

Zastosowanie kliniczne oceny funkcji śródbłonna i grubości kompleksu błona środkowa-błona wewnętrzna (IMT) tętnic szyjnych

Assessment of endothelial function and carotid intima-media thickness: clinical applications

Beata Westfal, Jarosław D. Kasprzak

II Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Kardiologia Polska 2005; 63: 685-692

Wstęp

Przełomowe znaczenie dla zrozumienia patogenezy schorzeń układu krążenia miało dokonane ponad 20 lat temu odkrycie, że śródbłonek naczyniowy jest organem endo- i parakrynnym. Jego czynność odgrywa ważną rolę w regulacji napięcia ściany naczynia, proliferacji komórek mięśni gładkich, adhezji monocytów i leukocytów oraz procesów krzepnięcia, poprzez uwalnianie szeregu mediatorów rozszerzających naczynia utrzymuje właściwe napięcie ściany tętnicy. Nieprawidłowa funkcja śródbłonna traktowana jest jako wstępny etap rozwoju blaszki miażdżycowej [1]. Celermajer opisał występowanie zaburzeń funkcji śródbłonna już u dzieci z rodzinną hipercholesterolemią i młodych dorosłych z czynnikami ryzyka choroby wieńcowej [2, 3]. Dysfunkcja śródbłonna występuje na najwcześniejszych etapach miażdżycy, na długo przed wystąpieniem zwężeń widocznych w badaniach angiograficznych.

W swojej przełomowej pracy ogłoszonej w 1980 r. Furchgott i Zawadzki [4] wykazali, że obecność i prawidłowa czynność komórek śródbłonna jest niezbędna do prawidłowego rozkurczu naczynia: tętnice pozbawione śródbłonna, pod wpływem acetylocholiny, substancji rozszerzającej zdrowe tętnice, ulegały paradoksalnemu skurczowi. Wkrótce potem Ludmer [5] zaobserwował paradoksalny skurcz tętnic wieńcowych po dowieńcowym podaniu acetylocholiny u pacjentów z łagodną postacią choroby wieńcowej, udowadniając, że dysfunkcja

śródbłonna naczyń wieńcowych występuje już na wczesnych etapach klinicznych tej choroby.

Dysfunkcja śródbłonna obserwowana jest w wielu stanach uznawanych za czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy, takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu, otyłość, jak również w procesie starzenia się [6–10]. Inwazyjne metody oceny funkcji śródbłonna (ilościowa angiografia z próbami prowokacyjnymi, wewnątrzwieńcowa echokardiografia dopplerowska czy też często stosowana w badaniach naukowych, ale wymagająca cewnikowania tętnicy ramiennej żylna pletyzmografia okluzyjna) są trudne do wprowadzenia do rutynowej praktyki klinicznej. Z tej przyczyny w ostatnich latach coraz większą rolę odgrywają nieinwazyjne testy oceny wczesnych stadiów miażdżycy oparte na technice ultrasonograficznej, cechujące się dobrą powtarzalnością i niskim kosztem. Należą do nich ocena zależnej od przepływu rozszerzalności tętnicy ramiennej (*flow mediated dilatation*, FMD) oraz ocena subklinicznej miażdżycy na podstawie pomiaru grubości kompleksu błona wewnętrzna – błona środkowa tętnicy szyjnej (*intima-media thickness*, IMT).

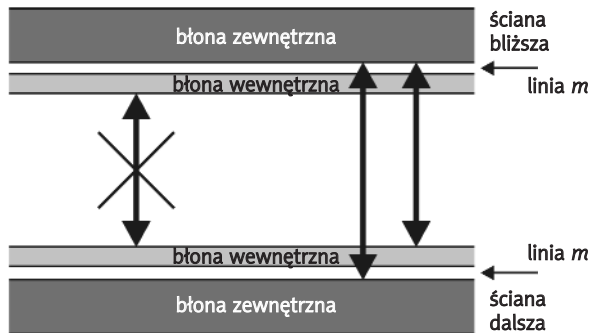
Badanie rozszerzalności tętnicy ramiennej

Historia

Pomiar rozszerzalności tętnicy ramiennej (FMD) został po raz pierwszy opisany przez Andersona i Marka w 1989 r. [11] jako pośrednia metoda oceny czynności śródbłonna. Najbardziej rozpowszechniła się metodyka

Adres do korespondencji:

lek. med. Beata Westfal, II Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Szpital im. Biegańskiego, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź, tel./faks: +48 42 653 99 09.



Rycina 1. Zasada pomiaru średnicy tętnicy ramiennej.

oceny FMD opisana przez Celermajera i wsp. w 1992 r. [2, 3]. Istotę pomiaru stanowi ocena zmiany średnicy tętnicy ramiennej pod wpływem mediatorów uwalnianych po zatrzymaniu i przywróceniu przepływu wskutek działania sił naprężenia ścinającego przepływającej krwi, których produkcja zależy od prawidłowej czynności śródbłonna. Teoretycznie do pomiarów można wykorzystywać także inne tętnice, jak np. promieniową, pachową lub powierzchowną uda, jednak w praktyce stosowane są pomiary tętnicy ramiennej.

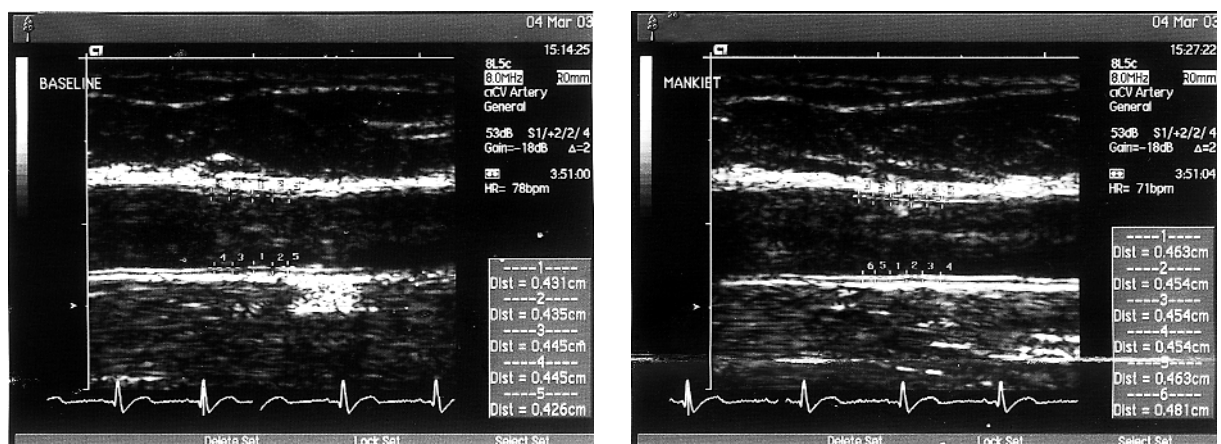
Technika badania

Przed wykonaniem oceny FMD zaleca się, aby pacjent powstrzymał się od palenia tytoniu, picia kawy i jedzenia tłustych posiłków na co najmniej 8 godz. przed badaniem (zalecane bywa też powstrzymanie się od posiłków przez 8–12 godz.) [12]. W dniu badania odstawiane są azotany i inne leki naczyniorozszerzające. Badany pozostaje w spoczynku, w pozycji leżącej przez ok. 10 min w klimatyzowanym pomieszczeniu. Podczas całego badania monitorowana jest krzywa EKG. Na pra-

we przedramię zakładany jest mankiet aparatu do mierzenia ciśnienia. Do pomiaru średnicy tętnicy używana jest głowica liniowa o wysokiej rozdzielczości, pracująca przy częstotliwości 7–10 MHz z wykorzystaniem oprogramowania do oceny tętnic obwodowych. Najpierw należy zlokalizować i oznaczyć miejsce pomiaru – z reguły znajduje się ono 5–10 cm proksymalnie od prawego dołu łokciowego. Następnie wykonywany jest wyjściowy pomiar średnicy tętnicy ramiennej w rozkurczu (na szczycie załamka R elektrokardiogramu) między bliższą i dalszą linią *m* – granicą pomiędzy błoną środkową a przydanką w ultrasonograficznej prezentacji dwuwymiarowej – zgodnie z oryginalną metodologią wg Celermajera. Niektórzy badacze [6] mierzą naczynie od bliższej linii *m* do bliższego brzegu zarysu błony wewnętrznej ściany dalszej (Rycina 1).

Wytyczne opublikowane w 2002 r. [12] dopuszczają jednak pomiar pomiędzy granicami intima – krew (ściana bliższa) i krew – intima (ściana dalsza), mimo wynikających z fizyki ultradźwięków trudności w jednoznacznie określeniu tej pierwszej (Rycina 2.). Te różnice metodologiczne mogą powodować niewielkie różnice w wyliczanych wartościach FMD.

Wartość średnicy naczynia ustalana jest zwykle przez uśrednienie pomiarów z 3–5 cykli serca. W następnym etapie badania mankiet pompowany jest do wysokości 200 mmHg na 5 min (sporadycznie w niektórych ośrodkach do 300 mmHg na 4,5 min). Po szybkiej deflacji mankieta następuje przywrócenie przepływu krwi przez tętnicę ramienną. Po 20–30 s rozpoczynamy ponowne pomiary tętnicy – maksymalna średnica rejestrowana jest zazwyczaj ok. 60 s po zwolnieniu mankieta. Po 10-minutowym odpoczynku dokonujemy kolejnych pomiarów ww. parametrów. Następnie podajemy choremu 400 µg nitrogliceryny (NTG) pod język i po 3–4 min powtarzamy po-



Rycina 2. Ocena FMD – pomiar średnicy tętnicy ramiennej w spoczynku (panel lewy) i po przekrwieniu reaktywnym (panel prawy)

miary. Rozszerzalność tętnicy niezależna od śródbłonna (*endothelium-independent dilatation*, EID) jest rezultatem bezpośredniego rozszerzenia mięśni gładkich przez NTG i jest swoistym testem oceniającym pułap rozkurczowej reakcji tętnicy. W zaawansowanej miażdżycy, przy obecności zwapnień i przebudowy histologicznej struktury ściany, ten mechanizm może być upośledzony, co uniemożliwia ocenę rozkurczu zależnego od śródbłonna – brak jednak ścisłych kryteriów interpretacji tego parametru.

FMD i EID obliczane są wg następujących wzorów:

$FMD = 100\% \times (\text{średnica po przekrwieniu reaktywnym} - \text{średnica w spoczynku}) / \text{średnica w spoczynku}$

$EID = 100\% \times (\text{średnica po podaniu nitrogliceryny} - \text{średnica w spoczynku}) / \text{średnica w spoczynku}$

Zachowanie powyższych zasad oraz dostateczne doświadczenie operatora zapewniają odpowiednią powtarzalność pomiarów [6, 7, 9–12]. Biorąc pod uwagę istnienie licznych różnic w metodyce badania w różnych ośrodkach, istnieje jednak potrzeba standaryzacji metody i poprawy techniki pomiarów celem uzyskania lepszej powtarzalności wyników.

Najważniejsze kwestie sporne stanowią:

- 1) umiejscowienie mankietu używanego do okluzji naczynia (na ramieniu lub – preferowane – na przedramieniu);
- 2) optymalny czas trwania okluzji (powyżej 5 min nie obserwuje się dalszego przyrostu FMD);
- 3) optymalny czas od deflacji mankietu do pomiaru;
- 4) ilość cykli serca potrzebnych do pomiaru średnicy tętnicy;
- 5) pora dnia najlepsza do wykonania badania;
- 6) wykonywanie testu na dominującej lub niedominującej kończynie;
- 7) konieczność i ew. czas odstawienia leków wazoaktywnych;
- 8) optymalna metoda pomiaru średnicy tętnicy;
- 9) postać NTG lub innego wazodilatatora (wlew nitroprusydku sodu?), jaki powinien być użyty do oceny EID;
- 10) ewentualne wykorzystanie do oceny funkcji śródbłonna parametrów odzwierciedlających zmiany przepływu krwi zamiast zmiany średnicy naczynia [10, 11].

Bots i wsp. [13] podjęli próbę usystematyzowania badań wykorzystujących tę technikę badawczą, opublikowanych w latach 1992–2001. Do analizy wykorzystano 219 publikacji obejmujących łączną liczbę 16 680 badanych. Analiza informacji o typie oprzyrządowania, miejscu okluzji, miejscu pomiaru, czasie i ciśnieniu okluzji pozwoliła wykazać, że spośród technicznych

aspektów pomiaru największy wpływ na zmienność pomiarów mają lokalizacja mankietu i czas okluzji, natomiast rodzaj oprzyrządowania, miejsce pomiaru i ciśnienie okluzji nie mają znaczenia.

Ostatnią wreszcie kwestią problematyczną są normy FMD dla ludzi zdrowych. Najczęściej przyjmuje się, że 10% rozszerzalności zależnej od śródbłonna stanowi normę dla zdrowej populacji. Inni autorzy za normę przyjmują wartości >7% [10, 11].

Znaczenie kliniczne oceny funkcji śródbłonna

Upośledzenie FMD jest często spotykane w patologiach układu krążenia, jednak metoda długo nie mogła znaleźć należnego sobie miejsca w rutynowej diagnostyce klinicznej, m.in. z winy wczesnych badań, które wykazywały dużą zmienność dobową tego parametru oraz słabą powtarzalność związaną z zachowaniami behawioralnymi. Dopracowanie metodyki badania przybliżyło je do praktyki klinicznej, a kolejne prace potwierdziły jego wartość diagnostyczną i prognostyczną.

Celermajer i wsp. [14] badali FMD u młodych, zdrowych ludzi z prawidłowym stężeniem cholesterolu podzielonych na grupy obecnych palaczy, byłych palaczy oraz niepalących. Największe upośledzenie FMD występowało u palaczy (4%), mniejsze u byłych palaczy (5,1%), prawidłowe wartości zarejestrowano w grupie kontrolnej (10%). Wynika stąd, że dysfunkcja śródbłonna jest potencjalnie odwracalna i normalizuje się po pewnym czasie w wyniku modyfikacji czynników ryzyka (w tym wypadku po rzuceniu palenia). Kolejne badania potwierdziły krótkoterminowe pogorszenie reaktywności w odpowiedzi na wypalenie kilku papierosów oraz stres intelektualny [15, 16]. Wykazano też związek dysfunkcji śródbłonna ze stresem oksydacyjnym, uznanym czynnikiem starzenia się organizmu. Udowodniono poprawę funkcji śródbłonna w wyniku stosowania witamin antyoksydacyjnych, mimo braku ich wpływu ochronnego na przeżycie i kliniczne powikłania miażdżycy [17, 18].

Celem sprawdzenia hipotezy, że nasilenie procesów zapalnych upośledza funkcję śródbłonna u ludzi, Vita i wsp. zbadali korelację pomiędzy FMD a stężeniem CRP, interleukiną-6, rozpuszczalną cząsteczką przylegania wewnątrzkomórkowego (sICAM-1) oraz białkiem chemotaktycznym dla monocytów (MCP-1). Dla FMD nie wykazano niezależnego związku z czynnikami zapalnymi wykraczającego poza korelacje z tradycyjnymi czynnikami ryzyka miażdżycy [19], chociaż zależność taką wykryto dla parametrów dopplerowskich przepływu w fazie przekrwienia.

W wielu pracach wykazano, że upośledzona funkcja śródbłonna poprawia się w wyniku intensywnego leczenia hipolipemizującego [20, 21]. Kilka niedużych badań klinicznych sugeruje, że terapia hipolipemizująca prawastatyną, lowastatyną i dietą, lowastatyną z probukolem (antyoksy-

dant) oraz bezafibratem koryguje upośledzoną funkcję śródbłonka [22]. Tamai i wsp. [23] wykazał także poprawę upośledzonej funkcji śródbłonka u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią poddanych pojedynczej aferezie LDL.

Wzrost zainteresowania technikami oceniającymi funkcję śródbłonka nastąpił od czasu publikacji Suwaidiego i wsp. [24], dokumentującej jej znaczenie prognostyczne u ludzi z chorobą wieńcową. Przeprowadzili mianowicie 28-miesięczną obserwację pacjentów z łagodną postacią choroby wieńcowej (definiowaną jako obecność zwężeń mniejszych niż 40% w badaniu angiograficznym). Dysfunkcja śródbłonka oceniana była inwazyjnie przy użyciu wewnątrznaczyniowej głowicy dopplerowskiej. Oceniano rezerwę wieńcową po dowieńcowej infuzji zwiększanych dawek acetylocholino oraz adenyliny (dla oceny rozszerzalności niezależnej od śródbłonka) i nitrogliceryny (dla odwrócenia ewentualnego skurczu tętnicy). 157 chorych zostało podzielonych na trzy grupy wg stopnia dysfunkcji: 1. grupa – 83 chorych z prawidłową funkcją śródbłonka, 2. grupa – 32 chorych z łagodną dysfunkcją, 3. grupa – 42 chorych z ciężką dysfunkcją (kurcz o ponad 20% średnicy). W grupie pacjentów z prawidłową funkcją śródbłonka oraz z łagodną dysfunkcją nie obserwowano żadnych incydentów w ww. okresie, natomiast wśród 42 chorych z ciężką dysfunkcją wystąpiło 10 incydentów wieńcowych (14%), z czego 6 pacjentów zmarło. Wyniki te potwierdzają znaczną prognostyczną wartość dysfunkcji śródbłonka.

Petricone i wsp. [25] badali funkcję śródbłonka w grupie 225 wcześniej nieleczonych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Dysfunkcję śródbłonka oceniano po dowieńcowym wlewie wzrastających dawek acetylocholino i nitroprusydku sodu. Chorych podzielono na 3 grupy w zależności od stopnia dysfunkcji śródbłonka. W 31-miesięcznej obserwacji ilość incydentów wieńcowych znamienne korelowała ze stopniem nasilenia dysfunkcji. Targonski i wsp. [26] wykazał z kolei, że obecność rozpoznanej inwazyjnie dysfunkcji śródbłonka wskazuje na zwiększone ryzyko przyszłych incydentów mózgowych.

Pierwszą pracą, która wykazała dużą wartość prognostyczną oceny funkcji śródbłonka mierzoną w sposób nieinwazyjny za pomocą FMD, było badanie Gokce i wsp. [27]. Oceniali oni krótkoterminowe ryzyko okołoperacyjne u 187 chorych poddawanych planowym operacjom naczyniowym (aneurysmektomia, endarterektomia szyjna, pomostowanie biodrowo-udowe, amputacje). U 45 chorych wystąpiły niekorzystne zdarzenia kliniczne pod postacią śmierci sercowej, zawału serca, niestabilnej dławicy, migotania komór, udaru mózgu oraz podwyższenia stężenia troponiny. Przedoperacyjnie ocenione FMD było wyraźnie niższe u chorych z ww. powikłaniami ($4,9\% \pm 3,1$) w stosunku do chorych bez powikłań ($7,3\% \pm 5$), podczas gdy wazodilatacja niezależna od śródbłonka była po-

dobna w obu grupach (10,7% i 10,3%). Poza wnioskiem, że upośledzona funkcja śródbłonka jest niezależnym wskaźnikiem wysokiego ryzyka okołoperacyjnego, badanie wskazuje na korzystne rokowanie u chorych z zachowaną funkcją śródbłonka. Ci sami badacze użyli FMD do oceny ryzyka długoterminowego u 199 chorych poddanych planowym zabiegom naczyniowym. Przed operacją dokonano pomiaru FMD u wszystkich chorych, następnie pacjenci zostali poddani 14-miesięcznej obserwacji. U 35 chorych wystąpiły incydenty sercowo naczyniowe – zgon sercowy (5 chorych), zawał serca (17 chorych), niestabilna dławica (10 chorych), udar mózgu (3 chorych). Podobnie jak w poprzedniej pracy, przedoperacyjne FMD było znamienne niższe u chorych z incydentami ($4,4 \pm 2,8$) w porównaniu z chorymi bez incydentów ($7,0\% \pm 4,9$), podczas gdy wazodilatacja niezależna od śródbłonka (EID) była podobna w obu grupach [28].

Modena i wsp. [29] leczyli grupę 400 postmenopauzalnych kobiet z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym przez 6 mies., osiągając optymalne wartości ciśnienia. U 150 z nich upośledzona funkcja śródbłonka nie uległa poprawie mimo optymalnego leczenia hipotensyjnego. W trakcie średnio 67-miesięcznej obserwacji odnotowano 32 zdarzenia (obrzęk płuc, przemijające niedokrwienie OUN, udar niedokrwienno) w grupie bez poprawy rozszerzalności w porównaniu z 15 zdarzeniami w grupie z poprawą rozszerzalności. W tym przypadku FMD pozwala zidentyfikować chorych o gorszym rokowaniu, co może uzasadniać bardziej agresywną terapię. Brevetti i wsp. [30] wykazali dodatkową (w stosunku do wskaźnika kostka – ramię) wartość prognostyczną niskich wartości FMD w 2-letniej obserwacji chorych z miażdżycą kończyn dolnych – wartość poniżej 6,7% wiązała się z 4,8-krotnym wzrostem zagrożenia, a przy współistnieniu niskich wartości wskaźnika kostka – ramię wzrost ryzyka był aż 13-krotny.

Schroeder i wsp. [31] przeprowadzili pilotażowe badanie mające na celu ocenę wartości predykcyjnej FMD w stosunku do typowego bólu dławicowego, próby wysiłkowej i scyntygrafii perfuzyjnej w grupie 122 chorych bez udokumentowanej choroby wieńcowej przed planowaną koronarografią. Z przeprowadzonej analizy wynika, że upośledzenie wazodilatacji zależnej od śródbłonka cechuje się 71% czułością oraz 81% swoistością, z wysoką dodatnią wartością prognostyczną 95% oraz ujemną wartością prognostyczną 41%. Były to wyniki bardzo korzystne w porównaniu z bólami dławicowymi (czułość 95%, swoistość 47,6%) i elektrokardiograficzną próbą wysiłkową (czułość 82%, swoistość 57%).

O ile prognostyczna funkcja dysfunkcji śródbłonka w chorobie wieńcowej i nadciśnieniu tętniczym jest dość dobrze udokumentowana, to jej rola w niewydolności serca jest mniej poznana. W ostatnim roku ukazało się kilka prac dotyczących roli obniżonego FMD jako

czułego biomarkera niewydolności serca równorzędnego BNP (*brain natriuretic peptide*) i jego dodatniej korelacji z tymże [32]. Porównano również prognostyczną wartość FMD z pomiarem tlenu azotu wydychanym podczas wysiłku submaksymalnego (wskaźnik funkcji śródbłonna w krążeniu płucnym) u chorych z niewydolnością serca w II–III klasie NYHA. Obniżeniu FMD, jak i zmniejszeniu wydzielania NO towarzyszyło zwiększone ryzyko zgonu/potrzeby przeszczepu (33) – FMD niższa o 1% wiązała się z 20% wzrostem ryzyka. Podobnie Fischer i wsp. [34] obserwowali 67 chorych w II–III klasie NYHA przez 46 mies., potwierdzając obecność dodatniej korelacji pomiędzy obniżonym FMD a występowaniem incydentów sercowych pod postacią nagłej śmierci, pogorszenia klasy NYHA do IV, obrzęku płuc, konieczności nagłej transplantacji serca – obserwowano o 34% niższe zagrożenie u pacjentów z wartościami FMD >6,2%.

Pomiar grubości kompleksu błona wewnętrzna – błona środkowa tętnicy szyjnej (*intima-media thickness, IMT*)

Miażdżycę tętnicy szyjnej koreluje z nasileniem czynników ryzyka miażdżycy i współistnieje z obecnością zmian miażdżycowych w innych łożyskach naczyniowych. Kompleks błony wewnętrznej i środkowej jest dobrze widoczny w badaniu ultrasonograficznym. Wraz z postępem miażdżycy pod błoną wewnętrzną gromadzą się lipidy i grubość IMT się zwiększa. Szybkość narastania IMT w tętnicy szyjnej (równoznaczna z tempem progresji miażdżycy) jest silnie dodatnio skorelowana z występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych oraz udaru mózgu [35–37].

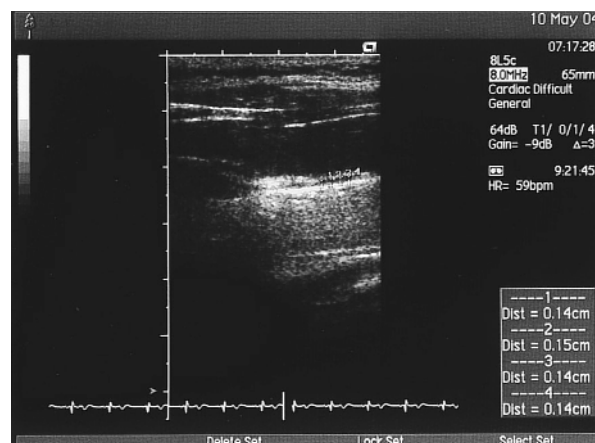
Pignoli i wsp. [38] potwierdzili koncepcję, że mierzona ultrasonograficznie grubość kompleksu intima-media dobrze odzwierciedla nasilenie miażdżycy w tętnicach szyjnych i w aorcie. Wartości osiągane za pomocą echokardiografii oraz w badaniach autopsyjnych były porównywalne, co potwierdza, że IMT jest bezpośrednim pomiarem struktury naczynia.

Metodyka badania IMT

Pomiar IMT jest prosty technicznie. Badanie to jest tanie, nieinwazyjne, powtarzalne i zajmuje nie więcej niż 10 min. Wymaga posiadania obrazującej głowicy naczyniowej operującej częstotliwościami 7–10 MHz. Badanie wykonywane jest u pacjenta w pozycji leżącej, z lekko uniesioną głową, skręconą w kierunku przeciwnym do ocenianej tętnicy. Pomiary dotyczą dalszej ściany tętnicy (widocznej u prawie wszystkich pacjentów) – od zarysu intymy do dalszej linii *m* – granicy pomiędzy błoną środkową a przydanką (Ryciny 3.–5.). Oceniana jest wartość średnia dla pomiarów prawej i lewej tętnicy szyjnej wspólnej mierzonych 2 cm proksymalnie od rozwidlenia, z pominię-



Rycina 3. Pomiar grubości IMT w tętnicy szyjnej wewnętrznej 2 cm proksymalnie od miejsca podziału tętnicy szyjnej wspólnej. Obraz prawidłowy (IMT=0,65)

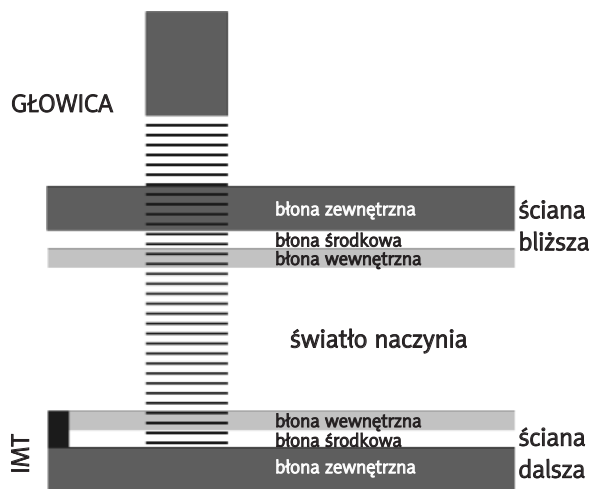


Rycina 4. Pomiar IMT – po lewej stronie blaszka miażdżycowa, po prawej pogrubiała błona wewnętrzna. Obraz nieprawidłowy (IMT=1,4 mm)

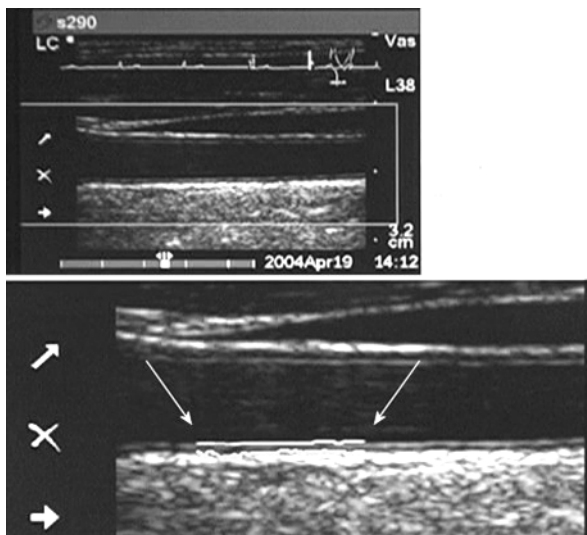
ciem obszarów widocznych blaszek miażdżycowych – dlatego ważne jest uwidocznienie tętnicy na dostatecznie długim odcinku. Norma IMT to wartości poniżej 0,9 mm. Wartości 0,9 mm do 1 mm to *szara strefa*, niejednoznaczna interpretacyjnie. Grubość kompleksu większą od 1 mm przyjmuje się za nieprawidłową [36–41].

Znaczenie kliniczne pomiaru grubości kompleksu IMT

Badanie IMT jest szczególnie przydatne do nieinwazyjnej oceny progresji miażdżycy u dorosłych. Wartość IMT rośnie wraz z zaawansowaniem choroby wieńcowej. Enderle i Schroeder [35] wykazali, że IMT tętnicy szyjnej koreluje z zaawansowaniem zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych: istnieje dodatnia korela-



Rycina 5. Schemat przedstawia sposób wykonania pomiaru IMT



Rycina 6. Automatyczna detekcja granic warstw ściany tętnicy umożliwia pomiar IMT (SonoCalciMT, SonoSite). Dolny panel ukazuje powiększony obraz tętnicy z automatycznym wyznaczeniem IMT w obszarze wyznaczonym strzałkami

cja pomiędzy grubością kompleksu intima-media a liczbą istotnie zmienionych tętnic wieńcowych, podczas gdy obniżona FMD jest lepszym predyktorem choroby wieńcowej – czułość 71% i swoistość 81% dla FMD $\leq 4,5\%$. U dzieci i młodych pacjentów z cukrzycą zwiększona grubość kompleksu IMT współistnieje z dysfunkcją śródbłonna wyrażoną niskim FMD. Dwie niezależne

grupy badaczy doszły do podobnych wniosków, że koincydencja tych wczesnych markerów miażdżycy wskazuje na wysokie ryzyko przyszłych incydentów sercowo-naczyniowych i wskazuje na szczególnie zagrożoną grupę chorych [42, 43]. Wykazano, że nieprawidłowe wartości obydwu wskaźników korelują z wywiadem rodzinnym przedwczesnych zawałów serca [44] oraz że chorzy z rodzinną hipercholesterolemią mają znacząco pogrubiałe ściany tętnic szyjnych w stosunku do zdrowych osobników już od najwcześniejszych lat życia [45].

Szybkość narastania grubości kompleksu dodatnio koreluje z ryzykiem zawału serca i udaru mózgu. Badanie ARIC (*The Atherosclerosis Risk In Communities*), które obejmowało ponad 1 000 osób, wykazało, że IMT większa od 1 mm była silnym predyktorem zawału serca lub zgonu w okresie ponad 5 lat zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet [37, 46]. Hodis i wsp. zademonstrowali, że pomiar progresji IMT w tętnicy szyjnej był użytecznym wskaźnikiem prognozy incydentów wieńcowych. Narastanie IMT o 0,03 mm lub więcej rocznie wiązało się z 2,2-krotnym wzrostem względnego ryzyka zawału serca lub śmierci sercowej oraz 3,1-krotnym wzrostem względnego ryzyka innych incydentów wieńcowych [37].

Aby ocenić predykcyjną rolę IMT, polscy badacze [47] oceniali grubość kompleksu u chorych przyjętych do kliniki celem wykonania koronarografii. Średnia wartość IMT u chorych bez zmian w tętnicach wieńcowych wynosiła 1,01 mm, ze zmianą w jednej tętnicy 1,15 mm, z chorobą dwóch naczyń 1,26 mm oraz ze zmianami w trzech naczyniach 1,47 mm.

Fathi i wsp. [36] w 2-letniej obserwacji grupy 444 chorych z czynnikami ryzyka choroby wieńcowej potwierdzili występowanie upośledzonej reaktywności śródbłonna u chorych z następczymi epizodami wieńcowymi, lecz nie wykazali natomiast niezależnej prognostycznej wartości tego parametru, w przeciwieństwie do pomiaru IMT tętnic szyjnych ($>0,71$ mm) oraz masy lewej komory wyliczonej z przekłatkowego badania echokardiograficznego. Potwierdza to fakt współwystępowania i powiązań markerów rokowniczych w grupie wysokiego ryzyka.

Należy pamiętać, że pomiar IMT może być wykonywany również w innych naczyniach tętniczych. Badania autopsyjne u dzieci wykazały, że zmiany miażdżycowe rozwijają się początkowo w ścianie aorty brzusznej. Jarvisalo i wsp. [47] wykazali, że u dzieci z czynnikami ryzyka miażdżycy nieinwazyjny pomiar IMT w aorcie (aIMT – *aortic intima-media thickness*) jest lepszym markerem wczesnej miażdżycy niż IMT tętnic szyjnych.

Pomiar IMT może być wykorzystywany do oceny efektywności leczenia hipolipemizującego. W badaniu ACAPS podawanie 20–40 mg lowastatyny przez 3 lata bezobjawowym pacjentom istotnie spowalniało narastanie grubości kompleksu w stosunku do placebo [49]. W długoterminowej obserwacji pacjentów objętych badaniem LIPID poda-

wanie prawastatyny przez 4 lata zaowocowało brakiem narastania grubości IMT w tętnicy szyjnej [50], podobnie podawanie 40 mg prawastatyny przez 2 lata (*REGRESS study*) chorym z angiograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową spowodowało wysoce znamienne zmniejszenie grubości IMT, jednak bez podobnej regresji miażdżycy ocenianej w badaniu koronarograficznym [51].

Podsumowanie

Badania FMD i IMT umożliwiają nieinwazyjne rozpoznanie wczesnego procesu miażdżycowego, korelują z nasileniem czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i mogą być w praktyce używane jako markery wczesnej miażdżycy. U osób zdrowych zarówno FMD, jak i IMT mieszczą się w granicach wartości prawidłowych, za jakie uważa się FMD >7%, IMT <1,0 mm.

U zdrowych z czynnikami ryzyka IMT jest początkowo prawidłowe (struktura pozostaje niezmienną), natomiast FMD zmniejsza się wskutek zaburzenia funkcji śródbłonna. W związku z tym, że miażdżycę upośledza rozszerzalność tętnicy ramiennej, FMD większe od 10% praktycznie wyklucza chorobę wieńcową. U pacjentów z chorobami układu krążenia FMD pomaga ponadto ocenić rokowanie.

IMT jest prostsze technicznie, więc może być badaniem przesiewowym w zagrożonej grupie młodych dorosłych; jest również szczególnie wartościowym narzędziem w starszej grupie wiekowej. W związku z tym, że IMT dobrze koreluje z zaawansowaniem miażdżycy u osób chorych, może pomóc ocenić rozległość choroby. IMT pomaga również ocenić globalne ryzyko chorego z jawną miażdżycą oraz zobiektywizować ocenę skuteczności leczenia. Pomiary IMT mają szansę na większe rozpowszechnienie dzięki wprowadzeniu do ultrasonografów specjalistycznego oprogramowania ułatwiającego pomiary (Rycina 6.).

Piśmiennictwo

1. Abrams J. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 79: 2-9.
2. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
3. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995; 74: 247-53.
4. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-7.
5. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-51.
6. Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them? *Am Heart J* 2001; 141: 694-703.
7. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 546-9.
8. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109 (Suppl. 3): III-27-32.
9. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 631-8.
10. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J* 2003; 145: 943-51.
11. Kuvin JT, Patel AR, Karas RH. Need for standardization of noninvasive assessment of vascular endothelial function. *Am Heart J* 2001; 141: 327-8.
12. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257-65.
13. Bots ML, Westerink J, Rabelink TJ, et al. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *Eur Heart J* 2005; 26: 363-8.
14. Celermajer DS, Sorensen KE, Georakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149-55.
15. Lekakis J, Papamichael C, Vemmos C, et al. Effect of acute cigarette smoking on endothelium-dependent brachial artery dilatation in healthy individuals. *Am J Cardiol* 1997; 79: 529-31.
16. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2000; 102: 2473-8.
17. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 2673-8.
18. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 23-33.
19. Vita JA, Keaney JF, Larson MG, et al. Brachial artery vasodilator function and systemic inflammation in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004; 110: 3604-9.
20. Leung WH, Lan CP. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients. *Lancet* 1993; 341: 1496-1500.
21. Puddu P, Puddu GM, Muscari A. HMG-CoA reductase inhibitors: Is the endothelium the main target? *Cardiology* 2001; 95: 9-13.
22. Huggins GS, Pasternak RC, Alpert NM, et al. Effect of short-term treatment of hyperlipidemia on coronary vasodilator function and myocardial perfusion in regions having substantial impairment of baseline dilator reserve. *Circulation* 1998; 98: 1291-6.
23. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, et al. Single LDL apheresis improves endothelium dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997; 95: 76-82.
24. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948-54.
25. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191-6.

26. Targonski PV, Bonetti PO, Pumper GM, et al. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. *Circulation* 2003; 107: 2805-9.
27. Gokce N, Keaney JF, Hunter LM, et al. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function. *Circulation* 2002; 105: 1567-72.
28. Gokce N, Keaney JF, Hunter LM, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1769-75.
29. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, et al. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 505-10.
30. Brevetti G, Silvestro A, Schiano V, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation* 2003; 108: 2093-8.
31. Schroeder S, Enderle MD, Ossen R, et al. Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. *Am Heart J* 1999; 138: 731-9.
32. Chong AY, Blann AD, Patel J, et al. Endothelial dysfunction and damage in congestive heart failure. Relation of flow-mediated dilation to circulating endothelial cells, plasma indexes of endothelial damage, and brain natriuretic peptide. *Circulation* 2004; 110: 1794-8.
33. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, et al. Vascular Endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 111: 310-4.
34. Fischer D, Rossa S, Landmesser U, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur Heart J* 2005; 26: 65-9.
35. Enderle MD, Schroeder S, Ossen R, et al. Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Heart* 1998; 80: 349-54.
36. Fathi R, Haluska B, Isbel N, et al. The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 616-23.
37. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002; 144: 753-9.
38. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-406.
39. Nissen SE. Identifying patients at risk: novel diagnostic techniques. *Eur Heart J* 2004; 24 (Suppl C): C15-C20.
40. Howard G, Sharrett A. R, Heiss G, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general population as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 1993; 24: 1297-304.
41. Mancini GB, Dahlof B, Diez J. Surrogate markers for cardiovascular disease. Structural markers. *Circulation* 2004; 109 (Suppl V): IV-22-IV.
42. Juonala M, Viikari JS, Laitinen T, et al. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults. *Circulation* 2004; 110: 2918-23.
43. Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004; 109: 1750-5.
44. Gaeta G, De Michele M, Cuomo S, et al. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343: 840-6.
45. de Groot E, Kees Hovingh G, Wiegman A. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109 (Suppl III): III33-III3.
46. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. Prevalence of coronary heart disease and carotid arterial thickening in patients with the metabolic syndrome (The ARIC Study). *Am J Cardiol* 2004; 94: 1249-54.
47. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewłocki T. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart* 2004; 90: 1286-1290.
48. Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001; 104: 2943-7.
49. Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* 1994; 90: 1679-87.
50. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al. Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. LIPID Trial Research Group. *Circulation* 1998; 97: 1784-90.
51. Jukema JW, Bruschke AV, Boven AJ, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91: 2528-40.