

**Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Kraków**

ROBERT KOWALSKI

**PORÓWNANIE EFEKTÓW TRENINGU NA BIEŻNI RUCHOMEJ Z
TRENINGIEM NA CYKLOERGOMETRZE ROWEROWYM U
PACJENTÓW Z MIAŻDŻYCĄ TĘTNIC KOŃCZYN DOLNYCH**

**Praca doktorska
wykonana w Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w
Krakowie**

**Promotor:
Dr hab. med.- kardiologii Tomasz Brzostek**

KRAKÓW 2008

SPIS TREŚCI	2
Lista skrótów stosowanych w pracy.....	4
Streszczenie.....	5
Summary.....	7
1. WSTĘP	8
1.1 Miażdżyca tętnic kończyn dolnych	8
1.1.1 Definicja i epidemiologia	8
1.1.2 Czynniki ryzyka i patogeneza.....	9
1.1.3 Objawy choroby.....	9
1.1.4 Stosowane leczenie	10
1.2 Trening fizyczny.....	11
1.2.1 Stosowane metody.....	11
1.2.2 Efekty treningu- ocena lekarza.....	12
1.2.3 Efekty treningu- ocena subiektywna chorego.....	12
1.3 Kontrowersje i wątpliwości	13
1.3.1 Trening powodujący wystąpienie bólu a trening bezbólowy.....	14
1.3.2 Trening na bieżni ruchomej a trening na cykloergometrze	14
1.3.3 Potencjalne mechanizmy odpowiedzialne za obserwowany efekt kliniczny.....	15
2. CEL PRACY	17
3. MATERIAŁ I METODA	18
3.1 Charakterystyka pacjentów	18
3.2 Plan badań.....	19
3.3 Prowadzony trening	20
3.4 Ocena jakości życia i możliwości funkcjonalnych w zakresie chodu...21	
3.5 Potencjał antyoksydacyjny osocza.....	22

3.6	Klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy	23
3.7	Inne wybrane czynniki ryzyka miażdżycy	23
3.8	Wskaźniki stanu zapalnego	23
3.9	Aktywność reologiczna krwi – agregacja i elongacja krwinek czerwonych.....	24
3.10	Profil kwasów tłuszczowych błony komórkowej erytrocytów	25
3.11	Analiza statystyczna danych	27
4.	WYNIKI	29
4.1	Statystyki opisowe	29
4.2	Efekty rehabilitacji	35
4.3	Podsumowanie efektów rehabilitacji.....	43
4.4	Analiza skupień	46
5.	DYSKUSJA	53
6.	WNIOSKI	71
7.	PIŚMIENNICTWO	73
8.	ANEKS	87
8.1	Tabele i ryciny.....	87
8.2	Analiza skupień	91
8.3	Nazwy badanych kwasów tłuszczowych.....	104
8.4	Kwestionariusz WIQ	105
8.5	Kwestionariusz SF 36	107

LISTA SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY

ABI	Indeks kostkowo- ramienny (Ankle - Brachial Index)
BMI	Indeks masy ciała (Body Mass Index)
CAT	Katalaza
CDWC	Czas Do Wystąpienia Chromania
CHOL	Cholesterol całkowity
CYKLOERG	Cykloergometr (stosowane w tabelach)
HDL	Lipoproteiny o dużej gęstości (ang. High Density Lipoproteins)
IA	Indeks agregacji
IE	Indeks elongacji
LDL	Lipoproteiny o małej gęstości (ang. Low Density Lipoproteins)
TG	Trójglicerydy
PLT	Płytki krwi
SF 36	Nazwa własna kwestionariusza (Short Form 36)
SOD	Dyzmutaza ponadtlenkowa
WBC	Leukocyty
WIQ	Nazwa własna kwestionariusza (Walking Impairment Questionnaire)

STRESZCZENIE

Założenia. Nadzorowany program ćwiczeń fizycznych na bieżni ruchomej, prowadzony do poziomu umiarkowanego lub silnego bólu jest zalecanym sposobem postępowania u pacjentów z chromaniem przestankowym. Ograniczeniem tej metody jest niewielki dostęp do bieżni, ponadto ból pojawiający się w trakcie ćwiczeń jest związany z lokalną reakcją zapalną. Celem pracy było porównanie efektów modelu bezbólowej rehabilitacji ruchowej prowadzonego na bieżni ruchomej lub cykloergometrze rowerowym u pacjentów z chromaniem przestankowym.

Metoda. Pięćdziesięciu jeden mężczyźni (wiek 50-70 lat) z chromaniem przestankowym (Fontaine II B), losowo przydzielonych do jednej z dwóch grup: ćwiczącej na bieżni ruchomej i na cykloergometrze rowerowym, wzięło udział w 12 tygodniowym nadzorowanym programie ćwiczeń fizycznych (3 razy w tygodniu po 30 minut). W trakcie każdej sesji pacjent wykonywał powtarzany wysiłek fizyczny poniżej progu bólu (85% oznaczonego początkowo czasu do wystąpienia chromania – CDWC [w sekundach]). Efekt określano przez porównanie CDWC na obu urządzeniach oraz zmiany parametrów jakości życia (kwestionariusze SF -36 i WIQ). Dodatkowo badano wpływ treningu na parametry reologiczne krwi (elongacja i agregacja erytrocytów), czynniki ryzyka miażdżycy, aktywność antyoksydacyjną osocza (FRAP, dyzmutaza i katalaza), wskaźniki stanu zapalnego (leukocytoza, fibrynogen, CRP), wybrane cytokiny prozapalne (endotelina, TNF alfa, IL 1b), klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy (lipidogram, kwas moczowy, glukoza), profil kwasów tłuszczowych błony komórkowej erytrocytów i osocza.

Wyniki. Po dwunastu tygodniach ćwiczeń średnia wartość CDWC mierzona na bieżni zwiększyła się w grupie ćwiczącej na bieżni z 80 +/- 46 do 196 +/- 87 ($p=0,000003$), a w grupie ćwiczącej na cykloergometrze z 72 +/- 30 do 161 +/- 113 ($p=0,00001$); różnica przyrostów średnich pomiędzy grupami nie była statystycznie istotna. Zmiany jakości życia były zbliżone w obu grupach i w

większości przypadków nie osiągnęły istotności statystycznej. Zastosowana bezbólowa metoda treningu nie spowodowała aktywacji reakcji zapalnej. Trening fizyczny w korzystny sposób modyfikował inne badane parametry, wpływ ćwiczeń na bieżni i na cykloergometrze był zbliżony.

Wnioski. Po 12 tygodniowym intensywnym programie nadzorowanej rehabilitacji ruchowej prowadzonej poniżej progu bólu, wystąpiła znamienna poprawa kliniczna zarówno wśród pacjentów ćwiczących na bieżni jak i na cykloergometrze. Wyniki sugerują, że u pacjentów z chromaniem przestankowym bezbólowa metoda treningu przy użyciu cykloergometru rowerowego może stanowić alternatywę dla podobnego treningu prowadzonego na bieżni ruchomej.

Summary

Background. A program of supervised exercise training, run on a treadmill up to the moderate pain, is recommended as a treatment modality for patients with intermittent claudication. A limitation of the method is lack of the treadmill, besides that an occurring pain is connected with a local inflammatory reaction due to ischaemic- reperfusion injury. A comparison between different methods of physical training: the pain- free treadmill training and pain- free cycloergometer training in patient with intermittent claudication is the aim of this work.

Methods. Fifty one patients (aged 50-70) with the intermittent claudication (fontaine IIB) were randomly assigned to one of two groups: treadmill and cycloergometer. All patients participated in 12- weeks of supervised training program (3 times a week, each time 30 minutes of exercise). Each session consisted of repeated efforts till 85% of claudication time. The effect of different training modalities on rheological properties (aggregation and elongation), atherosclerosis risk factors, antioxidative activity (FRAP, SOD, CAT), markers of inflammation (white blood count, neutrophils, fibrinogen, CRP), proinflammatory cytokines (endothelin, TNF- alpha, IL 1 beta), and a percentage contain of fatty acids in erythrocyte cellular membranes and plasma were examined.

Results. After 12 weeks of the training time to onset of claudication rised from 80 +/- 46 sec to 196 +/- 87 sec in the treadmill group and from 72 +/- 30 sec to 161 +/- 113 sec in the cycloergometer group. The difference between both methods was not significant. The changes in quality of life were comparable in both groups and in most cases not significant. Pain free training was not followed by inflammatory reaction. The effects of the exercise training on most of the examined parameters were beneficial and comparable between both group.

Conclusions. The 12 weeks of the pain - free supervised training program resulted in significant beneficial clinical effect both in the treadmill and the cycloergometer group. Presented results indicate that the pain - free training

with the cycloergometer may be the alternative training modality to the pain free treadmill training in patient with intermittent claudication.

1. WSTĘP

Przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych - łac. *ischaemia chronica extermitatum inferiorum*- jest stanem, w którym podaż tlenu do kończyn dolnych jest przewlekłe niewystarczająca z powodu upośledzenia przepływu krwi w tętnicach. Około 97% przypadków choroby jest spowodowanych procesem miażdżycowym w zakresie tętnic kończyn dolnych- *atherosclerosis obliterans extermitatis inferiorum* [22,123].

1.1 Miażdżyca tętnic kończyn dolnych

1.1.1 Definicja i epidemiologia.

Próbując wyjaśnić złożone zjawisko, jakim jest miażdżyca, wysuwano liczne teorie patogenetyczne sugerujące wpływ dyslipidemii, zaburzeń krzepnięcia, dysfunkcji endotelium, stresu oksydacyjnego, procesu zapalnego bądź infekcji wybranymi patogenami. Zgodnie z aktualnym poziomem wiedzy uważa się, że miażdżyca to wieloczynnikowy i wielostopniowy proces, w którym na każdym etapie, włączając moment jego zainicjowania oraz dalszą progresję, występuje przewlekły proces zapalny. Wszystkie czynniki ryzyka wpływają na procesy patogenetyczne poprzez nasilanie leżącego u podłoża stanu zapalnego. Ten przewlekły proces może rozpocząć się już w dzieciństwie. Zmiany zajmują całe łożysko tętnicze w zakresie tętnic dużego i średniego kalibru, a ogniskowo występują jego nasilenia [42, 58, 83, 122].

Współistnienie szeregu czynników, zarówno genetycznie uwarunkowanych jak i środowiskowych, jest odpowiedzialne za szybkość narastania i rozległość zmian miażdżycowych oraz zmienny przebieg choroby u każdego chorego. W różnych tętnicach, a także w zakresie tej samej tętnicy u jednego człowieka, mogą występować zmiany o różnym zaawansowaniu. Zmiany miażdżycowe w zakresie aorty brzusznej i tętnic kończyn dolnych stwierdza się nawet u 20% Europejczyków po 55rż. Wśród chorych młodszych przeważają mężczyźni (2:1); natomiast powyżej 70. roku życia oraz u chorych na cukrzycę różnica częstości występowania między płciami zaciera się [1, 99, 123].

1.1.2 Czynniki ryzyka i patogeneza

Głównym czynnikiem ryzyka, zwiększającym nawet 6- krotnie ryzyko wystąpienia miażdżycy kończyn dolnych jest palenie tytoniu [1]. Ryzyko wzrasta w sposób zależny od dawki, wraz z liczbą papierosów wypalanych dziennie oraz z liczbą paczkolet [104]. Znaczenie mają wszystkie klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy: wiek i płeć męska, rasa czarna, nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia, hiperlipidemia, hiperurykemia, hiperhomocysteinemia, zaburzenia protrombogene, otyłość, siedzący tryb życia, przewlekły stres, typ osobowości i inne [1, 99]. Proces patofizjologiczny jest inicjowany przez uszkodzenie śródbłonna naczynia, co prowadzi do upośledzenia jego funkcji. Zmniejsza się wówczas biodostępność tlenku azotu (NO), przez co dochodzi do skurczu tętnicy. Agregacja płytek krwi, proliferacja mięśni gładkich ściany naczynia, wzmożona aktywność prozakrzepowa i adhezja leukocytów stopniowo nasilają proces zapalny powodując powstawanie zmian, które klinicznie manifestują się ogniskowym zgrubieniem błony wewnętrznej ściany tętnicy. Powstaje blaszka miażdżycowa złożona z pokrywy (od strony światła naczynia) zawierającej dużo kolagenu i komórek mięśni gładkich oraz z rdzenia lipidowego o różnej wielkości. Powiększająca się stopniowo blaszka upośledza przepływ krwi w naczyniu tętniczym prowadząc do objawów klinicznych przewlekłego niedokrwienia [62, 80, 83].

1.1.3 Objawy choroby

W zależności od nasilenia objawów choroby wyróżnia się cztery okresy według Fontaine'a. Charakterystycznym objawem dla drugiego okresu w tej skali jest ból wysiłkowy mięśni kończyn określany jako chromanie przestankowe – claudicatio intermittens. Ból pojawia się w wyniku zaburzenia równowagi pomiędzy zapotrzebowaniem mięśnia na tlen i substraty odżywcze a możliwością ich podaży. Miażdżycowo zwężone naczynia uniemożliwiają wzrost przepływu krwi, niezbędnego dla pracy mięśnia np. w trakcie chodzenia. Praca mięśnia w warunkach niedokrwienia wywołuje dysfunkcję chodu i ból, który zmusza pacjenta do zatrzymania się. Dolegliwości bólowe dotyczą zwykle

podudzi, rzadziej uda, pośladków czy całej kończyny dolnej. Odpoczynek, podczas którego dochodzi do ponownego ukrwienia tkanek, powoduje ustąpienie bólu i umożliwia kontynuowanie marszu do momentu powtórnego pojawienia się bólu. Chorzy skarżą się ponadto na łatwą męczliwość, zwiększoną wrażliwość kończyn na zimno bądź parestezje. W miarę postępu choroby dystans do wystąpienia bólu zmniejsza się, w stanach zaawansowanych pojawiają się dolegliwości spoczynkowe. Przedmiotowo w zależności od stadium choroby stwierdza się brak wyczuwalnego tętna na tętnicach obwodowych oraz słyszalne szmery nad dużymi tętnicami w badaniu fonetoskopem, zaniki mięśniowe, zmianę barwy skóry (bladość, zasinienie, objaw skarpetkowy), zmiany troficzne (przebarwienia, utrata owłosienia, upośledzenie gojenia ran, owrzodzenia i martwica dystalnych części kończyn).

W wielu przypadkach chorobie towarzyszą objawy miażdżycy w zakresie innych łożysk naczyniowych: choroba wieńcowa występuje nawet w 30% procentach przypadków, zwężenie tętnic dogłowych u 10% chorych, nieco rzadziej tętniak aorty brzusznej. Miażdżycę tętnic kończyn dolnych u większości chorych ma wieloletni, stabilny przebieg o stałej, choć niewielkiej progresji objawów. W obserwacji 5-letniej tylko u 3% chorych rozwija się faza niedokrwienia krytycznego, 7% wymaga interwencji zabiegowej (wewnątrznacyniowej lub chirurgicznej) a u 4 % wykonuje się amputację kończyny. W okresie 5-lat od rozpoznania choroby umiera jednak ok. 29% pacjentów (z powodu powikłań wieńcowych i mózgowych); zgon jest 2 do 4 razy częstszy w stosunku do porównywalnej populacji osób bez chromania przestankowego [19, 28, 71, 86, 99, 118, 123].

1.1.4 Stosowane leczenie

W prewencji wtórnej chorób sercowo- naczyniowych i w leczeniu chorych z rozpoznaną miażdżycą kluczowe jest agresywne zwalczanie czynników ryzyka miażdżycy, szczególne znaczenie ma zaprzestanie palenia tytoniu. Kontynuacja palenia nie tylko sprzyja dalszej progresji miażdżycy, ale w sposób bezpośredni obniża wartość indeksu kostkowo- ramiennego oraz niekorzystnie wpływa na dystans chromania, aktywność fizyczną i jakość życia chorych w porównaniu do osób niepalących [50, 72,141].

W leczeniu niefarmakologicznym zaleca się regularny trening fizyczny, optymalnie w formie nadzorowanej. Stosuje się leczenie farmakologiczne: przeciwplatekcyjne i hipolipemizujące, w zależności od potrzeby hipotensyjne bądź hipoglikemizujące; wreszcie leki mające wydłużać dystans chowania. Te ostatnie budzą jednak szereg kontrowersji- cilostazol, jedyny lek o udowodnionej skuteczności podawany w zaleceniach ekspertów, jest niedostępny w Polsce, skuteczność pozostałych (pentoksyfilina, naftydrofuryl, buflomedil, ginko biloba, L- karnityna) jest poddawana w wątpliwość. Podejmuje się też próby stosowania różnych metod fizykoterapeutycznych, jak promieniowanie laserowe, ultradźwięki, ozonoterapia, przerywana wysokociśnieniowa kompresja stopy i łydki. W wybranych przypadkach, szczególnie w krytycznym niedokrwieniu kończyn dolnych, stosowane jest leczenie inwazyjne: przeszórne zabiegi wewnątrznaczyniowe (poszerzenie zwężenia balonem z wszczepieniem stentu) lub leczenie operacyjne (wszczepienie pomostu omijającego z tworzywa sztucznego- Dakronu lub rzadziej udrożnienie tętnicy- endarterektomię) [1, 22, 99].

1.2 Trening fizyczny

Według ekspertów (TASC, ACC) ćwiczenia fizyczne w formie nadzorowanego programu rehabilitacyjnego są zalecane jako wstępne postępowanie w leczeniu wszystkich chorych z chowaniem przestankowym (klasa zaleceń I A). Jest to związane ze znaczącą ilością danych potwierdzających kliniczne korzyści treningu w odniesieniu do zwiększenia prędkości, dystansu i czasu trwania marszu, zwiększenia możliwości funkcjonalnych chorego a także zmniejszenia nasilenia objawów chowania przy wszystkich stosowanych obciążeniach [1, 99].

1.2.1 Stosowane metody

W leczeniu wysiłkiem fizycznym można stosować różnorodne metody i narzędzia. Historycznie wykorzystywano trening marszowy wg Balika, trening marszowy na bieżni ruchomej, cykloergometrze rowerowym, jazdę na rowerze, ćwiczenia niedokrwienno-przekrwienne, trening oporowy kończyn dolnych, ćwiczenia kończyn górnych, ćwiczenia naczyniowe wg Buergera, gimnastykę usprawniającą, taniec, chodzenie po schodach, ćwiczenia z pedometrem,

ewentualnie kombinację wybranych metod. Najpowszechniejszą formą leczenia jest proste zalecenie pacjentowi: „proszę więcej i regularnie spacerować”- bez kontroli jego wykonania w warunkach ambulatoryjnych. Rzadziej stosowane są doraźnie kontrolowane (np.telefonicznie) programy rehabilitacji domowej oraz nadzorowane programy rehabilitacji ambulatoryjnej. Trening nadzorowany przez personel medyczny przynosi znacznie lepszy efekt kliniczny w stosunku do programów wykonywanych samodzielnie przez chorego [16, 22, 53, 105, 113].

Obecnie zalecana przez ekspertów metoda (klasa zaleceń I A) to minimum 12 tygodniowy, nadzorowany program rehabilitacji, w którym ćwiczenia o charakterze interwałowym są prowadzone co najmniej trzy razy w tygodniu przez 30-60 minut. Intensywność programu powinna wywołać ból niedokrwienny o umiarkowanym natężeniu (poniżej 4 w skali pięciostopniowej). Po pojawieniu się takiego bólu pacjent przerywa ćwiczenie i odpoczywa, zanim podejmie kolejną próbę. Ćwiczenia przerywane w momencie pojawienia się bólu niedokrwiennego są uważane za mniej skuteczne. W miarę stwierdzanej poprawy zespół nadzorujący w trakcie kolejnych wizyt zwiększa szybkość przesuwu taśmy lub kąt nachylenia bieżni. Użyteczność programów nienadzorowanych jako wstępnego postępowania w leczeniu chromania przestankowego nie jest dobrze poparta dowodami (klasa zaleceń II B) [1, 22, 99].

1.2.2 Efekty treningu- ocena z medycznego punktu widzenia

Wzrost dystansu pokonywanego do momentu wystąpienia chromania przestankowego jest najprostszym i najczęściej ocenianym parametrem skuteczności zastosowanego leczenia. Zazwyczaj pomiar jest dokonywany na bieżni ruchomej, stosowany bywa także 6 minutowy test marszu. Kolejną metodą obiektywizacji wyników jest pomiar indeksu kostkowo – ramiennego, jakkolwiek stosuje się go raczej dla oceny wyników leczenia zabiegowego.

Istotnym elementem oceny jest osiągnięty stopień modyfikacji czynników ryzyka i kontroli chorób towarzyszących, utrzymywanie się efektu w przedłużonej obserwacji i wreszcie uwzględnienie kosztów leczenia [1, 99].

1.2.3 Efekty treningu- ocena subiektywna chorego

Pacjent ocenia zazwyczaj swoją chorobę poprzez aktualny przybliżony dystans do wystąpienia chromania oraz obecność ograniczeń funkcjonalnych napotykanym w życiu codziennym, związanych z przewlekłą chorobą i trudnościami w przemieszczaniu się. Oczekiwania i potrzeby pacjenta skonfrontowane z jego aktualnymi ograniczeniami są podstawą oceny tzw. "jakości życia". Kryterium to, oparte o subiektywne odczucia pacjenta, jest niezmiernie istotne w ocenie skuteczności zastosowanego leczenia, ponieważ opisuje rzeczywisty stopień uzyskanej poprawy stanu funkcjonowania pacjenta w jego środowisku i stopień złagodzenia skutków jego inwalidztwa. Ocena jest dokonywana przy pomocy kwestionariuszy, które systematyzują problemy chorego w grupy i ułatwiają porównywanie stanu w kolejnych badaniach [69, 72, 73, 107, 130, 137].

1.3 Kontrowersje i wątpliwości

Leczenie ruchem jest zalecaną już od XIX wieku formą postępowania – począwszy od Erba, który w 1898 pierwszy zalecał chodzenie jako terapię w chromaniu przestankowym [38]. W 90 lat później Hausley podał zasadę „stop smoking and keep walking” [69]. Kolejni badacze starali się wyłonić najskuteczniejszą formę rehabilitacji. Pod koniec ubiegłego wieku opublikowano szereg prac porównujących dotychczasowe rezultaty, szczególne znaczenia miała metaanaliza Gardnera i wsp. z 1995 roku, która stała się podstawą zaleceń międzynarodowych [53]. Przeanalizowano w niej 21 programów treningu pod kątem osiągniętego po rehabilitacji wydłużenia dystansu chromania. Wynikiem było określenie elementów składających się według autorów na najbardziej efektywny program:

- wskazany jest trening marszowy jako najskuteczniejsza z badanych metod
- ćwiczenia powinny być prowadzone co najmniej trzy razy w tygodniu
- każda sesja powinna trwać minimum 30 minut
- czas trwania treningu co najmniej 6 miesięcy
- ćwiczenia powinny być prowadzone nie tylko do pojawienia się bólu mięśni, ale dłużej, nawet do jego maksymalnego nasilenia [52].

W analizę włączono wiele badań nierandomizowanych i niekontrolowanych, co spowodowało, że stała się ona przedmiotem krytyki. Dodatkowo zwrócono uwagę na konieczność rozszerzenia kryteriów oceny skuteczności treningu poza samo wydłużenie dystansu chowania, tak by objąć także samoocenę jakości życia chorego, szeroką ocenę możliwości funkcjonalnych w jego środowisku, osiągnięty stopień modyfikacji czynników ryzyka, utrzymywanie się efektu w przedłużonej obserwacji i wreszcie uwzględnienie kosztów leczenia. Nehler i Hiatt dokonując w 1999 roku przeglądu literatury z poprzednich 33 lat odchodzą zatem od szukania „najskuteczniejszego programu treningu” na rzecz tzw. „typowego programu ćwiczeń” [95].

Typowym, wg Nehlera, programem ćwiczeń, powinien być nadzorowany trening marszowy, prowadzony na bieżni, o charakterze interwałowym, czyli przerywany w momencie wystąpienia umiarkowanego bólu i wznowiany po jego ustąpieniu. W trakcie cyklu treningowego intensywność ćwiczeń powinna być weryfikowana na podstawie wydłużającego się czasu marszu na bieżni z zadaną prędkością i dostosowywana do osiągniętych wyników [95].

1.3.1 Trening powodujący wystąpienie bólu a trening bezbólowy

Forma proponowana przez Nahlera nadal budzi pewne wątpliwości, ponieważ wysiłek fizyczny doprowadzający pacjentów z niedokrwieniem kończyny do wystąpienia bólu kończyny jest równoznaczny z rozwojem reakcji zapalnej. Powtarzające się epizody niedokrwienia i reperfuzji, występujące w czasie przerywanego ćwiczenia do poziomu umiarkowanego bólu, powodują nasilenie procesów oksydacyjnych i powstawanie wolnych rodników, szczególnie w okresie reperfuzji. Dochodzi do uszkodzenia śródbłonna naczyniowego, uwolnienia mediatorów procesu zapalnego, agregacji i aktywacji płytek krwi oraz neutrofilów. Proces ten nie jest ograniczony lokalnie lecz może prowadzić do systemowej reakcji zapalnej [6, 65, 101, 128, 129, 138] .

Ostatnie kilka lat to okres intensywnych badań nad bezbólowymi formami treningu, które potencjalnie pozwoliłyby na uniknięcie nasilenia odczynu zapalnego. Mika i inni autorzy wykazali, że rehabilitacja prowadzona metodą nie dopuszczającą do występowania bólu przynosi korzyść chorym z miażdżycą kończyn dolnych poprzez zwiększenie dystansu chowania i zwiększenie

dystansu marszu; nie potwierdzili przy tym indukcji reakcji zapalnej [85, 89, 94, 114].

1.3.2 Trening na bieżni ruchomej a trening na cykloergometrze

Trening marszowy na bieżni ruchomej jest zalecany jako „złoty standard”- najskuteczniejszą metodę w wydłużaniu dystansu chodzenia. Z obserwacji własnych wynika, że jest jednocześnie w zasadzie niedostępny dla ogółu pacjentów w warunkach polskich. Główną przyczyną jest brak dostępu do odpowiedniego sprzętu- bieżnia ruchoma poza pracowniami prób wysiłkowych nie jest powszechnie stosowana, a w pracowniach rehabilitacji obecna jest incydentalnie i w zasadzie zawsze pojedynczo. Kolejną trudnością są wymiary i konieczność nadzoru i obsługi bieżni przez wyszkolony personel. Równocześnie szereg pracowni rehabilitacji, prowadzących ćwiczenia u chorych po zawale serca, szeroko wykorzystuje cykloergometry rowerowe. Zazwyczaj na wyposażeniu takich pracowni znajduje się kilka cykloergometrów, co pozwala na jednoczesne ćwiczenia kilku osób. Uzasadnia to podjęcie problemu rehabilitacji na cykloergometrze pacjentów z MKD w kraju, gdyż pozwala na znaczące rozszerzenie działań fizjoterapeutycznych na kolejną grupę pacjentów bez dodatkowych nakładów finansowych na sprzęt. Może to przynieść wymierne korzyści w zakresie zmniejszenia chorobowości i śmiertelności tej grupy chorych, szczególnie narażonych na śmierć lub kalectwo w wyniku powikłań chorób sercowo – naczyniowych. Mimo, iż cykloergometr rowerowy jest uważany za mniej skuteczne narzędzie w porównaniu z bieżnią, niemniej istnieje szereg korzystnych cech cykloergometru, które mogą sugerować co najmniej równoważność takiej formy treningu dla przeciętnego pacjenta. Większa jest dostępność sprzętu w ośrodkach rehabilitacyjnych, mniejszy rozmiar i koszt urządzeń, istnieje możliwość kontynuacji ćwiczeń w warunkach domowych, obecność wyszkolonej obsługi nie jest niezbędna. W trakcie samych ćwiczeń istnieje mniejsze ryzyko upadku, metoda jest możliwa do zastosowania i wydaje się być szczególnie korzystna dla chorych otyłych, starszych, ze zmianami stawowymi lub z zaburzeniami równowagi, być może także u chorych po amputacjach [13, 112].

1.3.3 Mechanizmy odpowiedzialne za obserwowany efekt kliniczny

Pacjenci poddani treningowi fizycznemu zgłaszają subiektywną poprawę dystansu chowania i poprawę jakości życia, obiektywne pomiary wykazują wzrost dystansu chowania nawet o 100- 200 % wartości wyjściowej. Nadal nie są jasne wszystkie mechanizmy odpowiedzialne za obserwowaną poprawę w następstwie leczenia wysiłkiem fizycznym. Obecnie uważa się, że w wyniku rehabilitacji zachodzi redystrybucja obwodowego przepływu krwi, zahamowanie progresji miażdżycy, poprawa właściwości reologicznych i fibrynolitycznych krwi, zmiany metaboliczne i morfologiczne w mięśniach szkieletowych, poprawa mechaniki chodu, zmiana percepcji bólu. Ponadto regularny wysiłek poprawia funkcję endotelium oraz profil lipidowy osocza (wzrost wartości HDL i spadek wartości trójglicerydów), kontrolę glikemii i ciśnienia tętniczego [57, 70, 76, 109, 111, 121].

2. CEL PRACY

Celem pracy jest porównanie efektów bezbólowego treningu prowadzonego na odmiennych urządzeniach treningowych: bieżni ruchomej lub na cykloergometrze rowerowym.

Postawiono następujące pytania badawcze:

1. Jakie są możliwości zastosowania cykloergometru rowerowego zamiast bieżni ruchomej w rehabilitacji pacjentów z objawową miażdżycą kończyn dolnych?
2. Jaki jest wpływ odmiennych metod treningu na subiektywnie odczuwane możliwości funkcjonalne chorego w zakresie chodu oraz na jego jakość życia?
3. Jaki jest wpływ różnych metod treningu na:
 - a) czas do wystąpienia chromania
 - b) aktywność antyoksydacyjną osocza (FRAP, dymutaza i katalaza)
 - c) wskaźniki stanu zapalnego (leukocytoza, fibrynogen, CRP)
 - d) wybrane czynniki patogenetyczne rozwoju miażdżycy (endotelina, TNF alfa, IL 1b)
 - e) klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy (lipidogram, kwas moczowy, glukoza)
 - f) aktywność reologiczną krwi (agregacja i elongacja erytrocytów)
 - g) profil kwasów tłuszczowych błony komórkowej erytrocytów
 - h) profil kwasów tłuszczowych osocza
4. Jakie są prawdopodobne mechanizmy odpowiedzialne za stwierdzaną poprawę czasu do wystąpienia chromania?

3. MATERIAŁ I METODA

3.1 Charakterystyka pacjentów

Wśród pacjentów Poradni Naczyniowej, na podstawie danych z dokumentacji, wstępnie wybrano grupę 420 mężczyzn w wieku 50-70 lat z rozpoznaną miażdżycą zarostową tętnic kończyn dolnych. Wszyscy w czasie ostatniej wizyty w Poradni deklarowali dolegliwości o typie chromania przestankowego po przejściu 50-200 metrów (Fontaine IIB), stabilny przebieg choroby oraz brak zmian w leczeniu farmakologicznym w trakcie poprzedzających 3 miesięcy. Jednocześnie w dokumentacji nie znaleziono informacji o stanach traktowanych jako kryterium wykluczenia z udziału w programie:

- a) niezdolność do marszu na bieżni ruchomej o nachyleniu 12% z prędkością 3,2 km/godz. lub niezdolność do jazdy na rowerze
- b) ostry zespół wieńcowy, pomostowanie aortalno- wieńcowe lub angioplastyka wewnątrznacyniowa w zakresie tętnic wieńcowych w ciągu poprzedzających 12 miesięcy
- c) interwencja chirurgiczna bądź wewnątrznacyniowa w zakresie kończyn dolnych w ciągu poprzedzających 12 miesięcy
- d) niewydolność nerek, wątroby, oddechowa lub krążeniowa
- e) nowotwór złośliwy
- f) choroby stawów utrudniające poruszanie się
- g) stan po amputacji kończyny
- h) zaawansowane choroby żył lub zespół pozakrzepowy
- i) choroba Buergera
- j) choroba psychiczna uniemożliwiająca kontakt z chorym
- k) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze
- l) inne znane przeciwwskazania do wysiłku fizycznego.

Z każdym z wyselekcjonowanych w ten sposób chorych skontaktowano się telefonicznie celem zaproponowania udziału w programie rehabilitacji ruchowej oraz kolejnej weryfikacji kryteriów włączenia i wyłączenia. Pięćdziesięciu jeden chorych (ok.12% wyselekcjonowanej grupy) wyraziło zainteresowanie udziałem w programie i zostało dokładnie zapoznanych z jego planowanym przebiegiem, celem oraz potencjalnymi korzyściami i niedogodnościami wynikającymi z udziału w badaniu. Pacjenci otrzymali na piśmie Informację dla Uczestnika Badania i wyrazili świadomą, pisemną zgodę na swój udział. Przed wyrażeniem zgody pacjenci mieli możliwość zadawania pytań i udzielono im wyczerpujących odpowiedzi w sposób dla nich w pełni zrozumiały.

3.2 Plan badań

Przed rozpoczęciem rekrutacji do badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego na prowadzenie eksperymentu medycznego.

Przed włączeniem do badania ostatecznie zweryfikowano kryteria włączenia i wyłączenia każdego z pacjentów. U każdego z 51 chorych włączonych do badania, po podpisaniu zgody na udział w badaniu, przeprowadzono szczegółowe badanie przedmiotowe i podmiotowe. Do 7 dni przed przystąpieniem do ćwiczeń oraz do 7 dni po ich zakończeniu wykonywane były pomiary czasu do wystąpienia chromania na bieżni ruchomej i cykloergometrze rowerowym, zmierzono spoczynkowy indeks kostkowo-ramienny oraz pobierano krew do badań laboratoryjnych. W badaniach tych oznaczano:

- I. Morfologię krwi oraz leukocytozę z rozmazem
- II. Fibrynogen
- III. CRP
- IV. Lipidogram
- V. Glukozę
- VI. Kwas moczowy
- VII. Endotelinę
- VIII. TNF-alfa
- IX. Interleukinę 1 β

- X. FRAP
- XI. Dyzmutazę nadtlennkową
- XII. Katalazę ponadtlennkową
- XIII. Indeks agregacji erytrocytów
- XIV. Indeks elongacji erytrocytów
- XV. Skład procentowy kwasów tłuszczowych błony komórkowej erytrocytu
- XVI. Skład procentowy kwasów tłuszczowych osocza

Krew pobierano przy zapewnieniu pełnej sterylności, w warunkach szpitalnych przez doświadczoną pielęgniarkę, następnie w ciągu 2 godzin od chwili pobrania dostarczano do poszczególnych ośrodków wykonujących oznaczenia.

Dodatkowo przed rozpoczęciem badań pacjenci samodzielnie wypełniali kwestionariusze SF-36 i WIQ (Aneks, strony 100-103). W kolejnym etapie losowo byli przydzielani do jednej z dwóch grup- ćwiczącej na cykloergometrze rowerowym bądź ćwiczącej na bieżni ruchomej, a kolejność przydzielania pacjenta do danej grupy wynikała z kolejności zgłoszenia się do badań.

W trakcie 12 tygodni trwania eksperymentu 13 pacjentów z różnych przyczyn nie związanych ze stanem zdrowia (głównie z powodu braku systematycznej współpracy) zostało wyłączonych z analizy. Pozostałych 38 osób ukończyło pełny 12 tygodniowy program rehabilitacji i stanowi grupę badaną w eksperymencie: 21 pacjentów w grupie ćwiczącej na cykloergometrze oraz 17 pacjentów w grupie ćwiczącej na bieżni ruchomej.

Leczenie farmakologiczne miażdżycy kończyn dolnych, hipotensyjne, hipolipemizujące, hipoglikemizujące i przeciwdusznicowe w trakcie programu było podawane w zaleconych dawkach i bez zmiany dawkowania, pacjenci byli stabilni i nadal pozostawali pod opieką swojego lekarza prowadzącego w Poradni Naczyniowej.

3.3 Prowadzony trening

Pacjenci zostali poddani treningowi na jednym z przydzielonych urządzeń treningowych- bieżni ruchomej lub cykloergometrze rowerowym. W ciągu trzech miesięcy nie zmieniano rodzaju urządzenia treningowego, natomiast badania kontrolne wykonywano zawsze na obu urządzeniach. Ćwiczenia dla każdego chorego prowadzono przez 12 tygodni, 3 razy

w tygodniu w sesjach po 30 minut każda, metodą interwałową. Przed rozpoczęciem ćwiczeń, w połowie programu oraz po jego zakończeniu u każdego z pacjentów określono jego indywidualny czas do wystąpienia chromania na bieżni ruchomej oraz na cykloergometrze rowerowym. Marsz na bieżni odbywał się z prędkością 3,2 km/godz i przy nachyleniu 12% [88]. Ćwiczenie na cykloergometrze było prowadzone z prędkością 60 obrotów/min i przy obciążeniu 50 WAT, wysokość siodełka pozwalała na pełne wyprostowanie nogi w stawie kolanowym [41, 98]. Na każdym z urządzeń pacjent wykonywał 3 kolejne próby oddzielone minimum 5 minutowym odpoczynkiem. W trakcie prób mierzono czas do wystąpienia chromania, z uzyskanych czasów wyciągano wartość średnią. Następnie 85% tej wartości przyjęto jako indywidualny czas treningu dla pacjenta na przydzielonym mu urządzeniu. W każdej sesji trening prowadzono tylko do wyliczonego czasu treningu (85% czasu do wystąpienia chromania), co pozwalało uniknąć niedokrwiennego bólu kończyn dolnych. Czas przerwy pomiędzy kolejnymi próbami był indywidualnie wyznaczany przez samego chorego jako najkrótszy czas odpoczynku, po którym w kolejnej próbie nie występowały dolegliwości bólowe. Kolejne próby łącznie z odpoczynkami pozwalały na wykorzystanie 30 minut czasu pojedynczej sesji. W miarę odczuwanej poprawy pacjenci skracali czas odpoczynku i podejmowali więcej prób ćwiczeń w trakcie jednej sesji.

Po 6 tygodniach ćwiczeń weryfikowano aktualny dystans do wystąpienia chromania i wyznaczano nowy indywidualny czas treningu dostosowany do zwiększających się możliwości lokomocyjnych chorego. Dla bezpieczeństwa w trakcie ćwiczeń systematycznie (po 5 minutach odpoczynku a bezpośrednio przed rozpoczęciem ćwiczeń, po ukończeniu pierwszego wyliczonego czasu treningu, po 15 minutach ćwiczeń, po 30 minutach ćwiczeń, w 5 minut po zakończeniu ćwiczeń) monitorowano częstość rytmu serca oraz wielkość ciśnienia tętniczego.

3.4 Ocena jakości życia i możliwości funkcjonalnych w zakresie chodu

W trakcie trwania programu dwukrotnie w odstępie 3 miesięcy, tj. przed rozpoczęciem treningu oraz po jego zakończeniu, oceniano jakość życia. W ocenie zastosowano kwestionariusz SF-36, opracowany przez Medical

Outcomes Study w 1990 i następnie zmodyfikowany przez Ware i Sherborne w 1992 roku [137].

Przy pomocy szeregu pytań analizuje on 8 aspektów zwykłej codziennej aktywności chorego, następnie odpowiedzi są oceniane na różnych skalach specyficznych dla analizowanej kategorii. Oceniane kategorie to: ograniczenia funkcjonalne związane ze stanem zdrowia, ograniczenia wynikające z problemów emocjonalnych, codzienna aktywność fizyczna, odczuwane dolegliwości bólowe, postrzeganie własnego zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, zdrowie psychiczne.

Wyniki zostały przedstawione w skali 0-100%, gdzie 100% oznacza pełną sprawność lub brak dolegliwości. Wykupiono licencję nr R1-122807-34059 firmy QualityMetric Corporation, wyłącznego dysponenta praw autorskich, na korzystanie z kwestionariusza SF-36 dla potrzeb niniejszego badania.

Oceniając możliwości funkcjonalne w zakresie chodu zastosowano kwestionariusz WIQ (Walking Impairment Questionnaire) autorstwa Regensteiner i wsp. z 1990 roku [107].

Pacjent określa w nim nasilenie bólu lub innych dolegliwości w kończynach dolnych związanych z chodzeniem oraz stopień trudności związanych z chodzeniem bez zatrzymywania się na wzrastających dystansach od kilku do 500 metrów, chodzeniem z różną prędkością na dystansie 100 metrów i wreszcie wchodzeniem po schodach od kilku schodów do więcej niż 1,5 piętra. Kwestionariusz i kryteria jego oceny są ogólnodostępne na stronie http://www.cebp.nl/vault_public/filesystem/?ID=1458.

3.5 Potencjał antyoksydacyjny osocza

Aktywność katalazy (CAT) oznaczano metodą spektrofotometryczną według Aebiego. Metoda ta mierzy rozkład nadtlenu wodoru przez pomiar spadku absorbancji, przy długości fali 240 nm, w paśmie charakterystycznym dla nadtlenu wodoru. Pomiarów absorbancji dokonano wobec próby ślepej w temp. 37° C. Pierwszy odczyt wykonano natychmiast po dodaniu H₂O₂ do próbki badanej (A1), następny po 15 sekundach (A2). Aktywność katalazy wyrażona jest w jednostkach U/g białka/s lub U/g Hb/s, jej wartość odpowiada stałej szybkości reakcji I rzędu przeprowadzonej przez katalazę ($U=0,153 \times \log$

A1/ A2). Stosowano spektrofotometr rejestrujący model Lambda-15 firmy Perkin Elmer (USA) [2].

Aktywność dyzmutazy ponadtlenkowej (SOD) oznaczano metodą Misry i Fridrovicha. Próbkę badaną przed dodaniem adrenaliny doprowadzono do temperatury 37°C. Po dodaniu 0,1 % roztworu wodorowinianu adrenaliny (0,2 ml) odczytano absorbancję próbki badanej i kontrolnej wobec próby ślepej, przy długości fali 480 nm. Pomiaru absorbancji dokonano w ciągu 5 minut, co 30 sekund od chwili dodania adrenaliny do próbki badanej i kontrolnej. Aktywność SOD podano w jednostkach U/g Hb lub U/g białka. Przyjęto, że 1 jednostka aktywności tego enzymu odpowiada 50% inhibicji reakcji samoutlenienia adrenaliny do adrenochromu. Do pomiarów absorbancji zastosowano spektrofotometr model Bio firmy Marcel-Media (Polska) [90].

Całkowity potencjał antyoksydacyjny osocza oznaczano spektrometrycznie metodą FRAP (Ferric Reduction Ability of Plasma). Metoda ta polega na redukcji jonów żelazowych – Fe(III), występujących w postaci kompleksu z tripirydylo-triazyną, do jonów żelazowych – Fe(II). Kompleks [TPTZ-Fe(II)] posiada intensywne barwę z maksimum absorbancji przy długości fali 593 nm. Intensywność barwy jest wprost proporcjonalna do stężenia jonów żelazowych-Fe(II). FRAP w badanej próbce obliczano porównując absorbancję przy długości fali 593nm w mieszaninie badanej ze znanym stężeniem jonów żelazowych [17].

3.6 Klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy

Parametry biochemiczne (lipidogram, glukoza, kwas moczowy) oznaczano metodą suchej chemii przy użyciu zestawów odczynników firmy Johnson & Johnson przy pomocy aparatu Vitros 250.

3.7 Inne wybrane czynniki ryzyka miażdżycy

Stężenie TNF-alfa oraz Interleukiny-1 β oznaczano metodą immunoenzymatyczną zestawami odczynników f-my Camay Chemical Corporation i Diagnostic Products Corporation (USA).

Stężenie endoteliny oznaczano enzymatycznie i wykonywano przy użyciu zestawu odczynników firmy Cayman Chemical i czytnika płytek - Microplate Reader RT - 2100C firmy Hayto.

3.8 Wskaźniki stanu zapalnego

Stężenie białka C-reaktywnego i fibrynogenu wykonywano przy użyciu zestawów odczynników firmy DADE Behring metodą nefelometryczną przy pomocy aparatu BN II. Morfologię krwi i leukocytozę oznaczano przy pomocy automatycznego czytnika morfologicznego SYSMEX K1000 firmy DADE Behring.

3.9 Aktywność reologiczna krwi – agregacja i elongacja krwinek czerwonych

Własności reologiczne krwi wyrażone indeksem elongacji i agregacji krwinek, mierzono za pomocą aparatu Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer (LORCA) (RR Mechatronics, Holandia).

Krwinka, aby pokonać kapilarę o średnicy mniejszej niż jej własna musi ulegać odkształceniu. Stopień odkształcenia erytrocytów (IE - Indeks Elongacji) jest wyliczany z wzoru:

$$IE = (D-S)/(D+S),$$

gdzie: D- długość erytrocytu, S- jego szerokość. Wartości podaje się w procentach. Idea pomiaru polega na odkształcaniu krwinek (wydłużeniu) pod wpływem wzrastającej siły naprężenia stycznego (shear stress) generowanej przez urządzenie i pomiarze przy pomocy wiązki laserowej stopnia wydłużenia krwinki [30, 59].

Pomiar elongacji wykonano w następujący sposób: 25 μ l krwi pobranej na EDTA dodano do 5 ml 0.14 mM PVP (polivinylopyrrolidone, M=360 000, Sigma, viscosity at 37 C up to 31 mPa.s.), PBS ma pH 7.4, wymieszaną krew z PBS w probówce wlewano do cylindra (który jest wewnątrz aparatu) i rozpoczęto oznaczenie. PVP jest przechowywane w zamrażarce w temperaturze -70 C i przed każdym oznaczeniem rozmrażane, w probówkach po 5 ml.

Agregacja krwinek czerwonych jest odwracalnym procesem fizjologicznym specyficznym dla krwi. Krwinki pod wpływem różnych czynników łączą się początkowo w dwuwymiarowe tzw. rulony (fr. rouleaux), a następnie w większe trójwymiarowe agregaty krwinek. Zjawisko to poprzedza opisaną przez Biernackiego sedymentację krwinek (OB) i nasila się w warunkach zwolnionego przepływu krwi, powodując zwiększenie lepkości krwi. Lepkość krwi jest miarą

oporu stawianego przez ciecz podczas wzajemnego przesuwania się warstw płynu [18, 30, 59].

Pomiar agregacji był wykonany następująco: krew pobraną na EDTA natlenowano w szklanym naczyniu przez 10 minut powietrzem o temperaturze pokojowej, mieszając. Tak przygotowaną krew w ilości 1 ml włożono do cylindra aparatu i wykonano pomiar agregacji.

Urządzenie LORCA mierzy szybkość łączenia się krwinek w agregaty oraz szybkość i stopień dezagregacji agregatów w wyniku zastosowania siły stycznej, co pozwala na rejestrację sił adhezyjnych między zagregowanymi krwinkami. Najczęściej oznaczane parametry to:

- $T_{1/2}$ - czas, po którym połowa krwinek w zawiesinie jest połączona w agregaty
- AMP amplituda agregacji, różnica pomiędzy pomiarem maksymalnej i minimalnej intensywności światła, która zależy od interakcji pomiędzy erytrocytami
- Indeks agregacji erytrocytów (AI) wskaźnik ilości zagregowanych krwinek mierzony w procentach.

3.10 Profil kwasów tłuszczowych błony komórkowej erytrocytów

Izolację błon komórkowych przeprowadzono wg metody Rodriguez i wsp. Próbkę krwi uzupełniono w probówkach wirowniczych wodą destylowaną do objętości 20 ml i energicznie wytrząsano. Następnie były wirowane z siłą odśrodkową 10.000xg przez 15 min. w temp. 4 st. C. Po zakończeniu wirowania zlewano nadsącz, a supernatant ponownie zawieszano w wodzie destylowanej i wirowano. Cała procedura była powtarzana, najczęściej czterokrotnie aż do odbarwienia supernatantu. Uzyskane błony erytrocytarne do czasu wykonania dalszych analiz były przechowywane w temp. -80 st. C [109].

Ekstrakcję lipidów całkowitych z błon komórkowych erytrocytów wykonano w następujący sposób. Próbkę pozostawiono w temperaturze pokojowej do rozmrożenia, a następnie zanurzono w ciekłym azocie przez 30 sekund. Ponownie pozostawiono w temperaturze pokojowej do całkowitego rozmrożenia i procedurę powtórzono trzykrotnie. Lipidy zostały wyekstrahowane metoda Folch'a przez inkubację próbek z 4,5 ml roztworu chloroform – metanol (2:1 v/v) [44]. Tak przygotowane próbki wytrząsano przez 2 minuty, a następnie

pozostawiono na 15 minut w temperaturze pokojowej do rozdziału faz. Po ustaleniu się równowagi pomiędzy fazami, usunięto fazę wodną. Fazę organiczną sączono przez odtłuszczone sączki, na które dodawano po ok. 1 g bezwodnego Na_2SO_4 . Po przesączeniu próbki umieszczono w łaźni wodnej, w temperaturze 37°C i odparowano do sucha strumieniem azotu. Ekstrakty lipidów rozpuszczono w 100 μl chloroformu i przechowywano w temperaturze -80°C do czasu dalszych analiz.

Synteza estrów metylowych kwasów tłuszczowych (FAME) została przeprowadzona metodą wg Morrison'a i Smith'a [91]. Metylacja wolnych kwasów tłuszczowych. Do każdej z próbek dodano po 1 ml 2,85 % roztworu KOH w metanolu i ogrzewano przez okres 20 minut w łaźni wodnej w temperaturze 70°C . Następnie do każdej z próbek dodano po 1 ml 14 % roztworu BF_3 w metanolu i ogrzewano przez 2 minuty w temperaturze 100°C . Po upływie tego czasu próbki ochłodzono.

Ekstrakcję estrów metylowych kwasów tłuszczowych (FAME) przeprowadzono dodając do każdej próbki po 3 ml heptenu i 2 ml wody. Każdą próbkę wytrząsano przez 3 minuty i odstawiono na 15 minut w temperaturze pokojowej do rozdziału faz.

Po ustaleniu się równowagi pomiędzy fazami, zebrano fazę organiczną i sączono przez odtłuszczone sączki, na które dodawano po ok. 1 g bezwodnego Na_2SO_4 . Po przesączeniu próbki umieszczono w łaźni wodnej, w temperaturze 37°C i odparowano do sucha strumieniem azotu. Suchą pozostałość rozpuszczono w 500 μl n – heksanu i przechowywano w temperaturze 40°C do czasu dalszych analiz.

Rozdział estrów metylowych kwasów tłuszczowych frakcji fosfolipidów i estrów cholesterolu przeprowadzono techniką kapilarnej chromatografii gazowej wg metody Chaves'a [25]. Użyto chromatograf gazowy Agilent 6890N z kolumną kapilarną DB – 23 i detektorem płomieniowo – jonizacyjnym (FID). Chromatograf gazowy Agilent 6890C z kolumną kapilarną DB-23, z generatorem wodoru Agilent 5184-3503.

3.11 Analiza statystyczna danych

Wszystkie dane zbierano w bazie danych Excel, a następnie poddano opracowaniu statystycznemu przy pomocy programu Statistica 6.0 for Windows.

Normalność rozkładu danych oceniano testem Shapiro-Wilka. Test ten sprawdza hipotezę, że „rozkład danego wskaźnika nie jest rozkładem normalnym”. Przy wartości statystyki W bliskiej 1.0 oraz poziomie istotności $p \leq 0,05$ hipotezę tę przyjmowano, czyli rozkład był rozkładem nieparametrycznym.

Z powodu niewielkiej liczebności grup oraz nieparametrycznego rozkładu danych, różnice między podgrupami pacjentów oceniano testem U Manna - Whitneya. Test ten jest najmocniejszą nieparametryczną alternatywą dla testu t dla prób niezależnych. Test U różni się od testu t tym, że obliczenia są wykonywane w oparciu o sumę rang a nie o wartość średnią.

W obliczeniach statystycznych przedstawionych w pracy za wartość graniczną przyjęto $p \leq 0,05$.

Wraz z wzrostem liczby bardzo zróżnicowanych danych często trudno jest znaleźć korelacje statystyczne między wynikami (w bieżącej pracy analizowane są 124 różnorodnie zmienne). Rozwiązaniem może być zastosowanie analizy skupień. Analiza skupień (wieloczynnikowa analiza danych) jest jedną z nowych technik statystycznych, która pozwala na znalezienie zależności między wieloma różnorodnymi zmiennymi statystycznymi, o różnych jednostkach. Ponieważ w metodzie tej analizowane są dane o różnorodnych właściwościach zachodzi konieczność ujednoczenia jednostki wszystkich danych, czyli konieczna jest standaryzacja danych (tzn. przypisanie im pewnej odległości w przestrzeni, tzw. odległości euklidesowej).

Analiza skupień umożliwia pogrupowanie danych w skupiska, w oparciu o odległości euklidesowe i reguły amalgamacji (wiązań). Jedną z reguł wiązania jest metoda Warda. Metoda Warda mierzy sumę kwadratów odległości

pomiędzy wszystkimi zmiennymi w danej grupie zmiennych w stosunku do maksymalnej odległości wg poniższego wzoru:

$$d^2(r, s) = n_r n_s \frac{|\bar{x}_r - \bar{x}_s|_2^2}{(n_r + n_s)}$$

d^2 - odległość Warda

n_r - liczba elementów skupienia r

n_s - liczba elementów skupienia s

$|\cdot|_2^2$ - odległość Euklidesowa

x_r - odległość skupienia r

x_s - odległość skupienia s

Wyniki pogrupowania przedstawia się za pomocą wykresów drzewkowych. Na wykresie drzewkowym obserwujemy, które zmienne leżą bliżej siebie, a więc są ze sobą bardziej powiązane / skorelowane.

4. WYNIKI

Dla większej przejrzystości pracy wyniki badań najistotniejsze dla wnioskowania zostały przedstawione w tabelach oraz na rycinach bezpośrednio w tekście, inne wybrane dane zamieszczono w Aneksie (str.87).

4.1 Statystyki opisowe

Przy pomocy testu Shapiro Wilka sprawdzono typ rozkładu parametrów zmierzonych przed rozpoczęciem programu, następnie testem U Manna Whitneya porównano poszczególne uzyskane parametry. Mała liczebność grup i nieparametryczny rozkład wielu danych spowodowały wystąpienie w ocenie początkowej niewielkich, choć chwilami znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Wśród badanych stwierdzono wysoką częstość występowania chorób sercowo- naczyniowych oraz ich czynników ryzyka: 5 osób (13%) podawało przebyty incydent mózgowy, 12 (32%) rozpoznaną wcześniej chorobę wieńcową, z czego 9 przebyło zawał serca, 7 (18%) zgłaszało w wywiadzie wcześniejszą rewaskularyzację chirurgiczną a 1 pacjent leczenie wewnątrznacyniowe w zakresie tętnic kończyn dolnych. Dwudziestu czterech chorych (63%) miało nadciśnienie tętnicze, 25 (66%) zaburzenia gospodarki lipidowej, 4 (10%) cukrzycę, wszyscy (100%) podawali w wywiadzie palenie tytoniu a 20 z nich (53%) nadal czynnie paliło papierosy. Rozkład schorzeń towarzyszących nie różnił się pomiędzy grupami. Pacjenci byli jednakowo leczeni farmakologicznie w obu grupach, leczenie nie było zmieniane w trakcie trwania programu.

Wszyscy mężczyźni byli rasy białej, kaukaskiej. Klincicznie oceniano wiek, BMI, indeksy ABI po stronie prawej i lewej, ciśnienie skurczowe i rozkurczowe, tętno, czas do wystąpienia chromania na bieżni i na cykloergometrze rowerowym, czas trwania choroby, liczbę wypalanych papierosów i lata palenia (w postaci tzw. „paczkołał”) oraz czas upływający od chwili zaprzestania palenia w grupie ćwiczącej na bieżni oraz na cykloergometrze rowerowym.

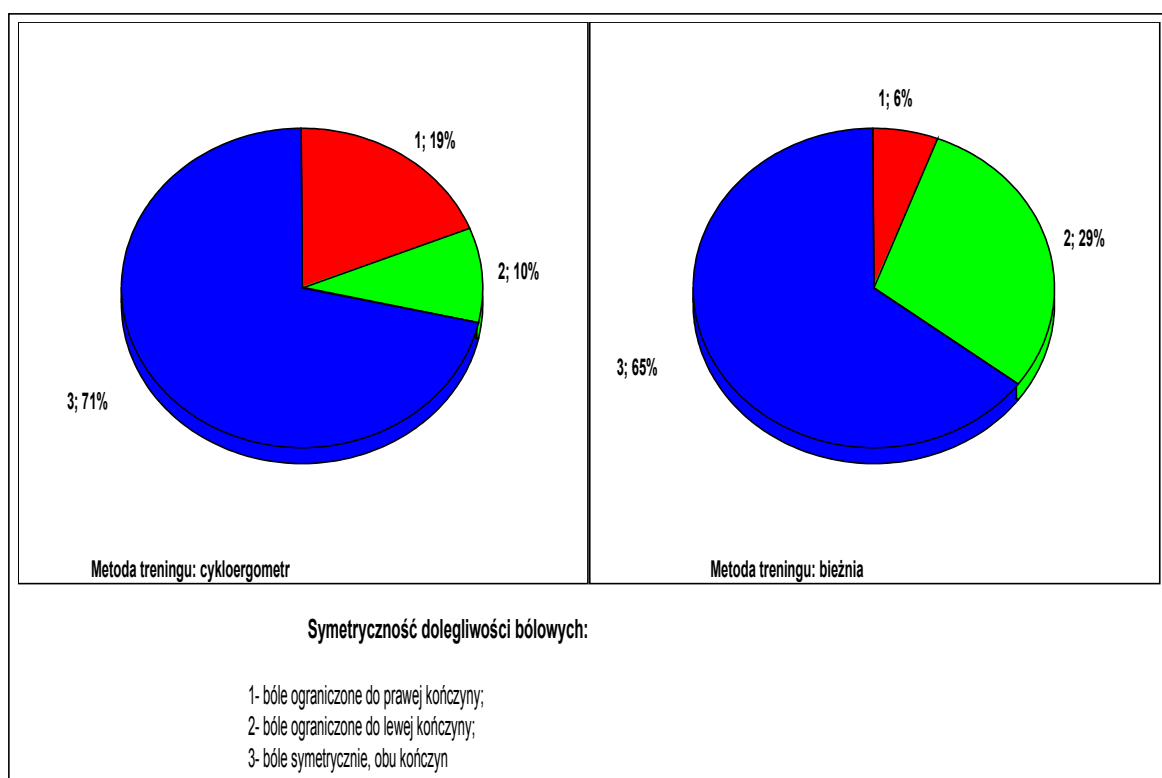
W obu grupach w zakresie badanych parametrów średnie, mediany i rozstępy kwartylowe nie różniły się istotnie między sobą. Wyjątkiem były wartości BMI, wyjściowo wyższe u pacjentów ćwiczących na rowerze (27,76 vs 24,92; $p=0,047$ - tabela 1).

Tabela 1. Test U Manna Whitneya: różnice między medianami danych u pacjentów ćwiczących na cykloergometrze rowerowym i bieżni przed programem ćwiczeń (gdzie p- poziom istotności; cykloerg oznacza cykloergometr).

zmienna	cykloerg mediana	bieżnia mediana	Z	p
Wiek [lata]	62,00	60,00	0,35	0,728
BMI	27,76	24,92	1,82	0,047
Indeks ABI P strona	0,64	0,56	0,63	0,542
Indeks ABI L strona	0,63	0,63	0,62	0,542
Ciśnienie skurczowe S	145,00	140,00	0,75	0,467
Ciśnienie rozkurczowe R	80,00	80,00	0,57	0,581
Tętno/min	80,00	74,00	1,46	0,152
Czas do wystąpienia chromania na bieżni	63,30	71,00	-0,53	0,601
Czas do wystąpienia chromania na cykloergometrze	93,00	128,00	-0,38	0,706
Czas trwania choroby [lata]	8,00	9,00	-0,46	0,663
Liczba paczkołat	40,00	50,00	-1,71	0,095
Ile [jak długo] nie pali [lata]	8,50	4,00	1,13	0,291

Większość chorych podawała dolegliwości bólowe zlokalizowane w obrębie łydek, nie stwierdzono różnic w poziomie dolegliwości pomiędzy grupami. Podobnie większość podawała dolegliwości występujące symetrycznie w obu kończynach dolnych, po sześciu pacjentów w każdej z grup zgłaszało dolegliwości jednostronne. Wśród tych ostatnich dolegliwości prawostronne dominowały w grupie ćwiczącej na cykloergometrze, natomiast lewostronne w grupie ćwiczącej na bieżni ruchomej (rycina 1).

Rycina 1. Porównanie symetryczności dolegliwości bólowych u pacjentów ćwiczących na cykloergometrze rowerowym i na bieżni



W obu badanych grupach oceniono jakość życia przy pomocy kwestionariusza SF 36 oraz ograniczenia funkcjonalne związane z utrudnieniami w chodzeniu (WIQ). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie badanych kategorii w żadnym z kwestionariuszy (tabela 2 oraz 3).

Tabela 2. Różnice kategorii jakości życia wg SF 36 pacjentów ćwiczących na bieżni oraz na cykloergometrze rowerowym przed rozpoczęciem programu ćwiczeń.

zmienna	cykloerg mediana	bieżnia mediana	Z	Poziom istotności p
Aktywność fizyczna	50,00	50,00	0,88	0,40
Ograniczenia związane z stanem zdrowia	25,00	25,00	-0,28	0,80
Dolegliwości bólowe	44,40	44,40	-0,15	0,89
Postrzeganie własnego zdrowia	40,00	30,00	0,97	0,34
Witalność	50,00	45,00	0,29	0,77
Funkcjonowanie społeczne	62,50	50,00	0,82	0,42
Ograniczenia wynikające z problemów emocjonalnych	0,00	100,00	-1,52	0,17
Zdrowie psychiczne	52,00	52,00	0,00	1,01

Poziom istotności dla ograniczeń chorego wynikających z problemów emocjonalnych wynikał z dużej wartości odchyień – ryciny A1- A3 (Aneks, str.87-88).

Tabela 3. Różnice w kategoriach kwestionariusza WIQ pacjentów ćwiczących na bieżni oraz na cykloergometrze rowerowym przed rozpoczęciem programu ćwiczeń.

zmienna	cykloerg mediana	bieżnia mediana	Z	Poziom istotności p
Ból w trakcie chodzenia	75,00	71,40	0,29	0,79
Dystans chodzenia	27,20	29,50	-0,18	0,87
Prędkość chodzenia	39,45	28,72	0,73	0,48
Wchodzenie po schodach	65,30	62,50	0,00	1,01

W wykonanych przed programem ćwiczeń oznaczeniach biochemicznych nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie większości analizowanych parametrów, jedynie poziom białka C - reaktywnego (CRP), cholesterolu całkowitego i jego frakcji oraz liczba płytek krwi (PLT) były wyższe w grupie randomizowanej do ćwiczeń na rowerze (tabela 4).

Tabela 4. Test U Manna Whitneya dotyczący porównania wskaźników biochemicznych między pacjentami ćwiczącymi na cykloergometrze i na bieżni przed rozpoczęciem programu ćwiczeń.

zmienna	cykloerg mediana	bieżnia mediana	Z	Poziom istotności p
CRP [mg/l]	2,48	1,62	1,09	0,02
Cholesterol całkowity [mmol/l]	5,30	4,40	2,03	0,04
LDL [mmol/l]	3,18	2,45	2,48	0,01
HDL [mmol/l]	1,38	1,09	2,33	0,02
Trójglicerydy [mmol/l]	1,20	1,58	-1,56	0,12
Leukocyty [tys/u]	7,30	6,50	0,65	0,52
Neutrofile [%]	4,50	4,10	0,88	0,38
PLT [tys/u]	205,00	176,00	1,60	0,03
Fibrynogen [g/l]	3,82	3,82	-0,25	0,82
Kwas moczowy [umol/l]	358,00	376,00	-0,19	0,86
Glukoza [mmol/l]	5,10	5,00	-0,06	0,95
RBC [mln/u]	4,79	4,71	0,79	0,43
Hb [g/dcl]	15,20	14,80	0,88	0,38
Hct [%]	44,60	43,90	0,62	0,54
MCV [fl]	93,20	93,50	-0,90	0,38

W oznaczeniach początkowych grupy badanych nie różniły się między sobą pod względem poziomów wskaźników antyoksydacyjnych i cytokin (tabela 5).

Tabela 5. Test U Manna Whitneya dotyczący różnic wskaźników antyoksydacyjnych oraz cytokin między pacjentami ćwiczącymi na cykloergometrze rowerowym i na bieżni przed programem ćwiczeń.

zmienna	suma rang cykloerg	suma rang bieżnia	Z popraw.	2*1str. dokł. p
FRAP [mmol/l]	417,0	324,0	0,2	0,84
END [pg/ml]	438,0	303,0	0,8	0,42
TNF alfa [pg/ml]	380,0	361,0	-0,9	0,40
IL1b [pg/ml]	395,0	346,0	-0,4	0,68
SOD [U /g Hb]	455,0	286,0	1,3	0,19
CAT [U/g Hb /s]	396,0	345,0	-0,4	0,71

Przed programem ćwiczeń pomiędzy grupami stwierdzono istotne różnice wartości indeksu elongacji (EI) w zakresie wyższych wartości sił ścinających, nie stwierdzono natomiast różnic w wartościach indeksu elongacji przy niższych wartościach naprężeń ani różnic wskaźników agregacji.

Tabela 6. Test U Manna Whitneya dotyczący różnic wskaźników reologicznych między pacjentami ćwiczącymi na cykloergometrze rowerowym i bieżni przed rozpoczęciem programu ćwiczeń

zmienna	cykloerg mediana	bieżnia mediana	Z	Poziom istotności p
EI w napręż.st. 0,3 Pa [%]	0,40	0,50	-0,59	0,56
EI w napręż.st. 0,58 Pa [%]	3,50	3,25	0,59	0,56
EI w napręż.st. 1,13 Pa [%]	12,30	10,30	1,82	0,07
EI w napręż.st. 2,19 Pa [%]	23,70	21,10	1,92	0,06
EI w napręż.st. 4,24 Pa [%]	35,40	31,70	2,57	0,01
EI w napręż.st. 8,23 Pa [%]	44,70	42,60	2,16	0,03
EI w napręż.st. 15,96 Pa [%]	51,50	50,00	2,57	0,01
EI w napręż.st. 31,04 Pa [%]	56,60	55,50	2,62	0,01
EI w napręż.st. 59,97 Pa [%]	59,30	58,80	2,28	0,02
AMP [au]	28,48	29,11	-0,75	0,47
T1/2 [1/s]	1,73	1,78	-0,90	0,38
AI [%]	67,90	66,91	0,90	0,38

EI - indeks elongacji; AMP – amplituda agregacji; T ½ - czas połowicznej agregacji; AI - indeks agregacji

Przed programem ćwiczeń stwierdzono także graniczne różnice median składu procentowego kwasów tłuszczowych błon komórkowych krwinki czerwonej, dla kwasu palmitooleinowego (p=0,05), heptadekanowego (p=0,05), linolowego (p=0,05) oraz arachidowego (p=0,03), wartości pozostałych 9 kwasów tłuszczowych były podobne w obu grupach (tabela 7).

Tabela 7. Test U Manna Whitneya dla różnic procentowej zawartości kwasów tłuszczowych w błonach krwinek czerwonych u pacjentów ćwiczących na cykloergometrze i na bieżni, dane przed programem ćwiczeń

zmienna	cykloerg mediana	bieżnia mediana	Z	Poziom istotności p
Kwas tridekanowy w rbc [%]	3,62	4,08	-0,37	0,79
Kwas mirystynowy w rbc [%]	2,81	3,45	-0,75	0,54
Kwas mirystooleinowy w rbc [%]	0,00	0,00	-1,35	0,43
Kwas pentadekanowy w rbc [%]	0,00	0,00	0,27	0,93
Kwas palmitynowy w rbc [%]	15,12	16,93	-0,73	0,54
Kwas palmitooleinowy w rbc [%]	2,20	1,79	1,83	0,05
Kwas heptadekanowy w rbc [%]	0,00	2,09	-1,91	0,05
Kwas stearynowy w rbc [%]	11,88	9,36	0,73	0,54
Kwas oleinowy w rbc [%]	9,04	10,81	-0,73	0,54
Kwas linolowy w rbc [%]	6,35	10,44	-1,83	0,05
Kwas arachidowy w rbc [%]	7,18	1,69	2,20	0,03
Kwas linolenowy w rbc [%]	4,99	5,85	-0,91	0,43
Kwas arachidonowy w rbc [%]	35,42	32,67	0,55	0,66

Różnice procentowej zawartości kwasów tłuszczowych w osoczu w obu grupach, poza granicznie różną zawartością kwasu behenowego ($p=0.05$), nie osiągnęły istotności statystycznej.

4.2 Efekty rehabilitacji

Dwunastotygodniowy program nadzorowanej rehabilitacji ruchowej spowodował znaczący wzrost czasu do wystąpienia chromania (CDWC) na bieżni- podstawowego parametru używanego dla oceny skuteczności zastosowanego postępowania. Wzrost ten był wysoce znamieny statystycznie zarówno dla pacjentów ćwiczących na bieżni (mediana 71 s. vs 159 s., $p<0,001$) jak i ćwiczących na cykloergometrze (mediana 63 s. vs 123 s., $p<0,005$) (tabela 8 poniżej, rycina A4 str.89).

Tabela 8. Porównanie wartości czasu do wystąpienia chromania (CDWC – w sekundach) mierzonego na bieżni u pacjentów ćwiczących na bieżni ruchomej i na cykloergometrze rowerowym przed rozpoczęciem i po zakończeniu treningu.

Metoda treningu	Które badanie	n	Średnie	Mediana	Q25	Q75	Wariancja
cykloergometr	przed	21	71,81	63,30	59,00	73,00	918
cykloergometr	po	21	153,87	123,30	95,00	159,60	12639
bieżnia	przed	17	79,94	71,00	52,00	80,30	2100
bieżnia	po	17	196,54	159,00	116,30	288,00	7404

Jednocześnie testem Tukeya nie potwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy efektem treningu uzyskanym przy pomocy bieżni a efektem uzyskanym przy pomocy cykloergometru rowerowego ($p=0,328$).

Efektom 12 tygodniowego programu rehabilitacji był wzrost czasu do wystąpienia chromania mierzonego na cykloergometrze rowerowym. W przypadku osób ćwiczących na bieżni nie osiągnął on jednak istotności statystycznej ($p=0,092$), w odróżnieniu od grupy ćwiczącej na cykloergometrze ($p=0,033$) (tabela 9 poniżej, rycina A5 strona 89).

Tabela 9. Porównanie CDWC mierzonego na cykloergometrze u pacjentów ćwiczących na bieżni i na cykloergometrze rowerowym przed rozpoczęciem i po zakończeniu treningu.

Metoda treningu	Które badanie	n	Średnie	Mediana	Q25	Q75	Wariancja
cykloergometr	przed	21	98,20	93,00	67,00	118,00	1410
cykloergometr	po	21	262,23	215,60	154,30	266,00	40423
bieżnia	przed	17	244,38	128,00	56,60	302,70	174849
bieżnia	po	17	309,49	165,60	101,60	374,00	164441

Testem Tukeya nie potwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy efektem treningu uzyskanym przy pomocy bieżni a efektem uzyskanym przy pomocy cykloergometru rowerowego ($p=0,981$).

Obiektywnie mierzony wzrost CDWC porównano z subiektywną samooceną pacjentów prowadzoną przy pomocy kwestionariuszy SF 36 oraz WIQ. W kwestionariuszu SF-36, w grupie ćwiczącej na bieżni ruchomej stwierdzono nieznaczną poprawę w kategoriach sprawności fizycznej i funkcjonowania społecznego oraz zmniejszenie ograniczeń wynikających ze stanu zdrowia i dolegliwości bólowych. Podobnie w grupie ćwiczącej na cykloergometrze tendencja do poprawy wystąpiła głównie w kategoriach sprawności fizycznej i funkcjonowania społecznego, ponadto zmniejszyły się

ograniczenia wynikające z problemów emocjonalnych i dolegliwości bólowych. Powyższe zmiany po treningu nie osiągnęły jednak istotności statystycznej w żadnej z grup. Wielkość zachodzących zmian w obu grupach była zbliżona i ostateczny uzyskany wynik nie różnił się istotnie pomiędzy grupami (tabela 11).

Tabela 11. Test U Manna Whitney'a dla różnic kategorii jakości życia wg SF36 pacjentów ćwiczących na rowerze i bieżni po zakończeniu programu ćwiczeń.

zmienna	cykloerg mediana	bieżnia mediana	Z	Poziom istotności p
Aktywność fizyczna	60,00	55,00	1,48	0,14
Ograniczenia związane z stanem zdrowia	25,00	37,50	-0,18	0,87
Dolegliwości bólowe	55,50	66,60	-0,81	0,44
Postrzeganie własnego zdrowia	35,00	30,00	0,70	0,49
Witalność	50,00	50,00	-0,58	0,57
Funkcjonowanie społeczne	62,50	75,00	-0,87	0,41
Ograniczenia wynikające z problemów emocj.	66,60	50,00	-0,27	0,80
Zdrowie psychiczne	56,00	52,00	0,37	0,73

Kwestionariusz WIQ nie potwierdził istotnych zmian w żadnej z badanych kategorii w grupie ćwiczącej na bieżni ruchomej, choć obserwowano trend w kierunku poprawy samooceny możliwości funkcjonalnych pacjentów. Podobny efekt stwierdzono w grupie ćwiczącej na cykloergometrze, z istotnym statystycznie zwiększeniem deklarowanego dystansu pokonywanego bez zatrzymywania się ($p=0,004$). Porównując wykazane w kwestionariuszach po programie rehabilitacji odpowiedzi nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnic pomiędzy grupami (tabela 12).

[Tabela 12. Test U Manna Whitney'a dla różnic danych parametrów kwestionariusza WIQ pacjentów ćwiczących na rowerze i bieżni po zakończeniu programu ćwiczeń.](#)

zmienna	Mediana rower	Mediana bieżnia	Z	Poziom istotności p
Ból w trakcie chodzenia	71,43	67,90	1,04	0,30
Dystans chodzenia	43,40	33,82	0,61	0,56
Prędkość chodzenia	39,80	33,11	0,00	1,00
Wchodzenia po schodach	65,60	78,10	-0,16	0,89

Po zakończonym programie rehabilitacji w grupie ćwiczącej na bieżni ruchomej stwierdzono nieznaczny obustronny wzrost spoczynkowego indeksu kostkowo-ramiennego, niewielkie obniżenie częstości tętna oraz znamienne obniżenie ciśnienia skurczowego ($p=0,045$) (tabela 13).

[Tabela 13. Test U Manna Whitneya dla różnic danych klinicznych pacjentów ćwiczących na bieżni ruchomej przed rozpoczęciem i po zakończeniu programu ćwiczeń.](#)

zmienna	mediana przed	mediana po	Z	Poziom istotności p
BMI	24,92	24,79	0,21	0,838
Indeks ABI P strona	0,56	0,57	-0,16	0,892
Indeks ABI L strona	0,63	0,69	-0,69	0,496
Ciśnienie skurczowe S	140,00	125,00	2,01	0,045
Ciśnienie rozkurczowe R	80,00	70,00	1,75	0,085
Tętno/min	74,00	72,00	0,16	0,892
Czas do wystąpienia chromania na bieżni	71,00	159,00	-4,32	0,001
Czas do wystąpienia chromania na cykloergometrze	128,00	165,60	-1,71	0,092
Czas trwania choroby [lata]	9,00	9,00	0,00	1,000
Liczba paczkołat	50,00	50,00	0,00	1,000
Ile [jak długo] nie pali [lata]	4,00	5,00	-0,44	0,731

W grupie ćwiczącej na cykloergometrze obserwowano identyczny kierunek zmian, tu istotność statystyczną osiągnęło obniżenie ciśnienia rozkurczowego ($p=0,020$) (tabela 14).

[Tabela 14. Test U Manna Whitneya dla różnic danych klinicznych pacjentów ćwiczących na cykloergometrze przed i po programie ćwiczeń.](#)

zmienna	mediana przed	mediana po	Z	Poziom istotności p
BMI	26,87	27,00	0,69	0,5
Indeks ABI P strona	0,58	0,66	-0,45	0,654
Indeks ABI L strona	0,63	0,71	-1,01	0,318
Ciśnienie skurczowe S	140,00	130,00	1,91	0,059
Ciśnienie rozkurczowe R	80,00	70,00	2,40	0,020
Tętno/min	76,00	72,00	1,21	0,230
Czas do wystąpienia chromania na bieżni	69,00	143,65	-3,95	0,001
Czas do wystąpienia chromania na cykloergometrze	93,50	207,45	-4,69	0,001
Czas trwania choroby [lata]	9,00	9,00	0,00	1,000
Liczba paczkołat	42,00	42,00	0,00	1,000
Czy palił kiedykolwiek	5,00	5,00	0,00	1,000

Uzyskany końcowy efekt zmian częstości akcji serca, ciśnień tętniczych i indeksów ABI nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy badanymi grupami.

Próby wpływu na inne modyfikowalne czynniki ryzyka miażdżycy - powtarzane sugestie co do redukcji masy ciała i zaprzestania palenia tytoniu nie spowodowały wyraźnej poprawy, zmiany masy ciała po ćwiczeniach w obu grupach były nieznaczne i poniżej progu istotności statystycznej. Tylko jeden pacjent przestał palić w trakcie programu, niemniej powrócił do nałogu wkrótce po jego zakończeniu.

Po zakończonym programie ćwiczeń, w obrębie każdej z badanych grup stwierdzono korzystny trend zmian wybranych parametrów biochemicznych (obniżenie poziomów CRP, cholesterolu całkowitego i frakcji LDL, leukocytozy całkowitej i liczby neutrofilów), niemniej zmiany nie osiągnęły istotności statystycznej. Wpływ treningu na parametry biochemiczne nie różnił się istotnie pomiędzy grupami ćwiczącymi na różnych urządzeniach rehabilitacyjnych. Różnice obserwowane pomiędzy grupami przed programem rehabilitacji zmniejszyły się poniżej progu istotności, jedynie poziom CRP nadal pozostawał istotnie statystycznie różny pomiędzy grupami ćwiczącymi na różnych urządzeniach treningowych.

W grupie ćwiczącej na bieżni model bezbólowej rehabilitacji ruchowej nie spowodował istotnych statystycznie zmian w poziomach cytokin (TNF alfa, endotelina i IL 1 beta), poziom całkowitej aktywności antyoksydacyjnej osocza (FRAP) pozostał niezmienny, podobnie zmiany aktywności enzymów (SOD i CAT) nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Natomiast w grupie ćwiczącej na cykloergometrze obserwowano istotny statystycznie spadek poziomu TNF alfa ($p=0,046$) i obniżenie aktywności SOD ($p=0,005$) i CAT

($p=0,041$). Aktywność FRAP oraz poziomy pozostałych cytokin nie uległy zmianie. Porównując zmiany poziomów cytokin i enzymów zachodzące po zakończonym programie rehabilitacji zwraca uwagę istotna różnica pomiędzy obniżeniem poziomu enzymów SOD i CAT w grupie ćwiczącej na cykloergometrze wobec braku takiej zmiany w grupie ćwiczącej na bieżni ruchomej (tabela 15).

Tabela 15. Test U Manna Whitneya dla różnicy pomiędzy efektem rehabilitacji wyrażonym jako procent wartości początkowej cytokin i całkowitego układu antyoksydacyjnego w grupie pacjentów ćwiczących na bieżni i na cykloergometrze

	Mediana cykloergometer	Mediana bieżnia	Z	poziom istotności p
FRAP	2,95	-9,34	0,51	0,622
END	-4,19	-13,04	-0,43	0,685
TNFalpha	-23,53	-29,25	-0,63	0,542
IL1b	53,64	61,66	-0,84	0,416
SOD	-18,78	-2,63	-1,81	0,047
CAT	-10,23	14,97	-1,89	0,046

Po zakończonym programie ćwiczeń, w pomiarach odkształcalności krwinek czerwonych nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami, różnice stwierdzone przed programem zostały zniwelowane. Zmiany zachodzące pod wpływem treningu w każdej z grup były niewielkie i generalnie nie osiągnęły istotności statystycznej. Wyjątkiem były znamienne zmiany wartości indeksu elongacji po zastosowaniu pojedynczych dużych ciśnień w grupie ćwiczącej na cykloergometrze. Współczynniki agregacji nie zmieniły się istotnie w trakcie treningu w żadnej z grup. Wpływ treningu na badane

parametry reologiczne nie różniły się istotnie pomiędzy grupami ćwiczącymi na odmiennych urządzeniach treningowych (tabela 16).

Tabela 16. Test U Manna Whitneya dotyczący różnic wskaźników reologicznych między pacjentami ćwiczącymi na cykloergometrze przed rozpoczęciem i po zakończeniu programu ćwiczeń.

zmienna	Mediana przed	Mediana po	Z	Poziom istotności p
El w napręż.st. 0,3 Pa [%]	0,40	0,00	0,28	0,78
El w napręż.st. 0,58 Pa [%]	3,50	2,70	1,32	0,19
El w napręż.st. 1,13 Pa [%]	12,30	10,20	1,51	0,13
El w napręż.st. 2,19 Pa [%]	23,70	21,50	1,70	0,09
El w napręż.st. 4,24 Pa [%]	35,40	33,50	1,54	0,13
El w napręż.st. 8,23 Pa [%]	44,70	42,70	1,67	0,10
El w napręż.st. 15,96 Pa [%]	51,50	49,80	2,16	0,03
El w napręż.st. 31,04 Pa [%]	56,60	55,20	2,04	0,04
El w napręż.st. 59,97 Pa [%]	59,30	59,00	1,16	0,25
AMP [au]	28,48	28,54	0,19	0,86
T1/2 [1/s]	1,73	1,75	0,09	0,94
AI [%]	67,90	67,46	-0,19	0,86

El - indeks elongacji; AMP – amplituda agregacji; T ½ - czas połowicznej agregacji; AI - indeks agregacji

Jednocześnie wykonywane pomiary składu procentowego kwasów tłuszczowych błon komórkowych erytrocytów wykazały szereg zmian w grupie ćwiczącej na cykloergometrze, zmiany w grupie ćwiczącej na bieżni były mniej wyrażone.

Wśród pacjentów ćwiczących na bieżni ruchomej trening fizyczny w sposób istotny statystycznie zwiększył zawartość procentową nasyconego kwasu stearynowego (C18) i zmniejszył zawartość procentową wielonienasyconego kwasu arachidonowego (C20:4) w błonie komórkowej erytrocytów. U pacjentów ćwiczących na cykloergometrze w błonach komórkowych krwinki czerwonej obserwowano istotny wzrost zawartości procentowej jednonienasyconego kwasu mirystynoleinowego (C14:1), nasyconych: palmitynowego (C16), heptadekanowego (inaczej margarynowy-C17) i stearynowego (C18) z towarzyszącym istotnym spadkiem zawartości procentowej nasyconego kwasu tridekanowego (C13) arachidowego (C20), jednonienasyconego palmitooleinowego (C16:1), i wielonienasyconego arachidonowego (C20:4) (tabela 17).

Tabela 17. Test U Manna Whitneya dla różnic median zawartości kwasów tłuszczowych w błonach krwinek czerwonych u pacjentów ćwiczących na cykloergometrze przed rozpoczęciem (pierwsze) i po zakończeniu programu ćwiczeń (drugie).

zmienna	Mediana pierwsze	Mediana drugie	Z	Poziom istotności p
Kwas tridekanowy w rbc [%]	3,62	1,39	3,01	0,001
Kwas mirystynowy w rbc [%]	2,81	0,58	0,31	0,800
Kwas mirystooleinowy w rbc [%]	0,00	0,91	-2,90	0,002
Kwas pentadekanowy w rbc [%]	0,00	1,13	-1,33	0,230
Kwas palmitynowy w rbc [%]	15,12	25,28	-3,27	0,001
Kwas palmitooleinowy w rbc [%]	2,20	1,13	2,75	0,004
Kwas heptadekanowy w rbc [%]	0,00	1,48	-2,15	0,033
Kwas stearynowy w rbc [%]	11,88	18,95	-3,01	0,001
Kwas oleinowy w rbc [%]	9,04	14,23	-1,88	0,066
Kwas linolowy w rbc [%]	6,35	8,60	-0,83	0,445
Kwas arachidowy w rbc [%]	7,18	1,54	2,31	0,019
Kwas linolenowy w rbc [%]	4,99	5,57	-0,65	0,553
Kwas arachidonowy w rbc [%]	35,42	12,98	3,27	0,001

Zachodzące zmiany spowodowały zniwelowanie większości obserwowanych przed rozpoczęciem ćwiczeń różnic w składzie kwasów tłuszczowych pomiędzy grupami ćwiczącymi na cykloergometrze i na bieżni. Po programie znamiennej różnicę zaobserwowano tylko w zawartości procentowej kwasu tridekanowego (niższa wartość w grupie ćwiczącej na cykloergometrze, $p=0,001$). Zmiany składu kwasów tłuszczowych błon komórkowych erytrocytów

nie różniły się istotnie w grupie chorych ćwiczących na cykloergometrze w stosunku do zmian u chorych ćwiczących na bieżni ruchomej (tabela A2 strona 82, rycina A6 strona 90)

Ponadto po programie rehabilitacji sprawdzono także skład procentowy kwasów tłuszczowych w osoczu, niemniej nie obserwowano istotnych zmian w żadnej z badanych grup. Stopień zachodzących zmian także w większości nie był istotnie różny pomiędzy grupami, za wyjątkiem kwasu mirystynoleinowego, spadającego w grupie cykloergometru i rosnącego w grupie ćwiczącej na bieżni ($p=0,001$)(rycina A7 strona 90).

4.3 Podsumowanie efektów rehabilitacji

Dwunastotygodniowy program ćwiczeń prowadzonych poniżej progu bólu na bieżni ruchomej spowodował:

- w sposób istotny statystycznie:
 1. wydłużenie czasu do wystąpienia chromania na bieżni ruchomej
 2. obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego
 3. zwiększenie zawartości procentowej kwasu stearynowego i zmniejszenie zawartości procentowej kwasu arachidonowego w błonie komórkowej erytrocytów
- poniżej progu istotności statystycznej:
 1. wydłużenie czasu do wystąpienia chromania na cykloergometrze rowerowym
 2. poprawę samooceny pacjenta w kategoriach sprawności fizycznej i funkcjonowania społecznego w kwestionariuszu SF 36
 3. poprawę samooceny pacjenta w zakresie jego możliwości funkcjonalnych w kwestionariuszu WIQ
 4. obniżenie poziomów wskaźników stanu zapalnego (leukocytoza, fibrynogen, CRP)
 5. obniżenie poziomów klasycznych czynników ryzyka miażdżycy (lipidogram, kwas moczowy, glukoza)

- nie stwierdzono zmian w zakresie:
 1. całkowitej aktywności antyoksydacyjnej osocza (FRAP) oraz aktywności enzymów: dyzmutazy nadtlenkowej (SOD) i katalazy (CAT)
 2. poziomu badanych cytokin (endotelina, TNF alfa, IL 1b)
 3. właściwości reologicznych krwi (agregacja i elongacja erytrocytów)
 4. zmian zawartości procentowej kwasów tłuszczowych osocza

Dwunastotygodniowy program ćwiczeń prowadzonych poniżej progu bólu na cykloergometrze rowerowym spowodował:

- w sposób istotny statystycznie:
 1. wydłużenie czasu do wystąpienia chromania zarówno na bieżni ruchomej jak i na cykloergometrze rowerowym
 2. obniżenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego
 3. poprawę samooceny pacjenta w kategorii długości dystansu pokonywanego bez zatrzymywania się w kwestionariuszu WIQ
 4. zmniejszenie aktywności dyzmutazy nadtlenkowej (SOD) i katalazy (CAT)
 5. obniżenie poziomu TNF alfa
 6. obniżenie indeksu elongacji przy stosowanych dużych naprężeniach stycznych (15,96 Pa oraz 31,04 Pa)
 7. zwiększenie zawartości procentowej kwasów nasyconych: palmitynowego, heptadekanowego, stearynowego i jednonienasyconego mirystynooleinowego
 8. zmniejszenie zawartości procentowej kwasów nasyconych: tridekanowego i arachidowego, jednonienasyconego kwasu palmitooleinowego i wielonienasyconego kwasu arachidonowego.
- poniżej progu istotności statystycznej:
 1. poprawę samooceny pacjenta w kategoriach sprawności fizycznej i funkcjonowania społecznego w kwestionariuszu SF 36
 2. poprawę samooceny pacjenta dotyczącej jego możliwości funkcjonalnych w zakresie chodu (kwestionariusz WIQ) w zakresie prędkości marszu i możliwości pokonywania schodów

3. obniżenie wskaźników stanu zapalnego (leukocytoza, fibrynogen, CRP)
 4. obniżenie poziomów klasycznych czynników ryzyka miażdżycy (lipidogram, kwas moczowy, glukoza)
- nie stwierdzono zmian w zakresie:
 1. całkowitej aktywności antyoksydacyjnej osocza (FRAP)
 2. poziomu endoteliny i IL 1beta
 3. właściwości reologicznych krwi (agregacja i elongacja erytrocytów przy stosowaniu pozostałych naprężeń)
 4. zawartości procentowej kwasów tłuszczowych osocza

Porównując uzyskane efekty rehabilitacji na bieżni i na cykloergometrze rowerowym stwierdzono:

- Istotną statystycznie przewagę treningu na cykloergometrze rowerowym nad treningiem na bieżni w odniesieniu do:
 - wzrostu czasu do wystąpienia chromania mierzonego na cykloergometrze
 - poprawy samooceny pacjenta w kategorii dystansu pokonywanego bez zatrzymywania się w kwestionariuszu WIQ
 - obniżenia aktywności zarówno SOD jak i CAT w grupie ćwiczącej na cykloergometrze, którego to efektu nie obserwowano w grupie ćwiczącej na bieżni ruchomej
 - wpływu na odkształcalność erytrocytów przy wysokich wartościach stosowanych naprężeń
- Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy treningiem na cykloergometrze rowerowym oraz na treningiem na bieżni w odniesieniu do:
 - obserwowanego wzrostu czasu do wystąpienia chromania mierzonego na bieżni ruchomej

- deklarowanej poprawy jakości życia ocenianej przy pomocy kwestionariusza SF 36
- zmian w poziomie natężenia bólu, prędkości marszu i możliwości pokonywania schodów w kwestionariuszu WIQ
- zmian całkowitej aktywności antyoksydacyjnej osocza (FRAP)
- stopnia obniżenia wskaźników stanu zapalnego (leukocytoza, fibrynogen, CRP)
- zmian poziomu endoteliny, TNF alfa i IL 1 beta
- zmian poziomu klasycznych czynników ryzyka miażdżycy (lipidogram, kwas moczowy, glukoza)
- wpływu na zmiany zdolności do agregacji erytrocytów
- zmian składu procentowego kwasów tłuszczowych błony komórkowej erytrocytów
- wpływu na skład procentowy kwasów tłuszczowych osocza

4.3 Analiza skupień

W badaniach pacjentów z chromaniem przestankowym zmiana czasu do wystąpienia chromania (CDWC) mierzonego w trakcie próby na bieżni ruchomej jest najczęściej porównywanym parametrem dla określenia efektu klinicznego zastosowanego leczenia [14, 20, 22-24, 45, 48, 50, 85, 86, 92, 102, 127]. Starając się odnaleźć odpowiedź na pytanie o potencjalne mechanizmy odpowiedzialne za stwierdzane zmiany CDWC, wykonano **analizę skupień** wszystkich – łącznie ponad 120 - badanych parametrów (ryciny A8-A20 strony 91-103). Związki zachodzące pomiędzy zmiennymi badano w kolejnych etapach, aby odpowiedzieć na następujące pytania:

1. które z parametrów zmierzonych przed rozpoczęciem ćwiczeń mają największy wpływ na wzrost CDWC
2. które z zachodzących zmian badanych parametrów mają największy wpływ na wzrost CDWC
3. które parametry mają największy wpływ na efekty treningu prowadzonego na bieżni ruchomej

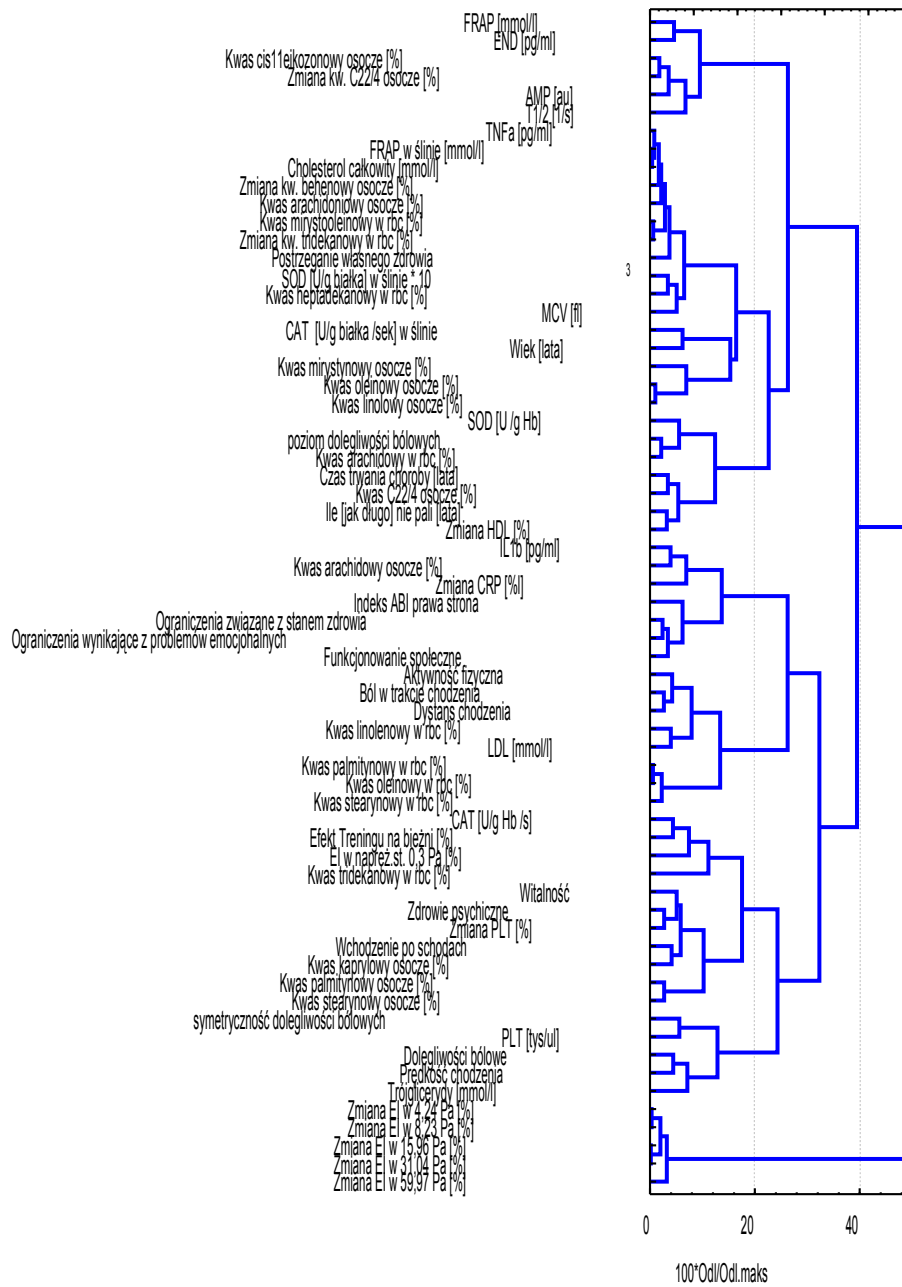
4. które parametry mają największy wpływ na efekty treningu prowadzonego na cykoergometrze rowerowym.

I tak **wzrost CDWC** mierzonego w trakcie testu na bieżni ruchomej w całej grupie wszystkich badanych chorych, bez względu na rodzaj stosowanego urządzenia treningowego, był najsilniej **powiązany z początkowymi wartościami**:

- układów antyoksydacyjnych (FRAP, SOD, CAT)
- cytokin zapalnych (IL 1 beta, TNF alfa, endotelina)
- cholesterolu całkowitego, LDL i trójglicerydów
- indeksu agregacji i liczbą płytek krwi
- zawartości procentowej niektórych kwasów tłuszczowych w błonie komórkowej krwinki czerwonej (mirystynoleinowy, heptadekanowy, arachidowy, palmitynowy, oleinowy, stearynowy, tridekanowy) i osocza (cis11- eikozonowy, arachidowy, arachidonowy, mirystynowy, oleinowy, linolowy, kaprylowy, stearynowy, palmitynowy)
- jakością życia chorego we wszystkich 8 badanych kategoriach
- subiektywnie odczuwanymi ograniczeniami funkcjonalnymi związanymi z chodem, mierzonymi przy pomocy kwestionariusza WIQ we wszystkich 4 badanych kategoriach
- wiekiem pacjenta i czasem trwania choroby (rycina 2).

Rycina 2. Wykres drzewkowy dla zmiennych zgrupowanych metodą Warda w odległości euklidesowej; fragment analizy skupień parametrów mierzonych przed rozpoczęciem ćwiczeń oraz zachodzących zmian u pacjentów ćwiczących na cykloergometrze i na bieżni.

II Grupa Zmiennych



Na **wzrost CDWC** mierzonego na bieźni ruchomej wśród wszystkich badanych chorych, bez względu na rodzaj stosowanego urządzenia treningowego, największy **wpływ miały zmiany następujących parametrów:**

- CRP
- HDL

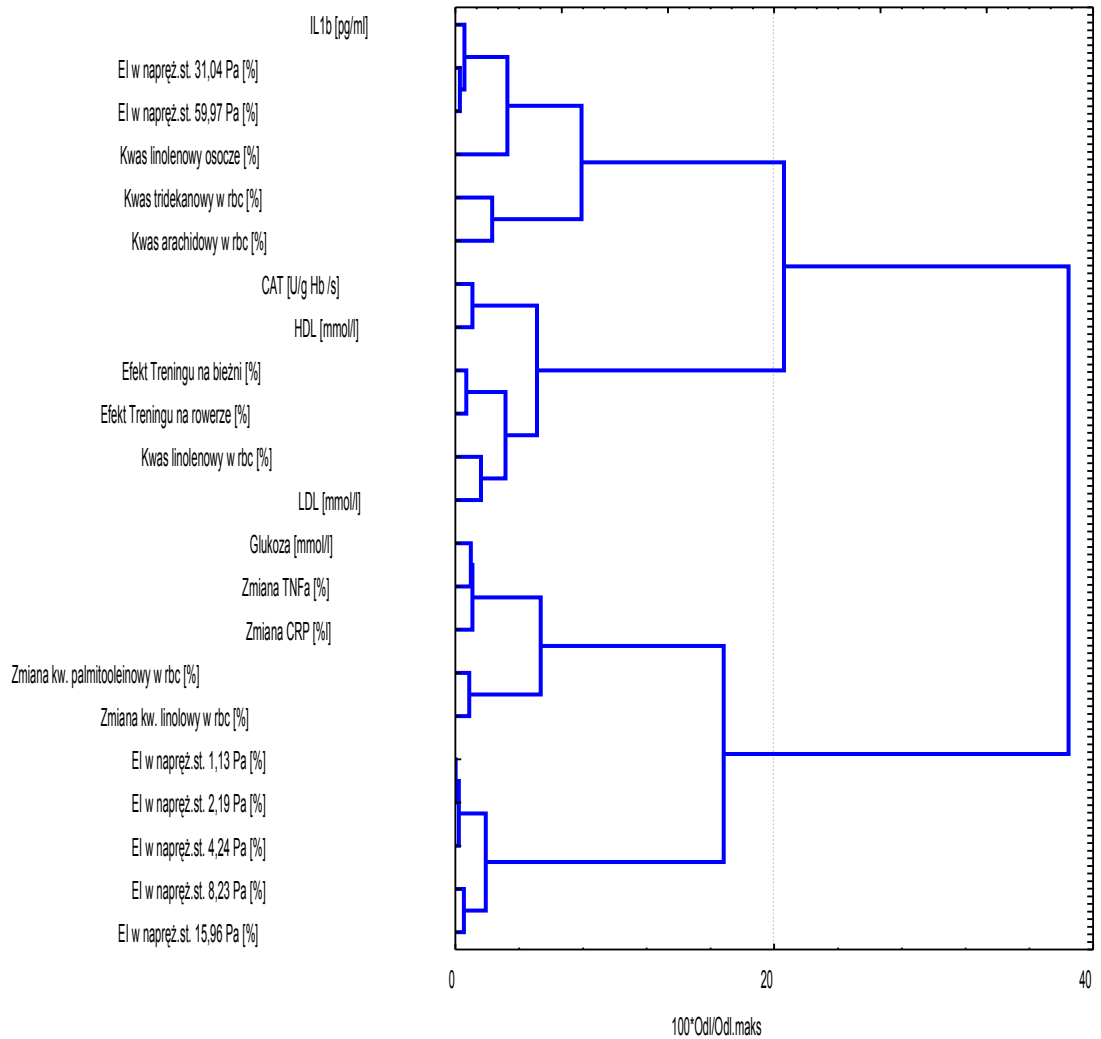
- PLT
- Indeksu elongacji w szerokim spektrum stosowanych naprężeń
- Zawartości procentowej wybranych kwasów tłuszczowych błony komórkowej erytrocyta (tridekanowy) i osocza (C22/4-arachidonowy, behenowy).

Z **efektem treningu na bieżni ruchomej**, definiowanym jako wzrost czasu do wystąpienia chromania (CDWC) mierzonego także na bieżni, najściślejszy związek miały następujące parametry:

- wyjściowe:
 - glukoza, LDL, HDL
 - IL 1 beta, CAT
 - indeks elongacji w szerokim spektrum stosowanych naprężeń
 - zawartość procentowa wybranych kwasów tłuszczowych błon komórkowych erytrocyta (tridekanowy, arachidowy, linolenowy) i osocza (linolenowy)
- oraz zmiany w zakresie:
 - CRP, TNF alfa,
 - zawartości procentowej wybranych kwasów tłuszczowych błon komórkowych erytrocyta (palmitoleinowy, linolowy) (Rycina 3)

[Rycina 3. Wykres drzewkowy dla grupy zmiennych zgrupowanych metodą Warda w odległości euklidesowej; fragment analizy skupień parametrów mierzonych przed rozpoczęciem ćwiczeń oraz zachodzących zmian u pacjentów ćwiczących na bieżni.](#)

III Grupa Zmiennych



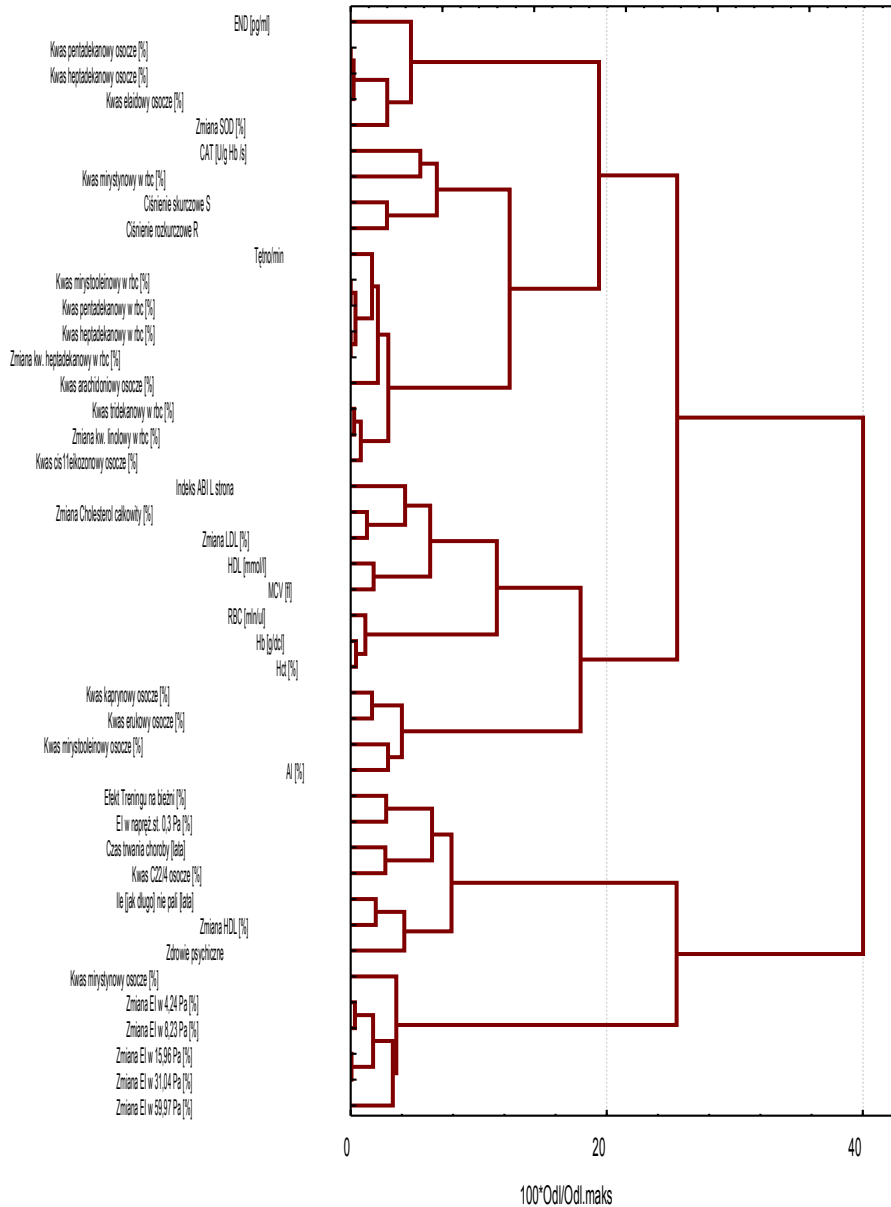
Z efektem treningu na cykloergometrze, definiowanym jako wzrost CDWC mierzonego na bieżni, najściślejszy związek miały następujące parametry:

- wyjściowe:
 - tętno oraz skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze
 - czas trwania choroby

- poziom endoteliny (END)
- aktywność katalazy (CAT)
- morfologia krwi obwodowej (liczba erytrocytów, poziom hemoglobiny, hematokryt, MCV)
- indeks agregacji
- zawartość procentowa wybranych kwasów tłuszczowych błon komórkowych erytrocyta (mirystynowy, mirystynoleinowy, tridekanowy, arachidowy, linolenowy, penta- i heptadekanowy) i osocza (elaidowy, penta- i heptadekanowy, arachidonowy, cis 11 eikozonowy, kaprynowy, erukowy, mirystynowy, mirystynoleinowy)
- oraz zmiany w zakresie:
 - aktywności dysmutazy nadtlenkowej (SOD)
 - poziomu cholesterolu całkowitego, LDL i HDL
 - zawartości procentowej wybranych kwasów tłuszczowych błon komórkowych erytrocyta (heptadekanowy, linolowy)
 - indeksu elongacji w szerokim spektrum stosowanych naprężeń (rycina 4)

[Rycina 4. Wykres drzewkowy dla grupy zmiennych zgrupowanych metodą Warda w odległości euklidesowej; fragment analizy skupień parametrów mierzonych przed rozpoczęciem ćwiczeń oraz zachodzących zmian u pacjentów ćwiczących na cykloergometrze.](#)

Grupa Zmiennych IB



5. DYSKUSJA

Przeprowadzone przez mnie randomizowane, prospektywne badania wykazały skuteczność 12 tygodniowego cyklu treningu prowadzonego poniżej progu bólu u pacjentów z chromaniem przestankowym w skali II wg Fontaine. Granicę obciążenia treningiem na obu urządzeniach wyznaczono opierając się

o wcześniejsze wyniki Miki i wsp. uzyskane w odniesieniu do treningu na bieżni [88]. Efektywność treningu była zbliżona w obu losowo dobranych grupach pacjentów: ćwiczących na bieżni i na cykloergometrze.

Przedmiotem wieloletniej dyskusji jest optymalny sposób prowadzenia treningu u pacjentów z chromaniem i rodzaj urządzenia treningowego, które należy stosować w rehabilitacji chorych. Wątpliwości są związane z brakiem standaryzacji stosowanych metod, odmiennością stosowanych protokołów badań dotyczącą natężenia wysiłku fizycznego, częstotliwości i czasu trwania sesji oraz brakiem bezpośrednich badań porównawczych między metodami. Efektem jest szereg niejasności i często sprzecznych wyników [5]. Większość badań była prowadzona z wykorzystaniem bieżni ruchomej, która to metoda jest też obecnie zalecana przez większość ekspertów, aczkolwiek jej dostępność jest mniejsza niż ergometrów rowerowych – stosowanych powszechnie w ambulatoryjnej rehabilitacji kardiologicznej [1,99].

Istotnym pytaniem jest: Jakie powinno być natężenie treningu u pacjentów z miażdżycą kończyn dolnych? Aktualne stanowisko ekspertów sugeruje trening o natężeniu doprowadzającym do umiarkowanego bólu, a trening prowadzony do pojawienia się chromania określa jako przynoszący mniej optymalną odpowiedź (w oryginale: *„The patient should stop walking when claudication pain is considered moderate (a less optimal training response will occur when the patient stops at the onset of claudication)”* [1, 99]. Jednocześnie szereg prac wskazuje na nasilenie procesów oksydacyjnych i reakcji zapalnej w przebiegu zjawiska niedokrwienia- sygnalizowanego wystąpieniem bólu w trakcie chodzenia oraz reperfuzji [6, 8, 36, 56, 65, 66, 67, 75, 96, 116, 117, 128,129, 133] .

Reakcja zapalna odgrywa kluczową rolę w patogenezie miażdżycy na wszystkich jej etapach, począwszy od uszkodzenia śródbłonka, poprzez rozwój blaszki miażdżycowej, do wystąpienia powikań miażdżycy włącznie [42, 54, 58, 100, 135].

Istnieją publikacje dokumentujące, że rehabilitacja prowadzona poniżej progu bólu - a zatem nie stymulująca reakcji zapalnej - powoduje efektywne wydłużenie dystansu marszu u pacjentów z chromaniem. Miki i wsp., prowadząc przez 3 miesiące 3 razy w tygodniu trening do poziomu 85% wyznaczonego początkowo dystansu chromania, potwierdzili skuteczność

takiego programu w wydłużeniu dystansu chrania, który w ich badaniu wzrósł o 119%. Jednocześnie nie zaobserwowali istotnego wzrostu całkowitej liczby leukocytów, neutrofilów czy mikroalbuminurii [88].

Z kolei McDermott, prowadząc trening na bieżni u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych bez typowych objawów chrania, wykazał istotny wzrost maksymalnego dystansu marszu (389 +/- 248 vs 585 +/- 293 stóp; $P < .001$), 6 - minutowego dystansu marszu oraz poprawę możliwości funkcjonalnych w zakresie chodu (kwestionariusz WIQ), trening nie spowodował wzrostu wskaźników stanu zapalnego [84].

Z drugiej strony, pojawiły się prace wskazujące wprost na dychotomiczną reakcję ustroju na pojedynczy incydent wysiłku fizycznego powodującego ból w stosunku do regularnie prowadzonych ćwiczeń. Andreozi, Turton i Drożdż w swoich pracach pokazali, że znaczne jednorazowe obciążenie marszowe, takie jak maksymalny dystans marszu, wyzwała ogólnoustrojową reakcję zapalną podobną do tej, jaka występuje w okresie reperfuzji. Natomiast regularnie i przez dłuższy okres (3-12 miesięcy) prowadzone nadzorowane ćwiczenia w znacznym stopniu osłabiają tę reakcję. Zatem, w opinii autorów, nie potwierdza się teza, że prowadząc długotrwały program ćwiczeń marszowych uzyskujemy u chorych wzrost wydolności marszowej i ogólnej sprawności fizycznej kosztem wystąpienia systemowej reakcji zapalnej mogącej przyspieszać rozwój miażdżycy. Korzystny wpływ ćwiczeń miałby wynikać raczej z mechanizmu niedokrwiennej adaptacji (ischaemic preconditioning) [6, 31, 133].

Dane dotyczące aktywacji reakcji zapalnej w trakcie treningu prowadzącego do wystąpienia bólu nie są więc jednoznaczne i wymagają dalszych badań co do stopnia natężenia wysiłku fizycznego, jaki powinien być stosowany w treningu ruchowym chorych z chranieniem przestankowym. Niemniej wydaje się, że udowodniony korzystny efekt rehabilitacji prowadzonej poniżej progu bólu i brak wątpliwości co do bezpieczeństwa tej metody upoważniają nas do proponowania chorym tej formy treningu. W przeprowadzonym przeze mnie badaniu zastosowałem metodę opisaną przez Mikę i wsp., czyli powtarzany pojedynczy wysiłek o natężeniu równym 85% wyznaczonego wcześniej czasu do wystąpienia chrania z

następującym po nim okresem odpoczynku, tak by nie dopuścić do wystąpienia bólu w trakcie ćwiczeń [88].

Kolejne wątpliwości są podnoszone w stosunku do stosowanego narzędzia treningowego. Eksperti amerykańscy zalecają wykorzystanie bieżni ruchomej jako najbardziej efektywnego urządzenia dla rehabilitacji pacjentów z chromaniem, sugerując, iż skuteczność ta jest związana z najwierniejszym oddaniem chodzenia chorego w jego zwykłych warunkach. Jednocześnie ci sami autorzy wskazują na szereg ograniczeń w jej wykorzystaniu: obecność chorób współistniejących, dostęp do sprzętu rehabilitacyjnego, niezbędne posiadanie wyszkolonego personelu do jego obsługi, a także wyraźnie zaznaczony lęk osób starszych związany z chodzeniem na bieżni [1].

Istnieją zatem przesłanki teoretyczne, poparte nielicznymi badaniami porównawczymi, aby w terapii chorych obok bieżni ruchomej zastosować cykloergometr rowerowy. Pozwala to na ominięcie szeregu czynników zakłócających przebieg rehabilitacji na bieżni ruchomej, związanych np. z nadmierną masą ciała czy zaburzeniami chodu pacjenta, niesie też mniejsze ryzyko upadku u osób starszych z zaburzeniami równowagi. Tuner i wsp. w publikowanej w tym roku pracy twierdzą, że trening z użyciem roweru oferuje alternatywną, wiarygodną i powtarzalną metodę oceny chromania przestankowego i ćwiczeń w stosunku do treningu na bieżni. Jednocześnie może być metodą preferowaną, ponieważ indukuje większą odpowiedź metaboliczną i układu sercowo- naczyniowego (w zakresie wartości szczytowych: częstości rytmu serca, wyrzut dwutlenku węgla, wentylacji minutowej i współczynnika wymiany gazowej), jest też lepiej tolerowany przez pacjentów [132].

Wcześniej Askew i wsp. przeprowadzili w grupie 16 chorych z chromaniem porównanie odpowiedzi fizjologicznej i objawów klinicznych po zastosowaniu stopniowanego testu na bieżni i na cykloergometrze. W wyniku ćwiczeń uzyskali podobny efekt w zakresie obciążenia metabolicznego i układu sercowo- naczyniowego na obu urządzeniach, główna różnica wystąpiła w indywidualnej odpowiedzi hemodynamicznej na wysiłek (spadek ABI) w zakresie kończyn i w objawach klinicznych pierwotnie limitujących wykonywane ćwiczenie. W grupie ćwiczącej na rowerze częściej bowiem

objawem limitującym był ból w zakresie uda, w odróżnieniu od bólu łydek występującego u pacjentów maszerujących na bieżni [13].

Z kolei Arfvidsson i wsp. w grupie 183 chorych wykazali, że pomimo różnych objawów limitujących wysiłek na bieżni i na rowerze oba urządzenia dają jednakową informację o maksymalnej możliwej do wykonania pracy (MWC- maximum walking capacity, mierzone w watach). Średnie wartości MWC mierzone na bieżni i na rowerze wyniosły odpowiednio 86 ± 3 W oraz 87 ± 2 W, jednocześnie stwierdzili słabą zależność pomiędzy uzyskanymi wartościami MWC a pomiarami hemodynamicznymi (ciśnienie tętnicze na wysokości ramienia, kostki i palucha, pomiar po- niedokrwienego przepływu krwi). W podsumowaniu autorzy sugerują połączony wpływ innych czynników, jak motywacja pacjenta, jego wcześniejsze doświadczenie, zmiany stawowe, które mogą tłumaczyć zmienność pomiędzy chorymi w możliwości chodzenia zarówno w trakcie testów, jak i w codziennym funkcjonowaniu [12].

W przeprowadzonym przeze mnie badaniu z 51 wstępnie włączonych chorych 13 osób (5 w grupie ćwiczącej na cykloergometrze i 8 w grupie ćwiczącej na bieżni) z różnych przyczyn niezwiązanych ze stanem zdrowia zrezygnowało z treningu w trakcie trwania programu. Nie było żadnych komplikacji w czasie prowadzonych sesji treningowych. Pacjenci dobrze tolerowali sesje ćwiczeń prowadzonych poniżej progu bólu. Zwiększone ryzyko wystąpienia incydentów sercowo- naczyniowych uzasadniało konieczność nadzoru prowadzonych ćwiczeń, stąd stała obecność rehabilitanta i lekarza. Ten wspólnie spędzany czas ćwiczeń pozwolił też na dodatkowe interwencje w styl życia, nakłanianie do rzucenia palenia i wzmacnianie motywacji do zwiększenia aktywności fizycznej i normalizacji masy ciała. Szereg publikacji wskazuje na przewagę treningu nadzorowanego w stosunku do prowadzonego samodzielnie przez chorego pod względem osiągniętego wzrostu dystansu chowania i całkowitego dystansu marszu [16, 24, 106, 120, 140].

Zastosowałem opublikowany w literaturze międzynarodowej bezbólowy model rehabilitacji i do tego modelu, a także do wcześniejszych prac innych autorów, próbuję odnieść osiągnięte wyniki na bieżni. Prędkość przesuwu taśmy i nachylenie bieżni zostały przyjęte za modelem zaprezentowanym przez Mikę i wsp. [88]. Liczba obrotów na minutę oraz obciążenie w Watach wybrano arbitralnie, kierując się głównie chęcią uzyskania zbliżonego obciążenia w

METs, wartości VO_2 i częstości rytmu w trakcie wysiłku na obu urządzeniach [43,103].

Z wyselekcjonowanej, homogennej grupy chorych kolejno włączani do badania pacjenci byli losowo przydzielani do jednej z grup ćwiczących. Głównym celem mojej pracy było bezpośrednie porównanie rehabilitacji prowadzonej na bieżni ruchomej z rehabilitacją na cykloergometrze rowerowym, z tego powodu nie włączano do badania grupy nie ćwiczącej. Grupą kontrolną w moim badaniu była grupa ćwicząca na bieżni ruchomej, ponieważ korzystny efekt tak prowadzonej rehabilitacji jest dobrze poznany i nie budzi wątpliwości, a rehabilitacja prowadzona na bieżni ruchomej jest zalecana przez międzynarodowe wytyczne [1, 99].

Wyniki prezentowanego przeze mnie badania wskazują na co najmniej porównywalną skuteczność 12 - tygodniowego treningu prowadzonego poniżej progu bólu na bieżni ruchomej i na cykloergometrze rowerowym. Traktując szeroko pojęcie uzyskanego efektu wziąłem pod uwagę nie tylko sam czas do wystąpienia chromania w trakcie testów wykonanych na bieżni ruchomej oraz na cykloergometrze rowerowym, ale także jakość życia chorych, stopień ograniczeń funkcjonalnych wynikających z utrudnienia chodu, redukcję czynników ryzyka incydentów sercowo- naczyniowych, brak wzrostu wskaźników stanu zapalnego, zmiany w układzie antyoksydacyjnym krwi, zmiany zawartości procentowej kwasów tłuszczowych błony komórkowej erytrocytów i zmiany ich zdolności do odkształcania się i agregacji. We wszystkich tych parametrach wyniki uzyskane w grupie ćwiczącej na rowerze nie były istotnie gorsze od wyników grupy ćwiczącej na bieżni ruchomej, w części były nawet lepsze. Jest to pierwsza randomizowana, prospektywna praca pokazująca możliwość alternatywnego stosowania cykloergometru zamiast bieżni ruchomej, zakładając prowadzenie treningu według zastosowanego bezbólowego modelu rehabilitacji ruchowej.

Jakość życia, oceniana samodzielnie przez chorego przy pomocy kwestionariusza SF 36, po zastosowanym programie rehabilitacji wykazywała zbliżoną nieznamienną statystycznie tendencję do poprawy w obu grupach. Wzrost dystansu chromania pozwolił na lepszą samoocenę sprawności fizycznej i lepsze funkcjonowanie społeczne, zmniejszyły się także odczuwane na co dzień przez chorych dolegliwości bólowe. Wyraźny trend w kierunku

poprawy samooceny jakości życia jest zgodny z obserwacjami innych autorów i potwierdza korzystny wpływ treningu bez względu na rodzaj stosowanego urządzenia treningowego.

Kwestionariusz SF 36 był wielokrotnie wykorzystywany na przestrzeni ostatnich lat w badaniach z udziałem chorych z chropaniem, wykazując swą wartość w ocenie jakości życia oraz dobrą korelację ze stanem klinicznym i obiektywnymi pomiarami stopnia ciężkości choroby. [35, 63, 64, 69, 81, 85, 87, 108, 115, 119, 137].

W odróżnieniu od SF- 36, który dotyczy bardziej ogólnych nieprawidłowości funkcjonalnych wynikających z przewlekłej choroby, kwestionariusz WIQ pozwala na ocenę codziennych ograniczeń związanych konkretnie z utrudnieniami w chodzeniu. Jest szeroko wykorzystywany w badaniach poświęconych chorobom tętnic kończyn dolnych, ponieważ potwierdzono dobrą korelację pomiędzy stanem klinicznym chorego i zgłaszanymi przez niego odpowiedziami w kwestionariuszu WIQ. W licznych pracach wykazano wzrost samooceny chorych w zakresie ich możliwości funkcjonalnych wraz z wydłużaniem się dystansu marszu [23, 27, 69, 87, 108].

W przeprowadzonym przeze mnie badaniu uzyskano poprawę samooceny chorych i porównywalny efekt obu metod rehabilitacji z niewielką przewagą cykloergometru, gdzie poprawa samooceny w zakresie możliwości pokonywania różnych dystansów bez zatrzymywania się osiągnęła istotność statystyczną.

Ocena jakości życia dokonywana przez chorego nie jest wolna od pewnych ograniczeń. Nie można bowiem wykluczyć, że po zastosowanym leczeniu mamy do czynienia z efektem placebo danej procedury. Możliwe też, że po wielu tygodniach wspólnej pracy pacjent czuje się zobligowany do udzielania odpowiedzi satysfakcjonujących badacza, niekoniecznie zgodnie ze stanem faktycznym [49].

Dodatkowo ocena jakości życia jest w istotnym stopniu zależna od typu osobowości chorego (typ D osobowości) i odczuwanego przez niego stresu, co może stanowić zmienną zakłócającą otrzymane wyniki. Wysoki poziom stresu może wpływać niekorzystnie na możliwości lokomocyjne chorego, jego stan zdrowia i jakość życia w stopniu porównywalnym z innymi wskaźnikami klinicznymi [9,10,11].

W przeprowadzonym przeze mnie badaniu pacjenci nie mieli wykonywanych pogłębionych testów dla oceny osobowości czy odczuwanego stresu (np. World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument-100 (WHOQOL-100)), nie mogę więc wykluczyć istnienia takiej zmiennej.

Dla oceny dystansu marszu pacjentów zastosowałem wyłącznie czas do wystąpienia chromania (CDWC) na bieżni i na cykloergometrze rowerowym. Zamierzając zastosować bezbólony model treningu konsekwentnie zrezygnowałem z oceny maksymalnego czasu marszu, nieodłącznie związanego z silnym bólem niedokrwionych mięśni i aktywacją kaskady zapalnej. Podobnie ze względu na jedno z kryteriów włączenia- dolegliwości o typie chromania poniżej 200m- nie stosowałem testu 6 - minutowego marszu, ponieważ w badanej grupie chorych ból niedokrwienny pojawiał się przed upływem 6 minut (obserwacja własna, dane nieprezentowane).

W bezpośrednim porównaniu efektu bezbólowego treningu na bieżni i cykloergometrze wzrost CDWC (mierzony w trakcie testu na bieżni ruchomej, jako powszechnie używany parametr oceny skuteczności treningu) pomiędzy rozpoczęciem a zakończeniem treningu, jakkolwiek większy wśród pacjentów ćwiczących na bieżni, nie różnił się jednak istotnie statystycznie pomiędzy grupami. Niezależnie od zastosowanego urządzenia treningowego uzyskano wyraźną i zbliżoną poprawę CDWC u wszystkich chorych.

Podobnie pomiary CDWC wykonane w trakcie testów przed i po zakończeniu treningu na cykloergometrze rowerowym dały zbieżne wyniki z uzyskanymi na bieżni, jakkolwiek w tym przypadku poprawa była istotnie większa w grupie ćwiczącej na cykloergometrze. Różnicę tę wiązano z typem prowadzonego treningu, preferującym w pomiarach kontrolnych osoby przyzwyczajone do jazdy na cykloergometrze lub rowerze.

Podobne co do zastosowanej przeze mnie metody porównanie zaprezentowali w 2006 roku Sanderson i wsp [112]. Nasze wyniki nie są jednak całkowicie zgodne, ponieważ wg Sandersona trening na rowerze nie jest efektywny w poprawie parametrów marszu u wszystkich pacjentów z chromaniem przestankowym, choć może być skuteczną alternatywą u części pacjentów limitowanych przez zbliżone objawy w trakcie wysiłku na bieżni i na cykloergometrze rowerowym. Rozbieżność obserwacji może wynikać z zastosowania przez Sandersona i wsp. zaledwie 6 tygodniowego programu

ćwiczeń, podczas gdy zalecenia ekspertów mówią o co najmniej 12 tygodniach niezbędnych do uzyskania korzystnego efektu rehabilitacji. Dodatkowo wyraźna heterogenność w obrębie badanych podgrup (wiek, płeć, choroby towarzyszące) przy liczebności każdej rzędu 13- 15 chorych była przyczyną znacznego rozrzutu uzyskanych efektów. Nie można zatem wykluczyć, że efekt treningu na rowerze po pełnym trzymiesięcznym programie w większej i bardziej homogenicznej grupie mógłby osiągnąć istotność statystyczną. Warto zwrócić uwagę na fakt, że w badanej przez Sandersona i wsp. grupie pacjentów ćwiczących na rowerze można było wyodrębnić podgrupę dobrze odpowiadającą na trening już po 6 tygodniach, która poprawiła swoje parametry chodu bardziej niż średnia grupy ćwiczącej na bieżni.

Podobnie jedynie 6 tygodni trwał program prowadzony przez badaczy japońskich, niemniej wystarczyło to do uzyskania wzrostu maksymalnego dystansu marszu (mierzonego na bieżni ruchomej) o 86%. W badaniu uczestniczyło tylko 8 chorych, wszyscy ćwiczyli na cykloergometrze rowerowym, nie było grupy ćwiczącej na bieżni ruchomej, do której można by odnieść wyniki. Niestety, praca jest w języku japońskim i nie mam do niej pełnego wglądu [92].

Wynik mojej pracy nie jest zgodny z metaanalizą Gardnera z 1995 roku, który określił bieżnię jako narzędzie górujące skutecznością nad innymi w rehabilitacji chorych z chromaniem, niemniej Gardner nie porównywał bezpośrednio treningu na rowerze z treningiem na bieżni. W badanych programach rehabilitacji ruchowej Gardner starał się zidentyfikować te elementy, które mogły być odpowiedzialne za obserwowane największe wydłużenie dystansu lub czasu do wystąpienia chromania. Kryterium włączenia do metaanalizy była obecność w rezultatach badań średnich bądź indywidualnych dystansów marszu i chromania lub czasów chromania i czasu maksymalnego marszu przed i po rehabilitacji na bieżni ruchomej, nie starano się natomiast o porównywanie efektów bieżni i cykloergometru przy zastosowaniu podobnego protokołu badania i przy podobnym obciążeniu. Trudno jest zatem porównać bezpośrednio wyniki mojego prospektywnego, randomizowanego badania z wynikami metaanalizy Gardnera [52].

Dystans chromania na bieżni, zastosowana przeze mnie i najpowszechniej do tej pory stosowana metoda dla obiektywnej oceny

dystansu chowania chorego, został ostatnio poddany krytyce. Otóż przy pomocy pedometru mierzącego liczbę kroków pacjenta udowodniono, że sama możliwość pokonania większego dystansu w wyniku zastosowanej procedury medycznej (zabieg chirurgiczny, wewnątrznaczyniowy bądź 12 miesięczny (!) nadzorowany trening) nie ma wpływu na faktyczny wzrost aktywności fizycznej i zwiększenie pokonywanych przez chorego dystansów w ciągu dnia [29, 49, 93, 139].

Dodatkowo bieżnia jako „złoty standard” dla oceny pomiaru dystansu chowania nie jest dostępna dla każdego lekarza, stąd próby zastosowania prostego aparatu GPS (Global Positioning System – system nawigacji satelitarnej pozwalający na precyzyjną identyfikację pozycji geograficznej w wybranym układzie odniesienia) dla jednoczesnej oceny rzeczywistego dystansu i prędkości marszu pacjenta w jego normalnych warunkach [82].

Powstają zatem pytania, czy w kolejnych badaniach jako metody obiektywizacji osiągniętych wyników nie należy stosować metod pozwalających na faktyczny pomiar aktywności pacjenta w jego środowisku naturalnym zamiast porównywać osiągi w sztucznych warunkach stwarzanych przez bieżnię. I drugie pytanie, czy naszym celem terapeutycznym w odniesieniu do dystansu marszu chorego nie powinna być raczej zmiana nawyków chorego, pozwalająca na zwiększenie jego codziennej aktywności, a nie tylko sam wzrost dystansu chowania na bieżni, nie związany z rzeczywistym funkcjonowaniem chorego.

Zastosowany przeze mnie bezbólwy model treningu nie spowodował indukcji stanu zapalnego. Poziom CRP, fibrynogenu, leukocytoza i liczba neutrofilów nie uległy istotnym zmianom. Powyższe wyniki są zgodne z obserwacjami innych autorów [84, 88]. Wydaje się, że bezbólwy model rehabilitacji nie zwiększa ogólnego odczynu zapalnego, a zatem ryzyka progresji miażdżycy i wystąpienia incydentów sercowo- naczyniowych i jest bezpieczny dla chorych.

Z kolei uzyskane przeze mnie zmiany w aktywności antyoksydacyjnej osocza (obniżona aktywność jednocześnie dysmutazy nadtlenkowej- SOD i katalazy- CAT), co ciekawe znamienne w grupie ćwiczącej na cykoergometrze, mogą wskazywać na zmniejszenie produkcji wolnych rodników tlenowych u pacjentów poddanych regularnemu treningowi fizycznemu i w

konsekwencji zmniejszone zapotrzebowanie na produkcję enzymów antyoksydacyjnych. Nie znalazłem w piśmiennictwie danych porównujących jednoczesne zmiany aktywności dyzmutazy i katalazy, do których mógłbym się odnieść. Dotychczasowe prace oceniały zazwyczaj jeden z tych enzymów.

Tauler i inni wykazali indukcję stanu zapalnego i wzrost produkcji wolnych rodników pojawiające się bezpośrednio w wyniku pojedynczego, intensywnego wysiłku fizycznego [3, 74, 125, 126].

Natomiast u pacjentów poddanych regularnym 12-tygodniowym ćwiczeniom na bieżni ruchomej powyżej progu bólu Partyka i wsp. uzyskali wzrost mechanizmów antyoksydacyjnych (znamienny wzrost stosunku grup tiolowych do albuminy i tendencję wzrostową całkowitego potencjału redukcyjnego osocza (FRAP)). Wynik był istotnie różny w stosunku do wartości uzyskanych w grupie chorych leczonych chirurgicznie [102].

Drożdż i wsp. w swojej pracy uzyskali wzrost SOD w wyniku treningu na bieżni ruchomej. Należy podkreślić, że w ich protokole badania trening także był związany z występowaniem bólu. Jednocześnie grupa kontrolna osób bez miażdżycy kończyn dolnych miała o niemal 50% niższe wartości SOD w porównaniu z wartościami uzyskanymi u pacjentów w wyniku rehabilitacji ruchowej. Uzyskany przez Drożdża i wsp. wzrost SOD mógłby wówczas świadczyć o zwiększonej produkcji SOD w odpowiedzi na stres oksydacyjny indukowany przez mechanizm niedokrwienia i reperfuzji w trakcie prowadzonej rehabilitacji powyżej progu bólu [32].

Moje wyniki potwierdzają fakt, że wielotygodniowy, bezbólowy, nadzorowany trening fizyczny nie nasila procesu zapalnego, a otrzymany przeze mnie spadek SOD i CAT może świadczyć o normalizacji sytuacji zapalnej u pacjentów rehabilitowanych poniżej progu bólu.

Badane przeze mnie cytokiny prozapalne (endotelina, TNF alfa, IL 1beta) także nie wykazywały tendencji do istotnego wzrostu w żadnej z badanych grup. Izolowany spadek poziomu TNF alfa w grupie ćwiczącej na cykloergometrze potencjalnie ma korzystne znaczenie, byłbym jednak ostrożny w przypisywaniu tej obserwacji zbyt wielkiego znaczenia. Wydaje się, że to raczej różnorodne interakcje i połączone działanie wielu cytokin odpowiadają za progresję procesu miażdżycowego u danego chorego i że nie można

wyróżnić pojedynczej cytokiny mogącej służyć jako marker nasilenia procesu [54, 117].

Andreozzi i wsp. wykazali wzrost poziomu IL1beta bezpośrednio po osiągnięciu maksymalnego dystansu marszu na bieżni ruchomej. Stwierdzili przy tym różną odpowiedź na odpoczynek (spadek lub dalszy wzrost poziomu cytokin zapalnych), nie związaną ze stopniem nasilenia zmian miażdżycowych u danego chorego. Sugerują zatem, że aktywacja stanu zapalnego może zależeć nie tylko od stopnia uszkodzenia endothelium, ale od innych indywidualnych czynników [7].

Brak wzrostu cytokin zapalnych w badanej przez mnie grupie chorych wydaje się potwierdzać bezpieczeństwo zastosowanego modelu treningu.

Zaobserwowane, w wyniku zakończonego programu rehabilitacji, zmniejszenie wysokości ciśnienia tętniczego i częstości tętna oraz obniżenie wybranych parametrów biochemicznych (cholesterol całkowity, LDL), chociaż w większości mierzonych parametrów nie osiągnęło progu istotności statystycznej, jest ważnym efektem zastosowanego leczenia. Korzystnie bowiem modyfikuje klasyczne czynniki ryzyka progresji miażdżycy i wystąpienia incydentów sercowo- naczyniowych, co może poprawić rokowanie odległe u leczonych pacjentów. Skuteczność cykloergometru i bieżni była podobna. Wynik ten wskazuje na złożone korzyści wynikające z obydwu form treningu. Patrząc z tej perspektywy, oba programy ćwiczeń dla pacjentów z miażdżycą kończyn dolnych miały wymiar zarówno terapeutyczny jak i prewencyjny, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów [15, 29, 48, 76, 78, 121, 124]. Jest to też pewna przewaga rehabilitacji w stosunku do zabiegów inwazyjnych, gdzie uzyskany efekt ogranicza się głównie do wydłużenia dystansu chowania i zwiększenia indeksu kostkowo- ramiennego [49].

O istotnym wpływie obniżenia osoczowych lipidów (LDL) mówi interesujący fakt poprawy klinicznej, wyrażonej takimi parametrami jak wzrost ABI i maksymalnego dystansu marszu, ustąpienie bólów spoczynkowych i zmniejszenie obszaru a następnie pełne wyleczenie niedokrwiennych owrzodzeń pod wpływem zastosowania aferezy cząsteczek LDL. Nieinwazyjne badania przy pomocy bliskiej podczerwieni spektroskopii (ang. near-infrared spectroscopy (NIRS) potwierdziły ponadto poprawę w zakresie mikrokrążenia niedokrwionego mięśnia pod wpływem aferezy [131].

Zaburzenia własności reologicznych krwi są podawane jako niezależny czynnik ryzyka chorób sercowo- naczyniowych. Wzrost gęstości krwi może zaburzać przepływ kapilarny i dopływ tlenu do tkanek. Obserwowany bezpośrednio po pojedynczym wysiłku, jest związany ze wzrostem hematokrytu i gęstości osocza, podczas gdy odkształcalność i agregacja erytrocytów pozostają niezmienione. Wzrost ten jest przypisywany transferowi płynu z krwi do przestrzeni śródmiąższowej. Przeciwnie natomiast, jednym z rezultatów regularnego treningu jest wzrost objętości osocza, co powoduje wzrost objętości krwi. Zwiększona płynność (ang.fluidity) krwi ułatwia także dostarczanie tlenu do pracujących mięśni ze względu na obniżony opór dla przepływu krwi w mikrokrażeniu. Natomiast wpływ treningu na reologię nie jest do końca określony i nadal pozostaje w dużej mierze obszarem spekulacji [26, 37].

Badania niektórych autorów wykazały, że regularne ćwiczenia fizyczne mogą poprawiać właściwości reologiczne krwinek czerwonych. Efekt ten był obserwowany nie tylko u zdrowych, niećwiczących wcześniej osób, ale także u chorych z zaawansowaną miażdżycą tętnic kończyn dolnych [39].

Zmiany zdolności erytrocytów do wydłużania się są więc postulowane jako jeden z mechanizmów odpowiedzialnych za poprawę kliniczną chorych poddanych rehabilitacji ruchowej [34, 40], jakkolwiek nie wszyscy badacze obserwowali korzystny wpływ rehabilitacji ruchowej na właściwości reologiczne [124].

Wzrost zdolności erytrocytów do odkształcania się wykazali w swoich pracach Mika i wsp. oraz Drożdż i wsp [89, 33]. Pomimo zastosowania opisanego przez Mikę protokołu nie uzyskałem tak wyraźnych efektów w poprawie właściwości reologicznych krwi ani wśród pacjentów ćwiczących na bieżni ruchomej, ani wśród ćwiczących na cykloergometrze rowerowym. Zmiany parametrów reologicznych w moich badaniach generalnie nie osiągnęły progu istotności statystycznej a efekt obu metod treningu był zbliżony. Jedyne dwie wartości sił naprężenia stycznego (15,96 oraz 31,04 Pa), dla których wpływ treningu na cykloergometrze osiągnął próg istotności statystycznej (odpowiednio $p=0,03$ i $p=0,04$) i spowodował zmniejszenie odkształcalności krwinki, znajdują się poza zakresem fizjologicznych wartości obserwowanych w kapilarach (informacja ustna, prof. Zbigniew Dąbrowski).

Z kolei Drożdż i wsp. przeprowadzili swoje badanie na innych grupach chorych niż w badaniu Miki oraz w moim. W grupie pacjentów leczonych wysiłkiem fizycznym, gdzie wykazali istotną poprawę reologiczną, średni dystans chromania wynosił 400m, natomiast w grupie leczonej chirurgicznie, nie wykazującej poprawy reologicznej, dystans ten wynosił poniżej 50m lub występował ból spoczynkowy. Być może zatem możliwość uzyskania większej zmiany odkształcalności krwinek czerwonych wiąże się z mniejszym stopniem zaawansowania choroby, co mogłoby sugerować celowość wcześniejszego stosowania rehabilitacji ruchowej niż w stadium Fontaine IIB.

Zarówno Mika jak i Drożdż korzystali z innego urządzenia pomiarowego-Rheodyn SSD. Nowocześniejsza LORCA nie była dostępna w okresie, kiedy prowadzili swoje badania, w bezpośrednich badaniach porównawczych pomiędzy tymi urządzeniami występują pewne różnice, szczególnie dla krwinek o sztywniejszej ścianie [136].

Podobnie w obu wymienionych badaniach grupy leczone wysiłkiem miały większą liczebność, odpowiednio 49 i 83 osoby. Mika i Drożdż, dzięki większej liczebności badanych grup i otrzymanemu rozkładowi normalnemu danych, mogli zastosować test T-Studenta. Pacjenci badani przeze mnie prezentowali większy rozrzut cech osobniczych, co zmusiło mnie do zastosowania testów nieparametrycznych. Weryfikacja otrzymanych wyników wymagałaby zatem zwiększenia grupy chorych.

Określenie składu kwasów tłuszczowych błon komórkowych erytrocytów miało mnie zbliżyć do zrozumienia zachodzących zmian reologicznych. Niestety, nie ma prac do których mógłbym się odnieść w tej dziedzinie, moja praca jest pierwszą znaną mi obserwacją u ludzi łączącą wysiłek fizyczny, zmiany parametrów reologicznych i zmiany składu procentowego kwasów tłuszczowych błon komórkowych krwinek czerwonych. Prace badające wpływ wysiłku na skład kwasów tłuszczowych wskazują na odmienną reakcję organizmu na pojedynczy intensywny wysiłek oraz na regularny trening fizyczny. Nagły wysiłek powoduje wzrost ilości nienasyconych, szczególnie jednonienasyconych, nieestryfikowanych kwasów tłuszczowych w osoczu. Przewlekły wysiłek wydaje się zwiększać proporcję wielonienasyconych kwasów tłuszczowych kosztem zmniejszenia jednonienasyconych. Ponadto przewlekły wysiłek wydaje się obniżać ilość nienasyconych kwasów

tłuszczowych w wątrobie. Nie ma zgodności wśród badaczy co do wpływu ćwiczeń na skład kwasów tłuszczowych w innych tkankach. Wydaje się natomiast, że wpływ ćwiczeń może być niezależny od diety. Niestety, pojedyncze dostępne badania określające wpływ ćwiczeń na skład kwasów tłuszczowych są zróżnicowane pod względem modelu, badanych parametrów i próbek biologicznych, stąd obraz zmian pozostaje niejasny i wymaga dalszych badań [97, 142].

Zastosowany przeze mnie trening fizyczny nie miał bezpośredniego istotnego wpływu na zmiany składu procentowego kwasów tłuszczowych osocza w żadnej z badanych grup. Zaobserwowano natomiast zwiększenie zawartości procentowej kwasów nasyconych w stosunku do nienasyconych w błonie komórkowej erytrocytów. Reakcja ta może wynikać ze zwiększonego utleniania kwasów tłuszczowych pod wpływem wysiłku [55]. Przesunięcia procentowego składu kwasów tłuszczowych błon erytrocytów nie wpłynęły istotnie statystycznie na zmiany odkształcalności krwinki czerwonej.

Jakie są zatem mechanizmy odpowiedzialne za stwierdzaną poprawę kliniczną? Wydaje się, że przyczyna poprawy jest złożona i wynika z licznych obustronnych powiązań i oddziaływań wielu czynników. Przy pomocy analizy skupień, biorąc pod uwagę wyłącznie oceniane przeze mnie parametry, można zobaczyć wzajemnie zazębiającą się sieć zależności, które łącznie powodują określony efekt kliniczny. I tak na przykład na procentowy wzrost czasu do wystąpienia chromania na bieżni - najczęściej oznaczany i wymierny dla chorego efekt treningu - największy wpływ mają zarówno niektóre parametry mierzone obiektywnie, jak wyjściowy poziom trójglicerydów, aktywność katalazy, liczba płytek krwi, skład procentowy kwasów tłuszczowych w osoczu i błonie komórkowej erytrocytów, odkształcalność erytrocytów przy najmniejszych stosowanych ciśnieniach, jak i pewne cechy osobowości chorego widoczne w kwestionariuszu SF- 36 (nasilenie dolegliwości bólowych, witalność i zdrowie psychiczne) czy subiektywnie odczuwane utrudnienia w chodzeniu (symetryczność dolegliwości bólowych, prędkość chodzenia w kwestionariuszu WIQ). Dopiero połączony wpływ tych parametrów powoduje zmianę CRP i ma związek z dystansem chodzenia bez zatrzymywania się, co z kolei wiąże się z deklarowaną aktywnością fizyczną, funkcjonowaniem społecznym, odczuwanymi ograniczeniami związanymi ze stanem zdrowia i emocjonalnymi.

Na powyższe zależności dodatkowy, mniejszy wpływ mają ponadto wiek, czas trwania choroby i sposób postrzegania własnego zdrowia a także aktywność układów antyoksydacyjnych.

Dokładna analiza wszystkich zależności nie była głównym celem mojego badania. Wartością zastosowanej tu analizy skupień wydaje mi się natomiast wskazanie na wzajemny i wielokierunkowy wpływ badanych zależności. Stopień skomplikowania modelu i istotny wpływ czynników subiektywnych i związanych z psychiką chorego wskazują na konieczność wielokierunkowych działań w leczeniu chorych z miażdżycą kończyn dolnych, obejmujących poza kontrolą czynników ryzyka, leczeniem farmakologicznym (a w razie potrzeby zabiegowym) i treningiem fizycznym także działania motywacyjne dla poprawy skuteczności naszych interwencji [79].

Pozostaje jeszcze szereg wątpliwości wynikających z istniejących ograniczeń tego badania. Główne ograniczenia badania wynikają z małej grupy ćwiczących, niemniej po części wynika to z zaskakująco niewielkiego zainteresowania chorych, a także ich lekarzy prowadzących, możliwością zastosowania nadzorowanej rehabilitacji w chromaniu przestankowym. Z grupy 420 wstępnie wyselekcjonowanych chorych, z którymi skontaktowałem się telefonicznie proponując udział w programie, zainteresowanie udziałem wykazało tylko nieco ponad 12% pacjentów. Mimo informacji o programie rozpowszechnionej przy pomocy ogłoszeń w Poradniach Chorób Naczyń, praktykach lekarzy rodzinnych i pielęgniarek środowiskowych żaden chory samodzielnie nie odpowiedział na ogłoszenie, natomiast mimo bezpośrednich rozmów z wieloma lekarzami zajmującymi się chorymi z chromaniem zaledwie jeden pacjent (!) został bezpośrednio skierowany do udziału w programie rehabilitacji przez swojego lekarza prowadzącego. Te fakty wskazują na aktualną pozycję rehabilitacji w świadomości chorych oraz niektórych lekarzy w Polsce i stoją w sprzeczności z zaleceniami ekspertów, stawiającymi rehabilitację w formie nadzorowanej jako podstawowe wstępne postępowanie w leczeniu chorych z chromaniem. („A program of supervised exercise training is recommended as an initial treatment modality for patients with intermittent claudication. (Class 1, Level of Evidence: A)” [1].

Sytuacja ta nie odbiega od sytuacji stwierdzanej w innych krajach. Bartelink badając rzeczywiste wdrażanie zalecenia treningu marszowego przez

pacjentów z chromaniem w populacji holenderskiej wykazał, że ćwiczenia marszowe nie są wykonywane przez niemal połowę (48%) ankietowanych przez niego chorych. Jako główną przyczynę niepodejmowania ćwiczeń określił właśnie brak odpowiednich porad oraz brak nadzoru przez personel medyczny [14].

Ograniczeniem mojego badania może być także dobór badanej grupy. Doboru dokonano pod wpływem danych epidemiologicznych określających mężczyzn jako grupę najbardziej narażoną na wystąpienie choroby oraz publikacji wskazujących na zależne od płci zróżnicowanie dystansu chromania i wydolności fizycznej przy tej samej wartości indeksu kostkowo-ramiennego [45]. Inne kryteria, jak: wiek, dystans chromania, stabilny przebieg choroby w ciągu poprzedzających 3 miesięcy- był zgodny z publikacją Miki i wsp. [88] Badana grupa była zatem jednorodna i umożliwiła porównanie pomiędzy różnymi metodami treningu i odniesienie do wcześniejszych publikacji. Niemniej jednak wysunięte wnioski i określona skuteczność treningu są wiarygodne tylko w odniesieniu do grupy mężczyzn z chromaniem w klasie IIB wg. Fontaine. Dla potwierdzenia wyników w szerszej populacji chorych niezbędne są dalsze badania.

Kolejną zmienną mogącą zakłócać wyniki badania jest brak próbek losowej z całej populacji chorych w badanej grupie pacjentów. Do badania włączono tylko ochotników, nie mogę zatem wykluczyć, że są to osoby bardziej zmotywowane lub lepiej chodzące niż pozostali chorzy z chromaniem w klasie IIB wg. Fontaine.

Badanie radiologiczne stawów kolanowych i biodrowych nie było częścią protokołu badania. Nie mogę zatem wykluczyć istnienia potencjalnie zakłócającej zmiennej w postaci zmian zwyrodnieniowych w tych stawach, szczególnie prawdopodobnych u osób starszych biorących udział w badaniu.

Podobnie dieta pacjentów nie była przedmiotem badania, nie wiadomo zatem, na ile efekt wysiłku mógł być modyfikowany przez dietę. Wysokoenergetyczna dieta, z następującą przewlekłą poposiłkową lipemią i hipertriglicydemią, poprzez zaburzenie równowagi między układem antyoksydacyjnym a generowanym stresem oksydacyjnym prowadzi do aktywacji endotelium i jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy [60]. Nie przeprowadziłem dokładnego oznaczenia pokarmów spożywanym w

ciągu dnia ani w ciągu tygodnia, nie mogę zatem wykluczyć wpływu diety jako kolejnej zmiennej zakłócającej moje wyniki.

Sama zwiększona aktywność fizyczna ma istotny i zależny od „dawki” wpływ na profil lipidowy, niezależny od spadku masy ciała [78]. Być może efekt ten ma związek z obserwowanymi w trakcie ćwiczeń zmianami w proporcji pomiędzy tkanką tłuszczową i tkanką mięśniową. Intensywny wysiłek fizyczny powoduje bowiem utratę tkanki tłuszczowej na rzecz wyraźnego wzrostu masy mięśniowej [127]. W moim badaniu nie prowadziłem pomiarów zawartości procentowej tkanki tłuszczowej.

Innym ograniczeniem jest czas badania, nie prowadziłem bowiem obserwacji długotrwałej pozwalającej na ocenę utrzymywania się korzystnych efektów rehabilitacji. Publikacje wskazują na potrzebę kontynuacji treningu. Dłuższy czas obserwacji i zwiększenie wielkości badanej próbki chorych pozwoliłyby na porównanie wpływu obu metod na chorobowość i umieralność.

Przebieg naturalny miażdżycy kończyn dolnych wiąże się z postępującą utratą sprawności chorego [52]. Zmiana stylu życia i kontynuacja aktywności pozwala na utrzymanie korzystnego efektu rehabilitacji także w obserwacji 18 – miesięcznej [47]. Niestety, nie dysponując odpowiednimi urządzeniami pomiarowymi (pedometr, aparat GPS), nie posiadam obiektywnych danych, czy pacjenci kontynuowali ćwiczenia w warunkach domowych i w jakim zakresie oraz czy ich aktywność fizyczna rzeczywiście wzrosła i została utrzymana w obserwacji odległej.

Mimo powyższych ograniczeń, porównując wszystkie uzyskane efekty treningu wydaje się, że cykloergometr jest obiecującym narzędziem w rehabilitacji chorych z chromaniem przestankowym. W założonym, bezbólowym modelu, efekty rehabilitacji prowadzonej na obu urządzeniach są zbliżone, co pozwala na stosowanie cykloergometru w miejsce bieżni w sytuacji chronicznego braku dostępu do tej ostatniej dla celów rehabilitacji. W moim badaniu nie prowadziłem porównania kosztów do efektywności, niemniej nawet pobieżne spojrzenie wskazuje na przewagę cykloergometru w tym zakresie: jest tańszy w zakupie i eksploatacji, zajmuje mniej miejsca, pozwala na użytkowanie większej liczby urządzeń w pomieszczeniu, jedna osoba z powodzeniem może nadzorować trening kilku osób ćwiczących na cykloergometrze. Przykład kilku moich pacjentów (dane nie prezentowane)

pokazuje też, że możliwy jest zakup i użytkowanie cykloergometru w warunkach domowych, szczególnie w miesiącach jesienno- zimowych, kiedy aktywność chorych z powodu utrudnień lokomocyjnych związanych z pogodą jest najbardziej ograniczona. Tym bardziej, że jak podaje Gardner i wsp. wśród pacjentów nie podejmujących systematycznych ćwiczeń fizycznych w warunkach domowych obserwuje się stopniowe ograniczenie funkcjonowania, zmniejszenie dystansu chowania, aktywności fizycznej i przepływu krwi na poziomie łydki nawet bez wcześniejszego spadku ABI [51]. Kontynuacja ćwiczeń w warunkach domowych może mieć zatem kluczowe znaczenie dla utrzymania korzystnego efektu nadzorowanego programu rehabilitacji ruchowej w obserwacji odległej [47, 87]. Potencjalnie przedstawione wyniki pozwalają na szersze zastosowanie cykloergometru rowerowego w codziennej praktyce, szczególnie w obliczu większej dostępności tego narzędzia w stosunku do bieżni.

Podsumowując, w prowadzonym poniżej prognozie bólu nadzorowanym programie rehabilitacji ruchowej u chorych z chowaniem przestankowym trening na cykloergometrze rowerowym wydaje się stanowić obiecującą alternatywę dla zalecanego obecnie przez ekspertów treningu prowadzonego na bieżni ruchomej.

5. WNIOSKI

1. Wśród pacjentów z miażdżycą kończyn dolnych (Fontaine IIB) model rehabilitacji prowadzonej poniżej progu bólu doprowadził do poprawy szeregu badanych parametrów klinicznych zarówno w grupie ćwiczącej na cykloergometrze rowerowym jak i na bieżni ruchomej.
2. W zastosowanym modelu bezbólowej rehabilitacji ruchowej obserwowane efekty były podobne pomiędzy badanymi grupami w większości analizowanych parametrów. Wyniki sugerują, że trening prowadzony na cykloergometrze stanowi równorzędną alternatywę dla treningu prowadzonego na bieżni ruchomej
3. Zastosowany model bezbólowej rehabilitacji ruchowej doprowadził do istotnego wzrostu czasu do wystąpienia chromania mierzonego na bieżni ruchomej w obu badanych grupach.
4. Odmienne metody treningu w podobny sposób wpłynęły na poprawę oceny jakości życia i możliwości funkcjonalnych w zakresie chodu mierzonych przy pomocy kwestionariuszy SF – 36 oraz WIQ
5. Poziom całkowitej aktywności antyoksydacyjnej osocza (FRAP) pozostał niezmienny w obu grupach, zaobserwowano istotny statystycznie spadek poziomu TNF alfa ($p=0,046$) i obniżenie aktywności SOD ($p=0,005$) i CAT ($p=0,041$) w grupie ćwiczącej na cykloergometrze, co może świadczyć o normalizacji sytuacji zapalnej u pacjentów rehabilitowanych poniżej progu bólu
6. Bezbólowy model rehabilitacji ruchowej nie spowodował wzrostu poziomu cytokin zapalnych i innych wskaźników zapalenia w żadnej z analizowanych grup
7. Zastosowany model treningu nie wpłynął w sposób istotny na parametry reologiczne krwi w żadnej z analizowanych grup

8. Zwiększenie zawartości procentowej kwasów nasyconych w stosunku do nienasyconych w błonie komórkowej erytrocytów nie spowodowało istotnych zmian odkształcalności krwinki czerwonej
9. Obserwowany kierunek zmian parametrów biochemicznych (lipidogram, kwas moczowy, glukoza) i ciśnienia tętniczego, korzystnie modyfikują czynniki ryzyka wystąpienia incydentów sercowo- naczyniowych i mogą mieć znaczenie prewencyjne w obserwacji długoterminowej, nie stwierdzono jednak zmian w nawyku palenia papierosów.
10. Wyraźny wpływ wielu różnych czynników, w tym także subiektywnych, wskazuje na konieczność wielokierunkowych działań w leczeniu chorych z miażdżycą kończyn dolnych, obejmujących także działania motywacyjne dla poprawy skuteczności naszych interwencji.

11. PIŚMIENNICTWO

1. ACC/AHA 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 Interventions, 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. <http://www.acc.org/clinical/guidelines/pad/index.pdf> J Am Coll Card 2006; 47:1239-1312)
2. Aebi H. Catalase in vitro. Methods Enzymol 1984; 105:121-6
3. [Aguiló A](#), [Tauler P](#), [Fuentespina E](#), [Tur JA](#), [Córdova A](#), [Pons A](#). Antioxidant response to oxidative stress induced by exhaustive exercise. [Physiol Behav](#). 2005; 84(1):1-7.
4. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. J Am Coll Card 2006; 47: 2130-2139
5. [Amendt K](#). Ist der allgemein akzeptierte therapeutische Nutzen des Gehtrainings bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit evidenzbasiert? [Hamostaseologie](#). 2006; 26(3):224-8
6. [Andreozzi GM](#), [Leone A](#), [Laudani R](#), [Deinite G](#), [Martini R](#). Acute impairment of the endothelial function by maximal treadmill exercise in patients with intermittent claudication, and its improvement after supervised physical training. [Int Angiol](#). 2007; 26(1):12-7
7. [Andreozzi GM](#), [Martini R](#), [Cordova R](#), [D'Eri A](#), [Salmistraro G](#) et al. Circulating levels of cytokines (IL-6 and IL-1beta) in patients with intermittent claudication, at rest, after maximal exercise treadmill test and during restore phase. Could they be progression markers of the disease? [Int Angiol](#). 2007; 26(3):245-52.
8. Anner H, Kaufman RP, Valeri CR, Shepro D, et al: Reperfusion of ischemic lower limbs increases pulmonary microvascular permeability. J Trauma 1988; 28:607–10

9. [Aquarius AE](#), [Denollet J](#), [Hamming JF](#), [De Vries J](#). Role of disease status and type D personality in outcomes in patients with peripheral arterial disease. [Am J Cardiol](#). 2005; 96(7):996-1001.
10. [Aquarius AE](#), [Denollet J](#), [Hamming JF](#), [Van Berge Henegouwen DP](#), [De Vries J](#). Type-D personality and ankle brachial index as predictors of impaired quality of life and depressive symptoms in peripheral arterial disease. [Arch Surg](#). 2007; 142(7):662-7
11. [Aquarius AE](#), [De Vries J](#), [Van Berge Henegouwen DP](#), [Hamming JF](#). Clinical Indicators and Psychosocial Aspects in Peripheral Arterial Disease [Arch Surg](#). 2006; 141:161-166.
12. Arfvidsson B, Wennmalm A, Gelin J, Dahllöf AG, Hällgren B, et al. Co-variation between walking ability and circulatory alterations in patients with intermittent claudication. [Eur J Vasc Surg](#). 1992; 6:642-646
13. Askew CD, Green S, Hou XY, Walker PJ. Physiological and symptomatic responses to cycling and walking in intermittent claudication. [Clin. Physiol. Func](#). 2002; 22:348-355
14. [Bartelink ML](#), [Stoffers HE](#), [Biesheuvel CJ](#), [Hoes AW](#). Walking exercise in patients with intermittent claudication. Experience in routine clinical practice. [British Journal of General Practice](#). 2004; 54:196-200.
15. Bassuk SS, Manson JE. Physical activity and the prevention of cardiovascular disease. [Curr Atheroscler Rep](#) 2003; 5:299-307
16. [Bendermacher BL](#), [Willigendael EM](#), [Teijink JA](#), [Prins MH](#). Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. [Cochrane Database Syst Rev](#). 2006 Apr 19;(2):CD005263
17. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRA) as a measure of „Antioxidant power”: the FRAP assay. [Annal Biochem](#) 1996; 239(1):70-6
18. Biernacki E. Blutkörperchen und Plasma in ihren gegenseitigen Beziehungen. [Wien.Med.Wschr](#). 1894, (44): 1557-1660
19. Bowlin SJ, Medalie JH, Flocke SA, et al. Epidemiology of intermittent claudication in middle-aged men. [Am J Epidemiol](#) 1994;140:418-30.
20. Brandsma J. W., Robeer B. G., Hauvel van den S., Smit B., Wittens C. HA., Oostendorp R. AB. The Effect of Exercises on Walking Distance of

- Patient With Intermittent Claudication: A Study of Randomized Clinical Trials. *Physical Therapy*, 1998; 78(3): 278-288
21. Brendle DC, Joseph LJ, Corretti MC, Gardner AW, Katzel LI. Effects of exercise rehabilitation on endothelial reactivity in older patients with peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*. 2001; 87(3):324-9.
 22. Brzostek T., Mika P., Bromboszcz J. Miażdżyca tętnic kończyn dolnych – patofizjologia, klinika, leczenia i rehabilitacja. *Rehab Med* 2004; 8:31-50
 23. [Carlon R](#), [Morlino T](#), [Maiolino P](#). Beneficial effects of exercise beyond the pain threshold in intermittent claudication. [Ital Heart J](#). 2003; 4(2):113-20.
 24. Cencora A. Czy codzienne spacerowanie mogą zastąpić trening na bieżni u chorych z chromaniem przestankowym? Czy fumaran bencyklanu lub nikotynian ksantylolu zmieniają wyniki takiego postępowania? *Acta Angiol*. 2004; 10(2): 77–89
 25. Chaves Das Neves H.J., Vasconcelos A.M.P. Capillary gas chromatography of amino acids, including asparagines and glutamine: sensitive gas chromatography-mass spectrometric and selected ion monitoring gas chromatographic-mass spectrometric detection of the N, O (S)-test-butyldimethylsilyl derivatives. *J. of Chromatography*, 392, 249-258, 1987
 26. [Ciuffetti G](#), [Mercuri M](#), [Lupattelli G](#), [Lombardini R](#), [Ott C](#), [Mannarino E](#). Blood rheology during induced ischaemia of the lower limbs. [Wien Klin Wochenschr](#). 1990; 102(3):77-80
 27. [Coyne KS](#), [Margolis MK](#), [Gilchrist KA](#), [Grandy SP](#), [Hiatt WR](#), [Ratchford A](#), [Revicki DA](#), [Weintraub WS](#), [Regensteiner JG](#). Evaluating effects of method of administration on Walking Impairment Questionnaire. [J Vasc Surg](#). 2003; 38(2):296-304
 28. Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, et al. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med* 1997; 2:221-6
 29. [Crowther RG](#), [Spinks WL](#), [Leicht AS](#), [Sangla K](#), [Quigley F](#), [Golledge J](#). Effects of a long-term exercise program on lower limb mobility, physiological responses, walking performance, and physical activity levels in patients with peripheral arterial disease. [J Vasc Surg](#). 2008; 47(2):303-9.

30. Dąbrowski Z. Fizjologia krwi. Wybrane zagadnienia. Rozdz. XIII Reologiczne właściwości krwi. PWN 2000, s. 299-316
31. Drożdż W, Lejman W. Znaczenie zespołu „niedokrwienie-reperfuzja” w patomechanizmie miażdżycowego niedokrwienia kończyn dolnych. Pol Przegl Chir 2005; 77(8):869-889
32. Drożdż W, Lejman W, Wilczek M, Gajdzińska K. Udział układu czerwonokrwinkowego w adaptacji chorych z miażdżycowym niedokrwieniem kończyn dolnych do wysiłku fizycznego. Acta Angiol. 2005; Vol. 11, No. 1, pp. 24–36
33. [Drożdż W](#), [Panek J](#), [Lejman W](#). Red cell deformability in patients with chronic atheromatous ischemia of the legs. [Med Sci Monit](#). 2001;7(5):933-9.
34. Drożdż W, Wilczek M, Gajdzińska K, Grochowska A. Mechanizmy klinicznej poprawy u chorych z miażdżycowym niedokrwieniem kończyn dolnych po leczeniu zachowawczym lub po rewaskularyzacji. Pol Przegl Chir 2004; 76(4):359-372.
35. Dumville JC, Lee AJ, Smith FB and Fowkes FGR. The health-related quality of life of people with peripheral arterial disease in the community: the Edinburgh Artery Study. British Journal of General Practice 2004; 54:826-831
36. Edwards AT, Blann AD, Suarez-Mendez VJ, et al: Systemic responses in patients with intermittent claudication after treadmill exercise. Br J Surg 1994; 81:1738–41
37. [El-Sayed MS](#), [Ali N](#), [El-Sayed Ali Z](#). Haemorheology in exercise and training. [Sports Med](#). 2005; 35(8):649-70
38. Erb W. Uber das „intermittierende Hinken” und andere nervose Storungen in Folde von Gefaberkrankungen. Dtsch Z Nervenheilkunde 1898; 13:1-76
39. Ernst E. Influence of regular physical activity on blood rheology. [Eur Heart J](#). 1987; 8 Suppl G:59-62.
40. [Ernst E](#), [Matrai A](#). Intermittent claudication, exercise, and blood rheology. [Circulation](#). 1987; 76(5):1110-4
41. Fidelus K, Mastalerz A, Tokarski T, Wychowański M. Próba optymalizacji ustawienia siodła roweru dziecięcego. Wych.Fiz. i Sport 1994; 2:25-32
42. [Fiotti N](#), [Giansante C](#), [Ponte E](#), [Delbello C](#), [Calabrese S](#), [Zacchi T](#), [Dobrina A](#), [Guarnieri G](#). Atherosclerosis and inflammation. Patterns of cytokine

- regulation in patients with peripheral arterial disease. [Atherosclerosis](#). 1999; 145(1):51-60.
43. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, et al. Exercise standards for testing and training. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 2001; 104:1694-1740
 44. Folch J, Lees M, Sloane-Stanley GH. A simple method for the isolation of total lipids from tissues. *J. Biol. Chem.* 1957; 226(1): 497-509
 45. Gardner AW. Sex differences in claudication pain in subjects with peripheral arterial disease. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(11):1695-8
 46. Gardner AW, Katzel LI, Sorkin JD, Bradham DD, Hochberg MC, et al. Exercise rehabilitation improves functional outcomes and peripheral circulation in patients with intermittent claudication: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2001; 49(6):755-62.
 47. Gardner AW, Katzel LI, Sorkin JD, Goldberg AP. Effects of long-term exercise rehabilitation on claudication distances in patients with peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *J Cardiopulm Rehabil.* 2002; 22(3):192-8.
 48. Gardner AW, Katzel LI, Sorkin JD, Killewich LA, Ryan A, et al. Improved functional outcomes following exercise rehabilitation in patients with intermittent claudication. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000; 55(10):570-7
 49. Gardner AW, Killewich LA. Lack of functional benefits following infrainguinal bypass in peripheral arterial occlusive disease patients. *Vasc Med.* 2001; 6(1):9-14.
 50. Gardner AW, Killewich LA, Montgomery PS, Katzel LI. Response to exercise rehabilitation in smoking and nonsmoking patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2004; 39(3):531-8.
 51. Gardner AW, Montgomery PS, Killewich LA. Natural history of physical function in older men with intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2004; 40(1):73-8.
 52. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta- analysis. *JAMA* 1995; 274(12):975-980.

53. Gibellini R, Fanello M, Bardile AF, Salerno M, Aloï T. Exercise training in intermittent claudication. *Int Angiol.* 2000; 19(1):8-13.
54. [Girn HR](#), [Orsi NM](#), [Homer-Vanniasinkam S](#). An overview of cytokine interactions in atherosclerosis and implications for peripheral arterial disease. *Vasc Med.* 2007; 12(4):299-309
55. Goodpaster BH, Katsiaras A, Kelley DE. Enhanced fat oxidation through physical activity is associated with improvements in insulin sensitivity in obesity. *Diabetes.* 2003; 52(9):2191-2197
56. [Grace PA](#). Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg.* 1994; 81(5):637-47.
57. Hall JA, Barnard J. The effects of an intensive 26-day program of diet and exercise on patients with peripheral vascular disease. *J Cardiac Rehabil* 1982; 2:569-74.
58. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery. *N Engl J Med* 2005; 352:1685-95
59. Hardeman MR, Goedhart PT, Dobbe JGG, Lettinga KP. Laser assisted Optical Rotational Cell Analyser. (L.O.R.C.A.) A new instrument for measurement of various structural hemorheological parameters. *Clin. Hemorheol.* 1994; 14(4):605-618
60. Hennig B, Toborek M, McClain CJ. High-Energy Diets, Fatty Acids and Endothelial Cell Function: Implications for Atherosclerosis. *J Am Coll Nutr.* 2001; 20(2): 97–105
61. Hiatt WR. Medical Treatment Of Peripheral Arterial Disease And Claudication. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344:1608-21
62. Hiatt WR. Pathophysiology of intermittent claudication in Peripheral Arterial Disease. *Cardiologyrounds* 2006 vol.10 (1) <http://www.cardiologyrounds.org/crus/cardus0106.pdf>
63. Hiatt WR, Hirsch AT, Regensteiner JG, Brass EP. Clinical trials for claudication. Assessment of exercise performance, functional status and clinical end points. *Vascular Clinical Trialist. Circulation.* 1995; 92: 614-621
64. Hicken GJ, Lossing AG, Ameli FM. Assessment of Generic Health-related Quality of Life in Patients with Intermittent Claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000; 20: 336–341

65. Hickey NC, Hudlicka O, Gosling P, Shearman CP, Simms MH. Intermittent claudication incites systemic neutrophil activation and increased vascular permeability. *Br. J. Surg.* 1993; 80: 181-4
66. Hickman P, Harrison DK, Hill A: Exercise in patients with intermittent claudication results in generation of oxygen derived free radical and endothelial damage. *Adv Exp Med Biol* 1994; 36:565–70
67. Hickman P, Hill A, McLaren M, Belch JJF, McCollum PT. Exercise induces neutrophil activation in claudicants but not in age matched controls. *Br J Surg* 1993; 80:1472
68. Housley E. Treating claudication in five words. *Br Med J* 1988; 296:1483-1484
69. Izquierdo-Porrera AM, Gardner AW, Bradham DD, Montgomery PS, Sorkin JD et al. Relationship between objective measures of peripheral arterial disease severity to self-reported quality of life in older adults with intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2005; 41(4):625-30.
70. Izquierdo-Porrera AM, Gardner AW, Powell CC, Katzel LI Effects of exercise rehabilitation on cardiovascular risk factors in older patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2000; 31(4):670-7.
71. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:13-8.
72. Katzel LI, Sorkin JD, Powell CC, Gardner AW. Comorbidities and exercise capacity in older patients with intermittent claudication. *Vasc Med.* 2001; 6(3):157-62.
73. Khaira HS, Hanger R, Shearman CP. Quality of life in patients with intermittent claudication. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 1996; 11: 65-9
74. [Khaira HS](#), [Maxwell SR](#), [Shearman CP](#). Antioxidant consumption during exercise in intermittent claudication. [Br J Surg.](#) 1995; 82(12):1660-2.
75. [Khaira HS](#), [Nash GB](#), [Bahra PS](#), [Sanghera K](#), [Gosling P](#), [Crow AJ](#), [Shearman CP](#). Thromboxane and neutrophil changes following intermittent claudication suggest ischaemia-reperfusion injury. [Eur J Vasc Endovasc Surg.](#) 1995; 10(1):31-5.

76. Killewich LA, Macko RF, Montgomery PS, Wiley LA, Gardner AW. Exercise training enhances endogenous fibrinolysis in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2004; 40(4):741-5.
77. Kirk G, Hickman P, McLaren M, Stonebridge PA, Belch JJ. Interleukin-8 (IL-8) may contribute to the activation of neutrophils in patients with peripheral arterial occlusive disease (PAOD). *Eur J Vasc Surg* 1999, 18(5):434-8
78. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002; 347:1483-92
79. Kugler CF, Rudofsky G. The challenges of treating peripheral arterial disease. *Vasc Med.* 2003; 8(2):109-14
80. Landmesser U, Drexler H. The clinical significance of endothelial dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20(6):547-51
81. [Lee HL](#), [Mehta T](#), [Ray B](#), [Heng MS](#), [McCollum PT](#), [Chetter IC](#). A non-randomised controlled trial of the clinical and cost effectiveness of a Supervised Exercise Programme for claudication. [Eur J Vasc Endovasc Surg.](#) 2007; 33(2):202-7.
82. Le Faucheur A, Abraham P, Jaquinandi V, Bouyé P, Saumet JL, Noury-Desvaux B. Measurement of Walking Distance and Speed in Patients With Peripheral Arterial Disease. A Novel Method Using a Global Positioning System. *Circulation* 2008; 117:897-904
83. Malika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007; 58(5) 513-522.
84. [McDermott MM](#), [Tiukinhoy S](#), [Greenland P](#), [Liu K](#), [Pearce WH](#), [Guralnik JM](#), [Unterreiner S](#), [Gluckman TJ](#), [Criqui MH](#), [Ferrucci L](#). A pilot exercise intervention to improve lower extremity functioning in peripheral arterial disease unaccompanied by intermittent claudication. [J Cardiopulm Rehabil.](#) 2004; 24(3):187-96
85. [Mehta T](#), [Venkata Subramaniam A](#), [Chetter I](#), [McCollum P](#). Assessing the validity and responsiveness of disease-specific quality of life instruments in intermittent claudication. [Eur J Vasc Endovasc Surg.](#) 2006; 31(1):46-52.

86. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, et al. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:185-92.
87. Menard JR, Smith HE, Riebe D, Braun CM, Blissmer B, et al. Long-term results of peripheral arterial disease rehabilitation. *J Vasc Surg.* 2004; 39(6):1186-92
88. [Mika P](#), [Spodaryk K](#), [Cencora A](#), [Unnithan VB](#), [Mika A](#). Experimental model of pain-free treadmill training in patients with claudication. *Am J Phys Med Rehabil.* 2005; 84(10):756-62.
89. [Mika P](#), [Spodaryk K](#), [Cencora A](#), [Mika A](#). Red blood cell deformability in patients with claudication after pain-free treadmill training. [Clin J Sport Med.](#) 2006; 16(4):335-40.
90. Misra HP, Fridovich I: The role of superoxide anion in the autooxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem* 1972; 247(10):3170-5
91. Morrison W.R., Smith L.M.: Preparation of fatty acid methyl esters and dimethylacetals from lipids with boron fluoride – methanol., *J. Lipid Res.* 1964; 5:600 – 608
92. Murase N, Ichimura S, Kitahara A, Nagasawa T, Ueda C et al. Bicycle ergometer exercise program for patients with peripheral arterial disease. *J Jap Coll Ang* 2003; 43(8): 339-344
93. [Nasr MK](#), [McCarthy RJ](#), [Walker RA](#), [Horrocks M](#). The role of pedometers in the assessment of intermittent claudication. [Eur J Vasc Endovasc Surg.](#) 2002; 23(4):317-20.
94. [Nawaz S](#), [Walker RD](#), [Wilkinson CH](#), [Saxton JM](#), [Pockley AG](#), [Wood RF](#). The inflammatory response to upper and lower limb exercise and the effects of exercise training in patients with claudication. [J Vasc Surg.](#) 2001; 33(2):392-9
95. [Nehler MR](#), [Hiatt WR](#). Exercise therapy for claudication. [Ann Vasc Surg.](#) 1999; 13(1):109-14
96. Neumann FJ, Waas W, Diehm C, et al: Activation and decreased deformability of neutrophils after intermittent claudication. *Circulation* 1990; 82:922–9

97. [Nikolaidis MG](#), [Mougios V](#). Effects of exercise on the fatty-acid composition of blood and tissue lipids. [Sports Med](#). 2004; 34(15):1051-76.
98. Nordeen- Snyder KS. The effect of bicycle seat height variation upon oxygen consumption and lower limb kinematics. *Med and Science in Sport* 1977; 5:113-117
99. [Norgren L](#), [Hiatt WR](#), [Dormandy JA](#), [Nehler MR](#), [Harris KA](#), et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33 Suppl 1: S1-70
100. [Nylaende M](#), [Kroese A](#), [Stranden E](#), [Morken B](#), [Sandbaek G](#), [Lindahl AK](#), [Arnesen H](#), [Seljeflot I](#). Markers of vascular inflammation are associated with the extent of atherosclerosis assessed as angiographic score and treadmill walking distances in patients with peripheral arterial occlusive disease. [Vasc Med](#). 2006; 11(1):21-8.
101. Paluszak J, Zapalski S, Chęciński P, Krauss H, Sosnowski P i wsp. Wpływ wolnych rodników i nadtlenków na zmiany metabolizmu w przebiegu ostrego doświadczalnego niedokrwienia kończyny. *Pol. Przegl. Chirug.*1994; 66: 1124-31
102. Partyka Ł, Hartwich J, Drożdż W, Gruca A, Jopek R i wsp. Zmiany w parametrach stresu oksydacyjnego i mechanizmów antyoksydacyjnych u chorych z miażdżycą naczyń obwodowych poddanych leczeniu chirurgicznemu i zachowawczemu. *Acta Angiol.* 2001; 7(1-2):29-41
103. Piotrowicz R i wsp. Kompleksowa rehabilitacja kardiologiczna. Stanowisko Komisji ds. Opracowania Standardów Rehabilitacji Kardiologicznej PTK. *Folia Cardiologica* 2004, 11, suppl A, A12.
104. Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, et al. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 1999; 20:344-53.
105. [Ramaswami G](#), [D'Ayala M](#), [Hollier LH](#), [Deutsch R](#), [McElhinney AJ](#). Rapid foot and calf compression increases walking distance in patients with intermittent claudication: results of a randomized study. [J Vasc Surg](#). 2005; 41(5):794-801.

106. [Ratliff DA](#), [Puttick M](#), [Libertiny G](#), [Hicks RC](#), [Earby LE](#), [Richards T](#). Supervised exercise training for intermittent claudication: lasting benefit at three years. [Eur J Vasc Endovasc Surg](#). 2007; 34(3):322-6.
107. Regensteiner JG, Steiner JF, Panzer RJ, Hiatt WR. Evaluation of walking impairment questionnaire in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Med Biol* 1990; 2:142-152.
108. [Regensteiner JG](#), [Hiatt WR](#), [Coll JR](#), [Criqui MH](#), [Treat-Jacobson D](#), et al. The impact of peripheral arterial disease on health-related quality of life in the Peripheral Arterial Disease Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival (PARTNERS) Program. [Vasc Med](#). 2008; 13(1):15-24.
109. Remijnse-Tamerius HC, Duprez D, De Buyzere M, Oeseburg B, Clement DL. Why is training effective in the treatment of patients with intermittent claudication? *Int Angiol*. 1999; 18(2):103-12
110. Rodriguez-Vico F, Martinez-Cayueta M, Zafra MF, Garcia-Peregrin E, Ramirez H. A procedure for the simultaneous determination of lipid and protein in biomembranes and other biological samples. *Lipids*. 1991; 26(1):77-80
111. Rosfors S, Bygdeman S, Arnetz BB, et al. Long term neuroendocrine and metabolic effects of physical training in intermittent claudication. *Scand J Rehabil Med* 1989;21:7-11.
112. [Sanderson B](#), [Askew C](#), [Stewart I](#), [Walker P](#), [Gibbs H](#), [Green S](#). Short-term effects of cycle and treadmill training on exercise tolerance in peripheral arterial disease. [J Vasc Surg](#). 2006; 44(1):119-27.
113. [Savage P](#), [Ricci MA](#), [Lynn M](#), [Gardner A](#), [Knight S](#), [Brochu M](#), [Ades P](#). Effects of home versus supervised exercise for patients with intermittent claudication. [J Cardiopulm Rehabil](#). 2001; 21(3):152-7
114. [Saxton JM](#), [Zwierska I](#), [Hopkinson K](#), [Espigares E](#), [Choksy S](#), [Nawaz S](#), [Walker R](#), [Graham Pockley A](#). Effect of Upper- and Lower-limb Exercise Training on Circulating Soluble Adhesion Molecules, hs-CRP and Stress Proteins in Patients with Intermittent Claudication. [Eur J Vasc Endovasc Surg](#). 2008; 35(5): 607-613

115. [Serracino-Inglott F](#), [Owen G](#), [Carter A](#), [Dix F](#), [Smyth JV](#), [Mohan IV](#). All patients benefit equally from a supervised exercise program for claudication. [Vasc Endovascular Surg](#). 2007; 41(3):212-6.
116. Shearman CP, Gosling P, Gwynn BR, Simms MH Systemic effects associated with intermittent claudication. A model to study biochemical aspects of vascular disease? *Eur J Vasc Surg*. 1988; 2(6): 401-404.
117. Signorelli SS, Mazzarino MC, Di Pino L, Malaponte G, Porto C, Pennisi G, Marchese G, Costa MP, Digrandi D, Celotta G, Virgilio V. High circulating levels of cytokines (IL-6 and TNFalpha), adhesion molecules (VCAM-1 and ICAM-1) and selectins in patients with peripheral arterial disease at rest and after a treadmill test. *Vasc Med*. 2003; 8(1):15-9.
118. Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study. *Circulation* 1990; 82:1925-31.
119. Spronk S, Bosch JL, Veen HV, den Hoed PT, Hunink M. Intermittent Claudication: Functional Capacity and Quality of Life after Exercise Training or Percutaneous Transluminal Angioplasty—Systematic Review. *Radiology* 2005; 235: 833-842
120. Stewart AHR, Lamont PM. Exercise for intermittent claudication. *BMJ* 2001; 323:703-704
121. Stewart KJ, Hiatt WR, Regesteiner JG, Hirsch AT. Exercise training for claudication. *N Engl J Med* 2002; 347(24):1941-1951
122. Szczeklik A. i wsp, *Choroby Wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2005; str. 135-136
123. Szczeklik A. i wsp, *Choroby Wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2005; str. 376-380
124. Tan KH, Cotterrell D, Sykes K, Sissons GRJ, Cossart de L., Edwards PR. Exercise Training for Claudicants: Changes in Blood Flow, Cardiorespiratory Status, Metabolic Functions, Blood Rheology and Lipid Profile. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg*. 2000; 20:72-78
125. [Tauler P](#), [Aguiló A](#), [Cases N](#), [Sureda A](#), [Gimenez F](#), [Villa G](#), [Córdova A](#), [Biescas AP](#). Acute phase immune response to exercise coexists with decreased neutrophil antioxidant enzyme defences. [Free Radic Res](#). 2002; 36(10):1101-7

126. [Tauler P](#), [Sureda A](#), [Cases N](#), [Aguiló A](#), [Rodríguez-Marroyo JA](#), [Villa G](#), [Tur JA](#), [Pons A](#). Increased lymphocyte antioxidant defences in response to exhaustive exercise do not prevent oxidative damage. [J Nutr Biochem](#). 2006; 17(10):665-71
127. Thomas EL, Brynes AE, McCarthy J, et al. Preferential loss of visceral fat following aerobic exercise, measured by magnetic resonance imaging. [Lipids](#) 2000; 35:769-76
128. [Tisi PV](#), [Shearman CP](#). Biochemical and inflammatory changes in the exercising claudicant. [Vasc Med](#). 1998; 3(3):189-98
129. Tisi PV, Shearman CP. The Evidence for Exercise-induced Inflammation in Intermittent Claudication: Should we Encourage Patients to Stop Walking? [Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg](#). 1998; 15: 7-17
130. Tsai JC, Chan P, Wang CH, Jeng C, Hsieh MH et al. The effects of exercise training on walking function and perception of health status in elderly patients with peripheral arterial occlusive disease. [J Intern Med](#) 2002; 252: 448–455
131. [Tsuchida H](#), [Shigematsu H](#), [Ishimaru S](#), [Iwai T](#), [Akaba N](#), [Umezu S](#). Effect of low-density lipoprotein apheresis on patients with peripheral arterial disease. Peripheral Arterial Disease LDL Apheresis Multicenter Study (P-LAS). [Int Angiol](#). 2006; 25(3):287-92.
132. [Tuner SL](#), [Easton C](#), [Wilson J](#), [Byrne DS](#), [Rogers P](#), et al. Cardiopulmonary responses to treadmill and cycle ergometry exercise in patients with peripheral vascular disease. [J Vasc Surg](#). 2008; 47(1):123-30.
133. [Turton EP](#), [Spark JI](#), [Mercer KG](#), [Berridge DC](#), [Kent PJ](#), [Kester RC](#), [Scott DJ](#). Exercise-induced neutrophil activation in claudicants: a physiological or pathological response to exhaustive exercise? [Eur J Vasc Endovasc Surg](#). 1998; 16(3):192-6.
134. [Turton EP](#), [Coughlin PA](#), [Kester RC](#), [Scott DJ](#). Exercise training reduces the acute inflammatory response associated with claudication. [Eur J Vasc Endovasc Surg](#). 2002; 23(4):309-16.
135. [Tzoulaki I](#), [Murray GD](#), [Lee AJ](#), [Rumley A](#), [Lowe GD](#), [Fowkes FG](#). C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. [Circulation](#). 2005; 112(7):976-83.

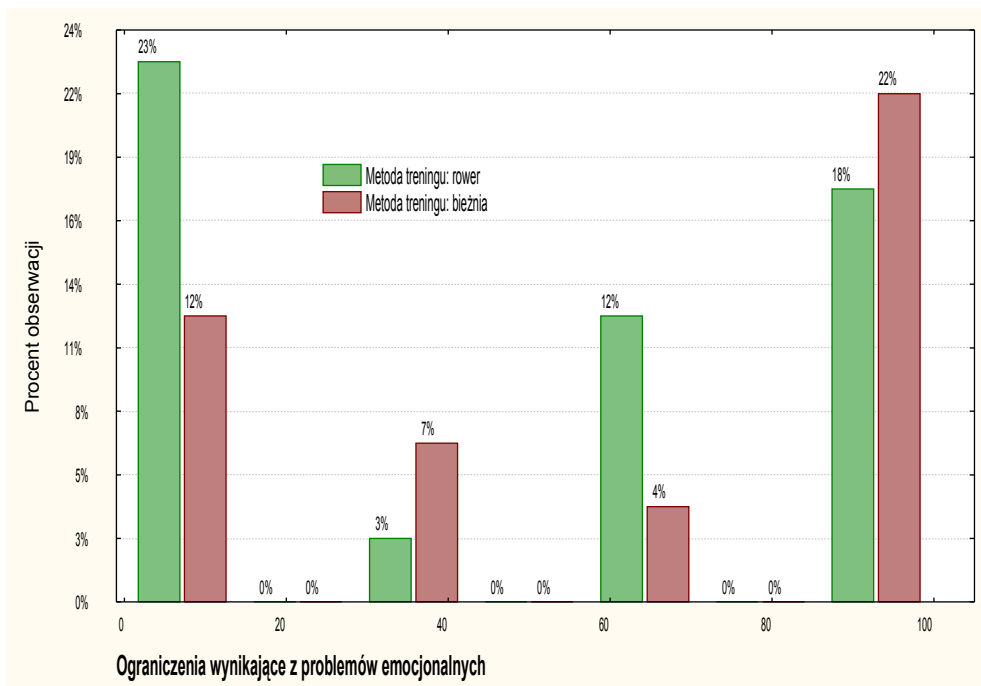
136. Wang X, Zhao H, Zhuang FY, Stoltz JF. Measurement of erythrocyte deformability by two laser diffraction methods. *Clin Hemorheol Microcirc.* 1999; 21(3-4):291-5
137. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36– item Short–Form Health Survey (SF– 36). *Medical Care* 1992; 30: 437-83
138. Welbourn CR, Goldman G, Paterson IS, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Pathophysiology of ischaemia reperfusion injury: central role of the neutrophil. *Br. J. Surg.* 1991; 78: 651-5
139. Whyman MR, Fowkes FG, Kerracher EM, Gillespie IN, Lee AJ, et al. Is intermittent claudication improved by percutaneous transluminal angioplasty? A randomized controlled trial. *J Vasc Surg.* 1997; 26 (4):551-7
140. [Wind J](#), [Koelemay MJ](#). Exercise therapy and the additional effect of supervision on exercise therapy in patients with intermittent claudication. Systematic review of randomised controlled trials. [Eur J Vasc Endovasc Surg.](#) 2007; 34(1):1-9
141. Yataco AR, Gardner AW Acute reduction in ankle/brachial index following smoking in chronic smokers with peripheral arterial occlusive disease. *Angiology.* 1999; 50(5):355-60
142. Zamaria N. Alteration of polyunsaturated fatty acid status and metabolism in health and disease. *Reprod. Nutr. Dev.* 2004; 44: 273–282

8. ANEKS

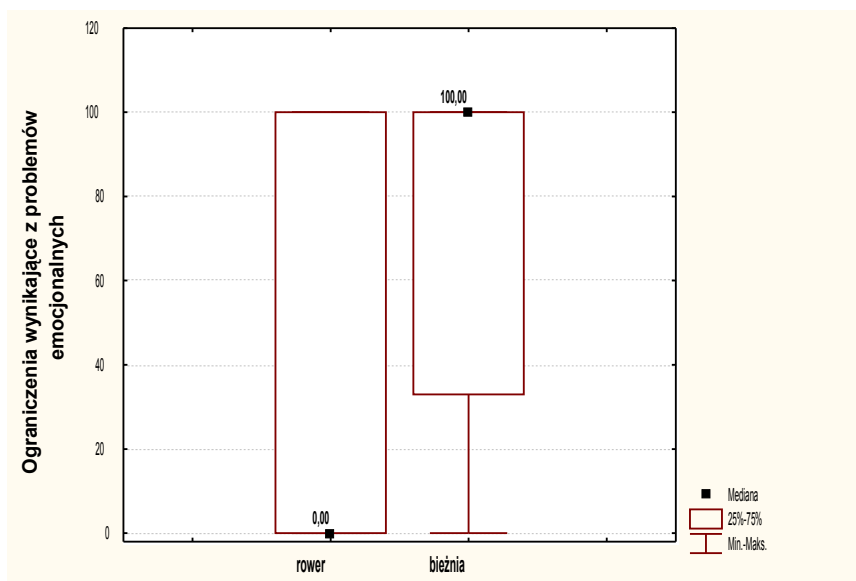
Tabela A1. [Test U Manna-Whitney'a dotyczący różnic median zmian procentowych zawartości kwasów tłuszczowych w błonach krwinek czerwonych u pacjentów ćwiczących na cykloergometrze i na bieżni.](#)

zmienna	Mediana rower	Mediana bieżnia	Z	Poziom istotności p
Kwas tridekanowy w rbc	-51,95	-37,44	-1,10	0,329
Kwas mirystooleinowy w rbc [%]	2,15	1,13	0,91	0,429
Kwas palmitynowy w rbc [%]	58,18	59,64	0,18	0,931
Kwas palmitooleinowy w rbc [%]	-34,46	-26,72	-0,73	0,548
Kwas stearynowy w rbc [%]	212,17	166,10	-0,18	0,931
Kwas linolowy w rbc [%]	-12,90	-42,89	1,10	0,329
Kwas arachidowy w rbc [%]	-68,90	-46,79	-0,49	0,730
Kwas arachidonowy w rbc [%]	-84,47	-76,26	-0,73	0,537

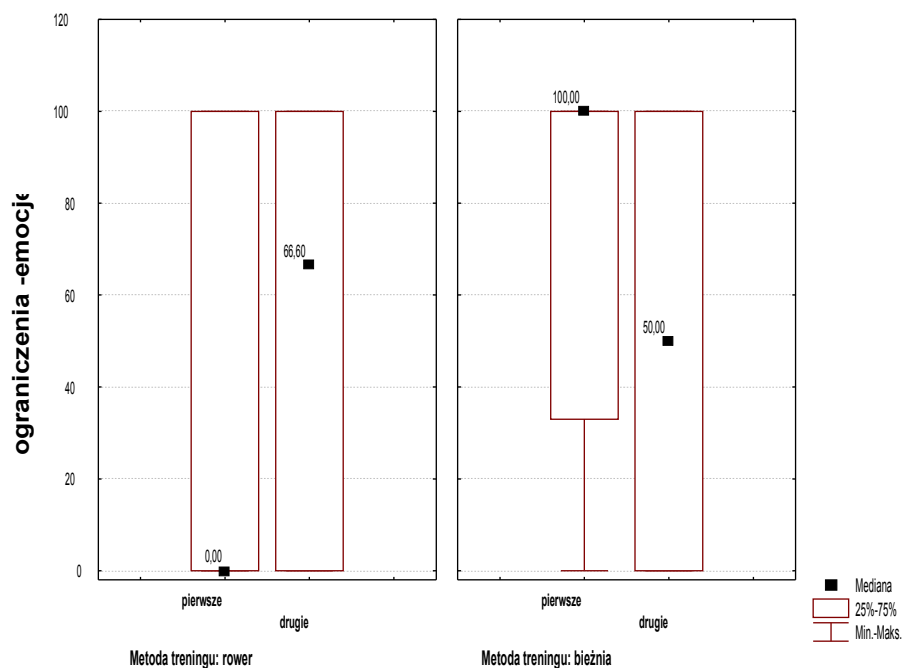
Rycina A1. [Porównanie rozkładu ograniczeń wynikających z problemów emocjonalnych pacjentów ćwiczących na cykloergometrze i na bieżni.](#)



Rycina A2. Porównanie rozkładu ograniczeń wynikających z problemów emocjonalnych pacjentów ćwiczących na cykloergometrze i na bieżni.

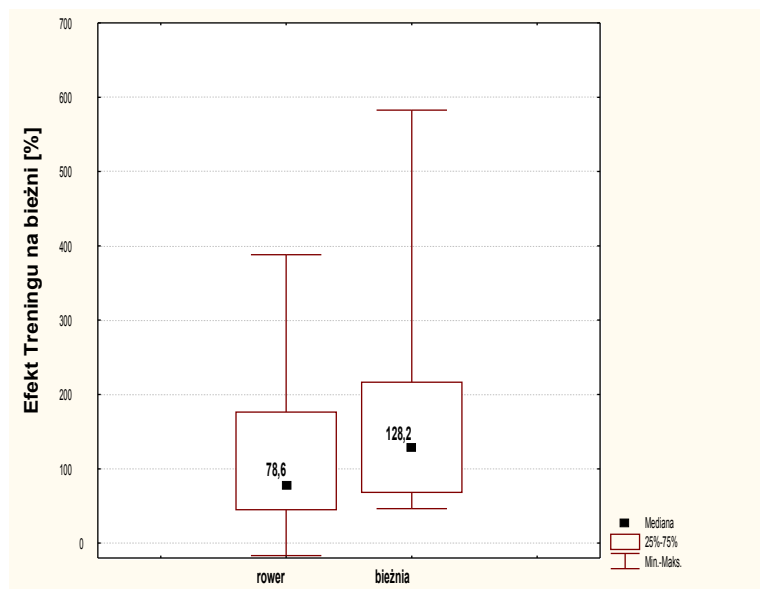


Rycina A3. Porównanie ograniczeń wynikających z problemów emocjonalnych pacjentów ćwiczących na cykloergometrze i na bieżni.



Metoda treningu	Które badanie	n	Średnie	Mediana	Q25	Q75	Wariancja
rower	pierwsze	20	41,69	0,00	0,00	100,00	2325,53
rower	drugie	21	53,95	66,60	0,00	100,00	1608,14
bieżnia	pierwsze	17	64,70	100,00	33,00	100,00	1872,43
bieżnia	drugie	16	54,16	50,00	0,00	100,00	2055,89

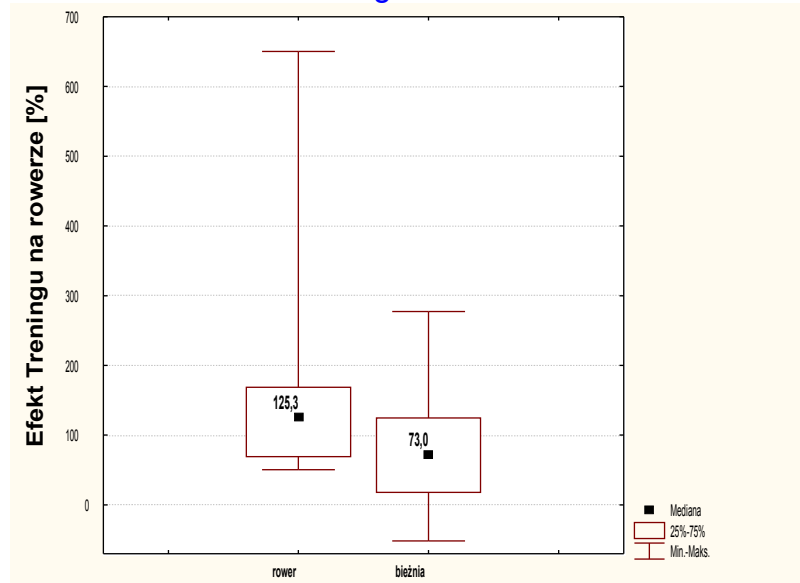
Rycina A4. Porównanie efektu treningu na bieżni



Metoda treningu	n	Średnie	Mediana	Q25	Q75	Wariancja
rower	21	114,28	78,59	44,95	176,46	9765
bieżnia	17	175,89	128,21	68,55	216,60	19653

Efekt treningu oznacza zmianę wyrażoną jako procent wartości czasu do wystąpienia chromania w badaniu wyjściowym.

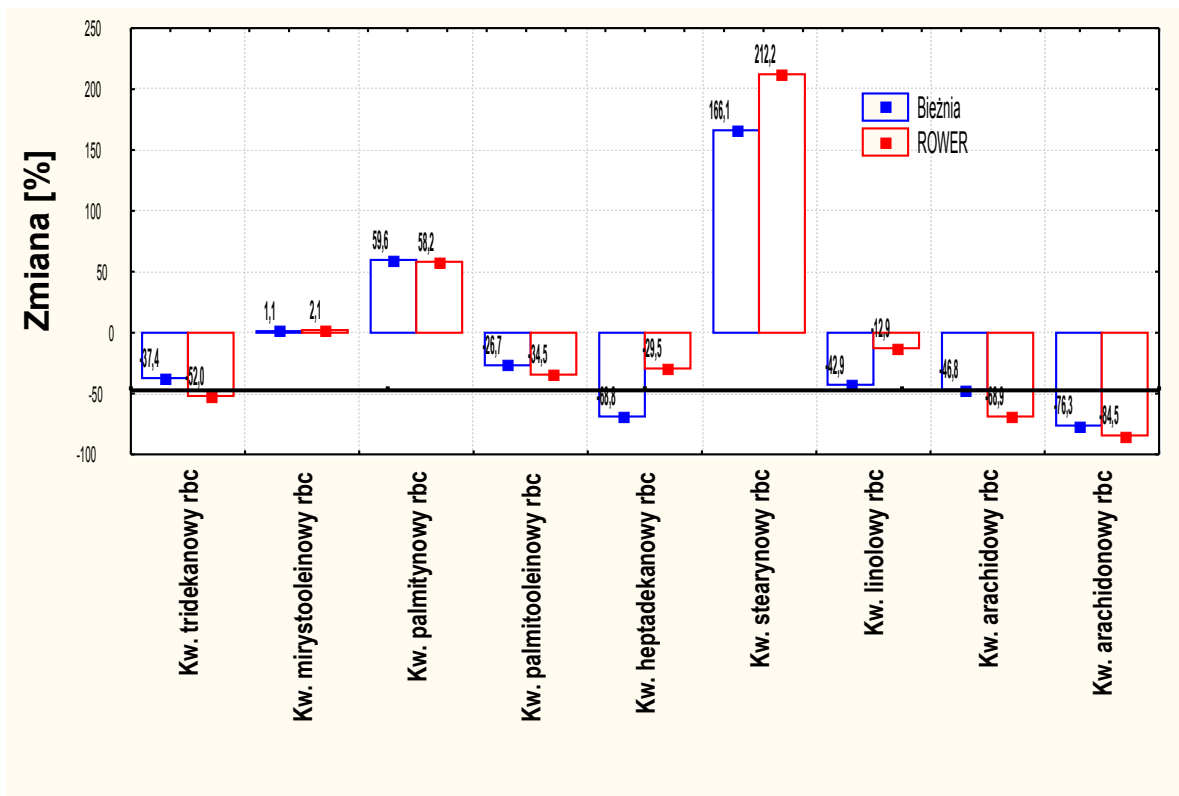
Rycina A5. Porównanie efektu treningu na rowerze.



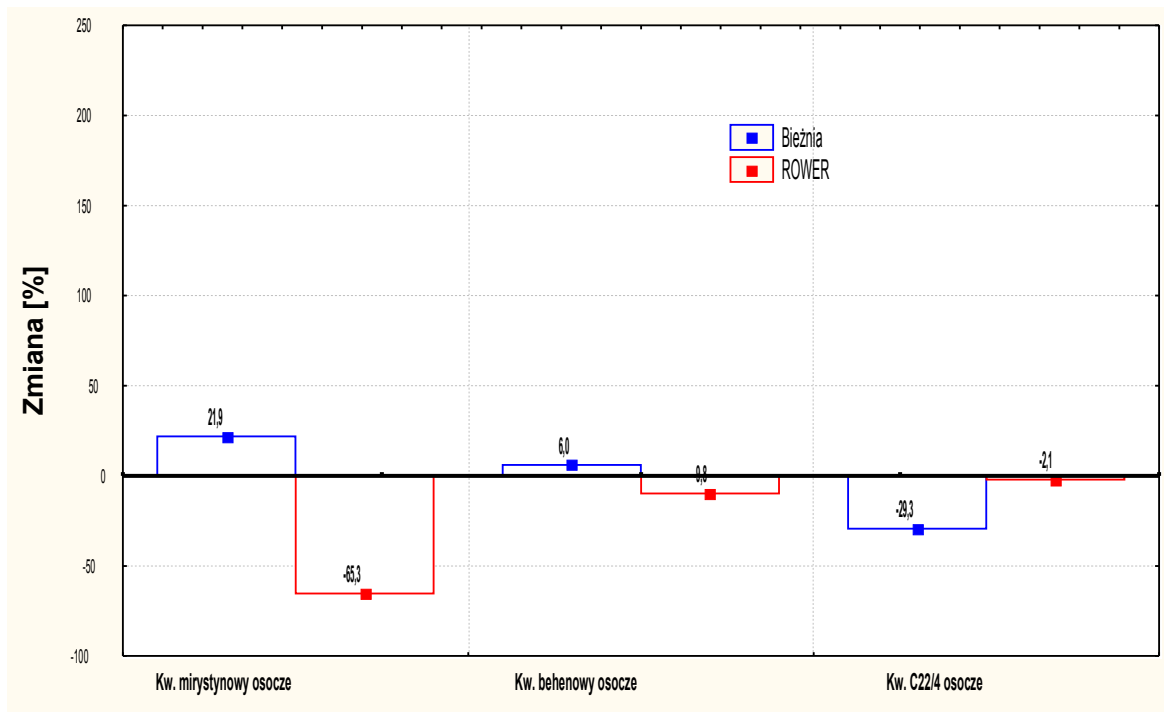
Efekt treningu oznacza zmianę wyrażoną jako procent wartości czasu do wystąpienia chromania w badaniu wyjściowym.

Metoda treningu	n	Średnie	Mediana	Q25	Q75	Wariancja
rower	21	163,07	125,32	69,22	168,44	18921
bieżnia	17	78,78	72,97	17,94	124,45	7536

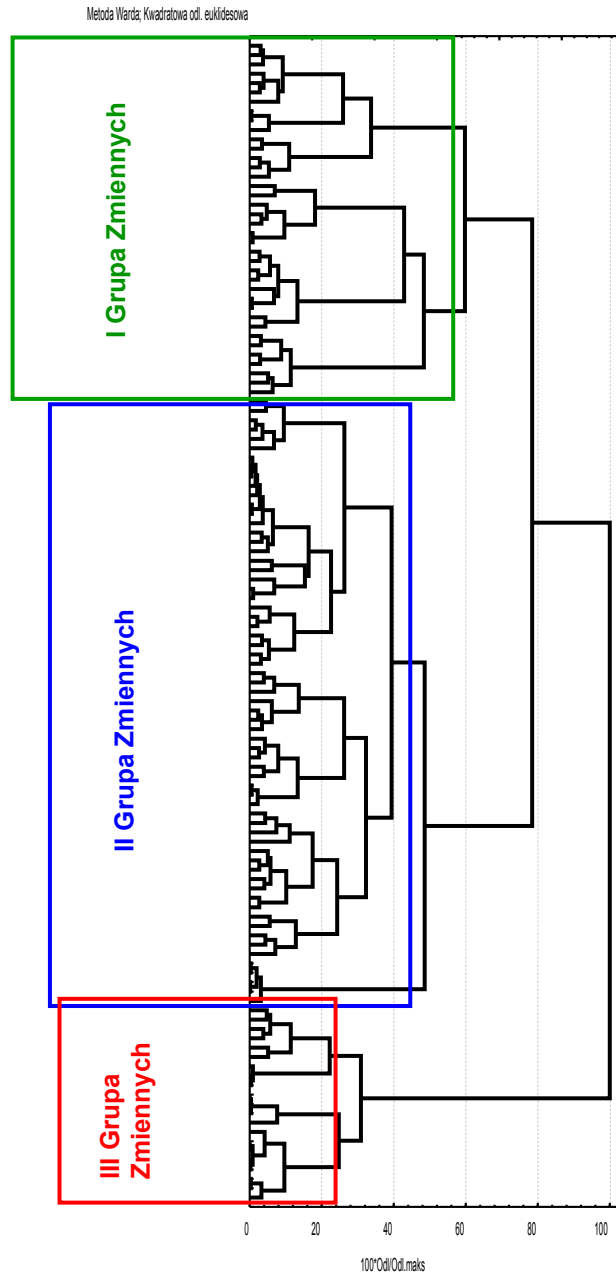
Rycina A6. Podsumowanie procentowej zmiany kwasów tłuszczowych w błonach krwinek czerwonych u pacjentów ćwiczących na cykloergometrze i na bieżni. Wysokość prostokątów z punktem odpowiada wartości mediany.



Rycina A7. Podsumowanie procentowej zmiany kwasów tłuszczowych w osoczu u pacjentów ćwiczących na cykloergometrze i na bieżni. Wysokość prostokątów z punktem odpowiada wartości mediany.

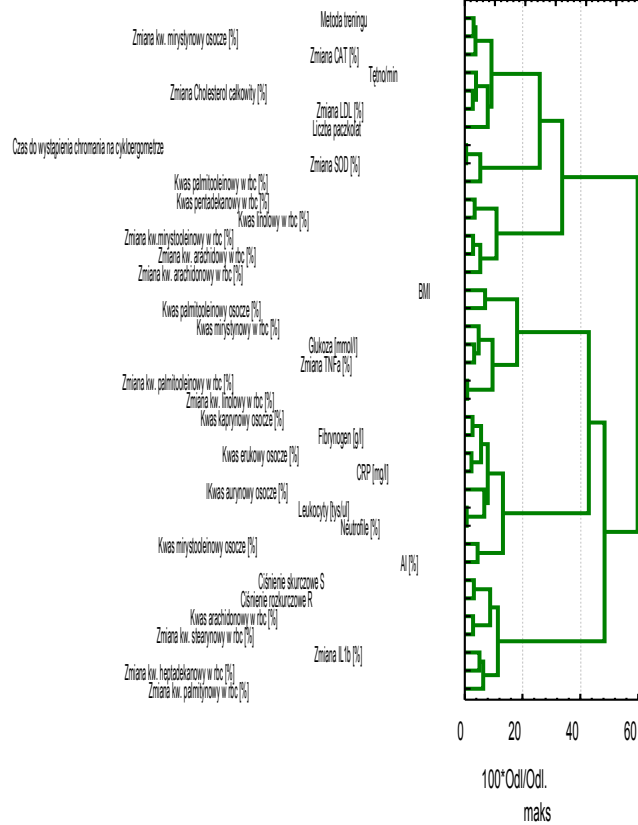


ANALIZA SKUPIEŃ



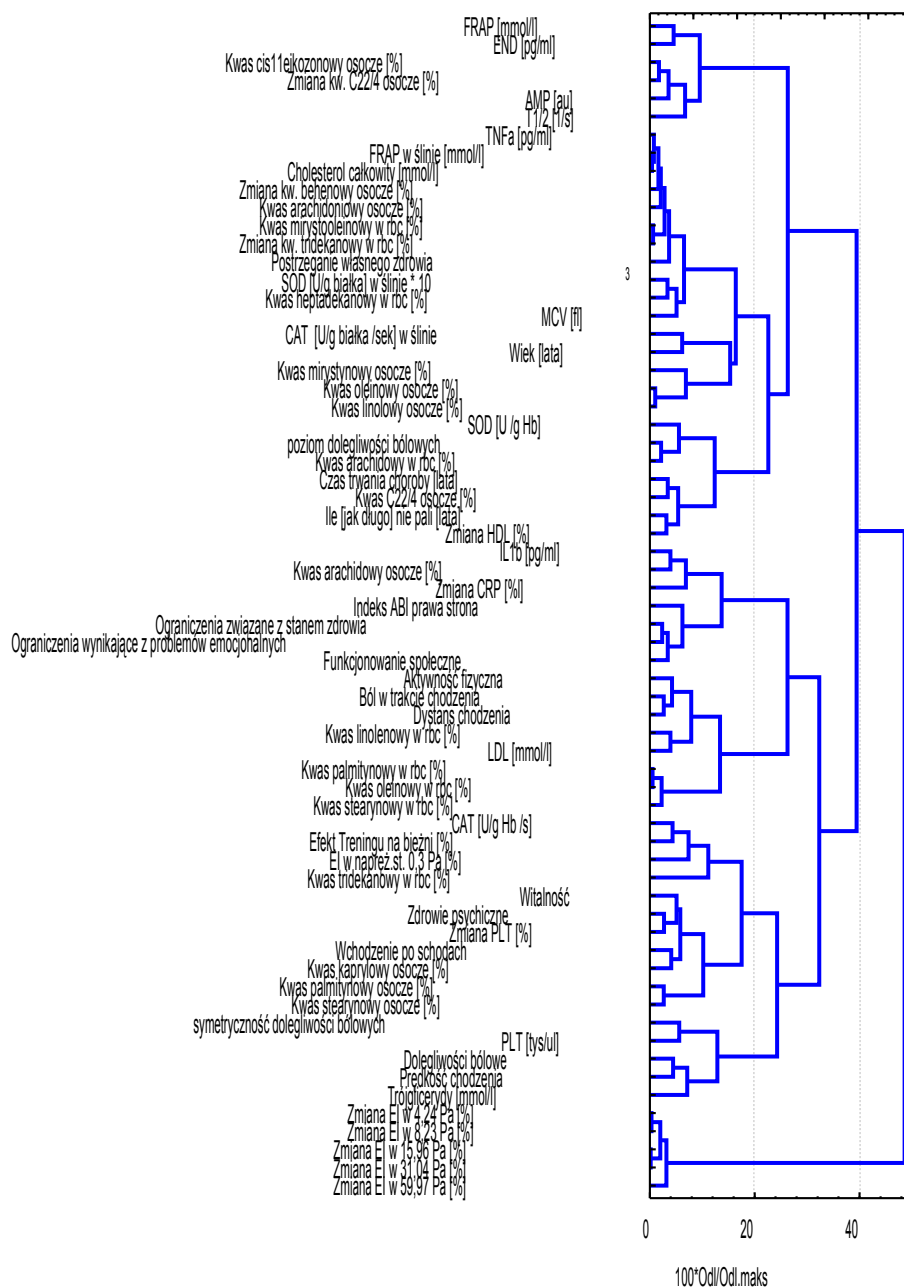
Rycina A8. Wykres drzewkowy dla 124 zmiennych zgrupowanych metodą Warda w odległości euklidesowej; analiza skupień u pacjentów ćwiczących na cykloergometrze i bieżni, dane przed programem ćwiczeń oraz zmiany parametrów spowodowane treningiem

I Grupa Zmiennych



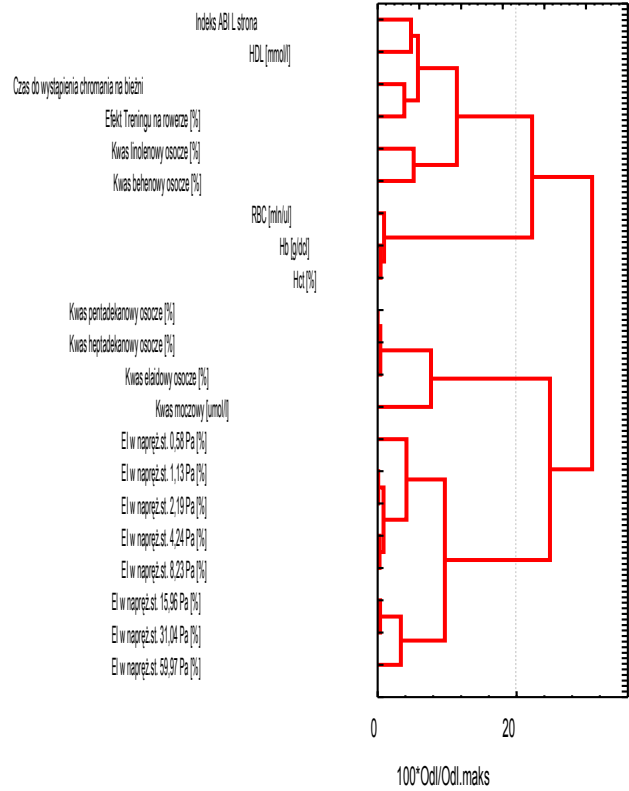
Rycina A9. Wykres drzewkowy dla I grupy zmiennych zgrupowanych metodą Warda w odległości euklidesowej; analiza skupień u pacjentów ćwiczących na cykloergometrze i bieżni, dane przed programem ćwiczeń oraz zmiany parametrów spowodowane treningiem

II Grupa Zmiennych

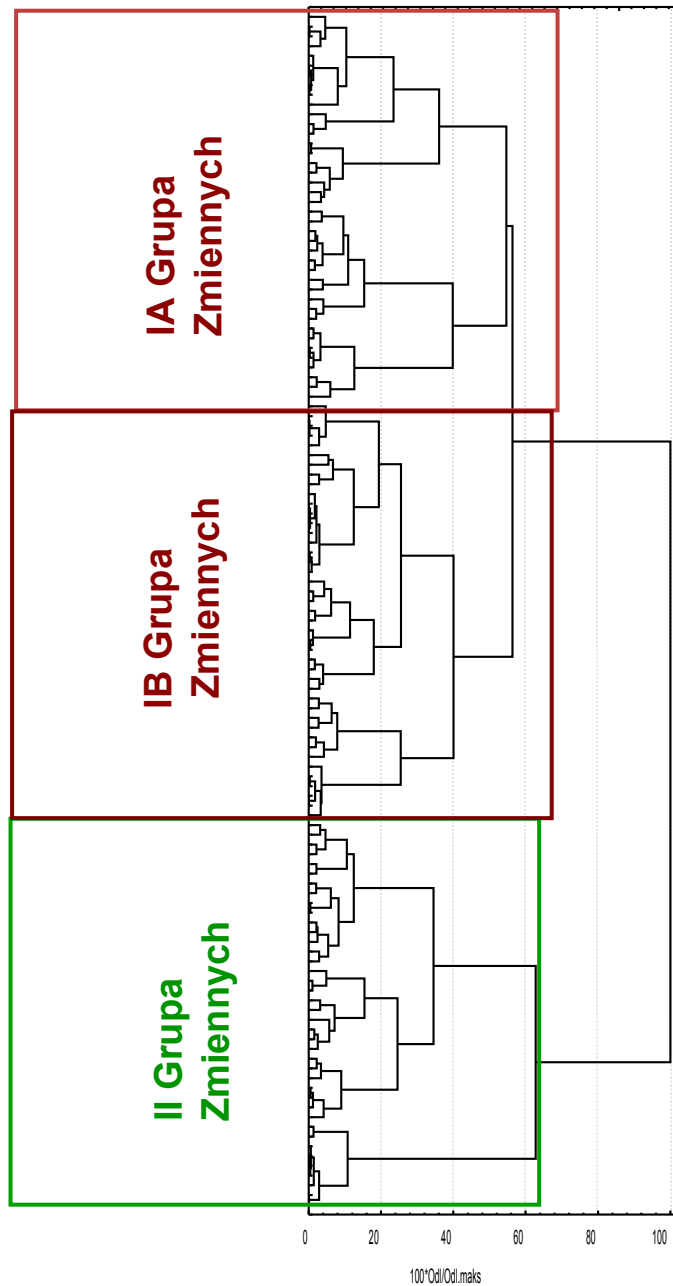


Rycina A10. Wykres drzewkowy dla II grupy zmiennych zgrupowanych metodą Warda w odległości euklidesowej; analiza skupień u pacjentów ćwiczących na cykloergometrze i bieżni, dane przed programem ćwiczeń oraz zmiany parametrów spowodowane treningiem

III Grupa Zmiennych
Metoda Warda; Kwadratowa odl. euklidesowa

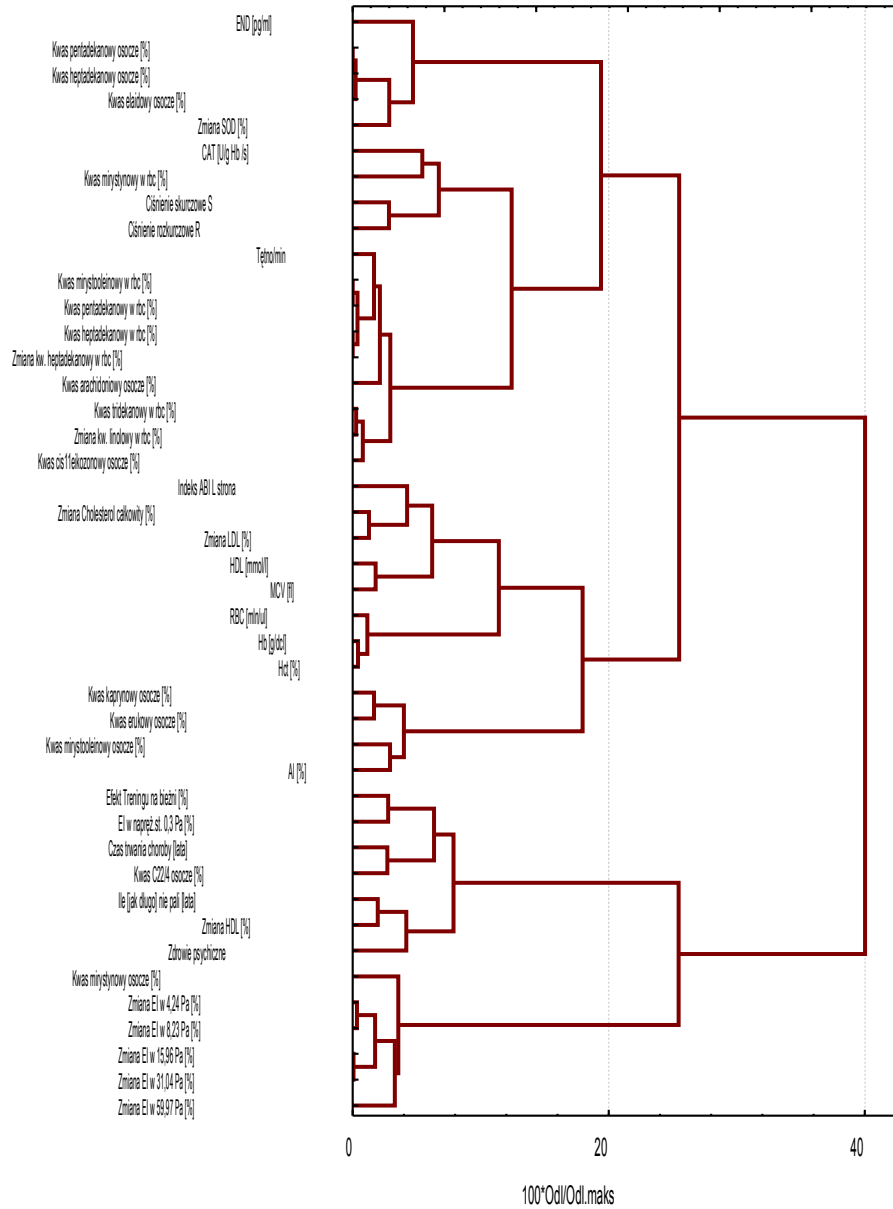


Rycina A11. Wykres drzewkowy dla III grupy zmiennych zgrupowanych metodą Warda w odległości euklidesowej; analiza skupień u pacjentów ćwiczących na cykloergometrze i bieżni, dane przed programem ćwiczeń oraz zmiany parametrów spowodowane treningiem

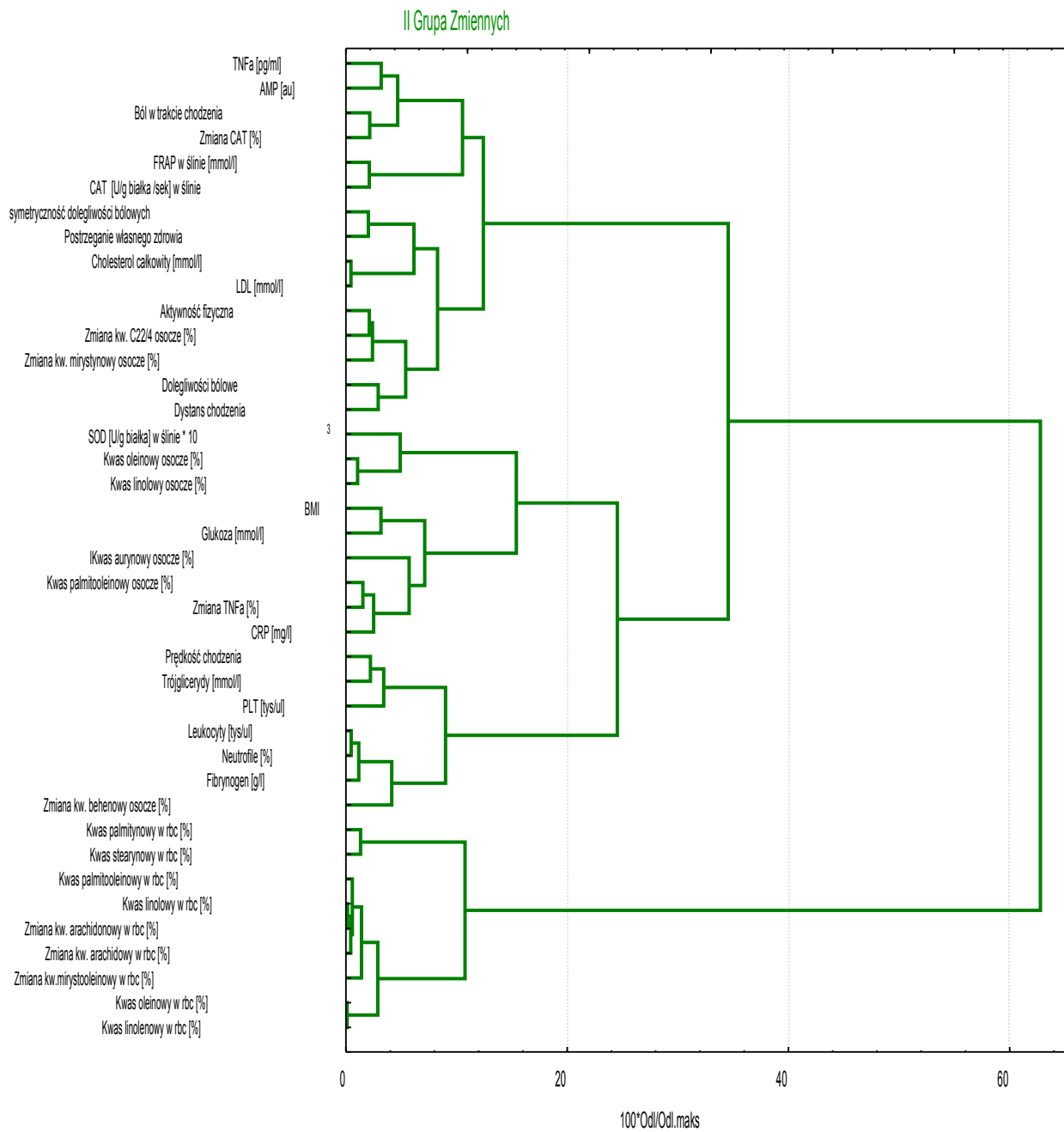


Rycina A12. Wykres drzewkowy dla 124 zmiennych zgrupowanych metodą Warda w odległości euklidesowej; analiza skupień u pacjentów ćwiczących na cykloergometrze, dane przed programem ćwiczeń oraz zmiany parametrów spowodowane treningiem

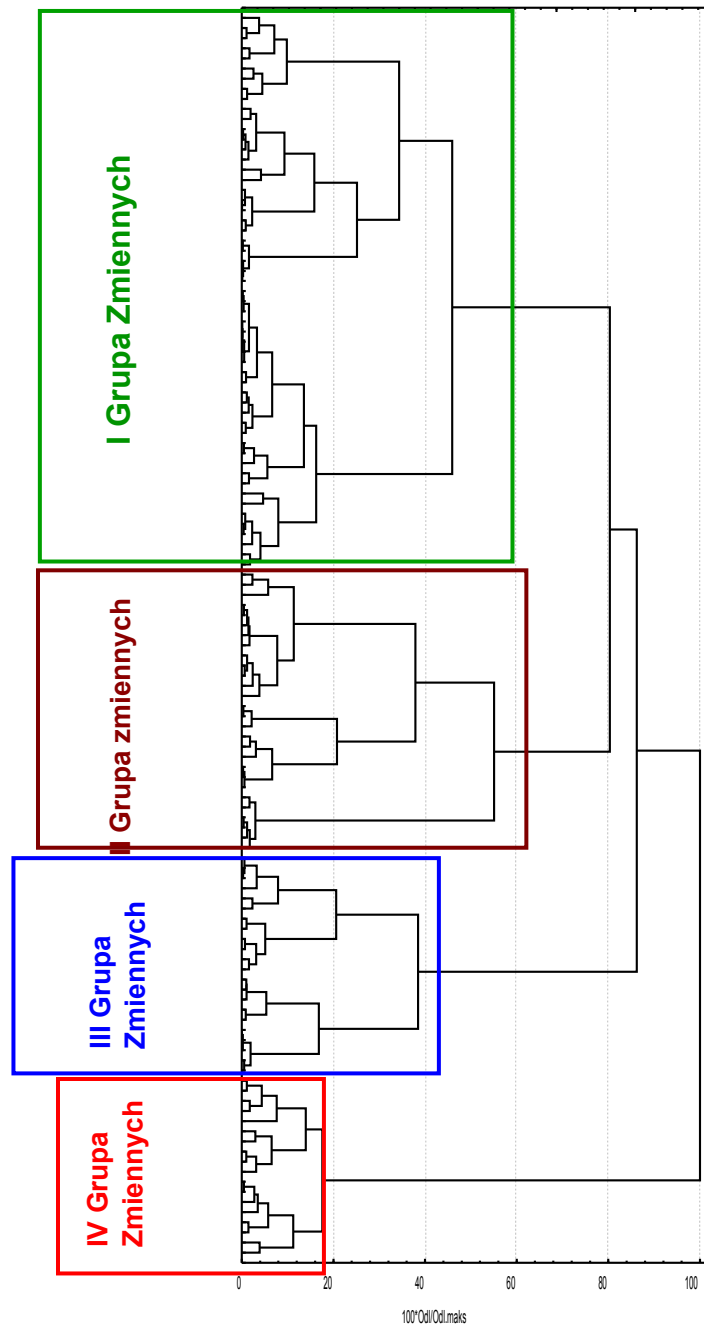
Grupa Zmiennych IB



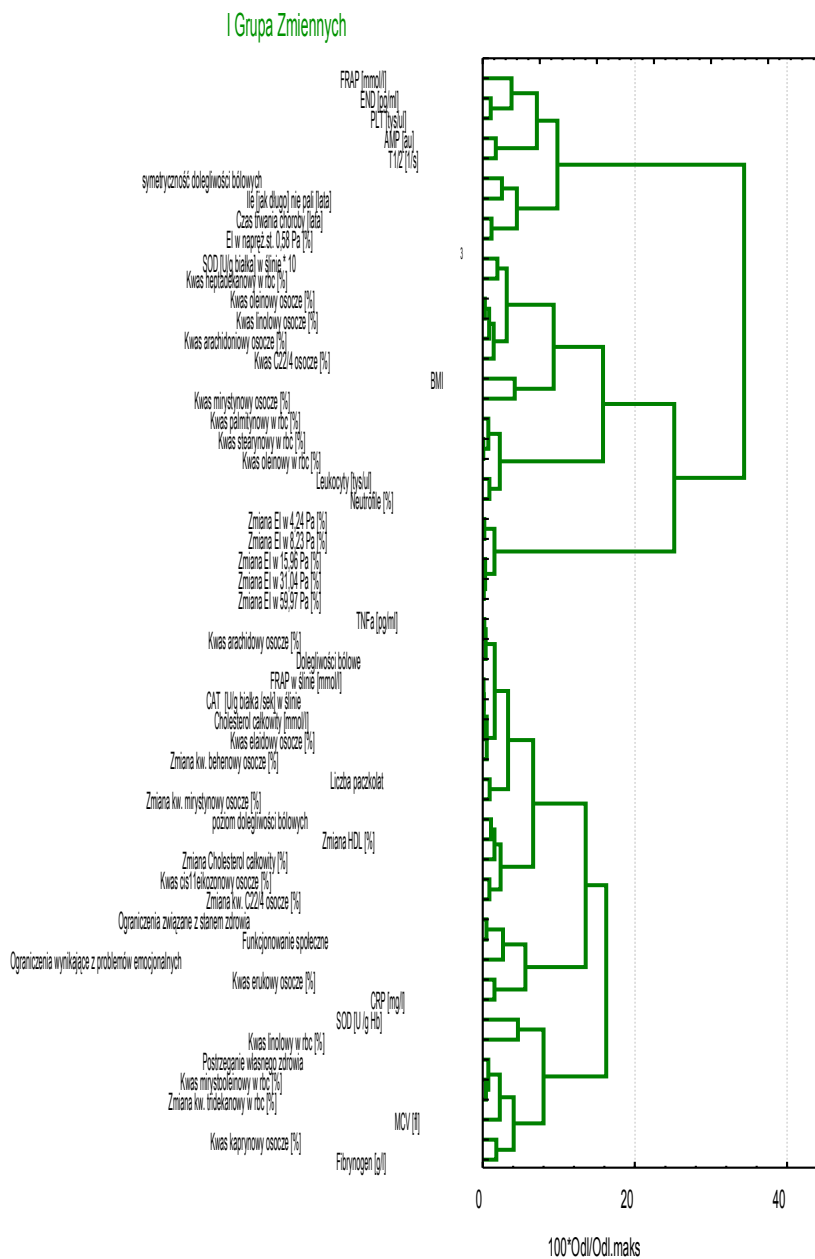
Rycina A14. Wykres drzewkowy dla I grupy zmiennych (podgrupy B) zgrupowanych metodą Warda w odległości euklidesowej; analiza skupień u pacjentów ćwiczących na cyklobergometrze, dane przed programem ćwiczeń oraz zmiany parametrów spowodowane treningiem



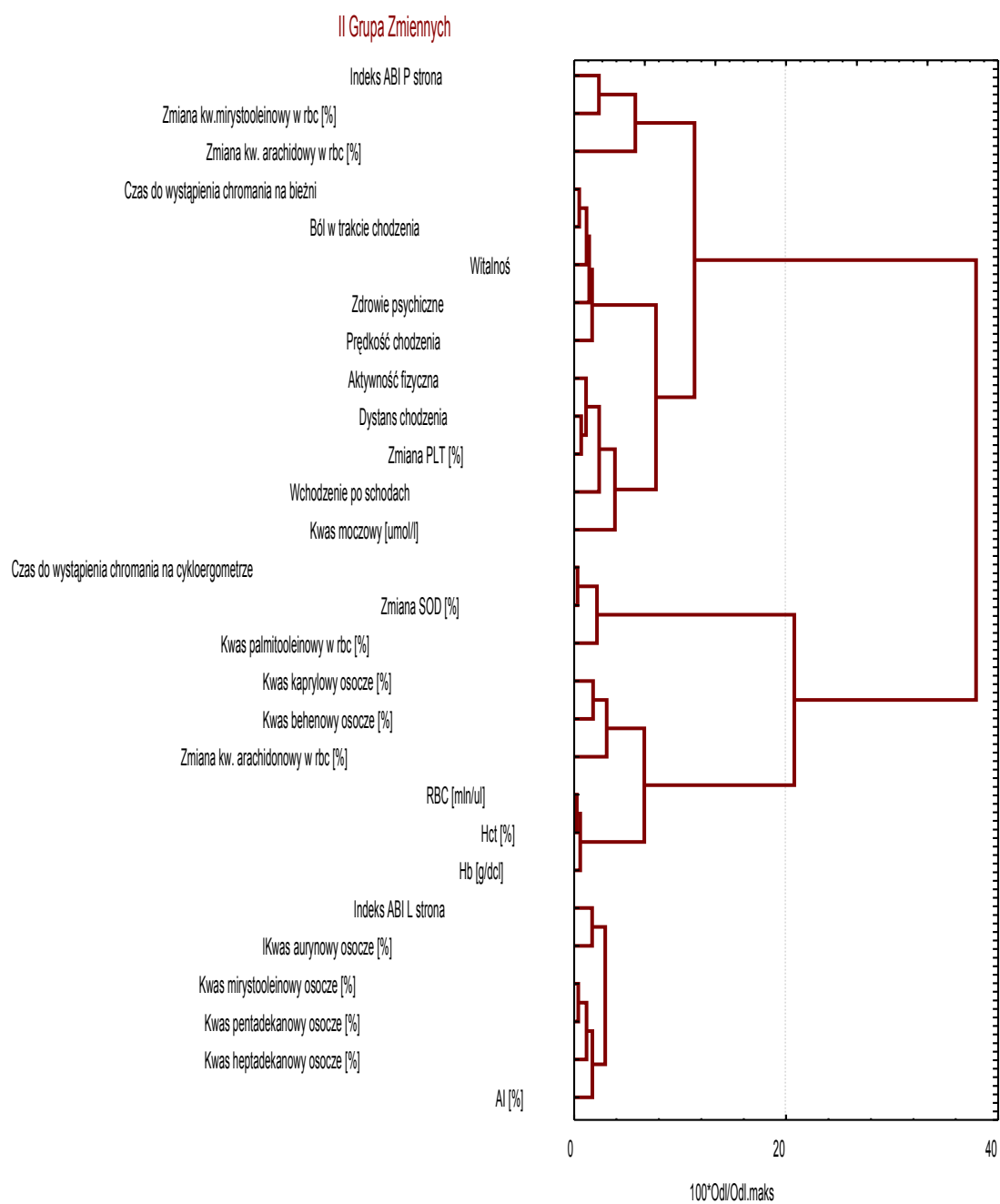
[Rycina A15. Wykres drzewkowy dla II grupy zmiennych zgrupowanych metodą Warda w odległości euklidesowej; analiza skupień u pacjentów ćwiczących na cykloergometrze, dane przed programem ćwiczeń oraz zmiany parametrów spowodowane treningiem](#)



Rycina A16. Wykres drzewkowy dla 124 zmiennych zgrupowanych metodą Warda w odległości euklidesowej; analiza skupień u pacjentów ćwiczących na bieżni, dane przed programem ćwiczeń oraz zmiany parametrów spowodowane treningiem

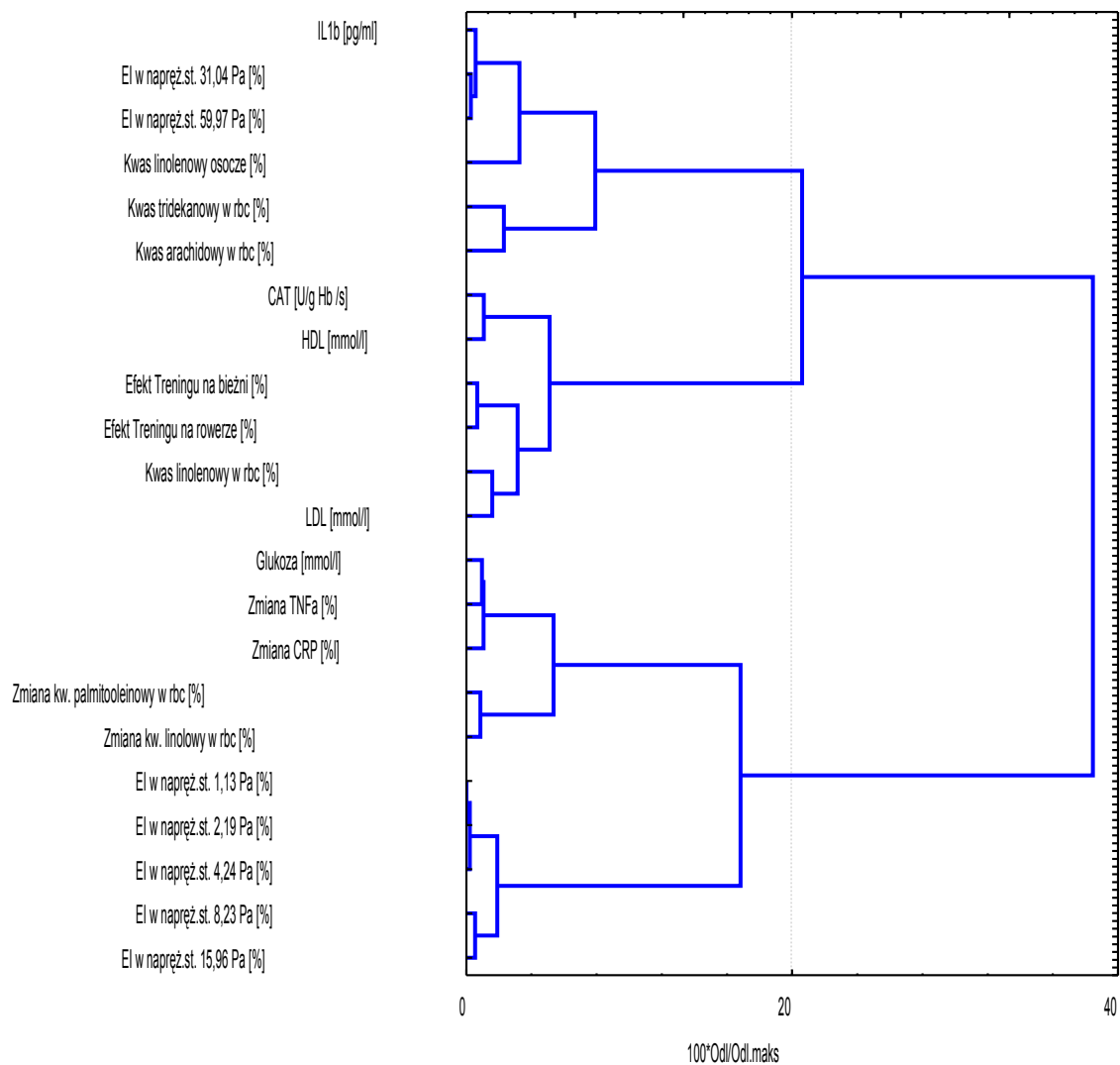


Rycina A17. Wykres drzewkowy dla I grupy zmiennych zgrupowanych metodą Warda w odległości euklidesowej; analiza skupień u pacjentów ćwiczących na bieżni, dane przed programem ćwiczeń oraz zmiany parametrów spowodowane treningiem

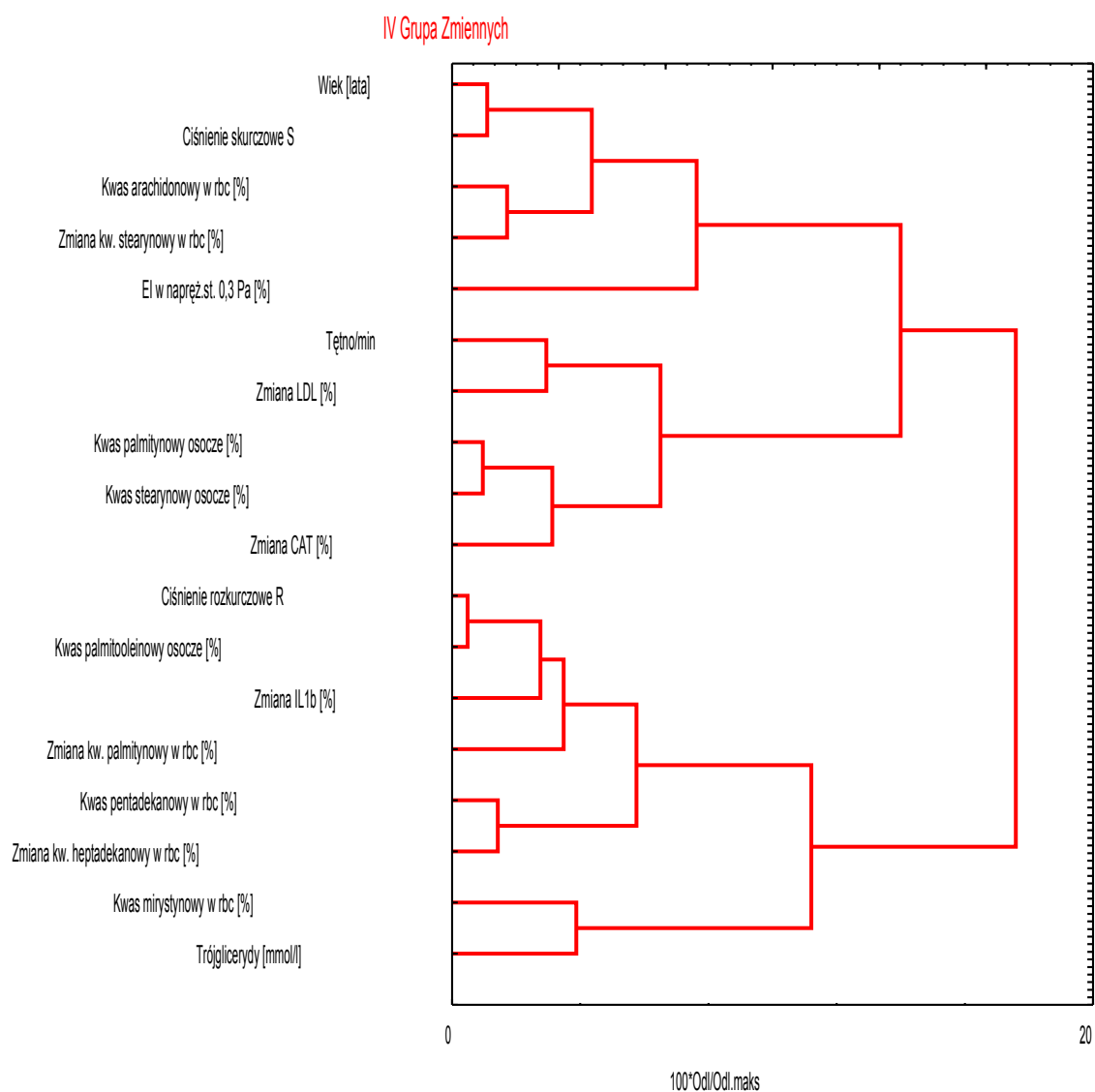


[Rycina A18. Wykres drzewkowy dla II grupy zmiennych zgrupowanych metodą Warda w odległości euklidesowej; analiza skupień u pacjentów ćwiczących na bieżni, dane przed programem ćwiczeń oraz zmiany parametrów spowodowane treningiem](#)

III Grupa Zmiennych



Rycina A19. Wykres drzewkowy dla III grupy zmiennych zgrupowanych metodą Warda w odległości euklidesowej; analiza skupień u pacjentów ćwiczących na bieżni, dane przed programem ćwiczeń oraz zmiany parametrów spowodowane treningiem



[Rycina A20. Wykres drzewkowy dla IV grupy zmiennych zgrupowanych metodą Warda w odległości euklidesowej; analiza skupień u pacjentów ćwiczących na bieżni, dane przed programem ćwiczeń oraz zmiany parametrów spowodowane treningiem](#)

Nazwy badanych kwasów tłuszczowych

kwasy	Nazwa angielska	Nazwa polska
C8:0	caprylic	kaprylowy
C10:0	capric	kaprynowy
C12:0	lauric	laurynowy
C13:0	tridecanoic	tridekanowy
C14:0	myristic	mirystynowy
C14:1w9	myristoleic	mirystooleinowy
C15:0	pentadecanoic	pentadekanowy
C16:0	palmitic	palmitynowy
C16:1w9	palmitoleic	palmitooleinowy
C17:0	heptadecanoic	heptadekanowy
C18:0	stearic	steraynowy
C18:1w9trans	elaidic	elaidowy
C18:1w9	oleic	oleinowy
C18:2w6	linoleic	linolowy
C20:0	arachidic	arachidowy
C20:1	cis11eicosenoic	eikozanowy
C18:3w3	linolenic	linolenowy
C22:0	behenic	behenowy
C22:1w9	erucic	erukowy
C22:4w6	arachidonic	arachidonowy

Kwestionariusz WIQ

1. Jak duże trudności w chodzeniu powodowały wymienione niżej przyczyny w czasie ostatniego tygodnia? Skala oceny 0 - 4.

A. Dolegliwości	Stopień nasilenia dolegliwości					Wynik
	Żaden	Mały	Umiarkowany	Duży	Bardzo duży	
Bóle albo kurcze w łydkach, pośladkach nogi prawej, lewej lub obu nóg.	4	3	2	1	0	
%wynik						

B. Inne dolegliwości	Stopień nasilenia dolegliwości					Wynik
	Żaden	Mały	Umiarkowany	Duży	Bardzo duży	
Ból, sztywność, obolałość stawów (kostek, kolan, bioder)	4	3	2	1	0	
Słabość w jednej albo obu nogach	4	3	2	1	0	
Ból lub dyskomfort w klatce piersiowej	4	3	2	1	0	
Krótki oddech	4	3	2	1	0	
Kołatanie serca	4	3	2	1	0	
Inne problemy (poniżej proszę wymienić jakie...)	4	3	2	1	0	
%wynik						

- II. Dystans chodzenia: Jak dużą trudność powodowało chodzenie na podanych niżej dystansach (bez zatrzymywania się) w czasie ostatniego tygodnia? Skala oceny 0- 4.

Dystans	Stopień trudności					Parametr	Wynik
	Żaden	Maly	Umiarkowa ny	Duży	Bardzo duży		
Chodzenie po domu- ok. 6m	4	3	2	1	0	x6	
Przejsie 15m	4	3	2	1	0	x15	
Przejsie 50m	4	3	2	1	0	x50	
Przejsie 100m	4	3	2	1	0	x100	
Przejsie 200m	4	3	2	1	0	x200	
Przejsie 300m	4	3	2	1	0	x300	
Przejsie 500m	4	3	2	1	0	x500	
%wynik							

III. Prędkość chodzenia: Jak dużą trudność powodowało chodzenie (bez zatrzymywania się) z podanymi niżej prędkościami podczas ostatniego tygodnia? Skala oceny 0- 4.

Prędkość	Stopień trudności					Parametr	Wynik
	Żaden	Maly	Umiarkowa wany	Duży	Bardzo duży		
Przejsie 100m powoli	4	3	2	1	0	x2,5	
Przejsie 100m ze średnią prędkością	4	3	2	1	0	x3,3	
Przejsie 100m szybko	4	3	2	1	0	x5,0	
Bieg na dystans 100m (jogging)	4	3	2	1	0	x8,0	
%wynik							

IV. Chodzenie po schodach: Jak dużą trudność powodowało wchodzenie po schodach bez odpoczynku w trakcie ostatniego tygodnia? Skala oceny 0- 4.

Schody	Stopień trudności					Parametr	Wynik
	Żaden	Maly	Umiarkowa wany	Duży	Bardzo duży		
Wchodzenie ½ piętra	4	3	2	1	0	x9	
Wchodzenie 1½ piętra	4	3	2	1	0	x27	
Wchodzenie 2 piętra	4	3	2	1	0	x36	
%wynik							

SF - 36.

Kwestionariusz SF-36 (Short Form- 36) wg Ware i wsp. 1992

1. Ogólnie mówiąc mogę powiedzieć, że moje zdrowie jest:

- znakomite
- bardzo dobre
- dobrze
- dostateczne
- słabe

2. W porównaniu do ubiegłego roku jak możesz ocenić obecny stan zdrowia:

- dużo lepszy niż rok temu
- trochę lepszy niż rok temu
- taki sam jak rok temu
- trochę gorszy niż rok temu
- dużo gorszy niż rok temu

3. Kolejne pytania dotyczą tego, co mógłbyś zrobić podczas normalnego dnia. Czy teraz twoje zdrowie ogranicza Cię w tych czynnościach. Jeśli tak, to jak bardzo?

	Tak, bardzo ogranicza	Tak, trochę ogranicza	Nie, nie ogranicza
Czynności wymagające dużego wysiłku, takie jak: bieganie, podnoszenie ciężkich przedmiotów, sporty wymagające wysiłku			
Czynności wymagające umiarkowanego wysiłku, takie jak: przesuwanie stołu, fotela, popychanie odkurzacza, ścielenie łóżka			
Noszenie zakupów			
Wchodzenie kilku pięter po schodach			
Wchodzenie jednego pietra po schodach			
Zniżanie się, klęknięcie, pochylanie się			
Spacer więcej niż 1500 metrów			
Przejście 100 metrów			
Przejście 300 metrów			
Mycie się i ubieranie samodzielnie			

4. Czy ze względu na stan twojego zdrowia:

	tak	nie
Musiałeś ograniczyć czas poświęcany na pracę lub inne codzienne czynności		
Zrobiłeś mniej niż zaplanowałeś		
Wystąpiły ograniczenia w rodzajach wykonywanej pracy lub innych codziennych czynnościach		
Wystąpiły trudności w wykonywaniu pracy lub innych czynności (np. wymagały one dodatkowego wysiłku)		

5. Czy z uwagi na Pana/Pani stan emocjonalny:

	tak	nie
Ograniczyłeś ilość czasu poświęcanego na pracę lub inne codzienne czynności		
Zrobiłeś mniej niż zaplanowałeś		
Nie zrobiłeś pracy lub innych czynności tak dokładnie jak zwykle		

6. W jakim stopniu w ciągu ostatniego miesiąca twoje zdrowie fizyczne lub stan emocjonalny wpływały na stosunki z rodziną, przyjaciółmi lub sąsiadami :

- wcale
- w niewielkim stopniu
- w umiarkowanym stopniu
- w znacznym stopniu
- w bardzo dużym stopniu

7. Jak silne dolegliwości bólowe miałeś w czasie ostatniego miesiąca:

- żadnych
- bardzo słabe
- słabe
- umiarkowane
- poważne
- bardzo poważne

8. Jak silny ból przeszkadzał Panu/Pani w pracy zawodowej w ciągu ostatnich 4 tygodni.

- wcale
- trochę
- umiarkowane
- znacznie
- bardzo mocno

9. Poniższe pytania dotyczą Twojego samopoczucia i tego, co się z Tobą działo w czasie ostatniego miesiąca.

Jak często w czasie ostatniego miesiąca:	Zawsze	Większość czasu	często	czasami	rzadko	wcale
Czułeś się pełen werwy?						
Byłeś nerwowy?						
Czułeś się tak kiepsko, że nic nie mogło poprawić Ci samopoczucia ?						
Byłeś spokojny i zrelaksowany?						
Miałeś dużo energii?						
Byłeś smutny i przygnębiony?						
Czułeś się wyczerpany?						
Byłeś szczęśliwy?						
Czułeś się zmęczony?						

10. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca Twoje zdrowie fizyczne lub stan emocjonalny wpływały na stosunki towarzyskie (odwiedzanie znajomych, krewnych, itp.)

- cały czas
- większość czasu
- czasami
- rzadko
- wcale

11. Jak prawdziwe lub fałszywe jest każde z poniższych stwierdzeń u Ciebie:

	Prawda	Przeważnie prawda	nie wiem	Przeważnie nieprawda	nieprawda
Łatwiej choruję niż inni ludzie					
Jestem tak samo zdrowy jak inni ludzie					
Spodziewam się pogorszenia mojego stanu zdrowia					
Moje zdrowie jest znakomite					

