

Neintervenční terapie choroby periferních tepen

MUDr. Ivo Hofírek

AngioClinic Brno, s. r. o.

Článek se věnuje preventivním a neintervenčním léčebným postupům u choroby periferních tepen dolních končetin: fyzikálnímu tréninku, ovlivnění rizikových faktorů, jako je kouření, a vhodné terapii diabetu, hyperlipidemie a hypertenze, antiagregační (popřípadě antikoagulační) terapii, použití vazoaktivních léků, a také názorům na terapeutickou angiogenezi (buněčnou a genovou terapii).

Klíčová slova: choroba periferních tepen, fyzikální trénink, antiagregace, hypolipidemická terapie.

Non-interventional therapy in peripheral artery disease

The article deals with preventive and non-interventional treatments in peripheral artery disease of the lower limbs: physical training, influencing risk factors such as smoking and appropriate therapy for diabetes, hyperlipidemia, and hypertension, antiplatelet (or anticoagulant) therapy, the use of vasoactive drugs, and views on therapeutic angiogenesis (cellular and gene therapy).

Key words: peripheral arterial disease, physical training, anti-aggregation, lipid-lowering therapy.

Onemocnění tepen dolních končetin (v češtině zaužívané ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; popřípadě LEAD – lower extremity artery disease) je součástí širší choroby periferních tepen (PAD – peripheral artery disease) a je projevem systémové aterosklerózy. Vzniká v důsledku zúžení až uzávěru jedné nebo více tepen dolní končetiny, případně pánevních tepen nebo distální abdominální aorty a její bifurkace.

Ovlivnitelnými rizikovými faktory pro vznik PAD jsou kouření cigaret, špatná kvalita stravy, obezita a nedostatek fyzické aktivity. Dalšími riziky jsou diabetes, hyperlipidemie, hypertenze, chronické ledvinové selhání spolu se základními genetickými dispozicemi podporujícími rozvoj aterosklerózy. Také radioterapie na oblast pánve (nebo hrudníku) a revmatická onemocnění mohou vést k rozvoji PAD. Mezi rizikové stavy můžeme také zařadit horší sociálně-ekonomické podmínky a infekce.

Prevalence ICHDK se v různých studiích liší v závislosti na rozdílech v charakteristikách

populací, včetně definice ICHDK, věku a etnického původu. Obvykle se objevuje během 5. dekády života a prevalence ICHDK exponenciálně stoupá po 65. roce věku. Předpokládá se, že asi 20 % osob ve věku nad 60 let věku má určitý stupeň choroby periferních tepen. ICHDK se vyskytuje přibližně u 40 milionů osob žijících v Evropě. Je 2–4× častější u lidí s diabetem 2. typu než v běžné populaci a prevalence se zvyšuje s rostoucí dobou trvání diabetu, během cca 15–20 let trvání diabetu až 10krát.

Pacienti s ICHDK mají často současně koronární nebo cerebrovaskulární onemocnění, označované jako polyvaskulární onemocnění, a jsou vystaveni zvýšenému riziku závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE – major adverse cardiovascular events: nefatální mozková příhoda, nefatální infarkt myokardu a kardiovaskulární smrt) (1, 2, 3).

Vedle aterosklerotického poškození stěny tepen přispívají k omezení průtoku v periferních tepnách také současně mikroemboliza-

ce, trombózy in situ a embolizace z proximálního tepenného úseku. Proto onemocnění můžeme patofyziologicky chápat jako atero-trombózu.

Chronická ischemie způsobuje myopatii kosterního svalstva, která je charakterizována narušeným metabolismem kyslíku, mitochondriální dysfunkcí, změnami vláken kosterního svalstva a jejich atrofií a dysfunkcí svalů. Je možné, že následná chronická motorická neuropatie a atrofie jsou zodpovědné za omezení hybnosti i po omezení rizikových faktorů nebo zlepšení prokrvení končetiny.

Riziko amputací je zvýšené u všech pacientů s ICHDK, nejen u pacientů s diabetem (4).

Přestože se uvádí, že nejčastější počáteční příznak onemocnění periferních tepen dolních končetin (ICHDK) je bolest v noze při chůzi známá jako intermitentní klaudikace, nemalá část symptomatických pacientů má atypické bolesti v dolních končetinách.

Vývoj symptomů závisí jak na rozsahu onemocnění, tak na úrovni aktivity jedince. Pacienti bez bolesti mohou mít (i jinou) vý-

znamnou funkční poruchu, neumožňující odkrytí klasické intermitentní kladikace.

Měření indexu kotníkových tlaků (ABI) nemusí vždy odpovídat hemodynamice a funkční kapacitě končetin při ICHDK (5).

Předpokládané rozložení klinického obrazu PAD u pacientů ve věku ≥ 50 let:

- asymptomatické – 20 až 50 %,
- netypická bolest nohou – 40 až 50 %,
- klasická kladikace – 10 až 35 %,
- kritická ischemie končetiny – 1 až 2 %

Z těch, kteří mají intermitentní kladikace po dobu 5 let, zůstane přibližně 70–80 % stabilních, 10–20 % bude mít zhoršení symptomů a 5–10 % bude mít rozvoj kritické ischemie končetiny. Přibližně 10–15 % umírá na kardiovaskulární příčiny do 5 let a dalších 20 % bude mít nefatální kardiovaskulární příhodu (2).

Terapie ICHDK snižující riziko závažných komplikací onemocnění zahrnuje antitrombotickou terapii, terapii dyslipidemie, diabetu a hypertenze. Ischemickou symptomatologii v končetinách mohou ovlivnit vazoaktivní léky, léčebný trénink a revaskularizace, tyto postupy však mají svá omezení.

Ale také dodržování zdravých stravovacích návyků je spojeno s nižším výskytem klinicky se projevující PAD. Malnutrice (z nejrůznějších příčin) u kritické ischemie končetiny znamená podstatně vyšší riziko komplikovaného stavu (6).

Ukončení kouření

Používání tabákových výrobků zhoršuje funkci endotelu. Obecně cigaretový kouř (včetně kouře z elektronických cigaret) vede k projevům systémového zánětu. A pravděpodobně se jeho zatím nedostatečně definované složky podílejí na neovaskularizaci a krvácení plaků a dalšímu rozvoji aterosklerózy. Užívání marihuany je možná spojené s rozvojem arteritid.

Ukončení kouření může zlepšit výkonnost při chůzi u pacientů s intermitentní kladikací.

Velký přehled studií ukázal, že všechny dostupné formy nikotinových náhražek (žvýkačka, transdermální náplast, nosní sprej, inhalátor a sublingvální tablety) byly při dosahování abstinence kouření účinnější než placebo. Kombinace různých forem nikotinových náhražek (jako jsou náplasti a žvýkačky) je

vhodnější než používání jen jedné. Nikotinové náhrady, bupropion a vareniklin, jsou při dosahování abstinence kouření bezpečné a účinnější než placebo. Přidání nikotinové substituční terapie k bupropionu potencuje jeho působení.

Pro osoby odvykající se kouření se doporučuje terapie s odbornou pomocí (7, 8).

Antiagregační terapie

Patofyziologii trombózy při ateroskleróze bychom zjednodušeně mohli rozdělit na agregační část, kterou tvoří krevní destičky (při ateroskleróze s funkčními i morfologickými změnami) reagující na traumatické vaskulární poranění adhezí, aktivací a agregací. Ale také se spolupodílí na koagulační části příspěvkem na sestavení protrombinázového komplexu.

V koagulační části je hlavním spouštěčem tvorby sraženiny tkáňový faktor (TF), který se uvolňuje z endoteliálních buněk po poškození cév. Společně s prokonvertinem (faktorem VII) pak tvoří komplex TF/FVIIa. Ten za pomoci faktorů IX a X (společně s faktorem V) vede ke vzniku protrombinázového komplexu, který aktivuje protrombin na trombin (faktor IIa), a ten následně přeměňuje fibrinogen na fibrin a tvoří koagulum.

Antiagregační terapie terapie ICHDK se všeobecně považuje za základní léčebný přístup.

Přesto, že je k dispozici řada antiagregačních (protideštičkových) strategií, jejich konkrétní indikace zůstávají nejasné. Žádná studie se nezabývala specificky posouzením antiagregační terapie u PAD v asymptomatickém stadiu, při kladikacích a chronické kritické ischemii.

Standardně se u pacientů se symptomatickou PAD doporučuje antiagregace acetylosalicylovou kyselinou (ASA), 100 mg denně. Nedoporučuje se u asymptomatické PAD.

(Ovšem Evropská kardiologická společnost na základě studie porovnávající klopido-grel proti ASA, kdy bylo pozorováno snížení relativního rizika výskytu MACE ve skupině klopido-grelu, doporučila pro pacienty s PAD antiagregaci klopido-grelem.)

V jedné z metaanalýz se po ASA zlepšila průchodnost protetických bypassů, přesto počty amputací, přežití a krvácení byly podobné jako u placeba.

Vorapaxar (inhibitor proteázou aktivovaného receptoru-1 / trombinového receptoru;

schválený v USA) nesnižoval riziko MACE, ale významně snížil riziko akutní končetinové ischemie a nutnosti periferní revaskularizace, což bylo ale doprovázeno zvýšeným rizikem krvácení.

Mezi ASA a antagonistou vitamínu K (VKA) nebyl zjištěn žádný rozdíl v průchodnosti štěpu bypassu. Nebyl žádný rozdíl v mortalitě nebo amputaci a riziko velkého krvácení se při VKA (při INR > 3) zdvojnásobilo.

Pro PAD nejsou data pro upřednostnění duální antiagregace (DAPT – dual antiplatelet therapy; ASA 100 mg s klopido-grelem 75 mg denně) před samotnou ASA (spíše bylo pozorováno zvýšení rizika krvácení).

Účinnější DAPT, oproti samotné ASA, se předpokládá u protetických femoropopliteálních bypassů (včetně podkolenních), a zde by mohlo být zváženo jejich použití. Ale u žilního štěpu nebyl mezi DAPT a samotnou ASA rozdíl nalezen. Krvácení je při DAPT častější.

Po endovaskulární intervenci ve stehně se stentem se doporučuje DAPT alespoň na 1 měsíc po výkonu. Při intervenci v popliteální a bérkové oblasti se jeví vhodné prodloužení DAPT, snad na 3 měsíce. Při použití potahovaných stentů se terapie DAPT doporučuje na 3 měsíce, u potahovaných balónů postačuje na 1 měsíc.

Důvodem ke zvážení prodloužení DAPT by mohl být současný výskyt PAD a onemocnění koronárních tepen.

Používání DAPT by se mělo každoročně podle klinického stavu pacienta přehodnocovat.

Společné podávání p. o. antikoagulancií s antiagreganciemi by mělo být co nejkratší (1 měsíc) a v závislosti na klinické indikaci a riziku krvácení. Indikovaná antikoagulační terapie (fibrilace síní, venózní trombo-embolická choroba, chlopenní náhrady a další) je samostatně upřednostňována.

Kombinovaná trojitá terapie (tj. antikoagulans plus ASA a klopido-grel) se s výjimkou podkolenního stentu nebo komplexních lézí s velmi vysokým rizikem (re)trombózy nedoporučuje.

Vhodná je současná ochrana žaludku inhibitorem protonové pumpy a dávka VKA by měla být pečlivě sledována s cílovým INR 2,0–2,5, kromě případů s protetickou náhradou mitrální chlopně.

INZERCE

U pacientů léčených přímými antikoagulanty (DOAC) by měla být v kombinaci s antiagregační terapií podávána nejnižší možná preventivní dávka.

V kombinované terapii PAD se jeví být přínosnou sestava ASA (100 mg/den) a rivaroxabanu (antiXa DOAC, v dávce 2,5 mg po 12 hod.). Kombinace ve studii měla vyšší riziko krvácení, ale bez statisticky významného těžkého nebo intrakraniálního, a zejména vykazovala významné zmenšení pravděpodobnosti výskytu nežádoucí příhody na končetině (9, 10, 11, 12, 13).

Hypolipidemická terapie

U pacientů s onemocněním periferních tepen (PAD), asi i asymptomatických, je indikována léčba statiny (snižující intrahepatální produkci cholesterolu bloádou HMG-CoA reduktázy). Přestože důkazy vlivu na samotnou PAD prozatím nejsou dostatečné.

Studie prokázaly, že snížení LDL cholesterolu je spojeno se snížením výskytu závažné nežádoucí kardiální (MACE – major adverse cardiovascular events) i končetinové příhody (MALE – major adverse limb events: akutní ischemie končetin, velká amputace, chirurgická revaskularizace).

Statiny zlepšují celkovou a kardiovaskulární mortalitu a snižují výskyt závažných nežádoucích srdečních příhod a amputací (9).

Ve studii u pacientů používajících simvastatin se retrospektivně zjistilo 16% snížení rizika první akutní periferní cévní příhody (nekoronární revaskularizace, řešení aneurysmatu, velké amputace nebo úmrtí na PAD).

Některé studie prokázaly po statinech také prodloužení klaudikačního intervalu.

Rozbor dat zdravotního pojištění pacientů s PAD a revaskularizací pro kritickou končetinovou ischemii nebo klaudikací ukázal, že po nasazení terapie statiny byla u těchto pacientů následně nižší celková mortalita a méně velkých amputací a MACE (14).

Předpokládá se, že i přes různorodou spolehlivost daných studií, vyšší dávkování statinů přináší další zlepšení výsledků i u pacientů s ICHDK, snížení počtu amputací a zejména celkové mortality (ACM – all-cause mortality) (15).

Také ezetimib (blokuje přenos cholesterolu proteinem NPC1L1) snížil kardio-

vaskulární úmrtí (IM – infarktů myokardu, CMP – cévní mozkové příhody) i ve skupině osob s PAD, ale přímý vliv na toto onemocnění není jasný.

Fenofibrát v jedné ze studií snížil riziko drobných amputací u pacientů bez známého onemocnění velkých cév, avšak nesnížil riziko velkých amputací u pacientů s diabetem 2. typu.

Inhibitory PCSK9 (inhibitory proprotein konvertázy subtilisin-kexin 9) snižují hladiny LDL cholesterolu a rozvoj aterosklerózy, snad také omezením aktivace NF-κB (transkripčních nukleárních faktorů kappa B) a snížením lipoproteinu LP(a).

Mezi pacienty s přítomnou ICHDK snížily inhibitory PCSK9 (evolocumab, alirocumab) nejen MACE, ale významně i riziko závažných nežádoucích příhod na končetinách.

Vliv evinacumabu (inhibitoru angiopoietin-like proteinu 3, ANGPTL3) snižujícímu LDL cholesterol nebyl u pacientů s PAD doposud posouzen.

U pacientů s PAD se doporučuje indikovat statiny k prevenci kardiovaskulárních příhod. Statiny snižují morbiditu a mortalitu u PAD a jsou doporučeny pro sekundární prevenci u všech pacientů s PAD, kteří je tolerují.

Hladiny lipidů u pacientů s PAD by měly sloužit pouze k posouzení dosažení doporučených hodnot. Neměly by hrát roli v rozhodování o vhodnosti nasazení terapie.

U pacientů s PAD se doporučuje snížit LDL na 1,8 mmol/l (70 mg/dl) nebo snížení o 50 %.

Pro zlepšení snášenlivosti terapie by se mohla používat kombinace statinu s ezetimibem.

U pacientů, kteří na maximální dávce statinů s ezetimibem nedosáhli cílových hodnot nebo snížení o 50 % se doporučuje v terapii přidat inhibitor PCSK9 (9, 10).

Chodecký trénink

V terapii ICHDK má významnou roli kontrovaný trénink chůze (SET – supervised exercise therapy) při zlepšování schopnosti chůze, ale i celkové tělesné kondice. Je přínosný i u pacientů bez klasických klaudikačních bolestí.

Je potřeba upozornit, že SET a revaskularizace společně ještě více zlepšují funkční výsledky a prodlužují klaudikační interval

u pacientů s aortoiliakým a femoropopliteálním postižením. V případech významných stenóz podkoleních tepen má SET omezené možnosti a přednostně by se v této oblasti měla provést intervence.

Na chodecký trénink nejsou stanoveny jednotné postupy.

Intenzita cvičení nemusí souviset se zlepšením klaudikační vzdálenosti. Ve skupinách s nižší a vyšší intenzitou zátěže, ale podobným celkovým zatížením, bylo zlepšení podobné. Intenzivnější trénink může zlepšit výkonnost ve vrcholu maximální kyslíkové spotřeby.

Není jasné vhodné doporučení pro dobu trvání cvičení, tj. času do stanovené úrovně klaudikace vzhledem k následnému odpoczynku.

Většina studií používala cvičení do vzniku střední až těžké klaudikace s následnými přestávkami do odeznění bolestí. Časy k odeznění bolestí se však velmi individuálně liší a není možné určit jednotnou délku cvičení ani klidu k úlevě.

Obecně je vhodné maximalizovat čas strávený cvičením během každého tréninku a dobu odpočinku potřebnou na vymizení příznaků ischemie mít co nejkratší.

Pravděpodobně by cvičení mělo mít takovou intenzitu, kdy se klaudikace objeví během 3–5 minut zátěže a doba odpočinku by měla být až do konce klaudikace (obvykle do 2–5 minut). Trénink alespoň 3x týdně.

Zdá se, že 30 minut cvičení má za následek zlepšení klaudikační vzdálenosti podobně jako 60 minut cvičení a to zlepšení zdá se, že vrcholí za 45 minut.

Předpokládá se, že by se objem cvičení měl zvyšovat ne dříve než po 1 až 2 týdnech.

Cvičit by se mělo každý den, 3x týdně jako kontrovaný trénink a ostatní dny trénovat sám.

Ačkoli se uznává, že SET je užitečný, skutečnost ukazuje, že se nevyužívá. A jistě bude zajímavé zjistit, proč přes důkazy o klinické a ekonomické efektivitě, jej zdravotní systém nepodporuje (12, 16, 17, 18).

Jiné studie prokázaly u pacientů s ICHDK výhody domácího cvičení (H-Bex – home-based exercise).

Přednostmi mohou být, že méně zatěžují a jsou pohodlnější a mohou se provádět v domácím prostředí nebo okolí domova bez

nutnosti cestovat do tréninkového centra. Domácí cvičení poněkud více odpovídá aktivitám běžného života pacientů. Trénink by se měl provádět 3–5× týdně.

Doba by měla být individualizována, počínaje od 10 minut chůze na cvičení se zvyšováním o 5 minut týdně dokud pacient nedosáhne času cvičení 45 až 60 min na jeden trénink (kromě doby odpočinku).

Pacienti by si měli stanovit pro cvičení chůze cíle tréninku a používat monitorovací zařízení – např. krokoměry. Doporučuje se, aby si vedli cvičební deník a aby plánovali srovnatelné zátěže. Zaznamenaná data by po čase měla být vyhodnocena od trenéra nebo lékaře, kteří by měli poskytnout doporučení pro další cvičení.

Intenzita by mohla být podobná jako u SET nebo by si pacienti stanovili svoji.

Objevily se i studie s nálezy, že běhání bez bolesti zlepšuje klaudikační vzdálenost podobně jako u programů chůze do střední klaudikační bolesti. Cvičení s bolestí je u pacientů hůře tolerováno a někdy vede k demotivaci. Cvičení bez bolesti by mohlo přispívat k lepším déleodobým výsledkům.

Zdá se, že největšího přínosu dosahovaly programy v trvání více než 12 týdnů (a méně než 26 týdnů).

Jsou práce, které zjistily, že i aerobní cvičení horních končetin může výrazně zlepšit schopnost chůze u lidí s PAD. Mechanismus není znám.

Dle dostupných informací neexistují žádné klinické charakteristiky, které by spolehlivě označily pacienty, kteří budou mít z cvičení významný prospěch.

Ohledně tréninku u pacientů s ICHDK je vhodné provedení dalších randomizovaných studií. A zdá se, že jízda na kole není pro osoby s PAD dostatečným hlavním tréninkem (19).

Terapie diabetu

Na rozdíl od nalezeného přínosu snížení hyperglykemie na rozvoj mikrovaskulárních komplikací (retinopatie, nefropatie) nebyl jasně prokázán vliv dosažení nižších hodnot glykemie na komplikace PAD (20).

Ve studiích s pioglitazonem (agonista receptoru gama aktivovaného peroxisomovým proliferátorem; PPAR γ) nebyla nalezena statisticky významná snížení revaskularizace

a amputací. Snížila se kardiovaskulární mortalita a výskyt infarktu myokardu (IM) a cévní mozkové příhody (CMP).

Inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4) – gliptiny, posuzované ve velkých kardiovaskulárních studiích, snižovaly glykemii, ale účinek na PAD nebyl nalezen.

U pacientů s diabetem a PAD dostupná data podporují použití SGLT2i (selektivního a reverzibilního inhibitoru společného transportéru pro sodík a glukózu – glifloziny). Případné riziko amputace, pokud existuje, je pravděpodobně zmíněno pečlivou hygienou nohou a uvážlivým používáním u pacientů s rizikovými stavy pro amputace, jako je kritická ischemie ohrožující končetinu (21).

Agonisté GLP-1 (glukagonu podobnému proteinu-1) zlepšují endoteliální funkci snížením exprese prozánětlivých drah a inhibují agregaci krevních destiček a aterosklerózu.

Studie naznačují, že agonisté GLP-1 mohou mít přímé vaskulární přínosy a mohou být přínosem zvláště u pacientů s PAD a diabetem, kteří mají vysoké riziko amputace. Ve studiích semaglutid-liraglutid snížily riziko amputace asi o 35 % (22).

S příchodem SGLT2i a agonistů GLP-1 se stala terapie diabetu u pacientů s PAD ještě důležitější. Klasická terapie se ukázala jako významná pro snížení mikrovaskulárních komplikací a SGLT2i a agonisté GLP-1 významně snižují kardiovaskulární mortalitu, srdeční selhání, ledvinové komplikace, MACE a amputace.

Terapie hypertenze

Hypertenze je spojena se zvýšením prevalence PAD.

Evropská kardiologická společnost doporučuje snížit krevní tlak u pacientů s PAD na < 140/90 mm Hg.

Současné názory směřují k cílovému krevnímu tlaku u osob s kardiovaskulárním onemocněním (včetně PAD) do 65 let věku, pokud bude tolerován, 120–129/70–80 mm Hg a 130–139/70–80 mm Hg pro starší (bez horní věkové hranice) (10, 23).

Vazoaktivní terapie

Existuje řada vazoaktivních léků, které mohou prodloužit klaudikační interval ve srovnání s placebem. Přesto na jejich podávání nepanují jednoznačné názory.

Cilostazol (inhibitor fosfodiesterázy; snižuje agregaci trombocytů a proliferaci svalových buněk cévní stěny a podporuje vazodilataci) se podává 2× 100 mg p. o. Může mít ale vedlejší účinky (návaly horka, bolesti hlavy, průjem, palpitace aj.) a je kontraindikován u pacientů se srdečním selháváním a depresí funkce levé komory (ca EF LK < 40 %).

Naftidrofuryl (snižuje agregaci trombocytů a podporuje vazodilataci) většinou začíná být účinný až v dávkách 2× 200 mg denně, tyto dávky (možné jsou až 3× 200 mg) však někteří pacienti špatně tolerují.

Pentoxifyllin (zlepšuje krevní viskozitu a klaudikační symptomatologii), podává se v dávce 3× 400 mg nebo 2× 600 mg, jeho celkový přínos však není velký a je používán spíše jako náhrada při nesnášenlivosti cilostazolu nebo naftidrofurylu. Své místo však může nacházet v infuzní terapii (naftidrofuryl a cilostazol nejsou v parenterálních formách). Podává se cca 300 mg (až 500 mg) v pomalé i. v. infuzi 2× denně, pacient by měl být v teple na lůžku.

Prostaglandiny mají využití jen v infuzní terapii, jejich výsledky nejsou příliš přesné a povzbudivé a je nutné přísně individualizovat jeho nasazení. K dispozici jsou preparáty obsahující alprostadil (Prostavazin E1), podává se v dávce 40 ug v i. v. infuzi, nejlépe 2× denně a 14–21 dnů.

Ve specifických případech PAD, u periferních vaskulopatií a vaskulitid se s rozličným úspěchem používá také sildenafil a bosentan. Sildenafil v dávce 2× 20 mg se používá u digitálních ulcerací, zejména u pacientů se systémovými autoimunními chorobami a periferním cévním postižením. Bosentan u pacientů se sklerodermií a digitálními ulceracemi, plicní hypertenzí.

V klinické praxi (přestože nejsou exaktní data) je stále vidět empirické používání sulodexidu, zejména v případech postižení periferní drobného a mikroskopického řečiště, například u diabetických angiopatií (9, 24, 25).

Genová, buněčná terapie, řízená angiogeneze a vaskulogeneze

Nemalé množství pacientů s pokročilou PAD není vhodných pro revaskularizaci. U těchto pacientů by přicházelo do úvahy zkusit lokální angiogenezi („pučení“ z již

přítomných cév) nebo vaskulogenezi (de novo tvorba cév z cirkulujících prekursorových buněk).

Byly studovány různé typy genových terapií (např. fibroblastový růstový faktor 1, vaskulární endoteliální růstový faktor, VEGF a hepatocytární růstový faktor, HGF), z nichž poslední jmenovaný se jevil jako slibný, zejména po použití terapie Collategene (plasmid vedoucí k expresi HGF) schválené v Japonsku.

Terapie VEGF, přesvědčivě ani HGF, ale ani terapie mononukleárními buňkami kostní dřeně (MNCs, CD34⁺) nebo endoteliálními progenitorovými buňky (APC) neprokázaly významné rozdíly mezi aktivní skupinou a placebem.

Nadějnějšími se zdají mezenchymální kmenové buňky (MSCs), snad i proto, že jsou méně citlivé na dysfunkci zprostředkova-

nou základním onemocněním, na rozdíl od CD34⁺ buněk.

Objevily se i práce se zvířecími modely, kde pozorovali, že proangiogenní modulační mikroRNA urychluje obnovu vaskulární perfuze ve zvířecích modelech.

Zdá se, že genová i buněčná terapie by mohla být účinná ve snížení rizika velkých amputací u nediabetiků i diabetiků. Přesto nelze tyto metody považovat za plně ověřené a použitelné v klinické praxi a je nutný další výzkum a kontrolované studie.

Závěrem bychom mohli shrnout, že pro neintervenční terapii choroby periferních tepen a s jejím nejznámějším projevem ischemickou chorobou dolních končetin jsou důležité:

Ukončení kouření (lépe s odbornou pomocí).

Antitrombotická terapie (u symptomatických osob), většinou postačuje ASA 1×100 mg

(a nadějnou se jeví kombinace ASA 100 mg/den s rivaroxabanem 2,5 mg 2× denně).

Terapie dyslipidemie se snížením LDL cholesterolu < 1,8 mmol/l nebo alespoň snížení o 50 % (pomocí statinů nebo v kombinaci s ezetimibem).

Trénink chůzí. Kontrolovaný (3× týdně) v kombinaci s domácím, vlastní cvičení (bez odpočinkových prodlev) kolem 45 min, do středně těžkých klaukací, ale je možné i jen v zátěži bez klaukací.

Terapie diabetu, kde pro PAD na rozdíl od mikroangiopatie není pokles glykemie vždy přínosný, a vhodnými léky pro pacienty s diabetem a PAD se zdají být SGLT2i (glifoziny) a agonisté GLP-1 (inkrety).

A v neposlední řadě včasná diagnostika pacientů a prevence poranění končetin.

Vazoaktivní léky použijeme jen pro úlevu od klaukacích bolestí.

LITERATURA

- Conte SM, Vale PR. Peripheral arterial disease. *Heart Lung Circ.* 2018;27:427-32.
- Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral arterial disease. *Circ Res.* 2015;116:1509-26.
- Fowkes FGR, Aboyans V, Fowkes FJL, et al. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2016;14:156-70.
- McDermott MM, Ferrucci L, Guralnik J, et al. Pathophysiological changes in calf muscle predict mobility loss at 2-year follow-up in men and women with peripheral arterial disease. *Circulation.* 2009;120:1048-1055. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.842328.
- Szuba A, Oka RK, Harada R, et al. Limb hemodynamics are not predictive of functional capacity in patients with PAD. *Vasc Med.* 2006;11:155-163. doi: 10.1177/1358863x06074828.
- Golledge J. Update on the pathophysiology and medical treatment of peripheral artery disease. *Nat Rev Cardiol.* 2022 Jan 7. doi: 10.1038/s41569-021-00663-9. Epub ahead of print. PMID: 34997200.
- Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14;11:CD000146. doi: 10.1002/14651858.CD000146.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 May 31;5:CD000146. PMID: 23152200.
- Parvar SL, Fridridge R, Dawson J, et al. Medical and lifestyle management of peripheral arterial disease. *Journal of Vascular Surgery.* 2019;68(5):1595-1606. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.07.027.
- Bonaca MP, Hamburg NM, Creager MA. Contemporary Medical Management of Peripheral Artery Disease. *Circulation Research.* 2021;128:1868-1884. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318258.
- Frank U, Nikol S, Belch J, et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa.* 2019;48(Suppl 102):1-79. doi: 10.1024/0301-1526/a000834.
- Rivera-Caravaca JM, Camelo-Castillo A, Ramírez-Macías I, et al. Antithrombotic Therapy in Patients with Peripheral Artery Disease: A Focused Review on Oral Anticoagulation.

- Int J Mol Sci. 2021 Jul 1;22(13):7113. doi: 10.3390/ijms22137113. PMID: 34281167; PMCID: PMC8267774.
- Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017;135:e686-e725. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000470.
- Aboyans V, Bauersachs R, Mazzolai L, et al. Antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working group on cardiovascular pharmacotherapy. *European Heart Journal.* 2021;42(39):4013-4024. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab390.
- Peters F, Kuchenbecker J, Kreutzburg T, et al. Long-term effectiveness and safety of initiating statin therapy after index revascularization in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e018338. doi: 10.1161/JAHA.120.018338.
- Sofat S, Chen X, Chowdhury MM, et al. Effects of Statin Therapy and Dose on Cardiovascular and Limb Outcomes in Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;62(3):450-461. doi: https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.05.025
- Treat-Jacobson D, McDermott MM, Bronas UG, et al. American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Optimal Exercise Programs for Patients With Peripheral Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019 Jan 22;139(4):e10-e33. doi: 10.1161/CIR.0000000000000623. PMID: 30586765.
- Lane R, Harwood A, Watson L, et al. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12:CD000990. doi: 10.1002/14651858.CD000990.pub4.
- Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, et al. Supervi-

- sed exercise, stent revascularization, or medical therapy for claudication due to aortoiliac peripheral artery disease: the CLEVER study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:999-1009. doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.043.
- Harwood AE, Pymmer S, Ibbagazene S, et al. Provision of exercise services in patients with peripheral artery disease in the United Kingdom. *Vascular.* August 2021. doi:10.1177/17085381211035259.
- Goldman MP, Clark CJ, Craven TE, et al. Effect of intensive glycemic control on risk of lower extremity amputation. *J Am Coll Surg.* 2018;227:596-604. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2018.09.021.
- Bonaca MP, Wiviott SD, Zelniker TA, et al. Dapagliflozin and cardiac, kidney, and limb outcomes in patients with and without peripheral artery disease in DECLARE-TIMI 58. *Circulation.* 2020;142:734-747. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044775.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. Erratum in: *Eur Heart J.* 2020 Dec 1;41(45):4317. PMID: 31497854.
- Bevan GH and White Solaru KT. Evidence-Based Medical Management of Peripheral Artery Disease. *Thrombosis, and Vascular Biology.* 2020;40:541-553. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.31242Arteriosclerosis,
- Squires H, Simpson E, Meng Y, et al. Cilostazol, naditrofuril oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. *Health Technology Assessment.* 2010.
- Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, et al. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014:CD003748.
- Uccioli L, Meloni M, Izzo V, et al. Critical limb ischemia: current challenges and future prospects. *Vasc Health Risk Manag.* 2018 Apr 26;14:63-74. doi: 10.2147/VHRM.S125065. PMID: 29731636; PMCID: PMC5927064.