

Maciej Pytka

**Wpływ leczenia hipolipemizującego rosuwastatyną
na dystans chodzenia u pacjentów z miażdżycowym
niedokrwieniem tętnic kończyn dolnych**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych



z Kliniki Kardiologii i Elektroterapii Serca

II Katedry Kardiologii

Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Promotor: prof. dr hab. n. med. Dariusz Kozłowski

Gdańsk 2013

*Składam serdeczne podziękowania mojemu Promotorowi
Prof. dr hab. n. med. Driuszowi Kozłowskiemu za jego
wszechstronną pomoc, cierpliwość, wyrozumiałość i opiekę
podczas powstawania tej pracy.*

*Dziękuję Panu Ordynatorowi Zoranowi Stojčev
oraz kierownikowi specjalizacji Arturowi Witalisowi
za okazaną życzliwość i możliwość przygotowania
niniejszej pracy, a także za wsparcie podczas
jej realizacji.*

*Moim Rodzicom, cioci Ani, śp. Babci i Dziadkowi
wszystkim moim przyjaciołom
bez których cierpliwości i wsparcia ta praca by nie powstała.*

SPIS TREŚCI

I. WSTĘP	
1.1 Epidemiologia	str. 5
1.2 Czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy tętnic (kończyn dolnych)	str. 6
1.3 Objawy miażdżycy tętnic kończyn dolnych	str. 8
1.4 Etiopatogeneza powstawania blaszki miażdżycowej	str. 12
1.5 Modyfikacja czynników ryzyka	str. 15
1.6 Strategia postępowania diagnostycznego w miażdżycowym niedokrwieniu kończyn dolnych	str. 17
1.6.1 Wywiad, objawy oraz badanie przedmiotowe	str.17
1.6.2 Badania diagnostyczne	str. 19
1.6.3 Badania obrazowe tętnic kończyn dolnych	str. 21
1.7 Strategia postępowania leczniczego u pacjentów z PAD	str. 24
1.7.1 Leczenie zachowawcze	str. 24
1.7.2 Leczenie farmakologiczne odmiażdżycowych chorób tętnic kończyn dolnych	str. 24
1.7.2.1 Leki przeciwplatekcyjne	str. 24
1.7.2.2 Farmakoterapia chromania przestankowego	str. 26
1.7.3 Leczenie zabiegowe chromania przestankowego	str. 30
1.7.4 Amputacje kończyn dolnych	str. 36
II. CELE BADANIA I GŁÓWNE HIPOTEZY BADAWCZE	str. 38
2.1 Cele badania	str. 38
2.2 Główne hipotezy badawcze	str. 38
III. MATERIAŁ I METODYKA	str. 39
3.1 Grupa badana	str. 39
3.2 Sposób przeprowadzenia badania	str. 40
3.3 Zalecenia lekarskie po wykonaniu badania (pierwsza wizyta)	str. 42
3.4 Kontrolna wizyta po 12 tygodniach (końcowa wizyta)	str. 42
IV. ANALIZA STATYSTYCZNA	str. 44
4.1 Analiza porównawcza	str. 44
4.2 Analiza dwuczynnikowa	str. 48

4.3	Analiza rozkładów dystrybuant doświadczalnych wolnego od bólu (PFWD) i maksymalnego (MWD) dystansu chodu.	str. 48
V.	WYNIKI	str. 49
5.1	Dane demograficzne	str. 49
5.2	Wynik zmian poszczególnych parametrów w 12 tygodniowej obserwacji	str. 52
5.2.1	Wyniki pomiarów PFWD, MWD i ABI	str. 52
5.2.2	Wyniki pomiarów laboratoryjnych	str. 53
5.2.3	Analiza zmian poszczególnych parametrów przed i po zastosowaniu odpowiedniej terapii	str. 54
5.3	Analiza wpływu terapii rosuwastatyną na dystans PFWD i MWD	str. 59
5.3.1	Analiza dystansów PFWD i MWD	str. 59
5.3.2	Ocena wpływu lokalizacji zmian na dystans PFWD i MWD	str. 65
5.3.3	Analiza dwuczynnikowa	str. 67
5.3.4	Subiektywna ocena poprawy PFWD i MWD z pomocą kwestionariusza WIQ	str. 73
5.3.5	Ograniczenia badania	str. 74
VI.	DYSKUJSA	str. 75
VII.	WNIOSKI	str. 81
VIII.	STRESZCZENIE	str. 82
IX.	ABSTRACT	str. 84
X.	PIŚMIENNICTWO	str. 86

Wykaz częściej używanych skrótów

(używano skrótów zalecanych przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne oraz Konsensus dotyczący postępowania w chorobie tętnic obwodowych TASC II)

ABI	ankle brachial index – wskaźnik kostka ramię
ACE- I	angiotensin-converting enzyme – inhibitory konwertazy angiotensyny
ADA	American Diabetic Association – Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne
ADP	adenozynodifosforan
AIAT	wątrobowa aminotransferaza alaninowa
ASA	kwasy acetylosalicylowy
BMI	body mass index – indeks masy ciała
CABG	coronary artery by-pass graft – pomosty aortalno - wieńcowe
cGMP	cykliczny guanozynomonofosforan
CLI	critical limb ischaemia – krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych
COX-1	cyklooksygenaza-1
CTA	computer tomography angiography – angiografia tomografii komputerowej
CVD	cardiovascular diseases – choroby sercowo - naczyniowe
DSA	digital subtraction angiography – cyfrowa angiografia subtrakcyjna
eNOS	syntaza tlenu azotu
HDL	high density lipoproteins – lipoproteiny o wysokiej gęstości
HMG-CoA	reduktaza 3-hydroksy 3-metyloglutarylo-koenzymu A
HPS	Heart Protection Study
hs-CRP	high sensitivity C-reactive protein – wysoko czułe białko C-reaktywne
ICAM – 1	intercellular Adhesion Molecule 1 – międzykomórkowa molekula adhezyjna 1
IVUS	intravascular ultrasound – ultrasonografia wewnątrznaczyniowa
JUPITER	Justification for Use of statins in Primary prevention: an Inetrvention Trial Evaluating Rosuvastatin),
LDL	low density lipoproteins – lipoproteiny o niskiej gęstości
MRA	magnetic resonance angiography – angiografia rezonansu magnetycznego
MWD	maximal walking distance – maksymalny dystans chodu
PAD	peripheral arterial disease – choroby tętnic kończyn dolnych
PET	positron emission tomography – pozytronowa tomografia emisyjna
PFWD	pain free walking distance – dystans chodu wolny od bólu
PTA	percutaneous transluminal angioplasty – przezskórna plastyka wewnątrznaczyniowa

PTFE	politetrafluoroetylen
RR-Ankle	ciśnienie skurczowe za kostką
SPECT	single-photon emission computed tomography – tomografia komputerowa pojedynczego fotonu
TASC II	konsensus dotyczący postępowania w chorobie tętnic obwodowych
T-Ch	cholesterol całkowity
TG	trójglicerdy
TIA	transient ischemic attack – przemijające niedokrwienie mózgu
VCAM 1	vascular cell adhesion molecule 1 – cząsteczka adhezyjna komórek naczyniowych
WIQ	Walking Impairment Questionnaire – kwestionariusz osłabienia chodzenia
WZW	wskaźnik zmiany względnej

I. Wstęp

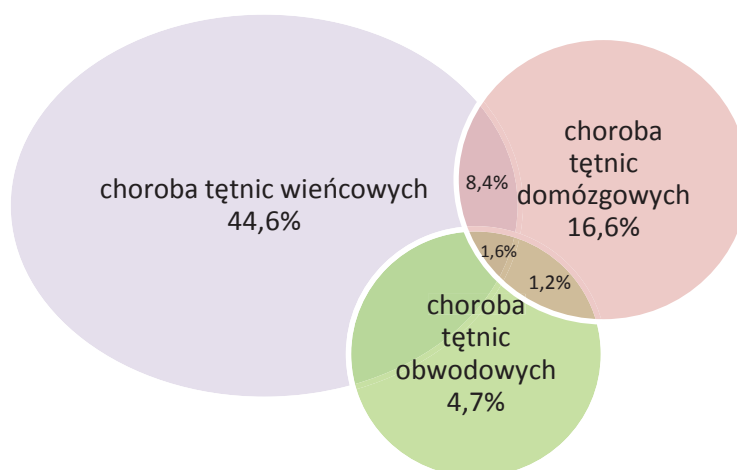
1.1 Epidemiologia

Od ponad wieku choroby układu sercowo – naczyniowego (*CVD – cardiovascular diseases*) stanowią najczęstszą przyczynę zgonów wśród populacji krajów wysokorozwiniętych [1]. Głównym powodem, bo aż w 90% chorób układu krążenia, jest uogólniona miażdżyca (*arteriosclerosis*). Odpowiada ona w zdecydowanej większości za zawał mięśnia sercowego i w takim samym procencie jest przyczyną chorób tętnic obwodowych, w tym tętnic kończyn dolnych. Europejskie Towarzystwo Chirurgii Naczyniowej określa ją jako *PAD (peripheral arterial disease)*, natomiast nazwą zamienną stosowaną przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne jest *LEAD (lower extremities arterial disease)* (w niniejszej pracy stosowany będzie skrót *PAD*). Ponadto w 75% miażdżyca powoduje udary mózgu [2]. Wszystkie wymienione wyżej choroby zazębiają się wzajemnie oraz współistnieją ze sobą (rycina 1).

Styl życia w krajach wysoko rozwiniętych z szybkim wzrostem gospodarczym przyspieszył rozwój miażdżyca. Większa dostępność żywności, zwiększone spożycie wielonasyconych kwasów tłuszczowych, siedzący tryb życia i palenie tytoniu spowodowały rozpowszechnienie rozwoju chorób cywilizacyjnych. Należą do nich: nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca typu II, otyłość, zespoły metaboliczne oraz uogólniona miażdżyca, prowadząca do chorób tętnic kończyn dolnych, zwłaszcza *PAD*. Określenie *PAD* definiuje szereg objawów związanych z niedokrwieniem kończyn dolnych takich jak ból podudzi podczas chodzenia (chromanie przestankowe), oziębienie kończyn, zanik owłosienia, zmiany skórne.

Występowanie *PAD* wśród populacji między 40-60 rokiem życia ocenia się w badaniach epidemiologicznych na 3-10%, a powyżej 65 roku życia na 15-20% [3]. Amerykańskie dane wykazały jednak, że jedynie 10% pacjentów prezentowało objawy w postaci chromania przestankowego [4].

Według Szmidta corocznie około 40 tysięcy pacjentów zgłasza się po poradę do lekarza w związku z objawami niedokrwienia kończyn dolnych, a 10% z nich kwalifikuje się do niezwłocznej amputacji kończyny [2].



Rycina 1. Zazębianie się chorób naczyniowych i ich współistnienie ze sobą [63].

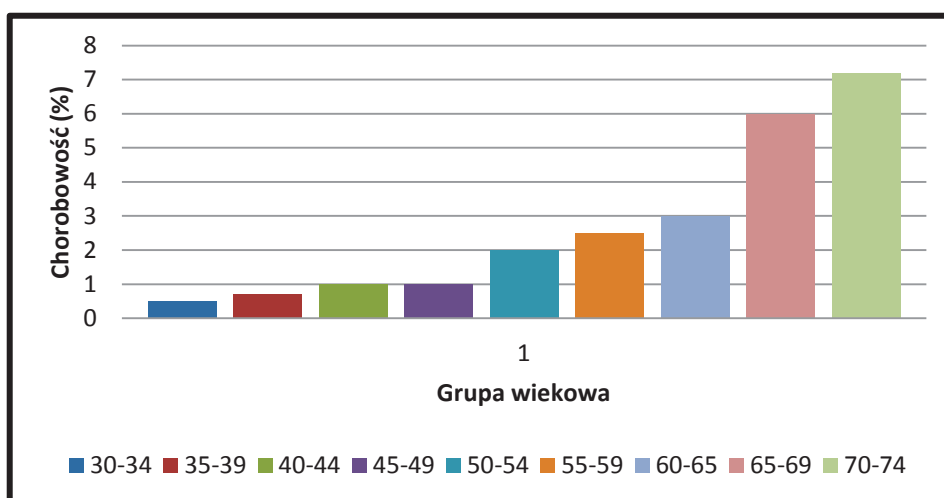
1.2. Czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy tętnic (kończyn dolnych)

Czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy tętnic kończyn dolnych są bardzo podobne do tych związanych z rozwojem uogólnionej miażdżycy oraz odmiażdżycowych chorób układu sercowo – naczyniowego.

Należą do nich:

A – rasa – w badaniach *GENOA* oraz *National Health and Nutrition Examination Survey* wykazano częstsze występowanie wskaźnika kostka – ramię (ABI) <0,90 u osób rasy czarnej oraz nielatynoskiej, co może skutkować szybszym rozwojem PAD w tych grupach etnicznych [5].

B – wiek – ryzyko występowania PAD zwiększa się wraz z wiekiem, co przedstawia rycina 2.



Rycina 2. Uśrednienie występowania objawu chromania przestankowego w poszczególnych grupach wiekowych [63].

C – płeć – mężczyźni z objawem chromania przestankowego częściej w stosunku do kobiet zapadają na chorobę tętnic obwodowych. Stosunek ten waha się pomiędzy 2: 1 lub 3: 1, w niektórych badaniach na niekorzyść płci męskiej

D – palenie wyrobów tytoniowych – palenie papierosów jest ściśle związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania oraz umieralności na wszystkie tzw. choroby odmiażdżycowe. Dym tytoniowy obniża poziom cholesterolu HDL w surowicy krwi, a jednocześnie w sposób bezpośredni wpływa na metabolizm błony wewnętrznej tętnic poprzez tworzenie oksydantów stresowych. Mechanizmy te prowadzą w konsekwencji do przerostu błony wewnętrznej oraz upośledzonej funkcji rozkurczania się tętnic. Palenie tytoniu zwiększa również poziom hematokrytu (*Ht*), powodując zwiększoną lepkość krwi, a w konsekwencji utrudnienie funkcji hemodynamicznych krążenia obwodowego. Jak pokazują badania kliniczne palacze papierosów posiadają 4-krotnie większe ryzyko wystąpienia objawu chromania przestankowego niż osoby niepalące. U osób palących objawy związane z PAD stwierdza się około 10 lat wcześniej. Jak pokazuje badanie *Edinburgh Artery Study* zaprzestanie palenia zmniejszyło ryzyko wystąpienia objawu chromania przestankowego z 3,7 do 3,0 ryzyka względnego [6].

E – cukrzyca – istnieje wiele doniesień wskazujących na związek pomiędzy występowaniem cukrzycy a szybszym rozwijaniem się choroby tętnic obwodowych. Okazuje się, że aż u ponad 60% chorych z cukrzycą występują zmiany w układzie naczyniowym np. objaw chromania przestankowego ujawnia się dwa razy częściej u tych osób. Jak podaje Selvin i wsp. zwiększenie stężenia hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} o 1% zwiększa ryzyko wystąpienia PAD aż o 26% [7]. Zauważono także 40-50% zwiększenie częstości występowania chorób tętnic kończyn dolnych u pacjentów z insulinopornością [8]. Cukrzyca prowadzi również do większego ryzyka zawału serca oraz udaru mózgu. Zmiany w obrębie stóp pod postacią martwicy i owrzodzeń występują 7 razy częściej u cukrzyków, jednocześnie 5-10 krotnie zwiększa się ryzyko amputacji kończyny. Na tak wysokie ryzyko amputacji wpływa zaburzenie czucia w wyniku neuropatii obwodowej, a dodatkowo mikro - i makroangiopatia. Nie bez znaczenia jest występowanie mniejszej oporności na trudno gojące się infekcje. Dlatego, jak podają wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2011 roku, przesiewowe wykonanie wskaźnika kostka – ramię (ABI) powinno być wykonane u każdego pacjenta z cukrzycą i dodatnim wywiadem w kierunku ryzyka chorób tętnic kończyn dolnych [9].

F – zaburzenia gospodarki lipidowej – zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL odgrywa istotną rolę w formowaniu się blaszki miażdżycowej. Badanie *Framingham Heart Study* ujawniło 2-krotnie większą zachorowalność na PAD u osób z poziomem cholesterolu powyżej 270 mg/dl [10].

G – markery stanu zapalnego – poziom białka C – reaktywnego (*hs-CRP – high sensitivity C-reactive protein*) jest podwyższone u pacjentów, u których nie stwierdza się objawów PAD, a u których w ciągu 5 lat rozwinęły się objawy miażdżycy tętnic kończyn dolnych.

H – nadciśnienie tętnicze – wiąże się z rozwojem chorób sercowo - naczyniowych

I- wśród innych czynników ryzyka należy również wymienić hiperhomocysteinemię oraz przewlekłą niewydolność nerek

Bardzo ważnym elementem zapobiegania PAD jest modyfikacja powyższych czynników ryzyka, bowiem w największym stopniu przyczyniają się one do rozwoju miażdżycy, a także znacznej progresji chorób tętnic kończyn dolnych.

1.3. Objawy miażdżycy tętnic kończyn dolnych

Obraz kliniczny miażdżycy tętnic kończyn dolnych może prezentować różną symptomatologię. Objawy zależą od umiejscowienia, stopnia zaawansowania, poziomu niedrożności i długości zamkniętego odcinka naczynia krwionośnego. Bardzo ważnym elementem szybkości wystąpienia objawów jest rozwój krążenia obocznego, które daje możliwość adaptacji niedokrwionej kończyny do danego stopnia wysiłku fizycznego. Przebieg miażdżycy jest w wielu przypadkach powolny, a do podstawowych objawów niedokrwienia należą:

A – ziębnięcie – uczucie ochłodzenia palców stóp lub całej stopy bywa czasami pierwszym objawem PAD

B – objaw chromania przestankowego – objaw ten w dość jednoznaczny sposób sugeruje niedokrwienie kończyn dolnych. Ból występujący podczas szybszego marszu lub chodzenia dotyczy najczęściej goleni i stóp. Przy niedrożności aorty i tętnic biodrowych (zespół Leriche’a) mogą wystąpić objawy chromania pośladkowego, a także zaburzenia erekcji. Pacjenci uskarżają się wówczas również na uczucie kurczu łydek oraz silne zmęczenie kończyny podczas intensywnego marszu. Celem obiektywizacji objawu ocenia się u takich chorych odległość, jaką są w stanie przejść bez bólu. Nazwano ją dystansem chodzenia. Wyróżnia się dwa rodzaje dystansu chodzenia:

- dystans wolny od bólu (*pain free walking distance- PFWD*) – jest to dystans, jaki chory pokonuje do momentu wystąpienia pierwszych objawów bólu goleni

- maksymalny dystans chodzenia – (*maximal walking distance- MWD*) – jest to maksymalna odległość, jaką chory jest w stanie pokonać do chwili zatrzymania się i odpoczynku.

Dystans chodzenia stał się podstawą do stworzenia skal niedokrwienia kończyn dolnych, które stosuje się obecnie w praktyce klinicznej (tabela 1). Należą do nich skala Fontaine’a oraz skala Rutherforda. Skala Fontaine’a jest pięciostopniową skalą. Opiera się na subiektywnej ocenie długości dystansu chromania przestankowego przechodzonego przez pacjenta. W

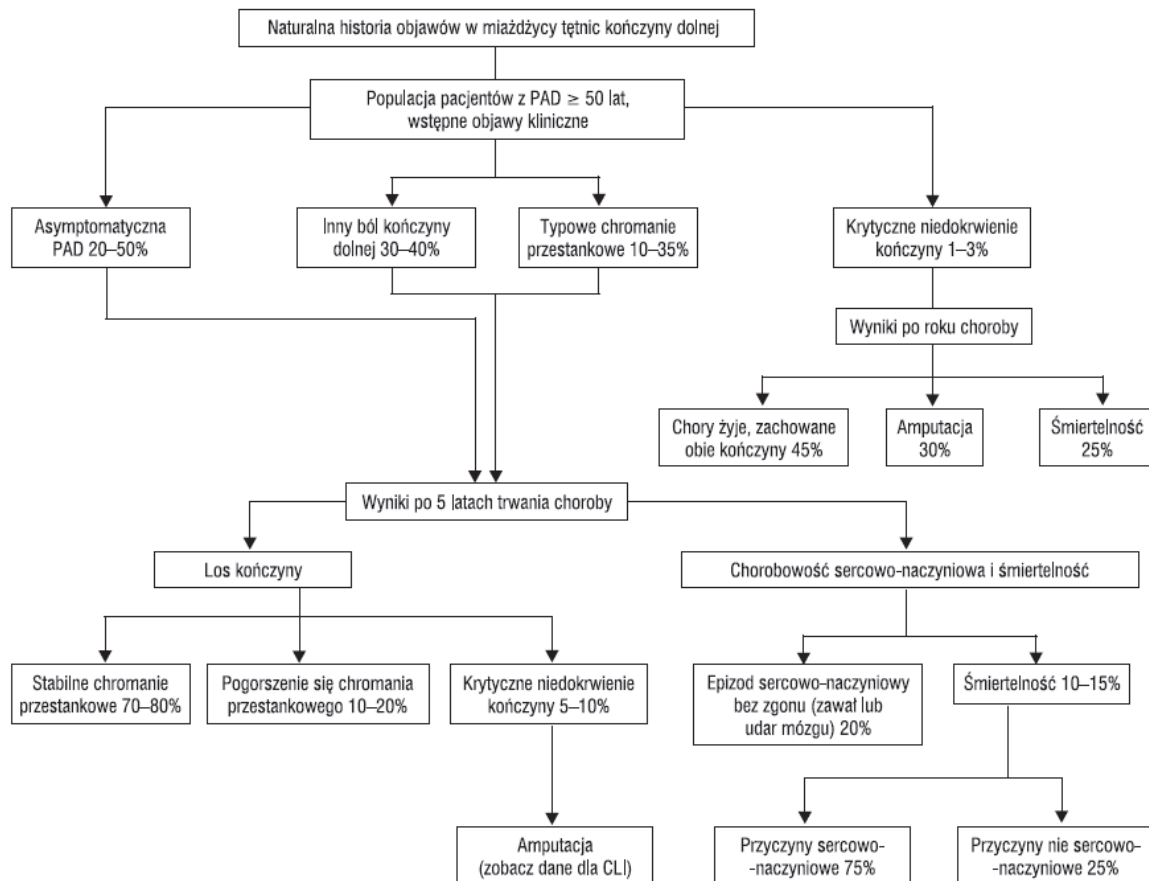
czterostopniowej skali Rutherforda, która została dodatkowo podzielona na 7 stopniowe kategorie, chory określa stopień nasilenia chromania od lekkiego, aż po ciężkie. Obie skale w zaawansowanym stadium choroby podają wystąpienie bólu spoczynkowego oraz destrukcję tkanek.

Skala Fontaine'a		Skala Rutherforda		
Stopień	Klinicznie	Stopień	Kategoria	Klinicznie
I	Bez objawów	0	0	Bez objawów
IIa	Dystans chromania przestankowego > 200m	I	1	Lekkie chromanie
IIb	Dystans chromania przestankowego < 200m	I	2	Umiarkowane chromanie
		I	3	Ciężkie chromanie
III	Niedokrwienny ból spoczynkowy	II	4	Niedokrwienny ból spoczynkowy
IV	Owrzodzenie lub zgorzel	III	5	Mniejsze uszkodzenie tkanek
		III	6	Większe uszkodzenie tkanek

Tabela 1. Skale wykorzystywane w określeniu stopnia niedokrwienia kończyn dolnych [63].

Z powodu coraz częstszego występowania objawu chromania przestankowego w populacji pacjentów powyżej 50 roku życia naukowcy ocenili naturalny przebieg choroby w okresie 5 lat. Okazało się, że typowy objaw chromania występuje u 10-35% osób, z czego po 5 latach u 5-10% z nich dochodzi do pogorszenia i progresji niedokrwienia kończyny, aż do jej amputacji. Warto podkreślić fakt, że 10-15% z tej grupy pacjentów umiera w międzyczasie z powodu chorób sercowo – naczyniowych. Niestety u 1-3% pacjentów podczas pierwszego badania od razu stwierdza się krytyczne niedokrwienie kończyny (*CLI – critical limb ischemia*). Ryzyko śmiertelności w ciągu roku u takich pacjentów szacuje się na 25%, a konieczność wykonania odjęcia kończyny na 30%.

Poniższy diagram przedstawia 5-letni los chorych z objawem chromania przestankowego według wytycznych Amerykańskich ACC/AHA z 2005 roku (rycina 3).



Rycina 3. 5-letni los chorych z objawem chromania przestankowego [63].

Należy zwrócić uwagę na diagnostykę różnicową chorób przebiegających pod postacią chromania przestankowego. Należą do nich: zapalenie tętnic, wrodzona lub nabyta koarktacja aorty, endofibroza tętnic biodrowych zewnętrznych, dysplazja włóknisto mięśniowa, zator obwodowy, tętniak tętnicy podkolanowej, cysta przydankowa tętnicy podkolanowej, zespół usidlenia tętnicy podkolanowej, guzy pierwotnie naczyniowe, odległy uraz, naświetlanie promieniami, choroba Takayasu, zakrzepowo –zarostowe zapalenie naczyń (choroba Buergera) itp.

C – ból spoczynkowy – pojawia się, gdy niewystarczająca ilość krwi dociera do mięśni w spoczynku. Dzieje się tak najczęściej w pozycji leżącej z opuszczoną kończyną, ale również podczas snu, gdy chory przyjmuje różne pozycje. Występują wtedy przykurcze w stawach kolanowych, powodujące obrzęk kończyny w skutek zaciskania się naczyń mikrokrążenia. Prowadzi to do błędnego koła chorobowego.

D – zmiany zabarwienia i ucieplenia skóry – w PAD skóra może być blada i ścięczała. Po uciśnięciu jej palcem u zdrowego człowieka powraca natychmiast do normy. U chorego z PAD zblednięcie i uciśnięcia zanika tym wolniej, im większy jest stan niedokrwienia.

E – zanik owłosienia i zanik mięśni – długie, przewlekłe utrzymujące się niedokrwienie prowadzi do występowania zaników owłosienia i mięśni kończyn dolnych. Zauważyć można również nadmierne rogowacenie naskórka oraz zmiany zwyrodnieniowe paznokci najczęściej pod postacią grzybicy.

F – zmiany wsteczne – owrzodzenia niedokrwienne i ogniska martwicy pojawiają się najczęściej w schyłkowej fazie przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych. Ich lokalizacja najczęściej dotyczy grzbietu stopy, pięty oraz palucha lub V palca. Owrzodzenia przybierają różne kształty, a ich dno jest blade i suche.

W diagnostyce różnicowej należy pamiętać o innych przyczynach powstawania owrzodzeń kończyn dolnych. W tym celu ocenia się lokalizację owrzodzenia, stopień nasilenia oraz jego wygląd ogólny. Cechy te w odpowiedni sposób różnicują prawdopodobną przyczynę powstania owrzodzenia.

Do najczęstszych jednostek chorobowych należy przewlekła niewydolność żylna, która w zaawansowanych stadiach choroby przebiega z niegojącymi się owrzodzeniami oraz owrzodzeniami pochodzenia neurogenego. Należy pamiętać o możliwości współwystępowania owrzodzeń żylnych

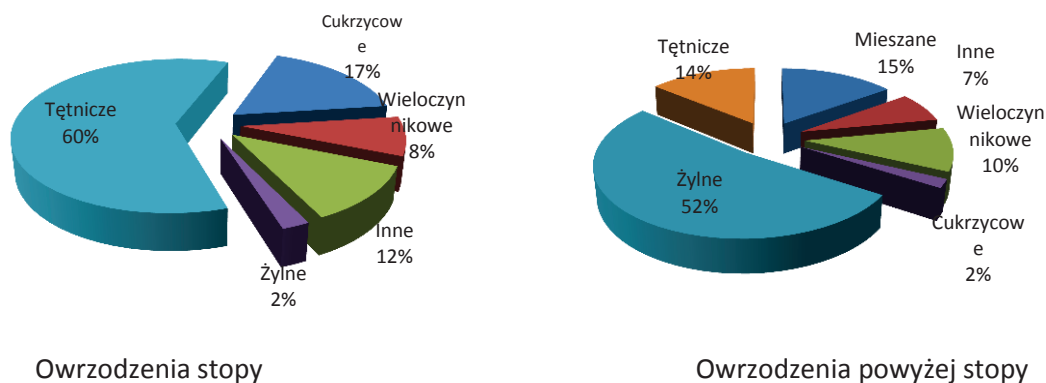
i tętnicznych, a także nakładania się poszczególnych jednostek chorobowych. Poniższa tabela (tabela 2) przedstawia diagnostykę różnicową owrzodzeń.

Pochodzenie	Przyczyna	Lokalizacja	Ból	Wygląd
Tętniczne	Ciężkie PAD, choroba Buergera	Palce, stopa kostka boczna	Ciężki	Różne kształty, blada postawa, suchy
Żylne	Niewydolność żylna	Kostka przyśrodkowa	Lekki	Nieregularny, różowa podstawa, wilgotny
Mieszane tętniczko – żylna	Niewydolność żylna + PAD	Zazwyczaj kostka, podudzie	Lekki	Nieregularny, różowa podstawa
Neuropatyczne	Neuropatia w cukrzycy	Stopa, podeszwa	Brak	Otoczający modzeł, często głęboki zainfekowany
Zawał skóry	Choroby układowe	Dolna 1/3 goleni, kostka	Ciężki	Mały, często kilka

Tabela 2. Diagnostyka różnicowa owrzodzeń kończyny dolnej i stopy [63].

Częstość występowania opisanych owrzodzeń jest różna. W owrzodzeniach stopy najczęstszą przyczyną jest niedokrwienie miażdżycowe; inne to neuropatia cukrzycowa z owrzodzeniami czy mieszane owrzodzenia (tętniczko – żylna). Najrzadziej występują owrzodzenia na tle przewlekłej niewydolności żylny. W owrzodzeniach powyżej stopy sytuacja jest odwrotna. Choroby układu żylnego stanowią najczęstszą przyczynę zmian skórnych. Kolejnymi przyczynami są czynniki

mieszane (tętniczo – żyłne) oraz zmiany niedokrwienne. W diagramach poniżej przedstawiono przybliżoną częstość występowania owrzodzeń o różnej etiologii (rycina 4).



Rycina 4. Częstość i przyczyna owrzodzeń w zależności od lokalizacji [63].

1.4 Etiopatogeneza powstawania blaszki miażdżycowej

Miażdżyca, jako choroba ogólnoustrojowa dotyczy wszystkich tętnic w organizmie ludzkim.

W zależności od zaawansowania i umiejscowienia zmian może przejawiać się pod postacią choroby niedokrwiennej serca (CAD), jako przejściowy (TIA), częściowo odwracalny (RIND), odwracalny (PRIND) oraz dokonany udar mózgu, który pozostawia trwałe ubytki neurologiczne. Miażdżyca, obejmując swoim działaniem tętnice nerkowe, przyczynia się do wystąpienia nadciśnienia tętniczego nerkopochodnego. Występowanie blaszek miażdżycowych w pniu trzewnym i tętnicach doprowadzających krew do jelit przyjmuje postać anginy brzusznej z objawami bólu występującego po posiłku związanym z niedokrwieniem jelit. Miażdżyca może obejmować tętnice prowadzące krew do kończyn dolnych. Proces ten zazwyczaj zaczyna się w największych naczyniach takich jak aorta, a kończy się w najdrobniejszych naczyniach stopy. Zmiany miażdżycowe mogą mieć charakter wielopoziomowy lub występować w jednym obszarze tętnic, na jednym poziomie. Na przykład w odcinku aortalno – udowym blaszki miażdżycowe występują najczęściej w tętnicach biodrowych i mają charakter krótkoodcinkowych zmian. Natomiast odcinek udowo–podkolanowy charakteryzuje się występowaniem długoodcinkowych zmian, tapetujących całą długość tętnicy udowej powierzchownej. Na goleni zmiany są rozsiane i wielopoziomowe, szczególnie wyrażone u osób z makroangiopatią cukrzycową. Oznacza to, że w zależności od rozległości zmian miażdżycowych mamy do czynienia z różnie nasilonymi objawami niedokrwienia (PAD).

Etiologia i patogeneza miażdżycy stała się przedmiotem wielu badań i doniesień naukowych, co w konsekwencji przyczyniło się do powstawania wielu koncepcji, próbujących wytłumaczyć patomechanizm rozwoju blaszki miażdżycowej. W literaturze można spotkać się z wieloma hipotezami starającymi się wyjaśnić tę chorobę. Efektem tych dociekań stało się wyizolowanie czynników ryzyka powstawania blaszki miażdżycowej. Szczególną uwagę zwrócono na cholesterol,

a w szczególności na lipoproteiny o małej gęstości (*LDL – low density lipoproteins*), nadciśnienie tętnicze oraz palenie tytoniu [54]. Jednakże wiedza na temat mechanizmów powstawania blaszki miażdżycowej w dużej mierze oparta jest na przypuszczeniach. Teorie, które miały wyjaśnić rozwój i progresję powstawania blaszki miażdżycowej, takie jak odpowiedź na uszkodzenie błony wewnętrznej naczynia krwionośnego (*intimy*), modyfikację lipoprotein, retencję lipoprotein LDL, immunologiczną hipotezę miażdżycy w rzeczywistości tylko w fragmentaryczny sposób opisują etiologię blaszki miażdżycowej. Jest tak, dlatego, że miażdżycą to choroba wieloczynnikowa, ogólnoustrojowa, rozwijająca się i trwająca przez całe życie [11].

Obecnie funkcjonuje głównie hipoteza zapalna, która mówi, że miażdżycą jest konsekwencją długotrwanie działającej reakcji obronnej organizmu o charakterze przewlekłej odpowiedzi zapalnej na destrukcyjne przewlekłe uszkodzenia śródbłonka naczynia krwionośnego [12]. Śródbłonek jest bardzo ważną barierą oddzielającą ścianę naczynia od krążącej krwi. Hamuje on przenikanie lipoprotein,

a w konsekwencji odkładanie się cholesterolu w ścianie naczynia. Jako wielofunkcyjny organ kontroluje hemostazę naczyniową, zapewnia utrzymanie naczynia w prawidłowym napięciu, hamuje rozwój mięśniówki gładkiej, zapewnia odpowiednią warstwę antytrombotyczną, i nie pozwala na przyleganie i przenikanie leukocytów oraz makrofagów przez ścianę naczynia. Substancje odpowiedzialne za utrzymanie prawidłowego napięcia ścian naczynia to tlenek azotu (NO) i prostacyklina. Tlenek azotu powstaje w reakcji przekształcenia L-argininy katalizowanej przez syntazę tlenu azotu (eNOS) [13]. NO przedostaje się do mięśni gładkich i pobudza aktywność syntazy guanylowej, której produkt cykliczny guanozynomonofosforan (cGMP) wpływa w sposób rozkurczający na mięśnie gładkie naczynia i jednocześnie hamuje ich proliferację [14]. Śródbłonek naczynia w warunkach fizjologicznych jest powierzchnią antytrombotyczną. Za taki stan odpowiedzialne jest białko zwane trombomoduliną, które łącząc się z trombiną hamuje jej zdolność do konwersji fibrynogenu w fibrynę. Kompleks ten jednocześnie aktywuje białko C, powodując inaktywację czynników krzepnięcia V i VIII [14].

Dysfunkcja śródbłonka poprzez znane czynniki ryzyka takie jak palenie tytoniu, wiek, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i otyłość prowadzi do zaburzeń jego integracji. Konsekwencją tej dysfunkcji jest zmniejszenie syntezy tkankowego aktywatora plazminogenu (PAI -1), siarczanu

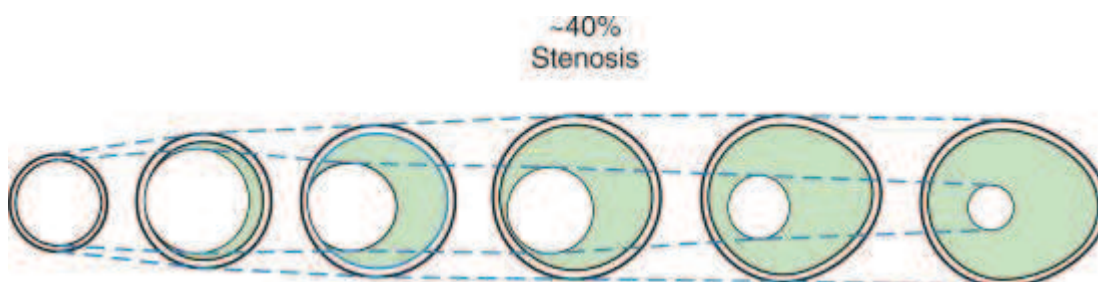
heparanu i trombomoduliny, co powoduje migrację leukocytów i makrofagów przez ścianę naczynia. Proces ten jest początkiem tworzenia się blaszki miażdżycowej [15]. Jej przebieg modyfikowany jest poprzez metabolizm lipidów, stres oksydacyjny oraz procesy fibroproliferacyjne. Czynniki te w pierwszej kolejności powodują kumulację LDL oraz monocytów w błonie wewnętrznej, a następnie powstanie zmiany początkowej (*initial lesion*) zwanej plamką żółtą. Sytuacja taka ma miejsce dzięki pojawieniu się na powierzchni śródbłonna cząstek adhezyjnych. Zaliczamy do nich cząsteczki adhezji międzykomórkowej (ICAM-1, ICAM -2), komórki naczyń (VCAM-1) oraz selektynę E i P [16]. Najistotniejsze dla rozwoju miażdżycy są VCAM-1 i ICAM-1. Ligandem dla tych cząstek jest β 1-integryna znajdująca się na powierzchni monocytów i limfocytów. Istotnym elementem wpływającym na regulację ekspresji czynnika VCAM-1 oraz umiejscowienie zmian miażdżycowych jest charakter laminarnego bądź turbulentnego przepływu krwi w naczyniu. Strumień krwi jest źródłem sił ścinających, działających na ścianę naczynia. Miejsca z niskimi wartościami sił ścinających charakteryzują się wzmożoną wymianą komórek śródbłonna, zwiększoną przepuszczalnością dla monocytów, limfocytów oraz cząsteczek lipoprotein.

Zwiększenie ekspresji wymienionej wcześniej molekuly adhezyjnej VCAM-1, oksydacyjnych LDL (*oxy LDL*) oraz wolnych rodników tlenowych pobudza stymulację czynnika jądrowego prozapalnego czynnika transkrypcyjnego - κ B (NF- κ B). Jego aktywacja pobudza wydzielanie różnych innych czynników prozapalnych, immunoregulatorowych, a także stymuluje makrofagi do wydzielania chemokin (MCP-1, interleukiny 8, interleukiny 6, fraktaliny) [16]. Monocyty, pod wpływem czynnika wzrostowego dla makrofagów (M-CSF), przekształcają się w makrofagi, które naładowane lipidami przekształcają się w komórki piankowate. Odpowiedzią organizmu na działanie prozapalnych cytokin takich jak interleukina-6 jest produkcja przez wątrobę białka C-reaktywnego (CRP). Jak pokazują badania naukowe wzrost stężenia CRP u osób z miażdżycą naczyń wieńcowych wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia ostrych zespołów wieńcowych. Jak pokazują badania podwyższenie białka hs-CRP u osób bezobjawowych wiązało się rozwinięciem PAD w ciągu 5 lat [15].

Zapoczątkowanie tak błędnego koła prowadzi w dalszej kolejności do powstania pasma tłuszczowego, składającego się w początkowym okresie z komórek piankowatych, monocytów, makrofagów i limfocytów T. Następną fazą tworzenia się blaszki miażdżycowej jest blaszka włóknisto-tłuszczowa pokryta od środka naczynia tkanką łączną ze znajdującymi się poniżej komórkami piankowatymi oraz komórkami mięśni gładkich z makrofagami. Ostatnią fazą jest zmiana niestabilna, powstająca pod wpływem toczącego się w blaszce miażdżycowej procesu apoptozy. Jej szkodliwym działaniem na blaszkę miażdżycową jest zanik czapeczki łącznotkankowej,

erozja blaszki miażdżycowej, zwiększenie autoimmunizacji oraz zwiększenie właściwości prokoagulacyjnych blaszki, prowadzących w konsekwencji do jej destabilizacji i pęknięcia.

Blaszka miażdżycowa zachowuje się w sposób dość dynamiczny. Może ulegać ciągłej progresji lub regresji. Jednak adaptacja naczynia krwionośnego, jako wynik kompensacji zmian miażdżycowych toczących się w świetle naczynia jest możliwa tylko do 40% zwężenia tętnicy (rycina 5).



Rycina 5. Prawidłowe światło przepływu do wartości 40% przy adaptacyjnym poszerzeniu naczynia w miażdżycy [94].

W literaturze opisanych zostało 7 etapów (typów) rozwoju blaszki miażdżycowej. Z punktu widzenia klinicznego do III stopnia rozwoju możliwa jest ich całkowita regresja [17].

Typ I – główną strukturę stanowią komórki piankowate zbudowane głównie z cholesterolu

Typ II – zwiększa się liczba komórek piankowatych, układ ich staje się warstwowy, w błonie wewnętrznej pojawiają się mięśnie gładkie

Typ III – następuje pozakomórkowa akumulacja lipidów, zaczyna się proces włóknienia oraz tworzenia się zwapnień. Dochodzi do pogrubienia intymy naczynia, a następnie wytworzenia rdzenia lipidowego poprzez pozakomórkowe formowanie się złogów cholesterolu. W zależności od przebudowy (remodelingu) otoczki otaczającej rdzeń lipidowy możemy zaliczyć blaszkę do:

Typ IV - zbudowanej tylko z błony wewnętrznej

Typ V – na otoczkę składa się warstwa tkanki łącznej z włóknami kolagenowymi

Typ VI – największe zagrożenie stanowi blaszka niestabilna – charakteryzuje się ona powstawaniem owrzodzeń i pęknięć na jej powierzchni, co może prowadzić do formowania się skrzeplin, a te z kolei mogą zamknąć światło naczynia.

Typ VII - blaszka miażdżycowa, w której dominują procesy wapnienia (kalcyfikacji); Natomiast jeżeli dominują procesy włóknienia to jest to typ VIII. Cytokinami mogącymi odpowiadać za procesy kalcyfikacji są białka morfogenetyczne kości oraz homologii czynnika transformującego wzrost TGF- β [18]. Powolny rozwój miażdżycy powoduje stopniowe zamykanie światła naczynia tętniczego i prowadzi do rozwoju krążenia obocznego.

1.5 Modyfikacja czynników ryzyka

Bardzo ważnym aspektem przeciwdziałania szybkiego rozwoju PAD jest prawidłowa modyfikacja czynników ryzyka. Do najważniejszych należą: zaprzestanie palenia wyrobów tytoniowych, redukcja masy ciała, walka z hiperlipidemią, nadciśnieniem tętniczym oraz cukrzycą. Nieodzowną częścią eliminacji czynników ryzyka jest walka z otyłością i nadwagą poprzez stosowanie odpowiedniej diety najlepiej niskotłuszczowej, niskosodowej, lekkostrawnej oraz kontrolowanie masy ciała zgodnie ze wskaźnikiem BMI (*body mass index*). Pacjenci powinni w miarę swoich możliwości uprawiać różne formy aktywności fizycznej np. trening marszowy, spopularyzowany w ostatnim czasie nordic walking, bieg, pływanie i jazdę na rowerze.

Zaprzestanie palenia wyrobów tytoniowych jest jednym z najważniejszych czynników ograniczających rozwój blaszki miażdżycowej. Ilość wypalanych dziennie papierosów oraz czas trwania nałogu wiążą się ze znacznym nasileniem choroby, a w razie konieczności wykonania zabiegu naczyniodtwórczego ze znacznie szybszym zamknięciem pomostu. Dlatego tak ważne jest, aby chorzy pozostający pod stałą opieką lekarza Poradni Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ) oraz Poradni Specjalistycznej byli przy każdej wizycie nakłaniani do rzucenia palenia. W dzisiejszych czasach istnieje wiele metod, dzięki którym możliwe staje się rzucenie nałogu. Główną strategią, wspomagającą rzucenie palenia, jest schemat pięciu „A”. Zasada jego działania polega na: systematycznym pytaniu (*Ask*) o palenie, doradzaniu (*Advise*) o zaprzestaniu palenia, ocenie (*Assess*) stopnia uzależnienia od palenia, wspieraniu (*Assist*) w zamierzonym celu oraz organizowaniu (*Arrange*) wizyt kontrolnych. Inne sposoby to broszury informacyjne związane z ryzykiem i zagrożeniami związanymi z paleniem, nikotynowa terapia zastępcza (gumy, inhalator, spreje donosowe, plastry) połączona z bupropionem lub warenikliną [19]. Należy również pamiętać, że według skali SCORE 10-letnie ryzyko zgonu z powodu przyczyn sercowo – naczyniowych jest 2-krotnie większe wśród palaczy [20].

Hiperlipidemia jest kolejnym czynnikiem, który wymaga modyfikacji w celu zapobiegania rozwojowi uogólnionej miażdżycy. W badaniu *Heart Protection Study* wykazano znaczną redukcję śmiertelności całkowitej, zmniejszenie zachorowań na chorobę niedokrwienną serca oraz zmniejszenie liczby udarów mózgu u pacjentów z PAD, u których włączono leczenie hipolipemizujące simwastatyną w dawce 40 mg [21]. Za celowe uważa się obniżenie stężenia cholesterolu LDL < 70 mg/dl, TG < 150 mg/dl oraz podwyższenie cholesterolu HDL >35 mg/dl u pacjentów z PAD. Efekt ten w pierwszej kolejności należy starać się uzyskać za pomocą diety, a w razie braku rezultatów włączyć leki hipolipemizujące.

Nadciśnienie tętnicze 2-3 krotnie zwiększa ryzyko zachorowania na PAD. Codzienna kontrola ciśnienia tętniczego krwi oraz utrzymywanie jego wartości na poziomie <140/90mmHg oraz 130/80mmHg

u pacjentów z cukrzycą uznaje się za celowe jako prewencję rozwoju miażdżycy. Wartości te można

i należy osiągać za pomocą dostępnych leków hipotensyjnych (leki moczopędne zarówno tiazydowe jak i pętlowe, inhibitory ACE – *Angiotensin-converting enzyme*, β -adrenolityki, blokery receptora

dla angiotensyny czy Ca^{2+} -blokery). Wartym zaznaczenia jest fakt korzystnego działania leków z grupy ACEI posiadających działanie kardioprotekcyjne u pacjentów z czynnikami ryzyka chorób sercowo - naczyniowych, potwierdzone w badaniu HOPE - *Heart Outcomes Prevention Evaluation* [22].

Jak wspomniano wcześniej cukrzyca zwiększa ryzyko zachorowania na PAD 3-4 krotnie. Dlatego również w tym przypadku ważnym elementem prewencji miażdżycy jest codzienna samodzielna kontrola poziomu glikemii. Według wytycznych ADA (*American Diabetic Association*) zaleca się utrzymywanie hemoglobiny glikowanej $HbA_{1c} \leq 7\%$, jako kryterium ogólnego wyrównania cukrzycy [23]. W poniższej tabeli zebrano w całość wymienione wyżej czynniki i cele jakie należy osiągnąć, aby ograniczyć progresję miażdżycy uogólnionej (tabela 3).

Czynniki modyfikowalne	Cel do osiągnięcia	Wskazówki
Zmiana w gospodarce lipidowej	Stężenie cholesterolu LDL <100 mg/dl; stężenie HDL > 35 mg/dl; triglicerydy TG<200mg/dl	Dieta <30% tłuszczu; obniżenie cholesterolu <200mg na dzień; leki hipolipemizujące
Redukcja wagi ciała	<120% idealnej wagi ciała	Dieta wyżej wymieniona; zwiększenie aktywności fizycznej
Palenie tytoniu	Całkowite rzucenie palenia	Zmiana zachowania społecznego; terapia nikotynozastępcza
Ciężenie tętnicze krwi	RR < 140/90 mmHg	Kontrola wagi ciała; aktywność fizyczna; ograniczenie spożycia soli; leki hipotensyjne
Aktywność fizyczna	Co najmniej 30 min ćwiczeń dziennie 3-4 razy w tygodniu	Spacery; rower; jogging; pływanie; zmiana stylu życia

Tabela 3. American Heart Association Council Newsletter, Falla 1995 [94].

1.6 Strategia postępowania diagnostycznego w miażdżycowym niedokrwieniu kończyn dolnych

1.6.1 Wywiad, objawy oraz badanie przedmiotowe

Podstawową dolegliwością zgłaszaną przez chorego z PAD jest ból w obrębie łydki (segment udowo – podkolanowy), uda lub pośladków (w przypadku niedrożności segmentu aortalno-biodrowego). Objaw ten pojawia się podczas szybkiego marszu lub spaceru i ustępuje po

10 minutowym odpoczynku. Jest to tak zwane chromanie przestankowe (*claudictaio intermittens*) i występuje u około 1/3 pacjentów z PAD. W zależności od dystansu chromania lub jego intensywności u pacjenta kwalifikuje się do jednej z dwóch wcześniej opisanych skal (Fontaine'a typ II lub Rutherforda typ I). Chromanie powoduje znaczne pogorszenie i ograniczenie aktywności fizycznej, a co za tym idzie większy dyskomfort życiowy. Należy pamiętać o innych przyczynach chromania przestankowego i jego różnicowaniu, co przedstawiono w poniższej tabeli (tabela 4).

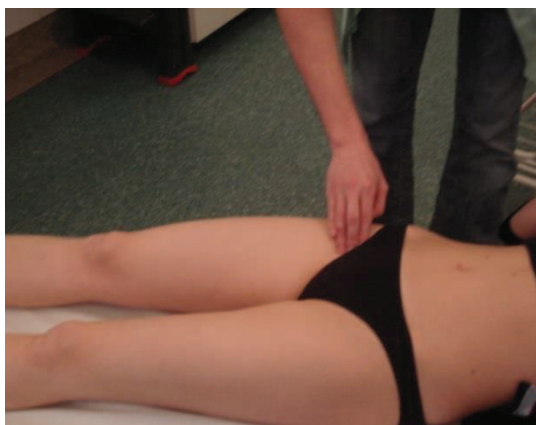
Stan	Lokalizacja	Częstość	Charakter	Efekt ćwiczeń	Efekt odpoczynku
Chromanie w łydce	Mięśnie łydki	3-5% populacji	Skurcze, dyskomfort	Wywołuje	Szybka ulga
Chromanie pośladków i uda	Pośladki, biodra, uda	Rzadko	Skurcze, dyskomfort	Wywołuje	Szybka ulga
Chromanie stopy	Łuk stopy	Rzadko	Ciężki podczas wysiłku	Wywołuje	Szybka ulga
Przewlekły zespół przedziałów powięziowych	Mięśnie łydki	Rzadko	Ciasny, palący ból	Po dużym wysiłku (np. jogging)	Ustępuje powoli
Chromanie żyłne	Cała kończyna, najgorzej w łydce	Rzadko	Ciasny palący ból	Po chodzeniu	Ustępuje powoli
Kompresja korzeni nerwowych	Promieniuje w dół kończyny	Często	Ostry, przeszywający ból	Indukowany przez siedzenie, stanie, czy chodzenie	Często obecny podczas odpoczynku

Tabela 4. Diagnostyka różnicowa chromania przestankowego [63].

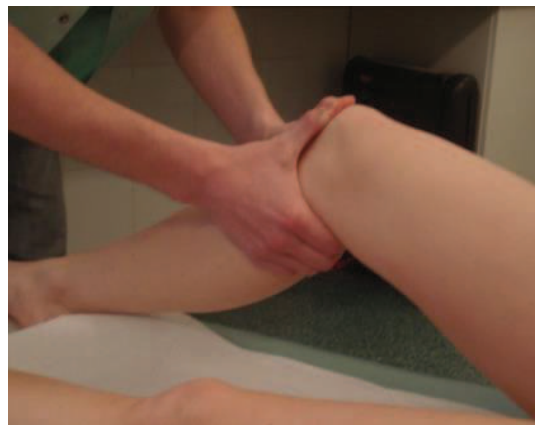
Przy różnicowaniu chromania przestankowego z dolegliwościami ze strony układu kostno - stawowego pomocny jest kwestionariusz *Edinburgh Claudication Questionnaire*, którego czułość szacowana jest na 80-90%, a swoistość na >95% [24]. W zaawansowanym stopniu choroby występują objawy bólu w spoczynku (Fontaine'a stopień III; Rutherford stopień II), martwica tkanek powierzchniowych oraz głębokich (Fontaine'a stopień IV; Rutherford stopień III).

Badanie przedmiotowe rozpoczyna się od rozebrania pacjenta. Pierwszym etapem jest oglądanie kończyn dolnych, podczas którego ocenia się kolor skóry, jej zblednięcie, istniejące wypryski, owrzodzenia, zmiany troficzne i zanik owłosienia; a wszystko to świadczy o niedostatecznym odżywieniu skóry. Zaniki mięśniowe oraz tkanki podskórnej są nieodzownym elementem świadczącym o niedokrwieniu. Należy obejrzeć paznokcie i ich pogrubienie. Zmatowienie oraz

tendencja do nadkażeń grzybiczych także dowodzi o niedokrwieniu kończyny. Kolejnym etapem jest ocena tętna kończyn dolnych. Badanie to wykonujemy trzema palcami od drugiego do czwartego. Najpierw w pachwinie na tętnicach udowych (rycina 6), następnie pod kolanem na tętnicach podkolanowych (rycina 7), potem za kostką boczna na tętnicy piszczelowej tylnej (rycina 8) oraz na grzbiecie stopy tętnica grzbietowa stopy (rycina 9).



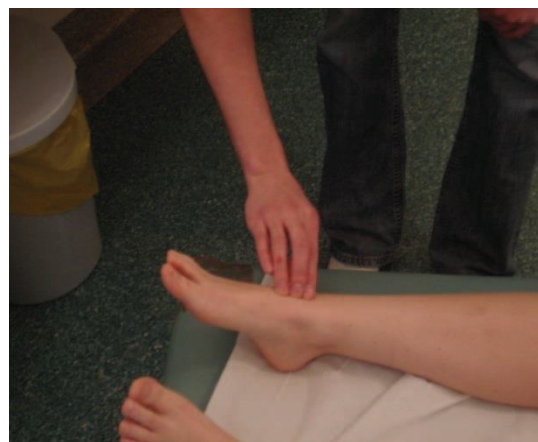
Rycina 6. Badanie tętna na t. udowej [95].



Rycina 7. Badanie tętna na t. podkolanowej [95].



Rycina 8. Badanie tętna t. piszczelowej tylnej [95].



Rycina 9. Badanie tętna na t. grzbietowej [95].

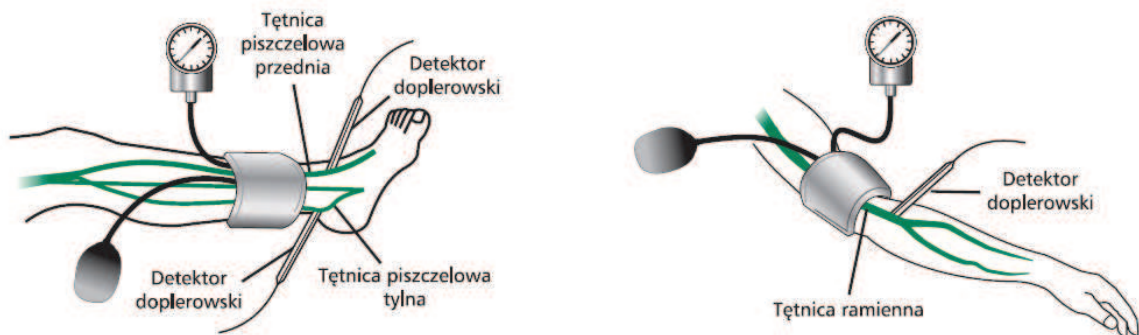
Podczas badania pomocne może okazać się osłuchiwanie naczyń, podczas którego można usłyszeć szmer nad tętnicą, który jest dodatkowym objawem jej zwężenia w osłuchiwanym odcinku.

1.6.2 Badania diagnostyczne

Podstawowym badaniem podczas każdej wizyty pacjenta z podejrzeniem PAD jest badanie wskaźnika kostka ramię (ABI – *ankle brachial index*). U zdrowych ludzi jego wartość waha się w przedziale 0,96 – 1,2. Wartość <0,9 świadczy o istotnych zaburzeniach w hemodynamice krążenia

kończyn dolnych, wynik $<0,5$ przemawia za krytycznym niedokrwieniem kończyny. Należy pamiętać

o wyniku $ABI > 1,4$ świadczącym o silnym stwardnieniu (kalcyfikacji) tętnic w szczególności u pacjentów z cukrzycą typu II i osób w podeszłym wieku. Podczas oceny wskaźnika ABI używa się standardowego sfingomanometru, który umieszcza się powyżej kostki. Za pomocą sondy dopplerowskiej o ciągłej fali przepływu („ślepy Doppler”) ocenia się tętno skurczowe na tętnicy piszczelowej tylnej lub tętnicy grzbietowej stopy. Następnie za pomocą tej samej metody ocenia się ciśnienie skurczowe na tętnicy ramiennej po tej samej stronie. Iloraz uzyskanych wyników jest wartością wskaźnika ABI (rycina 10). W przypadku uzyskania wyniku ciśnienie skurczowe za kostką 60 mmHg (RR – ankie), a na ramieniu po tej samej stronie 120mmHg wartości ABI będzie równa 0,5. Wynik taki świadczy o krytycznym niedokrwieniu kończyny. Czułość badania szacowana jest na 79-96% [25].



Rycina 10. Pomiar wskaźnika ABI [12].

Badanie wskaźnika ABI jest przydatne w diagnostyce różnicowej pacjentów z podejrzeniem PAD. Jak pokazuje badanie *PAD Awareness Risk and Treatment: New Resources of Survival (PARTMERS)* przeprowadzenie badania powinno być rutynową czynnością lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, pozwalającą zidentyfikować pacjentów z PAD [26].

Wskazania do rutynowego wykonania wskaźnika ABI przez lekarzy POZ są następujące:

- osoby z objawami chromania przestankowego w wywiadzie
- osoby w wieku 50-69 lat, u których występują czynniki ryzyka chorób sercowo – naczyniowych oraz u wszystkich osób >70 roku życia
- osoby, u których ryzyko 10-letniego wystąpienia epizodu sercowo – naczyniowego według skali SCORE wynosi 10-20%

W badaniach zaobserwowano również korelację pomiędzy zwiększeniem całkowitej śmiertelności u pacjentów z chorobami sercowo – naczyniowymi, a wartościami wskaźnika ABI $<1,0$ lub $>1,4$ [27]. Mehler i wsp. na podstawie badań zaobserwowali zwiększone (około 20%) ryzyko

wystąpienia epizodu sercowo – naczyniowego w ciągu jednego roku. Jest nim zawał serca, udar mózgu, a nawet zgon wśród chorych ze wskaźnikiem ABI $<0,5$ [28]. Innym przydatnym, obiektywnym badaniem jest ocena dystansu chodzenia na bieżni ruchomej. Metoda ta umożliwia ustalenie dystansu wolnego od bólu (*PFWD – Pain Free Walking Distance*) oraz maksymalnego dystansu chodu (*MWD – Maximal Walking Distance*). PFWD jest to odległość, jaką pacjent może pokonać do wystąpienia pierwszych objawów chromania przestankowego. Mianem MWD określa się maksymalny dystans, jaki pacjent zdoła w ogóle pokonać. Test wykonuje się na bieżni ruchomej według protokołu Skinner-Gardner (prędkość marszu 3,2 km/h, początkowy kąt nachylenia bieżni 10%, którego amplituda ulega zwiększeniu o 2% co kolejne 2 minuty). Badanie takie pozwala na ocenę stopnia niedokrwienia kończyny oraz może być przydatne w diagnostyce różnicowej bólu kończyn dolnych. Udowodniono, że regularne stosowanie treningu marszowego na bieżni (najlepiej nadzorowanego) wydłuża dystans chodzenia oraz wpływa na rozwój krążenia obocznego [29].

1.6.3 Badania obrazowe tętnic kończyn dolnych

Podstawowym oraz najczęściej wykonywanym badaniem pierwszego rzutu wykorzystywanym w obrazowaniu naczyń kończyn dolnych jest badanie ultrasonograficzne, wykorzystujące zjawisko Dopplera (USG Doppler). Opiera się ono na spostrzeżeniu Christiana Dopplera odkrytego w 1842 roku, że częstotliwość fali obserwowanej zmienia się w następstwie ruchu źródła i obserwatora. Najprostszy ultrasonograf dopplerowski wykorzystuje przetwornik piezoelektryczny, który emituje i odbiera echa fal akustycznych oraz rejestruje je w postaci dźwiękowej. Jest to tak zwany USG Doppler fali ciągłej (ślepy doppler) wykorzystywany najczęściej przy ocenie wskaźnika ABI.

Połączenie ultrasonografii fali impulsowej z jednoczesnym, podwójnym obrazowaniem przepływu, daje możliwość powstania ultrasonografii dwuwymiarowej tzw. Duplex Doppler. Łączy ona obraz tkanek w prezentacji B z obrazem widma przepływu uzyskanego za pomocą badania dopplerowskiego. Połączenie obu tych metod daje możliwość oceny morfologii określonego naczynia, uwidocznienie zmiany miażdżycowej oraz określenie hemodynamiki wokół widocznej zmiany. Dodatkowe możliwości dostarcza kodowanie przepływu krwi kolorem (Colour Doppler). Przyjęto, że odcienie koloru czerwonego stosowane są do oznaczania przepływu krwi do głowy, natomiast kolorem niebieskim przepływ w krwi w przeciwnym kierunku. Badanie to jest najczęściej wykorzystywane do oceny zmian w naczyniach. Jego głównymi zaletami są szybkie uwidocznienie naczyń, różnicowanie naczyń z innymi strukturami płynowymi oraz dokładne umiejscowienie zwężeń. Warto podkreślić fakt, że badanie ultrasonograficzne zależy w dużej mierze od doświadczenia badającego. Na podstawie kilku badań stwierdzono, że czułość w

wykrywaniu zwężenia >50% wynosi 85-90%, a swoistość >95% [30]. Połączenie badania USG Doppler z badaniem wskaźnika ABI pozwala, w większości przypadków, na dostarczeniu informacji, co do strategii postępowania oraz wyboru odpowiedniego postępowania terapeutycznego.

Kolejnym krokiem w obrazowaniu naczyń jest angiografia za pomocą tomografii komputerowej (Angio-CT lub *CTA – computer tomography angiography*). Badanie to polega na pomiarze osłabienia promieniowania X, wysyłanego przez lampy rentgenowskie, wykonujące stały obrót wokół pacjenta. Promieniowanie po przeniknięciu przez ciało badanego jest „zbierane” przez detektory, a następnie przetwarzane na obraz cyfrowy na monitorze. W celu uzyskania dokładnych obrazów choremu podawany jest środek kontrastowy. Wykrywanie zwężeń >50% w odcinku aortalno–biodrowym waha się w przedziale 96% i 98% czułości i swoistości, natomiast w odcinku udowo–podkolanowym stosunek ten wynosi odpowiednio 97% i 94% [31]. Możliwość obróbki uzyskanych badań komputerowych w projekcji 3D daje prawie nieograniczone możliwości diagnostyczne. Ograniczeniem badania Angio-TK jest duża ekspozycja na promieniowanie X oraz możliwość powikłań anafilaktycznych, związanych z koniecznością stosowania środka kontrastowego.

Angiografia rezonansu magnetycznego (*MRA – magnetic resonance angiography*) jest nieinwazyjną metodą obrazowania naczyń krwionośnych nawet w najbardziej dystalnych odcinkach. Jej działanie polega na wykorzystaniu oddziaływania fal o częstotliwości radiowej na protony znajdujące się w silnym zewnętrznym polu magnetycznym. Podczas badania pacjenta rejestrowane są czasy relaksacji magnetyzacji T_1 –relaksacja podłużna oraz T_2 –relaksacja poprzeczna. Są to dwie wartości umożliwiające ocenę różnego typu tkanek oraz różnicowanie stanów patologicznych od prawidłowych. Obecnie do wzmocnienia sygnału stosuje się środek cieniujący gadolin, który szybko skraca czasy relaksacji. Uważa się, że obrazy uzyskane za pomocą MRA są porównywalne z obrazami uzyskanymi w CTA. Czułość i specyficzność badania MRA, według literatury, ocenia się na 93-100% [32]. Głównym przeciwwskazaniem do wykonania badania jest klaustrofobia pacjenta oraz środki ferromagnetyczne takie jak stymulatory serca, wszczepialne kardiowertery, klipsy naczyniowe, odłamki i implanty metalowe. Należy pamiętać o zakazie stosowania środków kontrastowych zawierających gadolin u pacjentów z niewydolnością nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$).

Cyfrowa angiografia subtrakcyjna (*DSA – digital subtraction angiography*, rycina 11) – jest to połączenie stołu operacyjnego z cyfrową telewizją rentgenowską i wielozadaniowym komputerem przetwarzającym ogromne ilości danych w ułamkach sekund. Badanie polega na nakłuciu odpowiedniego naczynia (metodą Seldingera), najczęściej tętnicy udowej lub

promieniowej, a następnie podaniu środka cieniującego w celu uwidocznienia konkretnego, interesującego chirurga obszaru naczyniowego. W zależności od miejsca podania środka możemy wyróżnić: koronarografię, aortografię czy flebografię. Ważną zaletą badania DSA jest możliwość jednoczesowego wykonywania zabiegów przezskórnej wewnątrznaczyniowej angioplastyki (*PTA - percutaneous transluminal angioplasty*), pozwalającej na usunięcie zwężeń i ewentualną implantację stentów wewnątrznaczyniowych. DSA jest metodą inwazyjną obrazowania naczyń krwionośnych, a powikłania po zastosowaniu tej metody to: krwiaki, tętniaki rzekome powstające w miejscu nakłucia naczynia, zakrzepica, rozwarstwienie naczynia, przetoki tętniczo-żylnie. Może też wystąpić uszkodzenie nerek spowodowane wprowadzeniem środka kontrastowego oraz powikłania uczuleniowe wraz ze wstrząsem anafilaktycznym.



Rycina 11. Zestaw do cyfrowej angiografii subtrakcyjnej [95].

Ważnym badaniem (niestety w warunkach polskich mało osiągalnym) do oceny tętnic kończyn dolnych, jest badanie za pomocą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (*IVUS – intravascular ultrasound*). Pozwala ono ocenić wielkość światła, procent zwężenia, morfologię naczynia i blaszki miażdżycowej od środka naczynia. Badanie to coraz częściej stosowane jest w kardiologii inwazyjnej. Polega ono na wprowadzeniu do światła naczynia cienkiej sondy, która jest zarówno nadajnikiem jak i odbiornikiem fal ultradźwiękowych, które po rejestracji i przetworzeniu przez komputer wizualizowane są na ekranie monitora. Obraz taki podlega następnie interpretacji. Dzięki wykonaniu badania za pomocą IVUS można jednocześnie wykonać zabieg przezskórnej angioplastyki czy stentowania tętnicy. Możliwe jest także przeprowadzenie atherektomii. Najnowsze atherotomy posiadają w swoim zestawie sondę IVUS, które ułatwiają precyzyjne i bezpieczne przeprowadzenie zabiegu.

Pewną przyszłością w obrazowaniu naczyń obwodowych może okazać się wykorzystanie technik medycyny nuklearnej, wykorzystywanej w chwili obecnej na szeroką skalę w kardiologii i onkologii. Mowa tu o pozytonowej tomografii emisyjnej (*PET - positron emission tomography*) i emisyjnej tomografii komputerowej pojedynczego fotonu (*SPECT-single-photon emission computed tomography*). Techniki te wykorzystują wychwytywanie radioizotopów emitowanych przez badane tkanki gamma kamerami. W PET znacznikami są najczęściej ^{18}F -fluorodeoksyglukoza (FDG), ^{15}O -tlen, ^{11}C -węgiel oraz ^{13}N - azot SPECT wykorzystuje $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - technet, ^{131}I – jod, ^{111}In – ind. Medycyna nuklearna może mieć zastosowanie w takich przypadkach jak detekcja autoimmunologicznych zapalnych chorób naczyń, wykrycie niestabilnej blaszki miażdżycowej w tętnicach szyjnych wewnętrznych, możliwość przewidzenia pęknięcia tętniaka aorty, wykrycie zakażeń protez naczyniowych bez występujących objawów klinicznych oraz ukazanie perfuzji żywotności tkanek [33].

1.7 Strategia postępowania leczniczego u pacjentów z PAD

1.7.1 Leczenie zachowawcze

Podstawowym celem leczenia miażdżycy tętnic kończyn dolnych jest edukacja chorego w kierunku czynników ryzyka, prowadzących do rozwoju choroby. Dlatego tak ważna jest profilaktyka pierwotna m.in. poprzez stosowanie odpowiedniej diety. Dzielne spożycie tłuszczów u dorosłego człowieka zawiera się w przedziale 25-35% spożywanych kalorii, węglowodanów 45-55%. Ich nadmierne spożycie prowadzi do występowania nadwagi i otyłości definiowanej jako BMI 25-30 kg/m^2 oraz BMI > 30 kg/m^2 , która w konsekwencji daje zaburzenia w postaci dyslipidemii, prowadzącej do progresji miażdżycy. Zredukowanie stężeń LDL i T-CH można uzyskać poprzez zmniejszenie spożycia kwasów tłuszczowych nasyconych, tłuszczów trans, zwiększenie spożycia błonnika, zmniejszenie spożycia cholesterolu, zastosowanie żywności wzbogaconej o fitosterole. Wzrost stężenia HDL można osiągnąć poprzez zmniejszenie spożycia tłuszczów trans oraz węglowodanów oraz zastąpienie ich tłuszczami nienasyconymi. Należy pamiętać o nienadużywaniu alkoholu. Dopuszczalne dzienne normy u mężczyzn to <20-30 g/d, a u kobiet <10-20 g/d. Ważna jest też redukcja masy ciała oraz zwiększenie aktywności fizycznej. U pacjentów z PAD podstawową terapią ruchową jest trening marszowy, ćwiczenia fizyczne i inne formy sportu. Ideą treningu marszowego jest wykonywanie systematycznych ćwiczeń (spacerów lub treningu marszowego na bieżni), co najmniej 3 razy w tygodniu trwających od 45-60 minut. Odpowiednie nasilenie bólu w czasie ćwiczeń to jeden z wskaźników skuteczności i prawidłowości postępowania terapeutycznego. Trening powinien odbywać się przez 6 miesięcy. Warty podkreślenia jest fakt udowodniony badaniami, że najlepszy efekt i wydłużenie dystansu chodzenia (średnio o 150 m) uzyskuje się poprzez stosowanie treningu marszowego na bieżni ruchomej pod nadzorem lekarza

bądź fizjoterapeuty [34]. Trening polega na chodzeniu po bieżni o 10% nachyleniu, z prędkością 3,2 km/h oraz ze zwiększaniem amplitudy nachylenia o 2%, co 2 minuty. Ten rodzaj ćwiczeń powinien być wykonywany przez minimum 12 tygodni. W warunkach polskich dostępność do takich świadczeń jest uboga, a często wręcz niemożliwa. Niestety, są tacy pacjenci, u których istnieją przeciwwskazania do wykonywania ćwiczeń fizycznych. Są to chorzy z ciężką chorobą niedokrwienną serca, chorobą układu kostno – stawowego i chorobą neurologiczną. Również pacjenci w klasie IV Fontaine'a nie powinni wykonywać treningu marszowego.

1.7.2 Leczenie farmakologiczne odmiażdżycowych chorób tętnic kończyn dolnych

1.7.2.1 Leki przeciw płytkowe

Podstawową grupą leków stosowanych u pacjentów z chorobą miażdżycową tętnic kończyn dolnych są leki przeciw płytkowe. Płytki krwi odgrywają istotną rolę w formowaniu się blaszki miażdżycowej. Istnieje wiele grup leków przeciw płytkowych o różnym mechanizmie działania i punkcie uchwytu. Jedną z najstarszych grup leków stanowią inhibitory cyklooksygenazy (COX). Przedstawicielem tej grupy leków jest kwas acetylosalicylowy (ASA). Mechanizm jego działania polega na wybiórczym hamowaniu cyklooksygenazy-1 (COX-1) występującej w płytkach krwi. Skutkiem tego jest zablokowanie tworzenia się tromboksanu A₂ (TXA₂) z kwasu arachidonowego. Jest on silnym aktywatorem płytek krwi. Działanie pojedynczej dawki ASA utrzymuje się 4-7 dni, czyli tak długo jak długo żyją płytki. W metaanalizie *Antithrombotic Trialists' Collaboration* zaobserwowano spadek epizodów sercowo-naczyniowych o 23% przy stosowaniu ASA [35]. W codziennej praktyce stosuje się niewielkie dawki ASA (75-150mg), ponieważ wystarczająco hamują selektywnie COX-1, bez upośledzenia produkcji prostacykliny PGI₂ wytwarzanej w śródbłonku, która naturalnie antagonizuje działanie TXA₂. ASA hamuje PGE₂ (barierę ochronną żołądka) dlatego też są przeciwwskazania do stosowania w takich schorzeniach jak: choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, skazach krwotocznych, nadwrażliwości na ASA, astmie oskrzelowej oraz niewydolność nerek i wątroby. Inne leki przeciw płytkowe to antagoniści receptorów adenozyndifosforanowych (ADP). Przedstawicielami tej grupy są tikopidyna i klopidogrel. Pochodne tienopirydyny blokują wiązanie adenozyndifosforany (ADP) z receptorem na trombocytach i uniemożliwiają ekspresję receptora glikoproteinowego GP IIb/IIIa i w ten sposób hamują powstawanie skrzepliny. Tiklopidyna zapobiega powikłaniom zakrzepowo – zatorowym w chorobach serca i naczyń krwionośnych. Znajduje też zastosowanie po zabiegach endowaskularnych. Jej działanie utrzymuje się 5-6 dni. Do działań ubocznych należą neutropenia, pancytopenia, małopłytkowość, aplazja szpiku. Klopidogrel jest silniejszy niż tiklopidyna. Jego działanie ujawnia się już po 2 godzinach od przyjęcia. Nieodwracalne wiązanie klopidogrelu z receptorem powoduje, że efekt działania leku

jest znacznie dłuższy i bezpośrednio zależy od zdolności szpiku do regeneracji płytek krwi. Stosowanie tego leku może jednak spowodować wystąpienie zaburzeń żołądkowo – jelitowych, alergii oraz neutropenii. Lek ten jest alternatywą dla stosowania ASA. W badaniu CAPRI porównano stosowanie kłopidogrelu z kwasem acetylosalicylowym. Łączna częstość wystąpienia zgonu, zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu wyniosła 3,7% vs. 4,9% na korzyść kłopidogrelu [36]. W tej grupie leków nie można zapomnieć o antagonistach receptora glikoproteinowego GP IIb/IIIa, który jest końcowym ogniwem agregacji płytek. Receptor ten odpowiedzialny jest za wiązanie się z fibrynogenem oraz czynnikiem von Willenbranda powodując tym samym agregację płytek. Leki tej grupy są najsilniejszymi lekami przeciwplatekowymi. Stosowane są najczęściej po zabiegach przezskórnej angioplastyki (*PTA- percutaneous transluminal angioplasty*). Głównym przedstawicielem tej grupy leków jest abcyksymab. Jest to mysie, monoklonalne przeciwciało, które silnie wiąże się z receptorem GP IIb/IIIa. Podany we wlewie działa po około 2 godzinach, a zdolność płytek krwi powraca po 24-48 godzin. Przeciwwskazaniem do stosowania tego leku są uczulenie na białka mysie, czynne krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego z przed 2-laty i uraz czaszki.

1.7.2.2 Farmakoterapia chromania przestankowego

Na światowym rynku istnieje wiele leków, które można stosować w chorobie niedokrwiennej kończyn dolnych. Jednak tylko nieliczne z nich mają udowodnione w randomizowanych badaniach działanie kliniczne i w rzeczywisty sposób poprawiają dystans chodzenia oraz jakość życia. Do leków o udowodnionym działaniu klinicznym należy *cilostazol* oraz *naftidrofuryl*.

Cilostazol (lek niezarejestrowany w Polsce) jest inhibitorem fosfodiesterazy III. Zahamowanie działania tego enzymu zwiększa dostępność cyklicznego adenozyńmonofosforanu (cAMP) dzięki czemu uzyskuje się efekt wazodylatacyjny oraz przeciwplatekowy. Poza tym cilostazol powoduje redukcję stężenia trójglicerydów (TG) o około 15% oraz zwiększenie cholesterolu frakcji HDL o około 10%. Mechanizm tego działania jest dokładnie poznany, najprawdopodobniej efekt ten uzyskiwany jest poprzez wzmacnianie działania obwodowej lipazy lipoproteinowej. Zalety wynikające ze stosowania tego leku przedstawiono w kilku badaniach klinicznych. Metaanaliza 6 randomizowanych badań prowadzonych z podwójnie ślepej próbą wykazała korzyści z przyjmowania cilostazolu [37]. Dawson i wsp. porównali stosowanie cilostazolu vs. pentoksyfilyna vs. placebo. Badanie to udowodniło wydłużenie dystansu chodzenia o 50-70 m u pacjentów w grupie przyjmujących cilostazol oraz ujawniło poprawę jakości życia pacjentów [38]. Money i wsp. udowodnili w swoim 16-tygodniowym badaniu poprawę dystansu chodzenia o 47% na korzyść cilostazolu vs. placebo 13% [39]. Pomimo udowodnionej skuteczności nie należy zapominać o efektach ubocznych leku. Należą do nich: bóle głowy, biegunka, obrzęki obwodowe. Nie

odnotowano zmniejszenia ani zwiększenia częstości zgonów sercowo – naczyniowych u osób przyjmujących ten lek, jednakże nie zaleca się jego stosowania u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca z powodu silnego działania inotropowo dodatniego zwiększając objętość wyrzutową serca [40].

Naftidrofuryl (również niezarejestrowany w Polsce) jest antagonistą 5-hydrokсыtryptaminy typu II. Efekt działania tego leku polega na poprawie metabolizmu mięśniowego, zmniejszeniu agregacji płytek krwi oraz erytrocytów. Ma on również działanie wazodylatacyjne. W randomizowanych badaniach klinicznych wykazano wydłużenie dystansu wolnego od bólu (*PFWD – Pain Free Walking Distance*). W porównaniu z placebo o 35% po 3 miesiącach i o 32% po 6 miesiącach trwania badania [41]. W metaanalizie obejmującej prawie 900 pacjentów udowodniono, że lek ten wydłuża PFWD średnio o 26% w porównaniu z placebo [42]. Głównymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo – jelitowe, bóle głowy, nudności oraz trudności w zasypianiu.

Do leków o prawdopodobnym działaniu klinicznym należą *Karnityna, L-karnityna* oraz *Pentoksyfilina*. Mechanizm działania tych leków polega na poprawie metabolizmu tlenowego mięśni szkieletowych niedokrwionych w wyniku zmniejszonego przepływu przez nie krwi. W grupie 730 badanych pacjentów, przyjmujących propionyl L-karnitynę, zauważono wydłużenie maksymalnego dystansu chodzenia (*MWD – Maximal Walking Distance*) oraz poprawę jakości życia w stosunku do pacjentów przyjmujących placebo [43].

Pentoksyfilina jest pochodną dimetyloksantyn. Wpływa ona na obniżenie lepkości krwi poprzez stabilizowanie błon komórkowych erytrocytów, monocytów, a także krwinek białych. Zmniejsza również ich adhezję i agregację oraz hamuje uwalnianie cytokin i interleukin przez monocyty i neutrofile. Zastosowanie znalazła w leczeniu przemijającego niedokrwienia mózgu (*TIA – Transient Ischemic Attact*), w udarze otępiennym i pozawałowym, w zaburzeniach słuchu i równowagi na tle niedokrwienia. Jej przyjmowanie wydłużyło MWD w badaniach randomizowanych o około 60 m. Do głównych działań niepożądanych należą: nudności, wymioty, zawroty głowy, czy hipotonia. Innymi lekami powszechnie stosowanymi, ale nie mającymi udowodnionego działania są L-Arginina, Prostaglandyny, Buflomedil, Defibrotyd.

Osobną grupą leków, która stanowi bardzo ważny punkt w leczeniu PAD, są leki obniżające poziom cholesterolu we krwi (leki hipolipemizujące). Do głównych należą statyny. Ich mechanizm działania polega na inhibicji jednego z głównych enzymów szlaku syntezy cholesterolu reduktazy 3-hydrokсы 3-metyloglutarylo-koenzymuA (*HMG-CoA*). Reakcja katalizowana przez ten enzym polega na przekształceniu *HMG-CoA* do kwasu mewalonowego (*MVA*). Efektem obniżenia poziomu cholesterolu jest zwiększenie ekspresji receptorów LDL, a w konsekwencji ich wzmożony klirens

z krwi, w celu wyrównania niedoboru cholesterolu w organizmie. Jedną z pierwszych wykrytych statyn była mewastatyna; następnie do tej grupy dołączyły lowastatyna, simwastatyna, fluwastatyna, prawastatyna oraz w chwili obecnej silniej działające atorwastatyna, rosuwastatyna i pitawastatyna. Leki te obniżają poziom cholesterolu LDL o średnio 20-40%, trójglicerydów o 10-20% podwyższając jednocześnie nieznacznie poziom cholesterolu HDL o 5-10%. Statyny podawane są drogą doustną, ich okres półtrwania wynosi ok 2-3 godziny, z wyjątkiem atorwastatyny (14-20h), co sprawia że lek działa nawet przy pominięciu dawki. Prawastatyna jest najbardziej hydrofilną ze statyn, a simwastatyna najbardziej lipofilną. Metabolizm simwastatyny zachodzi dzięki enzymowi CYP3A4, a prawastatyna jest niezależna od niego. Należy zwrócić uwagę na fakt, że statyna o właściwościach lipofilnych łatwiej przenika przez błonę komórek pozawątrobowych, w tym barierę krew-mózg, co wywołuje objawy z ośrodkowego układu nerwowego. Dlatego też zasadnym jest wybór prawastatyny

u nielicznych chorych, u których występują działania niepożądane statyn czy niewydolność wątroby.

Od chwili wprowadzenia statyn, w latach 80-tych XX wieku, przeprowadzono wiele badań randomizowanych, wykazujących korzystne działanie statyn w ograniczeniu chorobowości i śmiertelności z powodu chorób układu sercowo – naczyniowego. Do pierwszych badań nad zastosowaniem statyn w prewencji pierwotnej i wtórnej choroby niedokrwiennej serca należały badania: 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*), CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*), WOSCOPS (*The West of Scotland Coronary Prevention Study*), oraz HPS (*Heart Protection Study*). Badanie 4S polegało na ocenie wpływu simwastatyny w dawce 20 mg lub 40 mg przy stężeniu cholesterolu całkowitego >200mg/dl vs. placebo u chorych z chorobą niedokrwinną serca lub po zawale mięśnia sercowego. Eksperymentowi poddano około 4500 chorych. Po ponad 5-latach badania stwierdzono istotny spadek ryzyka zgonu o 30%, o 42% spowodowanego chorobą wieńcową lub poważnych zdarzeń sercowo – naczyniowych o 34% [44].

Badanie WOSCOPS przeprowadzono na grupie 6500 mężczyzn bez chorób i zdarzeń ze strony układu sercowo – naczyniowego. Podawano im 40 mg prawastatyny vs. placebo. Odnotowano spadek o 26% stężenia cholesterolu LDL, redukcję śmiertelności o 22% oraz zgonu spowodowanego chorobą wieńcową (o 31%) [45].

W badaniu CARE wzięło udział 4000 pacjentów po zawale mięśnia sercowego ze stężeniem cholesterolu <240 mg/dl, których randomizowano do grupy otrzymującej prawastatynę 40 mg vs. placebo. Po 5-latach badania udowodniono redukcję ryzyka zgonu sercowo–naczyniowego, ponownego zawału serca o 24%, ryzyka udaru mózgu o 31% oraz spadek stężenia LDL o 28% [46].

Przy opisie powyższych przykładów nie należy pominąć badania CURVES (*Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients*

with hypercholesterolemia), którego celem było porównanie skuteczności działania hipolipemizującego poszczególnych statyn w różnych dawkach [47]. Badanie to wykazało siłę działania poszczególnych statyn w równoważnych dawkach. Najsilniej działającą statyną była atorwastatyna, a najsłabszą fluwastatyna. Wyniki potwierdziły, że stosując atorwastatynę uzyskano wyższy spadek stężenia T-CH i LDL w porównaniu do pozostałych statyn. Udowodniono również, że simwastatyna ma lepszy wpływ na stężenie frakcji HDL w porównaniu z atorwastatyną w tej samej dawce. Wyniki tego badania przedstawiono w tabeli 5.

Nazwa / Dawka	10mg substancji	20mg substancji	40mg substancji	80mg substancji
Atorwastatyna	- 38%	- 48%	- 51%	- 54%
Simwastatyna	- 28%	- 35%	- 41%	-
Prawastatyna	- 19%	- 24%	- 34%	-
Lowastatyna	-	- 29%	- 31%	- 48%
Fluwastatyna	-	- 17%	- 23%	-

Tabela 5. Badanie CURVES. Porównanie efektu hipolipemizującego 5 statyn w zależności od dawki [47].

W badaniu HPS – *Heart Protection Study*, w którym udział wzięło 6748 pacjentów z chorobami tętnic kończyn dolnych w ciągu 5-lat trwania badania stosowanie simwastatyny obniżyło o 6,3% całkowitą częstość występowania zaburzeń sercowo – naczyniowych, niezależnie od wieku czy współistniejących chorób [48]. Statyny swoim działaniem powodują również wydłużenie dystansu chodzenia u pacjentów z PAD.

W badaniach stwierdzono wydłużenie maksymalnego dystansu chodu o średnio 50-100 m podczas stosowania leków hipolipemizujących [49]. W ostatnim czasie zwrócono uwagę na jedną z najsilniejszych statyn jaką jest rosuwastatyna. Posiada ona nie tylko właściwości hipolipemizujące, ale również, jak pokazują badania, ma dodatkowe działanie przeciwzapalne wpływające na redukcję blaszki miażdżycowej. W wyniku tak pozytywnie przedstawiających się badań klinicznych uruchomiony został program GALAXY polegający na analizie ryzyka sercowo – naczyniowego oraz innych funkcji zdrowotnych. Program GALAXY został podzielony na trzy grupy. Pierwsza z nich badała wpływ rosuwastatyny na profil lipidowy, porównywała ją z innymi statynami oraz obserwowała wpływ na markery zapalenia. Druga oceniała działanie przeciwmiażdżycowe rosuwastatyny. Badania estymujące rosuwastatynę pod kątem zmniejszenia zachorowalności oraz śmiertelności z przyczyn sercowo – naczyniowych były celem trzeciej grupy. Wobec powyższych

analiz w 2008 roku zostały ogłoszone wyniki badania JUPITER (*Justification for Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*), którego celem była ocena wpływu działania rosuwastatyny w dawce 20mg w porównaniu z placebo u osób z prawidłowym stężeniem cholesterolu LDL, ale podwyższonym hs-CRP. Wyniki badań udowodniły znamienne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, rewaskularyzacji tętniczej czy niestabilnej choroby wieńcowej. Badanie to poddało również pod rozwagę możliwość oceniania białka CRP w szacowaniu ryzyka sercowo – naczyniowego, a także włączenie rosuwastatyny jako profilaktyki u pacjentów z podwyższoną wartością hs-CRP [50].

Stosowanie statyn w terapii powoduje działania niepożądane. Jednym z najpoważniejszych jest miopatia mięśni poprzecznie prążkowanych, która może prowadzić do rhabdomyolizy, a w dalszej konsekwencji do niewydolności nerek, a nawet zgonu w przebiegu ostrej niewydolności nerek. Uwalniana z mięśni mioglobina może spowodować bezpośrednie uszkodzenie kanalików nerkowych. W celu oceny uszkodzenia mięśni wskazane jest kontrolowanie kinazy kreatynowej (CK – *creatine kinase*). Dopuszczalnym podwyższeniem jest 5-krotne podwyższenie tego enzymu potwierdzone w dwóch badaniach. W przypadku podwyższenia CK > 5 x powyżej górnej granicy normy należy odstawić lek i kontrolować czynność nerek oraz monitorować CK co 2 tygodnie. U 0,5-2% pacjentów leczonych statynami może dojść do podwyższenia wskaźników uszkodzenia komórki wątrobowej aminotransferazy alaninowej (AlAT). Za istotne podwyższenie AlAT uznaje się 3-krotny wzrost poziomu enzymu powyżej górnej granicy normy. Zredukowanie dawki lub odstawienie leku prowadzi często do cofnięcia się podwyższonych parametrów. Kontrolne badanie należy przeprowadzić po okresie 4-6 tygodni. Dlatego każdy pacjent przed rozpoczęciem leczenia statynami powinien mieć oznaczone AlAT i CK oraz powtórne oznaczenie AlAT po okresie 8-tygodni od rozpoczęcia leczenia [20]. Najnowsze doniesienia sugerują możliwość zwiększenia zapadalności na cukrzycę typu II. Jednak korzyści płynące ze stosowania statyn przewyższają możliwości i skutki ewentualnego wystąpienia cukrzycy.

1.7.3 Leczenie zabiegowe chromania przestankowego

Pomimo dużych możliwości oraz dużej dostępności preparatów farmakologicznych, mających udowodnione działanie w leczeniu chromania przestankowego szybki rozwój choroby, nasilenie dolegliwości bólowych oraz problemy w funkcjonowaniu chorego w życiu społecznym powodują konieczność wdrożenia terapii zabiegowej. Leczenie rewaskularyzacyjne można podzielić na dwa rodzaje: leczenie wewnątrznaczyniowe (endowaskularne) oraz klasyczną chirurgię. Od kilku lat obserwuje się bardzo szybki postęp techniczny i rozwój zabiegów endowaskularnych w leczeniu pacjentów z PAD. Dostępność tej procedury jest coraz większa, a efekt i poprawa ukrwienia kończyn oraz zmniejszenie śmiertelności jest coraz lepsze w

porównaniu z klasyczną chirurgią. Na leczenie endowaskularne najczęściej składa się przezskórna wewnątrznacyniowa angioplastyka

(PTA – *Percutaneous Transluminal Angioplasty*) z lub bez umieszczenia stentu naczyniowego w zwężonym odcinku. Należy pamiętać, że wybór najbardziej optymalnej metody rewaskularyzacyjnej należy przeprowadzić każdorazowo indywidualnie dla danego chorego. Podczas kwalifikacji zwraca się uwagę na budowę anatomiczną zmiany miażdżycowej, choroby towarzyszące, dostępność zmiany, doświadczenie operatora oraz preferencję pacjenta. Na podstawie budowy anatomicznej oraz jej długości określono cztery typy zmian miażdżycowych, podzielonych na segment aortalno – biodrowy oraz udowo – podkolanowy. Klasyfikację tych zmian przedstawiono w tabeli 6

Segment aortalno – biodrowy	
Typ zmiany	Opis zmiany
Typa A	- Jedno lub obustronne zwężenie CIA - Jedno lub obustronne pojedyncze, krótkie (<3cm) zwężenie EIA
Typ B	- Krótkie (< 3 cm) zwężenie aorty w odcinku podnerkowym - Jednostronna niedrożność CIA - Pojedyncze lub liczne zwężenia zajmujące w sumie 3–10 cm w EIA i nieprzechodzące na CFA - Jednostronna niedrożność EIA nieobejmująca odejścia tętnicy biodrowej wewnętrznej lub CFA
Typ C	— Obustronna niedrożność CIA — Obustronne zwężenia EIA o długości 3–10 cm, nieprzechodzące na CFA — Jednostronne zwężenie EIA przechodzące na CFA — Jednostronna niedrożność EIA obejmująca początkowe odcinki tętnicy biodrowej wewnętrznej i/lub CFA — Silnie uwapniona jednostronna niedrożność EIA z lub bez zajęcia początkowych odcinków tętnicy biodrowej wewnętrznej i/lub CFA
Typ D	— Podnerkowa niedrożność aortalno-biodrowa — Rozlane zmiany miażdżycowe obejmujące aortę i obie tętnice biodrowe, wymagające leczenia — Rozlane, liczne zwężenia obejmujące jednostronnie CIA, EIA i CFA — Jednostronna niedrożność zarówno CIA, jak i EIA — Obustronna niedrożność EIA — Zwężenie tętnic biodrowych u pacjentów z AAA wymagające leczenia, lecz niekwalifikujące się do implantacji endograftu lub inne zmiany wymagające zabiegu na aorcie lub tętnicy biodrowej
Segment udowo – podkolanowy	
Typ zmiany	Opis zmiany
Typ A	— Pojedyncze zwężenie < 10 cm długości — Pojedyncze zwężenie < 5 cm długości
Typ B	— Liczne zmiany (zwężenia lub niedrożności, każda < 5 cm) — Pojedyncze zwężenie lub niedrożność < 15 cm, niezajmujące tętnicy podkolanowej poniżej stawu kolanowego — Pojedyncze lub mnogie zmiany przy niedrożności naczyń piszczelowych uniemożliwiającej napływ krwi do pomostu naczyniowego dystalnego

	<ul style="list-style-type: none"> — Silnie uwapniona niedrożność <5 cm długości — Pojedyncze zwężenie podkolanowe
Typ C	<ul style="list-style-type: none"> — Liczne zwężenia lub niedrożności o łącznej długości > 15 cm bez silnego uwapnienia lub z uwapnieniem — Nawracające zwężenia lub niedrożności, które wymagają leczenia po dwóch interwencjach wewnątrznaczyniowych
Typ D	<ul style="list-style-type: none"> — Przewlekła całkowita niedrożność CFA lub SFA (> 20 cm, zajęta tętnica podkolanowa) — Przewlekła całkowita niedrożność tętnicy podkolanowej i proksymalnych rozgałęzień

Tabela 6. Klasyfikacja zmian naczyniowych według *TransAtlantic Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)* AAA — tętniak aorty brzusznej; CFA — tętnica udowa wspólna; CIA — tętnica biodrowa wspólna; EIA — tętnica biodrowa zewnętrzna; SFA — tętnica udowa powierzchowna [63].

Leczenie jest uzależnione od typu zmiany. Zmiany określane jako A i B leczy się z wyboru metodą endoswaskularną, zmiany typu C i D powinny być leczone metodą klasyczną. Przy kwalifikacji do leczenia zmian typu B i C należy uwzględnić choroby towarzyszące u pacjenta.

Jak podaje literatura i liczne badania powodzenie technicznie przeprowadzonego zabiegu w odcinku aortalno – biodrowym wynosi >90%. 5-letni okres drożności według Beckera wynosi 72%, a 70% według danych opublikowanych przez Rutherforda i Durhama [51,52]. W tabeli 7 przedstawiono wyniki PTA w odcinku aortalno – biodrowym

Chromanie (%)	Sukces techniczny	Pierwotna drożność		
		Rok	3 lata	5 lat
76% (81-94)	96% (90-99)	86% (81-94)	82% (72-70)	71% (64-75)

Tabela 7. Współczynnik powodzeń po angioplastyce w segmencie aortalno – biodrowym [51,52].

Pozytywny efekt prawidłowo technicznie przeprowadzonego zabiegu w segmencie udowo – podkolanowym wynosi >95%. Wysoki rozwój techniki oraz doświadczenia operatorów sprawiły, że leczenie endowaskularne daje wysoki odsetek udrożeń sięgające nawet 85%. W tabeli 8 przedstawiono łączne wyniki rewaskularyzacji odcinka udowo – podkolanowego.

	Drożność		
	Roczna (%)	3-letnia (%)	5-letnia (%)
PTA: zwężenie	77 (78-80)	61 (55-68)	55 (52-62)
PTA: niedrożność	65 (55-71)	48 (40-55)	42 (33-51)
PTA + stent: zwężenie	75 (73-79)	66 (64-70)	
PTA + stent: niedrożność	73 (69-75)	64 (59-67)	

Tabela 8. Sumaryczne wyniki poszerzenia segmentu udowo – podkolanowego [63].

Należy pamiętać, że duże siły mechaniczne w obrębie uda i stawu kolanowego narażają na odkształcenie i powodują większą ilość niepowodzeń oraz powstanie restenoz w odcinku udowo – podkolanowym. Po wprowadzeniu do powszechnego użycia stentów nitynowych zauważono widoczną poprawę w stosunku do wykonywania jedynie PTA. Ograniczyło to odsetek restenoz w naczyniu po 1-2 latach o około 20-30% [53]. Głównym jednak problemem po zabiegach endowaskularnych w odcinku udowo – podkolanowym jest występowanie restenoz w implantowanych stentach szczególnie w tętnicach o wielopoziomowych zmianach miażdżycowych. Zmiany te można też leczyć przez zastosowanie stentów powlekanych (*covered stents*) lub stentów uwalniających lek DES (*Drug Eluting Stents*). Należy również pamiętać o stosowaniu, po zabiegach rewaskularyzacyjnych, terapii przeciwplatekowej dwulekowej (ASA i pochodne tienopirydyny) w celu uniknięcia wczesnej zakrzepicy w stencie. Pacjent powinien przyjmować leki przeciwplatekowe przez całe życie, by zachować drożność naczynia krwionośnego. Pomimo tak dużych możliwości leczenia endowaskularnego istnieje grupa chorych, u których wymagane jest wykonanie zabiegu klasycznego. Są to pacjenci ze zmianami typu C i D wg TASC II lub z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych (*CLI - critical limb ischemia*). Kryteria rozpoznania CLI

są następujące: wywiad chorobowy >2 tygodni, ból w spoczynku lub zmiany troficzne kończyn dolnych, ciśnienie na kostkach <50mmHg, a na paluchu <30mmHg. Leczenie operacyjne polega na wykonaniu pomostów naczyniowych (by-passów, przeszczepów) anatomicznych lub pozaanatomicznych w celu ominięcia zwężonego lub zamkniętego odcinka naczynia tętniczego. W segmencie aortalno – biodrowym wykonuje się by-passy aortalno – biodrowe, aortalno – dwubiodrowe, aortalno – udowe i aortalno dwuudowe. Operację przeprowadza się w znieczuleniu ogólnym z dostępu przezotrzewnowego lub pozaotrzewnowego, używając protezy naczyniowej z dakronu lub politetrafluoroetyleny (PTFE). W przypadku infekcji w planowanym miejscu implantacji protezy materiałem wykorzystywanym do leczenia jest homograft z ludzkich zwłok.

Technika zespożeń jest różna i zależy od umiejętności i doświadczenia operatora. Zespolenie proksymalne z aortą można wykonać sposobem koniec-do-końca lub koniec-do-boku. Zespolenie dystalne najczęściej wykonuje się koniec-do-boku. 10-letni okres przeżycia pomostów aortalno – dwuudowych wynosi średnio 80-90% [54]. Tabela 9 przedstawia wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez De Vries i wsp. oceny drożności przeszczepu aortalno – dwuudowego po 5 i 10 latach od wykonania zabiegu operacyjnego [55].

Wskazanie	Drożność			
	5 – letnia (%)		10 letnia (%)	
	Chromanie	CLI	Chromanie	CLI
W oparciu o kończynę	91% (90-94)	87% (80-88)	86% (85-92)	81% (78-83)
W oparciu o pacjenta	85% (85-89)	80% (72-82)	79% (70-85)	72% (61-76)

Tabela 9. Drożność pomostu aortalno-dwuudowego po 5 i 10 latach [55].

W przypadku zmian poniżej więzadła pachwinowego celowość interwencji chirurgicznej jest przedmiotem dyskusji. Wskazanie do zastosowania interwencji chirurgicznej zależy od nasilenia zmian miażdżycowych, a także od chorób współistniejących pacjenta. Tak jak w segmencie aortalno-biodrowym, tak też w segmencie udowo-podkolanowym zmianami kwalifikującymi się do leczenia klasycznego są zmiany typu C i D w TASC II oraz CLI. Warunkiem prawidłowego funkcjonowania przeszczepu po zabiegu operacyjnym jest drożność naczyń powyżej i poniżej zespolenia (prawidłowy napływ i odbiór krwi). Najlepszym materiałem wykorzystywanym do wykonywania zespolień jest własna żyła, najczęściej odpiszczelowa zespalana *in situ* bądź odwrócona. Pozostałymi materiałami wykorzystywanymi są tworzywa sztuczne PTFE oraz dakron. Technika operacyjna polega na wytworzeniu pomostu omijającego drogą anatomiczną (by-pass udowo-podkolanowy, by-pass udowo-piszczelowy) lub pozaanatomiczną (by-pass pachowo – udowy, by-pass udowo-udowy nadłonowy). W literaturze można spotkać wiele badań podejmujących problem przeżywalności przeszczepów naczyniowych w zależności od zastosowanego materiału; najczęściej żyła vs. proteza, a także porównujących dakron vs. PTFE lub w zależności od miejsca wykonania zespolenia dystalnego (powyżej lub poniżej stawu kolanowego). Dane te podsumowano w tabelach 10 i 11 [56,57].

Rodzaj pomostu i miejsca wszycia	Chromanie	CLI
Żyła	80%	66%
PTFE powyżej kolana	75%	47%
PTFE poniżej kolana	65%	65%

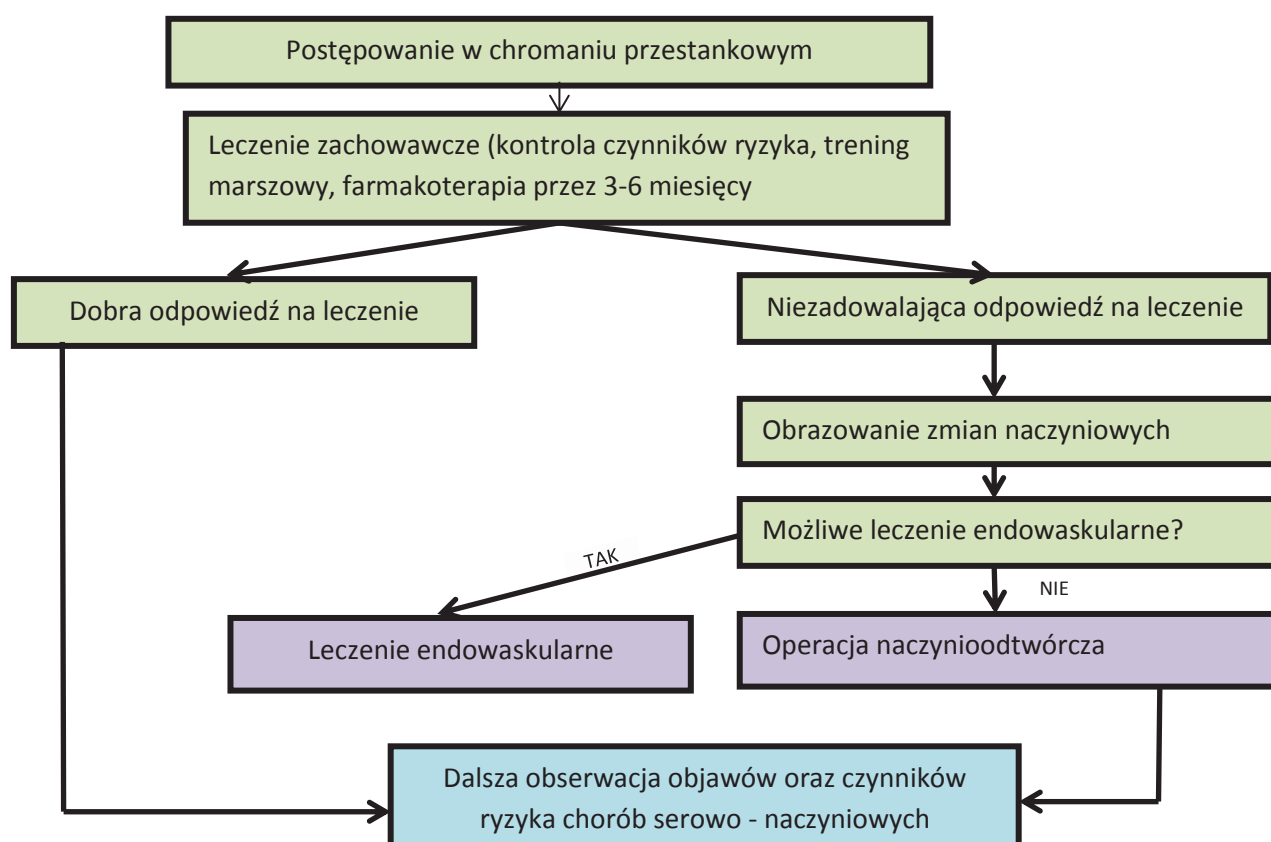
Tabela 10. 5-letnia drożność po wykonaniu przeszczepu udowo – podkolanowego [56].

Rodzaj materiału	Drożność		
	1- roczne	3 - letnie	5 -letnie
Żyła własna	85%	80%	70%
PTFE/Dakron	70%	35%	25%

Tabela 11. Przeżycie przeszczepu udowo – podkolanowego poniżej stawu kolanowego [57].

W obecnej chwili istnieje niewiele randomizowanych badań, porównujących angioplastykę wewnątrznacyniową (PTA) z zabiegami klasycznymi. Jednym z takich jest badanie BASIL. W badaniu tym pierwotnym punktem końcowym jest przeżycie bez amputacji kończyny, wtórnym punktem końcowym była śmiertelność ze wszystkich przyczyn, zachorowalność i ponowna interwencja. Po

30-dniach śmiertelność w obu grupach była podobna (5% leczenie operacyjne vs. 3% PTA). Na niekorzyść leczenia operacyjnego przemawiały zawały serca i zakażenie ran pooperacyjnych. Jednak u pacjentów po PTA dochodziło znacznie częściej do ponownej niedrożności naczynia w ciągu 12 miesięcznej obserwacji (20% vs. 3%), czego konsekwencją była większa częstość ponownych interwencji (27% vs. 17%). Wnioski z tego badania sugerują, że lepsze są odległe wyniki leczenia operacyjnego niż wewnątrznacyniowa angioplastyka [58]. Podczas dwuletniej obserwacji pacjentów wyniki badań wskazały dłuższą przeżywalność przeszczepów naczyniowych niż PTA. Dzięki powyższym eksperymentom opracowano następujący algorytm postępowania w chromaniu przestankowym, który obrazuje rycina 12.



Rycina 12. Algorytm postępowania terapeutycznego w chromaniu przestankowym [63].

Należy również wspomnieć o terapii przyszłości, do której należy wykorzystanie komórek macierzystych szpiku kostnego oraz czynników wzrostu, które stymulują neoangiogenezę. Pierwsze

z nich są już wykorzystywane w leczeniu. Jak wcześniej wspomniano pobiera się je ze szpiku kostnego, który jest bogatym źródłem komórek macierzystych. Następnie wszczepia w miejsce niedokrwienia lub owrzodzenia niedokrwienego, stymulując tym samym rozwój nowych połączeń naczyniowych. Czynniki wzrostu dla endotelium naczyniowego (VEGF – *vascular endothelial growth factor*) i zasadowy czynnik wzrostu dla fibroblastów (bFGF – *basic fibroblast growth factor*) również stymulują rozwój nowych naczyń krwionośnych. Czynniki te można zaaplikować drogą dotętniczną lub za pomocą wektora wirusowego podanego domięśniowo. Jednym z pierwszych badań randomizowanych było badanie TRAFFIC (*The Therapeutic Angiogenesis with Recombinant Fibroblast Growth Factor-2 for Intermittent Claudication*), które pokazało pozytywny efekt wydłużenia maksymalnego czasu chodu i wzrostu wskaźnika ABI po podaniu dotętniczo czynnika wzrostu FGF-2 [59]. W chwili obecnej nie przeprowadzono wystarczającej ilości badań randomizowanych, aby terapia ta stała się rutynowym postępowaniem podczas leczenia niedokrwienia kończyn dolnych.

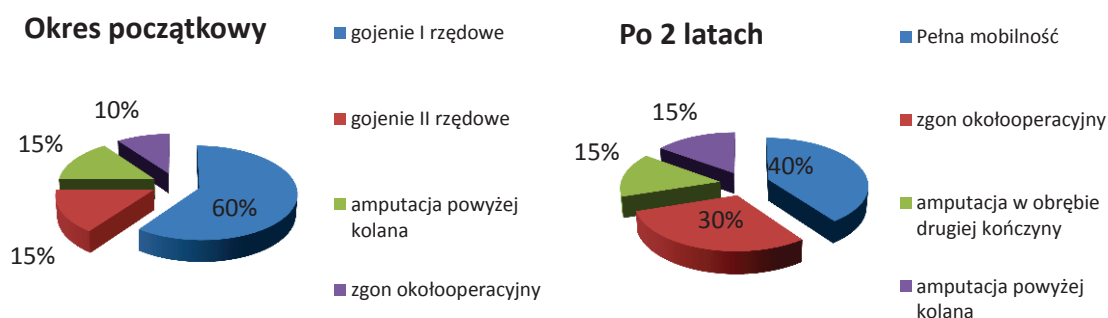
1.7.4 Amputacje kończyn dolnych

Ostatnim etapem, w przypadku braku poprawy i po wykorzystaniu wszystkich dostępnymi metod terapeutycznych, jest amputacja krytycznie niedokrwionej kończyny dolnej. W dzisiejszych czasach jest to niewątpliwie poważny problem społeczny, szczególnie jeśli weźmie się pod uwagę fakt, że u 2-5% pacjentów po wykonaniu rewaskularyzacji wykonywana jest amputacja kończyny przed wypisaniem ich ze szpitala [60]. W dobie szybkiego postępu medycyny, a także starzenia się społeczeństwa, choroby tętnic kończyn dolnych są przyczyną około 80% wszystkich amputacji. Amputacja jest zabiegiem okaleczającym, powodującym brak funkcji danego narządu ruchu. To może skutkować poważnymi i traumatycznymi urazami psychicznymi chorego. Należy pamiętać, że inaczej pacjent podchodzi do wykonania zabiegu amputacji z powodów urazowych lub nagłych, a inaczej w przypadku choroby przewlekłej, trwającej kilka lat, niejednokrotnie niosącej za sobą przewlekły ból, cierpienie oraz przykucie do łóżka.

Zabiegi amputacyjne dzielą się na pierwotne (bez wcześniejszej próby rewaskularyzacji naczyń) oraz amputacje wtórne (po próbie wykonania rekonstrukcji naczyniowej lub gdy stan kończyny pogarsza się pomimo drożnego pomostu naczyniowego). 60% takich zabiegów to pacjenci po operacji wtórnej [61]. Wskazaniem do pierwotnej amputacji są: rozplywna martwica w obrębie stopy lub podudzia, utrwalony przykurcz w stawie kolanowym lub biodrowym w wyniku zmian niedokrwienych, stopień zaawansowania zmian niedokrwienych wykluczający możliwość

wykonania jakichkolwiek operacji rewaskularyzacyjnych, ból niemożliwy do opanowania lekami farmakologicznymi. Bardzo ważnym aspektem amputacji jest wytworzenie w pełni użytecznego dającego się zaprotezować kikuta, który choremu da szansę na pełną pionizację i funkcjonalność społeczną. Oczywiście istnieje pewna grupa chorych, którzy nie będą mogli korzystać z protezy. W takich przypadkach należy wykonać amputację, pozostawiając choremu jak najdłuższy, ale w pełni wygojony kikut, co powoduje mniejszy uraz psychiczny, a także mniejszą traumę i obciążenie dla organizmu.

Najczęściej wykonywanymi amputacjami są amputację na udzie i poniżej stawu kolanowego. Częstość występowania amputacji na udzie szacują się na 120-500 przypadków/milion/rok. Stosunek amputacji na udzie vs. amputacje poniżej stawu kolanowego wynosi 1:1. Niestety tylko około 60% amputacji poniżej kolana goi się bez komplikacji. U około 15% kikut goi się po ponownych zabiegach, a u 15% należy poszerzyć margines amputacji. Śmiertelność okołoperacyjna szacowana jest na 10% (11-20%) [62]. Prognozy dotyczące 1-2 letniego przeżycia pacjentów i ich losy przedstawiono na rycinie 13.



Rycina 13. 2-letnia prognoza pacjentów po amputacji kończyny dolnej [63].

II. Cel badania i główne hipotezy badawcze

2.1 Cele badania

Współczesna literatura medyczna, wytyczne Europejskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zalecają stosowanie statyn w celu prewencji rozwoju miażdżycy tętnic kończyn dolnych (PAD). Jednak w dostępnym piśmiennictwie nie ma jednoznacznych opinii dotyczących wielkości dawek statyn i oceny ich wpływu na takie parametry jak ABI oraz dystans chodzenia. Z kolei inne publikowane wyniki badań są niejednoznaczne, a czasem wręcz sprzeczne. W związku z tym, kierując się dotychczas obowiązującymi standardami Towarzystw Chirurgii Naczyniowej, postanowiłem przebadać wybraną grupę chorych pod kątem działania różnych dawek rosuwastatyny na historię naturalną PAD.

Celem badania była ocena wpływu działania rosuwastatyny na dystans chodzenia u pacjentów z niedokrwieniem kończyn dolnych w stopniu IIB wg Fontaine'a.

2.2 Główne hipotezy badawcze

- a) Ocena wpływu działania różnych dawek rosuwastatyny na dystans chodzenia wolny od bólu (PFWD) oraz maksymalny dystans chodu (MWD) u pacjentów z miażdżycowym niedokrwieniem kończyn dolnych IIB°
- b) Ocena wpływu działania rosuwastatyny na wskaźnik kostka-ramię (ABI), ciśnienia skurczowego za kostką (RR-ankle), stężenia cholesterolu (T-Ch, LDL, HDL, TG)
- c) Wpływ działania rosuwastatyny na stężenie hs-CRP u chorych z miażdżycą tętnic kończyn dolnych
- d) ocena subiektywna odczucia chodu pod wpływem terapii

III. Materiał i metodyka

3.1 Grupa badana

Materiał do badań obejmował chorych z niedokrwieniem kończyn dolnych, pozostających pod stałą opieką Poradni Chirurgii Naczyniowej oraz Oddziału Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Onkologicznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Janusza Korczaka w Słupsku.

Grupa badana po wstępnej preselekcji ostatecznie liczyła 42 pacjentów z objawem chromania przestankowego, u których w wywiadzie dystans chodzenia wynosił do 200 metrów. U pacjentów tych występował ból łydek podczas chodu, a także można było zaobserwować zaniki mięśniowe i zanik owłosienia kończyn dolnych. Ostatecznie analizie statystycznej poddano 40 chorych, w tym 8 kobiet (20%), 32 mężczyzn (80%). Średnia wieku grupy wynosiła 65.17 ± 7.8 lat.

Kryteria włączenia do badania obejmowały:

- niedokrwienie kończyn dolnych z podmiotowym dystansem chodzenia < 200 metrów
- ból podczas chodzenia, zaniki mięśniowe oraz zanik owłosienia na kończynach dolnych

Z badania wykluczeni zostali pacjenci z chorobą niedokrwinną serca, po przebytych zawałach mięśnia sercowego, zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych (CABG – *coronary artery by-pass graft*) oraz pacjenci po zabiegach naczyniodwórczych. Wykluczeni zostali dodatkowo chorzy po udarze mózgu, z ciężkimi chorobami internistycznymi oraz autoimmunologicznymi.

Wszyscy włączeni pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w projekcie badawczym po wcześniejszym zapoznaniu się z charakterystyką badania. Plan badawczy został zatwierdzony przez Komisję Etyki Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym. Obserwacja, 3-miesięczna była prowadzona podczas wizyt kontrolnych.

3.2 Sposób przeprowadzenia badania

Pacjenci włączeni do badania na podstawie wywiadu określali dystans chodzenia na poniżej 200 metrów. Przed wykonaniem podstawowego testu na bieżni zbierano również wywiad dotyczący chorób towarzyszących (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze), palenia tytoniu (ilość wypalanych papierosów dziennie). Następnie przeprowadzono badanie przedmiotowe. Po rozebraniu pacjenta oceniano zaniki mięśniowe, zmiany troficzne skóry oraz zaniki owłosienia na kończynach dolnych. Następnie wykonywano badanie palpacyjne tętna na kończynach dolnych oceniając przepływ w okolicach pachwinowych (tętnice udowe), w dole podkolanowym (tętnica podkolanowa), za kostką przyśrodkową (tętnica piszczelowe tylne) oraz na grzbiecie stopy (tętnica grzbietowa stopy). Kolejnym pomiarem było wykonanie wskaźnika kostka–ramię (ABI) przy pomocy sondy dopplerowskiej fali ciągłej (tzw. „ślepy doppler”) oraz pomiar ciśnienia tętniczego krwi i tętna. Badanie ABI polegało na założeniu mankieta sfignomanometru na badane podudzie, a następnie przykładano sondę dopplerowską w dwa szczegółowo określone miejsca - w okolicę kostki przyśrodkowej w celu odszukania fali przepływu przez tętnicę piszczelową tylną, lub na grzbiet stopy w celu weryfikacji tętnicy grzbietowej stopy. Następnie napompowywano mankieta do 200 mmHg (brak przepływu przez tętnice), a potem powoli rozluźniając mankieta odczytywano wartość, przy której przepływ ponownie powrócił. Później mankieta sfignomanometru zakładano na ramię (po tej samej stronie) oraz przykładano sondę dopplerowską w okolicę przebiegu tętnicy ramiennej (dół łokciowy) w celu akustycznego potwierdzenia przez nią przepływu. Ponownie napompowywano mankieta do wartości 200 mmHg w celu zamknięcia tej tętnicy. Następnie powoli zwalniając mankieta odczytywano wartość ciśnienia, przy którym przepływ powracał. Dzielono obie uzyskane wartości przez siebie, a wynik ilorazu świadczył o uzyskanym przez pacjenta wskaźniku ABI. Wypełniano kwestionariusz subiektywnej oceny stopnia niedokrwienia kończyn dolnych WIQ (*Walking Impairment Questionnaire – rycina 14*). Kwestionariusz ten oceniał subiektywne odczucie dyskomfortu pacjenta przy chromaniu przestankowym w zależności od długości jak i prędkości chodu (od 50 do 300 metrów) [64].

Walking Impairment: These questions ask about the reasons why you are having difficulty walking. We would like to know how much difficulty you had walking during the past week. By difficulty, we mean how hard it was or how much physical effort it took to walk because of each of these problems.

Peripheral Arterial Disease (PAD) Specific Questions		Degree of Difficulty				
		None	Slight	Some	Much	Very
Pain, aching or cramps in your calves or buttocks?	Right Leg	4	3	2	1	0
	Left Leg	4	3	2	1	0
	Both Legs	4	3	2	1	0

Differential Diagnosis	Degree of Difficulty				
	None	Slight	Some	Much	Very
1. Pain, stiffness or aching in your joints (ankles, knees or hips)?	4	3	2	1	0
2. Weakness in one or both of your legs?	4	3	2	1	0
3. Pain or discomfort in your chest?	4	3	2	1	0
4. Shortness of breath?	4	3	2	1	0
5. Heart palpitations?	4	3	2	1	0
6. Other problems (please list)	4	3	2	1	0

Walking Distance: Report the degree of physical difficulty that best describes how hard it was for you to walk on level ground without stopping to rest for each of the following distances during the last week.

Distance	Degree of Difficulty				
	None	Slight	Some	Much	Very
1. Walking indoors such as around your home?	4	3	2	1	0
2. Walking 50 feet?	4	3	2	1	0
3. Walking 150 feet (1/2 block)?	4	3	2	1	0
4. Walking 300 feet (1 block)?	4	3	2	1	0
5. Walking 600 feet (2 blocks)?	4	3	2	1	0
6. Walking 900 feet (3 blocks)?	4	3	2	1	0
7. Walking 1500 feet (5 blocks)?	4	3	2	1	0

Walking Speed: Report the degree of difficulty that best describes how hard it was for you to walk one city block on level ground at each of these speeds without stopping to rest during the last week.

Speed	Degree of Difficulty				
	None	Slight	Some	Much	Very
1. Walking one block slowly?	4	3	2	1	0
2. Walking one block at an average speed?	4	3	2	1	0
3. Walking one block quickly?	4	3	2	1	0
4. Walking or jogging one block?	4	3	2	1	0

Stair Climbing: For each of these questions, report the degree of physical difficulty that best describes how hard it was for you to climb stairs without stopping to rest during the past week.

Stairs	Degree of Difficulty				
	None	Slight	Some	Much	Very
1. Climbing one flight of stairs?	4	3	2	1	0
2. Climbing two flights of stairs?	4	3	2	1	0
3. Climbing three flights of stairs?	4	3	2	1	0

Rycina 14. Kwestionariusz osłabienia chodzenia (WIQ) [64].

Badanie dystansu chodzenia przeprowadzone było na bieżni ruchomej według protokołu Skinner-Gardner (prędkość poruszania się bieżni 3.2km/h, amplitudę wysokości zwiększono o 2%, co dwie minuty). Wszyscy pacjenci podczas marszu byli monitorowani za pomocą 12-odprowadzeniowego standardowego elektrokardiogramu. W ten sposób monitorowano ewentualne zmiany niedokrwiennie mięśnia sercowego (obniżenie lub uniesienie odcinka ST i zmiany załamka T). Pacjenci podczas marszu powiadamiali o wystąpieniu bólu kończyny dolnej (najczęściej łydki), co świadczyło o pokonaniu przez pacjenta dystansu wolnego od bólu (PFWD –

Pain Free Walking Dystnace). Następnie chorzy musieli przejść jak najdłuższy dystans przy trwającym bólu, aż w końcu ból uniemożliwił im dalsze chodzenie. W ten sposób określono maksymalny dystans chodzenia (*MWD- Maximal Walking Distance*). Pacjenci, u których podczas marszu wystąpiły dolegliwości zamostkowe, niespecyficzne bóle w klatce piersiowej, a także duszność wysiłkowa byli dyskwalifikowani z dalszego badania. Wszystkie dane zbierane były w arkuszu kalkulacyjnym. Po wykonaniu próby pacjenci odpoczywali około 5 minut.

3.3 Zalecenia lekarskie po wykonaniu badania (pierwsza wizyta)

Każdy chory po wykonaniu badania był losowo przydzielony do grupy, przyjmującej różne dawki statyny. W badaniu stosowano rosuwastatynę w dawkach 10, 20 lub 40 mg (wybrano lek oryginalny o ustalonej biorównoważności). Zalecano codzienne przyjmowanie leku przez okres 12 tygodni w postaci jednej tabletki wieczorem. Ponadto każdy pacjent przyjmował lek przeciwplatek w postaci kwasu acetylosalicylowego w dawce 75 mg raz dziennie. Chorych równocześnie kierowano na badania laboratoryjne określające stężenie frakcji cholesterolu LDL, HDL, triglicerydów (TG), cholesterolu całkowitego (T-Ch), stężenie hs-CRP oraz ocenę glikemii przed rozpoczęciem przyjmowania leku. Wykonane zostało również badanie USG Duplex Doppler celem obiektywizacji, przez specjalistę radiologa, wysokości i nasilenia zmian miażdżycowych (odcinek aortalno – biodrowy lub udowo – podkolanowy).

Z powodu braku możliwości wykonywania nadzorowanego przez lekarza bądź fizjoterapeutę kontrolowanego treningu marszowego, każdemu pacjentowi zalecano wykonywanie samodzielnego nienadzorowanego treningu marszowego - trzy razy w tygodniu po około 60 minut według zasady *intention to treat*. Trening taki polegał na chodzeniu (najczęściej podczas spaceru) do momentu wystąpienia bólu łydek, który uniemożliwił marsz. Następnie pacjent odpoczywał, a po ustąpieniu dolegliwości kontynuował marsz. Taki interwałowy trening z założenia miał trwać około 60 minut. Ponadto zalecono dietę lekkostrawną, ubogotłuszczową oraz absolutny zakaz palenia wyrobów tytoniowych.

3.4 Kontrolna wizyta po 12 tygodniach (końcowa wizyta)

Kontrolna wizyta po okresie 12-tygodni przebiegała tak samo jak pierwsza. Ponownie zbierano wywiad uściślając go w kierunku występowania ewentualnych działań ubocznych stosowanej terapii hipolipemizującej. Oceniano ponownie kwestionariusz subiektywnej oceny stopnia niedokrwienia kończyn dolnych, dokonywano pomiaru wskaźnika ABI oraz wykonywano jeszcze raz test na bieżni. Ponadto szczegółowo ustalano zasady respektowania zaleceń lekarza. Wszystkie wyniki badań tj. lipidogram, hs-CRP oraz poziomu glukozy uzyskiwano najpierw telefonicznie, a następnie potwierdzono w formie pisemnej (wynik laboratoryjny). Pacjenci

ponownie otrzymali skierowanie na przeprowadzenie wyżej wymienionych badań, z prośbą o szybkie ich dostarczenie. Utrzymywano poprzednie zalecenia, co do kontynuowania farmakoterapii.

Dwóch pacjentów zdyskwalifikowano z badania z powodu niesystematycznego nieprzyjmowania leków oraz braku współpracy z prowadzącym badanie.

IV. Analiza statystyczna

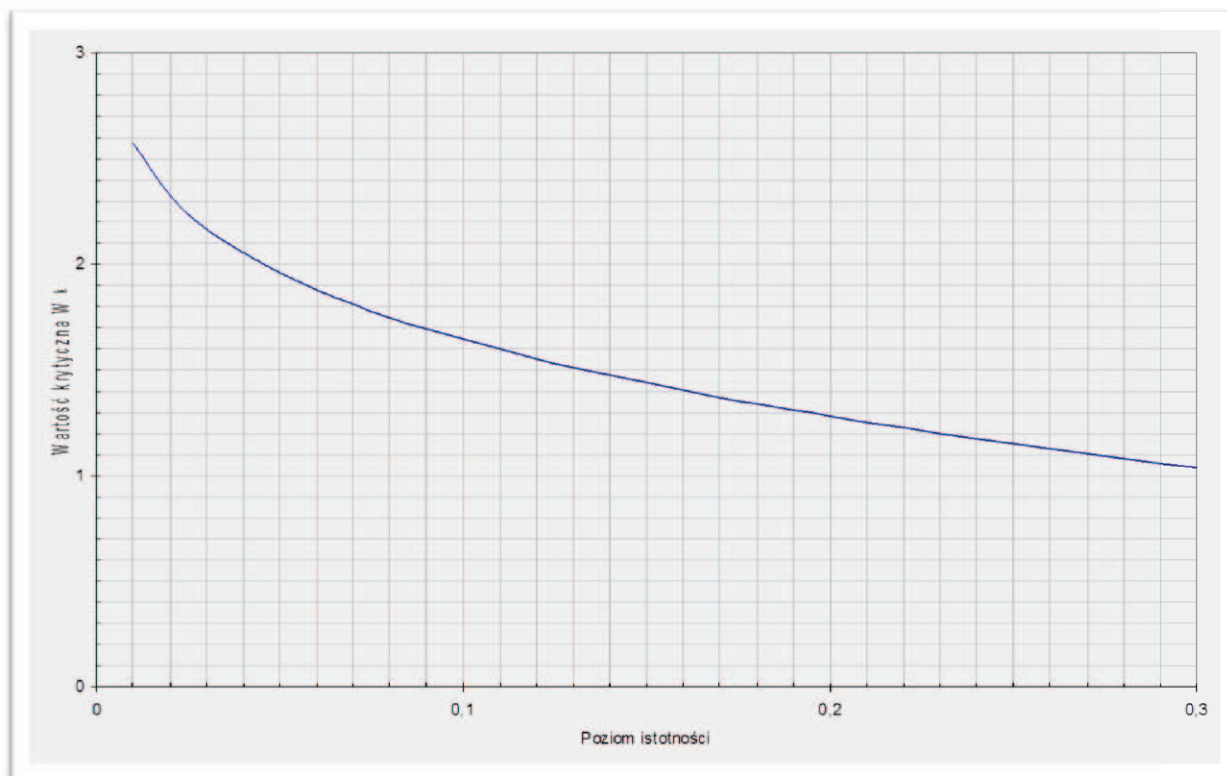
4.1 Analiza porównawcza

Do analizy porównawczej wybierano następujące parametry: dystans chodu wolny od bólu (*PFWD*), maksymalny dystans chodu (*MWD*), wskaźnik kostka – ramię (*ABI*), ciśnienie skurczowe za kostką przyśrodkową (*RR – ankle*), ciśnienie skurczowe na tętnicy ramiennej, tętno (*HR*), poziomy cholesterolu całkowitego T-Ch, LDL, HDL oraz trójglicerydów, a także stężenie białka hs-CRP i glikemię. Pacjenci, którzy byli przedmiotem analizy, należeli do trzech grup, uwzględniających wielkości dawek leku rosuwastatyny. Dawki podawanego pacjentom leku wynosiły odpowiednio 10, 20 oraz 40 mg. Następnie porównywano wartości wyżej wymienionych parametrów przed i po leczeniu w tej samej grupie pacjentów. Cechy osobnicze pacjentów sprawiły, że wielkości badanych parametrów miały charakter losowy. Z tego powodu w niniejszej analizie porównawczej posłużono się metodą wnioskowania statystycznego. Metodę taką stanowi test rangowy Wilcoxona. W oparciu o ten test weryfikowano hipotezę zerową, a test zastosowano, ponieważ w statystyce opisowej okazało się, że rozkłady cech są dalekie od rozkładu normalnego. Hipotezę zerową H_0 określono jako brak zmiany rozpatrywanego parametru przed i po zastosowaniu leczenia. Hipotezę konkurującą z H_0 , zwaną też często hipotezą alternatywną, była hipoteza określona mianem H_1 tj., że rozkłady rozpatrywanego parametru przed i po leczeniu były różne.

Hipoteza H_0 mogła zostać przyjęta lub odrzucona. Odrzucenie H_0 oznaczało przyjęcie H_1 . Decyzję o przyjęciu lub odrzuceniu hipotezy zerowej podejmuje się na podstawie stosownie zdefiniowanej przez Wilcoxona statystyki testowej oznaczanej powszechnie W . Jeżeli moduł wartości statystyki testowej nie przekracza wartości krytycznej, nie ma podstaw do odrzucenia H_0 . Wartość krytyczną odczytuje się ze stosownych tablic. W niniejszej analizie posłużono się tablicami zamieszczonymi w pracy opublikowanej przez Zielińskiego [65]. W przywołanej pracy znaleźć można szczegółowy opis przeprowadzania testu Wilcoxona wraz z formułą statystyki testowej i przykładem liczbowym.

W niniejszej pracy przyjęcie hipotezy H_0 będzie wiązało się z nieosiągnięciem efektu leczniczego, natomiast odrzucenie H_0 i przyjęcie hipotezy alternatywnej H_1 będzie świadczyć o pozytywnym rezultacie zastosowanej terapii. Oczywiście, decydujący wpływ na wynik testu ma wartość poziomu jego istotności. Poziom istotności testu oznaczany powszechnie α , to prawdopodobieństwo popełnienia błędu polegającego na odrzuceniu H_0 , gdy w istocie jest ona prawdziwa. Błąd ten jest zwany błędem pierwszego rodzaju. Prawdopodobieństwo popełnienia takiego błędu, podobnie jak każdego innego, powinno być małe. Wartości poziomu istotności testu szeroko sugerowane w literaturze to $\alpha = 10\%$, $\alpha = 5\%$ i $\alpha = 1\%$. Odpowiadające tym

wartościom α wartości W_{kr} to odpowiednio 1.64, 1.96 i 2.58. Zależność wartości krytycznej od poziomu istotności testu pokazano na rycinie 15.



Rycina 15. Zależność wartości krytycznej (W_{kr}) w teście Wilcoxona od poziomu istotności testu (p-value) [65].

Zmniejszając α czynimy coraz mniej prawdopodobnym popełnienie błędu pierwszego rodzaju i coraz bardziej prawdopodobnym popełnienie błędu drugiego rodzaju. Błąd drugiego rodzaju to przyjęcie hipotezy H_0 , gdy jest ona nieprawdziwa. Błąd drugiego rodzaju ma niestety wymowną wykładnię medyczną, bowiem oznacza zlekceważenie osiągniętego efektu leczniczego. Bez wątplenia w pracach badawczych z medycyny większą stratę przynosi popełnienie błędu drugiego rodzaju niż błędu pierwszego rodzaju. Dlatego zasadne jest przyjmowanie $\alpha = 10\%$ a nawet większego, szczególnie gdy licznosci grup są małe, jak to ma miejsce w niniejszej rozprawie.

W tabeli 12 przedstawiłem 3-trójkolumnowe segmenty odpowiadające odpowiednim dawkom rosuwastatyny. Kolumny z nagłówkiem W zawierają wartości statystyki testowej. Słowo *Tak* w kolumnie z nagłówkiem H_0 mówi, że nie ma podstaw do odrzucenia H_0 na poziomie istotności $\alpha = 10\%$.

Parametr	Dawka Rosuwastatyny								
	10			20			40		
	<i>W</i>	<i>p</i>	<i>H₀</i>	<i>W</i>	<i>p</i>	<i>H₀</i>	<i>W</i>	<i>p</i>	<i>H₀</i>
RR - ancle	1,53	0,12	Tak	2,02	0,04	Nie	0,38	0,70	Tak
RR - SYS	0,48	0,63	Tak	-0,64	0,53	Tak	-0,15	0,88	Tak
RR - DYS	0,50	0,62	Tak	-0,12	0,91	Tak	-0,97	0,33	Tak
HR	0,46	0,65	Tak	0,69	0,49	Tak	0,69	0,49	Tak
CZAS T1	1,60	0,11	Tak	2,19	0,03	Nie	0,92	0,36	Tak
CZAS T2	1,35	0,18	Tak	2,02	0,04	Nie	1,18	0,24	Tak
LDL	-1,31	0,19	Tak	0,17	0,87	Tak	-1,77	0,08	Nie
HDL	0,95	0,34	Tak	0,66	0,51	Tak	0,13	0,90	Tak
TG	-1,14	0,25	Tak	0,23	0,82	Tak	-0,51	0,61	Tak
T - CHL	-1,83	0,07	Nie	-0,81	0,42	Tak	-2,23	0,03	Nie
hs - CRP	-0,17	0,87	Tak	-1,44	0,15	Tak	-1,03	0,31	Tak

Tabela 12. Obliczenia testu Wilcozona badanych parametrów w zależności od dawki rosuwastatyny

Zbiór wartości parametru po leczeniu jest zbiorem rozpatrywanym. Zbiór wartości przed leczeniem jest zbiorem odniesienia. Im większa, co do modułu, jest wartość statystyki testowej, tym bardziej rozkład wartości parametru u pacjentów po leczeniu różni się od rozkładu wartości przed leczeniem. Wartość dodatnia statystyki testowej świadczy o wzroście wartości parametru wyniku leczenia. Wartość ujemna świadczy o zmniejszeniu. Wzrost lub zmniejszenie uznaje się za statystycznie znamienne, jeżeli wartość statystyki testowej przekroczy wartość krytyczną. Takich wyników uzyskano sześć. Zaznaczono je w tabeli 12 kolorem zielonym.

Przyjmując nawet 10% poziom istotności testu chronimy przed odrzuceniem hipotezę H_0 . Innymi słowy dbamy o to, by w miarę możliwości nie ujawnić efektu leczniczego. Jeżeli badane grupy pacjentów są nieliczne, to hipoteza H_1 nie ma szans „przebicia się” nawet wówczas, gdy efekt leczniczy jest duży. Aby móc lepiej statystycznie ocenić wyniki leczenia w drugiej kolumnie każdego segmentu podano wartość p będącą wartością poziomu istotności testu, jaką należałoby przyjąć, by odrzucić H_0 . Wartość p charakteryzuje szanse hipotezy H_1 na jej przyjęcie. Jeśli p jest mniejsze od 0,33 to można powiedzieć, że uzyskany wynik „dobrze rokuje”. Takich „dobrze rokujących” wyników uzyskano aż dziewięć. Oznaczono je w tabeli 12 czcionką pogrubioną koloru niebieskiego.

W celu statystycznej oceny poprawy dystansu PFWD i MWD podczas ich analiz była ocena frakcji sukcesów po zastosowanym leczeniu mierzona za pomocą wskaźnika zmiany względnej (WZW). Został on w niniejszej rozprawie zdefiniowany następująco. Niech $x_{PFWD}^{(i)}, y_{PFWD}^{(i)}$ będą wartościami PFWD zaobserwowanymi u i -tego pacjenta odpowiednio przed i po leczeniu, zaś $x_{MWD}^{(i)}, y_{MWD}^{(i)}$ analogicznymi wartościami MWD. Zdefiniowane wskaźniki zmiany względnej (WZW) u i -tego pacjenta wynoszą więc:

$$WZW_{PFWD}^{(i)} = \frac{y_{PFWD}^{(i)} - x_{PFWD}^{(i)}}{x_{PFWD}^{(i)}} = \frac{y_{PFWD}^{(i)}}{x_{PFWD}^{(i)}} - 1 \quad (1a)$$

$$WZW_{MWD}^{(i)} = \frac{y_{MWD}^{(i)} - x_{MWD}^{(i)}}{x_{MWD}^{(i)}} = \frac{y_{MWD}^{(i)}}{x_{MWD}^{(i)}} - 1 \quad (1b)$$

Jeżeli podczas obliczeń wskaźnik zmiany względnej był wartością dodatnią, to z klinicznego punktu widzenia świadczy o sukcesie leczenia. Jeśli natomiast przyjmował wartości ujemne świadczyło to o porażce terapeutycznej. W celu oceny prawdopodobieństwa sukcesu terapeutycznego obliczono więc dodatkowo frakcję sukcesów, czyli stosunek pacjentów z sukcesem terapeutycznym do ogólnej liczby leczonych w danej grupie. Gdyby postępowanie terapeutyczne było nieskuteczne, a pacjent swój stan po leczeniu zawdzięczałby wyłącznie przypadkowi czyli "vis naturae" frakcja sukcesów byłaby równa 50%. Aby potwierdzić, że sukces terapeutyczny, czyli uzyskanie u danego pacjenta wskaźnika zmiany względnej > 0 nie jest dziełem przypadku, sformułowano dwie statystyczne hipotezy badawcze: H_0 Frakcja sukcesów $\leq 50\%$ oraz H_1 frakcja sukcesów $\geq 50\%$ (co świadczy o generalnym sukcesie przyjętej metody leczenia). Hipotezy te poddano weryfikacji statystycznej za pomocą testu Z służącego weryfikacji hipotez dotyczących prawdopodobieństwa jakiegoś zdarzenia.

Na osi poziomej siatki odkładane są zaobserwowane u pacjentów wartości cechy tzn. PFWD i MWD. Na osi pionowej dystrybuanta przyjmuje wartości od -2 do 2 dlatego, że reprezentuje ona rozkład normalny o średniej 0 i odchyleniu standardowym 1. Oznacza to, że jej wartości rozmieszczone są wokół zera zarówno poniżej jak i powyżej. Wartości te nie są jednak bezpośrednio powiązane z badanymi parametrami PFWD i MWD. Zależne one są tylko od ilości obserwacji, a w interpretacji wyników oś pionowa nie jest brana po uwagę. Istotne jest układanie punktów wzdłuż linii prostej. Wszelkie odchylenia ujawniają odstępstwa cechy w populacji pacjentów od rozkładu teoretycznego. Punkty na osi siatki rozkładu normalnego układają się w krzywą wypukłą ku górze i przesuniętą w prawo, dlatego też nie można mówić tu o rozkładzie normalnym. Dlatego do obliczeń zastosowano test Wilcozona dla danych nieparametrycznych.

4.2 Analiza dwuczynnikowa

Kolejnym aspektem poddanym obliczeniom była analiza dwuczynnikowa parametrów ABI i LDL względem PFWD i MWD. Dla każdego z pacjentów wyznaczono powodowane leczeniem zmiany względne parametrów ABI, LDL, PFWD i MWD. Uzyskano w ten sposób dodatkowo cztery nowe parametry:

ZW_{ABI} , ZW_{LDL} , ZW_{PFWD} , ZW_{MWD} . Jeśli przyjąć, że x_b^i jest, dla przykładu wartością LDL u i-tego pacjenta przed leczeniem, zaś x_a^i wartością LDL u tego samego i-tego pacjenta po leczeniu, to wskaźnik zmiany względnej definiuje następująco:

$$ZW_{LDL}^i = \frac{x_a^i - x_b^i}{x_b^i} \cdot 100\%$$

Na podstawie tak wyliczonych danych sporządzono korelogramy następujących par zmian względnych: ABI a PFWD, ABI a MWD, LDL a PFWD, LDL a MWD. Korelogramy przedstawiono na stosownych wykresach (np. rycina 21). Wyznaczono również współczynniki korelacji i podano je w tabelach. Współczynniki policzono dla ogółu pacjentów i dla grup pacjentów otrzymujących te same dawki. W odniesieniu do każdego z wyliczonych współczynników korelacji weryfikowano hipotezę H_0 mówiącą, że współczynnik ten jest w istocie równy 0. Hipotezą alternatywną była H_1 , mówiąca, że współczynnik korelacji jest różny od zera. Innymi słowy weryfikowano statystyczną znamienność wyliczonych współczynników korelacji. Hipotezę H_0 weryfikowano odpowiednim do tego celu testem. W tabelach podano wartości statystyk testowych, wyniki weryfikacji oraz wartości p .

4.3 Analiza rozkładów dystrybuant doświadczalnych wolnego od bólu (PFWD) i maksymalnego (MWD) dystansu chodu.

Przedstawione w badaniu wykresy ilustrują siatki rozkładu normalnego, na które naniesiono dystrybuanty doświadczalne dystansu wolnego od bólu (PFWD) oraz maksymalnego dystansu chodu (MWD). Siatka rozkładu normalnego to prostokątny układ osi. Skale na osiach są tak dobrane, aby dystrybuanta rozkładu normalnego naniesiona na siatkę była linią prostą. Zatem jeśli naniesione na taką siatkę punkty dystrybuanty doświadczalnej układają się wzdłuż linii prostej, można twierdzić, że rozkład cechy badanej populacji można opisać rozkładem normalnym. Taka weryfikacja jest potrzebna do analizy hipotezy o równości średnich w populacji pewnej zadanej wielkości lub równości średnich dwóch nadanych populacjach chorych.

V. Wyniki

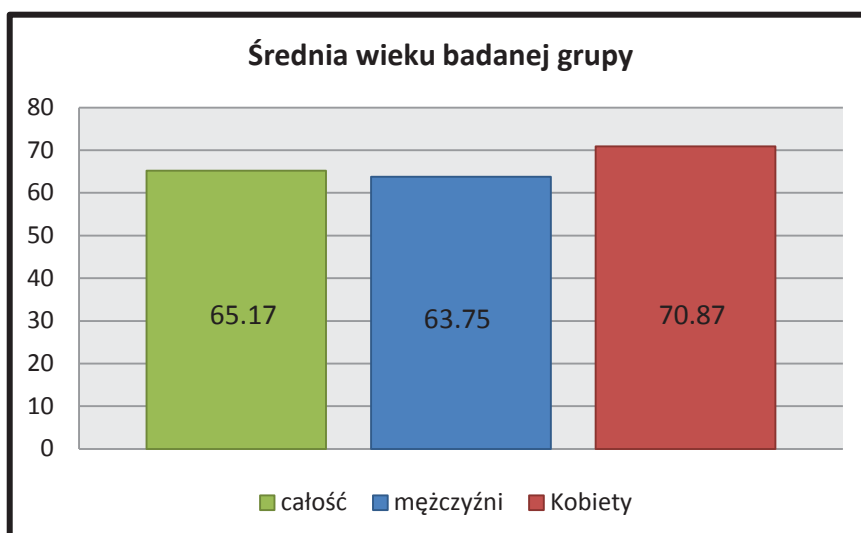
5.1 Dane demograficzne

Do niniejszego badania włączono 40 pacjentów z dystansem chodzenia około 200 metrów (stopień II B wg Fontaine'a) i objawem chromania przestankowego będących po opieką Poradni Chirurgii Naczyniowej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Janusza Korczaka w Słupsku. W badanej grupie było 32 (80%) mężczyzn oraz 8 (20%) kobiet. Przewaga mężczyzn nad kobietami odpowiada częstszej zachorowalności na PAD u mężczyzn. Z czynników ryzyka najczęściej występowało nadciśnienie tętnicze 24 osoby (60%), palenie papierosów powyżej 10 dziennie u 20 osób (50%), poniżej 10 dziennie u 11 osób (27.5%) oraz cukrzyca typu II u 11 osób (27.5%). Wśród pacjentów poddanych niniejszemu badaniu nie stwierdzono cukrzycy typu I. Pacjentów randomizowano i przydzielano do poszczególnych podgrup w zależności od stosowanej dawki rosuwastatyny: 10 mg – 15 osób (37.5%), 20 mg – 12 osób (30%), 40 mg 13 osób (32.5%). Charakterystykę przebadanej grupy przedstawia tabela poniżej (tabela 13).

Charakterystyka grupy	n (%)
Płeć :	
- mężczyźni	32 (80%)
- kobiety	8 (20%)
Czynniki ryzyka :	
- palenie papierosów poniżej 10 dziennie	20 (50%)
powyżej 10 dziennie	11 (27.5%)
- cukrzyca typu II	11 (27.5%)
- nadciśnienie tętnicze	24 (60%)
Ilość pacjentów otrzymujących rosuwastatynę w zależności od dawki :	
- rosuwastatyna 10 mg	15 (37.5%)
- rosuwastatyna 20 mg	12 (30%)
- rosuwastatyna 40 mg	13 (32.5%)

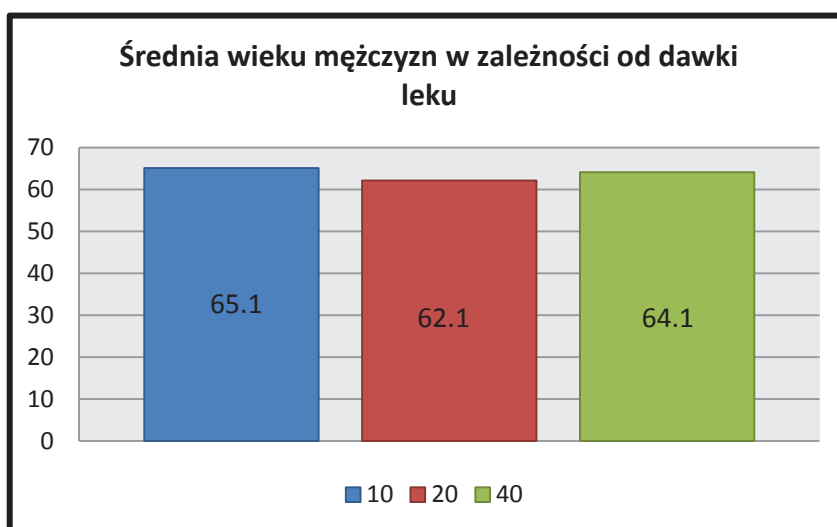
Tabela 13. Charakterystyka grupy badanej

Średnia wieku badanej grupy wyniosła 65.18 ± 7.7 lata, odpowiednio wśród mężczyzn i kobiet 63.8 ± 7.5 vs 70.9 ± 5.6 , ($p=0,02$). Zależności te przedstawiono na rycinie 16.



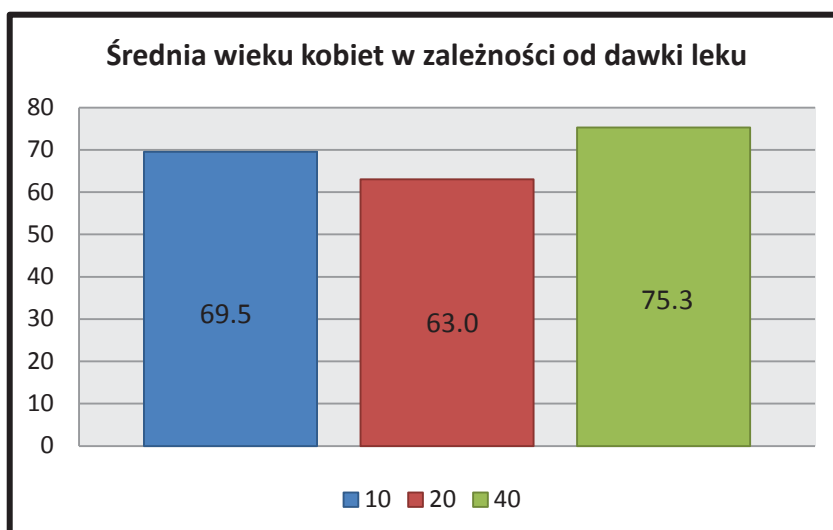
Rycina 16. Średnia wieku w badanej grupie

Pacjentów przydzielono do 3 kolejnych podgrup w zależności od otrzymywanej dawki rosuwastatyny 10 mg, 20 mg i 40 mg. Średnia wieku mężczyzn w poszczególnych podgrupach wyniosła odpowiednio 65.1 ± 9.3 vs 62.1 ± 5.8 vs 64.1 ± 7.7 i nie różniły się pod względem znamienności statystycznej (rycina 17).



Rycina 17. Średnia wieku mężczyzn w zależności od dawki rosuwastatyny

Średnia wieku kobiet w poszczególnych podgrupach dawek rosuwastatyny wyniosła odpowiednio 69.5 ± 1.7 vs 63.0 vs 75.3 ± 7.6 i również nie różniła się pod względem istotności statystycznej (rycina 18).



Rycina 18. Średnia wieku kobiet w zależności od dawki rosuwastatyny

W przebadanych podgrupach 10, 20 i 40 mg rosuwastatyny średni ciężar ciała wśród mężczyzn wynosił odpowiednio 72.1 ± 11.2 kg vs. 76.8 ± 12.2 kg vs. 75.0 ± 8.4 kg, a wzrost odpowiednio 1.7 ± 0.1 vs. 1.7 ± 0.1 vs. 1.7 ± 0.04 . U kobiet ciężar ciała przyjmował wartości odpowiednio dla każdej grupy: 67.8 ± 10.1 vs. 79.0 vs. 59.33 ± 7.5 , a wzrost odpowiednio 1.61 ± 0.1 vs. 1.64 vs. 1.61 ± 0.1 . Stosunek indeksu masy ciała (BMI kg/m^2) w poszczególnych podgrupach dawek wynosił 25.5 ± 4.1 kg/m^2 vs. 26.6 ± 3.9 vs. 25.2 ± 3.2 . Wartość wskaźnika kostka-ramię (ABI) wynosiła odpowiednio dla dawki 10 mg, 0.42 ± 0.2 dla dawki 20 mg oraz 0.5 ± 0.3 dla dawki 40 mg. Wartość ciśnienia skurczowego na kostce wynosiła odpowiednio dla dawek rosuwastatyny: 54.0 ± 18.8 mmHg vs. 54.2 ± 24.3 mmHg vs. 65.0 ± 31.9 mmHg. Ciśnienie tętnicze skurczowe na tętnicy ramiennej było na poziomie 133.3 ± 25.3 mmHg (10 mg) vs. 133.3 ± 20.2 mmHg (20 mg) vs. 137 ± 16.9 mmHg (40 mg), a rozkurczowe odpowiednio 82.7 ± 12.2 mmHg vs. 81.7 ± 10.3 mmHg vs. 85.4 ± 10.5 mmHg. Wartości tętna HR (minuta) kształtowały się na poziomie 78.5 ± 16.3 vs. 79.7 ± 14.1 vs. 80.6 ± 21.7 . Wszystkie wymienione wyżej parametry nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy sobą w odpowiednich dawkach badanych grupach. Charakterystykę poszczególnych podgrup przedstawiono w tabeli 14.

Charakterystyka podgrupy przed włączeniem leczenia	Rosuwastatyna 10mg	Rosuwastatyna 20mg	Rosuwastatyna 40mg	p
Mężczyźni				
- wiek	65.1 ± 9.3	62.1 ± 5.8	64.1 ± 7.7	NS
- ciężar ciała (kg)	72.18 ± 11.29	76.8 ± 12.2	75.0 ± 8.5	NS
- wzrost (m)	1.69 ± 0.1	1.71 ± 0.1	1.70 ± 0.04	NS
Kobiety				
- wiek	69.5 ± 1.7	63	75.3 ± 7.6	NS
- ciężar ciała (kg)	67.8 ± 10.1	79	59.3 ± 7.5	NS
- wzrost (m)	1.61 ± 0.1	1.64	1.61 ± 0.1	NS
ABI	0.42 ± 0.2	0.42 ± 0.2	0.48 ± 0.3	NS
BMI (kg/m²)	25.5 ± 4.1	26.6 ± 3.9	25.2 ± 3.2	NS
RR skurczowe na kostce (mmHg)	54.0 ± 18.8	54.2 ± 24.3	65.0 ± 31.9	NS
RR skurczowe (mmHg)	133.3 ± 25.3	133.3 ± 20.2	137 ± 16.9	NS
RR rozkurczowe (mmHg)	82.7 ± 12.2	81.7 ± 10.3	85.4 ± 10.5	NS
Tętno (HR) (minuta)	78.5 ± 16.3	79.7 ± 14.1	80.6 ± 21.7	NS

Tabela 14. Charakterystyka poszczególnych parametrów w badanych grupach dawek

5.2 Zmiany poszczególnych parametrów w 12 tygodniowej obserwacji

5.2.1 Wyniki pomiarów PFWD, MWD i ABI

Wyniki PFWD, MWD i ABI po zastosowaniu odpowiedniej dawki rosuwastatyny porównano, a następnie poddano weryfikacji statystycznej. Oceniano ich poziom przed i po leczeniu odpowiednią dawką rosuwastatyny, a następnie poddano uzyskane dane weryfikacji statystycznej. W tabelach (tabele 14 i 15) poniżej przedstawiono wynik badania oraz obliczenia testu Wilcoxon dla danych nieparametrycznych. Badanie wykazało, że zwiększenie dystansu wolnego od bólu (PFWD) oraz maksymalnego dystansu chodu (MWD) pod wpływem leczenia uzyskano we wszystkich grupach pacjentów przyjmujących różne dawki rosuwastatyny. Jednakże tylko w grupie pacjentów przyjmujących rosuwastatynę w dawce 20 mg uzyskano znamienność statystyczną (tabele 15 i 16). W tej grupie PFWD wydłużył się z 55.7 metrów przed leczeniem do 96.4 po zastosowaniu leczenia ($p=0.03$), zaś MWD zwiększył się z 113.9 metrów przed terapią do 162.8 po leczeniu ($p=0.04$). We wszystkich grupach badanych uzyskano również poprawę wskaźnika ABI, jednak w żadnej grupie zmiana ta nie uzyskała istotności statystycznej. Kolejnym parametrem badanym było ciśnienie skurczowe za kostką (RR-Ankle). Stwierdzono, że parametr ten uległ poprawie we wszystkich grupach badanych. Jedynie w grupie pacjentów przyjmujących 20 mg rosuwastatyny uzyskano znamienność statystyczną. Parametr ten w tej grupie zmienił się z 54.2 przed leczeniem do 80.0 po leczeniu ($W=2.02$, $p=0.04$).

5.2.2 Wyniki pomiarów laboratoryjnych

W badanej grupie pod wpływem stosowanej terapii zaobserwowano istotne statystycznie obniżenie stężenia cholesterolu LDL u pacjentów przyjmujących 40 mg rosuwastatyny oraz stężenia cholesterolu całkowitego (T-Ch) w grupach przyjmujących 10, 40 mg rosuwastatyny, co zaznaczono odpowiednio w tabelach 15 i 16. Różnice istotne statystycznie zaznaczone są kolorem zielonym w tabelach 17 i 18. Wyizolowano również grupę wyników, u której zauważyć można trend w zmianie po leczeniu, bez uzyskania istotności statystycznej na poziomie $\alpha < 0.1$. Trend ten występuje w następujących parametrach: ciśnienie skurczowe za kostką (RR-ankle), PFWD i MWD, TG w dawce 10 mg, stężenie białka hs-CRP w dawce 20 mg oraz MWD i stężenie białka hs-CRP w dawce 40 mg. Powyższe wyniki tych parametrów nie wykluczają jednak osiągnięcia istotności statystycznej w przypadku powiększenia grupy badanej.

Dawka	Rosuwastatyna 10 mg		Rosuwastatyna 20 mg		Rosuwastatyna 40 mg	
Parametr	Przed	Po	Przed	Po	Przed	Po
PFWD	82.6±59.2	129.0±83.3	55.7±29.3	96.4±42.2	78.7±56.8	104.5±76.5
MWD	163.5 ± 74.3	209.4±98.7	113.9±42.4	162.8±47.2	149.8±74.2	189.1±93.2
ABI	0.42±0.2	0.49±0.1	0.42±0.21	0.62±0.11	0.48±0.26	0.5±0.20
LDL	118.3±49.6	97.1±25.4	124.1±37.3	118.8±43.8	130.1±53.6	97.2±34.1
HDL	55.7±22.1	60.2±13.9	48±17.7	50.3±11.5	55.8±12.4	57.8±17.04
TG	190.7±15.8	111.5±37.2	152.6±60.9	192±142.3	160.8±101.3	139.8±65.7
T-Ch	215±65.3	177.7±28.7	210.3±34.1	198.7±63.3	215±58.7	174.3±41.6
RR-Ankle	54.0±18.8	65.0±16.6	54.2±24.3	80.0±18.6	65.0±31.9	66.9±24.3
hs-CRP	5.3±8.9	5.2±8.9	8.6±12.7	3.5±3.9	2.7±1.6	4.4±8.5

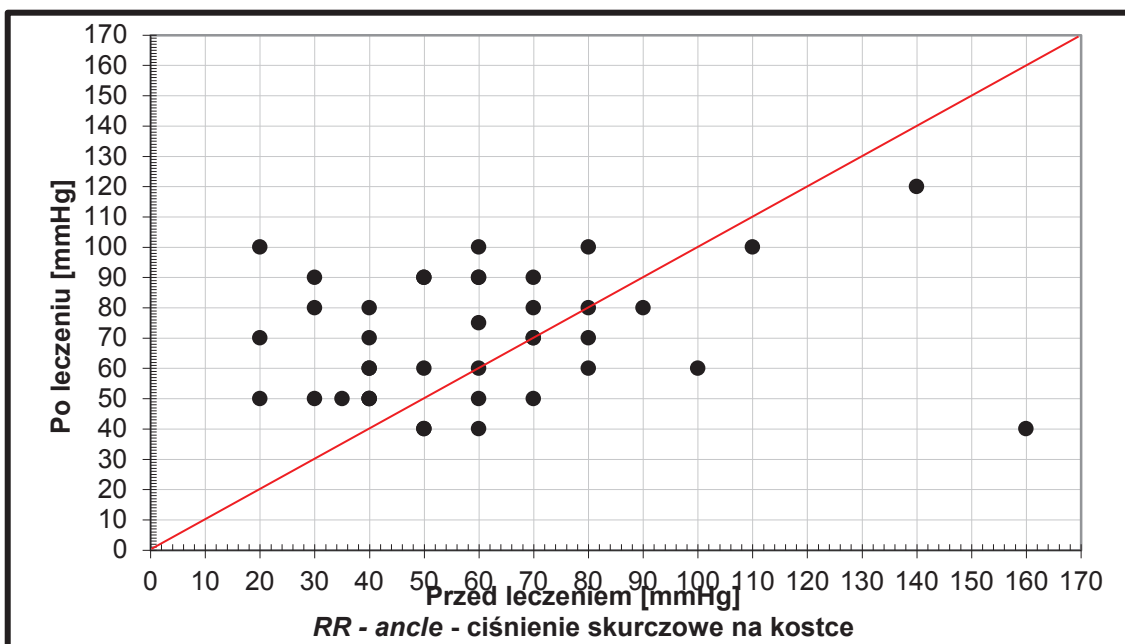
Tabela 15. Zmiana poszczególnych parametrów w badanych podgrupach pacjentów w zależności od dawki (kolorem zielonym zaznaczono istotne statystycznie zmiany poszczególnych parametrów badanych)

Parametr	Dawka Rosuwastatyny								
	10			20			40		
	<i>W</i>	<i>p</i>	<i>H₀</i>	<i>W</i>	<i>p</i>	<i>H₀</i>	<i>W</i>	<i>p</i>	<i>H₀</i>
RR - ankle	1.53	0.12	Tak	2.02	0.04	Nie	0.38	0.70	Tak
HR	0.46	0.65	Tak	0.69	0.49	Tak	0.69	0.49	Tak
PWFD	1.60	0.11	Tak	2.19	0.03	Nie	0.92	0.36	Tak
MWD	1.35	0.18	Tak	2.02	0.04	Nie	1.18	0.24	Tak
LDL	-1.31	0.19	Tak	0.17	0.87	Tak	-1.77	0.08	Nie
HDL	0.95	0.34	Tak	0.66	0.51	Tak	0.13	0.90	Tak
TG	-1.14	0.25	Tak	0.23	0.82	Tak	-0.51	0.61	Tak
T - CHL	-1.83	0.07	Nie	-0.81	0.42	Tak	-2.23	0.03	Nie
hs - CRP	-0.17	0.87	Tak	-1.44	0.15	Tak	-1.03	0.31	Tak

Tabela 16. Wyniki testu Wilcoxona po zastosowaniu leczenia Rosuwastatyną 10, 20, 40 mg; *W* – wynik testu Wilcoxona, *p* – poziom istotności testu, *H₀* – hipoteza (kolorem zielonym zaznaczono istotne statystycznie zmiany poszczególnych parametrów badanych)

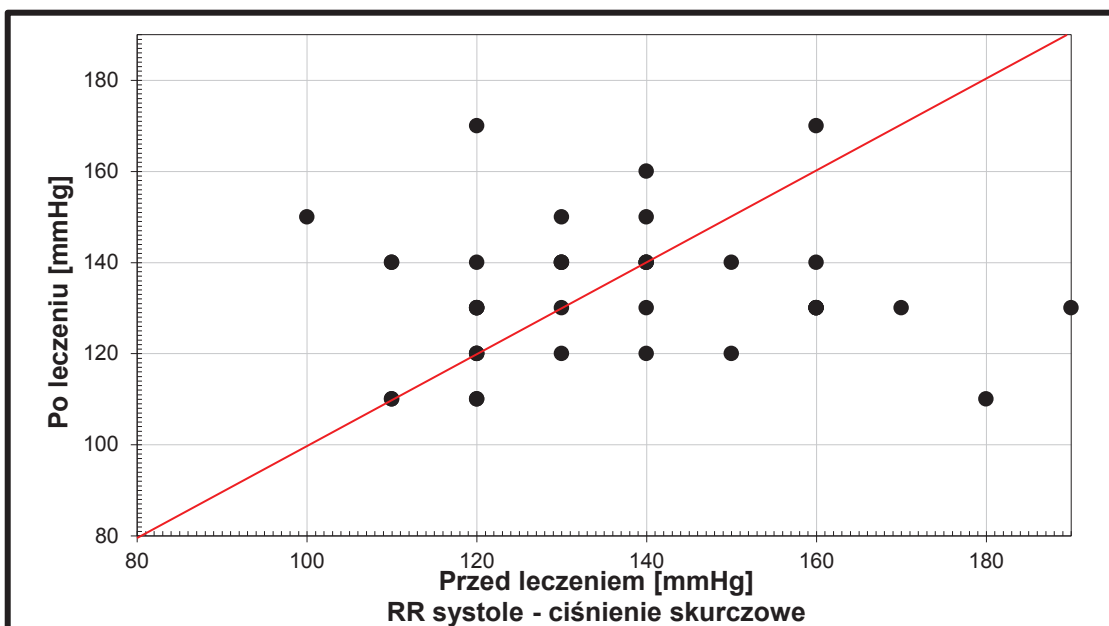
5.2.3 Analiza zmian poszczególnych parametrów przed i po zastosowaniu odpowiedniej terapii

Na rycinie 19 przedstawiono zmianę ciśnienia skurczowego na kostce (RR-Ankle) przed i po leczeniu rosuwastatyną. Oś pozioma przedstawia wartości ciśnienia mierzonego w mmHg przed leczeniem, oś pionowa ciśnienie po leczeniu. Liniją czerwoną zaznaczono te same wartości przed i po terapii. Punkty naniesione na siatkę, są wartościami parametru badanego. Tak więc punkty, będące powyżej czerwonej linii, świadczą o poprawie badanego parametru po zastosowaniu leczenia niezależnie od dawki. Punkty znajdujące się poniżej linii świadczą o jego pogorszeniu odpowiednio punkty leżące na linii są efektem braku wpływu terapii. Korelogram pokazuje, że u 24 (60%) pacjentów nastąpiła poprawa ciśnienie skurczowego za kostką, u 4 pacjentów (10%) efekt pozostał na tym samym poziomie, a u 12 pacjentów (30%) nastąpiło pogorszenie badanego parametru.



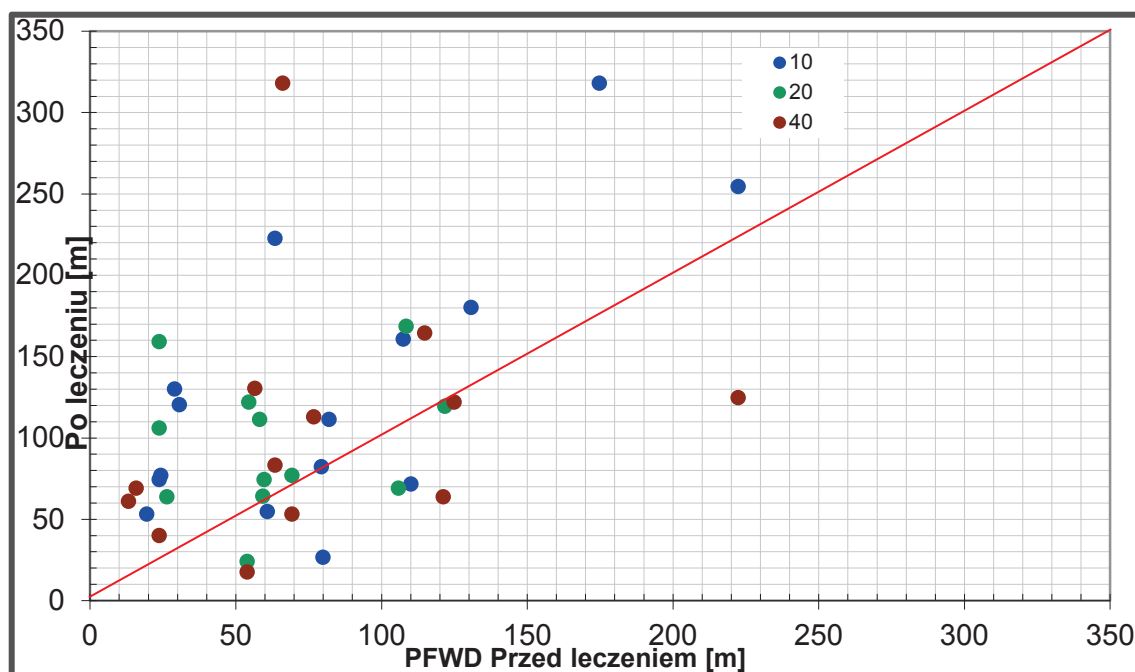
Rycina 19. Zależność ciśnienia skurczowego na kostce przed i po leczeniu rosuwastatyną

Na kolejnym korelogramie (rycina 20) przedstawiono zmianę ciśnienia skurczowego (RR – systole) przed i po leczeniu rosuwastatyną (dawki 10, 20 i 40 mg). Podobnie jak wyżej naniesione punkty będące nad linią czerwoną świadczą o zmianie ciśnienia skurczowego (RR-dys) na wyższe po leczeniu. Stwierdzono, że u 16 pacjentów (40%) RR-systole zwiększyła się po leczeniu rosuwastatyny, jednak u 9 (22.5%) pozostało na tym samym poziomie, a u 15 (37.5%) wartość tego parametru zmniejszyła się. Zauważono, że efekt tej zmiany wpływa równocześnie na zmianę wartości wskaźnika kostka ramię (ABI) u danego pacjenta. Wynika to z tego, że parametr ten jest mianownikiem ułamka, który wylicza wskaźnik ABI. Efekt podwyższenia ciśnienia skurczowego może też być wynikiem zjawiska tzw. "białego fartucha", na który reagują pacjenci.



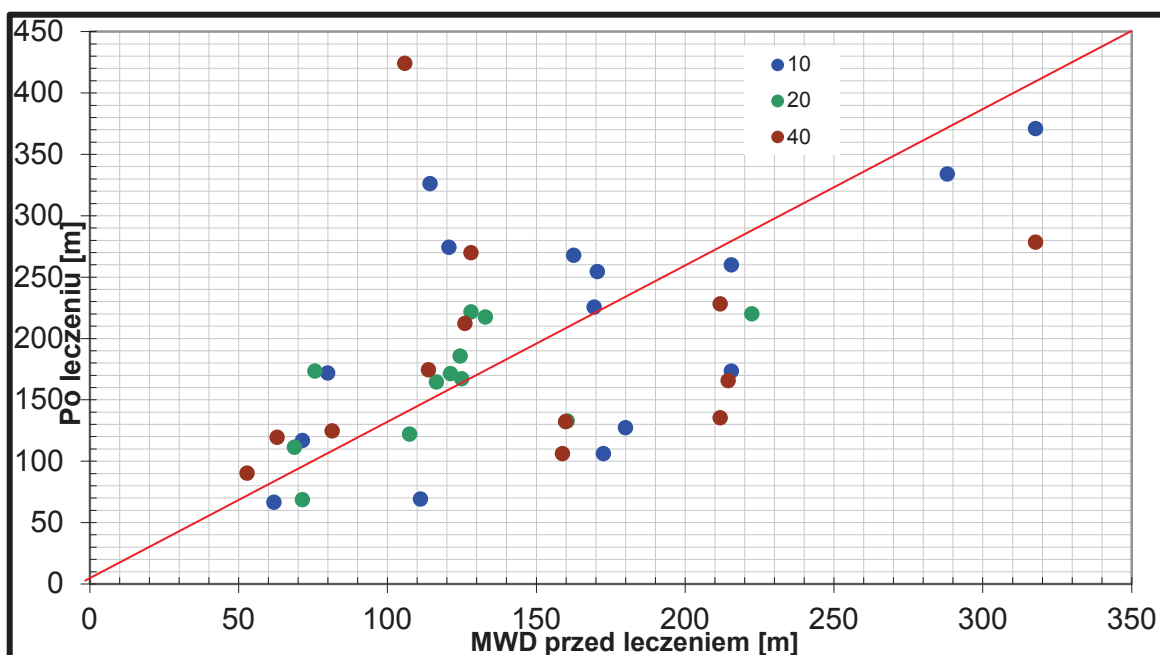
Rycina 20. Zmiana ciśnienia skurczowego przed i po leczeniu rosuwastatiną

Na kolejnym wykresie (rycina 21) przedstawiono korelację zmiany PFWD (dystansu wolnego od bólu) przed i po terapii rosuwastatiną. Na osiach poziomej i pionowej zaznaczono dystans w metrach. Linia czerwoną zaznaczono brak zmiany. Kropki koloru niebieskiego świadczą o przyjmowaniu rosuwastatyny w dawce 10mg, zielone 20mg, a czerwone 40 mg. Punkty, znajdujące się powyżej linii czerwonej, świadczą o poprawie dystansu PFWD po leczeniu. Punkty, znajdujące się pod linią, świadczą o jego pogorszeniu. Stwierdzono, że u 12 (80%) pacjentów z grupy 10 mg, 9 (75%) z grupy 20 mg oraz 8 (62%) z grupy 40 mg nastąpiła wydłużenie badanego parametru. Parametr ten został określony jako frakcja sukcesu. Jednak odpowiednio u 3 (20%) pacjentów z grupy 10 mg, 3 (25%) z grupy 20 mg oraz 5 (38%) z grupy 40 mg doszło do skrócenia dystansu PFWD.



Rycina 21. Korelogram zmiany dystansu wolnego od bólu PFWD przed i po terapii rosuwastatyną

Taki sam model interpretacji został zastosowany w stosunku maksymalnego dystansu chodu MWD (rycina 22). Tutaj także podzielono pacjentów na trzy grupy w zależności od przyjmowanej dawki rosuwastatyny i zaznaczono odpowiednimi kolorami 10 mg niebieskim, 20 mg zielonym oraz 40 mg czerwonym. Punkty powyżej czerwonej linii oznaczają sukces terapeutyczny, poniżej porażkę. Stwierdzono, że u 11 (73%) pacjentów z grupy 10 mg, 9 (75%) z grupy 20 mg oraz 8 (62%) z grupy 40 mg nastąpiła wydłużenie badanego parametru, jednak odpowiednio u 4 (27%) pacjentów z grupy 10 mg, 3 (25%) z grupy 20 mg oraz 5 (38%) z grupy 40 mg doszło do skrócenia dystansu maksymalnego chodu.



Rycina 22. Korelogram zmiany dystansu MWD przed i po leczeniu rosuwastatyną

W przedstawionych poniżej obliczeniach można zauważyć różną wartość krytyczną testu dla różnych dawek. Zależność ta jest głównie podyktowana wielkością próby. Jednak wyniki mojej analizy istotnie wskazują na wydłużenie dystansu PFWD i MWD przy zastosowaniu odpowiednich dawek 10 i 20 mg rosuwastatyny z poziomem istotności statystycznej $p < 0,1$. Wszystkie obliczenia dotyczące PFWD oraz MWD zostały przedstawione w poniższych tabelach (tabele 17 i 18).

PFWD

Dawka	Liczba leczonych	Liczba sukcesów	Fracja sukcesów	Stat. Z	Wartość krytyczna	Poziom istotn.	Ho
10	15	12	0,80	2,58	1,29	0,059	Nie
20	12	9	0,75	2,02	1,15	0,073	Nie
40	13	8	0,62	1,11	1,38	0,046	Tak

Tabela 17. Poprawa dystansu PFWD mierzona za pomocą frakcji sukcesów

MWD

Dawka	Liczba leczonych	Liczba sukcesów	Fracja sukcesów	Wartość krytyczna	Poziom istotn.	Stat. Z	Ho
10	15	11	0,73	1,29	0,059	1,81	Nie
20	12	9	0,75	1,15	0,073	1,73	Nie
40	13	8	0,62	1,38	0,046	0,83	Tak

Tabela 18. Poprawa dystansu MWD mierzona za pomocą frakcji sukcesów

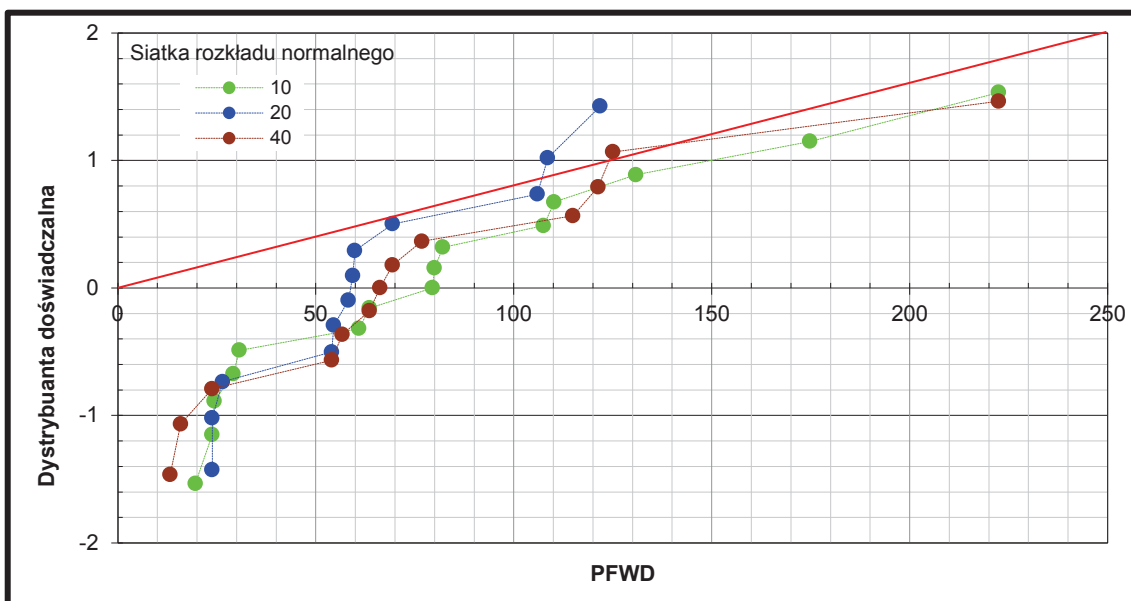
5.3 Analiza wpływu terapii rosuwastatyną na dystans PFWD i MWD

5.3.1 Analiza dystansów PFWD i MWD

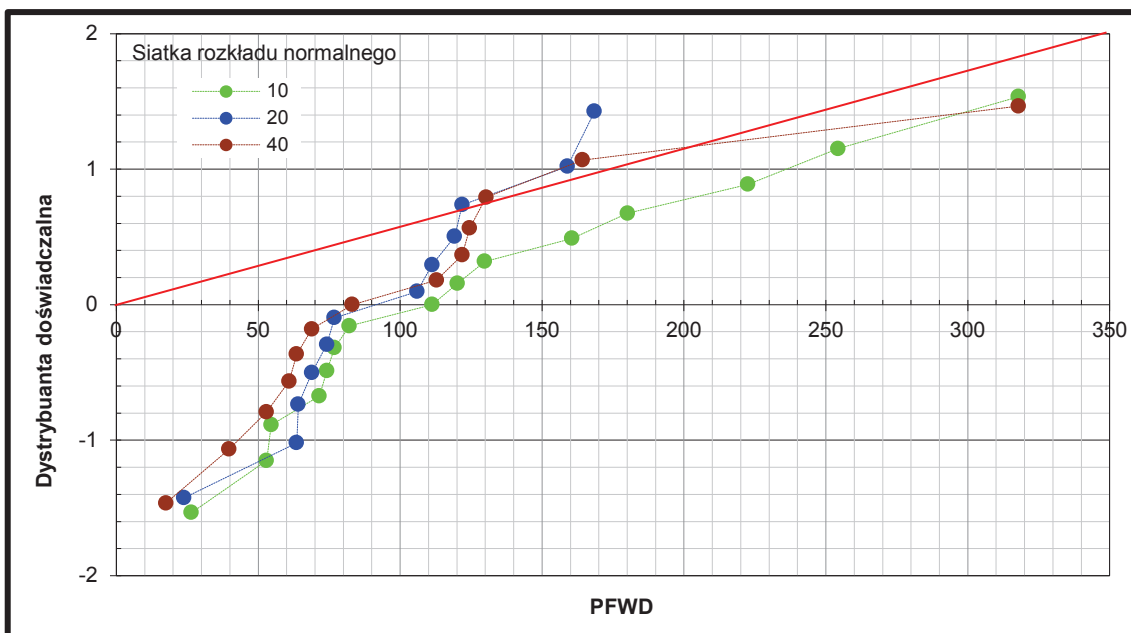
Przedstawione w badaniu wykresy ilustrują siatki rozkładu normalnego, na które naniesiono dystrybuanty doświadczalne dystansu wolnego od bólu (PFWD) oraz maksymalnego dystansu chodu (MWD). Oś pozioma siatki przedstawia wartości cechy PFWD i MWD wyrażonej w metrach. Na osi pionowej dystrybuanta przyjmuje wartości od -2 do 2 dlatego, że reprezentuje ona rozkład normalny o średniej 0 i odchyleniu standardowym 1. Oznacza to, że jej wartości rozmieszczone są wokół zera zarówno poniżej jak i powyżej. Wartości te nie są jednak bezpośrednio powiązane z badanymi parametrami PFWD i MWD. Zależne one są tylko od ilości obserwacji, a w interpretacji wyników oś pionowa nie jest brana pod uwagę. Istotne dla interpretacji wyników jest układanie się punktów wzdłuż osi poziomej. Punkty na osi siatki rozkładu normalnego układają się w krzywą wypukłą ku górze i przesuniętą w prawo, dlatego też nie można mówić w analizowanym materiale o rozkładzie normalnym. Dlatego do obliczeń zastosowano test Wilcoxon dla danych nieparametrycznych.

Poniższe wykresy (rycina 23, 24, 25, 26) ilustrują dystrybuanty doświadczalne PFWD i MWD dla ogółu analizowanej grupy, naniesione na jedną siatkę. Pozostałe wykresy badanych dystansów podzielono w zależności od przyjmowanej dawki 10, 20 i 40 mg przed i po zastosowaniu leczenia rosuwastatyną. Punktami koloru zielonego oznaczono dawkę 10 mg, kolorem niebieskim 20 mg, a czerwonym dawkę 40 mg. Porównując dwa poniższe wykresy widoczne jest przesunięcie wszystkich punktów w prawą stronę, co świadczy o wydłużeniu dystansu zarówno PFWD jak i MWD.

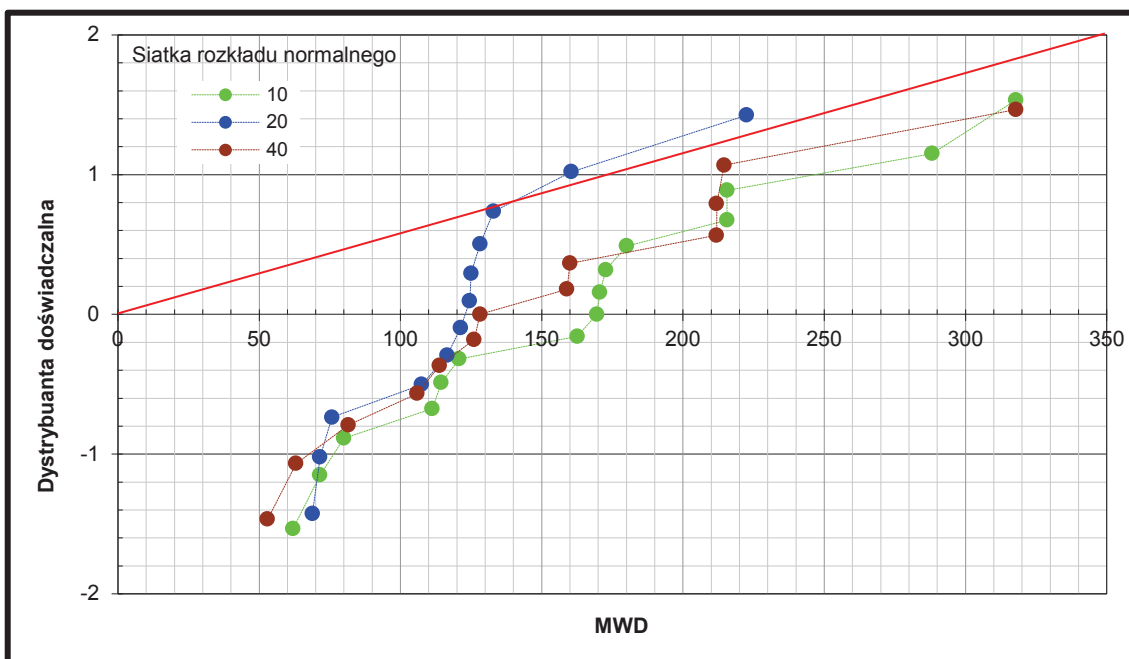
Średnia dystansu PFWD przed leczeniem wynosiła 75.72 m, natomiast po leczeniu 111.27 m, co świadczy o jego wydłużeniu o 35.55 metrów (**poprawa o 47%**). Dla MWD średnia przed leczeniem była równa 154.3 m, a po 189.25 m. Progresja dystansu była równa 34.9 m (**poprawa o 22.6%**). Powyższe zależności istotnie wykazały pozytywny wpływ terapii na wydłużenie obu dystansów.



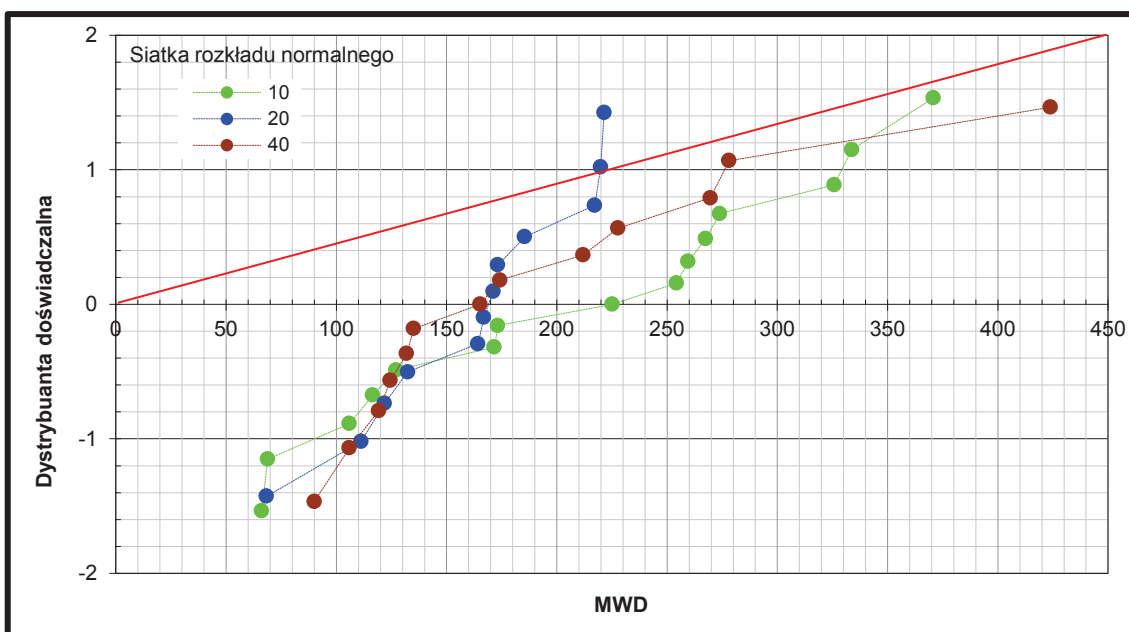
Rycina 23. Dystrybuanta doświadczalna rozkładu PFWD przed leczeniem dla wszystkich dawek



Rycina 24. Dystrybuanta doświadczalna rozkładu PFWD po leczeniu dla wszystkich dawek

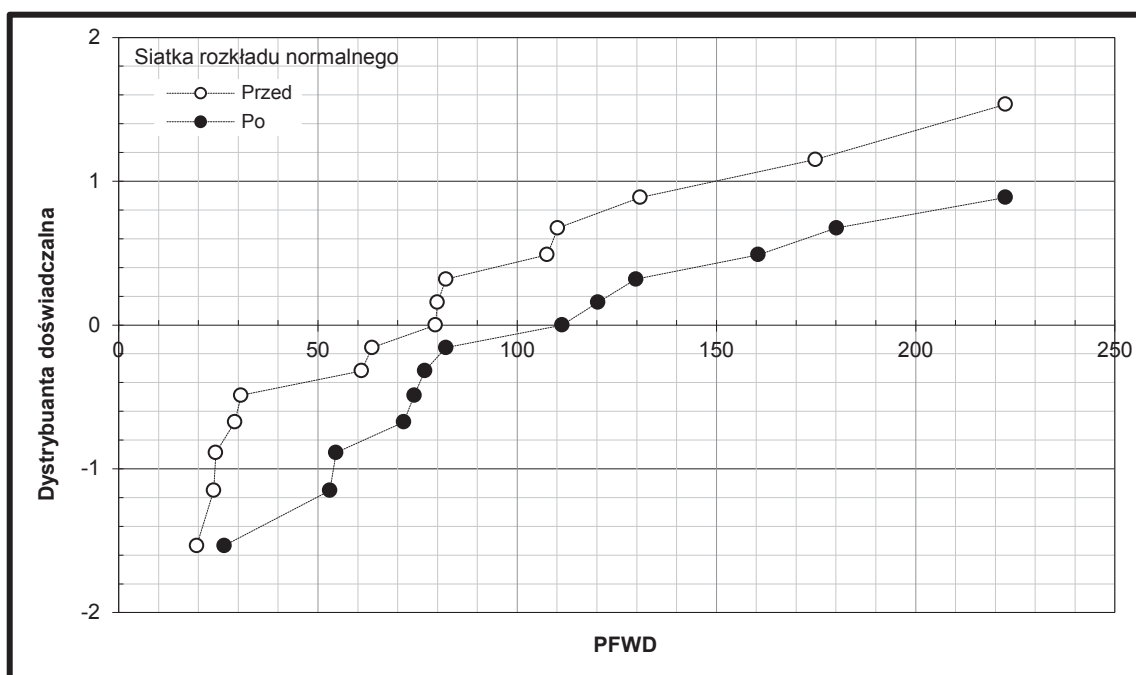


Rycina 25. Dystrybuanta doświadczalna rozkładu MWD przed leczeniem dla wszystkich dawek

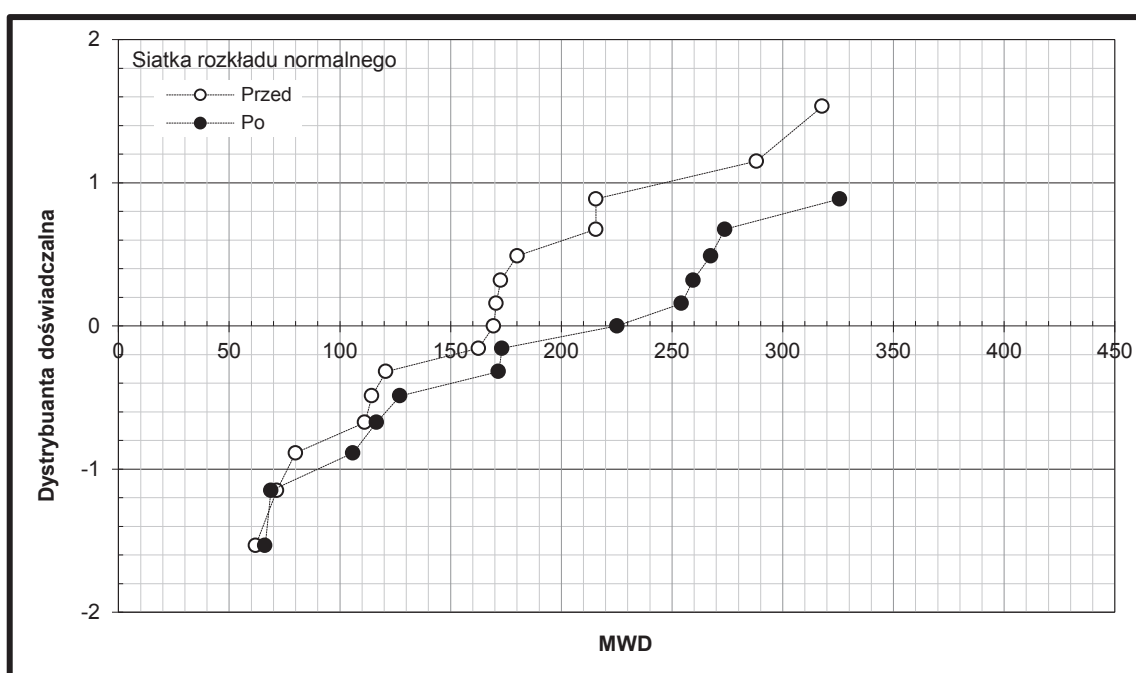


Rycina 26. Dystrybuanta doświadczalna rozkładu MWD po leczeniu dla wszystkich dawek

Kolejne wykresy ilustrują wydłużenie dystansów PFWD i MWD w zależności od przyjmowanej dawki rosuwastatyny. Białe punkty oznaczają dystanse przed leczeniem, a czarne po terapii (rycyna 27 i 28). Stwierdzono, że obie krzywe przesunęły się względem siebie w stronę prawą, co jest dowodem na wydłużenie obu dystansów chodu. Średnie dystansów przed i po terapii oraz dystans ich progresji po wykonaniu obliczeń wyglądają następująco dla dawki 10 mg PFWD 129.0 – 82.6 = 46.4 metrów (poprawa o 56%), MWD 209.4 – 163.5 = 45.9 metrów (poprawa o 28%).

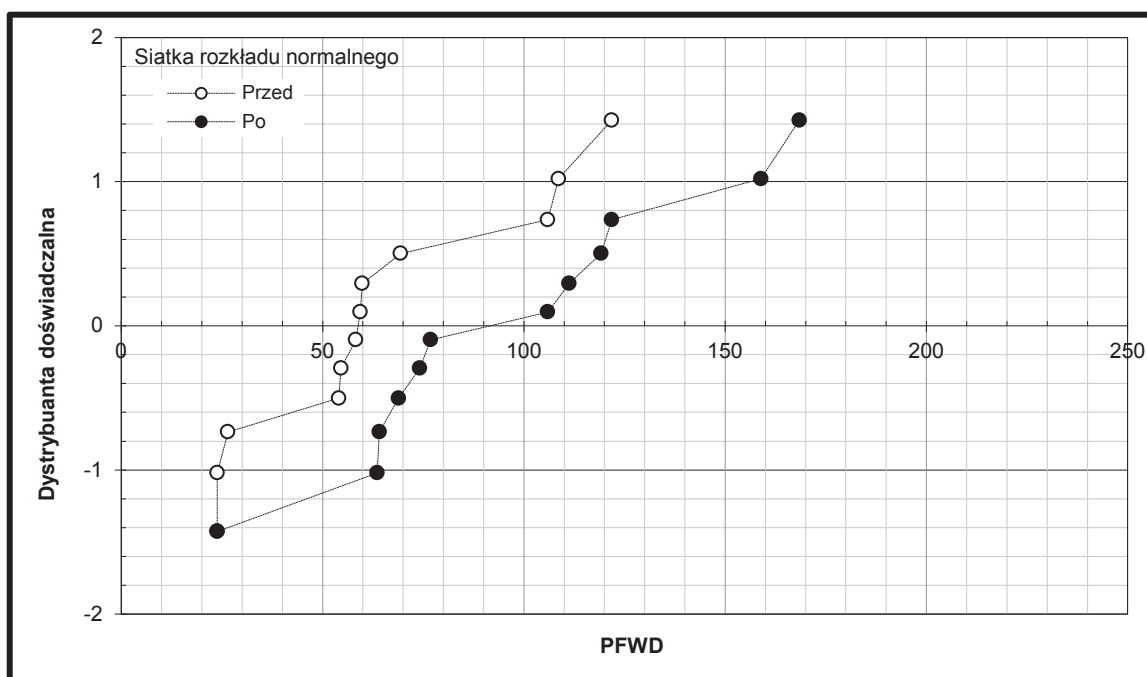


Rycina 27. Dystrybuanta doświadczalna rozkładu PFWD przed i po leczeniu dla dawki 10mg

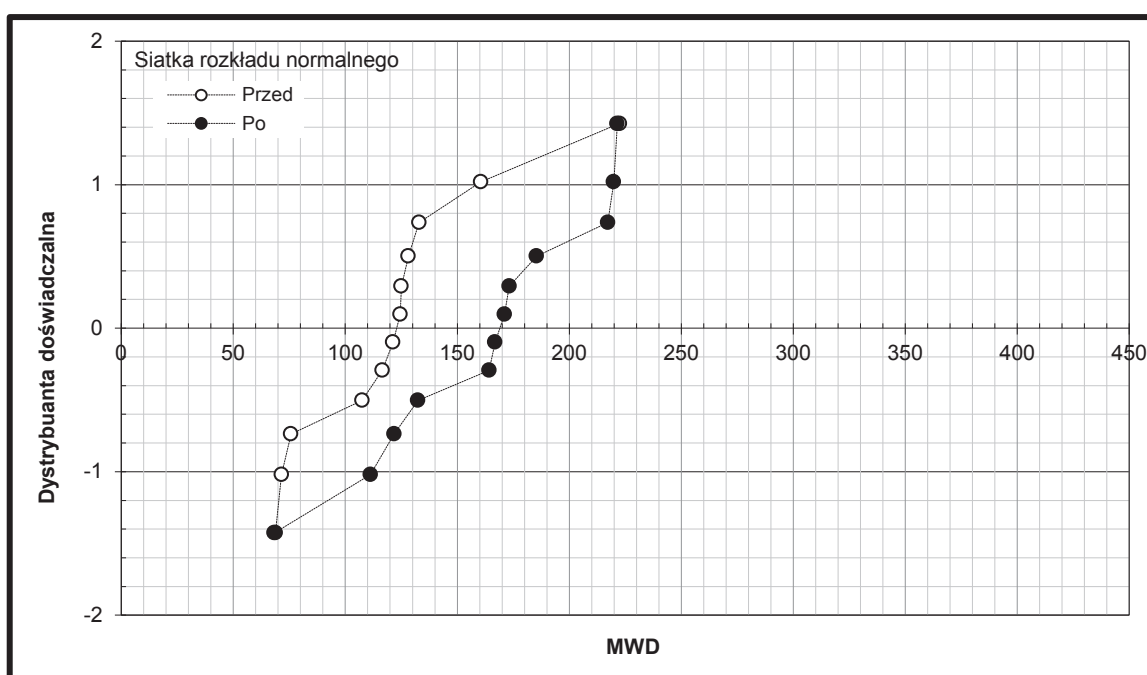


Rycina 28. Dystrybuanta doświadczalna rozkładu MWD przed i po leczeniu dla dawki 10mg

Wydłużenie dystansu dla dawki 20 mg PFWD $96,4 - 55,7 = 40,7$ metrów ($p=0.03$ poprawa o 73%), natomiast MWD $162,8 - 113,9 = 48,9$ metrów ($p=0.04$, poprawa o 43%). Podobnie jak powyższych wykresach przesunięcie czarnych kropek w prawo względem jasnych świadczy o wydłużeniu dystansu zarówno PFWD i MWD (rycyna 29 i 30).

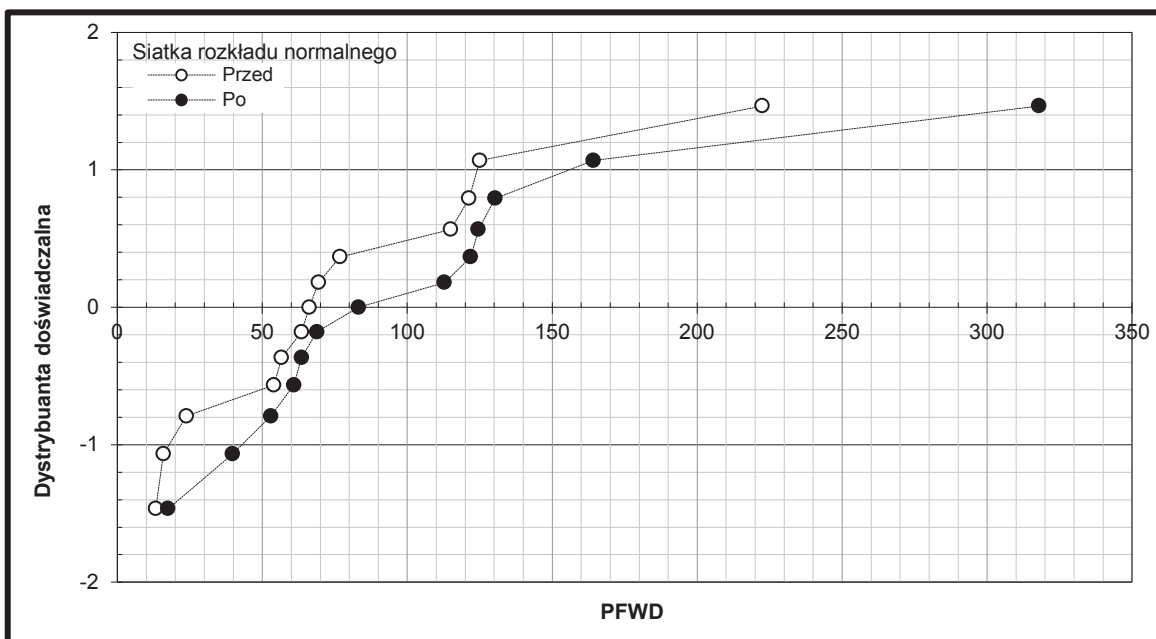


Rycina 29. Dystrybuanta doświadczalna rozkładu PFWD przed i po leczeniu dla dawki 20mg

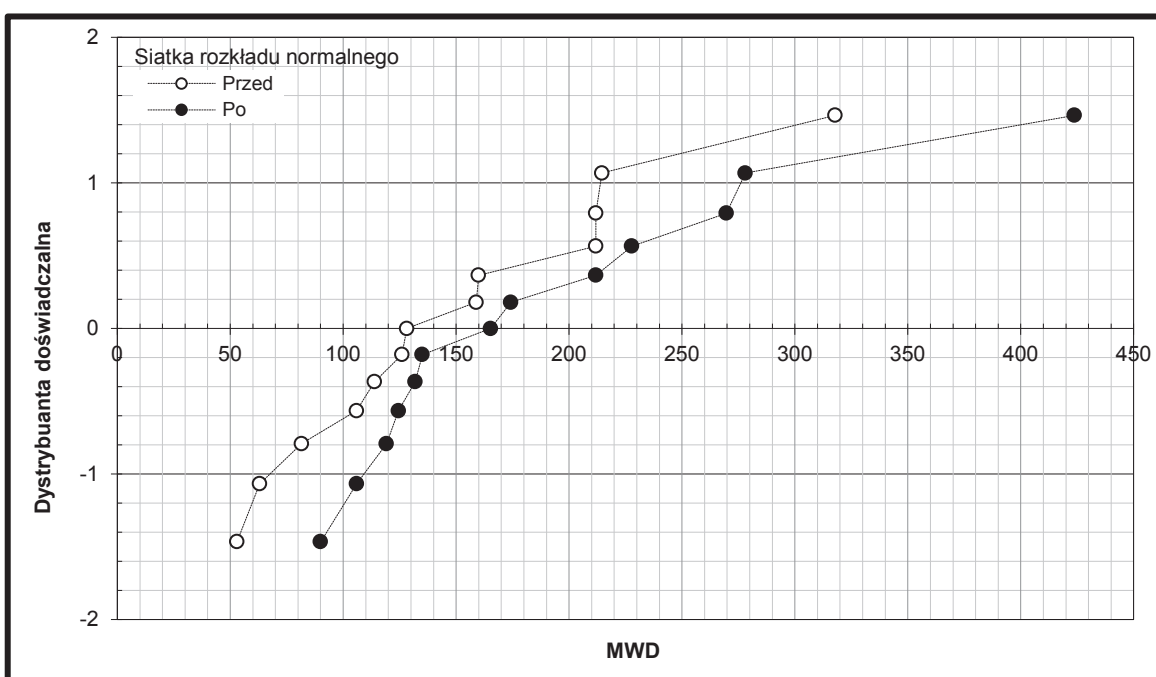


Rycina 30. Dystrybuanta doświadczalna rozkładu MWD przed i po leczeniu dla dawki 20mg

Ostatnią analizowaną dawką była 40 mg ryciny 31 i 32. Średnie wartości dystansów PFWD i MWD i ich różnica świadczy o poprawie dystansów chodów po zastosowaniu leczenia. PFWD $104.5 - 78.7 = 25.8$ metrów (**poprawa o 33%**), zaś MWD $189.1 - 149.8 = 39.3$ metrów (**poprawa o 26%**). Podobnie jak w powyższych wykresach przesunięcie czarnych punktów w prawo względem białych świadczy o wydłużeniu dystansu zarówno PFWD i MWD dla dawki 40 mg.



Rycina 31. Dystrybuanta doświadczalna rozkładu PFWD przed i po leczeniu dla dawki 40mg

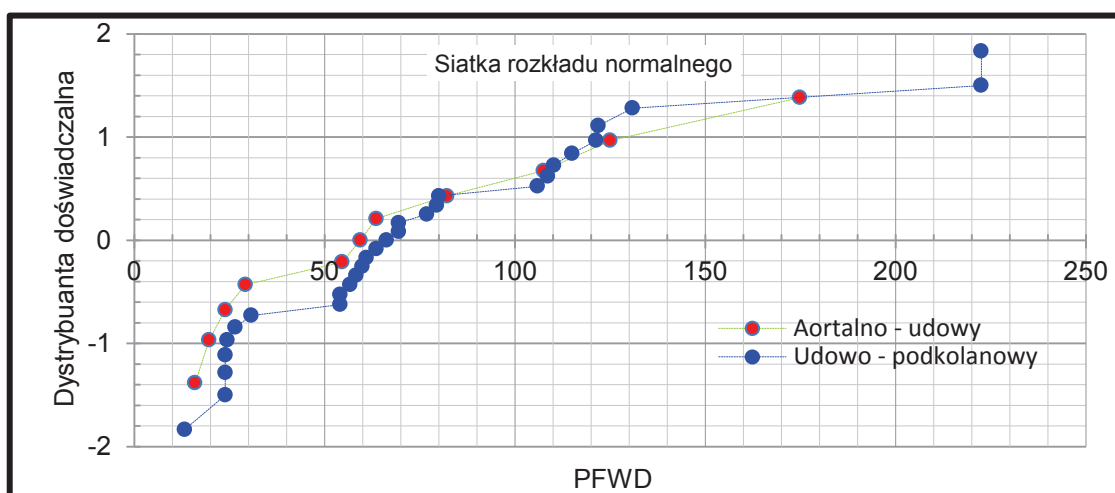


Rycina 32. Dystrybuanta doświadczalna rozkładu MWD przed i po leczeniu dla dawki 40mg

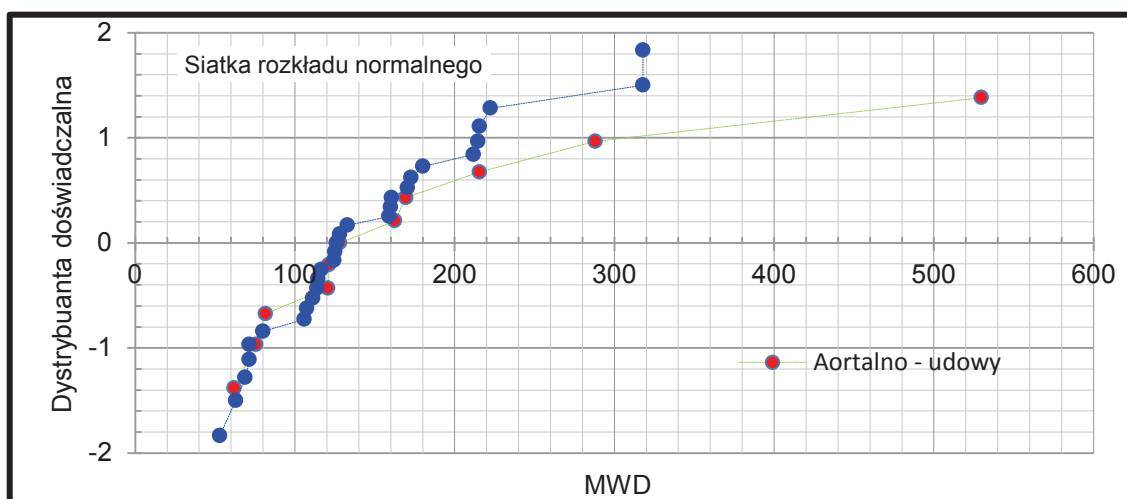
5.3.2 Ocena wpływu lokalizacji zmian na dystans PFWD i MWD

Kolejnym analizowanym parametrem było ocena wpływu lokalizacji zmian miażdżycowych (odcinek aortalno – udowy lub udowo – podkolanowy) na dystans wolny od bólu oraz dystans maksymalnego chodu. W badanej grupie chorych u 11 (27,5%) stwierdzono zmiany miażdżycowe w odcinku aortalno – udowym, a u 29 (63,5%) w odcinku udowo – podkolanowym. Zmiany były analizowane na podstawie badania USG Duplex Doppler. Stwierdzono, że rozkłady dla PFWD i MWD są dalekie od rozkładu normalnego, ponieważ punkty doświadczalne układają się wzdłuż krzywych wypukłych w górę, a nie, jak powinny, wzdłuż linii prostych. Dla obu dystansów chodu (PFWD i MWD) sformułowano więc dwie hipotezy do analizy Wilcoxona. Hipoteza zerowa (H_0) zakładała, że rozkłady są jednakowe w aortalno-udowych i udowo podkolanowych, zaś hipoteza alternatywna (H_1), że rozkłady te są różne. Z powodu nienormalności rozkładu danych doświadczalnych zastosowano nieparametryczną metodę wnioskowania statystycznego a mianowicie test rangowy Wilcoxona, którego wyniki przedstawiono w tabelach 19 i 20. W obu przypadkach po wykonaniu obliczeń nie można było odrzucić hipotezy H_0 , co świadczyło o braku zależności lokalizacji zmian miażdżycowych na oba badane dystanse chodu.

Poniższe wykresy przedstawiają dystrybuanty PFWD i MWD naniesione na siatkę rozkładu dla wyróżnionych lokalizacji zmian miażdżycowych. Dystrybuanty doświadczalne leżą blisko siebie a nawet się przeplatają oznacza to, że lokalizacja zmian nie miała wpływu na dystanse PFWD (rycina 33) i MWD (rycina 34).



Rycina 33. Dystrybuanta doświadczalna PFWD na siatce rozkładu normalnego.



Rycina 34. Dystrybuanta doświadczalna MWD na siatce rozkładu normalnego.

W poniższych tabelach 19 i 20 przedstawiono obliczenia testu Wilcoxon, gdzie n_1 - liczność podpróby -aortalno-udowych, n_2 -licznosc podpróby – udowo-podkolanowych, n - licznosc całej próby, $E[W]$ -oczekiwana wartosc statystyki Wilcoxon przy danych licznosciach podprób, $S[w]$ - odchylenie standardowe statystyki Wilcoxon przy danych ślicznosciach podprób, W - zaobserwowana wartosc statystyki Wilcoxon, W_{cs} -statystyka Wilcoxon centralizowana i standaryzowana, α - poziom istotnosc testu, W_{kr} - Wartosc krytyczna testu, H_0 -wynik testu, α_w - poziom istotnosc testu, przy którym H_0 zostalaby odrzucona.

PFWD

Wielkość	Wartość
n_1	11
n_2	29
n	40
$E[W]$	594.5
$S[W]$	33.01
W	618
W_{cs}	0.71
α	0.10
$ W_{kr} $	1.64
H_0	Tak
α_w	0.48

MWD

Wielkość	Wartość
n_1	11
n_2	29
n	40
$E[W]$	594.5
$S[W]$	33.01
W	582
W_{cs}	-0.38
α	0,10
$ W_{kr} $	1.64
H_0	Tak
α_w	0.70

Tabele 19 i 20. Wyniki obliczeń testu Wilcoxon, odpowiednio dla PFWD i MWD

Wynik testu potwierdza brak wpływu wysokości i lokalizacji zmian miażdżycowych w tętnicach na wydłużenie dystansu PFWD i MWD.

5.3.3 Analiza dwuczynnikowa

Sporządzono korelogramy następujących par zmian względnych: ABI a PFWD, ABI a MWD, LDL a PFWD, LDL a MWD (tabele 21,22,23,24). Korelogramy przedstawiono na stosownych wykresach. Wyznaczono również współczynniki korelacji i podano je w tabelach. Współczynniki policzono dla ogółu pacjentów i dla grup pacjentów otrzymujących te same dawki. W odniesieniu do każdego z wyliczonych współczynników korelacji weryfikowano hipotezę H_0 mówiącą, że współczynnik ten jest w istocie równy 0. Hipotezą alternatywną była H_1 , mówiąca, że współczynnik korelacji jest różny od zera. Innymi słowy weryfikowano statystyczną znamienność wyliczonych współczynników korelacji. Hipotezę H_0 weryfikowano odpowiednim do tego celu testem. W tabelach podano wartości statystyk testowych, wyniki weryfikacji oraz wartości p .

Z poniżej przedstawionych obliczeń można zauważyć że obniżenie wartości cholesterolu LDL wpływa na wydłużenie dystansu PFWD i MWD dla całej grupy badanej. Tą samą zależność można stwierdzić dla dawki rosuwastatyny 20 mg. Podobnie z wykonanych obliczeń można wywnioskować wpływ zmiany ABI na wydłużenie dystansu PFWD w dawce 10 mg rosuwastatyny w sposób statystycznie znamienny. Świadczą o tym ujemne współczynniki korelacji pomiędzy LDL a badanymi dystansami w wykonanych obliczeniach. W pozostałych analizach nie wykazano istotności statystycznej wpływu LDL i ABI na PFWD i MWD dla pozostałych dawek leku. Jednak można zauważyć, ujemną korelację pomiędzy LDL, a badanymi dystansami chodu dla wszystkich dawek leku, a także dodatnią korelacją pomiędzy ABI, a PFWD i MWD.

Cała grupa	Współcz. korelacji		Statystyki testowe		Hipoteza przyjęta		p	
	PFWD	MWD	PFWD	MWD	PFWD	MWD	PFWD	MWD
ABI	0.00	0.20	-0.023	1.295	H0	H0	0.98	0.20
LDL	-0.30	-0.27	-1.980	-1.739	H1	H1	0.06	0.09

Tabela 21. Analiza dwuczynnikowa korelacji pomiędzy ABI i LDL a PFWD i MWD dla całej grupy

Dawka 10	Współcz. korelacji		Statystyki testowe		Hipoteza przyjęta		p	
	PFWD	MWD	PFWD	MWD	PFWD	MWD	PFWD	MWD
ABI	0.46	0.11	1.92	0.43	H1	H0	0.08	0.68
LDL	-0.26	-0.42	-1.02	-1.74	H0	H0	0.33	0.11

Tabela 22. Analiza dwuczynnikowa korelacji pomiędzy ABI i LDL a PFWD i MWD dla dawki 10 mg

Dawka 20	Współcz. korelacji		Statystyki testowe		Hipoteza przyjęta		p	
	PFWD	MWD	PFWD	MWD	PFWD	MWD	PFWD	MWD
ABI	0.37	0.32	1.30	1.11	H0	H0	0.22	0.29
LDL	-0.51	-0.58	-1.98	-2.34	H1	H1	0.08	0.04

Tabela 23. Analiza dwuczynnikowa korelacji pomiędzy ABI i LDL a PFWD i MWD dla dawki 20 mg

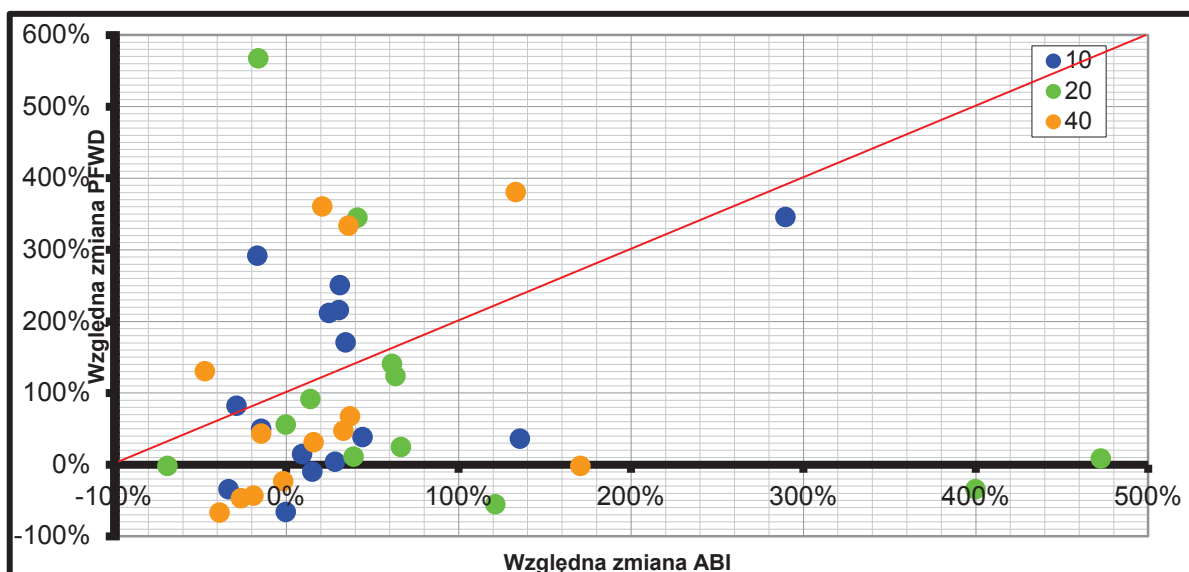
Dawka 40	Współcz. korelacji		Statystyki testowe		Hipoteza przyjęta		p	
	PFWD	MWD	PFWD	MWD	PFWD	MWD	PFWD	MWD
ABI	0.36	0.43	1.34	1.66	H0	H0	0.21	0.12
LDL	-0.12	-0.08	-0.41	-0.28	H0	H0	0.69	0.79

Tabela 24. Analiza dwuczynnikowa korelacji pomiędzy ABI i LDL a PFWD i MWD dla dawki 40 mg

Obliczenia dla dawek 10, 20, 40 mg grupy zwizualizowano na poniższych rycinach (ryciny 35, 36, 37, 38) i przedstawiono w tabelach (tabele 25,26,27,28). Na obu osiach przedstawiono procenty oraz zaznaczono poszczególnymi kolorami zmiany względne ABI i LDL w zależności od przyjmowanej dawki rosuwastatyny (kolor niebieski 10 mg, zielony 20 mg i pomarańczowy 40 mg). Na wykresie można zauważyć, że dla dawek 10, 20 i 40 mg odpowiednio 8 (53.3%) vs. 8 (66.6%) vs. 6 (46.1%) pacjentów uzyskało korzyść w postaci zwiększenia zarówno wskaźnika ABI, jak i wydłużenie dystansu PFWD. U 1 (6%) pacjenta z grupy 10 mg oraz 3 pacjentów (23%) z grupy 40 mg zanotowano zarówno obniżenie wskaźnika ABI jak i skrócenie dystansu PFWD. Pozostałe warianty przedstawiono w tabeli poniżej. Kolorem zielonym zaznaczono warianty korzystne natomiast kolorem czerwonym niekorzystne.

Dawka leku	10	20	40	10	20	40	10	20	40
	Wzrost PFWD			Spadek PFWD			PFWD = 0		
Wzrost ABI	8 (53.3%)	8 (66.6%)	6 (64.1%)	1 (6%)	2 (16%)	-	1 (6%)	1 (8.3%)	1 (7.6%)
Spadek ABI	3 (20%)	1 (8.3%)	2 (15%)	1 (6%)	-	3 (23%)	0 (0%)	1 (8.3%)	-
ABI = 0	-	1 (8.3%)	-	1 (6%)	-	1 (7.6%)	-	-	-

Tabela 25. Zmiany ABI (wzrost/spadek/brak zmiany) względem zmiany PFWD (wzrost/spadek/brak zmiany) w całej grupie badanej

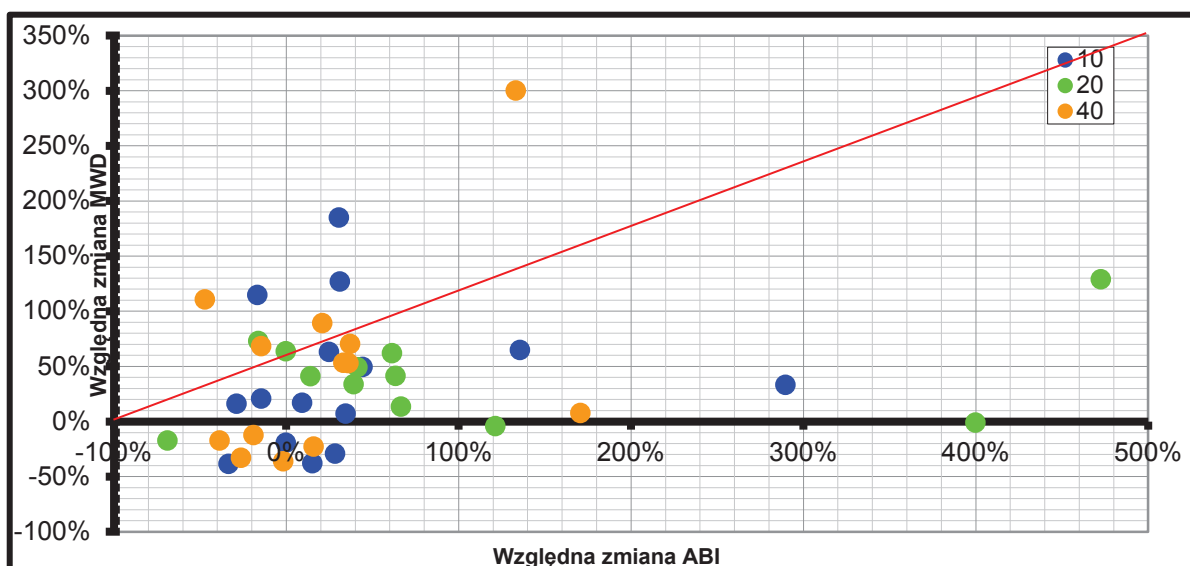


Rycina 35. Względna zmiana wskaźnika ABI w stosunku do zmiany PFWD

Na kolejnym wykresie (rycina 36) zauważyć można wzrost wskaźnika ABI przy jednoczesnym wydłużeniu dystansu MWD u 7 (46%) pacjentów z grupy 10 mg, 7 (53.8%) pacjentów z grupy 20 mg oraz 5 (41.6%) z grupy 40 mg. Spadek wskaźnika ABI przy jednoczesnym skróceniu dystansu MWD można zauważyć u 1 (6.6%) pacjenta z grupy 10 mg, 1 (8.3%) z grupy 20 mg oraz 3 (23%) pacjentów z grupy 40 mg. U wskazanych powyżej pacjentów dystans MWD nie został wydłużony, jednocześnie zauważyć można progresję rozwoju miażdżycy.

Dawka leku	10	20	40	10	20	40	10	20	40
	Wzrost MWD			Spadek MWD			MWD = 0		
Wzrost ABI	7 (46%)	7 (53.8%)	5 (41.6%)	2 (13.3%)	-	1 (7.6%)	1 (6.6%)	2 (16.6%)	-
Spadek ABI	3 (20%)	1 (8.3%)	2 (15.3%)	1 (6.6%)	1 (8.3%)	3 (23%)	-	-	-
ABI = 0	-	1 (8.3%)	-	1 (6.6%)	-	1 (7.6%)	-	-	-

Tabela 26. Zmiany ABI (wzrost/spadek/brak zmiany) względem zmiany MWD (wzrost/spadek/brak zmiany) w całej grupie badanej

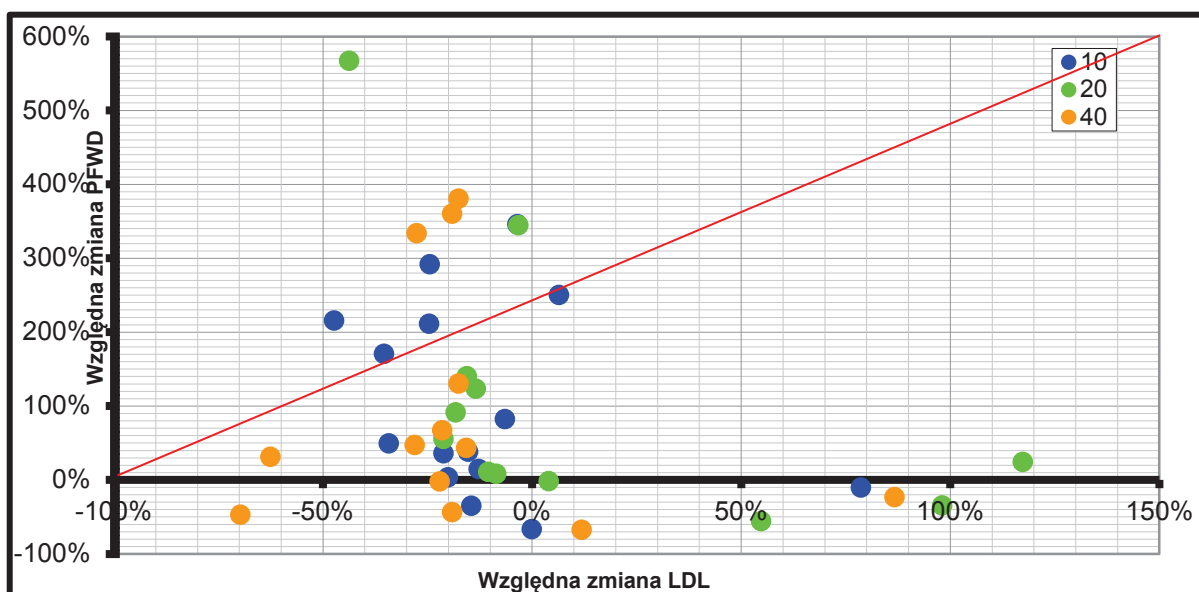


Rycina 36. Względna zmiana wskaźnika ABI w stosunku do zmiany MWD

W tabeli 27 oraz na wykresie (rycina 37) zauważyć można, że 10 (66%), 7 (58,3%) i 8 (61,5%) pacjentów uzyskało wyraźną korzyść ze stosowania terapii związanej ze redukcją cholesterolu LDL i jednoczesnym wydłużeniem dystansu PFWD. U 1 (6,6%) pacjenta z grupy 10 mg oraz 1 (8,3%) pacjenta z grupy 20 oraz 2 (13,3%) pacjentów z grupy 40 mg zauważa się skrócenie dystansu PFWD z jednoczesnym wzrostem poziomu cholesterolu LDL.

Dawka leku	10	20	40	10	20	40	10	20	40
	Wzrost PFWD			Spadek PFWD			PFWD = 0		
Spadek LDL	10 (66.6%)	7 (58.3%)	8 (61.5%)	1 (6.6%)	-	2 (13.3%)	1 (6.6%)	1 (8.3%)	1 (7.6%)
Wzrost LDL	1 (6.6%)	1 (8.3%)	-	1 (6.6%)	2 (16.6%)	2 (13.3%)	-	1 (8.3%)	-
LDL = 0	-	-	-	1 (6.6%)	-	-	-	-	-

Tabela 27. Zmiany LDL (wzrost/spadek/brak zmiany) względem zmiany PFWD (wzrost/spadek/brak zmiany) w całej grupie badanej

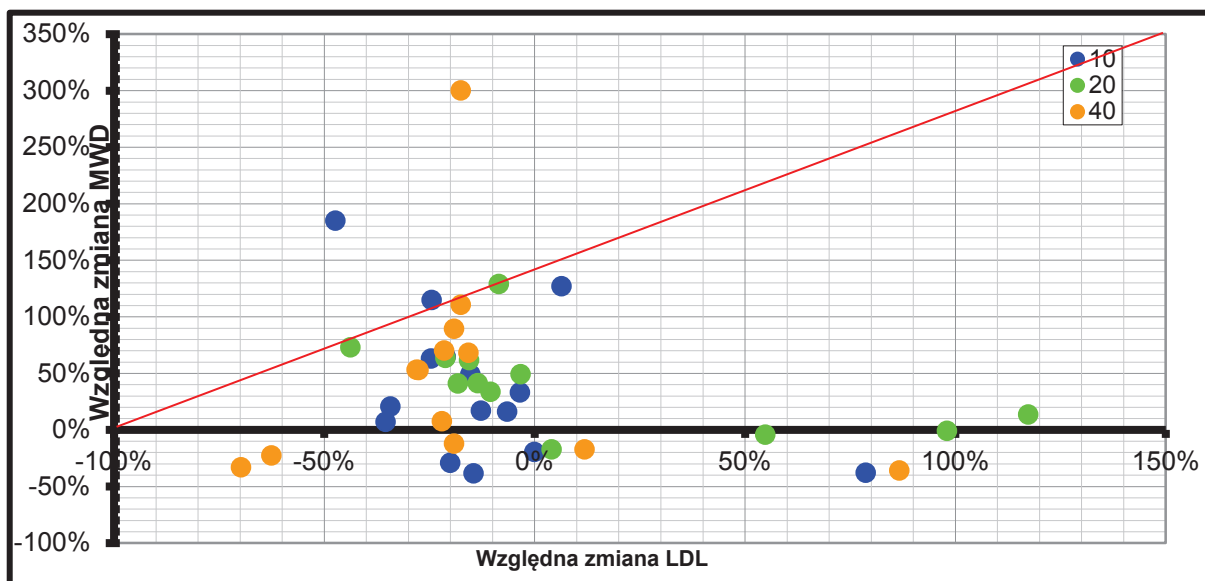


Rycina 37. Względna zmiana cholesterolu LDL w stosunku do zmiany PFWD

Po analizie wpływu poziomu cholesterolu na dystans MWD stwierdzono, że 10 (66.6%) pacjentów z grupy 10 mg, 8 (66.6%) pacjentów z grupy 20 mg oraz 8 (61.5%) pacjentów z grupy 40 mg wystąpił spadek poziomu cholesterolu LDL z równoczesnym wydłużeniem dystansu MWD. Negatywne wyniki w postaci skrócenia dystansu MWD oraz zwiększenia wartości poziomu cholesterolu LDL wykazano u 1 (6.6%) pacjenta z grupy 10 mg, 1 (8.3%) pacjenta z grupy 20 mg oraz 2 (15.3%) pacjentów z grupy 40 mg.

Dawka leku	10	20	40	10	20	40	10	20	40
	Wzrost MWD			Spadek MWD			MWD = 0		
Spadek LDL	10 (66.6%)	8 (66.6%)	8 (61,5%)	2 (13,3%)	-	3 (23%)	-	-	-
Wzrost LDL	1 (6.6%)	1 (8.3%)	-	1 (6.6%)	1 (8.3%)	2 (15.3%)	-	2 (16.6%)	-
LDL = 0	-	-	-	1 (6.6%)	-	-	-	-	-

Tabela 28. Zmiany LDL (wzrost/spadek/brak zmiany) względem zmiany MWD (wzrost/spadek/brak zmiany) w całej grupie badanej



Rycina 38. Względna zmiana cholesterolu LDL w stosunku do zmiany MWD

Podczas przeprowadzonych badań u wszystkich pacjentów wykonano pomiar ciśnienia skurczowego za kostką przyśrodkową oraz ciśnienia skurczowego i rozkurczowego ramieniu. Dane te potrzebne były zarówno do wyliczenia wskaźnika kostka ramię jak i do wyselekcjonowania pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jako jednym z czynników ryzyka rozwoju miażdżycy. Hipoteza badawcza (H_0) zakładała, że rozkłady wskaźników zmiany względnej są takie same w grupie chorych zarówno z nadciśnieniem jak i bez nadciśnienia tętniczego. Z przebadanej grupy 16 (40%) pacjentów nie wykazało nadciśnienia tętniczego, a u pozostałych 24 (60%) pacjentów było ono $> 140/90$ mmHg. Ponieważ rozkład badanej cechy nie był rozkładem normalnym do obliczeń statystycznych posłużono się testem Wilcoxon dla danych nieparametrycznych. Wyniki testu przedstawiono w dwóch kolumnach poniżej dla PFWD i MWD (tabela 29).

PFWD		MWD	
Wielkość	Wartość	Wielkość	Wartość
n_1	16	n_1	16
n_2	24	n_2	24
n	40	n	40
$E[W]$	328	$E[W]$	328
$S[W]$	36.22	$S[W]$	36.22
W	311	W	260
W_{cs}	-0.47	W_{cs}	-1.88
α	0,10	α	0,10
$ W_{kr} $	1.64	$ W_{kr} $	1.64
H_0	Tak	H_0	Nie
α_w	0.64	α_w	0.06

Tabela 29 - obliczenia testu Wilcozona dla pacjentów z nadciśnieniem, gdzie n_1 – liczebność próby bez nadciśnienia, n_2 – liczebność próby z nadciśnieniem, W – zaobserwowana wartość statystyki Wilcozona, W_{cs} – statystyka Wilcozona standaryzowana i centralizowana, W_{kr} – wartość krytyczna testu, α – poziom istotności testu, α_w – poziom istotności testu przy którym H_0 zostałaby odrzucona, H_0 – wynik testu.

Po przeprowadzonej analizie stwierdziłem, że nadciśnienie tętnicze nie wpływa na dystans PFWD, natomiast co ciekawe osoby z nadciśnieniem mają statystycznie lepsze wyniki dla MWD. Związane może to być z relaksacją naczyń tętniczych oraz wpływem na układ autonomiczny stosowania leków hipotensyjnych. Leki te mogą także wpływać w pewnym stopniu na stabilizację blaszki miażdżycowej oraz hamować jej dalszy rozwój. Poza tym PFWD sugeruje stopień niedokrwienia kończyny, a MWD określa wydolność krążenia obocznego. MWD zależy od wytrzymałości proggu bólowego jaki pacjent jest w stanie znieść oraz adaptacji do bólu. Podobny mechanizm można zauważyć w chorobie niedokrwiennej serca, występującej pod postacią przechodzonego bólu dławicowego (*Walking Through Angina*).

5.3.4 Subiektywna ocena poprawy PFWD i MWD z pomocą kwestionariusza WIQ

Ostatnim badanym parametrem była ocena subiektywnego odczucia poprawy chodu pacjentów po zastosowanej terapii rosuvastatyną według kwestionariusza WIQ. Kwestionariusz ten oceniał w czterostopniowej skali subiektywny dystans chodu (*WD Walking distance*) oraz szybkość chodu (*WS -Walking speed*) przed i po leczeniu w stosunku do obiektywnych pomiarów PFWD i MWD na bieżni ruchomej. Przeprowadzono obliczenia współczynnika korelacji rangowej Searmana z uwzględnieniem grupowania wartości subiektywnego dystansu i szybkości chodu (tabela 30). Za hipotezę zerową (H_0) przyjęto brak znamienności statystycznej współczynnika

korelacji, natomiast hipotezą alternatywną H_1 określono znamienne istotnie statystycznie zmianę współczynnika korelacji. Za poziom istotności testu przyjęto $\alpha = 10\%$. Po przeprowadzonej analizie stwierdzono, że pacjenci nie odczuli subiektywnej różnicy w poprawie zarówno dystansu jak i prędkości chodu przed i po terapii rosuwastatyną. Oba dystanse PFWD i MWD wydłużyły się w sposób istotnie statystyczny osiągając dodatni współczynnik korelacji na poziomie istotności testu $p < 0,05$. Również subiektywne odczucie długości i szybkości chodzenia w stosunku do obiektywnej oceny PFWD i MWD było wyższe przed zastosowaniem terapii rosuwastatyną. Nie odnotowano natomiast zmian istotnych statystycznie dystansu chodu (WD) i szybkości chodu (WS) w stosunku do PFWD i MWD po leczeniu rosuwastatyną, co świadczy o braku subiektywnego odczucia poprawy obu parametrów. Ujemne wartości współczynnika korelacji dystansu PFWD w stosunku do WD i WS oraz MWD vs. WS świadczą nawet o gorszym odczuciu leczenia niż miało to w rzeczywistości.

Parametry		r	t	Ho	p
WD przed	WD po	0.022	0.138	Tak	0.891
WS przed	WS po	0.046	0.285	Tak	0.778
PFWD przed	PFWD po	0.472	3.304	Nie	0.003
MWD przed	MWD po	0.413	2.793	Nie	0.009
PFWD przed	WD przed	0.263	1.682	Nie	0.004
MWD przed	WD przed	0.531	3.864	Nie	0.001
PFWD przed	WS przed	0.289	1.858	Nie	0.074
MWD przed	WS przed	0.312	2.026	Nie	0.052
PFWD po	WD po	-0.088	-0.547	Tak	0.589
MWD po	WD po	0.049	0.305	Tak	0.762
PFWD po	WS po	-0.136	-0.843	Tak	0.406
MWD po	WS po	-0.046	-0.284	Tak	0.779

Tabela 30. Współczynniki korelacji rangowej Searmana z uwzględnieniem grupowania wartości WD i WS; r – wartość współczynnika korelacji; t – wartość statystyki końcowej.

5.3.5 Ograniczenie badania

W przeprowadzonym badaniu nie udało się wykonać analizy wieloczynnikowej z powodu zbyt małej grupy badanej. Dodatkowy podział całej badanej populacji na trzy podgrupy adjustowane do dawek 10 mg, 20 mg i 40 mg rosuwastatyny dodatkowo utrudniał analizę statystyczną (brak rozkładu normalnego). Autor niniejszej pracy zdaje sobie z tego sprawę i planuje randomizację kolejnych grup pacjentów do przeprowadzenia bardziej szczegółowych analiz. Badanie bowiem pokazało, że chorzy z PAD wymagają kompleksowej terapii (chirurgiczno – zachowawczej), a zastosowanie statyny (w tym przypadku silnie działającej rosuwastatyny) może przynieść wymierne efekty.

VI. Dyskusja

Miażdżyca uogólniona, obejmując swoim działaniem wszystkie naczynia w organizmie człowieka, prowadzi do wystąpienia ciężkich, często zagrażających życiu, chorób. Jak podaje literatura głównymi czynnikami ryzyka rozwoju miażdżycy są: płeć męska, wiek, palenie tytoniu, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia [63,66,67]. Choroba niedokrwienna kończyn dolnych zajmuje trzecie miejsce pod względem częstości występowania zaraz za chorobą niedokrwienną serca oraz chorobami tętnic domózgowych [66]. Jeszcze ćwierć wieku temu zabieg operacyjny stanowił najbardziej skuteczną terapią choroby niedokrwiennej kończyn dolnych. Wraz z wprowadzeniem przezskórnych zabiegów inwazyjnych (*PTA, percutaneous transluminal angioplasty*) rozpoczął się nowy rozdział leczenia tej choroby. Tego typu terapia ma jednak liczne ograniczenia związane głównie z rozległością zmian stwierdzanych w naczyniach obwodowych [63]. Często bowiem choroba naczyń obwodowych jest uogólniona i nie podlega leczeniu inwazyjnemu [68]. Wytyczne zalecają obecnie, poza optymalną terapią farmakologiczną, trening marszowy w celu zmniejszenia objawów klinicznych u pacjentów po zabiegach PTA i naczynioodtwórczych oraz nieleczonych operacyjnie [63,69]. Na uwagę zasługuje jednak fakt, że w ostatnio opublikowanym badaniu randomizowanym terapia inwazyjna choroby niedokrwiennej kończyn dolnych nie wykazała wyższości nad dotychczasowym leczeniem konserwatywnym, obejmującym trening marszowy, u pacjentów ze zmianami w odcinku udowo – podkolanowym [70]. Obecnie trwają dyskusje nad optymalizacją terapii nieinwazyjnej, mającej na celu zapobieganie rozwojowi choroby niedokrwiennej kończyn dolnych. Niniejsza praca miała na celu ocenę wpływu działania nowoczesnej terapii hipolipemizującej rosuwastatyną na poprawę dystansu chodzenia u pacjentów z miażdżycowym niedokrwieniem kończyn dolnych. Rosuwastatyna, jako najsilniej działająca, obecnie dostępna statyna, posiada udowodnione zmniejszenie ryzyka niepożądanych zdarzeń sercowo – naczyniowych, a także wpływa na redukcję stężenia białka hs-CRP. Najważniejszym badaniem wykazującym niniejsze właściwości jest badanie JUPITER z 2008 roku [50]. Rosuwastatyna nie tylko wpływa na obniżenie wartości białka hs-CRP, co świadczy o jej właściwościach przeciwzapalnych, ale także powoduje regresję blaszki miażdżycowej w naczyniach wieńcowych, co zostało udowodnione w badaniu ASTEROID [71]. Dzięki tym doniesieniom w najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2011 roku dotyczących leczenia chorób tętnic obwodowych wskazane jest stosowanie statyn do osiągnięcia poziomu cholesterolu LDL < 100 mg/dl, a optymalnie <70 mg/dl [72]. Wpływ rosuwastatyny i jej dawki nie został do tej pory jednoznacznie określony w odniesieniu do pacjentów z niedokrwieniem kończyn dolnych.

Jak podaje Schroll i Munck występowanie PAD w populacji wzrasta po 60 roku życia [73]. Podobne wyniki przedstawia Criqui i wsp., gdzie chorzy z PAD między 60-69 rokiem życia stanowili 15,9%, a między 70-82 aż 33,8% (łącznie > 60 roku życia 49,7% pacjentów) [3]. W badanym przeze mnie materiale również średnia wieku kobiet, mężczyzn i całej grupy wynosiła powyżej 60 roku życia (70,87 vs. 63,75 vs. 65,17), co pokrywa się z doniesieniami z literatury. Warto zaznaczyć, że tylko u połowy starszych pacjentów występują objawy niedokrwienia kończyn dolnych pod postacią chromania przestankowego. Jak podaje McDermott związane jest to z istnieniem chorób ze strony układu krążenia, oddechowego czy kostno – stawowego, które uniemożliwiają pokonanie dystansu, przy którym wystąpi objaw chromania [74].

Częściej na PAD chorują mężczyźni, jednak przebieg choroby jest cięższy u kobiet. W literaturze stosunek ten waha się pomiędzy 2:1 i 3:1 [75]. W badanej przeze mnie populacji chorych rozkład płci wynosi 4:1 na niekorzyść mężczyzn, co pokrywa się z doniesieniami światowymi. Z pozostałych czynników ryzyka palenie papierosów występowało aż u 31 pacjentów (77,5%), cukrzyca typu II u 11 (27,5%), a nadciśnienie tętnicze u 24 osób (60%). Jak podaje piśmiennictwo palenie wyrobów tytoniowych jest istotnym czynnikiem rozwoju miażdżycy. Zwiększa ono 2-6 krotnie ryzyko jej wystąpienia [76], a także pogarsza rokowanie co do wykonania amputacji, powikłań okołoperacyjnych czy ryzyka zgonu u pacjentów z rozpoznaną chorobą PAD [77]. Nadciśnienie tętnicze też niekorzystnie wpływa na progresję chorób odmiażdżycowych. Nacisk sił, działających na ścianę naczynia, u osób z nadciśnieniem powoduje uszkodzenie bariery śródbłonna, wzrost przepuszczalności dla monocytów i makrofagów, a tym samym niekorzystny remodeling naczynia krwionośnego. Zwiększa się także ekspresja angiotensyny II oraz receptora dla angiotensyny II [78]. W przeprowadzonym badaniu pacjenci z nadciśnieniem tętniczym nie wykazali zmiany długości dystansu PFWD we wszystkich leczonych rosuwastatyną grupach. Natomiast wydłużył się maksymalny dystans chodzenia MWD. Nie należy jednak wnioskować, że nadciśnienie tętnicze wydłuża dystans chodzenia u osób z PAD, lecz że trening marszowy u osób z nadciśnieniem poprawia pracę mięśni szkieletowych, zwiększa rezerwę wazodylatacyjną dzięki zwiększonemu działaniu tlenu azotu. Jak podaje literatura trening fizyczny powoduje zwiększenie liczby i objętości mitochondriów, poprawia aktywność enzymów cyklu Krebsa, oksydazy cytochromowej, syntazy glikogenu oraz lipazy lipoproteinowej powodując tym samym zwiększenie pobierania tlenu przez komórki i zmniejszenie wytwarzania kwasu mlekowego oraz większe wykorzystanie wolnych kwasów tłuszczowych. Dlatego trening marszowy wraz z terapią hipolipemizującą działa korzystnie na wydłużenie MWD u osób z nadciśnieniem tętniczym [78,79].

Jednym z założeń pracy była ocena wpływu terapii rosuwastatyną na wskaźnik kostka – ramię (ABI). Jest to nieinwazyjne badanie oceniające ciśnienie skurczowe za kostką i na tętnicy ramiennej mierzonej za pomocą sfingomanometru i USG dopplerowskiego. Wartości prawidłowe

zawierają pomiędzy 0.9 – 1.2. Jak podaje piśmiennictwo wartości <0.9 świadczą o występowaniu PAD, a czułość badania wynosi 95% przy swoistości sięgającej prawie 100% [80,81]. Wartość wskaźnika ABI $<0,5$ koreluje z ciężkością niedokrwienia kończyn dolnych oraz ryzykiem odjęcia kończyny. Wskaźnik ten jest również predyktorem wystąpienia w przyszłości niepożądanych zdarzeń sercowo – naczyniowych [27,63,72]. Jak podaje Stein R. i wsp. ABI może być pomocny w diagnostyce zmian niedokrwienych kończyn dolnych u pacjentów z prawidłowymi wartościami ABI w spoczynku. Należy wtedy dokonać pomiaru ABI spoczynkowego i porównać go z ABI po wysiłku [82]. W badanym materiale założono hipotezę, że terapia statynami wpływa na zmianę wskaźnika ABI. Po przeprowadzeniu analizy statystycznej odnotowano wzrost ABI we wszystkich grupach, jednak tylko w grupie rosuwastatyny 20 mg był on istotny statystycznie. Jak podaje Wittlinger T. i wsp., 6-miesięczna terapia simwastatyną w dawce 40 mg spowodowała wzrost wskaźnika ABI, natomiast terapia atorwastatyną w dawkach 10 i 80 mg nie wykazała takiego efektu [83]. Podobne wyniki odnotował West A.M. i wsp., gdzie terapia hipolipemizująca simwastatyną 40 mg i ezetimibem 10 mg spowodowała wzrost spoczynkowego ABI, nie wpływając pozytywnie na perfuzję, metabolizm mięśni oraz poprawę parametrów ćwiczeń na bieżni [84]. Mondillo S. i wsp. również odnotowali korzyści w postaci wzrostu wskaźnika kostka - ramię po leczeniu simwastatyną 40 mg vs. placebo [85]. Odmienne wyniki podaje w swojej pracy Ichihara A. i wsp. 12-miesięczne leczenie prawastatyną 10 mg, simwastatyną 5 mg i fluwastatyną 20 mg nie wpłynęło na poprawę wartości wskaźnika kostka ramię w całej badanej grupie [86]. W badanym materiale zauważono poprawę ciśnienia skurczowego na kostce w grupie 10 pacjentów i 20 mg rosuwastatyny oraz wzrost ABI, co może wskazywać zarówno na działanie hipolipemizujące, przeciwzapalne, a także zmniejszające progresję blaszki miażdżycowej, dając w konsekwencji poprawę wskaźnika ABI. Pozytywny efekt terapii może być wynikiem nakładania się działania nienadzorowanego treningu marszowego z przyjmowaniem rosuwastatyny. W literaturze brak jest jednoznacznego konsensu na temat wpływu działania statyn na ABI.

Należy pamiętać, że obniżenie wskaźnika ABI jest związane ze zwiększoną śmiertelnością pacjentów z chorobami sercowo – naczyniowymi, a także wystąpieniem udaru mózgu. Jak podaje Helaine E. i wsp. zarówno niskie wartości ABI $<0,9$ jak i wysokie $>1,4$ (występujące najczęściej u chorych na cukrzycę typu II) wiążą się ze zwiększeniem całkowitej śmiertelności RR (*risk ratio* – wskaźnik ryzyka) – 1.69 (1.34 - 2.14) vs. 1.77 (1.48 – 2.13) oraz zgonów związanych z chorobami sercowo – naczyniowymi RR – 2.52 (1.74 – 3.64) vs. 2.09 (1.49 – 2.94) [87]. Podobne dane przedstawia w swojej pracy Heald C.L i wsp., gdzie przy ABI wynoszącym $<0,9$ wskaźnik ryzyka (RR) całkowitej śmiertelności wyniósł RR- 1.6 (1.32 – 1.95), zgony sercowo – naczyniowe RR- 1.96 (1.46-2.64), śmiertelność w przebiegu choroby niedokrwiennej serca RR – 1.45 (1.08 – 1.93) oraz udary mózgu RR – 1.35 (1.10 – 1.65) [27]. Wobec powyższych danych oraz najnowszych zaleceń

Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2011 roku badanie wskaźnika ABI powinno być wykonywane w gabinetach lekarskich podstawowej opieki zdrowotnej u pacjentów wysokiego ryzyka chorób PAD i CVD [72].

Kolejnym aspektem, wpływającym na leczenie chorób sercowo naczyniowych, jest ograniczenie rozwoju miażdżycy. Kluczową rolę w zapoczątkowaniu oraz progresji występowania chorób odmiażdżycowych odgrywa cholesterol. Szczególnymi właściwościami proaterogennymi odznacza się frakcja LDL cholesterolu (*low-density lipoproteins*). Wysokie stężenia LDL prowadzą do ich akumulacji w błonie wewnętrznej, stając się tym samym podatnym na przemiany enzymatyczne oraz rozwój blaszki miażdżycowej. Dzięki tej wiedzy oraz wynalezieniu statyn, ćwierć wieku temu, stało się „kamieniem milowym” pierwotnej i wtórnej profilaktyki chorób układu sercowo – naczyniowego. Statyny powodują obniżenie stężenia poziomu cholesterolu LDL od 30-60%, TG o 20-45% oraz wzrost HDL do 25%. Jedną z pierwszych statyn wprowadzonych do powszechnego użycia jest simwastatyna. Jej skuteczność została potwierdzona w badaniu *Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S)* oraz *Heart Protection Study (HPS)*. Badanie 4S zawdzięcza swoją przełomowość dzięki wykazaniu działania simwastatyny w prewencji wtórnej choroby niedokrwiennej serca. Badanie to udowodniło 30% redukcję śmiertelności w grupie ogólnej, 42% redukcję śmiertelności wieńcowej, a także 34% redukcję incydentów wieńcowych [44]. Celem badania HPS była ocena wpływu obniżenia stężenia LDL cholesterolu u osób podwyższonego ryzyka chorób sercowo – naczyniowych niezależnie od wyjściowych jego wartości. Po 5-latach obserwacji uzyskano redukcją LDL cholesterolu o 29%, a także zmniejszyła się śmiertelność ogólna o 13%, częstość zawału mięśnia sercowego spadła o 37%, udarów mózgu o 25%, a częstość rewaskularyzacji uległa regresji o 25% [21].

25 lat badań nad lekami hipolipemizującymi zaowocowało wprowadzeniem do powszechnego użycia wielu statyn o różnych właściwościach farmakokinetycznych, a także powstało wiele prac porównujących działanie statyn. Do badań tych należą przede wszystkim badania CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*), WOSCOPS (*The West of Scotland Coronary Prevention Study*), CURVES (*Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia*). Wyniki tych badań przełożyły się na wprowadzenie modyfikacji w standardach terapeutycznych. W chwili obecnej zarówno Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) jak i Konsensus dotyczący postępowania w chorobie tętnic obwodowych (TASC II) zalecają stosowanie statyn w profilaktyce i leczeniu chorób odmiażdżycowych. Standardy te nakazywały zredukować poziom LDL do jak najniższego. Działanie takie zaowocowało wynalezieniem najsilniej działającej statyny - rosuwastatyny. Wprowadzony został program GALAXY mający na celu ocenę wpływu redukcji ryzyka chorób sercowo – naczyniowych oraz innych parametrów zdrowotnych.

Wszystkie badania takie jak STELLAR, METEOR, ASTEROID, ORION, JUPITER, POLARIS itp., włączone do programu GALAXY wykazują działanie hipolipemizujące rosuwastatyny. Badania podejmujące tematykę działania rosuwastatyny na profil lipidowy to POLARIS i STELLAR. W badaniu STELLAR porównywano wpływ 6 tygodniowej terapii rosuwastatyny w dawce 10, 20, 40 i 80 mg do atorwastatyny, simwastatyny oraz prawastatyny w tych samych dawkach. Wyniki badań wykazały większą redukcję LDL cholesterolu w stosunku do pozostałych statyn (8.2% vs. 12% vs. 18% przy $p < 0.001$), a także większe zmniejszenie cholesterolu całkowitego i triglicerydów w stosunku do pozostałych statyn przy $p < 0.001$ [88]. W badanym materiale również uzyskano redukcję poziomu LDL cholesterolu o 17.89% ($p = N/S$) w grupie 10 mg, 4.24% ($p = N/S$) w grupie 20 mg oraz 25.2% ($p < 0.1$) w grupie 40 mg. Regresji uległ również poziom cholesterolu całkowitego o 17.3% ($p < 0.1$) w grupie 10 mg, 5% ($p = N/S$) w grupie 20 mg oraz o 19.1% ($p < 0.1$) w grupie 40 mg. Brak istotności statystycznej w badanej grupie jest najprawdopodobniej związany z małą liczną grupą. Bardzo ważnym działaniem rosuwastatyny jest jej wpływ hipolipemizujący na proces rozwoju miażdżycy u pacjentów wysokiego ryzyka chorób CVD (cukrzyca typu II oraz zespół metaboliczny). Badanie COMETS porównywało rosuwastatynę z atorwastatyną w zespole metabolicznym w dawkach 10 i 20 mg przy założeniu intention to treat. Uzyskano istotną statystycznie redukcję LDL u pacjentów otrzymujących Rosuwastatynę oraz osiągnięto wymagane standardy leczenia hipolipemizującego przez większość pacjentów [89].

Rozwój miażdżycy, jako choroby o podłożu zapalnym, koreluje z podwyższeniem stężenia białka C-reaktywnego, oznaczanego metodą wysoko czułą (*hs-CRP – high sensitivity C-reactive protein*). Ostatnie lata pokazują coraz większy udział białka CRP, jako niezależnego czynnika ryzyka choroby wieńcowej. Jednocześnie badanie CARE, jako jedne z pierwszych ukazało antyzapalne działanie statyn, powodując obniżenie białka CRP. 5-letnie leczenie prawastatyną zredukowało stężenie hs-CRP o 37.8% [90]. Badanie JUPITER oceniało wpływ CRP u osób z prawidłowymi wartościami LDL na ryzyko sercowo – naczyniowe. Po 12 tygodniowej terapii uzyskano reedukację LDL cholesterolu o 50% a CRP o 37% $p < 0.001$. Po zastosowaniu leczenia udowodniono zmniejszenie ryzyka zawałów mięśnia sercowego, udarów mózgu oraz rewaskularyzacji ostrego zespołu wieńcowego; również złożony punkt końcowy, zawierający zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub zgon zredukowano o 44%. Badanie to sugeruje, że białko hs-CRP powinno być uwzględniane podczas oceny ryzyka rozwoju miażdżycy oraz chorób PAD [50]. Kolejne badanie, w którym ukazano obniżenie LDL < 70 mg/dl oraz CRP < 2 mg/l było badanie zwane ANDROMEDA. Pacjenci, u których zastosowano leczenie rosuwastatyną zredukowali LDL i CRP do wymaganego poziomu w 58% przy poziomie istotności $p < 0.001$ [91]. W badaniu CORONA również oceniono wartości cytokin prozapalnych w znaczeniu rozwoju przewlekłej niewydolności serca. Po 12 tygodniach przyjmowania rosuwastatyny vs. placebo

uzyskano reedukację LDL cholesterolu z 137 mg/dl do 76 mg/dl (spadek o 43.8% vs. placebo $p < 0.001$). Poziom stężenia białka CRP zmniejszył się o 31.6% w porównaniu do grupy przyjmującej placebo [92].

W badanej pracy jedną z hipotez była ocena wpływu działania rosuwastatyny na poziom białka hs-CRP u chorych z niedokrwieniem kończyn dolnych. Po 12 tygodniach leczenia rosuwastatyną w dawce 20 mg osiągnięto redukcję stężenia CRP z 8.6 do 3.5 (59.3%), a w dawce 40 mg 4.4 do 2.7 (38.6%). Nie uzyskano istotności statystycznej, a jedynie trend w jego obniżaniu. Związane może to być z nieliczną grupą badaną, ale również z występującą u nich próchnicą i ubytkami w jamie ustnej, które mogą powodować brak redukcji CRP pomimo stosowanego leczenia.

Terapia rosuwastatyną może ograniczyć, może nawet ustabilizować blaszkę miażdżycową u pacjentów z PAD, co w konsekwencji prowadzi do wydłużenia dystansów PFWD i MWD. W przebadanym materiale doszło do wydłużenia dystansu wolnego od bólu (PFWD) oraz maksymalnego dystansu chodu we wszystkich stosowanych dawkach. Procentowa progresja PFWD dla 10, 20 i 40 mg rosuwastatyny wynosi: 56% vs. 73% vs. 33%. Natomiast dla MWD stwierdzono następującą progresję: 28% vs. 43% vs. 26%. Istotność statystyczną uzyskano dla obu dystansów w podgrupie przyjmującej 20 mg rosuwastatyny.

Badaniem, sugerującym taką możliwość, jest ASTEROID. Oceniało ono wpływ działania wysokich 40 mg dawek rosuwastatyny na obniżenie poziomu LDL oraz redukcję blaszki miażdżycowej w tętnicach wieńcowych ocenianych za pomocą IVUS. Końcowe wyniki pokazały zmniejszenie poziomu LDL cholesterolu o 53.2% oraz regresję blaszki miażdżycowej w naczyniach wieńcowych w IVUS [93].

VII. WNIOSKI

W oparciu o przeprowadzoną analizę 40 pacjentów zakwalifikowanych i włączonych do badania oceniającego wpływ działa rosuwastatyny na dystans chodzenia u pacjentów z niedokrwieniem kończyn dolnych IIB^o wysunięto następujące wnioski:

1. U wszystkich przebadanych pacjentów stwierdzono wydłużenie zarówno dystansu chodu wolnego od bólu (PFWD) oraz maksymalnego dystansu chodu (MWD), uzyskując znamienność statystyczną w dawce 10 i 20 mg. Stwierdzono, że wysokość i lokalizacja zmian miażdżycowych nie ma wpływu na dystans chodu wolny od bólu (PFWD) oraz dystans maksymalnego chodu (MWD)
2. We wszystkich grupach badanych uzyskano również poprawę wskaźnika ABI, jednakże w żadnej grupie zmiana ta nie uzyskała istotności statystycznej. Ciśnienie skurczowe za kostką (RR-Ankle) uległo poprawie we wszystkich grupach badanych, uzyskując znamienność statystyczną w grupie pacjentów przyjmujących 20 mg rosuwastatyny. U wszystkich pacjentów uzyskano redukcję stężenia cholesterolu LDL, uzyskując znamienność statystyczną w grupie 40 mg. W całej grupie badanej uzyskano spadek stężenia cholesterolu całkowitego (T-Ch), uzyskując znamienność statystyczną w grupie 10 i 40 mg ($p < 0.1$). W grupie pacjentów przyjmujących 10 i 20 mg rosuwastatyny uzyskano spadek stężenia białka hs-CRP, natomiast w grupie 40 mg nastąpił jego wzrost
3. W analizie dwuczynnikowej stwierdzono, że w całej grupie badanej redukcję poziomu cholesterolu LDL, która wpłynęła na wydłużenie dystansów PFWD i MWD; w grupie przyjmującej 10 mg rosuwastatyny wzrost wskaźnika ABI korelował z wydłużeniem dystansu PFWD.
4. Po przeprowadzonej analizie stwierdzono, że pacjenci nie odczuli subiektywnej różnicy w poprawie zarówno dystansu jak i prędkości chodu przed i po terapii rosuwastatyną, natomiast subiektywne odczucie długości i szybkości chodzenia w stosunku do obiektywnej oceny PFWD i MWD było wyższe przed zastosowaniem terapii

VIII. STRESZCZENIE

Wstęp

Najczęstszą przyczyną, bo aż w 90%, niedokrwienia tętnic kończyn dolnych jest miażdżycowa uogólniona. Odpowiedzialna jest ona, nie tylko za choroby tętnic kończyn dolnych, ale również za choroby układu sercowo – naczyniowego, udary mózgu, czy zawał mięśnia sercowego. Najczęstszymi przyczynami prowadzącymi do rozwoju miażdżycy są: palenie tytoniu, cukrzyca typu II, hipercholesterolemia, siedzący tryb życia, otyłość czy zespoły metaboliczne. Pomimo stałego postępu technologicznego oraz stałego rozwijania się coraz to doskonalszego sprzętu do działań endowaskularnych ciągłym wyzwaniem jest leczenie zachowawcze miażdżycy tętnic kończyn dolnych. Jedną z form takiej terapii jest leczenie hipolipemizujące statynami połączone z ciągłym nienadzorowanym treningiem marszowym. Wpływ korzystnego działania rosuwastatyny na wydłużenie dystansu chodu wolnego od bólu (PFWD) oraz maksymalnego dystansu chodu (MWD) i jej działanie przeciwzapalne nie jest dobrze udokumentowane w ograniczaniu dalszego rozwoju miażdżycy tętnic kończyn dolnych.

Cel pracy

Celem pracy była ocena wpływu działania rosuwastatyny w różnych dawkach na dystans chodzenia wolny od bólu oraz maksymalny dystans chodu u pacjentów z miażdżycowym niedokrwieniem tętnic kończyn dolnych w stopniu IIB. Dodatkowymi parametrami ocenianymi podczas badania były: wskaźnik kostka- ramię (ABI), pełen lipidogram oraz stężenie białka hs-CRP.

Materiał i metodyka

Grupę badaną stanowiło 40 pacjentów (32 mężczyzn oraz 8 kobiet) poddanych ocenie dystansu chodu wolnego od bólu oraz maksymalnego dystansu chodu. Pacjenci zakwalifikowani do badania pozostawali pod opieką Poradni Chirurgii Naczyniowej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Słupsku im. Janusza Korczaka.

Wśród parametrów badanych poddanych analizie były dystans chodu wolny od bólu (PFWD), maksymalny dystans chodu (MWD), oba mierzone na bieżni ruchomej zgodnie z protokołem Skinner – Gardner. Oceniono ponadto wskaźnik kostka ramię (ABI), poziom cholesterolu całkowitego (T-Ch), LDL, HDL, TG, stężenie białka hs-CRP oraz wartość glikemii na czczo. Wypełniono kwestionariusz subiektywnej oceny chodu (WIQ). Następnie randomizowano pacjentów do jednej z trzech grup przyjmujących 10, 20 lub 40 mg rosuwastatyny. Każdemu

z pacjentów zalecono przyjmowanie leków przeciwplatek z grupy ASA w dawce 75 mg oraz wykonywanie nienadzorowanego treningu marszowego 3 razy w tygodniu po 60 minut. Prospektywna ocena stanu klinicznego pacjenta dokonana była po 12-tygodniowej obserwacji z ponownym przeprowadzeniem testu na bieżni oraz badań laboratoryjnych.

Analiza statystyczna

W przeprowadzonej analizie statystycznej cechy osobnicze pacjentów sprawiły, że wielkości badanych parametrów miały charakter losowy. Z tego powodu w niniejszej analizie porównawczej posłużono się metodą wnioskowania statystycznego, za pomocą testu Wilcoxa. W badaniu przeprowadzono też analizę dwuczynnikową oraz analizę dystrybuant doświadczalnych dystansów PFWD oraz MWD.

Wyniki

Średni wiek grupy badanej wynosił 65.17 ± 7.7 lat. Stosunek mężczyzn do kobiet wynosił odpowiednio 32 (80%) vs. 8 (20%). Ilość pacjentów palących papierosy wyniosła 31 (75%), chorujących na nadciśnienie tętnicze 24 (60%) oraz z cukrzycą typu II 11 (27.5%). Pacjentów podzielono na trzy podgrupy w zależności od przyjmowanej dawki rosuwastatyny: 15 osób dla dawki 10 mg, 12 osób dla dawki 20 mg oraz 13 osób dla dawki 40 mg. Po przeprowadzonej terapii stwierdzono wydłużenie dystansu wolnego od bólu we wszystkich grupach: 46.4 metrów (156% $p=N/S$) dla 10 mg, 40.7 metrów (173% $p=0.03$) dla 20 mg, 25.8 metrów (133% $p=N/S$) dla 40 mg. Również dystans maksymalnego chodu wydłużył się we wszystkich grupach: 45.9 metrów (128% $p=N/S$) dla dawki 10 mg, 48.9 metrów (143% $p=0.04$) dla 20 mg oraz 39.3 metrów (126%) dla dawki 40 mg. We wszystkich badanych grupach doszło do progresji wskaźnika ABI: 0.42 vs. 0.49 dla dawki 10 mg, 0.42 vs. 0.62 dla dawki 20 mg oraz 0.48 vs. 0.5 dla dawki 40 mg. Po terapii rosuwastatyną stwierdzono, że poziom cholesterolu LDL oraz cholesterolu całkowitego uległ obniżeniu w całej badanej grupie. Cholesterol LDL dla dawki 10 mg obniżył się z 118.3 – 97.1, dla dawki 20 mg 124.1 -118.8 oraz 130.1 – 97.2 dla dawki 40 mg. Cholesterol całkowity uległ regresji z 215 do 177.7 dla dawki 10 mg, 210.3 do 198.7 dla dawki 20 mg oraz 215 do 174.3 dla dawki 40 mg. W badanym materiale nie odnotowano wpływu poziomu i lokalizacji zmian miażdżycowych na dystans PFWD i MWD. Analiza dwuczynnikowa wykazała, że redukcja poziomu cholesterolu LDL wpływa na wydłużenie obu badanych dystansów chodu dla całej badanej grupy. Jednocześnie wzrost wskaźnika ABI wpływa na wydłużenie dystansu PFWD dla dawki 10 mg ($p<0.1$). W analizie subiektywnego odczucia poprawy chodu przeprowadzonej za pomocą kwestionariusza (WIQ) nie stwierdzono subiektywnej poprawy dla PFWD i MWD.

IX. ABSTRACT

Introduction

The arteriosclerotic vascular disease (ASVD) remains the main cause of lower limb ischaemia. Affecting the cardiovascular system, is associated with increased cardiovascular mortality and morbidity comprising myocardial infarction and stroke. The most common cause of atherosclerosis development contain smoking, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, no activity, obesity and metabolic syndromes. Given the advancements in technology and endovascular devices, the conservative treatment of lower limb peripheral artery disease (PAD) remains still challenging. Statin intake concomitant with a continuous non-supervised exercise training remain nowadays one of the potential therapeutic strategies. However, the benefit of statin intake on pain-free walking distance (PFWD) and maximal walking distance (MVD) prolongation and its antiinflammatory effect have not been well documented so far.

Aims

We ought to investigate the influence of different doses of rosuvastatine on PFWD and MWD in patients with atherosclerotic ischaemic, lower extremity PAD of stage IIB. Additionally, we evaluated the ankle brachial index (ABI), full lipidogram and C-reactive protein level.

Material and Methods

The studied group consisted of 40 patients (32 males and 8 females) who underwent the PFWD and MVD assessment. Patients enrolled to the study will be under the control of Division of Vascular Surgery, Voivodal Specialistic Hospital of Slupsk. The ABI, total cholesterol level (T-Ch), low density lipoprotein (LDL) level, high-density lipoprotein (HDL) level, CRP level and glucose level were also evaluated. All patients were expected to fulfill the specified walking impairment questionnaire (WIQ). Subsequently, patients were randomly assigned to one of the following groups treated with 10 mg, 20 mg or 40 mg rosuvastatin. All patients were prescribed with 75 mg/d of acetylsalicylic acid and were expected to undergo 60-minute non-supervised exercise training three times daily. The prospective evaluation of clinical status was performed at 12 weeks after randomization.

Results

The average age was 65.17 ± 7.7 years. 31 (75%) patients were smoking, 24 (60%) had a history of hypertension and 11 (27.5%) diabetes mellitus. All patients were randomly assigned to 3 different groups receiving 10 mg (n=15), 20 mg (n=12) and 40 mg (n=13) of rosuvastatine.

After the follow up, the prolongation of PFWD was notified in all populations (10mg vs. 20 mg vs. 40 mg: 46.4 meters, 156%, p=NS; 40.7 meters, 173%, p=0.03; 25.8 meters, 133%, p=NS; respectively). Also, the MWD was longer in all studied groups (10mg vs. 20 mg vs. 40 mg: 45.9 meters, 128%, p=NS; 48.9 meters, 143%, p=0.04; 39.3 meters, 126%, p=NS). In all groups, the ABI progression was recorded (10mg vs. 20 mg vs. 40 mg: 0.42 vs. 0.49, p=NS; 0.42 vs. 0.62, p=NS; 0.48 vs. 0.5, p=NS; respectively). After the therapy of rosuvastatin, the LDL and T-CH was lower in all studied population. For 10 mg dose LDL-cholesterol reduced from 17.9% (p=0.08), for 20 mg 4.4% (p=NS) and for 40 mg dose 25.2% (p=NS). For total cholesterol the 17.3% (p=0.7) vs. 5.5 (p=NS) and 18.9 (p=0.03) reduction was observed.

In the studied population, neither localization nor level of atherosclerosis influence the PFWD and MWD. The bivariate analysis revealed that the reduction of LDL level prolonged both PFWD and MWD in the overall studied population. Furthermore, the increase of ABI prolonged the PFWD in patients receiving 10 mg of rosuvastatin (p<0.1). Based on WIQ analysis no subjective improvement was notified for PFWD i MWD.

X. PIŚMIENNICTWO

1. World Health Report 2002. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, World Health Organization, 2002.
2. Szmidt J, Kuźdzał J.: Podstawy chirurgii – wydanie II, Medycyna praktyczna; Kraków 2009
3. Criqui M.H., Fronek A., Barret-Connor E. i wsp.: The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985; 71 (3): 510–551.
4. Rooke T.W, Hirsch A.T, Sanjay M. i wsp. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline)
5. Kullo I.J., Bailey K.R., Kardia S.L., Mosley Jr T.H. i wsp.: Ethnic differences in peripheral arterial disease in the NHLBI Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. *Vasc Med* 2003; 8 (4): 237–242.
6. Fowkes F.G., Housley E., Cawood E.H. i wsp.: Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1991; 20 (2): 384–392.
7. Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G. i wsp.: Meta-analysis: glycosylated hemoglobin a cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141 (6): 421–431.
8. Muntner P., Wildman R.P., Reynolds K., i wsp.: Relationship between HbA1c level and peripheral arterial disease. *Diabetes Care* 2005; 28 (8): 1981–1987.
9. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes—2013 *Diabetes Care* January 2013 36:11-66;
10. <http://www.framinghamheartstudy.org/>
11. Creager M.A., Dzau V.J, Loscalzo J.: Choroby naczyń. Wydawnictwo Czelej Sp.z.o.o., Lublin 2008
12. Zapolska-Downar D., Zapolski-Downar A.: Miażdżyca jako przewlekła choroba zapalna. *Przegl. Lek.*, 2002, 59, 147
13. Landmesser U., Horning B., Drexler H.: Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation*, 2004, 109 (21 supl. 1)
14. Luscher T.F., Barton M.: Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol.*, 1997, 20 (11 supl. 2)

15. Zapolska-Downar D.: Dysfunkcja komórek śródbłonna jako jeden z czynników patogenetycznych miażdżycy. Normalizujący wpływ niektórych leków. *Czynniki Ryzyka*, 2000,4, 5
16. Huo Y., Ley K.: Adhesion molecules and atherosclerosis. *Acta Physiol. Scand.*, 2001, 173, 35
17. Pasierski T., Gaciong Z., Torbicki A.: *Angiologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2004, str. 51
18. Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA, et al. Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Sep 30;100(20):11201-6. Epub 2003 Sep 19.
19. Jorenby D.E.: Smoking Cessation Strategies for the 21st Century. *Circulation*. 2001;104:51-52
20. Catapano A.L., De Backer G., Graham I. wsp.: Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach. *Kardiologia Polska* 2011; 69, supl. IV: 143–200
21. HPSGC. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360 (9326): 7–22.
22. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., i wsp.: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in highrisk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342 (3): 145–153. Leng G.C.
23. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes—2013 *Diabetes Care* January 2013 36:11-66;
24. Fowkes F.G.: The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J. Clin. Epidemiol.* 1992; 45:1101–1109.
25. Lijmer J.G., Hunink M.G., van den Dungen J.J., Loonstra J., Smit A.J. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound. Med. Biol.* 1996; 22: 391–398.
26. Hirsch A., Criqui M., Treat-jacobson D., i wsp.: Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286 (11): 1317–1324

27. Heald C.L, Fowkes F.G, Murray G.D.: Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. *Atherosclerosis*. 2006 Nov;189(1):61-9
28. Mehler P.S, Coll J.R., Estacio R.: Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. *Circulation* 2003; 107 (5): 753–756
29. Hiatt W., Wolfel E., Meier R., Regensteiner J.: Superiority of treadmill walking exercise vs. strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response. *Circulation* 1994; 90: 1866–1874.
30. Koelemay M.J., den Hartog D., Prins M.H., Kromhout J.G.: Diagnosis of arterial disease of the lower extremities with duplex ultrasonography. *Br. J. Surg.* 1996; 83:404–409.
31. Met R., Bipat S., Legemate D.A., Reekers J.A.: Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2009; 301: 415–424.
32. Quinn S.F., Sheley R.C., Semonsen K.G., Leonardo V.J.: Aortic and lower-extremity arterial disease: evaluation with MR angiography versus conventional angiography. *Radiology* 1998; 206: 693–701.
33. Conenwett J.L., Johnston W.: *Rutherford's Vascular Surgery*. Saunders 2010
34. Bendermacher B.L., Willigendael E.M., Teijink J.A., Prins M.H.: Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 2
35. Baigent C., Blackwell L., Collins R. i wsp.: Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative metaanalysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–1860
36. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329–1339
37. Regensteiner J.G., Ware J.E. Jr, McCarthy W.J: Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc.* 2002 Dec;50(12):1939-46.

38. Dawson D., Cutler B., Hiatt W. i wsp.: A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000; 109 (7): 523–530
39. Money S.R., Herd J.A., Isaacsohn J.L., i wsp.: Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1998; 27: 267-74
40. Kostowski W.: *Farmakologia. Podstawy Farmakologii.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001
41. Kieffer E., Bahnini A., Mouren X., i wsp.: A new study demonstrates the efficacy of naftidrofuryl in the treatment of intermittent claudication: findings of the Naftidrofuryl Clinical Ischemia Study (NCIS). *Int Angiol* 2001; 20 (1): 58-65
42. Lehert P., Comte S., Gamand S., Brown T.M.: Naftidrofuryl in intermittent claudication retrospective analysis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994; 23 (supl. 3): S48–S52.
43. Brevetti G., Diehm C., Lambert D.: European multicenter study on propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 1618–1624
44. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-1389
45. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I., Isles C.G. i wsp.: D.Sc. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group *N Engl J Med* 1995; 333:1301-1308
46. Pfeffer M.A., Sacks F.M, Moyé L.A., i wsp.: Cholesterol and Recurrent Events: a secondary prevention trial for normolipidemic patients. CARE Investigators. *Am J Cardiol.* 1995 Sep 28;76(9):98C-106C.
47. Jones P., Kafonek S., Laurora I. i wsp.: Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES study). *Am. J. Cardiol.*, 1998, 81, 582-587.
48. Collins R., Armitage J., Parish S., Sleight P., Peto R.: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–2016.

49. Momsen A.H., Jensen M.B., Norager C.B., i wsp.: Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2009; 38: 463–474.
50. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A i wsp.: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and woman with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2195-2207
51. Becker G.J., Katzen B.T., Dake M.D.: Noncoronary angioplasty. *Radiology* 1989; 170 (3 Pt 2): 921–940.
52. Rutherford R., Durham J.: Percutaneous ballon angioplasty for arteriosclerosis obliterans: long term results. W: YAO J, PEARCE W (red.). *Techniques in Vascular Surgery*. Philadelphia, Saunders; 1992: 329–345.
53. Schillinger M., Sabeti S., Dick P. i wsp.: Sustained benefit at 2 years of primary femoropopliteal stenting compared with balloon angioplasty with optional stenting. *Circulation* 2007; 115: 2745–2749.
54. Chiu K.W., Davies R.S., Nightingale P.G., i wsp.: Review of direct anatomical open surgical management of atherosclerotic aorto-iliac occlusive disease. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2010; 39: 460–471
55. De Vries S., Hunink M.: Results of aortic bifurcation grafts for aortoiliac occlusive disease: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 1997; 26 (4): 558–569.
56. Grenn R., Abbot W., Matsumoto T., Wheeler J.R., i wsp.: Prosthetic above-knee femoropopliteal bypass grafting: five-year results of a randomized trial. *J Vasc Surg* 2000; 31: 417–425.
57. Aburahma A.F, Robinson P.A, Holt S.M.: Prospective controlled study of polytetrafluoroethylene versus saphenous vein in claudicant patients with bilateral above knee femoropopliteal bypasses. *Surgery* 1999; 126 (4): 594–601.
58. Adam D.J., Beard J.D., Cleveland T., Bell J., i wsp.: Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9501): 1925–1934.
59. Lederman R.J., Mendelsohn F.O., Anderson R.D.: Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomised trial. *The Lancet* 2002; 359: 2053-2058

60. Weaver F.A. i wsp.: Syme amputation: results in patients with severe forefoot ischemia. *Cardiovasc. Surg.*, 1966, 4(1), 81
61. Noszczyk W. – Chirurgia tętnic i żył obwodowych – wydanie II, Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2007: 835 – 837
62. Dormandy J., Belcher G., Broos P., i wsp.: Prospective study of 713 below-knee amputations for ischaemia and the effect of a prostacyclin analogue on healing. Hawaii Study Group. *Br J Surg* 1994; 81 (1): 33–37.
63. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A.: Konsensus dotyczący postępowania w chorobie tętnic obwodowych (TASC II). *Acta Angiol.*, 2007, Vol. 13, Supl. D
64. <http://www.cardiacstudycenter.com/pages/pdf/2010/Dr.Lee-Walking-Impairment-Questionnaire.pdf>
65. Zieliński R.: Tablice statystyczne. Państwowe Wydawnictwo Naukowe, Warszawa 1972
66. Novo S.: The patient with intermittent claudication. In: *Everyday Problems in Clinical Cardiology*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1995
67. Classification, epidemiology, risk factors, and natural history of peripheral arterial disease. *Diabetes Obes Metab.* 2002 Mar;4 Suppl 2:S1-6
68. Dotte Ch., Judkins M.: Transluminal treatment of arteriosclerosis obstruction. *Circulation* 1964, 30, 654.
69. Frans F.A, Bipat S., Reekers J.A.: Systematic review of exercise training or percutaneous transluminal angioplasty for intermittent claudication. *Br J Surg.* 2012 Jan;99(1):16-28
70. Mazari F. A. K., Khan J. A., Carradice D.: Randomized clinical trial of percutaneous transluminal angioplasty, supervised exercise and combined treatment for intermittent claudication due to femoropopliteal arterial disease. *Br J Surg* 99(1):39-48 (2012)
71. Nissen S.E, Nicholls S.J, Sipahi I.: Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006;295(13):1556-65.
72. Tendera M., Aboyans V., Bartelink M.L.: Wytyczne dotyczące rozpoznania i leczenia chorób tętnic obwodowych. *Kardiologia Polska* 2011; 69: 271–S 340

73. Schroll M., Munck O.: Estimation of peripheral arteriosclerotic disease by ankle blood pressure measurements in a population study of 60-year-old men and women. *J Chronic Dis.* 1981;34(6):261-9
74. McDermott M.M., Greenland .P, Liu K.: Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA.* 2001 Oct 3;286(13):1599-606
75. McDermott M.M, Greenland P., Liu K.: Sex differences in peripheral arterial disease: leg symptoms and physical functioning .*J Am Geriatr Soc.* 2003 Feb;51(2):222-8
76. Fowkes F.G., Housley E., Riemersma R.A. i wsp.: Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am. J. Epidemiol.* 1992; 135: 331–340
77. Smith F.B., Lowe G.D., Lee A.J., Rumley A., i wsp.: Smoking, hemorheologic factors, and progression of peripheral arterial disease in patients with claudication. *J. Vasc. Surg.* 1998; 28: 129–135
78. Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E.: *Nadciśnienie tętnicze. Medycyna Praktyczna, Kraków 2007*
79. Higashi Y., Yoshizumi M.: Exercise and endothelial function: role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. *Pharmacol Ther.* 2004 Apr;102(1):87-96
80. Wilbert S. Aronow.: Peripheral arterial disease of lower extremities. *Arch Med Sci* 2012;8,2: 375-388
81. Giugliano G., Sannino A., Brevetti L.: Ankle/brachial index to everyone. *BMC Surg.* 2012 Nov 15;12 Suppl 1:S18
82. Stein R., Hriljac I., Halperin J.L.: Limitation of the resting ankle-brachial index in symptomatic patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med.* 2006 Feb;11(1):29-33
83. Wittlinger T., Kröger K.: Role of lipid lowering therapy in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Herz* 2004 Feb; Vol. 29 (1), pp. 12-6.
84. West A.M., Anderson J.D., ; Epstein F.H.: Low-density lipoprotein lowering does not improve calf muscle perfusion, energetics, or exercise performance in peripheral arterial

disease. *Journal Of The American College Of Cardiology [J Am Coll Cardiol]* 2011 Aug 30; Vol. 58 (10), pp. 1068-76.

85. Mondillo S., Ballo P., Barbati R.: Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *Am J Med.* 2003 Apr 1;114(5):359-64

86. Ichihara A., Hayashi M., Koura Y.: Long-term effects of statins on arterial pressure and stiffness of hypertensives. *Journal Of Human Hypertension* 2005 Feb; Vol. 19 (2), pp. 103-9

87. Resnick H.E., Lindsay R.S.: Relationship of High and Low Ankle Brachial Index to All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality. *Circulation.* 2004; 109: 733-739

88. McKenney J.M., Jones P.H., Adamczyk M.A.: Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin.* 2003;19(8):689-98.

89. Stalenhoef A.F.H., Ballantyne C.M., Sarti C.: A COmparative study with rosuvastatin in subjects with METabolic Syndrome: results of the COMETS study. *Eur Heart J* 2005; 26 (24): 2664-2672.

90. Ridker P.M, Rifai N., Pfeffer M.A.: Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation.* 1998 Sep 1;98(9):839-44

91. Betteridge D.J., Gibson J.M., Sager P.T.: Comparison of Effectivness of Rosuvastatin Versus Atorvastatin on the Achievment of Combined C-Reactive Protein (< 2mg/L) and Low-Density Lipoprotein Cholesterol (<70 mg/dl) Targets in Patients with type 2 Diabetes Mellitus (from the ANDROMEDA Study). *Am J Cardiol* 2007; 100: 1245-2148

92. Kjekshusa J., Dunselmanb P., Blideskog M.: A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): Study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* (2005) 7 (6): 1059-1069.

93. Nissen S.E, Nicholls S.J., Sipahi I.: Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006;295(13):1556-65.

94. Townsend C.M, Beauchamp R.D, Evers B.M I wap.: *Sabiston Texbook of Surgery.* Saunders 2012, wydanie 12.

95. Pytka M.: Materiał własny z Oddziału Chirurgii Ogólnej, naczyniowej i onkologicznej WSzS w Słupsku, lata 2010 – 2012.