

Specifika ischemické choroby dolních končetin u pacientů s diabetem

MUDr. Jarmila Indráková

I. interní klinika a II. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc

Ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK) trpí odhadem 20 % nemocných starších 70 let. Ve svých méně pokročilých fázích (stadium I. a II. dle Fontainovy klasifikace) především prediktorem zvýšené kardiovaskulární mortality pro vysokou pravděpodobnost současné ischemické choroby srdce a mozku. Pokročilejší stadia choroby limitují prognosticky nemocného a zásadně ohrožují kvalitu života nejen možnou amputací končetiny. U diabetiků je cca 5× vyšší riziko manifestní ICHDK a pravděpodobnost vzniku gangrény 20násobná oproti pacientům bez cukrovky. Výskyt ICHDK v populaci diabetiků 2. typu činí kolem 30 %. Přibližně 40–60 % netraumatických amputací je provedeno u diabetiků. Syndromem diabetické nohy je postiženo až 6 % pacientů s diabetem. Proto je u léčby ICHDK samozřejmostí dobrá kompenzace diabetu. Důležitá je farmakologická léčba – protidestičkové léky, hypolipidemika a ACEi, vazoaktivní léky. Prostaglandiny jsou rezervovány pro kritickou ischemii končetin. Z nefarmakologických prostředků je nutná intenzivní rehabilitace, dobrá péče o chodida, popřípadě diabetická obuv. Při významných projevech choroby (III. a IV. stadium dle Fontainovy klasifikace) jsou nutné revaskularizační výkony jako perkutánní transluminální angioplastika nebo chirurgické výkony (endarterektomie, bypass).

Klíčová slova: ischemická choroba dolních končetin, diabetes mellitus, ateroskleróza, diabetická noha.

Specifics of Peripheral Vascular Disease by the diabetics

Peripheral Vascular Disease (PVD) affects estimatedly up to 20 % of the patients over 70 years. In its less advanced stages (stage I and II of the Fontain classification) is chiefly a predictor of increased cardiovascular mortality due to a high probability of collateral ischemic heart and brain disease. The more advanced stages of the disease limit the prognostically ill person significantly and they principally threaten the quality of life, not only by the possibly amputation of the limb. There is 5 times more risk of PVD and possibility of gangrene 20 times more in diabetic patients than in nondiabetic patients. Incidence of PVD in population of diabetic patients is almost 30 %. Approximately 40–60 % of untraumatic amputations is provided in diabetic patients. Diabetic foot syndrome has up to 6 % of patients with diabetes. That is why the good compensation of diabetes is implied. Pharmacotherapy is necessary – antiplatelet drugs, hypolipidemics, ACE inhibitors and vasoactive drugs. The prostaglandins are reserved for the critical limb ischemia. As for the non pharmacologic means intensive rehabilitation, good care of feet or diabetic footwear is required. In the cases of significant manifestations of the disease (stage III and IV of the Fontain classification) the revascularisation, e. g. percutaneous transluminal angioplasty or surgical operations (endarterectomy, bypasses) is unambiguously preferred.

Key words: peripheral artery disease, diabetes mellitus, atherosclerosis, diabetic foot.

Med. Pro Praxi 2010; 7(2): 69–73

Úvod

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) je jednou z klinických manifestací systémové aterosklerózy. Výskyt ICHDK stoupá s věkem, stejně jako ateroskleróza v jiných tepenných oblastech a je s ní významně spojen. Nemocní s aterosklerózou periferních tepen (manifestní i asymptomatickou) mají proto výrazně zvýšené riziko vzniku infarktu myokardu, ischemické mozkové příhody a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Riziko úmrtí celkově je u těchto pacientů zvýšeno 3krát, kardiovaskulární mortalita pak dokonce je 6násobná proti jedincům bez ICHDK. Proto je také primárním cílem léčby ovlivnění procesu aterogeneze a jejích případných trombotických komplikací (1).

V patogenezi syndromu diabetické nohy se uplatňují makroangiopatie, mikroangiopatie a neuropatie.

Manifestace makroangiopatie přichází v mladším věku a má těžší průběh. Poměr po hlavě u diabetiků ve výskytu makroangiopatie je 1:1, u nediabetiků je 3násobně vyšší u mužů. Charakteristické je periferní postižení – především na tepnách bérce a nohy, i v přítomnosti akrálního trofického defektu, při těžké neuropatii, mohou být hmatné periferní pulzace. Makroangiopatie může postihnout pouze tepny nohy. Často jsou přítomny obliterativní změny na arteria profunda femoris, i když arteria femoralis superficialis a arteria poplitea zůstávají dlouho průchodné. Primární manifestací choroby může být vznik trofického defektu, vzhledem k perifernímu postižení a diabetické neuropatii se neprojevují varující klaudikace. Tepny u diabetiků bývají postiženy mediokalcinózou, což způsobuje jejich nestlačitelnost a tím falešně vysoké hodnoty periferních tlaků.

Hlavní faktory, které urychlují aterogenezi u diabetika, nejsou zcela jasné. Zvažuje

se hyperinzulinemie, koagulační abnormality a dysbalance mezi vazodilatačními a vazokonstrikčními působky. Inzulin má liposyntetický efekt a proliferativní účinek na hladkou svalovinu stěny tepen.

Mikroangiopatie je komplexní porucha mikrocirkulace při diabetu mellitu. Postihuje kapiláry v celém těle. Její příčinou je ztlustění bazální membrány, na podkladě neenzymové glykosylace proteinů. Zároveň jsou aktivovány krevní destičky, zvyšuje se jejich agregabilita. Zvyšuje se hladina faktoru VIII, snižuje se hladina antitrombinu a produkce aktivátorů plasminogenu. Zhoršuje se uvolňování kyslíku do tkání. Tyto změny vedou k trombotizaci kapilár a ischemizaci tkání.

Etiologie diabetické neuropatie dosud není objasněna. Nabízí se diabetická mikroangiopatie postihující vasa nervorum, abnormální metabolismus nervových proteinů při hyperglykémii

či relativní nedostatek vitaminů skupiny B. Diabetická neuropatie může být prvním projevem diabetu, vzniká i v prediabetickém stadiu, v období poruchy glukózové tolerance. Zhoršuje se s délkou trvání onemocnění a při dlouhodobé dekompenzaci cukrovky. Neuropatii u diabetiků dělíme na senzitivní, motorickou a vegetativní. Senzitivní diabetická polyneuropatie se projevuje symetrickými paresteziemi v akrálních částech končetin. Vyskytují se převážně v klidu. Nemocní mají pocit chladných nohou, v extrémních případech vymizí zcela citlivost bolesti, dotyku a teploty. Motorická diabetická neuropatie může postihnout jakýkoliv nerv na dolní končetině, nejčastěji však nervus peroneus či nervus tibialis. Je vzácná. Vegetativní diabetická polyneuropatie se projevuje poruchami močení, potence, gastrointestinálními a kardiovaskulárními příznaky. U diabetika s ICHDK je důležité myslet na parézu sudomotorických nervů na noze a vymizení tvorby potu – anhidrózu – a vazodilataci kožních tepen.

Mediokalcinóza je projevem autonomní neuropatie a vede k akceleraci aterosklerózy.

Autonomní neuropatie působí hyperemii. Noha je zdánlivě dobře prokrvená, teplá až oteklá, avšak průtok nutritivními kožními a svalovými kapilárami je snížen. Následkem toho je pak pokles tkáňové oxygenace, jejímž důsledkem je vznik ulcerace.

Charcotova osteoartropatie je důsledkem těžší diabetické neuropatie, a to jak autonomní, tak periferní a mikrotraumat, která vznikají snadno při lokální osteoporóze kostí nohy při autonomní neuropatii.

Syndromem diabetické nohy je postiženo až 6 % pacientů s diabetem. Podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky bylo v roce 2004 amputováno 18,5 % z pacientů s diabetickou nohou. Syndrom diabetické nohy je jednou z nejčastějších příčin hospitalizace diabetiků. 40–60 % netraumatických amputací dolních končetin je provedeno u diabetiků, v 85 % případů předchází amputací dolních končetin u diabetiků ulcerace, které jsou potenciálně léčitelné. Čtyři z pěti ulcerací u diabetiků jsou způsobeny vnějším traumatem, nejčastěji nesprávnou obuví, dalšími faktory jsou spáleniny, drobné úrazy a dekubity, plísňové infekce a panaritida. Hlavními patogenetickými faktory vedoucími k rozvoji diabetické nohy jsou diabetická neuropatie (periferní i autonomní) a ischemická choroba dolních končetin spolu s kouřením. Dalšími významnými patogenetickými faktory jsou infekce a porucha pohyblivosti kloubů. Vznik ulcerací podporují těžké deformity

Tabulka 1. Fontainovo rozdělení

Stadium	Symptomy
Stadium I	asymptomatické, nemocný je subjektivně bez potíží, stenózy nejsou hemodynamicky významné
Stadium II	klaudikační
IIa	vzdálenost delší než 200m
IIb	vzdálenost kratší než 200m
IIc	vzdálenost kratší než 50m
Stadium III	klidové bolesti
IIIa	kotníkový tlak > 50 mm Hg a tato fáze přechází po léčbě do stadia II
IIIb	kotníkový tlak < 50 mm Hg
Stadium IV	stadium defektů a nekróz
IVa	ohraničená nekróza, vzniká ze stadia II, lepší prognóza zhojení
IVb	vzniká plynule ze stadia III, má tendenci k šíření

Tabulka 2. Klinická klasifikace diabetické nohy podle Wagnera

Stupeň	Symptomy
Stupeň 1	Povrchové ulcerace (v dermis), většinou bez známek infekce
Stupeň 2	Hlubší ulcerace (penetrující do subkutánní tkáně), většinou není významná infekce
Stupeň 3	Hluboká ulcerace (pod plantární fascií, penetrující do kostí a kloubů) a/nebo závažná infekce (flegmóna, absces, osteomyelitida, artritida, tendinitida)
Stupeň 4	Lokalizovaná gangréna – např. prsty, pata apod.
Stupeň 5	Gangréna celé nohy

(zejména Charcotova osteoartropatie), hyperkeratózy a edémy (2, 3, 4).

Kritická končetinová ischemie je klidová bolest, trvající déle než 2 týdny a vyžadující analgetika a/nebo vznik ulcerací nebo gangrén na prstech nebo noze. Kotníkový tlak musí být nižší než 50 mm Hg, tedy dle Fontainovy klasifikace stadium III a IV (12, 13).

DiagnostikaAnamnéza

V anamnéze pátráme po kompenzaci diabetu a dalších komplikacích diabetu, známkách neuropatie nebo angiopatie, po kouření a dalších rizikových faktorech aterosklerózy. Zjišťujeme přítomnost kladikací, popřípadě kladikační interval. Při periferní lokalizaci aterosklerózy tepen dolních končetin mohou být atypické kladikace (bolesti v nártu nebo v prstech při chůzi) nebo nemusí být přítomny vůbec, a to i při závažném cévním poškození a kombinaci s neuropatií.

Fyzikální vyšetření

Auskultace tepen a palpce periferní pulzace – v tříslach, podkolenní jamce, na dorsu nohy a za vnitřním kotníkem.

Orientační neurologické vyšetření. Na autonomní neuropatii soudíme podle snížené potivosti a zvýšené náplně žil na dorsu nohy. Povrchové citlivost zjišťujeme štětíčkou, hluboké citlivost ladičkou o frekvenci 128 kHz.

Cévní vyšetřenídolních končetin diabetiků

Neinvasivní – dopplerem (periferní tlaky kotníkové). Normální systolický kotníkový tlak je roven nebo větší než systolický tlak na paži. Pokud se cévy nedají komprimovat (při mediokalcinóze), jsou kotníkové tlakové indexy i periferní kotníkové tlaky vysoké (kotníkový tlak o 50 mm Hg vyšší než na paži), je vhodné vyšetřit i prstové tlaky. Tato vyšetřovací metoda je ovšem špatně dostupná a na většině pracovišť se neprovádí. ICHDK je pravděpodobná při poměru tlaků kotník/paže pod 0,9.

Neopomenutelnou metodou je duplexní sonografie, která je schopna přesně odhalit místo a významnost stenózy či tepenný uzávěr.

Dalším vyšetřením dobře dostupným je magnetická rezonance nebo počítačová tomografie s použitím kontrastní látky.

Invasivní vyšetření cév, tedy angiografii (DSA – digitální subtrakční angiografii), provádíme při kladikacích, které snižují kvalitu života pacienta, klidových bolestech, před plánovanou amputací k objasnění výše amputace, u pacientů s ulceracemi (nehojící se defekt nebo gangréna nohou) a podezřením na podíl angiopatie.

Jedním ze základních vyšetření je vyšetření pohledem. Sledujeme změny barvy kůže, přítomnost otoků a ochlupení dolních končetin. Při každé návštěvě diabetika bychom měli provádět inspekci nohou se zaměřením na vyšetření kůže

Obrázek 1. Diabetická noha

(hyperkeratózy, otlaky, puchýře, plísňe včetně onychomykózy, ulcerace, ragády, změny barvy a teploty kůže), kostní deformity a deformace (kladívkovité prsty, haluces valgus, poruchy nožní klenby, osteoartropatie).

Při ulceraci nebo gangréně na nohou u diabetiků lékař může zhodnotit její závažnost (viz Wagnerova klasifikace), vhodné je vždy doplnit rentgen k vyloučení osteomyelitidy. Nutností je určení závažnosti infekce pomocí mikrobiologických kultivací, laboratorních a celkových klinických známek.

Při podezření na Charcotovu osteoartropatii je nezbytné specializované podiatrické vyšetření – zejména průkaz periferní polyneuropatie, rtg kostí, případně scintigrafie nebo ultrazvukové vyšetření patní kosti.

Vyšetřujeme hladinu cholesterolu a to jak celkového, tak LDL cholesterolu. Kontrola krevního tlaku je samozřejmostí.

Zásady léčby ischemické choroby dolních končetin

Terapie ICHDK má dva cíle:

Ovlivnění prognózy zastavením progresu aterosklerózy modifikací jejích rizikových faktorů (tzv. sekundární prevence)

Zásadou léčby nemocných s klaudikacemi je vyloučení kouření (5), dobrá kompenzace diabetu, hypertenze a hyperlipoproteinémie (6). Diabetes mellitus včetně periferní neuropatie, zvyšuje riziko ICHDK 3,5krát. Přísná korekce glykémie (glykémie pod 6 mmol/l, glykovaný hemoglobin A1C pod 4,5 %) brání rozvoji mikrovaskulárních komplikací, ale nemá vliv na míru makroangiopatie (7).

Arteriální hypertenze je dalším nezávislým faktorem vzniku choroby a způsobuje její 2–3násobný nárůst rizika ICHDK u pacientů s hypertenzí ve srovnání s osobami bez hypertenze. V této skupině nemocných je terapeutickým cílem snížení tlaku pod hodnoty 130/80 mm Hg. Vhodná je léčba inhibitory angiotenzin konverujícího enzymu (8, 11).

K léčbě hypercholesterolemie se užívají statiny. Cílovými hodnotami v sekundární prevenci jsou celkový cholesterol pod 4 mmol/l a LDL cholesterol pod 2 mmol/l (9, 10, 11).

V sekundární prevenci jsou indikovány antiagregační a antikoagulační léky.

Symptomatická léčba

K prodloužení klaudikačního intervalu se užívá reologicko-vazodilatačních léčiv a svalového tréninku (chůze). Efekt tzv. vazoaktivních léků je většinou komplexní a příznivě ovlivňující hemoreologické vlastnosti krve, pouze v menší míře působí vazodilataci. Jedinou, u nás registrovanou substancí s prokázanou účinností je naftidrofuryl (Enelbin) (14, 15). U kritické končetinové ischemie jsou indikovány prostaglandiny. Prostacyklin (PGI₂, Iloprost) a Alprostadil (PGE₁, Alprostan, Prostvasin) jsou léky rezervované pro nejtěžší stadia nemoci (zejména z ekonomických důvodů) – pro končetiny s kritickou ischemií a pro nemocné s velmi krátkými klaudikacemi (pod 50 m) s nerekonstruovatelným řečištěm (16). Nemocní s kritickou končetinovou ischemií ovšem potřebují obnovení krevního toku, aby mohlo dojít ke zhojení defektů, vymizení ischemické klidové bolesti a snížení rizika ztráty končetiny. V této situaci je farmakoterapie přídatná k revaskularizačním postupům. Hlavními metodami jsou perkutánní transluminální angioplastika (PTA) nebo cévní rekonstrukce (bypassy). PTA je invazivní léčebný postup, kterým se odstraňují zúžení a uzávěry tepen balónekovým katétretem většinou z perkutánního přístupu. Je méně zatěžující než operace. Indikace k PTA jsou klinické a angiografické. Klinickou indikací je symptomatická limitující ICHDK, tedy stadium vyšší než IIa dle Fontainovy klasifikace.

V další fázi je u operovaných nemocných žádoucí zvolit postupy, které směřují k udržení průchodnosti rekonstrukcí. K tomu složí antiagregancia a antikoagulantia. Do této lékové skupiny patří kyselina acetylsalicylová (Anopyrin, Godasal), tienopyridiny (clopidogrel – Plavix a Trombex, ticlopidin – Tagren, Ticlid, Apo-Tic), dipyridamol (s ASA – Aggrenox), indobufen (Ibustrin) a warfarin. Warfarin je užíván jen ve výjimečných případech a to po žilních bypasech či rekonstrukcích s použitím žilního štěpu. V ostatních situacích se dává přednost antiagregačním lékům. Dnes je nutné pamatovat na ASA rezistenci, která se objevuje čím dál častěji, a proto ji i vyšetřovat a podle výsledků léčbu upravit (17, 18, 19, 20).

Syndrom diabetické nohy je třeba léčit vždy komplexně, opomenutí kterékoli součásti léčby má za následek zpomalení hojení nebo zhoršení

ulcerace a zbytečné amputace. Končetinu s ulcerací odlehčit a podávat dostatečně dlouhodobou antibiotickou léčbu, nejlépe po došetření citlivosti. Je třeba vzít v úvahu, že diabetici nemívají často vyjádřeny plně lokální i celkové projevy infekce a sepse, jako je např. vysoká teplota, sedimentace, leukocytóza či vysoký C-reaktivní protein, a že i subfebrilie, hyperglykemie nebo mírné zvýšení zánětlivých parametrů může být známkou závažné infekce.

Lokální terapie je zaměřena na systematické čištění rány, podporu granulací a epitelizaci. Čištění rány provádíme mechanickým odstraňováním nekrotické a hyperkeratizované tkáně resekci nebo amputací) nebo biologickým debridementem (larvální terapií).

Mezi další možnosti léčby se řadí lumbální sympatektomie a hyperbarická oxygenoterapie. Lumbální sympatektomie u diabetiků má sporný efekt, protože v důsledku vegetativní neuropatie dochází u diabetiků k autosympatektomii. Po lumbální sympatektomii dochází k akceleraci mediokalcinózy, Charcotovy osteoartropatie a předpokládají se i častější reulcerace. Neurolytická chemická sympatektomie může snížit u diabetiků bolestivost, protože při sympatektomii dochází současně k destrukci aferentních nervových vláken.

Hyperbarická oxygenoterapie nemůže nahradit kauzální léčbu odstraňující ischemii s hypoxií, ale může být efektivní u pacientů s lehkou ischemií, kde samotná revaskularizace nevedla k dostatečné stimulaci hojení.

Amputace jsou indikovány při konzervativně nezvládnutelné progresi gangrény, septické reakci nezvládnutelné léčbou ATB, klidových bolestech nereagujících na běžná analgetika, pokud není možná cévní rekonstrukce nebo PTA.

Terapie Charcotovy osteoartropatie – v akutní fázi je bezpodmínečně nutná imobilizace končetiny, a to nejčastěji speciální dlahou s elastickou fixací a po ústupu edému kontaktní fixací. Končetina se dlouhodobě nesmí zatěžovat (berle, pojízdné křeslo), dokud neustoupí edém a nenormalizuje se kožní teplota. Léčba se doplňuje i rekalcifikací antiresorbčními prostředky. V chronickém stadiu osteoartropatie je třeba bránit vzniku ulcerací speciálními protetickými pomůckami a vhodnou ortopedickou obuví. Profylakticky přichází v chronickém stadiu v úvahu chirurgická korekce deformit.

Závěr

Ischemická choroba dolních končetin je častou manifestací aterosklerózy. Je spojena

s významně zvýšenou kardiovaskulární morbiditou i mortalitou, současně omezuje nemocného v hybnosti a celkově zhoršuje kvalitu života. U pacientů s diabetem je situace komplikována mikroangiopatií a neuropatií. Je důležité zjišťovat klaudikace, sledovat pulzace, zvláště na periférii končetin, měřit kotníkové tlaky a kontrolovat chodidla u diabetiků. Při potvrzení diagnózy ischemické choroby dolních končetin je nutné eliminovat faktory, které vedou k progresi onemocnění, jako je kouření, hypertenze a kompenzovat diabetes. V sekundární prevenci nasadit ASA a hypolipidemika a tím proces aterosklerózy co nejvíce zpomalit. Při výrazném zkrácení klaudikačního intervalu či při ulceracích vždy doplnit některou ze zobrazovacích metod a rozhodnout o dalším léčebném postupu. Pokud již vznikl syndrom diabetické nohy, je zapotřebí na něj pohlížet komplexně a tak jej také léčit. U pacienta s jednou zhojenou ulcerací je tendence k reulceracím (až v 50 % do jednoho roku).

Literatura

1. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, et al. Mortality over four years in SHEP participants with a low ankle-arm index. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 472–478.
2. Mezinárodní pracovní skupina pro syndrom diabetické nohy. Syndrom diabetické nohy. Mezinárodní konsenzus. České vydání: Ed. A. Jirkovská. Praha: Galén, 2000.
3. Jirkovská A, a kol. Syndrom diabetické nohy. Týmová péče o pacienty. Maxdorf, 2006.
4. Jirkovská A. Diabetická noha. In: Praktická diabetologie. 2. vydání, Ed. V. Bartoš, T. Pelikánová. Praha: Maxdorf, 2000: 305–325.
5. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, Peters RJ, Buller HR, Prins MH. Smoking and the patency of lower extremity bypass grafts: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 2005; 42(1): 67–74.
6. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation* 2004; 110(6): 738–743.
7. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 33, S1–S70 (2007).
8. Mehler PS, Coll JR, Estacio R, Esler A, Schrier RW, Hiatt WR. Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. *Circulation* 2003; 107(5): 753–756.
9. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493): 1267–1278.
10. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 22: 360–367.
11. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 33: S1–S70 (2007).
12. ADA. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(12): 3333–3341.
13. Normandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massibenedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglit Azone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9493): 1279–1289.
14. Kieffer E, Bahnini A, Mouren X, et al. A new study demonstrates the efficacy of naftidrofuryl in the treatment of intermittent claudication. Findings of the Naftidrofuryl Clinical Ischemia Study (NCIS). *Int Angiol* 2001; 20: 58–65.
15. D'Hodge D, Leher P, Clement DL, et al. Naftidrofuryl in quality of life (NIQOL): a Belgian study. *Int Angiol* 2001; 20: 288–294.
16. Lievre M, Morand S, Besse B, Fiessinger J, Boissel J. Oral beraprost sodium, a prostaglandin I (2) analogue, for intermittent claudication: a double-blind, randomized, multicenter controlled trial. Beraprost et Claudication Intermittente (BERCI) Research Group. *Circulation* 2000; 102(4): 426–431.
17. 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.
18. Howard PA. Aspirin Resistance. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1620–1624.
19. De Schryver EL, et al. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; 1: CD001820.
20. Johnson WC, Williford WO. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anti-coagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2002; 35: 413–421.

MUDr. Jarmila Indráková

I. interní klinika
a II. chirurgická klinika LF UP a FN
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
jarka.indrakova@fnol.cz

