

Lek. Jakub Andrzejewski

Ocena dynamiki postępu miażdżycy i zmian charakteru blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych u pacjentów z objawową i bezobjawową stenozą szyjną, ze szczególnym uwzględnieniem analizy kompleksu intima-media, funkcji śródbłonna oraz aktywności czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF) i metaloproteinaz (MMP)"

STRESZCZENIE

Miażdżycowe zwężenie tętnic szyjnych, zwłaszcza, gdy zmiany w ścianie tętnic są morfologicznie miękkie – słabo-echogeniczne (zawierają głównie złogi lipidów, a nie wapnia), są jednym z najważniejszych czynników ryzyka niedokrwiennego udaru mózgu, tzw. szyjno-pochodnego (spowodowanego makroangiopatią). W prewencji szyjno-pochodnego udaru mózgu, zwłaszcza wtórnej, stosuje się przede wszystkim leki antyagregacyjne, jak kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel ale w przypadkach znacznej stenozy tętnicy szyjnej bardziej skuteczna metoda profilaktyki przeciwudarowej jest endarterektomia lub angioplastyka z założeniem stentu. Wskazaniami do tych zabiegów są ściśle określone parametry hemodynamiczne w zwężonej tętnicy, a przede wszystkim znaczny stopień zwężenia ich światła. Badanie USG Doppler jest najlepszą, bo wystarczająco dokładną a nieinwazyjną techniką służącą do oceny stanu tętnic szyjnych – zarówno ich stopnia zwężenia jak i charakteru blaszek miażdżycowych.

Celem głównym pracy była długoterminowa, prospektywna obserwacja pacjentów z objawowym lub bezobjawowym zwężeniem co najmniej jednej z tętnic szyjnych (ICA lub CCA), okresowe (co 4 miesiące) pomiary światła tętnic szyjnych, ocena charakteru i morfologii blaszek miażdżycowych, ale także pomiar kompleksu *intima-media* (IMC), badanie reaktywności śródbłonna tętnicy ramiennej testem reaktywności śródbłonna (FMD). Ponadto, celami dodatkowymi był poszukiwanie ewentualnych markerów biologicznych narastania stenozy tętnic szyjnych lub niekorzystnej transformacji blaszek miażdżycowych w nich, jak również korelacja obserwowanych w tętnicach szyjnych zjawisk ze znanymi, głównymi czynnikami ryzyka niedokrwiennego udaru mózgu.

Grupę badaną w projekcie stanowiło 48 osób (17 kobiet i 31 mężczyzn), ze zwężeniem co najmniej jednej z tętnic szyjnych (tętnica szyjna wspólna, tętnica szyjna wewnętrzna), co najmniej do 50% światła naczynia, po co najmniej jednej stronie. Średnia wieku w dniu włączenia do badania wynosiła 66,75 lat. W grupie badanej w chwili włączenia do badania 24 osoby (50%) były wcześniej przynajmniej jeden raz hospitalizowane z powodu incydentów niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (TIA lub udar niedokrwienny) – stanowili oni grupę pacjentów z „objawową stenozą tętnicy szyjnej”, pozostali mieli większy lub mniejszy stopień zwężenia co najmniej jednej z w/w tętnic, ale nie mieli w wywiadzie klinicznego incydentu niedokrwienia OUN.

Grupę kontrolną stanowiło 10 osób, 6 kobiet i 4 mężczyzn bez zwężenia tętnic szyjnych, i bez uprzedniego niedokrwienego incydentu mózgowego.

Analiza porównawcza warunków wyjściowych grupy badanej i kontrolnej nie wykazała różnic znamiennej statystycznie w zakresie wieku, płci, chorób współtowarzyszących, a tym samym – głównych czynników ryzyka miażdżycy i udaru mózgu.

W obu grupach prowadzono długoterminową (od 1,5 roku do 3 lat) obserwację kliniczną (analizie statystycznej w grupie badanej poddano okres 2 roku, a dla porównania z grupą kontrolną – 1,5 roku) - co 4 miesiące (w grupie kontrolnej co 8 miesięcy) wykonywano badania USG Doppler tętnic szyjnych z analizą światła naczynia, przepływu krwi, grubości IMC, zmian morfologicznych w typie blaszek miażdżycowych w ścianie tętnic szyjnych, i dynamiki morfologii tych zmian, a ponadto oceniano test FMD na tętnicy ramiennej. Przy każdej wizycie pobierano również pacjentowi krew na oznaczenie metaloproteinazy-9 (MMP-9) oraz czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) - oznaczenia metodą ELISA dla MMP-9 i VEGF wykonywano po zakończeniu całego okresu obserwacji klinicznej i ultrasonograficznej. Periodycznie, w rytmie wizyt kontrolnych, wykonano także badania stężenia surowicy cholesterolu całkowitego, frakcji LDL, HDL, oraz trójglicerydów, glikemii, fibrynogenu, D-dimerów, OB i CRP. Pacjenci mieli także monitorowane na wizytach ciśnienie krwi i tętno.

W trakcie trwania badania u żadnej z osób z grupy kontrolnej nie stwierdzono świeżo powstałych blaszek miażdżycowych i zwężenia tętnicy szyjnej, ale u jednej wystąpił incydent pod postacią drętwień połowicznych utrzymujących się kilka dni (kobieta, 61 lat, z nadciśnieniem tętniczym, paląca papierosy), a u innej - incydent amnezji globalnej oraz zawał

mięśnia sercowego (kobieta, 70 lat, z nadciśnieniem tętniczym, migotaniem przedsionków, hipercholesterolemią).

W okresie obserwacji w grupie badanej stwierdzono narastanie stenozy tętnic szyjnych w stosunku do wartości wyjściowych – w pierwszym roku obserwacji (wizyty 1-4 co 4 miesiące) i zaznaczony, mierny spadek zwężenia tych naczyń w drugim roku obserwacji (wizyty 4-6), przy czym różnice znamienne statystycznie w stosunku do sytuacji wyjściowej były obserwowane między wizytami 1-5 (16 miesięcy obserwacji). Pacjenci byli przez cały ten czas leczeni statynami (symvastatyną w dawce 40 mg/d lub atorvastatyną w dawce 80 mg/d). Znamienność statystyczna różnic poszczególnych pomiarów światła tętnic wahała się w przedziale od $p < 0.000001$ do $p < 0.001$. Obserwowane różnice znamienne statystyczne dotyczyły zarówno długiego okresu obserwacji jak i pomiarów dokonywanych względem siebie na kolejnych następujących po sobie wizytach.

Porównanie zmian stenozy (progresja stenozy versus brak progresji stenozy) w badanej grupie z grupą kontrolną w odpowiadających sobie okresach obserwacji - wizyta 1-3 (8 miesięcy) w grupie badanej z wizytami 1-2 (8 miesięcy) w grupie kontrolnej ujawniła znaczną różnicę postępu zmian światła tętnic u pacjentów z już istniejącą stenozą ($p < 0.001$), i to samo wykazała analiza porównawcza dalszych okresów obserwacji - wizyta 3-5 (8 miesięcy) w grupie badanej z wizytami 2-3 (8 miesięcy) w grupie kontrolnej ($p < 0,001$).

W tym samym czasie zmieniała się morfologia blaszek miażdżycowych – blaszki oceniane we wstępnym okresie badania jako niestabilne („miękkie”) przez cały czas badania (poza ostatnimi 4 miesiącami obserwacji) transformowały w kierunku blaszek o morfologii blaszek stabilnych („silniej echogenicznych”) (ale pacjenci przyjmowali statyny!). Znamienność statystyczna różnic na poszczególnych etapach obserwacji badawczej w porównaniu z wizytą początkową wahała od $p < 0.001$ do $p < 0.01$.

Parametry testu reaktywności śródbłonna nie zmieniały się w sposób znamienny statystycznie w przeciągu trwania badania.

W zakresie pomiarów kompleksu intima-media przez cały okres obserwacji nie stwierdzono zmian znamiennych statystycznie, choć porównanie dynamiki niewielkich zmian ze różnicami w zakresie stenozy tętnic okresowo wykazało zbieżny kierunek (między wizytami 1-2 i 3-4 (od 1 do 4 miesiąca i od 8 do 12 miesiąca obserwacji)).

Wartości MMP-9 w surowicy krwi nie zmieniały się w sposób znamieny statystycznie w okresie całego badania, jednak porównanie dynamiki niewielkich fluktuacji tych wartości z dynamiką progresji stenozy wykazało okresowo zbieżny kierunek (między wizytą 1 a wizytą 3 (od 1 do 12 miesiąca obserwacji) i wizytami 5-6 (16-20 miesiąc obserwacji)).

Wartości VEGF w surowicy krwi nie zmieniały się w sposób znamieny statystycznie w odstępie całego okresu badania, jednak porównanie nieznacznej dynamiki zmian tych wartości z dynamiką progresji stenozy wykazało okresowo zbieżny kierunek (między wizytą 2 a wizytą 5 (od 4 do 16 miesiąca obserwacji)).

W trakcie trwania całego badania zaistniały następujące ważne fakty kliniczne:

- U 3 pacjentów, u których stenoza tętnicy szyjnej względnie szybko narosła do zwężenia krytycznego, a blaszka miażdżycowa była niestabilna, oraz u jednego pacjenta, u którego stenoza była krytyczna od początku, a blaszka miażdżycowa również niestabilna, zalecono i wykonano endarterektomię – u żadnego z tych pacjentów nie wystąpił potem udar mózgu, ani w okresie dalszej obserwacji nie narosła stenoza w tej tętnicy.
- U 2 pacjentów, u których stenoza wyjściowa wynosiła 50% i nie narosła znacząco w czasie obserwacji, a więc nie było wskazań do zabiegu rewaskularyzacji zgodnie ze rekomendacjami diagnostyki i leczenia profilaktycznego udaru mózgu, doszło do udaru mózgu (niedowład połowiczny z afazją – u jednego, afazja - u drugiego). Blaszkami miażdżycowymi miały jednak cechy typowe dla blaszek niestabilnych.
- U 1 pacjenta doszło do bezobjawowego zamknięcia tętnicy (powolna progresja stenozy od poziomu 70% zwężenia światła naczynia do pełnego zamknięcia).
- U 2 pacjentów z wyjściowo zamkniętą tętnicą szyjną doszło do „samoistnej” rekanalizacji naczynia – u jednego do 90% światła tętnicy, u drugiego – do 95% światła tętnicy.
- U 1 pacjenta w trakcie okresu obserwacji wystąpił zawał serca.

Wnioski wynikające z pracy:

1. U pacjentów z objawowym lub bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej wspólnej lub wewnętrznej regularne i częste (w odstępach 4-miesięcznych) monitorowanie światła naczynia i przepływu krwi w nim pozwala wychwycić szybko postępującą stenozę, która może doprowadzić do udaru mózgu, a któremu można zapobiec odpowiednio wcześniej

wykonaną endarterektomią lub angioplastyką ze stentem. (Wniosek ten stanowi podstawę do dalszych badań na dużo większej populacji w celu potencjalnej zmiany aktualnych zaleceń diagnostycznych w chorobach naczyniowych).

2. Bardzo ważnym i niezależnym od stopnia stenozы naczynia parametrem, którego wartość w ocenie ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu powinna być brana pod uwagę, jest morfologia blaszki określana jako szczególnie niebezpieczna gdy jest opisana jako „niestabilna”.

3. Do udaru niedokrwiennego może dojść także przy braku krytycznej stenozы tętnicy szyjnej lub szybkiego zwężania się jej światła, jeśli blaszka zwężająca światło tętnicy jest niestabilna.

3. W przypadku powolnego postępu procesu miażdżycy może dojść także do bezobjawowego zamknięcia światła tętnicy.

4. Światło tętnicy zamkniętej może ulec częściowej, zwykle minimalnej, rekanalizacji, bez zastosowania leczenia zabiegowego, a hipotetycznie zachodzi to pod wpływem leczenia statynami.

5. Statyny (symvastatyna w dawce 40 mg/d lub atorvastatyna w dawce 80 mg/d) przyjmowane podczas długoterminowej (1,5 -2 lat) obserwacji ultrasonograficznej, stabilizują blaszki miażdżycowe, zwłaszcza w początkowej fazie ich stosowania.

6. Badanie testu reaktywności śródbłónka naczyń (na tętnicy ramiennej) nie koreluje z postępowaniem stenozы tętnicy szyjnej obserwowanym w przeciągu 1,5-2 lat w cyklicznie wykonywanym badaniu USGD, ani transformacją blaszek miażdżycowych.

7. Wartość wskaźnika kompleksu *intima-media* w tętnicy szyjnej nie koreluje w 1.5-2-letniej obserwacji z postępowaniem stenozы tej tętnicy, choć w pewnych okresach stwierdzano paralelne zmiany wartości tych parametrów.

8. Stężenie w surowicy krwi metaloproteinazy 9 (MMP-9) i czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF) nie koreluje z postępowaniem stenozы tętnicy szyjnej ani transformacją blaszek miażdżycowych, jednak w pewnych okresach obserwacji stwierdzano paralelne zmiany wartości tych markerów do zmian stenozы tętnic. W chwili obecnej nie mogą być one jednak uznane za markery badanej w pracy dynamiki stenozы tętnic szyjnych i zmian morfologii blaszek miażdżycowych.