

Роля на коронарния артериален калциев скор при рисковата стратификация на болни с пароксизмално предсърдно мъждене без известна коронарна болест

Д-р Атанас Ангелов, доц. Йото Йотов, доц. Атанас ПенеВ

Първа кардиологична клиника, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна

Резюме

Целта на проучването е да се изследва потенциалната роля на скрининга за коронарен артериален калций (КАК) при рисковата стратификация на болни с пароксизмално предсърдно мъждене (ПМ) без известна исхемична болест на сърцето (ИБС).

Материал и метод: Изследвани са 99 болни на средна възраст 60.8 ± 6.6 (43–74) г. с пароксизмално ПМ без симптоми на гръдна болка и без известна ИБС. Последователно са проведени скен без контрастно вещество за определяне на наличието на КАК и количествената му оценка (coronary artery calcium score – CACS) и компютъртомографска (КТ) коронарна ангиография. Десетгодишният риск за поява на ИБС е определен с помощта на Framingham Risk Score (FRS). Контролната група включва 126 безсимптомни лица без известна ИБС и ПМ, насочени за скрининг.

Резултати: Въпреки по-високата им средна възраст, при пациентите с ПМ се установява по-ниска честота на тютюнопушене, диабет и фамилна анамнеза за ранна ИБС. Честотата на разпределение в категориите нисък, интермедиерен и висок риск при болните с ПМ е съответно 35.4%, 60.6% и 4.0%, докато в контролната група е съответно 23.8%, 70.6% и 5.6% ($p=0.05$). Въпреки относително по-малко обременената с рискови фактори характеристика на болните с ПМ, липсват разлики в относителния дял на различните CACS категории и ангиографската находка от КТ коронарната ангиография между лицата с пароксизмално ПМ и контролната група. Липсата на КАК (CACS=0) означава практически липса на коронарна атеросклероза, докато при висок $CACS \geq 400$ вероятността за наличие на обструктивна коронарна болест е висока.

Изводи: Определянето на CACS при пациенти с пароксизмално ПМ без известна ИБС може да играе роля на скринингов метод за изключване на коронарната болест като възможна етиологична причина за ритъмното нарушение. Включването на CACS в неинвазивна диагностична стратегия при тези болни е полезно за постигане на по-добра оценка на сърдечно-съдовия риск. Според стойностите на CACS част от пациентите се рекласифицират в други рискови категории и лицата с висок риск са кандидати за по-интензивна превантивна терапия.

Ключови думи: предсърдно мъждене, коронарен артериален калциев скор

The impact of coronary artery calcium score in the risk stratification of patients with paroxysmal atrial fibrillation without known coronary artery disease

Atanas Angelov, Yoto Yotov, Atanas Penev

Cardiology Clinic I, UMHAT „St. Marina“, Varna

Abstract

The aim of the study was to investigate the role of coronary artery calcium score (CACS) for risk stratification in patients (pts) with paroxysmal atrial fibrillation (AF) without chest pain and without known coronary artery disease (CAD), and compare them with a control group without AF.

Methods: Consecutively CACS scan and computed tomography (CT) coronary angiography were performed in 99 pts, aged 60.8 ± 6.6 (43–74) years, with episodes of paroxysmal AF before the examination without known CAD. Major demographic features and CAD risk factors assessment were done including the Framingham Risk Score (FRS) evaluation. They were compared with a control group of 126 asymptomatic individuals without AF and known CAD.

Results: Although the pts with AF were older than the control group, they have lower incidence of smoking, diabetes and family history of premature CAD. The prevalence of low, intermediate and high risk (FRS) in the AF group was 35.4%, 60.6% and 4.0% respectively, while the pretest risk distribution in the control group was 23.8%, 70.6% and 5.6% ($p=0,05$). Although having relatively lower risk (FRS) the pts with AF did not differ from the control group in the CACS category distribution and CT coronary angiography results. The absence of coronary calcium (CACS=0) in the AF group was associated with normal CT coronary angiography, while the pts with $CACS \geq 400$ had high probability of obstructive CAD.

Conclusions: Coronary artery calcium measurement may be a useful screening tool for ruling out CAD as possible aetiology of AF. Incorporating CACS in a noninvasive diagnostic strategy can improve risk prediction in this population. According the CACS value reclassification of the pts can be done and the high risk pts are candidates for more intensive preventive treatment

Key words: atrial fibrillation, coronary artery calcium score

Предсърдното мъжгено (ПМ) е най-честото ритъмно нарушение, което засяга почти 2% от цялата популация, като честотата му нараства заедно с възрастта^{8, 19}. При лица на възраст около 80 години ПМ е с честота около 5–15%. Рискът за изява на ПМ е много висок за цялата популация и при всеки индивид, достигнал възраст 40 години, достига до 25% до края на живота му. Мъжкният пол е по-засегнат³. През следващите 50 години се очаква удвояване на заболяемостта от ПМ, поради процеса на застаряване на населението в Европа. Предсърдното мъжгено увеличава пет пъти риска за мозъчен инсулт, като той често завършва фатално. Пациентите, преживели мозъчен инсулт, асоцииран с ПМ, са с по-голяма степен на инвалидизация³.

Предсърдното мъжгено се асоциира с много сърдечно-съдови заболявания – артериална хипертония, захарен диабет, исхемична болест на сърцето, клапни заболявания, сърдечна недостатъчност, хронична обструктивна белодробна болест, затлъстяване, дисфункция на щитовидната жлеза и др. Много от тях трябва да се разглеждат по-скоро като маркер за повишен кардиоваскуларен риск и/или сърдечно увреждане, а не толкова като

каузален фактор за възникване на ПМ^{3, 12, 13}. Исхемична болест на сърцето (ИБС) се установява при поне 20% от пациентите с ПМ^{12, 13}. Дали самата коронарна болест (по пътя на исхемия в предсърдния миокард) е предпоставка за появата на ПМ, не е напълно изяснено. Вероятно при болните с ИБС и ПМ каузална роля играят и някои от другите изброени по-горе заболявания³.

След овладяване на симптоматиката и усложненията на ПМ се препоръчва установяване на подлежащите заболявания, които биха могли да бъдат етиологична причина за ритъмното нарушение. Провеждането на ехокардиография се счита за задължително, а някои лабораторни тестове, като серумен креатинин, кръвна захар на гладно, тиреоидни хормони, се считат за особено полезни. При лица с рискови фактори за коронарна болест може да се проведе стрес-тест за установяване на индуцируема миокардна исхемия. Пациентите с данни за левокамерна дисфункция и/или миокардна исхемия са кандидати за коронарна ангиография³.

Идентификацията на лицата с висок риск за развитие на ИБС е едно от големите предизвикателства в клиничната кардиология. Съществуват няколко системи за оценка на сърдечно-съдовия

Коронарен артериален калциев скор

риск, използващи демографски характеристики и класическите рискови фактори (РФ) – Framingham Risk Score (FRS), SCORE и др.^{4,5} Тази „класическа оценка“ на риска не е способна да идентифицира значим дял от пациентите с бъдещи сърдечно-съдови събития, защото тези рискови модели по-скоро определят статистическата вероятност за поява на ИБС и не правят директна индивидуална оценка¹⁰. С въвеждането на нови биомаркери и образни методи се търси по-добра индивидуална предикция на риска. Измерването на дебелината на каротидната интима-медия и на коронарния артериален калциев скор (CACS – coronary artery calcium score) се приемат на настоящия етап за най-добре проучените образни маркери за субклинична атеросклероза. Данните от много клинични проучвания дават основание те да бъдат основните методи за скрининг за доказване на ранна атеросклероза след първоначално определяне на сърдечно-съдовия риск въз основа на класическите РФ⁹.

Коронарният артериален калций (КАК) е маркер за наличие на коронарна атеросклероза и количеството му добре корелира с обема на коронарните атеросклеротични плаки. Натрупването на калций в стената на коронарните артерии трябва да се разглежда, с много малки изключения, само в контекста на атеросклеротичния процес¹.

Установяването на коронарен калций доказва наличието на коронарна атеросклероза, като на практика фалшиво-позитивен резултат не е възможен. Добре известно е също, че не всяка атеросклеротична плака съдържа калций, както и че коронарен калцификат не е синоним на значима коронарна стеноза или оклузия².

Целта на проучването е да се изследва потенциалната роля на скрининга за КАК при рисковата

стратификация на болни с пароксизмално ПМ без симптоматика на гръдна болка и без известна ИБС.

Материал и метод

Изследвани са 99 болни с пароксизмално ПМ, без симптоматика на гръдна болка и без известна ИБС, които са насочени за диагностична компютърномографска коронарна ангиография (КТКА). Средната възраст на изследваните е 60.8±6.6 (43–74) г. Нито един от тях не е на хронично лечение с витамин К-антагонист (ВКА). Като контролна група са изследвани групи 126 безсимптомни лица без известна ИБС, които също са били насочени за скрининг с КТКА.

При всички участници е проведена електрокардиограма (ЕКГ) в покой. Насочено е търсено наличието на неизвестен до момента патологичен Q-зъбец или QS-форма на камерния комплекс, което е изключващ критерий за участие в проучването. При всеки от участниците в проучването е определен 10-годишният риск за поява на ИБС с прилагането на Framingham Risk Score (FRS).

Проведена е КТКА, като преди приложението на контрастното вещество е проведен скен без контрастно вещество за определяне на наличието на КАК и количествената му оценка (CACS). Всички изследвани лица са били в синусов ритъм към момента на провеждане на КТКА. Изследването е проведено с компютърен томограф Siemens Somatom Definition (Dual Source). Липса на КАК се дефинира при CACS=0. Наличие на КАК се дефинира при CACS>0. В зависимост от стойността на CACS, изследваните лица се класифицират в следните категории: CACS=0, CACS=1–99, CACS=100–399 и CACS≥400. При количествената оценка на промените в коронарните артерии (КТКА) са дефинира-

	ПМ n=99	Без ПМ n=126	p
Пол, м/ж	54.5%/ 45.5%	43.7%/ 56.3%	NS
Възраст, г.	60.8±6.6 (43–74)	58.6±8.3 (38–74)	0.03
Рискови фактори, %			
■ тютюнопушене (настоящ пушач)	19.2	31.7	0.07
■ АХ	93.9	95.2	NS
■ дислипемия	78.8	84.1	NS
■ ЗД/нарушен въглехидратен толеранс	25.2	39.7	0.04
■ метаболитен синдром	54.5	61.9	NS
■ фамилна анамнеза за ранна ИБС	7.1	15.9	0.03
ЕКГ промени (ST-T промени или ЛББ), %	20.2	23.0	NS
Медикаментозно лечение, %			
■ тромبوцитен антиагрегант	31.3	21.4	0.06
■ статин/фибрат	14.1	19.0	NS

Табл. 1. Характеристика на лицата с ПМ и без ПМ (АХ – артериална хипертония; ЗД – захарен диабет; ЛББ – ляв бегрен блок)

ни три възможни варианта: липса на атеросклеротични плаки (интактен съд); необструктивна коронарна болест (наличие на плаки, стенозиращи <50%) и обструктивна коронарна болест (наличие на значими стенози $\geq 50\%$ от лумена на съответния съд).

Резултати

Демографската и клиничната характеристика на изследваните лица е представена в табл. 1.

Десетгодишният риск за ИБС (FRS) при двете групи изследвани лица е представен във фиг. 1. На лице е тенденция относително повече пациенти с ПМ да се стратифицират в нискорисковата категория (10-годишен риск за ИБС <10%) в сравнение с контролната група.

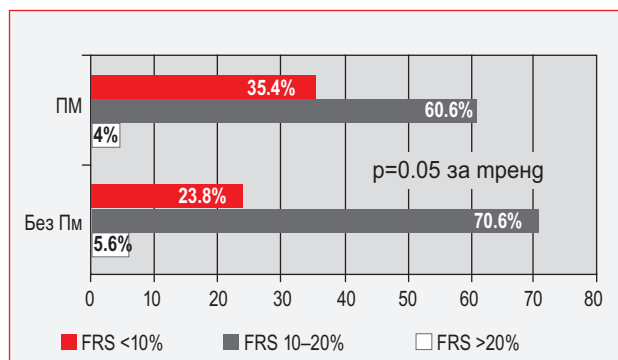
Липсват разлики в средната стойност на CACS, в относителния дял на различните CACS категории и в ангиографската находка от КТКА между лицата с пароксизмално ПМ и контролната група (табл. 2).

Във фиг. 2 е представено разпределението на изследваните лица от двете групи в различните CACS категории.

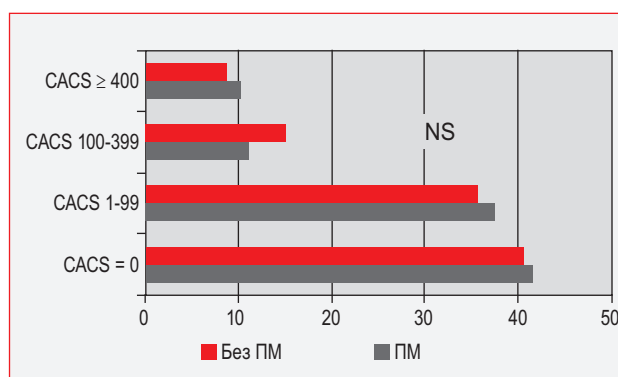
Корелацията между различните CACS категории и ангиографската находка от КТКА при пациентите с ПМ е представена във фиг. 3. Липсата на КАК означава практически липса на коронарна атеросклероза, докато при висок CACS ≥ 400 вероятността за наличие на обструктивна коронарна болест е над 50%.

Обсъждане

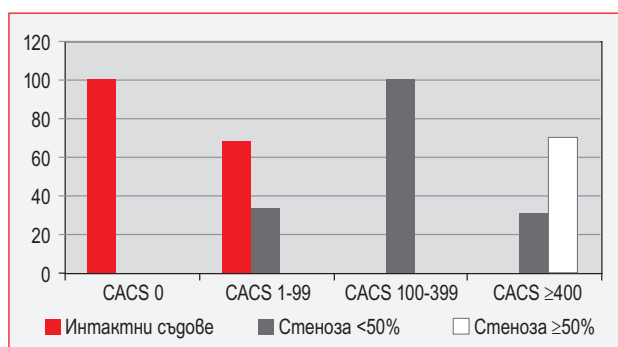
Пациентите с пароксизмално ПМ без известна ИБС имат подобен рисков профил с този на лица-



Фиг. 1. Десетгодишен риск за поява на ИБС (FRS) при лицата с пароксизмално ПМ и без ПМ



Фиг. 2. Разпределение на лицата с ПМ и тези без ПМ в различните CACS категории



Фиг. 3. CACS категории и ангиографска находка от КТКА при пациентите с ПМ

	ПМ n=99	Без ПМ n=126	p
Средна стойност CACS (AU)	139.25 \pm 34.6	134.99 \pm 31.3	NS
CACS категории, %			
CACS=0	41.4	40.5	NS
CACS=1-99	37.4	35.7	NS
CACS=100-399	11.1	15.1	NS
CACS \geq 400	10.1	8.7	NS
CACS>75-ия перцентил за пол и възраст, %	16.2	20.6	NS
КТКА – ангиографска находка, %			
■ липсват стенози	66.7	68.3	NS
■ стеноза <50%	26.2	25.4	NS
■ стеноза $\geq 50\%$	7.1	6.3	NS

Табл. 2. Средна стойност на CACS, CACS категории и ангиографска находка (КТКА) при двете групи – с и без ПМ (AU – Agatston Units)

Коронарен артериален калциев скор

та без ПМ. С изключение на по-високата си средна възраст, все пак те по-рядко са пушачи, по-рядко са със ЗД/нарушен въглехидратен толеранс и имат фамилна анамнеза за ранна ИБС. Относително повече пациенти с ПМ са стратифицирани в нискорисковата категория (10-годишен риск за ИБС <10%).

Въпреки относително по-малко обременената с РФ характеристика на болните с ПМ, липсват значими разлики в средната стойност на CACS, в относителния дял на различните CACS категории и в ангиографската находка от КТКА между лицата с пароксизмално ПМ и контролната група. Пациентите с ПМ без известна коронарна болест, макар и с по-нисък СС риск, имат еднакво изразена субклинична коронарна атеросклероза както контролната група.

В нашето проучване не са включени пациенти с ПМ, които провеждат антикоагулантно лечение с ВКА. Това условие е особено важно поради няколко причини. Лечението с ВКА се препоръчва при всички пациенти с ПМ, които имат повишен риск за тромбоемболични усложнения. През последните години се появиха данни за наличие на по-високи стойности на CACS при пациенти без известна коронарна болест, които са на хронично лечение (>6 месеца) с ВКА в сравнение с тези, които не провеждат такова. Средните стойности на CACS нарастват с увеличаване на продължителността на приема на ВКА²¹. Хроничното лечение с ВКА е свързано с изразена екстракоронарна артериална калцификация според Renneberg и сътр.¹⁶ Коос и сътр. определят натрупването на калций в коронарните артерии и аортната клапа при пациенти на лечение с ВКА и контролна група. Двете групи не се различават по своите демографски и клинични показатели. Установява се, че продължителното антикоагулантно лечение (средно 88 месеца в това проучване) се асоциира с по-високи стойности на CACS и с по-изразено натрупване на калций по аортната клапа¹¹. Обсъждат се различни причини за връзката между лечението с ВКА и процеса на калцификация. Като най-вероятна засега се счита потиснатата от ВКА активност на матриксния карбоксиглутаматен кисел протеин, който е силен инхибитор на процеса на калцификация в меките тъкани. Не е напълно ясно и клиничното значение на по-високия CACS, който е вследствие на хроничен прием на ВКА^{16, 21}. Провеждани са проучвания със суплементация на витамин К при здрави лица за доказване на потенциалната му роля да забави процеса на коронарна калцификация. Установено е, че при изходно наличие на КАК след тригодишен

прием на витамин К е налице по-бавна прогресия на коронарната калцификация в сравнение с контролна група, провела лечение с плацебо¹⁸.

В нашето проучване не са включени пациенти на хронично лечение с ВКА и това ни дава възможност да търсим реалното място на CACS-скрининга в рисковата стратификация на пациентите с пароксизмално ПМ без известна ИБС. Не доказваме и не можем да твърдим, че пациентите с пароксизмално ПМ имат по-изразена субклинична коронарна атеросклероза в сравнение с лица с подобен сърдечно-съдов риск, които са без това ритъмно нарушение. Необходими са още проучвания в тази област – с повече изследвани лица и с напълно идентичен рисков профил на контролната група.

Според препоръките на American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) от 2010 г. ЕКГ в покой е показана (клас IIb) при оценката на СС риск при безсимптомни лица с АХ или ЗД. Провеждане на ЕКГ стрес-тест също може да се обсъжда (клас IIb) при оценка на риска при безсимптомни лица⁹. В България ЕКГ стрес-тестът е лесно приложим, с невисока цена и може да се проведе в почти всяка амбулаторна кардиологична практика. Нерядко при безсимптомни лица с ST-T промени или с ляв бедрен блок се назначава ЕКГ стрес-тест или директно коронарна ангиография. Ограничение на стрес-теста е ниската му информативна и диагностична стойност при значителен брой пациенти – жени, лица с обезитет или при ставни заболявания^{6, 7}. Определянето на CACS в случаите, когато се подозира наличието на коронарна болест, би било много добър филтър преди провеждането на други образни изследвания.

Нашите резултати дават основание да предложим при пациенти с пароксизмално ПМ без известна ИБС провеждане на CACS-тест като начален скринингов метод за изключване на коронарната болест като възможна етиологична причина за ритъмното нарушение. Установяването на CACS=0 означава липса на коронарна атеросклероза и прави пациента непоказан за други образни изследвания на коронарните артерии. Това би намалило броя на т.нар. скринингови коронарни ангиографии, което ще спести финансов ресурс, а на болния – излагане на йонизираща радиация и приложение на контрастно вещество. По данни на ACC/AHA през 2010 г. в САЩ само при 41% от проведените планови инвазивни коронарни ангиографии е намерена обструктивна ИБС¹⁴.

Съвсем друго следва да е поведението спрямо лицата с ПМ и CACS \geq 400. Те следва да се рекласифи-

цират в категорията висок риск (FRS>20%), което ги прави показани за агресивна превантивна терапия¹⁵. Установяването на CACS \geq 400 прави възможно наличието на обструктивна коронарна болест. В тези случаи, особено ако се касае за диабетици, може да се обмисли допълнително изследване. Тъй като това са пациенти без симптоматика на гръдна болка, изследването би следвало да търси наличието на исхемия, а не да бъде коронарна ангиография, при която се установяват анатомични промени в коронарните артерии. Метод на избор е миокардната перфузионна сцинтиграфия. При доказване на индуцируема миокардна исхемия може да се обсъжда инвазивна коронарна ангиография^{15, 17}. Провеждане на КТКА при безсимптомни лица дори с висок сърдечно-съдов риск засега не се препоръчва или е обект на дискусия^{9, 15, 20}.

При определянето на CACS при болни с ПМ трябва да се спазва и едно важно условие – да не

са провеждали продължително лечение (>6 месеца) с индиректен антикоагулант. Ако такова е проведено, вероятността да има наличен КАК е висока^{16, 21}. В такъв случай е разумно след определяне на CACS да се провеже и КТКА.

Извогу

Определянето на CACS при пациенти с пароксизмално ПМ без известна ИБС и без предхождащо лечение с ВКА може да играе роля на скринингов метод за изключване на коронарната болест като възможна етиологична причина за ритъмното нарушение. Включването на CACS в неинвазивна диагностична стратегия при тези болни е полезно за постигане на по-добра оценка на сърдечно-съдовия риск. Според стойностите на CACS част от пациентите се рекласифицират в групи рискови категории, което позволява инициране на адекватна превантивна терапия.

Книзопис

1. Achenbach, S., P. Raggi. Imaging of coronary atherosclerosis by computed tomography. *Eur Heart J.* 2010;31:1442-1448.
2. Bonow, R.O. Should Coronary Calcium Screening Be Used in Cardiovascular Prevention Strategies? *N Engl J Med.* 2009;361:990-997.
3. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2010;31:2369-2429.
4. Conroy, R.M., et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe:the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24:987-1003.
5. D'Agostino, R.B. Sr. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care:The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117:743-753.
6. ESC Working Group on Exercise Physiology, Physiopathology and Electrocardiography. Guidelines for cardiac exercise testing. *Eur Heart J.* 1993;14:969-988.
7. Fox K, Garcia MAA, Ardissino D et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris. The Task Force on the management of stable angina pectoris of the European Society of cardiology. *Eur Heart J.* 2006;27:1341-1381.
8. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults:national implications for rhythm management and stroke prevention:the AnTicoagulation nad Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001;285:2370-2375.
9. Greenland, P. et al. 2010 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. *Circulation.* 2010;122:e584-e636.
10. Khot, U.N., et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA.* 2003;290:898-904.
11. Koos R, Mahnken AH, Muehlenbruch G et al. Relation of oral anticoagulation to cardiac valvular and coronary calcium assessed by multislice spiral computed tomography. *Am J Cardiol.* 2005;96:747-749.
12. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation:patient characteristics and initial management. *Europace.* 2009;11:423-434.
13. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management:a prospective survey in ESC member countries:the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2005;26:2422-2434.
14. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med.* 2010;362:886-895.
15. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Moehlenkamp S, et al. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease:a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2011;32:1986-1993.
16. Rennenberg RJMW, van Varik BJ, Schurgers LJ, et al. Chronic coumarin treatment is associated with increased extracoronary arterial calcification in humans. *Blood.* 2010;115:5121-5123.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.