

CZY TRENING MARSZOWY NA BIEŻNI POPRAWIA WAZODYLATACYJNĄ FUNKCJĘ ŚRÓDBŁONKA NACZYNIOWEGO U CHORYCH Z CHROMANIEM PRZESTANKOWYM?

Walking training as a means to improve the vasodilatory function of endothelium in patients with intermittent claudication



Ewelina Rostonic¹, Małgorzata Krzywkowska¹, Anita Konik², Rafał Januszek³, Piotr Mika¹

¹Katedra Rehabilitacji Klinicznej, Akademia Wychowania Fizycznego w Krakowie

²Zakład Fizjoterapii Klinicznej, Akademia Wychowania Fizycznego w Poznaniu, Zamiejskowy Wydział Kultury Fizycznej w Gorzowie Wielkopolskim

³II Katedra Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne 2014; 3: 133–138

Praca wpłynęła: 4.08.2014; przyjęto do druku: 5.08.2014

Adres do korespondencji:

mgr Ewelina Rostonic, Katedra Rehabilitacji Klinicznej, Akademia Wychowania Fizycznego w Krakowie, e-mail: ewelinarostonic@gmail.com

Streszczenie

Cel pracy: U pacjentów z chromaniem przestankowym regularny trening marszowy na bieżni prowadzi do wydłużenia dystansu marszu. Mechanizm tej poprawy jest wieloczynnikowy, a jedną z prawdopodobnych przyczyn może być poprawa funkcji śródbłonka. Celem pracy była ocena wazodylatacyjnej funkcji śródbłonka naczyniowego i zmian możliwości chodu u pacjentów z chromaniem przestankowym poddanych 12-tygodniowemu kontrolowanemu treningowi marszowemu na bieżni.

Materiał i metody: Badaniami objęto 25 chorych w wieku 64 ±8 lat z miażdżycą tętnic kończyn dolnych określaną wg klasyfikacji Fontaine'a jako stopień IIA i IIB.

Przed treningiem i po jego zakończeniu dokonano oceny możliwości chodu na podstawie testu marszowego prowadzonego wg protokołu Gardnera oraz oceniano funkcję śródbłonka naczyniowego przy użyciu metody określającej stopień rozszerzenia tętnicy ramiennej – FMD (*flow-mediated dilatation*).

Wyniki: Po zakończeniu treningu czas do pojawienia się chromania wydłużył się o 96%, a maksymalny czas marszu o 109%. Poprawa w zakresie wartości FMD wyniosła 59%.

Wnioski: Nadzorowany, 12-tygodniowy trening marszowy na bieżni może prowadzić do poprawy możliwości marszu u chorych z chromaniem przestankowym.

Wzrost wartości FMD obserwowany po 12 tygodniach treningu wskazuje na poprawę funkcjonowania śródbłonka naczyniowego. Poprawa wazodylatacyjnej funkcji śródbłonka naczyniowego może być jednym z istotnych mechanizmów po-

Summary

Aim of the study: In patients with intermittent claudication, regular treadmill walking training improves the walking distance. The mechanism of this improvement is a multi-factorial one, and one of the probable reasons may be the improved function of the vascular endothelium. The purpose of the paper is to evaluate the vasodilatory function of endothelium and changes of walking capability in patients with intermittent claudication participating in a 12-week controlled treadmill walking training.

Material and methods: The study included 25 subjects aged 64 ±8 years with lower-extremity atherosclerosis evaluated according to the Fontaine's classification as degrees IIA and IIB.

Before and after finishing the training, walking capability evaluation was performed on the basis of a walking test according to Gardner protocol and vascular endothelial function was assessed using the method of determining the degree of dilatation of the brachial artery – FMD (*flow-mediated dilatation*).

Results: After completion of the training, time to claudication was extended by 96% and maximum walking time by 109%. The improvement in FMD was 59%.

Conclusions: A 12-week controlled treadmill walking training leads to improvement of walking capability in patients with intermittent claudication.

Flow-mediated dilatation increase observed after 12 weeks of training points to the improved function of vascular endothelium. Improvement of the vascular endothelial vaso-

prawy możliwości marszu u chorych z chromaniem przestankowym. Brak korelacji pomiędzy zmianą dystansu marszu a poprawą funkcji śródbłonna może świadczyć o istotnym udziale innych mechanizmów prowadzących do wzrostu możliwości funkcjonalnych u pacjentów z chromaniem przestankowym.

Słowa kluczowe: miażdżycza, chromanie przestankowe, trening marszowy, śródbłonek naczyniowy.

Wstęp i cel pracy

Jednym z objawów miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych (*peripheral artery disease* – PAD) jest chromanie przestankowe. Stan ten charakteryzuje się występowaniem dolegliwości bólowych, kurczów, uczucia drętwienia i dyskomfortu w obrębie mięśni kończyn dolnych. Nasilają się one stopniowo podczas chodzenia, zmuszając pacjenta do zatrzymania się. Dolegliwości wywoływane są przez ciągły, określony wysiłek fizyczny i szybko ustępują po jego zaprzestaniu. Najgroźniejszą konsekwencją miażdżycy nie jest jednak samo ograniczenie możliwości chodu, ale zwiększone ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, tj. zawału serca, udaru mózgu czy też ostrego niedokrwienia kończyn dolnych [1–3].

Miażdżycza jest przewlekłym procesem zapalnym związanym z uszkodzeniem śródbłonna tętnic. Wyścieła on pojedynczą warstwę komórek wewnętrzną ścianę naczyń krwionośnych, produkuje i uwalnia substancje wazoaktywne, regulujące układ krzepnięcia i fibrynolizy, czynniki wzrostu oraz szereg mediatorów rozszerzających i kurczących naczynia, utrzymując właściwe napięcie ściany tętnicy [4, 5]. Zaburzenia czynności śródbłonna naczyniowego traktowane są jako wstępny etap rozwoju subklinicznej miażdżycy [6]. Proces miażdżycowy charakteryzuje się obniżoną elastycznością naczyń, w tym upośledzeniem naczyń w zakresie rozkurczu zależnego od endotelium. Zjawisko to spowodowane jest głównie zaburzeniem równowagi pomiędzy substancjami miejscowo wydzielanymi przez śródbłonek, do których należą czynniki wywołujące skurcz i rozkurcz naczyń [1]. Wśród nich istotną rolę odgrywa tlenek azotu (*nitric oxide* – NO) [1, 4]. Zmniejszenie jego biodostępności łączy się m.in. ze zwiększoną skłonnością do wazokonstrykcji, stanem prozakrzepowym oraz nasileniem stanu prozapalnego w ścianie naczyń [4]. Oprócz czynników rozszerzających naczynia, śródbłonek jest również źródłem substancji wazokonstrykcyjnych, takich jak endoteliny, tromboksan, wolne rodniki i śródbłonnkowy czynnik kurczący. Równowaga pomiędzy wazokonstryktorami i wazodylatorami determinuje odpowiednie napięcie ściany naczyń. Dysfunkcja śródbłonna występuje już we wczesnych etapach miażdżycy, długo przed pojawieniem się zmian miażdżycowych widocznych w badaniach obrazowych (np. angiografii), a jej ocena może dać dodat-

dilatory function may be one of the important mechanisms of improving walking capability in patients with intermittent claudication.

Key words: atherosclerosis, intermittent claudication, walking training, vascular endothelium.

kowe informacje o stopniu zaawansowania subklinicznej miażdżycy, może być również wykorzystywana do monitorowania wpływu leków lub innych czynników na funkcję śródbłonna [1, 4, 5].

Powszechnie stosowaną i uznaną metodą oceny funkcji śródbłonna, określającą stopień rozszerzenia tętnicy ramiennej po uprzedniej okluzji tętnic przedramienia lub proksymalnej części ramienia, jest badanie FMD (*flow-mediated dilatation*) [4, 5]. Zwiększony przepływ stymuluje komórki śródbłonna do wydzielania NO działającego naczyniorozkurczowo. Dysfunkcja śródbłonna przebiega ze zmniejszoną biodostępnością NO, co wiąże się z osłabieniem lub brakiem wazodylatoryjnego efektu po zadziałaniu bodźca zwiększającego przepływ [7–9].

Poprawa funkcji śródbłonna naczyniowego jest prawdopodobnie jednym z mechanizmów wydłużenia dystansu marszu u chorych z chromaniem przestankowym. Trening fizyczny przyczynia się do zwiększonej biodostępności NO, wazodylatacji zależnej od endotelium oraz zwiększenia wydzielania substancji profibrynolitycznych kosztem prozakrzepowych [10–12]. Dlatego też celem pracy była ocena wazodylatoryjnej funkcji śródbłonna naczyniowego oraz możliwości funkcjonalnych chorych z chromaniem przestankowym poddanych 12-tygodniowemu treningowi marszowemu na bieżni.

Materiał i metody

Charakterystyka badanych

W badaniu wzięto udział 25 chorych (7 kobiet, 18 mężczyzn) w wieku 64 lat ($\pm 7,9$ roku) z rozpoznaną miażdżycą tętnic kończyn dolnych, określaną wg klasyfikacji Fontaine'a jako stopień IIA i IIB. Pacjenci po wstępnej kwalifikacji w Poradni Chorób Serca i Naczyń kierowani byli do programu badawczego. Dystans marszu był stabilny w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badania. Leczenie farmakologiczne było stałe, bez zmiany preparatu i jego dawki. Kliniką charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli 1.

Z badań wykluczono osoby niezdolne do chodu na bieżni z prędkością 3,2 km/godz. oraz z chorobami współistniejącymi: czynną chorobą nowotworową, zaawansowaną niewydolnością nerek, zaawansowaną

niewydolnością wątroby, niewyrównaną cukrzycą, chorych z niedawno przebytymi zabiegami naczyniowymi (mniej niż 6 miesięcy), jak również pacjentów z objawami choroby wieńcowej, dusznością wysiłkową, źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca i istotnymi hemodynamicznie zaburzeniami rytmu. Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań, a wszyscy zakwalifikowani chorzy wyrazili pisemną zgodę na uczestnictwo w programie.

Program badań

Przed rozpoczęciem 12-tygodniowego cyklu treningowego oraz po jego zakończeniu u pacjentów oceniono funkcję śródbłotka naczyniowego przy użyciu metody określającej stopień rozszerzenia tętnicy ramiennej – FMD, a także możliwości chodu, tj. czas pojawienia się chromania (CPC) i maksymalny czas marszu (MCM).

Trening marszowy na bieżni ruchomej

Nadzorowany trening marszowy na bieżni odbywał się w warunkach ambulatoryjnych. Prowadzony był 3 razy w tygodniu przez 12 tygodni. Sesje treningowe początkowo trwały 30 minut, a następnie co 6 treningów wydłużano ich czas o 5 minut. Wysiłki marszowe podczas sesji treningowych miały charakter interwałowy. Marsz przerywany był w momencie pojawienia się bólu o średnim natężeniu w obrębie mięśni kończyn dolnych, tj. ocenianego jako 4. stopień wg subiektywnej skali oceny bólu (1 – ból nie występuje, 2 – początek bólu, 3 – ból o słabym natężeniu, 4 – ból o średnim natężeniu, 5 – bardzo silny ból) [10, 13, 14]. Kolejny wysiłek marszowy podejmowano niezwłocznie po ustąpieniu dolegliwości bólowych, tj. po ok. 5-minutowym odpoczynku. Prędkość marszu była stała (3,2 km/godz.), a kąt nachylenia dobierano indywidualnie, tak aby czas marszu wynosił 3–5 minut. Wzrost czasu marszu w trakcie treningu był wskazaniem do zwiększenia intensywności poprzez zwiększenie kąta nachylenia bieżni [13].

Badanie FMD

Ocena funkcjonowania śródbłotka naczyniowego została przeprowadzona w Pracowni Ultrasonografii. Pomiar wykonano przed rozpoczęciem programu treningu oraz ponownie po 12 tygodniach treningu. Pacjentowi zalecano, aby na dzień przed przystąpieniem do badania nie zażywał niesteroidowych leków przeciwzapalnych i innych leków mogących mieć wpływ na czynność śródbłotka, np. azotanów. Badanie wykonywano w godzinach porannych na czczo, w cichym pomieszczeniu o stałej temperaturze, po odpoczynku dłuższym niż 10 minut. Pacjent był informowany, aby w dniu badania nie wykonywał wysiłków fizycznych prowadzących do zmęczenia mięśni kończyn dolnych, nie stosowa-

Tabela 1. Kliniczna charakterystyka badanych

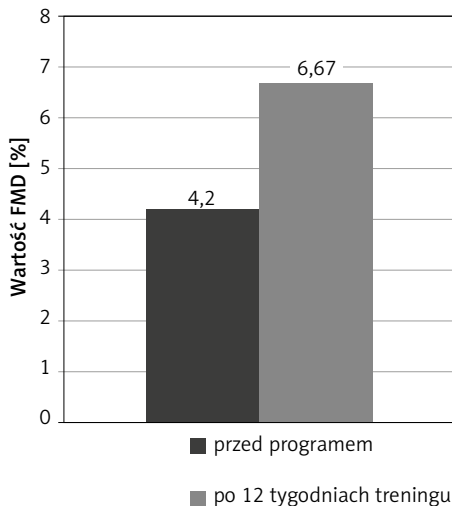
Liczba pacjentów	25
Kobiety	7
Mężczyźni	18
Wiek (lata)	64 ±7,9
Masa ciała (kg)	77 ±9,7
Wysokość ciała (cm)	169 ±8,3
BMI	26,96 ±1,7
Pałacy	23
Czas palenia	33 ±13,7
Lata choroby (lata)	8,5 ±6,4

wał używek (kofeiny, teiny) oraz aby nie palił tytoniu. Pomiar odbywał się w pozycji leżącej z kończyną górną prawą ułożoną tak, aby zapobiec jej ruchom na leżance. Wymiar strzałkowy prawej tętnicy ramiennej uwidaczniano na wysokości 2–3 cm powyżej dołu łokciowego, przy użyciu głowicy linearnej o częstotliwości 6 MHz. Pomiar był wykonywany przed i w czasie 60–90 s od opróżnienia mankietu sfigmomanometru założonego na przedramię badanej kończyny, napompowanego do wartości 30 mm Hg powyżej skurczowego ciśnienia tętniczego. Dylatacja tętnicy ramiennej po okluzji definiowana jest jako procentowa zmiana średnicy tętnicy ramiennej spowodowana niedokrwieniem w stosunku do średnicy tętnicy przed niedokrwieniem. Odpowiedzi zależnej od śródbłotka odpowiadało procentowe poszerzenie tętnicy ramiennej wywołane zwiększonym przepływem [4, 15].

$$FMD\% = \frac{\text{średnica po niedokrwieniu} - \text{średnica w spoczynku}}{\text{średnica w spoczynku}} \times 100\%$$

Test na bieżni ruchomej

Po badaniu FMD przeprowadzano stopniowaną próbę marszową na bieżni ruchomej (*Gait Trainer*, Biodex, USA) wg protokołu Gardnera [13]. Chorzy maszerowali na bieżni ze stałą prędkością 3,2 km/godz. Początkowy kąt nachylenia wynosił 0% i co 2 minuty był podnoszony o 2%. Gdy pacjent zgłaszał pojawienie się bólu (tj. stopień 2. w subiektywnej skali oceny bólu), notowano czas wystąpienia chromania. Test przerywano w chwili pojawienia się bardzo silnych dolegliwości bólowych uniemożliwiających dalszy marsz (stopień 5. odpowiadający maksymalnemu czasowi marszu), zapisywano wówczas maksymalny czas marszu. Przed wykonaniem testu pacjenci zostali poddani wstępnej, minimum 6-minutowej, „familiaryzacji” mającej na celu zapoznanie ich ze sposobem poruszania się na bieżni [16]. Dodatkowo zostali oni pouczeni, by nie wspierać się na poręczach bieżni podczas marszu.



Ryc. 1. Zmiany wartości FMD przed i po 12-tygodniowym programie treningowym

Analiza statystyczna

Do opracowania statystycznych wyników użyto programu STATISTICA 10.0. PL. Do zbadania rozkładu analizowanych zmiennych użyto testu Shapiro-Wilka. Ze względu na odbiegający od normalnego rozkład zmiennych do zbadania istotności statystycznej potreningowych zmian badanych zmiennych zastosowano nieparametryczny test Wilcoxon. Dane zostały przedstawione w postaci średniej i odchylenia standardowego. Różnice uznano za istotne dla $p < 0,05$.

Wyniki

Po 12 tygodniach treningu marszowego na bieżni ruchomej zaobserwowano istotną poprawę w zakresie wartości FMD – o 59% (ryc. 1.) ($p < 0,05$).

Czas pojawiania się chromania wydłużył się o 96%. Przed programem wynosił $152,88 \pm 64,43$ s, a po jego zakończeniu wzrósł do $299,20 \pm 184,30$ s ($p < 0,05$).

Maksymalny czas marszu wydłużył się o 109%. Przed programem wynosił $436,16 \pm 146,68$ s, a po programie wzrósł do $911,44 \pm 367,43$ s ($p < 0,05$).

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy poprawą dystansu marszu a zmianą wartości FMD.

Omówienie wyników

Przeprowadzone badania wskazują, że 12-tygodniowy trening marszowy prowadzony na bieżni ruchomej poprawia funkcję śródbłonna naczyniowego oraz prowadzi do wzrostu możliwości marszu u chorych z chromaniem przestankowym.

Objaw chromania przestankowego charakterystyczny dla II stopnia miażdżycy tętnic kończyn dolnych wg

skali Fontaine'a powoduje istotne ograniczenie sprawności fizycznej i ogólne pogorszenie funkcjonowania w życiu codziennym, co jest związane ze znacznym ograniczeniem możliwego do przejścia dystansu. Do celów terapeutycznych u tych pacjentów zalicza się: poprawę jakości życia m.in. przez zwiększenie sprawności fizycznej, wydłużenie dystansu marszu, umożliwienie wykonywania czynności dnia codziennego oraz zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [1, 3, 14].

U chorych z miażdżycą kończyn dolnych ćwiczenia fizyczne prowadzą do wielu korzystnych zmian. Wśród mechanizmów poprawy wymienia się m.in. ograniczenie wpływu czynników ryzyka miażdżycy, poprawę metabolizmu tlenowego mięśni kończyn dolnych, biomechaniki marszu oraz właściwości reologicznych krwi [10]. Stwierdzono, że większość czynników ryzyka miażdżycy, takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zaburzenia lipidowe, palenie tytoniu, otyłość oraz proces starzenia się, wpływa na pogorszenie funkcji śródbłonna [6]. Jest ona niekiedy określana jako „barometr” chorób serca i naczyń, natomiast stopień uszkodzenia śródbłonna wskazuje na stopień ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. I tak np. poprawa funkcji śródbłonna o 1% zmniejsza ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych o 13% [15].

Andreozzi i wsp. [17] oceniali funkcję śródbłonna naczyniowego poprzez zastosowanie pomiaru FMD u 22 mężczyzn z chromaniem przestankowym przed treningiem i po treningu marszowym na bieżni (prowadzonym 3 razy w tygodniu przez 6 tygodni) oraz po jednorazowym wysiłku do maksymalnego bólu mięśni kończyn dolnych. U 2/3 pacjentów po jednorazowym wysiłku na bieżni do wystąpienia maksymalnego bólu wartość FMD znajdowała się poniżej prawidłowych wartości. Na tej podstawie autorzy doszli do wniosku, że w tej grupie pacjentów ćwiczenia fizyczne nie powinny być prowadzone do maksymalnego nasilenia dolegliwości bólowych, gdyż może to spowodować progresję choroby. Ponadto ciekawą obserwacją w badaniu była istotna poprawa FMD już po 6 tygodniach regularnego, interwałowego treningu na bieżni.

Brendle i wsp. [18] analizowali funkcję śródbłonna po 6-miesięcznym nadzorowanym treningu na bieżni u 19 pacjentów z chromaniem przestankowym. Poprawa w zakresie FMD wyniosła 61%. Zmianie tej towarzyszyła poprawa czasu marszu. Po ćwiczeniach czas pojawienia się chromania u tych pacjentów wzrósł o 94%, a maksymalny czas chromania zwiększył się o 43%. Zdaniem autorów, ćwiczenia fizyczne usprawniają działanie śródbłonna naczyniowego oraz prowadzą do poprawy funkcjonowania pacjentów w życiu codziennym. Własne obserwacje potwierdzają spostrzeżenia autorów. Pacjenci po programie treningowym mogli iść dłużej bez bólu, a wartość FMD się podwyższyła, co świadczy o lepszym funkcjonowaniu śródbłonna naczy-

niowego. Uważa się, że u podłoża potreningowej poprawy funkcji endotelium leży zwiększenie wydzielania NO. Warto wspomnieć o badaniach Arosio i wsp. [19], w których u chorych z chromaniem przestankowym po 14-dniowych intensywnych ćwiczeniach fizycznych zanotowano zwiększenie wydzielania NO. Niestety, już po 10 dniach od zakończenia ćwiczeń stężenie NO powracało do początkowych wartości. Obserwacja ta podkreśla znaczenie regularnego i systematycznego treningu w tej grupie chorych.

Na podstawie doniesień innych autorów oraz własnych obserwacji można stwierdzić z pewnością, że oprócz wdrożenia leczenia farmakologicznego i eliminacji czynników ryzyka należy zachęcać pacjentów do regularnych ćwiczeń fizycznych. Jednakże w związku z ryzykiem błędnej interpretacji przez pacjentów zalecenia „proszę dużo chodzić” lub też jego całkowitego niezrozumienia konieczne jest szczegółowe wyjaśnienie zasad codziennej aktywności, tak aby przynosiła ona jak najwięcej korzyści [20]. Wysiłek ten może mieć różną intensywność, począwszy od zwykłego chodzenia, na nadzorowanym, dozowanym wysiłku na bieżni ruchomej skończywszy. Dzięki zastosowaniu takiego treningu chorzy są w stanie chodzić szybciej i dalej bez bólu, a także poprawia się ich wydolność fizyczna. Z badań wynika, że najskuteczniejsze są nadzorowane programy rehabilitacji ruchowej trwające 3–6 miesięcy, natomiast po ich zakończeniu chorzy powinni samodzielnie lub pod nadzorem kontynuować ćwiczenia, aby nie stracić osiągniętych korzyści [3]. Dowiedziono, że oceniany na bieżni ruchomej dystans pokonywany do chwili pojawienia się bólu na skutek rehabilitacji ruchowej zwiększa się o ok. 179%, natomiast dystans do momentu, gdy chory musi się zatrzymać z powodu bólu, wzrasta o ok. 122% [3, 12]. W badaniach własnych również odnotowano istotne statystycznie wydłużenie czasu pojawienia się chromania o 96%, a także maksymalnego czasu marszu 109%.

Istnieje wiele dowodów [21] świadczących o korzyściach klinicznych z wdrożenia 3-miesięcznego nadzorowanego programu ćwiczeń. Trening wydłuża dystans chromania u pacjentów, co przyczynia się do lepszego ich funkcjonowania w życiu codziennym. Pozwala to chorym na wykonywanie czynności o większej intensywności, takich jak chodzenie po schodach lub prace ogrodowe, których wcześniej nie byli w stanie wykonywać. Skuteczność programu treningowego zależy od takich czynników rokowniczych, jak osiągnięcie odpowiedniego nasilenia bólu podczas ćwiczeń, oraz od dalszego kontynuowania treningu. Chorych należy uświadomić, że chodzenie do wywołania bólu nie jest szkodliwe, a po pewnym czasie prowadzi do wydłużenia dystansu chromania. Ze względu na złożoność postępowania terapeutycznego leczeniem osób z chromaniem przestankowym powinien się zajmować specjalistyczny zespół, w skład którego wchodzi: lekarz angiolog, pie-

lęgniarka angiologiczna, fizjoterapeuta oraz psycholog. Podsumowując, można stwierdzić, że trening marszowy stosowany u pacjentów z chromaniem przestankowym prowadzi do poprawy możliwości funkcjonalnych, a poprawa funkcji śródbłonna naczyniowego jest jednym z prawdopodobnych mechanizmów obserwowanych zmian.

Wnioski

Nadzorowany, 12-tygodniowy trening marszowy na bieżni może prowadzić do poprawy możliwości marszu i usprawnienia funkcji śródbłonna naczyniowego u chorych z chromaniem przestankowym.

Poprawa wazodylatacyjnej funkcji śródbłonna naczyniowego jest prawdopodobnie jednym z istotnych mechanizmów wydłużenia dystansu chromania w tej grupie chorych.

Brak korelacji pomiędzy zmianą dystansu marszu a poprawą funkcji śródbłonna może świadczyć o istotnym udziale innych mechanizmów prowadzących do wzrostu możliwości funkcjonalnych u pacjentów z chromaniem przestankowym.

Piśmiennictwo

1. Micker M, Chęciński P, Synowiec T. Postępowanie w przewlekłym niedokrwieniu kończyn dolnych. *Przew Lek* 2006; 5: 12-21.
2. Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction: a key to the pathophysiology and natural history of peripheral arterial disease? *Atherosclerosis* 2008; 197: 1-11.
3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45 Suppl: 5-61.
4. Neubauer-Geryk J, Bieniaszewski L. Metody oceny funkcji śródbłonna. Wazodylatacja tętnicy ramiennej po niedokrwieniu. *Chor Serca Naczyń* 2007; 4: 190-196.
5. Westfal B, Kasprzak JD. Zastosowanie kliniczne oceny funkcji śródbłonna i grubości kompleksu błona środkowa-błona wewnętrzna (IMT) tętnic szyjnych. *Kardiologia Pol* 2005; 6: 685-692.
6. Obońska K, Grąbczewska Z, Fisz J. Ocena czynności śródbłonna naczyniowego – gdzie jesteśmy, dokąd zmierzamy? *Folia Cardiologica Excerpta* 2010; 5: 292-297.
7. Abrams J. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 79: 2-9.
8. Moens AL, Goovaerts I, Claeys MJ, Vrints CJ. Flow-mediated vasodilatation: a diagnostic instrument, or an experimental tool? *Chest* 2005; 127: 2254-2263.
9. Mitchell GF, Parise H, Vita JA, et al. Local shear stress and brachial artery flow-mediated dilatation: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004; 44: 134-139.
10. Brzostek T, Mika P, Bromboszcz J. Miażdżycza tętnic kończyn dolnych – patofizjologia, klinika, leczenie i rehabilitacja. *Rehabil Med* 2004; 1: 38-50.
11. Tan KH, De Cossart L, Edwards PR. Exercise training and peripheral vascular disease. *Br J Surg* 2000; 5: 553-562.
12. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). Section B: intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19: 47-114.
13. Gardner AW, Skinner JS, Cantwell BW, Smith LK. Progressive vs single-stage treadmill tests for evaluation of claudication. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23: 402-408.

14. Mika P, Spodaryk K, Cencora A. Zmiany dystansu marszu i przepływu tętniczego w kończynach dolnych podczas treningu marszowego u pacjentów z chromaniem przestankowym. *Rehabil Med* 2005; 9: 9-15.
15. Vita JA, Keaney JF Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation* 2002; 106: 640-642.
16. Mika P, Spannbauer A, Cencora A. Zmiana wzorca chodu i dystansu marszu w trakcie zapoznawania się pacjenta z chromaniem przestankowym ze specyfiką marszu na bieżni. *Pielęg Chir Angiol* 2009; 2: 65-69.
17. Andreozzi GM, Leone A, Laudani R, et al. 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: 12-17.
18. Brendle DC, Joseph LJ, Corretti MC, et al. Effects of exercise rehabilitation on endothelial reactivity in older patients with peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2001; 87: 324-329.
19. Arosio E, Cuzzolin L, De Marchi S, et al. Increased endogenous nitric oxide production induced by physical exercise in peripheral arterial occlusive disease patients. *Life Sci* 1999; 65: 2815-2822.
20. Spannbauer A, Jaworek J, Mika P i wsp. Czy chorzy z chromaniem przestankowym znają zasady leczenia treningiem marszowym? *Pielęg Chir Angiol* 2011; 3: 159-164.
21. Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000990.