

CT ANGIOGRAFIE KORONÁRNÍCH TEPEN U PACIENTŮ SE ZVÝŠENÝM RIZIKEM VZNIKU ISCHEMICKÉ CHOROBY SRDEČNÍ – PROSPEKTIVNÍ STUDIE S DVOULETÝM SLEDOVÁNÍM

CORONARY CT ANGIOGRAPHY IN PATIENTS WITH INCREASED RISK OF ISCHEMIC HEART DISEASE – PROSPECTIVE STUDY WITH 2 YEARS FOLLOW-UP

původní práce

Jan Baxa¹
 Jiří Ferda¹
 Miloslav Zikmund²
 Jiří Kratochvíl³
 Jan Pešek⁴
 Boris Kreuzberg¹

¹Klinika zobrazovacích metod LFUK a FN, Plzeň

²Privátní kardiologická praxe, Smetanovy sady, Plzeň

³II. Interní klinika LFUK a FN, Plzeň

⁴I. Interní klinika LFUK a FN, Plzeň

Přijato: 1. 11. 2010.

Korespondenční adresa:

MUDr. Jan Baxa
 Klinika zobrazovacích metod LFUK a FN
 Alej Svobody 80, 306 40 Plzeň
 e-mail baxaj@fnplzen.cz

Práce byla podpořena výzkumným projektem MSM 0021620819.

SOUHRN

Baxa J, Ferda J, Zikmund M, Kratochvíl J, Pešek J, Kreuzberg B. CT angiografie koronárních tepen u pacientů se zvýšeným rizikem vzniku ischemické choroby srdeční – prospektivní studie s dvouletým sledováním

Cíl. Posoudit význam koronární CT angiografie (CCTA) u asymptomatických pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem.

Materiál a metoda. U 205 nemocných se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem (průměrný věk 66,2 let) bylo provedena CCTA na dvoudrobovém CT. Nález na koronárních tepnách byly rozděleny na nevýznamné (do zúžení 40 %), hraniční (40–55 %) a významné (nad 55 %). Pomocí odds ratio byl testován rozdíl v incidenci závažného postižení koronárních tepen u diabetiků a nedietiků. Po dva roky byli nemocní sledováni z hlediska vzniku akutního koronárního syndromu.

Výsledky. U 26 nemocných (12,7 %) bylo nalezeno významné postižení koronárních tepen, z těchto nemocných bylo pět ošetřeno PTCA, dva podstoupili CABG. V průběhu dalších dvou let vznikla u dvou nemocných s původně významným nálezem nestabilní angina pectoris. U nemocných s nevýznamným postižením nebyl zaznamenán žádný případ akutního koronárního syndromu. V celém souboru se nevyskytl akutní infarkt myokardu ani náhlá smrt. U diabetiků byla incidence významného koronární-

SUMMARY

Baxa J, Ferda J, Zikmund M, Kratochvíl J, Pešek J, Kreuzberg B. Coronary CT angiography in patients with increased risk of ischemic heart disease – prospective study with 2 years follow-up

Aim. To assess the value of coronary CT angiography (CCTA) in asymptomatic patients with increased cardiovascular risk.

Material and method. 205 patients with increased cardiovascular risk (mean age 66.2 year) underwent CCTA using dual-source CT. Coronary findings were stratified as unimportant (up to 40% of narrowing), borderline (40–55%) and severe (55% and more). Using the odds ratio, the statistically important differences were tested between subgroup of diabetics and non-diabetics. All patients were under follow-up for two years.

Results. There were 26 patients (12.7%) having the severe stenosis of coronary artery, the coronary angioplasty was performed in five of them, coronary bypass graft surgery in two respectively. Two cases of newly developed unstable angina were noted in group of patients with initially severe stenosis. No myocardial infarction or sudden death was developed within the all group. The severe narrowing had statistically higher incidence in diabetics on the importance level of 5%.

Conclusion. In patients having the increased cardiovascular risk, the morbidity and mortality should be minimized when CCTA is used to test coronary arterial tree.

ho postižení statisticky vyšší na 5% hladině významnosti.

Závěr. CCTA u nemocných se zvýšeným rizikem je možné využít k časnému zachytu závažného koronárního postižení a minimalizovat mortalitu a morbiditu ischemické choroby srdeční.

Klíčová slova: koronární CT angiografie, kardiovaskulární riziko, ischemická choroba srdeční.

Key words: coronary CT angiography, cardiovascular risk, ischemic heart disease.

ÚVOD

Ischemická choroba srdeční (ICHS) představuje velmi vážný zdravotní, sociální i ekonomický problém v celosvětovém měřítku. Její incidence stále stoupá a představuje příčinu 40% ze všech úmrtí na kardiovaskulární choroby (52 000 v roce 2008). Ze všech úmrtí v České republice za rok je ICHS příčinou 55% z nich. Přestože je tedy ICHS odpovědná za více úmrtí a invalidit než všechna nádorová onemocnění dohromady, nebyl zatím osvojen systematická screeningová metoda cílená na vyhledávání tzv. pre-klinických forem ICHS (1, 2).

Za posledních deset let navíc došlo k významnému pokroku v možnostech neinvazivního zobrazení koronárních tepen pomocí výpočetní tomografie, která umožňuje zobrazit i non-okluzivní formy aterosklerózy, a tedy diagnostikovat preklinické stadium aterosklerózy odpovědnou za většinu případů ICHS (2, 3).

Naše práce je zaměřena právě na možnosti využití CT angiografie (CTA) koronárních tepen u osob bez klinických příznaků ICHS, dále na výskyt různých typů koronární aterosklerózy v souboru osob se zvýšeným rizikem vzniku ICHS a porovnání nálezů s jednotlivými rizikovými faktory, zejména diabetem 2. typu (DM2).

MATERIÁL A METODA

Celkem bylo vyšetřeno 205 pacientů (průměrný věk 66,2 let; 45–82), kteří byli zcela bez typické koronární symptomatologie, nebo trpěli atypickou bolestí na hrudi či poruchou srdečního rytmu. Všichni pacienti spadali dle svých rizikových faktorů do kategorie středního a vysokého rizika dle Framingham risk score. Kvůli nutnosti intravenózního podání jodové kontrastní látky nebyli do souboru zařazeni osoby se známou alergií na jod a osoby se zhoršenými renálními funkcemi. Všichni pacienti byli plně informováni o rizicích CT vyšetření s podáním kontrastní látky a podepsali informovaný souhlas.

Všetchna vyšetření byla provedena na dvouzdrojovém multidetektorovém výpočetním tomografu Somatom Definition (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Německo). Byl použit rutinní protokol pro vyšetření srdce (120 kV, 320 mAs/rot., rotace gantry 0,33 s, pitch 0,2) s použitím retrospektivního gatingu. Kontrastní látka v množství 80 ml (Iomeron 400, Bracco, Milán, Itálie) byla podána přetlakovým injektorem

rychlostí 5 ml/s a se záplachem 40 ml fyziologického roztoku. Před vyšetřením nebyly podávány beta-blokátory ani preparáty nitroglycerinu.

Nález na koronárním řečišti byl hodnocen z hlediska přítomnosti různých forem aterosklerotických plátů – kalcifikovaných, tzv. měkkých (fibrózních) a smíšených plátů. Z hlediska okluzivních změn byli pacienti rozděleni na skupinu s nevýznamnými změnami (zúžení lumen tepny do 40%), s hraničními změnami (zúžení lumen 40–55%) a významnými změnami (zúžení lumen tepny více než 55% či úplná okluze).

Kromě přítomnosti jednotlivých forem aterosklerózy jsme se pokusili statisticky zhodnotit stupeň rizika přítomnosti hraničních či významných změn u různých rizikových faktorů (arteriální hypertenze, dyslipidémie, obezita, DM2).

VÝSLEDKY

Celkem 54 (26,3%) osob ze souboru bylo zcela bez známek přítomnosti aterosklerózy dle CTA. Naopak u 151 pacientů (73,7%) byla nalezena nějaká forma aterosklerózy – kalcifikované noduly, kalcifikované pláty, měkké pláty či smíšené pláty. Porovnání stupňů postižení s přítomností rizikových faktorů je uvedeno v tabulce 1. Nejčastějším rizikovým faktorem byla arteriální hypertenze. Jednoznačně nejvyšší riziko přítomnosti hraniční nebo významné okluzivní formy aterosklerózy bylo zjištěno u pacientů s diabetes mellitus, kdy bylo potvrzeno statisticky významné zvýšení pravděpodobnosti přítomnosti hraničního či významného postižení aterosklerózou u diabetiků proti ne-diabetiků na 5% hladině významnosti (odds ratio 2,711; 1,3694–5,3674), statisticky významný rozdíl v prevalenci hraničních či významných změn byl potvrzen i pomocí χ^2 -testu. U ostatních sledovaných rizikových již tato statistická významnost nebyla prokázána. Provedení následných vyšetření a zákroků vyplývajících z nálezů na CTA a cíleného kardiologického vyšetření jsou uvedeny v tabulce 2.

Všetchny osoby ze souboru byly sledovány minimálně v období 24 měsíců po vyšetření, maximálně 30 měsíců. Během této doby nedošlo u pacientů s negativním či nevýznamným nálezem k rozvoji nějaké formy akutního koronárního syndromu. U dvou osob s významným nálezem, které

Tab. 1. Porovnání okluzivních změn a rizikových faktorů
 Table 1. Comparison of occlusive changes and risk factors

	Počet	Hypertenze	%	Dyslipidémie	%	Obezita	%	DM	%
celkem	205	180	0,88	144	0,70	91	0,44	55	0,27
negativní	123	105	0,85	86	0,70	52	0,42	26	0,21
nevýznamný	37	32	0,86	25	0,68	14	0,38	10	0,27
hraniční	19	18	0,95	15	0,79	10	0,53	6	0,32
významný	26	25	0,96	18	0,69	15	0,58	15	0,58
negativní + nevýznamný	160	137	0,86	111	0,69	66	0,41	35	0,22
hraniční + významný	45	43	0,96	33	0,73	25	0,56	21	0,47

nebyly nijak dále vyšetřovány, došlo během sledovaného období k rozvoji příznaků nestabilní anginy pectoris a provedením SKG. V jednom případě byla provedena PTA se

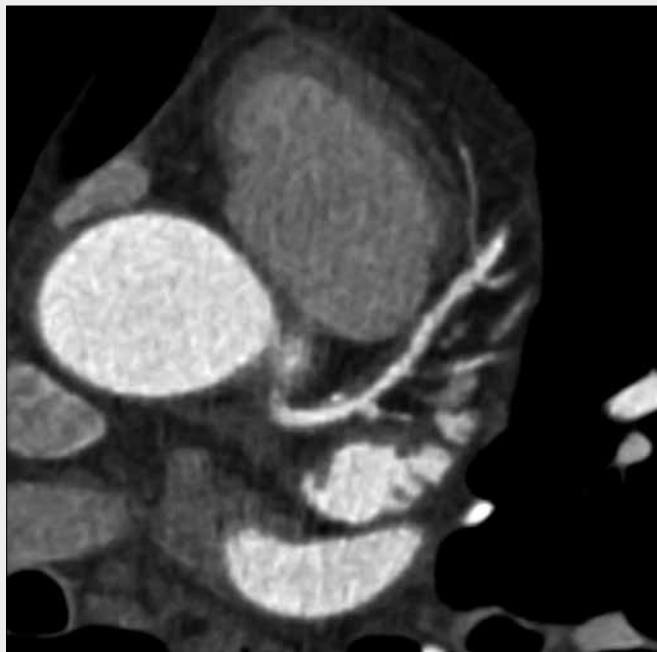
zavedením stentu, ve druhém případě byl pacient bez intervenčního výkonu indikován k provedení kardiologické revaskularizace.



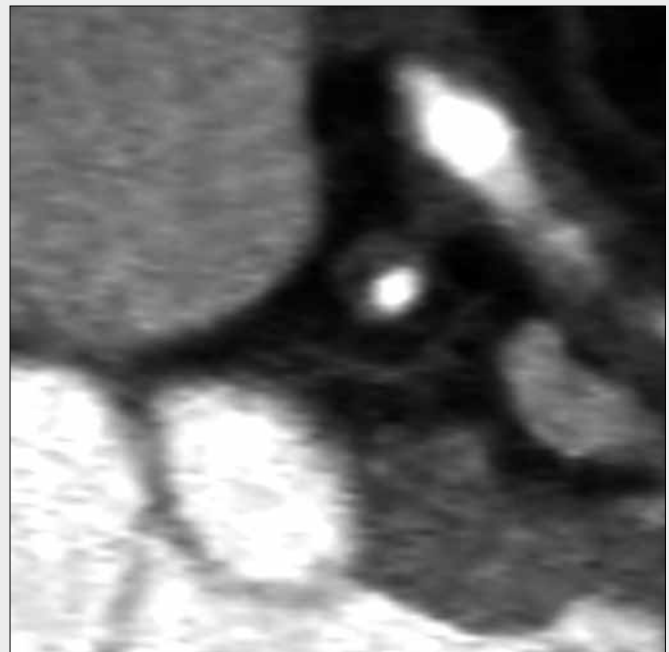
▲ Obr. 1A



▲ Obr. 1B



▲ Obr. 1C



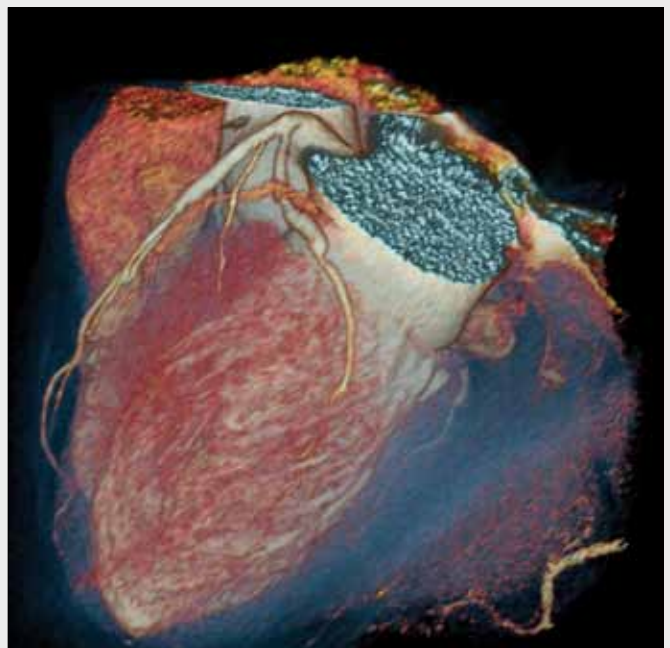
▲ Obr. 1D

Obr. 1. Muž, 59 let, diabetes mellitus 2. typu. Excesivní měkký plát s lipidovým jádrem na ramus interventricularis anterior, který však nezpůsobuje díky pozitivní remodelaci hemodynamicky významné zúžení. Nemocný léčen konzervativně. A, B – 3D CCTA; C, D – MPR

Fig. 1. Male, 59 years old, diabetes type 2. Excessive soft plaque with lipid rich core on left anterior descending artery. Due to the positive remodeling, the stenosis is up to 50%. Patient was treated by the conservative way. A, B 3D CCTA; C, D – MPR



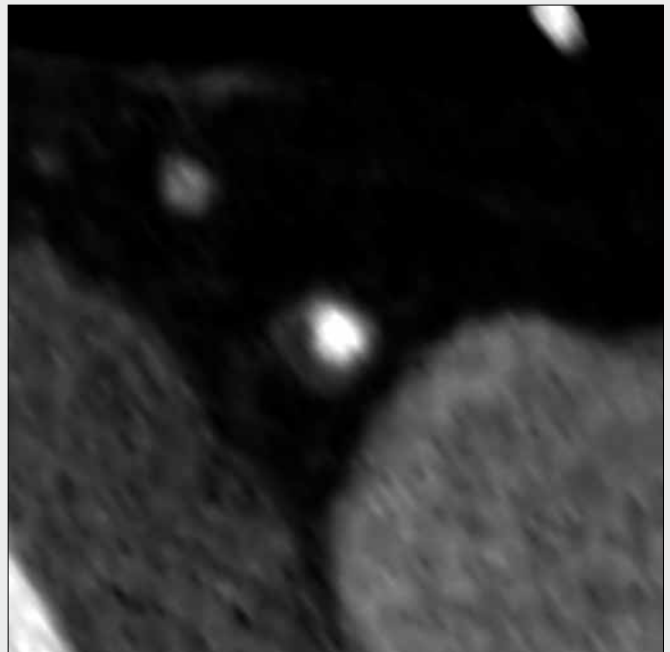
▲ Obr. 1A



▲ Obr. 1B



▲ Obr. 1C



▲ Obr. 1D

Obr. 2. **Muž, 55 let, hyperlipidémie.** Hemodynamicky významné zúžení ramus interventricularis anterior. Léčen koronární angioplastikou a implantací stentu. A – D 3D CCTA

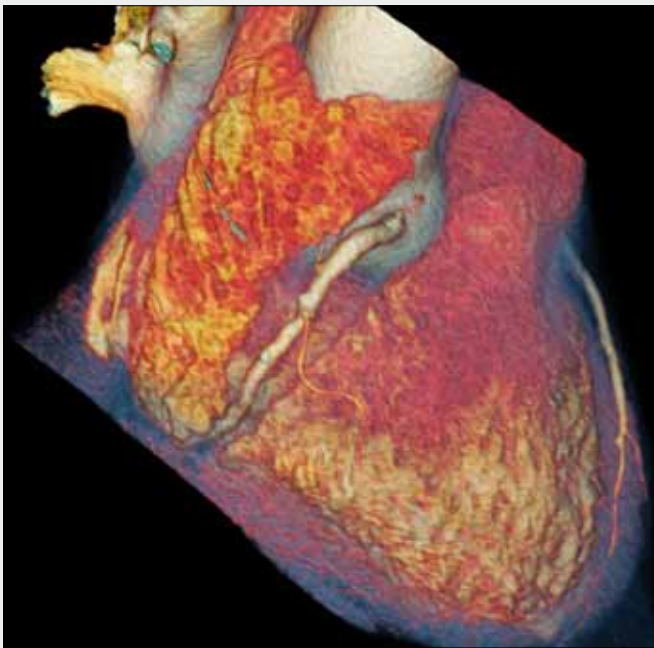
Fig. 2. **Male, 55 years old, hyperlipidemia.** Severe narrowing of the left anterior descending artery, treated subsequently by the coronary angioplasty with stent implantation. A – D – 3D CTA

Tab. 2. **Doplňené zobrazovací metody a/nebo terapie po CTA**
Table 2. **Induced imaging methods and/or therapy after CTA in borderline and significant occlusive changes**

Zátěžové vyšetření (negativní/pozitivní)	11 (1/10)
SKG	9
PTCA	5
CABG	2

DISKUSE

Terapie pozdních stadií ICCHS je zejména vzhledem k počtu osob trpících touto civilizační chorobou velmi nákladná a zároveň jsou pokročilá stadia ICCHS odpovědná za vysoký počet invalidit. Je tedy snahou nejen lékařů počty pacientů trpících pokročilou formou ICCHS snížit. V posledních letech vzniká v České republice stále více center preventivní kardiologie, která mají za úkol zejména primární prevenci ICCHS a cíleně vyhledávat osoby s vysokým kardiovaskulárním



▲ Obr. 3A



▲ Obr. 3B

Obr. 3. Muž, 58 let, kuřák, hraniční 50% stenóza způsobená měkkým plátem, po provedení zátěžového nukleárního perfuzního testu byla provedena implantace stentu. A – 3D CCTA; B – MPR

Fig. 3. Male, 58 years old, smoker. Caused by the soft plaque, borderline 50% stenosis on right coronary artery, subsequently after stress nuclear perfusion test performed stent implantation. A – 3D CCTA; B – MPR

rizikem. U těchto pacientů je kromě úpravy životního stylu a rizikových faktorů také možnost agresivní medikamentózní terapie, např. pomocí statinů. Tímto způsobem může dojít ke zpomalení rozvoje koronární aterosklerózy a snížení rizika vzniku akutní formy ICHS. Z ekonomických důvodů je však nutné používat tuto léčbu cíleně, a proto je potřeba určit vhodnou skupinu osob, u kterých je největší riziko a zároveň potenciál k jeho snížení (4).

Stratifikace pacientů dle rizika rozvoje ICHS prováděná na základě přítomnosti rizikových faktorů (např. Framingham risk score) je velmi jednoduchá a rozšířená, ale tento způsob má zásadní limitace. Existuje málo osob s ICHS, u kterých nejsou vyjádřeny tradiční rizikové faktory, na druhou stranu u mnoha osob se zvýšeným rizikem nedojde k rozvoji aterosklerózy či ICHS. Zároveň existuje variabilita postižení v každé rizikové oblasti, která je způsobena pravděpodobně velkým počtem a variabilitou všech faktorů. Naproti tomu posouzení perfuzních změn v myokardu pomocí zátěžového vyšetření odhalí aterosklerotické změny, které již významně ovlivňují průtok krve koronárním řečištěm (5–7). Invazivní selektivní koronarografie (SKG) sice posoudí i hemodynamicky nevýznamné změny v lumen tepny, nelze se však na jejím základě přesně vyjádřit k charakteru plátu. Zároveň náročnost výkonu a riziko komplikací je vyšší v porovnání s CT. Výpočetní tomografie zaznamenala významný pokrok v kvalitě zobrazení koronárního řečiště v posledních letech. Senzitivita i specifita nejmodernějších CT přístrojů v diagnostice okluzivních změn na koronárních tepnách a bypasech se výrazně přiblížila selektivní SKG. Její nespornou předností v porovnání s ostatními metodami je možnost posouzení charakteru aterosklerotických změn, a tedy rozlišení stabilních (kalcifikovaných) a nestabilních (fibrózních) plátů (8–11). Obecným problémem CT vyšetření je radiační zátěž vyšetřované

osoby, s vývojem moderních CT přístrojů však dochází k její prokazatelné redukci (12). Nefrotoxicita intravenózně podané jodové kontrastní látky je také významným negativem, které je třeba zohlednit před provedením vyšetření. U všech osob v našem souboru jsme pomocí laboratorních vyšetření vyloučili zhoršení renálních funkcí. „Pouhé“ stanovení kalciového skóre pomocí CT patří mezi tradiční metody ke stanovení rizika vzniku kardiovaskulární příhody, jejíž nespornou výhodou je poměrně nízká radiační zátěž ve srovnání s CT angiografií, jednoduchost provedení i hodnocení a zároveň se nepodává kontrastní látka. Možnosti této metody byly posouzeny v řadě studií s poměrně variabilními výsledky. V současnosti se považuje za součást algoritmu stratifikace rizika vzniku akutního koronárního syndromu u symptomatických i asymptomatických osob, její pomocí lze také sledovat další vývoj změn, zejména reakce na terapii. Nelze ji však považovat za definitivní metodu při hodnocení stupně koronární aterosklerózy (13–15). V naší studii jsme hodnocení kalciového skóre neprováděli, pouze jsme zaznamenali přítomnost kalcifikací.

Problematika cíleného vyšetřování asymptomatických rizikových osob ke zjištění preklinické formy aterosklerózy je velmi diskutovaným problémem. Možnosti využití jednotlivých metod jsou závislé nejen na jejich prognostické kvalitě, ale také na stupni zátěže pro vyšetřovanou osobu a ceně vyšetření. CT angiografie v tomto směru naráží na stále relativně vysokou radiační zátěž a nutnost podání jodové kontrastní látky, na druhou stranu se jedná o velmi jednoduché a rychlé vyšetření s velmi dobrou interpretovatelností. Významnou předností je zároveň schopnost charakterizovat složení aterosklerotických plátů. Důležitým bodem probíhající diskuze je kromě metodiky také stanovení skupiny osob vhodné k provádění cíleného screeningu (2, 3). Z výsledků naší práce

vyplývají osoby s DM2 jako jedna z nejrizikovějších skupin. Diabetes mellitus 2. typu (DM2) patří mezi civilizační choroby, je součástí metabolického syndromu s velmi vysokou tendencí k růstu incidence této choroby, do jejíhož spektra komplikací patří i ICHS. Osoby s DM2 představují obecně vysoce rizikovou skupinu pro rozvoj aterosklerózy, a tedy i ICHS. Vzhledem k časně neuropatii mají navíc poněkud odlišné vnímání bolesti, a tedy pozdní klinické manifestaci časných stadií ICHS. Některé práce uvádějí, že až 60 % diabetiků léčených více než 10 let, kteří jsou bez klinických příznaků ICHS, již mají jizevnaté změny v myokardu svědčící pro proběhlou ischémii (tzv. „němá ischémie“) (16–20). Je velmi obtížné prokázat závislost stupně postižení na délce trvání choroby, v našem souboru byly všechny osoby léčené déle než 5 let.

ZÁVĚR

CTA koronárních tepen je využitelná v diagnostice koronární aterosklerózy u asymptomatických osob, přítomnost hraničních či hemodynamicky významných okluzivních změn v souboru byla 22 %, u osob s negativním či nevýznamným nálezem byla prokázána vysoká prediktivní hodnota ve dvouletém sledování. Bylo prokázáno velmi vysoké riziko přítomnosti hemodynamicky významné a klinicky němé aterosklerózy u osob s diabetes mellitus 2. typu, jedná se tedy o vhodnou skupinu pacientů k provádění screeningových vyšetření.

LITERATURA

1. Nordhorn-Muller J, Binting S, Roll S, Willich S. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J* 2008; 29: 1316–1326.
2. Ardehali R, Nasir K, Kolandaivelu A, et al. Screening for subclinical atherosclerosis with non-contrast cardiac CT. *Atherosclerosis* 2007; 192: 235–242.
3. Simon A, Chironi G, Levenson J. Comparative performance of subclinical atherosclerosis tests in predicting coronary heart disease in asymptomatic individuals. *Eur Heart J* 2007; 28(24): 2967–2971.
4. Simon A, Levenson J. May subclinical arterial disease help to better detect and treat high-risk asymptomatic individuals? *J Hypertens* 2005; 23: 1939–1945.
5. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk, a revue for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1209–1227.
6. Chaowilt N, Arruda AL, McCully RB, Bailey KR, Pellikka PA. Dobutamine stress echocardiography in patients with diabetes mellitus: enhanced prognostic prediction using a simple risk score. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(5): 1029–1036.
7. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Møhlenkamp S, et al. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010; 31 [Epub].
8. Choi EK, Choi SI, Rivera JJ, et al. Coronary computed tomography angiography as a screening tool for the detection of occult coronary artery disease in asymptomatic individuals. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 357–365.
9. Achenbach S, Moselewski F, Ropers D, et al. Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound. *Circulation* 2004; 109(1): 14–17.
10. Hadamitzky M, Preissmuth B, Meyer T, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2(4): 404–411.
11. Van Werkhoven JM, Schuijff JD, Gaemperli O, et al. Incremental prognostic value of multi-slice computed tomography angiography over coronary artery calcium scoring in patients with suspected coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009; 30: 2622–2629.
12. Alkadhhi H, Leschka S. Radiation dose of cardiac computed tomography – what has been achieved and what needs to be done. *Eur Radiol* 2010; 19 [Epub].
13. Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 675–688.
14. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary calcium scoring in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1663–1669.
15. Budoff MJ, Gul KM. Expert review on coronary calcium. *A Vasc Health Risk Manag* 2008; 4(2): 315–324.
16. Bax JJ, Young LH, Frye RL, et al. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes care* 2007; 30: 2729–2736.
17. Zellweger MJ. Prognostic significance of silent coronary artery disease in type 2 diabetes. *Herz* 2006; 31: 240–245.
18. Van Werkhoven J, Cademartiri F, Seitun S, et al. Diabetes: prognostic value of CT coronary angiography – comparison with a nondiabetic population. *Radiology* 2010; 256 (1): 83–92.
19. Nathan DM, Meigs J, Singer DE. The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is... or is it? *Lancet* 1997; 350(1): 14–19.
20. Aldrovandi A, Maffei E, Palumbo A, et al. Prognostic value of computed tomography coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease: a 24-month follow-up study. *Eur Radiol* 2009; 19(7): 1653–1660.