

**UNIVERZITA KARLOVA**

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

**LÉČBA ISCHEMICKÉ CHOROBY DOLNÍCH  
KONČETIN**

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: prof. MUDr. Radomír Hrdina CSc.

Hradec Králové 2019

Jan Juhász

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Tato práce nebyla použita k získání jiného či stejného titulu“.

Podpis

### **Poděkování:**

Rád bych poděkoval vedoucímu mé diplomové práce MUDr. Radomírovi Hrdinovi CSc. za všestrannou pomoc, množství cenných a podnětných rad, doporučení, připomínek a zároveň za věnovaný čas a obdivuhodnou ochotu při konzultacích poskytnutých při zpracování této práce. Děkuji také Tereze Brandejské za podporu a pomoc při psaní práce.

## **Abstrakt**

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Student: Jan Juhász

Školitel: prof. MUDr. Radomír Hrdina, CSc.

Název diplomové práce: Léčba ischemické choroby dolních končetin

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) je onemocnění, při kterém na podkladě aterosklerózy dochází ke zužování lumen arterií dolních končetin. Její prevalence neustále stoupá, a to hlavně v rozvinutých zemích. Vyskytuje se formě asymptomatické a symptomatické. Symptomy onemocnění jsou velmi nepříjemné a výrazně snižují kvalitu života. Pozdní fáze mohou ohrozit pacientův život. Proto je rozhodující časně a správně onemocnění diagnostikovat. V terapii je pak možné využít farmakologických i nefarmakologických postupů, v ideálním případě oba postupy vzájemně propojit.

Farmakoterapii lze rozdělit do několika částí:

1. Prevence vzniku aterosklerotických komplikací, která pomocí preventivních opatření a antiagregační léčby snižuje kardiovaskulární riziko.
2. Terapie symptomů s cílem zvýšení kvality života, kdy jsou pacientovi podávány vasoaktivní léčiva cilostazol, naftidrofuryl nebo pentoxifylin.
3. Terapie při kritické ischemii ohrožující DK, při které jsou užívány analoga prostaglandinů alprostadil, iloprost, limaprost a prostacyklin, při současných bakteriálních infekcích také antibiotika.

Farmakoterapie se soustředí i na rizikové faktory aterosklerózy. Mezi hlavní patří nevhodná životospráva, kouření, arteriální hypertenze (AH), diabetes mellitus (DM) a dyslipidemie. Výběr léčiv závisí na rozsahu onemocnění, možných interakcích, pacientovu stanovisku, snášenlivosti a dalších hlediskách. Mezi nefarmakologickými postupy má své nezastupitelné místo pravidelné cvičení a revaskularizační postupy zahrnující endovaskulární léčbu, chirurgickou léčbu a jejich kombinaci.

## **Abstract**

Charles University

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmacology and Toxicology

Student: Jan Juhász

Supervisor: Prof. MUDr. Radomír Hrdina, CSc.

Title of diploma thesis: Treatment of lower extremity peripheral artery disease

The lower extremities ischemia is a disease caused most often by atherosclerosis during which the lumen in lower limb arteries becomes narrow. Its prevalence is increasing, especially in the developed countries. The disease can be asymptomatic and symptomatic. The symptoms are very unpleasant and decrease patient's quality of life. Advanced stages of the disease may be life threatening. Therefore, it is vital to timely and correctly diagnose the illness. During the therapy, it is possible to use pharmacological as well as non-pharmacological procedures, and, preferably, a combination of the two types of treatment. The pharmacotherapy can be divided into several parts. The prevention of atherosclerotic complications makes use of preventive measures and antiplatelet therapy to reduce the cardiovascular risk. The symptoms therapy focuses on improving patients' quality of life by prescribing the vasoactive medications cilostazol, naftidrofuryl or pentoxifylin. The critical limb ischemia therapy uses prostaglandin analogues alprostadil, iloprost, limaprost or prostacyclin and, at the same time, antibiotics during bacterial infection complications. The pharmacotherapy also concentrates on the risk factors of atherosclerosis, which, besides lifestyle changes, primarily include cessation of smoking, therapy of arterial hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia. The choice of medicaments depends on the severity of the illness, possible interactions, patient's attitude, tolerance and other criteria. The non-pharmacological procedures comprise regular exercise and revascularization procedures including endovascular treatment, surgical treatment and their combination.

## Obsah

Seznam zkratk .....	1
1 Úvod a cíl.....	4
2 Teoretická část .....	5
2.1. Ischemická choroba dolních končetin.....	5
2.1.1. Epidemiologické údaje .....	6
2.1.2. Rizikové faktory .....	7
2.1.3. Klinická manifestace onemocnění.....	11
2.1.4. Diagnostika.....	13
2.1.5. Farmakoterapie .....	15
2.1.6. Nefarmakologická léčba .....	50
3 Diskuse.....	51
4 Závěr .....	56
5 Literatura.....	57

## Seznam zkratek

AA – arachidonová kyselina, angl. arachidonic acid

ABI – index kotník-paže, angl. ankle-brachial index

ACEi – inhibitor/y angiotenzin konvertujícího enzymu

ADP – adenosindifosfát

BB – beta-blokátor

cAMP – cyklický adenosinmonofosfát

cGMP – cyklický guanosinmonofosfát

CMP – cévní mozková příhoda

COX – cyklooxygenáza

DK – dolní končetina/y

DM – diabetes mellitus

ENT-1 – ekvilibrační nukleosidový transportér

F– biologická dostupnost

GIT – gastrointestinální trakt

HMG-CoA – 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A

HRT – hormonální substituční terapie

IC – intermitentní klaudikace

ICHDK – ischemická choroba dolních končetin

ICHS – ischemická choroba srdeční

IM – infarkt myokardu

KV – kardiovaskulární

MLCK – lehkoreťezcová myosinkinasa

NSAID – nesteroidní antiflogistika, angl. non-steroidal antiinflammatory drugs

NÚ – nežádoucí účinek/ky

PAF – faktor stimulující destičky, angl. platelet activating factor

PCSK9 – proprotein konvertita subtilisin/kexin typu 9

PDE-3 – fosfodiesterasa-3

PGE<sub>1</sub> – prostaglandin E<sub>1</sub>

PGH<sub>2</sub> – prostaglandin H<sub>2</sub>

PGI<sub>2</sub> – prostaglandin I<sub>2</sub> (prostacyklin)

P-glp – P-glykoprotein

PKA – proteinkinasa A

PKG – proteinkinasa G

PAR-I – proteázou aktivovaný receptor-I

Rho-K – rho-kinasa

SDX –sulodexid

TcPO<sub>2</sub> – transkutánní parciální tlak kyslíku

TRAP – trombinový receptor-aktivující peptid

TXA<sub>2</sub> – tromboxan A<sub>2</sub>

VASP –vasodilator-stimulated phospho-protein



vWF – von Willebrandův faktor

## 1 Úvod a cíl

Kardiovaskulární (KV) onemocnění patří v rozvinutých zemích mezi nejčastější příčinu morbidity a mortality. Vzhledem k životnímu stylu lidí v civilizovaných zemích jejich prevalence neustále stoupá, a proto je potřeba věnovat těmto chorobám pozornost nejenom z hlediska léčby, ale zejména prevence. Tato diplomová práce je zaměřena na ICHDK. Jedná se o onemocnění, při kterém dochází ke kontinuálnímu zmenšování lumen tepen DK. Z celé plejády KV onemocnění ICHDK patří v populaci mezi ty méně známé (např. v porovnání s ischemickou chorobou srdeční) i přesto, že je spojeno s celou řadou jiných onemocnění a komplikací, které v pokročilých stádiích ICHDK nejenže významně snižují kvalitu života, ale mohou bezprostředně ohrozit život pacienta.

Cílem této práce je uceleně seznámit čtenáře s patofyziologií onemocnění a nynějšími postupy v terapii ICHDK. Zaměřil jsem se jak na primární preventivní péči, tak na postupy farmakologické i nefarmakologické spadající do péče sekundární. V práci se primárně soustředím na farmakologickou terapii. Nefarmakologické, chirurgické postupy budou zmíněny jen okrajově, protože se jedná o velmi rozsáhlé téma a nespadá bezprostředně do problematiky farmakoterapie.

## 2 Teoretická část

### 2.1. Ischemická choroba dolních končetin

ICHDK je onemocnění, při kterém dochází ke kontinuálnímu zmenšování lumen tepen DK. Ve většině případů je způsobené aterosklerózou, případně následně nasedajícími destičkovými tromby. Výjimečně může být příčinou zánětlivý proces, embolie, nebo nádorové onemocnění. ICHDK vlivem stoupající kvality života postihuje stále více obyvatel. (Gornik a Beckman 2005, Harris a Dryjski 2017)

Ateroskleróza může postihnout drtivou většinou arterií v lidském těle, často ovlivňuje arterie, které přivádí krev DK. V dnešní době jsou pacienti se zvýšeným rizikem výskytu aterosklerózy pečlivě sledováni. Tyto pacienty spojují nejčastější společné rizikové faktory. K neovlivnitelným rizikovým faktorům patří genetická predispozice, mužské pohlaví a vyšší věk. K ovlivnitelným se řadí AH, dyslipidemie, DM, kouření (tabák, marihuana), konzumace alkoholu, stres, zvýšená konzumace nevhodné stravy a nedostatek pohybu, (Berger a Davies 2017)

Onemocnění může mít průběh asymptomatický a symptomatický. Mezi nejčastější symptom patří intermitentní klaudikace (IC). Jedná se o přechodnou bolest DK objevující se při zvýšené námaze zejména při chůzi. Bolest může být jednostranná nebo postihovat obě končetiny. Objevuje se nejčastěji v lýtku a stehnu méně často může být i v kyčlích, hýždích, nebo chodidlech. V pokročilých stádiích onemocnění se u pacientů objevuje klidová bolest, při kriticky snížené perfuzi hrozí nekróza až gangréna na palcích, nebo chodidlech. (Berger a Davies 2017)

Onemocnění je diagnostikováno sledováním rizikových faktorů a symptomů, dále pomocí měření poměru arteriálních tlaků na horních a dolních končetinách, výsledkem měření je hodnota ABI (ankle-brachial index). Další metodou je duplexní sonografie. (Vlachopoulos et al. 2018, Berger a Davies 2017)

ICHDK je možné léčit invazivně pomocí revaskularizačních metod, pomocí farmakoterapie nebo kombinací obou postupů.

### 2.1.1. Epidemiologické údaje

Celosvětová prevalence ICHDK se pohybuje mezi 3 až 12 %. V roce 2010 žilo s ICHDK 202 milionů lidí na celém světě. V Evropě a Severní Americe se odhaduje celkem 27 milionů pacientů s ICHDK. Z počtu 27 milionů přibližně 413 000 vyžaduje ročně hospitalizaci. Většina jedinců s ICHDK (zhruba 70 %) žije v regionech s nízkým až středním příjmem (hlavně jihovýchodní Asie a západní tichomořské oblasti). (Harris a Dryjski 2017)

**Věk** - Prevalence začíná po 40. roku života postupně narůstat. Jedinci starší 70 let mají zvýšené riziko ICHDK díky věku samotnému. Část starších pacientů trpí symptomy poukazujícími pouze na ICHDK. Většinou se u nich ale objevují symptomy spojené s jinými komorbiditami, jako jsou onemocnění plic, srdce, artrózy a artritidy. (Harris a Dryjski 2017)

Ze studie NHANTES (National Health and Nutrition Examination Survey), která sledovala efekty známých rizikových faktorů v souvislosti s výskytem ICHDK, vyplývá vztah mezi věkem a výskytem ICHDK viz tab. 1. (Eraso et al. 2012)

Tab. 1 Vztah mezi věkem a naměřeným ABI.

Procento s $ABI \leq 0,9$	Věk
0,90%	40-49 let
2,50%	50-59 let
4,70%	60-69 let
14,50%	nad 70 let
23,20%	nad 80 let

Modifikováno dle: Harris a Dryjski (2017)

ABI je poměr arteriálních tlaků na horní a dolní končetině. Obvykle se měří při diagnostice ICHDK, hodnota  $ABI \leq 0,9$  svědčí pro přítomnost onemocnění. Výsledky studie dokazují závislost věku na výskytu ICHDK.

**Pohlaví** – Rozdíl v incidenci KV onemocnění se u mužů a žen liší. Ženy v premenopauzálním období z důvodu protektivního vlivu estrogenů mají nižší riziko

výskytu nemocí aterosklerotického původu. Ve studii, čítající zhruba 200 000 pozorovaných subjektů, měly ženy mnohem lepší výsledky naměřených hodnot ABI nežli muži. Nejpropastnější rozdíl mezi muži a ženami pro počáteční přítomnost ICHDK byl mezi věkem 50-59 let. Po 70. roce byla naopak výrazně vyšší incidence u žen. Na základě výsledků mají i v tomto aterosklerotickém onemocnění značný vliv estrogeny. (Harris a Dryjski 2017)

Jiná studie, čítající necelých 850 000 postmenopauzálních žen, sledovala rozdíly v incidenci ICHDK při užívání hormonální substituční terapie (HRT). Ženy po menopauze používající HRT měly znatelně nižší výskyt ICHDK nežli ženy bez HRT. Podle dat by toto mohl být nový způsob prevence ICHDK u žen. Jiné studie sledovaly rozdíly u opačných pohlaví v klaudikačních vzdálenostech. Studie neprokázaly žádné významné rozdíly mezi oběma pohlavími. (Harris a Dryjski 2017)

**Rasa/etnikum** – Spojitosti mezi různými etniky a rizikem výskytu ICHDK jsou již delší dobu popsány. Studie prováděné převážně v USA zahrnují 5 různých etnických skupin, Afroameričan, hispánský typ, ne-hispánský typ, původní Američan, asijský Američan. (Harris a Dryjski 2017)

Podle studií je podstatně vyšší prevalence ICHDK a obecně aterosklerózy u Afroameričanů a Hispánců, nežli u Asiatů, Ne-hispánců a původních Američanů. Důvod nikdy nebyl kompletně vysvětlen. Avšak jako určité vodítko může posloužit fakt, že u Afroameričanů a Hispánců se častěji vyskytuje DM a hypertenze oproti Ne-hispáncům, kteří častěji trpí hypercholesterolemií. (Criqui a Aboyans, 2015, Harris a Dryjski 2017)

### **2.1.2. Rizikové faktory**

#### **Kouření**

Škodlivost kouření tabáku, či marihuany je již delší dobu popsána. Většina populace si ji ale primárně spojuje s poškozením plicního aparátu, což ale není jediný systém, který

ovlivňuje. Kouření je jedním z hlavních rizikových faktorů ICHDK. Přesné mechanismy, kterými kouření negativně působí na organismus nejsou dosud dokonale popsány. (Harris a Dryjski 2017)

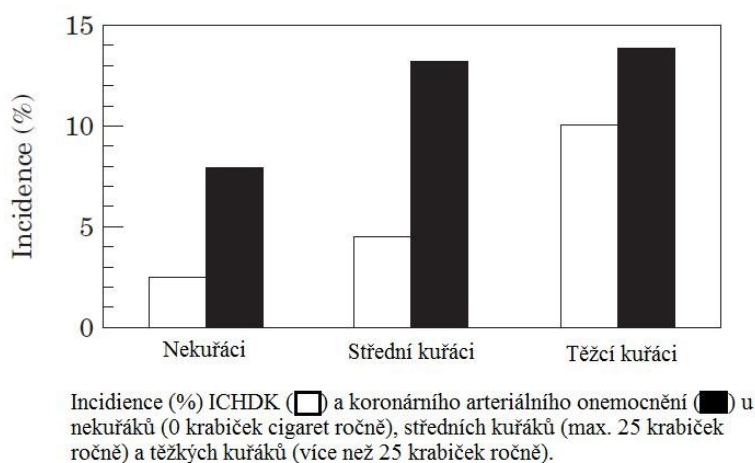
Je známo, že:

1. kouření výrazně ovlivňuje lipidogram (zvyšuje hladiny LDL a snižuje hladiny HDL),
2. vznikající volné radikály a aromatické sloučeniny snižují syntézu oxidu dusného (NO) v endotelu cév, což vede k endoteliální dysfunkci,
3. mění reologii krve a smykové síly na povrchu endotelu,
4. u již dysfunkčního endotelu zvyšuje aktivitu destiček, koncentrace plazmatického fibrinogenu a riziko trombózy.

(Price 1999, Powell 1998)

Tyto pochody vedou ve většině případů k rozvoji aterosklerózy a možnému rozvoji ICHDK. Metanalýza, která čítala 55 studií ze všech kontinentů potvrdila výrazně vyšší riziko vzniku ICHDK u kuřáků oproti nekuřákům. (Harris a Dryjski 2017)

Kouření se navíc podle studie Edinburgh Artery Study prováděné na University of Edinburgh zdá být silnější rizikový faktor pro ICHDK než pro ischemickou chorobu srdeční (ICHS) (viz obr 1). Tato studie srovnávala velmi silné kuřáky, průměrné kuřáky a nekuřáky. (Price 1999)



Obr. 1 Spojitost mezi kouřením a výskytem ICHDK. Převzato od: Price (1999)

## **Arteriální hypertenze**

Mezi periferními arteriálními onemocněními, jako je i ICHDK a AH, je značná souvislost. AH je silným rizikovým faktorem jak pro asymptomatický, tak symptomatický typ onemocnění. Zvýšený systolický tlak má výrazný negativní vliv na ABI. (Hirsch 2001)

Ve Spojených státech amerických je prevalence hypertenze 30 %, avšak podle Rotterdamské studie je prevalence hypertenze u nemocných s ICHDK už na 60 %. Jmenovaná studie také zjistila, že hypertenici s ICHDK mají dvojnásobně vyšší riziko výskytu IC. (Harris a Dryjski 2017)

V kohortové studii čítající 4,2 milionu hypertoniků se systolickým tlakem vyšším o 20 mmHg bylo zjištěno riziko ICHDK o 63% vyšší než u normotoniků. (Harris a Dryjski 2017). Výsledky těchto studií dokazují, že AH je jedním z hlavních rizikových faktorů ICHDK.

## **Diabetes mellitus**

Jednou z makrovaskulárních komplikací diabetu je ICHDK. Pražský (2013) tvrdí, že u diabetiků se kromě klasického aterosklerotického postižení tepen DK v rámci makrovaskulárních komplikací může vyskytnout i tzv. chronická kapilární ischemie. Vlivem ztráty tonu sympatiku drobných cév navozené autonomní neuropatií dochází k redistribuci kožní mikrocirkulace a krev je arteriovenózním zkratem odváděna do venózního řečiště, čímž dochází ke kapilární ischemii.

Framingham Heart Study, která sledovala subjekty po dobu 38 let, ukazuje na vyšší mortalitu a zvýšený počet amputací DK u diabetiků oproti nediabetikům. 9,6 % diabetiků muselo podstoupit kromě farmakoterapie také invazivní revaskularizační léčbu. Oproti tomu procento nediabetiků s revaskularizační léčbou bylo 4x nižší. (Harris a Dryjski 2017)

Prospektivní kohortová studie probíhající déle než 20 let zjistila, že pacienti diabetici s ICHDK byly vystaveni zvýšenému riziku úmrtí v porovnání s pacienty s ICHDK bez DM.

## Dyslipidemie

Nemocní s dyslipidemií mají zvýšené riziko KV onemocnění. Vzhledem k faktu, že v drtivé většině předchází ICHDK ateroskleróza je evidentní, že jedním z rizikových faktorů je dyslipidemie. Zvýšení hladin cholesterolu zvyšuje riziko onemocnění ICHDK. Epidemiologické studie naznačují přibližné 10% zvýšení rizika pro každých 10mg / dl zvýšení celkového cholesterolu v plazmě. Pacienti s ICHDK nemají většinou výrazně zvýšený celkový cholesterol. Mění se ale hladiny HDL (lipoprotein s vysokou hustotou), které se snižují, a naopak se zvyšují hladiny triglyceridů (TAG) a LDL-C (lipoprotein s nízkou hustotou-C). (Hirsh a Gotto 2002)

Úprava hladin krevních lipidů může snížit progresi ICHDK a výskyt IC. V Heart protection study byl sledován efekt hypolipidemika simvastatinu. Simvastatin snížil celkovou mortalitu pacientů o 12 % a KV mortalitu o 17 %. (Harris a Dryjski 2017) V rámci terapie je proto vhodné normalizovat hladiny krevních lipidů a snížit riziko výskytu nebo rozvoje ICHDK.

## Metabolický syndrom

Metabolický syndrom není jednotná nosologická jednotka. Je to soubor diagnostických výsledků a laboratorních nálezů. Metabolický syndrom lze u pacienta potvrdit, pokud je něj diagnostikováno 3 a více těchto kritérií. (Sucharda 2010)

1. Zvětšený obvod pasu
2. Zvýšené hodnoty triglyceridů
3. Snižovaný HDL
4. Arteriální hypertenze
5. Zvýšená glykemie na lačno

(Sucharda 2010)

Prevalence metabolického syndromu se jak v ČR, tak celosvětově neustále zvyšuje. Dle Horákové et al. (2016) byla prevalence k roku 2016 v ČR u mužů vyšší nežli u žen.



Ve studii čítající 388 pacientů s onemocněním periferních arterií, která měla za cíl odhadnout prevalenci metabolického syndromu bylo zjištěno, že metabolický syndrom byl přítomen u 58,8 % nemocných. (Whayne 2010)

Z výsledků vyplývá, že existuje velmi silná asociace mezi metabolickým syndromem a ICHDK. Pacienti s metabolickým syndromem by měli být pravidelně monitorováni na přítomnost ICHDK.

### **Homocysteinemie**

Homocystein je meziprodukt metabolismu přeměny methioninu na cystein. Má se za to, že podporuje proliferaci hladkého svalstva, zvyšuje hladinu inhibitoru plasminogenu a riziko zánětu arteriální stěny. Dlouhodobě vysoké hladiny homocysteinu tedy mohou vést k arteriálním stenózám a k formování trombů. Zvýšené hladiny homocysteinu jsou spojovány se zvýšeným rizikem KV onemocnění. Na rozdíl od ovlivnitelných rizikových faktorů jako je AH, hyperlipidemie, kouření a DM, nebylo prokázáno, že snížení homocysteinu zabraňuje KV příhodám. Průběh ICHDK u pacientů se zvýšenými hladinami homocysteinu je ale rychlejší. (Harris a Dryjski 2017)

### **2.1.3. Klinická manifestace onemocnění**

ICHDK je ve většině případů asymptomatické onemocnění. Symptomatologie závisí především na průsvitu postižené arterie, místu zúžení, případně na přítomnosti vedlejšího oběhu. Ischemie se projeví podle angl. literatury jako takzvaných 5P. (Karetová et al. 2011)

1. Pallor – bledost končetiny spojená s chladem a ztrátou citlivosti, s progresí ischemie je končetina cyanotická,
2. Pulselessness – nepřítomnost pulsací pod místem ischemie,
3. Pain – bolest nereagující na běžná analgetika,
4. Paresthesia – objevuje se v pokročilých stádiích ischemie, dochází k parestézii až anestézii. Jako další stadium se objevuje svalová obrna. vznikající důsledkem nedokrvení motorických nervů,

5. Paralysis – paralyza je pozdní symptom poukazující na kritickou ischemii, signalizující možnou gangrénu a ztrátu končetiny. (Karetová et al. 2011)

Akutní ztráta přívodu krve se tedy projeví bledostí, silnou nárazovou bolestí končetiny, následně dochází ke ztrátě čítí a vnímání končetiny. V pozdních stádiích se objevuje mramorování kůže, trofické změny jako ztráta ochlupení a nehtů na postižené končetině, jsou viditelné nehojící se rány a ulcerace. Neléčená ischemie končí ztrátou končetiny. (Karetová et al. 2011, Slovut 2008)

ICHDK se z chronického hlediska hodnotí fyzikálními vyšetřeními, kde se sleduje přechodná námahová bolest končetin, klaudikační bolest. V ČR se nejčastěji používá klasifikace podle Fontaina. Novější klasifikace je podle Rutherforda (viz obr. 2). (Karetová 2018)

Fontainova klasifikace			Rutherfordova klasifikace			
Stadium	Klinický obraz		Stadium	Kategorie	Klinický obraz	
I	Asymptomatické stadium		↔	0	0	Asymptomatické stadium
II	IIa	Nelimitující klaudikace (> 200 m)	↔	I	1	Mírné klaudikace
	IIb	Limitující klaudikace (< 200 m)		I	2	Středně těžké klaudikace
				I	3	Limitující klaudikace
III	Ischemická klidová bolest		↔	II	4	Ischemická klidová bolest
IV	Ulcerace nebo gangréna		↔	III	5	Malá ztráta tkáně
				III	6	Velká ztráta tkáně

Obr. 2 Klasifikace ICHDK dle Fontaina a Rutherforda.

Převzato od: Karetová (2018)

#### 2.1.4. Diagnostika

ICHDK je často vyskytujícím se onemocněním, proto je nutné ji umět správně a v ideálním případě časně diagnostikovat. ICHDK je velmi často asymptomatická a diagnostika je většinou provedena až po výskytu prvních typických symptomů. Při asymptomatickém onemocnění se provádí cílený screening u rizikových populací, jako jsou diabetici, pacienti s metabolickým syndromem, trpící již manifestní aterosklerózou (ischemická choroba srdeční), kuřáci, aj. (Musil, 2007; Chochola, 2009)

Při podezření na ICHDK se nejprve zhodnotí rodinná anamnéza. Ta je zaměřena na výskyt ICHS, cerebrovaskulárních onemocnění, aneurysmatu aorty a ICHDK. Osobní anamnéza má zahrnovat KV rizikové faktory a přidružená onemocnění. (Karetová 2018)

Poté se provádí diferenciální diagnóza. V tomto případě je nutné vyloučit dnu, diabetickou neuropatii, diskopatii, různá ortopedická onemocnění (artrózy, osteosarkomy...), neurologická onemocnění a cévní neurózy. (Chochola 2009)

Po provedení diferenciální diagnostiky se pokračuje fyzikálním vyšetřením DK. Sleduje se barva DK, ztráta ochlupení a případné defekty. Pohmatem se nadále zjišťuje teplota končetiny. Pokračuje se poslechem tepen DK, při kterém je cílem zachytit šelesty a případné pulsace. Při fyzikálním vyšetření se pak nediodagnostikují DK samotné, ale diagnostikuje se celé cévní řečiště měřením arteriálních tlaků na obou horních končetinách (HK). Rozdíl arteriálních tlaků o více než 10mmHg mezi oběma HK značí podezření na ischemii tepen HK. Palpačně se provádí vyšetření karotických tepen. Sleduje se výskyt aneurysmatu břišní aorty. (Musil 2007, Chochola 2009)

Dále se při podezření na ischemii DK provádí polohový test, při kterém pacient vleže zvedne nohy do úhlu cca 45 stupňů a provádí se plantární a dorzální flexe po dobu 2 minut. Během vyšetření je porovnávána barva obou končetin, mohou se objevit svalové bolesti nebo klaudikační bolest. Po 2 minutách pacient usedne, končetiny položí na zem a je sledován návrat krve do podkožních žil. Po 15 minutách fyziologicky nastává hyperemie a viditelné zčervenání končetin. Pokud končetina, nebo končetiny zůstávají bledé, je pravděpodobné, že pacient trpí rozsáhlejší ischemií. (Karetová et al. 2011)

Po fyzikálním vyšetření se provádí vyšetření laboratorní. Zjišťují se hodnoty:

1. glykemie na lačno,
2. hladin lipidů,
3. krevního obrazu,
4. mikroalbuminurie,
5. koagulačních faktorů,
6. koncentrace fibrinogenu,
7. c-reaktivního senzitivního proteinu (hsCRP) – jedná se o indikátor rizika akutního koronárního syndromu a cerebrovaskulárních onemocnění, který lze použít pouze u pacientů, kteří netrpí chronickými zánětlivými onemocněními např. revmatoidní artritidou

(Karetová et al. 2011)

Dnes nejpoužívanější instrumentální diagnostickou metodou ICHDK je měření ABI. Jedná se o poměr systolických tlaků na kotníku a paži pacienta. Jedná se o nejpoužívanější neinvazivní diagnostickou a skriningovou metodu ke stanovení ICHDK. (Karetová et al., 2016)

Tlaky se správně měří až poté, co se pacient usadí a 10-15 minut je v klidu. Měření se pak provádí pomocí sfygmomanometru a 5-10 mHz sondy. Měří se tlak na obou DK. Při vyhodnocení měření se pak používá vyšší naměřená hodnota. Dle výsledných hodnot ABI jsou pak pacienti rozděleni do 4 kategorií. (Karetová et al. 2016, Musil 2007)

1. ABI je vyšší než 1,4 – naznačuje nestlačitelné tepny neboli mediokalcinózu, při které se do medie muskulárních arterií, nejčastěji na DK ukládá vápník (Gašpar et al., 2011),
2. ABI je mezi 1,00-1,4 – fyziologický stav,
3. ABI je mezi 0,91 – 0,99 – pokud jsou pacientovi naměřeny tyto hodnoty, znamená to, že jeho stav je hraniční a budou potřeba další vyšetření (duplexní ultrasonografie),
4. ABI je nižší než 0,9 – pacient trpí ICHDK. (Karetová et al., 2016)

Další možností diagnostiky je duplexní sonografie. Jedná se o zobrazovací metodu, fungující na principu pulsní vlny. Je to velmi citlivá metoda schopná rozpoznat onemocnění arterií již ve velmi raném stadiu. Většinou je prováděna ve velkých žilách a tepnách HK a DK. (Vlachopoulos et al. 2018) Metoda je schopna rozpoznat závažnost a rozsah cévních abnormalit.

### **2.1.5. Farmakoterapie**

ICHDK je významným projevem systémové aterosklerózy. Od toho se také odvíjí základ její léčby, který čítá razantní úpravu známých rizikových faktorů jako je kouření, dyslipoproteinemie, AH a DM. Medikamentózně jsou ovlivňovány rizikové faktory i u asymptomatických nemocných. S cílem zlepšit celkovou KV prognózu jsou podávány protidestičková léčiva, statiny a inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEi), popř. sartany. K ovlivnění symptomů onemocnění (prodloužení klaudikačního intervalu a úlevy od bolesti) se používají vazoaktivní léčiva, především cilostazol a naftidrofuryl a také stále méně často užívaný pentoxyfilin. Při kritické ischemii DK jsou pak používány rezervní léčiva, mezi které patří prostaglandiny (alprostadil, limaprost, iloprost a prostacyklin I<sub>2</sub>). Při současných bakteriálních infekcích jsou podávána vhodná antibiotika. Z nefarmakologických postupů hraje v ovlivnění klaudikační bolesti rehabilitace a cvičení pod dohledem specialisty. Aby se předešlo případným poraněním a infekcím, doporučuje se pacientům důkladná péče o nohy. (Karetová a Bultas 2015, Gornik a Beckman 2005)

Základem terapie ICHDK jsou tedy 4 hlavní pilíře.

1. Prevence vzniku atherotrombotických komplikací.
2. Terapie symptomů s cílem zvýšení kvality života.
3. Terapie při kritické ischemii ohrožující DK.
4. Prevence rozvoje rizikových faktorů

## **Prevence vzniku aterotrombotických komplikací – protidestičková terapie**

Z výsledků ranzomizovaných studií vyplývá, že pacienti s ICHDK mají významně profitují z protidestičkové terapie. Podle Karetové a Bultase (2015) antitrombotická léčba ICHDK využívá protidestičkovou medikaci. Pouze při některých vymezených stavech, např. při vysokém riziku trombózy po revaskularizaci tepen o malém průsvitu nebo po proběhlé tromboembolizaci, se podávají antikoagulační léčiva.

Mezi protidestičková léčiva nejčastěji používaná v terapii ICHDK patří acetylsalicylová kyselina (ASA) a klopidogrel. Novější antiagregační léčiva prasugrel a tikagrelor zatím nemají pro ICHDK indikaci. K dispozici je také nové protidestičkové léčivo vorapaxar, který dle studie TRA2P-TIMI 50 po 2 letech výrazně snížil procento nutných revaskularizací a akutních ischemií DK. (Tsigoku et al. 2018)

### **Fyziologie hemostázy**

Pro správné pochopení účinku antiagregačních léčiv je potřeba pochopit fyziologickou aktivaci krevních destiček a vznik destičkového trombu.

Hemostáza znamená zástavu krvácení z poškozené cévy, jedná se o reakci mezi cévní stěnou krevními destičkami, a koagulačním systémem krevní plazmy. Různé kroky jsou řazeny po sobě pouze pro lepší pochopení, reakce však probíhají zároveň. (Trojan 2003)

### **Reakce cévní stěny**

Cévní stěna je z hlediska prevence krvácení i tvorby trombů nepostradatelná. Za její správnou funkci jsou zodpovědné buňky endotelu cév, které syntetizují:

1. tkáňový faktor plazminogenu, který navozuje fibrinolýzu,
2. von Willebrandův faktor, který je esenciální pro adhezi i agregaci trombocytů,
3. prostacyklin inhibující agregaci trombocytů a zároveň navozující vazodilataci,
4. trombomodulin, který aktivuje C protein, čímž inhibuje agregaci i hemokoagulaci. (Rokyta 2015)

Pokud dojde k poranění cévy ať už vnějším podnětem, prasknutím aterosklerotického plátu, nebo jiným poškozením, nastane nejprve reflexní vasokonstrikce poškozené cévy, posléze stejně zareagují i okolní cévy. Hlavní látkou podporující konstrikci je tromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) uvolňovaný z destiček. (Trojan 2003, Rokyta 2015)

### **Aktivace trombocytů**

Trombocyty neboli krevní destičky jsou fragmenty megakaryocytů. Jedná se o nejmenší krevní elementy, které udržují integritu cirkulace krve v řečišti. Trombocyty jsou bezjaderné elementy, žijící 9-12 dní. Důležitou složkou trombocytů jsou celkem 3 typy granulí.

1. Denzní granula – obsahují adenosintrifosfát (ATP), adenosindifosfát (ADP), Ca<sup>2+</sup> ionty a serotonin.
  2. Alfa-granula – obsahují von Willebrandův faktor (vWf), růstový faktor, destičkový faktor 4, proakcelerin (faktor 5), trombospondin a fibrinogen, beta-tromboglobulin.
  3. Lyzozomy – obsahují lysosomální enzymy.
- (Trojan 2003, Rokyta 2015)

Trombocyt také obsahuje enzymy fosfolipázu a cyklooxygenázu I (COX-I). COX-I je esenciální v metabolismu kyseliny arachidonové (AA). Jedním z důležitých produktů metabolismu AA je TXA<sub>2</sub>, který působí agregaci destiček a vasokonstrikci. Povrch trombocytu pokrývají receptory pro von Willebrandův faktor (GpIb) a receptor pro fibrinogen (GpIIb-IIIa). (Trojan 2003, Rokyta 2015)

### **Látky ovlivňující agregaci trombocytů:**

#### Aktivátory agregace

1. Trombin – faktor IIa, vzniká přeměnou z protrombinu (faktor II) pomocí protrombinázy. Je schopný přeměnit fibrinogen na aktivní formu fibrin, je také aktivátorem faktorů XI, V a VII, XIII. V koagulační kaskádě působí negativní zpětnou vazbu aktivací antikoagulačního C-proteinu.

2. ADP – při nižších koncentracích působí změnu tvaru trombocytů, při vyšších působí uvolňovací reakci. Působí na P2Y<sub>1</sub> a P2Y<sub>12</sub> receptory. Receptor P2Y<sub>1</sub> otevírá Ca<sup>2+</sup> kanál, který po otevření vyplaví vápník do cytoplazmy trombocytu. Způsobí změnu tvaru a krátkodobou, reverzibilní agregaci trombocytu. Receptor P2Y<sub>12</sub> je z hlediska agregace významnější. Inhibicí adenylátcyklázy stimuluje agregaci trombocytů, podporují degranulaci a vyplavení aktivačních působků.
3. Fibrinogen – hlavní mediátor agregace, jehož dimerické molekuly spojují destičky vazbou na receptory GPIIb/IIIa
4. TXA<sub>2</sub> – metabolit AA, se silnými agregačními a vasokonstrikčními účinky.
5. Adrenalin – aktivátor destiček působící prostřednictvím α<sub>2</sub> adrenergních receptorů.
6. Vasopresin – aktivátor destiček.
7. PAF – platelet activated factor, neboli faktor aktivující destičky, je jedním z neúčinnějších aktivátorů destiček, uvolňovaný při infekčních a zánětlivých onemocněních z neutrofilů, bazofilů a mikrofágů a membrány destiček.

(Trojan 2003, Chaloupková 2018)

### Inhibitory agregace

1. Prostacyklin (prostaglandin I<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) – prostaglandin tvořený v endotelových buňkách, inhibuje agregaci a působí vasodilatačně. (Kawabe et al., 2010)
2. NO – relaxuje buňky hladké cévní svaloviny a tím navozuje vasodilataci

(Trojan 2003)

Fyziologicky reagují trombocyty na poškození cévy vytvořením primárního trombu. Reakci lze rozdělit do fáze adheze a agregace.

### Adheze destiček

Ve fázi adheze dochází ke kontaktu destiček se subendotelovou vrstvou poškozené cévy. Kromě počtu trombocytů závisí reakce především na přítomnosti vWF, fibrinogenu, fibronektinu a Ca<sup>2+</sup> iontů. Reakce začíná kontaktem vWF, který je v poškozeném subendotelu cévy obnažený, s receptory pro vWF (GpIb) na povrchu destiček. (Trojan 2003, Silbernagl et al. 2004)



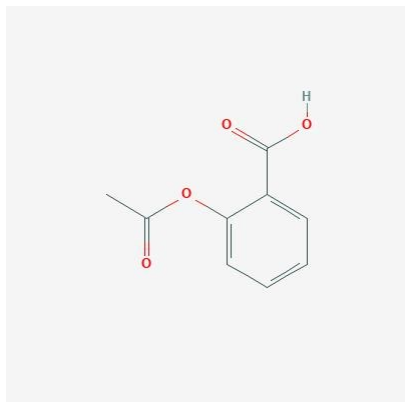
### Agregace destiček

Při agregaci trombocytů dochází k jejich shlukování. Je iniciována obsazením receptorů na membráně trombocytu agonisty. Dojde ke změně konformace, která umožní uvolnění fibrinogenu z alfa-granulí destičky. Ta pomocí dalšího sledu reakcí umožní vytvoření trombu.

Agregaci lze rozdělit na fázi primární reversibilní a na sekundární ireverzibilní. V primární fázi dochází ke shlukování pomocí menšího množství glykoproteinových struktur. To vede k zacelování menších defektů. Destičky v tuto chvíli ještě mají možnost se uvolnit a být odplaveny krví. Poté pomocí intercelulárních signálů kontaktují okolní destičky. Aktivované destičky zahájí sekundární fázi tím, že ze svých denzních granulí vyplaví  $\text{Ca}^{2+}$  ionty, serotonin ATP a ADP. Vyplavený obsah zesiluje signál který, přiláká další destičky, a navíc aktivuje případně zesílí hemokoagulační systém plazmy. V konečné fázi dochází k vytvoření stabilizujících můstků mezi trombocyty. Destičky se úplně rozpadnou a splynou v jeden útvar. V této fázi je nemožné, aby byly rozděleny a odplaveny krví. (Trojan 2003, Rokyta 2015)

## Antiagregancia

### Kyselina acetylsalicylová



Obr. 3 Struktura ASA. Převzato od: Anonymb (2004)

Kyselina acetylsalicylová (aspirin, ASA) je léčivo, které je užíváno již od roku 1900, odvozené od kyseliny salicylové acetylací hydroxylové skupiny v poloze 2 (viz obr. 3). Mezi množstvím možných užití se ASA užívá v sekundární prevenci KV příhod u pacientů s aterosklerotickým postižením koronárních i periferních tepen. Hartinger (2017) tvrdí, že ASA snižuje výskyt úmrtí a závažných ischemických cévních příhod o 22 %. Přestože existují novější látky, ASA v dávce 75-100 mg stále zůstává léčivem volby protideštičkové terapie nejen ICHDK. (Indráková a Kalinová 2009)

Zánětlivé reakce, alergie, trombózy aj. jsou regulovány eikosanoidy, oxidovanými nenasycenými mastnými kyselinami vycházejícími z metabolismu AA. Právě syntéza eikosanoidů je cílem působení mnoha léčiv, včetně ASA. V tomto případě se jedná o TXA<sub>2</sub>, který je účinným induktorem agregace trombocytů a způsobuje vasokonstrikci. (Brunton et al. 2011)

ASA působí v jednorázové dávce 75-81 mg acetylací serinového konce COX-I. COX-I je katalyzátorem transformace AA uvolňující se z endotelu poškozené cévy na prostanglandin H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>). Následně je PGH<sub>2</sub> přetvářen pomocí tromboxan-syntázy na TXA<sub>2</sub>. Dalším prostanoidem, jehož syntéza je inhibována je PGI<sub>2</sub>, který působí

vasodilatačně a má inhibiční vliv na agregaci. Vzhledem k tomu, že trombocyty jsou bezjaderné a nesyntetizují si nové proteiny, trvá účinek ASA až 9-12 dní, tedy celou dobu života destiček. PGI<sub>2</sub> se tvoří v endotelových buňkách, které jsou schopné rychlé obnovy COX-I a syntézu prostanoidů si obnoví. (Rang a Dale 2014, Karetová a Bultas 2005)

Úplná inaktivace trombocytů je dosažena dávkami 50-325 mg/den. (Rang a Dale 2014) Zvyšování dávek v tomto případě nemá smysl, pokud nepožadujeme jiný než antiagregační účinek.

ASA stejně jako jiná protizánětlivá léčiva inhibuje i COX-II, která je ale v porovnání s COX-I je inhibována až 170x méně. Vysokodávkové režimy ASA mohou působit antiagregačně nezávisle na inhibici COX-I díky zlepšení endotelové funkce, zesílením fibrinolytické aktivity, inhibicí tvorby protrombinu a protizánětlivým působením. (Hartinger 2017)

ASA je možné pacientovi podat ve formě roztoku s velmi rychlým vstřebáním z gastrointestinálního traktu (GIT), nebo s pomalejším vstřebáním z tablet. Při orálním podání ASA je absorbováno 80-100 % z GIT. Skutečná biodostupnost (F) je ovšem nižší kvůli částečné hydrolyze na salicylát při prvním průchodu léčiva játry. Potrava nemá zásadní vliv na F, pouze prodlužuje absorpci léčiva. Je zde několik málo důkazů o tom, že F ASA podávané v různých formách s prodlouženým uvolňováním může být významně snížena. (Levy 1978)

ASA proniká do placenty a do mateřského mléka. Po průchodu do placenty přechází do těla plodu, ze kterého se pomalu eliminuje. (Levy 1978) Je proto důležité během terapie ASA monitorovat možný výskyt těhotenství a případně terapii přerušit.

ASA je z organismu primárně eliminována ledvinami ve formě metabolitů, které vznikají konjugací s glycinem nebo glukuronovou kyselinou. Mezi hlavní metabolity patří kyselina salicylurová, salicylfenolglukuronid, salicylacetylglukuronid, kyselina gentisová a gentisurová. Renální clearance výrazně stoupá se zvyšujícím se pH moči. Při terapii ASA je tedy třeba s opatrností užívat zásadité léky, např. antacida, která mohou výrazně snížit hladiny ASA. (AISLP<sub>a</sub> 2019)

Pro dosažení pouze antiagregačního efektu by pacienti měli užívat ASA jednou denně. Lék se užívá po jídle a zapíjí se plnou sklenicí vody. (AISLP<sub>a</sub> 2019)

ASA kromě toho, že inhibuje COX-I v krevních destičkách, inhibuje COX-I v žaludeční sliznici, a snižuje tak syntézu prostaglandinů. Následkem toho dochází ke zvýšení rizika krvácení a výskytu žaludečních vředů. (Cryer et al. 1999)

Při kombinaci více léků iritujících GIT, ve vyšším věku, nebo při bolestech žaludku se pacientům k terapii preventivně přidává i inhibitor protonové pumpy (PPI). Pokud je ASA použita v duální antiagregační terapii s klopidogrelem je potřeba volit PPI s nejmenším interakčním potenciálem, např. pantoprazol. Další možnou příčinou poškození GIT sliznic jsou mikrovaskulární defekty způsobené kyslíkovými radikály, které vznikají z metabolismu ASA. V tomto případě existují důkazy o přínosu kombinace ASA s askorbovou kyselinou. Endoskopická vyšetření potvrdila menší ztrátu krve po podání kombinací léčby. Při podávání ASA s kyselinou askorbovou bylo prokázáno, že tolerovatelnost je srovnatelná s placebem a paracetamolem. Bohužel je tato kombinace výhodná pouze při krátkodobém podávání vyšších, analgetických a antipyretických dávek ASA. (Patel et al. 2011) Kromě NÚ postihující trávicí trakt, může ASA negativně ovlivnit i jiné orgánové systémy (viz tab. 2).

Tab. 2 – NÚ ASA rozděleny podle systémů, které postihují.

System	Nežádoucí účinek
GIT	Bolest v epigastriu, krvácení do žaludku, nausea, zvracení
Sluchové ústrojí	Tinnitus, ztráta sluchu
Zrakové ústrojí	Dvojité vidění subkonjunktivální hemoragie
Ledviny	Akutní renální selhání
CNS	Zmatenost, delirium, stupor, kóma, Reyův syndrom
Krev	Krvácení většího či menšího rozsahu

Modifikováno dle: AISLP<sub>a</sub> (2019)

ASA je kontraindikována u nemocných s diagnostikovaným peptickým vředem a u dětí do 15 let z důvodu možného výskytu Reyova syndromu. Nepodává se těhotným po celou dobu těhotenství, kojícím a osobám s prokázaným ASA indukovaným astmatem. ASA dále nesmějí používat pacienti s poruchami hemostázy. Je také potřeba dbát

zvýšené pozornosti u osob léčených antikoagulancii, případně trombolitiky. (van Heijst a van Dijk<sub>b</sub> 1990)

Zvýšené opatrnosti při užívání ASA a pravidelný monitoring je nutný u pacientů, kteří v minulosti prodělali vředové onemocnění žaludku, nebo krvácení do GIT, dále u astmatiků (bez prokázaného aspirinového astmatu) a u osob s diagnostikovanou renální, nebo jaterní insuficiencí. (Anonym<sub>b</sub> 2008)

Fakt, že ASA má relativně široké spektrum působení, z ní také činí látku s vyšším interakčním potenciálem. Velmi častou z interakcí je kombinace nízkodávkového nebo vysokodávkového režimu ASA s nesteroidními antiflogistiky (NSAID). Při dlouhodobém užívání této kombinace se významně zvyšuje riziko krvácení do GIT. Tento efekt nejvíce potencují indometacin a fenylbutazon. (Brunton et al. 2011, van Heijst a van Dijk<sub>a</sub> 1990)

ASA zvyšuje účinek antikoagulačních léčiv (např. warfarin). Dále se nedoporučuje kombinovat ASA s některými antipsychotiky, jejichž účinek ASA potencuje (fenothiaziny a chlorpromazin). (van Heijst a van Dijk<sub>a</sub> 1990)

Vzhledem k vyšší kyselosti léčiva a vysokou vazností na proteiny krevní plazmy může ASA vytěsnit jiná léčiva z jejich vazeb na plazmatické bílkoviny a zvýšit koncentrace jejich volné frakce. Ve spojení s ICHDK je nutné zmínit léčiva snižující hladinu krevního cukru. Po jejich vytěsnění a zvýšení jejich koncentrace v plazmě může dojít k hypoglykémii, která může končit až fatálně. Dále je v literatuře často zmiňován methotrexát s velmi úzkým terapeutickým indexem, který po vytěsnění z vazby na proteiny může navodit velmi závažnou a život ohrožující toxicitu projevující se ulceracemi v ústech, GIT dyskomfortem, nespavostí, zmateností, v některých případech i kómatem. (Stewart et al. 1991, van Heijst a van Dijk<sub>a</sub> 1990, Gaies a Jebabli 2012)

Kromě interakcí se syntetickými léčivy zde najdeme i interakce s přírodními léčivy. Používanou přírodní látkou se sklonek k interakcím a navíc také užívanou jako antiagregans v terapii ICHDK je extrakt z Ginkgo biloba. (Davis 2012)

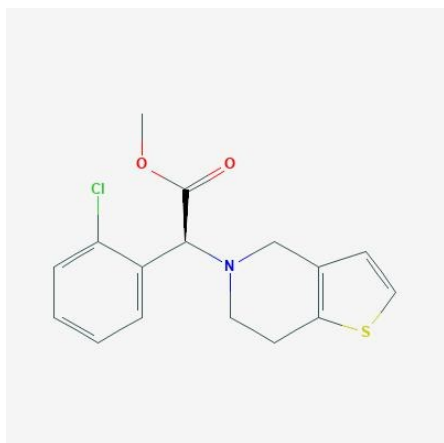
Společně antiagregačními látkami může navodit zvýšenou krvácivost. Jako příklad lze uvést případovou studii popisující sedmdesátiletého muže po koronárním bypassu užívajícího preventivně antiagregační dávky 75 mg ASA denně. Muž se začal samoléčit

extraktem z Ginkgo biloba v dávce 40 mg 2x denně. Po týdnu užívání této kombinace se u muže objevilo krvácení do přední oční komory. (Davis 2012)

Kromě potenciačního efektu může ASA působit snížení efektu jiných léčiv. Nejsilnější antagonizující účinek ASA působí na sulfipyrazon a probenecid, jejichž efekt je schopna úplně zrušit. Dále blokuje mineralokortikoidní aktivitu spironolaktonu. (van Heijst a van Dijk<sub>a</sub> 1990)

ASA je antiagregačním léčivem první volby nejen v terapii ICHDK. Léčivo je dnes velmi dobře prozkoumané a v antiagregační terapii má natolik silné postavení, že ho pravděpodobně jiné léčivo v následujících několika letech nenahradí.

### Klopidogrel



Obr. 4 Struktura klopidogrelu. Převzato od: Anonyma (2005)

Dalším protidestičkovým léčivem užívaným v terapii ICHDK je klopidogrel. Základní skelet klopidogrelu tvoří thienopyridin (viz. obr. 4). Klopidogrel je inhibitor purinových receptorů P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> na destičkách. Je to jediná látka, která má dle studie CAPRIE vyšší účinnost v sekundární prevenci, mimo jiné i ICHDK, nežli ASA. Této studii se zúčastnilo 19 185 pacientů, kteří měli v anamnéze infarkt myokardu (IM), ischemickou cévní mozkovou příhodu nebo symptomatickou ICHDK. Pacienti náhodně užívali 75

mg klopidogrelu 1x denně, nebo 325 mg ASA 1x denně. Výsledkem studie po mediánové době 1,91 roku bylo u pacientů užívajících klopidogrel snížení relativního rizika IM, CMP a úmrtí z vaskulárních příčin o 23,8 %. Dle této studie měl klopidogrel vyšší účinnost nežli samotné podávání ASA. (Tsigoku et al. 2018, Hradec 2009)

Další studie, která sledovala účinky klopidogrelu byla studie CHARISMA. Ta se zaměřila na duální terapii klopidogrelu 75 mg s ASA 75-162 mg a srovnávala ji s monoterapií ASA. Ve studii bylo více než 15 tisíc pacientů se stabilním aterosklerotickým onemocněním. Zhruba pětina pacientů byla diagnostikována s manifestní nebo asymptomatickou ICHDK. Po třech letech sledování studie potvrdila, že duální terapie klopidogrelu s ASA snížila riziko ischemických KV příhod více nežli monoterapie ASA. (Tsigoku et al. 2018, Hradec 2009)

Ačkoli je duální protidestičková terapie dle studií účinnější, je také méně bezpečná z důvodu zvýšeného rizika krvácení. Je proto nutné zvážit, pro které pacienti bude tato kombinace přínosná.

Do stejné skupiny jako klopidogrel patří také další thienopyridin tiklopidin. Ten ovšem nemá v ICHDK indikaci. Důvodem jsou NÚ, ze kterých byla nejzávažnější neutropenie projevující se u zhruba 2 % populace. Kvůli vážným NÚ je proto tiklopidin v terapii nahrazen bezpečnějším klopidogrelem. (Hradec, 2009)

Klopidogrel se po podání mění na aktivní metabolit, ten se následně váže ireverzibilně na receptor P2Y<sub>12</sub>. Zabraňuje tak vazbě ADP na receptory trombocytů, což znemožňuje aktivaci komplexu glykoproteinu GPIIb/IIIa zprostředkovanou právě ADP. Ireverzibilní aktivace znamená dlouhodobý antiagregační účinek, a tedy obrovskou výhodu oproti purinovým analogům (kangrelor, tikagrelor), které se váží reverzibilně. (Bultas a Karetová 2012)

Dle Bultase a Karetové (2012) až třetina pacientů, na léčbu klopidogrelem nereaguje adekvátně. Tento fakt lze vysvětlit nutností přeměny klopidogrelu na aktivní metabolit. K přeměně nedojde kvůli dvěma hlavním faktorům.

První působí již na úrovni absorpce. Jedná se o efuxní transportér P-glykoprotein (P-gp), který brání průchodu klopidogrelu přes buněčné membrány. Velkou roli hraje

farmakogenetická výbava jedince, kdy zvýšená aktivita P-glp snižuje účinek klopidogrelu a naopak snížená aktivita účinek zvyšuje. (Bultas a Karetová 2012)

Druhý působí na úrovni metabolismu. Klopidogrel je standardně z cca 85 % metabolizován esterázami, zbytek je přeměněn na aktivní metabolit. Bohužel v tomto případě sehrává velkou roli genetický polymorfismus metabolizujících enzymů, případně ovlivnění izoenzymů jinými látkami, nejčastěji jinými léčivy. Klopidogrel je převážně metabolizován izoenzymy CYP 2C19, CYP1A2 a CYP2B6. Nejvýznamnější je z hlediska interakcí izoenzym CP2C19. Při řešení interakcí klopidogrelu je nutné brát v potaz léčiva ovlivněné právě tímto izoenzymem. Léčiva můžeme rozdělit na substráty, inhibitory a induktory tohoto enzymu. (Tantry et al. 2018, Bultas a Karetová 2012)

Výše zmíněný termín genetický polymorfismus, má výrazný vliv na metabolismus léčiv. Každý jedinec má svou unikátní skladbu genů, která může vést k odlišné rychlosti metabolismu léčiv přes cytochromový komplex. Při stejné dávce klopidogrelu podané jedinci, který má geneticky podmíněný zrychlený metabolismus, a jedinci s pomalejším metabolismem bude výsledný efekt diametrálně odlišný. U prvního jedince se projeví nedostatečný terapeutický efekt. Naproti tomu u pomalého metabolizátora se pravděpodobně vyprofilují časté NÚ a objeví se i zvýšené krvácení manifestované např. epistaxí. Kvůli tomuto faktu je důležité nejen při začátku terapie klopidogrelu (i jiných léčiv metabolizovaných prostřednictvím cytochromu P450) sledovat účinnost léčiva, nebo zvýšený počet NÚ. Je-li to nezbytně nutné, lze provést diagnostiku DNA mutací a polymorfismů. (Kučera 2002)

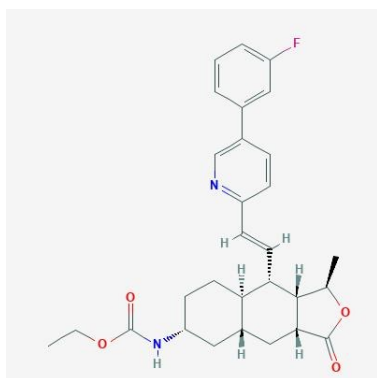
U některých pacientů se může projevit závažná forma trombotické mikroangiopatie tzv. trombotická trombocytopenická purpura. Objevuje se v prvních dvou týdnech terapie. Je charakterizována pěti hlavními příznaky: trombocytopenií, mikroangiopatickou hemolytickou anemií, neurologickými příznaky, horečkou a renálním selháním. Řeší se podáním mražené pacientovy plazmy a plazmaferézou. (Geierová 2017, Zakarija et al. 2004)

Již ze samotného účinku klopidogrelu je zřejmé, že může způsobovat vyšší krvácivost. Je proto vhodné zhodnotit, u kterých pacientů by mohl být kontraindikován a zvážit riziko/přínos u pacientů trpících patologickým krvácením z různých důvodů (peptický vřed, intrakraniální krvácení, hemoroidy...). Klopidogrel lze užívat společně



s warfarinem a jinými antikoagulancii jen s velkou opatrností a pod neustálým monitoringem pacienta. AISLPb

### Vorapaxar



Obr. 5 vorapaxaru. Převzato: od Anonymb (2006)

Vorapaxar je tricyklický derivát piperidinového alkaloidu himbacinu (viz obr. 5). Jedná se o nový reverzibilní proteázou-aktivovaný receptor-1 (PAR-1) antagonist primárního receptoru pro trombin na lidských trombocytech. Tento receptor se také nachází v endotelu cév a v hladké cévní svalovině. Vorapaxar je také reverzibilním antagonistou trombinu. V závislosti na dávce inhibuje trombinový receptor-aktivující peptid (TRAP) a tím působí antiagregačně. Léčivo nemá vliv na koagulační kaskádu. (Bultas a Karetová 2012, Abdulsattar et al. 2011)

Ve studii TRA 2P—TIMI 50 vykazoval u cca 30 000 pacientů významné snížení KV onemocnění včetně ICHDK. (Bonaca et al., 2013)

Perorálně podávaný vorapaxar se rychle a téměř ze 100 % vstřebává.  $C_{max}$  v plazmě je dosaženo za 1-2 hodiny po orální aplikaci. Klinicky nevýznamně zpožděná absorpce byla pozorována při podávání současně s jídlem. Současné podání s antacidy způsobilo klinicky nevýznamné snížení koncentrace vorapaxaru, proto může být podáván bez ohledu na stravu nebo použití antacid. Vorapaxar je metabolizován CYP 3A4 a je z velké části vylučován stolicí, asi jen 5 % odchází z těla močí. (Abdulsattar et al. 2011)

Vorapaxar má velmi dlouhý eliminační poločas ( $t_{1/2} = 150-310$  hodin). Blokáda receptoru může tedy trvat několik týdnů a kvůli této skutečnosti se v současnosti vyvíjí antidotum vorapaxaru. Dlouhý  $t_{1/2}$  na druhou stranu umožňuje podávání 1x denně. Obvykle se užívá v kombinaci s klopidogrelem nebo s ASA, je ovšem nutností monitorovat, zda se u pacientů nevyskytuje zvýšená krvácivost. (Bultas a Karetová 2012)

Dávkování bylo klinickými studii rozděleno podle závažnosti pacientova stavu na dvě dávkovací schémata. U pacientů s vysokým rizikem a pacientů s plánovanou perkutánní koronární intervencí se podává nárazová dávka 40 mg a následná denní dávka 2,5 mg. Dávkování 2,5 mg 1x denně bez nutnosti užití nasycovací dávky je indikováno při sekundární prevenci ischemických příhod, tedy i při ICHDK. (Abdulsattar et al. 2011, Bultas a Karetová 2012)

Celkově byl vorapaxar v klinických studiích dobře tolerován. Pozorované NÚ se projevovaly se bolestí hlavy, infekcemi horních cest dýchacích a únavou. Žádný NÚ nebyl závislý na dávce. Při léčbě vorapaxarem nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly ve výskytu krvácení ve srovnání s placebem. Ve studii Becker TRA-PCI nebylo pozorováno žádné zvýšení závažného a menšího krvácení při úvodní nasycovací a následných udržovacích dávkách. (Abdulsattar et al. 2011)

Dle Fortmanna et al. (2016) ale existuje malé riziko reverzibilní diplopie, která se ve studiích TRACER a TRA2P vyskytla u 34 osob léčených vorapaxarem a u 10 osob léčených placebem. Kromě zmíněné diplopie se také objevuje asociace s amyotrofickou laterální sklerózou (ALS), která se začala objevovat po léčbě vorapaxarem. Ačkoliv výsledky po třetí fázi klinického zkoušení sice potvrdily velmi malou incidenci (1 případ z 10 000), je potřeba s tímto NÚ počítat. (Serebruany et al. 2017) Je možné, že právě díky spojení vorapaxaru s ALS bude léčivo, dnes velmi dobře informovanými pacienty, odmítáno.

Z interakcí s jinými léčivy je významné současné podání ketokonazolu. Při testování byl podáván ketokonazol po dobu 3 týdnů. Současné podávání zvýšilo expozici vorapaxaru dvakrát. Naopak silné enzymové induktory (např. rifampicin) mohou podstatně snížit plazmatické koncentrace vorapaxaru. Současné podávání léků vorapaxaru a rifampicinu

po dobu 3 týdnů snížilo koncentrace vorapaxaru o 50 %. Při terapii vorapaxarem je nutné důsledně sledovat, zdali pacient neužívá léčiva interagující na úrovni CYP 3A4. V případě terapie ICHDK se jedná primárně o cilostazol, který je také metabolizován tímto isoenzymem. Při současném podávání obou léčiv musí být pacient pravidelně monitorován. (Abdulsattar et al. 2011)

Vorapaxar je nové léčivo, které se pravděpodobně kompletně vyprofiluje během následujících let. Nyní lze dle studií soudit, že nejvíce budou z terapie vorapaxarem profitovat pacienti se stabilní aterosklerózou, po IM, nebo pacienti s ICHDK. Vorapaxar nebyl zatím studován u pacientů užívajících prasugrel nebo tikagrelor, současné podání se tedy nedoporučuje. Jako u každého protidestičkového léčiva by mělo být před zahájením terapie posouzeno riziko vyššího krvácení u osob s nižší tělesnou hmotností a u pacientů vyššího věku. (Magnani et al. 2015)

### **Kombinace antiagregační a antikoagulační terapie**

Stále je diskutována možnost podání v terapii ICHDK antiagregačního a antikoagulačního léčiva současně. Poslední data srovnávala možné užití kombinace přímého inhibitoru faktoru Xa rivaroxabanu (2,5 mg p.o. dvakrát denně) a ASA (100 mg p.o. jednou denně). Kombinace léčiv významně snížila riziko závažných komplikací ohrožujících DK v porovnání s podáním samotné ASA. Naproti tomu se také podstatně zvýšilo riziko krvácení. (Berger a Davies 2017)

### **Sulodexid**

Sulodexid (SDX) je relativně nové léčivo, které strukturně patří mezi glukosaminoglykany (stejně jako např. heparin). Na rozdíl od heparinu je ale SDX tvořený dvěma hlavními frakcemi. Z 80 % je tvořen iduronylglykosaminoglykanem a z 20 % dermatan sulfátem nebo chondroitin sulfátem B. (Coccheri a Mannello 2013)

SDX působí několika mechanismy. Inhibuje faktor Xa a faktor II, výsledkem této inhibice je snížené riziko vzniku trombů nebo jejich případné narůstání. Stimulací

tkáňového aktivátoru plasminogenu a inhibicí tkáňového inhibitoru aktivátoru plasminogenu je zrychlena spontánní fibrinolýza, a to dle studií zejména u diabetiků. (AISLP<sub>e</sub> 2019)

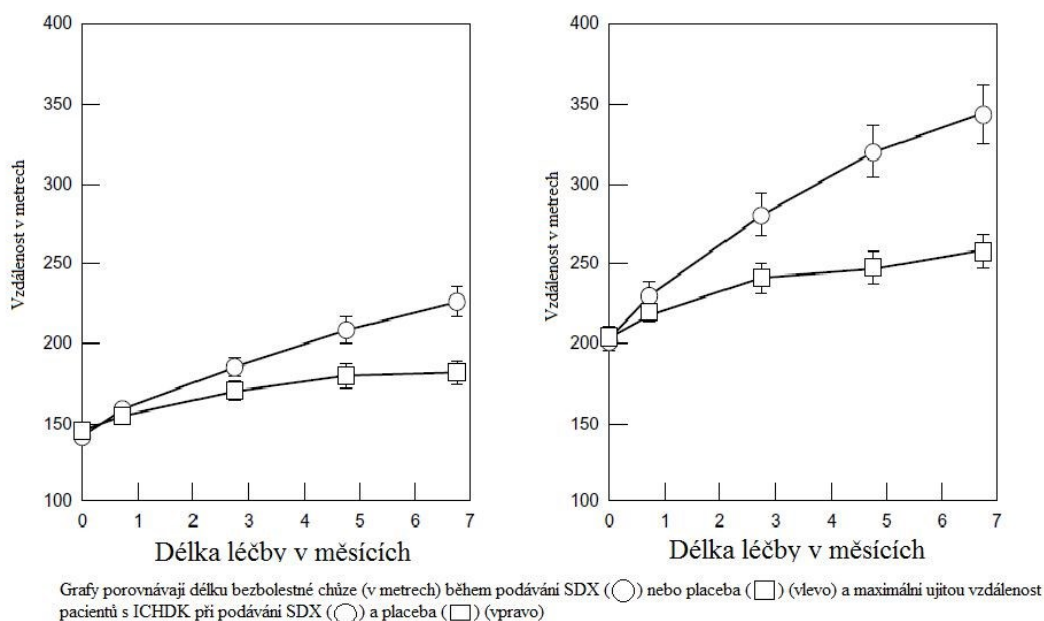
SDX uvolňuje lipoproteinovou lipasu. Dle studie na králících krmených cholesterolem byl SDX schopen snižovat hladiny cholesterolu v krvi a zvýšit katabolismus lipoproteinů v játrech. Na králících se tak prokázalo antiaterogenní působení léčiva. (Coccheri a Mannello 2013)

SDX byl porovnáván s heparinem z hlediska prodloužení doby krvácení. Byly podány stejně aktivní trombotické dávky obou léčiv (8 mg/kg SDX p. o. a 10 mg/kg heparinu i.v.). Doba krvácení byla u heparinu prodloužena o 100 %, u SDX pouze o 25 %. Tento výsledek by ze SDX dělal velmi zajímavé léčivo s komplexní antisklerotickou a antitrombotickou aktivitou. (Coccheri a Mannello 2013)

Dále bylo v několika případech prokázáno, že SDX je schopen obnovit, nebo udržet integritu glykolalix chránících struktur v endotelu cév, které jsou také převážně tvořené glykosaminoglykany. Tím zvyšuje odolnost endotelu vůči poškození. Také byl pozorován hemoreologický účinek, kdy SDX ve studii snižoval viskozitu krve. (Coccheri a Mannello 2013)

Použití SDX v terapii ICHDK v klinických studiích poukázalo na pozitivní efekt léčiva na krevní reologii. Výsledky jiných studií vedou k možnosti použití SDX v terapii klaudikační bolesti. (Coccheri a Mannello 2013)

Byl také sledován efekt SDX na délku bezbolestné chůze a maximální ujitou vzdálenost u pacientů s ICHDK v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studii (viz obr 6). (Coccheri a Mannello 2013)



Obr. 6 Výsledky porovnávání účinku SDX na klaudikační bolesti s placebem. Upraveno dle: Coccheri a Mannello (2013)

SDX je poměrně bezpečné léčivo. Jsou známé interakce s warfarinem, heparinem, nízkomolekulárními hepariny a s léčivy ovlivňujícími agregaci trombocytů (ASA, NSAID). (AISLP<sub>e</sub> 2019) Studie od Lasierra-Cirujeda et al. (2010) naproti tomu tvrdí, že nebyly pozorovány žádné interakce mezi SDX a dlouhodobě užívanými antiagregancii při terapii ICHDK.

Z NÚ popsaných po perorálním podání se může vyskytnout nevolnost, zvracení a bolest v epigastriu. Při parenterálním podání se pak jedná spíše o reakce lokální přecitlivělosti, jako je bolest v místě vpichu. (AISLP<sub>e</sub> 2019)

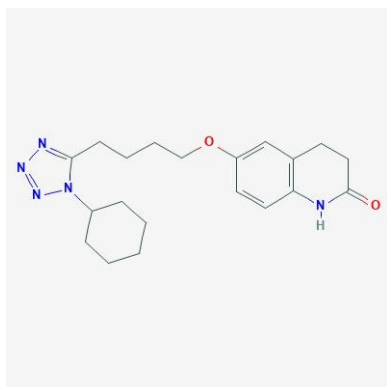
Velkou výhodou SDX je možnost orálního podávání léčiva.  $C_{max}$  je po orálním podání dosaženo po 2 hodinách. Metabolismus probíhá v játrech a je založen na N-desulfataci. Léčivo je pak z organismu eliminováno ledvinami. (Coccheri a Mannello 2013)

Celkový farmakologický profil a možné spektrum využití SDX působí na první pohled až neuvěřitelně. Jelikož se jedná o novější látku, je nutné brát výsledky studií, které zatím nebyly tolik početné, s jistou rezervou. SDX je i tak velmi slibným léčivem, které momentálně není v terapii ICHDK rozšířeně využíváno.

## Terapie symptomů s cílem zvýšení kvality života

Nejčastějším symptomem ICHDK je přechodná klaudikační bolest. Tento problém lze řešit pomocí farmakoterapie. V tomto případě volíme terapii s cílem navodit pacientovi vazodilataci arterií DK, zvýšit tok krve do DK, ulevit od bolesti a umožnit pacientovi delší bezbolestnou chůzi. K dispozici je relativně nízký počet léčiv. Patří mezi ně cilostazol, naftidrofuryl a pentoxifylin při mírnějších stupních klaudikačních bolestí. Dále pak prostanoidy indikované v těžších stádiích klaudikačních bolestí. (Karetová a Bultas 2015)

### Cilostazol



Obr. 7 Struktura cilostazolu. Převzato od: Anonyma (2019)

Cilostazol je 2-oxochinolonový derivát (viz obr. 7), který se řadí do skupiny vazodilatačních léčiv. Má i mírnou antitrombotickou a antimitogenní aktivitu, také má příznivý vliv na myokard. Jeho hlavní indikací je terapie klaudikačních bolestí a prodloužení bezbolestných intervalů během chůze. Léčivo lze také použít v sekundární prevenci nekardioembolické ischemické cévní příhody, nebo tranzitorní ischemické ataky, dále při prevenci trombózy a restenózy po umístění koronárních stentů. (Anonymb 2019)

Cilostazol v terapii ICHDK výrazně snižuje mortalitu a zvyšuje kvalitu života. V roce 2013 se zúčastnilo 1317 pacientů testování FRENA. Pacienti trpěli přechodnými

klaudikačními bolestmi v různých stadiích dle Fontaina. Celkem 191 z pacientů užívalo cilostazol. Pacienti byli sledováni po dobu 18 měsíců. Po ukončení sledování pacienti ve stadiu IIa měli výrazně nižší mortalitu. Pacienti ve stadiu IIb užívající cilostazol nebyli nuceni podstoupit ani jednu amputaci DK na rozdíl od 16 pacientů, kteří cilostazol neužívali. Pacienti, kteří užívali cilostazol, měli nižší clearance kreatininu, nižší hodnoty celkového cholesterolu a triglyceridů než pacienti, kteří léčivo neužívali. (Perez et al. 2014)

Cilostazol je primárně indikován ve II. stadiu dle Fontainovy klasifikace. V ČR se jedná o relativně nový přípravek, registrovaný v roce 2014. (Karetová a Bultas 2015)

Přesný mechanismus, kterým cilostazol působí u pacientů s ICHDK, nebyl nikdy zcela objasněn. Je známo, že cílem jeho působení je fosfodiesterasa-3 (PDE-3), kterou inhibuje. (O'Donnell et al. 2009)

Inhibice probíhá vysoce selektivně a reverzibilně. PDE-3 patří do skupiny celkem jedenácti cyklických nukleotidových fosfodiesteráz. Ty jsou v lidském organismu distribuovány ve většině tkání. Hrají rozhodující roli v intercelulární signalizaci. Působí jako katalyzátory hydrolýzy cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) a cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP), a snižují tak intracelulární koncentraci. (Lugnier, 2006)

### Fosfodiesterasa-3

PDE-3 existuje ve dvou různých izoformách PDE-3A a PDE-3B. Cilostazol inhibuje aktivitu izoformy PDE-3A, která je lokalizována především v hladké cévní svalovině, trombocytech a endotelu cév. Dále se nachází v myokardu a reprodukčních tkáních. PDE-3A katalyzuje hydrolýzu cAMP a cGMP (cAMP mnohonásobně více než cGMP). Inhibice cGMP se uplatňuje primárně v hladké cévní svalovině s významným efektem NO. V těchto tkáních účinek cGMP potencuje efekt cAMP. (Karetová a Bultas 2014)

Cilostazol inhibicí PDE-3 v hladkém cévním svalstvu zvýší intracelulární hladiny cAMP a cGMP. Zvýšená koncentrace cAMP aktivuje proteinkinasu A (PKA). PKA fosforyluje lehkotěžcovou myosinkinasu (MLCK), která vede k její inaktivaci. Neaktivní MLCK pak není schopná zprostředkovat interakci aktinu s myosinem a způsobit vasokonstrikci.

PKA také inhibuje vyplavení  $\text{Ca}^{2+}$  iontů ze sarkoplazmatického retikula svalové buňky.  $\text{Ca}^{2+}$  ionty se mimo jiné podílejí na aktivaci MLCK. PKA dále umožňuje vstup draselných iontů do buňky a způsobuje její hyperpolarizaci. (Mladěnka 2018)

V hladké svalovině cévní stěny hraje významnou roli NO. Ten zvyšuje intracelulární hladinu cGMP. NO tedy stejně jako cilostazol dokáže zvýšit hladinu cGMP, jehož vyšší hladiny vedou k aktivaci proteinkinasy G (PKG). Ta podobně jako PKA blokuje uvolňování  $\text{Ca}^{2+}$  iontů ze sarkoplazmatického retikula. Dále blokuje účinky Rho-kinasy (Rho-K). Inhibice Rho-K potencuje defosforylační účinky lehkoreťezcové myosinfosfatasy, tím způsobuje svalovou relaxaci. PKG stejně jako PKA umožňuje vstup draselných iontů do buňky a způsobuje její hyperpolarizaci. (Mladěnka 2018)

Dalším účinkem, kterým cilostazol disponuje, je inhibice reuptaku adenosinu. Cilostazol působí inhibicí ekvilibračního nukleosidového transportéru (ENT-1) pro adenosin. Inhibice ENT-1 sníží koncentraci adenosinu v plazmě, a naopak zvýší koncentraci ve tkáních. Adenosin aktivuje 2 typy receptorů, receptor  $\text{A}_1$  je lokalizovaný primárně v myokardu a inhibuje adenylátcyklázu, což vede ke snížení koncentrací cAMP. Dále receptor  $\text{A}_2$  nacházející se ve stěně cév a trombocytech. Receptor  $\text{A}_2$  aktivuje adenylátcyklázu a zvyšuje koncentrace cAMP. Aktivace adenylátcyklázy a inhibice PDE-3A tak působí synergicky mohutnější vasodilataci v hladkém svalu cév. Oproti tomu inhibice adenylátcyklázy v myokardu působí antagonistickým účinkem proti inhibici PDE-3, a snižuje tak NÚ cilostazolu, v indikaci úlevové léčby ICHDK, na myokard. Tento efekt zlepšuje bezpečnostní profil cilostazolu. (Karetová a Butlasb 2014)

Bylo již zmíněno, že cilostazol působí na trombocyty antiagregačním efektem. I v tomto případě hraje klíčovou roli molekula cAMP. Trombocyty obsahují regulační protein VASP (vasodilator-stimulated phospho-protein), který ve své fosforylované formě stabilizuje trombocyt. Zvýšená koncentrace cAMP aktivuje PKA, která má funkci fosforylace VASP, vedoucí ke stabilizaci trombocytu. Inhibicí PDE-3A nebo ENT-1, cilostazol působí stabilizaci destiček. I přes tento efekt cilostazol nebyl doposud schválen jako antitrombotické léčivo. (Karetová a Butlasb 2014)



Cilostazol se velice často užívá při terapii ICHDK v kombinaci s ASA. Dle Cleanthise et al. (2009) je kombinace ASA a cilostazolu výrazně účinnější než monoterapie ASA. Výhodou je synergický antiagregační efekt. Oproti běžně užívané duální antiagregační terapii ASA s klopidogrelem je kombinace ASA s cilostazolem výhodnější díky nižšímu riziku zvýšené krvácivosti.

Farmakokinetika cilostazolu je stejná u zdravých pacientů i u pacientů trpících klaudikačními bolestmi. Při podání cilostazolu v dávce 100 mg je  $C_{max}$  dosaženo po cca 3 hodinách.  $T_{1/2}$  cilostazolu je cca 10 hodin, je proto nutné dávkovat léčivo každých 12 hodin. Léčivo nijak významně nepodléhá first pass efektu. (Hong a Mackey 2014)

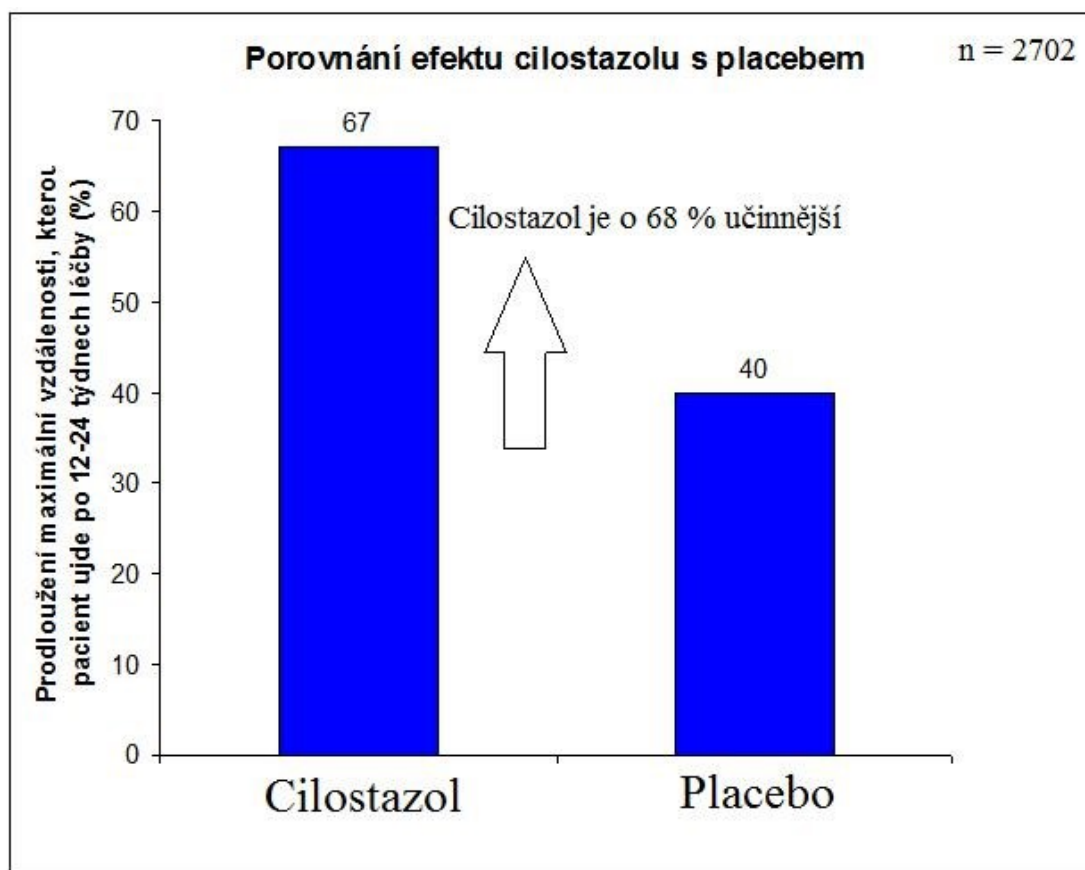
Při podání na lačno se  $F$  pohybuje okolo 70 %. Pokud je léčivo podáno s tučným jídlem, vzroste  $F$  o dalších 20 %. Cilostazol je z 96-98 % navázán na proteiny krevní plazmy. Eliminace aktivních metabolitů cilostazolu (99 %) a léčiva v nezměněné formě (1 %) probíhá ze 75 % močí. Zbytek je z těla vyloučen biliární cestou. (Karetová a Bultas 2014)

Metabolismus cilostazolu probíhá z větší části v játrech na aktivní i na neaktivní metabolity. Velkou roli v metabolismu cilostazolu hrají majoritní roli enzymy CYP3A4 a CYP2C19. V malé míře je cilostazol také metabolizován enzymy CYP1A2 a CYP2D6. Po podání cilostazolu společně s inhibítorem CYP3A4 erytromycinem vzrostla  $C_{max}$  cilostazolu o 74 %. (Hong a Mackey 2014, Anonym 2019) Je proto důležité při terapii cilostazolem zvážit všechny farmakodynamické interakce na úrovni cytochromů.

Nevýhodou cilostazolu jsou časté NÚ, které vedou k nižší adherenci nebo ukončení terapie pacientem. Dle Dawsona et al. (2001) ukončilo 36 pacientů z 227 terapií cilostazolem kvůli nepříjemným NÚ. Mezi nejčastější patřily bolesti hlavy, silné průjmy s abnormální stolicí a palpitace. (Reilly a Mohler 2001)

Další Velmi časté (>10 %) a časté (1–10 %) NÚ jsou edémy, anorexie, závratě, tachykardie, komorové extrasystoly, arytmie, rhinitidy, faryngitidy a ekchymózy. (anonym 2019)

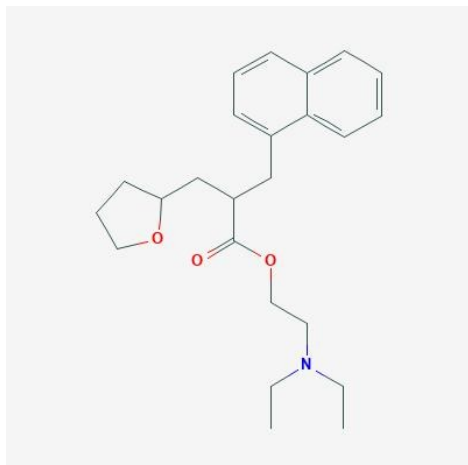
Cilostazol patří mezi léčiva první volby v úlevové terapii IC. I přes jeho četné a časté NÚ je jeho efekt velmi příznivý. V kombinaci s jinými léky i v monoterapii pacientům významně zvyšuje kvalitu života. Pro lepší představu efektu je přiložen graf srovnávající maximální vzdálenost, kterou pacient ujde při užívání cilostazolu a placebo (viz obr. 8).



Obr. 8 Srovnání účinku cilostazolu u pacientů s ICHDK v prodloužení maximální klaudikační vzdálenosti v porovnání s placebem. Modifikováno dle: Karetová a Bultas (2015)

Farmakologický profil cilostazolu působí velmi dobře. Je pravděpodobné, že se i přes nepříjemné nežádoucí účinky stane vasoaktivním léčivem 1. volby

## Naftidrofuryl



Obr. 9 Struktura naftidrofurylu. Převzato od: Anonyma (2005)

Naftidrofuryl patří do skupiny derivátů naftalenu (viz obr. 9). Stejně jako cilostazol, neléčí naftidrofuryl příčinu ICHDK. Naftidrofuryl je dalším léčivem často užívaným ve vasoaktivní léčbě ICHDK, který se v Evropě používá již déle než 30 let. (Goldsmith a Wellington 2005)

Přesné mechanismy účinku naftidrofurylu nejsou zcela známy. Je však dokázáno, že je antagonistou serotoninového (5-HT<sub>2</sub>) receptoru. Blokuje vasokonstrikci navozenou serotoninem unikajícím z poškozeného endotelu cév. Inhibuje agregaci krevních destiček a vazospasmus, který destičky indukují. Také zlepšuje deformabilitu a agregaci erytrocytů. (Goldsmith a Wellington 2005)

Naftidrofuryl působením na sukcinátdehydrogenázu ve tkáních s nedostatkem kyslíku zvyšuje účinnost aerobního metabolismu glukózy. (Wiernsperger 1994) Tento efekt je doložen snížením poměru laktátu a pyruvátu, který byl indukován léčivem u zdravých dobrovolníků během tělesné aktivity. (Barradell a Brodgen 1996)

Dle Barradella a Brodgena (1996) naftidrofuryl selektivně zlepšuje transkutánní parciální tlak kyslíku (TcPO<sub>2</sub>) v oblastech ischemie, včetně oblastí ulcerace. Hodnota TcPO<sub>2</sub> slouží k posouzení stavu periferního prokrvení. Bylo také prokázáno, že naftidrofuryl má u potkanů a křečků antiaterosklerotické účinky.

Kombinací účinků zlepšuje cirkulaci krve na periférii. To je výhodné v terapii ICHDK, cerebrovaskulárních onemocnění, Raynaudova fenoménu, difúzních krevních onemocněních, aj. (Koller et al. 2009)

Poněkud problematické u naftidrofurylu je dávkování. Pacienti jsou velmi často poddávkováni. Ve většině případů užívají léčivo v dávce 100 mg 3x denně. Na základě výsledků klinických studií a zejména rozsáhlejších metaanalýz je možné konstatovat, že podávání standardní dávky 200 mg třikrát denně po dobu minimálně 6 měsíců, vykazuje středně významné prodloužení bezbolestné klaudikační vzdálenosti, řádově o třetinu, a prodloužení maximálního klaudikačního intervalu zhruba o 40 %. (Karetová a Bultas 2015)

Po orálním podání dosáhl naftidrofuryl v dávce 200 mg  $C_{Max}$  po necelých 3 hodinách. Z 80 % se váže na proteiny krevní plazmy. Při distribuci je v těle deponován v tukové tkáni. Naftidrofuryl se metabolizuje primárně plazmatickými pseudocholinesterázami na 3 hlavní metabolity, které jsou eliminovány je převážně močí. Díky krátkému  $t_{1/2}$  1,2-2 hodiny je nutné ho podávat ve 3 dílčích denních dávkách. Formulace léčiva v hydrokoloidní matici může poskytnout příležitost ke snížení frekvence podávání dvakrát denně. U starších pacientů po intravenózní léčbě je  $C_{max}$  naftidrofurylu vyšší a  $t_{1/2}$  delší než u zdravých dobrovolníků. U starších pacientů je tak nutné zvážit snížení dávky. (Barradell a Brodgen 1996, Goldsmith a Wellington 2005)

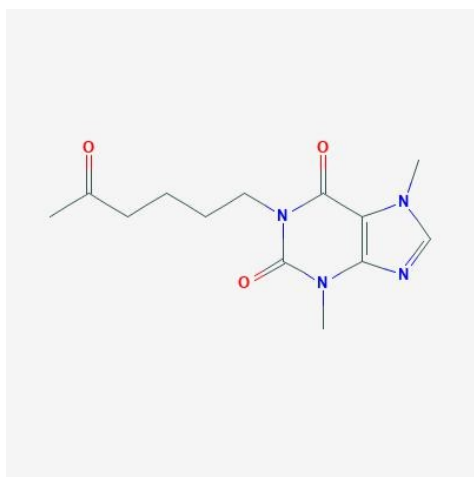
Naftidrofuryl byl pacienty v klinických studiích velmi dobře tolerovaný. Mezi jeho nejčastější NÚ patří GIT diskomfort, který jen ve výjimečných případech vedl k přerušení terapie. Méně časté NÚ zahrnují zmatenost, bolest hlavy, zčervenání obličeje, insomnie a vertigo. Velmi výjimečně se může vyvinout hepatitida a hromadění kamenů z oxalátu vápenatého. (Goldsmith a Wellington 2005)

Léčivo bylo dříve podáváno i intravenózně (i.v.). I.v. aplikace byla do roku 1995 užívána při rozsáhlé ischemii, která již ohrožovala končetinu, při silných klidových bolestech, nekrotázách a gangrénách. Bylo provedeno několik studií, které sledovaly účinnost léčiva aplikovaného i.v. Bohužel kvůli špatné metodologii byla polovina z nich vyloučena. Na základě výsledků zbylých studií nelze potvrdit, že i.v. podávaný naftidrofuryl je efektivní při léčbě osob s kritickou ischemií končetin. Ovšem i tyto výsledky však byly založeny na studiích s nízkou metodologickou kvalitou, které měly

jen malý počet účastníků, doba trvání léčby byla velmi krátká a metody se mezi studii lišily. I.v. naftidrofuryl byl proto vyřazen z indikace léčby kritické ischemie DK v roce 1995 kvůli hlášeným NÚ. (Smith et al. 2012)

Závěrem lze říci, že naftidrofuryl, ač se jedná o starší látku, je při terapii ICHDK stále často indikován. V porovnání s novějším cilostazolem se při užívání naftidrofurylu objevuje méně NÚ a jeho efekt je velmi příznivý. Problém je v dávkování, se kterým by měli být předepisující lékaři lépe seznámeni.

### Pentoxifylin



Obr. 10 Struktura pentoxifylinu. Převzato od Anonymc (2005)

Pentoxifylin je methylxantinový derivát strukturně odvozený od teobrominu (viz obr. 10). Je třetí a poslední ze skupiny léčiv, které jsou indikovány při klaudikačních bolestech II. stupně Fontainovy stupnice. Ve Spojených státech amerických je užíván jako léčivo volby při IC. V České republice se od jeho užívání ustupuje, a to díky výsledkům studií, ve kterých se neliší od placeba. Na rozdíl od naftidrofurylu a cilostazolu nepůsobí pentoxifylin primárně jako vasodilatační léčivo, ačkoliv také působí vasodilataci. Jeho hlavní účinek při léčbě ICHDK se zakládá na změně hemoreologických parametrů krve. Mimo jiné nespecificky inhibuje PDE-1 a tím zvyšuje hladiny cAMP. Také inhibuje produkci tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ), interferonu-gamma (INF- $\gamma$ ). Navíc podporuje tvorbu cytokinů tvořených Th2

lymfocyty, čímž snižuje výskyt autoimunitních reakcí a zánětlivých procesů zprostředkovanými Th1 lymfocyty.

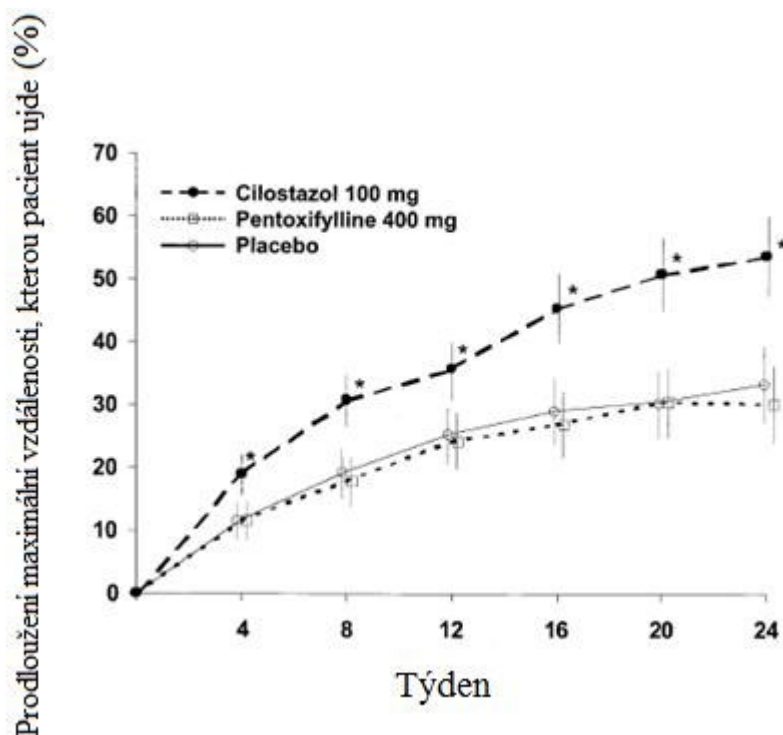
(Anonym 2005, Frampton a Brogden 1995, Karetová a Bultas 2015)

Dle Warda a Clissolda (1987) je účinek pentoxifylinu dán zvýšenou deformovatelností červených krvinek a snížením viskozity krve. Zvýšená deformovatelnost erytrocytů byla prokázána jak v *in vitro*, tak *ex vivo* studiích zahrnujících krev od pacientů s onemocněním periferních cév, cerebrovaskulárním onemocněním a řadou dalších stavů. Bylo prokázáno, že mechanismus, kterým pentoxifylin působí, zahrnuje zvýšení hladin erytrocytárního ATP a jiných cyklických nukleotidů. Studie *ex vivo* prokázaly, že pentoxifylin významně snižuje viskozitu krve a viskozitu plazmy snížením koncentrací plazmatického fibrinogenu. Pentoxifylin také inhibuje agregaci krevních destiček *in vitro* a *in vivo* prostřednictvím nespecifické inhibice (inhibice PDE vede ke zvýšení hladin cAMP), syntézy TXA<sub>2</sub> a zvýšené syntézy PGI<sub>2</sub>. Pentoxifylin také snížil adhezi krevních destiček k cévním stěnám u zvířat krměných vysokocholesterolovou dietou. (Ward a Clissold 1987)

Léčivo se rychle vstřebává z GIT. V dávce 400 mg ve standardní lékové formě, je C<sub>Max</sub> dosažena po 1-1,8 hodin. Ve formě s prodlouženým uvolňováním C<sub>Max</sub> léčiva v plazmě dosáhne zhruba za 3,5 hodiny. Léčivo je nutné podávat 3x denně. F<sub>o</sub> léčiva se pohybuje okolo 30 %. Pentoxifylin se v organismu mění na svůj aktivní metabolit hydroxypentoxifylin. Léčivo se nijak významně neváže na plazmatické proteiny. V podstatě celá dávka léčiva se eliminuje močí. Pacienty je při užívání pentoxifylinu třeba informovat o riziku kouření, které významně snižuje jeho plazmatické koncentrace i koncentrace aktivního metabolitu. U kuřáků pak může být terapie pentoxifylinem v podstatě bez účinku. (Ward a Clissold 1987, Frampton a Brogden 1995)

Efekt pentoxifylinu na zlepšení kvality života při klaudikační bolesti je neustále zkoumán. Starší studie věnující se efektu pentoxifylinu měly ve většině případů za výsledek výrazné zlepšení kvality života. Studie však nebyly provedeny zcela přesně a správně. Starší meta-analýza z roku 1995 ukázala, že terapie pentoxifylinem by mohla být v terapii IC efektivní. Autoři také dodali, že ve zkoumaných studiích bylo velké množství rozdílných metodických postupů a výsledky nebyly jednotné. (Hood et al. 1996)

Novější studie z roku 2000 srovnávající účinnost pentoxifylinu a nového cilostazolu uvádí, že efekt pentoxifylinu je srovnatelný s placebem (viz obr. 11). (Dawson et al. 2001)



Obr. 11 Srovnání efektu cilostazolu a pentoxifylinu na maximální vzdálenost bezbolestné chůze. Převzato od: Dawson et al. (2001).

Článek od Karetové a Butlase (2015) na základě metaanalýzy Cochranova institutu z roku 2007, která doložila významné urychlení zhojení bérkových vředů až o 70 %, oproti placebo tvrdí, že pentoxifylin by se mohl více uplatnit v oblasti žilní patologie.

Suchý a Hromádka (2014) sledovali vliv pentoxifylinu podávaného v kontinuální infuzí v denní dávce 400 mg po dobu 8 dní u pacientů ve II. a III. stadiu. Výsledkem bylo významné prodloužení klaudikačního intervalu.

Pentoxifylin je obvykle dobře tolerován, jestliže se podává ve formě s řízeným uvolňováním. K nejčastějším NÚ patří nauzea, pocit tlaku v žaludku a zvracení objevující se u přibližně 3 % pacientů. Dle studie četnost těchto NÚ nebyla výrazně vyšší nežli u placeba. (Ward a Clissold, 1987)

Další NÚ jsou spojené s vasodilatací. Patří sem bolesti hlavy, zmatenost, zvýšené pocení a poruchy spánku. Dále se mohou objevit arytmie, tachykardie, při mohutnější vasodilataci poklesy krevního tlaku a ortostatické hypotenze. Velmi ojediněle se objevují příznaky anginy pectoris. (AISLPc 2019)

Pentoxifylin může způsobit kožní alergické reakce a kopřivky. Byla provedena studie, která zkoumala pentoxifylin a další xanthinové deriváty (teofylin, teobromin, kofein a alopurinol) kvůli zkřížené reakci projevující se kopřivkou. Studie nepotvrdila zkříženou hyperreaktivitu s dalšími xanthiny. (Seoane-Lestón et al. 2009, AISLPc 2019)

Léčivo by nemělo být užíváno pacienty trpící koagulačními poruchami. Dále by nemělo být podáváno při masivních krváceních, např. při krváceních do mozku a sítnice. (AISLPc 2019)

Potíže při terapii ICHDK pentoxifylinem se mohou objevit u pacientů, kteří se zároveň léčí antidiabetiky. Studie z roku 2004 sledovala účinky pentoxifylinu na hladiny glykemie. Studie porovnávala účinky samotného pentoxifylinu a kombinace pentoxifylinu s glibenklamidem nebo metforminem na potkanech s DM. Po aplikaci neléčeným potkanům samotný pentoxifylin snížil po týdnu užívání hladinu glykemie o 24 %, v kombinaci s glibenklamidem byla glykémie nižší dokonce o 57 %. Po delším užívání (3 měsíce) se ovšem koncentrace glukózy stabilizovala. Při kombinační terapii pentoxifylinu s metforminem se hladiny glykemie významně nezměnily. Metformin dokonce zablokoval hypoglykemické účinky pentoxifylinu. (Garcia et al. 2014) Při indikaci pentoxifylinu diabetikovi je tedy nezbytné pacientovi zvážit možné lékové interakce a důsledně monitorovat glykemii.

Pentoxifylin také zvyšuje výskyt krvácivých komplikací u pacientů současně léčených antikoagulancii, antiagregancii a trombolytiky. Při současném užívání antikoagulancií je třeba častěji kontrolovat hladiny protrombinu. Kombinace s teofylinem může zvyšovat hladiny pentoxifylinu. Vzhledem k tomu, že teofylin má relativně nízký terapeutický index, je vhodné monitorovat jeho koncentrace. (AISLPc, 2019)



Jelikož pentoxifylin nemá jednoznačný přínos v terapii ICHDK, je v ČR i jinde na ústupu. Z hlediska prokázané účinnosti je pro terapii IC přínosnější cilostazol s naftidrofurylem.

### **Terapie při kritické ischemii ohrožující dolní končetinu**

Kritická ischemie se manifestuje jako chronická klidová bolest DK. U pacientů se objevují ischemické kožní léze, nehojící se kožní defekty tepenné etiologie, ulcerózní ložiska a gangrény. V některých případech se může objevit bakteriální infekce, která se řeší podáváním vhodných antibiotik. Klinická diagnóza kritické ischemie by měla být potvrzena hemodynamickými parametry, jako je systolický tlak v oblasti kotníku nebo prstů. (Mínar,2009, Karetová et al. 2016)

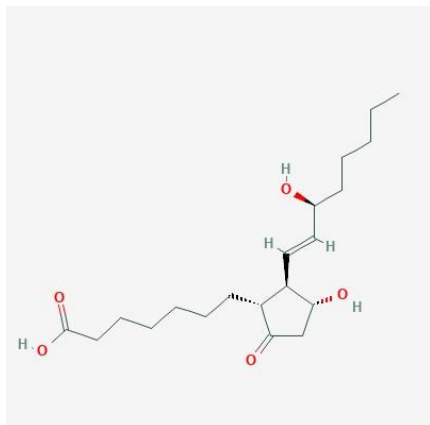
V případech pokročilé ischemie je první volbou chirurgický zásah. Metoda, která řeší kritickou ischemii, se nazývá revaskularizace. Dle doporučeného postupu z roku 2016 Karetová et al. (2016) lze metodu rozdělit do tří podtypů:

- A) „Endovaskulární léčba periferní okluzivní nemoci zahrnuje jako základ balonkovou angioplastiku (perkutánní transluminální angioplastika – PTA), ev. s primární implantací stentu, případně se doplňují další speciální intervenční postupy (subintimální rekanalizace, aterektomie a další). K prevenci restenózy se v některých situacích používají léky potahované balónky, případně tzv. lékové stenty.
- B) Chirurgicky léčíme všechny nemocné s kritickou končetinovou ischemií nebo limitujícími klaudikacemi, pokud nelze použít PTA. V některých situacích má chirurgická léčba přednost – při stenózách v třísele a při oboustranném postižení ilických tepen. Průchodnost chirurgických rekonstrukcí (bypassů) závisí na řešeném segmentu (aortolické > femoropopliteální > infrapopliteální).
- C) Hybridní léčba kombinuje chirurgické postupy s endovaskulárními.“

Je-li intervenční chirurgická léčba z jakýchkoli důvodů neproveditelná, je možné i v tomto případě užít farmakoterapii. Lze využít léčiva ze skupiny prostaglandinů.

V indikaci ICHDK se konkrétně používají alprostadil, jeho analog limaprost, iloprost a prostacyklin. Prostanoidy jsou indikovány při těžkých formách ischemie ve stadiu III a IV dle Fontainovy klasifikace.

### Alprostadil



Obr. 12 Struktura alprostadilu. Převzato od: Anonyma (2004)

Alprostadil je přirozeně se vyskytující prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>). Řadí se mezi eikosanoidy, jeho struktura tedy čítá přesně 20 uhlíků (viz obr. 12). Alprostadil vykazuje řadu farmakologických účinků. Při ICHDK ulevuje od klidové bolesti a léčí ulcerace vyskytující se při pokročilé ischemii DK. (Marchesi et al. 2003)

PGE<sub>1</sub> má přímý vazodilatační účinek. Léčivo má příznivý účinek na průtok a viskozitu krve, fibrinolýzu a agregaci krevních destiček. Také ovlivňuje imunitní systém inhibicí funkce monocytů a neutrofilů. Alprostadil inhibuje expresi adhezních molekul (E-selektin, ICAM-1 a VCAM-1) a uvolňování zánětlivých cytokinů (TNF- $\alpha$ , MCP-1), dále inhibuje tvorbu a uvolňování růstových faktorů (CYR61, CTGF). Experimenty v oblasti genové exprese s PGE<sub>1</sub> naznačují, že několik genů v buňkách hladkého svalstva cév a fibroblastů bylo ovlivněno PGE<sub>1</sub> na úrovni transkripce. To zahrnovalo expresi VCAM indukovanou TNF- $\alpha$  v buňkách hladkého svalstva cév, která je inhibována prostaglandinovým EP<sub>2</sub> receptorem. Z výše uvedeného vyplývá, že regulace transkripce genu pomocí PGE<sub>1</sub> může přispět k ochraně tkání při kritické ischemii dolních končetin. (Schör a Hohlfeld, 2004)

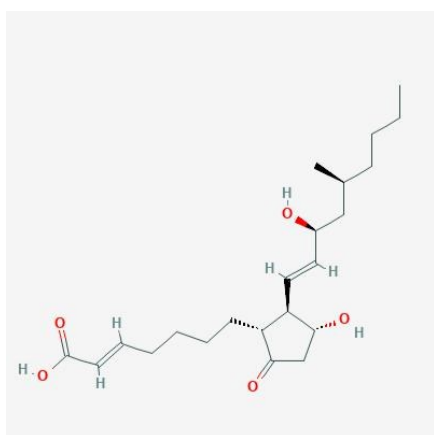
F po i.v. podání je 100%. PGE<sub>1</sub> se eliminuje primárně močí, u pacientů se sníženou funkcí ledvin je nutné dle potřeby snižovat dávky léčiva.

NÚ alprostadilu jsou spojené s vasodilací, patří mezi ně bolest hlavy, zčervenání, dále nauzea, pocit na zvracení, průjemy. (AISLP<sub>d</sub> 2019)

Léčivo by mělo být s opatrností podáváno s dalšími vasodilatačními léčivy a antikoagulancii. Vzhledem k vasodilaci působí léčivo snížení krevního tlaku, takže je nutné monitorovat krevní tlak a dbát zvýšené opatrnosti při kombinaci s antihypertenzivy. (AISLP<sub>d</sub> 2019)

Byla provedena studie, která zkoumala efekt PGE<sub>1</sub> při terapii IC. Ve studii byl PGE<sub>1</sub> srovnáván s pentoxifylinem a placebem. Výsledkem této studie bylo, že i.v. PGE<sub>1</sub> měl lepší efekt na prodloužení klaudikační vzdálenosti než perorálně podávaný pentoxifylin. Bezpečnostní profil byl u obou léčiv velice podobný, efekt ovšem nebyl tak velký, aby byl alprostadil používán standartně v terapii IC. (Schellong et al. 2017)

### Limaprost



Obr. 13 Struktura limaprostu. Převzato od: Anonym<sub>a</sub> (2006)

Novějším léčivem je syntetický analog alprostadilu limoprost, který je ve své molekule bohatší o 2 methylenové zbytky (viz obr. 13). Mechanismus účinku a NÚ jsou totožné s alprostadilem. Výhoda limaprostu je v orálním podání. Dle Parka et al. (2009) je C<sub>max</sub>

limoprostu dosaženo již po půl hodině a  $t_{1/2}$  je zhruba 1,5 h. Limoprost je proto nutné užívat ve více denních dávkách.

### **Prostacyklin**

Prostacyklin ( $\text{PGI}_2$ ) je zapojen do četných fyziologických funkcí, včetně agregace trombocytů, vasodilatace, lokální zánětlivé odpovědi adheze leukocytů k endotelu. V této souvislosti prostacyklin moduluje patogenezi vaskulárních onemocnění včetně ICHDK působením na mikrocirkulaci. (Kawabe et al. 2010)

Díky velmi krátkému  $t_{1/2} = 2$  min. musí být prostacyklin podáván v kontinuální infuzi. Lepší stabilitu mají analoga prostacyklinu, která lze při kritické ischemii DK také použít. Z analogů je momentálně nejvíce užívaný iloprost s  $t_{1/2} = 20-30$  min. (Clapp a Patel 2010)

Tesloianu et al. (2016) porovnávali účinnost alprostadilu a iloprostu (analog  $\text{PGI}_2$ ). Alprostadil je v porovnání s iloprostem efektivnější, a to díky vynikajícímu zlepšení průtoku krve na periférii, rychlejšímu účinku, nižšímu počtu NÚ a takzvanému fenoménu "zřetelného vymezení životaschopné tkáně" při perfuzi s alprostadilem u pacientů ve stadiu III dle Fontaina. U pacientů ve IV. Stupni dle Fontaina, bez možnosti revaskularizace, jsou oba i.v. prostaglandiny srovnatelně účinné.

Z metaanalýzy provedené Ruffolem et al. (2010) vyplývá, že i přes pozitivní výsledky jako je úleva od klidové bolesti a hojení ulcerací, neexistují přesvědčivé důkazy o dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti různých prostanooidů u pacientů s kritickou ischemií končetin.

### **Prevence rozvoje rizikových faktorů**

Terapie ICHDK se také založena na skutečnosti, že onemocnění vzniká v naprosté většině případů na podkladě aterosklerózy a soustředí se na ovlivnitelné rizikové faktory. Ovlivnění rizikových faktorů je nutné řešit jak v rámci prevence, tak již u manifestního onemocnění. Jedná se především o terapii AH, dyslipidemií a DM. Cílem

je dosáhnout a udržet u pacienta fyziologické hodnoty krevního tlaku, hladin lipidů a glykemie. Velmi silným rizikovým faktorem pro ICHDK je také kouření tabáku, případně marihuany. Pacienti kuřáci by měli být seznámeni se spojitostí kouření na vzniku, případně rozvoji ICHDK. Těmto pacientům by měla být poskytnuta odborná pomoc při odvykání kouření.

### **Arteriální hypertenze**

Asociace mezi arteriálním krevním tlakem vyšším než 130/80 mmHg a zvýšeným rizikem výskytu ICHDK je již prokázána. Při terapii je tedy nutné udržet krevní tlak pod touto hranicí. U pacientů ve vysokém KV riziku je nyní cílová hodnota 120/80 mmHg. Naproti tomu existuje myšlenka, že vyšší hodnoty krevního tlaku by mohly vést ke zlepšení perfuze DK. Tato teorie nebyla nikdy plně prokázána. (Tsioufis et al. 2018)

Mezi používané skupiny léčiv patří inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEi), blokátory receptorů pro angiotensin (ARB), diuretika, blokátory kalciového kanálu a některé beta-blokátory (BB). Na základě výsledků studií a doporučených postupů žádná z 5 skupin není výrazně efektivnější, v porovnání s ostatními. Nicméně ACEi/ARB mohou snížit riziko KV ischemických příhod u pacientů s ICHDK, terapie by proto měla primárně obsahovat ACEi nebo ARB, pokud nejsou tyto skupiny léčiv kontraindikovány. (Tsioufis et al. 2018)

Často diskutovaným tématem je užití BB při terapii ICHDK. V této indikaci jsou vhodné kardioselektivní  $\beta_1$ -blokátory. Díky absenci blokády  $\beta_2$ -adrenergních receptorů nedochází k vasokonstrikci a prohloubení ischemie. Na rozdíl od neselektivních BB jsou vhodné také u diabetiků, a to díky nízkému riziku hypoglykemie. Mezi nejčastěji používané BB, které mají v indikaci ICHDK prokázaný účinek, patří metoprolol a nebivolol. (Tsioufis et al. 2018)

### **Dyslipidemie**

U pacientů, kterým byly zjištěny abnormální hodnoty krevních lipidů, by měla být kromě dietních opatření zvažena farmakoterapie s cílem dosažení fyziologických hodnot, viz tabulka č. 3.

Tab. 3 Fyziologické hodnoty krevních lipidů.

Analyt	Dolní mez	Horní mez
Celkový cholesterol (mmol/l)	2,9	5
LDL - cholesterol (mmol/l)	1,2	3
HDL - cholesterol muži (mmol/l)	1	2,1
HDL - cholesterol ženy (mmol/l)	1,2	2,7
Triacylglyceroly (mmol/l)	0,45	1,7

Převzato od: Soška et al. (2010)

Léčivý první volby jsou statiny, inhibitory HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A) reduktasy. V důsledku inhibice syntézy HMG-CoA a následně endogenního cholesterolu v játrech, dochází ke zvýšené expresi receptorů pro LDL v hepatocytech, což vede ke zvýšenému vychytávání LDL v játrech. Dále statiny příznivě ovlivňují funkci HDL. (Igel et al. 2002)

Je prokázáno, že statiny snižují celkovou mortalitu, riziko KV příhod a snižují množství amputací pacientů s ICHDK. V současné době statiny podle doporučených postupů American Heart Association a American College of Cardiology zůstávají léčivý první volby dyslipidemií u nemocných s ICHDK. (Katsiki et al. 2018)

Nový typ léčby dyslipidemií by mohly přinést inhibitory proprotein konvertasy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9). Ve studii FOURIER byl sledován účinek inhibitoru PCSK9 evolocumabu u cca 3500 pacientů s ICHDK. Evolocumab významně snížil KV riziko a u všech pacientů snížil riziko závažných komplikací ohrožujících DK. Bezpečnostní profil inhibitorů PCSK9 se zatím zdá být velmi uspokojivý, je ovšem třeba provést další zkoušky bezpečnosti tohoto léčiva. (Berger a Davies 2017, Katsiki et al. 2018)

Další léčiva jako fibráty, ezetimib, inhibitory cholesterylester transferového proteinu, případně niacin, lze také použít, ať už v monoterapii nebo v kombinační terapii se statiny. Jejich užití ale závisí na hodnotách krevních lipidů, tedy typu poruchy lipidového spektra. (Katsiki et al. 2018)

## Diabetes mellitus

DM je spojen se s vysokým rizikem vzniku aterosklerózy v oblastech femorálních arterií a arterií DK, aorty a karotid. Terapie DM a kontrola glykemie snižuje výskyt periferních cévních onemocnění a snižuje výskyt komplikací ICHDK. Cílem terapie DM při ICHDK je udržet hladinu glykovaného hemoglobinu (HbA1c)  $\leq 7\%$ , což odpovídá 53 mmol/mol (vyšší hodnoty jsou tolerovány u starších pacientů a pacientů s více komorbiditami). (Suades et al. 2018, Berger a Davies 2017)

V závislosti na typu DM se k léčbě DM používají: inzulin, metformin, deriváty sulfonylmočoviny, thiazolidindiony, inhibitory dipeptidyl peptidasy-4, agonisté GLP-1 receptoru a inhibitory SGLT-2 transportéru (glifloziny). (Suades et al. 2018)

Léčba DM u pacientů s ICHDK se neustále, zejména v posledních letech, vyvíjí. Poslední publikované studie prokázaly pozitivní KV efekt empagliflozinu (inhibitor SGLT-2), liraglutidu a semaglutidu (analogy GLP-1). Přesné mechanismy, kterými tyto léčiva příznivě působí na KV systém, nejsou zatím popsány. I přesto Americká i kanadská diabetická asociace doporučuje užívat empagliflozin nebo liraglutid současně při DM a KV onemocněním vzniklém na podkladě aterosklerózy. (Suades et al. 2018)

## Kouření

Kouření patří mezi nejvýznamnější rizikové faktory pro vznik KV onemocnění včetně ICHDK. Odvykání kouření je ovšem pro pacienta velmi často obtížně dosažitelný cíl. Každý pacient by měl být seznámen s riziky kouření a měla by mu být poskytnuta odborná pomoc při odvykání. Pacienti pak mohou užívat substituční léčbu nikotinem, případně je podáván parciální agonista nikotinového receptoru vareniklin, nebo inhibitor zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu bupropion. (Berger a Davies 2017)

### 2.1.6. Nefarmakologická léčba

Mezi nefarmakologické postupy při terapii ICHDK se řadí cvičení pod odborným vedením a invazivní postupy (viz. kapitola terapie při kritické ischemii ohrožující dolní končetinu).

Dle Hamburga a Baladyho (2011) má cvičení při ICHDK hned několik přínosů. Snižuje symptomy onemocnění, zlepšuje výkonnostní kapacitu, zmírňuje tělesné postižení a celkově snižuje riziko výskytu KV příhod.

Cvičení pod odborným dohledem lze praktikovat při asymptomatickém i při symptomatickém onemocnění. Lepších výsledků dosahují pacienti, kteří cvičí na běhacím pásu ve srovnání s pacienty, kteří provádí silový trénink. Pravidelné cvičení zabraňuje prohlubování ischemie, zlepšuje vasodilataci závislou na NO a stabilizuje poškozený mitochondriální energetický metabolismus. Cvičení také snižuje výskyt mediátorů zánětu. (Hamburg a Balady 2011)

Pacient by měl chodit na běhacím pásu a cvičení ukončit při nástupu silnější bolesti. Po odeznění bolesti cyklus chůze opakovat. Takové cvičení by měl pacient provádět minimálně 3x týdně pod odborným dohledem. Rehabilitační cvičení je možné provádět i v domácích podmínkách pomocí cviků, které zatěžují svaly DK (podřepy, výstupy na špičky apod.). (Karetová et al. 2011)

Je-li cvičení proveditelné, mělo by být vždy základem terapie ICHDK. Odborný dohled je pro správné a efektivní cvičení nezbytný.



### 3 Diskuse

ICHDK je onemocnění, jehož prevalence dle rozsáhlých studií neustále vzrůstá. (Harris a Dryjski, 2017; Berger a Davies, 2017) V patofyziologii ICHDK v současnosti převládá teorie, podle které onemocnění ve většině případů vzniká na podkladě aterosklerózy. Zásadní vliv na etiologii ICHDK má kouření, AH, DM, dyslipidemie, věk a pohlaví. Nejrizikovějšími faktory pro vznik onemocnění se zdají být AH a kouření. DM má pak vyšší vliv na výskyt komplikací spojených s ICHDK. (Harris a Dryjski, 2017) Je tedy nutné diabetikům s již diagnostikovanou ICHDK důsledně monitorovat hladiny glukózy. Hypertonici a kuřáci by na základě výsledků studií měli být kontrolováni alespoň formou skriningových vyšetření na přítomnost ICHDK.

ICHDK se dělí do několika stadií, která se od sebe výrazně liší. Primárně lze ICHDK rozdělit na asymptomatickou a symptomatickou. Symptomatickou lze rozdělit na základě klasifikace dle Fontaina nebo Rutherforda. (Karetová, 2018; Karetová et al., 2011). Starší Fontainova klasifikace je stále hojně užívána i přesto, že Rutherford detailněji popisuje stadia onemocnění. S pomocí Rutherfordovy klasifikace by v budoucnu bylo možné účinněji cílit terapii na různá stadia onemocnění.

Asymptomatická forma onemocnění není ve většině případů časně a správně diagnostikována. Ačkoliv existuje řada programů zaměřujících se na rizikové faktory aterosklerózy, programy pro screening ICHDK se vyskytují spíše výjimečně. (Musil, 2007, Chochola, 2009). Onemocnění v symptomatickém stadiu je již relativně snadno diagnostikovatelné díky specifickým a spolehlivým metodám (primárně ABI). (Karetová et al., 2018). Přesnější a citlivější by bylo využití duplexní sonografie. (Vlachopoulos et al., 2018) Základní diagnostickou metodou pravděpodobně zůstane měření ABI vzhledem k nutnosti vlastnit instrumentální vybavení a delší časové náročnosti duplexní sonografie.

Rozdílná stadia ICHDK vyžadují různé terapeutické postupy. Základem léčby je vždy antiagregační terapie, která zlepšuje KV prognózu pacientů. Mezi antiagregancia, která lze v této indikaci použít patří ASA, klopidogrel, vorapaxar a SDX. (Karetová a Bultas, 2015; Bonaca et al., 2013; Coccheri a Mannello, 2013). V některých případech je

možné antiagregační léčbu doplnit léčbou antikoagulační (Berger a Davies, 2017). Nejvýznamnější postavení z těchto léčiv má jednoznačně ASA a pravděpodobně si své prvenství v antiagregační terapii udrží i nadále (Indráková a Kalinová, 2009). Klopido-grel dosáhl ve studii CAPRIE lepších výsledků nežli ASA (Hradec, 2009). I přes lepší výsledky studie kvůli svému velkému interakčnímu potenciálu (díky metabolizaci prostřednictvím CYP2C19, CYP1A2 a CYP2B6) a vyššímu riziku krvácení, pravděpodobně klopido-grel ASA v antiagregační terapii ICHDK nenahradí (Tantry et al., 2018, Bultas a Karetová, 2012). Lze ho ale použít jako velmi vhodnou alternativu k ASA. Nejnovější vorapaxar se zdá být z hlediska účinku velmi slibným antiagregačním léčivem (Bonaca et al., 2013). Vzhledem k možným interakcím s cilostazolem, dlouhému  $t_{1/2}$ , absenci antidota a výskytu některých velmi závažných NÚ např. ALS (Serebruany et al., 2017), je vhodné počkat na výsledky dalších, rozsáhlejších studií. Vorapaxar v antiagregační terapii pravděpodobně v budoucnu získá nezastupitelné místo.

SDX na první pohled působí svou komplexností poněkud nejednoznačně. Na první pohled se jeví jako léčivo, které by mohlo sloužit v terapii ICHDK jako antiagregans, vasoaktivní léčivo a hypolipidemikum s minimem NÚ a interakcí (Coccheri a Mannello, 2013). Velmi rozporuplné jsou právě jeho interakce s ostatními antiagregancii. Dle Coccheri a Mannello (2013) a Lasierri-Cirujeda et al. (2010) nezpůsobuje v kombinaci s ASA zvýšenou krvácivost, kdežto (AISLPe, 2019) tvrdí opak. Kombinace SDX + ASA bude proto předepisována v menším počtu případů. Monoterapie SDX jakožto antiagregačního léčiva bude patrně představovat až poslední možnou volbu a v této indikaci se tak vyskytovat v podstatě nebude. Stejně tak nejspíš nebude používán ani jako vasoaktivní léčivo. Podobně jako u vorapaxaru bude nutné provést další, rozsáhlejší a nezávislé studie. Kombinace perorální antiagregační a antikoagulační terapie (ASA 100 mg 1x denně + rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně) předkládá velmi pozitivní výsledky v porovnání s podáním samotných antiagregancii (Berger a Davies, 2017). Přínos v podobě vyšší účinnosti kombinační terapie nepřeváží její rizika natolik, aby byla indikována častěji nežli terapie samotnými antiagregancii. Lékař pak může zvážit, která skupina pacientů bude mít z kombinační terapie největší užitek a u kterých pacientů bude únosné vysoké riziko krvácení podstoupit. Vymezení určitých skupin pacientů (pacienti s ICHDK a dalšími komorbiditami) vhodných ke kombinační terapii by rozhodně usnadnilo rozhodování při volbě této specifické terapie.

Terapie v symptomatickém stadiu využívá vasoaktivní léčiva a je zaměřena podle závažnosti ischemie. Při lehčí ischemii je možné použít cilostazol, naftidrofuryl a pentoxifylin (Karetová a Bultas, 2015). Cilostazol s naftidrofurylem patří mezi velmi efektivní léčiva (Perez et al., 2014; Koller et al., 2009). Problémem cilostazolu jsou časté NÚ, které mohou vést k ukončení terapie (Dawson et al. 2001). Další velkou nevýhodou je velký interakční potenciál na úrovni cytochromu P450 (izoformy CYP3A4 a CYP2P19). Naopak velmi přínosný je slabý antiagregační efekt léčiva, který v kombinaci s ASA působí synergicky a nezvyšuje riziko krvácení (Karetová a Butlasb, 2014; Cleanthis et al., 2009). Naftidrofuryl je v porovnání s cilostazolem lépe tolerované léčivo s nižším interakčním potenciálem (Goldsmith a Wellington, 2005). Pacienti užívající naftidrofuryl jsou zase často poddávkování (Karetová a Bultas, 2015). Naftidrofuryl se navíc musí dávkovat 3x denně (cilostazol pouze 2x denně) (Karetová a Bultas, 2015; Hong a Mackey, 2014). Častější dávkování naftidrofurylu může vést k nižší adherenci pacienta, která v kombinaci se špatně zvolenou dávkou může znamenat úplné selhání terapie. Proto je z těchto dvou vasoaktivních léčiv vhodné začít terapii cilostazolem a ujistit se, že jako antiagregans pacient užívá ASA. Naftidrofuryl dávce 200 mg 3x denně je vhodné využít až při výskytu NÚ cilostazolu, kvůli kterým bude nucen pacient terapii ukončit, nebo při výskytu významných interakcí cilostazolu.

Pentoxifylin je v terapii ICHDK indikován stále velmi často (Suchý a Hromádka, 2014). Ve starších studiích je popisován jako velmi přínosné léčivo (Ward a Clissold, 1987; Frampton a Brogden, 1995). Novější, kvalitnější studie a metaanalýzy jeho efekt zpochybňují, přirovnávají k placebo, případně zpochybňují metodologii provedených studií. (Dawson et al., 2001; Karetová a Bultas, 2015; Hood et al., 1996; Indráková a Kalinová, 2009) Pentoxifylin se také nezdá být vhodné léčivo vzhledem k jeho interakcím s antiagregancii a některými antidiabetiky, které pacienti s ICHDK velmi často užívají (Garcia et al. 2014). Lepší efekt by dle Suchého a Hromádky (2014) mohl přinést pentoxifylin podávaný v kontinuální infuzi. Ovšem zmiňované studie se zúčastnilo pouze cca 150 pacientů. Pouze 50 z nich pak byl podáván pentoxifylin kontinuální infuzí. I přes dobré výsledky studie je třeba brát kvůli nízkému počtu zkoušených subjektů tyto výsledky s rezervou. Na základě jiných studií a metaanalýz není pentoxifylin v terapii ICHDK vhodným a účinným léčivem. Ať už kvůli nízkému počtu zkoušených subjektů, velmi rozdílným metodám při zkoušení, nebo faktu, že jsou nyní dostupná vhodnější léčiva s lepší prokázanou účinností. Pentoxifylin vyvolává

diskuse o své účinnosti již delší dobu. Stejně tak se již delší dobu prokazuje jeho nízká efektivita v terapii ICHDK. Stále se však jedná o nejstarší léčivo ze skupiny, které je velmi dobře prozkoumané. Možná právě proto je léčivo i přes svou rozporuplnost neustále předepisováno. Je velmi nepravděpodobné, že v nejbližší době z terapie úplně vymizí. Možným zlomovým bodem by mohl být nový doporučený postup, (Karetová et al., 2017) který již s pentoxifylinem v terapii ICHDK vůbec nepočítá.

Endovaskulární nebo chirurgickou léčbu, případně kombinaci obou postupů, volí lékař při kritických ischemiích III. a IV. stupně dle Fontaina. Pokud z jakéhokoliv důvodu nelze tyto postupy využít, přistupuje se k farmakoterapii prostaglandiny (Karetová et al., 2016). Mezi léčiva, která jsou k dispozici, patří alprostadil, limaprost, PGI<sub>2</sub> a iloprost. Prostaglandiny tlumí klidovou bolest a mají pozitivní efekt při hojení ulcerací (Marchesi et al., 2003; Ruffolo et al., 2010; Kawabe et al., 2010; Tesloianu et al., 2016). Nejpoužívanějšími z nich jsou parenterálně podávaný alprostadil a iloprost. (Tesloianu et al., 2016). Zajímavou alternativou by mohl být relativně nový perorálně podávaný limaprost (Park et al., 2009). Prostaglandiny mají nepochybně velmi dobrý efekt v pozdních stádiích ICHDK. Neustále je ale diskutována jejich dlouhodobá účinnost a bezpečnost (Ruffolo et al. 2010). Z tohoto důvodu je efektivnější přistoupit k invazivní léčbě. Po provedení dalších kvalitnějších studií, nebo při nalezení nového léčiva, by se mohl tento postup změnit.

Součástí terapie ICHDK v kterémkoliv stadiu je prevence rozvoje rizikových faktorů. Jedná se především o účinnou léčbu AH, DM, dyslipidemie a zanechání kouření (Tsioufis et al., 2018; Berger a Davies, 2017). Léčivý volby jsou ACEI/ARB případně BB v léčbě hypertenze (Tsioufis et al., 2018) a statiny při dyslipidemiích (Katsiki et al., 2018). U pacientů s DM II. typu neléčených insulinem je léčivem 1. volby metformin. Dle výsledků nových studií je vhodné přidat k terapii metforminem empgliflozin, nebo analog GLP-I s pozitivním KV efektem (Suades et al., 2018). Při výběru terapie je nezbytné zohlednit antiagregační a vasoaktivní léčiva, která pacient již užívá, a jejich možné interakce s novou terapií, např. pentoxifylin s metforminem nebo glibenklamidem (Garcia et al. 2014). Důležité je také pozorně vybírat správný typ BB, který nebude prohlubovat ischemii a zhoršovat pacientův stav. Prevence rozvoje rizikových faktorů patří mezi základ léčby ICHDK. Všechny rizikové faktory musí být vždy posouzeny a případně musí být vhodně zakročeno.

O onemocnění není mezi pacienty tak velké povědomí, jako např. o ICHS. V rámci časné diagnostiky a seznámení s onemocněním by tak bylo vhodné zaměřit screeningové programy přímo na ICHDK. V antiagregační léčbě zůstane pravděpodobně „zlatým“ standardem ASA. Z ostatních antiagregancií se jako alternativa k ASA v terapii pravděpodobně udrží klopidogrel či vorapaxarem. SDX se během několika dalších let vyprofiluje. Pravděpodobně však nebude v terapii ICHDK schopen nahradit žádnou z 3 výše jmenovaných látek. V případě vasoaktivní léčby by se mělo postupně ustoupit od užívání pentoxifylinu s minimálním efektem (Indráková a Kalinová, 2009) a nahradit jej účinnějším cilostazolem nebo naftidrofurylem. Terapie kritických stavů zůstane pravděpodobně nezměněna. Inovace by mohla přijít v nových analogiích prostaglandinů, které by po vzoru limaprostu mohly být podávány perorálně. V současné době jsou v lehčích stadiích ICHDK nyní použitelná pouze 2 léčiva. Nabízí se tak prostor pro vývoj dalších alternativ ve vasoaktivní léčbě.

## 4 Závěr

ICHDK patří vedle ICHS, k nejčastějším komplikacím aterosklerózy. Symptomatické stadium se projevuje silnou bolestí DK, která může být klidová, či námahová. Při těžké ischemii může ICHDK končit ztrátou končetiny až úmrtím pacienta.

Léčba je zaměřena na prevenci rizikových faktorů aterosklerózy (AH, DM, dyslipidemie, odborná pomoc při zanechání kouření). Všem pacientům je ve všech stadiích indikována antiagregační léčba. Antiagregans 1. volby je ASA, při kontraindikacích nebo případné nesnášenlivosti lze užít klopidogrel, vorapaxar nebo SDX. Specifické skupiny pacientů by v budoucnu mohly užívat kombinační terapii orálních antiagregancií s orálními antikoagulancii.

U jednotlivých stadií symptomatického onemocnění se uplatňují různá léčiva. V raných stadiích se užívají perorální vasoaktivní léčiva cilostazol, naftidrofuryl a pentoxifylin. Od užívání pentoxifylinu se vzhledem ke studiím poukazujícím na jeho nízkou účinnost v terapii ICHDK postupně ustupuje. Při těžších ischemiích a při nemožnosti provést endovaskulární léčbu, chirurgickou léčbu nebo jejich kombinaci, se užívají látky odvozené od AA, alprostadil, iloprost, limaprost a prostacyklin. Z těchto léčiv jsou nejčastěji užívané alprostadil a iloprost. V budoucnu bude možná častěji užívaný limaprost z důvodu možnosti perorálního podání. Pacienti pravidelně a pod odborným dohledem provádět specifická cvičení zlepšující průběh onemocnění.

## 5 Literatura

- 1) Abdulsattar Y., Ternas T., Garcia D.: Vorapaxar: Targeting a Novel Antiplatelet Pathway. *Drug forecast.* 2011;36(9):564-568.
- 2) Barradell L., Brogden R.: Oral Naftidrofuryl. *Drugs & Aging.* 1996;8(4):299-322
- 3) Bonaca M., Scirica B., Craeger M.: Vorapaxar in Patients With Peripheral Artery Disease: Results from TRA2°P-TIMI 50. *Journal of Vascular Surgery.* 2013;58(3):845.
- 4) Brunton L., Chabner B., Knollmann B., Goodman L., Gilman A.: *The pharmacological basis of therapeutics.* New York, etc.: McGraw-Hill; 2011.
- 5) Bultas J.: Protidestičková léčba - kde jsme a co můžeme očekávat? *Remedia.* 2012;22:104-115.
- 6) Chochola M.: Ischemická choroba dolních končetin. *Medicina pro praxi* 2009; 6(3):172-173
- 7) Clapp L., Patel J.: The mechanistic basis for prostacyclin action in pulmonary hypertension. *International journal of respiratory care.* 2010;;27-33.
- 8) Cleanthis M., Bhattacharya V., Smout J., Ashour H., Stansby G.: Combined Aspirin and Cilostazol Treatment is Associated with Reduced Platelet Aggregation and Prevention of Exercise-Induced Platelet Activation. *Journal of Vascular Surgery.* 2009;49(5):1361.
- 9) Coccheri S., Mannello F.: Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Design, Development and Therapy.* 2013;8:49-65.

- 10) Criqui M., Aboyans V.: Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circulation Research*. 2015;116(9):1509-1526.
- 11) Davis M.: Herbal remedies: adverse effects & drug interactions. *Essential Tremor* 2012.
- 12) Dawson D., Cutker B., Hiatt W.: A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *ACC Current Journal Review*. 2001;10(3):29-30.
- 13) Eraso L., Fukaya E., Mohler E., Xie D., Sha D., Berger J.: Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2012;21(6):704-711.
- 14) Fortmann S., Rao S., Tanguay J., Lordkipanidze M., Hanley D., Can M. et al.: Vorapaxar and diplopia: Possible off-target PAR-receptor mismodulation. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016;115(05):905-910.
- 15) Frampton J., Brogden R.: Pentoxifylline (Oxpentifylline). *Drugs & Aging*. 1995;7(6):480-503.
- 16) Gaies E., Jebabli N.: Methotrexate Side Effects: Review Article. *Journal of Drug Metabolism & Toxicology*. 2012;3(4).
- 17) Garcia F., Pinto S., Cavalcante A., Lucetti L., Menezes S., Felipe C. et al.: Pentoxifylline decreases glycemia levels and TNF-alpha, iNOS and COX-2 expressions in diabetic rat pancreas. *SpringerPlus*. 2014;3(1):283.
- 18) Gašpar Ľ., Makovník M., Hlinštáková S., Gavorník P., Dukát A., Štvrtinová V. et al.: Médiokalcinóza – marker zvýšeného kardiovaskulárneho rizika. *Vaskulárna medicína*. 2011;3(1):29-30.



- 19) Geierová V.: Trombotická trombocytopenická purpura. *Remedia*. 2017;4:368-371.
- 20) Goldsmith D., Wellington K.: Naftidrofuryl. *Drugs & Aging*. 2005;22(11):967-977.
- 21) Gornik H., Beckman J.: Peripheral Arterial Disease. *Circulation*. 2005;111(13):169-172.
- 22) Hamburg N., Balady G.: Exercise Rehabilitation in Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2011; 123(1):87-97.
- 23) Hartinger J.: Klinické aspekty aspirinové rezistence. *Remedia*. 2017;2:182-186.
- 24) Hirsch A., Gotto A.: Undertreatment of dyslipidemia in peripheral arterial disease and other high-risk populations: an opportunity for cardiovascular disease reduction. *Vascular Medicine*. 2002;7(4):323-331.
- 25) Hirsch A.: Peripheral Arterial Disease Detection, Awareness, and Treatment in Primary Care. *The Journal of the American Medical Association*. 2001;286(11):1317
- 26) Hong H., Mackey W.: The Limits of Evidence in Drug Approval and Availability: A Case Study of Cilostazol and Naftidrofuryl for the Treatment of Intermittent Claudication. *Clinical Therapeutics*. 2014;36(8):1290-1301.
- 27) Hood S., Moher D., Barber G.: Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. *Canadian Medical Association and Minister of National Health and Welfare*. 1996;155(8):1053-1059.
- 28) Horáková D., Azeem K., Dumbrovská L., Vlčková J., Horák V., Kollárová H. Epidemiologický význam metabolického syndromu. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie*. 2016;6:215-218.

- 29) Hradec J.: Antiagregancia v sekundární prevenci cévních mozkových příhod. *Remedia*. 2009;19:132-137.
- 30) Igel M., Sudhop T., von Bergmann K.: Pharmacology of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase Inhibitors (Statins), Including Rosuvastatin and Pitavastatin. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2002;42(8):835-845.
- 31) Indráková J. a Kalinová L.: Farmakologická léčba ischemické choroby dolních končetin. *Klinická farmakologie*. 2009;23(2):71-73.
- 32) Karetová D., Bultas J.: Farmakoterapie ischemické choroby dolních končetin ve stadiu klaudikací. *Remedia* 2015; 25: 96–100
- 33) Karetová D., Bultas J.: Cilostazol. *Remedia* 2014;24:441-449
- 34) Karetová D., Bultas J.: Rezistence na aspirin - laboratorní odchylka, nebo klinický problém? *Interní medicína pro praxi*. 2005;1:10-13.
- 35) Karetová D., Hirmerova J., Matuška J.: Doporučene postupy ESC pro diagnostiku a léčbu onemocnění periferních tepen, vypracovane ve spolupraci s European Society for Vascular Surgery (ESVS), 2017. 2018 European Society of Cardiology;209-228
- 36) Karetová D., Roztočil K., Herber O., Moravčíková D., Vojtíšková J.: Ischemická choroba dolních končetin. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře; 2011.
- 37) Karetová D., Vojtíšková J., Roztočil K.: Ischemická choroba dolních končetin. 2nd ed. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře; 2016.
- 38) Katsiki N., Giannoukas A., Athyros V., Mikhailidis D.: Lipid-lowering treatment in peripheral artery disease. *Current Opinion in Pharmacology*. 2018;39:19-26.

- 39) Kawabe J., Ushikubi F., Hasebe N.: Prostacyclin in Vascular Diseases. *Circulation Journal*. 2010;74(5):836-843.
- 40) Koller M., Schmid M., Iten P., Vonlanthen B., Bär W.: Fatal intoxication with naftidrofuryl. *Legal Medicine*. 2009;11(5):229-233.
- 41) Lasierra-Cirujeda J., Coronel P., Aza MJ., Gimeno M.: Use of sulodexide in patients with peripheral vascular disease. *Journal of Blood Medicine*. 2010;1:105-114.
- 42) Lugnier C.: Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) superfamily: A new target for the development of specific therapeutic agents. *Pharmacology & Therapeutics*. 2006;109(3):366-398.
- 43) Magnani G., Bonaca M., Braunwald E., Dalby A., Fox K., Murphy S. et al.: Efficacy and Safety of Vorapaxar as Approved for Clinical Use in the United States. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(3).
- 44) Marchesi S., Pasqualini L., Lombardini R., Vaudo G., Lupattelli G., Pirro M. et al.: Prostaglandin E1 Improves Endothelial Function in Critical Limb Ischemia. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2003;41(2):249-253.
- 45) Minar E.: Critical limb ischaemia. *Hämostaseologie*. 2009;1:102-109.
- 46) Musil D.: Ischemická choroba dolních končetin. *Interní Medicína pro praxi* 2007;4: 170–174
- 47) O'Donnell M., Badger S., Sharif M., Young I., Lee B., Soong C.: The vascular and biochemical effects of cilostazol in patients with peripheral arterial disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2009;49(5):1226-1234.

- 48) Park Y., Park J., Kim S., Lee M., Lee Y., Yang S. et al.: Pharmacokinetic Characteristics of a Vasodilatory and Antiplatelet Agent, Limaprost Alfadex, in the Healthy Korean Volunteers. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2009;16(3):326-333.
- 49) Patel V., Fisher M., Voelker M., Gessner U.: Gastrointestinal Effects of the Addition of Ascorbic Acid to Aspirin. *Pain Practice*. 2011;12(6):476-484.
- 50) Pavla Chaloupková: Vliv kardiochirurgických výkonů na funkci krevních destiček. *Bakalářská práce*. Univerzita Palackého v Olomouci, přírodovědecká fakulta, laboratoř růstových regulátorů, Olomouc, 2018: s21-28
- 51) Perez P., Esteban C., Sauquillo J., Yeste M., Manzano L., Mujal A. et al.: Cilostazol and outcome in outpatients with peripheral artery disease. *Thrombosis Research*. 2014;134(2):331-335.
- 52) Powell J.: Vascular damage from smoking: disease mechanisms at the arterial wall. *Vascular Medicine*. 1998;3(1):21-28.
- 53) Price J.: Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease; Edinburgh Artery Study Edinburgh Artery Study. *European Heart Journal*. 1999;20(5):344-353.
- 54) Rang H., Dale M.: Rang and Dale's pharmacology. Edinburgh etc.: Elsevier/Churchill Livingstone; 2014.
- 55) Reilly M., Mohler III E.: Cilostazol: Treatment of Intermittent Claudication. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2001;35:48-56.
- 56) Rokyta R.: *Fyziologie a patologická fyziologie*. Praha: Grada; 2015.
- 57) Ruffolo A., Romano M., Ciapponi A.: Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010.

- 58) Schellong S., von Bilderling P., Gruss J., Lawall H., Grieger F., Ney U. et al.: Intravenous alprostadil treatment compared to oral pentoxifylline treatment in outpatients with intermittent claudication – results of a randomised clinical trial. *Vasa*. 2017;46(5):403-405.
- 59) Schrör, Hohlfeld: Mechanisms of anti-ischemic action of prostaglandin E1 in peripheral arterial occlusive disease. *Vasa*. 2004;33(3):119-124.
- 60) Seoane-Lestón F., Añibarro-Bausela M., Mugica - García M., Aguilar-Martínez A.: Urticaria Caused by Pentoxifylline. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2009;19(1):64-79.
- 61) Serebruany V., Fortmann S., Hanley D., Kim M.: Vorapaxar and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *American Journal of Therapeutics*. 2017;24(2):139-143.
- 62) Silbernagl S., Despopoulos A., Jandová K., Langmeier M., Kittnar O., Kuriščák E. et al.: Atlas fyziologie člověka. 4th ed. Praha: Grada; 2004.
- 63) Slovut D., Sullivan T.: Critical limb ischemia: medical and surgical management. *Vascular Medicine*. 2008;13(3):281-291
- 64) Smith F., Bradbury A., Fowkes G.: Intravenous naftidrofuryl for critical limb ischaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;
- 65) Soška, Zima, Friedecký, Franeková, Buryška, Palička et al.: Společné doporučení České společnosti klinické biochemie ČLS JEP a České společnosti pro aterosklerózu ČLS JEP ke sjednocení hodnoticích mezi krevních lipidů a lipoproteinů pro dospělé populaci. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2010;1:45-46.
- 66) Stewart C., Fleming R., Germain B., Seleznick M., Evans W.: Aspirin alters methotrexate disposition in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis & Rheumatism*. 1991;34(12):1514-1520.

- 67) Suades R., Cosentino F., Badimon L.: Glucose-lowering treatment in cardiovascular and peripheral artery disease. *Current Opinion in Pharmacology*. 2018;39:86-98.
- 68) Sucharda P.: Metabolický syndrom, jeho diagnostika a možnosti léčby. *Medicína pro praxi*. 2010;7(3): 111-114
- 69) Suchý D. a Hromádka M.: Pentoxifylin v léčbě symptomatické ischemické choroby tepen dolních končetin. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2014; 28(2):45-48.
- 70) Tesloianu D., Morosanu C., Roata E., Sorodoc L.: Comparison Between Alprostadil and Iloprost in Intravenous Treatment of Patients With Chronic Peripheral Arterial Disease. *A Journal of Clinical Medicine*. 2016;11(3):186-190.
- 71) Trojan S.: Lékařská fyziologie. Praha: Grada; 2003.
- 72) Tsigkou V., Siasos G., Rovos K., Tripyla N., Tousoulis D.: Peripheral artery disease and antiplatelet treatment. *Current Opinion in Pharmacology*. 2018;39:43-52.
- 73) Tsioufīs C., Andrikou I., Siasos G., Filis K., Tousoulis D.: Anti-hypertensive treatment in peripheral artery disease. *Current Opinion in Pharmacology*. 2018;39:35-42.
- 74) Vlachopoulos C., Georgakopoulos C., Koutagiar I., Tousoulis D.: Diagnostic modalities in peripheral artery disease. *Current Opinion in Pharmacology*. 2018;39:68-76
- 75) Ward A., Clissold S.: Pentoxifylline. *Drugs*. 1987;34(1):50-97.

- 76) Whayne T.: Metabolic syndrome, peripheral vascular disease and coronary artery disease: A concise review. *International Journal of Angiology*. 2010;19(03):e96-e99.
- 77) Wiernsperger N.: Serotonin, 5-HT<sub>2</sub> Receptors, and Their Blockade by Naftidrofuryl. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1994;23:S37-43.
- 78) Zakarija A., Bandarenko N., Pandey D., Auerbach A., Raisch D., Kim B. et al.: Clopidogrel-Associated TTP. *Stroke*. 2004;35(2):533-537.

### **Internetové zdroje**

- 79) AISLP<sub>a</sub>. Aspirin Protect 100 mg enterosolventní tablety. AISLP – 2019.1. 2019. Dostupné na: <http://www.aislp.cz>. [Přístup 5. ledna. 2019]
- 80) AISLP<sub>a</sub>. Clopidogrel Actavis 75 mg. AISLP – 2019.1. 2019. Dostupné na: <http://www.aislp.cz>. [Přístup 5. ledna. 2019]
- 81) AISLP<sub>c</sub>. Pentomer retard 400 mg. AISLP – 2019.1. 2019. Dostupné na: <http://www.aislp.cz>. [Přístup 5. ledna. 2019]
- 82) AISLP<sub>d</sub>. Prostavasin. AISLP – 2019.1. 2019. Dostupné na: <http://www.aislp.cz>. [Přístup 5. ledna. 2019]
- 83) AISLP<sub>e</sub>. Vessel Due F. AISLP – 2019.1. 2019. Dostupné na: <http://www.aislp.cz>. [Přístup 5. ledna. 2019]
- 84) Anonyma. Cilostazol [Internet]. Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. 2019 Dostupné na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/cilostazol> [přístup 22. ledna 2019].
- 85) Anonymb. Cilostazol: MedlinePlus Drug Information [Internet]. Uptodate.com. 2019 Dostupné na: [https://www.uptodate.com/contents/cilostazol-drug-information?search=cilostazol&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~3.5&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/cilostazol-drug-information?search=cilostazol&source=panel_search_result&selectedTitle=1~3.5&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1) [Přístup 24. ledna 2019].

- 86) Anonym<sub>d</sub>. Naftidrofuryl. [Internet] Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. 2005.  
Dostupné na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4417#section=2D-Structure> [Přístup 22. ledna 2019].
- 87) Anonym. TOXNET. [Internet] Toxnet.nlm.nih.gov. 2008. Dostupné na:  
<https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+50-78-2> [Přístup 27. listopadu 2018].
- 88) Anonym<sub>a</sub>. Limaprost [Internet]. Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. 2006 Dostupné na:  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6438378#section=Top> [Přístup 26. ledna 2019].
- 89) Anonym<sub>a</sub>. Clopidogrel [Internet]. Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. 2005 Dostupné na:  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/clopidogrel> [Přístup 23. prosince 2018].
- 90) Anonym<sub>a</sub>. Alprostadil [Internet]. Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. 2004 Dostupné na:  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280723#section=Top> [Přístup 26. prosince 2018].
- 91) Anonym<sub>b</sub>. Vorapaxar [Internet]. Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. 2006. Dostupné na:  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10077130> [Přístup 21. ledna 2019]
- 92) Anonym<sub>b</sub>. Pentoxifylline [Internet]. Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. 2005 Dostupné na:  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4740#section=Pharmacology> [Přístup 3. prosince 2018].
- 93) Anonym<sub>c</sub>. Pentoxifylline [Internet]. Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. 2005  
Dostupné na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4740#section=2D-Structure> [Přístup 23. února 2019].



- 94) Anonym. Aspirin. [Internet] Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. 2004. Dostupné na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2244#section=2D-Structure> [Přístup 20. prosince 2018]
- 95) Anonym. Aspirin. [Internet] Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. 2004. Dostupné na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/aspirin#section=Absorption-Distribution-and-Excretion> [Přístup 16. ledna 2019].
- 96) Berger J, Davies M. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2017. Dostupné na: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-lower-extremity-peripheral-artery-disease> [Přístup 15. ledna 2019]
- 97) Busti A. What are some common medications classified as weak, moderate and strong inhibitors of CYP3A4? [Internet]. Ebmconsult.com. 2015. Dostupné na: <https://www.ebmconsult.com/articles/medications-inhibitors-cyp3a4-enzyme> [Přístup 21. listopadu 2018]
- 98) Cryer B, Kliewer D, Sie H, McAllister L, Feldman M. Effects of cutaneous aspirin on the human stomach and duodenum. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2019. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10519166?dopt=Abstract> [Přístup 29. ledna 2019]
- 99) Harris, L. and Dryjski, M. (2017). UpToDate. [Internet] Uptodate.com. Dostupné na: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-risk-factors-and-natural-history-of-peripheral-artery-disease> [Přístup 29. ledna 2019].
- 100) Kučera. Genetický polymorfismus metabolismu léčiv - Zdraví.Euro.cz [Internet]. Zdraví.Euro.cz. 2002. Dostupné na: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/geneticky-polymorfismus-metabolismu-leciv-144088> [Přístup 11. prosince 2018]

- 101) Levy G. Clinical pharmacokinetics of aspirin. - PubMed - NCBI [Internet].  
Ncbi.nlm.nih.gov. 2019. Dostupné na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/724339> [Přístup 6. ledna 2019]
- 102) Mladěnka P. Farmakologie hladkého cévního (vaskulárního) systému -  
látky ovlivňující hladký cévní sval [Internet]. 2018. Dostupné na:  
<https://intranet.faf.cuni.cz/getmedia/b4d9ddcf-be7a-43be-8deb-a0f8bfd60301/S-19-mladenka-hladky-cevni-sval.aspx?disposition=attachment>  
[Přístup 22. prosince 2018]
- 103) Mladěnka P. Farmakologie hladkého cévního (vaskulárního) systému -  
látky ovlivňující hladký cévní sval [Internet]. 2018. Dostupné na:  
<https://intranet.faf.cuni.cz/getmedia/b4d9ddcf-be7a-43be-8deb-a0f8bfd60301/S-19-mladenka-hladky-cevni-sval.aspx?disposition=attachment>  
[Přístup 22. prosince 2018]
- 104) Pražský B. Ischemická choroba dolních končetin u pacientů s diabetes  
mellitus - Zdraví.Euro.cz [Internet]. Zdraví.Euro.cz. 2013. Dostupné  
na:<https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/ischemicka-choroba-dolnich-koncetin-u-pacientu-s-diabetes-mellitus-468964> [Přístup 3. ledna 2019]
- 105) Tantry U, Hennekens C, Zehnder J, Gurbel P. UpToDate [Internet].  
Uptodate.com. 2018 Dostupné na:  
<https://www.uptodate.com/contents/clopidogrel-resistance-and-clopidogrel-treatment-failure> [Přístup 8. Října 2018].
- 106) van Heijst a van Dijk. Acetylsalicylic acid (PIM 006). [Internet]  
Inchem.org. 1990. Dostupné na:  
<http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/aspirin.htm#SectionTitle:7.6%20Interactions> [Přístup 24. listopadu 2018].
- 107) Van Heijst a van Dijk. Acetylsalicylic acid (PIM 006). [Internet]  
Inchem.org. 1990. Dostupné na:

<http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/aspirin.htm>

[Přístup 24. listopadu 2018].