

DETEKCE PREKLINICKÉ ATEROSKLERÓZY

MUDr. Jan Piřha, CSc.

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy IKEM, Praha

Aterosklerotický proces se často poprvé projeví jako život ohrožující klinická příhoda. Proto je důležité zachytit rizikové pacienty již v asymptomatickém stadiu. K tomu jsou vhodná neinvazivní vyšetření zjišťující přítomnost aterosklerotických změn v cévní stěně. Mezi nimi je nejvíce používáno měření tloušťky komplexu intimy-medie karotických arterií (CIMT) ultrazvukem o vysoké rozlišovací schopnosti. Touto metodikou lze upřesnit riziko vzniku kardiovaskulární příhody i u jednotlivých pacientů, ve skupinách pacientů pak lze stanovit souvislost jednotlivých rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění s aterosklerotickým procesem, případně sledovat účinek léčby zaměřené na zpomalení či zastavení aterosklerotického procesu. Toto vyšetření je relativně dostupné a jednoduché, je však třeba věnovat zvýšenou pozornost jeho kvalitě a standardizaci. U jednotlivého pacienta lze měřením CIMT spolehlivě doplnit jeho rizikový profil. Sledování progresu CIMT či účinnosti léčby na změny CIMT je, vzhledem k velice malým změnám, možné provádět pouze u skupin pacientů čítajících 100–200 jedinců.

Klíčová slova: ateroskleróza, tloušťka infamy, medie, karotické arterie, ultrazvuk.

DETECTION OF PREMATURE ATHEROSCLEROSIS

The first manifestation of atherosclerosis could be a life threatening clinical event. Detection of preclinical atherosclerosis in asymptomatic patients is therefore of critical importance. Non-invasive screening of arteries for atherosclerosis is one of the best possibilities to reach this goal. Measurement of carotid intima-media thickness (CIMT) by highly sensitive ultrasound is one of the most promising methodologies. This methodology is able to improve risk assessment in an individual patient, further improve our knowledge about associations between risk factors for cardiovascular disease and atherosclerosis and in group of patients to monitor effect of antiatherosclerotic therapies. In spite of relative availability and simplicity of this measurement there are several serious methodological issues, which should be taken into account. In an individual patient CIMT could be used only for cardiovascular risk assessment. Progression of CIMT or effect of treatment is possible assess only in groups of 100–200 of patients.

Key words: atherosclerosis, intima-media thickness, carotid arteries, ultrasound.

Interní Med. 2007; 4: 175–177

Aterosklerotický proces je plíživým a skrytým onemocněním, které se u 30–50 % postižených projevuje poprvé již jako závažná klinická příhoda. Velká část z takto postižených se ani nestačí stát našimi pacienty, neboť umírá ještě před možností kontaktu s lékařem. Vzhledem k tomu, že kardiovaskulární příhody zapříčiní více než polovinu úmrtí v rozvinutých zemích, věnuje se značná pozornost (a finanční prostředky) na odhalení aterosklerotického procesu u asymptomatických osob.

Známe již hlavní rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění: věk, kouření, poruchy metabolismu lipidů, hypertenze a diabetes mellitus. Další desítky až stovky možných rizikových faktorů jsou prověřovány. Na základě znalostí rizikových faktorů jsou pak tvořeny algoritmy zachytu vysoce rizikových osob. I přes veškeré snahy však u velké části pacientů tyto postupy selhávají. Proto jsou zkoumány možnosti přímého zobrazení aterosklerotického postižení cévní stěny. Základním předpokladem je, že tato vyšetření musí být neinvazivní a co nejméně zatěžující pro pacienty. Mezi nejvíce diskutované metodiky patří měření poměru systolických tepenných tlaků mezi kotníkem a paží dopplerovskou ultrazvukovou metodou, měření funkčních a morfologických změn na periferně uložených tepnách ultrazvukem o vysoké rozlišovací schopnosti, měření poddajnosti cévní stěny, s tím související měření šíření pulzní vlny po

tepenné stěně, měření kalcifikací na koronárních tepnách počítačovou tomografií a zobrazení cévní stěny nukleárně magnetickou rezonancí.

Z těchto metodik je (kromě poměru systolických tlaků kotník/paže) nejvíce dostupné a používané měření tloušťky intimy-medie na karotických arteriích ultrazvukem s vysokou rozlišovací schopností. Toto vyšetření je založeno na ověřeném předpokladu, že aterosklerotické postižení je generalizovaný proces a postihuje celý cévní systém (10).

Metoda stanovení aterosklerotického postižení karotických arterií je relativně jednoduchá, ekonomicky nenáročná a snadno dostupná. Je však nutné si uvědomit i některá její omezení a pravidla důležitá při jejím využití.

První práce, zaměřené na kvantitativní hodnocení přítomnosti aterosklerotických plátů ve stěně cévní se objevily v osmdesátých letech (3). Ve stejné době Pignoli a spolupracovníci potvrdili souvislost mezi ultrazvukovým zobrazením cévní stěny a histologickými nálezy aterosklerotických změn na karotických arteriích (13). Od té doby byly publikovány stovky prací zabývajících se touto problematikou.

Princip metody

Stěna tepny je tvořena třemi vrstvami: adventicií, medií a intimou. Při sonografickém vyšetření periferně uložených tepen procházejí ultrazvukové

vlny přes tyto tkáně/vrstvy. Výsledný dvourozměrný sonografický (B-mód) obraz je pak tvořen několika vrstvami, odlišujícími se akustickou impedancí (různou echogenitou – světlostí) zobrazovaných vrstev, které však ne vždy odpovídají anatomickým strukturám. Z hlediska arteriální stěny, bližší k ultrazvukové sondě, prochází ultrazvukové vlnění nejprve adventicií, dále medií a intimou a proudí krví v lumen tepny; arteriální stěnou vzdálenou od sondy, pak prostupují v pořadí intima, medie a adventicie.

V dvourozměrném sonografickém obraze je výsledkem šíření a zpracování odražených ultrazvukových vln na těchto rozhraních (o různé hustotě) typický obraz tepny s jasně rozlišitelnou bližší a vzdálenou stěnou, které jsou zobrazeny jako dvě jasné echogenní linie, rozdělené hypoechogenním prostorem – lumenem tepny (nejsou-li přítomny hrubší aterosklerotické změny – kalcifikované pláty).

Pignoli a spoluautoři prokázali, že tyto sonografické obrazy významně korelují s histologickými nálezy. Následně byly zavedeny metody počítačového zpracování obrazů cévní stěny uložené na videokazetách či v počítačovém – digitalizovaném obraze (17).

Jako validní ukazatel preklinické aterosklerózy je nejčastěji používán sonograficky měřený komplex intimy-medie společné karotidy, v anglosaské literatuře nejčastěji označovaný jako „carotid intima-

media thickness" (CIMT). Podrobněji byla námi tato metodika již popsána dříve včetně obrazové dokumentace (16).

Měření CIMT

je využíváno především k:

1. určení souvislosti již ověřených a především nově zkoumaných rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění s aterosklerotickým procesem (skupiny/populace)
2. predikci kardiovaskulárních onemocnění (skupiny/populace i jednotliví pacienti)
3. určení účinnosti léčebných postupů na aterosklerotický proces (skupiny pacientů).

Hodnoty CIMT nejvíce korelují s věkem, kouřením, plazmatickými lipidy a krevním tlakem (6), případně diabetes mellitus (9). Vyšetření CIMT může však přinést i nové poznatky při sledování nových rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění jako je C-reaktivní protein, další zánětlivé, případně imunologické parametry, koagulační faktory, genetické faktory a další.

Byl prokázán vztah CIMT ke kardiovaskulární mortalitě a morbiditě, jak v průřezových, tak longitudinálních studiích sledujících progresi CIMT (1, 2, 7, 12, 14). I když v rozsáhlé studii hodnota CIMT přidala relativně malou prediktivní hodnotu vzniku následných kardiovaskulárních informací ke klasickým rizikovým faktorům, v téže studii měla hodnota CIMT stejnou výpovědní hodnotu, jako všech ostatních sledovaných devět rizikových faktorů dohromady (4).

Řada klinických studií prokázala účinnost hypolipemické a antihypertenzní terapie na zpomalení nárůstu CIMT. Jednou z nejrozsáhlejších klinických studií byla studie ACAPS sledující účinek lovastatinu na CIMT a kardiovaskulární mortalitu (5). V této studii byl po 3 letech prokázán efekt hypolipemické terapie na regresi CIMT, která souvisela i s poklesem fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod. Tento pokles byl statisticky významný. Zajímavý byl vedlejší nálezný v studii CLAS (Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study), kdy ani „laboratorně“ úspěšná léčba pacientů neměla vliv na výskyt fatálních i nefatálních infarktů, pokud hodnoty CIMT progredovaly (7).

Na základě celé řady i námi částečně zmíněných studií se měření CIMT dostalo do doporučení řady odborných společností, kdy zvýšené hodnoty jsou hodnoceny jako známky orgánového postižení, rovnocenné například hypertrofii levé komory na EKG, při echokardiografickém vyšetření či mikroalbuminurii. Zatím nejradikálnější přístup byl nedávno publikován autory iniciativy SHAPE (Screening for Heart Attack Prevention and Education) (11). Autoři

doporučují u asymptomatických mužů ve věku 45–75 a asymptomatických žen ve věku 55–75 let rutinně provádět vyšetření zaměřená na kalcifikace v koronárních tepnách počítačovou tomografií a sonografická vyšetření CIMT a teprve na jejich základě zjišťovat a ovlivňovat rizikové faktory aterosklerózy.

Proč již tedy denně neměříme CIMT v každé interní, kardiologické, diabetologické, angiologické, případně další ambulanci? Měření CIMT se totiž podstatně liší od běžně prováděných sonografických vyšetření periferních tepen zaměřených na daleko hrubší změny, jakými jsou například významné stenózy. Vzhledem k určování minimálních změn je zatím nemožné u jednotlivého pacienta spolehlivě sledovat progresi CIMT či její reakci na léčbu – toto hodnocení je možné pouze ve skupinách o počtu 100–200 pacientů (14).

Jediné, jak je možné využít měření CIMT u jednotlivého pacienta, je určení/upřesnění jeho kardiovaskulárního rizika. I to má však svá přísná metodická pravidla – vzhledem k asymetričnosti aterosklerotických změn je nutné měřit CIMT z několika úhlů (je možné obsáhnout přibližně 240 stupňů z teoreticky možných 360). Měření se většinou provádějí 1 cm proximálně od bifurkace ve společné karotidě, 1 cm v bifurkaci a 1 cm distálně od bifurkace ve vnitřní karotidě. Ke konečnému vyhodnocení se nejčastěji používají průměrné hodnoty CIMT vzdálené stěny pravé a levé společné karotické arterie (z nejméně 3 projekcí) či kombinace průměrných hodnot společné karotidy, bifurkace a vnitřní karotidy. Jako citlivější ukazatel se používají průměry maximálních hodnot naměřených ve všech zmíněných úsecích karotid. Ke spolehlivému měření je nutné mít vysoce kvalitní sonografický přístroj s lineární sondou o frekvenci nejméně 7 MHz.

Ke spolehlivé standardizaci měření lze využít rozestup vnitřní a zevní karotidy – tzv. „flow divider“, který se tak stává referenčním bodem při opakovaných měřeních u téhož pacienta. Tento způsob je více používán na pracovištích ve Spojených státech a některými evropskými výzkumnými centry. Jiná pracoviště používají jednodušší, ale méně přesné metody, kdy je řečiště karotid rozděleno na tři úseky – orientačním bodem je přechod společné karotidy do bulbu; tím je vyklenutí společné karotidy (často obtížně definovatelné). Získání kvalitního obrazu ze všech úhlů trvá přibližně 30 minut, dalších 30 minut trvá jeho vyhodnocení. Proto je problematické měření CIMT provádět v běžném ambulantním provozu.

Jaké jsou „normální“ hodnoty CIMT?

Nejčastěji uváděná „vysoká hodnota“ CIMT je 0,8 až 1,0 mm dle věku a pohlaví. Jako definice aterosklerotického plátu se používá hodnota lokálního

zesílení CIMT větší než 1,2–1,5 mm. Nejspolehlivější údaje byly zřejmě získány z rozsáhlé studie ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), kde vztah CIMT ke koronárním příhodám byl studován na populaci 12 000 osob od 45–64 let (přibližně 6 800 žen a 5 500 mužů) bez manifestního kardiovaskulárního onemocnění (8). Doba sledování byla 4–7 let. Relativní riziko vzniku kardiovaskulárního onemocnění pro CIMT nad 1 mm bylo 5,1 pro ženy a 1,85 pro muže. Vzestup rizika byl však opět plynulý již od nejnižších hodnot CIMT. Progrese CIMT byla ještě citlivějším ukazatelem ve studii CLAS, roční progresi CIMT 0,03 mm odpovídalo relativní riziko koronární smrti 2,2 a riziko jakékoli koronární příhody bylo 3,1 (7). Zjednodušeně řečeno, hodnoty CIMT nad 0,8–1,0 mm lze již považovat za zvýšené, hodnoty nad 1,2–1,5 mm jsou již považovány za aterosklerotický plát. Průměrná progrese CIMT za rok by dle studie CLAS měla být pod 0,03 mm, což je samozřejmě těžko měřitelná hodnota u individuálního pacienta.

Všechny tyto hodnoty jsou však z jiných populací nežli naší. Ideální by bylo mít údaje z naší populace, a i podle nich určovat rizikovost pacientů.

Shrnutí

Dvourozměrné sonografické zobrazení CIMT je bezpečná, neinvazivní a relativně ekonomicky nenáročná metoda diagnostiky preklinické aterosklerózy. Pokud je prováděna standardním způsobem na pracovištích s odpovídajícími zkušenostmi, je tato metoda spolehlivá a reprodukovatelná. Zvýšené hodnoty CIMT významně korelují s výskytem koronárních a mozkových příhod. CIMT výrazně koreluje s běžně sledovanými i nověji diskutovanými rizikovými faktory.

CIMT byla v řadě studií spolehlivým ukazatelem účinnosti preventivních opatření, především hypolipemické terapie a progrese či regrese CIMT a byla spolehlivým ukazatelem budoucích klinických příhod. Velice důležitá je standardizace této metodiky a její kvalitní provedení zkušeným vyšetřujícím.

U jednotlivého pacienta lze měřením CIMT spolehlivě doplnit jeho rizikový profil. Sledování účinnosti léčby či progrese CIMT je, vzhledem k velice nízkým hodnotám, možné provádět pouze u skupin pacientů čítajících 100–200 jedinců.

Práce byla podpořena grantem č. 1M0510 MŠMT ČR

MUDr. Jan Piňha, CSc.

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy IKEM
Videňská 1958, 140 21 Praha
email: japi@ikem.cz

Literatura

1. Bots MJ, M. de Jong TV, Hofman A, Grobbee DE. Left, Right, Near or far wall common carotid intima-media thickness measurements: Associations with cardiovascular disease and lower extremity arterial atherosclerosis. *J Clin Epidemiol* 1997; 50, 7: 801–807.
2. Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharett RA, Howard G, Barnes RW, Rosamond W, Crow R, Rautaharju PM, Heiss G. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 1995; 26: 386–391.
3. Crouse JR, Harpold GH, Kahl FR, Toole JF, McKinney WM. Evaluation of a scoring system of extracranial carotid atherosclerosis Extent With B-Mode Ultrasound. *Stroke*, Vol. 17, No 2, March-April 1986: 270–275.
4. del Sol AI, Moons KG, Hollander M, Hofman A, Koudstaal PJ, Grobbee DE, Breteler MM, Witteman JC, Bots ML. Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study. *Stroke*. 2001; 32: 1532–1538.
5. Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, Hunninghake DB, Lefkowitz DS, Probstfield J, Riley WA, Young B, for the Asymptomatic Carotid Artery Progression (ACAPS) Research Group. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994; 90: 1679–1687.
6. Heiss G, Sharett AR, Barnes R, et al. Carotid atherosclerosis measured by B-Mode ultrasound in populations: Association with cardiovascular risk factors in the ARIC Study. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 250–256.
7. Hodis HN, Wendy JM, LaBree L, Selzer RH, Liu C, Azen SP. The role of carotid intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern. Med* 1998; 128: 262–269.
8. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol*. 1997; 146: 483–494.
9. Kawamori R, Yamasaki Y, Matsushima H, et al. Detection of premature atherosclerosis in diabetic patients. *Diabetes Care* 1992; 15: 1290–1294.
10. Mitchell JRA, Schwartz CJ. Relationship between arterial disease in different sites. *Br Med J*. 1962; 1: 1293–1301.
11. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, Fayad Z, Budoff MJ, Rumberger J, Naqvi TZ, Shaw LJ, Faergeman O, Cohn J, Bahr R, Koenig W, Demirovic J, Arking D, Herrera VL, Badimon J, Goldstein JA, Rudy Y, Airaksinen J, Schwartz RS, Riley WA, Mendes RA, Douglas P, Shah PK; SHAPE Task Force. From vulnerable plaque to vulnerable patient--Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol* 2006; 98 (suppl2A): 2H–15H.
12. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340: 14–22.
13. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus media thickness of the arterial wall; a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399–1406.
14. Riley WA. Cardiovascular risk assessment in individual patients from carotid intimal-medial thickness measurements. *Curr Atheroscler Rep*. 2004; 6 (3): 225–231.
15. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arteriosclerosis* 1991; 11: 1245–1249.
16. Stuchlíková H, Piňha J, Szitányi P, Janda J. Možnosti stanovení rizika rozvoje předčasné aterosklerózy zobrazovacími metodami v dětském věku. *Čes.-slov. Pediat.*, 2005; 60, 5: 293–297.
17. Wendelhag I, Gustavsson T, Suurkula M, Beeglund G, and Wikstrand J. Ultrasound measurement of wall thickness in the carotid artery: fundamental principles and description of a computerized analyzing system. *Clinical Physiology* 1991; 11: 565–577.