Proč umírají pacienti s ICHDK na ICHS a proč často zbytečně?

doc. MUDr. Jan Piťha, CSc.
Interní klinika, FN Motol, Praha
Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny,
Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) je v naprosté většině případů způsobena aterosklerotickým procesem identickým s ischemickou chorobou srdeční (ICHS). Vzhledem k tomu, že aterosklerotický proces je difuzní, není překvapivé, že jsou velmi často postižena i další tepenná řečiště. Přitom změnit osud pacientů s ICHDK je možné především ovlivněním aterosklerotického procesu celkově ve všech postižených řečištích, včetně a zejména koronárního. Při diagnóze ICHDK je tedy nutné dostat co nejvíce i co nejdříve pod kontrolu čtyři základní rizikové faktory – kouření, diabetes mellitus, dyslipidemii a hypertenzi – abychom zabránili často fatální manifestaci ICHS. Hlavním cílem léčby ICHDK je tedy nejen zbavit pacienty limitujících obtíží, zabránit trofickým změnám či ztrátě dolních končetin, ale především minimalizovat celkové riziko závažných kardiovaskulárních příhod. Základem jsou režimová opatření – ukončení kouření, přiměřená fyzická aktivita a úprava stravy. Režimová opatření by téměř vždy měla být u takto rizikových pacientů doplněná terapií statiny, případně jejich kombinací s ezetimibem, u vybraných pacientů pak i s fenofibrátem. Dalším důležitým krokem je léčba hypertenze a diabetes mellitus. U vysoce rizikových pacientů mohou mít význam i nové léčebné postupy zahrnující inhibitory proprotein konvertázy subtilisin kexin 9, LDL aferézu i rheoferézu.

Klíčová slova: ischemická choroba dolních končetin, ischemická choroba srdeční, rizikové faktory, léčba.

Why are patients with peripheral artery disease dying unnecessarily for ischemic heart disease?

Peripheral artery disease (PAD) is caused mostly by atherosclerotic process similarly as to ischemic heart disease (IHD). Since the atherosclerotic process is diffuse, not surprisingly, other arterial blood vessels are frequently affected. The fate of patients with PAD is to be changed by intervention atherosclerosis everywhere in all locations but mainly in coronary arteries. When PAD is diagnosed, it is necessary to immediately get under control four basic risk factors – smoking, diabetes mellitus, dyslipidemia and hypertension – as much as possible and as soon as possible to prevent often fatal manifestation of IHD. The main goal of PAD treatment is, therefore, not only to relieve claudications and/or to prevent trophic changes in lower limbs, but to minimize the overall risk of serious cardiovascular events. The cornerstone of this approach are lifestyle measurements – abstinence from smoking, adequate physical activity and appropriate nutrition. In almost all cases in patients at such high risk, statin therapy should be implemented, and potentiated with ezetimibe; in selected patients with PAD fenofibrate could be considered. Another important steps are the control of hypertension and diabetes mellitus. New treatment modalities including inhibitors of proprotein convertase subtilisin kexin 9, LDL apheresis, rheoferesis can be also important to improve status for high-risk patients.

Key words: peripheral artery disease, ischemic heart disease, risk factor, management.

Úvod

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) je v naprosté většině případů způsobena aterosklerotickým procesem identickým s tím, který působí ischemickou chorobou srdeční (ICHS). Vzhledem k tomu, že aterosklerotický proces je difuzní, není překvapivé, že jsou velmi často postižena i další tepenná řečiště – mozkové či renální tepny. Vzhledem

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Jan Piťha, CSc., japi@ikem.cz
Interní klinika, FN Motol
V Úvalu 84, 150 06, Praha 5

Cit. zkr: Interní Med. 2017; 19(4): 179–185
Článek přijat redakcí: 30. 6. 2017
Článek přijat k publikaci: 26. 7. 2017

k tomu, že aterosklerotický proces v určitých lokalitách dokáže být smrtící, není také překvapivé, že většina pacientů s ICHDK je postižena fatálními klinickými příhodami nikoli v oblasti dolních končetin, ale v oblasti koronárních tepen, případně ischemickými cévními mozkovými příhodami. Velmi důležitý je fakt, že riziko klinických příhod stoupá výrazně i u asymptomatické ICHDK, tedy i v případě, že pacient je bez obtíží a má pouze nižší krevní tlaky na dolních končetinách. I když tato situace je poměrně dlouho známa (1–3), stále se u velké části pacientů na celkovou prevenci aterosklerózy nemyslí (4). Přitom změnit osud pacientů s ICHDK je možné především ovlivněním aterosklerotického procesu ve všech postižených řečištích, včetně či především koronárního. Již při vstupní diagnóze ICHDK je nutné dostat co nejvíce a co nejdříve pod kontrolu čtyři základní rizikové faktory – kouření, diabetes mellitus, dyslipidemii a hypertenzi, abychom zabránili často fatální manifestaci ICHS. Základní léčebné přístupy jsou v zásadě tři: opatření životního stylu, farmakologická léčba a specifické instrumentální metody. I když v intervenci rizikových faktorů není v zásadě podstatných rozdílů mezi ICHDK a ICHS, u individuálních pacientů z hlediska rozložení jejich rizikových faktorů může být kladen větší důraz na některé aspekty. V následujícím sdělení se pokusíme u jednotlivých hlavních rizikových faktorů tyto postupy včetně možných specifik popsat. Souhrnně a stručně jsme se pokusili prezentovat základní data i v tabulce 1.

Kouření

Kouření je univerzální a velice robustní rizikový faktor řady onemocnění včetně aterosklerózy hlavních tepen. I když v oblasti tepen dolních končetin byly popsány nikotinové receptory, jejichž vrozená modifikace může způsobit větší poškození končetinových tepen než tepen koronárních, je naprosto zásadní ukončit kouření úplně a u všech, a to bez rozdílů v postižení určitého řečiště. Prakticky každý lékař by měl pacienty upozornit na výrazná rizika tohoto faktoru. Pacienti s manifestní ICHDK by měli být k našim doporučením teoreticky vnímavější, neboť je vyšetřujeme ve stadiu obtíží, nicméně disciplinovanější jsou pacienti s již manifestní ICHS (vlastní zkušenost autora). Většině dlouhodobých kuřáků, kteří mají s ukončením kouření výrazné problémy, je vhodné doporučit pomoc profesionálů, tedy poradnu pro kuřáky, je proto dobré mít po ruce příslušný kontakt. U většiny silných kuřáků s ICHDK i ICHS je vhodné zvážit i farmakologickou terapii (vareniklin a bupropion); poněkud kontroverznější je doporučení elektronických cigaret a nikotinových náplastí, ale i tyto postupy mohou přinést úspěch (5).

Hypertenze

Vztah hypertenze a ICHDK, případně ICHS je méně přímočarý. V případě ICHS se kromě přímého postižení koronárních tepen mechanickými vlivy na endotel jistě uplatňuje i hypertrofie levé komory, dilatace levé síně a další faktory mimo klasické aterosklerotické postižení. V případě ICHDK a hypertenze byl v některých studiích dokonce nalezen inverzní vztah vysokého krevního tlaku a symptomatické ICHS. Naproti tomu byl opakovaně popsán vztah hypertenze a asymptomatické ICHDK. Léčba hypertenze u ICHDK i ICHS je podobná. U kritických stenóz končetinových či karotických tepen je jistě vhodné nespěchat s vysokými dávkami antihypertenziv a dosáhnout cílových hladin krevního tlaku postupně („start low, proceed slow“: „začni s málem a přidávej pomalu“). U pacientů s ICHS je určitým varovným příznakem příliš nízký diastolický krevní tlak (většinou udáván pod 70 mm Hg); i v tomto případě je ale antihypertenzní terapie zcela indikována, pouze opět zdůrazňujeme postupnou úpravu systolického krevního tlaku. Cílem u většiny pacientů je dosáhnout hodnot krevního tlaku 130–140/80–90 mm Hg. Ani výběr antihypertenziv se mezi ICHDK a ICHS výrazně neliší. Výrazně doporučovanou skupinou léků jsou jak u ICHDK, tak u ICHS inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu. Zásadní však zůstává vlastní snížení krevního tlaku, nikoliv specific-

Tab. 1. *Stručný souhrn prevence a terapie ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) a ischemické choroby srdeční (ICHS)*

Rizikové faktory	Společná pravidla intervence	
	Specifika ICHDK	**Specifika ICHS**
Kouření	Definitivně, úplně a u všech zcela přestat. Kromě rozhovoru doporučit i specializovaná pracoviště a léky.	
	Upozornit pacienty, že mají přestat kouřit nejen, aby si zachránili nohy, ale aby předešli často smrtícímu infarktu myokardu.	Pacienti s již manifestní ICHS jsou často více spolupracující než pacienti s ICHDK a častěji jsou schopni kouření zanechat. Tím spíše by měli být intervenováni.
Hypertenze	Ideální hodnoty krevního tlaku 130–140/80–90 mm Hg, u pacientů s proteinurií spíše ke 120/80 mm Hg. Vhodná jakákoliv antihypertenziva, většinou se začíná inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu.	
	U pacientů s kritickou ischemií dolních končetin jsou cílové hodnoty v zásadě identické, ale postupuje se pomaleji.	Na rozdíl od ICHDK vhodné u většiny pacientů doplnění betablokátorů, při nízkých hodnotách diastolického krevního tlaku (pod 70 mm Hg) jsou cílové hodnoty identické, ale postupuje se pomaleji.
Diabetes mellitus	Vhodná co nejlepší kompenzace glykemie – zásadní dieta a metformin (u diabetes mellitus 2. typu), je-li tolerován a není-li kontraindikován při vyšších stupních renální či kardiální insuficience.	
	Většinou přítomno postižení i distálních tepen. Kromě intervence klasických rizikových faktorů testovány i nové přístupy – rheoferéza, kmenové buňky.	Při snížené EF opatrnější postup v případě užívání metforminu, u starších osob by velmi striktní kontrola glykemie mohla způsobit aktivaci adrenergního systému a/nebo retenci tekutin.
Dyslipidemie	Jednoznačně dietní opatření se zaměřením na nahrazení živočišných tuků a jednoduchých cukrů tuky rostlinnými. U naprosté většiny pacientů vhodné a nutné statiny, případně jejich kombinace s ezetimibem, případně fenofibrátem. Cílové hodnoty LDL cholesterolu pod 1,8–1,3 mmol/l.	
	Větší zaměření na omezení jednoduchých/přidaných sacharidů. Ke statinu a ezetimibu zvážit doplnění fenofibrátu, zejména u pacientů s diabetes mellitus k prevenci mikrovaskulárních komplikací. Rheoferéza u pacientů s diabetes mellitus s těžkým a nerekonstruovatelným nálezem na tepnách. LDL-aferéza a v budoucnu po stanovení úhrady PCSK9-inhibitorů zřejmě i tyto léky.	Vysoké dávky účinných statinů, jejich kombinace s ezetimibem, u vybraných skupin pacientů inhibitory proprotein konvertázy subtilisin kexin 9, LDL aferéza.

ký lék, kterým k němu dospějeme. Je vhodné zmínit, že například betablokátory výrazně nezhoršují klaudikace a jsou zcela vyhovující a prospěšné u pacientů se současným výskytem ICHDK a ICHS. Naproti tomu u pacientů s ICHDK a současným žilním onemocněním panuje u angiologů a zejména flebologů určitá rezervovanost pro některé kalciové antagonisty (především amlodipin, ale i další z této skupiny), které u části pacientů mohou vyvolat či zhoršovat otoky dolních končetin. Podobná opatrnost je patrná u kardiologů pečujících o pacienty s pravostranným srdečním selháním a sklonem k otokům dolních končetin. Nicméně i tyto léky jsou u pacientů s hůře zvladatelnou hypertenzí či intolerancí ostatních antihypertenziv zcela indikovány.

Důležité je nezapomínat ani u hypertenze na dietní opatření a diety ověřené kontrolovanými studiemi, kam patří dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) (6), která je zaměřená zejména na omezení soli.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus obou typů je schopen poškodit všechna tepenná řečiště, zejména v distálních částech. To jak v oblasti koronárních tepen, tak v oblasti končetinových tepen komplikuje úspěšnost případných revaskularizačních výkonů. Situaci navíc zhoršuje i časté poškození mikrovaskulárního řečiště, kde se uplatňuje především diabetes mellitus 1. typu; nicméně porucha mikrovaskulární regulace může přispět i k progresi makrovaskulárních poruch u diabetes mellitus 2. typu. Především u diabetes mellitus 2. typu je naprosto zásadní časná režimová intervence – redukce váhy a zvýšení pohybové aktivity. Režimová opatření a metformin jsou doposud nejspolehlivější postupy, jak výrazně snížit riziko aterosklerotických kardiovaskulárních příhod. Zvažuje se například i časnější doba podávání metforminu již v tak zvané prediabetické fázi (7) k prevenci aterosklerotických komplikací. Například selhání režimových opatření ve studii „Action for Health in Diabetes" (Look AHEAD trial) (8) u dlouhodobě léčených diabetiků je částečně přičítáno i relativně pozdní intervenci. Dalším vysvětlením je význam skladby diety. Zatímco ve zmíněné studii Look AHEAD byl kladen větší důraz na omezení celkového energetického příjmu, ve studii PREDIMED (9), kde téměř všichni účastníci byli centrálně obézní a jedna třetina měla diabetes melllitus, středomořská dieta výrazně snížila výskyt nejen kardiovaskulárních příhod, ale i výskyt ICHDK (10). Nicméně i ostatní antidiabetika, včetně již dávno zavedené inzulinoterapie na jedné straně a zcela nových léků na straně druhé, mohou mít zásadní význam pro osud pacientů. Jak již bylo zmíněno, pro úspěch léčby může být důležitá doba jejich nasazení. Včasný záchyt a především včasná léčba diabetes mellitus by tedy mohly přinést mnohem větší efekt a méně rizik nežli agresivní kontrola metabolických parametrů při již déletrvajícím diabetes mellitus v pokročilejším věku a již s přítomnými hrubšími cévními změnami.

Dyslipidemie

Léčba dyslipidemie se u pacientů s ICHDK prakticky neliší od pacientů s ICHS. Hlavním cílem zůstává LDL cholesterol, který se snažíme snížit pod 1,8 mmol/l, v případě velmi vysoce rizikových pacientů i pod 1,3 mmol/l (například difuzní postižení více tepenných řečišť, opakované klinické příhody…) (11). Vzhledem k časté přítomnosti diabetes mellitus u pacientů s ICHDK klademe větší důraz i na snížení triglyceridů pod 2,0–1,7 mmol/l a na zvýšení ochranného HDL cholesterolu nad 1,1 mmol/l u mužů a nad 1,3 mmol/l u žen. Kromě režimových opatření jsou pro zlepšení osudu těchto pacientů zásadní inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzymu A reduktázy (statiny). U pacientů s čistou hyperecholesterolemií jsou naprosto zásadní a často jedinou a postačující léčbou. U pacientů s kombinovanou dyslipidemií (vyšší cholesterol i triglyceridy, často provázené snížením HDL cholesterolu), která je častá právě u pacientů s ICHDK a/nebo s diabetes mellitus, jsou také statiny prvním lékem volby. Dále jsou u těchto pacientů naprosto zásadní režimová opatření – abstinence kouření, větší pohybová aktivita a dieta s omezením především jednoduchých cukrů (sladkostí, sladkých nápojů, bílého pečiva). U těžších kombinovaných dyslipidemií při nedostatečném efektu statinů a režimových opatření, a to především na hladinu triglyceridů však jistě není chybou doplnit k terapii fenofibrát. U fenofibrátu byl pozorován i příznivý efekt i na mikroangiopatické postižení, což by mohlo hrát významnou roli například u pacientů se syndromem diabetické nohy, kde je kombinované postižení makro- a mikrovaskulární (12). Z hlediska prevence ICHS je právě u diabetiků účinná i kombinace statin-ezetimib, která výrazně snížila výskyt recidiv závažných klinických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu (13).

Z hlediska přísnějších hodnot velice rizikových pacientů s ICHDK, ICHS, či s kombinací obou je v současnosti doporučována velice agresivní terapie vedoucí ke snížení LDL cholesterolu i pod hladiny 1,3 mmol/l dosahované při kombinaci statin-ezetimib. Proto jsou zkoušeny novější léky a léčebné postupy, ovlivňující především LDL cholesterol a další doposud neovlivnitelný rizikový faktor aterotrombózy: lipoprotein(a) (Lp(a)). Jedná se o inhibitory proprotein konvertázy subtilisin kexin 9, které snižují LDL cholesterol o 60–70 %, Lp(a) o 25 %, ty však zatím nemají úhradu z veřejného zdravotního pojištění. Další účinnou metodou je lipoproteinová aferéza, která snižuje LDL cholesterol o 70–80 %, Lp(a) o 60–70 %. Jedná se ale o léčbu ve specializovaných centrech a přesně definovanou skupinu pacientů s velmi závažným klinickým/laboratorním nálezem. U extrémně rizikových pacientů s těžce zvladatelnými poruchami lipidového spektra máme tedy v současnosti účinné léky a léčebné metody snižující LDL cholesterol k výrazně nižším hodnotám i pod 1,0 mmol/l (14, 15).

Další terapie

Antiagregační terapie

Je jistě přínosná u pacientů s manifestní ICHDK, kde kyselina acetylosalicylová významně snižuje riziko cévních příhod; u pacientů s asymptomatickou formou ICHDK však tato léčba příznivé výsledky nepřinesla (16). Ve srovnání s kyselinou acetylosalicylovou přinesla mírně lepší výsledky u pacientů s již přítomnou ICHS a současně ICHDK, kde velmi dobrý efekt měla i novější antiagregancia (17).

Instrumentální metody ke zlepšení především mikrocirkulace

Z hlediska úpravy mikrocirkulace u pacientů s pokročilými formami ICHDK a postižením mikrocirkulace – jedná se většinou o pacienty

s diabetes mellitus, je testována i metoda LDL aferézy či rheoferézy. Kromě výrazné redukce lipidových aterogenních částic by především rheoferéza mohla kromě redukce klasických rizikových faktorů, především rizikových lipidových částic, snížit viskozitu krevní plazmy redukcí fibrinogenu a dalších složek, a přispět tak poměrně rychle k úpravě v oblasti mikrocirkulace u kritických končetinových ischemií s nemožností revaskularizační terapie. Vzhledem k fyziologickým účinkům, které jsou jednak okamžité (zlepšení endoteliální (dys)funkce, aktivace vazodilatačních faktorů, snížení oxidačního stresu, prokoagulačních vlastností krve a dalších), jednak oddálené (stabilizace aterosklerotických změn, stimulaci angiogeneze…) by mohla mít význam i pro snížení celkového kardiovaskulárního rizika. Nicméně jedná se již o složitější typ léčby, který bude zřejmě dostupný pouze ve specializovaných centrech a který je vyhrazen spíše pro pacienty s těžkým a nerekonstruovatelným nálezem na tepnách, v současnosti výhradně dolních končetin (18).

Závěr

U ICHDK je nutné intervenovat všechny tradiční rizikové faktory. Dle individuálního stavu pacienta, stupně postižení jeho tepenných řečišť a stavu jeho rizikových faktorů je nutné zvážit, kam především nasměřovat naši energii a finance. Nejvíce by mělo být věnováno prevenci ICHS. Základem léčby jsou vždy režimová opatření, v první řadě dosáhnout abstinence kouření a zahájit přiměřenou pohybovou aktivitu. Pokud se tyto dva faktory podaří úspěšně ovlivnit, mají přinejmenším stejný léčebný dopad jako intervenční revaskularizační metody. U vybraných skupin vysoce rizikových pacientů je pak jistě vhodné volit i agresivnější přístupy, především ke snižování aterogenních lipidů, tedy LDL cholesterolu, včetně nově testovaných. Hlavním cílem péče o pacienty postižené ICHDK je totiž agresivní intervence rizikových faktorů aterosklerózy bez ohledu na to, zda se jedná o symptomatickou či asymptomatickou formu (2). Tento postup má zásadní vliv na jejich celkový osud, který lze začít měnit již při návštěvě v ambulanci.

Podpořeno MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“) a projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 (FN MOTOL).

LITERATURA

1. Sigvant B, Hasvold P, Kragsterman B, et al. Cardiovascular outcomes in patients with peripheral arterial disease as an initial or subsequent manifestation of atherosclerotic disease: Results from a Swedish nationwide study. J Vasc Surg. 2017 Apr 19. pii: S0741-5214(17)30393-2. doi: 10.1016/j.jvs.2017.01.067. [Epub ahead of print]

2. Kullo IJ, Rooke TW. CLINICAL PRACTICE. Peripheral Artery Disease. N Engl J Med. 2016; 374(9): 861–871.

3. Nakamura E, Sato Y, Iwakiri T, et al. Asymptomatic Plaques of Lower Peripheral Arteries and Their Association with Cardiovascular Disease: An Autopsy Study. J Atheroscler Thromb. 2017 Mar 31.doi: 10.5551/jat.39669. [Epub ahead of print]

4. Berger JS, Ladapo JA. Underuse of Prevention and Lifestyle Counseling in Patients With Peripheral Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2017; 69(18): 2293–2300.

5. Henningfield, JE, Shiffman, S, Ferguson, SG, et al. Tobacco dependence and withdrawal: science base, challenges and opportunities for pharmacotherapy. Pharmacol Ther, 2009; 123: 1–16.
6. Karanja N, Lancaster KJ, Vollmer WM, et al. Acceptability of sodium-reduced research diets, including the Dietary Approaches To Stop Hypertension diet, among adults with prehypertension and stage 1 hypertension. J Am Diet Assoc, 2007; 107: 1530–1538.
7. Barry E, Roberts S, Oke J, et al. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. BMJ. 2017; 356: i6538.
8. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care 2011; 34: 1481–1486.
9. Estruch R, Ros, E, Salas-Salvadó J, Covas MI, et al. PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med, 2013; 368: 1279–1290.
10. Ruiz-Canela M, Estruch R, Corella D, et al. Association of Mediterranean diet with peripheral artery disease: the PREDIMED randomized trial. JAMA. 2014; 311(4): 415–417.
11. Soška V, Vaverková H, Vrablík M, et al. Opinion of the Czech Atherosclerosis Society's committee (CSAT) on the ESC/EAS guidelines related to the diagnostics and treatment of dyslipidemias issued in 2011 | Stanovisko výboru ČSAT k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2011. Vnitrni Lekarstvi, 2013; 59: 120–126.
12. Rajamani K, Colman PG, Li LP, et al. FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. Lancet, 2009; 373: 1780–1788.
13. Banach M, Nikolic D, Rizzo M, et al. IMPROVE-IT: what have we learned? Curr Opin Cardiol. 2016; 31(4): 426–433.
14. Kampangkaew J, Pickett S, Nambi V. Advances in the management of dyslipidemia. Curr Opin Cardiol. 2017; 32(4): 348–355.
15. Bláha V, Bláha M, Lánská M, et al. [Position of lipoprotein apheresis in present]. Vnitr Lek. 2015; 61(11): 958–964.
16. Poredos P, Jezovnik MK. Is aspirin still the drug of choice for management of patients with peripheral arterial disease? Vasa, 2013; 42: 88–95.
17. Mohler ER 3rd. Combination antiplatelet therapy in patients with peripheral arterial disease: is the best therapy aspirin, clopidogrel, or both? Catheter Cardiovasc Interv, 2009; 74(Suppl 1): S1–6.
18. Weiss N. A critical review on the use of lipid apheresis and rheopheresis for treatment of peripheral arterial disease and the diabetic foot syndrome. Semin Dial. 2012; 25(2): 220–227.