

VOJENSKÉ ZDRAVOTNICKÉ LISTY

ROČNÍK LXXVI

ČERVEN 2007

ČÍSLO 3

PROGNOSTICKÁ STRATIFIKÁCIA CHORÝCH S ISCHEMICKOU CHOROBOU SRDCA NEINVAZÍVNOU KORONAROGRAFIU A VYBRANÝMI BIOCHEMICKÝMI UKAZOVATEĽMI A MOŽNOSŤ JEJ OVPLYVNENIA

¹Miroslav MARTINKOVIČ, ²Peter PREČINSKÝ, ³Pavol BLAŽÍČEK

¹Interné oddelenie, Nemocnica Ministerstva obrany, Bratislava, Slovenská republika

²Rádiodiagnostické oddelenie, Nemocnica Ministerstva obrany, Bratislava, Slovenská republika

³Oddelenie klinických laboratórií, Nemocnica Ministerstva obrany, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Nestabilný plát hrá kľúčovú úlohu v rozvoji akútnych koronárnych syndrómov (AKS). Možnosť jeho detekcie a terapeutického ovplyvnenia významne ovplyvňuje prognostickú stratifikáciu pacientov s ischemickou chorobou srdca (ICHS).

Cieľom práce je pomocou vybraného sérového zápalového ukazovateľa, lipidového spektra a neinvazívnej koronarografie posúdiť možnosti detekcie nestabilných plátov v koronárnom riečisku a jej využitie v sekundárnej prevencii. Súbor tvorilo 107 chorých s rôznymi formami ischemickej choroby srdca, ktorí boli podľa diagnóz a koronarografických nálezov rozdelení do 4 základných skupín. U všetkých sme vyšetrili sérové hladiny hsC-reaktívneho proteínu a lipidové spektrum.

Zistili sme výrazne vyšší výskyt mäkkých nestabilných plátov a sérovej hladiny hsC-reaktívneho proteínu u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom. Prítomnosť mäkkých nestabilných plátov bola signifikantne asociovaná so zvýšenými hladinami C-reaktívneho proteínu a celkového cholesterolu. Po nasadení „plát stabilizujúcej“ liečby došlo vo všetkých laboratórnych parametroch k signifikantnej zmene v čase. Pri porovnaní hladín CRP sa ukázalo, že rozdiel sa nachádza medzi skupinami AKS a ICHS ($p < 0,01$), ale nie medzi skupinami s kalcifikovanou koronárnou aterosklerózou a nestabilným plátom. Výskyt AKS ani úmrtí na náhlu srdcovú smrť počas doby sledovania nebol asociovaný s prítomnosťou nestabilných plátov ani diagnózy. Analýzou priebehu sérových hladín hs CRP sme zistili, že výskyt sledovaných komplikácií bol spojený s úrovňou hs CRP nad 2 mg/l.

Záver: Naša „plát stabilizujúca“, liečba sprevádzaná signifikantnými zmenami v sérových hladinách sledovaných laboratórnych parametrov vyrovnala riziko akútnych komplikácií medzi všetkými podskupinami súboru. Takáto liečba nedokáže eliminovať akútne komplikácie ICHS, ale v prípadoch verifikovaných nestabilných plátov dokáže účinne znížiť riziko ich výskytu.

Kľúčové slová: Nestabilný plát; Neinvazívna koronarografia; Zápalový marker.

The Prognostic Stratification of Patients Suffering from the Ischemic Heart Disease Through the Non-Invasive Coronarography and Selected Biochemical Parameters and the Possibility to Influence It

Summary

The unstable plaque plays a key role in the development of acute coronary syndromes. The possibility of its detection and therapeutic influence significantly affects the prognostic stratification of the ischemic heart disease (IHD).

The objective of this paper is to examine, using the selected serum inflammatory marker, the lipid spectrum, and the non-invasive coronarography, the possibility of detection of unstable plaques in the coronary bed and its use in the secondary prevention. The set consisted of 107 patients with various forms of ischemic heart disease divided into four basic groups according to diagnosis and coronarographic findings. All the patients have been tested for the serum levels of the hsC-reactive protein and the lipid spectrum.

We have detected a substantially higher occurrence of soft unstable plaques and serum level of hsC-reactive protein in patients with the acute coronary syndrome. The presence of the soft unstable plaques was significantly associated with the increased levels of the C-reactive protein and the total level of cholesterol. A significant change in time for all the laboratory parameters occurred after the application of the "plaque-stabilizing" treatment. The comparison of the levels of the C-reactive protein demonstrated a difference between the acute coronary syndrome and ischemic heart disease groups ($p < 0.01$) but there is no difference between the groups with the calcified coronary atherosclerosis and unstable plaque. The occurrence of the ACS and sudden cardiac death during the time of research was not associated with the existence of unstable plaques or diagnosis. We have found out through the progress analysis of the serum levels of hsC-reactive protein that the existence of the monitored complications was associated with the level of the hsC-reactive protein above 2 mg/l.

Conclusion: Our "plaque-stabilizing" treatment accompanied with significant changes in the serum levels of the laboratory monitored parameters has balanced the risk of acute complications in all the sample subgroups. Such treatment is not able to eliminate the acute complications of the ischemic heart disease but, in the case of the verified unstable plaques, it can effectively decrease the risk of their occurrence.

Key words: Unstable plaque; Non-invasive coronarography; Inflammatory marker.

Úvod

Koronárna choroba srdca (KCHS) je hlavnou príčinou morbidít a mortalít v priemyselných krajinách. Cholesterolový skrining sa síce používa ako prostriedok identifikácie osôb, ktoré majú zvýšené riziko rozvoja budúcich koronárnych príhod, ale napriek tomu asi polovica z 1,3 miliona infarktů myokardu v USA za rok má normálnu alebo len ľahko zmenenú sérovú koncentráciu cholesterolu a jeho frakcií. Obdobne ďalšie tradičné známe rizikové faktory vysvetľujú len 60 % akútnych koronárnych príhod (11, 26). Je preto nutné pokračovať v odhalovaní ďalších rizikových a predikčných faktorov, ktorých normalizácia alebo eliminácia napomôže k zníženiu incidencie akútnych koronárnych príhod.

Laboratórne a klinické výskumy posledných 20 rokov dokazujú, že ateroskleróza nie je jednoduché ochorenie z lipidových depozít, ale že jej podstatou je nadmerná, chronická, zápalová a proliferatívna odpoveď endotelu a intímy tepien na rôzne podnety (30). Dnes sa akceptuje multifaktoriálna etiológia, pričom ústredný význam sa pripisuje endotelovej dysfunkcii, poruche metabolizmu lipidov, trombóze a zápalu.

Patologickoanatomické i angiografické štúdie ukázali, že práve tie aterosklerotické lézie, ktoré vedú k vzniku akútneho koronárneho syndrómu, sa vyznačujú charakteristikami (typ stenózy, zloženie

plátu) odlišujúcimi sa od lézií stabilných (15). Niektoré z týchto znakov svedčia o akútnej aktivácii chronicky prebiehajúceho zápalu v týchto léziách. Zápalový proces je vo vzťahu práve s instabilitou aterosklerotického ložiska (8, 32).

Ako markery zápalu bol vo svete sledovaný celý rad zápalových mediátorov. Ako najslubnejšia a najdostupnejšia sa javí možnosť sledovania sérovej hladiny C-reaktívneho proteínu (CRP). CRP je dominujúci z proteínov akútnej fázy, ktoré sa definujú schopnosťou zvýšenia svojej koncentrácie o 25 % a viac v priebehu prvých 7 dní po poškodení tkaniva (6).

CRP bol prvýkrát preukázaný už v roku 1930, ale skutočný „come back“ zažíva v súčasnosti hlavne so zisteniami, že hodnoty nad 2–3 mg/l možno pokladať za prediktívne ukazovatele neskorších akútnych koronárnych príhod u chorých s anginou pectoris, a dokonca toto ohrozenie bolo dokázané aj u veľkých súborov zdravých jedincov (28). Zisťovanie CRP ako markeru zápalu vyžaduje jeho vyšetrovanie vysoko citlivou metódou schopnou detekovať hladiny v rozpätí 0,1–20 mg/l.

Výsledky prospektívnych štúdií zdravých jedincov aj chorých s ischemickou chorobou srdca poukazujú na vzťah medzi CRP a budúcou koronárnou príhodou. Boli preukázané tesné spojenia medzi zvýšenými hodnotami CRP v plazme a dysfunkciou endotelu (22, 27).

Hlavným úskalím hodnotenia zvýšených hodnôt hsCRP je nešpecifičnosť tohto stanovenia. Jeho zvýšené koncentrácie sú prítomné nie len pri akútnych, ale aj chronických zápaloch a rady iných ochorení (5).

Najnovším pokrokom v oblasti zobrazenia srdca je neinvazívna elektrokardiograficky synchronizovaná angiografia multidetektorovou špirálovou počítačovou tomografiou (MSCT). Zo širokej škály možností využitia MSCT v neinvazívnej kardiológii využívame hlavne možnosť kontrastnej angiografie epikardiálnych koronárnych ciev (17). Na rozdiel od katetrizačnej koronarografie sa pri nej nezobrazuje iba „lumenogram“, ale vizualizujú sa aj zmeny v stene koronárnych artérií, čo umožňuje diferencovať aj morfológiu plátu (10). Možnosť rozlíšenia mäkkých tzv. „horúcich“ plátov, ktoré sú známe svojou nestabilitou a sklonom k ruptúre s progresiou intraluminálnej stenózy a rozvojom akútneho koronárneho syndrómu, je z hľadiska liečebného ovplyvnenia i prognózy viac ako dôležitá.

Detekcia a vyhodnotenie mäkkých nekalcifikovaných plátov je jeden z najdôležitejších prínosov MSCT angiografie. Zloženie lézií a závažnosť stenóz boli porovnávané s nálezmi intrakoronárnej ultrasonografie, ktorá v súčasnosti predstavuje zlatý štandard pre *in vivo* analýzu morfológie koronárneho plátu (13, 14). Vysokú senzitivitu a špecifitu MSCT koronarografie, v porovnaní so selektívnou koronarografiou ako referenčnou metódou, overili viaceré pracoviská (19, 31). Novšie klinické štúdie demonštrovali úpravu funkcie endotelu a nestability plátu po podaní inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE-I), statínov a kyseliny acetylsalicylovej (ASA) (4, 18, 21, 23, 24, 25, 33).

Cieľom práce je pomocou vybraného sérového zápalového ukazovateľa, lipidového spektra a neinvazívnej koronarografie posúdiť možnosti detekcie nekalcifikovaných „mäkkých nestabilných“ plátov v koronárnom riečisku na súbore 107 chorých s rôznymi formami ischemickej choroby srdca, zhodnotiť ich vzájomné súvislosti, predikčné využitie pre vznik akútnych komplikácií ischemickej choroby srdca a efekt užívania plát stabilizujúcej liečby.

Súbor

Náš súbor tvorilo 107 pacientov s ICHS, z toho 55 pacientov s AKS (51,4 %) a 52 pacientov s diagnózou chronickej ICHS (48,6 %). V súbore bolo 75

mužov, tj. 70,1 % (40 pacientov [37,4 %] s AKS vs 35 pacientov [2,7 %] s ICHS) a 32 žien, tj. 29,9 % (11 pacientok [10,2 %] s AKS vs 21 pacientok [17,7 %] s ICHS), priemerný vek bol $65,3 \pm 1,0$ rokov (AKS $62,2 \pm 1,0$ vs ICHS $68,1 \pm 1,0$). Esenciálnu arteriálnu hypertenziu mali 78 chorí (72,9 %) (42 pacienti [39,2 %] s AKS vs 36 pacienti [33,7 %] s ICHS). Na diabetes mellitus sa liečilo 27 chorých (25,2 %) (15 pacienti [14 %] s AKS vs 12 pacienti [11,2 %] s ICHS). Aktívne fajčenie udávalo 15 pacientov (14 %) (9 pacienti [8,4 %] s AKS vs 6 pacienti [5,6 %] s ICHS). Obezitu (BMI nad 30 kg/m^2) sme zistili u 24 pacientov (22,4 %) (10 pacienti [9,3 %] s AKS vs 14 pacienti [13,1 %] s ICHS). Štrnásť chorí (13,1 %) (6 pacienti [5,6 %] s AKS vs 8 pacienti [7,5 %] s ICHS) udávali prejavy cerebrovaskulárnej insuficiencie a 7 pacienti (6,5 %) (2 pacienti [1,9 %] s AKS vs 5 pacienti [4,6 %] s ICHS) mali diagnostikovanú obliterujúcu artériosklerózu dolných končatín. V skupine s AKS mali 24 pacienti (43,6 %) non Q-infarkt myokardu, 11 pacienti (20 %) Q-formu infarktu myokardu a 20 pacienti (36,4 %) nestabilnú anginu pectoris. Začlenení boli len pacienti konzervatívne liečení – trombolýzou 27 pacientov (48,9 %) a heparinoterapiou 28 pacientov (51,1 %), z dôvodu malého počtu invazívnych intervencií a revaskularizácií a nerovnakých vstupných podmienok a kritérií. Echokardiograficky stanovenú ejekčnú frakciu ľavej komory (EF) mali 29 pacienti (27,4 %) (9 pacienti [8,4 %] s AKS vs 21 pacienti [19 %] s ICHS) EF > 55 %, 39 pacienti (36,3 %) (17 pacienti [15,9 %] s AKS vs 22 pacienti [20,4 %] s ICHS) EF 45–55 %, 28 pacienti (26,1 %) (19 pacienti [17,7 %] s AKS vs 9 pacienti [8,4 %] s ICHS) EF 35–45 % a 11 pacienti (10,2 %) (10 pacienti [9,3 %] s AKS vs 1 pacient [0,9 %] s ICHS) EF < 35 %. Väčšina pacientov – 58 (54,2 %) (28 pacienti [26,2 %] s AKS vs 30 pacienti [28 %] s ICHS) bola vo funkčnom štádiu NYHA II, 26 pacientov (24,3 %) (17 pacienti [15,9 %] s AKS vs 9 pacienti [8,4 %] s ICHS) v NYHA III a 23 pacientov (21,5 %) (8 pacienti [7,5 %] s AKS vs 15 pacienti [14 %] s ICHS) v NYHA I.

Pacienti užívali štandardnú kardiologickú terapiu – acetylsalicylovú kyselinu (85 % pred randomizáciou vs 100 % po randomizácii), statín (63,5 % vs 100 %), inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (57,9 % vs 100 %), betablokátor (55,1 % vs 89,8 %), nitrát (38,3 % vs 21,5 %), molsidomin (26,1 % vs 5,5 %), trimetazidín (11,2 % vs 22,1 %), digitalis (16,8 % vs 10,2 %), diuretikum (14,9 % vs

20,4 %), blokátor kalciového kanála (26,1 % vs 21,5 percent).

Metódy spracovania

U všetkých chorých v súbore sme zrealizovali neinvazívnu koronarografiu (u AKS do 14 dní v rámci rizikovej stratifikácie) 8-radovým detektorovým CT prístrojom s možnosťou simultánneho zberu dát zo 4 vrstiev pri rotácii 0,5 s – SOMATOM VOLUME ZOOM SIEMENS, so zameraním na prítomnosť nestabilných plátov. Ako kritérium pre mäkký nestabilný plát bola stanovená hladina denzity < 50 Hounsfieldových jednotiek. Ako hemodynamicky závažná bola stanovená stenóza ≥ 70 %.

Podľa klinických príznakov ICHS a koronografických nálezov sme súbor rozdelili na 4 podskupiny:

- s chronickou formou ICHS s nálezmi nestabilného plátu (NP);
- s chronickou formou ICHS s nálezmi len kalcifikovaných plátov (AS);
- s akútnym koronárnym syndrómom (AKS) s nálezmi nestabilného plátu;
- s akútnym koronárnym syndrómom s nálezmi len kalcifikovaných plátov.

U všetkých pacientov sme v sére vyšetrili reaktant akútnej fázy hsCRP a lipidové parametre: celkový cholesterol (TC), jeho frakcie (HDL, LDL) a triglyceridy (TG) metódou ELISA v období zaradenia do súboru a potom po 6, 12 a 18 mesiacoch. Referenčné hodnoty normy sme stanovili podľa doporučení Slovenskej spoločnosti pre aterosklerózu:

TC < 5,0 mmol/l
LDL < 2,5 mmol/l
HDL > 1,0 mmol/l
TG < 2,0 mmol/l

Hodnoty hsCRP nad 10 mg/l svedčia o prebiehajúcej akútnej zápalovej reakcii a k rizikovej stratifikácii sme ich nebrali do úvahy. Opakovali sme ich 2 týždne po jej odoznení.

Po randomizácii všetci pacienti užívali kyselinu acetylsalicylovú (ASA) v dávke 100 mg/deň, statín (47 pacientov [43,7 %] atorvastatín 10–80 mg, priemerná dávka 24,5 mg, alebo simvastatín 10–40 mg; 46 pacientov [42,7 %] priemerná dávka 27,2 mg, alebo fluvastatín 20–80 mg/deň; 14 pacientov [13,6

percent] priemerná dávka 71,4 mg) s cieľom dosiahnutia doporučovaných hodnôt lipidového spektra a inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE-I) (21 pacientov [19,5 %] trandolapril 0,5–4 mg, priemerná dávka 1,33 mg, alebo perindopril 4–8 mg; 57 pacientov [53,6 %] priemerná dávka 5,4 mg, alebo ramipril 1,25–10 mg; 29 pacientov [26,9 %], priemerná dávka 3,6 mg). Boli dispenzarizovaní v našom zariadení s pravidelnými klinickými a laboratornými kontrolami.

Chorí sa v čase vyšetřovania neliečili na akútne ani chronické zápalové ochorenie a nemali zistené nádorové ochorenie.

Na štatistickú analýzu dát bol použitý program SPSS 11.5 pre Windows. Údaje sú uvádzané ako aritmetický priemer $\pm$ štandardná chyba priemeru. Na porovnanie výskytu znakov v jednotlivých skupinách bol použitý chí-kvadrát. Na porovnanie hladín hsCRP a lipidového spektra bol použitý Studentov t-test. Priebeh hladín hsCRP a lipidov bol hodnotený ANOVOU. Pre opakované merania za štatisticky významný rozdiel sme považovali hodnotu $p < 0,05$.

Výsledky

V podskupine pacientov s chronickou formou ICHS sme našli nestabilné pláty u 8 pacientov (15,4 %), v podskupine pacientov po prekonanom AKS u 22 pacientov (40,0 %). Našli sme signifikantný rozdiel medzi výskytom nestabilných plátov u pacientov s AKS a chronickou ICHS ($p = 0,005$), ale z hľadiska hemodynamickej závažnosti sme štatisticky významný rozdiel nenašli. V oboch skupinách prevažovali hemodynamicky nezávažné nálezy nestabilných plátov (26,5 % zo 40,0 % NP u AKS vs 10,2 % z 15,4 % NP u ICHS) (tabuľka 1).

Tabuľka 1

MSCT koronarografické nálezy zamerané na výskyt nestabilných plátov

Diagnóza	Pacienti s nestabilným plátom	Celkový počet pacientov	Výskyt nestabilných plátov	
			Celkovo	Stenóza < 70 %
AKS	22	55	40,0 %	26,5 %
ICHS	8	52	15,4 %	10,2 %

Pri vstupnom vyšetrení sledovaných biochemických parametrov sme u pacientov rozdelených podľa diagnózy nezistili signifikantné rozdiely v sérových hladinách lipidov, ale v hodnotách hsCRP áno – ICHS vs AKS, $p < 0,001$ (tabuľka 2). Po doplnení analýzy na všetky 4 podskupiny sme našli signifikantný rozdiel iba v hladinách HDL-cholesterolu u podskupiny AKS + NP vs AKS + AS, $p < 0,05$ (tabuľka 3).

Tabuľka 2

Hodnoty hsCRP a lipidového spektra pri vstupnom vyšetrení podľa diagnózy

	Celý súbor	AKS	ICHS
CRP	$5,53 \pm 0,57$	$7,84 \pm 0,98$	$3,08 \pm 0,31^*$
TC	$5,43 \pm 0,12$	$5,56 \pm 0,17$	$5,31 \pm 0,16$
LDL	$3,47 \pm 0,09$	$3,53 \pm 0,13$	$3,42 \pm 0,12$
HDL	$1,12 \pm 0,03$	$1,13 \pm 0,04$	$1,11 \pm 0,04$
TG	$1,93 \pm 0,09$	$1,89 \pm 0,10$	$1,97 \pm 0,16$

*ICHS vs AKS, $p < 0,001$

Tabuľka 3

Hodnoty CRP a lipidového spektra pri vstupnom vyšetrení podľa podskupín pacientov

	AKS+AS	AKS+NP	ICHS+AS	ICHS+NP
CRP	$7,76 \pm 1,23$	$7,95 \pm 1,62$	$3,02 \pm 0,34$	$3,43 \pm 0,78$
TC	$5,53 \pm 0,20$	$5,62 \pm 0,30$	$5,20 \pm 0,17$	$5,89 \pm 0,32$
LDL	$3,54 \pm 0,16$	$3,50 \pm 0,23$	$3,35 \pm 0,14$	$3,82 \pm 0,26$
HDL	$1,20 \pm 0,06$	$1,03 \pm 0,04^*$	$1,09 \pm 0,04$	$1,20 \pm 0,13$
TG	$1,78 \pm 0,13$	$2,04 \pm 0,16$	$1,91 \pm 0,17$	$2,32 \pm 0,57$

* AKS+NP vs AKS+AS, $p < 0,05$

Počas liečby došlo vo všetkých parametroch k signifikantnej zmene v čase, ako ukázalo hodnotenie pomocou ANOVY pre opakované merania ($p < 0,01$ pre hsCRP, TC, HDL, LDL; $p < 0,05$ pre TG) (tab. 4).

Tabuľka 4

Hodnoty CRP a lipidového spektra počas 18-mesačného sledovania pacientov

	vstup	po 6 mes.	po 12 mes.	po 18 mes.
CRP	$5,53 \pm 0,57$	$3,40 \pm 0,45^{**}$	$2,31 \pm 0,31^{**}$	$1,87 \pm 0,14^{**}$
TC	$5,43 \pm 0,12$	$5,29 \pm 0,11$	$4,90 \pm 0,10^{**}$	$4,84 \pm 0,09^{**}$
LDL	$3,47 \pm 0,09$	$3,26 \pm 0,10^{**}$	$2,98 \pm 0,09^{**}$	$2,87 \pm 0,08^{**}$
HDL	$1,12 \pm 0,03$	$1,10 \pm 0,03$	$1,19 \pm 0,03^{**}$	$1,19 \pm 0,03^*$
TG	$1,93 \pm 0,09$	$1,85 \pm 0,07$	$1,75 \pm 0,10$	$1,69 \pm 0,08^*$

rozdiel oproti vstupnej hodnote: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Pri porovnaní jednotlivých podskupín (AKS+AS, AKS+NP, ICHS+AS, ICHS+NP) pomocou ANOVY pre opakované merania sa našiel rozdiel v priebehu hladín hsCRP v čase v rôznych skupinách ($p < 0,01$) a tiež rozdiel medzi hladinami hsCRP medzi skupinami ($p < 0,01$). Pre ostatné sledované parametre rozdiel v priebehu hladín v čase v rôznych skupinách nebol signifikantný. Pri porovnaní hladín hsCRP sa ukázalo, že rozdiel sa nachádza medzi skupinami AKS a ICHS ($p < 0,01$), ale nie medzi skupinami AS a NP.

Pre ďalšie porovnanie sme stanovili hranice parametrov lipidového spektra a hsCRP, ktoré rozdelili pacientov do skupín s normálnymi hladinami a skupín so zvýšenými hladinami (pre HDL zníženými). Ukázalo sa, že prítomnosť NP je signifikantne asociovaná so zvýšenými hladinami hsCRP a TC na začiatku sledovania, ako aj so zvýšenými hladinami TG po 6 mesiacoch liečby (tab. 5).

V ďalšom sledovaní sme sa sústredili na výskyt akútnych komplikácií ICHS so zameraním na AKS a NSS. Počas doby sledovania (18 mesiacov) sa v súbore pacientov vyskytlo 20 prípadov AKS (18,7 %) a 7 exitov na komplikácie AKS a NSS (6,5 %). Výskyt AKS nebol asociovaný s prítomnosťou nestabilných plátov ani diagnózy (tab. 6).

Výskyt exitu na komplikácie AKS a NSS nebol asociovaný s prítomnosťou nestabilných plátov ani diagnózy (tab. 7).

Tabuľka 5

**Porovnanie pacientov podľa zvýšených hodnôt
biochemických ukazovateľov s MSCT koronarografickým
nálezom**

	AS (n = 77)	NP (n = 30)	P
zvýšené CRP 0	57 (74,0 %)	28 (93,3 %)	0,03*
zvýšené CRP 6	45 (58,4 %)	21 (70,0 %)	0,27
zvýšené CRP 12	33 (44,6 %)	15 (53,6 %)	0,42
zvýšené CRP 18	25 (33,8 %)	4 (14,8 %)	0,06
zvýšený TC 0	42 (54,5 %)	23 (76,7 %)	0,04*
zvýšený TC 6	40 (51,9 %)	16 (53,3 %)	0,90
zvýšený TC 12	28 (37,8 %)	9 (32,1 %)	0,59
zvýšený TC 18	31 (41,9 %)	5 (18,5 %)	0,03*
zvýšený LDL 0	68 (88,3 %)	24 (80,0 %)	0,27
zvýšený LDL 6	57 (74,0 %)	25 (83,3 %)	0,31
zvýšený LDL 12	51 (68,9 %)	20 (71,4 %)	0,81
zvýšený LDL 18	49 (66,2 %)	16 (59,3 %)	0,52
znížený HDL 0	30 (39,0 %)	13 (43,3 %)	0,68
znížený HDL 6	30 (39,0 %)	11 (36,7 %)	0,83
znížený HDL 12	14 (18,9 %)	9 (32,1 %)	0,15
znížený HDL 18	15 (20,3 %)	8 (29,6 %)	0,32
zvýšené TG 0	27 (35,1 %)	15 (50,0 %)	0,16
zvýšené TG 6	20 (26,0 %)	15 (50,0 %)	0,02*
zvýšené TG 12	19 (25,7 %)	8 (28,6 %)	0,77
zvýšené TG 18	16 (21,6 %)	9 (33,3 %)	0,23

* p < 0,05

Tabuľka 6

**Výskyt AKS v jednotlivých podskupinách, diagnózach a
MSCT koronarografických nálezo**

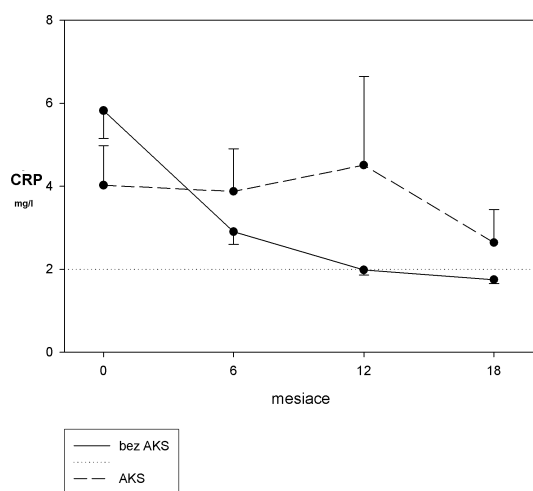
Vstupné rozdelenie	Nemali AKS v sledovanom období	Mali AKS v sledovanom období	
mali NP	24 (80,0 %)	6 (20,0 %)	p = 0,83
nemali NP	63 (81,8 %)	14 (18,2 %)	
dg AKS	44 (80,0 %)	11 (20,0 %)	p = 0,72
dg ICHS	43 (82,7 %)	9 (17,3 %)	
AKS+AS	27 (81,8 %)	6 (18,2 %)	p = 0,93
AKS+NP	17 (77,3 %)	5 (22,7 %)	
ICHS+AS	36 (81,8 %)	8 (18,2 %)	
ICHS+NP	7 (87,5 %)	1 (12,5 %)	

Tabuľka 7

**Výskyt exitu na komplikácie AKS a NSS v jednotlivých
podskupinách, diagnózach a MSCT koronarografických
nálezo**

Vstupné rozdelenie	Nemali exitus v sledovanom období	Mali exitus v sledovanom období	
mali NP	73 (94,8 %)	4 (5,2 %)	p = 0,37
nemali NP	27 (90,0 %)	3 (10,0 %)	
Dg AKS	52 (94,5 %)	3 (5,5 %)	p = 0,64
Dg ICHS	48 (92,3 %)	4 (7,7 %)	
AKS+AS	32 (97,0 %)	1 (3,0 %)	p = 0,71
AKS+NP	20 (90,9 %)	2 (9,1 %)	
ICHS+AS	41 (93,2 %)	3 (6,8 %)	
ICHS+NP	7 (87,5 %)	1 (12,5 %)	

Pri analýze priebehu hladín hsCRP v skupine s výskytom AKS a NSS počas liečby a bez výskytu pomocou ANOVY pre opakované merania, sa ukázala signifikantná zmena hladín v čase ($p < 0,01$), ako aj rozdielnosť priebehu hladín hsCRP v čase ($p < 0,05$), avšak celkový rozdiel v hladinách nebol štatisticky významný ($p = 0,31$) (graf 1).



Graf 1: Dynamika sérových hladín hsCRP u pacientov s výskytom a bez výskytu akútnej komplikácie v sledovanom období. (Dáta uvedené ako priemer $\pm$ štandardná chyba priemeru, vyznačená hranica CRP 2,0 mg/l).

Pri porovnaní skupín s akútnou komplikáciou a bez nej, priebeh hladín TC, LDL a HDL počas sledovania ukázal signifikantnú zmenu v čase ($p < 0,001$), avšak nie rozdielny priebeh ($p = 0,8$ u TC, $p = 0,82$ u LDL, $p = 0,34$ u HDL), alebo rozdiel v hladinách medzi skupinami ($p = 0,34$ u LDL, $p = 0,94$ u HDL). U TC bol medzi skupinami trend k odlišným hladinám ($p = 0,09$). V podskupine bez NP bol rozdiel hladín TC medzi skupinami signifikantný ($p < 0,05$).

Pri porovnaní skupín s akútnou komplikáciou a bez nej, priebeh hladín TG počas sledovania neukázal signifikantnú zmenu v čase ($p = 0,64$), ani rozdielny priebeh ($p = 0,65$), ukázal sa trend k rozdielu v hladinách medzi skupinami ($p = 0,056$).

Diskusia

Zlatým štandardom v diagnostike koronárnej choroby srdca je v súčasnosti invazívna koronárna angiografia, ktorá je spoľahlivou metódou na detekciu signifikantných koronárnych stenóz, avšak ide

o finančne náročné vyšetrenie s potencionálnym rizikom komplikácií. Neinvazívna koronárna angiografia s použitím počítačovej tomografie predstavuje lákavú alternatívu v diagnostike koronárnej choroby srdca. Rozvoj CT technológií v priebehu posledných 5 rokov umožnil skenovanie srdca s vysokou rozlišovacou schopnosťou. Početné klinické štúdie ukázali, že MSCT dovoľuje spoľahlivé zobrazenie koronárnych artérií, detekciu koronárnych stenóz a navyš aj hodnotenie koronárnych aterosklerotických plakov s možnosťou detekcie nekalkifikovaných nestabilných plátov (1, 2, 7, 12, 13, 16, 19, 20, 29).

V našom súbore sme zistili nestabilné pláty pomocou MSCT koronarografie u 30 pacientov (28,0 percent). Pri zhodnotení ich nálezov v dvoch základných podsúboroch sme našli signifikantne vyšší výskyt nestabilných plátov u pacientov s AKS ako s chronickou ICHS ($p = 0,005$). Zvýšený výskyt nestabilných plátov u pacientov s akútnymi formami ICHS potvrdzujú aj publikované údaje o ich rizikovitosti prechodu z asymptomatickej formy do klinicky manifestovanej akútnej koronárnej príhody (3). U chorých so stabilnými formami ICHS prevládali nálezy kalcifikovaných lézií rôzneho rozsahu, čo je v súlade s literárnymi údajmi, podľa ktorých je ateroskleróza bez nestabilných plátov sprevádzaná stabilnou anginou pectoris (9). U pacientov so stabilnou chronickou ICHS sme zachytili nestabilné pláty v štádiu, kedy sa ešte nestačili manifestovať. Nenašli sme intersexuálnu odlišnosť v ich výskyte. Za podstatnú považujeme ale skutočnosť, že takmer 2/3 nestabilných plátov nespôsobovalo významnú stenózu, čo by v prípade nemožnosti špecifikácie plátu viedlo k falošnému záveru, že koronarografický nález je nezávažný. Takéto hemodynamicky nezávažné pláty nespôsobujú zvyčajne ischémiu a neodhalíme ich ani bežne prevádzanými vyšetreniami v rámci rizikovej stratifikácie. V dôsledku toho mnoho vyšetrených pacientov nesprávne zaradíme do nízkorizikovej skupiny.

Možnosť detekcie nestabilných plátov zobrazovacou technikou pomocou MSCT koronarografie sme kombinovali s možnosťou humorálnou. Pri vstupnom vyšetrení sledovaných biochemických parametrov sme u pacientov rozdelených podľa diagnózy zistili signifikantne vyššiu sérovú hladinu hsCRP u podskupiny AKS ($p < 0,001$). Bolo dokázané, že len asi 20 % chorých so stabilnou anginou pectoris a rozsiahlym postihnutím koronárneho riečiska pri angiografickom vyšetrení má významný

vzostup plazmatických koncentrácií hsCRP. Zvýšené plazmatické koncentrácie hsCRP má oproti tomu najmenej 70 % chorých s nestabilnou anginou pectoris, ktorí sú zvýšenou mierou ohrození vznikom akútneho infarktu myokardu alebo náhlou smrťou. Koncentrácie hsCRP teda nie sú korelátom anatomického či angiografického rozsahu poškodenia tepenného riečiska aterosklerózou, ale odrážajú mieru reaktivity zápalových infiltrátov v cievnej stene a hlavne reaktivitu nestabilných aterosklerotických plátov (27). Aj naše výsledky ukázali, že prítomnosť NP je signifikantne asociovaná so zvýšenými hladinami hsCRP a TC na začiatku sledovania, ako aj so zvýšenými hladinami TG po 6 mesiacoch liečby.

Pri vstupnom rozboře sme nenašli signifikantné rozdiely v sérových hladinách lipidov. Väčšina pacientov však už pri randomizácii bola na hypolipidemickej liečbe statínom. Po doplnení analýzy na všetky 4 podskupiny sme zistili signifikantný rozdiel iba v hladinách HDL-cholesterolu u podskupiny AKS+NP vs AKS+AS, $p < 0,05$. Z literálnych údajov je známe, že medzi jedincami ohrozenými aterosklerózou a ich komplikáciami je podskupina, ktorá sa vyznačuje normálnymi, alebo dokonca subnormálnymi parametrami lipidového spektra. Ak sú v rámci diagnostického skríningu ischemickej choroby srdca sledované len plazmatické koncentrácie cholesterolu, uniká táto podskupina akejkolvek pozornosti a z hľadiska rozvoja aterosklerózy a jej komplikácií je mýlne považovaná za bezpečnú. Tento diagnostický omyl, ktorého dôsledky môžu byť pre jedinca fatálne, môže napraviť súčasné vyšetrovanie plazmatických koncentrácií hsCRP (27).

Po zrealizovaní vstupných a zaraďovacích vyšetrení sme všetkým pacientom nasadili alebo doplnili do liečby ASA, statín a inhibít ACE. Vychádzali sme zo známych literárnych a klinických údajov o ich protizápalových, stabilizujúcich a protektívnych účinkoch (4, 18, 21, 23, 24, 25, 33). Efekt ich účinku sme si overovali laboratórnym a klinickým priebehom.

Počas liečby došlo vo všetkých parametroch k signifikantnej zmene v čase, ($p < 0,01$ pre hsCRP, TC, HDL, LDL; $p < 0,05$ pre TG). Pri porovnaní jednotlivých podskupín (AKS+AS, AKS+NP, ICHS+AS, ICHS+NP) sa našiel rozdiel v priebehu hladín hsCRP v čase v rôznych skupinách ($p < 0,01$) a tiež rozdiel medzi hladinami hsCRP medzi skupinami ($p < 0,01$). Pre ostatné sledované parametre rozdiel v priebehu hladín v čase v rôznych skupinách nebol signifi-

kantný. Pri porovnaní hladín hsCRP sa ukázalo, že rozdiel sa nachádza medzi skupinami AKS a ICHS ($p < 0,01$), ale nie medzi skupinami AS a NP.

Pri porovnaní priebehu lipidových parametrov medzi skupinami pacientov s NP a AS sa nezistili signifikantné rozdiely, avšak objavil sa trend k odlišnému priebehu hladín TC v čase ($p = 0,08$) a LDL v čase ($p = 0,07$).

V analýze lipidového spektra sme pri porovnaní medzi skupinami s akútnou komplikáciou a bez nej nenašli klinicky prospešnú asociáciu. Priebeh hladín TC, LDL a HDL počas sledovania ukázal signifikantnú zmenu v čase ($p < 0,001$), avšak nie rozdielny priebeh alebo rozdiel v hladinách medzi skupinami. V podskupine bez NP bol rozdiel hladín TC medzi skupinami signifikantný ($p < 0,05$).

Podstatou klinického dopadu našich predchádzajúcich zistení bolo sledovanie výskytu akútnych komplikácií ICHS so zameraním na AKS a NSS. Počas doby sledovania (18 mesiacov) sa v súbore pacientov vyskytlo 20 prípadov AKS (18,7 %) a 7 úmrtí v dôsledku NSS alebo komplikácií AKS (6,5 %).

Dôležitým zistením bola skutočnosť, že výskyt AKS ani úmrtí na AKS a NSS počas doby sledovania nebol asociovaný s prítomnosťou nestabilných plátov ani diagnózy.

Pri analýze priebehu hladín hsCRP v skupine s výskytom AKS počas liečby a bez výskytu sa ukázala signifikantná zmena hladín v čase ($p < 0,01$), ako aj rozdielnosť priebehu hladín hsCRP v čase ($p < 0,05$), avšak celkový rozdiel v hladinách nebol štatisticky významný ($p = 0,31$).

Analýzou priebehu serových hladín hsCRP sme zistili, že výskyt sledovaných komplikácií bol spojený s úrovňou hsCRP nad 2 mg/l. Tento nález je v súlade s literárnymi údajmi renomovaných zahraničných pracovísk, ako je uvedené vyššie.

Podľa doterajších doporučení k využitiu hsCRP v praxi, vyšetrenie hsCRP má význam u jedincov, u ktorých sa zvažuje zahájenie farmakologických a nefarmakologických primárne preventívnych opatrení. U chorých, ktorý prekonali infarkt myokardu alebo cievnu mozgovú príhodu, by už mali byť prevedené všetky farmakologické a nefarmakologické opatrenia v rámci sekundárnej prevencie. Vyšetrenie hsCRP v takýchto prípadoch neprináša žiadnu novú užitočnú informáciu (22).

Podľa našich skúseností pri kombinovanej terapii (ASA–statín–inhibít ACE) je dosiahnutie poklesu sérovej hladiny hsCRP pod 2 mg/l spojené s

významným znížením rizika výskytu AKS a úmrtia na AKS či NSS vo všetkých skupinách bez rozdielu diagnózy, koronarografického nálezu, lipidového statusu a vstupných hodnôt hsCRP. To znamená, že aj u pacientov, ktorí sú nálezmi nestabilných plátov vystavení vysokému riziku recidívy či výskytu AKS a NSS, sa môže vhodnou liečbou ich stav „stabilizovať“ a ich riziko sa vyrovná na úroveň pacientov, ktorí majú „len“ nálezy kalcifikovanej stabilnej koronárnej choroby srdca.

Z našich výsledkov a pozorovaní teda vyplýva, že táto liečba nedokáže úplne eliminovať akútne komplikácie ICHS, ale v niektorých prípadoch dokáže účinne znížiť riziko ich výskytu.

Záver

Kombinovaná humorálna a zobrazovacia detekcia nestabilného plátu sa javí ako veľmi sľubná a výhodná možnosť rizikovej stratifikácie pacientov s manifestnými formami ICHS, pričom ňou získame komplexnejšiu informáciu o kardiovaskulárnej rizikovosti, ako by nám to poskytla každá metóda samostatne. Umožní nám vyselektovať vysokorizikovú populáciu, ktorú účinná „plát stabilizujúca“ liečba, sprevádzaná významnými zmenami v sérových hladinách hsCRP, dokáže „ochrániť“ a znížiť ich rizikovosť na úroveň pacientov bez nestabilných plátov. Preto kombináciu neinvazívnej koronarografie pomocou MSCT a monitoringu hsCRP v rámci sekundárnej prevencie u liečených pacientov s ICHS odporúčame využívať v klinickej praxi.

Literatúra

1. ACHENBACH, S. – MOSHAGE, W. – ROPERS, D., et al. Value of electron-beam computed tomography for noninvasive detection of high-grade coronary artery stenoses and occlusions. *N. Engl. J. Med.*, 1988, vol. 339, p. 1964–1971.
2. ACHENBACH, S. – GIESLER, T. – ROPERS, T., et al. Detection of coronary artery stenose by contrast-enhanced, retrospectively electrocardiographically-gated, multi-slice spiral computed tomography. *Circulation*, 2001, vol. 103, p. 2535–2538.
3. CAMPBELL, R. – WALLENTIN, L., et al. Management strategies for better outcome in unstable coronary artery disease. *Clin. Cardiol.*, 1998, vol. 2, p. 314–322.
4. CARAMORI, PRA. – ZAGO, AJ. Endothelial dysfunction and coronary artery disease. *Arq. Bras. Cardiol.*, 2000, vol. 2, p. 173–181.
5. DI NAPOLI, M. – SCHWANINGER, M. – CAPPELLI, R., et al. Evaluation of C-Reactive Protein Measurement for Assessing the Risk and Prognosis in Ischemic Stroke: A Statement for Health Care Professionals From the CRP Pooling Project Members Stroke, June 1, 2005, vol. 36, no. 6, p. 1316–1329.
6. DUCLOS, TW. Function of C-reactive protein. *Ann. Med.*, 2000, vol. 32, p. 274–278.
7. FERENCIK, M. – MOSELEWSKI, F. – ROPERS, D., et al. Quantitative parameters of image quality in multidetector spiral computed tomographic coronary imaging with submillimeter collimation. *Am. J. Cardiol.*, 2003, vol. 92, p. 1257–1262.
8. FUSTER, V. – BADIMON, L. – BADIMON, JJ., et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 1992, vol. 326, p. 242–250.
9. FUSTER, V. – BADIMON, L. – BADIMON, JJ., et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 1992, vol. 326, p. 310–318.
10. HOFFMANN, U. – MOSELEWSKI, F. – NIEMAN, K., et al. Noninvasive Assessment of Plaque Morphology and Composition in Culprit and Stable Lesions in Acute Coronary Syndrome and Stable Lesions in Stable Angina by Multidetector Computed Tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, vol. 47, p. 1655–1662.
11. JOSEPHSON, M. – WELLENS, HJ. Implantovateľné defibrilátory a náhla srdcová smrť. *Circulation*, 2004, vol. 109, p. 2685–2691.
12. KOOP, AF. – OHNESORGE, B. – FLOHR, T., et al. Multidetektor-row CT for the non-invasive detection of high-grade coronary artery stenoses and occlusions. *Eur. Radiol.*, 2005, vol. 10 (2), Suppl 1, p. 284.
13. LEBER, AW. – KNEZ, A. – VON ZIEGLER, F., et al. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, vol. 46, p. 147–154.
14. LEBER, AW. – BECKER, A. – KNEZ, A., et al. Accuracy of 64-slice computed tomography to classify and quantify plaque volumes in the proximal coronary system: a comparative study using intravascular ultrasound. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, vol. 47, p. 672–677.
15. LEE, RT. – LIBBY, P. The unstable atheroma. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1997, vol. 17, p. 1859–1867.
16. LESCHKA, S. – ALKADHI, H. – PLASS, A., et al. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur. Heart J.*, 2005, vol. 26, p. 1482–1487.
17. MARTINKOVIČ, M. – PREČINSKÝ, P. – HLAVENA, P., et al. Multidetektorová špirálová počítačová tomografia v kardiológii – prvé klinické skúsenosti na Slovensku. *Kardiológia*, 2005, roč. 14, č. 2, s. 81–87.
18. MASUMOTO, A. – HIROOKA, Y. – HIRONAGA, K., et al. Effects of pravastatin on endothelial function in patients with coronary artery disease (cholesterol-independent effect of pravastatin). *Am. J. Cardiol.*, 2001, vol. 88, p. 1291–1294.
19. NIEMAN, K. – OUDKERK, M. – RENSINK, BJ., et al. Coronary angiography with multi-slice computed tomography. *Lancet*, 2001, vol. 357, p. 599–603.

20. NIEMAN, K. – RENSING, B. – MUNNE, A., et al. Tree-dimensional coronary anatomy in contrast-enhanced multislice computed tomography (MSCT). *Prev. Cardiol.*, 2002, vol. 5, no. 2, p. 79–83.
 21. NISSEN, S. – TUZAN, EM. – SCHOENHAGEN, P., et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, vol. 291, p. 1071–1080.
 22. PEARSON, TA. – MENSAH, GA. – ALEXANDER, RW., et al. AHA/CDC Scientific Statement. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 2003, vol. 107, p. 499–511.
 23. PERTICONE, F. – CERAVOLO, L. – MAIO, R., et al. Effect of atorvastatin and vitamin C on endothelial function of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*, 2000, vol. 152, p. 511–518.
 24. PRASAD, A. – HUSAIN, S. – QUYYUMI, AA. Abnormal flow-mediated epicardial vasomotion in human coronary arteries is improved by angiotensin-converting enzyme inhibition: a potential role of bradykinin. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, vol. 33, p. 796–804.
 25. PRASAD, A. – TUPAS-HABIB, T. – SCHNKE, WH., et al. Acute and chronic angiotensin-1 receptor antagonism reverses endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*, 2000, vol. 101, p. 2349–2354.
 26. PRIORI, SG. – ALIOT, E. – BLOMSTROM-LUNQVIST, C., et al. Task force on sudden cardiac death of the European society of cardiology. *Eur. Heart J.*, 2001, vol. 22, issue 16, p. 1347–1350.
 27. RIDKER, PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 2003, vol. 107, p. 363–369.
 28. RIFAI, N. – RIDKER, PM. High-sensitivity C-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin. Chem.*, 2001, vol. 47, p. 403–411.
 29. ROPERS, D. – RIXE, J. – ANDERS, K., et al. Usefulness of Multidetector Row Spiral Computed Tomography With 64- x 0.6-mm Collimation and 330-ms Rotation for the Noninvasive Detection of Significant Coronary Artery Stenoses. *Am. J. Cardiol.*, 2006, vol. 97, p. 343–348.
 30. ROSS, R. Cellular and molecular studies of atherogenesis. *Atherosclerosis*, 1997, vol. 131, p. 3–4.
 31. SCHRODER, S. – KOPP, AF. – BAUMBACH, A., et al. Non-invasive detection and evaluation of atherosclerotic plaques with multi-slice computed tomography. *JACC*, 2001, vol. 37, p. 1430–1435.
 32. SULLIVAN, GW. – SAREMBOCK, IJ. – LINDEN, J. The role of inflammation in vascular diseases. *J. Leukoc. Biol.*, 2005, vol. 67, p. 519–560.
 33. WASSMANN, S. – HILGERS, S. – LAUFS, U., et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonism improves hypercholesterolemia-associated endothelial dysfunction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002, vol. 22, p. 1208–1212.
- Korespondence: MUDr. Miroslav Martinkovič
Interné oddelenie
Nemocnica Ministerstva obrany
Cesta na Červený most č. 1
833 31 Bratislava
e-mail: martinkovic@nmo.sk
- Do redakcie došlo 7. 11. 2006
-