

Farmakoterapia przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych (PAD)

Pharmacotherapy of peripheral arterial disease (PAD)

Aleksandra Goszcz, Jarosław Woroń, Elżbieta Kostka-Trąbka

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

Streszczenie

Miażdżyca jest najczęstszą przyczyną niedokrwienia kończyn dolnych (PAD), której pierwszym objawem jest chromanie przestankowe. Leczenie farmakologiczne chorych z chromaniem przestankowym ma na celu modyfikację sercowo-naczyniowych czynników ryzyka, łagodzenie dolegliwości bólowych, wydłużenie dystansu i poprawienie jakości życia. (*Farm Współ 2009; 2: 91-96*)

Słowa kluczowe: miażdżyca, chromanie przestankowe, farmakoterapia, jakość życia

Summary

Arteriosclerosis is the most common cause of peripheral arterial disease (PAD).

Intermittent claudication is the primary symptom of PAD. The goals of treatment in intermittent claudication are to modify cardiovascular risk factors and reduce claudication pain, increase walking distance and improve quality of life. (*Farm Współ 2009; 2: 91-96*)

Keywords: arteriosclerosis, claudicatio intermittens, pharmacotherapy, quality of life

Wstęp

Najczęstszą przyczyną przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych są zmiany miażdżycowe. W mechanizmie tego dość dobrze poznanego schorzenia odgrywa rolę wiele czynników. Od lat podkreśla się znaczenie zmian lipidowych, aktywację płytek krwi a w ostatnich latach udowodniono rolę procesu zapalno-immunologicznego. W rozwoju zmian miażdżycowych ważne miejsce zajmuje śródbłonek naczyniowy i zaburzenia jego funkcjonowania. Niedobór PGI₂ i NO w śródbłonku naczyniowym spowodowany przez nadtlenki lipidowe oraz upośledzona aktywacja c-AMP i c-GMP inicjują i podtrzymują rozwój miażdżycy. Tworzące się w przebiegu miażdżycy blaszki miażdżycowe są przyczyną zwężenia i zamknięcia światła tętnic. Powoduje to upośledzony napływ krwi do kończyny, co staje się przyczyną jej niedokrwienia i pojawiającego się bólu. Pierwszym objawem tego schorzenia są z reguły bóle

łydki lub stopy występujące przy chodzeniu. Zależnie od stopnia nasilenia choroby dolegliwości bólowe pojawiają się po przejściu ok. 100-500 m i ustępują po kilku minutach odpoczynku. Ból niedokrwienno rozwija się w wyniku zaburzeń metabolicznych, oddziaływania na receptory bólowe różnych substancji chemicznych, prostaglandyn, amin katecholowych i serotoniny.

Zwężenie i zamknięcie tętnic kończyn dolnych wywołane zmianami miażdżycowymi prowadzi do zmniejszenia napływu krwi, początkowo w czasie wysiłku a później także w spoczynku. Pojawiają się różnorodne objawy, od chromania przestankowego, bólu spoczynkowego do owrzodzeń i zmian martwiczych. Nasilenie dolegliwości zależy od rozległości zmian i rozwoju krążenia obocznego. Charakterystyczny i powtarzający się ból naczyniowy jest zlokalizowany obwodowo od zwężenia lub niedrożności naczynia. Najczęściej zmiany zlokalizowane są w tętnicach udowych lub w tętnicy podkolanowej (65% chorych

>40 rż.). U chorych < 40 rż. zmiany dotyczą części aorty i tętnic biodrowych. Badania wykazały, że częstość występowania miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych narasta z wiekiem, osiągając 10% populacji mężczyzn po 60 rż. i 5% populacji kobiet.

W rozwoju PAD, jak i w innych schorzeniach o podłożu miażdżycowym, ogromną rolę odgrywają czynniki ryzyka. Należą do nich: starszy wiek, płeć męska, palenie tytoniu, cukrzyca, zaburzenia gospodarki lipidowej, nadwaga i nadciśnienie tętnicze. Mają one znaczący wpływ na dynamikę rozwoju schorzenia, jego przebieg i rokowanie.

Leczenie chorych z zaburzeniami krążenia obwodowego powinno prowadzić do eliminacji objawów niedokrwienia kończyny, zahamowania postępu zmian w naczyniach, a także ma zapobiegać występowaniu powikłań sercowo-naczyniowych – zawału serca, udaru mózgu i śmierci z przyczyn naczyniowych.

Bardzo ważną rolę odgrywa modyfikacja trybu życia - ograniczenie czynników ryzyka, zaprzestanie palenia papierosów, trening fizyczny i zmiana zwyczajów żywieniowych.

W przypadkach braku poprawy wynikającej z wdrożenia nadzorowanego programu ćwiczeń fizycznych lub niemożliwości ich prowadzenia (choroba wieńcowa, zaburzenia neurologiczne) stosuje się leczenie farmakologiczne, a ostatnio coraz częściej metody inwazyjne (przezskórna angioplastyka, stenty naczyniowe, wewnątrznaczyniowa tromboliza) oraz leczenie chirurgiczne (endarterektomia, przeszła omijające). Leczenie zachowawcze jest długotrwałe, pozwala jednak na zahamowanie postępu choroby a także poprawia jakość życia. Jak wykazały wielośrodkowe badania prospektywne, skuteczność ćwiczeń w cyklach 30-minutowych, 2-3 razy w tygodniu przez okres 6 miesięcy, oceniane w próbie marszowej na bieżni, wykazały wydłużenie dystansu całkowitego o około 134% [1]. Kliniczna poprawa jest związana ze zwiększeniem metabolicznej wydolności pracujących grup mięśni oraz zmianie w dystrybucji krwi i jej własności reologicznych. Ćwiczenia poprawiają sprawność fizyczną i umożliwiają wykonywanie codziennych czynności [2,3]. Rola zaprzestania palenia tytoniu nie jest tak oczywista. Wykazano bowiem, że zaprzestanie palenia wydłuża dystans bezbólony, ale nie u wszystkich chorych [4]. Natomiast redukuje ryzyko niepowodzeń w przypadku przeszczepów naczyniowych [5]. W terapii chorych z PAD od lat stosuje się leczenie farmakologiczne. Ocena skuteczności terapii chorych

z zaburzeniami krążenia obwodowego jest bardzo trudna, gdyż samo zaprzestanie palenia tytoniu lub trening marszowy znacznie poprawia stan kliniczny chorych, stąd niewiele jest wielośrodkowych randomizowanych badań klinicznych potwierdzających skuteczność prowadzonej farmakoterapii. Spowodowało to wypracowanie konsensusu o nazwie TASC (The Trans Atlantic Inter Society Consensus) dotyczącego aspektów postępowania i leczenia chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn. W 2007 roku powstał TASC II, jako uzupełnienie do wcześniejszych ustaleń [6]. Zgodnie z przyjętym konsensem leki stosowane u chorych z PAD (*peripheral arterial disease*) zostały podzielone na kilka grup, ze względu na ich uzasadnioną i udokumentowaną w wielośrodkowych próbach klinicznych skuteczność terapeutyczną.

Leki o udokumentowanym działaniu klinicznym stosowane w chromaniu przestankowym

Cilostazol

Cilostazol jest inhibitorem fosfodiesterazy III, zwiększa stężenie c-AMP w płytkach krwi hamując ich aktywność agregacyjną oraz w mięśniach gładkich naczyń prowadząc do ich rozszerzenia. Ponadto wpływa na lipidy - podwyższa poziom HDL o około 10% i obniża poziom trójglicerydów o około 15%, oraz hamuje proliferację mięśni gładkich naczyń. Wysoką ocenę skuteczności terapeutycznej w leczeniu chorych z PAD cilostazol uzyskał w metaanalizie 7 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1751 pacjentów [7]. Do działań niepożądanych obserwowanych u chorych leczonych cilostazolem należą bóle głowy, kołatania serca oraz zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. Nie należy go stosować u chorych z niewydolnością krążenia. Cilostazol jest niedostępny w Polsce.

Naftydrofuryl

Naftydrofuryl od ponad 20 lat jest stosowany w leczeniu zaburzeń krążenia obwodowego w kilku krajach europejskich. Naftydrofuryl jest antagonistą 5-hydroksytrypataminy, hamuje agregację płytek krwi i erytrocytów a także poprawia metabolizm mięśniowy. Skuteczność naftydrofurylu została potwierdzona w metaanalizie 5 badań klinicznych [8]. Podawany chorym w dawce 600 mg dziennie wydłużał dystans chromania o 26% w porównaniu z grupą otrzymującą

placebo. Jest dobrze tolerowany, wywołuje nieznaczne działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego.

Leki o prawdopodobnym działaniu klinicznym stosowane w chromaniu przestankowym

Karnityna i propylo-L-karnityna

W PAD występuje zredukowany przepływ krwi w naczyniach, ale także zmiany metaboliczne w mięśniach szkieletowych. Karnityna i propylo-L-karnityna wpływają na tlenowy metabolizm mięśni szkieletowych poprawiając wydolność fizyczną chorych w próbach na bieżni. W przeprowadzonych badaniach klinicznych z udziałem 730 chorych stwierdzono korzystny efekt propylo-L-karnityny na dystans bezbólowy i maksymalny w porównaniu z placebo [9,10]. Wskazane jest prowadzenie kolejnych badań na dużej populacji pacjentów, aby ustalić skuteczność terapeutyczną obu leków.

Leki obniżające stężenie lipidów

Istotnym elementem leczenia chorych z PAD okazały się leki hipolipemiczne. Leki obniżające poziom lipidów, nie tylko zmniejszają postęp choroby, ale także ryzyko powikłań w układzie sercowo-naczyniowym. Do grupy o udokumentowanej skuteczności terapeutycznej należą statyny. Działanie pleiotropowe statyn poprawia funkcje niewydolnego w przebiegu miażdżycy śródbłonna naczyniowego. Z kilku przeprowadzonych badań z zastosowaniem statyn wynika, że poprawiają one sprawność fizyczną. U chorych leczonych atorwastatyną w dawce 80 mg dziennie przez okres 12 miesięcy uzyskano poprawę dystansu bezbólowego oraz zmniejszenie ilości incydentów sercowo-naczyniowych [11]. Simwastatyna stosowana w dawce 40 mg dziennie w krótkoterminowej terapii chorych z chromaniem przestankowym i współistniejącą hipercholesterolemią powodowała znaczące wydłużenie dystansu bezbólowego oraz wzrost wskaźnika kostkowo-ramieniowego [12].

Leki o niewystarczająco udowodnionym działaniu klinicznym

Pentoksyfilina

Pentoksyfilina należy do grupy leków poprawiających mikrokrążenie. Wpływa korzystnie na

odkształcalność erytrocytów, zwiększa ich zdolność do przenikania przez kapilary, poprawia utlenowanie tkanek. Mechanizm działania pentoksyfiliny wiąże się z zahamowaniem enzymu - fosfodiesterazy, co powoduje wzrost c-AMP w komórkach, aktywację śródbłonna naczyniowego do syntezy PGI₂, NO i t-PA o działaniu rozszerzającym naczynia, przeciwzakrzepowym, przeciwplateletowym i fibrynolitycznym. Ponadto zmniejsza się zdolność leukocytów do wydzielania toksycznych wolnych rodników tlenowych. Skuteczność pentoksyfiliny oceniano w wielośrodkowych badaniach klinicznych. W kilku metaanalizach wykazano, że pentoksyfilina poprawia umiarkowanie sprawność fizyczną w porównaniu z placebo [13], ale całkowity efekt kliniczny jest niepewny. Porównywano także efekty terapii pentoksyfiliną, cilostazolem i naftodrofurylem [14]. Pentoksyfilina jest dobrze tolerowana, ale nasila działanie leków hipotensyjnych, rozszerzających naczynia, doustnych leków przeciwcukrzycowych i antykoagulantów.

Leki przeciwkrzepliwe

Duże znaczenie w terapii chorych z PAD odgrywają leki przeciwplatetowe. Są stosowane w prewencji powikłań zakrzepowych w przebiegu zawału serca, udaru mózgowego i zakrzepów w tętnicach obwodowych.

Lekiem o udokumentowanej skuteczności u pacjentów z PAD jest aspiryna stosowana w dawkach 75-325 mg na dobę, tiklopidyna w dawkach 250 mg 2 x dziennie i klopidoogrel w dawce 75 mg 1 x dziennie [15].

Ostatnio pojawiły się doniesienia o korzystnym działaniu policosanolu u chorych z zaburzeniami krążenia obwodowego. Policosanol jest naturalnym związkem izolowanym z frakcji cukrowej otrzymanej z trzciny cukrowej. Policosanol obniża poziom cholesterolu, ale działa również przeciwplatetkowo. W badaniach klinicznych u chorych z PAD policosanol stosowany w dawce 10 mg dziennie znamienne wydłużał dystans chromania po 10 tygodniach leczenia, podczas gdy wyniki po zastosowaniu aspiryny w dawce 100 mg dziennie były niejednoznaczne [16]. Policosanol w porównaniu z tiklopidyną podwyższał wskaźnik kostkowo-ramieniowy, obniżał poziom LDL, poziom całkowitego cholesterolu i trójglicerydów oraz poziom fibrynogenu w osoczu. Zarówno tiklopidyna, jak i policosanol znamienne wydłużały dystans bezbólowy i maksymalny u leczonych chorych [17].

W wielu badaniach doświadczalnych, jak i klinicznych wykazano, że aspiryna zapobiega powikłaniom zakrzepowo-zatorowym. Ma to ogromne znaczenie, ponieważ chorzy ze zmianami w naczyniach obwodowych mają zwykle rozsiane zmiany miażdżycowe w wielu tętnicach, co stwarza ryzyko wystąpienia poważnych powikłań ze strony układu krążenia (udar mózgu, zawału serca i zgonu).

L-arginina

L-arginina jest substratem dla syntazy tlenu azotu. Wykazano, że krótkoterminowe podanie L-argininy chorym z PAD poprawia zaburzoną w przebiegu miażdżycy funkcję śródbłonna naczyniowego [18,19]. Suplementacja żywieniowa L-argininą wykazała zmniejszenie bólu w trakcie chodzenia, ale bez wydłużenia dystansu [20]. U chorych z chromaniem przestankowym stosowano L-argininę doustnie w dawkach 3, 6, i 9 g dziennie przez okres 12 tygodni. Po zakończeniu badania nie stwierdzono istotnego wpływu na dystans bezbólowy i maksymalny, jednakże lepszy efekt był obserwowany w grupie chorych otrzymujących 3g L-argininy dziennie [21]. W ostatnio opublikowanych badaniach wykazano, że długoterminowa suplementacja argininą nie tylko nie przynosi korzyści chorym, ale może powodować wyższą śmiertelność w porównaniu z placebo [22,23]. Wobec powyższych doniesień należy prowadzić dalsze badania w celu określenia odpowiedniej dawki, czasu trwania terapii i ustalenia korzyści leczenia, które nie stwarzałyby dodatkowego ryzyka.

Antagoniści 5-hydroksytryptaminy - ketanseryna

Ketanseryna jest selektywnym antagonistą serotoniny o działaniu przeciwplateletycznym i wazodilatacyjnym. Obniża także lepkość krwi. We wcześniejszych kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano brak skuteczności terapeutycznej u pacjentów z chromaniem przestankowym [24]. Ostatnio wykazano korzystny efekt stosowania saprogrrelatu u 364 chorych z PAD leczonych przez okres 32 tygodni [25]. Dalsze badania tej grupy leków będą kontynuowane.

Prostaglandyny

Prostaglandyny (PGI₂-prostacyklina, PGE₁)

wykazują działanie wazodilatacyjne, przeciwzakrzepowe, fibrynolityczne i cytoprotekcyjne. Prostacyklinę i jej doustne analogi – iloprost i beraprost stosowano u chorych z PAD [26]. Zarówno beraprost, jak i iloprost okazały się nieskuteczne u chorych z chromaniem, ale w grupie leczonych beraprostem stwierdzono mniejszą ilość powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak zawał mięśnia sercowego czy śmierć sercową [27]. W metaanalizie badań z zastosowaniem prostaglandyny E₁ oraz beraprostu i iloprostu wykazano korzystny wpływ PGE₁ na dystans bezbólowy i maksymalny w porównaniu z doustnymi analogami PGI₂ i placebo [28]. PGE₁ znalazła zastosowanie w zaawansowanych stadiach PAD z bólami spoczynkowymi i owrzodzeniami kończyn dolnych. Stosowana w dożylnych infuzjach przez okres 3 tygodni w dawce 40-60 µg powodowała zmniejszenie lub ustąpienie bólów spoczynkowych oraz częściowe lub całkowite zagojenie troficznych owrzodzeń u 60-80% leczonych chorych [29,30]. Prostaglandyna E₁ nasila działanie leków hipotensyjnych i rozszerzających naczynia oraz przeciwzakrzepowe działanie pochodnych kumaryny i leków przeciwplateletycznych

Buflomedil

Buflomedil poprawia własności hemoreologiczne krwi poprzez działanie alfa₁- i alfa₂-adrenolityczne. Buflomedil hamuje nadmierną aktywność płytek krwi oraz zwiększa odkształcalność erytrocytów, poprawia mikrokrążenie. W badaniach klinicznych u chorych z PAD wykazano korzystne działanie na sprawność fizyczną na bieżni [31]. W opublikowanych ostatnio dużych (2678 osób) długoterminowych (4 lata) badaniach z zastosowaniem buflomedilu u pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego wykazano 26% zmniejszenie incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo. Terapia buflomedilem powodowała także podwyższenie wskaźnika kostkoworamiennego [32].

Defibrotyd

Defibrotyd jest polideoksyrybonukleotydem o działaniu przeciwzakrzepowym i fibrynolitycznym. W długoterminowym badaniu z zastosowaniem defibrotydu wykazano korzystny wpływ na dystans chromania u chorych z PAD [33].

W przebiegu PAD zmiany chorobowe dotyczą nie tylko naczyń kończyn dolnych, ale także innych, w tym zaopatrujących mięsień sercowy (około 30% chorych) oraz naczyń mózgowia (około 10 chorych). U połowy chorych występują zaburzenia lipidowe, a u 20% chorych z PAD występuje także cukrzyca. Wymaga to równoczesnego stosowania leków poprawiających krążenie wieńcowe, mózgowie, leków o działaniu hipotensyjnym, a przede wszystkim leków przeciwzakrzepowych, przeciwplatekcyjnych, hipolipemicznych i hipoglikemizujących. Najnowsze sposoby leczenia chorych z PAD to stosowanie angiogenicznego czynnika wzrostu. Czynnikiem wzrostu endotelium naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF, *basic fibroblast growth fac-*

tor) stymulują rozwój nowych naczyń krwionośnych. Przy ich podawaniu wykorzystuje się terapię genową z użyciem wektora wirusowego wprowadzonego domięśniowo. Wyniki początkowych badań są niejednoznaczne i wymagają dalszych badań [34,35].

Adres do korespondencji:

Aleksandra Goszcz
Zakład Farmakologii Klinicznej
Katedra Farmakologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
30-531 Kraków; ul. Grzegórzecka 16
Tel.: (+48 12) 421 -11-68; Fax: (+48 12) 421-72-17
E-mail: alexgoszcz@cm-uj.krakow.pl

Piśmiennictwo

1. Hiatt WR, Regensteiner JG, Hargarten MS, et al. Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 1990; 81: 602-9.
2. Crowther RG, Spinks WL, Leicht AS, et al. Effects of a long-term program on lower limb mobility, physiological responses, walking performance, and physical activity levels in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2008; 47(2): 303-9.
3. Tsai JC, Chan P, Wang CH, et al. The effects of exercise training on walking function and perception of health status in elderly patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Intern Med* 2002; (5)448-55.
4. Gardner AW, Sieminski DJ, Killewich LA. The effect of cigarette smoking on free-living daily physical activity in older claudication patients. *Angiology* 1997; 8(11): 947-55.
5. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, et al. Smoking and the potency of lower extremity bypass grafts: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 2005; 42(1): 67-74.
6. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASCII) *Eur J Vasc Surg* 2007; 33: S1-570.
7. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. Cilostazol for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 23(1): CDOO3748.
8. De Backer TL, Vander Stichele R, Lechert P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16(2): CD001368.
9. Brevetti G, Diehm C, Lambert D. European multicenter study on Propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1618-24.
10. Hiatt W, Regensteiner W, Creager M, et al. Propionyl L-carnitine improves exercises performance and functional status in patients with claudications. *Am J Med* 2001; 110 (8): 616-22.
11. Mohler III E, Hiatt W, Creager M. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2003; 108(12): 1481-6.
12. Mondillo S, Ballo P, Barbati R, et al. Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *Am J Med* 2003; 114(5): 359-64.
13. Hood SC, Mohler D, Barber GG. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta analysis of randomized trials. *CMAJ* 1996; 155(8) 1053-1059.
14. Guest JF, Davie AM, Clegg JP. Cost effectiveness of cilostazol compared with naftidrofuryl and pentoxifylline in the treatment of intermittent claudication in the UK. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(6): 817-26.
15. CAPRIE. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996; 348(9038): 1329-39.
16. Illnait J, Castano G, Alvarez E, et al. Effects of policosanol (10 mg/d) versus aspirin (100 mg/d) in patients with intermittent claudication: a 10 week, randomized, comparative study. *Angiology* 2008 Jun-Jul; 59(3): 269-77.
17. Castano G, Mas R, Gamez R, et al. Effects of policosanol and ticlopidine in patients with intermittent claudication: a double blinded pilot comparative study. *Angiology* 2004 Jul-Aug; 55(4): 361-71.
18. Sławiński M, Grodzińska L, Kostka-Trąbka E, et al. Placebo controlled trial of L-arginine in treatment of peripheral arterial obstructive

- disease patients. *Med Sci Monit* 1998; 4: 640-5.
19. Micker M, Krauss H, Ast T, et al. Wpływ doustnej suplementacji L-argininą na chromanie przestankowe u chorych z miażdżycowym niedokrwieniem kończyn dolnych. *Acta Angiol* 2007; 113(1): 1-14.
 20. Maxwell AJ, Anderson BE, Cooke JP. Nutritional therapy for peripheral arterial disease: a double-blind placebo-controlled, randomized trial of Heart Bar. *Vasc Med* 2000; 5(1): 11-19.
 21. Oka RK, Szuba A, Giacomini JC, Cooke JP. A pilot study of L-arginine supplementation on functional capacity in peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2005 Nov; (4): 265-74.
 22. Wilson AM, Harada R, Nair N, Balasubramanian N, Cooke JP. L-arginine supplementation in peripheral arterial disease: no benefit and possible harm. *Circulation* 2007 Jul 10; 116(2): 188-95.
 23. Boger RH. L-arginine therapy in cardiovascular pathologies: beneficial or dangerous? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008 Jan; 11(1): 55-61.
 24. Walden R, Bass A, Rabi I, Adar R. Randomized placebo-controlled, double-blind trial of ketanserin in treatment of intermittent claudication. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1991; 32(6): 737-40.
 25. Norgren L, Jawien A, Matyas L, et al. MCI-9042 Study Group Sarpogrelate, a 5-HT_{2A} receptor antagonist in intermittent claudication. A phase II European Study *Vas Med* 2006; 11: 75-83.
 26. Mohler ER 3rd, Hiatt WR, Olin JW et al. Treatment of intermittent claudication with beraprost sodium, an orally active prostaglandin I₂ analogue: a double-blinded, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003 May 21; 41(10): 1679-86.
 27. Creager MA, Pande RL, Hiatt WR. A randomized trial of iloprost in patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 2008 Feb; 13(1): 5-13.
 28. Amendt K. PGE₁ and other prostaglandins in the treatment of intermittent claudication: a meta analysis. *Angiology* 2005 Jul-Aug; 56(4): 409-15.
 29. Sakaguchi S, Kusaba A, Mishima Y, Kama K, et al. A multi-clinical double blind study with PGE₁ in patients with ischemic ulcer of the extremities. *Vasa* 1978; 7: 263-7.
 30. Trübestein G, Diehm C, Gruss JD, Horsch S. Prostaglandin E₁ in chronic arterial disease - a multicenter study. *Vasa* 1987; (suppl. 17): 39-43.
 31. De Backer T, Vander Stichele R, Bogaret M. Buflomedil for intermittent claudication. *Cochrane Data-base Syst Rev* 2001; CD 00988.
 32. Limbs International Medicinal Buflomedil (LIMB) Study Group, Leizorovicz A, Becker F. Oral buflomedil in the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral arterial obstructive disease: a randomized, placebo-controlled, 4-year study. *Circulation* 2008 12; 117(6): 816-22.
 33. Violi F, Marubini E, Coccheri S, Nenci GG. Improvement of walking distance by defibrotide in patients with intermittent claudication—results of a randomized, placebo-controlled study (the DCLIS study). *Defibrotide Intermittent Claudication Italian Study. Thromb Haemost* 2000; 83(5): 672-7.
 34. Lederman RJ, Mendelsohn FO, Anderson RD, Saucedo JF, et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomized trial. *Lancet* 2002; 359(9323): 2053-8.
 35. Rajagopalan S, Mohler EI, Lederman R, Mendelsohn F, et al. Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease: a phase II randomizes, double-blind controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor I2I in patients with disabling intermittent claudication. *Circulation* 2003; 108(16): 1933-8.