

โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายของขา

บุรพา	กาญจนบัตร	พ.บ., ว.ว.ศัลยศาสตร์, อ.ว.ศัลยศาสตร์หลอดเลือด
ไวภูณัฐ	สถาปนาวัตร	พ.บ., ว.ว.ศัลยศาสตร์, อ.ว.ศัลยศาสตร์หลอดเลือด
ยุทธพงศ์	แสงพชัย	พ.บ., ว.ว.ศัลยศาสตร์, อ.ว.ศัลยศาสตร์หลอดเลือด
พงษ์	กาญจนสุทธิรักษ์	พ.บ., ว.ว.ศัลยศาสตร์

บทคัดย่อ

โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral arterial disease, PAD) ที่เกิดจากการตีบตันของหลอดเลือดแดงของขาจาก atherosclerosis แม้ว่าจะไม่มีข้อมูลอุบัติการณ์ที่แน่นอนในคนไทย แต่จัดเป็นโรคที่พบได้บ่อยและเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต โรค PAD สามารถแบ่งตามการดำเนินโรคออกได้เป็น 2 ลักษณะได้แก่ แบบเรื้อรัง ซึ่งทำให้เกิดอาการแผลเรื้อรัง เนื้อตาย หรืออาการปวดและแบบเฉียบพลัน ซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิตอย่างรวดเร็ว การวินิจฉัยโรค PAD สามารถทำได้ด้วยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และการตรวจ ankle/brachial index วิธีการรักษาขึ้นอยู่กับความรุนแรงและสภาพผู้ป่วย มีตั้งแต่การลดปัจจัยเสี่ยง การให้ยาต้านเกล็ดเลือด การให้ยาละลายลิ่มเลือด ไปจนถึงการผ่าตัดนำเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อส่วนปลาย (arterial bypass)

Abstract

Peripheral Arterial Disease of Lower Extremities, PAD

Burapa	Kanchanabat	MD
Waigoon	Stapanavatr	MD
Yoothapong	Sangpayup	MD
Pong	Kanchanasuttirak	MD

Peripheral arterial disease (PAD) commonly affects lower Extremities. The main cause is atherosclerosis. There is no available incidence data in Thai population. It is a major cause of lower limb amputation. PAD could be categorized as chronic arterial occlusion, presenting with chronic ulcer, gangrene or rest pain and acute arterial occlusion which leading to rapid limb loss. PAD is easily diagnosed by history taking, physical examination and measurement of ankle/brachial index (ABI). Treatment options are depends on its severity and the patient's condition. Risk factors modification, antiplatelets, anti-coagulants, thrombolytics and arterial bypass surgery may consider for appropriate patients.

Key words: peripheral arterial disease, diagnosis, management, lower extremity

บทนำ

โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายหมายถึงโรคที่เกิดการตีบตันของหลอดเลือดแดงของ แขน ขา ระบบหลอดเลือดดำใต้ หรือหลอดเลือดแดงไต แต่ที่พบบ่อยได้แก่การตีบตันของหลอดเลือดแดงของขา ซึ่งจะกล่าวถึงในบทความนี้ สาเหตุส่วนใหญ่ของการตีบตันเกิดจากโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ส่วนสาเหตุอื่นที่พบได้ ได้แก่ Burger's disease, thrombo-embolic จากหัวใจหรือหลอดเลือดเอออร์ตา, การบาดเจ็บ และความผิดปกติจากการกดทับของหลอดเลือดแดง

อุบัติการณ์

ในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาที่ให้ข้อมูลเกี่ยวกับความชุกและระดับของปัญหาโรค PAD ได้อย่างแม่นยำ มีการศึกษาในกลุ่มประชากรผิวดำ ที่สูงอายุของประเทศตะวันตกด้วยการวัด ankle/ brachial index (ABI) พบว่ามีอุบัติการณ์ของ PAD ร้อยละ 11.7-19.0^{1,2} ส่วนการศึกษาในประเทศจีน ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อโรค atherosclerosis พบอุบัติการณ์ของอาการปวดขาเป็นระยะเหตุขาดเลือด (claudication) ร้อยละ 25.4³ การศึกษาในฮ่องกง พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโรค PAD มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น และมีลักษณะทางคลินิก และปัจจัยเสี่ยงคล้ายกับรายงานในประเทศตะวันตก⁴

สำหรับในประเทศไทย มีการศึกษาที่คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ระหว่างปี พ.ศ. 2538-2542 พบว่าโรค atherosclerosis เป็นสาเหตุที่ต้องทำให้ตัดขาถึงร้อยละ 51⁵ จากการศึกษาที่วัฒนธรรมความเป็นอยู่ของคนไทยรับอิทธิพลของทางตะวันตกมากขึ้น จึงคาดหมายได้ว่าโรค PAD ในประเทศไทยน่าจะเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญและมีแนวโน้มของอุบัติการณ์มากขึ้น

ปัจจัยเสี่ยง

ปัจจัยเสี่ยงของ PAD เป็นปัจจัยชนิดเดียวกันกับโรค atherosclerosis ได้แก่ โรคเบาหวาน ความดันเลือดสูง ไขมันในเลือดสูง และการสูบบุหรี่¹⁻⁷ ผู้ป่วยโรคเบาหวานและผู้ที่มีความทนกลูโคส (glucose tolerance) ผิดปกติมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิด PAD ประมาณ 4-5 เท่า มีการศึกษาในประชากร ในเมือง Rochester, Minnesota พบว่า อุบัติการณ์สะสมของ การเกิด PAD ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ 10 ปี เท่ากับร้อยละ 15 และที่ 20 ปีเท่ากับร้อยละ 45⁸

การสูบบุหรี่ พบว่าอุบัติการณ์ของ claudication จะเพิ่มขึ้นตามปริมาณบุหรี่ที่สูบต่อวัน^{6,7} จากการศึกษาโดยการชันสูตรศพพบว่า

atheromatous plaque ในหลอดเลือดเอออร์ตา ของผู้ที่สูบบุหรี่มีมากกว่าผู้ที่ไม่สูบบุหรี่⁹ และพบว่าการหยุดบุหรี่สามารถหยุดการเพิ่มขึ้นของอาการปวดในขณะพัก (rest pain), ลดอัตราการผ่าตัด และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย PAD ที่เคยสูบบุหรี่¹⁰ สำหรับความดันเลือดสูง จากการศึกษา Framingham พบว่าความดันเลือดสูง จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด claudication ถึง 2.5 เท่าในเพศชาย และ 4 เท่าในเพศหญิง⁷

นอกจากนี้แล้วผู้ป่วยที่เป็น PAD จะมีความเสี่ยงและอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นของโรค atherosclerosis ที่หลอดเลือดในบริเวณอื่น ๆ¹¹⁻¹⁴ ทั้งนี้ประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วย ที่มี claudication จะมีโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) และ โรคหัวใจล้มเหลว และเมื่อติดตามผู้ป่วยที่เป็น PAD ไป 10 ปี ร้อยละ 60 จะเสียชีวิตจากโรคดังกล่าว¹⁵ ดังนั้นในการประเมินผู้ป่วย PAD จึงต้องตรวจหาโรค atherosclerosis ที่หลอดเลือดอื่น ๆ ร่วมด้วยเสมอและวางแผนการรักษาอย่างบูรณาการ

สรีรพยาธิวิทยา ลักษณะทางคลินิก และการดำเนินโรค

ในคนปกติขณะพัก จะมีปริมาณเลือดไหลไปเลี้ยงขาแต่ละข้างประมาณ 300-400 มล./นาที เมื่อมีการออกกำลังกายหนัก เนื้อขา เลือดจะไปเลี้ยงขาอาจเพิ่มขึ้นได้ถึง 10 เท่าด้วยกลไกการขยายตัวของหลอดเลือดแดงและการเพิ่มขึ้นของ cardiac output เมื่อมีการออกกำลังกายหนัก เนื้อขาลิ้นสุดลง อัตราการไหลของเลือดไปเลี้ยงขาจะลดลงอย่างรวดเร็ว โดยทั่วไปแล้วโรค PAD จะมีการดำเนินโรคได้ 2 ลักษณะได้แก่

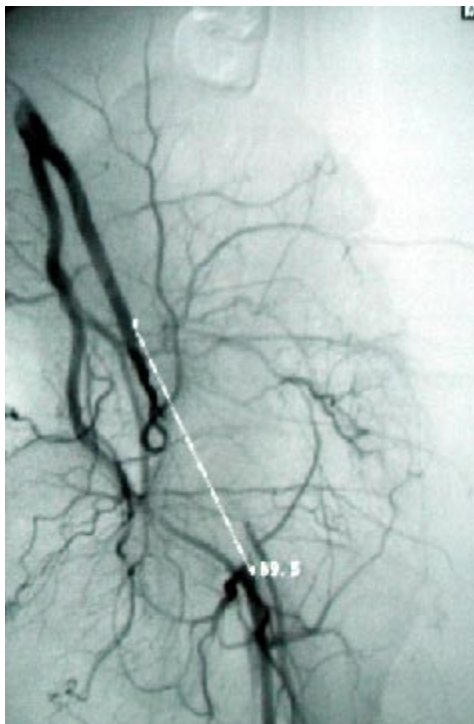
1. โรคหลอดเลือดแดงตีบตันเรื้อรัง (chronic arterial occlusion)

ในระยะแรกที่มีการตีบของหลอดเลือดแดงไม่มากนัก ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงขาในขณะพักจะเป็นปกติ แต่เมื่อมีการออกกำลังกายหนัก เนื้อขา อัตราการไหลของเลือดจะไม่สามารถเพิ่มขึ้นได้เท่าคนปกติ เนื่องจากถูกจำกัดด้วยรอยตีบของหลอดเลือด และเมื่อมีการออกกำลังกายหนัก เวลที่ใช้ในการลดลงของอัตราการไหลของเลือดสู่ระดับปกติก็จะนานขึ้นเช่นเดียวกัน เมื่อการเพิ่มของอัตราไหลของเลือดไม่เพียงพอต่อการใช้ออกซิเจนของกล้ามเนื้อขณะออกกำลังกาย จะทำให้เกิดอาการปวดบริเวณกล้ามเนื้อนั้น ๆ เรียกว่า claudication ซึ่งมีลักษณะ ปวดเมื่อยเหมือนอาการปวดขาหลังออกกำลังกายหนัก เมื่อพักหรือหยุดการออกกำลังกายปวดก็จะหายไป ตำแหน่งของการปวดนี้จะขึ้นอยู่กับตำแหน่งการตีบของหลอดเลือดแดง โดยการตีบบริเวณหลอดเลือดแดง aorto-iliac จะทำให้เกิดการขาดเลือดของ

กล้ามเนื้อกลุ่ม gluteus ทำให้เกิดอาการปวดที่ต้นขาและสะโพก ส่วนการอุดตันที่บริเวณหลอดเลือดแดง superficial femoral หรือหลอดเลือดแดง popliteal จะทำให้เกิดการขาดเลือดของกล้ามเนื้อกลุ่ม gastrocnemius ที่บริเวณน่องขา แต่การตีบตันของหลอดเลือดแดงบริเวณที่ต่ำกว่าเข่าลงมาซึ่งมักเป็นตำแหน่งรอยโรคหลอดเลือด atherosclerosis ในผู้ป่วยเบาหวาน มักไม่มี claudication เนื่องจากกล้ามเนื้อที่เท้าเป็นกล้ามเนื้อขนาดเล็กและผู้ป่วยมักมีอาการชาบริเวณเท้าจาก peripheral neuropathy รวมด้วย

ในประเทศทางตะวันตก claudication เป็นอาการที่พบบ่อยที่สุดของผู้ป่วยที่เป็น PAD โดยใน Framingham study พบอุบัติการณ์ของ claudication ในกลุ่มตัวอย่างเท่ากันร้อยละ 1.9 ในเพศชาย และร้อยละ 0.8 ในผู้หญิง¹⁶ และจากการศึกษาด้วยการวัด ABI พบว่าผู้ป่วยที่มี claudication อาจเป็นเพียงร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่มี PAD ที่ขาทั้งหมด อย่างไรก็ดี เมื่อทำการติดตามผู้ป่วยในกลุ่มที่มี claudication ไปในระยะยาวเป็นเวลา 10 ปี กลับพบว่ามีเพียงส่วนน้อยเพียงร้อยละ 1.6 – 12.2 เท่านั้นที่มีการลุกลามของอาการขาดเลือดจนต้องตัดขา^{17,18}

เมื่อขาเกิดการขาดเลือดเรื้อรังจะเกิดการปรับตัวโดยการขยายตัวของหลอดเลือดแดงและสร้าง collateral circulation ขึ้น (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 Collateral circulation
ในผู้ป่วยที่มีการอุดตันของหลอดเลือดแดง external iliac

แต่การปรับตัวนี้จะไม่สามารถชดเชยให้ปริมาณเลือดเพียงพอได้ ทำให้กล้ามเนื้อมีการฝ่อลีบ ผิวหนังบาง ขนร่วง และเล็บหนา (รูปที่ 2) เมื่อการตีบตันมากขึ้นก็จะเป็นผลทำให้ปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไม่พอเพียงต่อความต้องการของขาแม้แต่ในเวลาที่ไม่ผู้ป่วยพัก ทำให้มีอาการปวดขาจากขาดเลือดตลอดเวลา เรียกว่า อาการปวดในขณะพัก (rest pain) ซึ่งมีลักษณะแบบปวดร้าวที่บริเวณเท้า ซึ่งเป็นส่วนปลายที่ได้รับเลือดน้อยที่สุด อาการปวดจะเป็นมากในตอนนอนหรือยกขาสูง แต่จะทุเลาลงในท่านอนหรือห้อยขาลงเพราะแรงโน้มถ่วงของโลกดึงเลือดไปเลี้ยงส่วนปลายขา เมื่อการตีบเป็นรุนแรงมากขึ้นอีกจะทำให้เกิดเนื้อตายเน่า (gangrene) ขึ้นซึ่งมักเริ่มเป็นที่บริเวณปลายนิ้วและลามขึ้นตามความรุนแรงของโรคได้ (รูปที่ 3)



รูปที่ 2 ภาวะกล้ามเนื้อลีบ ผิวหนังบาง
และขนน้อยในโรคหลอดเลือดแดงตีบตันเรื้อรัง



รูปที่ 3 ลักษณะเนื้อตายเน่า (gangrene)
ที่ปลายนิ้วเท้าจากการขาดเลือด

ผู้ป่วยที่ขาดเลือดเรื้อรังอาจได้รับบาดเจ็บที่เท้าและเกิดบาดแผลขึ้น ซึ่งในกระบวนการหายของบาดแผล เนื้อเยื่อจะมีเมแทบอลิซึม (metabolism) มากขึ้น และใช้ออกซิเจนสูงขึ้น ซึ่งจะไม่สามารถชดเชยได้เนื่องจากการขาดเลือดจากรอยตีบ ทำให้แผลหายยาก หรือไม่หายเลย หรือกลับลุกลามอย่างรวดเร็ว แผลที่เกิดจากการขาดเลือดจะมีลักษณะซีด ไม่มีเลือดออกเมื่อทำการตัดเนื้อเยื่อที่ตาย ไม่มีเนื้อเยื่อแกรนูเลชัน (granulation tissue) และเมื่อมีการติดเชื้อก็อาจจะไม่มีลักษณะ บวม แดง ร้อนจากกระบวนการอักเสบ ภาวะที่เกิดการขาดเลือดเรื้อรังอย่างรุนแรงจนทำให้เกิด rest pain, non healed ulcer และ gangrene นี้เรียกว่า critical limb ischemia เนื่องจากการดำเนินโรคจะรุนแรงและนำไปสู่การเสียชีวิตในที่สุด ซึ่งเป็นข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดหรือหัตถการการรักษาอื่นเพื่อนำเลือดกลับไปเลี้ยงขาของผู้ป่วย เช่นเดียวกับ claudication ที่รุนแรงจนส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิต

2. โรคหลอดเลือดแดงตีบตันเฉียบพลัน (acute arterial occlusion)

นอกจากการดำเนินโรคแบบเรื้อรังที่กล่าวข้างต้นแล้ว atherosclerosis plaque ภายในหลอดเลือดแดง อาจเกิดรอยแยกแตกเป็นแผล ทำให้เลือดสัมผัสกับเส้นใยคอลลาเจน (collagen fiber) ใน atherosclerosis plaque และกระตุ้นกลไกการแข็งตัว เกิดเป็นลิ่มเลือดอุดตัน (thrombosis) ทำให้ขาดเลือดแบบเฉียบพลันได้ เมื่อมีการขาดเลือดอย่างเฉียบพลันเส้นประสาทซึ่งเป็นเนื้อเยื่อที่มีเมแทบอลิซึมสูงที่สุด จึงไวต่อการขาดเลือดมากที่สุด และเกิดอาการปวดจากการที่เส้นประสาทขาดเลือด ซึ่งจะมีลักษณะการปวดที่เป็นตลอดเวลา และปวดแบบปวดร้าว ความรู้สึกสัมผัสในบริเวณที่เส้นประสาทนั้นเลี้ยงเปลี่ยนไป (paresthesia) หากการขาดเลือดของเส้นประสาทเป็นมากขึ้นอีกจนเส้นประสาทเสียหาย อาการปวดก็จะเปลี่ยนเป็นอาการชา (anesthesia) และเกิดอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อจากการขาดเลือดของเส้นประสาท motor สำหรับ peroneal nerve เป็นเส้นประสาทซึ่งมักได้ผลกระทบในระยะแรกซึ่งสามารถตรวจพบว่ามี paresthesia หรืออาการชาที่งอเท้าระหว่างนิ้วหัวแม่เท้ากับนิ้วชี้ และมีการอ่อนแรงของการทำ dorsiflexion ของนิ้วหัวแม่เท้า

ในส่วนของกล้ามเนื้อเป็นเนื้อเยื่อที่ทนต่อการขาดเลือดได้มากกว่าเส้นประสาท แต่เมื่อการขาดเลือดเป็นมาก จนกล้ามเนื้อเกิดการตายจะทำให้ขยับไม่ได้ ซึ่งอาจแยกจากอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อจากการขาดเลือดของเส้นประสาท motor ได้โดยการตรวจว่ามีเกร็งตัวของกล้ามเนื้อ (rigor) รวมด้วยหรือไม่ ส่วนผิวหนังจะเป็นส่วนที่มีความทนต่อการขาดเลือดมากที่สุด ดังนั้นหากตรวจพบรอยโรคที่บ่งบอกว่ามีการขาดเลือดที่ผิวหนัง ได้แก่

การมีจุดเลือดออก การเป็นเม็ดพอง (bleb) หรือการตายที่ผิวหนัง (skin necrosis) มักจะแสดงว่ามีการขาดเลือดอย่างรุนแรง (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 ลักษณะการตายที่ผิวหนัง (skin necrosis) และการเป็นเม็ดพอง (bleb) จากการขาดเลือดใน non-viable limb

อาการและอาการแสดงของโรคหลอดเลือดแดงตีบตันเฉียบพลัน มักจะประมวลเป็น “6 P” เพื่อความสะดวกจดจำ ได้แก่

- Pain: อาการปวด
- Pallor: ผิวหนังซีด และมี delayed capillary re-fill time
- Pulseless: คลำชีพจรไม่ได้ หรืออ่อนลง
- Paresthesia: ความรู้สึกสัมผัสในบริเวณที่เส้นประสาทนั้นเลี้ยงเปลี่ยนไป มีอาการจูบเจ็บ หรือมีอาการชา
- Paralysis: กล้ามเนื้ออ่อนแรง เป็นอัมพาต
- Poikilothermia หรือ polar: อุณหภูมิที่เท้าลดลง ทำให้ตรวจพบว่ามีความเย็นกว่าปกติ

นอกจากการเกิดรอยแยกแตกเป็นแผลของ atherosclerosis plaque ในผู้ป่วยที่มีรอยตีบของหลอดเลือดแดงแล้ว โรคหลอดเลือดแดงตีบตันเฉียบพลัน อาจเกิดจากสาเหตุอื่น ได้แก่ ภาวะ thrombo-embolism จากหัวใจ หรือ หลอดเลือดเออร์ตา ได้ (รูปที่ 5) ซึ่งจะวินิจฉัยแยกจากโรคหลอดเลือดแดงตีบตันเฉียบพลันจาก PAD โดยอาศัยการตรวจว่ามีรอยโรคที่เป็นผลจากการขาดเลือดเรื้อรังร่วมด้วยหรือไม่ ในกรณีที่มีหลอดเลือดแดงที่ขาตีบตันเฉียบพลัน ของผู้ป่วย PAD อาจแบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม ตามความรุนแรงของการขาดเลือดเพื่อวางแผนรักษา ดังนี้

1. Viable limb หมายถึงการอุดตันของหลอดเลือดแดงที่มี collateral circulation พอเพียงพอต่อการคงอยู่ของเนื้อเยื่อ

มักเป็นการอุดตันในผู้ป่วยที่มี collateral circulation จากโรคหลอดเลือดแดงตีบตันเรื้อรังมาก่อน ผู้ป่วยลักษณะนี้จะสามารถใช้เวลาในการตรวจวินิจฉัยตำแหน่งรอยโรค PAD เพื่อการวางแผนการรักษาและหากมีข้อบ่งชี้สามารถเตรียมผู้ป่วยเพื่อการผ่าตัดแบบไม่รีบด่วนได้

2. Threatening limb หรือ salvageable limb หมายถึงการอุดตันที่ทำให้เกิดการขาดเลือดจนเนื้อเยื่อ เกิดภาวะ ischemia หากปล่อยทิ้งไว้เนื้อเยื่ออาจจะตายได้ แต่หากแก้ไขการอุดตันนำเลือดกลับไปเลี้ยงเนื้อเยื่อที่ขาดเลือด ก็อาจกลับไปเป็นปกติได้ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องได้รับยาต้านการจับเป็นลิ่มของเลือด (systemic anticoagulation) ในทันที เพื่อหยุดยั้งกระบวนการ thrombosis ซึ่งเกิดต่อเนื่องจากจุดอุดตัน เพื่อรักษา collateral circulation ไว้ให้มากที่สุด จากนั้นทำการตรวจวินิจฉัยเพื่อหาสาเหตุและตำแหน่งของการอุดตัน พร้อมทั้งให้การรักษาย่างเร่งด่วน

3. Non-viable limb หมายถึงการขาดเลือดอย่างรุนแรงและนานจนมีการตายของเนื้อเยื่อเกิดขึ้น ในกรณีนี้การพยายามที่จะนำเลือดกลับไปเลี้ยงเนื้อเยื่อ จะไม่มีประโยชน์และเป็นอันตรายเนื่องจากของเสียที่เกิดจากการตายของเนื้อเยื่อจะถูกเลือดพากลับเข้าสู่ร่างกาย เกิดภาวะที่เรียกว่า reperfusion injury ได้



รูปที่ 5 ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงตีบตันเฉียบพลันจาก embolus ที่หลอดเลือดแดง popliteal มี collateral circulation เกิดขึ้นน้อยมาก

การวินิจฉัย

การตรวจ ankle/brachial pressure index (ABI) เป็นการตรวจที่ทำได้โดยอาศัยอุปกรณ์พื้นฐานได้แก่ เครื่องดอปเพลอร์ (doppler) ฟังเสียงที่หลอดเลือด และเครื่องวัดความดันเลือด โดยการวัดความดันเลือดที่ขาเทียบกับแขน ในคนปกติจะมีค่าเท่ากันหรือมีความดันเลือดที่ขาสองข้างที่แขนเล็กน้อย เพราะฉะนั้นค่า ABI จะมีค่าระหว่าง 1-1.3 ในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดที่ขาตีบตันจะส่งผลให้ความดันเลือดที่ขาดต่ำลงกว่าแขน ค่า ABI จะน้อยกว่า 0.9 สัดส่วนของความดันเลือด systolic ของขาเทียบกับแขนนี้สามารถใช้วินิจฉัย และบอกความรุนแรงของโรค PAD ได้ ในผู้ป่วยโรคเบาหวานบางรายซึ่งมักมีภาวะ atherosclerosis ของหลอดเลือดแดง tibial และ peroneal มากทำให้หลอดเลือดแข็ง จนไม่สามารถวัดความดันเลือดได้ เนื่องจาก เครื่องวัดความดันเลือดไม่สามารถบีบหลอดเลือดที่ข้อเท้าได้ ส่งผลทำให้วัดค่าความดันเลือดได้สูงกว่าความเป็นจริง ในกรณีนี้อาจต้องวัดความดันเลือดที่นิ้วโป้งเท้าแทน (toe/brachial pressure index) ซึ่งต้องอาศัยปลอกวัดความดัน (cuff) แบบพิเศษ สำหรับเทคนิคการตรวจ ABI มีขั้นตอนดังนี้

1. พัน pneumatic cuff รอบข้อเท้า
2. วางหัวตรวจของเครื่อง doppler ที่ตำแหน่งของหลอดเลือดแดง dorsalis pedis หรือ posterior tibial ซึ่งจะฟังได้ยินเสียงสัญญาณการไหลของเลือดในหลอดเลือดแดงตามจังหวะชีพจร
3. inflate pneumatic cuff จนความดันสูงกว่าจุดที่ไม่ได้ยินเสียงสัญญาณการไหลของเลือดในหลอดเลือดแดง
4. ปล่อยลมออกจาก pneumatic cuff จนได้ยินเสียงสัญญาณการไหลของเลือดในหลอดเลือดแดงครั้งแรก และอ่านค่าความดัน ซึ่งจะเป็นความดัน systolic ของข้อเท้า
5. ทำการวัดความดันเลือดที่ต้นแขน ทั้ง 2 ข้างโดยพัน pneumatic cuff ที่ต้นแขน และ วางหัวตรวจของเครื่อง doppler ที่ข้อพับด้านในที่ตำแหน่งของหลอดเลือดแดง brachial จากนั้นนำค่าความดันเลือด systolic ที่ข้อเท้าของขาแต่ละข้างหารด้วยค่าความดันเลือด systolic ค่าที่สูงกว่าระหว่างแขน 2 ข้าง จะได้ค่า ABI ของขาข้างนั้น

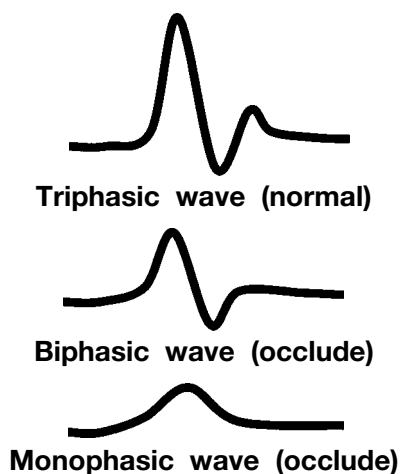
สำหรับการแปลผลค่า ABI โดยทั่วไปจะแบ่งออกเป็น 4 ระดับได้แก่

- ABI > 0.9 มีการไหลเวียนเลือดที่ขาอยู่ในเกณฑ์ปกติ
- ABI 0.5-0.7 มีการไหลเวียนเลือดลดลง ผู้ป่วยจะมีอาการ claudication

- ABI 0.3–0.5 มีการไหลเวียนเลือดลดลงมากขึ้น ผู้ป่วยจะมีอาการ rest pain
- ABI < 0.3 มีการไหลเวียนเลือดลดลงอย่างรุนแรง มักมีเนื้อเยื่อเน่าตายเกิดขึ้น

นอกจากการตรวจวัด ABI แล้ว จะต้องทำการตรวจร่างกายเพิ่มเติม ได้แก่ การคลำชีพจร พร้อมทั้งฟังเสียง bruit ที่หลอดเลือดแดง carotid, การตรวจบริเวณท้องว่ามี หลอดเลือดเออร์ตาในช่องท้องโป่งพอง, การฟังเสียง bruit ที่ท้อง หลัง และต้นขา ในตำแหน่งของหลอดเลือดเออร์ตา หลอดเลือดไต และหลอดเลือด femoral, การตรวจเท้า โดยสังเกตลักษณะ สี อุณหภูมิ ผิวหนัง รอยแผล รวมไปถึงการตรวจหาลักษณะของการขาดเลือดเรื้อรังของขา ได้แก่ ผิวหนังบาง ขนร่วงเล็บหนา และกล้ามเนื้อลีบ

การตรวจโดยใช้เครื่อง doppler ฟังเสียงหลอดเลือดสามารถแสดงการไหลของเลือด ในรูปของเสียง ซึ่งเสียงหลอดเลือดแดงปกติจะฟังได้เป็นเสียงพุ่งตามจังหวะการเต้นของหัวใจ ส่วนหลอดเลือดดำจะฟังได้เป็นเสียงคล้ายลมพัดดังตลอดไม่ขาดช่วงแต่ละหน้าเบตามจังหวะการหายใจ เมื่อมีการตีบของหลอดเลือดแดง เสียงพุ่งตามจังหวะการเต้นของหัวใจจะแผ่วเบาลงหรือไม่ได้ยินเลย แต่หากยังได้ยินเสียงหลอดเลือดดำอยู่จะแสดงว่ายังมีเลือดจาก collateral circulation ไปเลี้ยงอยู่บ้าง แต่หากไม่ได้ยินทั้งเสียงของหลอดเลือดดำและแดงเลย จะบ่งถึงการขาดเลือดอย่างรุนแรง นอกจากการฟังเสียงการไหลของเลือดแล้ว ยังมีการวัดรูปแบบของคลื่น (doppler wave form) ซึ่งเป็นอุปกรณ์แสดงการไหลของเลือด ในรูปของ wave form ในหลอดเลือดแดงปกติจะมีลักษณะเป็น triphasic wave เมื่อมีการอุดตันเหนือตำแหน่งที่ตรวจ ลักษณะของ wave form จะเปลี่ยนเป็น biphasic และ monophasic และมีแอมพลิจูดต่ำลงตามความรุนแรงของการตีบตัน (รูปที่ 6)



รูปที่ 6 ลักษณะ doppler wave form ในคนปกติและผู้ที่มีหลอดเลือดแดงตีบตัน

การวัด segmental blood pressure เป็นการวัดความดันเลือดในส่วนต่างๆ ของขา ซึ่งในคนปกติจะไม่มี ความแตกต่างของความดันเลือดระหว่างส่วนต้นและส่วนปลาย แต่เมื่อมีการตีบตัน จะทำให้ความดันเลือดในส่วนปลายต่ำกว่าตำแหน่งที่ตีบตันลดต่ำลง

การตรวจ duplex ultrasonography เป็นการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงของหลอดเลือด เป็นการตรวจที่ non-invasive แต่ต้องอาศัยความชำนาญของแพทย์ผู้ทำการตรวจ นอกจากนี้การตรวจหลอดเลือดตลอดแนวจากในช่องท้องจนถึงปลายขาทั้ง 2 ข้าง จะต้องใช้เวลาานาน และอาจไม่สามารถเห็นภาพหลอดเลือดได้อย่างชัดเจนในทุกส่วนโดยเฉพาะในช่องท้องหรือในคนอ้วน ไม่สามารถแสดงผลตรวจที่เป็นรูปต่อของกายวิภาคระบบหลอดเลือดแดงทั้งหมดได้ ทำให้ไม่เหมาะสมต่อการวางแผนการผ่าตัดของศัลยแพทย์หลอดเลือด

การตรวจ CT angiogram และ MRA เป็นการตรวจที่ไม่ต้องฉีดสารทึบรังสี (contrast media) เข้าหลอดเลือดแดง แต่การตรวจ MRA มีข้อเสียอยู่ที่ resolution ของภาพอาจด้อยกว่า angiogram แต่ปัจจุบันมีความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีที่มีการปรับปรุงอย่างรวดเร็ว และอาจแทนที่การตรวจที่ angiogram ในอนาคต

การตรวจ subtraction angiography เป็นการตรวจทางรังสีที่ใช้เทคนิคการลบภาพของเนื้อเยื่อออกจากภาพที่ฉีดสารทึบรังสี ทำให้เห็นสารทึบรังสี ในหลอดเลือดได้ชัดเจนยิ่งขึ้น เป็นการตรวจมาตรฐานที่ให้ข้อมูลเพื่อการวินิจฉัยและการวางแผนการรักษาโดยเฉพาะการวางแผนผ่าตัดอย่างครบถ้วน แต่มีข้อจำกัดในผู้ป่วยซึ่งมีการทำงานของไตบกพร่อง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีค่า serum creatinine มากกว่า 2 มก./ดล. ขึ้นไป เพราะฉะนั้นจึงควรตรวจหาค่า serum creatinine ก่อนส่งตรวจด้วยวิธีนี้ทุกราย นอกจากนี้ยังอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการแทงเข็มเข้าหลอดเลือดแดงได้ เช่น การเกิด hematoma, pseudoaneurysm หรือ traumatic AV fistula การฉีดสารทึบรังสีในผู้ป่วย PAD ที่ขาควรตรวจให้เห็นตั้งแต่บริเวณหลอดเลือดเออร์ตาส่วนช่องท้อง จนถึงปลายเท้าทั้ง 2 ข้าง และควรตรวจใน 2 ระนาบที่ตั้งฉากกันเพื่อให้เห็นแนวโรคที่มีรอยตีบแคบด้านใดด้านหนึ่ง

การรักษาแบบไม่ผ่าตัด

การรักษาในผู้ป่วย PAD ทุกรายไม่ว่าจะมีอาการหรือไม่ ต้องได้รับคำแนะนำด้านสุขภาพและการรักษาเพื่อลดความเสี่ยงของโรค atherosclerosis ได้แก่ การควบคุมระดับน้ำตาล การรักษาความดันเลือดสูง การลดน้ำหนัก การลดอาหารไขมัน การรักษาภาวะ dyslipidemia การหยุดสูบบุหรี่ ทั้งนี้พบว่าการไม่หยุดสูบบุหรี่เป็นปัจจัยที่มีผลมากที่สุดต่อการพยากรณ์โรคที่เลว ส่วนการรักษาที่จำเพาะจะแบ่งออกเป็นการรักษาแบบไม่ผ่าตัด และการ

รักษาด้วยการทำหัตถการหรือการผ่าตัด สำหรับการรักษาแบบไม่ผ่าตัดจะประกอบด้วยการรักษาด้วยยา และการรักษาแบบไม่ใช้ยา ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับยาต้านเกล็ดเลือด เพื่อลดความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด ทั้งนี้ยาที่มีราคาถูกและใช้กันอย่างแพร่หลายได้แก่ ยา aspirin ในการศึกษา antithrombotic trialist collaboration (ATC) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ aspirin ขนาด 75–150 มก./วัน จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดลดลงเป็นร้อยละ 32 ของผู้ที่ไม่ได้รับยา aspirin ผู้ป่วยที่ได้รับ aspirin ขนาด 160–325 มก./วัน ความเสี่ยงจะลดลงเป็นร้อยละ 26 และลดลงเป็นร้อยละ 19 สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ aspirin ขนาด 500–1500 มก./วัน¹⁹ ส่วนการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ มีดังนี้

ผู้ป่วย PAD ที่มี claudication จะได้รับประโยชน์การออกกำลังกายกำลังกล้ามเนื้อ มีการศึกษาพบว่า โปรแกรมการออกกำลังกายจนถึงจุดที่เกิดอาการปวด claudication เป็นเวลาอย่างน้อย 30 นาที และทำต่อเนื่องเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน สามารถเพิ่มระยะทางและระยะเวลาที่เดินได้ ช่วยลดความรุนแรงของ claudication และเพิ่มความสามารถในการเดินเร็ว²² โดยพบว่าสามารถเพิ่มระยะการเดินได้ร้อยละ 80^{21–23} ทั้งนี้การจัดโปรแกรมการออกกำลังกายแก่ผู้ป่วยแต่ละรายต้องคำนึงถึงความสามารถ และโรคที่พบรวมโดยเฉพาะโรคหลอดเลือดหัวใจ

การให้ยา cilostazol มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มี claudication ที่รุนแรงจนกระทบต่อการดำเนินชีวิต โดยพบว่าสามารถเพิ่มระยะการเดินได้ร้อยละ 40–60 หลังการให้ยาเป็นระยะเวลา 12–24 สัปดาห์²⁴ การให้ยาในขนาด 100 มก. วันละ 2 ครั้ง มีประสิทธิภาพมากกว่าการให้ยาในขนาด 50 มก. วันละ 2 ครั้ง อย่างไรก็ตามมีข้อห้ามในการให้ยาในผู้ป่วยที่มีอาการหัวใจล้มเหลว^{24–26} ส่วนยา pentoxifylline มีข้อบ่งชี้เช่นเดียวกันกับ cilostazol

การให้ยา thrombolysis เช่น urokinase หรือ plasminogen activator ผ่านทางสายสวนหลอดเลือดเข้าไปยังตำแหน่งที่มีลิ่มเลือด (thrombus) อุดตัน และให้ยาผ่านทางสายสวนแทรกเข้าไปในตัวลิ่มเลือดจนเกิดการสลายของลิ่มเลือด ทำให้มีเลือดกลับไหลเวียน ซึ่งใช้ระยะเวลาประมาณ 12–36 ชั่วโมง เมื่อผู้ป่วยพ้นจากภาวะหลอดเลือดอุดตันฉุกเฉินแล้วจึงทำการแก้ไขรอยตีบโดยการขยายด้วยบอลลูน (balloon angioplasty) หรือการผ่าตัดที่เหมาะสมต่อไป การให้ยา thrombolysis ทางสายสวนหลอดเลือด มีข้อบ่งชี้เฉพาะในกรณีที่มีภาวะ thrombosis เกิดขึ้นภายในเวลาไม่เกินกว่า 14 วัน ข้อได้เปรียบที่สำคัญของการให้ยา thrombolysis ทางสายสวนคือสามารถหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดฉุกเฉินโดย

เฉพาะโรคหลอดเลือดหัวใจ แต่มีภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือการตกเลือด และไม่เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดแดงตีบตันเฉียบพลัน กลุ่มที่เป็น immediate limb threatening ซึ่งไม่สามารถทนต่อการขาดเลือดในช่วงที่รอให้ยา thrombolysis ออกฤทธิ์ได้ นอกจากนี้การให้ยา thrombolysis ยังมีข้อห้ามในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการตกเลือด เช่น ผู้ป่วยที่มีการตกเลือดในทางเดินอาหารส่วนต้น หรือมีประวัติเลือดออกในสมอง หรือเข้ารับการผ่าตัดสมองในช่วงระยะเวลาไม่เกิน 3 เดือน

การรักษาแบบผ่าตัดหรือการทำหัตถการ เพื่อแก้ไขรอยอุดตันหลอดเลือด

การรักษาด้วยวิธีนี้ มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วย critical limb ischemia และผู้ป่วย claudication ที่รุนแรงและส่งผลต่อการดำรงชีวิต ทั้งนี้ผู้ป่วย PAD จัดเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการผ่าตัดสูงทุกราย ดังนั้นก่อนการทำผ่าตัดหรือการทำหัตถการใด ๆ ต้องทำการประเมินผู้ป่วยทางด้านโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างละเอียด สำหรับการรักษาแบบผ่าตัดหรือการทำหัตถการประกอบด้วยวิธีต่าง ๆ ดังนี้

การผ่าตัด thromboembolectomy เป็นการผ่าตัดเพื่อดึงเอาสิ่งหลุดอุดหลอดเลือด (embolus) ที่อุดตันออกจากหลอดเลือดแดงโดยใช้สายสวนที่มีบอลลูน (balloon forgarty catheter) ซึ่งวิธีนี้มีข้อบ่งชี้สำหรับผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดแดงตีบตันเฉียบพลันจาก embolus ที่หลุดมาจากหัวใจหรือหลอดเลือดเอออร์ตา

การผ่าตัด thromboendarterectomy เป็นการผ่าตัดที่ลอกเอา atherosclerotic plaque ออกจากหลอดเลือดแดง จึงเหมาะสำหรับรอยโรคที่มีระยะไม่ยาวนานที่เกิดขึ้นในหลอดเลือดแดงที่มีขนาดใหญ่ปานกลาง ได้แก่ หลอดเลือด iliac และ femoral

การผ่าตัด arterial bypass เป็นการผ่าตัดที่ใส่ท่อต่อเพื่อทำเป็นทางเลี้ยงนำเลือดข้ามจุดที่มีการอุดตันมายังส่วนปลายที่ขาดเลือด ท่อที่ใส่อาจเป็นหลอดเลือดดำของตัวเอง (autogenous vein graft) ซึ่งส่วนใหญ่ใช้หลอดเลือดดำ saphenous หรือใช้หลอดเลือดเทียม (prosthesis graft) ทั้งนี้การใส่หลอดเลือดดำของตัวเองผู้ป่วยเองจะมี graft patency ในระยะยาวสูงกว่าการใส่หลอดเลือดเทียม ทั้งนี้หากจุดต่อด้านต้น (inflow) มาจากหลอดเลือดอื่นที่ไม่ได้เป็นหลอดเลือดที่หล่อเลี้ยงตามกายภาพปกติ เช่น ต่อหลอดเลือดแดงจากขาขวามาเลี้ยงขาซ้าย หรือ ต่อจากหลอดเลือดแดงจากแขนมาเลี้ยงขา จะเรียกว่า extra-anatomical bypass ซึ่งมักใช้หลอดเลือดเทียม วิธีนี้มีข้อดีที่สามารถทำการผ่าตัดโดยใช้ยาชาเฉพาะที่ได้ จึงเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการ

ผ่าตัดสูง

การทำหัตถการ endo-vascular เป็นการแก้ไขการตีบของหลอดเลือดโดยใช้สายสวนผ่านหลอดเลือดแดง และใช้สายสวนที่มีบัลลูน ถ่างขยายรอยตีบและหากจำเป็นอาจใช้ stent เพื่อคงการถ่างขยาย การรักษาด้วยวิธีนี้มีความเหมาะสมที่สุดกับรอยโรคที่เป็นเพียงตำแหน่งเดียว มีความยาวของรอยโรค ไม่เกิน 3 ซม. และเป็นในหลอดเลือดแดงที่มีขนาดค่อนข้างใหญ่ ได้แก่ หลอดเลือด iliac หรือ femoral ส่วนรอยโรคที่มีความยาวเกินกว่า 3 ซม. หรือมีมากกว่าหนึ่งตำแหน่ง หรือหลอดเลือดแดงที่มีขนาดเล็กลงไป โดยเฉพาะ หลอดเลือดที่ต่ำกว่า tibio-peroneal trunk ลงไปนั้น จะขึ้นอยู่กับเทคนิคและประสบการณ์ของแพทย์ผู้รักษา

สรุป

โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral arterial disease) ที่เกิดจากการตีบตันของหลอดเลือดแดงจาก atherosclerosis เป็นโรคที่พบได้บ่อยและเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต มีการดำเนินโรคได้ 2 ลักษณะ ได้แก่ แบบเรื้อรังซึ่งทำให้เกิดอาการแผลหายยากหรือไม่หาย มีเนื้อเน่าตาย หรืออาการปวด และแบบเฉียบพลัน ซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิตอย่างรวดเร็ว สามารถให้การวินิจฉัยได้ง่ายด้วยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และการตรวจ ankle/brachial index วิธีการรักษาขึ้นอยู่กับความรุนแรงและสภาพผู้ป่วย มีตั้งแต่การลดปัจจัยเสี่ยง การให้ยาต้านเกล็ดเลือด การใช้ยาละลายลิ่มเลือด ไปจนถึงการผ่าตัด หรือการทำหัตถการ เพื่อนำเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อส่วนปลาย

เอกสารอ้างอิง

1. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985; 71: 510-5.
2. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 185-92.
3. Hasimu B, Li J, Yu J, Ma Y, Zhao M, Nakayama T, et al. Ankle brachial index as a marker of atherosclerosis in Chinese patients with high cardiovascular risk. *Hypertens Res* 2006; 29: 23-8.
4. Cheng S, Ting A, Lau H, Wong J. Epidemiology of atherosclerotic peripheral arterial occlusive disease in Hong Kong. *World J Surg* 1999; 23: 202-6.
5. Settakorn J, Rangdaeng S, Arpornchayanon O, Lekawanvijit S, Suwannason P. Why were limbs amputated? An evaluation of 216 surgical specimens from Chiang Mai University Hospital, Thailand. *Arch Orthop Trauma Surg* 2005; 125: 701-5.
6. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from the Framingham heart study. *Circulation* 1997; 96: 44-9.
7. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham study. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 13-8.
8. Melton LJ 3rd, Macken KM, Palumbo PJ, Elveback LR. Incidence and prevalence of clinical peripheral vascular disease in a population-based cohort of diabetic patients. *Diabetes Care* 1980; 3: 650-4.
9. Strong JP, Richards ML. Cigarette smoking and atherosclerosis in autopsied men. *Atherosclerosis* 1976; 23: 451-76.
10. Jonason T, Bergstrom R. Cessation of smoking in patients with intermittent claudication: effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality. *Acta Med Scand* 1987; 221: 253-60.
11. Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Vogt MT, Kuller LH. Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index. *JAMA* 1993; 270: 487-9.
12. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993; 270: 465-9.

13. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 381–6.
14. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991; 87: 119–128.
15. Kannel WB. The demographics of claudication and the aging of the American population. *Vasc Med* 1996; 1: 60–4.
16. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham offspring study. *Am Heart J* 2002; 143: 961–5.
17. Boyd AM. The natural courses of arteriosclerosis of the lower extremities. *Angiology* 1960; 10: 11.
18. Imparato AM, Kim GE, Davidson T, Crowley JG. Intermittent claudication: its natural course. *Surgery* 1975; 78: 795–9.
19. Baigent C, Sudlow C, Collins R, Peto R. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patient. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
20. Garder AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain: meta-analysis. *JAMA* 1995; 274: 975–80.
21. Clifford PC, Davies PW, Hayne JA, Baird RN. Intermittent claudication: is a supervised exercise class worth while? *Br Med J* 1980; 280: 1503–24.
22. Cronenwett JL, Warner KG, Zelenock GB, Whitehouse WM Jr, Graham LM, Lindenauer M, et al. Intermittent claudication. Current results of nonoperative management. *Arch Surg* 1984; 119: 430–6.
23. Ekroth R, Dahllöf AG, Gundeval B, Holm J, Scherstén T. Physical training of patients with intermittent claudication: indications, methods, and results. *Surgery* 1978; 84: 640–3.
24. Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, Herd JA, Strandness DE Jr, Bortey EB, et al. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized multicenter trial. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2041–50.
25. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson RW 2nd, Martin JD, Bortey EB, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifyline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000; 109: 523–30.
26. Strandness DE Jr, Dalman RL, Panian S, Rendell MS, Comp PC, Zhang P, et al. Effect of cilostazol in patients with intermittent claudication: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Vasc Endovascular Surg* 2002; 36: 83–91.