

Diagnostyka i farmakoterapia pacjentów z chorobą tętnic obwodowych — o czym powinniśmy pamiętać w codziennej praktyce?

Diagnosis and pharmacotherapy of patients with peripheral artery disease: what should we remember in everyday practice?

dr n. med. Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Choroba tętnic obwodowych (PAD) stanowi grupę jednostek chorobowych o wspólnym podłożu związanym z rozwojem miażdżycy, ale różnych objawach i przebiegu. Na podstawie lokalizacji wyróżnia się: chorobę tętnic kręgowych, tętnic kończyn górnych, tętnic szyjnych, tętnic nerkowych, tętnic kończyn dolnych oraz chorobę tętnic krezkowych. Należy pamiętać, że poszczególne manifestacje PAD w znacznym stopniu różnią się objawami i z tego powodu ich diagnostyka bywa bardzo odmienna, ale wszystkie łączą się ze wzrostem całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Należy również pamiętać, że w leczeniu pacjentów z PAD w każdym przypadku, poza zapewnieniem zmniejszenia objawów choroby, dąży się do optymalnej kontroli poszczególnych czynników ryzyka, a co za tym idzie — do obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (3), 152–158

Słowa kluczowe: ryzyko sercowo-naczyniowe, choroba tętnic obwodowych, ramipril

ABSTRACT

Peripheral arterial disease (PAD) is in fact a group of disease associated with different symptoms and course, but sharing a common cause — the atherosclerosis, but based on the location, the disease is distinguished to the disease of vertebral arteries, upper limb arteries, carotid arteries, renal arteries, lower extremity artery diseases and mesenteric artery disease. The various manifestations of PAD significantly differ in symptoms and thus their diagnostic process is very different, but in all cases, they are associated with increased overall cardiovascular risk. Therefore, in the treatment of PAD in each case, in addition to providing improvement of symptoms, the aim is optimum control of the risk factors and their pharmacological reductions.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (3), 152–158

Key words: cardiovascular risk, peripheral artery diseases, ramipril

Adres do korespondencji:
dr n. med. Filip M. Szymański
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel.: 22 599 19 58, faks: 22 599 19 57
e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

WPROWADZENIE

Choroba tętnic obwodowych (PAD, *peripheral artery disease*) stanowi grupę jednostek chorobowych o różnych objawach i przebiegu, ale wspólnym podłożu związanym z rozwojem miażdżycy. Szacunkowy odsetek pacjentów z PAD w populacji ogólnej wynosi obecnie 12–14%, a jej częstość zwiększa się z wiekiem. Niestety, w porównaniu z rokiem 2000, w 2010 roku odnotowano około 23-procentowy wzrost częstości występowania PAD.

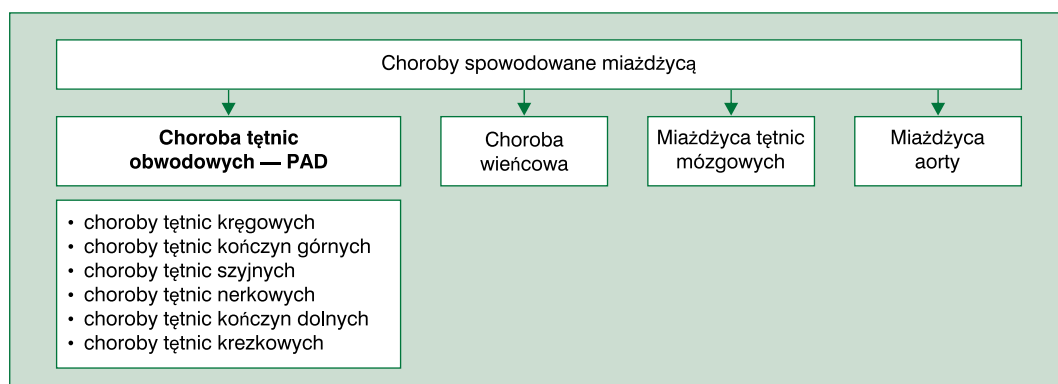
Niezależnie od miejsca, w którym są zlokalizowane zmiany miażdżycowe, przebieg ich powstawania w każdym przypadku jest podobny. Proces rozpoczyna się w naczyniach, w których z powodu zaburzeń przepływu, wzrostu sił ścinających powodowanych przez płynącą krew lub toczącej się reakcji zapalnej występuje zaburzenie funkcji śródbłonna naczyniowego. Następnym etapem aterogenezy jest pojawienie się w zmienionym obszarze makrofagów o typie komórek piankowatych, a później niewielkich pozakomórkowych złogów lipidowych. Z biegiem czasu w blaszce lipidowej obserwuje się powstanie wyraźnie odgraniczonych od otoczenia rdzenia lipidowego oraz postępujące włóknienie w otaczających komórkach i macierzy zewnątrzkomórkowej. W ostatnich etapach rozwoju blaszka miażdżycowa może ulegać pękaniu, co łączy się z odrywaniem jej fragmentów lub tworzeniem materiału zakrzepowego; w innym przypadku ulega ona powolnej kalcyfikacji, trwale zwężając światło naczynia [1, 2]. Opisany przebieg choroby miażdżycowej prowadzi do stopniowego zwężania światła naczynia dotkniętego chorobą, którego objawy — początkowo ujawniające się w momencie zwiększonego zapotrzebowania na krew — z czasem zaczynają być odczuwalne nawet w spoczynku. W ostatnich fazach choroby w unaczynionym obszarze pojawiają się objawy

krytycznego niedokrwienia, które może być spowodowane niemal całkowitym/całkowitym zamknięciem światła naczynia przez samą zmianę miażdżycową, powstałą na niej skrzeplinę bądź przez oderwanie jej fragmentów i zatkanie dystalnych naczyń mniejszego kalibru, do których dostały się wraz z prądem krwi. Opisane zmiany najczęściej kojarzą się z przebiegiem choroby wieńcowej, występowaniem dławicy piersiowej, a ostatecznie — ostrego zespołu wieńcowego. Jednakże miażdżycę przebiega w podobny sposób niezależnie od swojej lokalizacji również w obrębie tętnic szyjnych lub w tętnicach kończyn dolnych, gdzie powoduje objawy rozpoczynające się od chromania, a kończące na krytycznym niedokrwieniu i martwicy.

Za większą część chorób układu sercowo-naczyniowego odpowiada właśnie miażdżycę. Podział chorób miażdżycowych ze względu na ich lokalizację przedstawiono na rycinie 1. Pamiętając, że wśród wszystkich chorób niezakaźnych to właśnie choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią główną przyczynę zgonów [3–5], w codziennej praktyce należy się skupiać nie tylko na diagnostyce i leczeniu choroby wieńcowej, ale także pamiętać o PAD.

DIAGNOSTYKA PAD

Objawy PAD mogą być bardzo różne, ponieważ zależą od lokalizacji choroby. Wybór badania służącego potwierdzeniu PAD zależy od lokalizacji objawów. W większości przypadków różnego rodzaju techniki obrazowania radiologicznego, takie jak tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny czy ultrasonografia (USG), okazują się bardzo pomocne w wizualizacji zmian miażdżycowych, a niekiedy również określeniu ich struktury, a tym samym prognozowaniu ryzyka.



Rycina 1. Klasyfikacja chorób związanych z miażdżycą na podstawie ich lokalizacji; PAD — *peripheral artery disease*

Choroba tętnic kończyn górnych

W tej lokalizacji PAD występuje stosunkowo rzadko; szacuje się, że w populacji ogólnej zwężenie tętnicy podobojczykowej można rozpoznać u 3–4% osób, natomiast istotnie częściej (15–20%) występuje ono u pacjentów, u których już zdiagnozowano PAD występującą w obrębie tętnic kończyn dolnych (LEAD, *lower extremities coronary artery diseases*) [6]. Co ciekawe, nawet u pacjentów, u których zmiany miażdżycowe w tej lokalizacji nie występują, stan śródbłonna naczyniowego tętnic kończyny górnej koreluje zarówno z częstością występowania choroby wieńcowej czy LEAD, jak i z rokowaniem pacjentów i ryzykiem zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego [7, 8]. Kończyna górna jest bardzo dogodnym miejscem do pomiaru funkcji śródbłonna. W metodzie polegającej na określeniu rozszerzalności tętnicy zależnej od przepływu (FMD, *flow-mediated dilation*) pośrednim wykładnikiem jest stopień rozszerzenia tętnicy ramiennej po uprzedniej okluzji tętnic ramienia. W innej metodzie, jaką jest tonometria przepływowa, wykorzystuje się pomiary wykonywane za pomocą czujników umieszczonych na dystalnych paliczkach palców rąk.

Miażdżycza tętnic szyjnych

Szacuje się, że występowanie zmian miażdżycowych w pozaczaszkowym przebiegu tętnic unaczyniających mózgu, w tym tętnic szyjnych i kręgowych, odpowiada za blisko 1/4 udarów mózgu [9]. W grupie pacjentów z bezobjawowymi zwężeniami tętnic szyjnych (w granicach 50–99% światła naczynia) roczna częstość występowania udarów mózgu wynosi między 1% a 3%. Natomiast wśród pacjentów, u których występują objawy zwężenia, ryzyko wystąpienia udaru mózgu wzrasta nawet do 43% rocznie [8, 10]. Ze względu na swoją lokalizację tętnice szyjne stanowią doskonale miejsce do nieinwazyjnego oceniania stopnia rozwoju miażdżycy i niejako „okna do podglądania” kolejnych jej stadiów, dzięki prostym i nieinwazyjnym metodom, takim jak badanie USG czy dopplerowskie. W tych badaniach można oceniać nie tylko stopień zwężenia tętnic, zmiany dynamiki przepływu krwi i uwidocznic samą blaszkę miażdżycową, ale także ocenić specyficzny parametr — grubość kompleksu *intima-media* (IMT, *intima-media thickness*). Jest to pochodna sumy grubości błony środkowej oraz śródbłonna — dwóch warstw tętnicy szyjnej położonych najbardziej dośrodkowo. Wyniki dotychczasowych metaanaliz wskazują, że parametr ten, podobnie jak wspomniana wyżej FMD, silnie koreluje ze stopniem ogólnoustrojowego

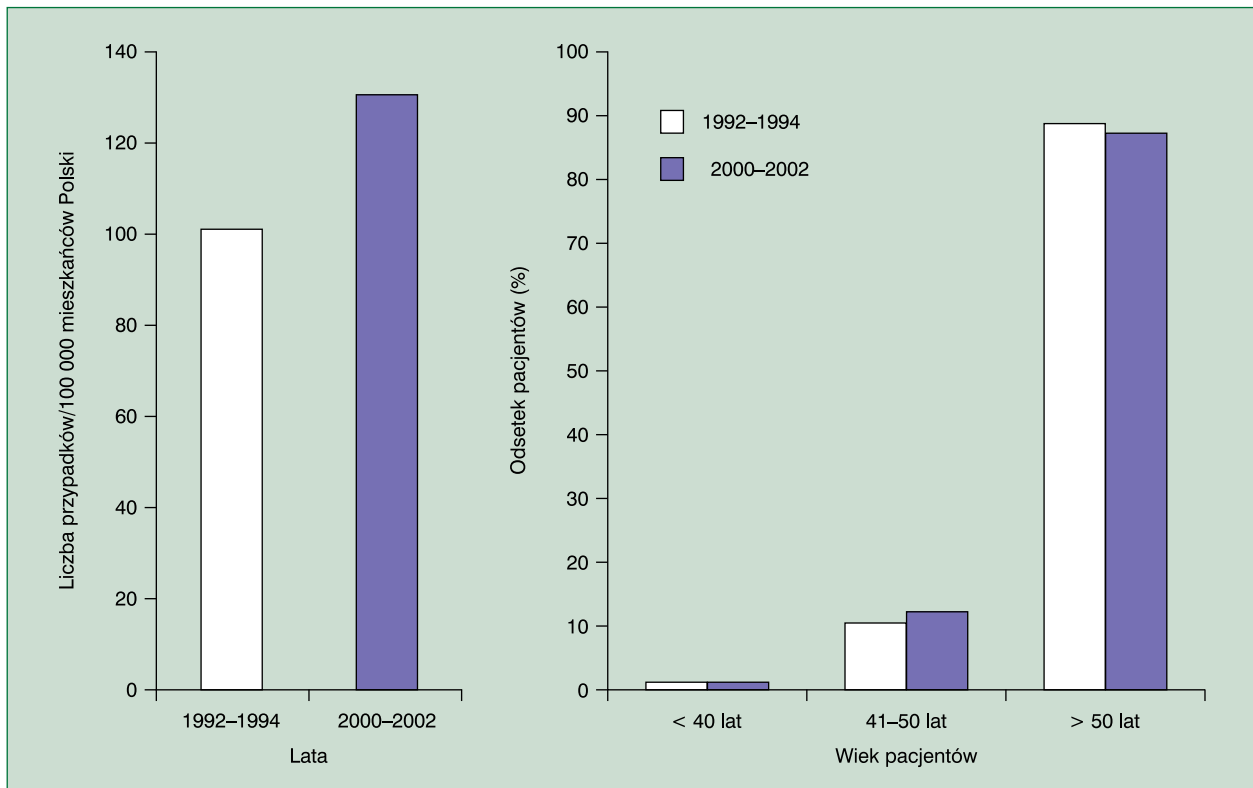
zaawansowania miażdżycy oraz jest wykładnikiem nie tylko ryzyka wystąpienia udaru mózgu, ale także śmiertelności sercowo-naczyniowej [11]. Poza oceną zaawansowania miażdżycy badanie tętnic szyjnych dostarcza także informacji na temat skuteczności leczenia, której wykładnikiem może być regresja obserwowanych zmian.

Choroba tętnic kończyn dolnych

W ostatnich latach coraz większą uwagę zwraca się na kliniczne znaczenie występowania LEAD. Wynika to między innymi z faktu, że częstość występowania tej formy PAD w ostatnich latach znacznie się zwiększa i, co bardzo niepokojące, choroba dotyka coraz młodszych osób. Dane dotyczące częstości występowania LEAD wskazują, że w Polsce przed około 30 laty choroba ta występowała u 101 osób na 100 000 mieszkańców, natomiast w latach 2000–2002 odsetek ten wzrósł aż do 131 przypadków na 100 000 osób; LEAD dotyczy przede wszystkim pacjentów w wieku powyżej 50 lat, ale — jak wyżej wspomniano — coraz częściej dotyka również osób młodszych (ryc. 2) [12].

W tabeli 1 zestawiono dwie powszechnie stosowane skale obrazujące stopień zaawansowania LEAD. Klasyfikacja ta jest przydatna nie tylko dlatego, że warunkuje decyzje terapeutyczne dotyczące sposobu leczenia, a na podstawie zmian klas funkcjonalnych można wnioskować na temat skuteczności leczenia — zakwalifikowanie do odpowiedniej grupy jest także w pewnym stopniu wykładnikiem dalszego rokowania pacjenta. Szacuje się, że więcej niż co 5. chory, u którego występują znaczne objawy chromania przestankowego, umrze w ciągu najbliższych 5 lat, a u kolejnych 20% wystąpi niekorzystny incydent sercowo-naczyniowy, taki jak udar mózgu czy zawał serca [13, 14]. Także pacjenci, u których objawy są łagodniejsze, oraz nawet ci, u których objawy jeszcze nie występują, są obciążeni wyższym ryzykiem zgonu związanego z powikłaniami sercowo-naczyniowymi niż to występujące w populacji ogólnej [14, 15].

W grupie pacjentów z LEAD, poza opisanymi wyżej skalami, w ocenie postępu choroby użyteczne są również inne, bardziej obiektywne badania. Wskaźnik kostkowo-ramienny (ABI, *ankle-brachial index*) jest wyrażony ilorazem skurczowego ciśnienia tętniczego mierzonego na kończynie górnej i dolnej. Ma on dużą wartość w badaniach przesiewowych — wartości mniejsze niż 0,9 każą wysnuć podejrzenie obecności PAD i wdrożyć dalszą diagnostykę. Nawet u 6% pacjentów, u których w badaniu przesiewowym zostanie wykryta nieprawidłowa wartość ABI, już w ciągu 5 lat dojdzie do progresji choroby w stopniu tak znacznym, że stracą oni kończynę dotkniętą schorzeniem [8, 13].



Rycina 2. Częstość występowania miażdżycy zarostowej kończyn dolnych w populacji ogólnej na podstawie danych polskich (na podstawie [12])

Tabela 1. Klasyfikacja stopni zaawansowania choroby tętnic kończyn dolnych według dwóch najczęściej stosowanych skal (źródło [5])

Klasyfikacja wg Fontaine'a			Klasyfikacja wg Rutherforda	
Okres	Objawy	Stopień	Kategoria	Objawy
I	Bezobjawowy	0	0	Bezobjawowy
II	Chromanie przestankowe	I	1	Chromanie łagodne
			2	Chromanie umiarkowane
			3	Chromanie ciężkie
III	Ból spoczynkowy	II	4	Niedokrwienny ból spoczynkowy
IV	Martwica I	III	5	Małe uszkodzenie tkanek
	Owrodzenie			
	Niedokrwiennie			6

FARMAKOTERAPIA PACJENTA Z PAD

W leczeniu PAD nie można zapominać, że choroba ta w bardzo istotnym stopniu negatywnie wpływa na jakość życia pacjentów. Aczkolwiek w codziennej praktyce klinicznej dość często spotykamy pacjentów, którzy na przykład objawy chromania przestankowego przypisują zaawansowanemu wiekowi, nie mając świadomości, że mogą być one objawem poważnej choroby. Chromanie przestankowe powoduje nie tylko ból, ale także znaczne ograniczenie codziennej aktywności fizycznej, co jest jednym z głównych czynników wszystkich chorób układu

sercowo-naczyniowego, w tym PAD [16]. Stopień upośledzenia możliwości samodzielnego poruszania się może być opisany za pomocą takich parametrów, jak czas chromania, całkowity maksymalny dystans czy czas chodu.

Według wspomnianych wyżej wytycznych *European Society of Cardiology (ESC)*, dotyczących diagnozowania i leczenia PAD, w przypadku każdego z typów PAD najważniejsze są dwa zasadnicze cele terapii. Po pierwsze należy dążyć do ograniczenia uciążliwych dla pacjentów objawów, po drugie obniżyć podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe [5]. W większości przypadków lekarze są

Tabela 2. Podstawowe zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego u wszystkich pacjentów z chorobą tętnic obwodowych (PAD, *peripheral artery disease*) (źródło [5])

Zalecenie	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności dowodów
Wszyscy pacjenci z PAD, którzy palą tytoń, powinni być zachęceni do zaprzestania palenia	I	B
U wszystkich pacjentów z PAD należy obniżyć stężenie cholesterolu frakcji LDL do wartości < 2,5 mmol/l (100 mg/dl), a optymalnie < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) lub \geq 50% wyjściowego stężenia, gdy nie można osiągnąć docelowych wartości LDL	I	C
U wszystkich pacjentów należy osiągnąć kontrolę ciśnienia tętniczego do wartości \leq 140/90 mm Hg	I	A
Leki beta-adrenolityczne nie są przeciwwskazane u pacjentów z chorobą tętnic kończyn dolnych i ich zastosowanie powinno być rozważone w przypadku towarzyszącej choroby wieńcowej i/lub niewydolności serca	Ila	B
Leczenie przeciwplatek jest zalecane u pacjentów z objawową PAD	I	C
U pacjentów z PAD i cukrzycą odsetek HbA _{1c} powinien być utrzymywany \leq 6,5%	I	C
U pacjentów z PAD wskazane są konsultacje wielodyscyplinarnych zespołów w celu ustalenia strategii postępowania	I	C

LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; HbA_{1c} — hemoglobina glikowana

Tabela 3. Drabina kroków terapeutycznych w leczeniu pacjentów z objawową chorobą tętnic kończyn dolnych

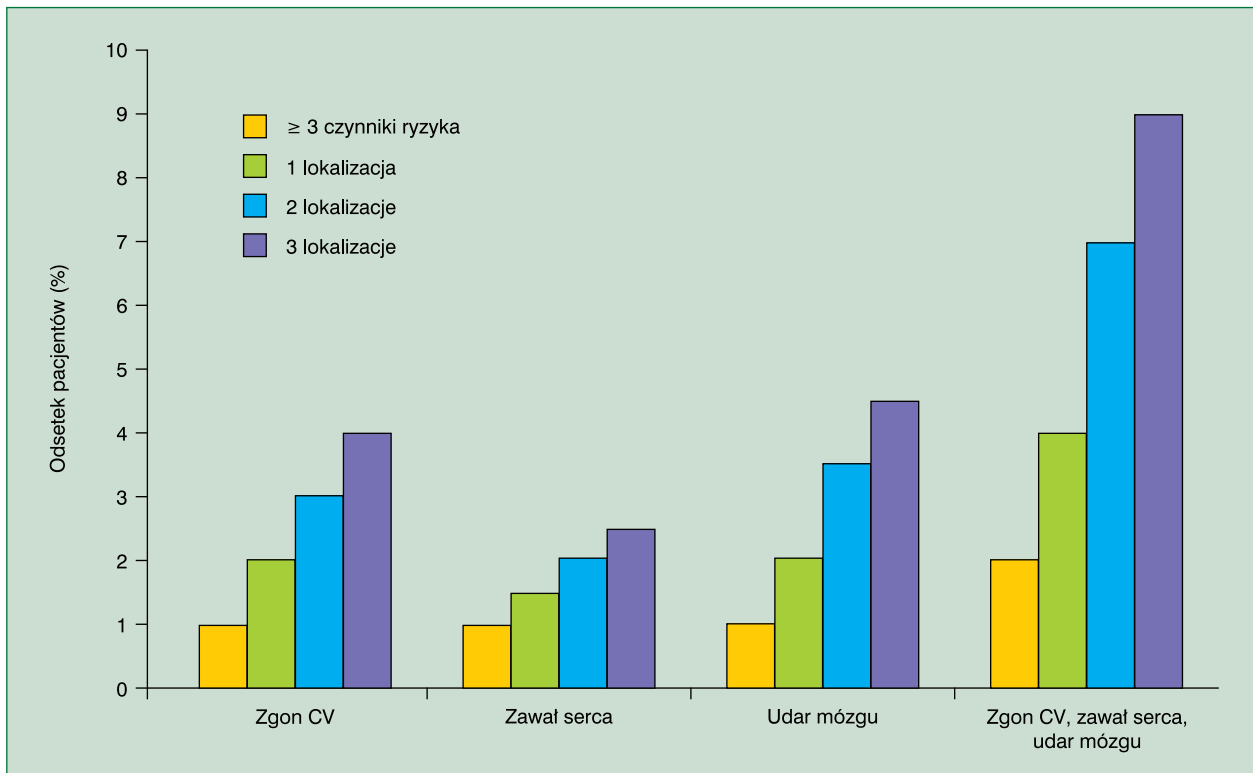
1. Leczenie zachowawcze (przez 3–6 miesięcy):
 - trening fizyczny
 - farmakoterapia
2. Jeżeli możliwe — wewnątrznaczyniowe leczenie zwężenia
3. Jeżeli możliwe — chirurgiczne leczenie zwężenia

W każdym przypadku przez cały czas kontrola czynników ryzyka sercowo-naczyniowego

*Następny szczebel drabiny jest stosowany w przypadku nieskuteczności poprzedniej strategii postępowania

świadomi, że leki tradycyjnie stosowane w łagodzeniu objawów chromania przestankowego, takie jak na przykład: pentoksylina, buflomedil, pochodne karnityny, cechują się bardzo ograniczoną skutecznością [5]. Podstawowe zalecenia mające zastosowanie u wszystkich pacjentów z PAD podsumowano w tabeli 2, a w tabeli 3 w sposób uproszczony omówiono kroki terapeutyczne [5]. Tabela ta pokazuje, że w grupie pacjentów z PAD szczególną uwagę zwraca się na kontrolę czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. W im większej liczbie lokalizacji zostanie wykryta miażdżycy, tym wyższe będzie ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego, udaru mózgu czy zawału serca (ryc. 3). Blisko 4 razy więcej chorych z miażdżycą zdiagnozowaną w 3 lokalizacjach niż pacjentów obarczonych 3 lub większą liczbą czynników ryzyka umrze z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego [17]. Oprócz modyfikacji stylu życia (np. zaprzestanie palenia i/lub dieta) podstawę leczenia stanowi farmakoterapia. Jakże zatem leki należy wybrać dla pacjenta z PAD w świetle najnowszej, dostępnej w 2014 roku wiedzy?

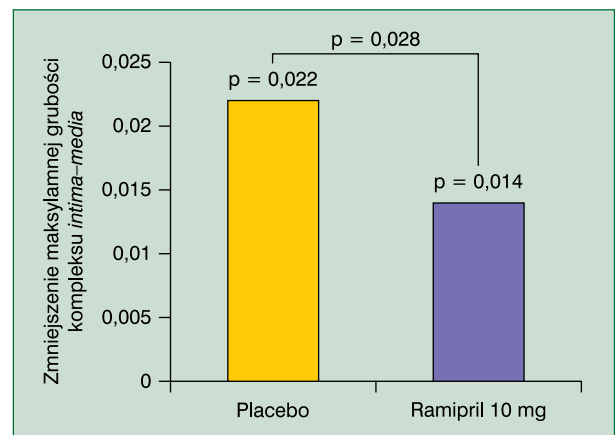
Idealne byłyby substancje, które w równym stopniu wpływają zarówno na obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego, jak i na poprawę kontroli objawów. Mimo że nie uwzględniono jeszcze takiego leku w wytycznych ESC, to trzeba pamiętać, że jest to dokument stosunkowo stary, bo pochodzący z 2011 roku. Między jego publikacją a dniem dzisiejszym ukazały się prace, który mogą zrewolucjonizować leczenie PAD. Wykazano bowiem, że stosowanie dobrze znanego inhibitora konwertazy angiotensyny — **ramiprilu** — w grupie pacjentów z objawami LEAD znacząco poprawia jakość ich życia [18]. Celem badania była ocena wpływu ramiprilu na czas chodu do pojawienia się dolegliwości bólowych (czas chromania), maksymalny czas chodu, jakość życia i subiektywne upośledzenie chodu oraz ABI i przepływ krwi w tętnicach udowych i podkolanowych w grupie pacjentów z PAD i chromaniem przestankowym. Do badania włączono 212 pacjentów (grupa leczona ramiprilem — 106 pacjentów, grupa otrzymująca placebo — 106 pacjentów), którym przez 6 miesięcy podawano ramipril w dawce 10 mg/dobę. U wszystkich pacjentów 2-krotnie — na początku badania oraz po 6-miesięcznym okresie leczenia — przeprowadzono test czasu i dystansu chodu, pomiar ABI, badanie USG tętnic kończyn dolnych i oceniono subiektywne upośledzenie chodu (WIQ, *Walking Impairment Questionnaire*) oraz jakość życia (SF-36, *Short-Form 36 Health Survey*). Zaobserwowano, że czas chodu do pojawienia się dolegliwości bólowych, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, w grupie leczonej ramiprilem wydłużył się o 75 s (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 60–89; $p < 0,001$), maksymalny



Rycina 3. Ryzyko wystąpienia twardej punktów końcowych w zależności od lokalizacji zmian miażdżycowych; CV (*cardiovascular*) — sercowo-naczyniowy (na podstawie [17])

czas chodu — o 255 s (215–295; $p < 0,001$), ABI w spoczynku wzrósł o 0,10 (0,08–0,13; $p < 0,001$), zaś ABI po wysiłku — o 0,11 (0,08–0,14; $p < 0,001$). Zaobserwowano również poprawę jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36 w stosunku do prawie wszystkich jego komponent. Parametrem fizycznym obrazującym poprawę po zastosowaniu ramiprilu był również istotny wzrost przepływu krwi w tętnicy powyżej miejsca zwężenia (+ 63 ml/min; 95% CI 55–71; $p < 0,001$). Dane te potwierdziła przeprowadzona metaanaliza dotycząca wpływu wszystkich inhibitorów konwertazy angiotensyny na wydolność pacjentów z PAD kończyn dolnych. Analiza objęła między innymi populację omówionego wyżej badania. Jednakże, jak podkreślają sami autorzy, zauważono znaczne różnice w wynikach dotyczących stosowania poszczególnych substancji, a najkorzystniejsze były one w odniesieniu do ramiprilu.

W przypadku miażdżycy samo zahamowanie postępu choroby jest ogromnym sukcesem, a redukcja wielkości blaszki miażdżycowej przez wiele lat pozostawała w zasadzie w „sferze marzeń kardiologów”. W tym miejscu należy także wspomnieć o innym bardzo ważnym dla lekarza praktyka badania o akronimie SECURE (*Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated with*



Rycina 4. Zahamowanie progresji blaszki miażdżycowej po zastosowaniu ramiprilu — wyniki badania SECURE (na podstawie [19])

Ramipril and Vitamine E), w którym oceniano wpływ stosowania ramiprilu na progresję miażdżycy występującej w tętnicach szyjnych. Wyniki tego badania wykazały, że terapia ramiprilem istotnie hamuje progresję miażdżycy w naczyniach (ryc. 4) [19].

Kolejnym celem terapeutycznym w tej grupie chorych jest cholesterol frakcji LDL (*low-density lipoprotein*). U wszystkich pacjentów z PAD należy obniżyć jego stężenie do wartości poniżej 2,5 mmol/l (100 mg/dl), a opty-

malnie — poniżej 1,8 mmol/l (70 mg/dl) lub o co najmniej 50% wyjściowego stężenia, gdy nie można osiągnąć docelowych wartości LDL. Warto także pamiętać, że niskie stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*) jest niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju LEAD. Wydaje się więc, że lekiem z wyboru w tej grupie chorych jest rosuvastatyna, która nie tylko najskuteczniej obniża stężenie cholesterolu frakcji LDL, ale także najskuteczniej zwiększa stężenie cholesterolu frakcji HDL. U każdego wykazującego objawy pacjenta z PAD należy zastosować leczenie przeciwplatek (np. kwas acetylosalicylowy). Również odsetek HbA_{1c} powinien być utrzymywany do wartości nie większej niż 6,5%. W celu ustalenia strategii postępowania wskazane są konsultacje wielodyscyplinarnych zespołów (lekarz POZ, kardiolog, chirurg, diabetolog, radiolog interwencyjny).

PODSUMOWANIE

Podsumowując, PAD stanowi bardzo istotny i często, niestety, niedostatecznie zauważany w codziennej praktyce klinicznej problem. Jej występowanie, niezależnie od lokalizacji, łączy się ze znacznym wzrostem ryzyka występowania powikłań sercowo-naczyniowych. U każdego pacjenta należy pamiętać o zaleceniu modyfikacji stylu życia (m.in. bezwzględny zakaz palenia tytoniu, dieta zdrowa dla serca, regularna aktywność fizyczna). Nie można też zapominać, że stosowanie ramiprilu w tej grupie chorych nie tylko wpływa na poprawę jakości życia, ale także przekłada się na obniżenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Ramipril jest najlepiej przebadanym inhibitorem konwertazy angiotensyny, a jego korzystny wpływ na rokowanie udowodniono w wielu badaniach klinicznych, takich jak na przykład HOPE, ONTARGET czy AIRE [20–23].

PIŚMIENNICTWO

1. Stary H.C. Atlas of atherosclerosis: progression and regression. The encyclopedia of visual medicine series. Parthenon, New York, 1999: 131.
2. Swirski F.K. Monocyte recruitment and macrophage proliferation in atherosclerosis. *Kardiol. Pol.* 2014; 72: 311–314.
3. Bloom D.E., Cafiero E.T., Jane-Llopis E. i wsp. The global economic burden of noncommunicable diseases. World Economic Forum, Geneva 2011.
4. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 3028–3034.
5. European Stroke Organization, Tendera M., Aboyans V., Bartelink M.L. i wsp.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2851–2906.
6. Shadman R., Criqui M.H., Bundens W.P. i wsp. Subclavian artery stenosis: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 618–623.
7. Quyyumi A.A. Prognostic value of endothelial function. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 19H–24H.
8. Gallino A., Aboyans V., Diehm C. i wsp.; European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Non-coronary atherosclerosis. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 1112–1119.
9. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995; 273: 1421–1428.
10. Molloy J., Markus H.S. Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. *Stroke* 1999; 30: 1440–1443.
11. Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L., Rosvall M., Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 459–467.
12. Dorobisz A., Kucharski A., Sikorski A., Kowalik Z., Hobot J. Zachorowalność na miażdżycę zarostową tętnic kończyn dolnych w populacji Polscyzyzny. *Przegl. Epidemiol.* 2005; 59: 933–944.
13. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. i wsp. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J. Vasc. Surg.* 2007; 45(1 suppl.): S5–S67.
14. Rothwell P.M., Coull A.J., Silver L.E. i wsp. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005; 366: 1773–1783.
15. White C. Clinical practice. Intermittent claudication. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1241–1250.
16. Perk J., De Backer G., Gohlke H. i wsp.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1635–1701.
17. Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W. i wsp.; REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297: 1197–1206.
18. Ahimastos A.A., Walker P.J., Askew C. i wsp. Effect of ramipril on walking times and quality of life among patients with peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 453–460.
19. Lonn E., Yusuf S., Dzavik V. i wsp.; SECURE Investigators. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919–925.
20. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
21. HOPE/HOPE-TOO Study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes — results of the HOPE study extension. *Circulation* 2005; 112: 1339–1346.
22. Bosch J., Yusuf S., Pogue J. i wsp.; HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002; 324: 699–702.
23. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342: 821–828.