



Relationship between peripheral artery disease and permanent atrial fibrillation

Neringa Taparauskaitė¹, Edita Mašanauskienė¹, Edita Taparauskienė¹

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine*

Summary

Atrial fibrillation (AFib) is a prevalent arrhythmia which increases the risk of ischaemic stroke, heart failure and death from cardiovascular causes. In order to evaluate and reduce the risk of thromboembolic complications and heart failure for AFib patients, diagnosis and treatment of concomitant diseases is essential. One of these diseases is peripheral artery disease (PAD). According to various studies PAD can increase the risk of AFib or AFib can be associated with increased risk of PAD. The purpose of this study was to determine the relation of PAD and permanent AFib. Participants of the study were divided into two groups: patients with permanent AFib (95 patients) and patients in sinus rhythm (85 patients). PAD was diagnosed when ankle-brachial index (ABI) was < 0.9 . PAD was diagnosed more frequently in permanent AFib group than sinus rhythm group (47 patients (49.5%) with PAD in AFib group and 28 patients (32.9%) in sinus rhythm group). Patients with permanent AFib had lower mean ABI ($p=0.013$). Patients with PAD were diagnosed with ischaemic heart disease more often ($p=0.02$). In AFib group mild PAD was present in 14 patients (29.8%), moderate - 26 patients (55.3%), severe - 7 patients (14.9%) while in SR group there were 15 patients (53.6%) with mild, 10 patients (35.7%) with moderate and 3 patients (10.7%) with severe PAD. There was no significant difference in the presence of clinical symptoms in permanent AFib and sinus rhythm group.

Keywords: peripheral artery disease, atrial fibrillation, ankle-brachial index.

Periferinių arterijų ligos sąsajos su lėtiniu prieširdžių virpėjimu

Neringa Taparauskaitė¹, Edita Mašanauskienė¹, Edita Taparauskienė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas

Santrauka

Prieširdžių virpėjimas (PV) yra dažnas ritmo sutrikimas, didinantis išeminio insulto, širdies nepakankamumo (ŠN) bei mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų riziką. Gretutinių ligų nustatymas ir gydymas lėtiniu PV sergantiems pacientams svarbus siekiant įvertinti ir sumažinti tromboembolinių komplikacijų ir ŠN riziką. Viena iš gretutinių ligų, kuri pasireiškia sergant lėtiniu PV, yra periferinių arterijų liga (PAL). Įvairių studijų duomenimis PAL gali didinti PV pasireiškimo riziką arba PV gali būti susijęs su dažnesniu PAL pasireiškimu. Atlikto tyrimo tikslas buvo nustatyti lėtinio PV sąsają su PAL. Tiriamųjų grupę sudarė 95 pacientai, sergantys lėtiniu PV, kontrolinę grupę – 85 pacientai, kuriems EKG užfiksuotas sinusinis ritmas. Pacientui PAL diagnozuota, kai KŽI gautas < 0,9. Lėtiniu PV sergančių pacientų grupėje PAL nustatyta statistiškai reikšmingai dažniau nei lėtiniu PV nesergančių pacientų grupėje ($p=0,025$). Tiriamojoje grupėje PAL sirgo 47 pacientai (49,5%), kontrolinėje grupėje PAL sirgo 28 pacientai (32,9%). KŽI vidurkis lėtiniu PV sirgusiems pacientams buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei lėtiniu PV nesirgusiems pacientams ($p=0,013$). PAL sirgę pacientai statistiškai reikšmingai dažniau sirgo IŠL nei PAL nesirgę pacientai ($p=0,02$). Lėtinio PV grupėje buvo 14 (29,8%) mažos, 26 (55,3%) vidutinės ir 7 (14,9%) didelės obstrukcijos atvejai, o SR grupėje – 15 (53,6%) mažos, 10 (35,7%) vidutinės ir 3 (10,7%) didelės obstrukcijos atvejai, tačiau statistiškai reikšmingas skirtumas nebuvo nustatytas. Išsakyti PAL skundai buvo vienodi lėtinio PV ir sinusinio ritmo grupėse.

Raktažodžiai: Prieširdžių virpėjimas, periferinių arterijų liga, kulkšnies-žasto indeksas.

Įvadas

Prieširdžių virpėjimas (PV) yra vienas dažniausių ritmo sutrikimų, sergamumas juo nuolat auga ir prognozuojama, kad 2060 metais Europoje bus 17,9 milijonai sergančiųjų PV [1]. Europoje šios aritmijos paplitimas yra apie 2% [2]. Lėtinis PV sudaro apie 50% visų PV atvejų [2].

PV didina išeminio insulto, širdies nepakankamumo (ŠN), mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų riziką [3, 4]. Wolf ir bendraautorių atliktame tyrime nustatyta, kad PV didina išeminio insulto riziką 5 kartus [4]. Gretutinės ligos, tokios kaip arterinė hipertenzija (AH), cukrinis diabetas (CD), kraujagyslių ligos taip pat daro įtaką išeminio insulto atsiradimui. Šių ligų nustatymas ir gydymas lėtiniu PV sergantiems pacientams svarbus siekiant įvertinti ir sumažinti tromboembolinių komplikacijų ir ŠN riziką.

Viena iš sergant lėtiniu PV pasireiškiančių gretutinių ligų yra periferinių arterijų liga (PAL). PAL ir lėtinis PV turi daug bendrų rizikos veiksnių, manoma, kad dėl to šios ligos neretai pasireiškia kartu. Pasaulyje PAL serga apie 202 milijonai žmonių [5]. PAL paplitimas nuo 2000 iki 2010 metų padidėjo 23,5%, tam įtakos turi ilgėjanti vidutinė gyvenimo trukmė [5].

PAL sergantys pacientai dažnai nejaučia ligos simptomų ir PAL diagnozuojama tik išmatavus kulkšnies – žasto indeksą (KŽI). KŽI matuojamas taikant doplerometriją. Šis metodas yra nesudėtingas ir nebrangus, todėl jį galima nesunkiai pritaikyti kasdieniame gydytojo darbe. Mažesnė nei 0,9 KŽI vertė yra jautrus ir specifiskas (jautrumas 75%, specifiskumas 86%) rodiklis PAL diagnostikai [6]. Pacientams, sergantiems CD arba galutinės stadijos lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu, šio rodiklio jautrumas yra mažesnis dėl arterijų kalcifikacijos [6]. Kadangi šis tyrimas yra neinvazinis, nesunkiai ir greitai atliekamas, jį galima plačiai taikyti siekiant užtikrinti ankstyvą PAL diagnostiką.

Įvairių studijų duomenimis PAL gali didinti PV pasireiškimo riziką arba PV gali būti susijęs su dažnesniu PAL pasireiškimu [7, 8]. PV sergantiems pacientams žemesnė KŽI reikšmė yra susijusi su didesne MI, insulto ir mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų rizika [9]. Į PAL svarbu atsižvelgti vertinant insulto riziką PV sergantiems pacientams, todėl kraujagyslių ligos yra įtrauktos į CHA₂DS₂-VASc skalę [10, 11].

PAL ir PV turi daug bendrų rizikos veiksnių, kurie gali lemti abiejų ligų sąsajas, tačiau tikslus mechanizmas nėra pilnai išaiškintas. Manoma, kad PAL ir PV sąsajoms įtakos gali turėti uždegiminiai faktoriai, trombocitų aktyvacija, krešumo pokyčiai, endotelio disfunkcija [8,12].

Tyrimo tikslas Nustatyti lėtinio PV sąsają su PAL, palyginti KŽI reikšmes pacientams, sergantiems lėtiniu PV ir pacientams, kuriems registruotas sinusinis ritmas (SR).

Tyrimo metodai

Į tyrimą įtraukta 180 pacientų, tiriamųjų grupę sudarė pacientai, sergantys lėtiniu PV, kontrolinę grupę – pacientai, kuriems EKG užfiksuotas SR. Neįtraukimo į tyrimą kriterijai: sąstovis veninėje kraujotakoje, ryškios kojų edemos, nesutikimas dalyvauti tyrime.

Tiriamiesiems išmatuotas sistolinis arterinis kraujo spaudimas (AKS) abiejose rankose ir abiejose kojose. Sistolinio AKS kojose matavimui naudotas 5-MHz dopleris, matuotas užpakalinės blauzdos arterijos spaudimas arba nugarinės pėdos arterijos spaudimas. KŽI apskaičiuotas kulkšnies sistolinio AKS vidurkį padalinus iš žasto AKS vidurkio. Pacientui PAL diagnozuota, kai KŽI gautas < 0,9. Pacientams, kurių KŽI buvo mažiau 0,9, nustatytas kojų arterijų obstrukcijos laipsnis. Kai KŽI buvo nuo 0,7 iki 0,9, pacientams nustatyta maža obstrukcija, nuo 0,4 iki 0,69 – vidutinė obstrukcija, mažiau negu 0,4 – didelė obstrukcija.

Statistinė duomenų analizė buvo atlikta naudojant IBM SPSS 24.0

programinį paketą. Nepriklausomos imtys lyginos naudojant parametrinį Studento T ir neparametrinį Mann-Whitney U testus (kiekybiniais požymiais) bei χ^2 testą (kokybiniais požymiais). Binarinio kintamojo ir nepriklausomų kintamųjų sąryšis vertintas sudarius binarinės logistinės regresijos modelį. Kai $p < 0,05$, skirtumai laikyti statistiškai patikimais.

Rezultatai

Imtį sudarė 180 pacientų, iš jų – 104 moterys (57,8%) ir 76 vyrai (42,2%). Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $72,02 \pm 13,19$ metų (min 20, max 97). Tiriamųjų grupėje (sergančiųjų PV) buvo 95 pacientai (52,8%), kontrolinėje grupėje (registruotas SR) – 85 pacientai (47,2%).

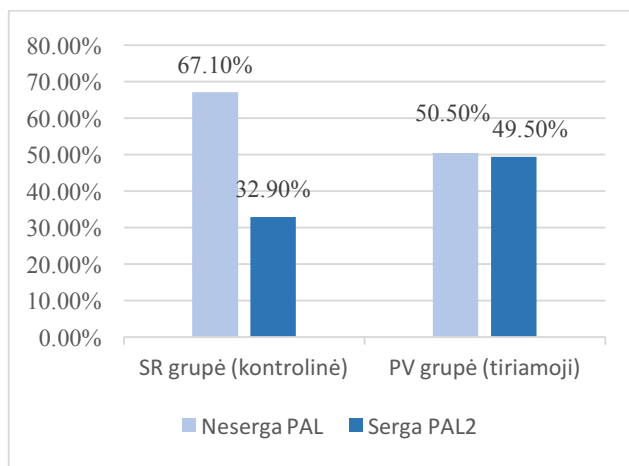
Tiriamosios grupėje buvo 51 moteris (53,7%) ir 44 vyrai (46,3%), o kontrolinėje grupėje – 53 moterys (62,4%) ir 32 vyrai (37,6%), tačiau statistiškai reikšmingo lyčių skirtumo tarp grupių nebuvo. Grupės statistiškai reikšmingai skyrėsi pagal amžių – tiriamosios grupėje pacientai buvo vyresni ($p < 0,001$).

Palyginus lėtiniu PV sergančių pacientų ir pacientų, kuriems EKG užregistruotas SR, kliniškai charakteristikas, nustatyta, kad abi grupės statistiškai reikšmingai nesiskyrė pagal

kūno masės indeksą (KMI) ($p = 0,391$), trombocitų kiekį ($p = 0,104$), C reaktyvaus baltymo (CRB) kiekį ($p = 0,801$), sirgimą AH ($p = 0,445$), insultą anamnezėje ($p = 0,503$), rūkymą ($p = 0,15$). CD sergančiųjų buvo daugiau tiriamosios grupėje, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo nestebėta ($p = 0,163$). Pacientams sergantiems lėtiniu PV buvo dažniau diagnozuota IŠL ($p < 0,001$), jie buvo dažniau sirgę MI ($p = 0,004$).

Išmatavus KŽI tiriamosios ir kontrolinėje grupėje, PAL nustatyta 75 pacientams (41,7%). PAL sergančių pacientų amžius buvo $74,24 \pm 11$ metų, o nesergančių – $70,43 \pm 14$ metų ($p = 0,031$). Moterų, sergančių PAL buvo daugiau nei vyrų, moterys sudarė 56% visų sergančiųjų, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo ($p = 0,683$).

Lėtiniu PV sergančių pacientų grupėje PAL nustatyta statistiškai reikšmingai dažniau nei lėtiniu PV nesergančių pacientų grupėje ($p = 0,025$). Tiriamosios grupėje PAL sirgo 47 pacientai (49,5%). Kontrolinėje grupėje PAL sirgo 28 pacientai (32,9%) (1 pav.). Nustatyta, kad lėtinis PV turi sąsają su PAL (ŠS 1,993, 95% PI 1,088 – 3,651). Ši sąsaja kontroliuojant amžių pakito nežymiai (ŠS 1,982, 95% PI 1,08 – 3,638).



1 pav. PAL pasireiškimas SR ir PV grupėse

Visos imties KŽI vidurkis buvo $0,941 \pm 0,304$. Pacientams, kuriems diagnozuota PAL, KŽI vidurkis buvo $0,629 \pm 0,18$, o pacientams, kuriems PAL nenustatyta, KŽI vidurkis buvo $1,163 \pm 0,125$ ($p < 0,001$). KŽI tarp lyčių statistiškai reikšmingai nesiskyrė (moterims – $0,96 \pm 0,29$, vyrams – $0,915 \pm 0,322$) ($p = 0,329$).

KŽI vidurkis lėtiniu PV sirgusiems pacientams buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei lėtiniu PV nesirgusiems pacientams ($p = 0,013$). Lyginant pacientų, kuriems diagnozuota PAL, KŽI vidurkius, lėtinio PV grupėje KŽI reikšmės buvo statistiškai reikšmingai mažesnės nei SR grupėje ($p = 0,035$) (1 lent.).

1 lentelė. KŽI ir kojų arterijų obstrukcijos laipsniai SR ir PV grupėse

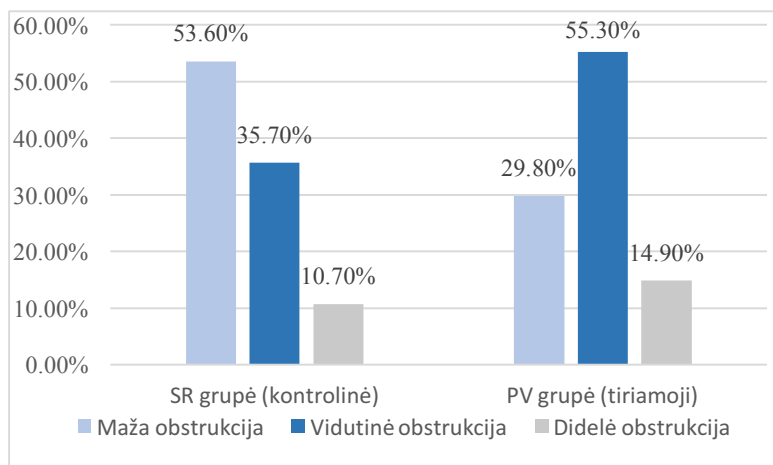
Charakteristika	PAL sergantys pacientai (n=75)		p
	SR grupė (n=28)	Lėtinio PV grupė (n=47)	
KŽI (vidurkis \pm SN)	$1,002 \pm 0,265$	$0,886 \pm 0,326$	0,013
Sergančių PAL KŽI (vidurkis \pm SN)	$0,686 \pm 0,18$	$0,596 \pm 0,173$	0,035
Nesergančių PAL KŽI (vidurkis \pm SN)	$1,157 \pm 0,123$	$1,171 \pm 0,129$	0,584

SR – sinusinis ritmas, PV – prieširdžių virpėjimas, KŽI – kulkšnies žasto indeksas

Įvertinus SR grupės ir lėtinio PV grupės kojų arterijų obstrukcijos laipsnius pagal išmatuotą KŽI, lėtinio PV grupėje buvo 14 (29,8%) mažos, 26 (55,3%) vidutinės ir 7 (14,9%) didelės obstrukcijos atvejai, o SR grupėje – 15 (53,6%) mažos, 10 (35,7%) vidutinės ir 3 (10,7%) didelės obstrukcijos atvejai, tačiau statistiškai reikšmingas skirtumas nebuvo nustatytas ($p > 0,05$) (2 pav.).

Iš visų PAL sirgusių pacientų 29 pacientams (38,7%) nustatyta maža, 36 pacientams (48%) – vidutinė, 10 pacientų (13,3%) – didelė kojų arterijų obstrukcija. 34 pacientai (45,9%) išsakė bent vieną su kojų arterijų obstrukcija susijusį simptomą, o 40 pacientų (54,1%) neišsakė nusiskundimų. Kojų skausmas ramybėje arba opos stebėtos 8 (10,7%) pacientams.

Išsakyti PAL skundai buvo vienodi lėtinio PV ir sinusinio ritmo grupėse. Lėtinio PV grupėje bent vieną su PAL susijusį nusiskundimą išsakė 46,4% pacientų (n=21), o SR grupėje 44,7% pacientų (n=13) ($p > 0,05$).



2 pav. Kojų arterijų obstrukcijos laipsniai SR ir PV grupėse

PAL sirgę pacientai statistiškai reikšmingai dažniau sirgo IŠL nei PAL nesirgę pacientai ($p=0,02$). 92% pacientų ($n=69$), sirgusių PAL, sirgo ir IŠL, o iš nesirgusių PAL pacientų IŠL sirgo 74,3% ($n=78$). Sirgimas IŠL buvo stipriai susijęs su PAL (ŠS 3,981, 95% PI 1,552 – 10,212) ($p=0,004$). Palyginus tiriamosios ir kontrolinės grupės pacientus, sirgusius PAL, nustatyta, kad tiriamojoje (lėtinio PV) grupėje PAL sergantys pacientai statistiškai reikšmingai dažniau sirgo IŠL nei kontrolinėje (SR) grupėje ($p=0,025$). Iš PAL sirgusių pacientų tiriamojoje grupėje IŠL sirgo 46 pacientai (97,9%), o kontrolinėje - 23 pacientai (82,1%).

Rezultatų aptarimas

Tyrime nustatyta, kad lėtinis PV turi sąsają su PAL. Išmatavus KŽI lėtiniu PV sergantiems ir nesergantiems pacientams, išsiaiškinta, kad lėtiniu PV sergantys pacientai dažniau sirgo PAL nei pacientai neturintys šio ritmo sutrikimo [8]. 2016 m. Chang ir bendraautorių atliktame tyrime ištyrus 6764 pacientus nustatytas dažnesnis PAL pasireiškimas PV sergantiems pacientams nei PV nesergantiems pacientams (koreguotas ŠS 1,58, 95% PI=1,32–1,88). Skirtingai nuo šio tyrimo, į Chang ir bendraautorių tyrimą buvo įtraukti tik naujai diagnozuoti PV atvejai [13]. Proetti ir bendraautoriai nustatė, kad PAL pasireiškia 11% PV sergančių pacientų [8]. Lietuvoje atlikto

tyrimo duomenimis pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių liga bei PV, buvo išmatuotas reikšmingai žemesnis KŽI ir dažniau pasireiškė PAL nei pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių liga be PV [14, 15].

Tiek PAL, tiek PV yra nepriklausomi išeminio insulto, hospitalizacijos dėl ŠN ir mirties dėl širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksniai [16], todėl PAL diagnozavimas lėtiniu PV sergantiems pacientams yra svarbus vertinant komplikacijų riziką. Žemesnės KŽI vertės yra susijusios su didesniu mirtingumu PV sergantiems pacientams [17].

Šiame tyrime nebuvo rastas KŽI skirtumas tarp lyčių, bet PAL sergantys pacientai buvo vyresni nei PAL nesergantys pacientai. Suomijoje atlikto tyrimo duomenimis KŽI reikšmės taip pat nesiskyrė tarp lyčių, tačiau reikšmingas KŽI skirtumas nenustatytas tarp skirtingų amžiaus grupių, nors daugelis pacientų, kuriems diagnozuota PAL, buvo vyresni nei 60 metų [18]. Pagal Japonijoje atliktą tyrimą KŽI reikšmės mažėjo didėjant pacientų amžiui, taip pat nustatyta, kad KŽI reikšmės buvo mažesnės moterims nei vyrams [19].

Palyginus lėtiniu PV sergančių ir nesergančių tiriamųjų grupes, jos statistiškai reikšmingai nesiskyrė pagal nusiskundimus išsakančių PAL sergančių pacientų skaičių. Literatūroje nurodoma, kad PAL simptomų nebūna

20 – 50% pacientų [20], tačiau nėra tyrimų, nurodančių asimptominės PAL dažnumą tarp lėtinių PV sergančių pacientų. Simptomų nebuvimas pacientams, sergantiems PAL, lemia vėlyvesnę ligos diagnostiką, kuri susijusi su dažnesnėmis komplikacijomis ir sudėtingesne ligos kontrole.

Išvados

Lėtinių PV sergantys pacientai dažniau serga PAL nei pacientai neturintys šio ritmo sutrikimo. Lėtinis PV turi sąsają su PAL, ši sąsaja nepriklauso nuo paciento amžiaus, bet priklauso nuo lyties. KŽI vidurkis lėtinių PV sergantiems pacientams yra mažesnis nei lėtinių PV nesergantiems pacientams. PAL sergantiems pacientams dažniau nustatoma IŠL nei PAL nesergantiems pacientams. Lėtinių PV sergantys ir nesergantys pacientai nesiskiria pagal nusiskundimus išsakančių PAL sergančių pacientų skaičių.

Literatūra

- Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34:2746–2751.
- Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213–20.
- Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: Treatment considerations for a dual epidemic. Vol. 119, *Circulation*. 2009. p. 2516–25.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983–8.
- Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. *The Lancet*. 2013; 382:1329–40.
- Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012 Dec 11;126(24):2890-909.
- Taparauskaitė N. Kulkšnies – žasto indekso, vidutinio trombocitų tūrio ir leukocitų kiekio kraujyje sąsajos su lėtiniu prieširdžių virpėjimu [magistro baigiamasis darbas]. Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universitetas; 2018.
- Proietti M. Is there a relationship between atrial fibrillation and peripheral arterial disease? *E-J Card Pract* [Internet]. 2018 Feb;16(2). Available from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-16/Is-there-a-relationship-between-atrial-fibrillation-and-peripheral-arterial-disease>
- Violi F, Davì G, Proietti M, Pastori D, Hiatt WR, Corazza GR, et al. Ankle-Brachial Index and cardiovascular events in atrial fibrillation: The ARAPACIS study. *Thromb Haemost*. 2016;115(4):856–63.
- Olesen JB, Lip GY, Lane DA, Køber L, Hansen ML, Karasoy D, et al. Vascular disease and stroke risk in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Am J Med*. 2012 Aug;125(8):826.e13-23.
- Conte S, Vale P. Peripheral Arterial Disease. *Hear Lung, Circ*. 2017;358:1257–64.
- Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *The Lancet*. 2009;373:155–66.
- Chang C-J, Chen Y-T, Liu C-S, Lin W-Y, Lin C-L, Lin M-C, et al. Atrial Fibrillation Increases the Risk of Peripheral Arterial Disease With Relative Complications and Mortality. *Medicine*. 2016;95(9):e3002.
- Mašanauskienė E, Naudžiūnas A. Comparison of ankle-brachial index in patients with and without atrial Fibrillation. *Medicina (Kaunas)*. 2011;47(12):641–5.

15. Mašanauskienė E. Periferinių arterijų ligos nustatymo metodų palyginimas sergantiems širdies ir kraujagyslių ligomis. Daktaro disertacija. Kaunas: 2013.
16. Lin Y-S, Tung T-H, Wang J, Chen Y-F, Chen T-H, Lin M-S, et al. Peripheral arterial disease and atrial fibrillation and risk of stroke, heart failure hospitalization and cardiovascular death: A nationwide cohort study. *Int J Cardiol.* 2016;203:204–11.
17. Gallego P, Roldán V, Marín F, Jover E, Manzano-Fernández S, Valdés M, et al. Ankle brachial index as an independent predictor of mortality in anticoagulated atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest.* 2012;42(12):1302–8.
18. Syvanen K, Aarnio P, Jaatinen P, Korhonen P. Effects of age, sex and smoking on ankle-brachial index in a Finnish population at risk for cardiovascular disease. *Int J Angiol.* 2007;16(4):128–30.
19. Ishida A, Miyagi M, Kinjo K, Ohya Y. Age- and sex-related effects on ankle-brachial index in a screened cohort of Japanese: The Okinawa Peripheral Arterial Disease Study (OPADS). *Eur J Prev Cardio*
20. *l.* 2014;21(6):712–8.