

만성신장병 환자의 말초혈관병

이화여자대학교 의과대학 신장내과

최 규 복

서 론

만성신장병 (chronic kidney disease, CKD) 자체가 전신죽상경화증과 관상동맥병 발생의 독립적 위험 인자임이 점차로 밝혀지고 있다^{1,4)}. 또한 만성신장병은 심한 관상동맥병과 연관성이 있으며 심장혈관병의 예후에도 악영향을 미치는 것으로 알려졌다^{5,8)}. 따라서 만성신장병 환자는 심장혈관병에 의한 이환과 사망의 위험성이 높다.

말초혈관병 (peripheral vascular disease, PVD : peripheral arterial disease)은 관상동맥병, 뇌혈관병, 동맥류병, 당뇨병, 고혈압 등 여러 질환의 위험 지표가 된다. 객관적으로 입증된 말초혈관병이 있는 환자는 같은 연령층의 건강한 사람에 비하여 심장혈관 사망률이 4-6배 높은 것으로 보고되었다⁹⁾.

현재까지 문헌에 충분히 기술되지는 않았지만, 만성신장병 환자에서도 하지 말초혈관병은 임상적으로 중요한 문제이다. 그러나 말초혈관병은 신장학자들 사이에서 주목을 거의 받지 못했다. 그 결과, 만성신장병 환자를 대상으로 한 심장혈관병의 역학 연구들에서 말초혈관병에 대한 조사는 드물고, 말초혈관병의 역학 연구들에서도 일반적으로 만성신장병은 가능한 위험 인자에 포함되지 않았다.

이 글에서는 만성신장병 환자 (투석 환자 제외)와 말기신장병 환자 (투석환자, 이식환자)에서 말초혈관병의 역학, 진단 그리고 치료에 관하여 알아보려 한다. 그러나 만성/말기신장병 환자를 대상으로 한 연구가 거의 없어, 일반 인구를 대상으로 한 보고들을 참고하였으므로 만성/말기신장병 환자에 적용할 때는 충분한 고려가 필요하다.

역 학

1. 유병률

말초혈관병의 유병률은 모집단과 진단기준의 종류에 따라 다르고, 복수의 진단기준을 적용하면 더 높다. 즉, 간헐적절뚝거림 (intermittent claudication) 유무에 따른 유병률은 ankle brachial index (ABI)에 의한 유병률보다 훨씬 낮다. 일반인구에서 간헐적절뚝거림에 의한 유병률은 1.7-14%이나, ABI 등의 진단법을 이용한 경우에는 5.5-29%로 보고되었다^{10,14)}. 국내의 경우 ABI 진단법을 이용한 연구에서, 권 등¹⁵⁾은 45-74세 사이의 지역 주민 1,943명을 대상으로 한 연구에서 남자 2.2%, 여자 1.8%라고 보고하였고, 이 등¹⁶⁾은 고혈압 및 당뇨가 없고 정상 혈청 크레아티닌치를 가진 73명 (평균연령 49.4±10.9)을 대상으로 한 연구에서 ABI에 의한 유병률이 15.1%라고 보고하였다.

1) 만성신장병 환자

만성신장병 환자에서 말초혈관병의 유병률에 관한 연구는 많지 않다. 만성신장병 환자의 간헐적절뚝거림 유병률은 Leskinen 등¹⁷⁾이 6.8%, DE Vinuesa 등¹⁸⁾은 17%라고 보고하였다. ABI에 의한 말초혈관병 유병률은 만성신장병 환자에서 12-32%로 정상신기능 대조군보다 높은 것으로 보고되었다^{17,20)}. Leskinen 등¹⁷⁾은 만성신장병 환자에서는 15.3%이나 대조군의 경우 0%라고 하였고, Shlipak 등¹⁹⁾은 65세 이상인 5,888명의 지역주민을 대상으로 한 연구에서 신기능이 저하된 경우는 12%였고, 정상인 경우는 7%라고 하였으며, O'Hare 등²⁰⁾은 40세 이상 2,229명을 대상으로 한 연구에서 크레아티닌청소율 (mL/min/1.73m²)이 60 미만인 경우 24%이고 60 이상인 경우는 4%라고 보고하였다.

2) 말기신장병 환자

USRDS 2004 Annual Data에 의하면 말초혈관병 유병률은 혈액투석 환자 15.9%, 복막투석 환자 13.9%, 이식환자 2.4%로 나타났다²¹⁾. HEMO Study에서는 24%로 보고되었고²²⁾, 고령의 투석환자에서는 유병률이 더 높아 70세 이상 투석환자에서는 46%로 알려졌다²³⁾. 위 연구들은 의무기록이나 환자 대상의 질문에 의한 것으로 실제 유병률에 비해 낮게 추산되었을 것이다. 말기신장병 환자에서 ABI에 의한 말초혈관병 유병률은 대상 집단에 따라 4-38%로 보고되었다^{17, 24-26)}. Toe-Brachial Index를 진단기준으로 한 경우가 제일 높았다²⁴⁾. 이 등¹⁶⁾은 ABI에 의한 말초혈관병 유병률이 복막투석군 (35명, 평균연령 53.3±11.7)에서 48.6%이고, 혈액투석군 (50명, 평균연령 55.0±13.9)에서 58.0%라고 보고하였다.

2. 위험인자

일반인구에 비해 만성신장병 환자에서 말초혈관병 유병률이 높은 것은 만성신장병 환자들이 고령이고 만성신장병환자에서 이상지질혈증, 당뇨, 그리고 고혈압 등의 일반적인 위험인자들의 유병률이 높기 때문이기도 하나, 만성신장병 또한 말초혈관병의 독립적 위험인자가 된다고 알려졌다^{20, 27)}. 즉, 신기능 감소 자체가 말초혈관병의 직접적인 소인이 될 수 있는 병태생리학적 기전으로는 칼슘인 대사이상, 고호모시스테인혈증, lipoprotein(a) 대사이상, 빈혈, 산화손상, 그리고 만성염증 등이 있다.

1) 고인산혈증과 부갑상샘항진증

Boaz 등²⁸⁾은 고인산혈증과 칼슘인 고품이 말초혈관병과 연관성이 있다고 보고하였으며, O'Hare 등²⁹⁾은 혈액투석 환자에서 말초혈관병과 부갑상샘호르몬 사이에는 역상관이 있다고 보고하였다. 말초혈관석회화와 말초혈관병 사이의 연관성은 명확하지 않으나, 말초혈관병과 심한 혈관 및 연조직 석회화가 있는 환자에서 야간 혈액투석을 시행한 후에 간헐적절뚝거림과 하지 혈액순환이 호전되었다는 증례보고가 있다³⁰⁾.

2) 만성염증

만성염증은 만성신장병 환자에서 영양실조와 죽상경화증을 일으킨다는 것은 잘 알려진 사실이다. 반대로 만성신장병 자체가 염증성 시토카인을 증가시켜 만성염증을 유발할 수 있다는 보고들이 있다^{31, 32)}. 한편, C-반응 단백질 (CRP)은 만성염증반응의 정확한 지

표중의 하나이고, CRP 또한 죽상경화증을 유발한다고 알려졌다^{33, 34)}. 그러나, 말기신장병 환자에서 만성염증과 말초혈관병 사이의 연관성에 관한 연구는 현재까지 없었다. 최근에 이 등³⁵⁾은 혈액투석 환자에서 말초혈관병이 심할수록 hsCRP가 높고, 다중회귀분석 결과 hsCRP가 위험인자라고 보고하였다.

3) lipoprotein(a)

일반인구에서 lipoprotein(a) 증가는 말초혈관병의 위험인자이다. Cheng 등³⁶⁾은 투석환자에서 lipoprotein(a)와 저분자량 apolipoprotein(a) isoform들이 증가하여 말초혈관병과 관련될 수 있다고 보고하였다.

4) 고호모시스테인혈증

메티오닌 대사이상, 간질환, 신부전, 악성종양 등의 질환이 없는 40-80세 환자를 대상으로 한 연구에서 총 혈장 호모시스테인 농도는 말초혈관병의 독립적 위험인자로 알려졌다³⁷⁾. 그러나 고호모시스테인혈증이 투석환자에서도 말초혈관병의 위험인자가 되는지는 확실하지 않다. Manns 등³⁸⁾은 투석환자 중에서 혈장 호모시스테인 농도가 최고치인 군에서 최저치인 군보다 말초혈관병의 유병률이 높다고 보고하였다. 반면에, Wronc 등³⁹⁾은 투석환자에서 절단을 포함한 심장혈관 합병증 발생률이 혈장 호모시스테인 농도와 반비례하며, 염산 투여량과는 무관하다고 보고하였다.

5) soluble Fas (sFas)

세포자멸사 (apoptosis) 조절이상은 죽상경화증의 조직교체와 죽상경화관 형성을 매개하는 중요한 인자로 알려졌다, 죽상경화 병변에서 혈관 평활근세포와 침윤 백혈구의 세포자멸사가 증가한다고 보고되었다. Fas/Fas ligand system은 혈관벽 세포를 포함한 다양한 세포의 세포자멸사를 조절하는 주요 조절계이고, 사람의 죽상경화관에서 Fas/Fas ligand 발현이 증가한다고 보고되었다⁴⁰⁻⁴²⁾. Masse 등⁴³⁾은 혈액투석 환자에서 혈장 sFas 농도는 말초혈관병이 있는 환자에서 없는 환자에서보다 높고, 다중회귀분석 결과 sFas가 독립적인 위험인자라고 보고하였다.

임상증상

말초혈관병의 임상증상은 만성신장병 환자와 신장병이 없는 환자 사이에 큰 차이가 없고, 다수의 환자에서 증상이 없다.

간헐적절뚝거림은 혈류의 요구량과 공급량 사이의 분

균형에서 비롯되는 증상이다. 운동에 의하여 특정 근육에 재현성 불쾌감이 오는 것으로 휴식을 취하면 완화된다. 증상의 경중은 협착 정도, 결순환, 그리고 운동 강도에 따라 결정되고, 통증 부위는 혈관병의 위치에 따른다 (Table 1). 협착하부의 맥박감소, 협착부잡음과 상처치유 지연 소견이 관찰된다.

하지관류가 점진적으로 감소하면 허혈안정시동통이 나타날 수 있고, 특히 밤에 발가락과 앞발에 특징적으로 온다. 발목동맥압이 40 mmHg 아래이고 발가락동맥압이 30 mmHg 아래일 때 주로 나타난다. 이 때 침대 아래로 다리를 내리거나 걸으면 통증이 완화된다. 관류감소부위의 외상 또는 드물게는 미세색전형성이나 국소혈전형성이 허혈안정시동통을 유발할 수도 있다.

또한 광범위한 발 허혈이 있으므로 다양한 영양성 징후를 보일 수 있다 (Table 2). 허혈성괴양은 흔히 국소 압박부위의 경한 외상으로 유발되고 통증이 수반되며 건성이면서 점상이다. 심한 경우에는 괴저가 올 수 있다. 건성괴저는 죽상경화증 환자에 흔하고 종종 발가락이나 앞발의 색전형성에 기인되며, 근위부로 진행 없이 저절로 절단되기도 한다. 습성괴저는 당뇨

환자에서 잘 오고 응급으로 죽은조직제거술이나 절단을 해야 한다.

만성신장병 환자에서는 말초혈관병 처음 진단 당시에 더욱 심한 혈관병변을 보일 수도 있다. O'Hare 등⁴⁴⁾은 5,787명의 제대군인을 대상으로 한 연구에서 처음 진단시에, 신장기능이 정상인 경우에 비하여, 신부전이 있는 군에서 안정시동통 비율은 낮고 괴저 비율이 높다고 보고하였다 (Fig. 1).

혈액투석 환자에서 독특한 점은 말초혈관병과 혈관 접근로 사이의 상호작용이다. 기존의 하지허혈은 하지에 영구 혈관접근로를 조성하면 악화될 수 있고, 이러한 원위부 하지허혈 빈도는 16-32%라고 보고되었다^{45, 46)}. 역으로 말초혈관병 유무는 자가동정맥루 혈류 감소의 강한 예측 지표가 된다. Polkinghorne 등⁴⁷⁾은 단변량 분석에서 말초혈관병은 자가동정맥루 혈류 감소의 중요한 인자라고 보고하였다. 김 등⁴⁸⁾은 기존의 요골동맥 내막과다증식이 동정맥루 조기실패와 밀접하게 연관이 있다고 보고하였고 (Fig. 2), 이 등⁴⁹⁾도 ABI가 정상 ($0.9 \leq ABI < 1.3$)인 경우에 ABI가 0.9 미만인 경우보다 혈관접근로 개존율이 높다고 보고하였다 (Fig. 3).

그러나 간헐적절뚝거림과 유사한 증상을 유발할 수 있는 뼈관절염, 정맥울혈에 의한 정맥절뚝거림 (venous claudication), 그리고 신경뿌리통증 (nerve root pain; pseudoclaudication)과 감별진단이 필요하다 (Table 3).

Table 1. The Location of the Claudication and the Location of the Vascular Disease

Claudication	Vascular disease
Calf claudication	
upper two-thirds	Superficial femoral artery
lower third	Popliteal artery
Thigh claudication	Femoral artery
Foot claudication	Tibial and peroneal arteries
Buttock & hip claudication	Aortoiliac occlusive disease (Leriche's SD)

Table 2. Trophic Signs of Ischemia in Patients with PAD of the Extremities

Chronic arterial obstructive disease	Acute ischemia
Hair loss	Ulceration
Subcutaneous atrophy	Petechia
Thickened nails	Calf tenderness
Dependent rubor	Dependent edema

From Helperin JL: Evaluation of patients with peripheral vascular disease. *Thrombosis Res* 106: V303-V311, 2002

진 단

절뚝거림의 전형적 증상만으로 진단을 하는 경우에는 최대 90%까지 말초혈관병을 놓칠 수 있다. 후정강

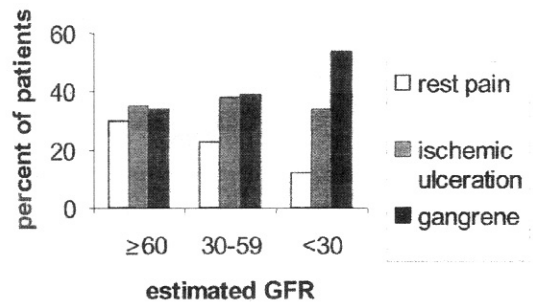


Fig. 1. Clinical presentation of critical limb ischemia by level of renal function.

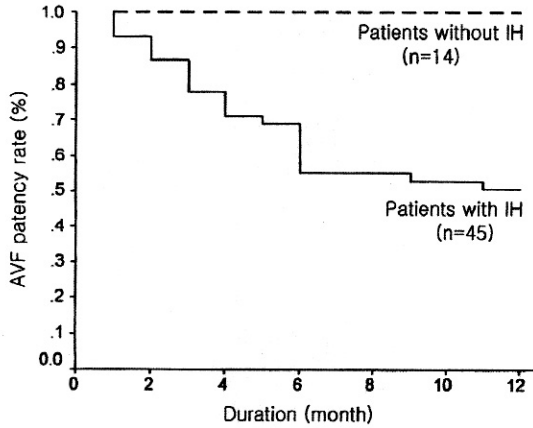


Fig. 2. AVF patency rates in patients with (n=45) and without IH (n=14). Two patients who died with patent AVFs before the study end point were included as censored data. $p=0.002$ versus patients without IH by the Kaplan-Meier method with Breslow test.

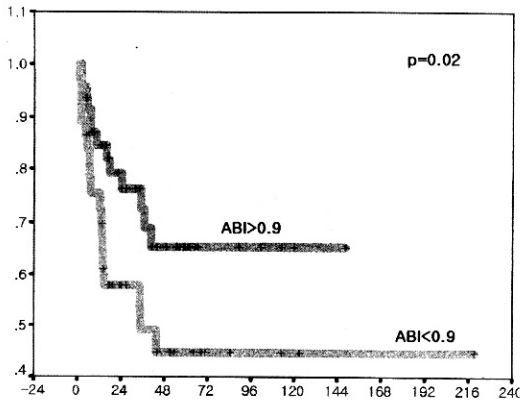


Fig. 3. Vascular access patency in hemodialysis patients.

동맥 (posterior tibial artery) 맥박 이상이 가장 선별성이 높은 신체검사 소견이지만 역시 신빙성이 떨어진다.

말초혈관병을 진단할 수 있는 비침습적 검사들에는 ABI, toe-brachial index (TBI), exercise treadmill test, segmental limb pressure, segmental volume plethysmography, 초음파 검사, 그리고 자기공명혈관조영술 (MRA)이 있다³⁰⁾.

1. 비침습적 검사

1) ABI (Ankle-Brachial Index)

임상적으로 말초혈관병이 의심되는 경우 비교적 간단하게 실시할 수 있는 저렴한 검사이다. 도플러 탐색자를 사용하여 위팔동맥, 후정강동맥, 그리고 발등동맥의 수축기압을 측정하여 계산하면 된다 (Fig. 4).

정상 ABI는 0.9-1.3이다. ABI <0.9를 진단기준으로 할 때, 혈관조영술로 확진된 말초혈관병의 진단율은 민감도 100%, 특이도 95%이고 한개 이상의 혈관이 50% 이상의 협착을 보인다. ABI 0.4-0.9인 경우는 절뚝거림의 증상을 보이며, 0.4 아래인 경우는 진행성 허혈이 동반된다.

2) TBI (Toe-Brachial Index)

동맥중막석회화 (medial arterial calcification, MAC)의 비압축성 동맥은 하지혈압이 실제보다 높게 측정된다. 즉, ABI >1.3인 경우는 비압축성 석회화 혈관을 의미한다. Leskinen 등¹⁷⁾은 동맥중막석회화 유병률이 투석 전 만성신장병 환자 23.7%, 혈액투석 환자 41.7%, 신장이식 환자 23.1%, 그리고 신기능이 정상인 경우는 3.4%라고 보고하였다. 따라서 만성신장병환자에서는 동맥중막석회화의 빈도가 높으므로 말

Table 3. Differential Diagnosis of Intermittent Claudication

Characteristic	Intermittent claudication	Venous claudication	Nerve root pain	Osteoarthritis
Quality of pain	Cramping	"Bursting"	Electric shock-like	Vary in intensity
Onset	Gradual, consistent	Gradual, can be immediate	Can be immediate, inconsistent	-
Relieved by	Standing still	Elevation of leg	Sitting down, bending forward	Weather change
Location	Muscle groups (buttock, thigh, calf)	Whole leg	Poorly localized, can be whole leg	Joints
Legs affected	Usually one	Usually one	Often both	-

Modified from Burn P, et al.: Management of peripheral arterial disease in primary care. *BMJ* 326:584-588, 2003

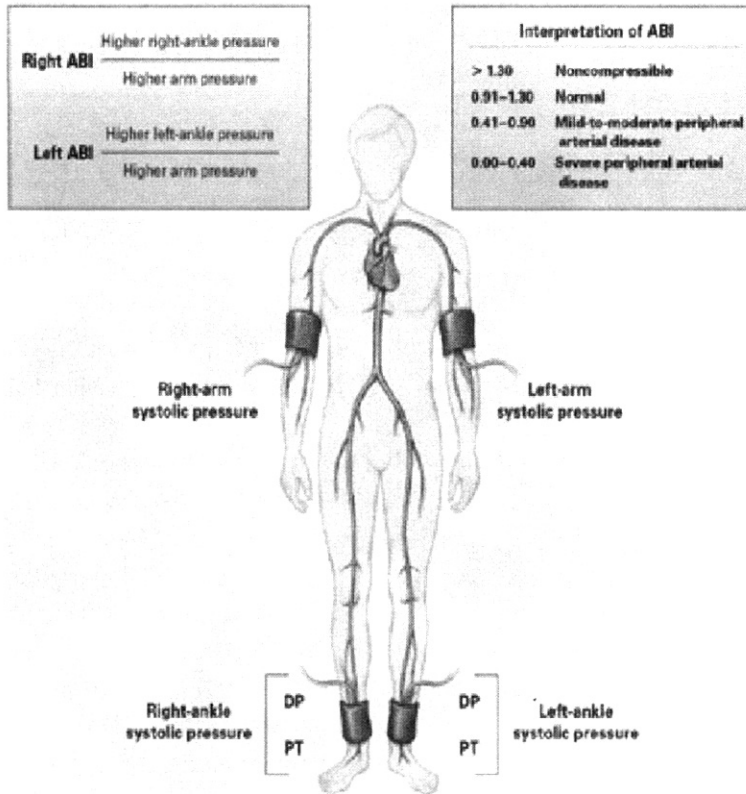


Fig. 4. Measurement and interpretation of ABI (DP: dorsalis pedis, PT: posterior tibial). From Hiatt WR: NEJM 344:1608-1621, 2001.

초혈관병의 진단에 정확도가 떨어질 수 있다.

발가락 혈압 (toe pressure)은 MAC에 의해 영향을 받지 않으므로, ABI >1.3인 경우는 TBI를 측정하는 것이 정확도를 높일 수도 있다. 정상적으로 발목과 발가락 사이에는 20-30 mmHg 압력차가 있으므로 TBI <0.6은 이상이 있는 것으로 볼 수 있다.

3) Exercise stress test: Postexercise ABI

정상적으로 운동은 해당 하지의 혈관저항을 감소시키고 혈류를 증가시킨다. 중등도 운동의 정상 반응은 발목과 위팔 혈압이 일시적으로 상승하는 것이다. 동맥협착이 70% 미만인 경우는 안정시 혈류량을 감소시키거나 수축기압력차를 유발하지 않을 수 있다. 이러한 환자에서 운동은 수축기압력차를 유발하여 ABI를 감소시킨다. 운동 중 다리통증이 있는 환자에서 안정시 ABI가 0.9 이상일 때, 운동 후 ABI가 20% 이상 감소하면 말초혈관병으로 진단할 수 있다. 표준운동검사는 트레드밀검사로 12% 경사에서 2 mph로 5

분간 실시한다.

4) 분절혈압 측정 (Segmental blood pressure recording)

ABI로 말초혈관병을 진단 후에는 분절혈압을 측정하여 말초혈관병의 위치와 범위를 알아낼 수 있다. 같은 다리의 분절간 또는 반대 다리의 동일 위치 간 압력차가 20 mmHg 이상이면 의미가 있다. 또한, 발가락 혈압이 발목 혈압의 60% 아래이면 발가락동맥폐쇄질환을 뜻한다.

5) 분절혈량 측정 (Segmental volume plethysmography)

공기띠 (pneumatic cuff)에 표준량의 공기를 주입한 후 공기띠 아래 분절의 맥박혈량을 측정하는 것으로 석회화혈관병을 진단하는데 유용하다.

6) 초음파촬영술

초음파촬영술은 해부학, 혈액동력학, 그리고 병태생리학적인 소견이 필요할 때 이용할 수 있다. Du-

plex doppler ultrasonography는 장딴지 근위부 동맥 병이 있는 환자에서 시술 전 진단적 혈관조영술을 피하기 위하여 주로 이용된다.

필요시 TBI를 측정하고, 시술 전 검사로는 MRA를 시행하는 것이 바람직하다.

2. Recommended Algorithm (Fig. 5)

1) 절뚝거림 증상이나 말초혈관병의 주요 위험인자가 있어 말초혈관병이 의심되는 경우의 최초 검사는 ABI이다. ABI가 정상이나 말초혈관병의 가능성이 높은 증상이 있는 경우에는 exercise stress test를 시행한다. ABI >1.3인 경우에는 TBI를 측정하여 석회화 혈관여부를 확인한다.

2) ABI 검사 후에는 분절혈압측정, 분절혈량측정, duplex doppler ultrasonography 등을 시행할 수 있다.

3) 최종적으로, 말초혈관병의 위치와 범위를 알아보기 위하여 MRA를 시행한다.

만성/말기신장병 환자에서도 최초 검사는 ABI이며,

치 료

말초혈관병의 약물치료가 말초혈관병의 예후 (증상 완화, 혈관재생수술 또는 절단 등의 시술)에 어떤 영향을 주는가에 대한 연구는 별로 없다. 따라서 말초혈관병 치료는 심장혈관사고를 줄이거나 심장혈관 위험인자를 완화시킨다고 알려진 요법들에 근거하여 추천된다 (Fig. 6).

1. 위험인자 완화

1) 금연

금연은 간헐절뚝거림 환자의 발목동맥압과 운동내성을 증가시킨다³¹⁾. 비록 만성/말기신장병 환자에서 흡연이나 금연이 말초혈관병 합병증에 미치는 영향에

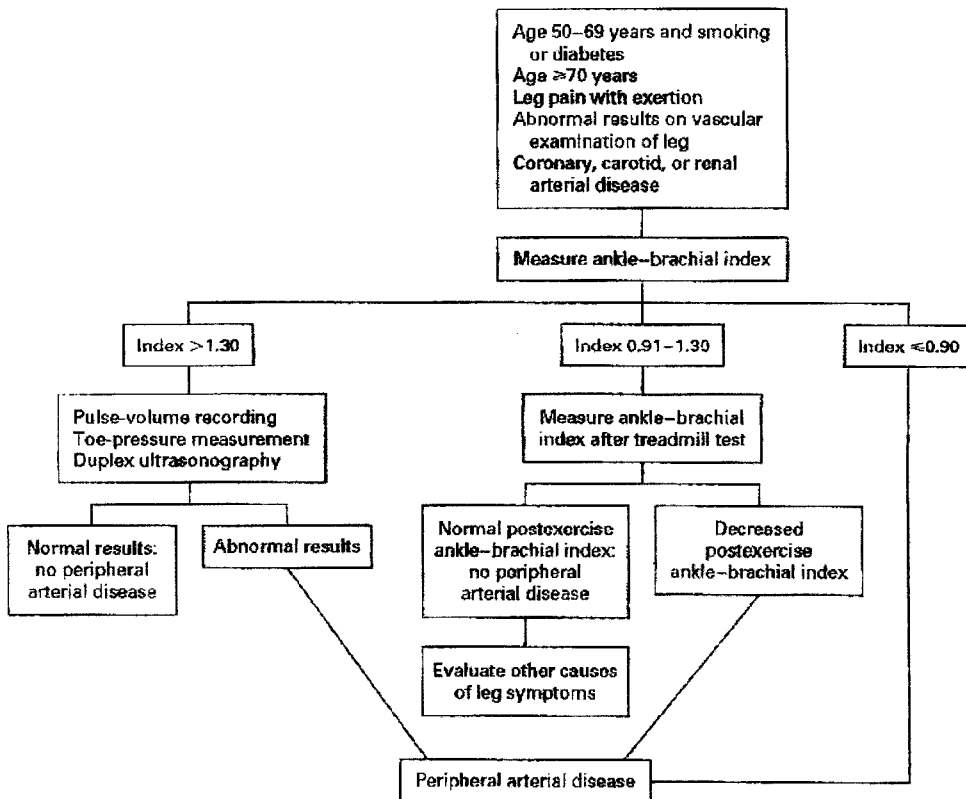


Fig. 5. Evaluation of patients in whom PVD is suspected. From Hiatt WR: NEJM 344:1608-1621, 2001.

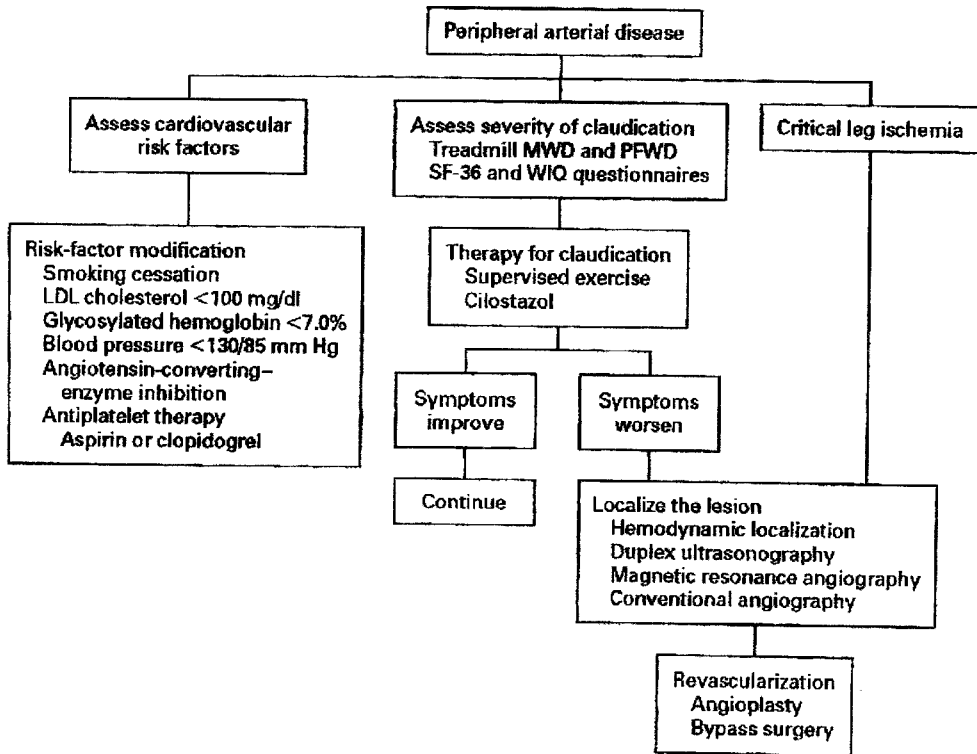


Fig. 6. Evaluation and treatment of patients with proved PVD. From Hiatt WR: NEJM 344: 1608-1621, 2001.

대하여는 연구된 바 없지만, 이들 환자에서 말초혈관 병이나 심장혈관사고의 위험성이 크므로 금연은 중요 하고 적극적으로 장려되어야 한다.

2) 항혈소판제

항혈소판제의 말초혈관병에 대한 효과는 확실하지 않으나, 혈관재생술 후의 초기 개존율에 도움이 된다는 보고들이 있다³²⁾. 역시 만성/말기신장병 환자에서 항혈소판제가 말초혈관병 합병증에 미치는 영향에 대한 정보는 거의 없지만, 이들 환자에서 말초혈관병이나 심장혈관사고의 위험성이 크므로 금기사항이 없다면 항혈소판제의 사용은 추천된다.

(1) Aspirin

Aspirin은 간혈혈떡거림을 호전시키지는 않지만, 말초혈관병 진행을 지연시키고 말초동맥 재건수술의 필요성을 줄인다고 알려졌다³³⁾. 2004년 ACCP Consensus Conference³⁴⁾에서는 말초혈관병 환자에게 aspirin (75-325 mg/day)을 평생 투여할 것을 권고하였다.

(2) Clopidogrel

Clopidogrel은 Ticlopidine과 유사한 화학구조를 갖으나 안정성이 높으며, ADP에 의한 혈소판기능을 억제한다. CAPRIE trial에서는 clopidogrel (75 mg/day)이 aspirin (325 mg/day)보다 조금 더 효과적이라고 보고하였다³⁵⁾. 그러나 ACCP guidelines에서는 clopidogrel이 비싸므로 aspirin 투여를 권장하고 clopidogrel은 aspirin 대용요법으로 권고하였다. 반면에, 만성신장병 환자에서 Aspirin과 Clopidogrel의 비용효과적 문제는 특별히 다루어지지 않았다.

(3) Cilostazol

Phosphodiesterase 억제제인 Cilostazol은 혈소판 응집을 억제하고 직접적인 혈관확장 작용이 있다. Cilostazol은 혈떡거림에 가장 효과적인 FDA 승인 약제이다. 그러나 고가이며 심부전 환자에게는 금기이다³⁶⁾. Cilostazol에 대한 만성신장병 환자를 대상으로 한 연구는 없지만, 증상 완화를 위하여 투여해볼 수는 있다. 그러나 진행된 만성신장병이나 말기신장병 환자에서는 Cilostazol 제거율이 감소하고 단백 결합률에

변화가 있으므로 안전하지 못 할 수 있다. 부작용으로는 두통, 설사, 현기증, 그리고 심계항진이 보고되었다.

(4) Ticlopidine

백혈구감소증과 혈소판감소증의 위험성이 크므로 최소 3개월 간격으로 혈액학적 감시가 필요하고, 출혈, 설사, 현훈증 등의 부작용이 있어 Clopidogrel 투여가 권장된다.

(5) Pentoxifylline

Pentoxifylline은 약한 항혈전제로 적혈구변형능을 증가시키고, 섬유소원 농도, 혈소판부착성, 그리고 진혈 점성을 감소시킨다. 그러나 치료효과가 크지 않고 증거도 미약하여, ACCP Consensus Conference⁵⁴⁾에서는 말초혈관병 환자에게 Pentoxifyllin 투여를 권장하지 않는다. 그러나 Cilostazole 투여가 곤란하거나 삶의 질이 저하될 정도의 증상 또는 짧은 거리를 걸어도 증상이 나타나는 환자에 시도해 볼 수도 있다는 의견도 있다⁵⁶⁾. 반면에 만성신장병 환자를 대상으로 한 연구는 없다.

(6) Prostaglandins (PG)

PGE1이나 PGI2 (Prostacyclin, Beraprost) 같은 약제는 항혈소판 작용과 혈관확장 작용이 있다. ACCP Consensus Conference⁵⁴⁾에서는 말초혈관병 환자에게 PG 투여를 권장하지 않는다.

3) 고지혈증치료-Statin제

신장병이 없는 환자에서 Statin제 투여는 말초혈관병 사고를 줄이고 건강 측면의 삶의 질을 향상시키는 것으로 알려졌다. 비록 만성신장병 환자에서 Statin제가 말초혈관병사고의 위험도를 줄일 수 있는지는 아직 확실하지 않지만, 만성신장병 환자에서도 Statin제 투여가 여타의 심장혈관사고를 줄인다는 다수의 대단위 연구가 있다. CARE study는 pravastatin이 정한 만성신장병환자($C_{Cr} < 75$ mL/min)에서 이차 심장혈관사고를 줄인다고 보고하였고⁵⁷⁾, MRC/BHF study는 혈청 크레아티닌 농도가 2.3 mg/dL 이하인 만성신장병환자에서 주요혈관사고 빈도가 simvastatin 투여군에서는 28.2%로 대조군의 39.2%보다 낮았다고 보고하였다⁵⁸⁾. 따라서 만성신장병 환자에서도 고지혈증은 심장혈관사고를 줄이기 위해서라도 적극적으로 치료해야한다.

4) 항고혈압제

고혈압은 말초혈관병의 주요 위험인자이다. 그러나 신장병이 있는 환자나 없는 환자에서 항고혈압제가

말초혈관병 진행에 미치는 영향에 관한 연구는 없다. 하지만 심장혈관병과 뇌혈관병의 이환율을 줄이기 위해서 뿐만 아니라 만성신장병의 진행을 지연시키기 위하여, 만성신장병 환자에서 혈압 조절은 필수이다. HOPE study에서는 혈청 크레아티닌 농도가 2.3 mg/dL 이하인 만성신장병환자에서 ramipril 투여가 심장혈관사고 위험도를 줄이는 것으로 나타났고, 이는 혈압 강하의 결과이지 안지오텐신전환효소 억제제의 특이 효과는 아니라고 하였다⁵⁹⁾.

5) 당뇨 조절

제 1형 및 2형 당뇨병환자에서 엄격한 혈당조절이 미세혈관합병증 (신장병증, 망막병증, 신경병증)을 줄이는 것으로 밝혀졌지만 말초혈관병에는 효과가 없다고 알려졌다⁶⁰⁾. 그러나 엄격한 혈당조절은 신경병증을 예방하고 발의 궤양과 감염을 방지함으로써 절단을 방지하거나 최소한 지연시킬 수 있다⁶¹⁾.

6) 안지오텐신전환효소 억제제

말초혈관병 환자에서 안지오텐신전환효소 억제제는 혈압 강하 효과와는 별도로 심장혈관사고를 줄인다고 보고되었다⁶²⁾.

2. 절뚝거림 치료

1) 운동 재활

운동재활프로그램은 절뚝거림 증상 완화에 효과적이다 (Table 4). 무증상 간헐절뚝거림이나 심각한 사지 허혈에 대한 효과는 미지수이지만, 운동은 일차적으로 시도할 치료이다. 운동의 치료 효과는 다음과 같은 기전들에 의한다⁶³⁾.

- ① 운동은 nitric oxide synthase와 prostacyclin을 증가시켜 내피 기능장애를 호전시킨다.
- ② 운동은 자유기를 감소시켜 근허혈로 유발되는 국소 염증을 줄인다.
- ③ 운동은 혈관 신생을 유도할 수도 있다.
- ④ 운동은 근육의 carnitine 대사 등을 호전시킨다.
- ⑤ 운동은 혈액 점성과 여과성을 호전시키고 적혈구 응집을 감소시킨다.

21개의 무작위 및 비무작위 연구들을 대상으로 한 메타분석에 의하면 운동 훈련은 절뚝거림 발현 거리를 179% 증가시키는 것으로 나타났고, 10개의 무작위 대조시험을 대상으로 한 메타분석에서는 운동요법이 혈관성형술과 항혈소판제와 비교하여 유의하게 보행 거리를 호전시키는 것으로 밝혀졌다^{64, 65)}.

Table 4. Key Elements of a Therapeutic Exercise Program for Claudication

Exercise guidelines	Warm-up and cool-down periods of 5-10 min each
Types of exercise	Treadmill and track walking
Intensity	The initial workload of the treadmill is set to a speed and grade that elicits claudication symptoms within 3 to 5 min Patients walk at this workload until claudication of moderate severity occurs, then rest standing or sitting for a brief period to permit symptoms to subside
Duration	The exercise-rest-exercise pattern should be repeated throughout the exercise session The initial session will usually include 35 min of intermittent walking; walking is increased by 5 min each session until 50 min intermittent walking can be accomplished
Frequency	3 to 5 times per week
Direct supervision	The supervising provider monitors the individual patient's claudication threshold and other cardiovascular limitations for adjustment of workload

그러나 만성 또는 말기신장병 환자에서 절뚝거림 치료로서 운동의 안정성이나 효과에 관한 연구는 아직 없다.

2) 약물 치료

(1) Cilostazol

Cilostazol은 절뚝거림에 가장 효과적인 약제이다. Thompson 등⁶⁶⁾은 Cilostazol 100 mg 일 2회 12-14 주 투여가 최대 보행거리는 50%, 무통증 보행거리는 67% 증가시켰다고 보고하였다. Cilostazol은 혈소판응집을 억제하고 직접적인 혈관확장 작용이 있으나, 절뚝거림에 효과적인 기전에 대하여는 아직 밝혀지지 않았다. 운동 중에는 협착 또는 폐쇄 원위부의 저항혈관은 허혈로 인하여 확장된다. 혈관확장제는 협착 또는 폐쇄 원위부의 저항혈관에는 효과가 없고, 다른 혈관의 저항을 감소시킨다. 그 결과 허혈부 근육으로의 혈류는 오히려 줄게 된다. 또한 혈관확장제는 전신혈압을 낮추어 관류압을 감소시킬 수도 있다. 즉, Cilostazol의 혈관확장 작용이 절뚝거림 호전기전은 아닐 것으로 알려졌다.

앞에서 언급한대로 Cilostazol에 대한 만성신장병 환자를 대상으로 한 연구는 없지만, 증상 완화를 위하여 투여해볼 수는 있다.

(2) Pentoxifylline

Pentoxifylline은 시도해 볼만한 약제로 보고되기도 하였으나, 상반된 보고도 있고 Cilostazol보다는 효과가 적은 것으로 보고되었으며⁶⁷⁾, 만성신장병 환자를 대상으로 한 연구는 없다. 신부전환자에서는 투여 용량을 감량하는 것이 좋다고 보고되었다. 중등도 신부전 (크레아티닌 청소율이 30-80 mL/min)인 경우는 400 mg 일 2회, 심한 신부전 (크레아티닌 청소율 <30

mL/min)인 경우에는 200-400 mg 일 1회 투여가 적당하다는 보고가 있다⁶⁸⁾.

(3) (Propionyl) L-carnitine

말초혈관병 환자에서는 하지근육의 대사 장애가 발생하여 acylcarnitine 같은 산화대사 중간산물이 축적된다. 근육 내에 acylcarnitine 축적이 가장 많은 환자에서 운동 수행이 가장 저하된다. (Propionyl) L-carnitine은 허혈 근육에서 에너지대사를 증가시켜 절뚝거림을 호전시키는 것으로 알려졌다⁶⁹⁾. Hiatt 등⁶⁹⁾은 신부전환자를 제외한 연구에서 Propionyl-L-carnitine이 보행시간, 보행거리, 보행속도 및 삶의 질을 호전시킨다고 보고하였다.

3) 침습적 치료

안정시 통증, 궤양, 또는 궤저 같은 심한 허혈에는 경피혈관성형술, 혈관재건술, 또는 절단 같은 시술이 필요하다. 일반인구에 비해서 말기신장병 환자의 경우에는 경피혈관성형술이나 혈관우회로조성술의 하지구제율이 낮고 사망률이 높은 것으로 알려졌다.

혈관성형술은 불연속 근위부 병변에 효과적이므로, 광범위 말초병변이 혼한 투석환자에게 시술할 수 없을 가능성도 있고, 말기신장병 환자에서 혈관성형술에 관한 자료도 적다. 그러나 Faglia 등⁷⁰⁾은 오금 (슬와) 하부 병변이 있는 당뇨병환자의 발 궤양을 경피혈관성형술로 효과적으로 치료하였다고 보고하였고, USRDS의 뒷방향 연구에 의하면 우회로조성술을 시행한 경우가 혈관성형술을 시행한 경우보다 절단과 사망의 위험도가 높은 것으로 나타났다⁷¹⁾. 하지만 말기신장병 환자에서 우회로조성술에 비한 혈관성형술의 위험도나 유익성은 추후 더 조사되어야 한다.

말초혈관병 환자의 14-20%에서는 고식적 방법에

의한 말단 동맥재건술이 불가능하고 결국에는 절단을 하게 된다. 최근에는 이러한 환자에게 말단 정맥 동맥화술 (Distal venous arterialization; Ascending venous arterialization)로 심각한 허혈이 있는 하지를 구제할 수 있는 것으로 보고되었다⁷²⁾.

4) 척수자극 요법

유럽에서는 지속적 심한 허혈 통증과 궤양이 있거나 내과적 또는 외과적 치료가 불가능한 환자에게 척수자극 요법을 널리 이용한다. 척수자극은 자율신경계 자극으로 미세순환을 개선시키고 허혈조직의 산소분압을 올리는 것으로 알려졌다. 그러나 현재 말기신장병환자에서 척수자극요법 적용을 지지하는 자료나 연구 결과는 없다⁷³⁾.

만성/말기신장병 환자에서 권고 사항

1. 선별진단 : ABI

2. 최종진단 : MRA

3. 대증요법 : 금기가 아니면 일반인구의 경우와 같게 적용

- ① 금연
- ② 운동
- ③ statins
- ④ 항혈소판제 : aspirin, clopidogrel
- ⑤ 혈압조절

4. 침습적 치료 : 개개 환자의 특성에 따름

만성/말기신장병 환자에서 말초혈관병의 임상적 의의

1. 혈관접근로 문제

앞에서 기술한 바와 같이 혈액투석환자에서 말초혈관병은 기존의 원위부 허혈을 악화시킬 수 있으며, 자가동맥락루 혈류 감소나 조기실패 또는 개존율을 떨어뜨릴 수 있다.

2. 심장혈관 사망률

만성/말기신장병 환자는 심장혈관병에 의한 이환과 사망이 높은 것은 잘 알려진 사실이다. 투석 환자에서

만성염증은 심장혈관사고와 연관되고, CRP는 만성염증의 유용한 지표로 투석 환자에서 높은 것으로 밝혀졌다. 죽상경화증으로 인한 혈관 염증은 CRP를 상승시키고, 반면에 CRP 자체가 죽상경화증을 유발할 수도 있는 것으로 보고되었다^{74, 75)}. 한편 광범위한 말초혈관병이 있는 경우는 응혈촉진 작용이 항진될 수 있을 것으로 보고되었다. 따라서 투석환자에서 광범위한 말초혈관병이 동반된 경우는 말초혈관병이 동반되지 않거나 심하지 않은 경우보다 심장혈관사고 위험성이 클 것으로 예상된다⁷⁶⁾.

참 고 문 헌

- 1) Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* **108**:2154-2169, 2003
- 2) US Renal Data System. USRDS 2004 Annual Data report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* **45**(Suppl 1):S1, 2005
- 3) Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW: The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* **140**:167-174, 2004
- 4) Kaysen GA, Eiserich JP: The role of oxidative stress-altered lipoprotein structure and function and microinflammation on cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol* **15**:538-548, 2004
- 5) Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK: Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* **13**:745-753, 2002
- 6) Drey N, Roderick P, Mullee M, Rogerson M: A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* **42**:677-684, 2003
- 7) Shlipak MG, Stehman-Breen C, Vittinghoff E, Lin F: Creatinine levels and cardiovascular events in women with heart disease: do small changes matter? *Am J Kidney Dis* **43**:37-44, 2004
- 8) Ix JH, Shlipak MG, Liu HH, Schiller NB: Association between renal insufficiency and inducible ischemia in patients with coronary artery dis-

- ease: The Heart and Soul Study. *J Am Soc Nephrol* **14**:3233-3238, 2003
- 9) McDaniel MD, Cronenwett JL: Basic data related to the natural history of intermittent claudication. *Ann Vasc Surg* **3**:273-277, 1989
 - 10) McDermott MM, McCarthy W: Intermittent claudication. The natural history. *Surg Clin North Am* **75**:581-591, 1995
 - 11) McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, Chan C, Celic L, Pearce WH, Schneider JR, Sharma L, Clark E, Gibson D, Martin GJ: Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA* **286**:1599-1606, 2001
 - 12) McDermott MM, Feinglass J, Slavensky R, Pearce WH: The ankle-brachial index as a predictor of survival in patients with peripheral vascular disease. *J Gen Intern Med* **9**:445-449, 1994
 - 13) Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR: Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* **286**:1317-1324, 2001
 - 14) Hooi JD, Stoffers HE, Knottnerus JA, van Ree JW: The prognosis of non-critical limb ischaemia: a systematic review of population-based evidence. *Br J Gen Pract* **49**:49-55, 1999
 - 15) Kweon SS, Shin MH, Park KS, Nam HS, Jeong SK, Ryu SY, Chung EK, Choi JS: Distribution of the Ankle-Brachial Index and associated cardiovascular risk factors in a population of middle-aged and elderly Koreans. *J Korean Med Sci* **20**:373-378, 2005
 - 16) 이영숙, 오희정, 강덕희, 윤건일, 최규복: 투석환자에서 ABI와 말초혈관질환의 위험인자. *대한신장학회지* **22**:722-730, 2003
 - 17) Leskinen Y, Salenius JP, Lehtimäki T, Huhtala H, Saha H: The prevalence of peripheral arterial disease and medial arterial calcification in patients with chronic renal failure: requirements for diagnostics. *Am J Kidney Dis* **40**:472-479, 2002
 - 18) DE Vinuesa SG, Ortega M, Martinez P, Goicoechea M, Campdera FG, Luño J: Subclinical peripheral arterial disease in patients with chronic kidney disease: Prevalence and related risk factors. *Kidney Int* **67**(Suppl 93):S44-S47, 2005
 - 19) Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, Furberg CD, Psaty BM: Cardiovascular disease risk status in elderly persons with renal insufficiency. *Kidney Int* **62**:997-1004, 2002
 - 20) O'Hare AM, Glidden DV, Fox CS, Hsu CY: High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation* **109**:320-323, 2004
 - 21) USRDS 2004 Annual Data Report: Reference Tables. 2004:335.
 - 22) Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, Teehan BP, Levey AS: Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* **58**:353-362, 2000
 - 23) Lamping DL, Constantinovici N, Roderick P, Normand C, Henderson L, Harris S, Brown E, Gruen R, Victor C: Clinical outcomes, quality of life, and costs in the North Thames Dialysis Study of elderly people on dialysis: a prospective cohort study. *Lancet* **356**:1543-1550, 2000
 - 24) Al Zahrani HA, Bar HM, Bahnassi A, Abdulaal AA: The distribution of peripheral arterial disease in a defined population of elderly high-risk Saudi patients. *Int Angiol* **16**:123-128, 1997
 - 25) Ono K, Tsuchida A, Kawai H, Matsuo H: Ankle-brachial blood pressure index predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* **14**:1591-1598, 2003
 - 26) Makisalo H, Lepantalo M, Halme L, Lund T, Peltonen S, Salmela K, Ahonen J: Peripheral arterial disease as a predictor of outcome after renal transplantation. *Transpl Int* **11**(Suppl 1):S140-143, 1998
 - 27) O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, Shlipak MG: Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: results from the heart and estrogen/progestin replacement study (HERS). *J Am Soc Nephrol* **15**:1046-1051, 2004
 - 28) Boaz M, Weinstein T, Matas Z, Green, Smetana S: Peripheral vascular disease and serum phosphorus in hemodialysis: A nested case-control study. *Clin Nephrol* **63**:98-105, 2005
 - 29) O'Hare AM, Hsu CY, Bacchetti P, Johansen KL: Peripheral vascular disease risk factors among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* **13**:497-503, 2002
 - 30) Chan CT, Mardirossian S, Faratro R, Richardson RM: Improvement in lower-extremity peripheral arterial disease by nocturnal hemodialysis. *Am J Kidney Dis* **41**:225-229, 2003
 - 31) Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler T, Himmelfarb J: In-

- creased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* **65**:1009-1016, 2004
- 32) Shoji T, Nishizawa Y : Chronic kidney disease as a metabolic syndrome with malnutrition-Need for strict control of risk factors. *Internal Medicine* **44**:179-187, 2005
- 33) Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET : Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* **103**:2531-2534, 2001
- 34) Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, Dhillon B, Mickle DA : Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proathrogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* **105**:1890-1896, 2002
- 35) 이영숙, 최규복 : 유지투석 환자에서 말초혈관질환과 hsCRP와의 상관성. *대한신장학회지* **23**:287-299, 2004
- 36) Cheng SK, Ting AC : Lipoprotein(a) level and mortality in patients with critical lower limb ischemia. *Eur J Endovasc Surg* **22**:124-129, 2001
- 37) Cheng SW, Ting AC, Wong J : Fasting total plasma homocysteine and atherosclerotic peripheral vascular disease. *Ann Vasc Surg* **11**:217-223, 1997
- 38) Manns BJ, Burgess ED, Hyndman ME, Parsons HG, Schaefer JP, Scott-Douglas NM : Hyperhomocyst(e)inemia and the prevalence of atherosclerotic vascular disease in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* **34**:669-677, 1999
- 39) Wronc EM, Hornberger JM, Zehnder JL, Mccann LM, Coplon NS, Fortmann SP : Randomized trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* **15**:420-426, 2004.
- 40) Cai W, Devaux B, Schaper W, Schaper J : The role of Fas/APO 1 and apoptosis in the development of human atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* **131**:177-186, 1997
- 41) Nagata S : FAS and FAS ligand : a death factor and its receptor. *Adv Immunol* **57**:129-144, 1994
- 42) Libby P : Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med* **247**:349-358, 2000
- 43) Masse M, Hebert MJ, Troyanov S, Vigneault N : Soluble Fas is a marker of peripheral arterial occlusive disease in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* **17**:485-491, 2002
- 44) O'Hare AM, Bertenthal D, Shlipak MG, Sen S, Chren MM : Impact of renal insufficiency on mortality in advanced lower extremity peripheral arterial disease. *J Am Soc Nephrol* **16**:514-519, 2005
- 45) Gradman WS, Cohen W, Haji-Aghaii M : Arteriovenous fistula construction in the thigh with transposed superficial femoral vein : Our initial experience. *J Vasc Surg* **33**:968-975, 2001
- 46) Taylor SM, Eaves GL, Weatherford DA, Weatherford DA, McAlhany JC Jr, Russell HE, Langan EM 3rd : Results and complications of arteriovenous access dialysis grafts in the lower extremity : A five year review. *Am Surg* **62**:188-191, 1966
- 47) Polkinghome KR, Atkins RC, Kerr PG : Determinants of native arteriovenous fistula blood flow. *Nephrology* **9**:205-211, 2004
- 48) Kim YO, Song HC, Yoon SA, Yang CW, Kim NI, Choi YJ, Lee EJ, Kim WY, Chang YS, Bang BK : Preexisting intimal hyperplasia of radial artery is associated with early failure of radiocephalic arteriovenous fistula in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **41**:422-428, 2003
- 49) Lee YS, Kwon SU, Kang DH, Yoon KI, Choi KB : Ankle-Brachial Index and vascular access patency in hemodialysis patients. (abstract) *Nephrol Dial Transplant* **20**(suppl 5):v146, 2005
- 50) Rose SC : Noninvasive vascular laboratory for evaluation of peripheral arterial occlusive disease : Part II-Clinical applications : Chronic, usually atherosclerotic, lower extremity ischemia. *JVIR* **11**:1257-1275, 2000
- 51) Quick CR, Cotton LT : The measured effect of stopping smoking on intermittent claudication. *Br J Surg* **69**(Supp 1):S24-S26, 1982
- 52) Becquemin JP : Effect of ticlopidine on the long-term patency of saphenous-vein bypass grafts in the legs. Etude de la Ticlopidine apres Pontage Femoro-Poplite and the Association Universitaire de Recherche en Chirurgie. *N Engl J Med* **337**:1726-1731, 1997.
- 53) Goldhaber SZ, Manson JE, Stampfer MJ, LaMotte F, Rosner B, Buring JE, Hennekens CH : Low-dose aspirin and subsequent peripheral arterial surgery in the Physicians'Health Study. *Lancet* **340**:143-145, 1992
- 54) Clagett GP, Sobel M, Jackson MR, Lip GYH, Tangelder M, Verhaeghe R : Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease : The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* **126**:609-626, 2004
- 55) CAPRIE Steering Committee : A randomised,

- blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* **348**:1329-1339, 1996
- 56) Curci JA, Sanchez LA : Medical treatment of peripheral arterial disease. *Curr Opin Cardiol* **18**: 425-430, 2003
- 57) Tonelli M, Moye L, Sacks FM, Kiberd B, Curhan G; Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators : Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* **138**(2):98-104, 2003
- 58) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals : a randomized placebo-controlled trial. Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet* **360**:7-22, 2002
- 59) Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S : Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril : the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* **134**:629-636, 2001
- 60) Hiatt WR : Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* **344**:1608-1621, 2001
- 61) Norman PE, Eikelboom JW, Hankey G : Peripheral arterial disease : prognostic significance and prevention of atherothrombotic complication. *MJA* **181**:150-154, 2004
- 62) The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators : Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* **342**:145-153, 2000
- 63) Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG, Hirsch AT : Exercise training for claudication. *N Engl J Med* **347**:1941-1951, 2002
- 64) Gardner AW, Poehlman ET : Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA* **278**:975-980, 1995
- 65) Leng GC, Fowler B, Ernst E : Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* CD000990, 2000
- 66) 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* **90**:1314-1319, 2002
- 67) Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson RW 2nd, Martin JD, Bortey EB, Forbes WP, Strandness DE Jr : A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* **109**:523-530, 2000
- 68) Paap CM, Simpson KS, Horton MW, Schaefer KL, Lassman HB, Sack MR : Multiple-dose pharmacokinetics of pentoxifylline and its metabolites during renal insufficiency. *Ann Pharmacother* **30**: 724-729, 1996
- 69) Hiatt WR, Regensteiner JG, Creager MA, Hirsch AT, Cooke JP, Olin JW, GorbunovGN, Isner J, Lukjanov YV, Tsitsiashvili MS, Zabelskaya TF, Amato A : Propionyl-L-carnitine improves exercise performance and functional status in patients with claudication. *Am J Med* **110**:616-622, 2001
- 70) Faglia E, Mantero M, Caminiti M, Caravaggi C, De Giglio R, Pritelli C, Clerici G, Fratino P, De Cata P, Dalla Paola L, Mariani G, Poli M, Settembrini PG, Sciangula L, Morabito A, Graziani L : Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers : clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. *J Intern Med* **252**:225-232, 2002
- 71) Jaar BG, Astor BC, Berns JS, Powe NR : Predictors of amputation and survival following lower extremity revascularization in hemodialysis patients. *Kidney Int* **65**:613-620, 2004
- 72) Ozbek C, Kestelli M, Emrehan B, Ozsoyler I, Bayatli K, Yasa H, Lafci B, Gurbuz A : A novel approach : ascending venous arterialization for atherosclerosis obliterans. *Eur J Vasc Endovasc Surg* **29**:47-51, 2005
- 73) Costantini A : Spinal cord stimulation. *Minerva Anesthesiol* **71**:471-474, 2005
- 74) Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V : C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* **350**: 1387-1397, 2004
- 75) Verma S : C-reactive protein incites atherosclerosis. *Can J Cardiol* **20**(Suppl B):29B-31B, 2004
- 76) Boger CA, Gotz A, Stubanus M, Banas B, Deiner M, Kruger B, Holmer SR, Schmitz G, Riegger GA, Kramer BK : C-reactive protein as predictor of death in end-stage diabetic nephropathy : role of peripheral arterial disease. *Kidney Int* **68**:217-227, 2005