

Obsah

Farmakologická a režimová léčba ICHDK 1

FARMAKOLOGICKÁ A REŽIMOVÁ LÉČBA ICHDK

Úvod

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) je onemocnění, kdy tkáň dolních končetin trpí v důsledku špatného prokrvení nedostatkem kyslíku a živin. Nejběžnější příčinou poruchy prokrvení je aterosklerotické postižení tepenného řečiště. Kromě tepen dolních končetin jsou aterosklerózou postiženy i tepny koronární a mozkové. Nemocní s ICHDK jsou tak více ohroženi kardiovaskulární morbiditou a mortalitou než závažnou končetinovou ischemií či amputací. Rozoznáváme akutní a chronickou formu onemocnění. Prevalence ICHDK stoupá s věkem. Ve věku nad 50 let je v rozmezí 3–10 % s nárůstem k 15–20 % v populaci starší 70 let^{1/}.

Léčba chronických forem ICHDK

Léčba ischemické choroby dolních končetin je dlouhodobý proces, který se skládá: **1/ z režimových opatření** (doživotní léčebná intervence rizikových faktorů aterosklerózy je základem léčby), **2/ intervalového tréninku**, **3/ farmakoterapie** a **4/ endovaskulární či chirurgické léčby**.

Ovlivnění rizikových faktorů - základ léčby ICHDK

Kouření je jednoznačně největším rizikovým faktorem. Zvyšuje riziko vzniku ICHDK 2–6krát (cca 80 % pacientů s ICHDK má anamnézu kouření nebo jsou stále kuřáci). Ukončení kouření zpomaluje progresi ICHDK do kritické ischemie končetin s nutností amputace, snižuje riziko pooperačních komplikací, snižuje riziko úmrtí z cévních příčin. V léčbě je důležitý komplexní přístup k pacientovi, behaviorální terapie, používání nikotinových náhražek apod^{1/}.

Diabetes mellitus (DM) se vyskytuje u 15–40 % pacientů s ICHDK a představuje zvýšené riziko vzniku ICHDK (2–5×), výrazně zvyšuje riziko vysoké amputace. Neadekvátní kontrola glykémie je úzce spjata především s rozvojem mikrovaskulárních a neurologických komplikací, ale i rozvojem změn na terminálních tepnách, v případě ICHDK pak na tepnách bérce. Zvýšení hodnoty glykovaného hemoglobinu o 1 % vede ke zvýšení rizika vzniku ICHDK o 26 %. U nemocných s DM by měla být pokud možno dosažena hodnota HbA1c < 6,5 %, a glykémie pod 6 mmol/l^{1/}. Součástí péče o nemocné s DM je i podiatrická péče.

Poruchy lipidového metabolismu. Hladina celkového cholesterolu nad 10 mmol/l zvyšuje riziko ICHDK přibližně o 5–10 %. Vliv hodnoty triglyceridů na rozvoj ICHDK není jasný. Onemocnění periferních tepen je silný prediktor systémové aterosklerózy a pokládá se za rizikový ekvivalent ischemické choroby srdeční (ICHHS). Cílová hodnota pro LDL cholesterol by proto měla být nižší než 2,5 mmol/l se snahou snížit hodnotu na 1,8 mmol/l, ev. se snahou snížit hodnotu LDL o 50 % u vysoce rizikových pacientů. U pacientů je primárně indikováno ovlivnění lipidů statiny, které snižují riziko úmrtnosti, kardiovaskulárních příhod a cévní mozkové příhody u pacientů s ICHDK i bez ICHHS. Ve studii Heart Protection Study u pacientů s ICHDK při 5letém sledování a užívání simvastatinu došlo k významnému 19% relativnímu snížení a 6,3% absolutnímu snížení rizika závažných kardiovaskulárních příhod nezávisle na věku, pohlaví nebo hodnotě lipidů^{2/}. Pokud nejsou statiny účinné, je možno přidat další léky, jako ezetimid, fenofibráty, niacin.

Arteriální hypertenze. Vliv hypertenze na rozvoji ICHDK není už tak jednoznačný. Jsou studie, které tento význam neprokázaly a poukazují spíše na kompenzační mechanismus ke zvýšení prokrvení za uzávěrem. Hypertenze, podobně jako DM, má ale vztah k vývoji aterosklerózy (hlavní rizikový faktor ICHDK). Významnou úlohu v léčbě nemocných s ICHDK hrají inhibitory ACE. Studie HOPE

prokázala, že ramipril u pacientů se symptomatickou ICHDK kromě očekávaného snížení krevního tlaku zabránil i závažným kardiovaskulárním příhodám (o 25 %)^{3/}. Ve studii ONTARGET bylo toto prokázáno i pro telmisartan. Existují také důkazy o tom, že inhibitory ACE mohou prodloužit bezbolestnou a maximální dobu chůze u nemocných se symptomatickou ICHDK. U pacientů s kardiovaskulárními nemocemi by se měly používat blokátory β-adrenergických receptorů, jak jsou obvykle indikovány, jelikož nezhoršují příznaky ICHDK (kromě stavů kritické končetinové ischemie, kdy se nesnažíme o absolutní korekci TK)^{1/}. Doporučená hodnota krevního tlaku u pacientů s ICHDK je < 140/90 mmHg. U nemocných s DM a chronickým onemocněním ledvin by cílová hodnota krevního tlaku měla být < 130/80 mmHg^{1/}.

Jiné rizikové faktory. Mezi rizikové faktory se řadí i **hodnota C-reaktivního proteinu, fibrinogenu, hyperviskozita a hyperkoagulační stav** (trombofilní stavy ale nejsou spojeny s vyšším rizikem vzniku ICHDK), **chronická renální insuficience** (ve studii HERS byla renální insuficience nezávislým faktorem vzniku ICHDK u postmenopauzálních žen). **Rasa jako rizikový faktor ukazuje**, že u černochů je 2,2× vyšší riziko vzniku ICHDK a je jiná distribuce postižení tepen (vyšší procento distálních lézí). **Hyperhomocysteinémie** se v současnosti nejvíce jeví jako nezávislý rizikový faktor. Podávání skupiny vitaminů B sice snižuje hladinu homocysteinu, nicméně neexistuje vědecký doklad, že by terapeutické snížení hladiny vedlo ke snížení kardiovaskulární mortality a morbidity, tedy i riziku vzniku ICHDK^{4/}.

Intervalový trénink

Jedná se o základní léčebnou metodu ICHDK v klaudikačním stádiu, bohužel dnes často lékařskou obcí podceňovanou a zanedbávanou. Pravidelná aerobní aktivita stimuluje tvorbu kolaterál (zvýšením tlakového gradientu na stenóze během cvičení), snižuje svalovou potřebu kyslíku při zlepšení pohybové kondice, ekonomizaci centrální a periferní hemodynamiky, optimalizuje metabolismus svalového výkonu, vede ke zmožnění a zvětšení plochy svalových kapilár, redistribuuje krev k pracujícímu svalu, snižuje svalový tonus, ovlivňuje lokální a reflexní vazomotoriku kůže, aktivuje fibrinolytický potenciál s následným poklesem krevní viskozity, zlepšuje endotelální funkci, zvyšuje efektivitu chůze a výkonnost metabolických pochodů v příčně pruhovaném svalstvu. Velmi důležitý je i vliv na snížení insulinové rezistence, pokles krevního tlaku a hladiny cholesterolu. Preferuje se aerobní aktivita před silovým cvičením a řízená aktivita s odborným dohledem před „pouhým“ doporučením pravidelného cvičení. Trénink má probíhat 3× týdně po dobu minimálně 12 měsíců. Délka tréninku se v závislosti na zvyšující se kondici nemocného postupně prodlužuje, z počátečních 30 minut až na 1 hodinu. Spočívá v intervalové chůzi na běhátku. Rychlost a sklon běhátka má být taková, aby se vyvolala klaudikační bolest do 5 minut chůze. Po dosažení střední intenzity bolesti nemocný aktivitu přeruší a znovu začne až po úplném odeznění bolesti. Postupem času se jednotlivé intervaly chůze prodlužují a přizpůsobují se aktuálnímu stavu a kondici nemocného. Možné je provádět toto cvičení i při chůzi po rovině, kdy se snažíme dodržovat rytmus chůze pomocí pacemakeru. Před zahájením je nutno vždy provést test chůze. Při ortotoileckém postižení cvičí nemocný podřepy, při femoropopliteálním postižení výstupy na špičky, při postižení bércevého řečiště dorzální a plantární flexi nohou v horizontální poloze se zdviženými dolními končetinami. Všechny cviky pacient provádí frekvencí cca 40/min až do ischemické bolesti takové intenzity, kdy je nucen cvičení ukončit. Pro vlastní trénink se zvolí 2/3 z počtu naměřených cviků, po kterých následuje 2–3minutová pauza a cviky se 2–3× opakují. Tento soubor cvičení se má provádět 2–3× denně. Přetrestování se má provést přibližně za měsíc. Přibližně 30–50 % nemocných však není schopno (závažné morbiditě, kloubní omezení) ani

ochotno účastnit se řízeného intervalového tréninku. Bohužel ani nabídka těchto služeb ze strany zdravotnických nebo rehabilitačních zařízení není velká. Proto si ve většině případů musíme vystačit s poučením nemocných o vhodné aerobní pohybové aktivitě. K přerušení zátěže by mělo dojít při střední intenzitě bolesti, u které předpokládáme stimulaci tvorby kolaterál a která ještě nevede k přílišnému přetížení svalů. V takovém případě hrozí hromadění produktů anaerobního metabolismu, které prohlubují a prodlužují svalovou ischemii, což v konečném důsledku může přispívat ke vzniku svalové atrofie. **V porovnání s farmakoterapií je intervalový trénink výrazně účinnější.** V meta-analýze 253 studií (1200 pacientů) vzrostla bezbolestná klauzikační vzdálenost při intervalovém tréninku o 50–200 % ve srovnání se vzestupem bezbolestné klauzikační vzdálenosti při léčbě naftidrofurylem resp. placebem téměř na trojnásobek^{5/}. Zlepšení bylo pozorováno po dobu 2 let. V další metaanalýze (319 pacientů) se ukázaly lepší statistické výsledky při cvičení pod dohledem než bez něho (v průměru o 150 metrů). Podobně bylo pozorováno větší prodloužení bezbolestného i maximálního klauzikačního intervalu při léčbě statiny či po abstinenci kouření než při užívání pentoxifylinu a naftidrofurylu^{6/}.

Antiagregační terapie

Protidestičková medikace je základem léčby nemocných se všemi formami aterosklerózy. Všichni nemocní s ICHDK by tedy měli užívat antiagregační léky. Ve studii The Antithrombotic Trialist's Collaboration (42 randomizovaných studií s 9706 pacienty s klauzicemi bez/nebo s cévní rekonstrukcí či angioplastikou) při antiagregační léčbě došlo k 23% signifikantnímu poklesu všech cévních úmrtí, nefatálních infarktů myokardu (IM) a iktů (CMP). Největší studií, která porovnávala účinek klopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové (ASA) v sekundární prevenci, byla studie CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk for Ischemic Events). V souboru 19 185 nemocných zařazených na základě pozitivní anamnézy CMP, IM nebo ICHDK, studie prokázala, že 75 mg klopidogrelu denně snižuje v porovnání s ASA (325 mg) o 8,7 % relativní riziko výskytu kombinovaného hodnoceného parametru (CMP či její recidivy, nefatálního IM a úmrtí z cévních příčin). Léčba klopidogrelem v podskupině nemocných s ICHDK s vysokým rizikem (téměř 6 452 pacientů) byla účinnější než u nemocných zařazených do studie pro přítomnost jiných forem aterosklerózy. Na základě této studie byl klopidogrel FDA (US Food and Drug Administration) schválen v indikaci prevence cévních událostí u nemocných se symptomatickou aterosklerózou. Protidestičková léčba tak jednoznačně zabraňuje vážným vaskulárním událostem i u nemocných s ICHDK, nízké dávky ASA (75–150 mg) jsou stejně efektivní jako vyšší. Klopidogrel vykazuje lepší výsledky proti ASA (u ICHDK, ne u ICHS), duální antiagregační léčba (ASA + klopidogrel) je přínosná u všech akutních stavů v kardiologii a angiologii (po periferní angioplastice, implantaci stentu), založení periferního bypassu při použití protězy (u bypassů autologní žilou je účinnější antikoagulační medikace)^{7,8/}.

Kyselina acetylsalicylová. Základním mechanismem působení je blokáda syntézy proagregačních působících eikosanoidů, zejména tromboxanu A₂. Účinek je pak dán ireverzibilní acetylací syntázy prostaglandinu H₂, cyklooxygenázy, která existuje ve dvou isoformách: prostaglandin H syntáza 1 (COX-1) a prostaglandin H syntáza 2 (COX-2). COX-1 je přítomna ve většině tkání a trombocytech, COX-2 vzniká na podkladě zánětlivých a mitogenních stimulů tkání. Syntáza tromboxanu u destičkách mění prostaglandin H₂ na tromboxan A₂, který způsobuje agregaci a vazokonstrikci. Endotelie naopak disponují syntázou prostacyklinu, čímž konvertují prostaglandin H₂ na prostacyklin, který naopak inhibuje destičkovou agregaci a navozuje vazodilataci. Výsledkem podání ASA je snížená tvorba tromboxanu A₂, která trvá po dobu života trombocytu (7–10 dní). Optimální dávka ASA v primární a sekundární prevenci není pevně stanovena (100–500 mg). V primární prevenci u užívání ASA mají prospěch muži nad 50 let s přítomností alespoň 1 rizikového faktoru. Léčba ASA znamená riziko zvýšeného výskytu gastrointestinálních obtíží a krvácení. Kontraindikací je aktivní peptický vřed a bronchospasmy indukované ASA nebo nesteroidními protizánětlivými léky.

Tienopyridinové deriváty (klopidogrel a tiklopidin) jsou protidestičkové látky, ale jsou účinné jen in vivo. V játrech jsou metabolizovány na aktivní metabolit působením cytochromu P450 (příčina pomalého nástupu účinku). Aktivní metabolit se váže na receptory pro adenosindifosfát (ADP) a snižuje aktivaci trombocytů, hladinu fibrino-

nogenu, krevní viskozitu a zlepšuje erytrocytární deformabilitu. Interference s ADP vede k omezení aktivace komplexu glykoproteinových receptorů GP IIb/IIIa. Tienopyridiny jsou účinnější protidestičkové léky ve srovnání s ASA, ale blokují agregaci pouze částečně s ohledem na přítomnost minimálně 2 různých ADP receptorů na povrchu trombocytu (tienopyridiny však působí jen na jeden).

Tiklopidin je prokazatelně účinný (proti placebo) při snížení rizika CMP, IM a vaskulárních fatálních příhod. V současnosti hlavní těžiště aplikace tiklopidinu je u nemocných s implantovaným stentem v koronárním nebo periferním řečišti jako alternativa klopidogrelu. Kombinace ASA s tiklopidinem se ukázala výhodnější proti ASA. V indikaci ICHDK byl tiklopidin testován ve studii STIMS (STIMS – Swedish Ticlopidine Multicenter Study), kde došlo k poklesu vaskulární morbidity a mortality, ale asi 1/5 nemocných preparát pro gastrointestinální potíže netolerovala. U 4 % nemocných byla zaznamenána reverzibilní leukopenie. Tiklopidin se užívá dvakrát denně po 250 mg. Před elektivní PTA by mělo předcházet užívání minimálně 24 hodin, lépe 3 dny. Nejčastějšími vedlejšími účinky jsou gastrointestinální obtíže, výskyt dřeňového útlumu s leukopenií či pancytopenií (cca 1 % léčených) a trombotické trombocytopenické purpury (nutná monitorace krevního obrazu v začátku terapie).

Klopidogrel je ireverzibilní inhibitor destičkového receptoru P2Y₁₂. Zabraňuje aktivaci a následně agregaci trombocytů, které spouští ADP. ADP je uvolňován červenými krvinkami, poškozenými endotelovými buňkami a samotnými aktivovanými krevními destičkami. Účinek ADP je zprostředkovan skupinou nukleotidových receptorů P2, které jsou na povrchové membráně destiček. Je chemicky příbuzný s tiklopidinem, ale je účinnější v inhibici ADP indukované agregace destiček (asi 6x). Při užití sytící dávky 300–600 mg se efekt dostavuje po 2–3 hodinách. V současnosti je tedy určen zejména pro nemocné, kteří nemohou dostávat ASA. Dále se užívá po několik měsíců v kombinaci s ASA po implantaci stentu do tepny (po dobu minimálně 4 týdnů) nebo po proděláním akutní koronární příhody. Denní dávka je 75 mg. Klopidogrel by měl být podán alespoň 24 hodin před plánovaným výkonem s možnou implantací stentu (sytící dávka má činit 300–600 mg). Klopidogrel je bezpečnější než tiklopidin, má méně vyjádřeny nežádoucí gastrointestinální obtíže než tiklopidin a neutropenie a purpura jsou extrémně vzácné.

Další léčivé látky, dříve často užívané **dipyridamol** (dipyridamol s ASA) resp. **indobufen**, mají ve srovnání s tienopyridiny minimální antiagregační účinek a jsou jimi postupně, na základě velkých studií, z léčby atherotrombózy vytlačeny.

Antikoagulace

V současnosti jsou v ČR nejčastěji používány jako antikoagulancia antagonisté vitamínu K – kumariny, které jsou indikovány u nemocných s ICHDK na podkladě embolizací do periferních tepen (nejčastěji při fibrilaci síní), po komplikovaných perkutánních intervencích (např. embolizace, retrombóza během intervence), v případě dilatační formy aterosklerózy s intraluminálním trombem s vysokým embolizačním potenciálem. V prevenci uzávěru cévních rekonstrukcí mají svoje místo stále v udržení průchodnosti žilních štěpů (u protéz se doporučuje antiagregační léčba). Při riziku hrozící recidivy trombózy, udržení průchodnosti cévní rekonstrukce, endovaskulární procedury při postižení výtokové části bérčového řečiště se empiricky doporučuje kombinace antikoagulace s antiagregační léčbou, samozřejmě při zvážení rizika závažných krvácivých komplikací.

Vazodilatancia

Jedná se o heterogenní skupinu léků s proklamovaným vazodilatačním, hemoreologickým a antitrombotickým účinkem, které ale nijak neovlivňují prognózu nemocných. Jejich cílem by tedy mělo být prodloužení klauzikačního intervalu, zlepšení tolerance zátěže, resp. zlepšení perfuze končetiny. Efekt těchto léků byl většinou testován jen v malých kontrolovaných studiích s hraniční klinickou významností statisticky signifikantního prodloužení klauzikační vzdálenosti. Účinek vazoaktivních léků pak byl rozdělen do tří skupin dle účinnosti: **a) látky s prokázanou účinností** (naftidrofuryl, cilostazol), **b) potenciálně prospěšné látky** (prostacyklin, alprostadil, u nás nepoužívané carnitin a propionyl L-carnitin), **c) látky s minimálním nebo žádným efektem** (pentoxifylin, gingo biloba). Vazodilatancia jsou stále paušálně předepisována u všech nemocných již jen s podezřením na diagnózu ICHDK, resp. jiného organického postižení (např. onemocnění CNS).

Ani po úspěšné revaskularizaci, kdy nemocný již nemá symptomy ICHDK, nejsou tyto léky vysazeny. Nadužívání těchto léků je obrovské (pentoxifylin byl v 90. letech v České republice jeden z nejčastěji předepisovaných léků), v současnosti vydáváme za tuto skupinu léků více než 300 miliónu korun (vazodilatancia užívá až 65 % pacientů nad 75 let). Podobnou spotřebu má jen Německo (např. v USA, Velké Británii je spotřeba zcela okrajová). Je tedy zřejmé, že by měla být tato léčiva předepisována přísně individuálně a jejich efekt v průběhu času klinicky vyhodnocován^{9/}.

Pentoxifylin je metylxantinový derivát, kdy mechanismus jeho účinku je zřejmě komplexní, pro klinický účinek má zřejmě největší význam zvýšení deformability erytrocytů a leukocytů a inhibice agregace trombocytů. Tento efekt je dán inhibicí fosfodiesterázy typu I. To spolu se stabilizací leukocytů a trombocytů vede k poklesu viskozity krve v oblasti mikrocirkulace se zlepšením tokových vlastností krve. Pentoxifylin se metabolizuje v játrech na metabolity, které se vylučují převážně močí, jen minimálně žlučí. Žádná z provedených studií s pentoxifylinem u klaudikantů neprokázala přesvědčivý účinek léčby. Došlo sice k prodloužení klaudikační vzdálenosti, ale jen statisticky nevýznamně (bezbolestný klaudikační interval se prodloužil o 21 m, v absolutní vzdálenosti pak o 44 m). Účinek pentoxifylinu na prodloužení klaudikační vzdálenosti dle dalších studií nebyl rovněž statisticky významný, stejně tak vzestup indexu kotník-paže^{10/}. Stejně tak tomu bylo i u dalších indikací (vaskulární demence, diabetická angiopatie a retinopatie, stavy po cévní mozkové příhodě, srdeční selhání, poruchy prokrvení statoakustického aparátu), kdy nebyl prokázán efekt léčby pentoxifylinem na tato onemocnění^{11,12,13/}. Jediným prokázaným důkazem o účinku pentoxifylinu v terapeutické dávce je tak zrychlení (evidence Ib) **hojení bérceových vředů** proti placebo až o 70 %. Efekt účinku se zvyšuje v kombinaci s kompresivní léčbou oproti skupině jen s kompresivní léčbou^{14/}. Doporučená dávka je 800-1200 mg denně (3x400 mg nebo 2x600 mg). Nitrožilně se podává: a) pomalu aplikovaná i. v. injekce 50–100 mg v 5 ml chloridu sodného, b) i. v. infuze 100 mg v 250–500 ml chloridu sodného během 90–180 minut. Obvyklá denní dávka je 400–1200 mg/den. Kontraindikací jsou přecitlivělost na pentoxifylin, klinicky významné krvácení, gravidita, laktace, podání dětem. Opatrnosti je třeba u AIM, závažných poruch srdečního rytmu, při závažné hypotenzii, těžkých poruchách jater a ledvin, u poruchy koagulace. Mezi nežádoucí účinky patří gastrointestinální symptomy (nauzea, zvracení, průjem), bolesti hlavy, závratě, flush, hypotenze, alergické kožní reakce, poruchy srdečního rytmu. Pentoxifylin zvyšuje plazmatické hladiny theofylinu a aminofylinu a tím i jejich nežádoucí účinky. Vyšší dávky pentoxifylinu zesilují účinek insulínu a antidiabetik (může dojít až k hypoglykémii). Při renální insuficienci (kreatinin >400 mmol/l nebo clearance kreatininu < 10 ml/min.) se podávají reduované dávky (o 50–70 %).

Naftidrofuryl je antagonistou 5-hydroxytryptaminu (serotoninu). Serotonin v tepně s poškozeným endotelem působí vazokonstrikčně a proagregačně na trombocyty. Antagonizací konstrikčně působícího serotoninu působí naftidrofuryl spazmolyticky na hladkou svalovinu cévní stěny. Účinkuje i zlepšením aerobního metabolismu v ischemických tkáních. Souhrnem má tedy antikonstrikční působení (působí jako nepřímý blokátor vápníkového kanálu), snižuje agregabilitu erytrocytů a trombocytů a má mírné lokálně anestetické vlastnosti. Naftidrofuryl se metabolizuje v játrech a prakticky úplně se vylučuje žlučí, jen minimálně močí. Jeho metabolity mohou zvyšovat počet dopaminových receptorů v CNS (s vzácnějším výskytem extrapyramidových projevů). Naftidrofuryl dobře proniká hematoencefalickou bariérou a přechází do mateřského mléka. Terapeutickými indikacemi jsou především organické a funkční poruchy periferního prokrvení (klaudikace, kožní defekty, diabetické angiopatie, Raynaudova nemoc, Raynaudův syndrom, akrocyanóza, noční klidové bolesti a parestézie, chladné končetiny). V praxi je lék často **poddávován**. Podávání standardní dávky 3x200 mg denně po dobu několika měsíců vede dle metaanalýzy 7 studií kontrolovaných placebem k prodloužení maximálního klaudikačního intervalu asi o 40 %. Prodloužení bezbolestné vzdálenosti alespoň o 50 % se objevilo ale jen u 22,3 % nemocných. Je tedy nutno léčit 4-5 nemocných po dobu 6 měsíců, abychom u jednoho z nich docílili skutečně významný efekt, tj. prodloužení klaudikační vzdálenosti nejméně o polovinu^{15/}. V indikaci léčby ischemických mozkových příhod a následných stavů je naftidrofuryl neúčinný^{16/}. Lék je dodáván ve formě retardované tablety po 100 mg.

Obvyklá dávka by měla být 3x200 mg. Terapie má trvat po dobu nejméně 3 měsíců. Kontraindikací je známá přecitlivělost na naftidrofuryl, AIM, manifestní srdeční insuficience stadia NYHA III a IV, závažné převodní poruchy, závažná koronární insuficience, tranzitorní ischemické příhody (TIA), krvácivé stavy, oběhové kolapsy v anamně, výrazná hypotenze, ortostatická dysregulace. Nežádoucími účinky jsou nauzea, žaludeční potíže, bolest v epigastriu, nespavost, výjimečně kožní vyrážka, závratě, únava, bolest hlavy, pokles TK, ortostatická hypotenze, vzácné poruchy rytmu, hepatopatie.

Cilostazol byl nedávno schválen pro léčbu intermitentní klaudikace. V České republice, ač je doporučován TASC, registrován zatím není. Jeho účinek spočívá v selektivní inhibici fosfodiesterázy III (PDE III). Zvýšení hladiny cAMP vede k inhibici destičkové agregace, relaxaci hladkého svalstva cévní stěny. Příznivě ovlivňuje lipidový metabolismus, omezuje proliferaci buněk hladkého svalstva. Nejvýraznější vazodilatační účinek je v povodí stehenní tepny, zvyšuje srdeční frekvenci a stažlivost podobně jako jiné inhibitory PDE III. Jeho užívání vede jen k mírnému vzestupu kotník-výškových tlaků. Hemodynamický efekt tedy nevysvětluje zlepšení klaudikací. Efekt cilostazolu byl studován v 9 kontrolovaných studiích (proti placebo, pentoxifylinu, naftidrofurylu). Během 24 týdnů léčby byly vzájemně postupně porovnávány všechny tři léky. Pentoxifylin prodloužil maximální klaudikační vzdálenost o 45 %, naftidrofuryl zvýšil vzdálenost o 57 % a cilostazol o 75 %. Cilostazol je přínosem pro zlepšení bezbolestné chůze u osob s intermitentní klaudikací. Nejsou k dispozici údaje o tom, zda vede ke snížení kardiovaskulárních příhod^{17/}. Nežádoucími účinky mohou být bolesti hlavy, průjem, zvýšení srdeční frekvence s pocitem palpitací, závratě. Zásadní kontraindikací je srdeční selhání (může zhoršit dysfunkci), akutní infarkt myokardu. Hlavní indikací jsou poruchy prokrvení periferního cévního systému dolních končetin.

Prostaglandiny E (PGE₁ – alprostadil, PGE₂ – iloprost) jsou léky, jejichž užití je z ekonomických důvodů vyhrazeno pro končetiny se subkritickou či kritickou ischémii (i v této indikaci je schvaluje revizní lékař)^{18/}. **Alprostadil** má efekt vazodilatační (relaxace hladké svaloviny stěny cévní), hemoreologický (zvýšení flexibility a snížení agregability erytrocytů), antitrombotický (inhibice aktivace trombocytů a zvýšení fibrinolytické aktivity), antiaterogenní (inhibice aktivace leukocytů a zábrana uvolňování radikálů, snížení ukládání cholesterolu do stěny cévní). Příznivý efekt na mikrocirkulaci (vymizení klidové bolesti, snížení spotřeby analgetik, hojení defektů) se objeví za 2-4 týdny po dlouhodobém nitrožilním podávání. Kontraindikací jsou přecitlivělost, srdeční insuficience, poruchy srdečního rytmu, chlopenní vady, AIM, plicní edém, těžká chronická obstrukční choroba bronchopulmonální, jaterní poruchy, vředová choroba, krvácivé stavy. Při i.a. resp. i.v. aplikaci jsou často pozorovány bolesti, erytémy a edém, zarudnutí cévy, které mizí obvykle po snížení dávky nebo po vysazení infuze. Dále jsou to bolesti hlavy, flush, nevolnosti, zvracení, průjem, hypotenze, tachykardie, stenokardie, elevace transamináz, změny počtu leukocytů, artralgie, zvýšení teploty, pocení, třesavka, alergické kožní reakce. Asi v 0,1 % je pozorován vznik plicního edému. Opatrností s počáteční reduovanou dávkou se začíná aplikace u nemocných s renálním selháním a srdečním onemocněním. Dávkování alprostadilu: intravenózní podání se provádí aplikací 40 µg alprostadilu v infuzi 250 ml fyziologického roztoku v průběhu 2 hodin, 2x denně, alternativní podání jednou denně je stejná infuze s 60 µg alprostadilu po dobu 3 hodin; intraarteriální podání se aplikuje většinou přes permanentní katétr v infuzi fyziologického roztoku v dávce 0,1–0,6 µg/kg/min po dobu 12–24 hodin infuzní pumpou. Celková doba léčby by neměla přesáhnout 4 týdny. Vždy je ale nutné po 3 týdnech zhodnotit klinický efekt léčby. Pokud není zlepšení, léčbu přerušujeme. I přesto, že jsou i studie (proti placebo), kde podávání prostanoidů významně prodloužilo klaudikační vzdálenost, nebudou asi kvůli ceně léku paušálně užívány. V případech, kdy není revaskularizace možná (zejména z důvodů anatomicky nerekonstruovatelného řečiště, pro špatnou kvalitu výtokového traktu apod.), prostaglandiny mohou příznivě ovlivnit hojení ischemických defektů, brání ztrátě končetiny. Na druhé straně stojí ale fakt, že přes tyto pozitivní výsledky v záchraně končetiny neexistují důkazy o dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti prostanoidů. Zatím stále chybí důkazy (kvalitní randomizovaná dvojitě zaslepená studie), zda prostanoidy vůbec dokáží pozitivně ovlivnit průběh chronické kritické ischémie a snížit úmrtnost více než placebo či jiný druh léčby.

Další vazodilatancia

Sulodoxid je glykosaminoglykan skládající se z 80 % z látky heparinové povahy a z 20 % z dermatansulfátu. Dle výrobce má přípravek řadu pozitivních účinků v oblasti tepenného, ale i žilního řečiště – zvyšuje fibrinolytickou aktivitu, má antitrombotický účinek, působí antiaterogenně, zlepšuje reologické parametry. Přes některé provedené studie^{19/} chybí průkazná data o jeho jednoznačném klinickém přínosu. Přípravek je v současnosti a často neúčelně a bez efektu používán u chronických stavů. Výrobce dodává i parenterální formu. Někdy je mylně podáván jako antikoagulans resp. antiagregans.

Gingo biloba. Jeho standardizované extrakty dle metaanalýz Cochraneova institutu nemají klinický efekt na prodloužení klaudikační vzdálenosti ani na zlepšení mozkové perfuze. Rovněž zatím nebyl prokázán efekt na onemocnění CNS a tinnitu s tím, že je nutné dalších a větších studií^{20/}.

Závěr

Léčba chronických forem ICHDK je dlouhodobý proces zaměřený nejen na samotné postižení cév, ale i na řadu dalších faktorů, které se na aterosklerotickém procesu podílejí nebo ho zhoršují. Léčba tedy musí být komplexní, dlouhodobá, se zaměřením na optimální revaskularizaci, se zlepšením kotníkových tlaků, mikrocirkulace, odstranění klidových bolestí, prodloužení klaudikačního intervalu s prevencí aterosklerózy a trombózy. Problémovou oblastí v angiologické preskripci je uplatnění výsledků klinických studií a racionální preskripce založená na vědeckých důkazech. Nemocným jsou často nadbytečně podávány léky s neprokázanou účinností nebo ve špatných indikacích, nehledě na problematiku lékových interakcí při polypragmázii. Další edukace lékařů v moderních diagnostických a léčebných postupech ICHDK by mohla vést k ovlivnění preskripčních zvyklostí, snížení nákladů ve zdravotnictví, ke zlepšení zdravotního stavu nemocných.

Literatura

1. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011, Nov; 32(22): 2851-2906.
2. Reiner Z, Catapano A, De Backer G, et al.: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818.
3. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al.: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559.
4. Taylor LM Jr, Moneta GL, Sexton GJ, et al: Prospective blinded study of the relationship between plasma homocysteine and progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 1999, 29: 8-19.

5. Watson L, Ellis B, Leng GC: Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD000990.
6. Girolami B, Bernardi E, Prins MH, et al: Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999, 159(4): 337-345.
7. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
8. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-1860.
9. Bultas J, Karetová D: Opravdu potřebujeme vazoprotektiva? *Medical Tribune*, 2010: 6,14, C4.
10. Girolami B, Bernardi E, Prins MH et al: Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999, 159(4): 337-345.
11. De Backer TL, Vander Stichele RH, Warie HH, et al: Oral vasoactive medication in intermittent claudication: utile or futile? *Eur J Clin Pharmacol* 2000, 56(3): 199-206.
12. Lopes de Jesus CC, Atallah AN, Valente O, et al: Pentoxifylline for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, (2): CD006693.
13. Sha MC, Callahan CM: The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003, 17(1): 46-54.
14. Jull A, Arroll B, Parag V, et al: Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, (3): CD001733.
15. De Backer TLM, Vander Stichele R, Leheret P, et al: Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group: Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst. Rev* 2008, (2): CD001368.
16. Leonardi-Bee J, Steiner T, Bath-Hextall F: Naftidrofuryl for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, (2): CD005478.
17. 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: 463–474.
18. Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A: Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, (1): CD006544.
19. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, et al: Sulodexide in the treatment of intermittent claudication: Results of a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2002, 23:1057–1065.
20. Nicolai SP, Kruidenier LM, Bendermacher BL, et al: Ginkgo biloba for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD006888.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha časopisu *Tempus Medicorum*, *Časopisu českých lékárníků* a *Zdravotnických novin* vydavatelství *Ambit Media*.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; PharmDr. M. Beneš, SÚKL; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; RNDr. J. Kramlová, lékárna VFN; MUDr. J. Lyer, Sante; Doc. MUDr. Jitka Patočková, PhD., Ústav farmakologie 3.LF UK; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 52 000 výtisků ISSN 1211 - 0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).

