

老年人週邊動脈疾病治療

文/江政賢 藥師
黃莉茵 組長/審閱

前言

週邊動脈疾病 (peripheral arterial disease, PAD) 為四肢末端因動脈粥狀硬化而導致動脈慢性阻塞，週邊動脈疾病可能會因疼痛或是虛弱而導致間歇性的跛行，在休息後症狀通常可以緩解。運動後肌肉疼痛或是虛弱的區域，通常位於動脈阻塞的較遠離心臟端，由於大腿表面及膝蓋後彎曲處的動脈為最易阻塞的區域，所以間歇性跛行所造成的疼痛通常位於小腿，若動脈阻塞的部位為流入腸骨的兩條動脈，則疼痛的範圍會包括臀部、髖關節、大腿、小腿及下背的肌肉。

約只有半數的老年人罹患週邊動脈疾病會有症狀，週邊動脈疾病的患者通常不會因為走太遠或是太快而導致肌肉缺血的情況發生，因為患者通常會有其他的相關疾病如肺部疾病或是關節炎等，而影響診斷是否為間歇性跛行的發作，患者於就醫時可能已無間歇性跛行的症狀，或是患處可由其他的動脈血管供應，使患處可以忍受部分的動脈阻塞而無症狀發生。女性患者有週邊動脈疾病不論是在休息或是使用肌肉的情況下，都較男性有更嚴重的疼痛情形和且腿部的功能會受到更多的限制。

若是末端循環的血液量不足以提供休息時的組織代謝所需，即使在休息時仍會因組織缺血而導致疼痛或是組織損傷。嚴重的組織缺血會導致腳趾頭或是腿部發生進行性的潰瘍或是壞疽。因動脈血供應不足產生的潰瘍通常會發生在腳踝、腳跟或是小腿。像木乃伊般乾縮的黑色的腳趾頭，或是軟組織上面覆蓋一層硬皮，即是因為缺血性阻塞所引起的壞疽，隨著時間延長通常會化膿且乾疽會慢慢變成濕疽。

非侵襲性的診斷 (Noninvasive diagnosis)

病患若有週邊動脈疾病通常會有下列現象：動脈壓下降或測不到動脈壓、肌肉萎縮、頭髮減少、患處蒼白或是發疳、皮膚溫度降低、潰瘍或是壞疽。臨床上常以都普樂 (Duplex ultrasonography) 檢查腳踝和手臂的動脈壓，用以評估動脈的血流速。以都普樂所測得的腳踝-手臂比值 (ankle-brachial index, ABI) 其正常值介於 0.9~1.2 之間，若是 ABI 小於 0.9 則可以診斷為週邊動脈阻塞 (ABI 診斷 PAD 的敏感度為 95%、特異性為 99%)。若 ABI 值越低，則動脈阻塞越嚴重，ABI 值介於 0.6~0.9 通常會有輕到中度的間歇性跛行發生，若 ABI 介於 0.4~0.6 常會有嚴重的間歇性跛行，若 ABI 介於 0.25~0.4，即使在休息時，病患仍會感到疼痛且會有組織損傷的情形發生。病患若是有糖尿病或是腎臟疾病引起的血管鈣化情形，有時會因血管硬化而測到正常的 ABI 值，而忽略週邊動脈硬化。

週邊動脈硬化的發生率會隨著年齡的增加而調高，而其他會增加週邊動脈硬化的危險因子還包括吸煙、糖尿病、高血壓、高血脂症和甲狀腺過低症，週邊動脈疾病常會併有粥狀動脈硬化的疾病，而增加心血管疾病的發生率和死亡率。

降低危險因子

- **戒煙**

吸煙是週邊動脈硬化的重要危險因子之一，經常吸煙會明顯增加得到週邊動脈硬化症的危險因子達 4.12 倍，病患若有間歇性的跛足又長期吸煙，會增加需要截肢的危險性，吸煙亦會降低週邊繞道手術的效果，戒煙可以減少週邊動脈硬化惡化成嚴重腿部缺血的機率，並且可以減少發生心肌梗塞和因為心血管疾病導致死亡的機率。因此需積極的建議有週邊動脈硬化的老人戒煙。

- **治療高血壓**

高血壓為已確立的週邊動脈硬化危險因子，會明顯的增加週邊動脈硬化 1.75 倍的危險因子，在有心血管疾病的病患亦常發現患有動脈粥狀硬化疾病。

- **治療糖尿病**

糖尿病會增加週邊動脈硬化的危險因子達 2.08 倍，若病患週邊動脈硬化且有糖尿病，會較沒有糖尿病者更易發生新的心血管事件，病患同時有週邊動脈硬化且有糖尿病，病患的血壓應控制在 130/80 mmHg 以下，且 HbA1c 控制在 7% 以下可以降低心肌梗塞 (Myocardial Infarction, MI) 的發生率。

- **治療高血脂症**

高血脂症會增加週邊動脈危險因子 1.67 倍，在有週邊動脈硬化但沒有心血管疾病的患者，給予 Statin 類的降血脂藥已被證實可以有效降低死亡率。在 Scandinavian Simvastatin Survival Study 試驗中，simvastatin 較控制組可以有效降低間歇性跛行達 38%，亦有其他臨床試驗證實 Statin 類的藥品可以改善病患行走能力，目前的研究顯示，給予 Statin 可以降低心血管疾病的死亡率和延緩週邊動脈硬化，並改善間歇性跛行。依據 Heart Protection Study，不論病患的年齡、性別、或是血脂的高低，病患有間歇性跛行症狀皆應給予 Statin 治療。

- **治療甲狀腺機能低下**

甲狀腺機能低下為週邊動脈硬化的危險因子，雖然目前沒有證據顯示 l-thyroxine 可以治療心血管疾病或是週邊動脈硬化症，但是病患有甲狀腺功能低下時，需給予 l-thyroxine 治療以避免發生心血管疾病或是週邊動脈硬化症。

接下來為大家介紹如何以藥物治療患有週邊動脈硬化的老人，正確的藥物治療可以有效的降低因為週邊動脈硬化所導致的疾病和死亡率，除此之外，藥物治療可以有效的改善行走能力，並大幅降低需要作週邊血管重建或是血管繞道手術。

抗血小板藥物

目前已被證實給予 aspirin、ticlopidine 或 clopidogrel 可以有效降低有週邊動脈硬化疾病的患者發生因心血管疾病死亡、心肌梗塞和中風的機會。Aspirin 加上 dipyridamole 並不會比單獨使用 aspirin 治療週邊動脈硬化有更好的效果。在 Antithrombotic Trialists' Collaboration Group (ATCG) 試驗結果顯示，在 26 個臨床試驗 6263 個有因週邊動脈硬化所導致的間歇性跛行病患中，給予抗凝血劑治療可以降低 23% 發生心血管死亡、心肌梗塞或是中風。其他相關研究

如表一。

- Aspirin

Thromboxane A2 會誘導血小板凝集和血管收縮，aspirin 會抑制 cyclo-oxygenase 酵素使的 arachidonic acid 無法轉變成 thromboxane A2 而達到抑制血小板凝集的效果，aspirin 被證實在有週邊動脈疾病的患者，可以有效降低心血管疾病、中風或是心肌梗塞。經由血管攝影證實 aspirin 可以改善 ABI 及延緩週邊動脈疾病的惡化，進而減少需要進行血管再造的手術。不同劑量的 aspirin 對於心血管的保護作用會有不同的效果（請參見表二），aspirin 劑量超過每日 150mg 時，預防心血管事件、心肌梗塞和中風的效果不會增加，但卻會有較多的胃腸道副作用，部分作者建議每日使用 75-150 毫克的 aspirin 作為預防粥狀血管疾病。

- Ticlopidine

Ticlopidine 為 thienopyridine 類的衍生物，可以抑制 adenosine 5-diphosphate 結合在血小板接受器。在一個試驗中，隨機將 615 位病患隨機分配接受每天 ticlopidine 250 毫克或是安慰劑，可以有效降低 75% 心血管的危險性，但是因為 ticlopidine 有血液方面的副作用，所以限制了 ticlopidine 用於週邊動脈的疾病。

- Clopidogrel

Clopidogrel 也是為 thienopyridine 類的衍生物，可以抑制 adenosine 5-diphosphate 結合在血小板接受器。一個 11592 人的臨床試驗結果顯示，隨機分配接受 75mg clopidogrel 或是 325 mg 的 aspirin 1.9 年後，clopidogrel 發生心血管疾病、心肌梗塞或是中風的機率較 aspirin 少 27%。依據上述的結果，clopidogrel 較 aspirin 有更好的治療週邊動脈疾病效果。

ACE 抑制劑 (angiotensin-converting enzyme inhibitors)

HOPE 試驗證實，ACEI 可以有效改善週邊動脈症，ACEI 和 statin 都有許多保護血管的效果例如：抑制細胞增生、恢復血管的活性、抑制血小板活性和抗氧化效果。The American College of Cardiology/American Heart Association 協會的治療指引建議，以 ACEI 治療週邊動脈疾病，以降低心血管疾病的致病率和死亡率。有粥狀腎臟動脈狹窄的老年病患使用 ACEI 和 angiotensin II type 1 抑制劑可能會惡化腎臟功能，因此年長者使用此類藥品前建議先檢測病患腎功能。

乙型腎上腺素阻斷劑 ([beta]-blockers)

年長者有週邊動脈疾病會增加發生心血管疾病的機率，因為乙型腎上腺素阻斷劑可能會惡化週邊動脈疾病，導致許多醫師較不願意使用此類藥品。然而，資料分析的結果顯示，乙型腎上腺素阻斷劑不會影響行走的能力，也不會惡化週邊動脈疾病。

HMG-CoA 還原酶抑制劑(Statin)

年長者有週邊動脈疾病和高血脂症應使用 statin 藥品治療，以降低心血管疾病的發生率和死亡率。依據 Heart Protection Study，不論病患年齡、性別、血脂肪高低等，只要病患患有週邊動脈疾病就應給予 statin 治療。一些相關的研究結果整理如表格三，研究結果皆顯示，給予 statin 後可以有效改善週邊動脈疾病的相關症狀。

延長走路距離的藥品

目前有兩種藥品 cilostazol 和 pentoxifylline，被美國食品藥物管理局建議可以用來改善間歇性跛行的症狀，而其他藥品對於改善間歇性跛行的效果並不明確。

● Cilostazol

Cilostazol 抑制 phosphodiesterase type 3，使得細胞內 c-AMP (cyclic adenosine monophosphate) 的濃度增加，導致抑制血小板凝集和血管擴張。已有多個臨床試驗證實，在每日給予兩次 100 毫克的 Cilostazol 可以有效改善間歇性跛行的運動能力，且較安慰劑或是 pentoxifylline 效果好，在部分試驗，cilostazol 可以稍微的增加 ABI。但是若是有週邊動脈疾病的老年病患且同時有心衰竭則不建議使用 cilostazol，其他的使用禁忌包括腎絲球過濾率 Clcr 小於 25ml/min，有出血的傾向，或是同時使用 CYP3A4 或 CYP2C19 的酵素抑制劑。

● Pentoxifylline

Pentoxifylline 為 methylxanthine 的衍生物，部分的實驗發現 pentoxifylline 治療間歇性跛行並不會較安慰劑有效。治療間歇性跛行還是以 cilostazol 做為優先考量。

其他藥物

血管擴張劑對於治療間歇性跛行是無效的，且血管擴張劑可能會使得較少使用的骨骼肌血液減少。目前有一種藥品 beraprost，為口服的 prostaglandin (PG) I₂，在治療間歇性跛行上比安慰劑有效，另外 naftidrofuryl 和 levocarnitine 也被證實可以增加間歇性跛行患者行走的距離。PGE1 (alprostadil) 使用於間歇性跛行的病患，被發現可以改善無痛行走的距離，及有最長的行走距離，病患的間歇性跛行已經到第 3 或第 4 期但是有不適合做血管重建手術者，給予靜脈注射 PGE1，可以有效加速潰瘍痊癒、減少疼痛、截肢和死亡。

結論

正確的給予週邊動脈疾病的病患藥物治療是改善此疾病的最重要方法，除此之外，給予藥物治療可以避免血管重建手術或是血管繞道手術，目前常見用於治療週邊血管疾病的藥物請參見表四。

參考文獻

1. Aronow WS. Management of peripheral arterial disease. *Cardiol Rev.* 2005; 13: 61-8.
2. Wilbert S, Aronow WS. Drug Treatment of Peripheral Arterial Disease in the Elderly. *Drug Aging* 2006; 23(1): 1-12.
3. Ness J, Aronow WS, Newkirk E, et al. Prevalence of symptomatic peripheral arterial disease, modifiable risk factors, and appropriate use of drugs in the treatment of older persons seen in a general medicine clinic. *J Gerontol Med Sci.* 2005; 60A:M255-7.
4. McDermott MM, Greenland P, Liu K, et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA.* 2001; 286: 1599-606.

5. Aronow WS. Drug Treatment of Peripheral Arterial Disease in the Elderly. *Drugs Aging*. 2006; 23 (1): 1-12.

表一 病患有間歇性跛行、週邊移植或是週邊進行血管重建手術，給予抗凝血藥對於心血管疾病的致死率、非致命性的心肌梗塞、中風的效果

Studies	Cardiovascular events		
	antiplatelet drugs (%)	adjusted controls (%)	reduction by antiplatelet drugs (%)
Intermittent claudication (26 studies)	201/3123 (6.4)	249/3140 (7.9)	23
Peripheral grafting (12 studies)	67/1249 (5.4)	81/1248 (6.5)	22
Peripheral angioplasty (4 studies)	12/472 (2.5)	17/474 (3.6)	29
All above (42 studies)	280/4844 (5.8)	347/4862 (7.1)	23

From: Drug Aging. 2006; 23(1):1-12.

表二 Aspirin的劑量與降低心血管疾病死亡、非致命性心肌梗塞或是非致命性中風的關係

Aspirin dose	Reduction in cardiovascular events (%)
500–1500mg (34 trials)	19
160–325mg (19 trials)	26
75–150mg (12 trials)	32
<75mg (3 trials)	13

From: Drug Aging. 2006; 23(1):1-12.

表三 Statin 對於間歇性跛行病患行走能力的效果

Study	Results
Aronow et al.	69 persons, mean ahypercholesterolaemia Compared with placebo, simvastatin 40 mg/day significantly increased treadmill exercise time until the onset of intermittent claudication by 24% at 6 months and by 42% at 1 year
Mohler III et al.	354 persons, mean age 68 years, with intermittent claudication and hypercholesterolaemia At 1-year follow-up, compared with placebo, atorvastatin 80 mg/ day significantly improved pain-free treadmill walking distance by 40% and community-based physical activity
Mondillo et al.	86 persons, mean age 67 years, with intermittent claudication and hypercholesterolaemia At 6-month follow-up, compared with placebo, simvastatin 40 mg/day significantly improved pain-free walking distance and total walking distance on a treadmill, mean ankle-brachial index at rest and after exercise, and symptoms of claudication

From: Drug Aging. 2006;23(1):1-12.

表四 建議用於週邊動脈疾病的處置整理

Smoking cessation

Treat hypertension

Treat diabetes mellitus

Treat dyslipidaemia

Give antiplatelet drugs, especially clopidogrel

Consider treatment of elevated plasma homocysteine and hypothyroidism

Give ACE inhibitors

Give β -adrenoceptor antagonists in patients with prior myocardial infarction

Give HMG-CoA reductase inhibitors (statins)

Give cilostazol

Give intravenous or intra-arterial prostaglandin E1 therapy

From: Drug Aging. 2006; 23(1):1-12.