

# Periférne artériové ochorenie dolných končatín a globálne kardiovaskulárne riziko – možnosti ovplyvnenia v klinickej praxi

MUDr. Denisa Čelovská, PhD., prof. MUDr. Viera Štvrtinová, CSc., MUC. Mária Balgová

I. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a UN Bratislava

**Efektívne ovplyvnenie celkového kardiovaskulárneho (KV) rizika u pacientov s periférnym artériovým ochorením dolných končatín (PAD) je často v klinickej praxi podceňované napriek významnému zvýšeniu kardio-cerebro-vaskulárnej morbidity a mortality. Zákaz fajčenia, dlhodobá dobrá metabolická kontrola diabetu, kontrola tlaku krvi, zdravý životný štýl a liečba pohybom sú dôležité piliere konzervatívnej liečby. Pacienti s PAD majú veľmi vysoké KV riziko, preto je u nich žiaduce dosiahnuť cieľovú hladinu LDL cholesterolu pod 1,8 mmol/l a podľa najnovších poznatkov aj menej. Nemožno zabúdať na modifikáciu životného štýlu hlavne pri redukcii remnantných lipoproteínov, ktoré majú význam práve v periférnej cirkulácii. Na ovplyvnenie globálneho KV rizika je esenciálna liečba ACE-inhibítormi, statínmi a protidoštičkovou liečbou s preferenciou klopidogrelu podľa ostatných odporúčaní ESC/ESVS u symptomatických pacientov s PAD.**

**Kľúčové slová:** artériová hypertenzia, rizikové faktory, kardiovaskulárne riziko, periférne artériové ochorenie dolných končatín

## Peripheral arterial disease of lower extremity and global cardiovascular risk

**Effective cardiovascular risk treatment is underestimated in clinical practice despite significantly increased cardio-cerebro-vascular mortality and morbidity in Peripheral Arterial Disease of Lower Extremity (PAD) patients. Smoking cessation, longlasting good metabolic diabetes mellitus control, effective blood pressure control, healthy lifestyle and physical activity are important tools in conservative treatment. PAD patients have very high CV risk and the goal level of LDL cholesterol is less than 1,8 mmol/l or even lower according to new studies. What cannot be forgotten is modification of life-style especially in reduction of remnant lipoproteins, which play an important role in peripheral circulation. ACE-inhibitors, statins, antiplatelet therapy with preference of clopidogrel in symptomatic PAD patients are essential for global CV risk control according last ESC/ESVS guidelines.**

**Key words:** arterial hypertension, risk factors, cardiovascular risk, peripheral arterial disease of lower extremity

Vask. med., 2018,10(1):14-22

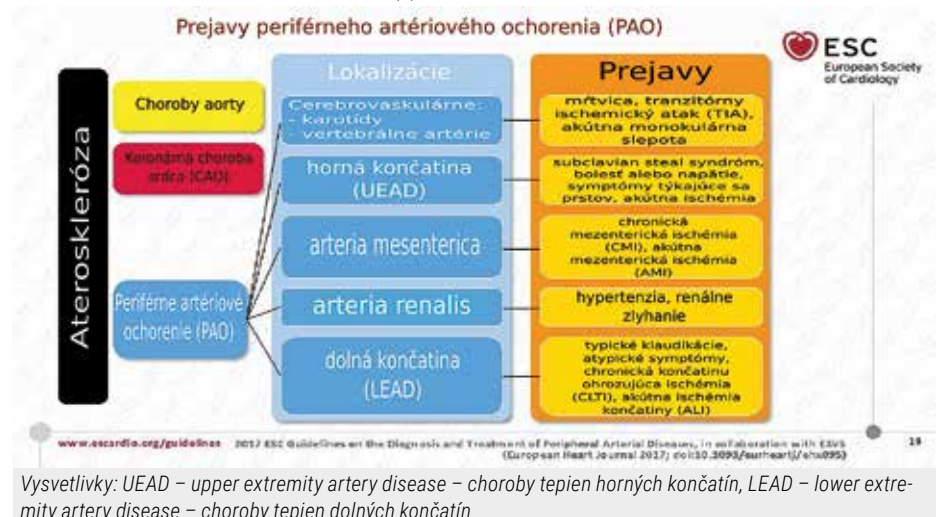
## Úvod

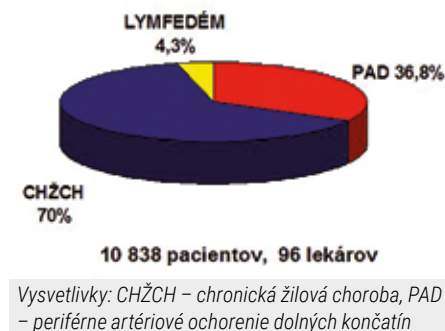
Periférne artériové ochorenie (PAO) je širší pojem, ktorý zahŕňa postihnutie viacerých tepnových riečísk okrem postihnutia koronárnych tepien a aorty (obrázok 1). Periférne artériové ochorenie dolných končatín (PAO DK) je len jednou z možných manifestácií PAO. Starší názov ischemická choroba dolných končatín (ICHDK) označuje len obliterujúce postihnutie tepnového systému dolných končatín prejavujúce sa ischemiou, nie asymptomatické štádiá (1). V najnovších odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) v spolupráci s Európskou spoločnosťou cievnej chirurgie (ESVS) z roku 2017 pre diagnostiku a liečbu periférnych artériových chorôb sa objavuje termín „lower extremities arterial disease (LEAD) – choroba tepien dolných končatín“ (2). Periférne artériové ochorenie dolných končatín označujeme v tejto práci skratkou PAD.

Pokiaľ v roku 2000 bolo na svete približne 164 miliónov chorých s PAD, v roku 2010 to už bolo vyše 202 miliónov. Nárast prevalencie bol globálne takmer 24 %, čo súvisí aj so zlepšením diagnostiky choroby (3). V Európe to bolo vyše 40,5 milióna pacientov s PAD. Prvé úda-

je o výskyte PAD na Slovensku sa zistili v epidemiologickom prieskume PAOS na základe merania členkovo-ramenového indexu (ABI) praktickými lekármi na vzorke 2 202 pacientov. Hodnotu menej ako 0,9 aspoň na jednej DK malo 9,4 % pacientov s priemerným vekom 72 rokov (4). V obser-

Obrázok 1. Periférne artériové ochorenie (2)



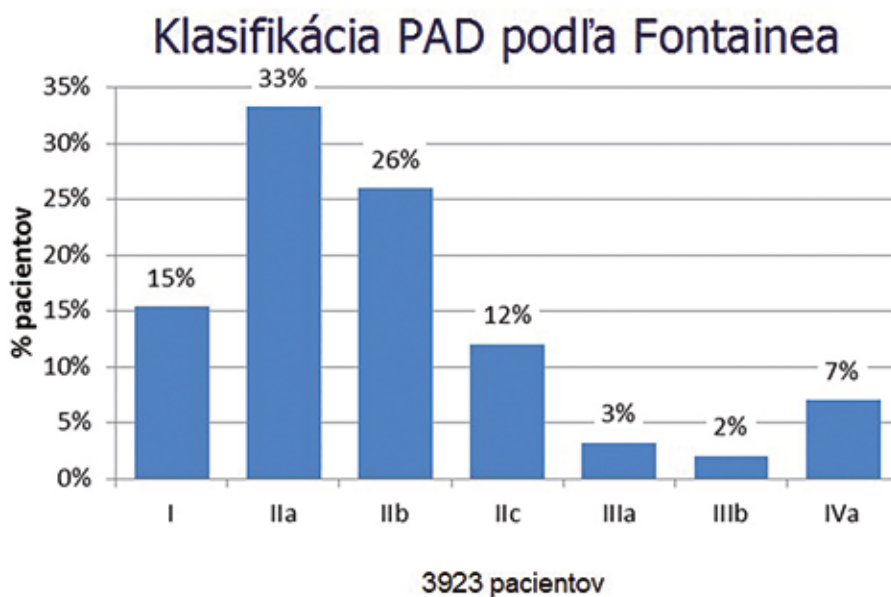
**Obrázok 2.** Projekt Cievne choroby na Slovensku

vačno-epidemiologickom projekte Cievne choroby na Slovensku, ktorý prebiehal v rokoch 2014 – 2015 na vzorke 10 838 cievnych pacientov bolo PAD identifikované meraním ABI u 36,8 % pacientov (obrázok 2). Klaudikanti tvorili až 72 %, mnohí z nich nemali predtým povedomie o svojej chorobe, ktorá bola prvýkrát diagnostikovaná práve počas prebiehajúceho projektu. Kritická končatinová ischémia (KKI) sa vyskytla u 9 % pacientov. Zastúpenie jednotlivých skupín podľa klasifikácie Fontainea znázorňuje obrázok 3.

### PAD a globálne kardiovaskulárne riziko

Napriek pokrokom vo farmakologickej a v ostatnom čase hlavne nefarmakologickej intervenčnej i chirurgickej liečbe PAD sú pacienti s ischémiou dolných končatín ohrození hlavne úmrtím na IM alebo CMP. Ovplyvnenie globálneho kardiovaskulárneho (KV) rizika je často v klinickej praxi u týchto chorých podceňované napriek významnému zvýšeniu kardio-cerebro-vaskulárnej morbidity a mortality u symptomatických, ale aj u asymptomatických pacientov. V liečbe šitej na mieru u pacienta s PAD má nenahraditeľné miesto modifikácia ovplyvniteľných tradičných RF aterosklerotrombózy. Zákaz fajčenia, kontrola tlaku krvi a glykémie, priaznivé ovplyvnenie aterogénnej dyslipidémie, vhodná stimulácia k zdravšiemu životnému štýlu i cieľená správne zameraná kinezioterapia predstavujú terapeutický cieľ na ovplyvnenie globálneho KV rizika u pacientov s PAD.

V ostatnom období sa objavujú novšie rizikové faktory a biomarkery zápalu, trombózy, lipidového metabolizmu, oxidačného stresu, angiogenézy s cieľom zlepšiť stratifikáciu a predikciu KV ri-

**Obrázok 3.** Klasifikácia periférneho ochorenia dolných končatín podľa Fontainea, zastúpenie pacientov

zika i končatinu ohrozujúcich udalostí. Prínos stanovenia mnohých biomarkerov je pre bežnú klinickú prax nejednoznačný. V známej Ridkerovej štúdii zvýšené hodnoty hs-CRP a IL-6 predikovali riziko prvej KV udalosti i jej rekurencie nezávisle od hladiny lipidov a potvrdili silnú asociáciu aj k riziku vzniku PAD (5). Efekt inhibície IL-1 i IL-6 s monoklonálnou protilátkou canakinumabom v štúdii CANTOS potvrdil zápalovú teóriu aterosklerotrombózy i potenciál redukovat KV príhody u vysokorizikových pacientov (5). Výsledky štúdie dnes predstavujú významný posun nielen vo vnímaní významu novších rizikových faktorov v kontexte aterosklerotrombózy, ale aj inú dimenziu možnosti ovplyvnenia tohto procesu a samotnej liečby (5). Umením lekára je rozpoznanie aj neaterosklerotických príčin PAD (obliterujúca tromboangiitída, systémové vaskulitidy, kompresívne syndrómy, iné) so zvolením vhodného liečebného postupu.

Klaudikácie nie sú len lokálny problém týkajúci sa dolných končatín, ale predstavujú manifestáciu multivaskulárneho postihnutia. Práve pacienti s PAD sú často prototypom pacientov s postihnutím viacerých cievnych riečísk, kde je riziko veľkých KV príhod takmer dvojnásobne vyššie počas hospitalizácie i v krátkodobom sledovaní, oproti chorým len s postihnutím jedného cievneho riečiska (6). PAD je súčasne prítomné u 13 – 16 % chorých s koronár-

nou chorobou srdca (KCHS) (7). Na druhej strane, u pacientov s PAD sa KCHS vyskytuje v rozpätí 25 – 72 % v závislosti od veku a skúmanej populácie, stenóza karotickej tepny viac ako 70 % je súčasne u 14 – 19 % PAD a stenóza renálnej tepny viac ako 75 % je u 10 – 23 % týchto pacientov (7). Pacienti s PAD vzhľadom na zníženú mobilitu často nie sú schopní vyvinúť takú aktivitu, pri ktorej by sa stenokardie manifestovali. Viac ako tretina pacientov so symptomatickým PAD má redukovanú ejekčnú frakciu ľavej komory, preto aj ostatné odporúčania zdôrazňujú cieľene pátrať po srdcovom zlyhávaní (echokardiografické vyšetrenie, stanovenie B nátriuretických peptidov), postihnúť iných tepnových riečísk, ako aj po aneurizme abdominálnej aorty (2).

Najzávažnejšia forma PAD, kritická končatinová ischémia (KKI), resp. podľa ostatných odporúčaní chronická končatinová ischémia (CLTI) sa vyvinie približne u 21 % klaudikantov (2). V priebehu šiestich mesiacov od vzniku KKI zomiera 20 % pacientov, amputácii sa podrobí 30 % (2). Zvlášť u diabetikov môže byť KKI prvým klinickým prejavom oklúzie tepny (1). Kontrola rizikových faktorov aterosklerózy je dôležitá pre všetkých chorých s PAD, najväčší prínos z dlhodobého hľadiska má táto stratégia pre včasné štádiá PAD, v zmysle „chorobe je lepšie predchádzať, ako liečiť jej komplikácie“.

## PAD a fajčenie

Fajčenie predstavuje najzávažnejší RF, ktorý má väčšiu silu pre vznik PAD ako pre vznik KCHS (8). Fajčenie i v pasívnej forme výrazným spôsobom zvyšuje riziko aterosklerozy. Je závislé od dávky i expozície. Na negatívnych dôsledkoch fajčenia na obehový systém sa podieľa vyše 4 tisíc rôznych zložiek tabakového dymu, medzi ktorými majú významnú patogenetickú úlohu oxid uhoľnatý, nikotín a voľné kyslíkové radikály (8). Inhalácia nikotínu vedie k zvýšenej aktivite sympatika, vazokonstrikcii, oxidácii LDL, zvyšuje agregáciu trombocytov, hladinu tromboxanu, fibrinogénu, znižuje fibrinolytickú aktivitu, hladinu HDL, prostacyklínu, aktivuje zápal, čím vedie k endotelovej dysfunkcii, ale aj k zhoršeniu inzulínovej rezistencie (9, 10). Cigarety s nižším obsahom nikotínu riziko neznižujú. Riziko vzniku klaudikácií, zlyhania rekonštrukcií u fajčiarov po chirurgickej i endovaskulárnej liečbe (uzáver bypassu, restenózy) je oveľa vyššie (9). Eliminácia fajčenia tabaku v aktívnej i pasívnej forme je najúčinnnejšia endotelprotektívna liečebná metóda (9). **Zanechanie fajčenia** a úloha lekára v tomto procese majú mimoriadne veľký význam z hľadiska ďalšieho osudu pacienta s PAD. V liečbe závislosti od tabaku ide o aktívny dialóg medzi pacientom a lekárom – **zásada „5A – 5P“**: ask – **pýtaj sa**, advise – **porad' prestať**, assess – **posúď ochotu prestať**, assist – **pomôž prestať**, arrange controls – **plánuj kontroly** (9, 10). Náhradnú terapiu nikotínom predstavujú nikotínové náhrady (náplaste, žuvačky, sublinguálne tablety, nosové spreje). Antidepresívum – bupropión SR, ktorý inhibuje spätné vychytávanie dopamínu a noradrenalínu alebo vareniklín. Vareniklín je parciálny agonista  $\alpha 4\beta 2$  acetylcholin-nikotínových receptorov v mozgu, duálnym mechanizmom ovplyvňuje dopamínergický limbický systém. Zabraňuje abstinenčným príznakom a neposkytuje pocit uspokojenia z fajčenia. Liečba by mala trvať aspoň 12 týždňov.

## PAD a diabetes mellitus

V súčasnosti hovoríme o pandémie diabesity. V období rokov 2009 – 2012 bolo v USA z dospelých hypertonikov 49,5 % obéznych, 27,2 % diabetikov, 15,5 % aktívnych fajčiarov a 63,2 % malo hy-

percholesterolémiu (11). Aj výsledky multicentrickej štúdie EUROASPIRE IV, ktorá prebiehala v 24 krajinách Európy u vysokorizikových pacientov po akútnom koronárnom syndróme s následnou revascularizačnou liečbou potvrdili, že napriek zlepšujúcemu sa trendu v kontrole tlaku krvi a hlavne cholesterolu vďaka hypolipidemickému liečbu, je narastajúca prevalencia diabesity alarmujúca (12). Centrálna obezita bola prítomná až u 58,2 % pacientov, diabetes mellitus (DM) u 26,8 % a takmer žiadna fyzická aktivita u 60 % chorých. Zo 16 % aktívnych fajčiarov až 48,6 % pokračovalo vo fajčení napriek prekonanej KV udalosti (12). Implementácia odporúčaní o KV prevencii a nefarmakologickej liečbe do bežnej klinickej praxe je stále sklamaním. DM predstavuje najsilnejší nezávislý rizikový faktor pre rozvoj chronickej končatinovej ischémie.

K odklonu od pôvodného termínu kritická končatinová ischémia viedlo niekoľko skutočností. Diabetici tvoria až 50 – 70 % prípadov chronickej končatinovej ohrozujúcej ischémie, kde sa okrem ischemickej zložky výrazne spolupodieľa aj neuropatická zložka a infekcia na vzniku diabetickej nohy (2). V prípade periférnych končatinových ciev spôsobuje DM jednak akceleráciu aterosklerózy v oblasti tepnového systému (makroangiopatia), jednak poruchu mikrocirkulácie s následnou kožnou a podkožnou ischémiou (mikroangiopatia). V organizme diabetikov prebiehajú mikro a makrovaskulárne zmeny súbežne a vzájomne sa ovplyvňujú. Jedným zo spojovacích článkov sú zmeny na úrovni vasa vasorum. Ich novotvorba je sprievodným znakom aterosklerózy a predikuje dokonca ruptúru aterosklerotického plátu (13).

Framinghamská štúdia ukázala, že muži diabetici majú klaudikácie 4-krát častejšie a ženy diabetičky 8-krát častejšie v porovnaní s nediabeticou populáciou (7). Každé zvýšenie glykovaného hemoglobínu (HbA1c) o 1 % zvyšuje riziko PAD o 26 % (14). Poškodenie ciev u pacientov s DM zahŕňa komplex interakcií hyperglykémie, hyperlipidémie, oxidačného stresu, predčasného starnutia, hyperinzulinémie s poruchou koagulačného systému a fibrinolýzy. Oxidačný stres aktivuje transkripčný faktor NF- $\kappa$ B

s následným zvýšením adhezívnych molekúl a cytokínov. Voľné mastné kyseliny indukujú poškodenie endotelovej NO syntázy. Hlavne produkcia superoxidu v mitochondriách vedie ku kaskáde dejov, ktoré majú za následok zvýšenie konečných produktov glykácie (AGES) s ďalším oxidačným vzplanutím a následne zhoršenou dostupnosťou NO pre endotelové bunky a akceleráciou aterosklerózy. Uplatňujú sa aj hemoreologické abnormality, keď dochádza k alterácii agregácie trombocytov, viskozity plazmy, zvýšeniu hladín fibrinogénu a odlišným tokovým vlastnostiam krvi, aj v dôsledku kalcifikácie tepien (15).

Postihnutie malých artérií môže byť zodpovedné za to, že takmer jednej tretine pacientov s lokalizovanou gangrénou prsta možno nahmatať periférne pulzácie (15). Pacienti s DM a PAD môžu mať nielen atypickú klinickú symptomatológiu, ale môžu byť i dlhé obdobie asymptomatickí v dôsledku diabetickej neuropatie. Hypercirkulácia krvi v teréne diabetickej nohy vzniká následkom autonómnej neuropatie, ktorá vedie k autosympatektómii. Autosympatektómia spôsobuje zníženie prietoku cez nutritívne kapiláry steel efektom v dôsledku zvýšenia prietoku cez artériovenózne anastomózy. U pacientov s DM sa riziko vývoja PAD zvyšuje s vekom, dĺžkou trvania diabetu a prítomnosťou diabetickej polyneuropatie (15). Dlhodobá dobrá metabolická kompenzácia diabetu je nevyhnutnou súčasťou liečby. **Cielová hodnota je HbA1c  $\leq$  6,5 % podľa DCCT** (The Diabetes Control and Complications Trial), resp. **menej ako 53 mmol/mol IFCC** (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) (15). Prísnu kontrolu glykémie je potrebné aplikovať s opatrnosťou hlavne u seniorov. V ostatnom čase sa rozširujú možnosti liečby diabetikov 2. typu o kardiálne i vaskulárne prospešné lieky ako je empaglifozín (štúdia EMPA-REG OUTCOME) a agonista receptorov pre GLP-1 liraglutid (štúdia LEADER). V štúdiu EMPA-REG OUTCOME u pacientov s DM 2. typu s PAD preukázal empaglifozín významnú redukciu celkovej i KV mortality o 43 %, srdcového zlyhávania, progresie chronickej obličkovej choroby oproti placebo a priaznivé pôsobenie aj v periférnej cirkulácii (16).



## PAD a dyslipidémia

Aterogénna dyslipidémia i lipo-proteínové remnanty s formáciou VLDL častíc a triacylglycerolov zohrávajú významnú úlohu aj v periférnej cirkulácii. Pomer celkový cholesterol/HDL cholesterol bol spolu s hs-CRP v US Physicians Study najsilnejší parameter, ktorý mal vzťah k predčasnému vzniku PAD (17). Vzťah medzi hladinou LDL-cholesterolu (LDL-C) a rizikom závažných KV príhod je dnes v medicíne dôkazov jasne preukázaný. **Statíny** sú prvou voľbou u pacientov s vysokým KV rizikom a sú indikované u všetkých pacientov s PAD. Metaanalýza statínových štúdií preukázala, že znížením LDL-C o 1 mmol/l sa znižuje riziko KV mortality o 22 % (18).

Význam dyslipidémie v periférnej cirkulácii je v klinickej praxi stále podceňovaný. Už v **Heart Protection Study** v priebehu 5-ročného sledovania pacientov s PAD v ramene so simvastatínom v dávke 40 mg denne bola preukázaná 24 % redukcia relatívneho rizika veľkých KV príhod oproti placebovej skupine (19). Statíny okrem hypolipidemického efektu preukázali pleiotropný efekt aj v zmysle predĺženia klaudikačnej vzdialenosti (20). Napriek odporúčaniam, používanie vysokointenzívnej statínovej liečby (atorvastatín 80 mg, rosuvastatín 40 mg) v klinickej praxi, naďalej zaostáva u vysokorizikových pacientov s cerebrovaskulárnym a najmä periférnym vaskulárnym postihnutím (21, 22). Novšie statíny s dlhším biologickým polčasom umožňujú intenzifikovať liečbu u rizikových pacientov, pričom výskyt ich nežiaducich účinkov so zvyšovaním dávky nijako dramaticky nenarastá. Aj bežná klinická prax potvrdzuje, že predpísanie statínov u pacientov s ischemiou dolných končatín je skôr viazané na dôkaz koronárnej choroby srdca. Podľa odporúčaní viacerých medzinárodných odborných spoločností je liečba statínmi indikovaná u všetkých pacientov s PAD, pretože liečba znižuje výskyt KV príhod vrátane smrti, optimalizuje lipidový profil, vedie k predĺženiu klaudikačnej vzdialenosti (bezbolestný aj maximálny interval) (1, 23). Statíny preukázali pozitívny efekt na prežívanie aj pri KKI (24). Navyše pri statínovej liečbe klesá výskyt a rekurencia venózneho tromboembolizmu, prav-

depodobne zvýšením antitrombotickej aktivity cestou zníženia expresie tkanivového faktora (25). Statíny redukujú zvýšený tonus sympatika prostredníctvom zvýšenej aktivity NO-syntázy (13). Limitáciou statínovej liečby je stále vysoké reziduálne cholesterolové i reziduálne zápalové riziko. A hlavne adherencia pacienta k liečbe, ktorá sa pohybuje na úrovni 30 % a menej. Preto sa neustále hľadajú nové možnosti ovplyvnenia hladiny LDL-C v monoterapii, alebo v kombinovanej hypolipidemickej liečbe. Využívanie potenciálu kombinovanej hypolipidemickej liečby v klinickej praxi zaostáva. U pacientov s kombinovanou hyperlipoproteínómiou hlavne s metabolickým syndrómom a diabetom mellitom možno využívať kombináciu statínu s fibrátom. **Štúdia FIELD** preukázala mikrovaskulárne účinky fenofibrátu nielen v zmysle prevencie a spomalenia progresie diabetickej retinopatie. Po viac ako 18 mesiacoch užívania fenofibrátu došlo aj k významnej redukcii amputácií dolných končatín pod členkom (26). Potenciál redukovať lipoproteínové VLDL remnanty, ktoré majú význam práve v periférnej cirkulácii, má pohyb (13). Redukciu remnantných lipoproteínov u klaudikantov preukázal cilostazol s vazodilatačným pôsobením (27). Hypolipidemický potenciál hlavne v oblasti triacylglycerolov má aj sulodexid (28).

Novou perspektívou pre vysokorizikových pacientov najmä s familiárnou hypercholesterolémiou a pacientov, ktorí nedosahujú cieľové hodnoty LDL-C pri liečbe statínom alebo netolerujú statín, je biologická liečba. **Inhibitory PCSK9** sú monoklonálne protilátky, ktoré blokujú špecificky proteín PCSK9 (proteín-konvertáza subtilizín/kexín typ 9). Ten je zodpovedný za degradáciu LDL receptorov v bunke. Cieľom liečby je predĺžiť životnosť LDL-receptora. Zablokovaním PCSK9 nie sú LDL receptory odbúravane v lyzozóme a môžu recirkulovať na povrch bunky, kde sa zvyšuje ich počet a aktivita pre vychytávanie LDL častíc z plazmy. Následne dochádza k poklesu celkového i LDL-C (29, 30). Liečba sa aplikuje parenterálne subkutánnou injekciou 1-krát za 2 týždne alebo 1-krát za mesiac, čím je zabezpečená lepšia compliance pacienta. Možno ju pridať k statínu.

**Liečba inhibítormi PCSK9** sa môže indikovať u pacientov po zlyhaní hypolipidemickej liečby v maximálnych tolerovaných dávkach v trvaní minimálne 7 mesiacov (6 mesiacov liečby statínom a 1 mesiac liečby ezetimibom) alebo v trvaní minimálne 1 mesiac s ezetimibom u pacientov s dokumentovanou intoleranciou alebo kontraindikáciou pre statín. Kandidátmi pre PCSK9 inhibíciu sú aj pacienti s nonfamiliárnou hypercholesterolémiou alebo zmiešanou dyslipidémiou s vysokým rizikom KV príhody, ktorí majú invazívnym alebo neinvazívnym vyšetrením (napr. ultrasonograficky) dokumentované PAD, alebo sú po revaskularizačných výkonoch aj v periférnej cirkulácii a pretrváva u nich hladina LDL-C  $\geq 4$  mmol/l. Liečbu možno zvážiť aj u pacientov, ktorí majú dokumentované polyvaskulárne postihnutie, prekonalí najmenej dve predchádzajúce KV príhody a pretrváva u nich hladina LDL-C  $\geq 3,5$  mmol/l. Každá liečba u novonastaveného pacienta musí byť schválená revíznym lekárom v danej poisťovni. Pre liek platí preskripčné obmedzenie. Motivujúcou podmienkou hradenej liečby je abstinencia alkoholu, fajčenia a nedostatočný efekt minimálne trojmesačného diétno-stravovania s nízkym obsahom cholesterolu a živočíšnych tukov spolu s trojmesačným pravidelným telesným cvičením. Pri hodnotách BMI nad 30 kg/m<sup>2</sup> je podmienkou začiatku hradenej liečby hypolipidemikami pokles hmotnosti najmenej o 3 kg po trojmesačnom diétnom režime.

**Štúdia FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk)** uzavrela úspešnú cestu evolocumabu k uznaniu jeho potenciálu priaznivo ovplyvniť KV prognózu pacienta. Štúdia patrí medzi najväčšie projekty svojho druhu v oblasti KV medicíny. Bolo v nej 27 561 pacientov s veľmi vysokým KV rizikom, s anamnézou manifestnej aterosklerotickej príhody, aj s 13 % zastúpením pacientov s PAD (3 642 chorých). Boli to klaudikanti s ABI menej ako 0,85 alebo pacienti po revaskularizačných výkonoch, či amputácii dolných končatín. PCSK-9 inhibícia s evolocumabom v kombinácii so statínom znížila bezpečne LDL-CH o 59 % (95 % CI 58-60) v po-

rovnani s placebovou skupinou. Medián LDL-CH bol na konci štúdie na úrovni 0,77 mmol/l, čo je hlboko pod súčasne odporúčané ciele. Takéto hodnoty LDL-CH pri zachovaní účinnosti a bezpečnosti hypolipidemickej liečby možno dnes dosiahnuť len PCSK-9 inhibíciou. Liečba bola veľmi dobre tolerovaná a non-respondéri na liečbu sa v aktívnom ramene prakticky nevyskytli. Napriek očakávaniam v štúdií FORIER nedošlo k poklesu celkovej a KV mortality. Analýzy fatálnych IM a CMP preukázali priaznivý trend, výsledok celej štúdie ovplyvnila skupina iných KV úmrtí, ale aj dĺžka trvania samotnej štúdie (medián sledovania 26 mesiacov). Sledovanie pri liečbe ukázalo väčšie zníženie KV rizika a výrazne pozitívny profit z liečby sa preukázal práve u pacientov s PAD (31). Pokles absolútneho rizika primárneho ukazovateľa (úmrtie z KV príčin, IM, CMP, hospitalizácia pre nestabilnú anginu pectoris, revaskularizácia v koronárnom riečisku) bol v skupine veľmi vysokorizikových PAD pacientov 3,5 % oproti 1,4 % bez tohto ochorenia. Evolocumab redukoval riziko závažných končatinových príhod (akútna končatinová ischémia, amputácia, potreba revaskularizácie) o 42 % u všetkých pacientov. Najväčší profit zaznamenali symptomatickí pacienti s PAD bez prekonanej aterosklerotickej príhody v zmysle redukcie absolútneho rizika primárneho cieľa o 6,3 %, ale aj 57 % redukcie končatinovo-aterosklerotickej príhody (32). Sklamaním bolo poznanie, že využitie duálnej inhibície statínu so selektívnym inhibítorom vstrebávania cholesterolu v tenkom čreve ezetimibom, bolo v analýze štúdie FOURIER len 5 % (31). V štúdií **IMPROVE-IT** (Improved reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) sa podarilo kombináciou simvastatínu v dávke 40 mg a ezetimibu v dávke 10 mg bezpečne dosiahnuť koncentráciu LDL-C 1,3 mmol/l a KV riziko pacientov po akútnom koronárnom syndróme stále klesalo. Štúdia priniesla dôkaz, že pre hladinu LDL-C platí pravidlo čím nižšie a dlhšie, tým lepšie (33). Ako dokazujú výsledky analýz, je využitie potenciálu hybridnej liečby v klinickej praxi stále poddimenzované. Aterogénna dyslipidémia predstavuje významný rizikový faktor u pacientov s PAD. Pacienti

s PAD majú veľmi vysoké KV riziko, preto je u nich žiaduce dosiahnuť cieľovú hladinu LDL-C pod 1,8 mmol/l a podľa najnovších poznatkov aj menej. Ak nie je možné dosiahnuť cieľové hodnoty, vhodná je redukcia hladiny LDL-C  $\geq 50$  % (2).

### PAD a artérová hypertenzia

Artérová hypertenzia (AH) je najvýznamnejší RF iniciácie a progresie všetkých klinických manifestácií aterosklerózy, vrátane vzniku koronárnej choroby srdca, fibrilácie predsiení, srdcového zlyhávania, či chronickej choroby obličiek. Postihuje celosvetovo zhruba jednu tretinu dospeléj populácie (34). Jej význam vo vzťahu k PAD je ale stále podceňovaný. Veľké štúdie vrátane Framinghamskej potvrdili silnú asociáciu medzi AH a zvýšeným rizikom vzniku PAD. Muži hypertonici majú PAD 2-krát a ženy hypertonicky 3-krát častejšie ako normotonici (7). U pacientov s PAD je frekventovanejšie zastúpená systolická hypertenzia, ktorá je často asociovaná s vyšším pulzným tlakom krvi (TK) a porušeným diurnálnym rytmom. V observačno-epidemiologickom projekte Cievne choroby na Slovensku v rokoch 2014 – 2015 bolo 3 923 pacientov s PAD. Takmer 70 % pacientov s PAD malo AH s priemerným TK 146/85 mmHg. Pacienti užívali v priemere 2 antihypertenzíva (najčastejšie ACE-inhibítor, diuretikum) pri väčšinovom zastúpení pacientov s chronickou žilovou chorobou v celom súbore pacientov.

V Slovenskej republike je prevencia AH v skupine 19 – 75-ročných obyvateľov 45,1 %, u mužov 48,8 % a u žien 41,5 % (35). V roku 2010 malo celosvetovo povedomie o svojej chorobe 46,5 % ľudí, antihypertenzíva užívalo 39,6 % a kontrolovaný TK malo 13,8 % hypertonikov. Kontrola TK bola vo vyspelých krajinách 28,4 % vs. 7,7 % v porovnaní s krajinami s nízkym príjmom (34).

Vzťah medzi výškou TK a rizikom KV príhod je priamo úmerný, čím vyšší je TK, tým vyššie je KV riziko. Krivka medzi TK a KV rizikom má tvar J alebo dokonca U, preto aj príliš nízky TK zhoršuje KV riziko. Pokles TK pod 120/70 mmHg je spojený so signifikantne vyšším nárastom rizika úmrtia z KV príčin, IM, CMP i hospitalizácie pre srdcové zlyhávania.

Podrobnejšia analýza z rozsiahleho medzinárodného registra CLARIFY dokonca potvrdzuje, že s vekom sa J krivka pre systolický TK (sTK) posúva viac doprava a u osôb nad 75 rokov je vhodné považovať cieľový sTK pod 150 mmHg (36). Akceptuje sa, že diastolický TK (dTK) by nemal byť nižší ako 60 – 70 mmHg. Optimálnym tlakom je preto najnižší TK, ktorý ešte zabezpečí dostatočnú perfúziu orgánov. Práve u pacientov so závažnejšími formami PAD platí, že kontrola krvného tlaku by nemala viesť k prejavom hypoperfúzie končatiny. Aj príliš rýchly pokles TK a agresívna hypotenzívna liečba vo všeobecnosti môže predstavovať riziko hypoperfúzie končatiny, preto je vhodné opakované monitorovanie ABI aj využitie 24-hodinového monitorovania TK počas liečby. Navyše u pacientov s PAD sú často postihnuté cievy i na horných končatinách, preto je potrebné meranie tlaku krvi na oboch ramenách a zvlášť u seniorov myslieť na pseudohypertenziu v dôsledku rigidity cievnej steny. Pri voľbe antihypertenzíva je dôležité prihliadať aj na ďalšie komorbidity pacienta a zvážiť individuálne benefity a riziká liečby.

V oblasti AH sa v ostatných rokoch neobjavili žiadne nové lieky. Zásadným problémom v bežnej klinickej praxi zostáva dosiahnutie cieľových hodnôt TK. Až 45 % hypertonikov nemá TK kontrolovaný dostatočne v dôsledku non-compliance pacienta k liečbe a nedostatočných dávok liečiva (37). Problémom je aj nedostatočné využívanie potenciálu kombinovanej antihypertenzívnej liečby. Zásah do iných mechanizmov kontroly TK v organizme je preto výzvou. Štúdia SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) preukázala benefit intenzívnej kontroly sTK k hranici 120 mmHg oproti sTK 140 mmHg. V štúdií neboli prítomní diabetici, zastúpenie fragilných seniorov bolo len menšinové a automatické meranie TK prebiehalo za špeciálnych podmienok, čo význame ovplyvnilo výsledky štúdie (38). Prelomové americké odporúčania na prevenciu, vyhladávanie, hodnotenie a liečbu vysokého krvného tlaku z novembra 2017 (A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines) rede-

finovali hranicu artériovej hypertenzie od hodnôt systolického TK 130 mmHg a diastolického TK od 80 mmHg. Priniesli nielen zmenu v kategóriách TK, ale aj agresívnejší prístup v začatí antihypertenzívnej liečby v sekundárnej prevencii u osôb s preexistujúcou KV chorobou, ale i v primárnej prevencii osôb s 10-ročným rizikom aterosklerotickej KV príhody 10 % a viac už od spomínanej hranice TK (39). Vo svetle výsledkov štúdie SPRINT a ostatných odporúčaní ACC/AHA z roku 2017 sú cieľové hodnoty TK diskutované, ale u väčšiny hypertonikov práve s PAD zostáva naďalej v európskom regióne cieľová hodnota TK menej ako 140/90 mmHg (2).

**ACE-inhibítory** (ACE-I) majú dokázaný antihypertenzívny efekt s redukciami KV príhod (HOPE, EUROPA) u pacientov s PAD. Zlepšujú endotelovú funkciu, angiogénu v ischemickej oblasti, zvyšujú prietok krvi svalmi, vykazujú trend k predĺženiu klaudikačnej vzdialenosti (40, 41). HOPE štúdia s ramiprilom, v ktorej bolo až 42 % zastúpenie pacientov s PAD, preukázala 22 % redukcii relatívneho rizika KV morbidity a mortality v ramiprilovom ramene oproti placebo nezávisle na redukcii TK (40). Telmisartan v štúdiu ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial) preukázal významnú redukcii KV udalostí u pacientov s PAD. ACE-I a blokátory AT1 receptorov pre angiotenzín II sú v súčasnosti liekom prvej voľby u pacientov s PAD a AH (42).

**Ca-blokátory** sú prvotínové lieky na liečbu artériovej hypertenzie u pacientov s nízkoreninovou hypertenziou, u černochoch i ľudí starších ako 55 rokov (39).

V prípade **betablokátorov** (BB) dlho pretrvával názor, že blokádou  $\beta_2$  dependentného vazodilatačného účinku môže dominovať  $\alpha_1$  efekt, ktorý vedie k vazokonstrikcii a prehĺbeniu ischemie končatiny. V súčasnosti nie je dôkaz, že BB zhoršujú symptómy a dĺžku intervalu chôdze u symptomatických pacientov bez ohľadu na kardioselektivitu (43). BB predstavujú protekciu u pacientov s PAD aj pre častú prítomnosť KCHS či srdcového zlyhávania. Opatrnosť je potrebná aj naďalej u pacientov s ťažkými forma-

mi PAD, kritickou končatinou ischemiou a Raynaudovým fenoménom. Pri voľbe antihypertenzíva je dôležité prihliadať aj na ďalšie komorbidity pacienta a zvážiť individuálne benefity a riziká liečby. BB s vazodilatačnou aktivitou – nebivolol má tento efekt sprostredkovaný NO, carvedilol blokádou  $\beta_1$  receptorov, čo predstavuje benefit u pacientov s PAD, ale aj s metabolickým syndrómom a diabetom. V porovnávacej štúdiu u pacientov s klaudikačnými bolesťami a esenciálnou hypertenziou pri použití nebivololu 5 mg a metoprololu 100 mg v priebehu 48 týždňov došlo k významnému predĺženiu klaudikačného intervalu i vzostupu ABI oproti vstupnému vyšetreniu u oboch skupín. V skupine s nebivololom bolo preukázané významné predĺženie času do vzniku iniciálnej klaudikácie oproti metoprololovej skupine (44).

Liečba pohybom – **kinezioterapia** je účinná revaskularizačná metóda, pri ktorej sa vytvára kolaterálny obeh, iné svalové metabolické kompenzačné zmeny a zvyšuje sa tolerancia bolesti (1, 8). **Intervalový svalový tréning** formou chôdze alebo cvičenia je iniciálna liečebná modalita u klaudikantov. Odporúča sa kontrolovaná pohybová liečba pod dozorom odborníka na treadmill alebo chôdza 3-krát týždenne minimálne počas 12 týždňov za účelom predĺženia klaudikačného a bezbolestného intervalu (8). V klaudikačnom štádiu dochádza pri správnej konzervatívnej liečbe v priebehu 5 rokov k zlepšeniu alebo stabilizácii ochorenia asi u 75 % pacientov (1, 2). Správne zvolená kinezioterapia má v dlhodobých pozorovaniach lepšie výsledky ako mnohé vazoaktívne pôsobiace látky.

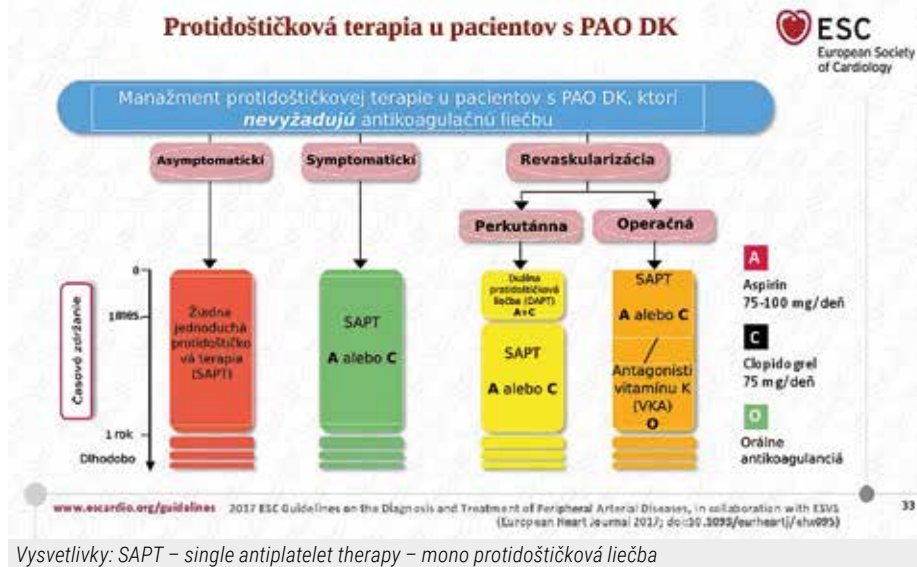
Z celej plejády vazoaktív má jednoznačne dokázaný účinok na predĺženie klaudikačnej vzdialenosti len cilostazol a naftidrofuryl. **Cilostazol** inhibuje enzým fosfodiesterázu-3A, čím sa zvýši hladina cyklického adenosínmonofosfátu (cAMP). Patrí do skupiny antitrombotických látok, má aj vazodilatačné vlastnosti a ovplyvňuje priaznivo hladké svalstvo ciev, koncentráciu triacylglyceridov a HDL-cholesterolu. Metaanalýza kontrolovaných klinických štúdií preukázala zlepšenie výkonnosti pacientov v zmysle predĺženia klaudikačnej vzdialenosti približne dvojnásobne oproti placebo a pen-

toxyfylinu (45). Na Slovensku sa dlhodobo používa antagonist 2. typu receptorov pre 5-hydroxytryptamín – **naftidrofuryl**, ale často poddávkovane. K predĺženiu klaudikačnej vzdialenosti dochádza až pri dávke 600 mg denne. Vazodilatačný aj reologický účinok má aj pentoxyfýlin. **Prostaglandín E1** – alprostadil, prostavasin E2 alebo analóg prostacyklínu iloprost pôsobia vazodilatačne, endoteloprotektívne, pozitívne reologicky i antiagregačne. Napriek nedostatočnej medicíne dôkazov prostaglandíny indikujeme u pacientov s chronickou končatinovou ischemiou v prípade nemožnosti chirurgickej či endovaskulárnej revaskularizačnej liečby. Prostaglandíny znižujú pokojové bolesti, predlžujú klaudikačný interval, zlepšujú hojenie defektov, ale neovplyvňujú priaznivo mortalitu týchto pacientov (24). **Sulodexid** je glykosaminoglykán v kombinácii s dermatan sulfátom, ktorý pôsobí ochranné na endotelový glykokalyx v tepnovom i žilovom riečisku, ako aj v mikrocirkulácii, čo je výhodné najmä u pacientov s diabetes mellitus. Má pleiotropné účinky v zmysle zníženia viskozity krvi, má antiagregačné, profybrinolytické, antiproliferatívne, protizápalové účinky. Štúdia SUAVIS preukázala priaznivé účinky sulodexidu u klaudikantov s predĺžením klaudikačnej vzdialenosti (28).

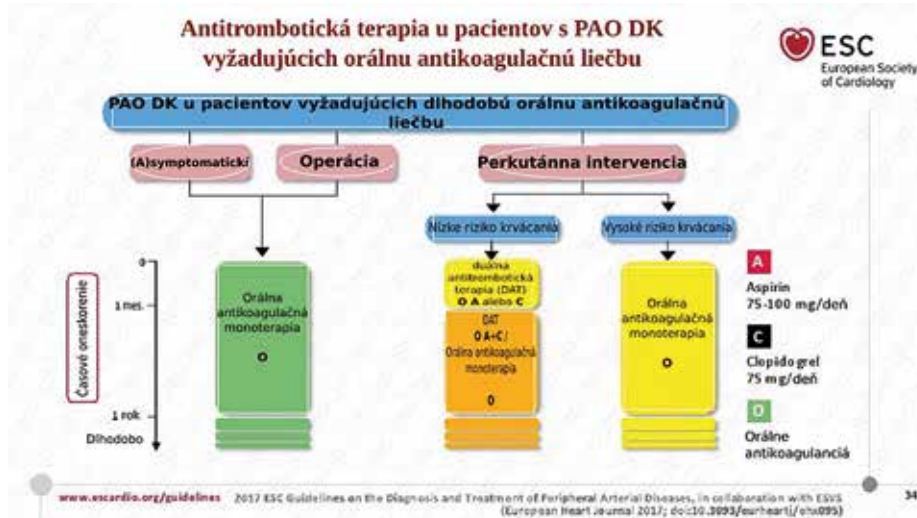
Prítomnosť asymptomatickej formy PAD zdvojnásobuje Framinghamské skóre pre vývoj KV príhody v priebehu 10 rokov. Napriek tomu podľa ostatných odporúčaní je protidoštičková liečba odporúčaná len u symptomatických PAD pacientov (obrázok 4). Pri súčasnom postihnutí iných tepnových riečísk aj u asymptomatických PAD pacientov je použitie protidoštičkovej liečby vhodné. Metaanalýza 42 randomizovaných štúdií The Antithrombotic Trialist Collaboration potvrdila, že protidoštičková liečba u chorých s PAD znižuje riziko aterosklerotických príhod a vaskulárnej smrti o 23 % (46). Superioritu klopidogrelu oproti kyseliny acetylsalicylovej (ASA) preukázala štúdia CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events). V skupine pacientov s PAD došlo až k 23,8 % redukcii reaktívneho rizika KV príhod a smrti v klopidogrelom rame-



**Obrázok 4.** Protidoštičková terapia u pacientov s periférnym artériovým ochorením dolných končatín (2)



**Obrázok 5.** Antitrombotická liečba u pacientov s periférnym artériovým ochorením dolných končatín vyžadujúcich orálnu antikoagulačnú liečbu (2)



ne, čo bolo viac ako v skupine pacientov s koronárnou chorobou srdca a cievnou mozgovou príhodou (47). Duálna inhibícia klopidogrelom a ASA oproti samotnej ASA u vysokorizikových pacientov s PAD v štúdi CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) nepotvrdila benefit tejto kombinácie vzhľadom na zvýšenie krvácajúcich komplikácií (48). Použitie duálnej antiagregačnej liečby je odporúčané minimálne počas 1 mesiaca u pacientov po stentingu, s predĺžením na individuálnej báze hlavne pri revaskularizácii v krúralnej oblasti a pri konkomitantnej koronárnej chorobe srdca (2). Prínos nových antitrombotík tienopyridínovej skupiny ako je tikagrelor v štúdi EUCLID na prevenciu KV príhod u symptomatic-

kých pacientov s PAD nebol potvrdený oproti klopidogrelu (49). Rivaroxaban v redukovanej dávke (2 x 2,5 mg) s kyselinou acetylsalicylovou v štúdi COMPASS v subanalýze u PAD pacientov preukázal výhodné pôsobenie, predvídateľne za cenu zvýšenia hemoragických komplikácií, ale nie fatálnych. Došlo k významnej redukcii KV udalostí o 28 % i redukcii končatinu ohrozujúcich udalostí vrátane amputácie o 46 % (50). V ostatných odporúčaní je u pacientov s PAD s indikáciou antikoagulačnej liečby odklon od dlhodobej triplexnej liečby. U pacientov s indikáciou na orálnu antikoagulačnú liečbu má byť použitie protidoštičkovej liečby prehodnotené na individuálnej báze. Po endovaskulárnej revaskularizácii je tripletná liečba indikovaná najmenej 1 mesiac, ak

je riziko krvácania nízke oproti riziku restenózy v stente. V prípade dlhodobej stratégie liečby u rizikových pacientov pre končatinovú ischémiu sa preferuje antikoagulačná liečba v kombinácii len s jedným antiagregačným pôsobiacim liečivom (obrázok 5) (2).

## Záver

Pre ovplyvnenie globálneho KV rizika pacienta s PAD je dôležitá dlhodobá a dôsledná kontrola rizikových faktorov aterosklerózy, esenciálna je liečba ACE-inhibítormi, statínom a protidoštičkovou liečbou s preferenciou klopidogrelu podľa ostatných odporúčaní u symptomatických pacientov s PAD. Dôležitý je komplexný personalizovaný liečebný prístup zameraný nielen na lokálnu liečbu, liečbu bolesti a pridružených chorôb, ale aj na záchranu končatiny vhodným a včasným výberom revaskularizačnej liečby, chirurgickej alebo intervenčnej, s priaznivým ovplyvnením celkovej kvality života pacienta.

## Ciele liečby u PAD pacientov:

- Modifikácia RF aterosklerózy** – zákaz fajčenia, dobrá metabolická kontrola DM menej ako 53 mmol/mol IFCC, HbA1c  $\leq$  6,5 % podľa DCCT (seniori  $\leq$  7,0 %), kontrola TK s cieľovým TK < 140/90 mmHg (nie na úkor hypoperfúzie končatiny), znížiť hladinu LDL cholesterolu pod 1,8 mmol/l aj menej, ovplyvnenie protrombotického potenciálu, kinezioterapia, menej a zdravo jesť
- Ovplyvnenie symptómov** – liečba bolesti a pridružených chorôb, vazodilátory
- Záchrana končatiny** – revaskularizačná liečba – endovaskulárna, chirurgická, kombinácia uvedených postupov
- Zlepšenie kvality života**, liečba indikovaná po zlyhaní, resp. nemožnosti revaskularizačného postupu – hyperbarická oxygenoterapia s preferenciou pri neuropatických a neuroischemických defektoch, liečba kmeňovými bunkami, liečba diabetickej, hlavne neuropatickej nohy epidermoidným rastovým faktorom, podiatrická starostlivosť

## Literatúra

1. Štvrtinová V, Štvrtina S. Ischemická bolesť pri periférnom artériovom ochorení končatín. In: Štvrtinová V, et al. Bolesť končatín. Bratislava: SAP, 2012:111-132.
2. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEI, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery. *Eur Heart J*. 2018;39:763-816, doi: 10.1093/eurheartj/ehx095
3. Fowkes GF, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382:1329-1340.
4. Štvrtinová V, Štvrtina S, Wsólóvá L, et al. Prevalence of peripheral arterial disease in the Slovak Republic. *CEVJ*. 2009;8:32.
5. Ridker MP, Brendan ME, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with Canakinumab for Atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-1131.
6. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in out-patients with atherosclerosis. *JAMA*. 2007;297:1197-1206.
7. Imori Y, Akasaka T, Ochiai T, et al. Co-existence of carotid artery disease, renal artery stenosis, and lower extremity peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2014;113:30-35.
8. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy, et al. On behalf of the TASC II Working Group: Inter-Society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:1-75.
9. Gavorník P. Všeobecná angiológia. Angiologická propedeutika. Cievne choroby 2. vyd. Bratislava: Univerzita Komenského, Vydavateľstvo UK, 2001, 268 s.
10. Šefránek V. Pohľad cievného chirurga na farmakologickú liečbu periférneho artériového ochorenia dolných končatín. *Vaskulárna medicína*. 2012;4:70-72.
11. Egan BM, Li J, Hutchison FN, et al. Hypertension in the United States, 1999 to 2012: progress toward Healthy People 2020 goals. *Circulation*. 2014;130:1692-1699.
12. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:636-648.
13. Vrablík M. Farmakoterapie dyslipidémie. Praha: Maxdorf-Jassenius, 2012, 95s.
14. Selrin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;141:421-431.
15. Štvrtinová V, Ambrózy E, Gašpar L. Syndróm diabetickej nohy z pohľadu angiológa. In: Krahulec B, Gašpar L, Štvrtinová V. Manažment pacienta so syndrómom diabetickej nohy. Bratislava: VEDA, 2013:120-140.
16. Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, et al. Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease. A Subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation*. 2017;136:00-00, DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032031.
17. Ridker PM, Stampfer M, Rifai N. Novel Risk factors for systematic Atherosclerosis. *JAMA*. 2001;285:2481-2485.
18. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective study meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-1278.
19. Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
20. Mohler ER, Hiatt WR, Creager MA, et al. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation*. 2003;108:1481-1486.
21. Murín J, Pernický M, Kiňová S. Nové liečebné postupy k dyslipidémii. *Cardiology Lett*. 2014;23:197-206.
22. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*. 2014;35:2864-2872.
23. Štvrtinová V, Šefránek V, Murín J, et al. Odporúčania pre diagnostiku a liečbu periférneho artériového ochorenia dolných končatín PAO DK. *Vaskulárna medicína* 2010;2(S2).
24. Gašpar L, Komorníková A, Gavorník P, et al. Liečba kritickej končatinovej ischémie prostaglandínom E1. *Vaskulárna medicína*. 2015;7:86-88.
25. Nguyen CD, Andersson Ch, Jensen TD, et al. Statins treatment and risk of recurrent venous thromboembolism a nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2013;3:e003135.
26. Rajamani K, Colman PG, Li LP et al. FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1780-1788.
27. Wang T, Elam MB, Forbes WP, et al. Reduction of remnant lipoprotein cholesterol concentrations by cilostazol in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis*. 2003;173:337-342.
28. Cocher S, Scondotto G, Agnelli G, et al. Arterial Arm of the Suavis group. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomized, double blind, multicentre, placebo-controlled study. *Eur Heart J*. 2002;23:1057-1065.
29. Vrablík M. Zitřky lipidy modifikující terapie – jaké budou? *Kardiol Rev*. 2012;14:172-175.
30. Vrablík M, Češka R. Novinky v oblasti hypolipidemické léčby. *Vnitř. Lék*. 2014;60:924-932.
31. Sabatine MS, Giugliano MP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-1722.
32. Bonaca MP, Nault P, Giuliano RP, et al. Low-density Lipoprotein Cholesterol Lowering with Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2018;137:338-350.
33. Cannon CH, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-2397.
34. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: A systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134:441-450.
35. Sninčák M, Balažovjeh I, Macháčová E, et al. Epidemiológia artériovej hypertenzie na Slovensku. *Interná med*. 2006;6:3-26.
36. Vidal-Petiot E, et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*. 2016;388:2142-2152.
37. Cífková R. Aktuální trendy vo farmakoterapii hypertenze. *Interní Med*. 2017;19:10-15.
38. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-2116.
39. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. Guidelines for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
40. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-153.
41. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782-788.
42. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular Events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-1559.
43. Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Betablockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;8:CD 005508.
44. Espinola-Klein CH, Weisse G, Jagodzinski A, et al.  $\beta$ -Blockers in Patients With Intermittent Claudication and Arterial Hypertension. Results From the Nebivolol or Metoprolol in Arterial Occlusive Disease Trial. *Hypertension*. 2011;58:148-154.
45. Pande RL, Hiatt WR, Zhang P, et al. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vac. Med* 2010;15:181-188.
46. Antithrombotic Trialist Collaboration Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
47. CAPRIE Steering Committee A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-1339.
48. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-1717.
49. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med*. 2017;376:32-40.
50. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;391:219-229.

**MUDr. Denisa Čelovská, PhD.**

I. interná klinika LF UK a UNB  
Mickiewiczova 13,  
813 69 Bratislava  
denisa.celovska@gmail.com

