

## ПРИМЕНЕНИЕ ГЕНЕРИЧЕСКОГО ПРОСТАГЛАНДИНА Е1 ВАП 20® У БОЛЬНЫХ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**ПОКРОВСКИЙ А.В.<sup>1</sup>, ЧУПИН А.В.<sup>3</sup>, ПАРШИН П.Ю.<sup>3</sup>, МИХАЙЛОВ И.П.<sup>2</sup>,  
ЛАВРЕНОВ В.Н.<sup>2</sup>, ХАРАЗОВ А.Ф.<sup>1</sup>, КУТЫРЕВ О.Е.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Отделение хирургии сосудов, Институт хирургии им. А.В. Вишневского Минздравсоцразвития,

<sup>2</sup> Отделение хирургии сосудов, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского,

<sup>3</sup> Отделение хирургии сосудов, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва, Россия

**Цель исследования:** оценка эффективности и безопасности применения генерического алпростадила ВАП у пациентов с критической ишемией нижних конечностей.

**Материалы и методы:** исследование носит проспективный характер. В него включено 30 больных с критической ишемией нижних конечностей. Средний возраст больных  $67,7 \pm 7,8$  лет, преобладали мужчины – 60%, трофические расстройства наблюдались у 40% больных. Проксимальный уровень поражения локализовался в артериях ниже паховой связки у 19-ти (63,3%) пациентов, в аорто-бедренном сегменте – у 9-ти (30%), в подколенно-берцово-стопном – у 2-х (6,6%). Средний ЛПИ был  $0,49 \pm 0,4$ . Исследуемый препарат использовался в дозировке 40 мкг 1 раз в день для больных с ишемией 3 ст. и в дозировке 40 мкг 2 раза в день – для пациентов с ишемией 4 ст. Препарат вводился 14 дней, за этим следовал еще 14-дневный период наблюдения.

**Результаты:** болевой синдром за 14 дней уменьшился в два раза с  $6,1 \pm 2,5$  до  $2,5 \pm 2,6$  баллов, в последующие 14 дней он не увеличился –  $2,4 \pm 3,1$  ( $p < 0,05$ ). Число пациентов, у которых болевой синдром уменьшился на 50%, составило 19 (63,3%). Потребление анальгетических препаратов снизилось с 60% (в начале лечения) до 12-ти (40%) (после 14-ти дней лечения) и до 8-ми (26,6%) (в конце периода наблюдения). У больных с трофическими язвами средние размеры язв в процессе лечения уменьшились с  $3,3 \pm 3,7$  см до  $2,8 \pm 3,8$  через 14 дней, в конце периода наблюдения размер язв составил  $2,1 \pm 2,8$  см ( $p > 0,05$ ). Число больных, ответивших на лечение, составило 22 (73,3%). ЛПИ в процессе лечения не изменился:  $0,49 \pm 0,4$  в начале лечения,  $0,53 \pm 0,4$  – через 14 дней лечения и  $0,47 \pm 0,3$  в конце периода наблюдения. Ампутаций в процессе лечения и за период наблюдения не было. Был зарегистрирован один летальный исход, связанный с острой коронарной недостаточностью. Значимо на «ответ на лечение» влияли только уровень проксимального поражения и возраст ( $p < 0,05$ ).

**Заключение:** ВАП 20® продемонстрировал хорошую эффективность и переносимость, сопоставимую с оригинальными препаратами.

**Ключевые слова:** простаноиды, критическая ишемия.

### ВВЕДЕНИЕ

Лечение пациентов с критической ишемией нижних конечностей часто представляет собой трудную задачу. Общепринято, что основным способом лечения в этих случаях является реваскуляризирующее сосудистое вмешательство в виде ангиопластики, стентирования или реконструктивной операции. В тех случаях, когда по каким-то причинам (отсутствие местных, анатомических условий, тяжелый соматический статус) это невозможно, единственным на сегодня способом сохранить конечность у этих пациентов остается консервативная терапия.

На сегодняшний день единственными препаратами, чья эффективность в лечении критической ишемии доказана, являются препараты группы простаноидов [1–5]. В настоящее время существуют два

простаноида, эффективность которых общепризнана: простагландин Е1 (алпростадил) и простациклин И2 (иломедин). Именно на их применении построена вся доказательная база консервативного лечения критической ишемии. Генерическим аналогом простаноидов является ВАП 20® – лекарственный препарат, содержащий действующее вещество алпростадил. В одной ампуле содержится доза 20 мкг. Препарат был одобрен для применения в России в 2010 году, доступен в аптеках России с 2011 года. Дозировка 20 мкг зарегистрирована в России для лечения хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей при 3-й и 4-й степени ишемии. Препарат производится немецкой компанией БЭГ ГмбХ, проходит контроль качества в Австрийской компании ДРЕМ ФАРМА ГмбХ.

Демографические характеристики, клиническая картина, сопутствующие заболевания			Таблица 1
Средний возраст	67,7±7,8 лет		
Половой состав (м/ж)	24/6	80% мужчин	
Стенокардия	Стенокардия напряжения ФК 1	3 (10%)	
	Стенокардия напряжения ФК 2	6 (20%)	
ИМ в анамнезе	4 (13,3%)		
АКШ в анамнезе	1 (3,3%)		
Препараты для лечения ИБС	Не лечились	8 (66,7%)	
	β-блокаторы	3 (25,0%)	
	β-блокаторы+нитраты	1 (8,3%)	
Нарушения ритма	8 (26,7%)		
ЭКС в анамнезе	1 (3,3%)		
Артериальная гипертензия	Не было	7 (23,3%)	
	Компенсация	21 (70,0%)	
	Субкомпенсация	2 (6,7%)	
Лечение артериальной гипертензии	Не лечились	6 (26,1%)	
	Один препарат	8 (34,8%)	
	Два препарата	8 (34,8%)	
	Три препарата	1 (4,3%)	
ОНМК в анамнезе	1 (3,3%)		
Сахарный диабет	11 (36,7%)		
Препараты для лечения СД	Соблюдение диеты 2 (18,1%)		
	Таблетированные препараты 5(45,5%)		
	Инсулинотерапия 4 (36,4%)		
Компенсация сахарного диабета	11 (100%)		
ХПН 1	5 (16,7%)		
Хроническое заболевание вен	2 (6,6%)		
Язвенная болезнь	2 (6,7%)		
Степень ишемии	3-я ст. – 18 (60%)		
	4-я ст.-12 (40%)		
Длительность ишемии	4,7+4,0 года		
Предшествующие операции	Аорто/подвздошно-бедренное шунтирование	2 (тромбоз – 1)	
	Бедренно-подколенное шунтирование выше щели сустава	4 (1 – двусторонние БПШ, тромбоз – 3)	
	Эндартерэктомия из поверхностной бедренной артерии	1 (тромбоз)	
	Бедренно-берцовое шунтирование	1 (тромбоз)	
	Артериализация венозного кровотока стопы	1 (тромбоз)	
Медикаментозное лечение заболевания артерий нижних конечностей	Не получали 3 (10,0%)		
	Получали периодически 11 (36,7%)		
	Постоянно получали 16 (53,3%)		
Прием аспирина	17 (56,7%)	Более 1-го года 6(19,9%)	
Прием клопидогrela	8 (26,6%)	Более 1-го года 6 (19,9%)	
Прием пентоксифиллина	8 (26,6%)	Более 1-го года 14 (46,6%)	
Прием статинов	8 (26,6%)	Более года 6 (20%)	
Курсы ПГЕ1 в анамнезе	2 (6,7%)		

Наше исследование посвящено применению ВАП 20® у больных с критической ишемией, его целью явилась оценка эффективности и безопасности использования ВАП 20® при данной патологии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование носило проспективный характер. В него было включено 30 больных с критической ишемией нижних конечностей, которые проходили лечение на базе трех медицинских учреждений: ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского Минздравсоцразвития», НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, ФНКЦ ФМБА России.

После первичного осмотра и оценки всех критериев включения и исключения, пациенту предлагалось принять участие в исследовании. После подписания информированного согласия начиналось введение исследуемого препарата (ВАП 20®) в дозировке 40 мкг 1 раз в день для больных с ишемией 3-ей ст. и 40 мкг 2 раза в день – для пациентов с ишемией 4-ой ст. Препарат разводили в 150 мл физиологического раствора и вводили внутривенно медленно – не менее 2-х часов. Помимо ежедневных осмотров во время проведения инфузий, в карте регистрировалось общее и местное состояние пациента на 14-й день, то есть в день окончания лечения, и на 28-й день, то есть через 14 дней после завершения курса лечения. Оценивались следующие показатели: уменьшение болевого синдрома, уменьшение размеров трофической язвы (для больных с ишемией 4-й ст.), ответ на лечение (уменьшение болевого синдрома на 50% и/или уменьшение размеров трофической язвы на 20%), потребление анальгетиков, изменения ЛПИ, сохранение конечности, нежелательные явления. Демограф-

физические характеристики, клиническая картина и сопутствующие заболевания представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы 1, преобладали мужчины (80%) старшего возраста. Сопутствующие заболевания были представлены ишемической болезнью сердца – 17 пациентов (56,7%), систематически препараты из них принимали только 6 (35%). Один больной перенес АКШ, одному пациенту был имплантирован ЭКС. Артериальной гипертензией страдали 23 человека (76,7%), при этом два и более препарата получали 9 (39,1%) пациентов. Сахарным диабетом страдали 11 (36,7%) больных, у всех была на момент начала лечения достигнута компенсация. Еще у 5 (16,7%) были начальные проявления хронической почечной недостаточности – ХПН 1-ой степени.

Трофические расстройства наблюдались у 40% больных, остальные отмечали боли в покое различной степени выраженности. Средняя длительность ишемических проявлений была 4,7 лет. У 9-ти (30%) пациентов в анамнезе были реконструктивные операции на артериях нижних конечностей, из них у 7-ми к моменту госпитализации был зарегистрирован тромбоз шунта. Следует отметить, что, несмотря на тяжесть состояния, только половина больных до начала курса лечения исследуемым препаратом лечились систематически, а 36,7% пациентов – периодически. Лишь половина больных (56,7%) принимали аспирин, только треть пациентов получали клопидогрель, статины или пентоксифиллин.

Болевой синдром у пациентов оценивался по шкале боли, где отсутствие боли равнялось 0 баллов, а максимальная боль определялась как 10 баллов. Средний балл боли на момент лечения был равен  $6,1 \pm 2,5$  баллов, анальгетиками пользовались 18 (60%) пациентов. У больных с ишемией 4-ой степени средний размер язвы на момент начала лечения составлял  $16,4 \pm 14,9$  мм.

Для уточнения состояния магистральных артерий использовалось дуплексное сканирование (табл. 2).

Таким образом, у большинства больных проксиимальный уровень поражения локализовался в артериях ниже паховой связки – 21 (70%). Поражение подколенных артерий наблюдалось у 25-ти (83,3%), а берцовых артерий – у 23-х (76,7%) пациентов. Средний лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) к началу лечения составил  $0,49 \pm 0,4$ , если исключить больных с сахарным диабетом и, предположительно, с медиакальцинозом, то этот показатель оставался прежним –  $0,5 \pm 0,5$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Учитывая протокол исследования (большая дозировка – для больных с трофическими нарушениями), исследуемый препарат вводился по 40 мкг 1 раз в

Состояние артерий пораженных конечностей			Таблица 2
Уровень проксиимального поражения	Аорто-бедренный сегмент 9 (30%)	Окклюзия 2 (22,2%) Стеноз 7 (77,8%)	
	Бедренно-подколенный сегмент 19 (63,4%)	Окклюзия 18 (89,5%) Стеноз 1 (10,5%)	
	Берцово-стопный сегмент 2 (6,6%)	Окклюзия 2 (100%)	
Состояние дистального русла при аорто-бедренном поражении	Бедренные артерии	Окклюзия 8 (88,8%) Стеноз 1 (11,1%)	
	Подколенные артерии	Проходимы 2 (22,2%) Окклюзия 4 (44,5%) Стеноз 3 (33,3%)	
	Берцовые артерии	Проходимы 4 (44,4%) Окклюзия 3 (33,3%) Стеноз 2 (22,2%)	
Состояние дистального русла при бедренно-подколенном поражении	Подколенные артерии	Проходимы 1 (5,3%) Окклюзия 16 (84,2%) Стеноз 2 (10,5%)	
	Берцовые артерии	Проходимы 1 (5,3%) Окклюзия 13 (68,4%) Стеноз 5 (26,3%)	

день 18-ти (60%), по 40 мкг 2 раза в день – 12-ти (40%) пациентам.

Болевой синдром за 14 дней уменьшился в два раза с  $6,1 \pm 2,5$  до  $2,5 \pm 2,6$  баллов, в последующие 14 дней болевой синдром не увеличился –  $2,4 \pm 3,1$  ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). Число пациентов, у которых болевой синдром уменьшился на 50%, составило 19 (63,3%). Потребление анальгетических препаратов снизилось с 18 пациентов (60%) (в начале лечения) до 12 (40%) (после 14 дней лечения) и до 8 (26,6%) (через 28 дней после начала исследования и на момент окончания периода наблюдения). У больных с трофическими язвами их средние размеры в процессе лечения незначимо уменьшились с  $3,3 \pm 3,7$  см до  $2,8 \pm 3,8$  через 14 дней, в конце периода наблюдения

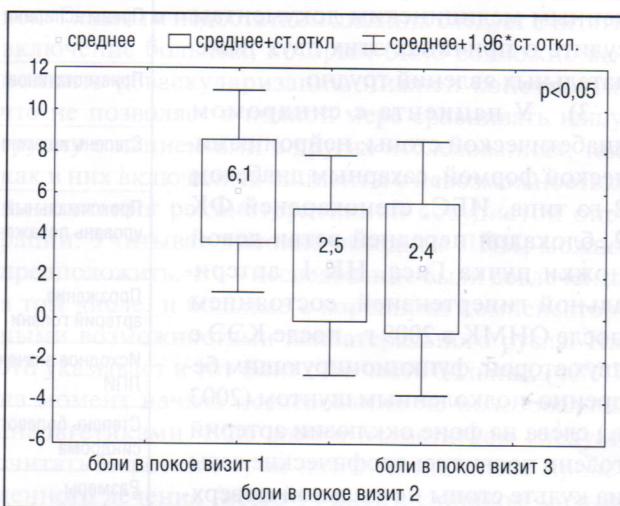


Рис. 1. Динамика болей в покое.

размер язв составил  $2,1 \pm 2,8$  см ( $p > 0,05$ ). Как и следовало ожидать, ЛПИ тоже не поменялся в процессе лечения:  $0,49 \pm 0,4$  в начале лечения,  $0,53 \pm 0,4$  – через 14 дней и  $0,47 \pm 0,3$  через 14 дней после завершения лечения. Ампутаций в процессе лечения и за период наблюдения не было. Число больных, ответивших на лечение в нашем исследовании, составило 22 (73,3%).

Инфузии препарата переносились больными хорошо: трое больных (10%) отметили переносимость как отличную на визите 2 (через 14 дней, на момент окончания введения препарата) и на визите 3 (через 28 дней, на момент окончания периода наблюдения), 24 (80%) – как хорошую и 3 (10%) – как удовлетворительную. Число пациентов с изменениями электрокардиограммы практически не отличалось: 16 (53,3%) на момент начала лечения по сравнению с 14-ю (46,6%) на момент его окончания. Лишь у одного больного (3,3%) был зафиксирован эпизод фибрилляции предсердий.

В процессе исследования было отмечено три (10%) нежелательных явления:

1) У пациентки, страдающей ИБС, стенокардией напряжения, ФК 2, постоянной формой мерцательной аритмии, на фоне инфузии генерического простагландина развился приступ стенокардии, который был купирован ингаляцией нитроглицерина и не потребовал прекращения лечения. Связь с введением препарата отмечена как вероятная.

2) У пациента с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом и сахарным диабетом 2-го типа на фоне введения исследуемого препарата развился приступ мерцательной аритмии, который был купирован введением кордарона. Прекращения исследования это не потребовало. Связь с введением препарата отмечена как вероятная. По представленным медицинским документам судить о причинах этих двух нежелательных явлений трудно.

3) У пациента с синдромом диабетической стопы, нейроишемической формой, сахарным диабетом 2-го типа, ИБС, стенокардией ФК 2, блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса, НК 1, артериальной гипертензией, состоянием после ОНМК в 2009 г., после КЭЭ с двух сторон, функционирующим бедренно-подколенным шунтом (2003 г.) слева на фоне окклюзии артерий голени появились трофические язвы на культе стопы по тыльной поверхности и в зоне резецированных 1–2

плюсневых костей. На исходной ЭКГ у больного имелись изменения в виде недостаточности коронарного кровоснабжения передне-верхушечной области левого желудочка. При эхокардиографии выявлено: дилатация левых камер сердца и полости правого предсердия, гипертрофия миокарда левого желудочка, сократительная способность левого желудочка не снижена, митральная регургитация 1–2 ст., триkuspidальная регургитация 1-й ст., регургитация на легочном клапане 0–1 ст., признаки легочной гипертензии. Был проведен 14-дневный курс лечения Е1 ВАП 20® в дозировке 40 мкг 2 раза в день, пациент перенес инфузии хорошо. После этого произведена хирургическая обработка язвы левой стопы аппаратом Versajet. Язва полностью очистилась, появились грануляции. Однако через 5 дней после выписки из стационара больной внезапно умер, причина смерти – острая коронарная недостаточность. Связь с введением исследуемого препарата оценена как маловероятная. В данном случае, по-видимому, летальный исход наступил в результате естественного течения ИБС.

У одного больного введение исследуемого препарата было остановлено на 12-й день по немедицинским причинам.

В процессе лечения, то есть до начала и по его окончании, существенных изменений в лабораторных показателях не наблюдалось. Так, число

Таблица 3

Влияние различных факторов на «ответ на лечение» (критерий хи-квадрат)				
	Фактор	Ответили на лечение (число пациентов)	Не ответили на лечение (число пациентов)	Стат. значимость
Возраст	Менее 65-ти лет	4	6	$p < 0,05$
	Более 65-ти лет	18	2	
Сахарный диабет	Нет	13	6	
	Есть	9	2	
Прием аспирина	Нет	11	2	
	Да	11	6	
Прием статинов	Нет	17	5	
	Да	5	3	
Степень ишемии	3	14	4	
	4	8	4	
Проксимальный уровень поражения	Аортобедренный	9	0	$p < 0,05$
	Инфра-ингвинальный	13	8	
Поражение артерий голени	Нет	4	1	
	Есть	18	7	
Исходное значение ЛПИ	Более 0,4	14	2	$p = 0,09$
	Менее 0,4	8	6	
Степень болевого синдрома	Менее 4	5	1	
	Более 4	17	7	
Размеры трофической язвы	Менее 1 см	5	2	
	Более 1 см	3	2	

больных с тромбоцитопенией до лечения составляло 4 человека, а после – 1, СОЭ до лечения было повышен у 7-ми больных, после – у 5-ти. Количество пациентов с эритроцитурией после лечения снизилось с 4-х до 2-х, с протеинурией – с 2-х до одного. Выраженного влияния препарата на функцию печени, как и почек, не отмечено: число больных с повышением креатинина даже снизилось с 11-ти до 6-ти в конце периода лечения, с повышением мочевины – с 7-ми до 5-ти.

Проведенный анализ факторов, повлиявших на число пациентов, ответивших на лечение (возраст, наличие сахарного диабета, прием аспирина, статинов, уровень проксимального поражения – аорто-бедренный или инфраингвинальный, степень ишемии, состояние артерий голени, исходное значение ЛПИ, исходная выраженность болевого синдрома, исходные размеры трофических язв) показал, что значимо на результаты лечения влияли только уровень проксимального поражения и возраст (табл. 3). Среди больных с проксимальным поражением в аорто-бедренном сегменте было больше ответивших на лечение. Больные старше 65-ти лет тоже лучше реагировали на проведенную терапию. Тенденцию к статистической значимости демонстрировали также исходные значения ЛПИ: лучше отвечали на лечение больные с ЛПИ выше 0,4.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Применение ВАП 20® в нашей группе больных сопровождалось статистически значимым уменьшением болевого синдрома (с  $6,1 \pm 2,5$  до  $2,5 \pm 2,6$  баллов, причем в последующие после лечения 14 дней болевой синдром не увеличился –  $2,4 \pm 3,1$ ) ( $p < 0,05$ ). Общее число пациентов с уменьшившимся болевым синдромом составило 63,3%. Подобные данные были получены в исследовании Diehm, et al [6] (1987) с простагландином Е1 – 71,4%.

Размеры трофических язв за такой короткий срок не могли существенно измениться, что нашло отражение в отсутствии статистической значимости полученных изменений ( $16,4 \pm 14,9$  до  $11,3 \pm 12,2$  через 14 дней, в конце периода наблюдения размер язв составил  $11,6 \pm 11,4$ ) ( $p > 0,05$ ). Точно также в исследованиях Eklund [7] (1982), Schuler [8] (1984) и Telles [9] (1984), проведенных с простагландином Е1, заживить трофические язвы в такие сроки не удалось.

Мы не ожидали увеличения лодыжечно-плечевого индекса (исходный –  $0,49 \pm 0,4$ , через 14 дней –  $0,53 \pm 0,4$  и через 28 дней –  $0,47 \pm 0,3$ ), отражающего состояние макрогемодинамики ( $p > 0,05$ ). Исследование микроциркуляции не проводилось.

В связи с особенностями критериев включения в исследование (включение как больных с болями в покое, так и с трофическими нарушениями) мы вве-

ли комбинированную конечную точку в виде «ответа на лечение». Число больных, ответивших на лечение в нашем исследовании, составило 22 (73,3%), что даже выше эффективности простаноидов в других исследованиях. Так, в мета-анализе Loosemoore [10], включавшем в себя 6 рандомизированных исследований илопроста (в общей сложности – 705 больных с критической ишемией) число ответивших на лечение составило 49%. Этот факт можно объяснить тем, что наша группа больных, по-видимому, была менее тяжелой – у половины ЛПИ был больше 0,4, 40% пациентов не пользовались анальгетиками. Это, в свою очередь, свидетельствует о хороших компенсаторных возможностях наших больных.

Было обнаружено, что результаты лечения («ответ на лечение») лучше у пациентов с проксимальным блоком в аорто-бедренном сегменте. Скорее всего, это связано с тем, что только у одного из 9-ти пациентов с проксимальным блоком на уровне аорто-бедренного сегмента имелись трофические нарушения и практически у половины больных (44,4%) были проходимы артерии голени по сравнению с 5,3% проходимых артерий голени при инфраингвинальном поражении. Поэтому эти выводы не стоит распространять на всю группу больных с критической ишемией. Интересно, что подобные результаты, но уже в отдаленном периоде (возможность выполнения ампутации через год), были получены в исследовании ICAI study group (1999) [11]. Пока отсутствует объяснение тому факту, что больные старше 65-ти лет лучше реагировали на лечение.

Практически все пациенты отметили хорошую или удовлетворительную переносимость ВАП, лишь у двух больных были зафиксированы нежелательные реакции в виде эпизода фибрillation предсердий и приступа стенокардии, после купирования которых лечение было продолжено.

Наше исследование не было лишено недостатков. Главным недостатком дизайна следует считать включение больных, которым было возможно выполнить реваскуляризацию нижней конечности, что не позволяет в полной мере сравнивать нашу группу с пациентами в других исследованиях, так как в них включались пациенты с невозможностью выполнения реконструктивной сосудистой операции. Учитывая высокие исходные ЛПИ, можно предположить, что в исследование были вовлечены, в том числе, и больные с хорошими компенсаторными возможностями коллатерального русла. На это указывает и тот факт, что часть больных (40%) на момент начала исследования не пользовалась анальгетиками. Еще одним недостатком следует считать короткий срок наблюдения после проведенного лечения (всего 14 дней), слишком малый для заживления трофических язв.

Таким образом, несмотря на вышеописанные недостатки данного исследования, ВАП 20® продемонстрировал хорошую эффективность и переносимость, сопоставимую с оригинальными препаратами. Однако, в связи с малым количеством пациентов, необходимо проведение более крупных рандомизированных исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Покровский А.В., Дан В.Н., Чупин А.В., Харазов А.Ф. Вазапростан (простагландин Е1) в комплексном лечении больных с ишемической диабетической стопой. «Ангиология и сосудистая хирургия». 2000; 6; 2: 19–26.
2. Покровский А.В., Дан В.Н., Чупин А.В., Калинин А.А. Применение препарата "Алпростан" в лечении больных с перемежающейся хромотой. «Ангиология и сосудистая хирургия». 2006; 12; 2: 29–32.
3. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 1. Периферические артерии. Москва, 2010.
4. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A., Nehler M.R., Harris K.A., Fowkes F.G.; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J. Vasc. Surg.* 2007 Jan; 45: Suppl S: S5–67.
5. Ruffolo A.J., Romano M., Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010 Jan; 20(1): CD006544.
6. Diehm C., Stammel F., Hubsch-Muller C., Eckstein H.H., Simini B. Clinical effects of intravenously administered prostaglandin E1 in patients with rest pain due to peripheral obliterative arterial disease (POAD) – a preliminary report on a placebo-controlled double-blind study. *VASA* 1987; 17: 52–6.
7. Eklund A.E., Eriksson G., Olsson A.G. A controlled study showing significant short term effect of prostaglandin E1 in healing of ischaemic ulcers of the lower limb in man. *Prostaglandins Leukot Med.* 1982; 8: 265–71.
8. Schuler J.J., Flanigan D.P., Holcroft J.W., Ursprung J.J., Mohrland J.S., Ryke J. Efficacy of prostaglandin E1 in the treatment of lower extremity ischemic ulcers secondary to peripheral vascular occlusive disease. Results of a prospective randomized, double-blind, multicenter clinical trial. *J. Vasc. Surg.* 1984; 1(1): 160–70.
9. Telles G.S., Campbell W.B., Wood R.F.M., Collin J., Baird R.N., Morris P.J. Prostaglandin E1 in severe lower limb ischaemia: a double-blind controlled trial. *Br. J. Surg.* 1984; 71: 506–8.
10. Loosmore T.M., Chalmers T.C., Dormandy J.A. A meta-analysis of randomized placebo control trials in Fontaine stages III and IV peripheral occlusive arterial disease. *Int Angiology* 1994 Jun; 13(2): 133–42.
11. Prostanoids for chronic critical leg ischemia. A randomized, controlled, open-label trial with prostaglandin E1. The ICAI Study Group. Ischemia Cronica degli Arti Inferiori. *Ann Intern Med.* 1999 Mar; 130(5): 412–21.