

Miażdżycza uogólniona *Multilevel atherosclerosis*

Maciej Mazurek, Marcin Grabowski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Miażdżycza jest procesem polegającym na odkładaniu się zębów lipidowych w ścianie naczynia tętniczego, co w konsekwencji prowadzi do zwężenia światła naczynia i upośledzenia przepływu krwi. Klinicznie dochodzi do niedokrwienia obszarów zaopatrywanych przez dane naczynia tętnicze. Objawy miażdżycy mogą być różne w zależności od umiejscowienia naczynia tętniczego i zaopatrywanego przez niego narządu. Zapobieganie i leczenie w pierwszej kolejności uwzględnia leczenie niefarmakologiczne i modyfikacje czynników ryzyka. Jest to przede wszystkim wczesne wykrywanie modyfikowalnych czynników ryzyka miażdżycy tj. cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, w dalszej kolejności: otyłości oraz zespołu metabolicznego. Konieczne jest wczesne wykrycie i szybkie wdrożenie odpowiedniego leczenia w celu osiągnięcia celów terapeutycznych – odpowiedniej kontroli glikemii i ciśnienia tętniczego. Podstawowe leczenie uwzględnia profilaktykę, kontrolę czynników ryzyka oraz stosowanie leków obniżających poziom cholesterolu – statyn, stosowanie leków przeciwplateletowych np. kwasu acetylosalicylowego, ewentualną kwalifikację do leczenia interwencyjnego przezskórnego lub chirurgicznego. (*Farm Współ* 2021; 14: 217-222), doi: 10.53139/FW.20211427

Słowa kluczowe: miażdżycza, choroby sercowo-naczyniowe

Abstract

Atherosclerosis is a process involving the deposition of lipid stroma in the arterial wall, which leads to a narrowing of the vessel lumen and impaired blood flow. Clinically, the areas supplied by the arterial vessels are ischemic. The symptoms of atherosclerosis may vary depending on the location of the arterial vessel and the organ it supplies. Prevention and treatment are first based on non-pharmacological treatment and modification of risk factors. First, it is an early detection of modifiable risk factors for atherosclerosis, i.e. diabetes, hypertension, and then obesity and metabolic syndrome. Early detection and prompt implementation of appropriate treatment are essential to achieve therapeutic goals – adequate glycemic and blood pressure control. Basic treatment includes prophylaxis, risk factor control, and the use of cholesterol-lowering drugs – statins, the use of antiplatelet drugs: acetylsalicylic acid, possible qualification for percutaneous or surgical interventional treatment. (*Farm Współ* 2021; 14: 217-222), doi: 10.53139/FW.20211427

Keywords: atherosclerosis, cardiovascular diseases

Miażdżycza jest procesem polegającym na odkładaniu się zębów lipidowych w ścianie naczynia tętniczego, co w konsekwencji prowadzi do zwężenia światła naczynia i upośledzenia przepływu krwi [1]. Klinicznie dochodzi do niedokrwienia obszarów zaopatrywanych przez dane naczynia tętnicze. Objawy miażdżycy mogą być różne w zależności od umiejscowienia naczynia tętniczego i zaopatrywanego przez niego narządu. Zazwyczaj jest to zajęcie tętnic wieńcowych, które może prowadzić

do choroby mięśnia sercowego i choroby wieńcowej – według nowej definicji przewlekłego zespołu wieńcowego, niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego i w konsekwencji doprowadzenia do udaru mózgu i przejściowych incydentów niedokrwiennych (TIA) lub niedokrwienia kończyn obwodowych i dolnych tzw. miażdżycy obwodowej (PAD – miażdżycza tętnic obwodowych ang. *peripheral arterial disease*) [2]. Inne rzadziej dominujące objawy kliniczne to niedokrwienie jelit

poprzez zwężenie tętnic kręzkowych oraz niedokrwienie kończyn górnych.

Miażdżycy jest procesem polegającym na wieloletnim, stopniowym odkładaniu blaszek miażdżycowych. Przebieg choroby początkowo występuje w długoletnim okresie bezobjawowym, a następnie stopniowo dochodzi do ujawniania objawów niedokrwiennych np. stabilnej choroby wieńcowej (inaczej przewlekły zespół wieńcowy), przewlekłego niedokrwienia kończyn obwodowych lub ostrych incydentów: zawał serca, udar mózgu, ostre niedokrwienie kończyn dolnych [3]. Choroba ma zazwyczaj proces przewlekły, przebiegający z odpowiednim stopniem nasilenia, który jest przeplatany okresami zaostrzeń. Miażdżycy ma również charakter ogólnoustrojowy – zazwyczaj dochodzi do dominacji objawów z danego łożyska naczyniowego, ale proces miażdżycowy dotyczy większości naczyń, a obraz kliniczny może być mieszany. Taką sytuację nazywamy miażdżycą uogólnioną (wielopoziomową). U takiego pacjenta występują zarówno objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, ośrodkowego układu nerwowego i niedokrwienia kończyn dolnych. Dlatego z perspektywy zapobiegania i leczenia bierzemy pod uwagę spowolnienie lub zatrzymanie procesów miażdżycowych we wszystkich łożyskach naczyniowych, a także jesteśmy ukierunkowani na wykrywanie powikłań z każdego łożyska. Podstawowe leczenie uwzględnia profilaktykę, kontrolę czynników ryzyka oraz stosowanie leków obniżających poziom cholesterolu – statyn [4,5], leków przeciwplatekowych przede wszystkim kwasu acetylosalicylowego oraz ewentual-

nie kwalifikację pacjenta do leczenia interwencyjnego przezskórnego lub chirurgicznego. U części pacjentów stosuje się leczenie objawowe specyficzne dla danego łożyska naczyniowego np. dla tętnic wieńcowych są to leki beta-adrenolityczne, antagoniści wapnia, długodziałające azotany, nicorandyl, iwabradyna i trimetazydyna [6], a dla tętnic kończyn dolnych np. pentoksyfilina, cilostazol.

Zapobieganie i leczenie w pierwszej kolejności uwzględnia leczenie niefarmakologiczne i modyfikacje czynników ryzyka. Jest to przede wszystkim wczesne wykrywanie modyfikowalnych czynników ryzyka miażdżycy i cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, otyłości oraz zespołu metabolicznego [7,8]. Konieczne jest wczesne wykrycie i szybkie wdrożenie odpowiedniego leczenia w celu osiągnięcia celów terapeutycznych – odpowiedniej kontroli glikemii, ciśnienia tętniczego, wagi. Ważne jest również usunięcie modyfikowalnych czynników ryzyka (palenie papierosów, otyłość itp.). Profilaktyka, na każdym etapie zaawansowania klinicznego, uwzględnia modyfikację stylu życia w postaci zwiększenia aktywności fizycznej, redukcji masy ciała, wdrożenia diety niskotłuszczowej i niskocholesterolowej. Postępowanie to ma istotne znaczenie na każdym etapie zaawansowania choroby, od okresu bezobjawowego przez zaawansowane stadium kliniczne. Odpowiednie postępowanie spowalnia procesy miażdżycowe, a na pewnym etapie może je zatrzymać [9].

W leczeniu farmakologicznym miażdżycy wyróżniamy leki poprawiające rokowanie pacjentów oraz kontrolujące objawy choroby. Do pierwszej grupy

Przebieg miażdżycy uogólnionej



Rycina 1. Schemat typowego przebiegu miażdżycy uogólnionej

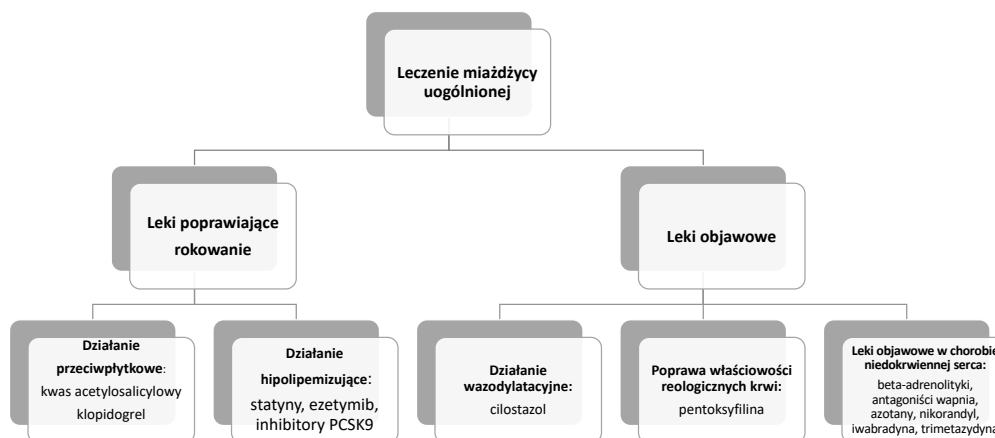
Figure 1. Typical manifestation of multilevel atherosclerosis

zaliczamy leki przeciwplatekcyjne oraz statyny. Wśród leków działających przeciwplatekowo szczególną pozycję zajmują kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel [10,11]. Podstawą działania kwasu acetylosalicylowego (ASA) jest hamowanie cyklooksigenazy (COX)- enzymu biorącego udział w syntezie prostaglandyn. Poprzez wpływ na izoenzym COX-1, kwas acetylosalicylowy nieodwracalnie blokuje syntezę tromboksanu A₂, wywołującego skurcz naczyń i agregację płytek krwi. Kłopidogrel również wykazuje działanie antyagregacyjne i w przypadku nietolerancji ASA jest zalecany jako lek alternatywny dla ASA [12]. Podstawą działania kłopidogrelu jest nieodwracalne blokowanie receptorów purynergicznym zlokalizowanych na powierzchni płytek krwi, biorących udział w procesie agregacji. Obydwa te leki zwiększają ryzyko krwawień, co wynika bezpośrednio z ich mechanizmu działania. Silniejsze działanie przeciwplatekowe wykazuje kłopidogrel. Należy o tym pamiętać stosując powyższe leki u pacjentów będących w grupie wysokiego ryzyka krwawień.

W celu spowolnienia odkładania się złogów lipidowych w ścianie tętnic i dalszego rozwoju blaszek miażdżycowych, stosowane jest leczenie hipolipemizujące. Wyrównanie stężenia lipidów w osoczu jest konieczne do kontroli postępu zmian miażdżycowych. Docelowe stężenie LDL-C jest zależne od wyjściowego ryzyka sercowo-naczyniowego danego pacjenta. Podstawą leczenia hipolipemizującego są statyny [13]. Ich główne

działanie polega na hamowaniu reduktazy HMG-CoA, będącej enzymem uczestniczącym w procesie syntezy cholesterolu. Statyny wykazują działanie pleiotropowe. Przez wpływ na syntezę tlenu azotu wspomagają funkcję śródbłonna. Ponadto działają antyproliferacyjnie, przeciwzapalnie, immunomodulująco i antyoksydacyjnie. Wielokierunkowe działanie tej grupy leków skutkuje stabilizacją blaszki miażdżycowej i zmniejszeniem ryzyka jej pęknięcia [14]. Poszczególne leki z tej grupy różnią się skutecznością i profilem działań niepożądanych. Obecnie zalecane jest stosowanie nowszych substancji, takich jak atorwastatyna i rozuwastatyna, natomiast rola simwastatyny i lowastatyny znacząco maleje [15]. Jeżeli zastosowanie samej statyny jest niewystarczające do osiągnięcia normolipemii, należy dołączyć ezetymib. Jego działanie polega na hamowaniu wchłaniania egzogennych lipidów ze światła przewodu pokarmowego. Jeżeli skojarzenie tych dwóch substancji nie wystarcza do osiągnięcia celu terapeutycznego w zakresie wartości LDL-C, należy dodać inhibitor PCSK9, będący przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko konwertazie białkowej subtylizyny/keksyny typu 9. Obniżenie poziomu krążącej PCSK9 skutkuje zwiększeniem liczby receptorów dla LDL na powierzchni hepatocytów, co przekłada się na obniżenie stężenia cholesterolu LDL w osoczu [16,17]. Preparaty inhibitorów PCSK9 stosuje się w postaci wstrzyknięć podskórnych raz na dwa tygodnie. Jeszcze nowsze leki

Leki stosowane w miażdżycy uogólnionej



Rycina 2. Leki stosowane w miażdżycy uogólnionej

Figure 2. Drugs used in the treatment of general atherosclerosis

to analogi siRNA łączące się z kwasami nukleinowymi hamując produkcję PCSK9 w wątrobie. Stosuje się je raz na 6 miesięcy.

Manifestacja kliniczna niedokrwienia spowodowanego miażdżycą różni się w zależności od zajętego łożyska naczyniowego. Podstawą leczenia objawowego jest poprawa utlenowania tkanek. Cilostazol jest podstawowym lekiem w objawowym leczeniu chromania przestankowego, wydłużającym dystans marszu bez wystąpienia bólu [18,19]. Przez inhibicję fosfodiesterazy typu 3 (PDE3) zwiększa stężenie cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP) w płytkach krwi i mięśniach gładkich ścian naczyń krwionośnych, co powoduje obniżenie zdolności agregacyjnej trombocytów i relaksację ścian naczyń.

Pentoksyfilina, należąca do grupy metyloksantyn, poprawia perfuzję naczyń włosowatych przez wpływ na właściwości reologiczne krwi. Mechanizm działania obejmuje zwiększenie elastyczności erytrocytów, zmniejszenie ich zdolności adhezyjnych do ściany naczynia i działanie antyagregacyjne oraz fibrynolityczne. Ze względu na te właściwości znajduje zastosowanie w leczeniu objawowym chromania przestankowego i wspomaga gojenie zmian troficznych [20,21].

W przypadku zajęcia szczególnych łożysk naczyniowych zastosowanie mają leki o odmiennym mechanizmie działania. W przewlekłych zespołach wieńcowych, wywołanych obecnością zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, wykorzystywane są leki hamujące układ adrenergiczny – beta-adrenolityki. Ich działanie polega na zmniejszeniu częstości rytmu serca, co przekłada się na obniżenie zapotrzebowania kardiomiocytów na tlen oraz wydłużeniu fazy rozkurczowej, poprawiając perfuzję mięśnia sercowego. Innym lekiem obniżającym częstość rytmu serca i tym samym redukującym objawy dławicowe jest iwabradyna. Antagoniści wapnia wykazują działanie wazodylatacyjne oraz chronotropowe ujemne, przez co również są stosowane w leczeniu objawowym choroby niedokrwiennej serca. Działanie naczyniorozszerzające wykazują też długodziałające azotany. Trimetazydyna łągodzi dławicę przez bezpośredni wpływ na metabolizm kardiomiocytów i zwiększenie wykorzystania glukozy jako substratu energetycznego, obniżając zużycie tlenu.

W celu złagodzenia objawów dławicowych można rozważyć wykonanie angioplastyki wieńcowej z implantacją stentu. Ten zabieg zwiększa światło tętnic wieńcowych i poprawia komfort życia pacjentów, jednak nie wpływa istotnie na długość przeżycia w porównaniu z optymalną farmakoterapią [22].

Pęknięcie blaszki miażdżycowej i odsłonięcie jej lipidowego rdzenia, skutkuje aktywacją kaskady krzepnięcia i powstaniem skrzepliny zamykającej światło naczynia [23]. Jeżeli te zmiany wystąpią w naczyniach wieńcowych, to dochodzi do ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Zajęcie naczyń doprowadzających krew do ośrodkowego układu nerwowego skutkuje wystąpieniem udaru niedokrwiennego lub TIA. Kolejną częstą lokalizacją ostrego incydentu niedokrwiennego są naczynia tętnicze kończyn dolnych. We wszystkich wymienionych sytuacjach konieczne jest natychmiastowe leczenie w celu udroźnienia światła naczynia, przywrócenia przepływu krwi i ograniczenia obszaru niedokrwienia. Obecnie w przypadku OZW standardem postępowania jest wykonanie przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, ang. *percutaneous coronary interventions*), mającej na celu rewaskularyzację i reperfuzeję mięśnia serca [24,25]. Niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego jest leczone fibrynolitycznie lub za pomocą trombektomii mechanicznej [26]. Podobne postępowanie jest w przypadku wystąpienia ostrego niedokrwienia kończyn dolnych [27].

Miażdżycza tętnic jest poważną chorobą obniżającą jakość życia pacjentów. Nieleczona stanowi zagrożenie dla ich życia. Kluczową rolę w procesie leczenia odgrywa edukacja. Prawidłowa kontrola czynników ryzyka miażdżycy, leczenie niefarmakologiczne oraz farmakologiczne a czasem i zabiegowe, są konieczne do redukcji nasilenia objawów i ryzyka zgonu.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Marcin Grabowski
I Katedra i Klinika Kardiologii
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Warszawski
Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a; 02-097 Warszawa
☎ (+48 22) 599 29 58
✉ marcin.grabowski@wum.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart Lung Circ.* 2013 Jun;22(6):399-411. doi: 10.1016/j.hlc.2013.03.001. Epub 2013 Mar 29. Erratum in: *Heart Lung Circ.* 2014 Apr;23(4):387. PMID: 23541627.
2. Handa, Nobuo, et al. "Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis: results of the Osaka Follow-up Study for Ultrasonographic Assessment of Carotid Atherosclerosis (the OSACA Study)." *Stroke* 26.10 (1995): 1781-1786.
3. Hirsch, Alan T., et al. "Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care." *Jama* 286.11 (2001): 1317-1324.
4. Insull W Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med.* 2009 Jan;122(1 Suppl):S3-S14. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.10.013. PMID: 19110086.
5. Vaughan, Carl J., Antonio M. Gotto, and Craig T. Basson. "The evolving role of statins in the management of atherosclerosis." *Journal of the American College of Cardiology* 35.1 (2000): 1-10.
6. Juhani Knuuti, William Wijns, Antti Saraste, Davide Capodanno, Emanuele Barbato, Christian Funck-Brentano, Eva Prescott, Robert F Storey, Christi Deaton, Thomas Cuisset, Stefan Agewall, Kenneth Dickstein, Thor Edvardsen, Javier Escaned, Bernard J Gersh, Pavel Svtil, Martine Gilard, David Hasdai, Robert Hatala, Felix Mahfoud, Josep Masip, Claudio Muneretto, Marco Valgimigli, Stephan Achenbach, Jeroen J Bax, ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 3, 14 January 2020, Pages 407–477, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
7. Hurst, R. Todd, and Richard W. Lee. "Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management." *Annals of internal medicine* 139.10 (2003): 824-34.
8. van Rooy, Mia-Jeanne, and El Pretorius. "Obesity, hypertension and hypercholesterolemia as risk factors for atherosclerosis leading to ischemic events." *Current Medicinal Chemistry* 21.19 (2014): 2121-9.
9. Dod, Harvinder S., et al. "Effect of intensive lifestyle changes on endothelial function and on inflammatory markers of atherosclerosis." *The American journal of cardiology* 105.3 (2010): 362-7.
10. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, Cates CU, Creager MA, Fowler SB, Friday G, Hertzberg VS, McEiff EB, Moore WS, Panagos PD, Riles TS, Rosenwasser RH, Taylor AJ. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Feb 22;57(8):1002-44. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.005. Epub 2011 Feb 1. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jun 7;57(23):2380. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2011 Sep;3(3):245. PMID: 21288680.
11. Jarvis B, Simpson K. Clopidogrel: a review of its use in the prevention of atherothrombosis. *Drugs.* 2000 Aug;60(2):347-77. doi: 10.2165/00003495-200060020-00012. Erratum in: *Drugs* 2001;61(1):52. PMID: 10983738.
12. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM Jr, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American Association for Vascular Surgery; Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; Vascular Disease Foundation. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation.* 2006 Mar 21;113(11):e463-654. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174526. PMID: 16549646.
13. Rosenson, Robert S. "Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities." *Atherosclerosis* 173.1 (2004): 1-12.
14. Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Jan;35(1):1-10. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00525-2. PMID: 10636252.
15. Farnier M, Portal JJ, Maigret P. Efficacy of atorvastatin compared with simvastatin in patients with hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2000 Jan;5(1):27-32. doi: 10.1177/107424840000500104. PMID: 10687671.
16. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, Im K, Lira Pineda A, Wasserman SM, Češka R, Ezhov MV, Jukema JW, Jensen HK, Tokgözoğlu SL, Mach F, Huber K, Sever PS, Keech AC, Pedersen TR, Sabatine MS. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation.* 2019 Mar 19;139(12):1483-1492. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184.

PMID: 30586750.

17. François Mach, Colin Baigent, Alberico L Catapano, Konstantinos C Koskinas, Manuela Casula, Lina Badimon, M John Chapman, Guy G De Backer, Victoria Delgado, Brian A Ference, Ian M Graham, Alison Halliday, Ulf Landmesser, Borislava Mihaylova, Terje R Pedersen, Gabriele Riccardi, Dimitrios J Richter, Marc S Sabatine, Marja-Riitta Taskinen, Lale Tokgozoglul, Olov Wiklund, ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 111–188, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
18. Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 31;2014(10):CD003748. doi: 10.1002/14651858.CD003748.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jun 30;6:CD003748. PMID: 25358850; PMCID: PMC7173701.
19. Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DE Jr. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation*. 1998 Aug 18;98(7):678-86. doi: 10.1161/01.cir.98.7.678. PMID: 9715861.
20. 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. doi:10.1001/archinte.159.4.337
21. Samlaska CP, Winfield EA. Pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol*. 1994 Apr;30(4):603-21. doi: 10.1016/s0190-9622(94)70069-9. PMID: 8157787.
22. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, Chaitman BR, Senior R, López-Sendón J, Alexander KP, Lopes RD, Shaw LJ, Berger JS, Newman JD, Sidhu MS, Goodman SG, Ruzyllo W, Gosselin G, Maggioni AP, White HD, Bhargava B, Min JK, Mancini GBJ, Berman DS, Picard MH, Kwong RY, Ali ZA, Mark DB, Spertus JA, Krishnan MN, Elghamazy A, Moorthy N, Hueb WA, Demkow M, Mavromatis K, Bockeria O, Peteiro J, Miller TD, Szwed H, Doerr R, Keltai M, Selvanayagam JB, Steg PG, Held C, Kohsaka S, Mavromichalis S, Kirby R, Jeffries NO, Harrell FE Jr, Rockhold FW, Broderick S, Ferguson TB Jr, Williams DO, Harrington RA, Stone GW, Rosenberg Y; ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020 Apr 9;382(15):1395-1407. doi: 10.1056/NEJMoa1915922. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32227755; PMCID: PMC7263833.
23. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*. 2014 Dec;276(6):618-32. doi: 10.1111/joim.12296. Epub 2014 Sep 25. PMID: 25156650.
24. Borja Ibanez, Stefan James, Stefan Agewall, Manuel J Antunes, Chiara Bucciarelli-Ducci, Héctor Bueno, Alida L P Caforio, Filippo Crea, John A Goudevenos, Sigrun Halvorsen, Gerhard Hindricks, Adnan Kastrati, Mattie J Lenzen, Eva Prescott, Marco Roffi, Marco Valgimigli, Christoph Varenhorst, Pascal Vranckx, Petr Widimský, ESC Scientific Document Group, 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 2, 07 January 2018, Pages 119–177, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
25. Jean-Philippe Collet, Holger Thiele, Emanuele Barbato, Olivier Barthélémy, Johann Bauersachs, Deepak L Bhatt, Paul Dendale, Maria Dorobantu, Thor Edvardsen, Thierry Folliguet, Chris P Gale, Martine Gilard, Alexander Jobs, Peter Jüni, Ekaterini Lambrinou, Basil S Lewis, Julinda Mehilli, Emanuele Meliga, Béla Merkely, Christian Mueller, Marco Roffi, Frans H Rutten, Dirk Sibbing, George C M Siontis, ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 14, 7 April 2021, Pages 1289–1367, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
26. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211. Epub 2019 Oct 30. Erratum in: *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e440-e441. PMID: 31662037.
27. Rutherford RB. Clinical staging of acute limb ischemia as the basis for choice of revascularization method: when and how to intervene. *Semin Vasc Surg*. 2009 Mar;22(1):5-9. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2008.12.003. PMID: 19298929.