

Dr. Landi Anna

Az arteriosclerosis obliterans, a coronariasclerosis és a carotis stenosis társult előfordulása

Összefoglalás

Az atherosclerosis három fő klinikai manifestációjának együttes előfordulása került összefoglalásra, kiemelve a patomechanizmus azonosságait. A középkorú populációban a claudicatio intermittens prevalenciája 4,5%, az asymptomaticus arteriosclerosis obliterans 0,9-22%. Arteriosclerosis obliteranshoz nagymértékben csatlakozik coronariasclerosis és carotis stenosis. Alacsony boka/kar index prediktor faktora a coronariasclerosisnak és az obliteratív carotis megbetegedésnek. Az együttes előfordulás növeli a nem fatalis cardiovascularis eseményeket és a mortalitást. Egy-egy manifest betegség esetén keresni kell a másik két betegség jeleit is. Néhány rizikófaktor hatása, a betegségekhez való kapcsolódási pontjaik, fontosságuk került ismertetésre.

A perifériás artériás obliteratív arteriosclerosisnak, a coronariasclerosisnak és a carotis rendszer obliteratív megbetegedésének azonos patofiziológiai komplex folyamatok képezik az alapját. A klinikai megjelenés mégis merőben eltérő, lévén, hogy különböző az adott artériák által ellátott terület. A régóta ismert azonos, vagy hasonló morfológiai eltérések mellett a közelmúlt kísérletes és klinikai adatai rávilágítottak arra, hogy az érrendszert belülről borító, egészében azonos funkciójú endothelium a mechanikus barrier funkcionálisan túl egy aktív autokrin és parakrin hatást egyaránt kifejtő endokrin szerv, melyre a különböző noxák hatást gyakorolnak és ezen keresztül az atherosclerosis kezdeti lépései létrejönnek, vagy a későbbi komplex folyamatok felgyorsulnak.

Számos kísérletes, epidemiológiai és klinikai megfigyelés igazolta, hogy az atherosclerosis mindhárom fő manifestációja kiváltásában és továbbadásában e kórképekkel gyakran

együtt előforduló, azokkal nagy valószínűséggel közvetlen, vagy közvetett oki kapcsolatban lévő tényezők a rizikófaktorok is hasonlóak, vagy közel azonosak.

Amennyiben az említett morfológiai, funkcionális és kiváltó, illetve progressziót fokozó tényezők egyezősége elfogadható, akkor egy-egy klinikai entitás jelenlétekor plauzibilis a másik két kórkép szimptomáit, vagy asymptomaticus időszakainak vizsgáló eljárásokkal felfedhető jeleit keresni, hiszen két vagy három kórkép együttes jelenléte súlyosbítja a kórfolyást, növeli a különböző vitalisan szükséges, vagy jobbító célzatú invazív, illetve operatív beavatkozások rizikóját. Ugyanakkor a kezelőorvos számára pedig szükségessé teszi a prevenció és terápiás lépések rangsorba vételét, nem utolsósorban pedig e betegségek együttes előfordulása nagymértékben növeli a halálozást.

Az együttes előfordulás gyakorisága

Az arteriosclerosis obliterans (ASO) zömében lassan előrehaladó, többségében az alsó végtagokat érintő, a férfiakban dominánsabban megjelenő, az életkor előrehaladásával gyakoribbá váló megbetegedés. Prevalenciájának megítélése nehéz, mert a vizsgált populációs minta életkori, nemi, szociális összetétele, a társbetegségek száma, valamint a rizikófaktorok különbözőségéért a felmérés eltérő módszerei is felelőssé tehetőek. Az *Edinburgh Artery Study* 55-74 évesek vizsgálata során 4,5%-osnak találta a claudicatio intermittens előfordulását¹, fiatalabb populációban ez az arány lényegesen kisebb mértékű, idősebbekben pedig lényegesen nagyobb. Amikor panaszok nem jelentkeznek, tehát a betegség az asymptomaticus fázisban van, akkor a napjainkban leginkább elterjedt, megbízható, könnyen ismételhető UH vizsgáló eljárással történik a betegség detektálása. Amennyiben a bokánál, és a karon mért systoles nyomásértékek hányadosa 0,9, vagy az alatti, úgy obliteratív artériás betegség

nagy valószínűséggel bizonyítottnak tekinthető. Panaszmentes ASO prevalenciája 0,9-22% közöttinek adódott különböző tanulmányokban². Amennyiben a boka/kar index kisebb, mint 0,9, az adott artériás rendszer egy részén az legalább 50%-os mértékű stenosis jelent. Ily módon – az említett közös patofiziológiai alapot is tekintetbe véve – a perifériás obliteratív érbetegek közötti gyakori coronariasclerosis és a carotis stenosis nem meglepő adat.

A coronariasclerosis kimutatása nagymértékben az alkalmazott metódika függvénye. Amennyiben a betegek kórtörténetét és EKG-ját használták fel³, akkor arteriosclerosis obliteransos betegekben 34-58%-os a prevalencia, ha coronarographiát is végeztek, úgy a legtöbb perifériás obliteratív érbeteg esetében bizonyos mértékű coronariasclerosis kimutatható volt. Ezer érműtetre váró arteriosclerosis obliteransos beteg coronarogramját feldolgozva azt találták, hogy 31%-uknak súlyos coronariasclerosisuk volt, 61%-uknak enyhébb, 8%-uknak bizonyult a coronarias rendszerük normálisnak⁴. A *Framingham Study* adatai szerint 2-4-szer gyakoribb a coronaria-betegség claudicatio intermittens betegekben, mint a normál populációban.⁵ Gyakorlatilag ugyanez az arány mutatkozott az *Edinburg Artery Study* vizsgálata során is, ez utóbbi tanulmány felmérte azt is, hogy anginás betegek között milyen volt az arteriosclerosis obliterans előfordulása; ez az arány 10:1-nek mutatkozott. A *Cardiovascular Health Study* eredményei alapján a boka/kar index a myocardialis infarctus, angina pectoris és a congestív szívbetegség előfordulásával szignifikáns összefüggést mutatott⁶; 1-0,9 közötti boka/kar index esetén a coronaria betegség anamnesztikus előfordulása 33%-os, míg az 1 feletti index esetén 10% volt csupán, a 0,75 alatti index esetén pedig ez az arány 50%-osnak mutatkozott.

Perifériás obliteratív érbetegekben a carotis stenosis, vagy occlusio prevalenciája 20-40%-os. Klinikai tanulmányokban, ahol az arterio-

Dr. Landi Anna
Fővárosi Szent István Kórház
IV. Belgyógyászati – Angiológiai Osztály
1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.

sclerosis obliterans és perifériás ér-betegségtől mentes népesség stroke és residualis neurológiai deficit előfordulását vizsgálták, az átlagosan 15%-osnak (5-40%) adódott⁵. A *Cardiovascular Health Study* felmérései szerint a megelőző stroke, vagy transiens ischaemias attack szignifikánsan magasabb volt arteriosclerosi obliterans betegekben az alacsony boka/kar index arányában⁶. Duplex ultrahangvizsgáló eljárással carotis eltérés a claudicatio intermittens betegek 26-50%-ában fordult elő⁷. Aronow és Ahn a cerebrovascularis betegek 30%-ában találtak a perifériás obliterativ arteriosclerosist⁸. Az *Edinburgh Artery Study* eredményei arra utaltak, hogy a boka/kar index negatív korrelációban volt a carotis intima vastagságával⁶.

Nem fatalis cardiovascularis és cerebrovascularis események arteriosclerosi obliterans betegekben

Az *Edinburgh Artery Study* adatai szerint 5 éves megfigyelés során 8%-os volt a myoc. inf. előfordulása. Az összes cardiovascularis esemény 1000 személyenként 20 volt, míg akik obliterativ arteriosclerosioban szenvedtek, azoknál mintegy 40-nek adódott.

A nem fatális stroke előfordulása arteriosclerosi obliterans betegek esetén gyakoribb, mint normál populációban, de a coronaria eseményekhez képest kevesebb a számuk. 11 éves megfigyelés során⁵ a cerebrovascularis események éves incidenciája 2%, míg a coronaria eseményeké 16% volt. 10 év alatt a stroke és

a TIA a 0,9 alatti Doppler indexű betegekben 3-szoros előfordulásának mutatkozott azokhoz képest, akiknek perifériás obliterativ verőérbetegségük nem volt.

365 arteriosclerosi obliterans betegünk követéses vizsgálata során¹⁰ korábbi irodalmi adatokhoz hasonlóan mind a myocardialis infarctus, mind pedig a cerebrovascularis történet az arteriosclerosi obliterans klinikai kezdete előtt és után 1-2 évvel „cluster”-szerűen fordult elő (1., 2. ábra). Úgy tűnik, hogy a claudicatio intermittens megjelenésekor nagyobb arányban lehet számítani az atherosclerosis egyéb területi klinikai megjelenésére is.

Richal és mtsai 550 arteriosclerosi obliterans beteg és 1770 perifériás arteriosclerosioban nem szenvedő egyén myocardium revascularisatiójának műtete kapcsán elszenvedett komplikációt vetették össze; a perifériás obliterativ érbetegség esetén szignifikánsan nagyobb előfordulású volt a myocardialis infarctus és a cerebrovascularis történet¹¹. A szívsebészeti megoldásra kerülő esetekben a várható rizikó prognosztizálása, a műtét megterhelés mérlegelése, ezen betegek körütekintőbb átvizsgálása és előkészítése indokolt.

Halálozás

Az arteriosclerosi obliterans viszonylag lassan progrediáló megbetegedés, de figyelembe véve a társult egyéb vascularis kórképek magas előfordulását, a betegek életkilátásai rosszabbak, mint az átlag populációé. E ténytet támasztja alá a *Speedwell Prospektiv Study*, melyben 10 éves kö-

vetés után a cardiovascularis halálozás relatív rizikóját arteriosclerosi obliterans betegekben 3,8-nek találták¹². Criqui és mtsai az 565 nagyobb kaliberű alsó végtagi artériákat érintő érbetegek 10 éves sorsát, halálozását figyelve megállapították, hogy az összhála-lozás rizikója 3,1-szerese az e betegségtől mentes megfelelő korú és nemű lakosságéhoz képest. A coronaria okú halálozás rizikója 6,6-szoros, a súlyos alsó végtagi tünetekkel járó eseteké pedig 15-szörösnek bizonyult¹³.

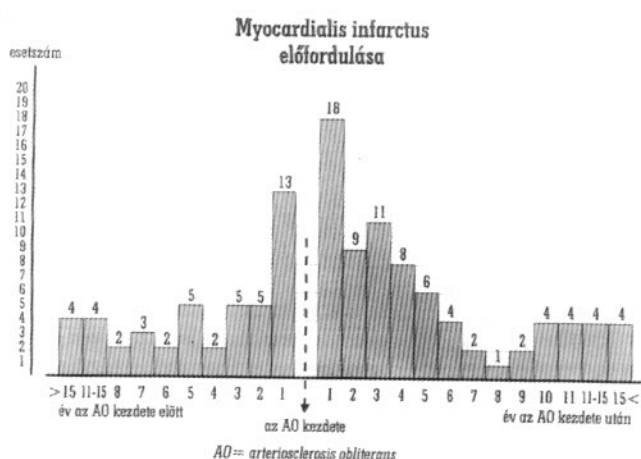
A boka/kar index és a mortalitás összefüggését vizsgálva 1495 65 év feletti nő 4 éves túlélését tanulmányozva arra derült fény, hogy akinek a boka/kar indexe nagyobb volt, mint 0,9, 9,5 % halálozott el, a 0,9, vagy az alatti Doppler indexűek közül pedig 53,7% halt meg¹⁴. Hasonló eredményt kaptak Newmann és mtsai 1537 60 év feletti férfi és nő egy, illetve két éves továbbkövetése során; a 0,9 feletti boka/kar indexűeknek a halálozása 1,7%, míg a 0,9, vagy az alattiaké 6,9% volt¹⁵. Dormandi és Muraj 1969 claudicalo személyt követve coronariasclo-sis társulásakor a halálozás kétszeres volt az arteriosclerosi obliterans betegek esetén¹⁶.

Jelnes és mtsai 257 arteriosclerosi obliterans beteg 6,5 éves továbbkövetése alatt 40%-os halálozást észlelt, amely kétszerese a normál populációénak¹⁷.

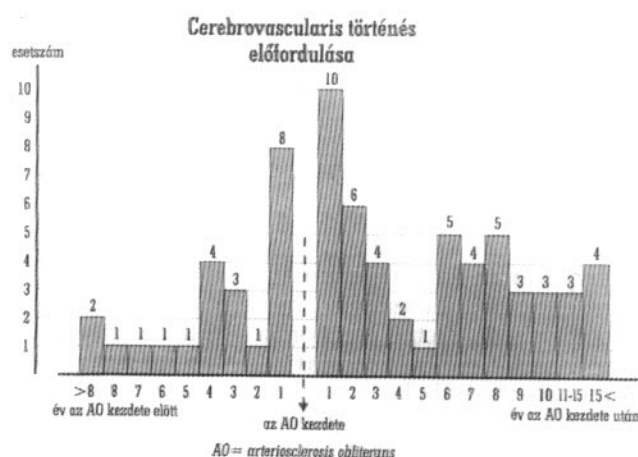
Rizikófaktorok

Az arterioscleorsis alapját fokozatosan lassan kialakuló progresszív folyamatok képezik. Több teória ismeretes a kialakulást és tovahaladást il-

1. ábra



2. ábra



letően. (Lipid teória, hemodinamikai teória, response to injury stb.). A hipotézisek nagy száma is arra utal, hogy sok részeredmény birtokában vagyunk ugyan, de a folyamatok kapcsolata, időbeni alakulása számos esetben még nem feltárt. Ezért kell az arteriosclerosissal közvetlen, vagy közvetett kapcsolatban lévő tényezőkkel, a rizikófaktorokkal foglalkozni. Több fontos tényező független rizikófaktoroknak tekinthető. Ilyen az arteriosclerosist befolyásoló tényezők közül a **dohányzás**, mely révén a keringésbe jutó nikotin és egyéb toxicus anyagok részben direkte károsítják az érfalet, illetve vasoconstrictiot idéznek elő, részben pedig közvetett módon – a lipid anyagcsere, a trombocyták működés és a rheológiai tényezők kóros befolyásolásával – fejtik ki atherogen hatásukat. A dohányzást a perifériás obliteratív arteriosclerosissal első számú rizikófaktoraként tartják számon¹⁸ és a coronaria-betegség és stroke előfordulása is szignifikánsan magasabb a dohányzók között. A dohányosoknál egy évtizeddel előbb jelentkeznek az atheroscleroticus betegségek a nem dohányosokkal szemben¹⁹. Úgy tűnik, hogy perifériás obliteratív érbetegség kialakulásában jelentősebb szerepe van a dohányzásnak, mint a coronaria-sclerosissal létrejöttében²⁰. Nemrég lezárt közel 370000-es populáció 16 éves, illetve 22 éves továbbkövetése során 3 rizikótényező – dohányzás, hypertonia, emelkedett se-cholesterin szint – alapján képezett alacsony és magas kockázatú csoportok megfigyelésének eredménye egyértelműen bizonyította a cardiovascularis és össz-halálozás csökkenését az alacsony kockázati csoportban. Az alacsony rizikójúak esetén nem volt „járványszerű” az ischaemias betegségek előfordulása²¹. Más vizsgálatok bebizonyították, hogy a dohányzás abbahagyása csökkenti a claudicatio intermittens kialakulását^{18,22}.

A coronaria-betegség és a dohányzás kapcsolatát sok adat bizonyítja (68 I.A.), azt is kimutatták, hogy a szív attack okozta halálozás erős dohányosok között 5,5-szer több, mint a nem dohányosok között.²³

A **hypertonia** állandó traumát jelent az endothelium számára, nagyban befolyásolja, illetve megbontja a vasoconstrictio- vasodilatatio, a thrombosis-thrombolysis egyensúlyát, a vvs. és fvs.-ek rigid- flexibilis állapotát, egészében tehát a hemo-

stasis és az érfalet harmonikus viszonyát, és így a korai arteriosclerosis elindítója lehet. Előrehaladott atherosclerosisban pedig a plakk növekedését idézheti elő. Hypertonias személyekben 2-3-szoros a stroke incidenciája és az akut szívgyengeség előfordulása²⁴.

A **nem insulin dependens diabetes mellitusos** személyek arteriosclerosisának kialakulása többszörös a normális populációhoz képest. A specifikus diabeteses angiopathian kívül az atherosclerosis folyamatok korábbi életkorban kezdődnek és multilocalis jellegűek. E témáról a jelen számban a NIDDM és érbetegségek kapcsolatáról egy külön kiváló összefoglaló olvasható.

A rendszeres, egyénre szabott fizikai aktivitás (tornagyakorlatok, kocogás, úszás stb.) több olyan folyamatot indukál a szervezetben, amely az arteriosclerosis kialakulását, illetve továbbadását gátolja. Számos nagy nemzetközi tanulmány megállapította, hogy nagyobb azoknak a rizikója a cardiovascularis események tekintetében, akik **mozgásszegény életet** élnek²⁵. A fizikai tréning csökkenti a vérnyomást, a testúlyt, növeli a HDL-cholesterin serum szintet, csökkenti az LDL-cholesterint, ugyancsak csökkenti a trombocyták aggregabilitását, növeli az insulin sensitivitást, javítja a glucose toleranciát²⁶.

A hemostasis tényezői közül kiemelésre érdemes az **emelkedett plasma fibrinogen** szerepe, hiszen epidemiológiai, klinikai tanulmányok bizonyították, hogy az arteriosclerosis mindegyik manifestációjában független rizikófaktor²⁷. A fibrinogennek közvetlenül az endothel sérülésnél a helyi thrombusképződésben és közvetve az atherogenesisben van döntő hatása, ugyanakkor alacsony nyírási sebesség mellett a vvs-ek összezsugorodását is elősegíti.

A homocystein plasma koncentracióját genetikai tényezők és folsav, B6, B12 vitaminok táplálkozási deficienciái növelhetik. Az emelkedett homocystein szint endothel dysfunctiot, trombocyták működési zavarokat, a coagulatio faktorok és LDL-cholesterin koncentráció fokozódását hozza létre. Egy sor klinikai adat szól amellett, hogy a **hyperhomocysteinaemia** (>12-100 mikromol/l) független rizikófaktor a coronaria-, carotis betegségeknek és a perifériás obliteratív arteriosclerosisnak. 1 mikromol/l homocystein plasma

koncentratio emelkedés 10%-os coronaria betegség növekedés rizikóját jelenti.²⁸

Az atherosclerosis és a zsírsanyagcsere közötti kapcsolatot sok kísérletes és epidemiológiai adat bizonyítja. Az **emelkedett LDL-cholesterin**, a **csökkent HDL-cholesterin**²⁹, a megnövekedett lipoprotein (a) serum szint³⁰ növeli a cardiovascularis események incidenciáját. Mindhárom klinikai megjelenésű atheroscleroticus megbetegedés tünetei, illetve azokból származó halálozás – több nemzetközi, nagy beteganyagot vizsgáló tanulmány bebizonyították – a hyperlipoproteinaemia tartós kezelésével csökkenthető.²⁹

Az utóbbi években nagy figyelem fordult az atherosclerosis infektív eredetére. *Chlamydia pneumoniae*-t mutattak ki coronaria-, carotis érfaletben, alsó végtagi artériás plakkokban és aorta aneurysmában^{31,32,33}. Ezen oki szerepe még tisztázásra vár.

Az arteriosclerosis különböző klinikai manifestációinak, noha önálló klinikai entitások, azonos a patofiziológiai alapjuk. Hasonlóak, vagy azonosak, de nem azonos értékűek, tehát érterületenként eltérnek a rizikófaktorok. Egyes betegségek meglétét akár tünetes, akár tünetmentes stádiumban feltétlenül észlelni kell. A felsorolt tények bizonyítják, hogy igen gyakori az együttes előfordulás. A 0,9 alatti boka/kar index prediktív értékű, ASO megállapítása esetén keresni kell a coronaria-betegség és carotis stenosis, vagy occlusio esetleges jelenlétét és fordítva is adott a feladat, coronariasclerosis, illetve cerebrovascularis kórképpel élénk került betegek észlelésekor törekedni kell a perifériás obliteratív arteriosclerosis feltárására. Mind a cardiovascularis események incidenciája, mind pedig a mortalitás szempontjából e betegségek együttes előfordulása fokozott rizikót jelent.

Irodalomjegyzék:

1. Fowkes FGR, et al.: Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. Int J. Epidemiol. 1991; 20: 384-392.
2. Schroll M, et al.: Estimation of peripheral arteriosclerotic disease by ankle/ blood pressure measurements in a population study of 60-year-old men and women. J. Chron Dis 1981; 34: 261-269.
3. Murabito JM, et al.: Intermittent claudication:

- a risk profile from the Framingham Heart Study Circulation 1997; 96: 44-49.
4. Hertzner N.R. et al.: Coronary artery disease in peripheral vascular patients: a classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. Ann Surg 1984; 199: 223-233.
 5. Fowkes FGR. et al.: Epidemiology of atherosclerotic arterial disease in the lower limbs. Eur J.Vasc Surg 1988; 2: 283-91
 6. Newman A.B. et al.: Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study Circulation 1993; 88: 837-845.
 7. Alexandrova NA et al.: Carotid artery stenosis in peripheral vascular disease. J. Vasc Surg 1996; 23: 645-649.
 8. Aronow WS and Ahn C.: Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women <62 years of age. Am J Cardiol 1994; 74:64-65
 9. Leng GC et al.: Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. Int J. Epidemiol. 1996; 25: 1172-81.
 10. Landi A. és mtsai: Prognosztikai vizsgálatok arteriosclerosis obliteransos betegek esetén. Orv. Hetil. 1994; 135:2253-57
 11. Rihal C.S. et al.: Increased incidence of periprocedural complications among patients with peripheral vascular disease undergoing myocardial revascularization in the bypass angioplasty revascularization investigation Circulation 1999; 100: 171-177.
 12. Bainton D. et al.: Peripheral vascular disease: consequence fo survival and association with risk factors in the Speedwell prospective heart disease study. Br. Heart J. 1994; 72: 128-132.
 13. Criqui MH. et al.: Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease N. England J.Med. 1992; 326: 381-6.
 14. Vogt MT et al.: Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women J. Am Med Assoc 1993; 270: 465-469
 15. Newman AB et al.: Mortidity and mortality in hypertensive adults with low ankle/arm blood pressure index. J.Am Med Assoc: 1993; 270:487-489.
 16. Dormandy JA Murray GD: The fate of the claudicant: a prospective study of 1969 claudicants. J.Vasc. Surg 1991; 5:131-133.
 17. Jelles et al.: Fate in intermittent claudication : otucome and risk factors. Br. Med. J. 1986; 293: 1137-40.
 18. Fowkes GR. et al.: Smoking, lipid, glucose intolerance and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease int the Edinburgh Artery Study Am J. Epidemiol. 1992; 135: 331-340.
 19. Kannel WB et al.: The Framingham Study: cigarettes and the development of intermittent claudication. Geriatrics 1973; 28: 61-68
 20. Kannel WB: Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in differrent arterial territories. J. Cardiovasc. Risk 1994; 1: 333-339.
 21. Stamler J. mtsai: A kockázati tényezők alacsony szintje és a hosszú távú cardiovascularis, ill. nem cardiovascularis mortalitás, valamint az életkilátások JAMA-HU 2000; 2: 253-262. 1999; 282: 2012-18.
 22. Jonason T. et al.: Cessation of smoking in patients with intermittent claudication: effect on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality. Acta Med. Scand. 1987; 221: 253-260.
 23. Willet WC et al.: Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. N.Engl J.Med. 317; 1987: 1303-1309
 24. Stamler J. et al.: Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data Arch Intern. Med 1993; 153: 598-615
 25. Berlin JA et al.: A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. Am J. Epidemiol 1990;132: 612-628.
 26. Sacco RI. Et al.: Risk factors Stroke 1997; 28: 1507-1517
 27. Ernst et al.: Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A meta-analysis and review of the literature. Ann Intern. Med. 1993; 118: 956-963.
 28. Gallagher PM et al.: Homocysteine and risk of premature coronary heart disease. Evidence for a common gene mutation. Circulation 1996; 94: 2154-8.
 29. Pedersen TR et al.: Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Circulation 1998; 97: 1453-1460.
 30. Bostom AG et al.: A prospective investigation of elevated lipoprotein (a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women. Circulation 1994; 90: 1688-1695.
 31. Campbell LA et al.: Detection of Chlamydia pneumoniae TWAR inf human coronary atherectomy tissues. J. Infect Dis 1995; 172: 585-588.
 32. Grayston JT et al.: Chlamydia pneumoniae (TWAR) in atherosclerosis of the carotid artery. Circulation 1995; 92: 3397-3400.
 33. Juvonen J. et al.: Demonstration of Chlamydia pneumoniae in the walls of abdominal aortic aneurysms. J.Vasc. Surg: 1997; 25: 499-505.
 34. Kuo CC. et al.: Detection of Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic plaques in the walls of arteries of lower extremities from patients undergoing bypass operation for arterial obstruction. J. Vasc. Surg. 1997; 26: 29-31.