

## Postępowanie w przewlekłym niedokrwieniu kończyn dolnych

### *Management in peripheral arterial disease*

Maciej Micker, Paweł Chęciński, Tomasz Synowiec

#### **Streszczenie**

Miażdżycowe niedokrwienie kończyn dolnych jest chorobą przewlekłą, charakteryzującą się zwężeniem lub zamknięciem tętnic doprowadzających krew do tkanek kończyn dolnych. Jest przejawem ogólnoustrojowej choroby miażdżycowej i wiąże się z zagrożeniem śmiercią z powodu występowania niedokrwienych incydentów sercowo-mózgowych. Głównym zadaniem w leczeniu miażdżycowego niedokrwienia kończyn dolnych jest profilaktyka incydentów sercowo-mózgowych, a także poprawa chodzenia u chorych z chromaniem przestankowym. Zastosowanie leczenia inwazyjnego powinno być rozważone u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych albo u pacjentów, u których leczenie zachowawcze nie przyniosło efektu.

**Słowa kluczowe:** miażdżyca tętnic, chromanie przestankowe, tlenek azotu.

#### **Abstract**

Peripheral arterial disease (PAD) is the chronic obstruction of the arteries supplying the lower extremities. PAD is a manifestation of systemic atherosclerosis that is associated with an increased risk of death and ischemic events that is myocardial infarction and cerebral stroke. Treatment of PAD is aimed at maintaining functional status, reducing ischemic symptoms and improving walking in patients with intermittent claudication. Invasive revascularization procedures can be considered for patients with critical limb ischemia or when medical therapy fails.

**Key words:** atherosclerosis, intermittent claudication, nitric oxide.

### Wstęp

Miażdżyca tętnic jako choroba cywilizacyjna jest obecnie jedną z najczęstszych przyczyn zachorowań i zgonów na świecie. Charakteryzuje się powstawaniem zwężających zmian światła tętnicy zaopatrującej w krew ważne dla prawidłowego funkcjonowania narządy. Do głównych manifestacji klinicznych ogólnoustrojowej miażdżycy należą:

- choroba wieńcowa serca;
- choroba naczyń mózgowych;
- miażdżycowe niedokrwienie kończyn dolnych.

Miażdżycowe niedokrwienie kończyn dolnych to zmiany chorobowe, wynikające ze zwężenia lub obstrukcji naczyń tętnicznych, zaopatrujących kończyny dolne w krew. W Stanach Zjednoczonych ponad 10 mln mieszkańców cierpi z powodu miażdżycy tętnic kończyn dolnych [1]. Brak wiarygodnych badań epidemiologicznych w Polsce nie pozwala na dokładne ustalenie liczby osób dotkniętych tą chorobą. Szacunkowo określa się, że ok. 30 tys. osób co roku zgła-

sza się do lekarza z powodu miażdżycowego niedokrwienia kończyn dolnych [2] i liczba ta stale wzrasta. Okazało się, że ok. połowy chorych powyżej 55. roku życia z miażdżycowym niedokrwieniem kończyn dolnych nie zgłasza żadnych objawów [3]. Około 40% chorych zgłasza objawy związane z chromaniem przestankowym, a tylko 10% osób cierpi z powodu krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych. Dużą grupę osób z miażdżycą tętnic kończyn dolnych stanowią chorzy bezobjawowi, u których nie wdrożono żadnego leczenia przeciwmiażdżycowego. Wyodrębniono więc grupy ryzyka rozwoju miażdżycy, aby jak najwcześniej zapobiec groźnym dla życia powikłaniom sercowo-naczyniowym, wynikającym z rozwoju blaszki miażdżycowej. Szacuje się, że wśród chorych bezobjawowych u ok. 5–10% w ciągu 5 lat rozwinię się objawowa postać niedokrwienia kończyn dolnych [4].

Przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych jest jedną z form manifestacji klinicznej miażdżycy uogólnionej, która może przebiegać także pod po-

stacją choroby wieńcowej czy też zmian niedokrwiennych mózgu, związanych z miażdżycą zewnątrz- i wewnątrzczaszkowych odcinków tętnic szyjnych [5]. Ostatnie badania nad patogenezą miażdżycy wskazały na istotny udział błony wewnętrznej (*endothelium*) w rozwoju tej patologii. Miażdżycą jest przede wszystkim chorobą tętnic elastycznych i dużych tętnic mięśniowych [6], w której dochodzi do zwiększenia grubości ich błony wewnętrznej, co powoduje upośledzony przepływ krwi i wynikające z tego powodu zmiany niedokrwienne zaopatrywanych narządów. Komórki śródbłonka, jako najbardziej wewnętrzna warstwa błony wewnętrznej [7], pełnią decydującą rolę w aktywnej miejscowej regulacji przepływu krwi. Oprócz tego mają istotny wpływ na układ krzepnięcia krwi i strukturę ściany naczynia. Wytwarzając wiele czynników aktywnie działających, śródbłonek jest uważany za największy organ wydzielania wewnętrznego u człowieka. Według powszechnie akceptowanej zuniifikowanej teorii patogenezы miażdżycы [8], zaburzenie czynności śródbłonka jest pierwszym z etapów rozwoju choroby. Uważa się, że miażdżycą charakteryzuje się m.in. obniżoną zdolnością naczynia do rozkurczu zależnego od endotelium [9]. Zjawisko to jest spowodowane przede wszystkim upośledzeniem wydzielania przez śródbłonek miejscowych czynników rozszerzających naczynia, do których należą tlenek azotu (NO), określane także jako śródbłonkowy czynnik rozszerzający naczynia (EDRF *endothelium-derived relaxing factor* lub EDNO *endothelium-derived nitric oxide*), prostacyklina i śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzujący (EDHF *endothelium-derived hyperpolarizing factor*). Oprócz czynników rozszerzających naczynie, śródbłonek jest także źródłem substancji wazokonstrykcyjnych, w skład których wchodzi endotelina, tromboksan, wolne rodniki i śródbłonkowy czynnik kurczący. Równowaga pomiędzy wazokonstryktorami i wazodylatorami warunkuje odpowiednie napięcie naczyniowej błony mięśniowej.

Do głównych objawów miażdżycowego niedokrwienia kończyn dolnych zalicza się chromanie przestankowe – ból lub dyskomfort podczas chodzenia. Bardzo ważną cechą chromania kończyn dolnych jest wywołujący je w miarę stały i określony wysiłek fizyczny, a zaprzestanie chodzenia i odpoczynek powoduje ustąpienie bólu. Te bardzo ważne cechy pozwalają z dość dużym prawdopodobieństwem postawić prawidłową diagnozę. Następnym klinicznym etapem rozwoju zmian miażdżycowych w tętnicach kończyn dolnych jest ich krytyczne niedokrwienie, charakteryzujące się obecnością owrzodzeń lub zmian mar-

twicznych, często współistniejących z bardzo silnym bólem spoczynkowym. W tym przypadku ryzyko utraty kończyny z powodu zmian niedokrwienych jest już bardzo wysokie. Stopniowanie etapów rozwoju miażdżycowego niedokrwienia kończyn dolnych znalazło odbicie w utworzonej przez R. Fontaine'a skali niedokrwienia kończyn dolnych:

- I – brak lub nieznaczne objawy kliniczne pod postacią mrowienia, drętwienia i wrażliwości na zimno;
- II–IIa – chromanie przestankowe powyżej 200 m;
- IIb – chromanie przestankowe poniżej 200 m;
- III – ból spoczynkowy;
- IV – owrzodzenie, zgorzel, martwica.

Biorąc pod uwagę anatomiczne rozmieszczenie zmian miażdżycowych w łożysku naczyniowym kończyn dolnych, wyróżnia się:

- zmiany umiejscowione w dystalnym odcinku aorty brzusznej i tętnic biodrowych (tzw. zespół Leriche'a – zespół objawów wynikających z niedrożności aortalno-dwuudowej, m.in. chromanie pośladkowe, zaburzenia potencji itp.);
- niedrożność udowo-podkolanowa;
- postać obwodowa miażdżycy (najczęściej występuje w cukrzycy);
- zmiany wielopoziomowe.

Współczesne zasady diagnozowania i leczenia miażdżycowego niedokrwienia kończyn dolnych opierają się głównie na wytycznych *TransAtlantic Inter-Society Consensus* (TASC), ustalonych w 2000 r. Dokument ten prezentuje zalecenia, dotyczące rodzaju wykonywanych badań i sposobów leczenia w wybranych postaciach klinicznych miażdżycy tętnic kończyn dolnych:

- w chromaniu przestankowym;
- w ostrym niedokrwieniu kończyn dolnych;
- w krytycznym niedokrwieniu kończyn dolnych.

Dostępnych jest kilka metod badania chorych, u których podejrzewa się deficyt ukrwienia kończyn dolnych. W chwili obecnej *złotym standardem* wydaje się być arteriografia, którą powinno się wykonywać tylko w przypadkach wymagających interwencji endowaskularnych lub chirurgicznych. Najprostszym badaniem nieinwazyjnym, które w dość jednoznaczny sposób różnicuje niedokrwieną przyczynę bólu kończyn dolnych, jest wskaźnik kostka – ramię (ABI – *ankle-brachial index*), oznaczany jako iloraz ciśnień skurczowych mierzonych w okolicy kostki i ramienia tej samej strony. U chorych z miażdżycowym niedokrwieniem kończyn dolnych wartości wskaźnika kostka – ramię obniżają się poniżej 0,9,

a poniżej 0,4 świadczą już o skrajnym niedokrwieniu kończyny. Należy jednak pamiętać, że u pewnej grupy chorych można otrzymać wyniki fałszywie ujemne z powodu tzw. sztywności naczynia tętniczego. Dlatego też badanie ABI powinno być zawsze uzupełnione badaniem ultrasonografii dopplerowskiej, które uwidoczni zmiany zwężające tętnice. Podstawowym badaniem chorych z miażdżycą tętnic kończyn dolnych, dostępnym każdemu lekarzowi pierwszego kontaktu, jest badanie palpacyjne tętna w miejscach typowych na kończynie dolnej, tj. w okolicach pachwinowych, podkolanowych, grzbietowych stopy i kostki przyśrodkowej. Brak wyczuwalnego tętna w ww. miejscach świadczy o bardzo dużym zwężeniu lub zamknięciu badanej tętnicy. Bardzo wartościowym uzupełnieniem tego badania jest osłuchiwanie tętnic, celem stwierdzenia lub braku szmeru naczyniowego. Obecność takiego szmeru tętniczego może świadczyć o hemodynamicznie istotnej przeszkodzie w napływie krwi tętniczej.

### Chromanie przestankowe

W przeciwieństwie do krytycznego miażdżycowego niedokrwienia kończyn dolnych, objawiającego się przede wszystkim bólem spoczynkowym i obecnością zmian martwiczych, chorzy z chromaniem przestankowym są obarczeni stosunkowo niewielkim ryzykiem utraty kończyny. Z tego powodu dominującą postacią leczenia tej grupy chorych jest terapia zachowawcza, m.in. zmniejszająca ryzyko wystąpienia groźnych powikłań układu sercowo-naczyniowego, będących pochodną zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych i mózgowych. Tylko ok. 18% chorych z chromaniem przestankowym będzie wymagało interwencji chirurgicznej, a u 10% dojdzie do konieczności amputacji skrajnie niedokrwionej kończyny w ciągu 10-letniej obserwacji [10, 11]. Dlatego też do głównych zadań leczenia chromania przestankowego zalicza się:

- poprawę jakości życia poprzez złagodzenie bólu kończyn dolnych podczas chodzenia, a tym samym wydłużenie dystansu przejścia bezbólowego i maksymalnego;
- zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, szczególnie wynikających z możliwości wystąpienia zawału mięśnia sercowego i niedokrwienia udaru mózgu.

Cele te realizujemy głównie poprzez modyfikację czynników ryzyka miażdżycy, do których należą:

- tzw. tradycyjne czynniki ryzyka [12]:
  - nadciśnienie tętnicze;

- otyłość z hiperinsulinemią i zaburzoną tolerancją glukozy;
- zwiększone stężenie cholesterolu LDL w surowicy;
- palenie papierosów;
- brak aktywności fizycznej.
- tzw. nowe czynniki ryzyka [13]:
  - przerost lewej komory serca;
  - hiperhomocysteinemia;
  - nadmiar lipoproteiny (a) w surowicy;
  - hipertriglicydemia i inne zaburzenia lipidowe;
  - zwiększona aktywność białka C-reaktywnego;
  - hiperfibrinogenemia.

Modyfikacja przede wszystkim tzw. tradycyjnych czynników ryzyka miażdżycy jest stałym elementem terapii każdej postaci klinicznej miażdżycy tętnic kończyn dolnych.

Miażdżycowe niedokrwienie kończyn dolnych, objawiające się chromaniem przestankowym, z jednej strony zagraża utratą kończyny, a z drugiej – może być powikłane wystąpieniem incydentów sercowych (zawał mięśnia sercowego i nagła śmierć sercowa) i mózgowych (niedokrwienny udar mózgu). Dlatego też głównym działaniem zapobiegającym tym zdarzeniom jest tzw. profilaktyka wtórna. Do podstawowych elementów tej terapii zalicza się:

- przyjmowanie leków przeciwplatekcyjnych – najczęściej stosowaną grupą leków przeciwplatekcyjnych są pochodne kwasu acetylosalicylowego przyjmowane w dawce 75–325 mg/dobę, które są stosowane zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z dipyrydamolem [14]. Według najnowszych opublikowanych doniesień 7. Konferencji *American College of Chest Physicians* [15] zaleca się pobieranie ASA do końca życia przez chorych z objawową i bezobjawową chorobą wieńcową i naczyń mózgowych. Podkreśla się również nieznaczną przewagę kłopidogrelu nad kwasem acetylosalicylowym, niemniej jednak ASA m.in. ze względu na korzystniejszą cenę leku może być podawana zamiennie;
- kontrola prawidłowego ciśnienia krwi – zwraca się uwagę na dwojakie działanie leczenia hipotensyjnego. Z jednej strony zaleca się utrzymywanie prawidłowego ciśnienia krwi zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego, z drugiej – podkreśla się korzystny efekt hipotensyjny w zapobieganiu hemodynamicznym i metabolicznym zaburzeniom związanym z utrzymującym się wysokim ciśnieniem krwi. Dlatego też pożądane wartości ciśnienia tętniczego to wartości <140/90 mmHg [16];
- zakaz palenia tytoniu – palenie tytoniu jest bardzo silnym samodzielnym czynnikiem ryzyka wystąpie-

nia incydentów sercowo-naczyniowych. Dlatego też wszystkie działania lekarskie powinny zmierzać do całkowitego zaprzestania palenia tytoniu;

- stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny – zauważono, że oprócz hipotensyjnego efektu stosowania inhibitorów konwertazy, leki te zmniejszają ryzyko zgonów w grupie chorych z dużym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [17];
- kontrola poziomu glikemii u chorych z cukrzycą – chorzy z cukrzycą mają większą tendencję do rozwoju obwodowej postaci miażdżycy tętnic kończyn dolnych, a wyniki leczenia rewaskularyzującego są gorsze niż u chorych bez cukrzycy. Także ryzyko powstawania trudno gojących się owrzodzeń i konieczności wykonywania amputacji w tej grupie chorych są znamienne wyższe w porównaniu z grupą chorych z prawidłowym poziomem glukozy [18]. Zwiększony poziom hemoglobiny glikolizowanej (HbA1c) jest czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań naczyniowych. Każdy 1-% wzrost hemoglobiny glikolizowanej powoduje 28-% większe ryzyko zachorowania na miażdżycowe niedokrwienie kończyn dolnych i ryzyko zgonu, niezależnie od wieku, palenia tytoniu, ciśnienia tętniczego i poziomu cholesterolu [19, 20]. Wydaje się, że główną korzyścią normalizacji glikemii jest zapobieganie mikroangiopatii, w przeciwieństwie do utrzymywania prawidłowego ciśnienia tętniczego krwi, które to powoduje ochronne działanie na duże naczynia krwionośne;
- terapia obniżająca poziom lipidów we krwi – bezdyskusyjny stał się już fakt, że podwyższony poziom lipidów jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia miażdżycy tętnic. Określono także dokładniej, że zmniejszony poziom frakcji HDL-cholesterolu i podwyższone stężenia całkowitego cholesterolu, jego frakcji LDL, triglicerydów i lipoproteiny (a) podwyższają częstość występowania powikłań naczyniowych, związanych z ich miażdżycowym zwężeniem. Jedna z metaanaliz wykazała nieznamienne statystycznie redukcję śmiertelności w grupie chorych z miażdżycowym niedokrwieniem kończyn dolnych, leczonych lekami obniżającymi poziom lipidów we krwi [21]. Z dostępnych leków stosowanych w terapii hipercholesterolemii i hipertriglicydemii na plan pierwszy wysuwają się statyny, czyli inhibitory reduktazy HMG-CoA, których głównymi przedstawicielami są m.in. lowastatyna, atorwastatyna i simwastatyna. Brak jest natomiast jak do tej pory dużych, wielośrodkowych badań, określających w sposób jednoznaczny pozytywny wpływ terapii

obniżającej poziom lipidów u chorych z miażdżycowym niedokrwieniem kończyn dolnych.

Bardzo istotnym elementem w leczeniu zmian niedokrwienych kończyn dolnych jest trening marszowy. Rehabilitacja ruchowa poprzez regularne chodzenie powoduje po pierwsze – wydłużenie dystansu przejścia bezbólowego [22], po drugie – działa pozytywnie nie tylko na tętnice kończyn dolnych poprzez rozwój krążenia obocznego, ale także ma korzystny wpływ na inne łożyska tętnicze.

Brak jest natomiast do tej pory na tyle skutecznego leku, który w jednoznaczny sposób wydłużałby dystans przejścia bezbólowego. Chociaż dotychczas stosowane środki mają udowodnioną skuteczność w łagodzeniu objawów niedokrwienia, to żaden z nich nie daje stuprocentowej skuteczności ocenianej przez samych chorych. Liczne próby kliniczne z różnymi lekami wyznaczyły 3 grupy leków [23] stosowanych w terapii chromania przestankowego:

- 1) leki o udowodnionym, choć niewielkim korzystnym wpływie na chromanie:
  - pentoksyfilina;
  - naftydrofuryl (w Polsce niedostępny);
  - buflomedil;
  - cilostazol (w Polsce niedostępny).
- 2) leki o co najwyżej minimalnym korzystnym wpływie na chromanie przestankowe:
  - leki przeciwplatekcyjne;
  - leki rozszerzające naczynia;
  - ketanseryna;
  - werapamil;
  - hemodylucja izowolemiczna;
  - aminofilina;
  - witamina E;
  - defibrotyd;
- 3) leki o potencjalnie korzystnym wpływie na chromanie przestankowe, ale niewystarczająco przebadane:
  - karnityna;
  - prostaglandyny;
  - naczyniowy czynnik wzrostu śródbłonna;
  - L-arginina.

Leczenie inwazyjne powinno być zarezerwowane tylko dla tych chorych z chromaniem przestankowym, u których leczenie zachowawcze nie przyniosło efektu, a postęp choroby zagraża utratą kończyny lub przedwczesnym zgonem.

Najbardziej rozpowszechnionym lekiem w leczeniu chromania przestankowego jest obecnie pentoksyfilina, która m.in. poprawia właściwości reologiczne krwi, zmniejsza zdolność erytrocytów do adhezji

i agregacji, a także zmniejsza zdolność do tworzenia zakrzepów. Coraz więcej jest jednak danych, które podważają skuteczność tego leku w wydłużaniu dystansu przechodzonego bez bólu. Ostatnie badanie opublikowane przez *Claudication Study Group* jest obecnie największą randomizowaną i prospektywną próbą kliniczną [24]. Nie wykazała ona istotnej statystycznie różnicy w dystansie chromania przestankowego u chorych pobierających pentoksyfilinę, w porównaniu z pacjentami zażywającymi placebo.

Innym, bardziej obiecującym lekiem, który znalazł zastosowanie w leczeniu miażdżycowego niedokrwienia, jest cilostazol (niezarejestrowany w Polsce). Jest to inhibitor fosfodiesterazy, który blokując degradację cAMP, powoduje zmniejszoną agregację płytek krwi i rozkurcz naczynia krwionośnego [25, 26]. W kilku randomizowanych, podwójnie ślepych próbach wykazano istotny wpływ cilostazolu na wydłużenie dystansu przejścia bezbólowego (o 32–73% w porównaniu z grupą otrzymującą substancję obojętną) w miażdżycowym niedokrwieniu kończyn dolnych [27–29]. Mimo znanych farmakologicznych mechanizmów działania cilostazolu nadal brak jest przekonujących danych, które w jednoznaczny sposób wytłumaczyłyby wpływ leku na poprawę chodzenia.

Do innych leków o udowodnionym, choć niewielkim korzystnym wpływie na chromanie przestankowe należą naftydrofuryl (niedostępny w Polsce) i buflomedil. W kilkunastu próbach klinicznych udowodniono korzystne działanie w łagodzeniu objawów chromania zarówno naftydrofurylu [30], jak i buflomedilu [31].

Leki o co najwyżej minimalnym korzystnym wpływie na chromanie przestankowe, do których należą m.in. leki przeciwplatekcyjne [32], leki rozszerzające naczynia [33], ketanseryna [34], werapamil [35] i witamina E [36], zmusiły badaczy do poszukiwania innych substancji o znacznie lepszych własnościach wydłużających dystans przejścia bezbólowego u chorych z miażdżycowym niedokrwieniem kończyn dolnych.

W ostatnim dziesięcioleciu uwagę naukowców skupiły substancje, których obniżona synteza przyspiesza rozwój miażdżycy. Należą do nich np. prostaglandyny, będące potencjalnymi wazodylatorami i antagonistami płytkowymi. Udowodnione już korzystne działanie prostaglandyny I<sub>2</sub> i E<sub>2</sub> w leczeniu krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych [37] przyniosło także zachęcające wyniki w terapii chromania przestankowego [38]. Okazało się także, że suplementacja metabolitów wzmagających metabolizm niedokrwionego mięśnia, do których należy

m.in. propionyl-L-karnityna, powoduje zwiększenie wydolności chorego do przejścia dłuższego dystansu bez bólu kończyn dolnych [39]. Poznanie natomiast mechanizmów angiogenezy umożliwiło zastosowanie w próbach klinicznych leczenia chromania mitogenów, takich jak śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF) i czynniki wzrostowe fibroblastów (b-FGF lub FGF-2). Stymulacja proliferacji komórek naczyń krążenia obocznego może poprawić perfuzję niedokrwionych tkanek. Niejednoznaczne wyniki w poprawie chromania i nadal obecne nieakceptowane działania uboczne tych czynników, nie pozwalają jednak na ich wprowadzenie do szerszego stosowania [40].

Brak jak dotąd skutecznego leku, który w jednoznaczny sposób wydłużałby dystans chromania przestankowego w przewlekłym niedokrwieniu kończyn dolnych, zmusza do ciągłego poszukiwania nowych substancji leczniczych. Określenie przydatności takich substancji, jak doustne formy prostaglandyn, antagoniści serotoniny czy wreszcie L-arginina w leczeniu miażdżycy tętnic kończyn dolnych wzbudza obecnie największe zainteresowanie naukowców. Zauważono także, że terapia obniżająca poziom lipidów we krwi powoduje korzystne efekty w leczeniu zmian niedokrwiniennych kończyn dolnych. W badaniu CLAS (*Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study*) wykazano, że w grupie chorych pobierających kolestypol i kwas nikotynowy brak jest angiograficznych wykładników progresji zmian zwężających tętnicę udową, w przeciwieństwie do grupy placebo [41]. Wpływ podawania leków obniżających poziom cholesterolu na dystans chromania przestankowego badano w dwóch dużych programach badawczych, w których stwierdzono zmniejszenie ryzyka wystąpienia chromania w grupach chorych pobierających cholestyraminę [42, 43].

Największym jednak retrospektywnym badaniem potwierdzającym korzystny wpływ terapii hipolipemicznej w miażdżycowym niedokrwieniu kończyn dolnych jest skandynawskie badanie 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*).

Doniesienia z ostatnich dwóch dziesięcioleci przyniosły dowody na to, że dostarczenie L-argininy, jedyne substratu wykorzystywanego przez komórki śródbłonka do syntezy EDRFu, może poprawiać funkcję endotelium, a co za tym idzie, złagodzić objawy przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych. Stosowanie argininy w leczeniu miażdżycowego niedokrwienia kończyn dolnych przyniosło bardzo obiecujące rezultaty. Zaobserwowano bowiem bardzo istotny wzrost dystansu przechodzonego bez bólu i dystansu maksymalnego.

Oprócz farmakologicznej terapii chromania przestankowego w miażdżycowym niedokrwieniu kończyn dolnych należy wspomnieć o możliwościach leczenia inwazyjnego. Zastosowanie procedur zabiegowych, takich jak przezskórna wewnątrznacyniowa angioplastyka z możliwością jednoczesnej implantacji stentu lub operacyjne zabiegi rewaskularyzacyjne powinny być jednak zarezerwowane dla tej grupy chorych, u których modyfikacja czynników ryzyka miażdżycy i leczenie zachowawcze nie przyniosły skutku. Przy wyborze inwazyjnej metody leczniczej najważniejsze wydaje się uzyskanie długotrwałego dobrego efektu klinicznego przy małym ryzyku powikłań. Biorąc pod uwagę naturalny przebieg chromania w obserwacji 5-letniej, tylko niewielki procent chorych (<10%) będzie wymagał leczenia zabiegowego [44, 45].

### Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych

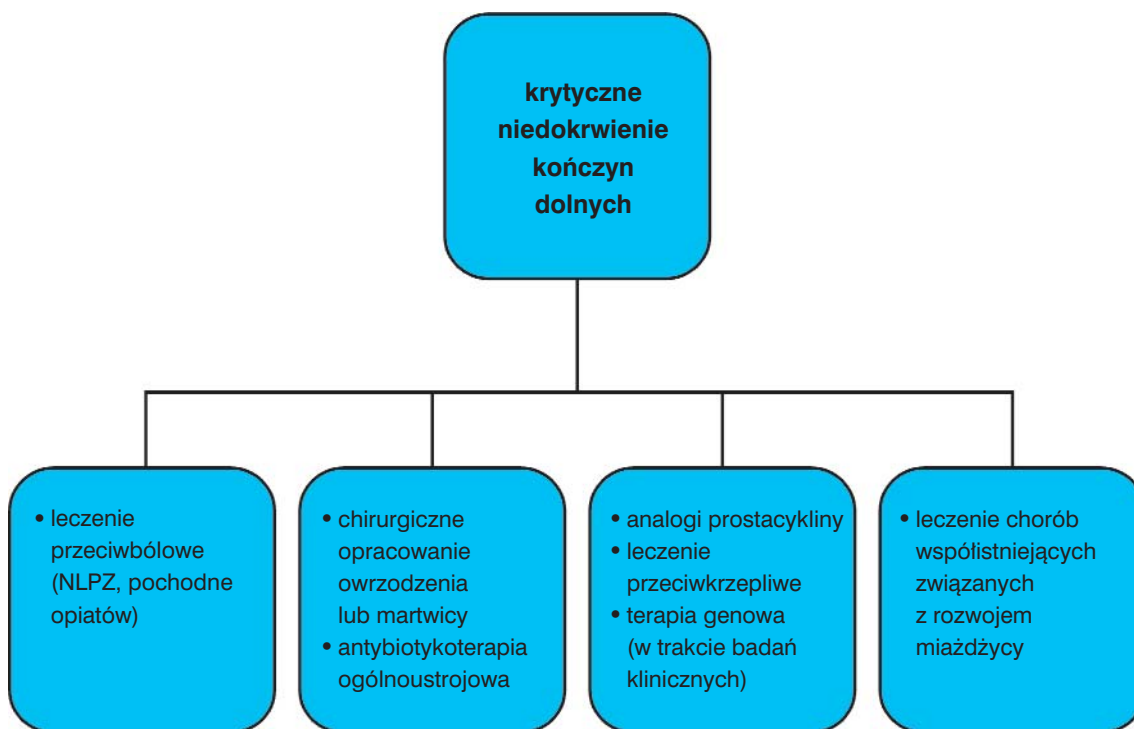
Najbardziej zaawansowanym etapem rozwoju miażdżycowego niedokrwienia kończyn dolnych jest ich krytyczne niedokrwienie, będące przejawem przewlekle trwającego procesu miażdżycowego. Jest to już bezpośrednie zagrożenie utraty kończyny z powodu rozwoju nieodwracalnych zmian niedokrwiniennych pod postacią owrzodzeń i zgorzeli dystalnych części kończyn dolnych. Poniżej przedstawiono kryteria rozpoznawania krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych:

- ból spoczynkowy trwający dłużej niż 2 tyg. wymagający pobierania leków przeciwbólowych;
- obecność martwicy i/lub zgorzeli palców lub stopy;
- ciśnienie skurczowe na wysokości kostek poniżej 50–70 mmHg i na paluchu 30–50 mmHg.

Do głównych czynników ryzyka wystąpienia krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych zalicza się:

- wiek chorego – wiek podeszły sprzyja zachorowalności;
- wywiad rodzinny – w szczególności obecność choroby niedokrwiennej serca w rodzinie predysponuje do wystąpienia krytycznego niedokrwienia kończyn;
- palenie tytoniu – 4-krotny wzrost zachorowalności u chorych palących w porównaniu z osobami niepalącymi papierosów;
- cukrzyca – u 45% chorych z amputacją niedokrwionej kończyny rozpoznawano cukrzycę;
- zaburzenia gospodarki lipidowej;
- nadciśnienie tętnicze.

Wywiad zebrany od chorego pomaga lekarzowi w rozpoznaniu tej choroby. Próby leczenia zacho-



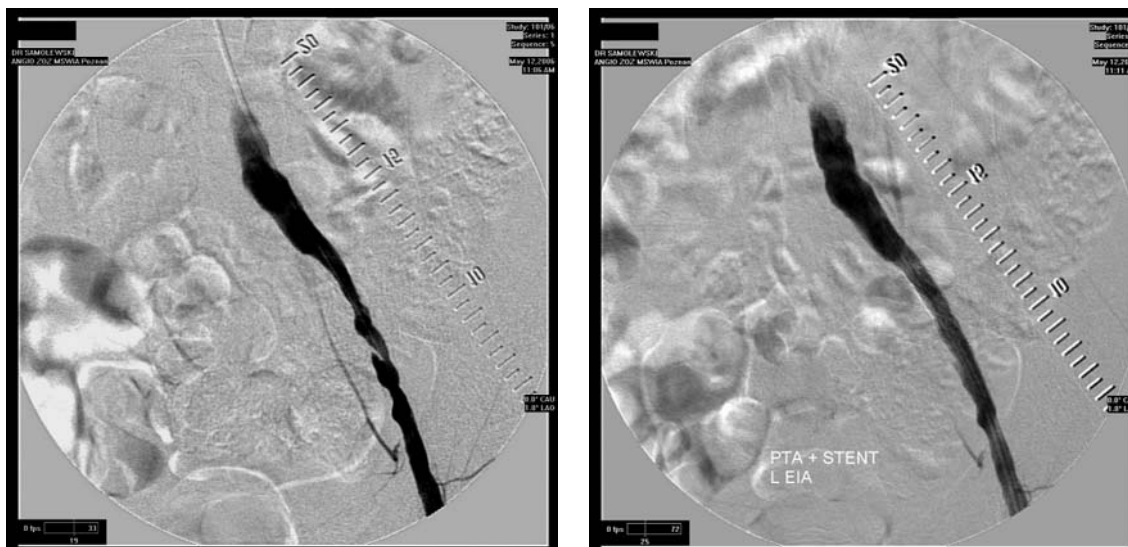
Ryc. 1. Leczenie zachowawcze krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych

wawczego, oprócz podawania silnych leków analgetycznych, są w tej postaci niedokrwienia nieskuteczne. Dlatego też tylko szybko podjęte leczenie specjalistyczne w ośrodku naczyniowym może przynieść poprawę ukrwienia zagrożonej amputacją kończyny.

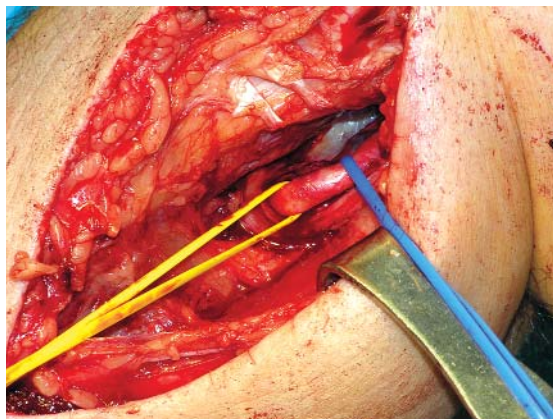
U bardzo dużego odsetka chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyny występują dodatkowe choroby współistniejące, wynikające z rozwoju miażdżycy. Dlatego tak ważne jest leczenie interdyscyplinarne, obejmujące terapię choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, a także bardzo często współistniejącej cukrzycy. Ważnym elementem w leczeniu owrzodzeń niedokrwiennej, którym towarzyszy miejscowa infekcja, jest stosowanie antybiotyków podawanych ogólnoustrojowo.

Podstawowymi metodami diagnostycznymi pomocnymi w rozpoznaniu i zaplanowaniu leczenia niedo-

krwienia są badania ultrasonograficzne, tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny. Wskazaniem do leczenia chirurgicznego jest krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych, które nie odpowiada na leczenie zachowawcze.



Ryc. 2. Angioplastyka (PTA) i implantacja stentu do lewej tętnicy biodrowej zewnętrznej



Ryc. 3. Implantacja przeszczepu udowo-podkolanowego za pomocą odwróconej żyły własnej chorego

krwienia są ultrasonografia metodą podwójnego obrazowania, angiografia metodą rezonansu magnetycznego i wreszcie arteriografia klasyczna z podaniem do tętniczym środka cieniującego. Techniki te pozwalają na określenie miejsca zwężonego lub zamkniętego naczynia tętniczego powodującego deficyt ukrwienia.

Rokowanie w krytycznym niedokrwieniu kończyn dolnych jest złe. U 60–90% chorych istnieje potrzeba wykonania zabiegu rewaskularyzacyjnego. Śmiertelność w tej grupie chorych jest wysoka i wynosi od 40 aż do 70% w obserwacji 3–5-letniej [46, 47].

Leczenie krytycznego niedokrwienia kończyn jest podobne jak w chromaniu przestankowym, niemniej jednak należy rozważyć bardzo pilne wdrożenie leczenia inwazyjnego.

Sposoby leczenia zachowawczego zawarte zostały na ryc. 1. Jednak złagodzenie bólu niedokrwionej kończyny, stosowanie antybiotyków, a także terapia chorób współistniejących powinny być przede wszystkim uzupełnieniem leczenia inwazyjnego, które jest w tej postaci niedokrwienia niezbędne.

Do głównych technik inwazyjnych w leczeniu krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych zalicza się procedury endowaskularne metodą przezskórnej nakłucia tętnicy i klasyczne operacje rekonstrukcyjne tętnic.

Rozwój technik mało inwazyjnych, tj. endowaskularnej plastyki tętnic z możliwością implantacji stentów, umożliwił zmniejszenie ryzyka powikłań wynikających z leczenia chirurgicznego. Od momentu wprowadzenia w 1964 r. przez Dottera i Judkina przezskórnej endoluminarnej angioplastyki tętnic (PTA – *percutaneous angioplasty*) i udoskonalenia tej techniki przez Gruentziga i Hopfa w 1974 r., metoda angioplastyki balonowej znacznie poprawiła wyniki leczenia krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych. Głównym wskazaniem do zastosowa-

nia PTA są przede wszystkim krótkoodcinkowe i izolowane zwężenia i okluzyje tętnic. Bardzo często uzupełnieniem angioplastyki jest implantacja stentu, mającego na celu zapobieganie nawrotowi zwężenia, a także rozwarstwienia tętnicy (ryc. 2.). Zabiegi te mogą być wykonywane w znieczuleniu miejscowym i stwarzają mniejsze ryzyko powikłań niż operacje rekonstrukcyjne. Głównym przeciwwskazaniem do wykonania tego typu procedur są choroby hematologiczne, mogące powodować ryzyko niekontrolowanego krwawienia.

Nadal najczęstszym sposobem terapii skrajnego niedokrwienia kończyn jest leczenie operacyjne.

Do głównych metod leczenia operacyjnego zalicza się:

- udrożnienie tętnic;
- implantacje pomostów omijających przy użyciu własnych naczyń chorego (ryc. 3.) lub sztucznych protez naczyniowych;
- sympatektomie.

W przypadku niepowodzenia terapii mającej na celu uratowanie zagrożonej utratą kończyny, często postępowaniem ratującym życie chorego jest amputacja nieodwracalnie niedokrwionej kończyny. Tęgo typu postępowanie powinno być jednak poprzedzone próbą leczenia rewaskularyzacyjnego. Szacuje się obecnie, że ok. 25% chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych będzie musiało mieć amputowaną niedokrwioną kończynę w ciągu roku [48].

## Podsumowanie

Zachorowalność na miażdżycowe niedokrwienie kończyn dolnych w ciągu najbliższych lat będzie się stale zwiększać. Główną przyczyną tego zjawiska jest starzenie się populacji ludzkiej, a także stałe udoskonalanie technik diagnostycznych. Konieczne

jest diagnozowanie bezobjawowego niedokrwienia kończyn dolnych u chorych, u których ryzyko rozwoju miażdżycy jest duże. Pozwoli to w istotny sposób zmniejszyć zachorowalność i śmiertelność z powodu zawału mięśnia sercowego i udaru niedokrwiennego mózgu. W grupie chorych, u których na plan pierwszy wysuwają się już objawy związane z chodzeniem, a nawet bólem spoczynkowym, oprócz zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-mózgowych należy rozważyć terapię zmniejszającą objawy chromania przestankowego i likwidującą ewentualnie ból spoczynkowy niedokrwionej kończyny. Modyfikacja czynników ryzyka rozwoju miażdżycy staje się kluczem do rozwiązania problemu, a zastosowanie terapii powinno być zadaniem priorytetowym w codziennej praktyce lekarskiej.

#### Piśmiennictwo

- Golomb BA, Criqui MH, Bundens WP. Epidemiology. In: Creager MA (ed.). *Management of Peripheral Arterial Disease. Medical Surgical, and Interventional Aspects*, London: Remedica Publishing Limited, 2000: 1-18.
- Zapalski S. Rokowanie w miażdżycy tętnic kończyn dolnych. *Pamiętnik 14. Zjazdu Sekcji Torakochirurgicznej i Chirurów Naczyniowych TChP, PZWL, Warszawa 1972.*
- Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996; 94: 3026-49.
- Hooi JD, Stoffers HE, Knottnerus JA, et al. The prognosis of non-critical limb ischemia: a systematic review of population – epidemiological evidence. *Br J Gen Pract* 1999; 49: 49-55.
- Coffman JD. Intermittent claudication: not so benign. *Am Heart J* 1986; 112: 1127-8.
- Pasierski T, Gaciong Z. Rozwój i regresja miażdżycy. *Angiologia, PZWL* 2004.
- Ross MR, Gordon IK, Romrell JL. *Histology: A Text and Atlas*. Williams & Wilkins, Baltimore 1995.
- Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-24.
- Förstermann U, Mügge A, Alheid U, et al. Selective attenuation of endothelium-mediated vasodilatation in atherosclerotic human coronary arteries. *Circ Res* 1998; 62: 185-90.
- Cronenwett JL, Warner KG, Zelenock GB, et al. Intermittent claudication. Current results of nonoperative management. *Arch Surg* 1984; 119: 430-36.
- Dormandy JA, Murray GD. The fate of the claudicant – a prospective study of 1969 claudicants. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5: 131-5.
- Zawilska K. Czynniki ryzyka zakrzepów tętnicznych. W: *Zakrzepy i zatory*. Łopaciuk S. i wsp. PZWL, Warszawa, 2002: 193-208.
- Pasternak RC, Grundy SM, Levy D, et al. 27<sup>th</sup> Bethesda Conference matching the intensity of risk factor management with hazard for coronary disease events. Task Force 3 Spectrum of risk factors for coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 978-90.
- Hirsh J, Dalen JE, Fuster V, et al. Aspirin and other anti-platelet drugs: the relationship between dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 1992; 102: 327-36.
- Clagett GP, Sobel M, Jackson MR, et al. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 609S-626S.
- Januszewicz A. Lizynopryl – aktualne miejsce w terapii nadciśnienia tętniczego i chorób współistniejących. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2004.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
- Donnelly R, Emslie-Smith A, Gardiner J, et al. Vascular complications of diabetes. *Br Med J* 2000; 320: 1062-6.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 854-65.
- Leng GC, Price JF, Jepson RG. Lipid lowering for lower limb atherosclerosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Oxford, Update Software, 1999.
- Pasternak RC, Grundy SM, Levy D, et al. Bethesda Conference matching the intensity of risk factor management with hazard for coronary disease events. Task Force 3 Spectrum of risk factors for coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 978-90.
- Management of peripheral arterial disease – TransAtlantic Inter-Society Consensus. *Eur J Vasc End Surg* 2000; 19: S47-S243.
- Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000; 109: 523-30.
- Igawa T, Tani T, Chijiwa T, et al. Potentiation of anti-platelet aggregating activity of cilostazol with vascular endothelial cells. *Thromb Res* 1990; 57: 617-23.
- Sorkin EM, Markham A. Cilostazol. *Drugs Aging* 1999; 14: 63-71.
- Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, et al. Cilostazol has beneficial effects in treatment claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation* 1998; 98: 678-86.
- Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, et al. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1998; 27: 267-74.
- Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, et al. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2041-50.
- Moody AP, Al-Khaffaf HS, Lehert P, et al. An evaluation of patients with severe intermittent claudication and the effect of treatment with naftidrofuryl. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23 (Suppl. 3): S44-S47.
- Truetein G, Bisler H, Klucken N, et al. Buflomedil in arterial occlusive disease: results of a controlled multicenter study. *Angiology* 1984; 35: 500-5.

32. Moher D, Pham B, Ausejo M, et al. Pharmacological management of intermittent claudication. A meta-analysis of randomised trials. *Drugs* 2000; 59: 1057-70.
33. Solomon SA, Ramsay LE, Yeo WW, et al. Beta blockade and intermittent claudication: placebo controlled trial of atenolol and nifedipine and their combination. *BMJ* 1991; 303: 1100-4.
34. Cameron HA, Walter PC, Ramsay LE. Placebo-controlled trial of ketanserin in the intermittent claudication. *Angiology* 1987; 38: 549-55.
35. Bagger JP, Helligsoe P, Randsbaek F, et al. Verapamil in intermittent claudication. *Circulation* 1997; 95: 411-14.
36. Kleijnen J, Mackerras D. Vitamin E for intermittent claudication (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2001; Issue 1.
37. The ICAI study group. Prostanoids for chronic critical leg ischemia: a randomized, controlled, open-label trial with prostaglandin E1. *Ann Intern Med* 1999; 130: 412-21.
38. Lievre M, Morand S, Besse B. Oral beraprost sodium, a prostaglandin 12 analogue, for intermittent claudication. A double-blind, randomized, multicenter controlled trial. *Circulation* 2000; 102: 426-31.
39. Brevet G, Pena S, Saba C, et al. Propionyl-L-carnitine in intermittent claudication: double-blind, placebo-controlled, dose titration, multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1411-16.
40. Ledermann RJ, Mendelsohn FO, Anderson RD, et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication. The TRAF-FIC study. *Lancet* 2002; 359: 2053-8.
41. Blankenhorn DH, Azen SP, Crawford DW, et al. Effects of colestipol-niacin therapy on human femoral atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83: 438-47.
42. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351-64.
43. Buchvald H, Varco RL, Matts JP, et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of Hyperlipidemias. *N Engl J Med* 1990; 323: 946-55.
44. O'Riordain DS, O'Donnell JA. Realistic expectations for the patient with intermittent claudication. *Br J Surg* 1991; 78: 861-3.
45. Breslau PJ, Jorning PI, Dassen G. The natural history of intermittent claudication, a prospective study. Presented at II International Vascular Symposium, September 1986.
46. Ouriel K, Fiore WM, Geary JE. Limb-threatening ischemia in the medically compromised patient: amputation or revascularization? *Surgery* 1998; 104: 667-72.
47. Griffith CD, Callum KG. Limb salvage surgery in a district general hospital: factors affecting outcome. *Ann R Coll Surg Engl* 1988; 70: 95-8.
48. Wolfe J. Defining the outcome of critical limb ischaemia: a one year prospective study. *Br J Surg* 1986; 73: 321.

*dr med. Maciej Micker*

*prof. dr hab. med. Paweł Chęciński*

*lek. Tomasz Synowiec*

*Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej oraz Angiologii*

*Akademii Medycznej w Poznaniu*

*ZOZ MSWiA im. prof. L. Bierkowskiego w Poznaniu*

*kierownik Kliniki*

*prof. dr hab. med. Paweł Chęciński*