

Miażdżyca tętnic obwodowych: diagnostyka i leczenie

W SKRÓCIE

Miażdżyca tętnic obwodowych to częsta, jednak zbyt rzadko rozpoznawana choroba prowadząca do licznych powikłań i zgonów. Patomechanizm oraz czynniki ryzyka jej wystąpienia są podobne jak w przypadku chorób spowodowanych miażdżycą w innych łóżyskach naczyniowych. Rozpoznaje się ją za pomocą prostych, nieinwazyjnych badań, które można przeprowadzić w warunkach ambulatoryjnych. Dostarczają one zarówno danych o zaawansowaniu zmian naczyniowych, jak i cennych informacji prognostycznych. Optymalne leczenie zachowawcze polega na wdrożeniu nadzorowanego programu treningowego, zaprzestaniu palenia tytoniu oraz zwalczaniu modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. U chorych z chromaniem przestankowym stosowanie cylostazolu wpływa na wydłużenie bezbólowego i całkowitego dystansu marszu, jaki są oni w stanie pokonać. Osoby z chromaniem ograniczającym codzienną aktywność mimo stosowania optymalnego leczenia farmakologicznego oraz chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn należy kierować do chirurga naczyniowego w celu rozważenia rewaskularyzacji.

Na miażdżycę tętnic obwodowych (PAD – *peripheral arterial disease*; inna nazwa: miażdżyca wzrostowa tętnic obwodowych – przyp. red.) choruje ok. 8 mln Amerykanów.¹ Częstość jej występowania w grupie osób >70. r.ż. szacuje się na 14-29%.^{2,3} W populacji objętej Framingham Heart Study nowe przypadki chromania przestankowego (IC – *intermittent claudication*) u osób w wieku <44 lat występowały z częstością 6 na 10 000 osobolat u mężczyzn i 3 na 10 000 osobolat u kobiet.⁴ U osób >65. r.ż. zachorowalność ta wzrosła 10-krotnie, do 61 przypadków na 10 000 osobolat u mężczyzn i 54 na 10 000 osobolat u kobiet.⁴ Chromanie przestankowe – typowy objaw miażdżycy tętnic obwodowych – występuje u zaledwie 10% chorych. Około 50% pacjentów zgłasza nietypowe objawy w obrębie kończyn dolnych, a pozostałe 40% nie odczuwa żadnych dolegliwości.^{2,5} Tak zróżnicowany obraz kliniczny może tłumaczyć, dlaczego miażdżycę tętnic obwodowych rozpoznaje się i leczy tylko u 25% pacjentów z tą chorobą.⁶

Miażdżyca tętnic obwodowych jest silnym czynnikiem predykcyjnym uogólnionej miażdżycy i uważa się ją za równoważnik choroby wieńcowej (CAD – *coronary artery disease*) w ocenie global-

nego ryzyka sercowo-naczyniowego.^{7,8} Ryzyko zgonu w ciągu 10 lat u osób z rozpoznaną miażdżycą tętnic obwodowych wynosi 40% i pozostaje na praktycznie niezmiennym poziomie od lat 50. XX w.⁹ Criqui i wsp.¹⁰ wykazali, że po uwzględnieniu wielu zmiennych, takich jak wiek, płeć i inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, u chorych z miażdżycą tętnic obwodowych całkowite ryzyko zgonu jest 3-krotnie, a zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych 6-krotnie większe niż u osób bez tej choroby. Stwierdzono, że w grupie osób, u których wskaźnik kostka–ramię jest mniejszy niż 0,9, wskaźnik zagrożenia zgonem niezależnie od przyczyny oraz zgonem z przyczyn sercowo-naczyniowych wynosi odpowiednio 1,7 i 2,5.¹¹ W tym samym badaniu wartość wskaźnika zagrożenia zgonem niezależnie od przyczyny i zgonem sercowo-naczyniowym w podgrupie pacjentów ze wskaźnikiem kostka–ramię >1,4 (wskazującym na słabą podatność naczyń na ucisk, czyli sztywność) wyniosła odpowiednio 1,8 i 2,1.

Czynniki ryzyka

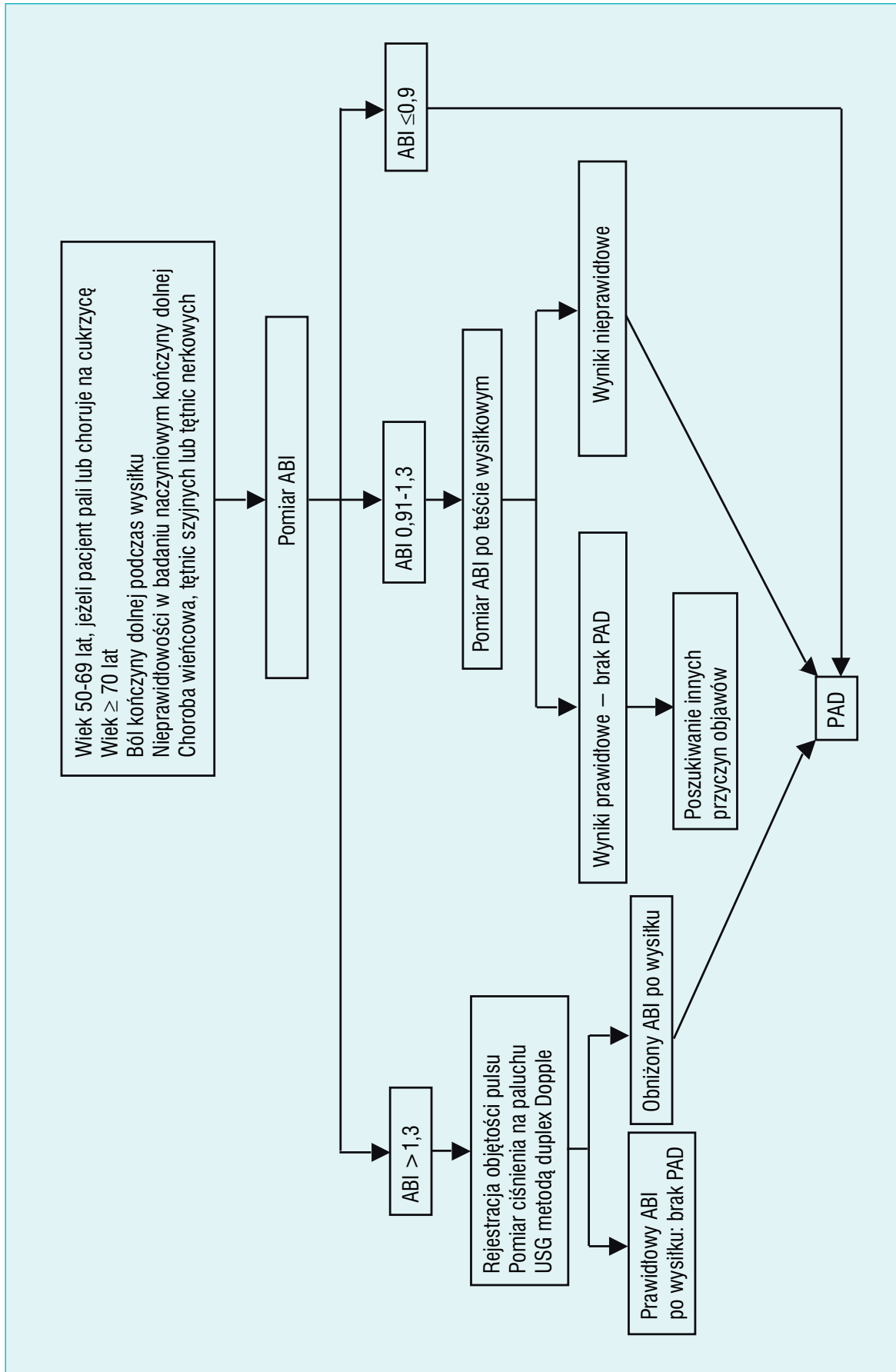
W trzecim National Health and Nutrition Examination Survey³ skorygowany iloraz szans (OR

Faisal A. Arain, MD, Leslie T. Cooper Jr, MD

Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

Peripheral Arterial Disease: Diagnosis and Management *Mayo Clin Proc* 2008; 83(8): 944-950

Tłum. dr n. med. Sławomir Katarzyński



□ Rycina. Algorytm postępowania diagnostycznego u osób z podejrzeniem miażdżycy tętnic obwodowych (PAD). Za „N Engl J Med”⁵, za zgodą Massachusetts Medical Society. Copyright © 2001. All rights reserved.
 ABI – wskaźnik kostka-ramię

Tabela. Zaawansowanie choroby a wskaźnik kostka–ramię (ABI)
(Kryteria Mayo Clinic Vascular Laboratory)

Zaawansowanie choroby	ABI	
	W spoczynku	Po wysiłku
Norma	>0,9	>0,9
Niewielkie	0,8-0,9	0,5-0,9
Umiarkowane	0,5-0,79	0,15-0,49
Znaczne	<0,5	<0,15

odds ratio) wystąpienia miażdżycy tętnic obwodowych okazał się istotnie większy u osób palących tytoń (OR 4,2), czarnoskórych Amerykanów (OR 2,4), z przesączaniem kłębuszkowym (GFR – *glomerular filtration rate*) <60 ml/min (OR 2,2), z cukrzycą (OR 2,1) i hipercholesterolemią (OR 1,7). Ryzyko wystąpienia krytycznego niedokrwienia kończyny w przebiegu miażdżycy tętnic obwodowych jest zwiększone w przypadku współistnienia cukrzycy (OR 4,0), palenia tytoniu (OR 3,0), gdy wartość wskaźnika kostka–ramię jest mniejsza niż 0,7 (OR 2,0) lub 0,5 (OR 2,5), u osób w wieku >65 lat (OR 2,0) lub z hipercholesterolemią (OR 2,0).^{12,13}

Z rozwojem uogólnionej miażdżycy starano się powiązać wiele nowych biomarkerów, takich jak białko C-reaktywne (CRP – *C-reactive protein*), lipoproteina (a), homocysteina oraz dimery D.¹⁴⁻¹⁶ Zwiększone stężenie CRP w surowicy wiąże się z większą umiarkowaną całkowitą i ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych zarówno u osób z rozpoznaną chorobą układu krążenia na podłożu miażdżycowym,¹⁷⁻¹⁹ jak i bez niej.^{20,21} Zwiększone stężenia niektórych biomarkerów zapalenia wskazują też na duże ryzyko zgonu w najbliższej przyszłości.^{22,23} Stwierdzono ponadto, że stężenie CRP zmniejsza się podczas terapii statynami; podawanie tych leków w dużych dawkach w celu obniżenia stężenia CRP przynosi lepsze wyniki kliniczne niż stosowanie ich w dawkach pozwalających tylko zmniejszyć stężenie cholesterolu.²⁴

Obraz kliniczny

Lekarze powinni pamiętać o możliwości wystąpienia miażdżycy tętnic obwodowych, szczególnie u chorych skarżących się na bóle kończyn dolnych, z utratą ich owłosienia, ziębnięciem lub słabo wyczuwalnym tętnem. Rozpoznanie miażdżycy tętnic obwodowych należy brać pod uwagę u pacjentów, którzy zgłaszają mięśniowe bóle kończyn dolnych, zwłaszcza jeżeli należą do grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, a więc mają >70 lat, są czarnoskórymi Amerykanami, chorują na cukrzycę, palą papierosy, stwierdzono u nich hipercholesterolemię lub upośledzoną czynność nerek.¹² Do objawów sugerujących miażdżycę tętnic obwodowych należy też zblednięcie kończyny dolnej po uniesieniu (bładość skóry kończyny pojawiająca się w ciągu 60 sekund od biernego uniesienia nogi pod kątem 60°) i reaktywne zaczerwienienie (wystąpienie zaczerwienienia po ponad 15 sekundach od zmiany pozycji na siedzącą po uniesieniu kończyny). Algorytm diagnostyczny dotyczący postępowania u osób z podejrzeniem miażdżycy tętnic obwodowych lub ryzykiem jej rozwoju przedstawiono na rycinie.⁵

Chromanie przestankowe

Chromanie przestankowe definiuje się jako osłabienie, dyskomfort lub ból w obrębie określonych grup mięśni kończyny pojawiający się podczas wysiłku w wyniku ich niedokrwienia.¹³ Inne cechy chromania, o których warto pamiętać, to: 1) progresja (w czasie, miażdżycza tętnic obwodowych obejmuje sąsiadujące ze sobą grupy mięśni zaopatrywane przez tę samą tętnicę); 2) narastające upośledzenie czynnościowe (w miarę postępu choroby ból pojawia się wcześniej lub jest silniejszy przy tym samym obciążeniu); 3) zależność anatomiczna (pewne czynniki ryzyka korelują z rozwojem miażdżycy w określonych segmentach drzewa naczyniowego, np. palenie tytoniu/nadciśnienie tętnicze z zajęciem rozwidlenia aorty, cukrzyca z izolowanym zajęciem tętnic poniżej kolana, zapalenie drobnych naczyń lub zatorowość materiałem miażdżycowym obejmuje naczynia drobne i końcowe) oraz 4) poziom zajęcia tętnicy (zwykle powyżej obszaru, w którym pojawia się ból, np. ból w obrębie pośladka/biodra wskazuje na lokalizację zmian w rozwidleniu aorty, ból w obrębie uda – na zmiany w odcinku biodrowo-udowym, dolegliwości w górnych 2/3 łydki – na zajęcie tętnicy udowej powierzchownej, w dolnej 1/3 łydki – na zmiany w tętnicy podkolanowej, a chromanie w obrębie stopy – na zajęcie tętnicy strzałkowej lub piszczelowej). Trzeba mieć świadomość, że opierając się wyłącznie na klasycznych objawach chromania, miażdżycę tętnic obwodowych można przeoczyć nawet u 90% pacjentów z tą chorobą.²

Krytyczne niedokrwienie kończyny

Chorzy z krytycznym niedokrwieniem kończyny odczuwają spoczynkowy ból niedokrwienisty, może mu towarzyszyć martwica tkanek (owrzodzenie niedokrwienne lub zgorzel). Ból towarzyszący krytycznemu niedokrwieniu kończyny często zmniejsza się po opuszczeniu kończyny dolnej i nasila po jej uniesieniu. Wartość wskaźnika kostka–ramię w spoczynku <0,4 i bliski zeru wynik przeskórnego pomiaru utlenowania (norma >40) czynią rozpoznanie bardzo prawdopodobnym. Krytyczne niedokrwienie kończyny może być skutkiem wielu innych stanów chorobowych, takich jak zatorowość materiałem zakrzepowym czy zapalenie naczyń.¹³ Ponieważ stan ten wymaga zwykle mechanicznej rewaskularyzacji, chorego należy skierować w trybie pilnym do chirurga naczyniowego.

Rozpoznanie

Wskaźnik kostka–ramię

Nieprawidłowa wartość wskaźnika kostka–ramię wskazuje na rozpoznanie miażdżycy tętnic obwodowych. Za pomocą tego prostego,

niedrogiemu i nieinwazyjnemu testowi jest możliwe ilościowe określenie zaawansowania miażdżycy tętnic obwodowych oraz ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w przyszłości.² Do pomiaru skurczowego ciśnienia tętniczego w obu tętnicach ramiennych, grzbietowych stopy i piszczelowych tylnych wykorzystuje się badanie ultrasonograficzne metodą Dopplera. Z dwóch wartości ciśnienia w tętnicach ramiennych wybiera się wyższą i stosuje w mianowniku równania. Wskaźnik kostka–ramię osobno dla kończyny lewej i prawej wylicza się, podstawiając w liczniku najwyższą wartość ciśnienia w tętnicy grzbietowej stopy lub piszczelowej tylnej. Prawidłowy wskaźnik kostka–ramię to $>0,9$. U chorych z chromaniem wartości tego wskaźnika wynoszą zazwyczaj 0,5-0,9 (tabela), w krytycznym niedokrwieniu kończyny nie przekraczają natomiast 0,4. Wartość wskaźnika kostka–ramię $>1,3$ wskazuje na to, że tętnice są sztywne, słabo podatne na ucisk i uwapnione. Połączenie pomiaru spoczynkowego wskaźnika kostka–ramię z testem wysiłkowym pozwala określić wydolność fizyczną. Dystans pokonany podczas tego testu można następnie traktować jako miernik wyjściowej wydolności czynnościowej przydatny do porównań i oceny skuteczności leczenia zachowawczego bądź inwazyjnego choroby.

Angiografia metodą tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego

Angiografia metodą tomografii komputerowej (CTA – *computed tomographic angiography*) lub rezonansu magnetycznego (MRA – *magnetic resonance angiography*) to badania nieinwazyjne pozwalające zlokalizować i określić wielkość zwężenia tętnic u chorych, u których rozważa się rewaskularyzację.^{25,26} Generalnie uznaje się, że angiografia metodą tomografii komputerowej ma większą rozdzielczość przestrzenną niż metoda rezonansu magnetycznego.^{26,27} Można się jednak spodziewać, że w miarę nabywania doświadczenia w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego badanie to będzie miało podobną dokładność diagnostyczną jak CTA i angiografia konwencjonalna.²⁸ Podczas badania tomograficznego pacjent jest narażony na promieniowanie jonizujące, co nie ma miejsca w przypadku droższej angiografii metodą rezonansu magnetycznego, w której wykorzystuje się środki kontrastowe niezawierające jodu. Z uwagi na ryzyko nefropatii pokontrastowej za względne przeciwwskazanie do wykonania angiografii metodą tomografii komputerowej uznaje się upośledzenie czynności nerek.²⁸ Angiografii metodą rezonansu magnetycznego nie można zasadniczo wykonywać u chorych z wszczepionymi urządzeniami elektronicznymi, takimi jak stymulatory, defibrylatory i metalowe klipsy naczyniowe. Ostatnio pojawiły się doniesienia, że gadolin, środek kontrastowy wykorzystywany podczas badań metodą rezonansu magnetycznego, może przyczyniać się do rozwoju nefrogennego włóknienia układowego, szczególnie u pacjentów z GFR <30 ml/min lub długotrwale dializowanych.²⁹ Nie wiadomo, jakie jest ryzyko wynikające ze stosowania gadolinu u osób z GFR w zakresie 30-60 ml/min,²⁹ dlatego zaleca się zachowanie w ich przypadku ostrożności. W naszym ośrodku preferowanym badaniem nieinwazyjnym jest angiografia metodą tomografii komputerowej, jednak w razie przeciwwskazań do jej wykonania stosuje się angiografię metodą rezonansu magnetycznego.

Angiografia konwencjonalna

W przeszłości konwencjonalna angiografia stanowiła złoty standard rozpoznawania miażdżycy tętnic obwodowych.²⁶ Badanie to pozwala określić lokalizację i wielkość zwężeń oraz oszacować stopień uwapnienia zmian. Jeżeli zwężenie kwalifikuje się do leczenia metodą przezskórną, procedurę diagnostyczną i terapeutyczną często przeprowadza się jednocześnie. Konwencjonalna angiografia wiąże się jednak m.in. z ryzykiem krwawienia, rozwarstwienia tętnicy, zakażenia i nefropatii pokontrastowej.

Leczenie

Zwalczanie czynników ryzyka

Zaprzestanie palenia

Zaprzestanie palenia tytoniu spowalnia progresję miażdżycy tętnic obwodowych, zmniejszając ryzyko wystąpienia krytycznego niedokrwienia kończyny i zgonu z przyczyn naczyniowych.^{5,30,31} Zastosowanie jednocześnie kilku metod wspomagających zerwanie z nałogiem, takich jak terapia behawioralna, suplementacja nikotyny i leczenie farmakologiczne (bupropion, wardeniklina), jest często skuteczniejsze niż wdrażanie każdej z nich z osobna.³² Mimo że zaprzestanie palenia nie zawsze prowadzi do wydłużenia dystansu marszu,³¹ zdecydowanie zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i krytycznego niedokrwienia kończyn.³⁰

Leczenie hiperlipidemii

Miażdżycą tętnic obwodowych jest silnym czynnikiem predykcyjnym uogólnionej miażdżycy i uznaje się ją za równoważnik choroby wieńcowej w ocenie globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego.^{7,8} Dlatego za cel leczenia należy uznać obniżenie stężenia cholesterolu LDL w surowicy <100 mg/dl (aby przeliczyć na mmol/l, wartość należy przemnożyć przez 0,0259). Intensywne leczenie hipolipemizujące nie tylko zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z miażdżycą tętnic,^{33,34} ale też prowadzi do wydłużenia dystansu bezbólowego marszu i zwiększenia aktywności fizycznej w codziennym życiu u pacjentów z chromaniem przestankowym.³⁵ Trwają badania zmierzające do wyjaśnienia mechanizmu korzystnego działania statyn. Poza obniżaniem stężenia lipidów leki te mogą zmniejszać nasilenie stanu zapalnego, co znajduje odzwierciedlenie w redukcji stężenia CRP w surowicy.³⁶ Chorzy, którzy podczas leczenia statynami mają niskie stężenie CRP, osiągają lepsze kliniczne efekty terapii niż pacjenci z wyższym stężeniem CRP, niezależnie od stężenia cholesterolu LDL.²⁴ Odkrycie to sugeruje, że statyny poza efektem hipolipemizującym są skuteczność kliniczną mogą zawdzięczać również wpływowi na procesy zapalne.

Leczenie cukrzycy

Niewystarczająca kontrola glikemii ściśle wiąże się z rozwojem powikłań mikronaczyniowych,^{37,38} jednak jej wpływ na występowanie powikłań makronaczyniowych jest mniej pewny. Wyniki najnowszych badań wskazują, że cukrzyca ma silny związek z progresją miażdżycy tętnic obwodowych w małych tętnicach subsegmentalnych lub końcowych.³⁹ Szacuje się, że wzrost odsetka hemoglobiny glikowanej A_{1c} (HbA_{1c}) o 1% przekłada się na 26% zwiększenie ryzyka miażdżycy tę-

nic obwodowych. U chorych na cukrzycę za cel terapeutyczny należy uznać zmniejszenie odsetka $HbA_{1c} < 7\%$, możliwie najbliższej wartości 6% .¹² Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych oceniających bezpośrednie efekty leczenia przeciwcukrzycowego na naturalny przebieg miażdżycy tętnic obwodowych.^{12,13,37,38}

Leczenie nadciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze, podobnie jak cukrzyca, przyspiesza rozwój miażdżycy i stanowi jeden z głównych czynników ryzyka miażdżycy tętnic obwodowych. Ważną rolę w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych z miażdżycą tętnic obwodowych odgrywiają inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE). W badaniu The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) wykazano, że ramipryl ma większy efekt ochronny, ograniczając ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych bardziej, niż można by tego oczekiwać po samym tylko działaniu przeciwnadciśnieniowym.⁴⁰ Są też dane wskazujące, że inhibitory ACE mogą wydłużać czas marszu bezbołowego i maksymalnego u chorych z objawową miażdżycą tętnic obwodowych.⁴¹ Ponieważ β -adrenolityki nie nasilają dolegliwości w przebiegu tej choroby, powinno się je stosować u pacjentów z odpowiednimi wskazaniami.⁴² Ciśnienie tętnicze u chorych z miażdżycą tętnic obwodowych powinno wynosić $< 140/90$ mmHg. W razie współistnienia cukrzycy należy dążyć do jego obniżenia $< 130/80$ mmHg.^{12,13}

Leczenie antyagregacyjne

W grupie osób z chorobami układu krążenia leczenie antyagregacyjne zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i zgonów o blisko 25% .⁴³ Najpowszechniej stosowanym i najlepiej zbadanym lekiem o takim działaniu jest kwas acetylosalicylowy. Jego mała dawka (81 mg) jest tak samo skuteczna i prawdopodobnie bezpieczniejsza niż dawka standardowa (325 mg). W obowiązujących wytycznych zaleca się stosowanie kwasu acetylosalicylowego w małej dawce u wszystkich pacjentów z chorobami układu krążenia.⁴³ W podgrupie chorych z objawową miażdżycą tętnic obwodowych włączonych do badania Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE)⁴⁴ średnia częstość występowania zawałów serca, udarów mózgu i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych wyniosła $3,71\%$ rocznie wśród leczonych kłopidogrelem i $4,86\%$ rocznie wśród otrzymujących kwas acetylosalicylowy (redukcja ryzyka bezwzględnego o $1,15$; ryzyka względnego o $23,8\%$). W wytycznych American College of Cardiology/American Heart Association dotyczących postępowania u chorych z miażdżycą tętnic obwodowych¹³ zaleca się kłopidogrel jako lek alternatywny dla kwasu acetylosalicylowego w terapii, której celem jest redukcja ryzyka zawału serca, udaru mózgu i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Leki specjalne stosowane w leczeniu miażdżycy tętnic obwodowych

Pentoksyfilina

Pentoksyfilina była pierwszym lekiem dopuszczonym do stosowania w terapii miażdżycy tętnic obwodowych. Mechanizm jej działania ma

polegać na obniżaniu lepkości krwi i poprawianiu elastyczności erytrocytów, a przez to zwiększeniu utlenowania tkanek. Po tym jak wykazano w kolejnych badaniach, że lek ten w porównaniu z placebo tylko nieznacznie, jeśli w ogóle, wydłuża czas marszu, jego popularność w leczeniu chromania przestankowego znacznie zmalała.^{5,31}

Cylostazol

Amerykańska Food and Drug Administration dopuściła cylostazol do stosowania w 1999 r. Obecnie jest to jedyny, poza pentoksyfiliną, lek zaaprobowany przez tę instytucję w terapii chromania.⁵ Cylostazol zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie cyklicznego monofosforanu adenozy, zmniejszając aktywność fosfodiesterazy 3, co w efekcie prowadzi do rozszerzenia naczyń i osłabienia agregacji płytek, hamuje tworzenie się skrzeplin w świetle tętnic oraz proliferację mięśni gładkich naczyń. W pojedynczym badaniu stosowanie cylostazolu zaowocowało zwiększeniem maksymalnego i bezbólowego dystansu marszu odpowiednio o 50 i 67%.⁵ Przeciwwskazaniem do podawania tego leku jest współistnienie przewlekłej niewydolności serca. Niektóre powszechnie stosowane leki, takie jak azolowe leki przeciwgrzybicze, antybiotyki makrolidowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, omeprazol i antagoniści kanałów wapniowych, wpływają na metabolizm cylostazolu. Jeżeli zachodzi konieczność zastosowania któregośkolwiek z nich, standardową dawkę leku, wynoszącą 100 mg 2 razy dziennie, można zmniejszyć do 50 mg lub czasowo przerwać jego podawanie. Należy unikać spożywania soku grejpfrutowego, ponieważ zawiera on substancje [flawonoidy i furanokumaryny – przyp. red.] hamujące aktywność głównego enzymu metabolizującego lek CYP 3A4.

Niefarmakologiczne leczenie miażdżycy tętnic obwodowych/terapia ruchowa

W wielu kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych z randomizacją wykazano, że u chorych z chromaniem przestankowym nadzorowane programy treningowe skuteczniej niż programy bez nadzoru zwiększają dystans marszu.⁴⁵ Programy treningowe z nadzorem zwiększają ten dystans o 100-150%, a więc o tyle, o ile poprawiają go zabiegi chirurgicznej rewaskularyzacji tętnic obwodowych z zastosowaniem pomostów omijających, a prawdopodobnie bardziej niż angioplastyka.^{46,47} Ponieważ Medicare nie pokrywa obecnie kosztów nadzorowanych programów treningowych u chorych z miażdżycą tętnic obwodowych, przed skierowaniem pacjenta na takie leczenie należy omówić z nim kwestię finansowania terapii. Lekarz nadzorujący trening nie powinien empirycznie wybierać z góry zaprogramowanej prędkości, lecz dobrać obciążenie wstępne tak, by wywołać umiarkowane silne chromanie w ciągu pierwszych 3-5 minut marszu. Po wystąpieniu bólu pacjent może się zatrzymać lub zwolnić, aby po złagodzeniu bądź ustąpieniu dolegliwości znowu rozpocząć marsz. Całkowity czas trwania marszu (nie wliczając okresów odpoczynku) powinien wynosić ok. 30 minut dziennie. By osiągnąć złagodzenie chromania przestankowego, konieczne są co najmniej 3 sesje treningowe tygodniowo. Jak wynika z kontrolowanych badań

klinicznych przeprowadzonych z randomizacją, program treningu interwałowego powinien trwać 3-6 miesięcy.

Rewaskularyzacja

Na leczenie za pomocą mechanicznej rewaskularyzacji z wykorzystaniem zabiegów endowaskularnych lub chirurgicznych (pomocowania) należy kierować chorych w następujących sytuacjach klinicznych: 1) w razie bólu spoczynkowego spowodowanego niedokrwieniem; 2) gdy współistnieją niegojące się owrzodzenia niedokrwienne oraz 3) gdy utrzymuje się chromanie ograniczające normalną aktywność życiową mimo wdrożenia działań modyfikujących czynniki ryzyka, leczenia antyagregacyjnego i odpowiedniego programu treningowego.

Przy wyborze sposobu rewaskularyzacji pod uwagę bierze się wiele czynników, m.in. lokalizację zmian, ich typ i charakterystykę, a także choroby współistniejące wpływające na ryzyko chirurgiczne. W trwającym badaniu Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization (CLEVER) porównuje się wyniki leczenia dwóch grup pacjentów z miażdżycą rozwidlenia aorty: uczestniczących w nadzorowanym programie treningowym połączonym z leczeniem farmakologicznym oraz poddawanych zabiegom stentowania rozwidlenia aorty, jak również farmakoterapii (www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00132743?term=Clever&rank=1). Wyniki tego badania powinny pomóc lekarzom w identyfikacji chorych, którzy mają szansę odnieść korzyści z rewaskularyzacji wykonywanej wcześniej w przebiegu choroby.

Wnioski

Miażdżycę tętnic obwodowych odpowiada za dużą część wszystkich przypadków chorób sercowo-naczyniowych w USA. Społeczne i ekonomiczne znaczenie miażdżycy tętnic obwodowych będzie prawdopodobnie wzrastać w miarę starzenia się społeczeństwa. Podstawowe zasady leczenia tej choroby są proste: prozdrowotna zmiana stylu życia, zaprzestanie palenia tytoniu oraz wdrożenie nadzorowanego programu treningowego. Wyzwaniem stanowi stosowanie się chorych do zaleceń przez dłuższy czas. Kluczowe znaczenie ma wczesne rozpoznanie choroby. Optymalne leczenie hipercholesterolemii, cukrzycy i nadciśnienia tętniczego w połączeniu z terapią antyagregacyjną redukuje bowiem ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u takich pacjentów. Stosowanie cylostazolu zmniejsza nasilenie objawów niedokrwienia i wydłuża dystans marszu. Mechaniczną rewaskularyzację należy stosować wyłącznie u wybranych chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn lub bólami wysiłkowymi ograniczającymi codzienną aktywność. Edukacja pracowników systemu ochrony zdrowia oraz osób obciążonych czynnikami ryzyka chorób układu krążenia daje szansę na wczesne rozpoznanie i prawidłowe leczenie miażdżycy tętnic obwodowych, co ostatecznie zaowocuje zmniejszeniem chorobowości i śmiertelności w tej grupie pacjentów.

Adres do korespondencji: Leslie T. Cooper Jr, MD, Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, MN 55905. E-mail: cooper.leslie@mayo.edu

Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.

Piśmiennictwo:

- Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. American Heart Association Statistics Committee, Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee [published correction appears in *Circulation*. 2007 Feb 6;115(5):e172]. *Circulation* 2007 Feb 6;115(5):e69-e171. Epub 2006 Dec 28.
- Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286(11):1317-1324.
- Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 2004 Aug 10;110(6):738-743. Epub 2004 Jul 19.
- Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1985;33(1):13-18.
- Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344(21):1608-1621.
- Becker GJ, McClenny TE, Kovacs ME, et al. The importance of increasing public and physician awareness of peripheral arterial disease. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13(1):7-11.
- Steg PG, Bhatt DL, Wilson PWF, et al. REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297(11):1197-1206.
- Grundey SM, Cleeman JI, Merz CNB, et al. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2004;110(6):763]. *Circulation* 2004;110(2):227-239.
- Murabito JM, Evans JC, D'Agostino RB Sr, et al. Temporal trends in the incidence of intermittent claudication from 1950 to 1999. *Am J Epidemiol* 2005 Sep 1;162(5):430-437. Epub 2005 Aug 2.
- Criqui MH, Langer RD, Fronck A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326(6):381-386.
- Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation* 2004;109(6):733-739.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. TASC II Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45(suppl S):S5-S67.
- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease); endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006;113(11):e463-e654.
- Caslake MJ, Packard CJ, Suckling KE, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2), platelet-activating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000;150(2):413-419.
- Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285(19):2481-2485.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420(6917):868-874.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347(20):1557-1565.
- Rossi E, Biasucci LM, Citterio F, et al. Risk of myocardial infarction and angina in patients with severe peripheral vascular disease: predictive role of C-reactive protein. *Circulation* 2002;105(7):800-803.
- Vidula H, Tian L, Liu K, et al. Biomarkers of inflammation and thrombosis as predictors of near-term mortality in patients with peripheral arterial disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2008;148(2):85-93.
- Vainas T, Stassen FRM, de Graaf R, et al. C-reactive protein in peripheral arterial disease: relation to severity of the disease and to future cardiovascular events. *J Vasc Surg* 2005;42(2):243-251.
- Beckman JA, Preis O, Ridker PM, Gerhard-Herman M. Comparison of usefulness of inflammatory markers in patients with versus without peripheral arterial disease in predicting adverse cardiovascular outcomes (myocardial infarction, stroke, and death). *Am J Cardiol* 2005 Nov 15;96(10):1374-1378. Epub 2006 Sep 27.
- Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104(3):365-372.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(9):1135-1143.
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy—Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT—TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352(1):20-28.
- Olin JW, Kaufman JA, Bluemke DA, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group IV: imaging. *Circulation* 2004;109(21):2626-2633.
- White C. Clinical practice: intermittent claudication. *N Engl J Med*. 2007;356(12):1241-1250.
- Schuijff JD, Box JJ, Shaw LJ, et al. Meta-analysis of comparative diagnostic performance of magnetic resonance imaging and multislice computed tomography for noninvasive coronary angiography. *Am Heart J* 2006;151(2):404-411.
- Ouwendijk R, de Vries M, Pattinama PMT, et al. Imaging peripheral arterial disease: a randomized controlled trial comparing contrast-enhanced MR angiography and multi-detector row CT angiography. *Radiology* 2005 Sep;236(3):1094-1103. Epub 2005 Jul 14.
- Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007 Apr;243(1):148-157. Epub 2007 Jan 31.
- Quick CR, Cotton LT. The measured effect of stopping smoking on intermittent claudication. *Brit J Surg* 1982;69(suppl):S24-S26.
- Girolami B, Bernardi E, Prins MH, et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159(4):337-345.
- Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340(9):685-691.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.
- Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, et al. ADMIT Investigators. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT study: a randomized trial. *JAMA* 2000;284(10):1263-1270.
- Mohler ER III, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2003 Sep 23;108(12):1481-1486. Epub 2003 Sep 2.
- Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM; PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286(1):64-70.
- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* 1995;75(14):894-903.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [published correction appears in *Lancet*. 1999;354(9178):602]. *Lancet* 1998;352(9131):837-853.
- Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO, et al. Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. *Circulation* 2006 Jun 6;113(22):2623-2629. Epub 2006 May 30.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. [published corrections appear in *N Engl J Med* 2000;342(18): 1376 and 2000;342(10):748]. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-153.
- Ahimastos AA, Lawler A, Reid CM, et al. Brief communication: ramipril markedly improves walking ability in patients with peripheral arterial disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144(9):660-664.
- Radack K, Deck C. -adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991;151(9):1769-1776.
- Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients [published correction appears in *BMJ* 2002;324(7330):1411]. *BMJ* 2002;324(7329):71-86.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348(9038):1329-1339.
- Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000990.
- Creasy TS, McMillan PJ, Fletcher EW, et al. Is percutaneous transluminal angioplasty better than exercise for claudication? Preliminary results from a prospective randomised trial. *Eur J Vasc Surg* 1990;4(2):135-140.
- Lundgren F, Dahllöf AG, Lundholm K, et al. Intermittent claudication – surgical reconstruction or physical training? A prospective randomized trial of treatment efficiency. *Ann Surg*. 1989;209(3):346-355.



Komentarz:

dr hab. n. med. Dariusz Janczak
Katedra i Klinika Chirurgii
Naczyniowej, Ogólnej
i Transplantacyjnej AM
we Wrocławiu

Miażdżyca zarostowa tętnic obwodowych kończyn dolnych – nierozwiązany problem kliniczny

Miażdżyca zarostowa charakteryzuje się odkładaniem się cholesterolu, soli wapnia oraz zmian włóknisto-rozplemowych w tkance łącznej ściany naczyń krwionośnych. Blaszkami miażdżycowymi stopniowo zwężają tętnice, co prowadzi do niedokrwienia zaopatrywanych przez nie tkanek. Aby dostarczyć do nich właściwą ilość krwi, rozwija się krążenie oboczne, które może być niewystarczające podczas wykonywania przez dany narząd pracy. Miażdżyca jest chorobą ogólnoustrojową, dlatego u wielu chorych z niedokrwieniem kończyn dolnych współistnieją niewydolność wieńcowa, niedokrwienie mózgowia, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub inne choroby narządowe. Przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych u 98% chorych jest wywoływane przez miażdżycę zarostową. Najczęściej chorują osoby po 60. r.ż. W Polsce notuje się ok. 30 tys. nowych zachorowań rocznie.

Do najważniejszych czynników ryzyka zachorowania na miażdżycę tętnic obwodowych należą:

- wiek chorych (ryzyko wzrasta z wiekiem > 50. r.ż.),
- płeć męska oraz okres pomenopauzalny u kobiet,
- palenie tytoniu,
- siedzący tryb życia (brak ruchu),
- nadciśnienie tętnicze,
- cukrzyca,
- zaburzenia lipidowe (hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia),
- otyłość.

Niedokrwienie kończyn dolnych w przebiegu miażdżycy zarostowej do niedawna dotyczyło głównie mężczyzn, jednak coraz częściej występuje również u kobiet, szczególnie w okresie pomenopauzalnym. U kobiet przebieg choroby może być bardziej dynamiczny, a rokowanie zdecydowanie gorsze. Choroba pojawia się coraz wcześniej, atakując ludzi przed 40. r.ż., jednocześnie częstość jej występowania wzrasta z wiekiem. Obecnie uważa się, że w populacji mężczyzn > 40. r.ż. miażdżyca zarostowa występuje u ok. 35%. Jej głównym objawem jest chromanie przestankowe (*claudicatio intermittens*). Dolegliwości bólowe w obrębie kończyn dolnych odczuwane pod-

czas chodzenia zmuszają chorego do zatrzymania się i odpoczynku. U wielu osób dystans chromania przestankowego utrzymuje się przez wiele lat na jednakowym poziomie. Dzieje się tak dzięki wytwarzaniu się krążenia obocznego umożliwiającego przepływ krwi bocznkami z odcinka tętnicy powyżej niedrożności do tkanek znajdujących się poniżej niedrożnego naczynia. Skracanie dystansu chromania świadczy o postępie choroby, czyli o likwidacji krążenia obocznego przez narastające kolejne blaszki miażdżycowe lub zakrzepy w chorych tętnicach. Warto wspomnieć, że pojęcie chromania przestankowego jako pierwszy wprowadził do medycyny polski lekarz internista i neurolog dr Samuel Goldflam.

Inne objawy towarzyszące niedokrwieniu kończyn to: uczucie szybkiego marznięcia stóp, bledność całej kończyny lub jej części obwodowej, utrata owłosienia, zaniki mięśniowe, obniżenie ciepłoty skóry, brak tętna na niektórych lub wszystkich tętnicach chorej kończyny. W przypadku wysokiej niedrożności aortalno-biodrowej – zespołu Leriche’a – u mężczyzn pojawia się impotencja. Gdy miażdżyca zarostowa postępuje, dystans chromania skraca się nawet do kilku metrów, a następnie pojawiają się bóle spoczynkowe, zwłaszcza nocne. Towarzyszą im bezsenność oraz depresja dodatkowo pogarszająca samopoczucie chorego. Chorzy spędzają wówczas całą noc w pozycji siedzącej, ponieważ opuszczanie nóg przynosi ulgę. Kolejnym etapem choroby jest pojawienie się na skórze kończyn dolnych owrzodzeń lub zmian martwiczych prowadzących do zgorzeli i utraty kończyny.

Lekarz może rozpoznać chorobę już na podstawie objawów zgłaszanych przez pacjenta. Podstawowe badanie fizykalne pozwala ocenić obecność lub deficyt tętna na kończynach, rozpoznać zmiany skórne i zaniki mięśniowe chorej kończyny. W celu potwierdzenia rozpoznania można wykonać badanie ciśnienia na tętnicach kończyn dolnych umożliwiające obliczenie wskaźnika kostka–ramię (ABI), czyli stosunku ciśnienia krwi mierzonego na tętnicy piszczelowej tylnej do ciśnienia krwi mierzonego na ramieniu. U pacjentów bez zwężeń tętnic wskaźnik ABI wynosi co najmniej 1, u osób ze zwężeniami tętnic – poniżej 1, a u osób z krytycznym niedokrwieniem kończyn – poniżej 0,3 (bóle spoczynkowe). Badania obrazowe zalecane w pierwszej kolejności to ultrasonografia dopplerowska tętnic (USG duplex Doppler), obecnie powszechnie dostępna. Inne badania wysoko specjalistyczne to angiografia, angiografia cyfrowa subtrakcyjna lub angiografia metodą tomografii komputerowej, które są wykonywane i wymagane przed planowanym leczeniem operacyjnym.

Ze względu na umiejscowienie niedrożności i objawy kliniczne wyróżniamy 4 postacie miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych:

Niedrożność końcowego odcinka aorty brzusznej lub tętnic biodrowych (zespół Leriche’a) – chromanie odczuwane w obrębie uda i pośladków, zaniki mięśni kończyn dolnych, niemoc płciowa, brak tętna na tętnicach udowych.

Niedrożność tętnicy udowej lub podkolanowej – występuje u ok. 70% chorych, najczęściej dotyczy tętnicy udowej powierzchownej.

Niedrożność obwodowa – dotyczy tętnic podudzia, charakterystyczne jest występowanie krótkiego chromania, marznącie i bóle stopy; często współistnieje z cukrzycą.

Niedrożność wielopoziomowa – najgorsze rokowanie.

Do oceny stopnia zaawansowania niedokrwienia kończyn dolnych używa się czterostopniowej klasyfikacji opracowanej przez Leriche'a i Fontaine'a (lub klasyfikacji Rutherforda):

I stopień – mrowienie, drętwienie i większa wrażliwość stóp na działanie zimna.

II stopień – chromanie przestankowe:

Ila – >200 m,

IIb – <200 m.

Leczenie obejmuje rehabilitację, farmakoterapię, ograniczenie czynników ryzyka, operacje.

III stopień – bóle spoczynkowe.

IV stopień – zmiany martwicze lub zgorzel kończyny.

Leczenie jw. oraz operacje klasyczne lub wewnątrznaczyniowe, amputacje.

Ciągły ból nieustępujący po podaniu tradycyjnych leków przeciwbólowych trwający od 2 tygodni, zmiany troficzne w obrębie palców lub podudzia kończyny dolnej oraz ciśnienie mierzone na kostce <50 mmHg (ABI <0,3) pozwalają rozpoznać krytyczne niedokrwienie kończyny. Powikłanie to odpowiada III i IV stopniowi w klasyfikacji Leriche'a i Fontaine'a. Chorzy z takim rozpoznaniem wymagają szybkiej diagnostyki i leczenia w warunkach szpitalnych. Obecnie standardem postępowania w krytycznym niedokrwieniu jest leczenie operacyjne klasyczne lub wewnątrznaczyniowe. Polega ono na udrażnieniu tętnic, wszczepianiu pomostów naczyniowych omijających miejsce niedrożności lub na wewnątrznaczyniowym przeszkońnym udrażnieniu tętnic (PTA) z zakładaniem stentów. Pomimo prób in-

tensywnego leczenia zabiegowego zdarza się, że stan niedokrwionej kończyny się nie poprawia. Utrzymuje się przewlekły ból i postępuje martwica, która grozi uogólnionym zakażeniem i zgonem. W takich sytuacjach konieczna jest amputacja kończyny, która jest zabiegiem ratującym życie chorego.

Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych stanowi nierozwiązany problem w chirurgii naczyniowej. Należy zauważyć, że w przebiegu przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych aż u 10% chorych pomimo leczenia farmakologicznego i chirurgicznego wystąpi krytyczne niedokrwienie kończyn. Powoduje to konieczność wykonania 500-800 amputacji na 1 mln mieszkańców na rok. Wynika to z tego, że tylko 25% chorych z krytycznym niedokrwieniem kwalifikuje się do zabiegów rewaskularyzacyjnych. Zabiegi operacyjne oraz farmakoterapia nie są wystarczająco skuteczne, ponieważ 30-40% chorych z krytycznym niedokrwieniem traci kończynę w ciągu roku lub umiera. Wśród chorych z krytycznym niedokrwieniem notuje się bardzo złe wyniki dotychczasowej farmakoterapii, zabiegów operacyjnych otwartych i endowaskularnych. Z tego powodu zasadne i konieczne jest prowadzenie badań nad nowymi metodami leczenia tej choroby. Można uznać, że najnowsze odkrycia nauki umożliwiły zastosowanie zupełnie nowych koncepcji leczenia krytycznego niedokrwienia kończyn.

Jedną z takich metod jest terapia proangiogenna. Polega ona na stymulowaniu powstawania nowych naczyń mikrokrążenia poprzez aktywację angiogenezy. Do formowania nowych naczyń tętniczych w niedokrwionych tkankach – neoangiogenezy – wykorzystuje się cytokiny proangiogenne i komórki progenitorowe śródbłonna. Najaktywniejszymi cytokinami w stymulacji angiogenezy są: VEGF (naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu), FGF (czynnik wzrostu fibroblastów) i TGF (transformujący czynnik wzrostu). W wielu pracach doświadczal-

nych oraz próbach klinicznych domięśniowe podanie tych cytokin lub ich plazmidów pobudza rozwój mikrokrążenia. Stworzyło to podstawy teoretyczne do wdrożenia terapii genowej plazmidem VEGF w krytycznym niedokrwieniu kończyn dolnych.

Angiogeneza jest procesem złożonym i wieloetapowym. Do efektywnego nowotworzenia naczyń oprócz cytokin angiogenicznych potrzebne są również komórki progenitorowe śródbłonna. Komórki macierzyste śródbłonna znajdują się w szpiku kostnym. W celach terapeutycznych z krwi szpikowej można pozyskać na drodze separacji komórki macierzyste śródbłonna, które podaje się w iniekcjach domięśniowych do krytycznie niedokrwionych tkanek. Liczne prace kliniczne potwierdziły pozytywny wpływ takiej terapii na odtwarzanie naczyń krwionośnych w obrębie tkanki mięśniowej i kostnej. Dzięki tym obserwacjom terapia komórkami macierzystymi stawów rzekomych oraz martwicy głowy udowej jest uznaną procedurą medyczną.

Wydaje się, że logicznym postępowaniem byłoby skojarzenie terapii plazmidem VEGF z komórkami macierzystymi śródbłonna CD34+. Pozwoliłoby to na zwiększenie dynamiki procesu neoangiogenezy w obszarze niedokrwionych tkanek. Znane są zarówno doświadczenia, jak i kliniczne prace poświęcone temu zagadnieniu, które wyniki takiej terapii oceniają pozytywnie (nawet 60-65%). Doświadczenia naszej kliniki potwierdzają te informacje.

Wydaje się, że terapia genowa będzie odgrywać coraz większą rolę w leczeniu chorych z miażdżycą zarostową tętnic kończyn dolnych.

Rozwój technik wewnątrznacyniowych wyraźnie poprawił wyniki leczenia u chorych z miażdżycą zarostową tętnic kończyn dolnych, szczególnie w obrębie goleni. Pacjenci, którzy byli kwalifikowani tylko do leczenia zachowawczego z powodu zmian w tętnicach obwodowych podudzia, obecnie mogą być leczeni endowaskularnie (zwłaszcza w angiopatii cukrzycowej). Wyniki angioplastyki piszczelowo-strzałkowej są bardzo obiecujące, a niepowodzenia leczenia wewnątrznacyniowego są związane głównie z kwalifikacją do takich procedur chorych z krytycznym niedokrwieniem nierokującym wyleczenia.

Stentowanie tętnic kończyny dolnej w odcinku udowo-podkolanowym nie jest metodą pewną i dającą długoterminowe dobre wyniki. W piśmiennictwie podnosi się problem wczesnej niedrożności stentów lub ich pęknięcia, do którego najczęściej dochodzi w odcinku udowo-podkolanowym (8-65%). Wydaje się, że w tym obszarze tętnic nadal klasyczna chirurgia przynosi lepsze odległe wyniki i wiąże się z mniejszą liczbą powikłań. Zasadne jest łączenie klasycznej chirurgii naczyniowej z endowaskularną. Tak zwane zabiegi hybrydowe polegają na udrożnieniu tętnicy udowej powierzchownej klasycznie, a następnie założeniu stentu pod kontrolą angiografii w miejscu dystalnym tętnicy. Dobre wczesne wyniki uzyskiwano w 94% przypadkach, odległe, po 2 latach, w ok. 60%. Wyniki te są

zachęcające, a ponadto ten rodzaj zabiegu nie stwarza trudności technicznych przy reoperacjach.

Na wyniki leczenia inwazyjnego niedokrwienia kończyn dolnych olbrzymi wpływ ma właściwa farmakoterapia. Może ona wyraźnie zwiększyć szansę na uzyskanie dobrego, odległego efektu leczenia. Kluczową rolę odgrywa leczenie antyagregacyjne i stosowanie statyn. Podawanie kwasu acetylosalicylowego pozostaje standardowym postępowaniem. Zasadność stosowania kłopidogrelu po zabiegach chirurgicznych klasycznych i wewnątrznacyniowych poniżej więzadła pachwinowego wymaga dalszych badań. Postępowanie to wynika z analogii do przeszłokórnej rewaskularyzacji tętnic wieńcowych (PCI), a nie jest oparte na dowodach naukowych uzyskanych w randomizowanych badaniach klinicznych.

Wszystkich zainteresowanych omawianym problemem odsyłam do konsensusu dotyczącego postępowania w chorobie tętnic obwodowych – TASC II – w którym dokładnie przedstawiono metody diagnostyki i leczenia przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych na podstawie wielośrodkowych badań i najnowszych publikacji.

Piśmiennictwo:

1. Antoniou GA, Koutsias S. Remote endarterectomy for long segment superficial femoral artery occlusive disease. A systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:310-18.
2. Faglia E, Mantero M, Caminiti M. Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. *J Intern Med* 2002;252:225-231.
3. Rits J, van Herwaarden JA, Jahrome AK. The incidence of arterial stent fractures with exclusion of coronary, aortic and non-arterial settings. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:339-45.
4. Kobulnik J, Kuliszewski MA, Stewart DJ, Linder JR. Comparison of gene delivery techniques for therapeutic angiogenesis ultrasound-mediated destruction of carrier microbubbles versus direct intramuscular injection. *J Am Coll Cardiol* 2009;27:54(18):1735-42.
5. Tongers J, Roncalli J, Losordo DW. Therapeutic angiogenesis for critical limb ischemia microvascular therapies coming of age. *Circulation* 2008;118:9-16.
6. Pasierski T, Gacjong Z, Torbicki A, Szmidt J. *Angiologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2004.
7. Noszczyk W. *Chirurgia tętnic i żył obwodowych*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2007.
8. Popov P, Boskovic S, Sagic D. Treatment of visceral artery aneurysms: retrospective study of 35 cases. *Vasa* 2007;36:191-98.
9. Murad MH, Flynn DN, Elamin MB. Endarterectomy vs stenting for carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2008;48:487-93.
10. Vaart MG, Meerwaldt R, Reijnen MMP. Endarterectomy or carotid stenting: the quest continues. *Am J Surg* 2008;195:259-69.
11. Scurr JR, Brennan JA, Gilling-Smith GL. Fenestrated endovascular repair for juxtarenal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2008;95:326-32.
12. Mofidi R, Suttie SA, Howd A. Outcome from abdominal aortic aneurysms in Scotland 1991-2006. *Br J Surg* 2008;95:1475-79.
13. Hornweg LI, Storm-Versloot MN, Ubbink DT. Metaanalysis on mortality of ruptured abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;38:558-70.
14. Antoniou GA, Koutsias S, Antoniou SA. Remote endarterectomy for long segment superficial femoral artery occlusive disease. A systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:310-18.
15. Huang Y, Gliviczki P, Noel AA. Elary complications and long-term outcome after open surgical treatment of popliteal artery aneurysms: exclusion with saphenous vein bypass still the gold standard? *J Vasc Surg* 2007;45:706-13.
16. Driven M, Scharn DM, Blankensteijn JD. Preservation for future use of the autologous saphenous vein during femoro-popliteal bypass surgery in inexpedient. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:420-23.
17. Konsensus dotyczący postępowania w chorobie tętnic obwodowych (TASC II). *Acta Angiol* Vol. 13, Supl. D 2007.
18. Polskie zalecenia wewnątrznacyniowego leczenia chorób tętnic obwodowych i aorty 2009. *Chir Pol* 2009;11:1-12.