.in. siatkówki oka, endometrium i nerek. (1,8,11,15,25,27,34,37,40,41,46,50,58,59,62)

Piśmiennictwo.

1. Amant C, Berthou L, Walsh K. *Angiogenesis and gene therapy in man: dream or reality?* *Drugs*. 1999;59 Spec No:33-6
2. Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, Herd JA, Strandness DE Jr, Bortey EB, Forbes WP. *A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial.* *Arch Intern Med* 1999 Sep 27;159(17):2041-50
3. Belcaro G, Nicolaidis AN, Agus G, et al.: *PGE(1) treatment of severe intermittent claudication (short-term versus long-term, associated with exercise)-efficacy and costs in a 20-week, randomized trial.* *Angiology* 2000 Aug;51(8 Pt 2):S15-26
4. Blume J., Kiesewetter H., Ryhlmann U.: *Clinical and hemorrhological efficacy of i.a. PG₁ infusion in intermittent claudication.* *Vasa* 17 (suppl): 32-35, 1987
5. Bramer SL, Forbes WP, Mallikaarjun S. *Cilostazol pharmacokinetics after single and multiple oral doses in healthy males and patients with intermittent claudication resulting from peripheral arterial disease.* *Clin Pharmacokinet* 1999;37 Suppl 2:1-11
6. Bramer SL, Forbes WP. *Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of a single dose of cilostazol.* *Clin Pharmacokinet* 1999;37 Suppl 2:25-32
7. Broome A, Cederlund J, Eklof B. *Spontaneous recovery in intermittent claudication.* *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1967;99:157-9
8. Chawla PS, Keelan MH, Kipshidze N. *Angiogenesis for the treatment of vascular diseases.* *Int Angiol* 1999 Sep;18(3):185-92
9. Clagett G.P., Krupski W.C.: *Antitrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease.* *Chest*. 1995;108(Suppl.):431-438.
10. Clyne CA, Mears H, Weller RO, O'Donnell TF. *Calf muscle adaptation to peripheral vascular disease.* *Cardiovasc Res* 1985 Aug;19(8):507-12
11. Cooke JP, Bhatnagar R, Szuba A, Rockson SG. *Fibroblast growth factor as therapy for critical limb ischemia: a case report.* *Vasc Med*. 1999;4(2):89-91.
12. Cox GS, Hertzner NR, Young JR, O'Hara PJ, Krajewski LP, Piedmonte MR, Beven EG. *Nonoperative treatment of superficial femoral artery disease: long-term follow-up.* *J Vasc Surg* 1993 Jan;17(1):172-81; discussion 181-2
13. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson RW 2nd, Martin JD, Bortey EB, Forbes WP, Strandness DE Jr *A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication.* *Am J Med* 2000 Nov;109(7):523-30
14. Dawson DL. *Comparative effects of cilostazol and other therapies for intermittent claudication.* *Am J Cardiol* 2001 Jun 28;87(12 Suppl 1):19-27
15. Del Porto F, Mariotti A, Ilardi M, Messina FR, Afeltra A, Amoroso A. *Kidney vasculogenesis and angiogenesis: role of vascular endothelial growth factor.* *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1999 Jul-Aug;3(4):149-53
16. Diehm C, Balzer K, Bisler H, Bulling B, Camci M, Creutzig A, Gruss JD, Horsch S, Odemar F, Piehler U, Rogatti W, Scheffler P, Spengel F, Treese N, Turowski A, Waldhausen P, Weber B, Weiss T. *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 Mar;25(3):537-44.
17. Diehm C, Balzer K, Bisler H, Bulling B, Camci M, Creutzig A, Gruss JD, Horsch S, Odemar F, Piehler U, Rogatti W, Scheffler P, Spengel F, Treese N, Turowski A, Waldhausen P, Weber B, Weiss T. *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 Mar;25(3):537-44.

18. Diehm C, Balzer K, Bisler H, Bulling B, Camci M, Creutzig A, Gruss JD, Horsch S, Odemar F, Piehler U, Rogatti W, Scheffler P, Spengel F, Treese N, Turowski A, Waldhausen P, Weber B, Weiss T. 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 Mar;25(3):537-44.
19. Dormandy J, Heeck L, Vig S. Predicting which patients will develop chronic critical leg ischemia. *Semin Vasc Surg* 1999 Jun;12(2):138-41
20. Dormandy J, Heeck L, Vig S. Predictors of early disease in the lower limbs. *Semin Vasc Surg* 1999 Jun;12(2):109-17
21. Ehrly AM. The effect of pentoxifylline on the deformability of erythrocytes and on the and on the muscular oxygen pressure in patients with chronic arterial disease. *J Med* 1979;10(5):331-8
22. Elander A, Idstrom JP, Holm S, Schersten T, Bylund-Fellenius AC. Metabolic adaptation to reduced muscle blood flow. II. Mechanisms and beneficial effects. *Am J Physiol* 1985 Jul;249(1 Pt 1):E70-6
23. Elander A, Sjoström M, Lundgren F, Schersten T, Bylund-Fellenius AC. Biochemical and morphometric properties of mitochondrial populations in human muscle fibres. *Clin Sci (Colch)* 1985 Aug;69(2):153-64
24. Erb W.: Über das „intermittierende Hinken“ und nervöse Störungen in Folge vom Gefässerkrankungen. *Dtsch Z. Nervenheilk* 1898;1,13,
25. Ferrara N. VEGF: an update on biological and therapeutic aspects. *Curr Opin Biotechnol* 2000 Dec;11(6):617-24
26. Fontaine VR., Kim M., Kicny r. Die chirurgische Behandlung der peripheren Durchblutungsstörungen. *Helv Chir. Acta.* 1954;5/6:499-533
27. Fox JC, Swain JL. Angiogenic gene therapy. A leg to stand on? *Circulation* 1996 Dec 15;94(12):3065-6
28. Gaddi A, Galetti C, Illuminati B, Nascetti S. Meta-analysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. *J Int Med Res* 1996 Sep-Oct;24(5):389-406
29. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA* 1995 Sep 27;274(12):975-80
30. Girolami B., Bernardi E., Prins M.H., et al.: Antithrombotic drugs in the primary medical management of intermittent claudication: a meta-analysis. *Throm. Haemost.* 1999; 81:715-22.
31. Heirdrich H., Breddin K., Rudofsky G., Scheffler P.: Cardiopulmonary effects and safety of prostaglandin E1. *Int. J. Angiol.* 1994;3:160-168.
32. Henriksson J, Tesch P. Current knowledge on muscle training: endurance and strength yield complementary effects. *Lakartidningen* 1999 Jan 6;96(1-2):56-60
33. Henriksson J.: Effect of training and nutrition on the development of skeletal muscle. *J Sports Sci* 1995 Summer;13 Spec No:S25-30 *Cardiovasc Res* 1985 Aug;19(8):507-12
34. Henry TD, Abraham JA.: Review of Preclinical and Clinical Results with Vascular Endothelial Growth Factors for Therapeutic Angiogenesis. *Curr Interv Cardiol Rep* 2000 Aug;2(3):228-241
35. Hickey NC, Hudlicka O, Gosling P, Shearman CP, Simms MH. Intermittent claudication incites systemic neutrophil activation and increased vascular permeability. *Br J Surg* 1993 Feb;80(2):181-4
36. Hickey NC, Hudlicka O, Simms MH. Claudication induces systemic capillary endothelial swelling. *Eur J Vasc Surg* 1992 Jan;6(1):36-40
37. Hochberg I, Hoffman A, Levy AP.: Regulation of VEGF in diabetic patients with critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2001 May;15(3):388-92.

38. Iacoviello L, D'Adamo MC, Pawlak K, Polishchuck R, Wollny T, Buczko W, Donati MB. Antithrombotic activity of dermatan sulphates, heparins and their combination in an animal model of arterial thrombosis. *Thromb Haemost* 1996 Dec;76(6):1102-7
39. Idstrom JP, Elander A, Soussi B, Schersten T, Bylund-Fellenius AC. Influence of endurance training on glucose transport and uptake in rat skeletal muscle. *Am J Physiol* 1986 Nov;251(5 Pt 2):903-7
40. Kipshidze N, Chekanov V V, Kappes S, Abdurahman A, Hammen D, Chawla PS, Nikolaychik V V, Haudenschild C, Keelan MH Jr. Therapeutic Angiogenesis for Critical Limb Ischemia to Limit or Avoid Amputation. *J Invasive Cardiol* 1999 Jan;11(1):25-28
41. Kipshidze N, Chekanov V, Chawla P, Shankar LR, Gosset JB, Kumar K, Hammen D, Gordon J, Keelan MH. Angiogenesis in a patient with ischemic limb induced by intramuscular injection of vascular endothelial growth factor and fibrin platform. *Tex Heart Inst J* 2000;27(2):196-200
42. Lundgren F, Dahllof AG, Lundholm K, Schersten T, Volkmann R. Intermittent claudication--surgical reconstruction or physical training? A prospective randomized trial of treatment efficiency. *Ann Surg* 1989 Mar;209(3):346-55
43. Mannarino E, Pasqualini L, Menna M, Maragoni G, Orlandi U. Effects of physical training on peripheral vascular disease: a controlled study. *Angiology* 1989 Jan;40(1):5-10
44. Matzky R, Darius H, Schror K. The release of prostacyclin (PGI₂) by pentoxifylline from human vascular tissue. *Arzneimittelforschung* 1982;32(10):1315-8
45. McDaniel MD, Cronenwett JL. Basic data related to the natural history of intermittent claudication. *Ann Vasc Surg* 1989 Jul;3(3):273-7
46. McLaren J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis. *Hum Reprod Update*. 2000 Jan-Feb;6(1):45-55. Review.
47. Neumann FJ, Waas W, Diehm C, Weiss T, Haupt HM, Zimmermann R, Tillmanns H, Kubler W. Activation and decreased deformability of neutrophils after intermittent claudication. *Circulation* 1990 Sep;82(3):922-9
48. Pinto A, Corrao S, Galati D, Arnone S, Licata A, Parrinello G, Maniscalchi T, Licata G. Sulodexide versus calcium heparin in the medium-term treatment of deep vein thrombosis of the lower limbs. *Angiology* 1997 Sep;48(9):805-11
49. Porter JM, Cutler BS, Lee BY, Reich T, Reichle FA, Scogin JT, Strandness DE. Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients. *Am Heart J* 1982 Jul;104(1):66-72
50. Powers KB, Vacek JL, Lee S.: Noninvasive approaches to peripheral vascular disease. What's new in evaluation and treatment? *Postgrad Med* 1999 Sep;106(3):52-8, 62-64
51. Reilly MP, Mohler ER 3rd. Cilostazol: treatment of intermittent claudication. *Ann Pharmacother* 2001 Jan;35(1):48-56;
52. Robeer GG, Brandsma JW, van den Heuvel SP, Smit B, Oostendorp RA, Wittens CH. Exercise therapy for intermittent claudication: a review of the quality of randomised clinical trials and evaluation of predictive factors. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998 Jan;15(1):36-43
53. Rudofsky G, Gerngross U. Effect of prostaglandin E₁ upon collateral vessels in peripheral occlusive arterial disease. *Prog Clin Biol Res* 1989;301:407-9
54. Rudofsky G, Peskar BA. Double-blind study of the effect of various intra-arterial/intravenous prostaglandin E₁ doses on hemodynamics and prostaglandin E₁ metabolites. *Vasa Suppl* 1991;33:345
55. Rudofsky G.: Intravenonose PG₁-Infusionbehandlung bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit im stadium IIb. In: Prostaglandin E₁ – Wirkungen und Therapeutische Wirksamkeit, ed by Heindrich H., Bohme H., Rogatti W.. Berlin: Springer-verlag, 1988 pp 103-111.

56. Shearman CP, Gosling P, Gwynn BR, Simms MH. Systemic effects associated with intermittent claudication. A model to study biochemical aspects of vascular disease? *Eur J Vasc Surg* 1988 Dec;2(6):401-4
57. Takeshita S, Pu LQ, Stein LA, Sniderman AD, Bunting S, Ferrara N, Isner JM, Symes JF. Intramuscular administration of vascular endothelial growth factor induces dose-dependent collateral artery augmentation in a rabbit model of chronic limb ischemia. *Circulation* 1994 Nov;90(5 Pt 2):II228-34
58. Takeshita S, Pu LQ, Stein LA, Sniderman AD, Bunting S, Ferrara N, Isner JM, Symes JF. training in intermittent claudication. *Nord Med* 1970 Jan 15;83(3):92
59. Veikkola T, Karkkainen M, Claesson-Welsh L, Alitalo K.: Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors. *Cancer Res* 2000 Jan 15;60(2):203-12
60. Weed RI. The importance of erythrocyte deformability. *Am J Med* 1970 Aug;49(2):147-50
61. Welbourn CR, Goldman G, Paterson IS, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Pathophysiology of ischaemia reperfusion injury: central role of the neutrophil. *Br J Surg* 1991 Jun;78(6):651-5
62. Zachary I, Mathur A, Yla-Herttuala S, Martin J. Vascular protection: A novel nonangiogenic cardiovascular role for vascular endothelial growth factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 Jun;20(6):1512-20
63. Zetterquist S. Metabolic valuation of changes in muscular blood circulation after active training in intermittent claudication]. *Nord Med* 1970 Jan 15;83(3):92
64. Zetterquist S. The effect of active training on the nutritive blood flow in exercising ischemic legs. *Scand J Clin Lab Invest* 1970 Jan;25(1):101-11