

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

1. lékařská fakulta

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví
Studijní obor: Ošetrovatelská péče v anesteziologii,
resuscitaci a intenzivní péči



Bc. Kristýna Elšíková

Predikce rizika rozvoje akutního koronárního syndromu
na základě neinvazivních vyšetření

The risk assessment for development of acute coronary
syndrome based on non-invasive examinations

Diplomová práce

Vedoucí práce: MUDr. Tomáš Kovárník, Ph.D.

Konzultant: Mgr. Monika Hošťálková

Praha 2013

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze dne 15. dubna 2013

Bc. Kristýna Elšíková

IDENTIFIKAČNÍ ZÁZNAM

ELŠÍKOVÁ, Kristýna. *Predikce rizika rozvoje akutního koronárního syndromu na základě neinvazivních vyšetření. [The risk assessment for development of acute coronary syndrome based on non-invasive examinations]*. Praha, 2013. 74 s., 19 příl. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav teorie a praxe v ošetrovatelství. Vedoucí práce Kovárník, Tomáš.

ABSTRAKT

Základním cílem diplomové práce, která vychází z projektu uspořádaného II. interní klinikou Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, je stanovení možnosti predikce vzniku akutního koronárního syndromu na základě neinvazivních vyšetření - ultrazvuk karotických tepen, vyšetření retinálních tepen, biochemických markerů aterosklerózy a polymorfismu vybraných genů.

Práce obsahuje dvě hlavní části, část teoretickou, která sestává ze tří kapitol, a část výzkumnou. Teoretická část popisuje onemocnění akutní koronární syndrom, podstatná část je věnována ateroskleróze jako patofyziologickém podkladu tohoto syndromu, rizikovým faktorům a současné stratifikaci kardiiovaskulárního rizika, která se ukázala jako nedostačující. Další kapitola popisuje neinvazivní vyšetření koronárních tepen se zaměřením na předkládaný výzkum. Poslední kapitola teoretické části práce je věnována invazivním vyšetřením koronárních tepen.

Výzkumná část práce popisuje design a účel výzkumu, kterým je identifikace pacientů s vysokým rizikem vzniku akutního koronárního syndromu, bez ohledu na riziko vycházející ze standardních predikčních modelů a dále predikce změn koronární aterosklerózy při agresivní hypolipidemické terapii. Výsledky epidemiologických dat a nálezů z jednotlivých neinvazivních a invazivních vyšetření koronárních tepen u 107 pacientů s ischemickou chorobou srdeční jsou ověřovány statisticky. Závěry výzkumu potvrzují jednu ze tří hypotéz stanovených před začátkem výzkumu. Na základě neinvazivních vyšetření je možné predikovat tíži a rizikovost koronárního postižení. Zlepšení stávajících modelů predikce rizikového nálezu na koronárních tepnách přináší genetické vyšetření polymorfismu v genu pro hemoxygenázu-1, ultrazvuk karotických tepen a biochemické vyšetření hladin apolipoproteinu A.

Limitací práce je stále probíhající analýza oftalmologických vyšetření a regrese koronární aterosklerózy a tím nemožnost testovat všechny hypotézy.

Diplomová práce obsahuje také obrazové přílohy, které doprovázejí jednotlivé kapitoly.

KLÍČOVÁ SLOVA

Akutní koronární syndrom, ateroskleróza, neinvazivní vyšetření, predikce

ABSTRACT

The aim of presented diploma thesis coming out of the project held by II. interní klinika Všeobecná fakutní nemocnice v Praze is to determinate the risk assessment for development of acute coronary syndrome based on non-invasive examinations – intracoronary ultrasound, retinal arteries examination, biochemical markers of atherosclerosis and selected genes polymorphism.

The thesis is divided into two main parts. The first part is theoretical and it consists of three chapters, the second part is analytical and it contains the research. The theoretical part gives concise information about the acute coronary syndrome, essential part focuses on atherosclerosis as a pathophysiologic base of this syndrome, risk factors, and stratification of cardiovascular risk which proved to be insufficient are as well mentioned. Next part describes a non-invasive coronary arteries examinations focusing on presented research. The last chapter of the theoretical part focuses on invasive coronary arteries examinations.

The research part describes design and purpose of the project – the identification the high risk for development of acute coronary syndrome patients irrespective of the risk coming out standard evaluation models, and the prediction of coronary atherosclerosis during aggressive hypolipidemic therapy. The epidemiologic outcomes and invasive examination findings of 107 patients suffering from ischemic heart disease are statistically validated. The research findings confirm one of three hypotheses determined before the beginning of the study. The genetic examination of hemoxygenase-1, carotid ultrasound, and apolipoprotein A biochemical examination improve the current predicting evaluation models of the coronary risk findings.

The limitations of the thesis is ongoing analysis the ophthalmological examinations and scoring the regression of coronary atherosclerosis during hypolipidemic therapy and thus impossibility to prove all hypotheses.

Further attachments of certain chapters can be found in the appendix.

KEY WORDS

Acute coronary syndrome, atherosclerosis, non-invasive examinations, prediction

PODĚKOVÁNÍ

Upřímně děkuji svému vedoucímu práce, školiteli a velmi sympatickému člověku MUDr. Tomáši Kovárníkovi, Ph.D. za odborné rady, možnost účastnit se výzkumu v oblasti aterosklerózy a především za jeho nevšední a přátelské konzultace i v dobách maximální pracovní vytíženosti.

OBSAH

ÚVOD	9
TEORETICKÁ ČÁST	10
1 Akutní koronární syndrom.....	10
1.1 Rozdělení AKS	10
1.2 Patofyziologie rozvoje ischemie myokardu.....	11
1.3 Klinické projevy akutního koronárního syndromu	12
1.4 Stratifikace kardiovaskulárního rizika	13
1.4.1 Framingham risk score	14
1.4.2 Projekt SCORE	14
1.5 Ateroskleróza jako patofyziologický podklad AKS	15
1.6 Rizikové faktory aterosklerózy	18
1.7 Stabilní a nestabilní aterosklerotický plát	20
1.8 Péče o pacienta s AKS	21
2 Neinvazivní diagnostika aterosklerotického postižení koronárních tepen	22
2.1 Ultrasonografické vyšetření karotických tepen.....	22
2.2 Vyšetření retinálních tepen	23
2.3 Biochemické markery aterosklerózy.....	23
2.3.1 Apolipoproteiny	24
2.4 Polymorfismus v genu pro hemoxygenázu-1.....	25
3 Invazivní diagnostika aterosklerotického postižení koronárních tepen.....	26
3.1 Selektivní koronarografie.....	26
3.2 Intravaskulární ultrazvuk	27
3.2.1 Interpretace nálezů získaných intravaskulárním ultrazvukem	28
3.3 Virtuální histologie	29
3.3.1 VH – TCFA.....	30
3.4 Péče o pacienta podstupujícího invazivní vyšetření koronárních tepen.....	30
VÝZKUMNÁ ČÁST	31
4 Cíle a hypotézy	31
4.1 Cíle.....	31
4.2 Hypotézy	31
5 Metodika výzkumu	32
5.1 Účel a design projektu.....	32

5.2 Organizace výzkumu.....	33
5.2.1 Charakteristika zkoumaného vzorku.....	33
5.3 Použité metody.....	34
5.3.1 Plánovaná invazivní vyšetření.....	34
5.3.2 Plánovaná neinvazivní vyšetření.....	36
5.4 Statistické metody.....	37
5.4.1 Použité veličiny.....	37
6 Výsledky.....	38
Diskuze.....	47
Polymorfismus v genu pro HO-1 a vysoce riziková pacientí	47
Polymorfismus v genu pro HO-1 a predikce koronární aterosklerózy.....	48
Ultrazvuk karotických tepen a hladina Apo A	49
Hodnocení oftalmologických vyšetření a jejich vztah ke koronárnímu postižení .	52
Hodnocení regrese koronární aterosklerózy.....	52
Limitace projektu	53
Závěr	54
Použitá literatura	55
Seznam zkratk	58
Seznam tabulek	60
Seznam příloh.....	60
Přílohy.....	61

ÚVOD

Ateroskleróza je patofyziologickým podkladem ischemické choroby srdeční a jejího nejrizikovějšího projevu akutního koronárního syndromu (dále jen AKS). Toto onemocnění představuje nejčastější příčinu morbidit a mortality v průmyslově vyspělých zemích. Velkou mírou přispívají sami pacienti, ovlivnitelné faktory jako je kouření, obezita, nezdravá strava vedoucí k rozvoji diabetes mellitus, hyperlipoproteinémie nebo vysoké hodnoty arteriálního tlaku, mnohonásobně převyšují rizikovost faktorů, které pacient ovlivnit nemůže. Na léčbu AKS a jeho komplikací se vynakládají nemalé finanční prostředky.

Snahou preventivní kardiologie je hodnotit míru rizika rozvoje akutního syndromu. Ukázalo se však, že standardní riziková stratifikace AKS pomocí Framingham risk score a Skóre-CZ je nepřesná. Stále velké procento pacientů, kteří byli podle těchto systémů považováni za níže či středně rizikovou skupinu, prodělalo infarkt myokardu, který jim výrazně snížil kvalitu života, znemožnil jim chodit do práce, účastnit se denních aktivit, někteří zůstali trvale upoutáni na lůžko s chronickou intenzivní péčí a bohužel někteří pacienti prodělali náhlou smrt.

Cílem práce je výzkum nových prediktorů vzniku AKS tak, aby bylo možné včas detekovat pacienty a předcházet tak závažným stavům, kterými jsou ohroženi. Práce se zabývá korelací mezi neinvazivními vyšetřovacími metodami a rozsahem a koronární aterosklerózy včetně jeho rizikového profilu. Je známo, že objem a složení aterosklerotického plátu významně predikuje riziko vzniku akutního koronárního syndromu.

Druhou částí projektu je predikce změn koronární aterosklerózy na základě změn ve výsledcích neinvazivních vyšetření. Tato část projektu stále probíhá a její výsledky zatím nejsou k dispozici.

TEORETICKÁ ČÁST

1 AKUTNÍ KORONÁRNÍ SYNDROM

Akutní koronární syndrom je způsoben náhlým zhoršením prokrvení myokardu, které je způsobeno obstrukcí koronární tepny aterosklerotickým plátem a často nasedající trombózou. Nejčastější klinickou manifestací AKS je bolest na hrudi, která se objevuje náhle, často bez zjevné vyvolávající příčiny. AKS je často zatížen závažným průběhem jako je srdeční selhání nebo náhlá smrt a který vyžaduje multioborovou spolupráci – přes intervenci zdravotnické záchranné služby až k revaskularizačním intervencím lékařem na katetrizačním sále.

1.1 ROZDĚLENÍ AKS

Jednotlivé typy AKS mohou být rozděleny do dvou základních skupin a to podle přítomnosti ST elevací na EKG křivce. Rozlišujeme akutní koronární syndrom s ST elevacemi (STEMI) a bez ST elevací (NSTEMI). Pro diagnózu infarktu myokardu je nutný průkaz myokardiální nekrózy, a to stanovením tzv. troponinů. Jedná se o troponin I nebo T, jejichž složení se liší v srdečním a kosterním svalstvu. Pokud nedojde ke zvýšení srdečních troponinů, hovoříme v rámci akutního koronárního syndromu o nestabilní angině pectoris. Toto rozdělení AKS má své důsledky pro léčbu pacientů. Pacienti se STEMI jsou obecně více rizikováni a jsou indikováni k urgentní léčbě, většinou katetrizační. U pacientů s NSTEMI je možno použít další rizikové stratifikace, které dále určují, u kterých pacientů je nutná urgentní léčba a u kterých je možno, alespoň zpočátku, postupovat konzervativně (Bělohávek, Aschermann, 2008).

Schéma rozdělení AKS uvádím v příloze B.

1.2 PATOFYZIOLOGIE ROZVOJE ISCHÉMIE MYOKARDU

Myokard stejně jako všechny orgány v těle potřebuje ke své funkci dostatečné prokrvení, aby docházelo k dostatečné dodávce kyslíku a k odstraňování metabolitů. Ischémie je stav, kdy dochází ke snížení prokrvení myokardu a z toho vyplývajícímu nedostatku kyslíku (hypoxie). Je třeba si uvědomit, že celková spotřeba kyslíku v myokardu zaujímá 12 % z celkové spotřeby organismu, koronárními tepnami protéká cca 250 ml krve za minutu, při zvýšené námaze je toto množství až čtyřnásobné, požadavky na přívod kyslíku a na perfúzi jsou tedy přímo úměrné vykonané práci myokardu. Nedostatečné krevní zásobení myokardu je v podstatě vždy důsledkem poškození koronárních tepen, které může být způsobeno buď stenózou tepny, spazmem tepny nebo trombem, který obturuje lumen tepny. Ischémie vzniká při nerovnováze mezi nabídkou a poptávkou kyslíku a vede ke změně metabolismu z aerobního na anaerobní. Jedná se o stav částečně reverzibilní, po určité době však dochází k nevratnému poškození srdečních buněk a vzniká ischemická nekróza.

Koronární ateroskleróza může být dlouhou dobu asymptomatická. Toto je dáno kompenzatorním zvětšením celého obvodu tepny (tzv. remodelací). Pokud jsou adaptační mechanismy cévní stěny vyčerpány, dochází k rozvoji ischémie většinou jen při námaze (při zvýšených metabolických nárocích myokardu). Tento stav se klinicky manifestuje jako stabilní angina pectoris. Pokud dojde k náhlému zmenšení velikosti lumen koronární tepny rychlou progresí plátu či nasedající trombózou, vzniká rychle se prohlubující ischémie. Klinicky se tento stav manifestuje jako akutní koronární syndrom (Aschermann, 2004).

1.3 KLINICKÉ PROJEVY AKUTNÍHO KORONÁRNÍHO SYNDROMU

Projevy AKS jsou dány ischemií myokardu a rozvojem následné poruchy jak systolické, tak diastolické funkce především levé srdeční komory.

Základním příznakem AKS je bolest na hrudi – stenokardie. Jedná se o bolest či nepříjemný pocit za hrudní kostí, objevující často i v klidu a někdy při nebo po námaze (ale na rozdíl od stabilní anginy pectoris už v klidu neustupuje). Tato bolest může mít svíravý, pálivý, tupý nebo tlakový charakter. Existuje i řada nemocných, kteří nemají žádné subjektivní příznaky probíhající ischemie, tento stav nazýváme němou ischemií. Pokud bolest vzniká jen při námaze a nemocný trpí těmito obtížemi déle než jeden měsíc, jedná se o stabilní anginu pectoris. Naproti tomu, trvají-li bolesti déle než 15 minut v klidovém stavu organismu, či se vyskytly nově bolesti při námaze, které předtím nebyly vyjádřeny, hovoříme o nestabilní angině pectoris. Trvají-li bolesti déle než 20 minut, zpravidla se jedná o akutní infarkt myokardu.

Projevem zhoršení funkce levé komory je dušnost. Jedná se o abnormální pocit ztíženého dýchání. Dušnost se vždy zhoršuje námahou.

Pokud je vznik AKS provázen srdečními arytmiemi, mohou být dalším klinickým projevem palpitace nebo v závažnějších případech poruchy vědomí až náhlá smrt.

Velké procento pacientů během akutní ataky AKS trpí úzkostí, strachu ze smrti, bývají vyjádřeny vegetativní příznaky ve smyslu pocení, bledosti, zvracení (Aschermann, 2004).

1.4 STRATIFIKACE KARDIOVASKULÁRNÍHO RIZIKA

Ústav zdravotnických informací a statistiky v České republice uvádí, že za rok 2011 byl celkový počet zemřelých 106 848, z toho úmrtí na onemocnění oběhové soustavy zaujímalo 49,3 %, tzn. 52 676 zemřelých osob (ÚZIS, 2011).

Léčba kardiovaskulárních onemocnění představuje velkou finanční zátěž jak pro samotné pacienty, tak pro zdravotnictví. Další podstatným faktem je snížení kvality života nemocných s ischemickou chorobou srdeční (ICHS). Je všeobecně známo, že nejúčinnější metodou ve snižování výskytu ICHS a jejích komplikací je důsledná primární a sekundární prevence. Primární prevence je zaměřena na široké vrstvy obyvatel – např. propagace zdravé stravy, sportu atd., intenzivnější preventivní opatření jsou pak cíleny na skupiny obyvatel se zvýšeným rizikem – jedná se např. o léčbu statiny. Vymezení osob se zvýšeným rizikem vzniku ICHS je však za použití stávající metod stále nepřesné. K hodnocení rizika se využívají skórovací systémy odvozené z vícerozměrných statistických modelů, jako je Framingham risk score nebo projekt SCORE uspořádaný Evropskou kardiologickou společností (Cífková, 2006).

Jednotlivé atributy těchto modelů uvádím dále v textu.

1.4.1 FRAMINGHAM RISK SCORE

Na základě výsledků Framinghamské studie, která probíhá už od roku 1948 a která přinesla významné poznatky o vztahu mezi ICHS a hladinou lipidů v krvi, tlakem krve, věkem, pohlavím a dalšími proměnnými bylo stanoveno tzv. Framingham risk score (FRS), které stanovuje celkové koronární riziko u mužů a žen na základě přítomnosti jednotlivých kardiovaskulárních rizikových faktorů (Aschermann, 2004).

1.4.2 PROJEKT SCORE

Projekt vychází z evropské populace, kterou rozděluje na nízce či vysoce rizikovou. Ta je dále rozdělena do barevných tabulek podle věku, pohlaví, kuřáctví, hladin cholesterolu a hodnot krevního tlaku. Riziko rozvoje kardiovaskulární příhody v následujících deseti letech je hodnoceno procentuálně, jako vysoké riziko je považováno hodnota 5 % a výš (Aschermann, 2004).

Skórovací tabulka je uvedena v příloze C.

Bohužel tabulky však nepokrývají odhad rizika pro mladší věkové kategorie. Chybějí v nich kvantitativní parametry rizikových triglyceridů a protektivního HDL cholesterolu a především neukazují aktuální stav kardiovaskulárního rizika, k jehož změně může dojít v důsledku léčby. Stávající skórovací systémy nemohou přesně určit, ani vysvětlit skutečnost, proč někteří pacienti hodnoceni jako nízce či středně riziková prodělávají závažné ischemické příhody (Cífková, 2006).

1.5 ATEROSKLERÓZA JAKO PATOFYZIOLOGICKÝ PODKLAD AKS

V patogenezi ischemických chorob má hlavní význam prakticky vždy ateroskleróza. Ateroskleróza je chronické cévní onemocnění, které se vyskytuje především v místech středně velkých a velkých arterií, často se jedná o např. koronární artérie, hrudní aortu, tepny dolních končetin a karotické tepny. Hlavním patofyziologickým podkladem AKS je trombus nasedající na prasklý plát v koronární tepně, která je postižena aterosklerózou. Přestože je ateroskleróza považována za civilizační chorobu moderního věku, jedná se o onemocnění, které provází lidstvo od dávných dob. Důkazem toho je prokázané aterosklerotické postižení při CT vyšetření mumie těla muže, která byla nalezena v ledovci v rakouských Alpách a jejíž stáří se odhaduje na více než 3000 let př. n. l.

Studium problematiky vývoje aterosklerotického plátu, tzv. aterogeneze, sahá až do 2. poloviny 19. století, kdy významný patolog českého původu profesor Karel Rokitanský a německý lékař Rudolf Virchow předpokládali, že ateroskleróza není způsobena pouhým hromaděním lipidů v cévě, ale že jedním z prvních impulzů k rozvoji aterosklerózy je poranění endotelu, který vyvolá zánětlivou odpověď (Češka et al., 2005).

Jejich úvahy byly časem s rozvojem medicíny potvrzeny na základě nedávných výzkumů a studií a v současné době můžeme říci, že ateroskleróza je skutečně především zánětlivý proces, který je reakcí na akumulaci lipidů v cévní stěně.

Rozvoj zánětu a následně vznik aterosklerózy je multifaktoriální proces, jehož hlavními mechanismy jsou:

- *Oxidované lipoproteiny.* „Bez lipidů není ateroskleróza.“ LDL (low density lipoproteins, lipoproteiny nízké hustoty) částice, které jsou uloženy v intimě cévy a které jsou vázány na proteoglykany, jsou oxidativně modifikovány. Takto modifikované lipidy indukují tvorbu adhezivních molekul, které jsou exprimovány na endoteliích a vedou k akumulaci buněk imunitního systému (především makrofágů a lymfocytů) v aterosklerotickém plátu. Tyto buňky jsou následně zdrojem řady mediátorů zánětu, které poškozují cévní stěnu a jsou příčinou další akumulace zánětlivých buněk, čímž se v plátu uzavírá bludný kruh vedoucí k nárůstu objemu plátu a přeměně fibrózní a lipidové tkáně v nekrotickou.
- *Další dyslipidémie.* Oxidovatelné jsou nejen LDL, ale také VLDL (very low density lipoproteins, lipoproteiny velmi nízké hustoty) a intermediární lipoproteiny, které mají vlastní aterogenní potenciál. Je možné, že tyto částice mohou samy aktivovat zánětlivé funkce v buňkách endotelu.
- *Hypertenze.* Angiotenzin II, silný vazokonstriktor způsobující hypertenzi, se váže na specifický receptor AT-1, vede k oxidačnímu stresu a tím podporuje aterogenezi ve všech stádiích. Je prokázáno, že angiotenzin II zvyšuje některé zánětlivé mediátory, především VCAM-1 a interleukin 6.
- *Diabetes mellitus.* Diabetes je považován za jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů, především díky skutečnosti, že hyperglykémie vede ke vzniku modifikovaných makromolekul, které zvyšují cytokinovou produkci v buňkách endotelu.
- *Obezita.* Obezita nejen, že je významnou predispozicí k inzulínové rezistenci, diabetu a dyslipidémii, ale je také prokázáno, že tuková tkáň produkuje cytokiny TNF alfa a interleukin 6, které se podílí na aterogenezi.
- *Infekce.* Infekce organismu může být stimulem pro zánět, který zapříčiní rozvoj aterosklerózy. Jako významné prediktory vaskulárního rizika můžeme označit protilátky proti *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *herpes simplex* nebo *cytomegalovirus* (Češka et al., 2005).

Patogeneze zánětu a rozvoje aterosklerotického plátu a následného obstrukce lumen tepny je velmi obsáhlý a složitý biochemický děj, schéma tohoto procesu uvádím v příloze D.

Výše uvedené mechanismy podílející se na aterogenezi nejsou však zdaleka jedinými faktory rozvoje tohoto patologického procesu. Bylo prokázáno, že podstatou rozvoje aterosklerózy je mimo jiné také nedostatečná funkce vnitřní vrstvy cévní stěny – endotelu. Endotel je jednovrstevná výstelka cév a tělních dutin. Díky svému umístění mezi tkáněmi a krví dokáže zaznamenávat humorální a hemodynamicky změny a reagovat na ně. Aschermann (2004, s. 560) uvádí, že: *„endotel je největším endokrinním a parakrinním orgánem, a má také řadu důležitých regulačních funkcí. Poškození jeho funkce často představuje první krok v rozvoji patologických procesů postihujících cévní stěnu. K základním funkcím cévního endotelu patří: regulace cévního tonu, vliv na strukturu cévní stěny, regulace homeostázy, interakce s buňkami v krevním oběhu a regulace permeability.“*

K poškození endotelu může dojít na základě působení mnoha faktorů. Jako stěžejní faktor se uvádí mechanické poškození tepny v důsledku vířivého proudu krve na odstupech tepen, především u hypertenze. Dále se uplatňují vlivy chemické, degenerativní, infekční, metabolické atd. Rizikové faktory rozvoje aterosklerózy jsou dále popsány v následující podkapitole práce. Manifestace aterosklerózy je způsobena především interakcí mezi genetickými faktory, které určují hranice, při kterých k rozvoji aterosklerózy dochází a faktory vnějšího prostředí, které ovlivňují konkrétní riziko (Češka et al., 2005).

1.6 RIZIKOVÉ FAKTORY ATEROSKLERÓZY

Vyjmenovat všechny rizikové faktory (RF) v současné době není možné, protože už před 20 lety jich bylo popsáno více než 246 a vzhledem k množství studií, které probíhají, bude jistě prokázáno, že ty, které byly považovány za rizikové, rizikové nejsou a naopak existuje skupina faktorů, které určují riziko rozvoje aterosklerózy velmi výrazně.

RF se mohou definovat podle různých hledisek, nejčastěji se rozdělují na neovlivnitelné a ovlivnitelné.

Neovlivnitelné RF:

- *Pohlaví.* Muži jsou rizikovější než ženy, riziko u žen se zvyšuje v postmenopauzálním období, pokud neužívají substituční estrogenovou léčbu.
- *Věk.* Pravděpodobnost projevu aterosklerózy stoupá s věkem, u žen se rizikový věk udává od 55 let, u mužů od 45 let věku.
- *Rodinná anamnéza.* Výskyt infarktu myokardu nebo náhlé smrti u muže první linie do 55 let věku, u ženy první linie do 65 let věku.

Mezi další neovlivnitelné faktory někteří autoři dále rasovou příslušnost. Neproběhly však validní výzkumy, které by potvrdily, že by Afroameričané měli vyšší riziko rozvoje ICHS než příslušníci rasy europoidní.

Ovlivnitelné RF:

- *Hyperlipoproteinémie.* Rizikový je zvýšený celkový a LDL-cholesterol, snížený HDL-cholesterol, hypertriglyceridémie.
- *Kouření.* Výrazné zvýšení rizika ICHS a úmrtí na kardiovaskulární onemocnění.
- *Arteriální hypertenze.* Zvýšení rizika ICHS a cévní mozkové příhody (CMP).
- *Diabetes mellitus.* Diabetes mellitus zejména 2. typu, ale už i porucha glukózové tolerance jsou spojeny s předčasnou manifestací aterosklerózy. Navíc se tato onemocnění často vyskytují spolu s hypertenzí, nadváhou, hyperlipoproteinémií v tzv. metabolickém syndromu.

- *Obezita.* Pozitivní energetická bilance přispívá k rozvoji inzulínové rezistence, arteriální hypertenze a hyperlipoproteinémie. Navíc jsou v tukové tkáni produkovány mediátory zánětu, které přispívají k urychlení aterogeneze.
- *Další faktory.* Nízká fyzická aktivita, časté psychické vypětí, osobnost typu A (dominantní chování cílené na společenský úspěch), mohou významně přispívat k riziku rozvoje koronární nemoci (Češka et al. 2005).

Navzdory výsledkům výzkumů i klinických studií, zůstává mnoho neobjasněno. Bylo prokázáno, že existují pacienti, kteří jsou rizikovými faktory zatížení minimálně, a přesto se u nich ateroskleróza její komplikace projeví. V současné době probíhají klinické výzkumy, které se snaží identifikovat nové rizikové faktory, které mohou výrazně zvyšovat riziko kardiovaskulárních komplikací. Velká pozornost se věnuje faktorům zánětu, faktorům hemokoagulační rovnováhy, metabolickým faktorům aj. Ucelený přehled je uveden v příloze E.

1.7 STABILNÍ A NESTABILNÍ ATEROSKLEROTICKÝ PLÁT

K hodnocení patologie aterosklerotických lézí se používá dělení podle American Heart Association, které rozděluje léze do šesti skupin.

- *Léze typ I.* Okem neviditelné, mikroskopicky a chemicky se jedná o lipidová depozita v intimě cévy. Jsou nalézány již u novorozenců.
- *Léze typ II.* Tukové proužky, které lze spatřit pouhým okem. Zvyšují tloušťku intimy, ale nezmenšují lumen cévy. Tyto léze lze dále rozdělit na léze typ IIa, které mají tendence progredovat. Náchylné jsou především osoby s rizikovými faktory pro vznik aterosklerózy. Početnější část tvoří léze typ IIb, které mají tendenci k progresi nízkou.
- *Léze typ III.* Dochází již k mírnému ukládání tuků extracelulárně, ale netvoří se ještě lipidové jádro.
- *Léze typ IV.* Tzv. ateromy, první stupeň rozvoje pokročilých aterosklerotických lézí. Jedná se již o konsolidované lipidové jádro, které je centrem plátu.
- *Léze typ V.* Tzv. fibroateromy, se významně podílí na zužování lumen artérií.
- *Léze typ VI.* Tzv. komplikované léze, které vznikají z lézí předchozích a jsou zodpovědné za většinu morbidity a mortality v důsledku postižení cév aterosklerózou. U tohoto typu dochází k poruše povrchu plátu. Vznikají fisury, eroze nebo ulcerace, které vedou k rozvoji trombu (Kovárník, 2011).

Řada plátů, které vedou k rozvoji AKS, je hemodynamicky nevýznamných a při angiografickém vyšetření se nijak neliší od plátů nerizikových. Z tohoto důvodu se aterosklerotické pláty dělí na stabilní a nestabilní. Jejich odlišení je však možné až za použití nových zobrazovacích technik. Bohužel ani ty však dosud nedokáží spolehlivě detekovat, které pláty povedou k rozvoji AKS.

Stabilní plát obsahuje nízké procento tuků a má vysoký podíl fibrózní tkáně, která činí plát odolnější vůči mechanickým vlivům. Nestabilní plát obsahuje zvýšené množství lipidové a nekrotické tkáně, která vzniká přeměnou lipidů. Pro nestabilní plát je typické malé zastoupení fibrózní tkáně, což zvyšuje jeho náchylnosti ke vzniku ruptury a následného rozvoje intrakoronární trombózy (Virmani, 2007).

Vývoj aterosklerotického plátu uvádím v příloze F.

1.8 PÉČE O PACIENTA S AKS

Péči o pacienta s akutním koronárním syndromem zajišťuje zpravidla v primární fázi zdravotnická záchranná služba. Mezi základní intervence vedle anamnézy a fyzikálního vyšetření patří pořízení záznamu z 12 - svodového elektrokardiogramu, zajištění základních vitálních funkcí a žilního vstupu, oxygenoterapie, farmakologická léčba dle potřeby a dle ordinace lékaře – odstranění bolesti opiáty, kyselina acetylsalicylová per os, případně intravenózně, antikoagulancia, betablokátory, nitráty. V případě komplikací diuretika, katecholaminy či antiarytmika. Pokud není možno dopravit pacienta s akutním infarktem myokardu s ST elevacemi trvajícím 2 hodiny či méně do kardiocentra v řádu 90 minut, je na místě podat trombolýzu. Vhodná a neméně důležitá je psychická podpora pacienta, který je dále dle stavu transportován na katetrizační sál nebo koronární jednotku.

V nemocniční péči je pacient nadále kontinuálně monitorován, jsou prováděny odběry kardiospecifických enzymů – troponinu I nebo T, CK, myoglobinu, základní biochemie, koagulace a krevního obrazu. Další postup závisí na klinickém stavu pacienta a výsledcích uvedených odběrů, většina pacientů je indikována ke katetrizaci koronárních tepen, méně často je stav řešen chirurgicky (provedení aortokoronárního bypassu) (Kolář, 2009).

Péče o pacienta, který je indikován k invazivnímu vyšetření koronárních tepen, je uvedena v poslední podkapitole teoretické části práce.

2 NEINVAZIVNÍ DIAGNOSTIKA ATEROSKLEROTICKÉHO POSTIŽENÍ KORONÁRNÍCH TEPEN

Trendem současné medicíny je zavádět co možná nejméně invazivní diagnostické metody, které mají co možná nejvyšší výpovědní hodnotu. Vzhledem k současnému nárůstu kardiovaskulárních chorob způsobených cévními příhodami, je predikce koronárního postižení pomocí neinvazivních metod jednou ze stěžejních cílů preventivní kardiologie.

V následující podkapitole jsou popsány neinvazivní metody detekce aterosklerotického postižení věnčitých tepen, které se vztahují k předkládanému výzkumu.

2.1 ULTRASONOGRAFICKÉ VYŠETŘENÍ KAROTICKÝCH TEPEN

Velmi významným zdrojem ischemických cévních mozkových příhod jsou aterosklerotické změny na karotických tepnách. Ultrasonografie (USG) karotid představuje nenáročnou a spolehlivou neinvazivní diagnostickou metodu, která slouží k hodnocení raných stádií aterosklerotického postižení. Obecně se skládá ze dvou integrálních součástí: z dvourozměrného morfologického zobrazení způsobem B mode a z dopplerovského měření krevního toku.

V ultrasonografickém obraze jsou v karotické tepně rozeznatelné tři vrstvy: intima, media a adventicie. K detekci aterosklerotického postižení se používá hodnocení tloušťky intimy a medie, tzv. *intima-media thickness* (IMT) viz příloha G. Vlastní metoda měření IMT vychází z použití automatizovaného systému. Je založena na analýze digitalizovaného ultrazvukového obrazu dvourozměrného podélného řezu tepnou. Kromě morfologie plátu v karotickém povodí lze při ultrasonografickém vyšetření hodnotit i echogenitu plátů. Méně echogenní pláty obsahují více lipidů a nekrotických hmot a jsou proto považovány za více rizikové. Vyšetření je doplněno také o dopplerovské měření rychlosti krevního toku, které je významné pro odhad hemodynamicky významných stenóz.

USG vyšetření karotických tepen je stále častěji zařazováno pro odhad koronárního rizika. Při teoretickém vyšetření osob s AKS pouze na základě rizikových faktorů bude řada nemocných hodnocena jako málo či středně riziková. USG vyšetření karotických tepen pomáhá diagnostikovat již vyvinuté aterosklerotické léze a může tak posunout hodnocení rizika pacienta z nízké nebo středně rizikové skupiny do vysoce rizikové (Holaj, 2010).

2.2 VYŠETŘENÍ RETINÁLNÍCH TEPEN

Retinální, neboli sítnicové tepny, podobně jako jiné cévy mohou být poškozeny aterosklerózou. Sítnici a její tepny lze dobře zobrazit pomocí vyšetření očního pozadí. Stav sítnice jejích tepen lze dokumentovat fotografií očního pozadí, ze které lze následně podrobněji analyzovat stav retinálních cév – tepen i žil. Podrobnější analýzu umožňuje optická koherentní tomografie (OCT), viz příloha H. Jedná se o neinvazivní vyšetření, které je prováděno bezkontaktně skrze pupilu a které umožňuje analyzovat řezy sítnicí s vysokou rozlišovací schopností. Obě tato vyšetření se dají kombinovat a použít ke tvorbě 3D rekonstrukce tepen sítnice (Mejzlíková et al., 2010).

2.3 BIOCHEMICKÉ MARKERY ATEROSKLERÓZY

Skutečnost, že je ateroskleróza zánětlivý proces vedlo k velkým prospektivním populačním studiím, které se snažily nalézt vztah mezi zvýšenými koncentracemi zánětlivých ukazatelů, dysfunkcí endotelu a vznikem akutního koronárního syndromu. Byla shromážděna řada dat o jednotlivých markerech, které zřejmě se vznikem AKS souvisí. Tyto možné markery uvádím v příloze I.

Aschermann (2004, s. 583) uvádí, že „epidemiologické studie sledovaly následující parametry: cytokininy IL-6, TNF alfa; adhezivní molekuly ICAM-1, P-selektin, E-selektin; reaktanty akutní fáze, například C-reaktivní protein, fibrinogen a sérový amyloid A. Výsledky těchto studií potvrdily, že uvedené biomarkery zánětu mají dlouhodobě vztah jak k následujícímu rozvoji aterosklerózy obecně, tak k manifestaci akutního koronárního syndromu. Současně byl pozorován vztah těchto ukazatelů k některým tradičním rizikovým faktorům – nejvíce byl vyjádřen vztah k centrální obezitě. Vzhledem k tomu, že adipocyty mohou produkovat také zánětlivé cytokininy, stává se tuková tkáň důležitým místem imunitních reakcí. Tímto mechanismem dochází k propojení obezity, inzulinové rezistence a akcelerované aterosklerózy.“

2.3.1 APOLIPOPROTEINY

Apolipoproteiny (zkráceně Apo) jsou bílkovinné složky lipoproteinových částic, které na sebe váží lipidy a mají schopnost vytvářet rozpustné polydisperzní částice, zároveň zprostředkovávají vazbu lipoproteinových částic na specifické receptory a účastní se přenosu nebo výměny mezi výměny lipidových částic mezi jednotlivými lipoproteiny. Češka et al. (2005, s. 42) uvádí, že: *„již v roce 1979 bylo prokázáno, že apolipoproteiny, zejména snížená koncentrace apolipoproteinu A-I a zvýšená koncentrace apolipoproteinu B, jsou lepšími a přesnějšími markery rizika předčasného rozvoje ICHS než základní parametry tukového metabolismu jako je celkový cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol a triglyceridy. Například budeme-li sledovat hodnoty HLD a LDL cholesterolu, odhadneme riziko vzniku infarktu myokardu s 35% chybou. Stanovíme-li i hladinu Apo A-I a B, zpřesní se náš odhad o 10 %. Pokud při analýze vycházíme ze znalostí cholesterolu, triglyceridů, HDL a LDL cholesterolu a podrobného vyšetření koncentrací apolipoproteinu, chyba odhadu rizika jen málo přesahuje 5 %.“*

2.4 POLYMORFISMUS V GENU PRO HEMOXYGENÁZU-1

Zásadní roli v patofyziologii AKS zaujímá dysfunkce endotelu. Prokoagulační a prozánětlivý fenotyp endotelií spolu s vysokým cévním napětím vede k ruptuře aterosklerotického plátu a tvorbě intraluminálního trombu. Oxid dusnatý (NO) a v menším měřítku i oxid uhelnatý (CO) sehrávají důležitou roli v regulaci cévního tonu. Produkce těchto dvou plynů je ovlivňována enzymy – endoteliální syntézou oxidu dusnatého (ENOS) a hemoxygenázou (HO-1). Enzym HO-1 katalyzuje reakci, při které je hem rozkládán na železo, oxid uhelnatý a biliverdin, který je následně přeměněn na bilirubin. Oxid uhelnatý a bilirubin mají vazodilatační, antioxidační a protizánětlivé funkce, kterými potlačují rozvoj aterosklerózy.

Polymorfismus je označení pro existenci dvou nebo více alel (variant genů) v jednom lokusu (pozici chromozomu). V předkládané studii byl hodnocen polymorfismus v genu pro HO-1, resp. v promotoru tohoto genu. Promotor je část genu, která určuje, jak často bude gen aktivní. Polymorfismus v promotoru genu pro HO-1 se rozděluje podle počtu dinukleotidových bází – guaninu a thyminu (GT) na promotory s méně než 25 opakováními GT, tzv. krátké (S) a promotory s více než 25 opakováními GT, tzv. dlouhé (L). Čím delší je promotor genu pro HO-1, tím je menší jeho protizánětlivá aktivita. Jako protektivní typ polymorfismu v genu pro HO-1 jsou označovány homozygoti (SS) a heterozygoti (LS). Naproti tomu jako rizikový typ polymorfismu je považován ten, který je přítomen u homozygotů v dlouhém promotoru (LL) (Kovárník, 2011).

3 INVAZIVNÍ DIAGNOSTIKA ATEROSKLEROTICKÉHO POSTIŽENÍ KORONÁRNÍCH TEPEN

Invazivní diagnostika má v kardiologii své nezastupitelné místo. Základní vyšetřovací metodou je selektivní koronarografie (SKG), která umožňuje hodnocení celkového rozsahu koronárního postižení. Při použití moderních zobrazovacích metod jakými jsou intravaskulární ultrazvuk (IVUS) a virtuální histologie (VH) je možno hodnotit objem plátu a jeho složení. Pokud jsou prováděna kontrolní vyšetření lze pozorovat změny velikosti plátu a jeho složení v čase (Kovárník, 2012).

V následujících podkapitolách uvádím invazivní diagnostické metody, které se týkají výzkumu uvedeného v praktické části práce.

3.1 SELEKTIVNÍ KORONAROGRAFIE

Selektivní koronarografie (SKG), neboli také koronární angiografie, je invazivní vyšetření zobrazující lumen koronárních cév za pomoci nástřiku kontrastní látky. Název selektivní znamená, že je kontrastní látka aplikována selektivně do levé nebo pravé koronární tepny. Zobrazení věnčitých tepen je poměrně bezpečný výkon, který může být prováděn ambulantně, pouze však atestovaným kardiologem nebo radiologem. Katétr je nejčastěji zaváděn přes femorální tepnu po lokální anestézii za kontinuální monitorace EKG a tlaku krve. V případě nálezu koronárních stenóz, je možno během SKG provést perkutánní transluminální koronární angioplastiku. Provedení SKG má samozřejmě své indikace, které vycházejí z doporučení České kardiologické společnosti z roku 2000. Ty v zásadě rozdělují nemocné do několika skupin podle jejich symptomatologie. Obrázky patologického nálezu při SKG jsou uvedeny v příloze J, v příloze K uvádím indikace a kontraindikace k provedení SKG.

SKG má také své limity. Nezachycuje počáteční stadia aterosklerózy, kdy nedochází k obstrukci lumen tepny a při SKG nelze přesně měřit objem plátu. Hodnocení angiografického obrazu je tedy významné z hlediska detekce stenóz, nikoli však k hodnocení vlastního aterosklerotický plátu (Kovárník, 2011).

3.2 INTRAVASKULÁRNÍ ULTRAZVUK

Intravaskulární ultrazvuk (dále jen IVUS, z anglického IntraVascular UltraSound) je vyšetřovací metoda umožňující zobrazení lumen tepny i cévní stěny, na rozdíl od koronarografie, která zobrazuje pouze lumen naplněné kontrastní látkou.

IVUS vyšetření na rozdíl od SKG dokáže poskytnout obraz příčného řezu stěnou cévy. Dokáže zobrazit jednotlivé vrstvy cévy a jejich tloušťku stejně dobře jako dokáže poskytnout informace o patologických procesech v lumen i ve stěně cévy. K vyšetření se používá miniaturizovaná ultrazvuková sonda s frekvencí 10 – 40 MHz, přičemž sondy o nejvyšší frekvenci nabízejí detailnější zobrazení plátu. Pomocí IVUS lze hodnotit přítomnost kalcifikací, usazování lipidů a fibrotické změny v cévní stěně. Obrázek sondy uvádím v příloze L.

Vlastní vyšetření probíhá způsobem, při kterém se do periferie vyšetřované tepny zavede standardní PTCA vodič, po kterém se zavede ultrazvukový katétr. Ten je následně stálou rychlostí stahován zpět k ústí koronární tepny za současné registrace ultrazvukového obrazu. Kontinuální rychlost je zabezpečena malým přídatným zařízením, které vytahuje katétr z tepny rychlostí 0,5 mm/s nebo 1,0 mm/s. Jedná se o tzv. motorizovaný „pullback“ (viz příloha M).

Při vyšetření IVUS podobně jako u klasického ultrazvuku se hodnotí amplituda odrazu vyslaného ultrazvukového signálu, přičemž nejvyšší amplitudě signálu náleží bílá barva a nejmenší amplitudě barva černá. Tím vzniká černobílý obraz odpovídající amplitudě odraženého signálu (Kovárník, 2011).

3.2.1 INTERPRETACE NÁLEZŮ ZÍSKANÝCH INTRAVASKULÁRNÍM ULTRAZVUKEM

Základním obrazem je příčný řez vyšetřovanou tepnou. Pro koronární tepny je typické třívrstevné ultrazvukové zobrazení jejich stěny. Jasně echogenní je intima, méně echogenní je medie, která je ohraničená jasným echem adventicie.

Obraz získaný IVUS se hodnotí kvalitativně a kvantitativně. Při kvalitativním hodnocení se hodnotí jednotlivé tkáně v aterosklerotickém plátu na základě jejich echogenity. Kvantitativní hodnocení sleduje celou škálu parametrů lumen tepny a její stěny (Mintz, 2005).

Oba typy hodnocení cituji v přílohách N a O, obrázek IVUS nálezu uvádí příloha P.

3.3 VIRTUÁLNÍ HISTOLOGIE

Principem virtuální histologie (dále jen VH) je podrobnější zpracování signálu, který vznikl při vyšetření intravaskulárním ultrazvukem. Frekvence odraženého signálu je specifická pro tkáň, od které se ultrazvuk odrazil. Hodnocením těchto frekvencí je možno odlišit 4 typy tkáně, které jsou ve výsledném obraze kódovány do barev:

žlutá – kalcifikace,

zelená – fibrózní tkáň,

žlutozelená – fibrolipidová tkáň,

červená – nekrotická hmota,

šedá – medie cévy.

VH neanalyzuje celý záznam získaný při intravaskulárním ultrazvuku, hodnotí se pouze úseky, které byly získány v době R kmitu na EKG. Toto je způsobeno technickým omezením softwaru. Navzdory tomuto je hlavní předností VH mnohem preciznější zobrazení složení plátu, než je tomu při IVUS vyšetření.

Struktura plátu se vyjadřuje v absolutních objemech a procentuálně, což je velmi výhodné pro sledování změn složení plátů v čase, porovnávat složení plátu mezi jednotlivými věkovými skupinami či u nemocných s odlišnými diagnózami (Kovárník, 2011).

Rekonstrukci tepny s aterosklerotickým postižením vyšetřenou pomocí VH uvádím v příloze Q.

3.3.1 VH – TCFA

Jedná se o rizikový typ plátu, jehož zkratka vychází z anglického termínu *thin cap fibroatheroma*, což je překládáno jak fibroaterom s tenkou fibrózní čepičkou. Tento typ plátů je považován za vysoce rizikový, neboť je morfoloogickým substrátem vzniku AKS (Kovárník, 2012).

Obrázek tohoto typu plátu je uveden v příloze R.

3.4 PÉČE O PACIENTA PODSTUPUJÍCÍHO INVAZIVNÍ VYŠETŘENÍ KORONÁRNÍCH TEPEN

Invazivní vyšetření koronárních tepen může být výkon plánovaný nebo akutní. K plánovanému výkonu pacient přichází po předchozím kardiologickém vyšetření a v ideálním případě po provedení zátěžového testu (bicyklová ergometrie nebo zátěžová scintigrafie myokardu) s pozitivním nálezem. Před hospitalizací nebo nejpozději den před vyšetřením jsou provedena základní biochemická, hematologická a koagulační vyšetření k vyloučení případných kontraindikací invazivního vyšetření koronárních tepen (například porucha koagulace, závažné jaterní nebo renální onemocnění, významná anémie). V případě výkonu akutního se k odběrům přidávají ještě odběry kardijspecifických enzymů – troponinu I nebo T, CK, myoglobinu. Pořízení záznamu z 12 – svodového EKG je samozřejmostí u stabilních i nestabilních pacientů. Stabilní pacienti jsou k výkonu připravováni na standardním oddělení a nestabilní na jednotkách intenzivní péče.

Příprava před výkonem spočívá v zavedení periferní kanyly, toalety v oblasti plánovaného místa vpichu (vyholení) a podání protialergické přípravy (antihistaminika u nealergických pacientů a kortikoidy u pacientů s alergií v anamnéze). Zejména je třeba ověřit přítomnost alergie na kontrastní látku nebo lokální anestetika. Vlastní vyšetření se provádí na katetrizačním sále. Místo vpichu (oblast arteria femoralis nebo arteria radialis) je ošetřeno desinfekčním roztokem a zarouškováno. Popis vlastního výkonu je uveden výše. Po výkonu je z místa vpichu odstraněn zavaděč a místo vpichu je komprimováno nejprve manuálně a poté je naložena komprese (v případě femorálního přístupu), nebo je ihned po odstranění zavaděče naložena kompresivní manžeta (v případě radiálního přístupu). Pacient je přeložen na lůžko, které umožňuje kontinuální monitoraci vitálních funkcí, kde většinou setrvává 15-30 minut a poté je převezen zpět na oddělení (Kolář, 2009).

VÝZKUMNÁ ČÁST

4 CÍLE A HYPOTÉZY

4.1 CÍLE

Hlavním cílem projektu je zlepšení stávající predikce rozsahu a rizikového profilu koronárního postižení.

4.2 HYPOTÉZY

H₁ – Predikce koronárního postižení.

Na základě neinvazivních vyšetření bude možno predikovat tíži a rizikovost koronárního postižení.

H₂ – Regrese koronární aterosklerózy.

a/ maximální hypolipidemická terapie (rosuvastatin 40 mg denně) povede ke změně složení aterosklerotických plátů ve smyslu zvýšení obsahu fibrotické tkáně a snížení obsahu lipidového a nekrotického jádra v aterosklerotickém plátu.

b/ maximální hypolipidemická terapie povede k regresi aterosklerotických plátů, na rozdíl od běžné hypolipodemické terapie tak, jak je rutinně praktikována u pacientů.

c/ maximální hypolipidemická léčba povede ke snížení ukazatelů zánětů a endoteliální dysfunkce.

H₃ – Predikce regrese koronární aterosklerózy podle neinvazivních parametrů.

Změny neinvazivně hodnocených parametrů budou predikovat změnu koronárního postižení.

5 METODIKA VÝZKUMU

5.1 ÚČEL A DESIGN PROJEKTU

Základním cílem předkládaného projektu bylo stanovení možností predikce rozsahu a rizikovosti koronárního postižení na základě neinvazivních vyšetření (USG karotických tepen, vyšetření retinálních tepen, biochemických markerů aterosklerózy a polymorfismu vybraných genů) s důrazem na detekci přítomnosti vulnerabilních plátů. Druhou fází projektu bylo vyhodnocení možností predikce změn aterosklerotického postižení koronárních tepen při vysoko dávkované léčbě statiny (rosuvastatin 40 mg denně).

Hodnocení koronárního postižení bylo provedeno moderními zobrazovacími metodami: angiografií, intravaskulárním ultrazvukem (IVUS) a virtuální histologií (VH).

Prioritou bylo vytvoření algoritmu pro neinvazivní hodnocení koronárního postižení a jeho změn v čase s dostatečnou spolehlivostí, tak aby bylo možné určit skupinu pacientů s vysokým rizikem vzniku akutního koronárního syndromu a nemocné jen s malou odpovědí na léčbu statiny. Tato část projektu stále probíhá a její výsledky nejsou zatím k dispozici.

5.2 ORGANIZACE VÝZKUMU

Do studie bylo mezi listopadem roku 2005 až dubnem roku 2012 zahrnuto 107 pacientů trpících stabilní anginou pectoris. Šest pacientů nesplňovalo kritéria pro provedení IVUS a VH vyšetření. Genetická analýza byla provedena u 81 pacientů, což je 80,2 % z celkového počtu. V příloze A je uveden souhlas s provedením výzkumu.

5.2.1 CHARAKTERISTIKA ZKOUMANÉHO VZORKU

Vstupní kritéria:

Do projektu byli zařazeni pacienti se stabilní anginou pectoris a s angiograficky prokázaným aterosklerotickým postižením. Po ošetření stenózy, která byla důvodem pacientových obtíží, byla vyšetřena jiná koronární tepna se stenózou větší než 20 % průměru tepny, která nebyla indikována k provedení perkutánní koronární intervence (PCI), ani k aortokoronárnímu bypassu (CABG).

Vylučovací kritéria:

- kontraindikace k provedení intravaskulárního ultrazvuku (malé, tortuózní tepny),
- akutní koronární syndrom,
- prodělaný akutní infarkt myokardu před méně než šesti týdny,
- stav po CABG,
- plánovaný CABG,
- myopatie v anamnéze,
- elevace jaterních testů více než trojnásobně nad normu,
- renální insuficience se zvýšenou hladinou kreatininu,
- těhotenství,
- ženy v produktivním věku bez účinné antikoncepce,
- závažné onemocnění s prognózou horší než jeden rok,
- závislost na drogách,
- účast v jiné studii.

5.3 POUŽITÉ METODY

Pacienti splňující kritéria a zařazení do projektu byli sledováni po dobu jednoho roku. Po propuštění z nemocnice byli pozváni na tři ambulantní kontroly (za 3, 6 a 9 měsíců), za 12 měsíců byli pozváni ke kontrolní hospitalizaci, při které bylo provedeno kontrolní invazivní a neinvazivní vyšetření.

5.3.1 PLÁNOVANÁ INVAZIVNÍ VYŠETŘENÍ

5.3.1.1 Intravaskulární ultrazvuk IVUS

Vybavení: sonda Eagle Eye 20 MHz 2,9 F monorail ultrazvukový katétr, IVUS přístroj se softwarem Gold standard, mechanický pullback zajišťující kontinuální rychlost posunu sondy rychlostí 0,5 mm/s.

Měření: u každého nemocného byla vyšetřena jedna nativní koronární artérie (bez předchozí intervence). Po podání 200 µg nitroglycerinu intrakoronárně byla IVUS sonda zavedena alespoň 10 mm za stenózu, poté byla vytažena kontinuální rychlostí 0,5 mm/s pomocí automatického pullbacku. Podle IVUS nálezu byl vybrán vhodný segment tepny k IVUS hodnocení a provedení virtuální histologie. Jednalo se o aterosklerotický plát tvořící alespoň 40% stenózu. Vždy bylo hodnoceno minimálně 30 mm tepny.

Provedená měření

1/ Plát plus médie (PM):

EEM (velikost tepny) – CSA (velikost lumen) v každém segmentu

2/ Plaque burden (PB):

EEM-CSA/EEM v každém segmentu

3/ Objem plátu (PV):

$\Sigma PM_n \times \frac{1}{2}$ v každém měřeném plátu

4/ Objem lumen (LV):

$\Sigma CSA_n \times \frac{1}{2}$ v každém měřeném plátu

5.3.1.2 Virtuální histologie

Virtuální histologie byla provedena systémem firmy Volcano, software VHTM IVUS Imaging systém, verze 1.1 (Volcano Therapeutics Inc. Rancho Cordova, USA). Virtuální histologie byla provedena v tomtéž segmentu jako IVUS měření.

Sledované hodnoty

Relativní zastoupení základních čtyř složek aterosklerotického plátu:

- fibrózní tkáň,
- fibro-lipidová tkáň,
- nekrotická tkáň,
- kalcifikace.

5.3.1.3 Optická koherentní tomografie OCT

K vyšetření bude použit systém ILUMIEN (St. Jude Medical). Při vyšetření bude hodnocena tloušťka fibrózní čepičky plátu a povrchové defekty plátu, např. eroze a ruptury.

5.3.2 PLÁNOVANÁ NEINVAZIVNÍ VYŠETŘENÍ

5.3.2.1 Ultrasonografie karotických tepen

Všem pacientům zařazeným ve studii byla vyšetřena IMT v oblasti karotid. Vyšetření bylo provedeno na vzdálené stěně společné karotidy, bulbu a vnitřní karotidy v podélném řezu. Vlastní metoda měření IMT vychází z použití automatického systému. Je založena na analýze digitalizovaného obrazu ultrazvukového dvourozměrného podélného řezu tepnou. Princip měření je založen na analýze stupňů šedi ve vertikálních liniích. Systém je plně automatický, což omezuje zkreslení měření subjektivní chybou pozorovatele při měření manuálním.

5.3.2.2 Stanovení hladin lipidů

Byly stanoveny hladiny základních lipoproteinů (celkový cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol a triacylglyceroly) a dále s lipoproteiny asociovaná fosfolipáza A2 (LpPLA2), jejíž koncentrace byla hodnocena pomocí ELISA kitu a frakční esterifikační rychlost HDL-cholesterolu (FER-HDL). Principem testu bylo měření esterifikační rychlosti cholesterolu působením LCAT (lecitin cholesterolacetyltransferáza) v plasmě obsahující pouze HDL – FER - HDL, a to radioizotopovou metodou.

5.3.2.3 Hodnocení polymorfismu vybraných genů

Ve studii byl hodnocen polymorfismus v exonu 7 genu pro eNOS a počet repetací v promotoru genu HO-1. DNA byla extrahována z periferních leukocytů standardním způsobem a DNA byla vyhodnocena polymerázovou řetězovou reakcí (PCR).

5.3.2.4 Biochemické markery

Ve studii byly hodnoceny vybrané prozánětlivé cytokiny: (hsCRP, TNFalfa, IL-6, CD40L) a cytoadhezivních molekuly (ICAM, VCAM). Analýza byla provedena komerčními sety metodou ELISA (Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay). Dále byla stanovována hladin matrixmetaloproteináz (MMP2,3,9) pomocí ELISA souprav.

5.3.2.5 Zobrazení retinálních tepen

Retinální tepny budou zobrazeny digitálními fotografiemi fundu. Budou provedeny dvě fotografie každého oka. Dalším vyšetřením bude OCT sítnice. Tato vyšetření budou odeslána do University of Iowa ke zpracování a provedení 3D rekonstrukce tepen sítnice.

5.4 STATISTICKÉ METODY

Statistická analýza byla provedena v Ústavu výzkumu a rozvoje vzdělávání Pedagogické fakulty Univerzity Karlovy. Data byla hodnocena statistickým programem JMP 3.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Jako statisticky významná je hodnocena hodnota $p < 0,05$.

Měřené parametry jsou vyjádřeny jako průměr se standardní statistickou odchylkou. Rozdíly mezi skupinami byly srovnávány χ^2 testem, tzv. Pearsonův chí-kvadrát test (test dobré shody). Statistická významnost je vypočítána Fischerovým testem pro nezávislé proměnné. Statistická významnost pro kontinuální veličiny byla hodnocena Studentovým t-testem. Pro vztahy mezi kontinuálními proměnnými byl použit Spearmanův korelační index. Pro zhodnocení nezávislých prediktorů byla použita multivariační logistická regresní analýza.

5.4.1 POUŽITÉ VELIČINY

p = statistická pravděpodobnost,

r = korelační koeficient,

CI = interval spolehlivosti.

6 VÝSLEDKY

Demografické rozložení sledovaného souboru je uvedeno v tabulce č. 1, výsledky biochemické a genetické analýzy v tabulce č. 2 a výsledky ultrasonografického vyšetření karotických tepen v tabulce č. 3. Nálezy z invazivních vyšetření koronárních tepen jsou souhrnně uvedeny v tabulce č. 4. V rámci hodnocení studie byly analyzovány neinvazivní prediktory hlavních morfologických rizikových faktorů vzniku akutního koronárního syndromu, a to: angio skóre, objem aterosklerotického plátu (PAV), množství nekrotické tkáně v plátu a přítomnost fibroateromu s tenkou fibrózní čepičkou (VH-TCFA). Pro každý z těchto faktorů byly hodnoceny individuální prediktory a poté pomocí multivariační regresivní analýzy nejsilnější skupina prediktorů. Prediktory angio skóre jsou uvedeny v tabulce č. 5 a 6, pro objem aterosklerotického plátu v tabulce č. 7 a 8, pro množství nekrotické tkáně v tabulkách č. 9 a 10 a pro přítomnost VH-TCFA v tabulkách č. 11 a 12. V poslední tabulce č. 13 je uveden vztah typu polymorfismu v genu pro HO-1 pro vznik koronární aterosklerózy.

Tabulka č. 1: Složení zkoumaného vzorku

Sledovaný údaj	Hodnota
Věk	64,6 ± 9,8
Ženské pohlaví	27 (26,5 %)
Rodinná anamnéza AKS	50 (49,5 %)
Arteriální hypertenze	85 (84,2 %)
Diabetes mellitus	25 (24,8 %)
Hyperlipidémie	73 (72,3 %)
Kouření	62 (61,4 %)
AIM v anamnéze	42 (41,6 %)
Beta blokátory	69 (68,3 %)
ACEI	68 (67,3 %)
Statiny	62 (61,4 %)
Celkový cholesterol	4,79 ± 1,2
LDLc (mmol/l)	2,9 ± 1,1
Triacylglyceridy (mmol/l)	1,55 ± 1,1
HDLc (mmol/l)	1,25 ± 0,5
Apolipoprotein A (mmol/l)	1,23 ± 0,2
Apolipoprotein B (mmol/l)	0,94 ± 0,3
Framingham risk score (FRS)	8,5 ± 3,2

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; AIM = akutní infarkt myokardu; LDLc = low density lipoprotein cholesterol, cholesterol nízké denzity; HDLc = high density lipoprotein cholesterol, cholesterol vysoké denzity

Tabulka č. 1 uvádí složení zkoumaného vzorku, věk pacientů je 64,6 ± 9,8, z toho se jednalo v 26,5 % o osoby ženského pohlaví, 49,5 % pacientů mělo v rodinné anamnéze přítomnost akutního koronárního syndromu, arteriální hypertenzí trpělo 84,2 % osob, diabetes mellitus byl přítomen u 24,8 % pacientů, hyperlipidémie u 72,3 % osob, akutní infarkt myokardu v minulosti prodělalo 41,6 % pacientů, beta blokátory užívalo 68,3 % osob, ACEI 67,3 % a statiny 61,4 % pacientů. Celkový cholesterol byl u zkoumaného vzorku 4,79 ± 1,2, LDL cholesterol 2,9 ± 1,1, triacylglyceridy 1,55 ± 1,1, HDL cholesterol 1,25 ± 0,5, hodnota apolipoproteinu A 1,23 ± 0,2, hodnota apolipoproteinu B 0,94 ± 0,3 a hodnota FRS 8,5 ± 3,2.

Tabulka č. 2: Výsledky biochemických ukazatelů zánětu a genetické analýzy

Sledovaný údaj	Hodnota
HO-1 rizik. polymorfismus	35 (43,2 %)
IL-6	23,6 ± 29,2
VCAM	731,9 ± 265,6
ICAM	328,9 ± 136,2
TNF alfa	10,1 ± 7,8
CD 40 liganda	9,1 ± 4,9
hsCRP	48 ± 5,8

HO-1 = hemoxygenáza-1; IL6 = interleukin-6; VCAM = vascular cell adhesion molecule; ICAM = intercellular adhesion molecule; TNF alfa = tumor necrosis factor alfa; CD 40 = cluster of differentiation, rozlišovací shluk; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein, vysoce citlivý C-reaktivní protein

Tabulka č. 2 uvádí výsledky biochemických ukazatelů zánětu a genetické analýzy. Rizikový polymorfismus v genu pro HO-1 by přítomen u 43,2 % pacientů, hodnota interleukinu 6 byla $23,6 \pm 29,2$, hodnota VCAM $731,9 \pm 265,6$, ICAM $328,9 \pm 136,2$, TNF alfa $10,1 \pm 7,8$, CD 40 $9,1 \pm 4,9$ a vysoce citlivého C-reaktivního proteinu $48 \pm 5,8$.

Tabulka č. 3: Výsledky ultrasonografického vyšetření karotid

Sledovaný údaj	Hodnota
IMT _{mass} (mm)	2,6 ± 0,4
IMT _{max} (mm)	0,7 ± 0,1
Plát v bulbu karotidy (PAV)	41 (41,8 %)

IMT = intima-media thickness, tloušťka intima-media; PAV = percent atheroma volume, procentuální objem ateromu

Tabulka č. 3 uvádí výsledky ultrasonografie karotických tepen. V milimetrech byla měřena IMT_{mass} s hodnotou $2,6 \pm 0,4$, IMT_{max} s hodnotou $0,7 \pm 0,1$ a procentuální objem ateromu v bulbu karotidy, tj. celkem 41,8 %.

Tabulka č. 4: Hodnoty invazivních koronárních vyšetření

Sledovaný údaj	Hodnota
Angio skóre	7,8 ± 4,0
Procentuální objem ateromu (PAV)	47,0 ± 6,3
Fibrózní tkáň (%)	56,4 ± 8,7
Tukové proužky (%)	20,9 ± 9,7
Depozita kalcia (%)	7,9 ± 6,0
Nekrotické jádro (%)	13,8 ± 8,5
VH – TCFA (pacienti)	56 (55,4 %)

VH-TCFA = virtual histology-thin-cap-fibroatheroma, fibroaterom s tenkou fibrózní čepičkou

Tabulka č. 4 uvádí hodnoty invazivních koronárních vyšetření. Angio skóre bylo vypočteno na $7,8 \pm 4,0$, procentuální objem ateromu $47,0 \pm 6,3$, procento fibrózní tkáně $56,4 \pm 8,7$, procento tukových proužků $20,9 \pm 9,7$, procento depozit kalcia $7,9 \pm 6,0$, procento nekrotického jádra $13,8 \pm 8,5$ a přítomnost VH-TCFA byla zjištěna u 55,4 % těchto osob.

Tabulka č. 5: Prediktory angio skóre

	Pozitivní	Negativní	p
AIM v anamnéze	9,5 ± 3,9	6,5 ± 3,6	0,0001
HO-1 polymorfismus	9,1 ± 4,2	6,9 ± 3,1	0,008
LDLc < 2,6 mmol/l	8,8 ± 3,8	6,9 ± 4,0	0,018
Statiny	8,8 ± 3,8	6,9 ± 4,0	0,018
Hyperlipidémie	8,3 ± 4,2	6,4 ± 3,0	0,03

Mezi prediktory angio skóre byla zařazena přítomnost akutního infarktu myokardu v anamnéze (9,5 ± 3,9 vs. 6,5 ± 3,6; p=0,001), hodnocení typu polymorfismu v genu pro HO-1 (9,1 ± 4,2 vs. 6,9 ± 3,1; p=0,008), hladina LDL cholesterolu nižší než 2,6 mmol/l (8,8 ± 3,8 vs. 6,9 ± 4,0; p=0,018), užívání statinů (8,8 ± 3,8 vs. 6,9 ± 4,0; p=0,018) a hyperlipidémie (8,3 ± 4,2 vs. 6,4 ± 3,0; p=0,03).

Při hodnocení vztahu dvou kontinuálních proměnných (FRS a angio skóre) je patrné, že vyšší hodnota FRS koreluje s nárůstem angio skóre (p=0,032, r=0,21).

Tabulka č. 6: Prediktory angio skóre z multivariační analýzy

Parametry	Koeficient β	Významnost	95 % CI pro β
Konstanta	4,119	0,000	
LDLc < 2,6 mmol/l	1,335	0,119	-0,348–3,019
FRS	0,115	0,005	0,036–0,193
AIM v anamnéze	2,813	0,001	1,180–4,447
r=0,458; p < 0,001			

Pomocí multivariační analýzy byly vyhodnoceny nejsilnější skupiny prediktorů pro angio skóre. Jednalo se o hladinu LDL cholesterolu nižší než 2,6 mmol/l se statistickou významností 0,119, FRS s významností 0,005 a přítomnost akutního infarktu myokardu s významností 0,001.

Korelační koeficient byl vypočten na 0,458, celková statistická pravděpodobnost je menší než 0,001.

Tabulka č. 7: Predikce PAV (procentuální objem ateromu v koronárních tepnách)

	Pozitivní	Negativní	p
HO-1 polymorfismus	48,6 ± 6,6 %	45,8 ± 5,8 %	0,04
Plát v bulbu karotidy	48,6 ± 5,7 %	44,7 ± 6,8 %	0,008

Predikce procentuálního objemu ateromu v koronárních tepnách byla hodnocena pomocí typu polymorfismu v genu pro HO-1 (48,6 ± 6,6 % vs. 45,8 ± 5,8 %; p=0,04) a přítomnosti plátu v bulbu karotidy (48,6 ± 5,7 % vs. 44,7 ± 6,8 %; p=0,008).

Při hodnocení vztahu dvou kontinuálních proměnných (PAV a IMT_{mass}) je patrné, že nárůst PAV koreluje s nárůstem IMT_{mass} (p=0,05; r=0,22).

Tabulka č. 8: Prediktory PAV z multivariační analýzy

Parametry	Koeficient β	Významnost	95 % CI pro β
Konstanta	31,970	0,000	22,098 – 41,842
VCAM	0,004	0,104	-0,001–0,01
hsCRP	-0,214	0,081	-0,454–0,027
IMT_{mass}	3,947	0,026	0,481–7,413
Plát v karotidě	3,540	0,015	0,711–6,369
AIM v anamnéze	-0,837	0,566	-3,732–2,059
r=0,491, p=0,004			

Pomocí multivariační analýzy byly vyhodnoceny nejsilnější skupiny prediktorů pro procentuální objem ateromu v koronárních tepnách (PAV), především se jednalo o vaskulární adhezivní molekulu (VCAM) se statistickou významností 0,104, vysoce citlivý C-reaktivní protein (hsCRP) s významností 0,081, tloušťku intimy a medie (IMT_{mass}) s významností 0,026, přítomnost plátu v karotidě s významností 0,015 a akutní infarkt myokardu v anamnéze s významností 0,566.

Korelační koeficient byl vypočten na 0,491, celková statistická pravděpodobnost se rovná 0,004.

Tabulka č. 9: Predikce množství nekrotické tkáně

	Pozitivní	Negativní	p
HO-1 polymorfismus	17,1 ± 8,9 %	12,7 ± 7,8 %	0,02
HDLc < 1,6 mmol/l	15,1 ± 8,5 %	10,4 ± 7,4 %	0,02

Mezi prediktory množství nekrotické tkáně byl zařazen typ polymorfismu v genu pro HO-1 (17,1 ± 8,9 % vs. 12,7 ± 7,8 %; p=0,02) a hladina HDL cholesterolu nižší než 1,6 mmol/l (15,1 ± 8,5 % vs. 10,4 ± 7,4 %; p=0,02).

Zároveň množství nekrotické tkáně v koronárním plátu koreluje pozitivně s FRS p=0,007, r=0,2 a PAV p=0,04, r=0,2 a negativně s hodnotou apolipoproteinu A (Apo A; p=0,047, r= -0,27).

Tabulka č. 10: Prediktory množství nekrotické tkáně z multivariační analýzy

Parametry	Koeficient β	Významnost	95 % CI z β
Konstanta	23,741	0,001	10,330–37,152
HO-1 polymorfismus	4,788	0,031	0,463–9,113
Plát v karotidě	3,772	0,067	-0,278–7,821
Apo A	-11,039	0,033	-21,157–0,922
AIM v anamnéze	-0,837	0,566	-3,732–2,059
r=0,540, p=0,002			

Pomocí multivariační analýzy byla vyhodnocena nejsilnější skupina prediktorů pro množství nekrotické tkáně. Polymorfismus v genu pro HO-1 s významností 0,031, plát v karotidě s významností 0,067, apolipoproteinu A (Apo A) s významností 0,033 a akutní infarkt myokardu v anamnéze s významností 0,566.

Korelační koeficient byl vypočten na 0,540 a celková statistická pravděpodobnost se rovná 0,002.

Tabulka č. 11: Prediktory přítomnosti plátu typu VH-TCFA

	VH-TCFA pozitivní	VH-TCFA negativní	p
LDLc < 2.6 mmol/l	58,9 %	34,9 %	0,018
Hladina Apo A (mmol/l)	1,19 ± 0,16	1,3 ± 0,26	0,04
Hodnota FRS	9,1 ± 3,1	7,8 ± 3,1	0,03
Angio skóre	8,9 ± 4,2	6,4 ± 3,2	0,001
HO-1 polymorfismus	51,1 %	30,3 %	0,06

Mezi prediktory přítomnosti fibroateromu s tenkou fibrózní čepičkou (VH-TCFA) byla zařazena hladina LDL cholesterolu nižší než 2,6 mmol/l (58,9 % vs. 34,9 %; p=0,018), hladina Apo A (1,19 ± 0,16 vs. 1,3 ± 0,26; p=0,04), hodnota FRS (9,1 ± 3,1 vs. 7,8 ± 3,1; p=0,03), angio skóre (8,9 ± 4,2 vs. 6,4 ± 3,2; p=0,001) a polymorfismus v genu pro HO-1 (51,1 % vs. 30,3 %; p=0,06).

Tabulka č. 12: Prediktory přítomnosti VH-TCFA z multivariační analýzy

Parametry	Regrese β	Významnost	Exp (β)	95 % CI pro β
Konstanta	2,525	0,433	12,485	
HO-1 polym.	1,760	0,034	5,815	1,114–29,567
Plát v karotidě	1,599	0,044	4,947	1,046–23,392
Apo A	-3,148	0,138	0,043	0,001–2,739
Angio skóre	0,184	0,146	1,202	0,938–1,539
FRS	-0,159	0,266	0,853	0,644–0,644
Korigovaná pozitivní predikce: 80,9 %				

Pomocí multivariační analýzy byly vyhodnoceny nejsilnější prediktory přítomnosti fibroateromu s tenkou fibrózní čepičkou. Polymorfismus v genu pro HO-1 se statistickou významností 0,034, plát v karotidě s významností 0,044, Apo A s významností 0,138, angio skóre s významností 0,146 a FRS s významností 0,266.

Korigovaná pozitivní predikce byla vypočítána na 80,9 %.

Jedním z hlavních zjištění výzkumu je význam polymorfismu v genu pro HO-1 pro vznik koronární aterosklerózy a její rizikovost. V tabulce č. 13 je uveden výskyt rizikového polymorfismu u nemocných s anamnézou AIM a DM a rovněž vztah rizikového polymorfismu k Framinghamskému skóre a rozsahu koronární aterosklerózy.

Tabulka č. 13: Polymorfismus v genu pro HO-1

	Rizikový polymorf.	Protektivní polymorf.	p
AIM v anamnéze	61,3 %	32 %	0,0097
Diabetes mellitus	68,4 %	35,5 %	0,011
FRS	21,5 ± 12,5	15,7 ± 8,0	0,014
Angio skóre	9,1 ± 4,2	6,9 ± 3,1	0,008
PAV	48,6 % ± 6,6 %	45,8 % ± 5,8%	0,04

U osob s akutním infarktem myokardu v anamnéze byl častěji přítomen rizikový typ polymorfismu v genu pro HO-1 (61,3 % vs. 32 %; $p=0,0097$), také se častěji se jednalo o diabetiky (68,4 % vs. 35,5 %; $p=0,011$), osoby s vyšším FRS (21,5 ± 12,5 vs. 15,7 ± 8,0; $p=0,014$), vyšším angio skóre (9,1 ± 4,2 vs. 6,9 ± 3,1; $p=0,008$) a vyšším rozsahem PAV (48,6 % ± 6,6 % vs. 45,8 % ± 5,8%; $p=0,04$).

DISKUZE

Hlavní zjištění projektu jsou následující:

1. Rizikový typ polymorfismu v genu pro HO-1 byl častěji přítomen u rizikových pacientů – AIM v anamnéze, diabetes mellitus, vyšší FRS.
2. Rizikový typ polymorfismu v genu pro HO-1 koreloval s rozsahem aterosklerózy (angio skóre a PAV) a taktéž s rizikovým složením plátu (větší část nekrotického jádra a častější nález VH-TCFA).
3. Ultrazvuk karotických tepen a hladina Apo A mohou zdokonalit predikci procentuálního objemu aterosklerotického plátu (ultrazvuk karotid) a rizikového profilu plátu (Apo A).
4. Komplexní detekce rizik je stěžejní pro predikci vysoce rizikových pacientů a rozsahu koronární aterosklerózy.

Polymorfismus v genu pro HO-1 a vysoce riziková pacientí

Vyšší výskyt rizikového polymorfismu v genu pro HO-1 byl přítomen u pacientů s AIM v anamnéze (61,3 % vs. 32 %; $p=0,0097$), s diabetem (68,4 % vs. 35,5 %; $p=0,011$) a u pacientů s vyšším FRS ($21,5 \pm 12,5$ vs. $15,7 \pm 8,0$; $p=0,014$) – tabulka č. 13.

Společným faktorem kardiovaskulárního onemocnění a DM je zvýšená aktivita reaktivních forem kyslíku (ROS) (Abraham, Kappas, 2008). Nízká aktivita HO-1 zvyšuje hodnoty intracelulárních ROS, které jsou spojovány s inzulínovou rezistencí v adipocytech (Lin et al., 2005). Bylo prokázáno, že HO-1 potlačuje inzulínovou rezistenci a zvyšuje inzulínovou senzitivitu. Hemin, představitel HO systému, je účinný proti diabetu vyvolaném streptozocinem (Ndisang et. al., 2010).

Oda et al. (2011) poukázali na negativní asociaci mezi hladinou bilirubinu a hladinou glykovaného hemoglobinu v populaci zdravých Japonců a Japonců. Ve zvířecích studiích, absence HO-1 zapříčiňuje, že jsou zvířata náchylnější k poruchám perfúze myokardu a k jeho ischemii, zatímco indukce HO-1 může působit protektivně proti postižení kardiální ischemií a následkům reperfúze in vivo. Indukce HO-1 zvyšuje toleranci kardiomyocytů k ischemii po transplantaci in vivo (Abraham, Kappas, 2005).

Mimoto je prokázáno, že CO inhibuje agregaci trombocytů (Hangaishi et. al., 2000).

Tato zjištění jsou stěžejní k prokázání skutečnosti, že vyšší výskyt infarktu myokardu je přítomen u pacientů s přítomností rizikového polymorfismu v genu pro HO-1, tj. 61,3 % vs. 32 %; $p=0,0097$ – viz tabulka č. 13.

Aktivita HO-1 hraje důležitou roli nejen v rozvoji DM a AIM, ale také v rozvoji arteriální hypertenze. HO-1 systém slouží jako negativní kontrolní mechanismus vazopresorové aktivity angiotensinu II, zatímco CO reguluje krevní tlak součinností s oxidem dusnatým (Ushiyama et al., 2002).

Vyšší frekvence DM (68,4 % vs. 35,5 %; $p=0,011$) a arteriální hypertenze (84,2 %) korelují s vyšším FRS (21,5 ± 12,5 vs. 15,7 ± 8,0; $p=0,014$) u pacientů s rizikovým polymorfismem v genu pro HO-1 – tabulka č. 13.

Hypotéza č. 1: Na základě neinvazivních vyšetření bude možno predikovat tíži a rizikost koronárního postižení. Jako statisticky významná je považována hodnota $p<0,05$. Hypotéza se tímto potvrzuje – rizikový typ polymorfismu v genu pro HO-1 je častěji přítomen u osob s anamnézou infarktu myokardu, diabetem, hypertenzí a vyšším FRS.

Polymorfismus v genu pro HO-1 a predikce koronární aterosklerózy

U pacientů s rizikovým polymorfismem v genu pro HO-1 bylo zjištěno vyšší angio skóre (9,1 ± 4,2 vs. 6,9 ± 3,1; $p=0,008$) – tabulka č. 13, větší PAV (48,6 ± 6,6 % vs. 45,8 % ± 5,8%; $p=0,04$) – tabulka č. 13, více nekrotického jádra spolu s kalcifikacemi a nižším obsahem fibrózních tukových proužků (17,1 ± 8,9 % vs. 12,7 ± 7,8 %; $p=0,02$) – tabulka č. 9.

Větší PAV a vyšší obsah nekrotického jádra jsou známy jako rizikové faktory nestabilního aterosklerotického plátu. Na druhé straně, význam kalcifikací v plátu zůstává nejasný. Kalcifikované pláty jsou spíše považovány za stabilní. Nicméně mikrokalcifikace zvyšují zranitelnost plátu, tzn., zvyšují riziko ruptury plátu v důsledku jeho vyšší tuhosti (Bluestein et al., 2008).

Pacienti s rizikovým typem polymorfismu v genu pro HO-1 mají častěji vyjádřený rizikový profil aterosklerózy (přítomnost VH-TCFA) (51,1 % vs. 30,3 %; $p=0,06$) – tabulka č. 11.

Li et al. (2006) zjistili vyšší výraznost HO-1 u pacientů s koronárním onemocněním, hodnoty HO-1 proteinu byly vyšší u pacientů s obsáhlejším koronárním postižením. Zdá se, že aktivita HO-1 koreluje s tíží aterosklerózy, neboť je zřejmě ochranným mechanismem (Idriss et al., 2008).

Mechanismus anti-aterosklerotického efektu HO-1 spočívá v redukci ROS, mediátorů zánětu a v reverzi snížené aktivity endoteliální syntézy oxidu dusnatého způsobené oxidovatelnými LDLc a TNF alfa (Kawamura et. al., 2005). Zjistilo se, že CO má anti-apoptotický efekt a indukce HO-1 zabraňuje buněčné smrti (Ferris et. al., 1999). Pro tuto problematiku nebylo dosud nic aktuálnějšiho zpracováno.

Tyto procesy jsou pravděpodobně zodpovědné za změnu složení plátu od primárně fibrózního až k plátu s kalcifikacemi a nekrotickým jádrem.

Hypotéza č. 1: Na základě neinvazivních vyšetření bude možno predikovat tíži a rizikovost koronárního postižení. Jako statisticky významná je považována hodnota $p < 0,05$. Hypotéza se tímto potvrzuje - pacienti s rizikovým typem polymorfismu v genu pro HO-1 mají častěji vyjádřený rizikový profil aterosklerózy – větší PAV, více nekrotického jádra. Nedostatečně statisticky významné ($p = 0,06$) zůstává hodnocení vztahu mezi plátem typu VH-TCFA a rizikovým polymorfismem v genu pro HO-1.

Ultrazvuk karotických tepen a hladina Apo A

V rámci výzkumu nebyl nalezen silný vztah mezi IMT karotid a koronární nemocí. Ze sledovaných invazivních parametrů jen objem plátu hraničně ($p = 0,05$) koreloval s hodnotou IMT_{mass} – viz komentář tabulky č. 7.

Je známo, že IMT karotid je sice nezávislý, avšak jen mírně predikující faktor koronární nemoci (Simon et. al., 2010).

Wald et al. (2009) publikovali rozsáhlou meta analýzu 18 studií, která zahrnovala 44 861 pacientů. Zjistili, že méně než 65 % z nich trpělo koronární nemocí za současné přítomnosti aterosklerotického plátu nebo širšího IMT s plátem v karotidách měli vyšší objem plátu a zdá se, že přítomnost plátu v karotidě je lepším prediktorem přítomnosti ICHS než hodnota IMT, což je v soulase s jinými pracemi (Inaba et. al., 2012).

Hodnota Apo A negativně korelovala s množstvím nekrotické tkáně přesněji než HDLc ($p=0,047$; $r=-0,27$) – tabulka č. 9. Navíc Apo A (významnost 0,031) a rizikový polymorfismus v genu pro HO-1 (významnost 0,033) byly identifikovány jako nezávislé prediktory přítomnosti nekrotického jádra z multivariační analýzy – tabulka č. 10. Byla zjištěna korelace mezi VH-TCFA a hodnotou Apo A ($1,19 \pm 0,16$ vs. $1,3 \pm 0,26$; $p=0,04$) – tabulka č. 11.

Van Craeydl et al. (2011) popsali experiment na myších, kterým zvýšená hladina HDLc způsobená genovým transferem ApoA-1 zároveň zvýšila hladinu kolagenu v aterosklerotické lézi.

Tyto výsledky potvrzují úlohu Apo A v procesu stabilizace plátu. Nutnost zařadit hodnoty Apo A mezi klasické rizikové faktory byla již prezentována ve studii Waldia (Waldius et al., 2007).

Komplexní hodnocení rizika je důležité pro predikci rizikového profilu aterosklerotického plátu. FRS, věk a angio skóre korelovalo s výskytem VH-TCFA. Rodriguez-Granillo et al. (2005) nenašli významnou korelaci mezi výskytem VH-TCFA a samostatnými rizikovými faktory aterosklerózy; přesnější hodnocení rizika přinesla studie Marsa et al. (2009), která zahrnula FRS jako prediktor VH-TCFA. Výsledky studie PREDICT ukázaly, že vyšší FRS je spojeno s vyšším výskytem VH-TCFA (Abdel-Wahab, 2008).

FRS také koreluje s angio skóre ($p=0,032$; $r=0,21$) – viz komentář tabulky č. 5 a s nekrotickým jádrem v plátu ($p=0,007$; $r=0,2$) – viz komentář tabulky č. 9. Tyto údaje zdůrazňují nutnost komplexnějšího hodnocení rizikových faktorů aterosklerózy, např. FRS pro rizikový profil aterosklerotického plátu a rozsahu koronární aterosklerózy.

Problematická byla vyšší četnost VH-TCFA (58,9 % vs. 34,9 %; $p=0,018$) a vyšších hodnot angio skóre ($8,9 \pm 4,2$ vs. $6,4 \pm 3,2$; $p=0,001$) u pacientů s LDL cholesterolem $<2,6$ mmol/l – tabulka č. 11. Tento paradoxní nález si vysvětlujeme tím, že se jednalo o dobře léčené rizikové pacienty, častěji se jednalo o diabetiky (68 % vs. 41,3 %; $p=0,02$), kuřáky (55,7 % vs. 35,9 %; $p=0,05$) a pacienty s pozitivní anamnézou infarktu myokardu (69,1 % vs. 32,8 %; $p=0,0003$). Není překvapující, že hodnoty lipidů u dobře léčených pacientů s diabetem nebo předchozím infarktem myokardu byly nižší ve srovnání s pacienty s „pouze“ hyperlipidemií.

Snižování hodnot lipidů úspěšně snížilo hladiny LDL cholesterolu, ale nebylo dostatečné k navození změny ve složení plátu ve smyslu redukce nekrotického jádra tak, jak bylo prezentováno ve studiích IBIS-2 (Serruys et al., 2008) a HEAVEN (Kovarnik et al., 2012).

Nápadným nálezem je poměrně vysoký (56,4%) výskyt plátů typu VH-TCFA u pacientů se stabilní anginou pectoris. Tento nález však dobře koreluje se studií Honga et. al. (2008), kteří při IVUS hodnocení všech 3 koronárních arterií popisují průměrný výskyt VH-TCFA jako 1,7 VH-TCFA na pacienta.

Hypotéza č. 1: *Na základě neinvazivních vyšetření bude možno predikovat tíži a rizikovost koronárního postižení.* Jako statisticky významná je považována hodnota $p < 0,05$. Hypotéza se potvrzuje - přítomnost plátu v bulbu karotidy korelovala s objemem plátu, nízká hladina Apo A je prediktorem pro rizikový profil plátu – nekrotické jádro a nález VH-TCFA.

Hodnocení oftalmologických vyšetření a jejich vztah ke koronárnímu postižení

Nález z vyšetření cév na sítnici a z vyšetření koronárních tepen pomocí OCT ještě nebyly vyhodnoceny a nejsou zahrnuty v hodnocení predikce koronárního postižení.

Hodnocení regrese koronární aterosklerózy

Hypotéza č. 2a: *Maximální hypolipidemická terapie (rosuvastatin 40 mg denně) povede ke změně složení aterosklerotických plátů ve smyslu zvýšení obsahu fibrotické tkáně a snížení obsahu lipidového a nekrotického jádra v aterosklerotickém plátu.* Hypotéza nemohla být potvrzena, ani zamítnuta z důvodu stále probíhající druhé části projektu.

Hypotéza č. 2b: *Maximální hypolipidemická terapie povede k regresi aterosklerotických plátů, na rozdíl od běžné hypolipodemické terapie tak, jak je rutinně praktikována u pacientů.* Hypotéza nemohla být potvrzena, ani zamítnuta z důvodu stále probíhající druhé části projektu.

Hypotéza č. 2c: *Maximální hypolipidemická léčba povede ke snížení ukazatelů zánětů a endoteliální dysfunkce.* Hypotéza nemohla být potvrzena, ani zamítnuta z důvodu stále probíhající druhé části projektu.

Hypotéza č. 3: *Změny neinvazivně hodnocených parametrů budou predikovat změnu koronárního postižení.* Hypotéza nemohla být potvrzena, ani zamítnuta z důvodu stále probíhající druhé části projektu.

LIMITACE VÝZKUMU

Limitací předloženého výzkumu je relativně malý počet pacientů, zvláště vzhledem k posuzování možné spojitosti mezi rizikovými faktory aterosklerózy a složením aterosklerotického plátu. Další limitací je fakt, že geneticky vyšetřeno bylo jen 80,2 % pacientů. I přes tyto limity, je však velikost zkoumaného vzorku natolik dostatečná, že je možné uvést statisticky významné výsledky a potvrdit stanovenou hypotézu. Poslední limitací projektu je nedokončení analýzy oftalmologických vyšetření a hodnocení regrese koronární aterosklerózy a tím dokončení pouze první fáze projektu.

ZÁVĚR

Hlavním zjištěním projektu je korelace mezi rizikovým polymorfismem v genu pro HO-1 a rizikovým profilem aterosklerotického plátu - větší nekrotické jádro, větší objem plátu. Tyto typy plátů spolu s častější přítomností diabetu mohou pravděpodobně vysvětlit vyšší počet infarktů myokardu u pacientů s rizikovým polymorfismem v genu pro HO-1. Na základě výsledků je jistě na místě doporučení zahrnout vyšetření genetického polymorfismu pro HO-1 ke standardnímu hodnocení rizika koronární aterosklerózy. Analýza polymorfismu může zpřesnit predikci rizikového profilu aterosklerotického plátu, především odhadu přítomnosti nekrotického jádra a VH-TCFA. Spekuluje se o tom, že farmakologická aktivace tohoto enzymu u osob s rizikovým typem polymorfismu, by mohla zlepšit negativní prognózu těchto nemocných.

Dalším důležitým zjištěním je zpřesnění predikce koronárního postižení využitím ultrazvukového vyšetření karotických tepen a vyšetřením hladiny Apo A. Přítomnost plátu v bulbu karotidy korelovala s objemem plátu a byla lepším prediktorem než IMT karotidy. Nízká hladina Apo A byla prediktorem pro rizikový profil plátu – nekrotické jádro a nález VH-TCFA.

Analyzovaná data umožnila splnit cíl práce a testovat pouze hypotézu H_1 , kterou zjištěné výsledky potvrzují. Na základě neinvazivních vyšetření je možné predikovat tíži a rizikovost koronárního postižení. Z důvodu stále probíhající druhé části výzkumu, nebylo možno analyzovat hypotézy týkající se hodnocení regrese koronární aterosklerózy při hypolipodemické terapii.

POUŽITÁ LITERATURA

1. ABDEL-WAHAB, et al. Relationship between cardiovascular risk as predicted by established risk scores and coronary artery plaque composition as detected by virtual histology intravascular ultrasound analysis. The PREDICT pilot study. *EuroIntervention* 2008. **3**(4), 482-489.
2. ABRAHAM, NG., KAPPAS, A. Heme oxygenase and the cardiovascular and renal system. *Free Radical Biology & Medicine* 2005. **39**(1), 1-25.
3. ABRAHAM, NG., KAPPAS, A. Pharmacological and clinical aspects of heme oxygenase. *Pharmacological Reviews* 2008. **60**(1), 79-127.
4. ASCHERMANN, M. *Kardiologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2004. ISBN 80-726-2290-0.
5. BĚLOHLÁVEK, J., ASCHERMANN, M. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu akutních koronárních syndromů bez elevací ST úseků na EKG. *Vnitřní lékařství* 2008. **54**(1), 1S7-1S23.
6. BLUESTEIN, D. et al. Influence of microcalcifications on vulnerable plaque mechanics using FSI modeling. *Journal of Biomechanics*. 2008. **41**(5), 1111-1118.
7. CÍFKOVÁ, R. Epidemiologie kardiovaskulárních onemocnění. In: Zdraví E15, Postrgraduální medicína [online]. 2006. cit. [2013-03-20]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina-priloha/epidemiologie-kardiovaskularnich-onemocneni-172591>.
8. ČEŠKA, R. et al. *Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidemií*. 4. vyd. Praha: Triton, 2012. ISBN 978-80-7387-599-2.
9. FERRIS, CD. et al. Heme oxygenase-1 prevents cell death by regulating cellular iron. *Nature Cell Biology* 1999. **1**(3), 152-157.
10. HANGAISHI, M. et al. Induction of heme oxygenase-1 can act protectively against cardiac ischemia/reperfusion in vivo. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2000. **279**(2), 582-588.
11. HOLAJ, R. Patologické nálezy při ultrazvukovém vyšetření karotid. In: Medical Tribune CZ: tribuna lékařů a zdravotníků [online]. 2010 [cit.2013-02-13]. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/19223-patologicke-nalezky-pri-ultrazvukovem-vysetreni-karotid>.
12. HONG, MH. et al. A three-vessel virtual histology intravascular ultrasound analysis of frequency and distribution of thin-cap fibroatheromas in patients with acute coronary syndromes or stable angina pectoris. *American Journal of Cardiology* 2008. **101**(5), 568-572.

13. IDRIS, NK. et al. Hemoxygenase-1 in Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2008. **52**(12), 971–978.
14. INABA, Y., CHEN, JA., BERGMANN, SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012. **220**(1), 128-133.
15. KAWAMURA, K. et al. Bilirubin from heme oxygenase-1 attenuates vascular endothelial activation and dysfunction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2005. **25**(1), 155-160.
16. KOLÁŘ, J. *Kardiologie pro sestry intenzivní péče*. 4. vyd. Praha: Galén, 2009. ISBN 978-807-2626-045.
17. KOVÁRNÍK, T. Intravaskulární zobrazovací metody: integrace do moderní katetrizační diagnostiky v kardiologii. In: Medical Tribune CZ: tribuna lékařů a zdravotníků [online]. 2012 [cit.2013-01-03]. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/27108-intravaskularni-zobrazovaci-metody-integrace-do-moderni-katetrizacni-diagnostiky-v-kardiologii>.
18. KOVÁRNÍK, T. *Regrese koronární aterosklerózy při hypolipidemické terapii*. Praha, 2011. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta. Vedoucí práce Aschermann, Michael.
19. KOVARNIK, T. et al. Virtual histology evaluation of atherosclerosis regression during atorvastatin and ezetimibe administration - HEAVEN study. *Circulation Journal* 2012. **76**(1), 176-183.
20. LI, YG. et al. Heme oxygenase-1 expression and coronary heart disease—association between levels of heme oxygenase-1 expression and angiographic morphology as well as the quantity of coronary lesions. *Acta Cardiologica* 2006. **61**(3), 295–300.
21. LIN, Y. et. al. The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: the role of reactive oxygen species. *The Journal of Biological Chemistry* 2005. **280**(6), 4617-4626.
22. MARSO, SD. et al. Intravascular ultrasound measures of coronary atherosclerosis are associated with the Framingham risk score: an analysis from a global IVUS registry. *EuroIntervention* 2009. **5**(2), 212-218.
23. MEJZLÍKOVÁ, E., NOVÁK, J. Optická koherentní tomografie (OCT). In: Zdraví E15, Sestra [online]. 2010 [cit.2013-02-20]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/sestra/opticka-koherentni-tomografie-oct-449184>.
24. MINTZ, GS. *Intracoronary ultrasound*. 1. vyd. London: Taylor, 2005. ISBN 18-418-4047-5.

25. NDISANG, JF. et al. Up-regulating the heme oxygenase system with hemin improves insulin sensitivity and glucose metabolism in adult spontaneously hypertensive rats. *Endocrinology* 2010. **151**(2), 549–560.
26. NICHOLLS, SJ. et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *Journal of the American College of Cardiology* 2010. **55**(21), 2399–2407.
27. ODA, E., KAWAI, R. Bilirubin is negatively associated with hemoglobin A1c independently of other cardiovascular risk factors in apparently healthy Japanese men and women. *Circulation Journal* 2011. **75**(1), 190-195.
28. RODRIGUEZ-GRANILLO, GA. et. al. In vivo intravascular ultrasound-derived thin-cap fibroatheroma detection using ultrasound radiofrequency data analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2005. **46**(11), 2038-2042.
29. SERRYUS, PW. et al. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A₂ inhibitor darapladib on human coronary atherosclerosis plaque. *Circulation* 2008. **118**(11), 1172-1182.
30. SIMON, A.; MEGNIEN, JL.; CHIRONI, G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2010. **30**(2), 182-185.
31. USHIYAMA, M.; MORITA, T.; KATAYAMA, S. Carbon monoxide regulates blood pressure cooperatively with nitric oxide in hypertensive rats. *Heart Vessels* 2002. **16**(5), 189–195.
32. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) [online]. 2012 [cit. 2013-02-22]. Dostupné z WWW: <<http://www.uzis.cz/>>.
33. VAN CRAEYVELD, E. et al. Regression and stabilization of advanced murine atherosclerotic lesions: a comparison of LDL lowering and HDL raising gene transfer strategies. *Journal of Molecular Medicine* 2011. **89**(6), 555–567.
34. VIRMANI, R. *The vulnerable atherosclerotic plaque: strategies for diagnosis and management*. 4. vyd. Malden, Mass: Blackwell Futura, 2007. ISBN 14-051-5859-X.
35. WALD, DS.; BESTWICK, JP. Carotid ultrasound screening for coronary heart disease: results based on a meta-analysis of 18 studies and 44,861 subjects. *Journal of Medical Screening* 2009. **16**(3), 147-154.
36. WALLDIUS, G.; JUNGNER, I. Apolipoprotein A-1 versus HDL cholesterol in the prediction of risk for myocardial infarction and stroke. *Current Opinion in Cardiology* 2007. **22**(4), 359-367.
37. ŽÁK, A. *Ateroskleróza*. 1. vyd. Praha : Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3052-3.

SEZNAM ZKRATEK

3D	trojdimenzionální
ACEI	inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu
AIM	akutní infarkt myokardu
AKS	akutní koronární syndrom
Apo	apolipoprotein
AT-1	angiotenzin receptor 1
CABG	aortokoronární bypass
CD	diferenciační antigen
CK	kreatinkináza
CMP	cévní mozková příhoda
CO	oxid uhelnatý
CRP	C-reaktivní protein
CT	computer tomography, počítačová tomografie
DNA	deoxyribunukleová kyselina
EDRF	oxid dusnatý-edrofoniový test
EKG	elektrokardiogram
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ENOS	endoteliální syntéza oxidu dusnatého
F	French
FER-HDL	frakční esterifikační rychlost HDL cholesterolu
FRS	framingham risk score
HDL	cholesterol vysoké hustoty
HMG-CoA	hydroxymetylglutaryl CoA
HMG-CoA	beta-hydroxy beta-metyl glutaryl-koenzym A
HO-1	hemoxigenáza-1
ICAM	intracelulární adhezivní molekula
ICHS	ischemická choroba srdeční
IL-6	interleukin-6
IMT	intima media thickness, tloušťka intima-media
IVUS	intravaskulární ultrazvuk
LCAT	leticin: cholesterolacyltransferáza
LDL	cholesterol nízké hustoty
LpPLA2	lipoproteiny asociovaná fosfolipáza A2
MHz	megahertz
ml	mililitr
mm/s	milimetr za sekundu
mmol/l	milimol na litr
MMP	matrixmetaloproteináza
NSTEMI	infarkt myokardu bez elevací ST úseku
OCT	optická koherenční tomografie
PAI-1	inhibitor aktivátoru plazminogenu 1
PAV	procentuální objem ateromu
PCI	perkutánní koronární intervence

PCR	polymerázová řetězová reakce
př. n. l.	před naším letopočtem
PTCA	perkutánní transluminální koronární angioplastika
RF	rizikový faktor
ROS	reaktivní forma kyslíku
SKG	selektivní koronarografie
STEMI	infarkt myokardu s elevacemi ST úseku
TNF alfa	tumor nekrotizující faktor alfa
t-PA	tkáňový aktivátor plazminogenu
USG	ultrasonografie
VCAM-1	vaskulární adhezivní molekula-1
VH	virtuální histologie
VH-TCFA	virtuální histologie-tenká fibrózní čepička
VLDL	cholesterol velmi nízké hustoty
µg	mikrogram

SEZNAM TABULEK


Tabulka č. 1: Složení zkoumaného vzorku	39
Tabulka č. 2: Výsledky biochemických ukazatelů zánětu a genetické analýzy.....	40
Tabulka č. 3: Výsledky ultrasonografického vyšetření karotid	40
Tabulka č. 4: Hodnoty invazivních koronárních vyšetření	41
Tabulka č. 5: Prediktory angio skóre	42
Tabulka č. 6: Prediktory angio skóre z multivariační analýzy.....	42
Tabulka č. 7: Predikce PAV (procentuální objem ateromu v koronárních tepnách) .	43
Tabulka č. 8: Prediktory PAV z multivariační analýzy	43
Tabulka č. 9: Predikce množství nekrotické tkáně	44
Tabulka č. 10: Prediktory množství nekrotické tkáně z multivariační analýzy	44
Tabulka č. 11: Prediktory přítomnosti plátu typu VH-TCFA	45
Tabulka č. 12: Prediktory přítomnosti VH-TCFA z multivariační analýzy.....	45
Tabulka č. 13: Polymorfismus v genu pro HO-1	46

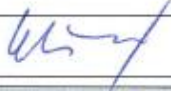

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha A: Žádost o provedení výzkumu	61
Příloha B: Schéma AKS.....	62
Příloha C: Tabulka SCORE	62
Příloha D: Patogeneze aterosklerotického plátu	63
Příloha E: Nové vybrané rizikové faktory	64
Příloha F: Vývoj aterosklerotického plátu	65
Příloha G: Intima media thickness při USG karotid	66
Příloha H: Koronární ateroskleróza při OCT	67
Příloha I: Potenciální markery dysfunkce endotelu	68
Příloha J: Selektivní koronarografie.....	68
Příloha K: Indikace a kontraindikace provedení SKG.....	69
Příloha L: Sonda pro intravaskulární ultrazvuk	70
Příloha M: Motorizovaný „pullback“.....	70
Příloha N: Kvalitativní hodnocení obrazu získaného při IVUS.....	71
Příloha O: Parametry kvantitativního hodnocení IVUS nálezu dle American College of Cardiology	71
Příloha P: Fibrokalifikovaný plát při intravaskulárním ultrazvuku.....	72
Příloha Q: Zobrazení cévy virtuální histologií.....	73
Příloha R: Plát typu TCFA.....	73
Příloha S: Prohlášení zájemce o nahlédnutí do závěrečné práce	74

PŘÍLOHY

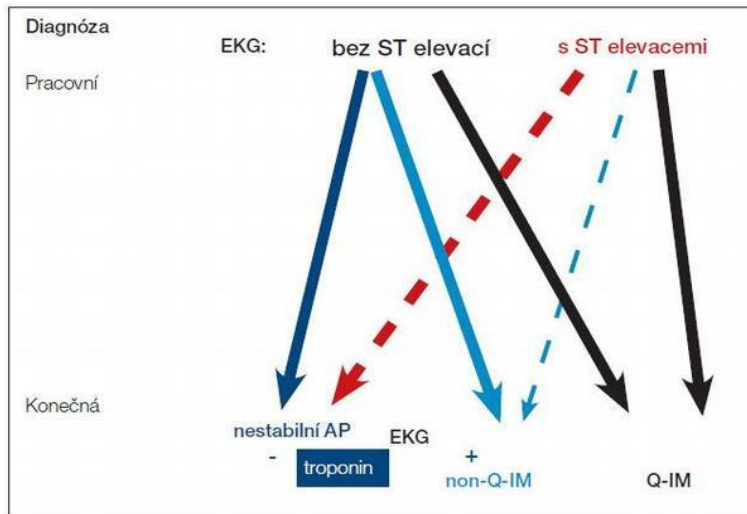
Příloha A: Žádost o provedení výzkumu

	Všeobecná fakultní nemocnice v Praze U nemocnice 2, 128 00 Praha 2 Žádost o dotazníkovou akci	F-VFN-075 Strana 1 z 1 Verze číslo: 2
---	---	--

Žádost o umožnění dotazníkové akce v souvislosti s odbornou prací			
Příjmení a jméno žadatele	Bc. Elšíková Kristýna		
Kontaktní adresa	Staňkova 5, Ostrava – Výškovice, 700 30		
Telefon	+420 774 210 830	e-mailová adresa	Kristyna.Elsikova@seznam.cz
Škola / fakulta	I. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze		
Obor studia	Ošetrovatelská péče v anesteziologii, resuscitaci a intenzivní péči		
Téma závěrečné práce	Predikce rizika rozvoje akutního koronárního syndromu na základě neinvazivních vyšetření		
Termín sběru dat	13.3. – 15.3.2013		
Pracoviště, kde bude sběr probíhat	II. interní klinika kardiologie a angiologie Všeobecné fakultní nemocnice v Praze		
Zjišťované informace	Data od pacientů II. interní kliniky VFN z projektu predikce koronární aterosklerózy		
Forma prezentace dat:	Písemná v závěrečné diplomové práci		
Poučení žadatele:	1. Žadatel se zavazuje, že zachová mlčenlivost o skutečnostech, o nichž se dozví v souvislosti s prováděným výzkumem a sběrem dat. 2. Dotazníky použité při sběru dat musí být anonymní. 3. Po zpracování výsledků je žadatel povinen je předložit příslušnému náměstkovi, který dotazníkové šetření povolil. 4. Prezentace výsledků s uvedením jména Všeobecné fakultní nemocnice v Praze je možná pouze se souhlasem ředitele VFN.		
Datum:	20.2.2013	Podpis žadatele	
Vyjádření vedení pracoviště			
Vyjádření vrchní sestry / primáře / přednosta	<input checked="" type="checkbox"/> Souhlasím <input type="checkbox"/> Nesouhlasím		
Datum	21.2.2013	Podpis	prof. MUDr. Aleš Linhart, Dr.Sc.
Vyjádření vedení Všeobecné fakultní nemocnice v Praze			
Odpovědný náměstek / ředitele			
Vyjádření příslušného náměstka / ředitele	<input checked="" type="checkbox"/> Souhlasím <input type="checkbox"/> Nesouhlasím		
Bude za šetření vyžadována úhrada	<input type="checkbox"/> Ano <input checked="" type="checkbox"/> Ne Částka		
Datum	5.3.2013	Podpis	

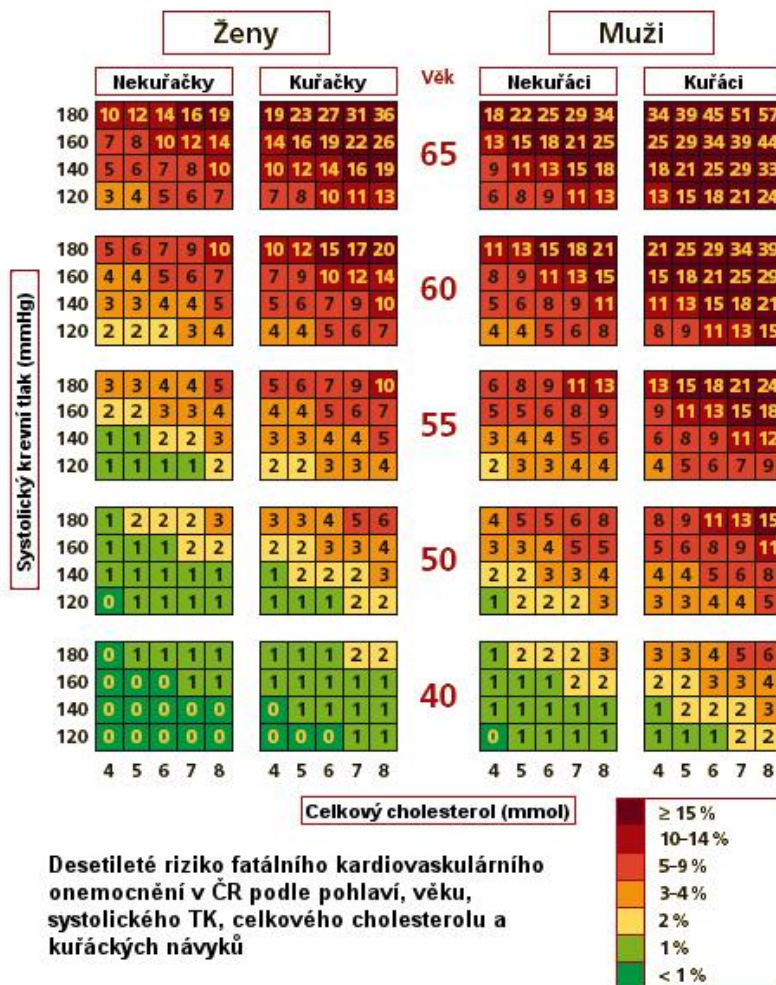


Příloha B: Schéma AKS



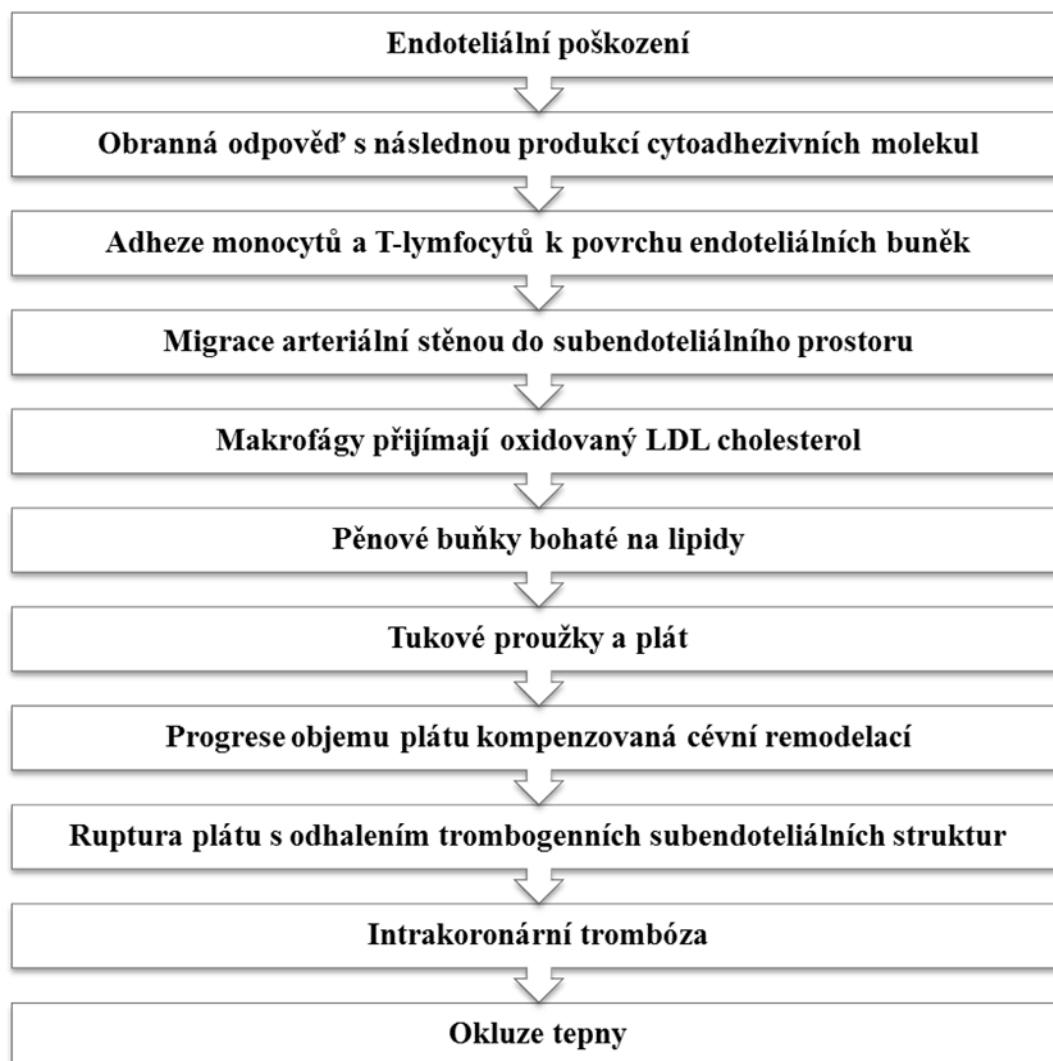
Zdroj: <http://img.mf.cz/666/000/1-868.jpg>

Příloha C: Tabulka SCORE



Zdroj: <http://www.stefajir.cz/files/Score.jpg>

Příloha D: Patogeneze aterosklerotického plátu



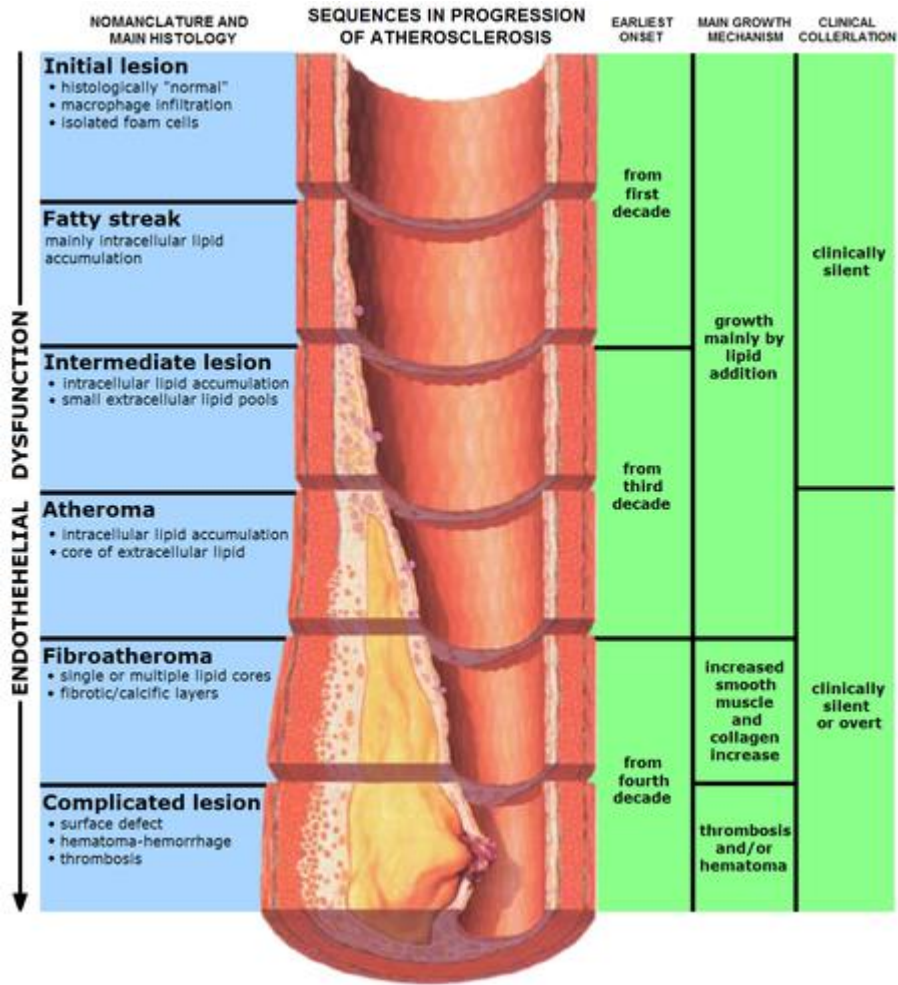
Zdroj: Češka et al., 2005, s. 16

Příloha E: Nové vybrané rizikové faktory

Typ faktoru	Příklad
Lipidové faktory	malé denzní částice LDL, lipoprotein a alipoprotein B, alipoprotein A-I
Metabolické faktory	homocystein, inzulínová rezistence
Zánětlivé faktory	CRP, interleukin-6 cytoadhezivní molekuly (VCAM-1, P-selektin)
Faktory hemokoagulace a fibrinolýzy	fibrinogen inhibitor aktivátoru plazminogenu typu 1 (PAI-1) von Willebrandův faktor
Oxidační stres	myeloperoxidáza, konjugované dieny
Hormonální faktory	menopauza, adiponektin, leptin
Markery preklinické aterosklerózy	kalcifikační skóre koronárních tepen „intima-media thickness“, IMT
Psychosociální faktory	deprese, sociální izolace, nízké sociální zázemí

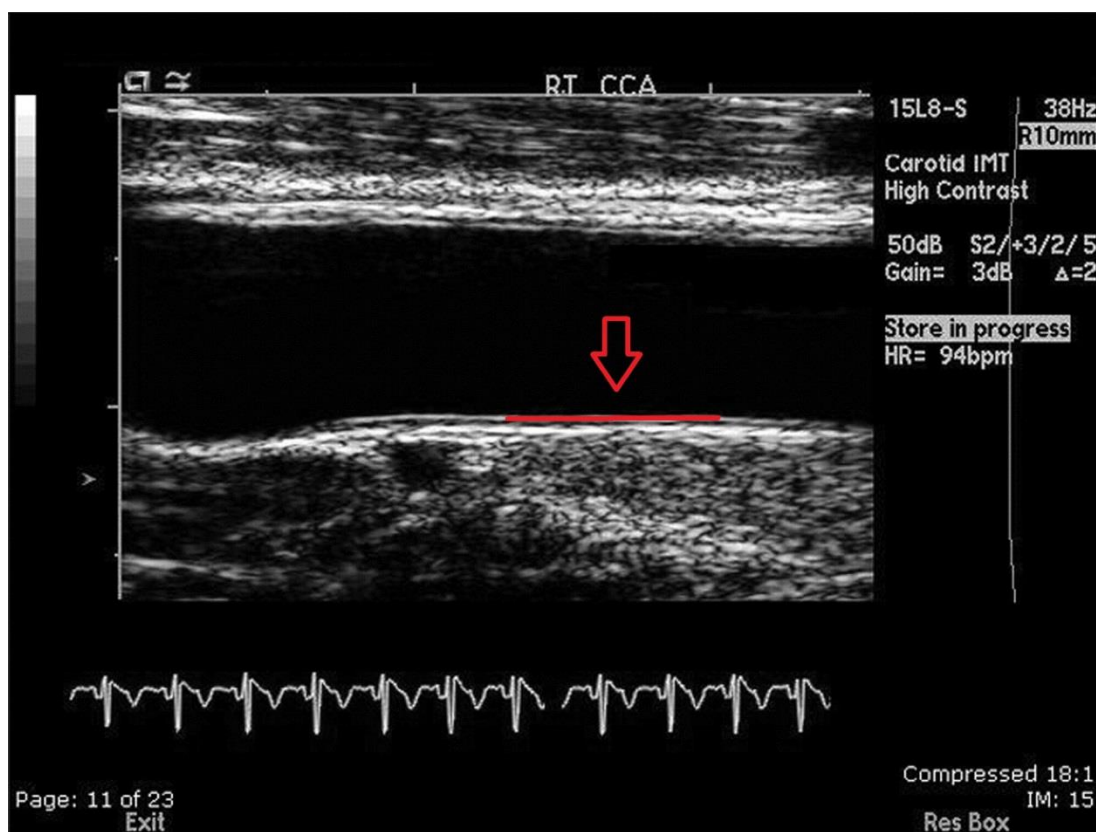
Zdroj: Žák et al., 2011. s. 22

Příloha F: Vývoj aterosklerotického plátu



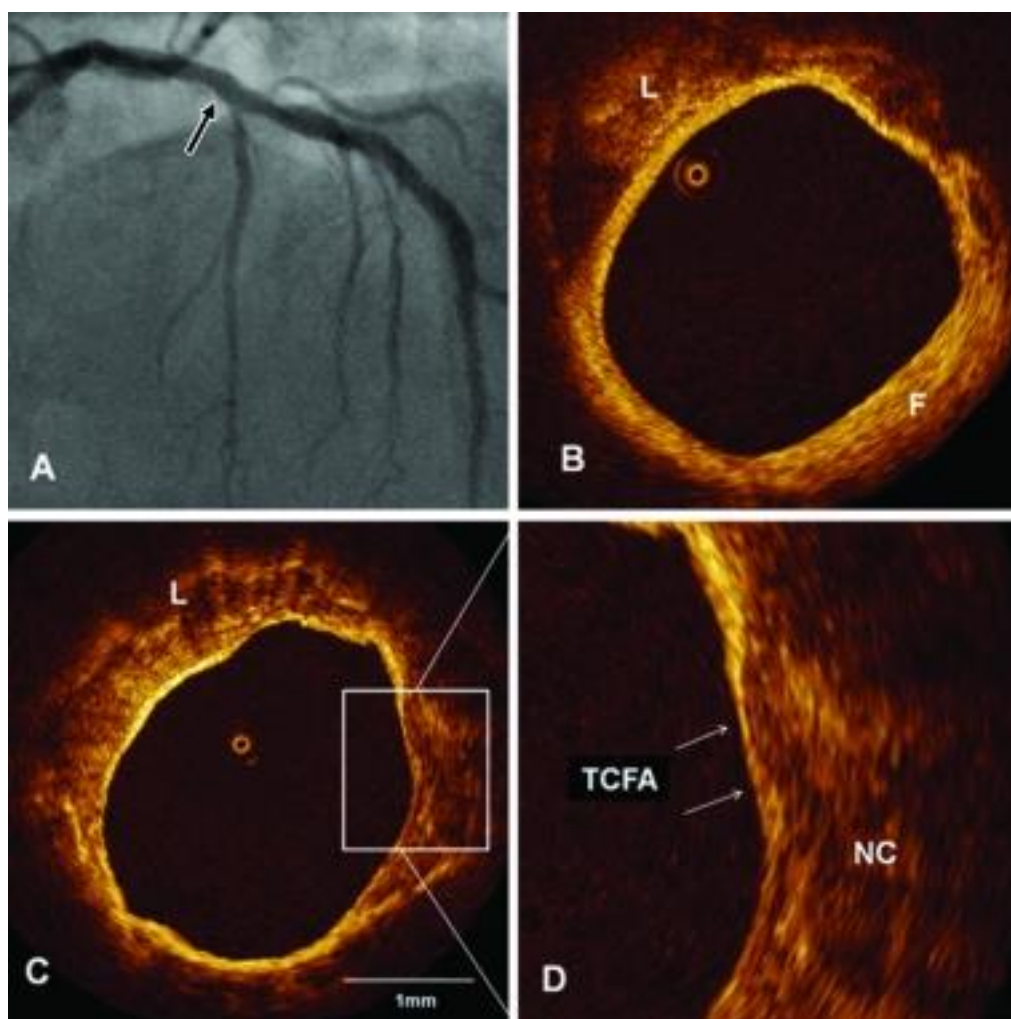
Zdroj: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/9a/Endo_dysfunction_Athero.PNG/450px-Endo_dysfunction_Athero.PNG

Příloha G: Intima media thickness při USG karotid



Zdroj: <http://radiology.rsna.org/content/247/2/465/F2.large.jpg>

Příloha H: Koronární ateroskleróza při OCT



TCFA-thin cap fibroatheroma, fibroaterom s tenkou fibrózní čepičkou; NC – necrotic core nekrotické jádro; F – fibrous, fibrózní; L – lipidous, lipidový.

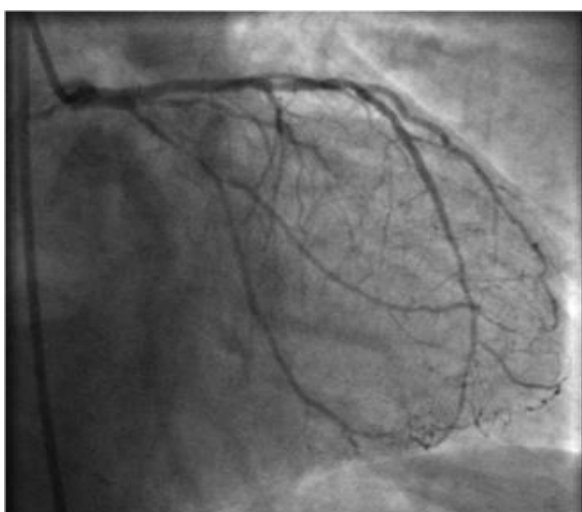
Zdroj: https://www.mja.com.au/sites/default/files/issues/188_12_160608/bar10073_fm-1.jpg

Příloha I: Potenciální markery dysfunkce endotelu

adhezivní molekuly ICAM-1, VCAM-1	C-reaktivní protein
e-selektin, P-selektin	t-PA, PAI
endotelin 1	fibrinogen
EDRF	trombomodulin
von Willebrandův faktor	asymetrický dimethylarginin

Zdroj: Aschermann, 2004, s. 583

Příloha J: Selektivní koronarografie



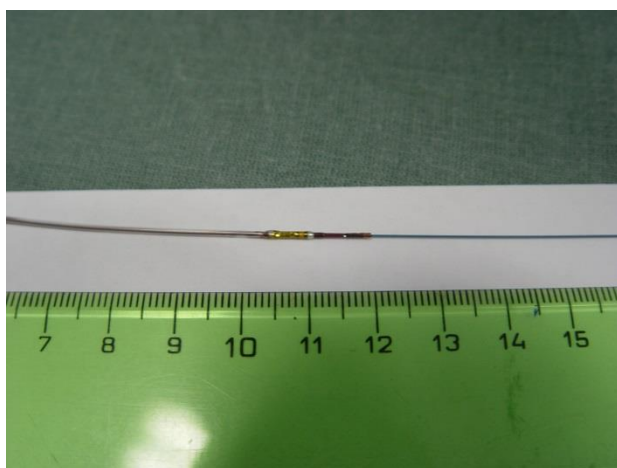
Zdroj: <http://drsvenkatesan.files.wordpress.com/2008/10/cag.jpg>

Příloha K: Indikace a kontraindikace provedení SKG

Indikace	Relativní kontraindikace
Jednoznačně prokázaná ischemie myokardu	Akutní cévní mozková příhoda
Úspěšná resuscitace s podezřením na přítomnost koronárního postižení	Těžké selhání ledvin
Stav po transplantaci srdce	Akutní krvácení z gastrointestinálního traktu
Prodělaný infarkt myokardu	Akutní infekce, febrilie
Podezření na přítomnost postižené věnčitých tepen u jedinců, kteří vykonávají povolání s odpovědností za bezpečnost druhých osob	Těžká anémie
Osoby s anginou pectoris bez odpovědi na medikamentózní léčbu	Těžká hypertenze
Osoby s nestabilní anginou pectoris	Terminální stavy

Zdroj: Aschermann, 2004, s. 368-370

Příloha L: Sonda pro intravaskulární ultrazvuk



Zdroj: Aschermann, 2004, s. 381

Příloha M: Motorizovaný „pullback“



Zdroj: http://img.medicaexpo.com/images_me/photo-m/catheter-pull-back-device-79115-3628745.jpg

Příloha N: Kvalitativní hodnocení obrazu získaného při IVUS

Nález	Popis
Homogenní plát	80 % plochy plátu je tvořeno jednou složkou bez depozit kalcia, nebo s depozity kalcia méně než 10° vnějšího obvodu plátu.
Měkký plát	Plát je tvořen fibrocelulární tkání nebo lipidy. Echogenita menší než adventicie.
Fibrózní plát	Plát je tvořen vazivem. Echogenita srovnatelná s adventicií.
Kalcifikovaný plát	Plát s depozity kalcia, rozsah je větší než 180° vnějšího obvodu plátu. Výrazná hyperechogenita.
Smíšený plát	Nesplňuje kritéria pro homogenní plát.
Ruptura	Při nejtenčí fibrózní povrchové vrstvě plátu.

Zdroj: Aschermann, 2004, s. 382-383

Příloha O: Parametry kvantitativního hodnocení IVUS nálezu dle American College of Cardiology

Měřená hodnota	Zkratka, hodnota	Překlad
Lumen area	LA – mm ²	Plocha lumen tepny
Total vessel area	VA – mm ²	Celková plocha tepny
Plaque area	PA – mm ²	Plocha mezi LA a VA
Percent plaque area	% PA - %	Procento VA vyplněné plátem
Maximal lumen diameter	maxLD – mm	Maximální průměr tepny
Minimal lumen diameter	minLD – mm	Minimální průměr tepny
Mean lumen diameter	meanLD – mm	Střední průměr tepny
Maximal plaque thickness	maxPT – mm	Maximální tloušťka plátu
Minimal plaque thickness	minPT – mm	Minimální tloušťka plátu
Plaque eccentricity index	min/max PT	Poměr mezi PT
Percent plaque area		Plocha plátu v procentech

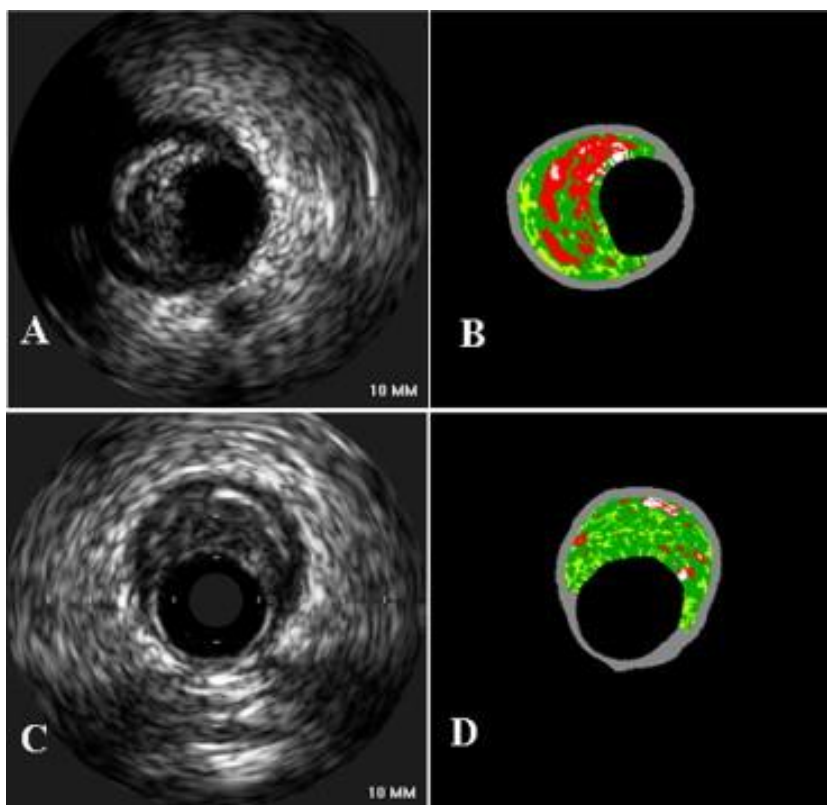
Zdroj: Aschermann, 2004, s. 384

Příloha P: Fibrokalcifikovaný plát při intravaskulárním ultrazvuku



Zdroj: http://www.ctsnet.org/graphics/clincalcases/khoynezhad/figure_3.gif

Příloha Q: Zobrazení cévy virtuální histologií



Zdroj: <http://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0002914909022140-gr1.jpg>

Příloha R: Plát typu TCFA

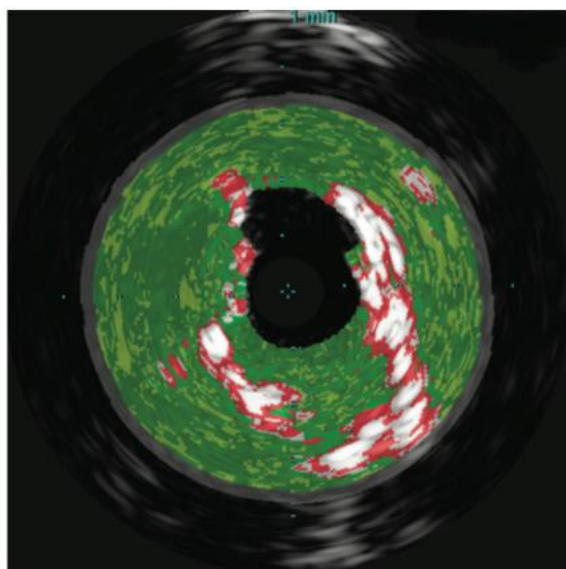


Figure 2. Plaque type by VH IVUS: TCFA.

Zdroj: http://www.vascular-disease-management.com/files/uploads/3%20Winston_Fig%202.png

Příloha S: Prohlášení zájemce o nahlédnutí do závěrečné práce

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta

Kateřinská 32, Praha 2

Prohlášení zájemce o nahlédnutí

do závěrečné práce absolventa studijního programu

uskutečňovaného na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze

Jsem si vědom/a, že závěrečná práce je autorským dílem a že informace získané nahlédnutím do zpřístupněné závěrečné práce nemohou být použity k výdělečným účelům, ani nemohou být vydávány za studijní, vědeckou nebo jinou tvůrčí činnost jiné osoby než autora.

Byl/a jsem seznámen/a se skutečností, že si mohu pořizovat výpisy, opisy nebo kopie závěrečné práce, jsem však povinen/a s nimi nakládat jako s autorským dílem a zachovávat pravidla uvedená v předchozím odstavci.

Příjmení, jméno (hůlkovým písmem)	Číslo dokladu totožnosti vypůjčitele (např. OP, cestovní pas)	Signatura závěrečné práce	Datum	Podpis