

Comparative evaluation of pentoxifylline and sulodexide effectiveness in the treatment of symptomatic arteriosclerosis obliterans

Ocena porównawcza skuteczności pentoksyfiliny i sulodeksydu w leczeniu objawowej miażdżycy zarostowej

Andrzej Boduła¹, Rafał Małecki¹, Rajmund Adamiec^{1, 2}

¹Department of Angiology, Hypertension, and Diabetology, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland (Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocławiu)

²Faculty of Sciences, Karkonosze College, Jelenia Góra, Poland (Wydział Przyrodniczy Kolegium Karkonoskiego w Jeleniej Górze)

Abstract

Background. Although the description of arteriosclerosis obliterans dates back to the middle of the nineteenth century, no efficient pharmacological agent reducing symptoms of lower limb ischaemia has yet been discovered. As well as pentoxifylline, which has been used for many years, sulodexide — a glycosaminoglycan with heparin-like activity — is also being employed.

Material and methods. In a multidirectional ongoing trial, the effectiveness of both agents was preliminarily assessed following 8 weeks of treatment, including 7 days of intravenous injections, 42 days of oral administration, and subsequent 7-day re-administration of intravenous drips. Both drugs were dosed in accordance with the manufacturer's indications: intravenous pentoxifylline 2 × 300 mg in 250 ml 0.9% NaCl, and orally: 2 × 600 mg in retard form; intravenous sulodexide 1 × 1 amp. (600 LSU) in 250 ml 0.9% NaCl, and orally 2 × 1 caps. (250 LSU). Forty patients with the early stage of the disease (IIB according to the Fontaine classification) were evaluated (mean age 54.3 years old — 17 study subjects in the pentoxifylline group and 23 in the sulodexide group). Lower limb arterial sufficiency was assessed by means of treadmill test, with ankle-brachial index evaluation and plethysmography conducted before and after the treadmill test.

Results and conclusions. In the conducted project, the non-significant influence of pentoxifylline over both pain-free and total claudication distance was determined. In the case of sulodexide, significant lengthening of pain-free (by 20.13 m) and total claudication distance (by 25.71 m) were established, and statistical significance was reached for claudication distance increase by sulodexide in comparison with pentoxifylline (16%; $p < 0.05$). No significant influence of the two agents over plethysmographic parameters of arterial sufficiency both pre- and post-treadmill tests was demonstrated, although comparative analysis showed a clinically irrelevant difference in the affection of lower-limb pressure values before and after treatment. A 5-year evaluation period of both drugs' effectiveness has been planned, with the intention of enlarging the study population.

Key words: arteriosclerosis obliterans, chronic lower limb ischaemia, pentoxifylline, sulodexide

Address for correspondence:

Andrzej Boduła
Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Akademia Medyczna we Wrocławiu
ul. Borowska 213, 50–556 Wrocław
tel. +48 (71) 733 22 10, fax: +48 (71) 733 22 09
e-mail: bodula@mp.pl

Streszczenie

Wstęp. Mimo że miażdżycę zarostową opisano już w połowie XIX wieku, ciągle nie znaleziono skutecznego środka farmakologicznego zmniejszającego objawy niedokrwienia kończyn dolnych. Obok pentoksyfiliny stosowanej od wielu lat w leczeniu wykorzystuje się również sulodeksyd — lek będący glikozaminoglikanem o działaniu heparynopodobnym.

Material i metody. W wielokierunkowym, nadal kontynuowanym badaniu oceniono wstępnie skuteczność obu środków po 8 tygodniach leczenia w schemacie: 7 dni iniekcji dożylnych, 42 dni leczenia doustnym preparatem oraz powtórnie 7 dni wlewów kroplowych. Obydwa leki stosowano w dawkach zgodnych z zaleceniami producentów: pentoksyfilina dożylnie: 2×300 mg w 250 ml 0,9% NaCl oraz doustnie: 2×600 mg w formie o przedłużonym uwalnianiu (retard); sulodeksyd dożylnie: 1×1 ampulka (600 LSU) w 250 ml 0,9% NaCl i doustnie 2×1 kapsułka (250 LSU). Badaniem objęto 40 osób, u których stwierdzono chorobę we wczesnym stadium IIB według skali Fontaine'a (średnia wieku 54,3 roku — 17 pacjentów w grupie leczonych z zastosowaniem pentoksyfiliny i 23 w grupie otrzymującej sulodeksyd). Wydolność tętniczą kończyn dolnych oznaczono za pomocą testu na bieżni ruchomej z oceną wartości wskaźnika kostka-ramię oraz wykonując badanie pletyzmograficzne przed testem na bieżni i po nim.

Wyniki i wnioski. W przeprowadzonym postępowaniu stwierdzono nieznamienne wpływy pentoksyfiliny na długość zarówno bezbólowego, jak i całkowitego dystansu chromania przestankowego. W przypadku sulodeksydu wykazano istotne wydłużenie dystansu chromania bezbólowego (o 20,13 m) i całkowitego (o 25,71 m), a także stwierdzono, że dystans chromania u chorych stosujących sulodeksyd wydłużył się w porównaniu z pentoksyfiliną i była to wartość istotna statystycznie (16%; $p < 0,05$). Nie wykazano znamiennego wpływu obu preparatów na parametry wydolności tętniczej oznaczone w pletyzmografii zarówno przed próbą wysiłkową i po niej, choć w analizie porównawczej odnotowano nieistotną klinicznie różnicę wpływu na zmianę ciśnień na kończynach dolnych przed leczeniem i po nim. Ocenę skuteczności obu leków zaplanowano na okres 5 lat z zaangażowaniem większej grupy pacjentów.

Słowa kluczowe: miażdżycza zarostowa, arteriosclerosis obliterans, przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych, pentoksyfilina, sulodeksyd

Acta Angiol 2010; 16, 1: 18–29

Introduction

Arteriosclerosis is a widespread condition, particularly in developed countries. Affecting various arterial sites, it leads to the development of chronic ischaemia of the brain, cardiac muscle, and lower limbs. Complications of such disorders (stroke, myocardial infarction) are the leading causes of death on a global scale [1]. Peripheral arterial disease, resulting from arteriosclerotic lesions, is one of the most common pathologies encountered in medical practice. Epidemiological data unequivocally indicate that it affects 5% of the population under 50 years of age, 10% of those aged 65, and up to 25% of those over 80 years old. [2]. The condition is of a progressive and irreversible nature, and increasing arterial stenosis caused by arteriosclerotic plaque accretion inevitably leads to the aggravation of symptoms reported by patients: from first, unspecific complaints (Fontaine stage I ischemia), through intermittent claudication (stage II) with progressively shorter claudication distance, to stage III — rest pain, and stage IV — necrotic lesions often requiring lower limb

Wstęp

Miażdżycza jest szeroko rozpowszechnioną chorobą, zwłaszcza w krajach wysoko uprzemysłowionych. Zajmując różne obszary tętnicze, prowadzi do rozwoju przewlekłego niedokrwienia mózgu, mięśnia sercowego i kończyn dolnych. Powikłania omawianych jednostek chorobowych (udar mózgu, zawał serca) są główną przyczyną zgonów w skali globalnej [1]. Choroba tętnic obwodowych, spowodowana zmianami miażdżycowymi, należy do najczęściej występujących patologii w praktyce lekarskiej. Badania epidemiologiczne wskazują jednoznacznie, że dotyka 5% osób poniżej 50. roku życia, 10% osób w wieku 65 lat i do 25% populacji w wieku powyżej 80 lat [2]. Schorzenie ma charakter postępujący i nieodwracalny, a narastające zwężenie tętnic spowodowane przyrostem grubości blaszek miażdżycowych nieuchronnie prowadzi do pogłębienia objawów zgłaszanych przez pacjentów: od pierwszych, niespecyficznych dolegliwości (I stopień niedokrwienia według klasyfikacji Fontaine'a), przez chromanie przestankowe (II stopień) z coraz krótszym dystan-

amputation. The effective ways of improving lower limb perfusion are based on invasive treatment methods — intravascular intervention (balloon angioplasty of stenosis) or surgical correction of lower limb vascular sufficiency (Y-prostheses, venous or synthetic by-passes). These methods, surgical interventions in particular, are burdened with a high complication risk and are recommended in critical ischaemia (stages III and IV) [3].

Stage II (intermittent claudication) patients usually undergo noninvasive treatment involving risk factor modification, blood rheology improving agents, anti-platelet drugs, statins, and physical rehabilitation. Properly conducted non-invasive treatment enables claudication distance lengthening, quality of life improvement, and prevention of critical ischaemia, although satisfying reversal of pre-existent arteriosclerotic lesions is not possible [4]. From the vasoactive drugs available on the Polish market, pentoxyphylline is the most frequently used. It increases erythrocyte cell membrane elasticity, lowers their adhesion and aggregation capacity, stabilizes leukocyte membranes, and decreases their activity, thus reducing inflammation in the arteriosclerotic plaque. Pentoxyphyllinefillin reduces pro-thrombotic blood properties by stimulating the activation of plasminogen, increasing endothelial prostacyclin synthesis and secretion, inhibiting thromboxane production, and lowering fibrinogen concentration [5, 6]. Some centres also use sulodexide, which is a mix of heparan sulphate (80%) and dermatan sulphate (20%), improving blood flow mainly through its antithrombotic activity—active factor X inhibition, reduced platelet aggregation, fibrinolysis activation, and fibrinogen concentration decrease [7].

The aim of the present multidirectional study was to compare the effectiveness of both agents in the treatment of patients with stage II arteriosclerosis obliterans-induced lower limb ischemia, based on both subjective (claudication distance lengthening) and objective (parameter improvement in instrumental tests) data.

Material and methods

Forty young patients with Fontaine stage II chronic lower limb ischaemia (pain-free claudication distance 100–200 m) were enrolled in the study. The mean age value was 54.3 years old (range 48–60 years). The study group included seven women. Six study subjects (15% of the study group) had previously been diagnosed with type 2 diabetes, and impaired glucose tolerance had been determined in a further seven (17.5%) patients. Seventeen patients underwent treatment with pentoxyphylline (42.5%), while 23 were treated with sulodexide (57.5%). Both groups were comparable with regard to atherosclerosis risk factors; only for ar-

sem chromania, aż po III stopień — obejmujący bóle spoczynkowe i IV — zmiany wsteczne często niosące ze sobą konieczność amputacji kończyny dolnej. Skuteczne metody poprawiania ukrwienia kończyn dolnych opierają się na metodach inwazyjnych — interwencji wewnątrznaczyniowej (plastyka balonowa zwężeń) albo chirurgiczna korekta drożności tętnic kończyny (protezy Y, pomostowanie żyłne lub wytworzone z materiału sztucznego). Metody te, zwłaszcza interwencje operacyjne, obarczone są dużym ryzykiem powikłań i zaleca się je w fazie niedokrwienia krytycznego (III i IV stopień) [3]. Pacjentów w II stopniu — chromania przestankowego — zazwyczaj leczy się zachowawczo, zalecając modyfikację czynników ryzyka, leki poprawiające właściwości reologiczne krwi, przeciwplateletkowe, statyny oraz rehabilitację ruchową. Właściwe postępowanie zachowawcze może wydłużyć dystans chromania, poprawić jakość życia chorego oraz zapobiec wystąpieniu niedokrwienia krytycznego, choć nie jest możliwe cofnięcie w stopniu zadowalającym już istniejącego miażdżycowego uszkodzenia tętnic [4]. Spośród dostępnych na polskim rynku leków naczynioaktywnych najpowszechniej stosuje się pentoksyfilinę, która zwiększa elastyczność błon komórkowych erytrocytów, zmniejsza ich zdolność do adhezji i agregacji, stabilizuje błony leukocytów i zmniejsza ich aktywność, przez co redukuje stan zapalny w blaszkach miażdżycowych. Pentoksyfilina zmniejsza właściwości prokoagulatoryjne krwi przez stymulację aktywności plazminogenu, zwiększenie syntezy i wydzielania przez śródbłonek prostacykliny oraz hamowanie produkcji tromboksanu i obniżenie stężenia fibrynogenu [5, 6]. Niektóre ośrodki stosują również sulodeksyd, który jest mieszaniną siarczanu heparanu (80%) i siarczanu dermatanu (20%), poprawiającego przepływ krwi głównie przez swoje działanie przeciwzakrzepowe — hamowanie aktywnego czynnika X, zmniejszanie agregacji płytek krwi oraz aktywację układu fibrynolitycznego i zmniejszającego stężenie fibrynogenu [7].

Celem niniejszego, wielokierunkowego badania było porównanie skuteczności obu preparatów w leczeniu pacjentów z miażdżycą zarostową w fazie II niedokrwienia kończyn dolnych na podstawie danych subiektywnych (wydłużenie dystansu chromania) i obiektywnych (poprawa parametrów w badaniach przyrzędowych).

Material i metody

Do badania zakwalifikowano 40 młodych osób z rozpoznaniem przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych w stadium IIB w klasyfikacji Fontaine'a (bezbólowy dystans chromania 100–200 m). Średnia wieku

terial hypertension and point of arterial occlusion were small differences were noticed (Table I). The treatment cycle comprised of two hospitalizations (the first lasting seven days) separated by a six-week ambulatory treatment period. While hospitalized at the Clinic, the patients were randomized into groups treated with either pentoxifylline or sulodexide. During the seven days of initial treatment, drugs were administered intravenously (pentoxifylline 2×300 mg in 250 ml 0.9% NaCl and sulodexide 1×600 LSU in 250 ml 0.9% NaCl), and subsequently orally (pentoxifylline retard 2×600 mg and sulodexide 2×250 LSU). The dosage scheme was in accordance with the manufacturer's recommendations. Both during hospital stay and afterwards, patients underwent marching exercise routines according to the Clinic's program. The scheme was determined individually for each patient after taking into consideration the level of arterial obstruction, claudi-

wynosiła 54,3 roku (zakres: 48–60 lat). W grupie badanej było 7 kobiet. U 6 osób (15% wszystkich pacjentów z grupy badanej) uprzednio rozpoznano cukrzycę typu 2, a u dalszych 7 (17,5 %) upośledzoną tolerancję glukozy. Do grupy otrzymującej pentoksyfilinę włączono 17 chorych (42,5%), a do grupy przyjmującej sulodeksyd — 23 osoby (57,5%). Obie grupy były porównywalne względem obecności czynników ryzyka miażdżycy; jedynie w zakresie nadciśnienia tętniczego i miejsca zamknięcia tętnic zanotowano niewielkie różnice (tab. I). Cykl leczenia składał się z dwóch hospitalizacji (pierwszej 7-dniowej) oraz przedzielającego je 6-tygodniowego okresu leczenia ambulatoryjnego. W czasie pobytu w klinice pacjentów losowo przydzielano do grupy otrzymującej pentoksyfilinę lub sulodeksyd. Początkowo przez 7 dni hospitalizacji leki podawano dożylnie (pentoksyfilina 2×300 mg w 250 ml 0,9% NaCl i sulodeksyd 1×600 LSU w 250 ml 0,9% NaCl), a następnie w for-

Table I. Comparison of both groups treated with evaluated rheological medicaments

Tabela I. Charakterystyka porównawcza obu grup leczonych badanymi środkami reologicznymi

Parameters Parametry	Pentoxifylline group Grupa pentoksyfiliny (n = 17)	Sulodexide group Grupa sulodeksydu (n = 23)	Differences between both groups Różnice między grupami
Age Wiek	55.35 ± 2.18	53.62 ± 3.91	NS
Women/men [n] Kobiety/mężczyźni [n]	2/15	5/19	NS
Presence/lack of carbohydrate metabolism dysfunction (IGF or DM2) [n] Zaburzenia gospodarki węglowodanowej/Brak zaburzeń [n]	6/11	7/17	NS
Presence/lack of arterial hypertension [n] Nadciśnienie tętnicze/Bez nadciśnienia [n]	13/4	14/10	p = 0.001
Symptomatic ischaemic heart disease — Yes/No [n] Objawowa choroba niedokrwienna serca — Tak/Nie [n]	5/12	7/17	NS
Mean total cholesterol level Średnie stężenie cholesterolu całkowitego	211 ± 51.4	210 ± 42.3	NS
Mean LDL level Średnie stężenie LDL	119 ± 30.1	129 ± 40.4	NS
Mean HDL level Średnie stężenie HDL	51 ± 13.2	48 ± 11.9	NS
Mean triglycerides level Średnie stężenie triglicerydów	188 ± 121.9	173 ± 96.9	NS
Creatinine clearance Klirens kreatyniny	105.83 ± 44.1	111.47 ± 88.1	NS
Microalbuminuria or proteinuria — Yes/No [n] Mikroalbuminuria lub białkomocz — Tak/Nie [n]	3/14	5/19	NS
Aorto-iliac/femoro-popliteal obliteration type [n] Zamknięcie aortalno-biodrowe/ /udowo-podkolanowe [n]	7/10	14/10	p < 0.001

LDL — low density lipoprotein (lipoproteiny o małej gęstości); HDL — high density lipoprotein (lipoproteiny o dużej gęstości); NS — non significant (nieznamienne statystycznie); IGF — insulin-like growth factor (czynnik insulinopodobny); DM2 — diabetes melitus type 2 (cukrzyca typu 2)

cation distance, concomitant disorders, and general condition. This consisted of so-called interval training, in which the patient was asked to walk a distance of 50–75% of the previously determined absolute claudication distance every day for 30 minutes. The scheme included exercises improving overall fitness as well. At each control visit, changes in lifestyle were advised (smoking cessation, dieting, overweight management, blood pressure, and glucose level control) if previous results of non-pharmacological treatment were found to be unsatisfactory. The study's protocol is shown in Figure 1.

Initial systolic blood pressure values were initially determined for each patient at ankle level (anterior and posterior tibial arteries), and ankle-brachial indices (ABI) were calculated. Flow signal detection was performed using an 8 MHz Doppler probe (Vaskuläres Diagnose-system VQ4000, Eclat GmbH). Standard registration was also performed using the impedance plethysmography method (Rheoscreen device 4.2.9 version, Medis GmbH); the following reography parameters were analyzed: impedance ratio (IR), slope ratio (SR), slope time (ST), crest time (CT), and propagation time (PT).

Both plethysmographic and Doppler measurements were repeated after the treadmill tests. Total and pain-free claudication distances were determined using treadmill tests (treadmill angle of inclination 12°, velocity

mie preparatów doustnych [pentoksyfilina o prawidłowym działaniu (*retard*) 2 × 600 mg i sulodeksyd 2 × 250 LSU]. Schemat dawkowania oparto na zaleceniach producentów poszczególnych farmaceutyków. Zarówno w czasie pobytu w szpitalu, jak i poza ośrodkiem chorzy wykonywali ćwiczenia marszowe według schematu stosowanego w klinice. Schemat ten wyznaczano indywidualnie dla każdego chorego w zależności od miejsca zamknięcia głównych pni tętniczych kończyn dolnych, dystansu chromania, chorób współistniejących i ogólnej sprawności. Zakładał on codzienny, około 30-minutowy trening marszowy interwałowy, czyli pacjent zatrzymywał się na krótki odpoczynek po przejściu odległości stanowiącej 50–75% jego całkowitego dystansu chromania. Schemat rehabilitacji obejmował również ogólnousprawniające ćwiczenia fizyczne. Przy okazji każdej wizyty kontrolnej zalecano również modyfikację stylu życia (rezygnacja z palenia tytoniu, dieta i walka z nadwagą, kontrola nadciśnienia i cukrzycy), o ile wcześniejsze rezultaty tego postępowania były niezadowolające. Schemat protokołu badania przedstawiono na rycinie 1.

U każdego pacjenta określano wyjściową wartość ciśnienia skurczowego na wysokości kostki (na tętnicy piszczelowej tylnej i przedniej) oraz obliczano wartości wskaźnika kostka–ramię (ABI), przy czym do detekcji sygnału przepływu używano sondy doplerowskiej

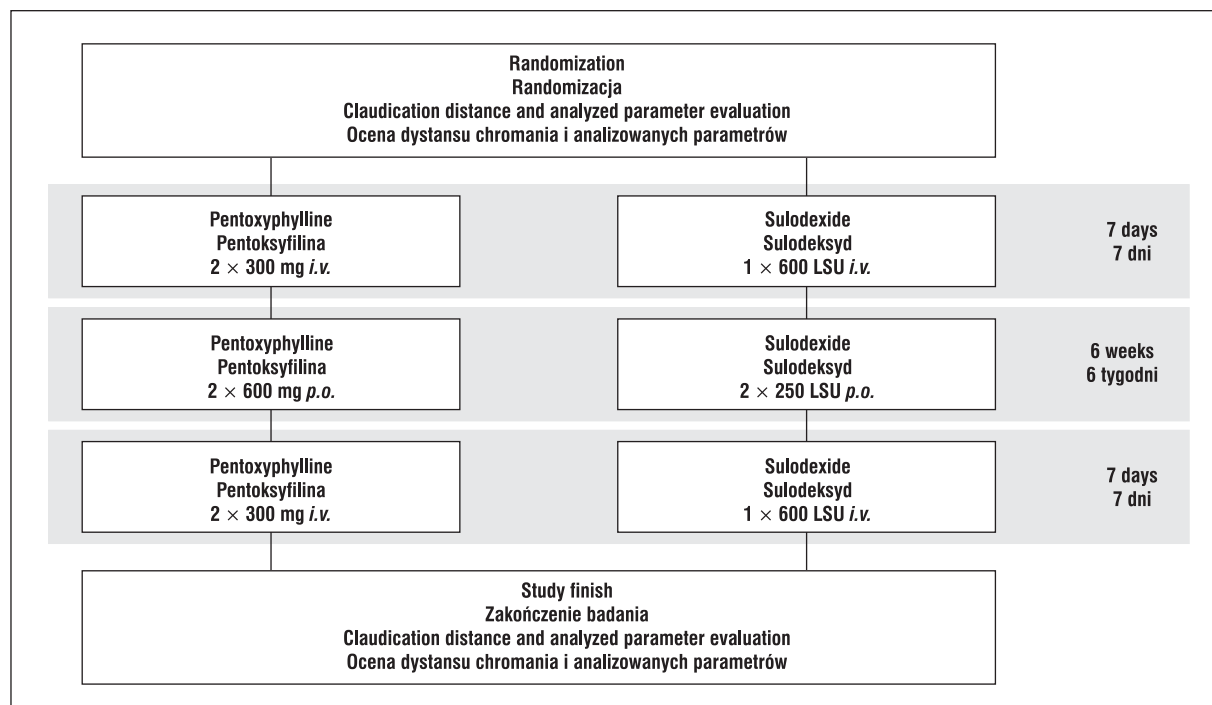


Figure 1. Study protocol

Rycina 1. Schemat badania

3.2 km/h) (Track Master Treadmill TM 400E, Oxford). The above parameters were assessed at enrolment and following an eight-week treatment period.

Besides “vasoactive” treatment, all patients received ASA at 75–150 mg t.d.d. (in case of contraindications — ticlopidine 2 × 250 mg) as well as an optimal treatment for coexistent conditions (type 2 diabetes, hypertension, ischaemic heart disease, etc.)

The study was approved by the Ethics Committee of Wrocław Medical University. Patients enrolled in the study received information concerning the aims and proceedings of the study and a detailed description of the administered drug, and provided fully informed consent regarding their participation in the project.

The study results were subjected to statistical analysis. For each group, pre- and post-treatment means, standard deviation, and variance were calculated. Non-parametric tests were used regarding the study population, variance distribution, and homogeneity. Mann-Whitney U-test was used for inter-group comparison. Difference significance between two variables was tested using the Wilcoxon signed rank test. Statistical significance was set at $p < 0.05$. Statistical analysis was performed using Statistica software.

Results

Analysis parameters were gathered from limbs with clinically more significant lesions (shorter claudication distance) — Table II. At enrolment, differences between groups were found in terms of ABI and ankle-level pressure, with a predominance of more advanced lesions in the sulodexide group. No statistically significant differences were found regarding the analyzed parameters and claudication distances (Table II, Figures 2, 3).

After a total of eight weeks of treatment using the analysed drugs as well as non-pharmacological therapy, the following were determined:

I — in the sulodexide group:

- there were no differences regarding pressure and ABI in the weaker limbs and no statistically significant variations in plethysmographic parameter values, with the exception of slope time elongation;
- there was significant elongation of claudication distance: pain-free from 72.83 to 92.96 m ($p = 0.001$) and total from 126.12 to 151.83 m ($p = 0.018$) (Table III and Figure 4).

II — in the pentoxifylline group:

- there were insignificantly lower pressure and ABI index values in the weaker limb before and

8 MHz (Vaskuläres Diagnosesystem VQ4000, Eclat GmbH). Wykonywano również standardową rejestrację zapisu metodą pletyzmografii impedancyjnej (aparat Rheoscreen wersja 4.2.9, Medis GmbH); analizowano następujące parametry reograficzne: amplitudę fali (IR), współczynnik narastania krzywej (SR), czas narastania krzywej (ST), czas trwania grzbietu fali (CT) oraz czas propagacji fali (PT).

Oba pomiary — dopplerowski i pletyzmograficzny — powtarzano po zakończeniu próby na bieżni ruchomej. Całkowity i bezbólowy dystans chromania określano za pomocą bieżni ruchomej, z prędkością przesuwu taśmy 3,2 km/h i nachyleniem 12° (Track Master Treadmill TM 400E, Oxford). Omawiane parametry oceniano w momencie włączenia pacjentów do badania i po 8-tygodniowym okresie przyjmowania badanych leków.

Poza leczeniem „naczynioaktywnym” wszyscy pacjenci przyjmowali kwas acetylosalicylowy w dawce 75–150 mg (tiklopidynę 2 × 250 mg w razie przeciwwskazań) oraz stosowali optymalną terapię schorzeń współistniejących (cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca itp.).

Badanie zaaprobowana Komisja Bioetyczna przy Akademii Medycznej we Wrocławiu. Pacjenci biorący udział w badaniu otrzymywali informację o celach i przebiegu badania, ulotkę na temat przyjmowanego leku oraz podpisywali świadomą zgodę na udział w projekcie.

Wyniki badań poddano opracowaniu statystycznemu. Dla każdej grupy w okresie przed leczeniem i po nim obliczono średnie, odchylenia standardowe i wariancje. Uwzględniając liczebność próby oraz charakter rozkładu i jednorodność wariancji, stosowano testy nieparametryczne. Różnice pomiędzy grupami określano za pomocą testu U Manna-Whitneya. Pomiary w układach powtarzanych analizowano za pomocą testu kolejności par Wilcoxona. Istotność statystyczną różnic przyjęto na poziomie $p < 0,05$. Obliczenia statystyczne wykonano za pomocą programu Statistica.

Wyniki

Analizie poddano parametry odnoszące się do kończyny ze zmianami istotniejszymi klinicznie (tj. z krótszym dystansem chromania) (tab. II). W czasie włączenia do badania pomiędzy grupami występowały różnice w zakresie wartości ABI i ciśnienia na wysokości kostki, przy czym wartości te w grupie otrzymującej sulodexyd wskazywały na większe zaawansowanie miażdżycy zarostowej u pacjentów przypisanych do tej grupy. W zakresie analizowanych parametrów reoangiograficznych i oznaczonym dystansie chromania nie wykazano istotnych statystycznie różnic (tab. II, ryc. 2, 3).

Table II. Charakterystyka wyjściowa analizowanych grup, przedstawiająca wartości średnie \pm odchylenie standardowe oraz poziom istotności różnic pomiędzy grupami (p)

Tabela II. Charakterystyka wyjściowa analizowanych grup, przedstawiająca wartości średnie \pm odchylenie standardowe oraz poziom istotności różnic pomiędzy grupami (p)

Parameters Parametry	Pentoxifylline group mean \pm SD Grupa pentoksyfiliny średnia \pm SD (n = 17)	Sulodexide group mean \pm SD Grupa sulodeksydu średnia \pm SD (n = 23)	Inter-group variation Różnice między grupami p
Before treadmill test Przed próbą na bieżni			
Ankle-level pressure [mm Hg] Ciśnienie na wysokości kostki [mm Hg]	83.06 \pm 16.44	63.29 \pm 18.24	0.001
ABI	0.60 \pm 0.11	0.50 \pm 0.13	< 0.01
IR [p.m.]	0.29 \pm 0.09	0.28 \pm 0.13	NS
SR [p.m./s]	3.14 \pm 1.1	2.74 \pm 1.10	NS
ST [ms]	46.62 \pm 7.36	41.18 \pm 12.05	NS
CT [ms]	143 \pm 22.43	150.35 \pm 43.44	NS
PT [ms]	237.31 \pm 34.33	281.27 \pm 70.04	0.03
Pain-free distance [m] Dystans bezbólowy [m]	85.81 \pm 26.45	72.83 \pm 20.75	NS
Total distance [m] Dystans całkowity [m]	128.18 \pm 40.58	126.12 \pm 49.79	NS
After treadmill test Po próbie na bieżni			
Ankle-level pressure Ciśnienie na wysokości kostki	49.76 \pm 25.41	32.43 \pm 25.41	0.03
ABI	0.34 \pm 0.17	0.24 \pm 0.20	NS
IR [p.m.]	0.32 \pm 0.10	0.27 \pm 0.16	NS
SR [p.m./s]	2.53 \pm 0.81	2.44 \pm 1.50	NS
ST [ms]	45.56 \pm 13.89	48.54 \pm 13.04	NS
CT [ms]	173.75 \pm 49.09	158.56 \pm 38.77	NS
PT [ms]	320.75 \pm 137.51	317.55 \pm 84.53	NS

SD — standard deviation (odchylenie standardowe); p.m. — per mille; ABI — ankle-brachial index (wskaźnik kostka–ramię); IR — impedance ratio (amplituda fali); SR — slope ratio (współczynnik narastania krzywej); ST — slope time (czas narastania krzywej); CT — crest time (czas trwania grzbietu fali); PT — propagation time (propagacja fali); NS — non significant (nieznamienna statystycznie)

after treatment (respectively: 83.06 and 73.65 mm Hg, and 0.60 and 0.57 mm Hg);

- there were no significant changes in plethysmography results;
- there was non-significant elongation of intermittent claudication distance: pain-free from 85.81 m to 93.02 and total from 128.18 m to 147.34 m (Table IV).

In both groups, comparative analysis of plethysmographic parameters and clinical data before and after treatment revealed:

1. No statistically significant inter-group variations in terms of plethysmographic parameters
2. Differences regarding pain-free claudication distance elongation—slight elongation by 7.21 m (0.64%) in

Po łącznym okresie 8-tygodniowej terapii z zastosowaniem analizowanych grup leków oraz postępowania niefarmakologicznego stwierdzono:

I — w grupie chorych leczonych z zastosowaniem sulodeksydu:

- brak różnicy ciśnień i ABPI na kończynach słabszych oraz brak istotnej statystycznie zmiany wartości parametrów pletyzmograficznych poza wydłużeniem parametru slope time;
- znamienne wydłużenie dystansu chromania: bezbólowego z 72,83 do 92,96 m ($p = 0,001$) oraz całkowitego z 126,12 do 151,83 m ($p = 0,018$) (tab. III i ryc. 4).

II — grupie chorych leczonych z zastosowaniem pentoksyfiliny:

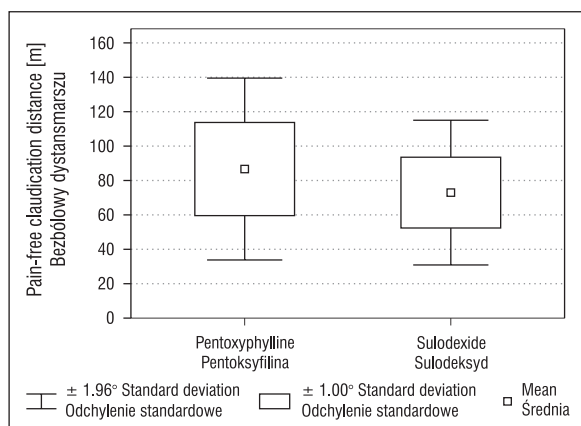


Figure 2. Initial pain-free claudication distance in both groups ($p = NS$)

Rycina 2. Wyjściowy bezbólony dystans chromania w obu grupach ($p = NS$)

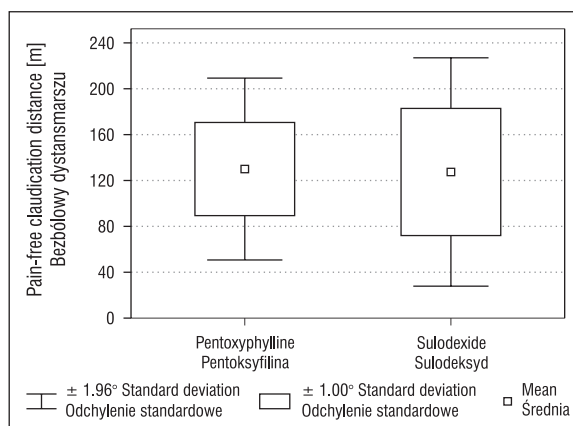


Figure 3. Initial total claudication distance in both groups ($p < 0.01$)

Rycina 3. Wyjściowy całkowity dystans chromania w obu grupach ($p < 0,01$)

Table III. Comparison of rest values before and after treatment with sulodexide (at weeks 1 and 8 of the study)

Tabela III. Porównanie wartości spoczynkowych oznaczonych przed i po leczeniu sulodeksydem (tydzień I. i 8. badania)

Parameters Parametry	Before treatment Przed leczeniem	After treatment Po leczeniu	p
Ankle-level pressure on the weaker limb Ciśnienie kończyny słabsza [mm Hg]	63.65 ± 18.56	65.43 ± 24.49	NS
ABI	0.49 ± 0.13	0.51 ± 0.15	NS
IR [p.m.]	0.28 ± 0.14	0.29 ± 0.11	NS
SR [p.m./s]	2.74 ± 1.35	2.76 ± 1.28	NS
ST [ms]	41.18 ± 12.05	47.05 ± 11.56	0.02
CT [ms]	150.35 ± 43.44	162.43 ± 23.60	NS
PT [ms]	281.27 ± 70.04	286.45 ± 203.85	NS
Pain-free distance Dystans bezbólony [m]	72.83 ± 20.75	92.96 ± 33.67	0.001
Total distance Dystans całkowity [m]	126.12 ± 49.79	151.83 ± 79.09	0.018

p.m. — per mille; ABI — ankle-brachial index (wskaźnik kostka--ramię); IR — impedance ratio (amplituda fali); SR — slope ratio (współczynnik narastania krzywej); ST — slope time (czas narastania krzywej); CT — crest time (czas trwania grzbietu fali); PT — propagation time (propagacja fali); NS — non significant (nieznamienna statystycznie)

the pentoxifylline group; elongation by 19.56 m (16%) in the sulodexide group ($p < 0.05$ for percentage difference) (Table V, Figure 5).

Discussion

Intermittent claudication, a symptom of Fontaine stage II lower limb ischaemia, is the main reason for seeking medical attention and the first step in the process leading to the establishment of arteriosclerosis obliterans diagnosis. This period is of variable duration, depending on individual predispositions, number of risk factors, coexistent disorders and the effectiveness of their management, and physical rehabilitation intensity. Since arteriosclerotic lower limb ischaemia is a pro-

- nieistotne statystycznie obniżenie wartości ciśnienia i wskaźnika ABI na kończynie słabszej przed leczeniem i po nim (odpowiednio: 83,06 i 73,65 mm Hg i 0,60 i 0,57);
- brak istotnej statystycznie zmiany wartości pletyzmograficznych;
- nieznamienne wydłużenie dystansu chromania przestankowego: bezbólowego z 85,81 m do 93,02 m i całkowitego z 128,18 m do 147,34 m (tab. IV).

Porównując zmiany w zakresie parametrów pletyzmograficznych i danych klinicznych w okresie przed leczeniem i po nim w odniesieniu do obu grup, stwierdzono:

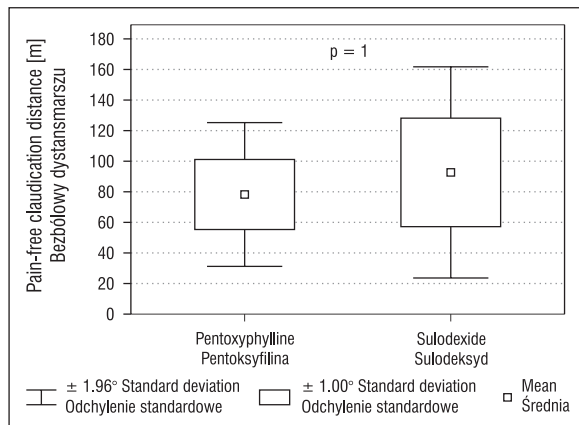


Figure 4. Pain-free walking distance before and after treatment with sulodexide

Rycina 4. Bezbólkowy dystans marszu przed leczeniem sulodeksydem i po nim

gressive process, the aim of non-invasive treatment is to prolong maximally stage II, with the intention of preventing critical ischaemia. At this stage, therapy should, on the one hand, inhibit arteriosclerotic plaque accretion, and on the other, improve muscle function under ischaemic conditions. Treatment targets should thus consist of lower limb perfusion parameter improvement and intermittent claudication distance elongation [8].

The comparative analysis of two widely used so-called rheological drugs available on the Polish market seems to be disappointing, but also carries hope. No objective data was obtained as to either drug's positive influence over blood flow improvement in ischaemic limbs — no statistically significant differences were fo-

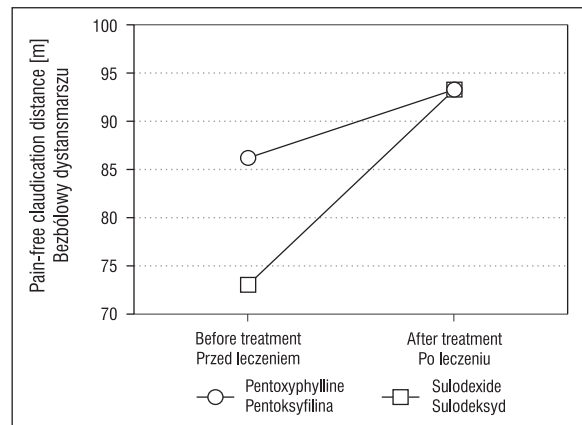


Figure 5. Changes in pain-free walking distance under the influence of pentoxifylline and sulodexide treatment

Rycina 5. Zmiana bezbólowego dystansu marszu pod wpływem leczenia pentoksyfiliłą i sulodeksydem

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie zmian parametrów pletyzmograficznych;
- różnice w zakresie stopnia wydłużenia bezbólowego dystansu chromania (w grupie pacjentów przyjmujących pentoksyfiliłę nieznaczne wydłużenie o 7,21 m, czyli 0,64%, w grupie chorych otrzymujących sulodeksyd — wydłużenie o 19,56 m, czyli 16% (dla różnicy procentowej $p < 0,05$) (tab. V, ryc. 5).

Dyskusja

Chromanie przestankowe, będące objawem II stadium niedokrwienia kończyn dolnych według klasyfi-

Table IV. Comparison of rest values before and after treatment with pentoxifylline (at weeks 1 and 8 of the study)

Tabela IV. Porównanie wartości spoczynkowych oznaczonych przed i po leczeniu pentoksyfiliłą (tydzień 1. i 8. badania)

Parameters Parametry	Before treatment Przed leczeniem	After treatment Po leczeniu	p
Ankle-level pressure on the weaker limb Ciśnienie kończyna słabsza [mm Hg]	83.06 ± 16.44	73.65 ± 16.01	NS
ABI	0.60 ± 0.11	0.57 ± 0.11	NS
IR [p.m.]	0.29 ± 0.09	0.27 ± 0.06	NS
SR [p.m./s]	3.14 ± 1.10	2.84 ± 0.89	NS
ST [ms]	45.63 ± 7.36	44.25 ± 14.78	NS
CT [ms]	143.75 ± 22.43	146.56 ± 31.15	NS
PT [ms]	237.31 ± 34.33	255.75 ± 58.72	NS
Pain-free distance Dystans bezbólowy [m]	85.81 ± 26.45	93.02 ± 38.54	NS
Total distance Dystans całkowity [m]	128.18 ± 40.58	147.34 ± 55.42	NS

p.m. — per mille; ABI — ankle-brachial index (wskaźnik kostka-ramię); IR — impedance ratio (amplituda fali); SR — slope ratio (współczynnik narastania krzywej); ST — slope time (czas narastania krzywej); CT — crest time (czas trwania grzbietu fali); PT — propagation time (propagacja fali); NS — non significant (niezależna statystycznie)

Table V. Differences in variation means resulting from treatment with pentoxifylline in comparison with sulodexide**Tabela V.** Różnice pomiędzy średnimi zmian pod wpływem leczenia w grupie pentoksyfiliny w porównaniu z sulodeksydem

	Pentoxifylline group Grupa pentoksyfiliny	Sulodexide group Grupa sulodeksydu	p
Ankle-level pressure on the weaker limb Ciśnienie kończyna słabsza [mm Hg]	-9.41 ± 13.95	2.24 ± 18.99	0.02
ABI	-0.03 ± 0.08	0.023 ± 0.12	NS
IR [p.m.]	0.009 ± 0.11	-0.004 ± 0.09	NS
SR [p.m./s]	0.18 ± 1.24	-0.02 ± 0.73	NS
ST [ms]	1.23 ± 17.60	1.28 ± 28.17	NS
CT [ms]	10.70 ± 45.84	11.36 ± 44.55	NS
PT [ms]	53.65 ± 155.03	-20.16 ± 136.00	NS
Pain-free distance Dystans bezbólowy [m]	7.21 ± 28.61 (0.64%)	16.56 ± 28.33 (16%)	NS, p = 0.1 (p < 0.05)
Total distance Dystans całkowity [m]	19.16 ± 41.71	21.42 ± 51.45	NS, p = 0.56

p.m. — per mille; ABI — ankle-brachial index (wskaźnik kostka–ramię); IR — impedance ratio (amplituda fali); SR — slope ratio (współczynnik narastania krzywej); ST — slope time (czas narastania krzywej); CT — crest time (czas trwania grzbietu fali); PT — propagation time (propagacja fali); NS — non significant (nieznamienna statystycznie)

und in terms of blood pressure (even a small decrease of ABPI in the pentoxifylline group) and reo-angiological data in the case of both drugs. After an eight-week period, no increase was noted in ankle-brachial index, impedance ratio, and neither a shortening of slope time nor crest narrowing were observed either before or after the treadmill tests, in comparison with initial values. It may not be excluded that low study population and short study period affect the obtained results — a longer and more numerous project might show discreet differences in the objective parameters of lower limb perfusion. The sensitivity of the measuring devices used in the study is also a limitation.

Significant elongation of pain-free distance by sulodexide seems to be a positive result of this trial. The relatively longer road segment covered painlessly by the patient on sulodexide should improve their quality of life, despite the lack of such a visible difference in the length of total claudication distance.

Pentoxifylline has been used for decades, and its effectiveness in the treatment of symptoms of arteriosclerosis obliterans has been assessed in numerous placebo-controlled clinical trials [6, 9]. Meta-analysis by Hood et al. [10] included 11 double-blind trials concerning the efficacy of treatment with pentoxifylline patients with chronic limb ischaemia in stage II. It proved that both pain-free and absolute claudication distance improved after administration of the drug; mean prolongation of pain-free distance was 29.4 m (96% CI: 13.0–45.9 m) in the study group (308 patients), in comparison to the placebo group (304 persons). Mean elongation of absolute claudication distance rose to 48.4 m

kacji Fontaine'a, jest główną przyczyną zgłoszenia się pacjenta do lekarza i czynnikiem zapoczątkowującym diagnostykę kończącą się ustaleniem rozpoznania miażdżycy zarostowej. Stadium to cechuje się zróżnicowanym czasem trwania, zależnym od indywidualnych predyspozycji osobniczych, liczby czynników ryzyka, chorób współistniejących, skuteczności ich kontroli oraz intensywności rehabilitacji. Ponieważ miażdżycowe niedokrwienie kończyn dolnych jest procesem postępującym, rolę leczenia zachowawczego jest maksymalne wydłużenie stadium II z intencją zapobieżenia wystąpienia niedokrwienia krytycznego. Terapia prowadzona w tym okresie z jednej strony powinna zahamować narastanie blaszek miażdżycowych, a z drugiej — usprawnić pracę mięśni w warunkach niedokrwienia. Efektem leczenia powinna być więc zarówno poprawa parametrów ukrwienia kończyn dolnych, jak i wydłużenie dystansu chromania przestankowego [8].

Analiza porównawcza dwóch powszechnie stosowanych tak zwanych leków reologicznych dostępnych na polskim rynku wydaje się rozczarowywać, ale też niesie pewną nadzieję. Dla żadnego leku nie uzyskano obiektywnych danych na poprawę przepływu krwi w niedokrwionych kończynach — zarówno parametry oznaczone w pomiarze ciśnień na kończynach, jak i dane reoangiologiczne dla obu leków nie różnią się w sposób znamienny statystycznie. Po 8-tygodniowym leczeniu nie stwierdzono wzrostu wartości wskaźnika ABI (w grupie pacjentów przyjmujących pentoksyfilinę odnotowano nawet nieznaczny spadek), amplitudy fali pulsu, skrócenia narastania ramienia wstępującego krzywej pletyzmograficznej czy

(95% CI: 18.3–78.6 m) in the study group of 258 men treated with pentoxifylline, compared to the control group of 253 patients.

Few such tests have yet been conducted with sulodexide. In a meta-analysis of Italian studies, Gaddi et al. [11] demonstrated that sulodexide also affected the course of lower limb ischaemia and modified risk factors in diabetic patients. As in the present study, an elongation of claudication distance was found—by 36% in the Italian material. Furthermore, a decrease in triglyceride levels by 28%, an increase in HDL cholesterol by 24.4%, and a lowering of fibrinogen levels and blood viscosity were also demonstrated. Good treatment tolerance was noted in the same analysis. In 2002 Cocchieri et al. [12] published the results of a multicentre comparison of sulodexide versus placebo in patients with arteriosclerosis obliterans and Fontaine stage II ischaemia. In a pool of 286 patients, elongation of pain-free walking distance by 83.2 m (64.7%) was found for sulodexide versus 36.7 m (29.9%) for the placebo group (study duration: 27 weeks). A double elongation of claudication distance was achieved in 23.8% of patients from the sulodexide group versus 9.1% in the placebo group. Results in the diabetic subgroup were similar to the remaining study subjects. As in the previous study, a decrease in fibrinogen levels was demonstrated in the treated patient group, while its increase was noted in controls. Good treatment tolerance was also noted.

It seems that the study results obtained by Shustov [13] necessitate a careful approach, as during a six-month oral treatment with sulodexide or pentoxifylline, in a randomized group of 107 patients, statistically significant elongation of total claudication distance was noted in the second month, while lengthening of both total and pain-free walking distance in both groups were observed in the third month. Interestingly, an increase in ankle-brachial index was noted in both groups as a result of treatment.

The results of the cited studies, as well as those of the present project, may speak for moderate pharmacological therapy effectiveness in arteriosclerosis obliterans-related lower limb ischaemia. Multifactor treatment programs should therefore be based on lifestyle modification, atherogenic condition control, and physical rehabilitation intensification, all of which are still underestimated in the treatment of chronic lower limb ischaemia [5, 14, 15].

Conclusions

No clinically significant influence of either drug over the parameters assessed by instrumental tests (limb pressure, ABI, plethysmographic values) nor over the

zwężenia jej szczytu zarówno przed wysiłkiem, jak i po próbie na bieżni ruchomej w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Nie jest wykluczone, że czynnikiem wpływającym na uzyskane wyniki jest stosunkowo krótki czas trwania badania i niewielka grupa badana — dłuższy i liczniejszy projekt mógłby wykazać dyskretne różnice obiektywnych parametrów ukrwienia kończyn dolnych. Ograniczeniem jest również czułość aparatów pomiarowych użytych do badania.

Pozytywnym wynikiem niniejszego badania wydaje się być znamienne wydłużenie dystansu bezbólowego w grupie pacjentów otrzymujących sulodeksyd. Relatywnie dłuższy odcinek drogi, którą chory leczony z zastosowaniem sulodeksydu pokonuje bez dolegliwości, powinien się przekładać na poprawę jego jakości życia, pomimo braku tak wyraźnej różnicy w długości całkowitego dystansu chromania.

Pentoksyfilina jest lekiem stosowanym od kilkadziesiąt lat, a jej skuteczność w leczeniu objawów miażdżycy zarostowej w porównaniu z placebo oceniono w wielu testach klinicznych [6, 9]. W metaanalizie Hooda i wsp. [10] przeanalizowano 11 randomizowanych, podwójnie zaślepionych prób klinicznych z użyciem placebo oceniających skuteczność pentoksyfiliny w leczeniu chorych w II stadium zaawansowania niedokrwienia kończyn dolnych na tle miażdżycy zarostowej. Dokonując syntezy tych badań, stwierdzono istotne statystycznie wydłużenie zarówno bezbólowego, jak i całkowitego dystansu chromania. W przypadku dystansu względnego jego średnie wydłużenie obliczono na 29,4 m (95% CI: 13,0–45,9 m); na próbie obejmującej 308 pacjentów w grupie leczonej w zestawieniu z 304 chorymi w grupie przyjmującej placebo. Średnie wydłużenie dystansu całkowitego wyniosło 48,4 m (95% CI: 18,3–78,6 m) dla łącznej grupy 258 osób leczonych w porównaniu z 253 pacjentami z grupy kontrolnej.

Dotychczas przeprowadzono kilka badań z użyciem sulodeksydu. W metaanalizie włoskich badań zespół Gaddiego [11] dowiódł, że sulodeksyd wpływał na przebieg niedokrwienia kończyn dolnych oraz modyfikował czynniki ryzyka, również u pacjentów z cukrzycą. Podobnie jak w niniejszym badaniu stwierdzono wydłużenie dystansu chromania — w materiale włoskim o 36%. Ponadto wykazano obniżenie stężenia triglicerydów (o 28%), podwyższenia stężenia cholesterolu frakcji HDL o 24,4% oraz obniżenie stężenia fibrynogeny i zmniejszenie lepkości krwi. W tej samej analizie stwierdzono dobrą tolerancję leczenia. W 2002 roku zespół Cocchieriego [12] ogłosił wyniki wieloośrodkowego porównania sulodeksydu z placebo u chorych

total claudication distance was demonstrated. Elongation of pain-free walking distance following treatment with sulodexide was found to reach statistical significance in comparison with pentoxifylline.

References

1. Crimmins EM (2004) Trends in the health of the elderly. *Annu Rev Public Health*, 25: 79–98.
2. Creager MA, Dzau VJ, Loscalzo J (2008) Choroby naczyń. Wyd. Polskie. Adamiec R (ed). Wydawnictwo Czelej, Lublin, 260.
3. Management of peripheral arterial disease (PAD). Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC). Section B: intermittent claudication. (2000) *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 19 (suppl A): S47–S114.
4. Treitl M, Strube H, Helmberger T, Reiser M (2008) Peripheral arterial disease: Diagnosis and therapy according to current guidelines. *Radiologe*, 48: 1022–1031.
5. Regensteiner JG, Stewart KJ (2006) Established and evolving medical therapies for claudication in patients with peripheral arterial disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 3: 604–610.
6. Koshkin VM (2005) The use of pentoxifylline in the treatment of patients with chronic obliterative diseases of lower limb arteries. *Angiol Sosud Khir*, 11: 141–147.
7. Crepaldi G, Rossi A, Coscetti G, Abbruzzese E, Calveri U, Calabro A (1992) Sulodexide oral administration influences blood viscosity and fibrinolysis. *Drugs Exp Clin Res*, 18: 189–195.
8. Gey DC, Lesho EP, Manngold J (2004) Management of peripheral arterial disease. *Am Fam Physician*, 69: 525–532.
9. De Backer T L, Vander Stichele R H, Warie H H, Bogaert M G (2000) Oral vasoactive medication in intermittent claudication: utile or futile? *Eur J Clin Pharmacol*, 56: 199–206.
10. Hood S C, Moher D, Barber GG (1996) Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. *Can Med Assoc J*, 155: 1053–1059.
11. Gaddi A, Galetti C, Illuminati B, Nascetti S (1996) Meta-analysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. *J Int Med Res*, 24: 389–406.
12. Coccheri S., Scondotto G., Agnelli G., Palazzini E., Zamboni V. (2002) Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Eur Heart J*, 23: 1057–1065.
13. Shustov SB (1997) Controlled clinical trial on the efficacy and safety of oral sulodexide in patients with peripheral occlusive arterial disease. *Curr Med Res Opin*, 13: 573–582.
14. Criqui MH (2001) Systemic atherosclerosis risk and the mandate for intervention in atherosclerotic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*, 88: 43J–47J.
15. Watson L, Ellis B, Leng GC (2008) Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Review*, 4, CD000990.

z miażdżycą zarostową w stadium II niedokrwienia. W grupie 286 pacjentów stwierdzono wydłużenie bezbólowego dystansu marszu u leczonych chorych o 83,2 m (64,7%) w porównaniu z 36,7 m (29,9%) w grupie chorych przyjmujących placebo (okres badania: 27 tygodni). Dwukrotne wydłużenie dystansu chromania uzyskano u 23,8% pacjentów z grupy leczonej i 9,1% otrzymujących placebo. Rezultaty dla podgrupy chorych na cukrzycę były zbliżone do uzyskanych u pozostałych uczestników projektu. Podobnie jak w poprzednim badaniu wykazano zmniejszenia stężenia fibrynogenu u pacjentów leczonych sulodeksydem oraz jego wzrost w grupie kontrolnej, a także dobrą tolerancję terapii.

Wydaje się, że ostrożności wymaga interpretacja wyników badania opublikowanych przez Shustova [13], w którym w randomizowanej grupie 107 pacjentów leczonych sulodeksydem albo pentoksyfiliną doustnie przez 6 miesięcy stwierdzono istotne statystycznie wydłużenie całkowitego dystansu chromania już w drugim miesiącu, natomiast trzecim miesiącu trwania badania w obu grupach opisano wydłużenie zarówno całkowitego, jak i bezbólowego dystansu marszu. Co ciekawe, w obu grupach wykazano wzrost wartości wskaźnika ABI pod wpływem leczenia.

Wyniki cytowanych badań, a także niniejszego projektu, mogą przemawiać za umiarkowaną skutecznością farmakoterapii niedokrwienia kończyn dolnych na tle miażdżycy zarostowej. Zatem programy wieloczynnikowego oddziaływania winny opierać się na modyfikacji stylu życia, kontroli chorób aterogennych, intensyfikacji rehabilitacji ruchowej, które są wciąż niedoocniane w leczeniu przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych [5, 14, 15].

Wnioski

Nie wykazano istotnego klinicznie wpływu obu leków na zmiany parametrów oznaczanych badaniami instrumentalnymi (ciśnienia na kończynach, ABI, wartości pletyzmograficzne) oraz na długość całkowitego dystansu chromania. Wydłużenie bezbólowego dystansu marszu po leczeniu sulodeksydem było istotne statystycznie w porównaniu z leczeniem z zastosowaniem pentoksyfiliny.

Praca została sfinansowana z grantu uczelnianego nr 1468 Akademii Medycznej we Wrocławiu oraz z działalności statutowej Kliniki Angiologii.