

Periférne artériové ochorenie dolných končatín a globálne kardiovaskulárne riziko

Peripheral arterial disease of lower extremity and global cardiovascular risk

Denisa Čelovská, Viera Štvrtinová

I. interná klinika LF UK a UNB, Bratislava

✉ MUDr. Denisa Čelovská, PhD. | denisa.celovska@gmail.com | www.unb.sk

Kľúčové slová/Klíčová slova

artériová hypertenzia
diabetes mellitus
dyslipidémia
fajčenie
kardiovaskulárne riziko
periférne artériové ochorenie
dolných končatín

Key words

arterial hypertension
cardiovascular risk
diabetes mellitus
dyslipidemia
peripheral arterial disease of
lower extremity

Doručené do redakcie/

Doručeno do redakce/Received
10. 12. 2017

Prijaté po recenzii/

Přijato po recenzii/Accepted
4. 1. 2018

Abstrakt

Periférne artériové ochorenie dolných končatín (PAD) predstavuje predominantne manifestáciu aterotrombotického procesu. Efektívne ovplyvnenie kardiovaskulárneho (KV) rizika u pacientov s PAD je často v klinickej praxi podceňované napriek významnému zvýšeniu kardio-cerebro-vaskulárnej morbidity a mortality aj u asymptomatických chorých. Vysoké zastúpenie asymptomatickej formy PAD v bežnej populácii je možné ľahko detekovať meraním členkovo-brachiálneho indexu. U pacientov s PAD je frekventnejšie zastúpená systolická hypertenzia, ktorá je často asociovaná s vyšším pulzným tlakom krvi a porušeným diurnálnym rytmom. Fajčenie, diabetes mellitus a aterogénna dyslipidémia predstavujú významné rizikové faktory pre spresnenie KV-rizika u pacientov s PAD. Pacienti s PAD majú veľmi vysoké KV-riziko, preto je u nich žiaduce dosiahnuť cieľovú hladinu LDL cholesterolu pod 1,8 mmol/l a podľa najnovších poznatkov aj menej. Nemožno však zabúdať na modifikáciu životného štýlu hlavne pri redukcii remnantných lipoproteínov, ktoré majú význam práve v periférnej cirkulácii.

Abstract

Peripheral arterial disease (PAD) of lower extremity is predominantly a manifestation of atherothrombotic process. Effective cardiovascular risk treatment is underestimated in clinical practice despite significantly increased cardio-cerebro-vascular mortality and morbidity in symptomatic and even in asymptomatic PAD patients. There is a high prevalence of asymptomatic PAD patients that can be detected by an ankle-brachial index (ABI). In PAD patients systolic hypertension is commonly associated with a high pulse pressure and non-dipping pattern. Smoking, diabetes mellitus and atherogenic dyslipidemia are significant risk factors for cardiovascular risk stratification in PAD patients. PAD patients have very high CV risk and the goal level of LDL cholesterol is less than 1,8 mmol/l or even lower according to new studies. What cannot be forgotten is modification of life-style especially in reduction of remnant lipoproteins, which play an important role in peripheral circulation.

Úvod

V ostatných rokoch sa začal pre choroby periférnych tepien končiacich ischémiou používať názov **peripheral arterial diseases – periférne artériové ochorenie**. Názov **ischemická choroba dolných končatín (ICHDK)**, používaný v staršej literatúre, označuje len obliterujúce postihnutie tepnového systému dolných končatín prejavujúce sa ischémiou. Periférne artériové ochorenie je v porovnaní s ICHDK širší

pojem, pretože zahŕňa aj postihnutie iných tepnových riečísk (tepien horných končatín, krčných, mozgových, obličkových a splanchnických artérií) ako aj počiatočné štádiá choroby, keď nemusí byť ischémia ešte klinicky prítomná [1]. V najnovších odporúčaniach európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) v spolupráci s európskou spoločnosťou cievnej chirurgie (ESVS) z roku 2017 pre diagnostiku a liečbu periférnych artériových chorôb sa používa termín

lower extremities arterial disease (LEAD) – artériová choroba dolných končatín [2]. Periférne artériové ochorenie dolných končatín označujeme v tejto práci skratkou PAD.

PAD a globálne kardiovaskulárne riziko

Periférne artériové ochorenie dolných končatín predstavuje predominantne manifestáciu aterosklerotického procesu, v ktorom významnú úlohu zohrávajú tradičné rizikové faktory (RF) tak v iniciácii, ako aj pri progresii choroby. Umením lekára je rozpoznanie aj neaterosklerotických príčin PAD (thromboangiitis obliterans, systémové vaskulitidy, kompresívne syndrómy a iné) so zvolením vhodného liečebného postupu. Klaudikácia nie je len lokálny problém, ale je to manifestácia multivaskulárneho procesu. PAD je súčasne prítomné u 13–16 % chorých s koronárnou chorobou srdca (KCHS) [3]. Na druhej strane u pacientov s PAD sa KCHS vyskytuje v rozpätí 25–72 % v závislosti od veku a skúmanej populácie, stenóza karotickej tepny viac ako 70 % je súčasne u 14–19 % pacientov s PAD a stenóza renálnej tepny viac ako 75 % je u 10–23 % týchto chorých [2]. Najzávažnejšia forma PAD kritická končatinová ischemia (KKI) sa vyvinie približne u 21 % klaudikantov [2,4]. V priebehu 6 mesiacov od vzniku KKI zmiera 20 % pacientov, amputácií sa podrobí 30 % [4]. Zvlášť u diabetikov môže byť KKI prvým klinickým prejavom oklúzie tepny. Napriek pokrokom vo farmakologickej a v ostatnom čase hlavne nefarmakologickej intervenčnej i chirurgickej liečbe sú pacienti s rôznymi formami ischemie dolných končatín ohrození hlavne úmrtím na infarkt myokardu (IM) alebo cievnou mozgovú príhodu (CMP). U pacientov s PAD by sme mali cielene pátrať aj po srdcovom zlyhávaní (echokardiografické vyšetrenie, stanovenie B nátriuretických peptidov) i po aneuryzme abdominálnej aorty [2].

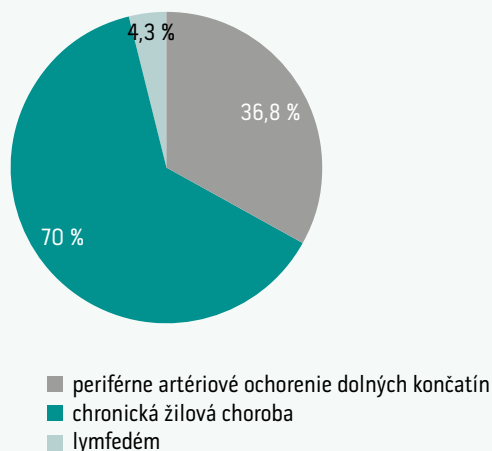
Prvé údaje o výskyte PAD na Slovensku sa zistili v epidemiologickom prieskume PAOS na základe merania členko-

vo-brachiálneho indexu (ABI) praktickými lekármi na vzorke 2 202 pacientov, pričom hodnotu menej ako 0,9 aspoň na jednej dolnej končatine malo 9,4 % pacientov s priemerným vekom 72 rokov [5]. V observačno-epidemiologickom projekte Cievne choroby na Slovensku, ktorý prebiehal v rokoch 2014–2015 na vzorke 10 838 cievnych pacientov bolo PAD identifikované meraním ABI u 36,8 % pacientov (graf 1). Klaudikanti tvorili až 72 %, mnohí z nich nemali pred tým povedomie o svojej chorobe, ktorá bola prvýkrát diagnostikovaná práve počas prebiehajúceho projektu. KKI sa vyskytla u 9 % pacientov. Zastúpenie jednotlivých skupín podľa klasifikácie Fontainea znázorňuje graf 2. ABI spolu s dôsledným klinickým vyšetrením predstavuje bazálnu, neinvazívnu, ekonomicky nenáročnú a reprodukovateľnú diagnostickú metódu pre potvrdenie PAD. Ovplyvnenie globálneho kardiovaskulárneho (KV) rizika je často v klinickej praxi podceňované napriek významnému zvýšeniu kardio-cerebro-vaskulárnej morbidity a mortality u symptomatických, ale aj u asymptomatických pacientov s PAD. V iniciácii i progresii choroby sa uplatňujú početné RF (dokázaných a suspektných je už okolo 300). V liečbe „šitej na mieru“ u pacienta s PAD má nenahraditeľné miesto modifikácia ovplyvniteľných tradičných RF aterosklerózy.

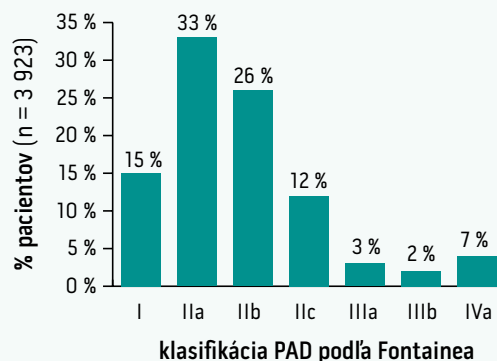
PAD a fajčenie

Fajčenie predstavuje najzávažnejší RF, ktorý má väčšiu silu pre vznik PAD ako pre vznik KCHS [6]. Ťažkí fajčiari sú ohrození 4-násobne vyšším rizikom vzniku klaudikácií ako nefajčiari [6]. Fajčenie i v pasívnej forme výrazným spôsobom zvyšuje riziko aterosklerózy. Je závislé na dávke i expozícii. Na negatívnych dôsledkoch fajčenia na obehový systém sa podieľa vyše 4 000 rôznych zložiek tabakového dymu, medzi ktorými majú významnú patogenetickú úlohu oxid uhoľnatý, nikotín a voľné kyslíkové radikály [7]. Inhalácia nikotínu vedie k zvýšenej aktivite sympatika, vazokonstrikcii, oxidácii LDL, zvyšuje agregáciu trombocytov, hladinu tromboxanu, fibrinogénu, znižuje fibrinolytickú aktivitu, hladinu HDL, prostacyklínu, aktivuje zápal, čím vedie k endo-

Graf 1 | Projekt Cievne choroby na Slovensku (údaje zberalo 96 lekárov na vzorke 10 838 pacientov)



Graf 2 | Klasifikácia periférneho ochorenia dolných končatín podľa Fontainea (údaje od 3 923 pacientov)



telovej dysfunkcii, ale aj k zhoršeniu inzulínovej rezistencie [7,8]. Cigarety s nižším obsahom nikotínu riziko neznižujú. Riziko zlyhania rekonštrukcií u fajčiarov po chirurgickej i endovaskulárnej liečbe (uzáver bypassu, restenózy) je vyššie [8]. Eliminácia fajčenia tabaku v aktívnej i pasívnej forme je najúčinnnejšia endotelprotektívna liečebná metóda [7]. Ukončenie fajčenia je spojené so znížením incidence kaudikácií [4]. **Zanechanie fajčenia** a úloha lekára v tomto procese majú mimoriadne veľký význam z hľadiska ďalšieho osudu pacienta s PAD. V liečbe závislosti na tabaku ide o aktívny dialóg medzi pacientom a lekárom – **zásada „5A“**, resp. **aktívne „5P“**:

Ask – Pýtaj sa, Advise – Porad' prestať, Assess – Posúď ochotu prestať, Assist – Pomôž prestať, Arrange controls – Plánuj kontroly [8].

Náhradnú terapiu nikotínom predstavujú nikotínové náhrady (náplasti, žuvačky, sublingválne tablety, nosné spreje) alebo antidepresívum – bupropion SR, ktorý inhibuje spätné vychytávanie dopamínu a noradrenalinu alebo vareniklín. Vareniklín je parciálny agonista $\alpha 4\beta 2$ acetylcholin-nikotínových receptorov v mozgu, duálnym mechanizmom ovplyvňuje dopaminergný limbický systém. Zabraňuje abstinencným príznakom a neposkytuje pocit uspokojenia z fajčenia. Liečba by mala trvať aspoň 12 týždňov.

PAD a diabetes mellitus

PAD má tesný vzťah k ochoreniu diabetes mellitus, vrátane prediabetu (porucha glukózovej tolerancie, hraničná glykémia nalačno). Diabetes mellitus (DM) predstavuje najsilnejší nezávislý rizikový faktor pre rozvoj KKI [1,4]. V súčasnosti hovoríme o pandémii diabetu. V období rokov 2009–2012 bolo v USA z dospelých hypertonikov 49,5 % obeznych, 27,2 % diabetikov, 15,5 % aktívnych fajčiarov, 63,2 % malo hypercholesterolémiu a 15,8 % chronickú obličkovú chorobu [9]. Až 71 % diabetikov v USA má artériovú hypertenziu [10]. Aj výsledky multicentrickej štúdie EUROASPIRE IV, ktorá prebiehala v 24 krajinách Európy u vysoko rizikových pacientov po akútnom koronárnom syndróme s následnou revaskularizačnou liečbou potvrdili, že napriek zlepšujúcemu sa trendu v kontrole tlaku krvi a hlavne cholesterolu vďaka hypolipidemickej liečbe, je narastajúca prevalencia diabetu alarmujúca [11]. Centrálne obezita bola prítomná až u 58,2 % pacientov, DM u 26,8 % a takmer žiadna fyzická aktivita u 60 % chorých. Zo 16 % aktívnych fajčiarov až 48,6 % pokračovalo vo fajčení napriek prekonanej KV-udalosti [11]. Implementácia odporúčaní o KV-prevencii a nefarmakologickej liečbe do bežnej klinickej praxe je stále sklamaním.

V prípade periférnych končatinových ciev spôsobuje DM jednak akceleráciu aterosklerózy v oblasti tepnového systému (makroangiopatia), jednak poruchu mikrocirkulácie s následnou kožnou a podkožnou ischémiou (mikroangiopatia). V organizme diabetikov prebiehajú mikrovaskulárne a makrovaskulárne zmeny súbežne a vzájomne sa ovplyvňujú. Jedným zo spojovacích článkov sú zmeny

na úrovni vasa vasorum. Ich novotvorba je sprievodným znakom aterosklerózy a predikuje dokonca ruptúru aterosklerotického plátu. Rastové faktory produkované pri cievnej novotvorbe súčasne zvyšujú cievnu permeabilitu, chemotaxiu makrofágov a produkciu tkanivového faktora [12].

Framinghamská štúdia ukázala, že muži diabetici majú kaudikácie 4-krát častejšie a ženy diabetičky 8-krát častejšie v porovnaní s nediabetickou populáciou [6]. Každé zvýšenie glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}) o 1 % zvyšuje riziko PAD o 26 % [13]. Poškodenie ciev u pacientov s DM zahŕňa komplex interakcií hyperglykémie, hyperlipidémie, oxidačného stresu, predčasného starnutia, hyperinzulinémie s poruchou koagulačného systému a fibrinolýzy. Oxidačný stres aktivuje transkripčný faktor NF- κB s následným zvýšením adhezívnych molekúl a cytokínov. Voľné mastné kyseliny indukujú poškodenie endotelovej NO-syntázy. Hlavné produkty superoxidu v mitochondriách vedie ku kaskáde dejov, ktoré majú za následok zvýšenie konečných produktov glykácie (AGEs) s ďalším oxidačným vzplanutím a následne zhoršenou dostupnosťou NO pre endotelové bunky a akceleráciou aterosklerózy. Uplatňujú sa aj hemoreologické abnormality, keď dochádza k alterácii agregácie trombocytov, viskozity plazmy, zvýšeniu hladín fibrinogénu a odlišným tokovým vlastnostiam krvi, aj v dôsledku artériovej kalcifikácie [14].

U diabetikov v porovnaní s nediabetickými pacientmi vzniká PAD v skoršom veku, pričom jeho rozsah je väčší, difúznější a nezriedka zasahujúci aj kolaterálne cievy [14]. Postihnutie malých artérií môže byť zodpovedné za to, že takmer jednej tretine pacientov s lokalizovanou gangrénou prsta možno nahmatat periférne pulzácie [14]. Pacienti s DM a PAD môžu mať nielen atypickú klinickú symptomatológiu, ale môžu byť i dlhé obdobie asymptomatickí v dôsledku diabetickej neuropatie. Hypercirculácia krvi v teréne diabetickej nohy vzniká následkom autonómnej neuropatie, ktorá vedie k aut sympatektómii. Autosympatektómia spôsobuje zníženie prietoku cez nutritívne kapiláry steel efektom v dôsledku zvýšenia prietoku cez artériovenózne anastomózy. U pacientov s DM sa riziko vývoja PAD zvyšuje s vekom, dĺžkou trvania diabetu a prítomnosťou diabetickej polyneuropatie [14]. Dlhodobá dobrá metabolická kompenzácia diabetu je nevyhnutnou súčasťou liečby. **Cieľová hodnota je $HbA_{1c} \leq 6,5 \%$ podľa DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), resp. menej ako 53 mmol/mol IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) [2,14].** Prísnu kontrolu glykémie je potrebné aplikovať s opatrnosťou hlavne u seniorov.

V ostatnej dobe sa rozširujú možnosti liečby diabetikov 2. typu o kardiálne i vaskulárne prospešné lieky ako je empaglifozín (štúdia EMPA-REG OUTCOME) a agonista receptorov pre GLP1 liraglutid (štúdia LEADER). V štúdiu EMPA-REG OUTCOME u diabetikov 2. typu s PAD preukázal empaglifozín významnú redukciu celkovej mortality i mortality z KV-príčin o 43%, srdcového zlyhávania

a progresie chronickej obličkovej choroby oproti placebo [15].

PAD a dyslipidémia

Vzťah medzi hladinou LDL-cholesterolu (LDL-C) a rizikom závažných KV-príhod je dnes v medicíne dôkazov jasne preukázaný. **Statíny** majú v liečbe hyperlipidémie výsadné postavenie. Sú prvou voľbou u pacientov s vysokým KV-rizikom a sú indikované u všetkých pacientov s PAD. Metaanalýza statínových štúdií preukázala, že znížením LDL-C o 1 mmol/l sa znižuje riziko mortality z KV-príčin o 22 % [16]. Význam dyslipidémie v periférnej cirkulácii je v klinickej praxi stále podcenený.

Už v **Heart Protection Study** v priebehu 5-ročného sledovania pacientov s PAD v ramene so simvastatínom v dávke 40 mg denne bola preukázaná 24 % redukcia relatívneho rizika veľkých KV-príhod oproti placebovej skupine [17]. Statíny okrem hypolipidemického efektu preukázali pleiotropný efekt aj v zmysle predĺženia klauzikačnej vzdialenosti [18]. Napriek odporúčaniam používanie vysokointenzívnej statínovej liečby (atorvastatín 80 mg, rosuvastatín 40 mg) v klinickej praxi naďalej zaostáva u vysokorizikových pacientov s cerebrovaskulárnym a najmä periférnym vaskulárnym postihnutím [19,20]. Aj bežná klinická prax potvrdzuje, že predpísanie statínov u pacientov s ischémiou dolných končatín je skôr viazané na koexistenciu koronárnej choroby srdca. Podľa odporúčaní viacerých medzinárodných odborných spoločností je liečba statínmi indikovaná u všetkých pacientov s PAD, pretože liečba znižuje výskyt KV-príhod vrátane smrti, optimalizuje lipidový profil, vedie k predĺženiu klauzikačnej vzdialenosti (bezbolestný aj maximálny interval) [2,21]. Statíny preukázali pozitívny efekt na prežívanie aj pri KKI [22]. Navyše pri statínovej liečbe klesá výskyt a rekurencia venózneho tromboembolizmu, pravdepodobne znížením antitrombotickej aktivity cestou zníženia expresie tkanivového faktora [23].

Napriek možnostiam, ktoré priniesli statíny v liečbe dyslipidémie, má táto liečba svoje limitácie pre stále perzistujúce vysoké reziduálne KV-riziko. Limitáciou je samotná liečba i pacient, hlavne jeho adherencia k liečbe. Preto sa neustále hľadajú nové možnosti ovplyvnenia hladiny LDL-C v monoterapii, alebo v kombinovanej hypolipidemicknej liečbe. Využívanie potenciálu kombinovanej hypolipidemicknej liečby v klinickej praxi zaostáva. U pacientov s kombinovanou hyperlipoproteínémiou, hlavne s metabolickým syndrómom a diabetes mellitus možno využívať kombináciu statínu s fibrátom. **Štúdia FIELD** (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) preukázala mikrovaskulárne účinky fenofibrátu nielen v zmysle prevencie a spomalenia progresie diabetickej retinopatie. Po viac ako 18 mesiacoch užívania fenofibrátu došlo aj k redukcii amputácii dolných končatín pod členkom o 46 % [24]. Nemožno však zabúdať na modifikáciu životného štýlu hlavne pri redukcii remnantných

lipoproteínov, ktoré majú význam práve v periférnej cirkulácii [12]. Potenciál redukovať remnantné lipoproteíny u klauzikanov preukázal cilostazol s vazodilatačným pôsobením [25]. Hypolipidemický potenciál má aj sulodexid [26].

V ostatnom období prenikajú do liečby dyslipidémie tzv. **biologické princípy liečby**. Novou perspektívou pre vysokorizikových pacientov (napr. familiárna hypercholesterolémia), ktorí nedosahujú cieľové hodnoty LDL-C pri liečbe statínom alebo netolerujú statín sú **inhibitory PCSK9** (monoklonálne protilátky). Monoklonálne protilátky blokujú špecificky proteín PCSK9 (proteín-konvertáza subtilizín/kexín typ 9), ktorý je zodpovedný za degradáciu LDL-receptorov v bunke s cieľom predĺžiť životnosť LDL-receptora. Zablokovaním PCSK9 nie sú LDL-receptory odbúravané v lyzozóme a môžu recirkulovať na povrch bunky, kde sa zvyšuje ich počet a aktivita pre vychytávanie LDL-častíc z plazmy. Následne dochádza k poklesu celkového i LDL-C [27,28]. Liečba sa aplikuje parenterálne, subkutánou injekciou 1-krát za 2 týždne alebo 1-krát za mesiac, čím je zabezpečená lepšia kompliance pacienta. Možno ju pridať k statínu.

Štúdia FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) uzavrela úspešnú cestu evolokumabu k uznaniu jeho potenciálu priaznivo ovplyvniť KV-prognózu pacienta. Štúdia patrí medzi najväčšie projekty svojho druhu v oblasti KV-medicíny. Bolo v nej 27 561 pacientov s veľmi vysokým KV-rizikom, s anamnézou manifestnej aterosklerotickej príhody, aj s 13 % zastúpením pacientov s PAD. Inhibícia PCSK9 s evolokumabom v kombinácii so statínom znížila bezpečne LDL-C o 59 % (95% CI 58–60) v porovnaní s placebovou skupinou. Medián LDL-C bol na konci štúdie na úrovni 0,77 mmol/l, čo je hlboko pod súčasné odporúčané ciele. Liečba bola veľmi dobre tolerovaná a non-respondéri na liečbu sa v aktívnom ramene prakticky nevyskytli. Napriek očakávaniam v štúdií FOURIER nedošlo k poklesu celkovej mortality aj mortality z KV-príčin. Analýzy fatálnych IM a CMP preukázali priaznivý trend, výsledok celej štúdie ovplyvnila skupina iných úmrtí z KV-príčin, ale aj dĺžka trvania samotnej štúdie (medián sledovania 26 mesiacov). Dlhšie trvanie a sledovanie liečby ukázali väčšie zníženie KV-rizika a pozitívny profit z liečby sa preukázal aj u pacientov s PAD [29]. Napriek nedávno publikovaným výsledkom štúdie **IMPROVE-IT** (Improved reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), ktorá zaostrela pozornosť na selektívny inhibítor vstrebávania cholesterolu v tenkom čreve ezetimib, bolo využitie potenciálu tohto lieku v analýze štúdie FOURIER len 5 % [28]. V štúdií **IMPROVE-IT** sa podarilo kombináciou simvastatínu v dávke 40 mg a ezetimibu v dávke 10 mg bezpečne dosiahnuť koncentráciu LDL-C v hodnote 1,3 mmol/l a KV-riziko pacientov po akútnom koronárnom syndróme stále klesalo. Štúdia priniesla dôkaz, že pre hladinu LDL-C platí pravidlo čím nižšie, tým lepšie [30]. Ako dokazujú výsledky analýz

je využitie potenciálu hybridnej liečby v klinickej praxi stále poddimenzované. Aterogénna dyslipidémia predstavuje významný rizikový faktor pre spresnenie vaskulárneho rizika u pacientov s PAD (graf 3). Pacienti s PAD majú veľmi vysoké KV-riziko, preto je u nich žiaduce dosiahnuť cieľovú hladinu LDL-C < 1,8 mmol/l a podľa najnovších poznatkov aj menej. Ak nie je možné dosiahnuť cieľové hodnoty, vhodná je redukcia hladiny LDL-C $\geq 50\%$ [2].

PAD a artériová hypertenzia

Artériová hypertenzia (AH) je najčastejšie KV-ochorenie, ktorá postihuje celosvetovo zhruba jednu tretinu dospeléj populácie [31]. Je to tradičný, významný, relatívne dobre modifikovateľný RF iniciácie a progresie všetkých klinických manifestácií aterosklerozy. V prierezovej populáčnej štúdií Czech post-MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) v rokoch 2006–2009 bola AH prítomná u 40,5 % populácie vo veku 25–64 rokov [32]. V Slovenskej republike je prevencia AH v skupine 19–75 ročných obyvateľov 45,1 %, u mužov 48,8 % a u žien 41,5 % [33]. V roku 2010 malo celosvetovo povedomie o svojej chorobe 46,5 % ľudí, antihypertenzíva užívalo 39,6 % a kontrolovaný krvný tlak (TK) malo 13,8 % hypertonikov. Kontrola TK bola vo vyspelých krajinách 28,4 % vs 7,7 % v porovnaní s krajinami s nízkym príjmom [31].

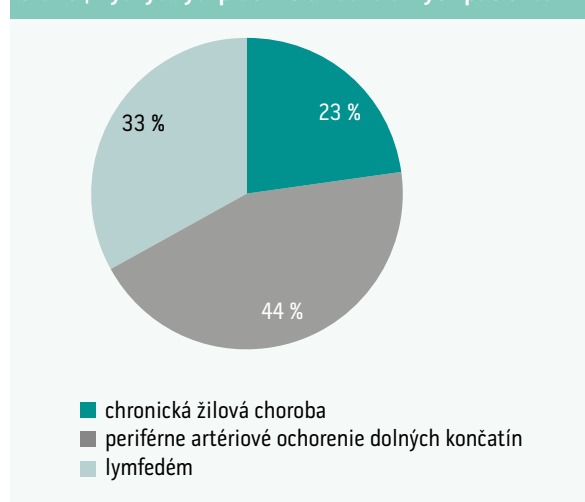
Vzťah medzi výškou TK a rizikom KV-príhody je kontinuálny, čím vyšší je TK, tým vyššie je KV-riziko. Systolický i diastolický TK majú vzostupný nezávislý vzťah so srdcovým zlyháváním, renálnym a periférnym ochorením tepien v koncovom štádiu u mužov a žien. Krivka medzi TK a KV-rizikom má tvar J alebo dokonca U, preto aj príliš nízky TK zhoršuje KV-riziko. Analýzy výsledkov z rozsiahleho medzinárodného registra CLARIFY (Prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease) podporujú existenciu J krivky

u hypertonikov a pacientov so stabilnou chronickou ICHS. Pokles TK pod 120/70 mm Hg je spojený so signifikantne vyšším nárastom rizika úmrtia z KV-príčin, IM, CMP i hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie. Podrobnejšia analýza dokonca potvrdzuje, že s vekom sa J krivka pre systolický TK (STK) posúva viac doprava a u osôb starších 75 rokov v zhode s platnými odporúčaniami je vhodné považovať cieľový STK pod 150 mm Hg [34]. Akceptuje sa, že diastolický TK (DTK) by nemal byť nižší ako 60–70 mm Hg. Optimálnym tlakom je preto najnižší TK, ktorý ešte zabezpečí dostatočnú perfúziu orgánov. G. Rose upozornil, že „hypertenzia sa má definovať hladinou TK, nad ktorou liečba prináša viac úžitku ako škody“. Práve v prípade pacientov s PAD platí, že kontrola krvného tlaku by nemala viesť k prejavom hypoperfúzie končatiny.

V oblasti AH sa v ostatných rokoch neobjavili žiadne nové lieky. Zásadným problémom v bežnej klinickej praxi zostáva dosiahnutie cieľových hodnôt TK. Až 40 % hypertonikov nemá TK kontrolovaný dostatočne v dôsledku nonkompliance pacienta k liečbe a nedostatočných dávok liečiva. Problémom je aj nedostatočné využívanie potenciálu kombinovanej antihypertenzívnej liečby. Zásah do iných mechanizmov kontroly TK v organizme je preto výzvou. Štúdia SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) preukázala benefit intenzívnej kontroly STK k hranici 120 mm Hg oproti STK 140 mm Hg. V štúdií neboli prítomní diabetici, zastúpenie fragilných seniorov bolo len menšinové a automatické meranie TK prebiehalo za špeciálnych podmienok [35]. Prelomové americké odporúčania pre prevenciu, vyhľadávanie, hodnotenie a liečbu vysokého krvného tlaku z novembra 2017 (A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines) redefinujú štádium 1 artériovej hypertenzie v rozmedzí hodnôt STK 130–139 mm Hg a DTK 80–89 mm Hg, čo zodpovedá kategórii vysokého normálneho tlaku krvi v európskych odporúčaníach ESH/ESC z roku 2013. Americké odporúčania prinášajú zmenu v kategóriách TK a agresívnejší prístup v zahájení antihypertenzívnej liečby v sekundárnej prevencii u osôb s preexistujúcim KV-ochorením, ale i v primárnej prevencii osôb s 10-ročným rizikom aterosklerotickej KV-príhody 10 % a viac už pri hodnote STK 130 mm Hg a viac alebo DTK 80 mm Hg a viac [36]. Vo svetle výsledkov štúdie SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) a ostatných odporúčaní ACC/AHA z roku 2017 sú cieľové hodnoty TK diskutované, ale u väčšiny hypertonikov práve s PAD v našom európskom regióne zostáva naďalej cieľová hodnota TK menej ako 140/90 mm Hg [2,37]. Nové odporúčania ESH/ESC 2018 sú očakávané s prísľubom spresnenia manažmentu práve jedincov s vysokým normálnym TK.

Veľké štúdie vrátane Framinghamskej potvrdili silnú asociáciu medzi artériovou hypertenziou a zvýšeným rizikom vzniku PAD. Muži hypertonici majú PAD 2-krát a ženy hypertonicky 3-krát častejšie ako normotonici [6]. U pacientov s PAD je frekventnejšie zastúpená systolická hypertenzia, ktorá je často asociovaná s vyšším pulzným

Graf 3 | Výskyt dyslipidémie u vaskulárnych pacientov



tlakom krvi a porušeným diurnálnym rytmom. V observačno-epidemiologickom projekte Cievne choroby na Slovensku v 2014–2015 bolo 3 923 pacientov s PAD. Takmer 70 % pacientov s PAD malo AH s priemerným TK 146/85 mm Hg. Pacienti užívali v priemere 2 antihypertenzíva (ACE-inhibítory, diuretiká) pri väčšinovom zastúpení pacientov s chronickou žilovou chorobou v celom súbore pacientov.

ACE-inhibitory (ACEI) majú dokázaný antihypertenzívny efekt s redukciov KV-príhod (HOPE – Heart Outcomes Prevention Evaluation, EUROPA – European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) u pacientov s PAD, zlepšujú endotelovú funkciu, angiogénzu v ischemickej oblasti, zvyšujú prietok krvi svalmi, vykazujú trend k predĺženiu klaudikačnej vzdialenosti [38,39]. HOPE štúdia s ramiprilom, v ktorej bolo až 42 % zastúpenie pacientov s PAD, preukázala 22 % redukciov relatívneho rizika KV-morbidity a KV-mortality v ramiprilom ramene oproti placebo nezávisle na redukcii TK [38]. Telmisartan v štúdii ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial) preukázal významnú redukciov KV-udalostí u pacientov s PAD. ACEI a blokátory AT₁-receptorov pre angiotenzín II sú v súčasnosti liekom prvej voľby u pacientov s PAD a AH [40].

Ca-blokátory sú prvotínové lieky na liečbu artériovej hypertenzie u pacientov s nízkoreninovou hypertenziou, u pacientov negroidnej rasy i ľudí starších ako 55 rokov [36].

V prípade **betablokátorov** (BB) dlho pretrvával názor, že blokádou β_2 -dependentného vazodilatačného účinku, môže dominovať α_1 -efekt, ktorý vedie k vazokonstrikcii a prehĺbeniu ischemie končatiny. V súčasnosti nie je dôkaz, že BB zhoršujú symptómy a dĺžku intervalu chôdze u symptomatických pacientov bez ohľadu na kardioselektivitu [41]. BB predstavujú protekciu u pacientov s PAD aj pre častú prítomnosť koronárnej choroby srdca či srdcového zlyhávania. Opatrnosť je potrebná aj naďalej u pacientov s ťažkými formami PAD, kritickou končatinou ischemiou, Raynaudovým fenoménom. Aj príliš rýchly pokles TK a agresívna hypotenzívna liečba vo všeobecnosti môže predstavovať riziko hypoperfúzie končatiny, preto je vhodné opakované monitorovanie ABI aj využitie 24 hodinového monitorovania TK počas liečby. Navyše u pacientov s PAD, sú často postihnuté cievy i na horných končatinách, preto je potrebné meranie tlaku krvi na oboch ramenách a zvlášť u seniorov myslieť na pseudohypertenziu v dôsledku rigidity cievnej steny. Pri voľbe antihypertenzíva je dôležité prihliadať aj na ďalšie komorbidity pacienta a zvážiť individuálne benefity a riziká liečby. BB s vazodilatačnou aktivitou – nebivolol má tento efekt sprostredkovaný NO, karvedilol blokádou β_1 -receptorov, čo predstavuje benefit u pacientov s PAD, ale aj s metabolickým syndrómom a diabetom. V porovnávacej štúdii u pacientov s klaudikačnými bolesťami a esenciálnou hypertenziou pri použití nebivololu 5 mg a metoprololu 100 mg v priebehu 48 týždňov došlo k signifikantnému predĺženiu klaudikačného intervalu i vzostupu ABI oproti vstupnému

vyšetreniu u oboch skupín. V skupine s nebivololom bolo preukázané významné predĺženie času do vzniku iniciálnej klaudikácie oproti metoprololovej skupine [42].

Kinezioterapia na liečbu, prevenciu a rehabilitáciu využíva svalový pohyb. Sú to kondičné cviky nepostihnutejších častí tela a cviky zamerané na zaťažovanie svalových skupín distálne od obliterujúcej artériovej lézie, ktoré sú vykonané do 75 % individuálne zisťovanej maximálnej tolerancie námahy [7]. **Intervalový svalový tréning** formou chôdze alebo cvičenia je iniciálna liečebná modalita u klaudikantov. Je to účinná revaskularizačná metóda, pri ktorej sa vytvára kolaterálny obeh, iné svalové metabolické kompenzačné zmeny a zvyšuje sa tolerancia bolesti [1]. Odporúča sa kontrolovaná pohybová liečba pod dozorom odborníka na treadmill alebo chôdza 3-krát týždenne minimálne počas 12 týždňov za účelom predĺženia klaudikačného a bezbolestného intervalu [2]. V klaudikačnom štádiu dochádza pri správnej konzervatívnej liečbe v priebehu 5 rokov k zlepšeniu alebo stabilizácii ochorenia u 75% pacientov [1,4]. Jednoznačne dokázaný účinok na predĺženie klaudikačnej vzdialenosti má cilostazol a naftidrofuryl. **Cilostazol** inhibuje enzým fosfodiesteráza-3A, čím sa zvýši hladina cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP). Patrí do skupiny antitrombotických látok, má aj vazodilatačné vlastnosti a ovplyvňuje priaznivo hladké svalstvo ciev, koncentráciu triacylglyceridov a HDL-cholesterolu. Metaanalýza kontrolovaných klinických štúdií preukázala zlepšenie výkonnosti pacientov v zmysle predĺženia klaudikačnej vzdialenosti približne 2-násobne oproti placebo a pentoxifylinu [43]. Na Slovensku sa dlhodobo používa antagonist 2. typu receptorov pre 5-hydroxytryptamín – **naftidrofuryl**, ale často poddávkovane. K predĺženiu klaudikačnej vzdialenosti dochádza až pri dávke 600 mg denne. Vazodilatačný aj reologický účinok má aj pentoxifylin. **Prostaglandín E1** – alprostadil, prostavasin E2 alebo analóg prostacyklínu iloprost pôsobia vazodilatačne, endoteloprotektívne, pozitívne reologicky i antiagregačne. Napriek nedostatočnej medicíne dôkazov ich indikujeme u pacientov s kritickou končatinovou ischemiou v prípade nemožnosti chirurgickej či endovaskulárnej revaskularizačnej liečby. Znižujú kľudové bolesti, predlžujú klaudikačný interval, zlepšujú hojenie defektov, ale neovplyvňujú priaznivo mortalitu týchto pacientov [22]. **Sulodexid** pôsobí na tri cievne riečiská – artérie, veny a mikrocirkuláciu. Priaznivo pôsobí na endotelový glykokalyx. Má pleiotropné účinky v zmysle zníženia viskozity krvi, má antiagregačné, profybrinolytické, antiproliferatívne, protizápalové účinky. Štúdia SUAVIS (Sulodexide Arterial Venous Italian Study) preukázala priaznivé účinky sulodexidu u klaudikantov s predĺžením klaudikačnej vzdialenosti [26].

Záver

Liečba pacientov s PAD je daná funkčným stavom choroby, typom patologicko-anatomickeho postihnutia a in-

individuálnym funkčným stavom pacienta [8]. Zákaz fajčenia, uspokojivá dlhodobá kontrola diabetes mellitus, kontrola tlaku krvi s cieľovým TK < 140/90 mm Hg, priaznivé ovplyvnenie aterogénnej dyslipidémie, zníženie hladiny LDL-cholesterolu pod 1,8 mmol/l, vhodná stimulácia k zdravšiemu životnému štýlu i cieľená správne zameraná kinezioterapia predstavujú terapeutický cieľ pre ovplyvnenie veľmi vysokého KV-rizika u všetkých pacientov s PAD. Efektívna kontrola tlaku krvi je dôležitejšia ako výber samotného antihypertenzíva, nie ale na úkor hypoperfúzie končatiny. Pre ovplyvnenie globálneho KV-rizika pacienta s PAD je esenciálna liečba ACE-inhibítorom, statínom a antitrombotickou liečbou s preferenciou klopidoogrelu podľa ostatných odporúčaní u symptomatických pacientov s PAD. Dôležitý je komplexný personalizovaný liečebný prístup zameraný nie len na lokálnu liečbu, liečbu bolesti a pridružených chorôb, ale aj na záchranu končatiny vhodným a včasným výberom revaskularizačnej liečby, chirurgickej alebo intervenčnej, s priaznivým ovplyvnením celkovej kvality života pacienta.

Ciele liečby u PAD pacientov

- **modifikácia RF aterotrombózy** – zákaz fajčenia, dobrá metabolická kontrola diabetu < 53 mmol/mol IFCC, kontrola TK s cieľovým TK < 140/90 mm Hg (nie na úkor hypoperfúzie končatiny), zníženie hladiny LDL-cholesterolu < 1,8 mmol/l, menej a zdravo jesť, kinezioterapia
- **ovplyvnenie symptómov** – liečba bolesti a pridružených chorôb, vazodilatanty
- **záchrana končatiny** – revaskularizačná liečba – endovaskulárna, chirurgická, kombinácia uvedených postupov
- **zlepšenie kvality života** – hyperbarická oxygenoterapia, liečba kmeňovými bunkami, liečba diabetickej hlavne neuropatickej nohy epidermoidným rastovým faktorom, podiatria

Literatúra

1. Štvrtinová V, Štvrtina S. Ischemická bolesť pri periférnom artériovom ochorení končatín. S 111–132. In: Štvrtinová V et al. Bolesť končatín. SAP: Bratislava 2012. ISBN 978–80–89607–05–1.
2. Bartelink ML, Björck M, Brodmann M et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J 2017. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>.
3. Imori Y, Akasaka T, Ochiai T et al. Co-existence of carotid artery disease, renal artery stenosis, and lower extremity peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 2014; 113(1): 30–35. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.09.015>.
4. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy et al. [TASC II Working Group]. Inter-Society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg 2007; 33(Suppl 1): 1–75. Dostupné z DOI: <http://doi.10.1016/j.ejvs.2006.09.024>.
5. Štvrtinová V, Štvrtina S, Wsólavá L et al. Prevalence of peripheral arterial disease in the Slovak Republic. CEVJ 2009; 8(1): 32.
6. Murabito JM, Evans JC, Nieto K et al. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. Am Heart J 2002; 143(6): 961–965.
7. Gavorník P. Všeobecná angiológia. Angiologická propedeutika. Cievné choroby. 2. ed. UK: Bratislava 2001. ISBN 80–223–1608–3.
8. Šefránek V. Pohľad cievného chirurga na farmakologickú liečbu periférneho artériového ochorenia dolných končatín. Vask Med 2012; 4(3–4): 70–72. Dostupné z WWW: <http://dx.doi.org/http://www.vaskularnamedicina.sk/index.php?page=pdf_view&pdf_id=6171&magazine_id=16>.
9. Egan BM, Li J, Hutchison FN et al. Hypertension in the United States, 1999 to 2012: progress toward Healthy People 2020 goals. Circulation 2014; 130(19): 1692–1699. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010676>.
10. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report 2014: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services; 2014. Dostupné z WWW: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/2014-report-estimates-of-diabetes-and-its-burden-in-the-united-states.pdf>.
11. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol 2016; 23(6): 636–648. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/2047487315569401>.
12. Vrablík M. Farmakoterapie dyslipidémie. Maxdorf: Praha 2012. ISBN 978–80–7345–299–5.
13. Selrin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med 2004; 141(6): 421–431.
14. Štvrtinová V, Ambrózy E, Gašpar L. Syndróm diabetickej nohy z pohľadu angiológa. In: Krahulec B, Gašpar L., Štvrtinová V. Manažment pacienta so syndrómom diabetickej nohy. VEDA: Bratislava 2013: 120–140. ISBN 978–80–224–1293–3.
15. Verma S, Mazer CD, Al-Omran M et al. Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease. A Subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. Circulation 2018; 137(4): 405–407. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032031>.
16. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Cholesterol treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol – lowering treatment: prospective study meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. Lancet 2005; 366(9493): 1267–1278. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(05)67394–1>. Erratum in Lancet 2005; 366(9494): 1358. Lancet 2008; 371(9630): 2084.
17. [Heart Protection Study Collaborative Group]. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360(9326): 7–22. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(02)09327–3>.
18. Mohler ER, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. Circulation 2003; 108(12): 1481–1486. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000090686.57897.F5>.
19. Murín J, Pernický M, Kiňová S. Nové liečebné prístupy k dyslipidémii. Cardiology Lett 2014; 23(3): 197–206.
20. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. Eur Heart J 2014; 35(41): 2864–2872. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu080>.
21. Štvrtinová V, Šefránek V, Murín J et al. Odporúčania pre diagnostiku a liečbu periférneho artériového ochorenia dolných končatín PAO DK. Vask Med 2010; 2(Suppl 2): 3–18. Dostupné z WWW: <http://www.solen.sk/pdf/3475a13d8e301301733ab2a514d1dccc.pdf>.
22. Gašpar L, Komorníková A, Gavorník P et al. Liečba kritickej končatinovej ischémie prostaglandínom E1. Vask Med 2015; 7(2): 86–88. Dostupné z WWW: <http://www.vaskularnamedicina.sk/index.php?page=pdf_view&pdf_id=7801&magazine_id=16>.

23. Nguyen CD, Andersson Ch, Jensen TD et al. Statins treatment and risk of recurrent venous thromboembolism a nationwide cohort study. *BMJ Open* 2013; 3(11): e 003135. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003135>>.
24. Rajamani K, Colman PG, Li LP et al. FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9677): 1780–1788. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60698-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60698-X)>.
25. Wang T, Elam MB, Forbes WP et al. Reduction of remnant lipoprotein cholesterol concentrations by cilostazol in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis* 2003; 171(2): 337–342.
26. Cocher S, Scodotto G, Agnelli G et al. Arterial Arm of the Suavis group. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomized, double blind, multicentre, placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2002; 23(13): 1057–1065.
27. Vrablík M. Zitrky lipidy modifikující terapie – jaké budou? *Kardiolog Rev* 2012; 14(3): 172–175.
28. Vrablík M, Češka R. Novinky v oblasti hypolipidemické léčby. *Vnitř Lék* 2014; 60(11): 949–957.
29. Sabatine MS, Giugliano MP, Keech AC et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1713–1722. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>>.
30. Cannon ChP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387–2397. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>>.
31. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: A systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation* 2016; 134(6): 441–450. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912>>.
32. Cífková R, Bruthans J, Adámková V et al. Prevalence základních kardiovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006–2009. *Studie Czech post-MONICA. Cor Vasa* 2011; 53(4–5): 220–229.
33. Sninčák M, Balažovjeh I, Macháčová E et al. Epidemiológia artériovej hypertenzie na Slovensku. *Interná med* 2006; 6(11 Suppl 3): 3–26.
34. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 2016; 388(10056): 2142–2152. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31326-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31326-5)>.
35. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK et al. [SPRINT Research Group]. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2103–2116. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>>. Erratum in *A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control*. [*N Engl J Med*. 2017].
36. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. Guidelines for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *J Am Coll Cardiol* 2017. pii: S0735-1097(17)41519-1. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006>>.
37. Cífková R. Aktuální trendy ve farmakoterapii hypertenze. *Interní Med* 2017; 19(1): 10–15.
38. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342(3):145–153. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200001203420301>>. Erratum in *N Engl J Med* 2000; 342(18): 1376. *N Engl J Med* 2000 Mar; 342(10): 748.
39. Fox KM, Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362(9386):782–788.
40. 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(15):1547–1559. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0801317>>.
41. Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Betablockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): CD 005508. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005508.pub2>>.
42. Espinola-Klein CH, Weisse G, Jagodzinski A et al. β-Blockers in Patients With Intermittent Claudication and Arterial Hypertension. Results From the Nebivolol or Metoprolol in Arterial Occlusive Disease Trial. *Hypertension* 2011; 58(2):148–154. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.169169>>.
43. Pande RL, Hiatt WR, Zhang P et al. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 2010; 15(3): 181–188. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1358863X10361545>>.