

## 당뇨병 환자에서 말초동맥질환의 약물적 치료: 심혈관질환 위험요소 관리

전숙

경희대학교 의과대학 내분비대사내과

### Pharmacological Therapy of Peripheral Artery Disease in Patients with Diabetes Mellitus: Cardiovascular Risk Factor Management

Suk Chon

Department of Endocrinology and Metabolism, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

#### Abstract

Peripheral arterial disease is an arteriosclerotic disease that can affect the arteries of the whole body except the coronary arteries and the aorta. In general, disease of the descending aorta, iliac artery, and lower limb arteries below the renal artery is referred to as peripheral artery disease (PAD) or lower extremity artery disease. PAD is highly associated with ischemic heart disease, cerebrovascular disease, and mortality. Diabetes mellitus (DM) is a major risk factor for a variety of cardiovascular diseases, especially PAD. Recent studies have shown that PAD patients with DM have a significantly higher rate of major adverse cardiovascular events, all-cause mortality, and limb amputation compared with patients with PAD alone. To prevent and manage various complications of patients with DM, aggressive diagnosis and management and treatment of PAD play an important role in prevention of complications threatening quality of life such as cardiovascular disease and limb amputation.

**Keywords:** Diabetes mellitus, Peripheral arterial disease, Treatment

Corresponding author: Suk Chon

Department of Endocrinology and Metabolism, Kyung Hee University Hospital, 23 Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea,  
E-mail: imdrjs@khu.ac.kr

Received: Feb. 23, 2019; Accepted: Feb. 26, 2019

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2019 Korean Diabetes Association

## 서론

## 본론

말초동맥성질환(peripheral arterial disease)은 관상동맥 및 대동맥을 제외한 전신의 동맥 - 경동맥, 척추동맥, 상지 및 하지의 동맥, 장간동맥, 신동맥 - 에 발생하는 죽상동맥경화성 질환이다. 일반적으로는 신동맥이하의 하행대동맥과 장골동맥 및 하지동맥의 질환을 말초동맥질환(peripheral artery disease, PAD) 또는 하지동맥질환(lower extremity artery disease, LEAD)으로 명명한다[1].

PAD 환자의 60%는 허혈성 심장질환, 30%는 뇌혈관질환을 동반하며[2], 간헐적 파행 증상을 가진 PAD 환자의 10~15%가 심혈관질환으로 사망하는 등 PAD는 심뇌혈관질환 발생의 강력한 위험인자로 알려져 있다[3]. 당뇨병은 다양한 심혈관질환의 대표적인 위험인자로서, 특히 PAD의 강력한 위험인자이기도 하다[4]. 최근 연구에서 당뇨병을 동반한 PAD 환자는 PAD만 있는 환자와 비교하여 다양한 위험요소를 철저히 관리함에도 불구하고 주요 심혈관질환, 총사망률 및 하지절단율이 유의하게 높다고 보고하고 있다[5].

따라서 당뇨병 환자의 다양한 합병증 예방과 관리를 위한 접근에서 PAD에 대한 적극적인 진단 및 관리와 치료는 사지절단 및 심혈관질환 발생 등 삶의 질을 위협하는 합병증의 예방에 중요한 역할을 담당한다.

당뇨병 환자에서 PAD의 관리는 당뇨병이 없는 PAD 환자의 관리와 비슷하며 환자의 증상을 완화시키고 PAD의 합병증 감소 및 심혈관질환 발생의 예방을 위하여 필요하다. 하지동맥 병변에 대한 치료는 증상의 정도에 따라 운동요법과 약물요법 및 침습적 중재시술 또는 동맥재건수술 등을 고려해야 한다. 본 글에서는 주로 약물치료에 대하여 정리해 보고자 한다.

### 1. 당뇨병 환자의 말초동맥질환 관리

#### 1) 심혈관질환 위험요소 관리

당뇨병과 PAD는 모두 심혈관질환의 독립적인 위험요소로서 이를 예방하고 PAD의 합병증을 감소시키기 위하여 동맥경화증의 다양한 위험요소를 관리해야 한다[6]. 특히 금연, 이상지질혈증 치료, 고혈압과 고혈당의 관리 및 항혈전 치료를 통한 위험인자 관리가 필수적이다.

##### ① 금연

금연 권고는 당뇨병 유무와 상관없이 모든 PAD 환자 관리에 중요한 부분이다[6]. 많은 연구와 체계적 리뷰에서 흡연은 PAD 발생과 진행의 용량 의존적인 독립적 위험인자로 알려져 있다[7]. 증상이 있는 739명의 PAD 환자를 대상으로 한 연구에서 흡연군 중 약 30%가 금연에 성공하고, 금연군이 흡연지속군과 비교하여 5년간 총사망위험도가 60% 감소하였으며, 하지절단에서도 57%의 예방효과가 있음을 보고하였다[8]. 금연은 PAD 환자에서 치명적인 하지허혈, 하지절단 및 주요심혈관질환을 예방하기 위한 가장 중요한 생활습관개선 항목으로 매 진료 시마다 공감적이며 비비판적 접근의 금연 치료를 시도해야 한다[9].

금연 치료를 위하여 그룹기반프로그램 및 인지행동 치료를 포함한 집중적 상담 등의 다학제적 접근이 중요하나, 6개월 이상 금연을 지속하기 어렵다는 제한점이 있으며[10], 따라서 필요시 금연 보조 약물치료도 고려할 수 있다. 니코틴 패치 이외에 노르에피네프린-도파민 재흡수억제제인 bupropion 치료를 고려할 수 있으며 30% 이상의 금연율 상승 효과가 보고되었다[11]. 부분적 니코틴 아세틸콜린 수용체 작용제인 varenicline은 대조군과 비교하여 12주(47.0% vs. 13.9%) 및 52주(19.2% vs. 7.2%)까지 유의한 금연율 상승 효과를 보였다[12].

PAD 환자에서 금연은 가장 중요한 생활습관 교정 치료로서 상담 및 약물치료를 포함한 가능한 모든 방법을 적용해

야 하며, 1년간의 금연 유지율이 20~35% 정도로 매우 낮으므로 추가적인 중재 치료도 고려되어야 한다[9].

## ② 이상지질혈증의 치료

이상지질혈증은 죽상동맥경화증의 대표적인 위험인자로써 모든 PAD 환자에서는 심혈관질환을 감소시키기 위하여 적극적인 콜레스테롤 조절이 권고된다[13]. PAD 환자를 대상으로 한 다양한 임상연구의 메타분석에서 스타틴 치료는 총사망위험도를 23%, 뇌졸중 발생을 23% 감소시킨다고 보고하였다[14]. 그러나 코호트 연구에서는 스타틴의 하지절단에 대한 효과를 증명하지 못했고[15], PAD 환자에서 스타틴의 보행거리 개선효과는 무작위 대조군 연구에서 일관된 결과를 보이지 못하였다[16]. PAD 환자에서 고강도 스타틴 사용에 대한 근거는 많지 않으나, 최근 15만 명 이상의 PAD 환자를 대상으로 한 재향군인 관찰 코호트 연구에서 PAD 진단 시부터의 고강도 스타틴 사용이 저강도 또는 중강도 스타틴과 비교하여 하지 소실과 사망률을 유의하게 감소시킨다고 보고하였다[17]. 또한 PAD 환자에서 고강도 스타틴의 효과는 당뇨병 유무에 따라 차이를 보이지 않았다. 따라서 모든 PAD 환자는 초고위험도 환자로 분류하여 고강도 스타틴 치료가 권고되고 있다[18].

## ③ 고혈압 조절

고혈압은 PAD의 중요한 위험요소로서 고혈압 조절은 심혈관질환 위험도를 감소시킨다고 알려져 있다. 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 연구에서 수축기혈압을 10 mm Hg 낮추면 PAD에 의한 하지절단 및 사망률을 16% 낮출 수 있다고 보고하였다[19]. 고혈압 약제 중 안지오텐신전환효소억제제(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEIs)는 PAD 환자에서 주요심혈관사건을 유의하게 감소시킨다고 보고되었다. 9,297명의 혈관질환 또는 당뇨병과 1개 이상의 위험요소를 지닌 고위험 환자를 대상으로 한 Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 연구에서 ramipril은 무증상 또는 증상이 있는 PAD 환자에서 심혈

관질환 감소효과를 증명하였다[20]. Telmisartan으로 진행한 ONTARGET 연구도 PAD 환자에서 심혈관질환 감소효과를 보고하였다[21]. 이들 연구는 ACEIs 또는 안지오텐신수용체억제제(angiotensin receptor blockers, ARBs)가 PAD 환자에서 심혈관질환 예방에 대한 동일계열 효과가 있음을 시사하였고[22], 이를 기반으로 고혈압이 있는 PAD 환자에서 ACEIs/ARBs가 첫 번째 선택 약제로 권고된다[6]. 그러나 ACEIs의 파혈 증상에 대한 개선효과는 아직까지 근거가 부족한 상황이다. 베타차단제는 첫 번째 약제로 권고되진 않지만 PAD와 몇 가지 동반질환-심방세동 또는 관상동맥질환-이 있는 경우 사용을 고려할 수 있다[23].

## ④ 고혈당 조절

다양한 연구를 통하여 당뇨병 환자에서 혈당조절이 미세혈관 및 대혈관 합병증의 위험도를 감소시킨다고 증명되었으나, 엄격한 혈당조절이 당뇨병과 PAD를 동반한 환자에서 심혈관질환의 위험도를 감소시키거나 또는 사지절단의 위험을 감소시킨다는 근거는 부족하다[24,25]. 최근 당뇨병 조절은 심혈관질환 동반 여부, 저혈당 발생 위험도 고려 등 환자 중심의 접근을 통해 개별적인 당뇨병 치료목표를 가지고 치료하도록 권고되며, PAD를 동반한 당뇨병 환자에서 팀 관리 멤버 간의 상호 조정이 필요하다고 권고하고 있다[6]. 치명적 하지허혈을 동반한 PAD 환자에서는 엄격한 혈당조절이 하지절단 등의 예후 감소에 도움이 될 수 있다[26].

## ⑤ 항혈전 치료

다양한 임상연구를 근거로 최근 진료지침에서는 증상이 있는 PAD 환자에서 심근경색, 뇌졸중 및 혈관질환 관련 사망의 감소를 위해 장기간의 항혈소판 치료-아스피린 단독(75~325 mg/day) 또는 clopidogrel 단독(75 mg/day)-를 권고하고 있다[6].

최근 진행된 The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) 연구에서 아스피린 치료는 무증상의 PAD를 동반한 당뇨병 환자에서 심혈관질환

및 사망률 감소에 대한 1차 예방효과를 증명하지 못하였다[27]. 증상이 있는 PAD 환자가 80% 정도 참여한 Critical Leg Ischemia Prevention Study (CLIPS) 연구는 대상자의 70% 이상이 당뇨병을 동반하고 있었으며, 소규모 연구이나 저용량 아스피린 치료의 혈관질환 감소효과를 증명하였다[28].

아스피린 이외의 약물은 clopidogrel, ticagrelor 및 vorapaxar에 대하여 연구가 진행되었다. 허혈사건 위험이 높은 19,185명 환자에서 진행한 clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) 연구결과, 최근 뇌졸중, 심근경색 또는 증상이 있는 PAD 환자에서 clopidogrel (75 mg/day) 치료군이 아스피린(325 mg/day)과 비교하여 허혈성 뇌졸중, 심근경색 및 혈관 사망의 위험도가 유의하게 감소되었다[29]. 이 연구에 참여한 3,866명의 당뇨병 환자의 하위분석결과 특히 인슐린 치료를 받던 당뇨병 환자에서 아스피린보다 clopidogrel 치료가 혈관질환 예후 감소 및 출혈 위험 감소에 더욱 효과적이었다[30].

1년 이상 전에 심근경색이 있고 저용량 아스피린으로 치료하던 환자에서 ticagrelor의 효과에 대한 PEGASUS-TIMI 54 연구에서 1,142명의 PAD 동반환자 하위분석결과 ticagrelor 치료(90 mg 하루 2회)는 위약군과 비교하여 주요심혈관사건의 절대비율을 4.1%, 말초혈관 재관류술 위험도를 37% 감소시켰고, ticagrelor 치료 중 주요 출혈은 0.12%로 보고되었다[31]. PEGASUS 연구의 당뇨병 환자 하위분석에서, 당뇨병이 없는 대상군과 비교하여 당뇨병 환자군에서 ticagrelor의 주요심혈관사건 절대위험률 감소효과가 더 큰 경향을 보였다[32].

Vorapaxar는 새로운 항혈소판제로서, 혈소판, 혈관내피 세포 및 평활근세포에 존재하며 사람 혈소판의 트롬빈에 대한 1차 수용체인 protease-activated receptor 1 (PAR-1)의 길항제이다. Vorapaxar의 심혈관질환 2차예방효과에 대한 TRA2°P-TIMI 50 연구에서 증상이 있는 3,787명의 PAD 환자를 하위분석한 결과, vorapaxar 치료는 첫 번째 급성 사지허혈과 총 사지허혈사건을 위약군과 비교하여 각각 41% 감소시켰다[33]. 당뇨병이 없는 환자군과 비교하

여 당뇨병 환자군에서 vorapaxar 치료의 심혈관질환 2차 예방효과가 유의하게 높았으나, 중등도/중증 출혈 발생 또한 당뇨병 환자군에서 유의하게 많았다[34]. 당뇨병과 PAD를 함께 동반한 환자에서의 임상연구결과는 없지만 TRA2°P-TIMI 50 연구에서 급성 사지허혈사건의 감소효과를 보인 PAR-1 길항제는 아직까지 임상적 이익에 대한 근거가 부족하나 향후 당뇨병 환자에서 PAD의 유용한 치료제로서의 가능성을 보인다.

무증상의 PAD 환자에서 항혈소판제 치료는 발목상완지수(ankle brachial index, ABI)  $\leq 0.90$ 인 경우에 심근경색, 뇌졸중 및 혈관 사망 감소를 위해 적절하다고 권고되나, 무증상이며 ABI 0.91~0.99의 경우 항혈소판제의 유용성에 대한 근거가 불명확하다[6].

아스피린과 clopidogrel의 2중 항혈소판제 병용치료(dual antiplatelet therapy)는 하지 재관류술을 받은 증상이 있는 PAD 환자에서는 사지관련 사건 감소를 위해 적절하다고 권고되나 시술을 받지 않은 증상을 동반한 PAD 환자에서의 유용성은 확립되어 있지 않으며 당뇨병 환자에서도 동일하다[6].

PAD 환자에서 경구항응고제의 사용에 대한 유용성은 확실하지 않아 일반적으로 권고되지 않으며[6], 와파린은 동맥 색전에 의한 하지허혈 환자에게 사용되고 있다[35]. 당뇨병과 PAD를 동반한 환자에서 항응고제 치료 효과는 자료가 부족하다. 최근 개발된 경구항응고제인 rivaroxaban의 관상동맥질환 및 PAD 환자에서의 심혈관질환 2차예방 연구에서 rivaroxaban과 아스피린 병용치료는 아스피린 단독치료군과 비교하여 심혈관사망 및 사건의 유의한 감소효과를 보였고[36], 이는 당뇨병 여부와 상관없이 PAD 환자에서 비슷한 효과를 보였다[37].

## 2) 증상개선을 위한 약물치료

Cilostazol은 phosphodiesterase 3 억제제로서 미국 Food and Drug Administration에서 간헐성 파행에 대한 사용승인을 받았다. 혈소판응집 억제 및 평활근 증식을 억제하고 혈관확장을 일으키며 high density lipoprotein을 증가시



키고 중성지방을 감소시키는 것으로 알려져 있다[38]. PAD 환자에게 cilostazol 100 mg 1일 2회 투여 시 무통보행거리를 40~70%, 최대보행거리는 65~83% 증가시킨다고 보고 되었고 pentoxifylline (38% 증가)보다 효과가 좋다고 보고 되었다[39,40]. Cilostazol은 구조가 심부전 환자의 사망률을 증가시킨 milrinone과 비슷하여 부정맥을 일으키는 경향이 있으므로 심부전이 있거나 좌심실 구혈률이 40% 이하인 환자에게는 사용을 금한다[41]. 2016 ACC/AHA PAD 진료지침에서는 간헐적 파행이 있는 PAD 환자에게 심부전이 없는 경우 cilostazol 100 mg을 1일 2회 사용할 것을 권고하였다[6].

Naftidrofuryl oxalate은 간헐적 파행 증상을 가진 환자에서 보행거리를 향상시키며 비용효과적인 치료로 알려져 있다[42,43]. 영국의 NICE 진료지침에서 운동의 효과가 없고 환자가 2차적 치료를 원하지 않는 경우 naftidrofuryl oxalate를 권고하고 있다. 그러나 3~6개월간 치료 후에도 효과가 없다면 중단하도록 권고한다[16].

## 결론

당뇨병의 관리에서 PAD의 적극적인 발견과 적절한 치료는 환자의 증상 개선과 함께 심혈관질환 예방 및 하지절단 등의 감소를 위하여 매우 중요한 부분을 차지한다. 당뇨병 환자에서의 PAD 치료는 다양한 죽상동맥경화증의 위험인자 관리가 근간을 이루고 있다. 특히 금연은 매우 중요한 치료로서 매 진료 시마다 금연 여부의 확인과 금연의 지속적 독려 및 적극적 금연 치료의 시도가 필요하다. 또한 이상지질혈증, 고혈압, 고혈당에 대한 적절한 치료와 함께 효과적인 항혈전 치료가 시행되어야 하며, 파행 등의 증상을 개선하기 위한 약물치료도 고려할 수 있다. 최근 PAD 치료를 위한 다양한 약물 및 비약물적 방법에 대한 연구가 진행되고 있으며 효과적이며 적절한 치료를 위해서는 확실한 치료 효과와 안전성에 대한 근거를 확보하는 것이 중요하다.

## REFERENCES

1. Patel MR, Conte MS, Cutlip DE, Dib N, Geraghty P, Gray W, Hiatt WR, Ho M, Ikeda K, Ikeno F, Jaff MR, Jones WS, Kawahara M, Lookstein RA, Mehran R, Misra S, Norgren L, Olin JW, Povsic TJ, Rosenfield K, Rundback J, Shamoun F, Tcheng J, Tsai T'T, Suzuki Y, Vranckx P, Wiechmann BN, White CJ, Yokoi H, Krucoff MW. Evaluation and treatment of patients with lower extremity peripheral artery disease: consensus definitions from Peripheral Academic Research Consortium (PARC). *J Am Coll Cardiol* 2015;65:931-41.
2. Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women > or = 62 years of age. *Am J Cardiol* 1994;74:64-5.
3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, Rutherford RB; TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol* 2007;26:81-157.
4. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001;24:1433-7.
5. Low Wang CC, Blomster JI, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Fowkes FGR, Held P, Katona BG, Norgren L, Jones WS, Lopes RD, Olin JW, Rockhold FW, Mahaffey KW, Patel MR, Hiatt WR; EUCLID Trial Executive Committee and Investigators. Cardiovascular and limb outcomes in patients with diabetes and peripheral artery disease: the EUCLID trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3274-84.
6. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, Fleisher LA, Fowkes FG, Hamburg NM, Kinlay S, Lookstein R, Misra S,

- Mureebe L, Olin JW, Patel RA, Regensteiner JG, Schanzer A, Shishehbor MH, Stewart KJ, Treat-Jacobson D, Walsh ME. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2017;135:e686-725.
7. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, Kuiken BW, Boiten J, Moll FL, Büller HR, Prins MH. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2004;40:1158-65.
  8. Armstrong EJ, Wu J, Singh GD, Dawson DL, Pevac WC, Amsterdam EA, Laird JR. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2014;60:1565-71.
  9. Olin JW, White CJ, Armstrong EJ, Kadian-Dodov D, Hiatt WR. Peripheral artery disease: evolving role of exercise, medical therapy, and endovascular options. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1338-57.
  10. Hennrikus D, Joseph AM, Lando HA, Duval S, Ukestad L, Kodl M, Hirsch AT. Effectiveness of a smoking cessation program for peripheral artery disease patients: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2105-12.
  11. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, Smith SS, Muramoto ML, Daughton DM, Doan K, Fiore MC, Baker TB. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91.
  12. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010;121:221-9.
  13. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934.
  14. Antoniou GA, Fisher RK, Georgiadis GS, Antoniou SA, Torella F. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Vascul Pharmacol* 2014;63:79-87.
  15. Suckow BD, Kraiss LW, Schanzer A, Stone DH, Kalish J, DeMartino RR, Cronenwett JL, Goodney PP; Vascular Study Group of New England. Statin therapy after infrainguinal bypass surgery for critical limb ischemia is associated with improved 5-year survival. *J Vasc Surg* 2015;61:126-33.
  16. Morley RL, Sharma A, Horsch AD, Hinchliffe RJ. Peripheral artery disease. *BMJ* 2018;360:j5842.
  17. Arya S, Khakharia A, Binney ZO, DeMartino RR, Brewster LP, Goodney PP, Wilson PWF. Association of Statin Dose with amputation and survival in patients with peripheral artery disease. *Circulation* 2018;137:1435-46.
  18. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, Goldschlager NF, Hamilton RM, Joglar JA, Kim RJ, Lee R, Marine JE, McLeod CJ, Oken KR, Patton KK, Pellegrini CN, Selzman KA, Thompson A, Varosy PD. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: executive summary: a

- report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines, and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2018. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.043. [Epub ahead of print]
19. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-9.
20. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, Yusuf S; HOPE study investigators. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J* 2004;25:17-24.
21. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
22. Armstrong EJ, Chen DC, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use is associated with reduced major adverse cardiovascular events among patients with critical limb ischemia. *Vasc Med* 2015;20:237-44.
23. Bonaca MP, Creager MA. Pharmacological treatment and current management of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015;116:1579-98.
24. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* 1995;75:894-903.
25. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:894-9.
26. Takahara M, Kaneto H, Iida O, Gorogawa S, Katakami N, Matsuoka TA, Ikeda M, Shimomura I. The influence of glycemic control on the prognosis of Japanese patients undergoing percutaneous transluminal angioplasty for critical limb ischemia. *Diabetes Care* 2010;33:2538-42.
27. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.
28. Critical Leg Ischaemia Prevention Study (CLIPS) Group, Catalano M, Born G, Peto R. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. *J Intern Med* 2007;261:276-84.
29. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
30. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:625-8.
31. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J, Goodrich E, Nicolau JC, Parkhomenko A,

- López-Sendón J, Dellborg M, Dalby A, Špinar J, Aylward P, Corbalán R, Abola MTB, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2719-28.
32. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, Im K, Murphy SA, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, Steg PG. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2732-40.
  33. Bonaca MP, Gutierrez JA, Creager MA, Scirica BM, Olin J, Murphy SA, Braunwald E, Morrow DA. Acute limb ischemia and outcomes with vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from the trial to assess the effects of vorapaxar in preventing heart attack and stroke in patients with atherosclerosis-thrombolysis in myocardial infarction 50 (TRA2°P-TIMI 50). *Circulation* 2016;133:997-1005.
  34. Cavender MA, Scirica BM, Bonaca MP, Angiolillo DJ, Dalby AJ, Dellborg M, Morais J, Murphy SA, Ophuis TO, Tendera M, Braunwald E, Morrow DA. Vorapaxar in patients with diabetes mellitus and previous myocardial infarction: findings from the thrombin receptor antagonist in secondary prevention of atherothrombotic ischemic events-TIMI 50 trial. *Circulation* 2015;131:1047-53.
  35. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, Anand SS, Guzman R, Criqui MH, Akl EA, Vandvik PO, Lansberg MG, Guyatt GH, Spencer FA. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e669S-90S.
  36. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Störk S, Keltai M, Ryden L, Pogossova N, Dans AL, Lanans F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Metsarinne KP, Cook Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.
  37. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, Aboyans V, Alings M, Kakkar AK, Keltai K, Maggioni AP, Lewis BS, Störk S, Zhu J, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Commerford PJ, Vinereanu D, Pogossova N, Ryden L, Fox KAA, Bhatt DL, Misselwitz F, Varigos JD, Vanassche T, Avezum AA, Chen E, Branch K, Leong DP, Bangdiwala SI, Hart RG, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:219-29.
  38. Kohda N, Tani T, Nakayama S, Adachi T, Marukawa K, Ito R, Ishida K, Matsumoto Y, Kimura Y. Effect of cilostazol, a phosphodiesterase III inhibitor, on experimental thrombosis in the porcine carotid artery. *Thromb Res* 1999;96:261-8.
  39. 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* 2000;109:523-30.
  40. Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(10):CD003748.
  41. Nony P, Boissel JP, Lievre M, Leizorovicz A, Haugh



- MC, Fareh S, de Breyne B. Evaluation of the effect of phosphodiesterase inhibitors on mortality in chronic heart failure patients. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:191-6.
42. Meng Y, Squires H, Stevens JW, Simpson E, Harnan S, Thomas S, Michaels J, Stansby G, O'Donnell ME. Cost-effectiveness of cilostazol, naftidrofuryl oxalate, and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. *Angiology* 2014;65:190-7.
43. Stevens JW, Simpson E, Harnan S, Squires H, Meng Y, Thomas S, Michaels J, Stansby G. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg* 2012;99:1630-8.