



Лечение поражения периферических артерий нижних конечностей

Aronow W.S.*

Кардиологическое отделение медицинского отдела Нью-Йоркского медицинского колледжа (New York Medical College) в Вальхалле, штат Нью-Йорк (ZIP-код 10595), США

Автор:

Wilbert S. Aronow, член Американской коллегии кардиологов, член Американской ассоциации сердца, профессор медицины, Кардиологическое отделение Нью-Йоркского медицинского колледжа (New York Medical College).

Резюме

У пациентов с поражением периферических артерий (ППА) нижних конечностей повышается риск смерти от всех причин, а также смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности, от ишемической болезни сердца (ИБС). Улучшить прогноз позволяет отказ от курения, а также лечение таких сопутствующих патологий, как гипертония, дислипидемия, сахарный диабет и гипотиреоз. Применение статинов при ППА и гиперхолестеринемии позволяет снизить частоту возникновения приступов перемежающейся хромоты (ПХ) и увеличить продолжительность физических нагрузок. Пациенты с ППА должны получать высокодозовую терапию статинами, включающую аторвастатин (от 40 до 80 мг/сут.) или розувастатин (от 20 до 40 мг/сут.). При отсутствии противопоказаний лицам с ППА следует назначать антиагреганты, такие как аспирин или клопидогрел, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Пациентам с ИБС, в особенности перенесшим инфаркт миокарда (ИМ), следует назначать β -адреноблокаторы (β -АБ), при условии отсутствия противопоказаний к этому классу препаратов. Применение антиагрегантного препарата ворапаксар позволяет уменьшить риск острой ишемии конечностей и необходимость проведения реваскуляризации, однако его нельзя использовать при наличии в анамнезе инсульта, транзиторной ишемической атаки или внутричерепного кровоизлияния. Прием цилостазола позволяет увеличить продолжительность физических нагрузок, не приводящих к возникновению ПХ. Неотъемлемой частью лечения является лечебная физкультура. К показаниям для проведения чрескожной транслюминальной ангиопластики или шунтирования сосудов нижних конечностей следует отнести: наличие инвалидизирующей ПХ, мешающей профессиональной деятельности или обычному образу жизни; необходимость сохранения конечности у пациентов с угрожающей ампутацией конечности и проявляющейся болевыми ощущениями в покое, появлением незаживающих язв и/или инфекционных осложнений или гангрены; импотенция сосудистого генеза.

* Автор, ответственный за переписку. Тел. +1 (914) 493-5311. Факс +1 (914) 235-6274. E-mail: wsaronow@aol.com

Ключевые слова:

Поражение периферических артерий, перемежающаяся хромота, лечебная физкультура, реваскуляризация, аспирин, статины

Treatment of lower extremity peripheral arterial disease

Aronow W.S.

Author

Wilbert S. Aronow, MD, FACC, FAHA, Professor of Medicine, Cardiology Division, New York Medical College, USA

Abstract

Patients with lower extremity peripheral arterial disease (PAD) are at increased risk for all-cause mortality, cardiovascular mortality, and mortality from coronary artery disease (CAD). Smoking should be stopped and hypertension, dyslipidaemia, diabetes mellitus, and hypothyroidism treated. Statins reduce the incidence of intermittent claudication and improve exercise duration until the onset of intermittent claudication in patients with PAD and hypercholesterolaemia. Patients with PAD should be treated with high-dose statins which include atorvastatin 40 mg to 80 mg daily or rosuvastatin 20 to 40 mg daily. Antiplatelet drugs such as aspirin or clopidogrel, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins should be given to patients with PAD unless contraindicated. Beta-blockers should be given if CAD, especially prior myocardial infarction (MI), is present unless contraindicated. Vorapaxar is an antiplatelet drug which reduces acute limb ischaemia and peripheral revascularization in patients with PAD but is contraindicated if there is a history of stroke, transient ischaemic attack, or bleeding in the head. Cilostazol improves exercise time until intermittent claudication. Exercise rehabilitation programmes should be used. Indications for lower extremity percutaneous transluminal angioplasty or bypass surgery are 1) incapacitating claudication in patients interfering with work or lifestyle; 2) limb salvage in patients with limb-threatening ischaemia as manifested by rest pain, non-healing ulcers, and/or infection or gangrene; and 3) vasculogenic impotence.

Keywords

Peripheral arterial disease; intermittent claudication; exercise rehabilitation; revascularization; aspirin; statins

Сокращения

АГ	– артериальная гипертония	ОР	– относительный риск
АД	– артериальное давление	ППА	– поражение периферических артерий
ДЛП	– дислипидемия	ПХ	– перемежающаяся хромота
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	СД	– сахарный диабет
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ЛПИ	– лодыжечно-плечевой индекс	ФР	– факторы риска
		β-АБ	– β-адреноблокаторы

Введение

Поражением периферических артерий (ППА) называют хроническую окклюзию артерий нижних конечностей, связанную с атеросклеротическими изменениями. ППА может приводить к перемежающейся хромоте (ПХ), которая проявляется болью или мышечной слабостью, возникающей при ходьбе и исчезающей после отдыха. Согласно классификации Резерфорда, выделяют 7 стадий ППА [1]. Стадия 0 соответствует бессимптомному течению заболевания, стадия 1 – незначительным прояв-

лениям ПХ, стадия 2 – умеренно выраженной ПХ, стадия 3 – тяжелой ПХ, стадия 4 – наличию ишемических болей в покое, стадия 5 – появлению не больших ишемических повреждений тканей, и стадия 6 – развитию трофических язв или гангрены.

В том случае, если артериальный кровоток в сосудах нижних конечностей недостаточен для обеспечения метаболических потребностей тканей в состоянии покоя, возникает критическая ишемия нижних конечностей, сопровождающаяся появлением болей в покое или гибелью тканей. При этом

у пациента даже при отсутствии физических нагрузок появляется боль в пальцах ног или всей стопе, а дальнейшее прогрессирование ишемии может привести к возникновению трофических язв или гангрены. Язвы, характерные для хронической артериальной недостаточности, обычно развиваются в области коленей, пяток или голеней. Для гангрены, вызванной ишемическим инфарктом тканей, характерны мумифицированные, сухие и черные пальцы ног, или же покрытые корками нежизнеспособные мягкие ткани. Зачастую со временем присоединяется нагноение, способствующее переходу гангрены из сухой во влажную.

Факторы риска (ФР)

Распространенность ППА увеличивается с возрастом. Модифицируемые ФР, предрасполагающие к возникновению этого состояния, включают курение [2–13], наличие сахарного диабета (СД) [2–12, 14], артериальной гипертензии (АГ) [2–4, 9–12, 15, 16], дислипидемии (ДЛП) [2–5, 7–12, 14, 17–19], ожирения [20], метаболического синдрома у женщин [21], а также гипотиреоза [22]. Эти факторы не только способствуют развитию ППА, но и увеличивают риск смерти от всех причин, смерти от болезней сердечно-сосудистой системы и возникновению осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциированных с ППА.

Сочетание с другими формами атеросклеротического поражения

Помимо ППА, у пациентов могут присутствовать и другие формы атеросклеротического поражения [4, 12, 23–29]. По данным исследования, в котором изучалось состояние здоровья 1886 лиц мужского и женского пола, у 270 (58 %) из 468 пациентов ППА сочеталось с ИБС, а у 159 (34 %) из 468, страдающих ППА, имел место ишемический инсульт в анамнезе [23]. В другой работе, включавшей 1802 мужчин и женщин, сочетание ППА и ИБС отмечалось у 161 из 236 (68 %) пациентов, а сочетание ППА и ишемического инсульта в анамнезе – у 100 (42 %) из 236 больных [24]. Согласно результатам третьего исследования с участием 1006 пациентов мужского и женского пола с ППА, у 63% из них также присутствовали ИБС, а у 43% – предшествующий ишемический инсульт [4]. У 273 больных ИБС уменьшение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) коррелировало с повышением распространенности ИБС с поражением 3 или 4 сосудов [28]. При сочетании ППА с ИБС отмечается более распространенный

атеросклероз коронарных сосудов с выраженной кальцификацией, фиброз стенки спазмированных артерий, а также более интенсивное прогрессирование заболевания [30]. У пациентов с ППА чаще выявляется систолическая дисфункция левого желудочка [31].

Заболеваемость и смертность от ССЗ

Пациенты с ППА имеют повышенный риск смерти от всех причин, смерти от ССЗ и возникновения осложнений [7, 32–39]. В соответствии с результатами 10-летнего наблюдения за состоянием здоровья 565 мужчин и женщин, наличие ППА значительно повышает риск смерти от всех причин – относительный риск (ОР) = 3,1, смерти от ССЗ (ОР = 5,9), в т.ч. от ИБС (ОР = 6,6) [32]. По данным 4-летнего наблюдения 1492 пациентов женского пола при ЛПИ, составляющем $\leq 0,9$, ОР смерти от всех причин составил 3,1 после поправки на возраст, наличие никотиновой зависимости и другие ФР [34]. В соответствии с результатами 7,5-летнего наблюдения за проживающими вне дома престарелыми пожилыми участниками Исследования состояния здоровья сердечно-сосудистой системы (Cardiovascular Health study), с последующим проведением анализа с подбором контрольной группы по индексу соответствия, при наличии установленного диагноза ППА согласованный ОР смерти от всех причин, а также риск возникновения сердечной недостаточности или появления симптомов ППА составили 1,57, 1,32, и 3,92, соответственно [37]. При 4,1-летнем изучении выборки с подобранной по индексу соответствия контрольной группой было отмечено, что у 2689 пациентов с выраженной хронической систолической сердечной недостаточностью наличие ППА статистически значимо коррелировало с увеличением смертности и учащением случаев госпитализации [38].

На базе клиники сосудистой хирургии были проведены 33-месячное наблюдение за 414 пациентами с ППА и 48-месячное наблюдение за 89 лицами без ППА. Согласно полученным результатам, частота наступления в ходе исследования смерти, возникновения инсульта/транзиторной ишемической атаки и ИМ, а также выполнения каротидной эндактерэктомии, реваскуляризации коронарных или периферических сосудов была значительно выше у пациентов с ППА (63 %) по сравнению с нестрадающими этим заболеванием лицами (24 %) [39]. ППА было значимым независимым ФР для общей смертности, при этом ОР составил 2,2.

Коррекция ФР

Отказ от курения

Если пациенты с ПХ не отказываются от курения, вероятность того, что в будущем им потребуется ампутация конечности, увеличивается [40]. Проходимость обходных сосудистых шунтов нижних конечностей у курильщиков хуже, чем у некурящих [41]. Отказ от курения замедляет прогрессирование ППА до критической ишемии тканей нижних конечностей, а также уменьшает риск возникновения ИМ и смерти от ССЗ [42]. В связи с этим следует поощрять участие страдающих ППА людей в программах отказа от курения (таблица 1). Необходимо проводить консультирование пациентов и помогать им в составлении плана прекращения курения, который может включать медикаментозное лечение и/или участие в программах борьбы с никотиновой зависимостью [43, 44].

Таблица 1

Лечение поражения периферических артерий

1	Программа отказа от курения
2	Коррекция АГ со снижением АД < 140/90 мм рт. ст.
3	Контроль СД со снижением уровня гликированного гемоглобина < 7 %
4	Коррекция ДЛП путем применения высоких доз статинов
5	Применение антиагрегантов, таких как аспирин или клопидогрел, с целью уменьшения риска развития ИМ, инсульта или смерти от ССЗ, в сочетании с приемом ворапаксара, уменьшающего необходимость проведения реваскуляризации периферических артерий
6	Применение ИАПФ
7	Применение В-АБ у пациентов с ИБС при отсутствии у них противопоказаний к этому классу препаратов
8	Использование высоких доз статинов с целью уменьшения риска возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и смерти от ССЗ, а также с целью замедления прогрессирования ППА и увеличения продолжительности физических нагрузок, которые пациент способен выполнять до возникновения у него ПХ
9	Применение цилостазола у пациентов с ПХ
10	Программа лечебной физкультуры
11	Уход за стопами

Способы отказа от курения включают в себя использование никотиновых пластырей или никотиновой жевательной резинки на основе полиакриловой кислоты, которые можно купить в аптеке [45]. Если этих мер недостаточно, следует рассматривать возможность применения назального спрея с никотином или антидепрессанта бупропиона [45, 46]. Также может быть использован никотиновый

ингалятор [47]. Дозировка и длительность лечения при применении каждого из этих видов фармакотерапии подробно обсуждаются в других источниках [47]. Варениклин является эффективным препаратом для борьбы с никотиновой зависимостью [48]. Параллельно с вышеописанным лечением может потребоваться поведенческая терапия [49]. В процессе лечения никотиновой зависимости большое значение имеет повторное проведение врачебных консультаций.

Лечение АГ

Для уменьшения риска возникновения ССЗ и смерти от них необходимо должным образом контролировать течение АГ у пациентов с ППА [16, 50] (таблица 1). Артериальное давление (АД) должно быть снижено до < 140/90 мм рт. ст. [16]. В Исследование по оценке возможностей предупреждения неблагоприятных исходов ССЗ HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) были включены 1715 пациентов с симптомами ППА, а также 2118 человек с бессимптомным течением ППА и ЛПИ < 0,9 [50]. Согласно полученным результатам, прием 10 мг/сут. рамиприла способствует значимому снижению риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы на 25 % у пациентов с симптомами ППА по сравнению с группой плацебо [50]. Также в этом исследовании было показано, что применение рамиприла связано с уменьшением числа случаев возникновения сердечно-сосудистых осложнений на 5,9 % у пациентов с бессимптомным течением ППА и на 2,3 % у людей с нормальным ЛПИ [50].

Лечение СД

У пациентов с одновременным наличием СД и ППА и отсутствием ИБС частота возникновения в дальнейшем сердечно-сосудистых осложнений в 1,5 раза выше по сравнению с лицами без СД, но страдающими ППА и имеющими ИМ в анамнезе [51]. Чем выше уровень гликированного гемоглобина у больных СД и ППА, тем чаще развиваются тяжелые формы ППА [52]. Для уменьшения риска развития ИМ необходимо контролировать течение СД, добиваясь снижения уровня гликированного гемоглобина до < 7 % [53] (таблица 1). АД у больных СД и ППА должно быть снижено до < 140/90 мм рт. ст. [16]. Диабетикам, страдающим ППА, также следует принимать высокие дозы статинов, например, 40–80 мг/сут. аторвастатина или 20–40 мг/сут. розувастатина [54].

Коррекция ДЛП

Доказано, что коррекция ДЛП при помощи статинов способствует уменьшению смертности, возникновению сердечно-сосудистых осложнений и инсультов у пациентов с ППА [18, 19, 54–57]. Пятилетнее наблюдение за 4444 лицами мужского и женского пола, страдающими ИБС и гиперхолестеринемией, в рамках Скандинавского исследования выживаемости при приеме симвастатина (Scandinavian Simvastatin Survival Study), позволило выявить значимое снижение частоты развития ПХ на 38 % при приеме симвастатина, по сравнению с группой плацебо [55]. В рамках исследования с участием 264 мужчин и 396 женщин с симптомами ППА и уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в сыворотке крови ≥ 125 мг/дл, 318 (48 %) из 660 человек принимали статины, а 342 (52 %) из 660 участников не получали гиполипидемические препараты [57]. За период 39-месячного наблюдения использование статинов привело к значимому независимому снижению частоты возникновения новых осложнений со стороны коронарных сосудов на 58%, в т.ч. на 52 % у ранее перенесших ИМ участников, и на 59 % у лиц без ИМ в анамнезе [57].

В исследовании защиты сердца (Heart Protection study) 6748 (33 %) из 20536 пациентов страдали ППА [55]. Пятилетнее наблюдение за ними показало, что прием 40 мг/сут. симвастатина вызывает значимое относительное снижение на 19% и абсолютное снижение на 6,3 % риска развития основных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы независимо от возраста, пола или уровня липидов в сыворотке крови [55]. Полученные результаты свидетельствуют о пользе применения статинов у пациентов с ППА вне зависимости от концентрации липидов в сыворотке крови.

Пациентам с ППА следует назначать высокие дозы статинов с целью уменьшения ССЗ и смертности, а также замедления прогрессирования ППА [54–57] и увеличения продолжительности физических нагрузок, которые больной способен выполнять до возникновения у него ПХ [58–60] (таблица 1). Помимо этого, прием статинов уменьшает риск развития ИМ и смерти в периоперационном периоде [61, 62], а также смерти на протяжении 2 лет после операции [62] у пациентов, которым проводились оперативные вмешательства на сосудах, за исключением коронарных.

Прием других гиполипидемических препаратов не способствует уменьшению частоты возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой

системы и смертности у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов, принимающих статины [54]. С целью предотвращения развития панкреатита лицам с уровнем триглицеридов в сыворотке крови > 500 мг/дл следует назначать фенофибрат или рыбий жир [54]. Не рекомендуется прием никотиновой кислоты, поскольку ее употребление не снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а также связано с серьезными побочными эффектами [63, 64].

Повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови

Одним из факторов риска ППА является повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови [65–68]. Снижение высокого уровня гомоцистеина может быть достигнуто при помощи одновременного приема фолиевой кислоты, витамина B6 и витамина B12. Тем не менее, при проведении двойного, слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования не было выявлено связи снижения повышенного уровня гомоцистеина в плазме крови с уменьшением риска развития коронарных осложнений и замедлением прогрессирования ППА.

Гипотиреоз

Гипотиреоз также является ФР ППА [22]. Тем не менее, отсутствуют доказательства того, что прием L-тироксина предотвращает развитие ППА или ослабляет проявления этого заболевания.

Антиагреганты

Доказано, что прием таких антиагрегантов, как аспирин, тиклопидин и клопидогрел, способствует уменьшению риска сосудистой смерти, нефатального ИМ и нефатального инсульта у лиц с ППА [69]. Сочетание аспирина с дипиридамолом не является более эффективным по сравнению с приемом только аспирина при лечении пациентов с ППА [69]. Выявлено, что пероральные ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa способствуют повышению смертности при использовании их у больных ИБС; влияние препаратов этой группы на лиц с ППА ранее не изучалось [70]. Возникновение побочных гематологических эффектов при приеме тиклопидина ограничивает применение этого препарата в лечении ППА [71].

Тромбоксан А2 индуцирует агрегацию тромбоцитов и вызывает вазоконстрикцию. Аспирин уменьшает агрегацию тромбоцитов в ответ на тромбо-

генные стимулы путем ингибирования фермента циклооксигеназы, что останавливает превращение арахидоновой кислоты в тромбоксан A₂ [72]. Клопидогрел представляет собой производное тиенопиридина, подавляющее тромбоцитарную агрегацию путем ингибирования связывания аденозин-5-дифосфата с рецепторами тромбоцитов [73].

Рабочей группой исследователей антиагрегантов ATCG (The Antithrombotic Trialists' Collaboration Group) проведен мета-анализ 26 рандомизированных исследований, включавших 6263 пациентов с ПХ вследствие ППА [69]. В ходе наблюдения было выявлено, что частота возникновения нефатальных ИМ, инсульта и смерти от сосудистых заболеваний составляет 6,4 % у пациентов, принимающих антиагреганты, и 7,9 % в контрольной группе, что соответствует значимому снижению частоты развития этих осложнений на 23 % при назначении антиагрегантов, при этом значимое уменьшение риска имело место во всех подгруппах.

Этой исследовательской группой проводился мета-анализ 12 рандомизированных исследований, в которые вошли 2497 пациентов с ППА и выполненным шунтированием периферических артерий [69]. По результатам наблюдения за участниками исследований, частота возникновения нефатальных ИМ, инсульта и смерти от заболеваний сосудов составила 5,4 % у принимающих антиагреганты пациентов и 6,5 % в контрольной группе. Таким образом, антиагрегантная терапия приводит к значимому уменьшению риска на 22 %.

Рабочей группой исследователей антиагрегантов также был выполнен мета-анализ 4 рандомизированных исследований, включавших 946 пациентов с ППА и проведенной ангиопластикой периферических сосудов [69]. В ходе наблюдения частота возникновения нефатальных ИМ, инсульта и смерти от заболеваний сосудов составила 2,5 % у пациентов, принимающих антиагреганты, и 3,6 % в контрольной группе, т. е. прием антиагрегантов значимо уменьшал риски на 29 %.

Если собрать воедино результаты всех вышеописанных исследований, вошедших в мета-анализы ATCG, то в 42 рандомизированных исследованиях приняли участие в общей сложности 9706 пациентов с ПХ, проведенным шунтированием или ангиопластикой периферических артерий. При этом частота возникновения нефатальных ИМ, инсульта и смерти от сосудистых заболеваний на протяжении периода наблюдения значимо снижалась, на 23 % при приеме антиагрегантов, при этом преимуще-

ства такой терапии были сходными у больных с ПХ, пациентов после шунтирования периферических артерий, прививки, и лиц, перенесших ангиопластику периферических артерий [69]. Полученные данные свидетельствуют о необходимости назначения аспирина пациентам мужского и женского пола, страдающим ППА [69] (таблица 1).

Аспирин

У пациентов из группы высокого риска, частота возникновения смерти от заболеваний сосудов, нефатальных ИМ и инсульта составляет 19 % при приеме 500–1500 мг/сут. аспирина, 26 % при приеме 160–325 мг/сут. аспирина, 32 % при приеме 75–150 мг/сут. аспирина и 13 % при приеме < 75 мг/сут. аспирина [69]. Поскольку назначение аспирина в дозировках > 150 мг/сут. не способствует уменьшению риска смерти от сосудистых заболеваний, возникновения нефатальных ИМ и инсульта по сравнению с приемом 75–150 мг/сут. аспирина, а также сопряжено с большим риском возникновения желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с малыми дозами этого препарата, исследователи рекомендуют назначение 81 мг/сут. аспирина при лечении пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов.

Клопидогрел

В исследовании по сравнению влияния клопидогреля и аспирина на пациентов из группы риска ишемических осложнений CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk for Ischaemic Events) участники с ППА были рандомизированы в группы приема 75 мг/сут. клопидогреля (n=5795) и 325 мг/сут. аспирина (n=5797) [74]. За 1,9-летний период наблюдения ежегодная частота возникновения нефатальных ИМ, инсульта и смерти от сосудистых заболеваний составила 3,7 % у пациентов из группы приема клопидогреля и 4,9 % у лиц из группы приема аспирина. Таким образом, при применении клопидогреля отмечалось значимое уменьшение риска развития подобных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы на 24 % [74].

На основании имеющихся данных, пациентам с ППА целесообразно назначать либо аспирин, либо клопидогрел. Прием 75–325 мг/сут. аспирина или 76 мг/сут. клопидогреля, согласно Рекомендациям ACCF/АНА (Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца) 2011 г., способствуют уменьшению риска развития ИМ, инсульта или смерти от сосудистых заболеваний у пациен-

тов с ППА [43, 75]. В соответствии с этими рекомендациями целесообразно использование аспирина или клопидогрела у больных с симптоматическим атеросклеротическим ППА нижних конечностей, в т.ч. при ПХ, критической ишемии конечности, предшествующей реваскуляризации (эндоваскулярной или хирургической) сосудов нижних конечностей, или предшествующей ампутации нижней конечности в связи с ишемией, при этом применение этих препаратов относится к I классу показаний [43, 75]. Также рекомендуется принимать аспирин или клопидогрел с целью уменьшения риска возникновения ИМ или смерти от сосудистых заболеваний при бессимптомном течении болезни с ЛПИ $\leq 0,90$, что относится к IIa классу показаний [43, 75].

Ворапаксар

Вогарахаг является антагонистом активируемых протеазой рецепторов (PAR-1) тромбина. В одном из исследований 3787 из 26 449 пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов, рандомизированных в группы приема ворапаксара или плацебо, имели ППА [76]. В ходе 2,5-летнего наблюдения у пациентов с ППА из группы приема ворапаксара отмечалось незначимое (на 6 %) снижение частоты возникновения ИМ, инсульта или смерти от ССЗ, значимое (на 42 %) уменьшение частоты госпитализаций по поводу острой ишемии конечностей с 3,9 % до 2,3 % ($p=0,006$), значимо (на 16 %) реже осуществляли реваскуляризацию периферических артерий с 22,2 % до 18,4 % ($p=0,017$), а также значимо (на 62%) увеличилась частота возникновения кровотечений с 4,5 % до 7,2 % ($p=0,001$) [76]. Не так давно ворапаксар был разрешен US Food and Drug Administration (Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств Соединенных Штатов Америки продовольствия и медикаментов) для лечения больных с ППА, принимающих аспирин или клопидогрел с целью уменьшения необходимости проведения реваскуляризации периферических артерий. Этот препарат не следует использовать у пациентов с наличием в анамнезе инсульта, транзиторной ишемической атаки или внутричерепного кровоизлияния.

Пероральные антикоагулянты

В рамках Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study (Голландского исследования по применению пероральных антикоагулянтов или аспирина после шунтирования) 2690 пациентов, перенесших шунтирование сосудов нижних конечностей, были

рандомизированы в группы приема 80 мг/сут. аспирина или пероральных антикоагулянтов, таких как фенпрокумон или аценокумарол, в дозировке, необходимой для поддержания международного нормализованного отношения в пределах 3,0–4,5 [77]. В ходе 21-месячного наблюдения при оценке частоты возникновения такой первичной конечной точки, как окклюзия трансплантата сосуда нижних конечностей, не было выявлено значимых различий между двумя видами лечения. Также не было значимых отличий по вторичным конечным точкам, включавшим развитие ИМ, инсульта, проведение ампутации, или смерть от заболеваний сосудов. В то же время у участников, принимавших пероральные антикоагулянты, в 1,96 раза чаще возникали клинически значимые кровотечения по сравнению с лицами, получавшими перорально аспирин [77]. Согласно Рекомендациям АСС/АНА, не следует использовать пероральную терапию антикоагулянтами, включающую варфарин, для уменьшения риска возникновения ишемических осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с атеросклеротическим ППА нижних конечностей (III класс показаний с отсутствием положительного эффекта от данного лечения) [43, 75].

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)

В соответствии с данными исследования HOPE прием 10 мг/сут. рамиприла приводит к значимому уменьшению риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы как у пациентов с симптомами ППА, так и у лиц с бессимптомным течением болезни [50]. ИАПФ, как и статины, обладают множеством плеiotропных эффектов, в связи с чем помимо основного действия этих препаратов следует принимать во внимание и их ангиопротективные свойства, включающие ингибирование клеточной пролиферации, восстановление активности эндотелия, подавление реактивности тромбоцитов и антиоксидантное воздействие [78]. В соответствии с Рекомендациями АСС/АНА, пациентам с ППА целесообразно назначать ИАПФ с целью уменьшения риска возникновения ССЗ и смерти от них, при условии отсутствия противопоказаний к применению этих препаратов [43, 75, 79] (таблица 1).

Бета-адреноблокаторы (Б-АБ)

У людей с ППА повышен риск возникновения новых осложнений со стороны коронарных сосудов

[7, 32–39]. Многие врачи неохотно используют β -АБ у страдающих ППА пациентов из-за опасений ухудшения симптомов ПХ под влиянием этих препаратов. Тем не менее, в ходе мета-анализа, включающего 11 рандомизированных, контролируемых исследований, было установлено, что прием β -АБ не был сопряжен с неблагоприятным влиянием на продолжительность безболевого ходьбы или симптомы ПХ у больных с проявлениями ППА от легких до умеренно выраженных [80].

Проводилось обсервационное исследование, в котором приняли участие 575 лиц мужского и женского пола с симптомами ППА и наличием ИМ в анамнезе [81]. У 85 (15 %) из 575 участников присутствовали противопоказания к применению β -АБ. Из 490 пациентов, не имеющих таких противопоказаний, 257 (52 %) человек принимали β -АБ. Побочные эффекты, потребовавшие прекращения приема препаратов этой группы, были отмечены у 31 (12 %) из 257 участников. В ходе 32-месячного наблюдения было выявлено, что прием β -АБ приводит к значимому независимому уменьшению частоты возникновения новых осложнений со стороны коронарных сосудов на 53 % у лиц с ППА и ИМ в анамнезе [81]. По данным клиники сосудистой хирургии, β -АБ были назначены 301 (83 %) из 364 пациентов с сочетанием ППА и ИБС [82]. Таким образом, возможно использование β -АБ для лечения ИБС у пациентов с ППА при условии отсутствия у них противопоказаний к препаратам этой группы (таблица 1). По данным Рекомендаций АСС/АНА, прием β -АБ при лечении пациентов с ППА не противопоказан [43, 75, 79].

Статины

В соответствии с результатами Heart Protection Study пациенты с ППА должны принимать статины вне зависимости от возраста, пола или исходной концентрации липидов в сыворотке крови [56] (таблица 1). Лицам с ППА следует назначать высокие дозы статинов с целью снижения риска возникновения ССЗ, смертности от них, замедления прогрессирования ППА [54–57], а также для увеличения продолжительности физических нагрузок, которые пациент способен выполнять до возникновения у него ПХ [58–60] (таблица 1). Прием статинов способствует уменьшению риска развития ИМ и смерти в периоперационном периоде [61, 62], а также позволяет снизить смертность на протяжении 2 лет после операции [62] у пациентов, которым проводились оперативные вмешательства на сосудах, за исключением коронарных.

В исследовании с участием 69 пациентов с ПХ, средним ЛПИ 0,63 и уровнем ЛНП в сыворотке крови ≥ 125 мг/дл, 3 (9 %) из 34 получавших симвастатин пациентов и 6 (17 %) из 35 пациентов из группы плацебо умерли до завершения 1-летнего исследования [58]. По сравнению с плацебо, симвастатин способствует значимому увеличению продолжительности выполнения упражнений на беговой дорожке до возникновения ПХ на 24 % в течение 6 мес. и на 42 % в течение 1 года после лечения. По данным другого исследования, в которое вошли 354 пациента с ПХ и гиперхолестеринемией, в ходе 1-летнего наблюдения было отмечено значимое увеличение продолжительности безболевого ходьбы на беговой дорожке на 40 % и значительное повышение повседневной физической активности при приеме 80 мг/сут. аторвастатина по сравнению с плацебо [59]. В другой работе с 6-месячным периодом наблюдения у 86 пациентов с ПХ и гиперхолестеринемией назначение 40 мг/сут. симвастатина приводило к значимому увеличению продолжительности безболевого ходьбы и максимально переносимой продолжительности ходьбы на беговой дорожке, значимому повышению ЛПИ в покое и после тренировки, а также значительному уменьшению симптомов ПХ по сравнению с группой плацебо [60].

Применение статинов также позволяет улучшить функциональные способности конечностей вне зависимости от уровня холестерина и других потенциальных источников проблем [83]. Полученные данные свидетельствуют о том, что не связанные с понижением уровня холестерина свойства статинов могут благотворно влиять на функциональное состояние конечностей у лиц с ППА и без него [83].

Несмотря на данные, подтверждающие необходимость использования статинов, аспирина и ИАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина для вторичной профилактики у пациентов с ППА, миллионы взрослых в США, страдающих этим заболеванием, не получают эти препараты [84]. Назначение вышеперечисленных препаратов больным с ППА при отсутствии других ССЗ приводит к значимому снижению общей смертности на 65 % [84]. Прием статинов также связан с уменьшением частоты проведения ампутаций у больных с ППА [85, 86].

Препараты, способствующие увеличению продолжительности теста с ходьбой

Исследования показали, что хелатирующая терапия неэффективна в лечении ППА [87], относится к III

классу показаний для лечения этого заболевания, и может привести к ряду негативных последствий [75]. Доказано, что многие другие лекарственные препараты также не способствуют увеличению продолжительности теста с ходьбой у пациентов с ПХ [88, 89]. Берапрост натрия, являющийся активным при пероральном приеме аналогом простагландина I₂, оказался не более эффективным, чем плацебо у лиц, страдающих данным заболеванием [90]. Такие пероральные сосудорасширяющие простагландины, как берапрост и илопрост, имеют III класс показаний для лечения ППА [75]. При использовании нафтидрофурила [91] и пропионил-L-карнитина [92] отмечалось увеличение продолжительности теста с ходьбой у пациентов с ПХ, но они не были разрешены для использования в США. В то же время в ряде других работ не доказано увеличение продолжительности безболевой ходьбы при применении L-аргинина, пропионил-L-карнитина и гинкго билоба [75]. Прием витамина E для лечения ПХ имеет III класс показаний [75].

Два препарата, пентоксифиллин и цилостазол, разрешены United States Food and Drug Administration для симптоматического лечения ПХ. Тем не менее, во многих исследованиях не обнаружено стойкого улучшения у больных с ПХ при применении пентоксифиллина, по сравнению с плацебо [93, 94]. Клиническая эффективность пентоксифиллина для лечения ПХ не доказана [75].

Цилостазол ингибирует фосфодиэстеразу 3 типа, повышая внутриклеточную концентрацию циклического аденозинмонофосфата. Этот препарат угнетает агрегацию тромбоцитов, а также оказывает непосредственное сосудорасширяющее влияние на артериальную стенку. По данным многочисленных исследований, цилостазол повышает толерантность к физической нагрузке у лиц с ПХ [89, 94-98], а при применении в дозировке 100 мг дважды в сутки он является более эффективным, чем плацебо и пентоксифиллин [97].

Цилостазол может быть назначен пациентам с ППА с целью увеличения продолжительности безболевой ходьбы (таблица 1), но его не следует использовать при сочетании ППА с сердечной недостаточностью. Другие противопоказания к применению данного препарата включают снижение клиренса креатинина до ≤ 25 мл/мин, наличие предрасположенности к возникновению кровотечений; цилостазол нельзя назначать в сочетании с ингибирующими CYP3A4 или CYP2C19 лекарственными средствами, такими как циметидин, дилтиа-

зем, эритромицин, кетоконазол, лансопразол, омепразол и ингибиторы протеазы ВИЧ-1. Согласно ACC/AHA, пероральное применение 100 мг цилостазола 2 раза в сут. способствует облегчению симптоматики и увеличению продолжительности безболевой ходьбы у пациентов с ПХ вследствие ППА нижних конечностей, при условии отсутствия у них сердечной недостаточности, и потому этот препарат имеет IA класс показаний [75].

В ходе рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования было показано, что 24-недельный курс лечения рамиприлом у 212 пациентов с ПХ вследствие ППА достоверно увеличивает среднее время безболевой ходьбы на 75 сек., а также повышает максимальную продолжительность ходьбы на 255 сек. [99]. Рамиприл позволял существенно повысить средний суммарный балл шкалы индекса физического здоровья, входящей в состав опросника для оценки качества жизни SF-36, на 8,2 балла [99]. 159 пациентов с ПЖ вследствие ППА были рандомизированы в группы 4-недельной терапии гранулоцитарно-макрофагальным колоние-стимулирующим фактором (GM-CSF) или плацебо, при этом препараты вводились подкожно 3 раза в нед. В ходе 3-месячного наблюдения не было выявлено увеличения продолжительности ходьбы на беговой дорожке при использовании GM-CSF [100].

Лечебная физкультура

Доказано, что участие в программах лечебной физкультуры способствует увеличению дистанции безболевой ходьбы у лиц с ПХ посредством улучшения периферического кровообращения, повышения потребления кислорода при ходьбе, а также улучшения состояния сердца и лёгких [101, 102]. Оптимальная программа упражнений для увеличения продолжительности физических нагрузок, которые пациент способен выполнять до возникновения у него ПХ включает дозированную ходьбу до появления субмаксимальной ишемической боли на протяжении не менее 6 мес. [103]. Силовые тренировки являются менее эффективным по сравнению с ходьбой на беговой дорожке [104]. Согласно Рекомендациям Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA), пациентам с перемежающейся хромотой показано участие в контролируемых программах физических упражнений [75] (таблица 1).

Рекомендуется проведение контролируемых тренировок продолжительностью как минимум 30-45 мин не реже 3 раз в нед. в течение как минимум

12 нед. [75], а предпочтительнее – не менее 6 мес. [103]. Самостоятельное выполнение пациентами с ППА упражнений с ходьбой, по крайней мере, трижды в неделю приводит к достоверно меньшему ухудшению функционального состояния в течение последующего года [105]. Выполняемые на дому программы тренировок с ходьбой способствуют значительному повышению физической активности, выносливости при ходьбе и скорости передвижения у пациентов с ППА, и потому их следует рекомендовать пациентам, не желающим участвовать в программах лечебной физкультуры под наблюдением врача [106].

Уход за стопами

Пациентам с ППА необходимо должным образом осуществлять уход за стопами [75, 107] (таблица 1). Они должны носить правильно сидящую на ноге обувь. Следует осторожно обрезать ногти на ногах и избегать повреждений при ходьбе босиком. Нужно ежедневно мыть ступни и увлажнять кожу на них при помощи смягчающих средств, чтобы предотвратить появление трещин, являющихся потенциальными входными воротами для бактериальной инфекции. При необходимости следует провести лечение грибковых поражений стоп. Носки должны быть из шерсти или другой плотной ткани, также возможно использование подкладок или обувных стелек для предотвращения пролежней. При возникновении повреждений тканей стопы можно применять различные приспособления для уменьшения нагрузки на пораженный участок, такие как гипсовые повязки, специальные ботинки и ортезы голеностопного сустава.

Ангиопластика и шунтирование сосудов нижних конечностей

Показаниями для проведения чрескожной транслюминальной ангиопластики или шунтирования сосудов нижних конечностей являются:

- наличие инвалидизирующей ПХ, мешающей профессиональной деятельности или обычному образу жизни;
- необходимость сохранения конечности у пациентов с ишемией, угрожающей ампутацией конечности и проявляющейся болевыми ощущениями в покое, появлением незаживающих язв и/или инфекционных осложнений или гангрены;
- импотенция сосудистого генеза [108]. Чрескожная транслюминальная ангиопластика может быть выполнена при условии наличия квалифи-

цированных специалистов по интервенционным вмешательствам на сосудах, а также при протяженности зоны поражения артерий < 10 см [108]. Сочетание чрескожной ангиопластики со стентированием позволяет улучшить проходимость сосуда на 26 % при 3-летнем наблюдении, по сравнению с выполнением только лишь чрескожной ангиопластики [109]. После шунтирования сосудов нижних конечностей у лиц с венозными шунтами предпочтительным является использование пероральной антикоагулянтной терапии, тогда как пациентам с другими видами шунтов рекомендуется принимать аспирин [77].

Проведение чрескожной баллонной ангиопластики и/или стентирования показано при стенозе небольшого участка сосуда, тогда как при поражении и окклюзии нескольких участков наиболее эффективным методом лечения является хирургическая реваскуляризация [110]. Возможность реваскуляризационных вмешательств при ППА обсуждается во множестве источников [75, 107]. При тяжелой ишемии вследствие заболеваний нижних конечностей и возможности выполнения как хирургического вмешательства, так и ангиопластики, отмечаются аналогичные результаты выживаемости без ампутации конечностей при проведении или шунтирования, или баллонной ангиопластики [111]. У пациентов с ПХ возможность проведения реваскуляризации с целью облегчения симптомов должна рассматриваться только при отсутствии других патологий, ограничивающих способность к выполнению физических нагрузок, например, стенокардии, сердечной недостаточности, хронических заболеваний легких или ортопедических нарушений [75]. Не показано выполнение эндоваскулярных вмешательств с профилактической целью у пациентов с бессимптомным ППА нижних конечностей (III класс показаний) [75]. Также не показано хирургическое лечение для предотвращения прогрессирования ишемии до угрожающей ампутацией конечности у пациентов с ПХ вследствие ППА (III класс показаний) [75].

Результаты 6-месячного наблюдения за 111 пациентами с ПХ вследствие ППА в аортоподвздошном бассейне, рандомизированных по группам оптимальной медикаментозной терапии, оптимальной медикаментозной терапии в сочетании с лечебной физкультурой и оптимальной медикаментозной терапии в сочетании со стентированием позволили выявить, что наибольшее повышение выносливости при выполнении теста с ходьбой на

беговой дорожке отмечалось у пациентов из группы лекарственной терапии с физическими упражнениями [112]. Исследование, в которое были включены 200 пациентов с ППА, показало, что прием цилостазола значительно уменьшает вероятность ангиографического выявления рестеноза после эндоваскулярной терапии поражений сосудов бедренно-подколенной области с предварительной установкой в эти зоны нитиноловых стентов [113].

Ампутация

Согласно результатам нерандомизированных исследований, как ближайшая, так и отдаленная выживаемость у пациентов с реваскуляризацией периферических артерий по поводу тяжелой ишемии нижних конечностей оказались выше таковых у больных, которым производилась ампутация [114, 115]. Ампутация оправдана, если объем поражения тканей делает сохранение конечности невозможным, а также, если проведение операции по сохранению конечности очень рискованно, прогнозируемая послеоперационная продолжительность жизни крайне невелика, или же предполагаемые функциональные ограничения нивелируют преимущество сохранения конечности [107].

Заключение

Таким образом, у пациентов с ППА нижних конечностей повышен риск смерти от всех причин, а также смерти от ССЗ, в частности от ИБС. Улучшению прогноза способствует отказ от курения, а также лечение таких сопутствующих патологий, как АГ, ДЛП, СД и гипотиреоз. Пациенты с ППА должны получать аторвастатин 40–80 мг/сут. или розувастатин 20–40 мг/сут. Также им следует назначать антиагреганты, такие как аспирин или клопидогрел, и ИАПФ. Целесообразен прием β -АБ у пациентов, страдающих ИБС, в особенности перенесших ИМ, при отсутствии противопоказаний. Прием цилостазола позволяет увеличить продолжительность физических нагрузок, не приводящих к возникновению ПХ. Лечение должно включать лечебную физкультуру. Показаниями для проведения чрескожной транслюминальной ангиопластики или шунтирования сосудов нижних конечностей являются: инвалидизирующая ПХ, мешающая профессиональной деятельности или обычному образу жизни; необходимость сохранения конечности у пациентов с ишемией, угрожающей ампутацией конечности и проявляющейся болью в покое, незаживающими

язвами и/или инфекционными осложнениями, или гангреной; импотенция сосудистого генеза.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Dormandy JA, Rutherford RB, for the TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). Management of peripheral arterial disease (PAD). *J Vasc Surg.* 2000;31:S1-296.
2. Schroll M, Munck O. Estimation of peripheral arteriosclerotic disease by ankle blood pressure measurements in a population of 60 year old men and women. *J Chron Dis.* 1981;34:261-9.
3. Ness J, Aronow WS, Ahn C. Risk factors for peripheral arterial disease in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:312-4.
4. Ness J, Aronow WS, Newkirk E, McDanel D. Prevalence of symptomatic peripheral arterial disease, modifiable risk factors, and appropriate use of drugs in the treatment of peripheral arterial disease in older persons seen in a university general medicine clinic. *J Gerontol: Med Sci.* 2005;60A:M255-7.
5. Hughson WG, Mann JI, Garrod A. Intermittent claudication: prevalence and risk factors. *Br Med J.* 1978;1:1379-81.
6. Beach KW, Brunzell JD, Strandness DE Jr. Prevalence of severe arteriosclerosis obliterans in patients with diabetes mellitus: relation to smoking and form of therapy. *Arteriosclerosis.* 1982;2:275-80.
7. Reunanen A, Takkenen H, Aromaa A. Prevalence of intermittent claudication and its effect on mortality. *Acta Med Scand.* 1982;211:249-56.
8. Pomrehn P, Duncan B, Weissfeld L, et al. The association of dyslipoproteinemia with symptoms and signs of peripheral arterial disease: the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation.* 1986;73(suppl I):I-100-7.
9. Stokes J III, Kannel WB, Wolf PA, et al. The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years old: 30 years of follow-up in the Framingham Study. *Circulation.* 1987;75(suppl V):V-65-73.
10. Aronow WS, Sales FF, Etienne F, Lee NH. Prevalence of peripheral arterial disease and its correlation with risk factors for peripheral arterial disease in elderly patients in a long-term health care facility. *Am J Cardiol.* 1988;62:644-6.
11. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, et al. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J.* 2002;143:961-5.
12. Sukhija R, Yalamanchili K, Aronow WS. Prevalence of left main CAD, of 3-vessel or 4-vessel coronary artery disease, and of obstructive coronary artery disease in patients with and without peripheral arterial disease undergoing coronary angiography for suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2003;92:304-5.

13. Conen D, Everet BM, Kurth T, et al. Smoking, smoking status, and risk for symptomatic peripheral arterial disease in women. A cohort study. *Ann Intern Med.* 2011;154:719-26.
14. Beach KW, Brunzell JD, Conquest LL, Strandness DE. The correlation of arteriosclerosis obliterans with lipoproteins in insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetes. *Diabetes.* 1979;28:836-840.
15. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, et al. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation.* 1985;71:510-5.
16. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society for Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *JACC.* 2011;57:2037-114.
17. Aronow WS, Ahn C. Correlation of serum lipids with the presence or absence of atherothrombotic brain infarction and peripheral arterial disease in 1,834 men and women aged ≥ 62 years. *Am J Cardiol.* 1994;73:995-7.
18. Aronow WS. Treatment of older persons with hypercholesterolemia with and without cardiovascular disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56A:M138-45.
19. Aronow WS. Should hypercholesterolemia in older persons be treated to reduce cardiovascular events? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57A:M411-3.
20. Tison GH, Ndumele CE, Gerstenblith G, et al. Usefulness of baseline obesity to predict development of a high ankle brachial index from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2011;107:1386-91.
21. Conen D, Rexrode KM, Creager MA, et al. Metabolic syndrome, inflammation, and risk of symptomatic peripheral arterial disease in women. A prospective study. *Circulation.* 2009;120:1041-7.
22. Mya MM, Aronow WS. Increased prevalence of peripheral arterial disease in older men and women with subclinical hypothyroidism. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003;58A:M68-9.
23. Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women ≥ 62 years of age. *Am J Cardiol.* 1994;74:64-5.
24. Ness J, Aronow WS. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, ischaemic stroke, and peripheral arterial disease in older persons, mean age 80 years, in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:1255-6.
25. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Association of mitral annular calcium with symptomatic peripheral arterial disease in older persons. *Am J Cardiol.* 2001;88:333-4.
26. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Association of valvular aortic stenosis with symptomatic peripheral arterial disease in older persons. *Am J Cardiol.* 2001;88:1046-7.
27. Park H, Das M, Aronow WS, et al. Relation of decreased ankle-brachial index to prevalence of atherosclerotic risk factors, coronary artery disease, aortic valve calcium, and mitral annular calcium. *Am J Cardiol.* 2005;95:1005-6.
28. Sukhija R, Aronow WS, Yalamanchili K, et al. Association of ankle-brachial index with severity of angiographic coronary artery disease in patients with peripheral arterial disease and coronary artery disease. *Cardiology.* 2005;103:158-60.
29. Sheikh MA, Bhatt DL, Li J, et al. Usefulness of postexercise ankle-brachial index to predict all-cause mortality. *Am J Cardiol.* 2011;107:778-82.
30. Hussein AA, Uno K, Wolski K, et al. Peripheral arterial disease and progression of coronary atherosclerosis. *JACC.* 2011;57:1220-5.
31. Ward RP, Goonewardena SN, Lammertin G, Lang RM. Comparison of the frequency of abnormal cardiac findings by echocardiography in patients with and without peripheral arterial disease. *Am J Cardiol.* 2007;99:499-503.
32. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 1992;326:381-6.
33. Aronow WS, Ahn C, Mercado AD, Epstein S. Prognostic significance of silent ischemia in elderly patients with peripheral arterial disease with and without previous MI. *Am J Cardiol.* 1992;69:137-139.
34. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, et al. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA.* 1993;270:465-9.
35. Newman AB, Tyrrell KS, Kuller LH. Mortality over four years in SHEP participants with a low ankle-arm index. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45:1472-8.
36. Criqui MH, Ninomiya JK, Wingard DL, et al. Progression of peripheral arterial disease predicts cardiovascular disease morbidity and mortality. *JACC.* 2008;52:1736-42.
37. Aronow WS, Ahmed MI, Ekundayo OJ, et al. A propensity-matched study of the association of peripheral arterial disease with cardiovascular outcomes in community-dwelling older adults. *Am J Cardiol.* 2009;103:130-5.
38. Ahmed MI, Aronow WS, Criqui MH, et al. Effect of peripheral arterial disease on outcomes in advanced chronic systolic heart failure. A propensity-matched study. *Circ Heart Fail.* 2010;3:118-24.
39. Chhabra A, Aronow WS, Ahn C, et al. Incidence of new cardiovascular events in patients with and without peripheral

- arterial disease seen in a vascular surgery clinic. *Med Sci Monit.* 2012;18:CR131-4.
40. Juergens IL, Barker NW, Hines EA. Arteriosclerosis of veterans: a review of 520ses with special reference to pathogenic and prognostic factors. *Circulation.* 1960;21:188-99.
41. Myers KA, King RB, Scott DF, et al. The effect of smoking on the late patency of arterial reconstructions in the legs. *Br J Surg.* 1978;65:267-71.
42. Quick CRG, Cotton LT. The measured effect of stopping smoking on intermittent claudication. *Br J Surg.* 1982;69(suppl):S24-6.
43. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Surgery. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *JACC.* 2011;58:2020-45.
44. Creager MA, Belkin M, Bluth EI, et al. 2012 ACCF/AHA/ACRSCAI/SIR/STS/SVM/SVN/SVS key data elements and definitions for peripheral atherosclerotic vascular disease. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to develop clinical data standards for peripheral atherosclerotic vascular disease). Developed in collaboration with the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, American Academy of Neurology, American Association of Neurological surgeons, American Diabetes Association, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Vascular Disease Foundation. *JACC.* 2012;59:294-357.
45. Benowitz NL. Treating tobacco addiction: nicotine or no nicotine. *N Eng J Med.* 1997;337: 1230-1.
46. Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Eng J Med.* 1997;337:1195-202.
47. Frishman WH, Ky T, Ismail A. Tobacco smoking, nicotine, and non-nicotine replacement therapies. *Heart Dis.* 2001;3:365-77.
48. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease. A randomized trial. *Circulation.* 2010;121:221-29.
49. Tonnesen P, Fryd V, Hansen M, et al. Effect of nicotine chewing gum in combination with group counseling on the cessation of smoking. *N Eng J Med.* 1988;318:15-8.
50. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, et al. HOPE study investigators. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J.* 2004;25:17-24.
51. Aronow WS, Ahn C. Elderly diabetics with peripheral arterial disease and no coronary artery disease have a higher incidence of new coronary events than elderly nondiabetics with peripheral arterial disease and prior MI treated with statins and with no lipid-lowering drug. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003;58:M573-5.
52. Aronow WS, Ahn C, Weiss MB, Babu S. Relation of increased hemoglobin A1c levels to severity of peripheral arterial disease in patients with diabetes mellitus. *Amer J Cardiol.* 2007;99:1468-9.
53. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Brit Med J.* 2000;321:405-12.
54. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2014;63:2889-934.
55. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, et al. Effect of simvastatin on ischaemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol.* 1998;81:333-5.
56. 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.
57. Aronow WS, Ahn C. Frequency of new coronary events in older persons with peripheral arterial disease and serum low-density lipoprotein cholesterol ≥ 125 mg/dl treated with statins versus no lipid-lowering drug. *Am J Cardiol.* 2002;90:789-91.
58. Aronow WS, Nayak D, Woodworth S, Ahn C. Effect of simvastatin versus placebo on treadmill exercise time until the onset of intermittent claudication in older patients with peripheral arterial disease at 6 months and at 1 year after treatment. *Am J Cardiol.* 2003;92:711-12.
59. Mohler ER III, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation.* 2003;108:1481-6.
60. Mondillo S, Ballo P, Barbati R, et al. Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *Am J Med.* 2003;114:359-64.
61. Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD, et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation.* 2003;107:1848-51.
62. Desai H, Aronow WS, Ahn C, et al. Incidence of perioperative MI and of 2-year mortality in 577 elderly patients undergoing

- noncardiac vascular surgery treated with and without statins. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010;51:149-51.
63. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365:2255-67.
 64. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014;371:203-12.
 65. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA.* 1995;274:1049-57.
 66. Malinow MR, Kang SS, Taylor IM, et al. Prevalence of hyperhomocyst(e)linemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation.* 1989;79:1180-88.
 67. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med.* 1991;324:1149-55.
 68. Aronow WS, Ahn C. Association between plasma homocysteine and peripheral arterial disease in older persons. *Coronary Artery Dis.* 1998;9:49-50.
 69. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, MI, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324,71-86.
 70. Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists. A meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation.* 2001;103:201-6.
 71. Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine; a review of 60 cases. *Ann Intern Med.* 1998;128:541-4.
 72. Roth GJ, Majerus PW. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets: I. Acetylation of a particulate fraction protein. *J Clin Invest.* 1975;56:624-32.
 73. Mills DC, Puri R, Hu CJ, et al. Clopidogrel inhibits the binding of ADP analogues to the receptor mediating inhibition of platelet adenylate cyclase. *Arterioscler Thromb.* 1992;12:430-6.
 74. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996;348,1329-39.
 75. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;127:1425-43.
 76. Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2 {degree} P-TIMI 50. *Circulation.* 2013;127:1522-9.
 77. Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomized trial. *Lancet.* 2000;355:346-51.
 78. Faggiotto A, Paoletti R. Statins and blockers of the renin-angiotensin system. Vascular protection beyond their primary mode of action. *Hypertension.* 1999;34(part 2):987-96.
 79. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *JACC.* 2001;38:1581-3.
 80. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1991;151:1769-76.
 81. Aronow WS, Ahn C. Effect of beta-blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior MI and symptomatic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol.* 2001;87:1284-6.
 82. Sukhija R, Yalamanchili K, Aronow WS, et al. Clinical characteristics, risk factors, and medical treatment of 561 patients with peripheral arterial disease followed in an academic vascular surgery clinic. *Cardiol in Rev.* 2005;13:108-10.
 83. McDermott MM, Guralnik JM, Greenland P, et al. Statin use and leg functioning in patients with and without lower-extremity peripheral arterial disease. *Circulation* 2003;107:757-61.
 84. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease. National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation.* 2011;96:1031-3.
 85. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, et al. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *JACC.* 2014;63:682-90.
 86. Vogel TR, Dombrovskiy VY, Galinanes EL, Kruse RL. Preoperative statins and limb salvage after lower extremity revascularization in the Medicare population. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6:694-700.
 87. Ernst E. Chelation therapy for peripheral arterial occlusive disease: a systematic review. *Circulation.* 1997;96:1031-33.
 88. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med.* 2001;344:1608-21.
 89. Eberhardt RT, Coffman JD. Drug treatment of peripheral vascular disease. *Heart Dis.* 2000;2:62-74.
 90. Mohler ER III, Hiatt WR, Olin JW, et al. Treatment of intermittent claudication with beraprost sodium, an orally active prostaglandin I2 analogue. A double-blinded, randomized, controlled trial. *JACC.* 2003;41:1679-86.

91. Leher P, Comte S, Gamand S, Brown TM. Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994;23(suppl 3):S48-52.
92. Brevetti G, Perna S, Sabba C, et al. Propionyl-L-carnitine in intermittent claudication: a double-blind, placebo-controlled, dose titration, multicenter study. *JACC* 1999;26:1411-6.
93. Radack K, Wyderski RJ. Conservative management of intermittent claudication. *Ann Intern Med.* 1990;113:135-46.
94. Porter JM, Cutler BS, Lee BY, et al. Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients. *Am Heart J.* 1982;104:66-72.
95. Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DE Jr. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication. Results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation.* 1998;98:678-86.
96. Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol.* 2002;90:1314-9.
97. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med.* 2000;109:523-30.
98. Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, et al. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg.* 1998;27:267-74.
99. Ahimastos AA, Walker PJ, Askew C, et al. Effect of ramipril on walking times and quality of life among patients with peripheral artery disease and intermittent claudication. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309:453-60.
100. Poole J, Mavromatis K, Binongo JN, et al. Effect of progenitor cell mobilization with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with peripheral artery disease. A randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:2631-9.
101. Gardner AW, Katzell LI, Sorkin JD, et al. Improved functional outcomes following exercise rehabilitation in patients with intermittent claudication. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000;55A:M570-7.
102. Hamburg NM, Balady GJ. Exercise rehabilitation in peripheral artery disease. Functional impact and mechanisms of benefit. *Circulation.* 2011;123:87-97.
103. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA.* 1995;274:975-80.
104. Hiatt WR, Wolfel EE, Meier RH, Regensteiner JG. Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response. *Circulation.* 1994;90:1866-74.
105. McDermott MM, Liu K, Ferrucci L, et al. Physical performance in peripheral arterial disease: a slower rate of decline in patients who walk more. *Ann Intern Med.* 2006;144:10-20.
106. McDermott MM, Liu K, Guralnik JM, et al. Home-based walking exercise intervention in peripheral artery disease. A randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:57-65.
107. Fujitani RM, Gordon IL, Perera GB, Wilson SE. Peripheral vascular disease in the elderly. In: Aronow WS, Fleg JL, eds. *Cardiovascular Disease in the Elderly Patient*, 3rd ed. New York City: Marcel Dekker, Inc; 2003. p. 707-63.
108. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation.* 1996;94:3026-49.
109. Palmaz JC, Garcia OJ, Schatz RA, et al. Placement of balloon-expandable intraluminal stents in iliac arteries. First 171 procedures. *Radiology.* 1990;174:969-75.
110. Comerota AJ. Endovascular and surgical revascularization for patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol.* 2001;87(suppl):34D-43.
111. BASIL trial participants. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1925-34.
112. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, et al. CLEVER Study Investigators. Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease. Six-month outcomes from the Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization (CLEVER) Study. *Circulation.* 2012;125:130-9.
113. Iida O, Yokoi H, Soga Y, et al. STOP-IC Investigators. Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol Study. *Circulation.* 2013;127:2307-15.
114. Ouriel K, Fiore WM, Geary JE. Limb-threatening ischemia in the medically compromised patient: amputation or revascularization? *Surgery.* 1988;104:667-72.
115. DeFrang RD, Taylor LM Jr, Porter JM. Basic data related to amputations. *Ann Vasc Surg.* 1991;5:202-7.