

# Buflomedil associated with pentoxifylline in the treatment of patients with intermittent claudication. Opened, randomised, one-centre-based study

Ocena skuteczności leczenia chorych z chromaniem przestankowym za pomocą pentoksyfiliny lub pentoksyfiliny i buflomedilu. Badanie randomizowane, otwarte, jednośrodkowe

Arkadiusz Jawień, Tomasz Grzela, Marek Ciecierski, Radosław Piotrowicz, Artur Szotkiewicz, Arkadiusz Migdalski

Chair and Department of Surgery, L. Rydygier University Medical School, Bydgoszcz, Poland; Dr J. Biziel Regional Hospital, Bydgoszcz, Poland; (Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej Akademii Medycznej im. L. Rydygiera w Bydgoszczy; Wojewódzki Szpital im. dr J. Biziele w Bydgoszczy)

## Abstract

**Background.** It has been known that modification of risk factors for atherosclerosis improves the walking distance of patients with intermittent claudication. On the other hand there are variety of different drugs widely used by physicians to meet the patients expectations. We decided to study whether a combine medical therapy has an impact on walking distance among the patients with intermittant claudication.

**Material and methods.** In a randomised, prospective study, 79 patients with chronic arterial occlusive disease (Fontaine stage II) were treated either by buflomedil (600 mg daily) and pentoxifylline (1200 mg daily) or by pentoksyfiliny (1200 mg daily) alone over 12 weeks. All patients underwent treadmill testing at the beginning and at the end of the study (treadmill speed 3,2 km/h and of 12° incline). The pain-free and maximal walking distance were measured at both time points.

**Results.** The pain-free distance was significantly improved in both groups (74,4% — buflomedil and pentoxifylline group and 27,3% — pentoksyfiliny group) whereas the total walking distances was significantly higher only in the group of treated by buflomedil and pentoxifylline (41,8%). The percentage of side-effects and adverse events were equal among the studied groups.

**Conclusion.** The combine treatment of buflomedil with pentoxifylline turned out to be effective and safe for the patients with intermittent claudication.

**Key words:** PAOD, intermittent claudication, buflomedil, pentoxifylline

## Streszczenie

**Wstęp.** Modyfikacja stylu życia i ograniczenie czynników ryzyka rozwoju miażdżycy poprawiają dystans marszu u chorych z chromaniem przestankowym. W leczeniu tych dolegliwości stosuje się jednocześnie wiele preparatów farmakologicznych. Postanowiono zbadać, czy skojarzone leczenie farmakologiczne będzie wpływało na zwiększenie dystansu marszu u chorych z chromaniem przestankowym.

**Material i metody.** W prospektywnym, randomizowanym badaniu uczestniczyło 79 chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych (II stopień według klasyfikacji Fontaine). Chorych leczono przez 12 tygodni skojarzoną terapią buflomedilem (600 mg/d) i pentoksyfiliną (1200 mg/d), albo monoterapią za pomocą wyłącznie pentoksyfiliny (1200mg/d). U wszystkich pacjentów na początku i na końcu badania przeprowadzono próbę na bieżni ruchomej (tempo marszu 3,2 km/h, nachylenie 12°), mierząc dystans marszu

wolny od bólu i całkowity dystans marszu.

**Wyniki.** Dystans marszu wolny od bólu wydłużył się istotnie statystycznie w obu grupach badanych (74,4% — w grupie terapii skojarzonej oraz 27,3% w grupie leczonej pentoksyfilią). Natomiast całkowity dystans marszu istotnie statystycznie wydłużył się tylko w grupie terapii skojarzonej (41,8%). Odsetek działań niepożądanych był podobny w obu grupach badanych.

**Wniosek.** Skojarzone stosowanie pentoksyfiliny i buflomedilu wydaje się efektywnym i bezpiecznym leczeniem u chorych z chromaniem przestankowym u chorych.

**Słowa kluczowe:** przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych, chromanie przestankowe, buflomedil, pentoksyfilina

## Introduction

Intermittent claudication is defined as the exercise-induced pain of a lower extremity (most often of the calf), forcing the patient to stop walking and relieved after rest. The symptom is caused by the partial or complete occlusion of the arteries. Most often diagnosis can be made just upon data collected from anamnesis [1]. The estimated rate of prevalence of intermittent claudication in subjects older than 60 years is over 5% in men and 2.5% in women [2]. During 5-years-long observation, in half of the patients the intensity of the symptom is constant or decreases, in 16% of patients progression is observed and every fourth affected subject requires surgical intervention including revascularisation or limb amputation [3].

In majority of cases chronic lower limb ischemia is caused by atherosclerosis. Lesions can be found not only in arteries of the lower limbs but also in other body regions, including cerebral and coronary vascular networks. It is estimated that lesions of cerebral arteries are present in 10% and coronary heart disease in 30% of patients with atherosclerosis of the lower limb arteries. Mortality rates of the patients with intermittent claudication are 2–3 times higher than of persons of the same age not complaining of this symptom [2, 4].

On one hand, therapy of intermittent claudication is aimed at eliminating symptoms of the limb ischemia and arresting the progression of vascular lesions and on the other hand the treatment should prevent the development of cardiovascular complications. The first goal can be achieved through modification of patient's lifestyle (smoking, exercise therapy, eating habits), pharmacotherapy, intravascular and surgical interventions. Prevention of cardiovascular complications most often includes antiplatelet drugs administration [2].

Two of the drugs registered in Poland for treatment of intermittent claudication, which relieve the symptom and lengthen the walking distance are pentoxifylline and buflomedil. Pentoxifylline increases erythrocyte deformability, decreases platelet aggregation and plasma fibrino-

## Wstęp

Chromanie przestankowe definiowane jest jako ból kończyny dolnej, najczęściej goleni, wywołany wysiłkiem fizycznym, zmuszający chorego do zatrzymania się, ustępujący po odpoczynku, a spowodowany zwężeniem lub niedrożnością tętnic. Aby rozpoznać to schorzenie, najczęściej wystarczy przeprowadzić z pacjentem wywiad [1]. Ocenia się, że chromanie przestankowe występuje u ponad 5% mężczyzn i 2,5% kobiet po 60 rż. [2]. Podczas 5-letniej obserwacji u połowy chorych z objawami chromania przestankowego dolegliwości nie nasiliły się lub się zmniejszyły, u 16% osób doszło do progresji objawów, a co czwarty chory wymagał pomocy chirurgicznej w postaci rewaskularyzacji lub odjęcia kończyny [3].

Przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych ma najczęściej pochodzenie miażdżycowe. Zmiany chorobowe dotyczą nie tylko tętnic kończyn dolnych, ale także innych tętnic, w tym naczyń zaopatrujących mózgowie i mięsień sercowy. Szacuje się, że zmiany w obrębie naczyń zaopatrujących mózgowie występują u 10% pacjentów, a choroba wieńcowa u około 30% chorych z miażdżycą tętnic kończyn dolnych. Umieralność wśród chorych z objawami chromania przestankowego jest 2–3-krotnie częstsza niż wśród ich rówieśników bez tego objawu [2, 4].

Leczenie osób z chromaniem przestankowym powinno prowadzić do eliminacji objawów niedokrwienia kończyny i zahamowania postępu zmian w naczyniach, a także zapobiegać występowaniu powikłań sercowo-naczyniowych. Pierwsze z tych zadań realizowane jest poprzez modyfikację stylu życia (zaprzestanie palenia tytoniu, trening, zmiana zwyczajów żywieniowych), leczenie farmakologiczne, interwencje wewnątrznacyniowe oraz chirurgiczne. Rozwojowi powikłań sercowo-naczyniowych najczęściej zapobiega się, stosując leki przeciwplateletowe [2].

Spośród zarejestrowanych w Polsce leków używanych do leczenia chromania przestankowego, mającego na celu zmniejszenie dolegliwości i wydłużenie dystansu marszu, korzystny efekt wykazują pentoksyfilina i buflomedil. Pentoksyfilina zwiększa odkształcalność

gen level. Buflomedil, a butyrophenone derivative, has the adrenolytic effect and causes peripheral vasodilatation. Moreover, it has weak calcium antagonist properties, effects an antiaggregative influence on platelets and increases erythrocyte flexibility potential, which makes it effective in cases of intermittent claudication. Both drugs were included by the TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) to the group of proved beneficiary but weak effect on the intermittent claudication [5].

An effort was made to evaluate the combined effect of pentoxifylline and buflomedil in treatment intermittent claudication and to assess the prevalence of adverse effects in the treated patients.

### Material and methods

The studied group included 79 patients of both sexes aged over 40 years, in whom intermittent claudication was confirmed for one or both limbs and the ankle-brachial index (ABI) was less than 0.9. Patients were admitted to the Regional Outpatient Vascular Diseases Clinic in Bydgoszcz.

Excluded were patients with previously confirmed hypersensitivity to studied drugs or their components. Cardiological study exclusion criteria were congestive heart failure, history of cardiac infarct shorter than 6 months, severe arrhythmias and hypotension of under 100 mm Hg. Other conditions which disabled patients from admission to study included: recent cerebral stroke, history of intracranial or intraocular haemorrhage, creatinin level exceeding the value normal for the given sex, drug addiction or alcoholism, history of lower limb amputation, active peptic ulcer disease, breast feeding and oral anticoagulant therapy.

Patients were randomised to the two study groups.

Group I was administered oral buflomedil (Buflox Retard, HEXAL POLSKA Sp. z o.o.) 1 tablet of 600 mg in the morning and pentoxifylline (Pentohexal 600 Retard, HEXAL POLSKA Sp. z o.o.) 1200 mg daily, 1 tablet of 600 mg in the morning and in the evening.

Group II was administered only pentoxifylline (Pentohexal 600 Retard, HEXAL POLSKA Sp. z o.o.), 1200 mg daily in two equal doses ( $2 \times 1$  tablet of 600 mg).

All patients were instructed to change their lifestyles, start exercise and quit smoking. Treatment of concomitant diseases and dosage of acetylsalicylic acid (ASA) derivatives remained unchanged. At the time of inclusion for the study 53.9% patients in group I and 43.2% in group II were taking ASA. Previous treatment of intermittent claudication in individual patients was discontinued while drugs and dosages were adjusted to the study protocol.

erytrocytów, zmniejsza agregację płytek oraz stężenie fibrynogenu w osoczu. Pochodna butyrofenonu — buflomedil działa adrenolitycznie, rozszerzając obwodowe naczynia krwionośne. Ponadto wykazuje słabe właściwości blokera kanałów wapniowych. Działa także przeciwagregacyjnie na płytki krwi oraz zwiększa podatność krwinek czerwonych na zmianę kształtu, co decyduje o jej skuteczności u chorych z chromaniem przestankowym. Oba leki zaliczane są przez *TransAtlantic Inter-Society Consensus* (TASC) do grupy o udowodnionym, choć niewielkim, korzystnym wpływem na chromanie przestankowe [5].

Podjęto próbę oceny możliwości połączonego zastosowania pentoksyfiliny i buflomedilu w leczeniu chromania przestankowego w przebiegu przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych oraz oceny częstości występowania działań niepożądanych u chorych poddawanych leczeniu.

### Materiał i metody

W badaniu uczestniczyło 79 chorych, leczących się w Wojewódzkiej Poradni Chorób Naczyń w Bydgoszczy, obu płci, w wieku powyżej 40 lat, u których stwierdzono chromanie przestankowe (jednej lub obu kończyn) i wskaźnik kostka/ramię (ABI, *ankle/brachial index*) poniżej 0,9.

Do badania nie zakwalifikowano osób, u których stwierdzano w przeszłości nadwrażliwość na badane leki lub ich składowe. Do kryteriów kardiologicznych wykluczających z badania należały: zastoinowa niewydolność serca, okres do 6 miesięcy od przebytego zawału serca, ciężkie zaburzenia rytmu serca oraz hipotonia poniżej 100 mm Hg. Ponadto jeśli u pacjentów stwierdzano: świeży udar mózgu, przebyte krwawienie śródczaszkowe lub do siatkówki oka, podwyższone stężenie kreatyniny powyżej normy laboratoryjnej dla danej płci, uzależnienie od alkoholu lub narkotyków, krytyczne niedokrwienie kończyn, stan po przebytej amputacji kończyny dolnej lub czynną chorobę wrzodową — nie włączano ich do badań. Wykluczono również kobiety w ciąży i karmiące piersią, a także osoby leczone za pomocą doustnych antykoagulantów.

Chorych w sposób losowy przydzielano do jednej z dwóch grup.

Chorym w grupie I podawano buflomedil (Buflox Retard — HEXAL POLSKA Sp. z o.o.) — 1 tabletkę (600 mg) rano oraz pentoksyfilinę (Pentohexal 600 Retard — HEXAL POLSKA Sp. z o.o.),  $2 \times 1$  tabletkę (600 mg) rano i wieczorem (1200 mg na dobę).

Grupie II podawano tylko preparat pentoksyfiliny (Pentohexal 600 Retard — HEXAL POLSKA Sp. z o.o.) — 1200 mg na dobę w dwóch równych dawkach ( $2 \times 1$  tabl. 600 mg).

Treatment and follow-up time was 12 weeks. During 3 months of study patients could contact investigators at any time. Apart from initial and final evaluation (day 0 and day 84 — D0, D84), complete medical examination including questioning for risk factors and concomitant diseases as well as the assessment of the vascular system were also carried out in the middle of the study time (day 42), which was 6 weeks after the initiation of the therapy.

At the beginning and at the end of the treatment, ankle-brachial index (ABI) was measured at both lower limbs and walking distance to claudication was assessed on the treadmill preset at a speed of 3.2 km/h with a 12-degree grade. Distance to appearance of limb pain (pain-free walking distance) and total distance to stopping due to intensity of pain were measured in metres (maximal walking distance).

Additionally, patient's subjective reactions to intensity of accessory symptoms concerning lower limbs were estimated (calf cramps, cold feet, numbness, tingling sensation). All other adverse effects of treatment were noted, with signification of the date of initiation, duration and intensity of symptoms and management.

Obtained data describing the studied group and concerning the effects of therapy in both groups (change of the ankle-brachial index value, change of the walking distance to claudication, subjective assessment of the limb's state, presence, type and intensity of adverse effects) were submitted to statistical analysis. To compare both groups in view of qualitative variables Pearson's  $\chi^2$  test was employed and for quantitative variables Kolmogorov-Smirnov's test was chosen (variables did not have normal distributions). Efficacy of the studied therapy and presence of adverse effects were evaluated using the Pearson's  $\chi^2$  test as well as Wilcoxon's test and Wald-Wolfowitz's test of pair sequence. Results were statistically significant for  $p < 0.05$ .

To analyse the safety of the therapy (in view of its adverse effects) the entire study group of 79 persons was evaluated. Two patients who discontinued their study participation and did not present for planned evaluation were assigned as subjects experiencing adverse effects of treatment. Data on 76 patients who followed the entire study protocol was submitted for analysis of treatment efficacy. These were 39 patients from group I, receiving combined pentoxifylline and buflomedil (P + B) and 37 patients from group II, treated with pentoxifylline. From the analysis excluded were two patients before mentioned as well as one patient who discontinued therapy due to an adverse effect.

Analysis of the walking distance to claudication on the treadmill concerned always one of the patient's limbs. Usually analysis concerned the limb in which the symp-

Wszystkim chorym zalecono modyfikację trybu życia, trening ruchowy oraz zaprzestanie palenia tytoniu. W przypadku chorób towarzyszących nie zmieniono dotychczasowego leczenia, a także przyjmowania pochodnych kwasu acetylosalicylowego (w chwili włączania do badania kwas acetylosalicylowy przyjmowało 53,9% pacjentów z grupy I i 43,2% osób z grupy II). Rezygnowano natomiast z dotychczasowego leczenia chromania, dostosowując leki i preparaty do obowiązującego protokołu.

Czas przyjmowania leku i obserwacji wynosił 12 tygodni. Podczas 3-miesięcznej terapii chorzy byli w stałym kontakcie z lekarzem prowadzącym badanie. Poza oceną początkową i końcową (dzień 0 i dzień 84 — D0, D84) pełne badanie lekarskie, z uwzględnieniem wywiadu w kierunku czynników ryzyka i schorzeń dodatkowych, oraz ocenę układu naczyniowego dokonywano także w połowie trwania próby (dzień 42), czyli po 6 tygodniach leczenia.

Na początku i końcu terapii oznaczano ABI na obu kończynach dolnych oraz oceniano dystans chromania na bieżni ruchomej (bieżnia o przesuwie 3,2 km/h z nachyleniem 12°). Określano w metrach przebyty dystans do momentu pojawienia się bólu kończyny (dystans marszu wolny od bólu) oraz całkowity dystans, który chory przebył do chwili, gdy natężenie bólu zmuszało go do zatrzymania się (całkowity dystans marszu).

Ponadto opisywano subiektywne odczucia chorych w związku z nasileniem dodatkowych objawów ze strony kończyn dolnych (kurcze łydek, ziębnięcie stóp, drętwienie, mrowienie). Zapisywano datę ich wystąpienia, długość trwania, nasilenie oraz rodzaj zastosowanego leczenia. Odnotowywano także wszystkie działania niepożądane występujące podczas obserwacji chorych.

Uzyskane dane opisujące grupę badaną oraz dotyczące efektów terapii w obu grupach — zmiana ABI, zmiana dystansu chromania przestankowego, subiektywna ocena stanu kończyny, występowanie, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych — poddano ocenie statystycznej. W celu porównania obu grup użyto dla zmiennych jakościowych testu  $\chi^2$  Pearsona, a w celu oceny zmiennych ilościowych — testu Kolmogorowa-Smirnowa (zmiennie nie wykazywały rozkładów normalnych). Efektywność stosowanej terapii i występowanie działań niepożądanych oceniono za pomocą testu  $\chi^2$  Pearsona oraz testów kolejności par Wilcozona i Walda-Wolfowitza. Uzyskane wyniki uznano za istotne statystycznie dla  $p < 0,05$ .

W celu analizy bezpieczeństwa terapii — występowania zdarzeń niepożądanych — ocenie poddano całą grupę 79 chorych. Badania nie ukończyły 3 osoby — 2 chorych przerwało obserwację i nie zgłosiło się na badanie kontrolne (osoby te potraktowano jak chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem)

toms forced the patient to stop. For the other limb, walking distance to onset of pain was assessed or no distance was recorded unless the claudication was observed. If the patient simultaneously felt the pain in both limbs forcing him to stop, analysed was the limb subjectively described as “worse” by the patient.

## Results

Demographical data and data concerning anamnesis and symptoms

There were no statistically significant differences in demographical data between the group assigned to combined therapy (P + B) and the monotherapy group (P). Median age was 57 years (range of 46–82 years) in group P + B and in 68 years in group P (range of 45–70 years). In both groups majority of patients were males and lived in big towns (of over 50,000 inhabitants) (Tab. I). At the time of inclusion to study 19 patients in group P + B (48.7%) and 20 in group P (54.1%) were smokers. In group P + B patients smoked on average 7 cigarettes a day (1–20) and in group P 10 cigarettes (3–20).

Concomitant diseases and signs of atherosclerosis of other vessels were not significantly different between the groups. The presence of carotid artery murmurs was the only exception, since it was significantly more often encountered in group treated with pentoxifylline. Detailed data is presented in Table II.

Symptoms concerning lower limbs noted by the patients were noted with similar frequency in both groups (Tab. III).

Based on presence and lack of pulse, localisation of lesions in affected limbs (level of occlusion) was estima-

oraz 1 osoba, która przerwała leczenie ze względu na wystąpienie zdarzenia niepożądanego. Ocenie skuteczności leczenia poddano 76 chorych, którzy ukończyli badanie zgodnie z protokołem — 39 pacjentów z grupy I, w której stosowano skojarzone leczenie pentoksyfiliłą i buflomedilem (P + B) i 37 z grupy II, leczonych preparatem pentoksyfiliły (P).

W analizie dystansu chromania na bieżni ruchomej oceniano zawsze jedną z kończyn chorego, zwykle tę, która zmuszała chorego do zatrzymania (dla drugiej kończyny uzyskiwano tylko dystans do wystąpienia bólu lub nie uzyskiwano żadnego, gdy chromanie nie występowało). Jeśli pacjent zgłaszał, że ból zmuszający go do zaprzestania dalszego marszu, występuje równocześnie w obu kończynach, analizie poddawano tę kończynę, którą pacjent subiektywnie określał jako „gorszą”.

## Wyniki

Dane demograficzne oraz informacje dotyczące wywiadu chorobowego i objawów przedmiotowych

W obu grupach chorych zarówno poddanych terapii skojarzonej (P + B), jak i monoterapii (P) wykazano brak istotnych statystycznie różnic dotyczących cech demograficznych. Mediana wieku grupy P + B wynosiła 57 lat (zakres 46–82 lat), grupy P — 68 lat (zakres 45–70 lat). W obu grupach zdecydowanie dominowali mężczyźni oraz mieszkańcy dużych miast (powyżej 50 000) (tab. I). W momencie włączenia do badania 19 chorych (48,7%) z grupy P + B oraz 20 (54,1%) pacjentów z grupy P paliło tytoń. Osoby z grupy P + B paliły dziennie średnio 7 papierosów (1–20), a z grupy P — 10 (3–20).

Grupy nie różniły się pod względem występowania schorzeń dodatkowych i objawów miażdżycy innych naczyń. Wyjątek stanowiła obecność szmerów nad tętnicami szyjnymi — istotnie częściej występowały w grupie przyjmującej wyłącznie pentoksyfiliłę. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli II.

Częstość występowania zgłaszanych przez chorych objawów subiektywnych dotyczących kończyn dolnych w obu badanych grupach była podobna (tab. III).

Na podstawie obecności lub braku tętna dla każdej z kończyn ustalono lokalizację zmian — poziom niedrożności naczyń. Więcej było chorych z zamknięciem tętnic udowych powierzchownych (ryc. I i 2).

Objawy chromania przestankowego występowały średnio od 6 lat w grupie P + B oraz od 6,7 roku w grupie P.

W momencie rozpoczynania badania chorzy z grupy P + B przechodzili na bieżni w zadanym tempie przeciętnie 75,7 m (SD ± 35,9 m) do chwili wystąpienia bólu i 140,7 m (SD ± 73,9 m) do momentu, gdy ból zmuszał ich do zatrzymania. Z kolei chorzy z grupy P przechodzili

**Table I.** Demographical data

**Tabela I.** Dane demograficzne

	P + B	P	Total
Men Mężczyźni	33 (43.4%)	30 (39.5%)	63 (82.9%)
Women Kobiety	6 (7.9%)	7 (9.2%)	13 (17.1%)
Total Razem	39 (51.3%)	37 (48.7%)	76 (100%)
Town of over 50,000 inhabitants Miasto powyżej 50 000 mieszkańców	28 (36.8%)	28 (36.8%)	56 (73.7%)
Town of under 50,000 inhabitants Miasto do 50 000 mieszkańców	5 (6.7%)	4 (5.3%)	9 (11.8%)
Village Wieś	6 (7.9%)	5 (6.6%)	11 (14.5%)
Total in studied group Ogółem w grupie	39 (51.3%)	37 (48.7%)	76 (100%)

**Table II.** Concomitant diseases**Tabela II.** Choroby współistniejące

	<b>P + B</b>	<b>P</b>	<b>Total</b>	<b>p</b>
Ischemic heart disease (+)	10 (13.2%)	9 (11.8%)	19 (25%)	NS
Ischemic heart disease (-)	29 (38.2%)	28 (36.8%)	57 (75%)	
Choroba niedokrwienna serca (+)				
Choroba niedokrwienna serca (-)				
Arterial hypertension (+)	16 (21.2%)	9 (11.8%)	25 (32.9%)	NS
Arterial hypertension (-)	23 (30.3%)	28 (36.8%)	51 (67.1%)	
Nadciśnienie tętnicze (+)				
Nadciśnienie tętnicze (-)				
Carotid artery murmur (+)	1 (1.3%)	6 (7.9%)	7 (9.2%)	< 0.05
Carotid artery murmur (-)	38 (50%)	31 (40.8%)	69 (90.8%)	
Szmer nad tętnicą szyjną (+)				
Szmer nad tętnicą szyjną (-)				
Cerebral stroke (+)	-	2 (2.6%)	2 (2.6%)	NS
Cerebral stroke (-)	39 (51.32%)	35 (46.1%)	74 (97.4%)	
Udar mózgu (+)				
Udar mózgu (-)				
Diabetes mellitus (+)	7 (9.2%)	2 (2.6%)	9 (11.8%)	NS
Diabetes mellitus (-)	32 (42.1%)	35 (46.1%)	67 (88.2%)	
Cukrzyca (+)				
Cukrzyca (-)				
Pathological abdominal pulsation (+)	-	-	-	NS
Pathological abdominal pulsation (-)	39 (51.3%)	37 (48.7%)	76 (100%)	
Tętnienie patologiczne brzucha (+)				
Tętnienie patologiczne brzucha (-)				
Venous insufficiency (+)	6 (7.9%)	10 (13.2%)	16 (21.1%)	NS
Venous insufficiency (-)	33 (43.4%)	27 (35.5%)	60 (79.0%)	
Niewydolność żylna (+)				
Niewydolność żylna (-)				
Raynaud's phenomenon (+)	-	-	-	NS
Raynaud's phenomenon (-)	39 (51.3%)	37 (48.7%)	76 (100%)	
Objaw Raynauda (+)				
Objaw Raynauda (-)				
Total in studied group	39 (51.3%)	37 (48.7%)	76 (100%)	
Ogółem w grupie				

$\chi^2$  test, differences significant for  $p < 0.05$   
 Test  $\chi^2$ , różnice istotne dla  $p < 0,05$

ted. In majority of the studied population occlusion of superficial femoral arteries was found (Fig. 1 and 2).

Intermittent claudication in patients from group P + B has been observed for 6 years on average and in group P for 6.7 years.

na bieżni odpowiednio 72,9 m (SD  $\pm$  38,0 m) i 141,6 m (SD  $\pm$  123,2 m). Pomiędzy grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Wskaźniki kostka/ramię w obu grupach dla lewych i prawych kończyn były bardzo zbliżone (tab. IV).

**Table III.** Symptoms concerning lower limbs**Tabela III.** Dolegliwości ze strony kończyn dolnych

	P + B	P	Total	p
Cold feet (+) Ziębnięcie (+)	30 (39.5%)	30 (39.5%)	60 (79.0%)	NS
Cold feet (-) Ziębnięcie (-)	9 (11.8%)	7 (9.2%)	16 (21.1%)	
Cramps (+) Kurcze (+)	29 (38.2%)	25 (32.9%)	54 (71.1%)	NS
Cramps (-) Kurcze (-)	10 (13.2%)	12 (15.8%)	22 (29.0%)	
Numbness (+) Drętwienie (+)	25 (32.9%)	23 (30.3%)	48 (63.2%)	NS
Numbness (-) Drętwienie (-)	14 (18.4%)	14 (18.4%)	28 (36.8%)	
Total in studied group Ogółem w grupie	39 (51.3%)	37 (48.7%)	76 (100%)	

$\chi^2$  test, differences significant for  $p < 0.05$   
Test  $\chi^2$ , różnice istotne dla  $p < 0,05$

At the study onset, the average pain-free walking distance on the treadmill with the preset rate in group P + B was 75.7 m (SD  $\pm$  35.9 m) and maximal walking distance was 140.7 m (SD  $\pm$  73.9 m). In group P the distances were 72.9 m (SD  $\pm$  38.0 m) and 141.6 m (SD  $\pm$  123.2 m) respectively. No statistically significant differences were found between the groups.

Ankle-brachial index values for left and right limbs were very similar in both groups (Tab. IV).

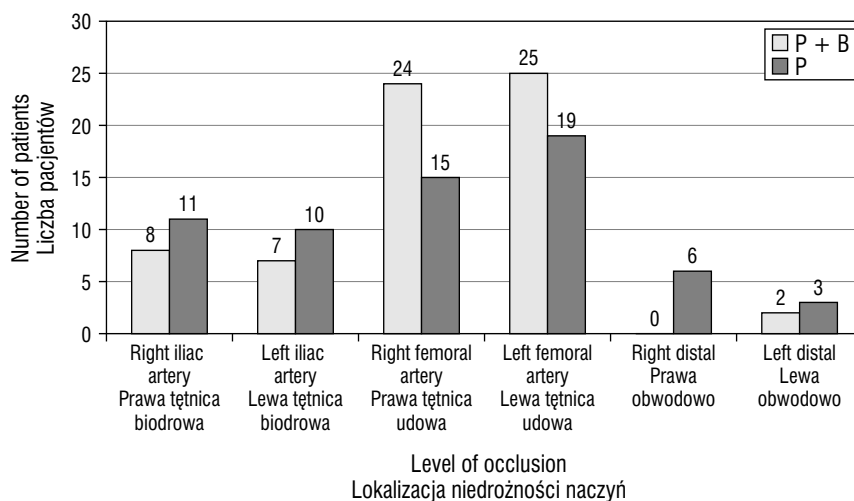
Before the study onset majority of patients were treated with various pentoxifylline preparations (31 patients in group P + B and 30 patients in group P). Buflomedil was previously administered only in 3 persons from group P (Pentohexal).

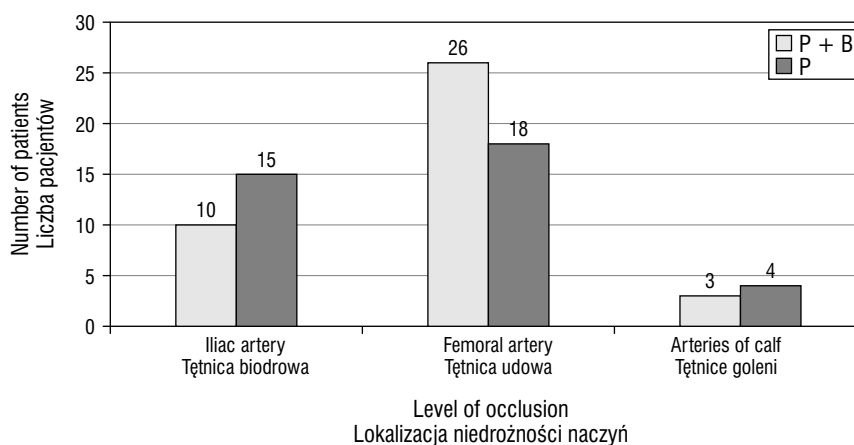
Większość chorych przed włączeniem do badania leczono za pomocą różnych preparatów pentoksyfilyny (31 osób z grupy P + B i 30 osób z grupy P), natomiast buflomedil stosowano tylko w przypadku 3 chorych (wszyscy z grupy przyjmującej Pentohexal).

#### Porównanie objawów wyjściowych (D0) i końcowych (D84) oraz wskaźników kostka/ramię

Wskaźniki kostka/ramię na początku i końcu leczenia w obu grupach nie różniły się istotnie. Początkowe i końcowe wartości w obu grupach zarówno dla prawych, jak i lewych kończyn przedstawiono na rycinie 3.

Zaobserwowano istotnie statystycznie wydłużenie dystansu marszu wolnego od bólu zarówno w grupie

**Figure 1.** Localisation of lesions (level of artery occlusion)**Rycina 1.** Lokalizacja zmian (niedrożności tętnic)



**Figure 2.** Localisation of lesions in selected ("worse") limbs

**Rycina 2.** Lokalizacja zmian (niedrożności tętnic), dla typowanych, „gorszych” kończyn

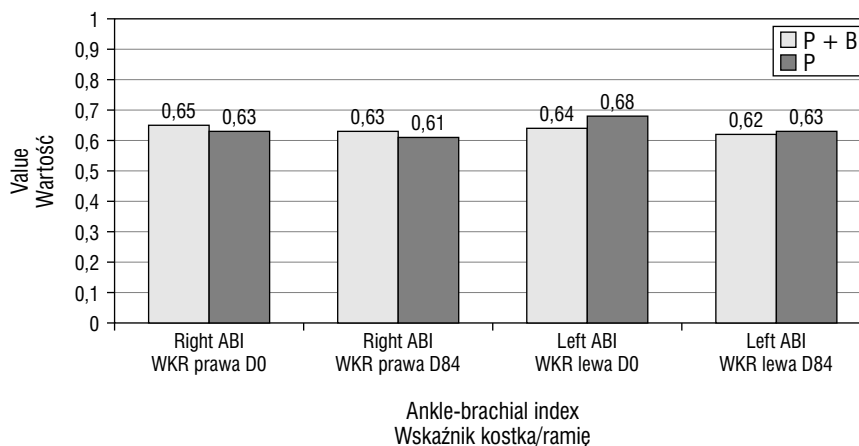
**Table IV.** Initial values of ankle-brachial index (ABI)

**Tabela IV.** Wyjściowe wskaźniki kostka/ramię

Ankle-brachial index Wskaźnik kostka/ramię	P + B		P		P
	Mean value Średnia	SD	Mean value Średnia	SD	
Right limbs Kończyny prawe	0.65	0.22	0.63	0.29	NS
Left limbs Kończyny lewe	0.64	0.19	0.68	0.29	NS

Kolmogorov-Smirnov's test, differences significant for  $p < 0.05$

Test Kolmogorowa-Smirnowa, różnice istotne dla  $p < 0,05$



**ABI (WKR)**

Right limbs (kończyny prawe)

D0	P + B	mean (średnia) = 0.65	SD = 0.22	D84	mean (średnia) = 0.63	SD = 0.24
		Wilcoxon's test value (test Wilcoxon)		Z = 0.40	p = 0.686	
D0	P	mean (średnia) = 0.63	SD = 0.29	D84	mean (średnia) = 0.61	SD = 0.24
		Wilcoxon's test value (test Wilcoxon)		Z = 0.50	p = 0.617	

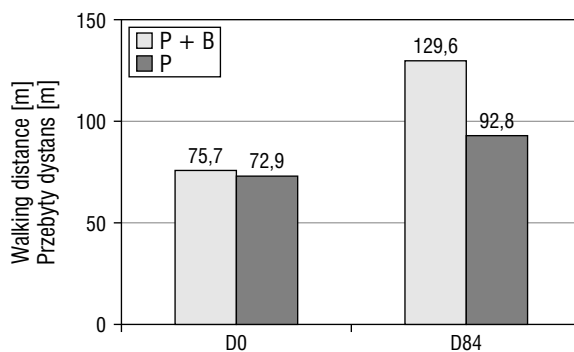
Left limbs (kończyny lewe)

D0	P + B	mean (średnia) = 0.64	SD = 0.19	D84	mean (średnia) = 0.62	SD = 0.20
		Wilcoxon's test value (test Wilcoxon)		Z = 1.12	p = 0.264	
D0	P	mean (średnia) = 0.68	SD = 0.29	D84	mean (średnia) = 0.63	SD = 0.23
		Wilcoxon's test value (test Wilcoxon)		Z = 0.28	p = 0.781	

**Figure 3.** Ankle-brachial index

**Rycina 3.** Wskaźniki kostka/ramię



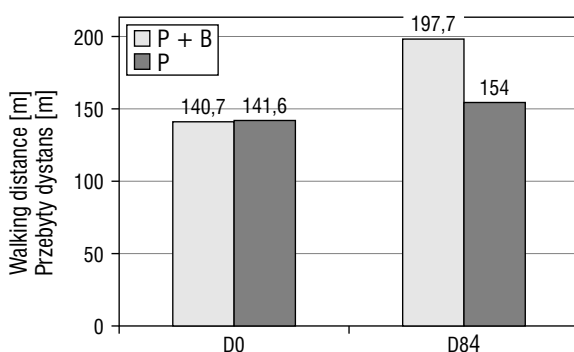


**Pain-free walking distance (dystans marszu do wystąpienia bólu)**

D0				D84			
P + B	mean (średnia) = 75.7	SD = 35.9		P + B	mean (średnia) = 129.6	SD = 130.9	
	Wilcoxon's test value (test Wilcoxon)		Z = 3.64		p < 0.001		
P	mean (średnia) = 72.9	SD = 38.0		P	mean (średnia) = 92.8	SD = 53.8	
	Wilcoxon's test value (test Wilcoxon)		Z = 2.11		p = 0.035		

**Figure 4.** Pain-free walking distance on the treadmill

**Rycina 4.** Dystans marszu na bieżni wolny od bólu



**Maximal walking distance (całkowity dystans marszu)**

D0				D84			
P + B	mean (średnia) = 140.7	SD = 73.8		P + B	mean (średnia) = 197.7	SD = 166.9	
	Wilcoxon's test value (test Wilcoxon)		Z = 2.66		p = 0.008		
P	mean (średnia) = 141.6	SD = 123.2		P	mean (średnia) = 154.0	SD = 113.0	
	Wilcoxon's test value (test Wilcoxon)		Z = 1.29		p = 0.199		

**Figure 5.** Total walking distance on the treadmill

**Rycina 5.** Całkowity dystans marszu przebyty na bieżni

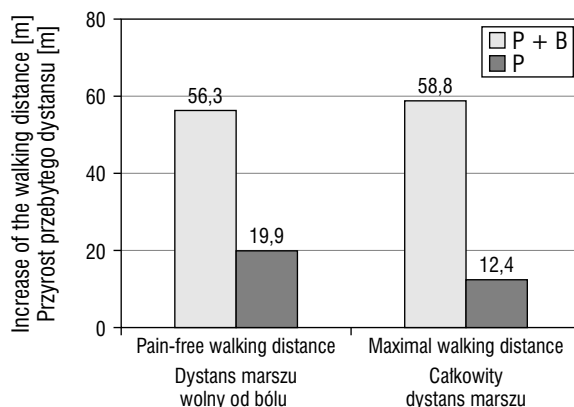
**Comparison of initial (D0) and final (D84) symptoms and ABI values**

The ABI values registered in both groups at the beginning and at the end of the study were not significantly different. Initial and final index values for right and left limbs are presented in Figure 3.

Statistically significant elongation of pain-free walking distance was observed both in group P + B and in group P, however in the former one the improvement was more marked. Maximal walking distance on the treadmill significantly improved only in group P + B, whereas in group P the increase was modest. Summaric data is presented in Figures 4 and 5.

P + B, jak i w grupie P, ale u osób poddanych terapii skojarzonej poprawa była wyraźniejsza. Całkowity dystans marszu na bieżni istotnie statystycznie wydłużył się tylko w grupie P + B, natomiast w grupie P poprawa ta była niewielka. Całociowe dane przedstawiono na rycinach 4 i 5.

W celu określenia zależności zmian dystansu chro­mania od rodzaju leczenia oceniano różnice między dystansem chro­mania na początku i na końcu terapii, uwzględniając przynależność do poszczególnych grup (P lub P + B). Mimo że odnotowano znacznie większy średni przyrost dystansu w grupie P + B (zarówno dystansu marszu, w trakcie którego ból nie wystąpił, jak



#### Increase of the distance to claudication (przyrost dystansu chromania)

Onset of pain (wystąpienie bólu)

P + B mean (średnia) = 56.3 SD = 123.2

P mean (średnia) = 19.9 SD = 46.0

Wald-Wolfowitz's test value (test Walda-Wolfowitza)

Z = -0.11 p = 0.909

Necessity to stop (konieczność zatrzymania się)

P + B mean (średnia) = 58.8 SD = 121.5

P mean (średnia) = 12.4 SD = 69.4

Z = -0.58 p = 0.562

**Figure 6.** Increase of the walking distance on the treadmill

**Rycina 6.** Przyrost dystansu przebytego na bieżni

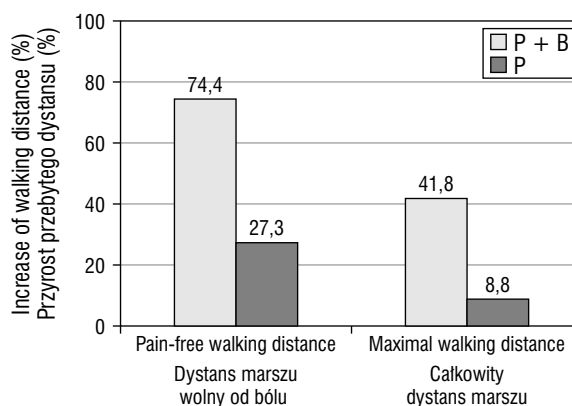
In order to evaluate the influence of the therapy upon walking distance, differences on walking distance measured at the beginning and at the end of the study were assessed in view of adherence to the treatment group (P or P + B). Despite the greater increment of mean walking distance in group P + B (both the pain-free and the maximal walking distance), no statistically significant differences were demonstrated between the two studied groups (Fig. 6 and 7).

Symptoms associated with affected limbs in view of method of treatment are summarised in Table V. General improvement was noted in 28 patients in group I (71.8%) versus 19 patients in group II (51.4%), with the statistically insignificant difference.

#### Adverse effects

As mentioned above, analysis of treatment adverse effects concerned 79 patients. One patient treated with pentoxifylline was excluded from the study because of gaitalgia. Once the therapy was discontinued, the symptoms disappeared.

In both studied groups adverse effects of therapy were noted with similar frequency (Tab. VI). Among adverse effects probably related to administered drugs, dyspepsia was most often reported (total in 15 patients), followed by anxiety, dizziness (11 patients) and vegetative symptoms (7 patients). Other registered adverse effects (arthralgia, infections, arterial hypertension and mild allergic reactions) were present in single cases. The only adverse reactions noted significantly more often in the combined therapy group were anxiety and dizziness.



**Figure 7.** Relative increase of the walking distance on the treadmill (percentage value of improvement of the walking distance to claudication compared to the distance recorded at the study onset)

**Rycina 7.** Względny przyrost dystansu przebytego na bieżni — poprawa dystansu chromania w stosunku do wartości wyjściowych

i całkowitego dystansu), nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami (ryc. 6 i 7).

Odczucia chorych dotyczące dolegliwości ze strony kończyn w zależności od sposobu leczenia przedstawiono w tabeli 5. Chociaż ogólną poprawę odnotowano u 28 chorych z grupy I (71,8%) i 19 pacjentów z grupy II (51,4%), uzyskane różnice nie były istotne statystycznie.

#### Działania niepożądane

Analizę zdarzeń niepożądanych przeprowadzono w grupie 79 chorych. Jedną osobę przyjmującą Pentohe-

**Table V.** Symptoms concerning lower limbs – change after treatment**Tabela V.** Dolegliwości ze strony kończyn dolnych, zmiany pod wpływem leczenia

	P + B	P	Total Ogółem	p
No change in general impression Ogólne odczucie — bez zmian	11 (14.5%)	17 (22.4%)	28 (36.8%)	NS
General improvement Ogólne odczucie — poprawa	28 (36.8%)	19 (25.0%)	47 (61.8%)	
General worsening Ogólne odczucie — pogorszenie	–	1 (1.3%)	1 (1.3%)	
Pearson's $\chi^2$ test value 3.959; df = 2; p = 0.1381 Test $\chi^2$ Pearsona 3,959; df = 2; p = 0,1381				
Cold feet – no change Ziębnięcie — bez zmian	25 (32.9%)	24 (31.6%)	49 (64.5%)	NS
Cold feet — improvement Ziębnięcie — poprawa	14 (18.4%)	12 (15.8%)	26 (34.2%)	
Cold feet — worsening Ziębnięcie — pogorszenie	–	1 (1.3%)	1 (1.3%)	
Pearson's $\chi^2$ test value 1.1224; df = 2; p = 0.5705 Test $\chi^2$ Pearsona 1,1224; df = 2; p = 0,5705				
Cramps — no change Kurcze — bez zmian	20 (26.3%)	25 (32.9%)	45 (59.2%)	NS
Cramps — improvement Kurcze — poprawa	19 (25.0%)	12 (15.8%)	31 (40.8%)	
Cramps — worsening Kurcze pogorszenie	–	–	–	
Pearson's $\chi^2$ test value 2.085; df = 1; p = 0.1488 Test $\chi^2$ Pearsona 2,085; df = 1; p = 0,1488				
Numbness — no change Drętwienie — bez zmian	22 (29.0%)	27 (35.5%)	49 (64.5%)	NS
Numbness — improvement Drętwienie — poprawa	12 (15.8%)	10 (13.2%)	22 (29.0%)	
Numbness — worsening Drętwienie — pogorszenie	5 (6.6%)	–	5 (6.6%)	
Pearson's $\chi^2$ test value 5.6433; df = 2; p = 0.0595 Test $\chi^2$ Pearsona 5,6433; df = 2; p = 0,0595				
Total in studied group Ogółem w grupie	39 (51.3%)	37 (48.7%)	76 (100%)	

df (degrees of freedom) — liczba stopni swobody

## Discussion

Rates of coexistence of atherosclerotic lesions outside the lower limbs in the population under study were similar to the ones reported by other authors mentioned in the introduction [4]. Symptoms of carotid artery stenosis were present in approximately 10% and ischemic heart disease in 25% of patients. Epidemiological reports note the coexistence of atherosclerotic lower limb arteriopathy and abdominal aortic aneurysm in approximately 10% of cases. No case of pathological abdominal pulsation was found in the studied population. This is probably due to the fact that the majority of patients were previously admitted to the Regional Outpatient Vascular Diseases Clinic and the affected subpopulation was selected for individual observation.

xal wyłączono z badania z powodu bólów żołądka. Po zaprzestaniu leczenia objawy całkowicie ustąpiły.

Częstość zdarzeń niepożądanych w obu grupach była podobna (tab. VI). Spośród działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z przyjmowanymi lekami, najczęściej obserwowano objawy dyspeptyczne (w 15 przypadkach), uczucie niepokoju, zawroty głowy (w 11 przypadkach) i objawy wegetatywne (7 przypadków). Pozostałe rejestrowane działania niepożądane — bóle stawów, infekcje, podwyższone ciśnienie tętnicze oraz łagodne objawy uczuleniowe obserwowano w pojedynczych przypadkach. Tylko niepokój i zawroty głowy istotnie częściej zaobserwowano w grupie poddanej terapii skojarzonej.

**Table VI.** Adverse effects of treatment**Tabela VI.** Zdarzenia niepożądane

	P + B	P	Total	p
All observed adverse effects Wszystkie zaobserwowane zdarzenia niepożądane				
Adverse effects (+) Zdarzenia niepożądane (+)	20 (25.3%)	18 (22.8%)	38 (48.1%)	NS
Adverse effects (-) Zdarzenia niepożądane (-)	19 (24.1%)	22 (27.9%)	41 (51.9%)	
Pearson's $\chi^2$ test value 0.3122, df = 1, p = 0.5764 Test $\chi^2$ Pearsona 0,3122 df = 1; p = 0,5764				
Adverse effects probably related to treatment Zdarzenia niepożądane o możliwym związku z przyjmowanymi lekami				
Adverse effects (+) Zdarzenia niepożądane (+)	14 (18.0%)	13 (16.7%)	27 (34.6%)	NS
Adverse effects (-) Zdarzenia niepożądane (-)	25 (32.1%)	26 (33.3%)	51 (65.4%)	
Pearson's $\chi^2$ test value 0.0557; df = 1; p = 0.8119 Test $\chi^2$ Pearsona 0,0557; df = 1; p = 0,8119				
Total in studied group Ogółem w grupie	39 (49.4%)	40 (50.6%)	79 (100%)	

df (degrees of freedom) — liczba stopni swobody

The current study revealed that buflomedil was rarely used as the medication for intermittent claudication. On the contrary, at the time of study onset pentoxifylline was administered in over 80% patients.

This drug is frequently used in randomised controlled clinical trials and after 24-months-long therapy causes 22% improvement of pain-free distance and 12% increase in distance to claudication compared to placebo [6]. Recent reports show augmented efficacy of pentoxifylline treatment in patients with over 1 year claudication and ABI of less than 0.8 [7]. Most studies demonstrate significant walking improvement after pentoxifylline therapy but similar results are observed in control groups receiving placebo. Pentoxifylline must not replace the cardinal treatment strategies, i.e. exercise therapy and modification of risk factors' status [2, 5]. Efficacy of buflomedil administration has been proven in numerous experimental and clinical studies. Metaanalysis presented by Walker et al. [8] showed 60% increment of the pain-free walking distance after buflomedil treatment compared to placebo. In two reports from the 1980s, mentioned by the TASC (Trans Atlantic Inter-society Consensus) there was the improvement of over 50% in total distance to claudication compared to placebo [5, 9].

Authors expected a synergistic rheological effect of combined pentoxifylline and buflomedil as well as a vasoactive action of the latter drug. Combined therapy could therefore improve subjective patient's opinions apart from increasing the distance to claudication.

Current study confirmed the statistically significant and very strong (over 75%) increase of the pain-free

## Dyskusja

W badanej grupie chorych częstość współistnienia patologii miażdżycowej o lokalizacji innej niż kończyny dolne była podobna do częstości przytaczanych z danych z piśmiennictwa [4]. Objawy zwężenia tętnic szyjnych obserwowano u około 10% badanych, a chorobę niedokrwinną serca — u 25% chorych. Badania epidemiologiczne wskazują, że z miażdżycowym zwężeniem tętnic kończyn dolnych w około 10% przypadków może współwystępować tętniak aorty brzusznej. W niniejszym badaniu w żadnym przypadku nie stwierdzono patologicznego tętnienia w obrębie brzucha. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że zdecydowaną większość chorych już przed obserwacją leczono w Wojewódzkiej Poradni Chorób Naczyń i odpowiednio wcześniej zakwalifikowano do odrębnego trybu obserwacji.

Jak zaobserwowano w badaniu, buflomedil rzadko stosowano w leczeniu objawów chromania przestankowego, natomiast pentoksyfilinę w chwili włączania do badania przyjmowało 80% chorych.

Ten chętnie stosowany w badaniach klinicznych z grupą kontrolną lek powoduje (w stosunku do placebo) zwiększenie długości dystansu chromania do wystąpienia bólu o 22% i całkowitego dystansu chromania o 12%, podczas 24-miesięcznej terapii [6]. Nowsze badania wskazują, że w grupie chorych z chromaniem trwającym ponad rok i ABI poniżej 0,8 efektywniejsze jest leczenie pentoksyfiliną [7]. Chociaż w większości badań wykazano znamienne poprawę tolerancji marszu po leczeniu pentoksyfiliną, to podobne zależności obserwuje się tak-

walking distance and the important (over 40%) increase of the total walking distance in the combined therapy group. In the monotherapy group statistically significant increase (27.3%) concerned only the pain-free walking distance. Interestingly, no important improvement was found in the maximal walking distance (8.8%). The observed modest improvement in the pentoxifylline group probably can be explained by the previous use of this drug by the patients, in majority of whom the actual therapy was not modified during the study. Despite promising results, which suggest increased efficacy of combined therapy, comparison of both groups did not demonstrate the expected advantage of pentoxifylline and buflomedil administration.

Moreover, no important improvement of symptoms was found in the combined therapy group. In group I more patients reported improvement of individual symptoms but no significant difference was found compared to the pentoxifylline group. Symptom selection and assessment were only approximate and no detailed questionnaire was employed, therefore interpretation of these results must be cautious.

Greater numerosity of the studied population might demonstrate significance of the observed differences, mainly concerning the distance to claudication on the treadmill. As no significantly higher risk of combined therapy was demonstrated (rate of adverse effects was comparable to the monotherapy group), construction of studies with larger populations and blinding seems to be warranted.

## Conclusions

1. Safety of the combined buflomedil-pentoxifylline therapy is comparable to that of pentoxifylline monotherapy.
2. Both combined therapy and monotherapy prolong the walking distance to pain.
3. Combined therapy significantly prolongs the maximal walking distance.

## REFERENCES

1. Management of Peripheral Arterial Disease (PAD) (2000) TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC); Clinical Evaluation of Intermittent Claudication. *J Vasc Surg*, 31: 56–62.
2. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP et al. (1996) Diagnosis and Treatment of Chronic Arterial Insufficiency of the Lower Extremities: A Critical Review. *Circulation*, 94: 3026–3049.
3. McDaniel MD, Cronenwett JL (1989) Basic data related to the natural history of intermittent claudication. *Ann Vasc Surg*, 3: 273–277.
4. Vogt MT, Wolfson SK, Kuller LH (1992) Lower extremity arterial disease and the aging process: a review. *J Clin Epidemiol*, 45: 529–542.
5. Management of Peripheral Arterial Disease (PAD) (2000) TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC); Pharma-

że w grupie kontrolnej przyjmującej placebo. Terapia pentoksyfiliną nie może zastąpić leczenia podstawowego, czyli treningu marszowego i modyfikacji czynników ryzyka [2, 5]. Efektywność buflomedilu potwierdzono w licznych pracach doświadczalnych i klinicznych. W metaanalizie przygotowanej przez Walkera i wsp. [8], wykazano około 60-procentowe wydłużenie dystansu marszu wolnego od bólu w porównaniu z placebo. W dwóch badaniach z lat 80., przytaczanych przez TASC, obserwowano ponad 50-procentową poprawę w całkowitym dystansie chromania w porównaniu z placebo [5, 9].

W niniejszym badaniu w przypadku skojarzonego leczenia pentoksyfiliną i buflomedilem oczekiwano synergii działania reologicznego obu leków oraz efektu wazoaaktywnego wpływu buflomedilu. Obok wydłużenia dystansu chromania terapia skojarzona mogłaby wpłynąć korzystnie na subiektywne odczucia pacjenta.

Przeprowadzone badania potwierdziły istotny statystycznie, bardzo wyraźny, około 75-procentowy wzrost dystansu marszu wolnego od bólu i znaczny, bo ponad 40-procentowy, wzrost całkowitego przebytego dystansu w grupie leczenia skojarzonego. W grupie poddanej monoterapii znamienne statystycznie wzrost uzyskano tylko w zakresie dystansu marszu wolnego od bólu (27,3%). Interesujące, że nie wykazano istotnej poprawy całkowitego dystansu marszu w tej grupie (8,8%). Prawdopodobnie niewielka poprawa uzyskiwanych wyników w grupie przyjmującej jedynie PentoHexal wynika z powszechności stosowania przez chorych preparatów pentoksyfiliny przed włączeniem do badania. Większość pacjentów z tej grupy w rzeczywistości nie zmieniło dotychczasowego sposobu leczenia. Mimo obiecujących rezultatów, sugerujących większą efektywność terapii skojarzonej, wynik porównania obu terapii nie wskazał spodziewanej przewagi leczenia za pomocą pentoksyfiliny i buflomedilu.

Nie udało się również potwierdzić istotnej poprawy w subiektywnych odczuciach chorych w grupie leczenia skojarzonego. Chociaż nieco więcej osób z grupy I wykazywało poprawę w zakresie ocenianych objawów, to nie stwierdzono istotnych różnic w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie PentoHexalem. Wybrane objawy i ich ocena miały wyłącznie charakter orientacyjny, nie stosowano specyficznego formularza oceny dolegliwości chorych, zatem wyniki te należy interpretować ostrożnie.

Możliwe, że większa liczebność badanej grupy pozwoliłaby na wykazanie istotności obserwowanych różnic, zwłaszcza w zakresie dystansu chromania na bieżni ruchomej. Celowość przeprowadzenia większych badań (obejmujących większą liczbę pacjentów oraz

- cotherapy for Symptoms of Intermittent Claudication. *J Vasc Surg*, 31: 89–96.
6. Porter JM, Cutler BS, Lee BY et al. (1982) Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: Multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive disease patients. *Am Heart J*, 104: 66–72.
  7. Lindgarde F, Jelnes R, Bjorkman H et al. (1989) Conservative drug treatment in patients with moderately severe chronic occlusive peripheral arterial disease. *Circulation*, 80: 1549–1556.
  8. Walker GA, MacHannaforde JC (1995) A meta-analysis of randomized, double blind, placebo-controlled studies of the effect of buflomedil on intermittent claudication. *Fundam Clin Pharmacol*, 9: 387–394.
  9. Trubestein G, Bohme H, Heidrich H et al. (1984) Buflomedil in arterial occlusive disease: results of a controlled multicentre study. *Angiology*, 35: 500–505.

uwzględniających randomizację) wydaje się tym bardziej uzasadniona, że nie wykazano istotnie większego ryzyka stosowania terapii skojarzonej (liczba działań niepożądanych była porównywalna z liczbą działań niepożądanych stwierdzonych w grupie poddanej monoterapii).

### **Wnioski**

1. Skojarzona terapia buflomedilem i pentoksyfiliłą jest porównywalna pod względem bezpieczeństwa z monoterapią za pomocą pentoksyfiliny.
2. Zarówno terapia skojarzona, jak i monoterapia poprawiają dystans marszu do wystąpienia bólu.
3. Terapia skojarzona wydłuża znacznie dystans marszu do konieczności zatrzymania się.