

# Unearterite *intima-media* paksuse hindamine ultraheliga – tõhus ja ohutu meetod ateroskleroosi hindamisel

Märt Elmet<sup>1</sup>, Kai Ulst<sup>2</sup>, Tiina Ristimäe<sup>1</sup> – <sup>1</sup> TÜ Kliinikumi kardioloogiakliinik <sup>2</sup> TÜ Kliinikumi radioloogiateenistus

## ateroskleroos, unearterite *intima-media* paksus

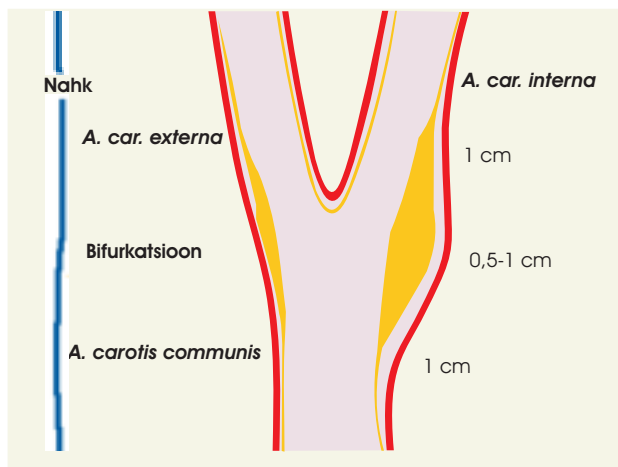
**Ultraheli abil saab määrata ateroskleroosi varajasi tunnuseid, nagu endoteeli halvenenud funktsioon ning unearterite ja perifeersete arterite seinte paksenemine. *Intima-media* paksuse määramine ultraheliga on ohutu ning hea reprodutseeritavusega meetod nii ateroskleroosi varajaste muutuste kui tema progresseerumise hindamiseks. Selle meetodi peamine eelis on lihtsus ja kiirus.**

Ateroskleroosilise kahjustuse staadiumi ja progressiooni hindamine, eriti varases faasis, on olnud kauaaegseks diagnostiliseks probleemiks. Täiuslik meetod ateroskleroosi skriinimiseks peaks olema ohutu, odav, mitteinvasiivne või minimaalselt invasiivne, usaldusväärne ja reprodutseeritav; määratavad näitajad peaksid korreleeruma ateroskleroosi ulatusega ning olema suure positiivse ja negatiivse ennetusjõuga kliiniliselt oluliste sündmuste suhtes. Kuigi täiuslikku ainumeetodit ei ole olemas, on viimasel aastakümnel maailmas paljutöötavaks meetodiks tõusmas vaskulaarsete muutuste hindamine ultraheliga, eriti ateroskleroosi hindamine unearterite *intima-media* paksuse mõõtmise teel. Mõõdetakse sensitiiivse kahemõõtmelise ultraheli abil saadud kujutist, millel on eristatavad arteri seina erinevad morfoloogilised struktuurid.

Selekteerimata populatsioonis saab ultraheliga unearterite *intima-media* paksuse (IMP) hindamisega mitteinvasiivselt määrata ateroskleroosi esinemissagedust, arenemist ja riskitegureid (1). Samuti on IMP ja selle progresseerumine sobiv surrogaatmarker kaugelearenenud ateroskleroosi korral. Ultraheli abil saab määrata ateroskleroosi varajasi tunnuseid, nagu endoteeli halvenenud funktsioon ning unearterite ja perifeersete arterite seinte paksenemine (1, 2).

IMP on seotud olulisemate kardiovaskulaarsete riskiteguritega, üldise ja koronaarateroskleroosiga ning viimase ulatusega (2). IMP alusel saab ennustada pärgarterite sulgusest põhjustatud ägedate südameprobleemide tekkimist (3). Sonograafiliselt hinnatud unearterite IMP korreleerub positiivselt angiograafiliselt määratud koronaarskleroosiga (2) ja koronaarskleroosiga lahanguleiuil (4); IMP-I on koronaarskleroosiga samad riskitegurid (5). Mitu suurt uuringut on veenvalt tõestanud, et unearteri IMP on kasutatav kardiovaskulaarse haigestumise riski hindamiseks. Hiljuti avaldatud 4,2aastase jälgimisperioodiga uuringu põhjal oli IMP haigestumist ennustav väärtus sarnane üheksa klassikalise riskiteguri samaaegse arvestamisega (6). Riskifaktoritena olid uuringus arvesse võetud uuritavate vanus, sugu, eelnev müokardiinfarkt või ajuinfarkt, diabeet, suitsetamine, süstoolne vererõhk, diastoolne vererõhk, üldkolesterool ja HDL-kolesterool.

See, et *intima-media* on paksemad neil suure riskiga isikutel, kellel on aja jooksul suurem tõenäosus koronaarsündmuste tekkeks (7), osutab võimalusele kasutada ultraheliga määratud IMPd varajase, veel kliinilisi sümptomeid mitteandva ateroskleroosi diagnoosimiseks. Eestis on TÜ kardioloogiakliiniku ja TÜ biokeemia instituudi ühistööna alustatud skriiningprojekti ateroskleroosi esinemissageduse määramiseks meie keskealises



**Joonis 1. Unearterite *intima-media* paksuse mõõtmise piirkonnad sonograafiliselt.**

elanikkonnas, ühe meetodina kasutatakse IMP määramist. Kuigi unearterite IMP on kasulik ateroskleroosi kvantifitseerimisel, võib isheemiatõve väikse esinemissagedusega rahvastikurühmades IMP suurenemist põhjustada hüpertensioonist tingitud vaskulaarne hüpertroofia (4).

IMP hindamine ultraheliga on kiire ja ohutu; mõõtmised on reprodutseeritavad ja usaldusväärsed (8). Vaieldavaks on siiani jäänud unearteri IMP mõõtmise meetodika. Varasemates uuringutes kasutati peamiselt ühise unearteri seina mõõtmist. Selle meetodi peamine eelis on lihtsus ja kiirus. Puuduseks on (juhtudel kui kasutatakse vähest arvu segmente) unearteris esinevate morfoloogiliste muutuste ja nende ulatuse väärtõlgendus, mis on eriti eksitav prospektiivsete (ravimi)uurimuste tulemuste hindamisel. Hilisemates töodes on ühise unearteri mõõtmisele lisatud unearteri bifurkatsiooni ja sisemise unearteri seina samaaegne hindamine (vt jn 1) (9). Enamik autoreid on tänapäeval arvamusel, et kolme erineva unearteri segmenti mõõtmine on parima südameveresoonekonna haigestumist ennustava väärtusega. Tähtsaimaks peetakse seejuures unearteri bifurkatsiooni, aga ka sisemise unearteri hindamist. See on kooskõlas arusaamadega ateroskleroosi varasest arengust, mille alusel on esimesteks kahjustuse piirkondadeks just turbulentsse vere-

voolule eksponeeritud arteri bifurkatsiooni piirkonnad. Kuna tegemist on oluliselt keerulisema anatomsilise struktuuriga, nõuab unearteri hargnemise piirkonna korrektne visualiseerimine ja IMP mõõtmine uurijalt põhjalikumat ettevalmistust ning kogemust võrreldes ühise unearteri mõõtmisega. Aterosklerootilise kahjustuse ebaühtlase jaotuse tõttu arteri seinas soovitatakse sooritada ühe segmenti piires mitu mõõtmist erineva nurga all (vt jn 1). Suured uurimused on morfoloogiliste muutuste hindamiseks unearteri seintes kasutanud keskmiselt 12 mõõtmist erinevates segmentides (9).

Muutusi unearterite seintes on klassifitseeritud erinevalt, levinud on 4astmeline hinnanguskaala:

I aste - unearteri maksimaalne IMP <1,0 mm (normaalsed unearterid);

II aste - unearteri maksimaalne IMP ≥1,0 mm ja <1,3 mm (unearterite paksenemine);

III aste - unearteri maksimaalne IMP ≥1,3 mm ja <3,0 mm (unearterid üksikute või mitmiknaastudega);

IV aste - unearteri maksimaalne IMP ≥4,0 mm või mobiilse/haavandunud naastu esinemine.

Aterosklerootilise naastuna unearteris kvalifitseeritakse unearteri *intima-media* muutuste II-IV astet (8, 9).

**Tabel 1. Unearterite *intima-media* paksuse mõjustamine antihüpertensiivse raviga**

Uurimus	Ravim	Patsientide arv	IMP areng (mm/aastas)	Märkused
VHAS (15)	Verapamiil Klooralidoon	498	0,012 0,012	Verapamiil oli tõhusam suurema IMP algväärtuse korral.
PREVENT (16)	Amlodipiin Platseebo	825	-0,0126 (3 a) 0,0330 (3 a)	Ei leitud muutust koronaarterite ateroskleroosi arengus.
SECURE (17)	Ramipriil 10 mg Ramipriil 2,5 mg Platseebo	732	0,0073 0,0280 0,0281	Tegemist on HOPE uurimuse alauuringuga.
BCAPS (18)	Metoprolool vs. Platseebo	793	-0,012	
INSIGHT (19)	Nifedipiin GITS HCTZ/Amiloriid	324	-0,007 0,0077	Vererõhu langus mõlemas grupis sarnane
ELSA (14, 20)	Latsidipiin vs. Atenolool	2255	0,006 0,015	Vererõhu langus mõlemas grupis sarnane

Mitu suurt prospektiivset rahvastiku-uurimust on kasutanud IMPd ateroskleroosi progresseerumise hindamiseks (7). Olulise tõuke IMP mõõtmise ja interpreteerimise arengusse on andnud suured ravimiuurimused nii kolesterooli alandavate kui ka antihüpertensiivsete ravimitega, milles on muude parameetrite kõrval hinnatud muutusi unearteri seinapaksuses.

Suured kliinilised uurimused statiinidega osutavad, et LDL-kolesterooli alandamisega 27% saavutatakse oluline IMP vähenemine, s.o ateroskleroosiliste muutuste taandareng arteri seinas (10). Isegi asümptomaatilistel meestel mõõdukalt suurenenud üldkolesterooli väärtustega põhjustas LDL-kolesterooli alandamine 27% IMP progresseerumise vähenemise 45% ulatuses (11). Simvastatiiniga teostatud uurimuse alarühmade analüüs näitas, et kliinilise kasu määrab eelkõige LDL-kolesterooli vähenemine protsentides, mitte niivõrd selle absoluutväärtuste muutumine raviga (12). Seni teostatud 11 ravimiuurimust, mis hindasid koronaarterite diameetri muutuseid statiinraviga, osutavad koronaarskleroosi progresseerumise katkemisele LDL-kolesterooli taseme alandamisel 44% võrra (12).

Lisaks statiinidele on unearterite IMP kasvu pidurdumist või isegi taandarengut saavutatud ka teiste kolesterooli alandavate preparaatidega, kolestipooli ja niatsiiniga (13).

Uuringutes hüpertoonikutel on saavutatud IMP progresseerumise aeglustumine erinevate igapäevaselt kasutatavate vererõhuravimitega: ACE inhibiitorid, beeta-blokaatorid, kaltsiumiantagonistid. Antihüpertensiivse ravi puhul on seejuures oluline hinnata erinevaid arteri seina mõjutavaid protsesse: arvesse tuleb nii vererõhu langusest tingitud arteri seina hüpertroofia vähenemine kui ka ateroskleroosilise kahjustuse regressioon.

Tõhusaimaks on osutunud II põlvkonna kaltsiumiantagonistid, mida seostatakse nende antiaterogeense toimega. Patsientide mitmeaastane ravi kaltsiumiantagonistidega mitte ainult ei aeglusta unearteri *intima-media* paksenemist, vaid põhjustab ka ateroskleroosilise kahjustuse taandarenemist. Seni suurim IMPd kasutanud ravimiuurimus ELSA (European Lacidipine Atherosclerosis Study) viitab veenvalt latsidipiini antiaterogeensele toimele, mille aluseks (vähemalt osaliselt) saab loomkatsete alusel pidada latsidipiini antioksidantset aktiivsust. Nii on katseloomadel näidatud lisaks vererõhu langusele ja vasospasmi vähendamisele ka hapniku vabade radikaalide ja oksüdeeritud LDL-kolesterooli produktsiooni vähenemist.

Pikaajalise prospektiivse jälgimisega on leitud müokardiinfarkti ja kardiovaskulaarse suremuse

kasv 60% võrra neil haigetel, kelle IMP progressioon oli 0,011 – 1,117 mm aastas, võrreldes haigetega, kelle IMP progressioon oli <0,011 mm aastas (14). Tabelis 1 on toodud olulisemad IMP mõõtmise uuringud hüpertoonikutel.

Lisaks IMP mõõtmisele jälgiti kõigis patsiendirühmades südame-veresoonkonna haiguste sagedust ja tekkivaid tüsistusi. Et loetletud ravimiuurimused erinevad üksteisest ülesehituse, kestuse ja IMP mõõtmise meetodika poolest, ei ole tabelis toodud tulemused omavahel üheselt võrreldavad. Küll lubavad senised ravimiuurimused hüpertoonikutel järeldada järgmist:

1. Enamikul antihüpertensiivsetel ravimitel on unearteri IMPd vähendav toime, mis on osaliselt seletatav arteri seina hüperplasia vähenemisega vererõhu langusest.

2. Sarnase vererõhu languse juures on erinevatel preparaatidel erinev IMPd vähendav efekt. See osutab vererõhku alandavate ravimite erinevale antiaterogeensele toimele.

3. Lisaks ühisele unearterile on oluline hinnata samal ajal ka seesmise unearteri ja unearteri bifurkatsiooni piirkonnas toimuvaid muutusi.

**Kokkuvõtteks** võib öelda, et IMP määramine on ohutu ning hea reprodutseeritavusega meetod nii ateroskleroosi varajaste muutuste kui tema progresseerumise hindamiseks. Samuti võimaldab IMP mõõtmine ravimiuurimuse käigus usaldusväärset hinnata morfoloogiliste muutuste dünaamikat.

## Kirjandus

1. Persson J, Formgren J, Israelsson B, Berglund G. Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb* 1994;14:261–264.
2. Wofford JL, Kahl FR, Howard GR, McKinney WM, Toole JF, Crouse JR. Relation of extent of extracranial carotid artery atherosclerosis as measured by B-mode ultrasound to the extent of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1786–94.
3. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, Kahl FR, McKinney WM, Toole JF, et al. Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. *Circulation* 1990;82:1230–42.
4. Mitchell JRA, Schwartz CJ. Relationship between arterial disease in different sites: a study of the aorta and coronary, carotid and iliac arteries. *Br Med J* 1962;53:1293–1301.
5. Geroulakos G, O’Gorman D, Nicolaidis A, Sheridan D, Elkeles R, Shaper AG. Carotid intima-media thickness: correlation with the British Regional Heart Study risk score. *J Intern Med* 1994;235:431–3.
6. del Sol AI, Moons KGM, Hollander M. Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study. *Stroke* 2001;32:1532–8.
7. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Carotid intima-media wall thickness and lower extremity arterial atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994;14:1885–91.
8. Smilde TJ, Wollersheim H, van Langen H. Reproducibility of ultrasonographic measurements of different carotid and femoral artery segments in healthy subjects and in patients with increased intima-media thickness. *Clin Sci* 1997;317–24.
9. Mercuri M, Tang R, Phillips R, Bond MG. Ultrasound protocol and quality control procedures in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Blood Pressure* 1996;5 suppl 4:20–3.
10. Smilde TJ. Rationale, design and baseline characteristics of a clinical trial comparing the effects of robust vs conventional cholesterol lowering and intima media thickness in patients with familial hypercholesterolaemia. The Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression (ASAP) Study. *Clin Drug Invest* 2000;20(2):67–72.
11. Salonen R, Nyyssonen K, Porkkala E. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995;92:1758–64.
12. Thompson GR, Hollyer J, Waters DD. Percentage change rather than plasma level of LDL cholesterol determines therapeutic response in coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1995;6:386–8.
13. Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery. *Circulation* 1993;88:20–8.

14. Zanchetti A, Reid JL, Rodicio JL. Hypertension and Atherosclerosis. Newsletter. 2001 (4).
15. Zanchetti A, Rosei EA, Palu CD, Leonetti G. Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS) investigators, et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomised treatment with either verapamil or chlortalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertension* 1999;16:1667–76.
16. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, PREVENT investigators, et al. Effects of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000;102:1503–10.
17. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001;103:919–25.
18. Hedblad B, Wikstrand J, Janson I, Wedel H, Berglund G. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: main results from the beta-blocker cholesterol-lowering asymptomatic plaque study (BCAPS). *Circulation* 2001;103:1721–26.
19. Simon A, Gariépy J, Moyse D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amilozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2000;103:2949–54.
20. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, Costa B, Scherz R, Bond G, Zancetti A. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertension* 2001;19:1981–9.

## Summary

### Assessment of carotid intima-media thickness by ultrasonography – safe and reliable method for verification of atherosclerosis

Recently, atherosclerosis of the carotid arteries has been considered to a good model of coronary atherosclerosis. Ultrasound assessments of the intima-media thickness (IMT) of the carotid arteries is safe and quick; the results are reproducible and have been shown to be reliable. IMT is found to be related to general and coronary atherosclerosis, with major cardiovascular risk factors, as well as to the extent of coronary atherosclerosis.

According to population observational studies on atherosclerotic progression, ultrasonography will have an increasing value in the presymptomatic detection of early atherosclerosis. Pharmacological interventions with both lipid modulating regimens and

Ca-antagonists have been recognized to have an impact on progression of atherosclerosis as assessed by IMT.

tiina.ristimae@kliinikum.ee