

Pregledni prispevek/Review article

POMEN IN VLOGA VASKULARNE MEDICINE

VASCULAR MEDICINE – ITS SIGNIFICANCE AND ROLE IN MEDICINE

Pavel Poredoš

Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Izvleček

Izhodišča

Vaskularna medicina v širšem smislu predstavlja bolezni arterij, ven, motnje v limfnem obtoku in mikrocirkulaciji, v ožjem pa zajema področje nekoronarnih žilnih bolezni, zlasti bolezni arterij: spodnjih udov, zunajlobanjskih možganskih, ledvičnih arterij in aorte. Vse te oblike aterosklerotične bolezni imajo veliko skupnega, saj gre pri aterosklerozi za sistemsko naravo bolezni. Naštete bolezni so le različni obrazi istega bolezenskega procesa. Zato tudi obstajajo tesne povezave med različnimi predkliničnimi in kliničnimi oblikami aterosklerotičnih bolezni, pri čemer so periferne arterije, zlasti arterije spodnjih udov in karotide, zaradi enostavne dostopnosti okno, ki omogoča vpogled v stanje arterijskega sistema kot celote. Različne aterosklerotične žilne bolezni so med sabo povezane tudi preko podobnih ali enakih dejavnikov tveganja, zato je tudi patohistološka slika bolezenskega procesa na različnih odsekih zelo podobna ali identična. Določene razlike obstajajo le v mehanizmu nastanka srčno-žilnih zapletov. Posledice pa so specifične in odvisne od organa, v katerem se bolezen dogaja. Vsem oblikam aterosklerotičnih bolezni so skupni tudi preventivni postopki in primerljiva učinkovitost različnih metod preprečevanja in zdravljenja teh bolezni.

Zaključki

Zaradi tako tesnih povezav je smiselna enovita in celostna obravnava žilnih bolezni na enem mestu, kar pa doslej pri nas ni bila praksa. Za kakovostnejšo in racionalnejšo obravnavo različnih žilnih bolezni je zato potrebno sistematično izobraževanje na dodiplomskem in podiplomskem nivoju ter organiziranje vaskularnih centrov, kjer bi na enem mestu obravnavali bolnike z različnimi žilnimi boleznimi.

Ključne besede

vaskularna medicina; žilne bolezni; ateroskleroza; centri za žilne bolezni

Abstract

Background

Vascular medicine in broader sense represents arterial and venous diseases and lymphatic circulation and microcirculation disorders. In narrower sense it covers the field of non-coronary venous diseases, especially the ones related to lower limb arteries, extracranial brain and kidney arteries and aorta. All these forms of atherosclerotic disease have a lot in common as atherosclerosis involves a systemic nature of disease. Therefore, all aforementioned diseases are, in fact, only different presentations of the same disease process. That is why pre-clinical and clinical pictures of atherosclerotic disease are closely related. Fortunately, insight into arterial system as a whole is enabled through simply accessible lower limb arteries and carotids. Different atherosclerotic venous diseases are related also by means of similar or identical risk factors. Consequently, pathohistological picture of the disease at different sections can be very similar or even identical. Certain differences exist only in the origin mechanism of cardiovascular complications with specific consequences and depend on affected organ. All forms of atherosclerotic disease share also common preventive procedures and comparable efficacy of different methods for their prevention and treatment.

Conclusions

Due to such close relationship a centralized and comprehensive treatment of vascular diseases at one spot would be recommended. In order to achieve higher quality and more

rational treatment, a systemic education at all levels is needed. In addition, organization of vascular centres for treatment of patients having different diseases is clearly indicated.

Key words *vascular medicine; vascular diseases; atherosclerosis; vascular centres*

Uvod

V svetu se, zlasti med kardiologi in nekaterimi drugimi medicinskimi strokami, zanimanje za vaskularno medicino zvečuje. Glede na to, da so žilne bolezni osnova najrazličnejšim bolezenskim stanjem, je težko razumeti, da je bilo to področje do nedavnega povsem zapostavljeno, in to kljub temu, da so prvi zapisi o fizioloških procesih, ki so nastali v davni, povezani z opazovanjem perifernega krvnega obtoka. Sicer so se tudi kasneje raziskovalci in kliniki lotevali proučevanja krvnega obtoka, vendar predvsem kot modela za proučevanje osnovnih fizioloških procesov in za preizkušanje novih invazivnih ter neinvazivnih metod zdravljenja bolezni obtočil, v prvi vrsti srca in možganov, in ne toliko za proučevanje bolezenskih sprememb v samem perifernem krvnem obtoku. V vsem tem obdobju pa ni prišlo do organizirane pristopa pri obravnavi bolezni perifernih žil, zato se je tudi vaskularna medicina kot samostojna veda oblikovala šele v zadnjem obdobju.^{1,2} Z razvojem kardiiovaskularne medicine se je utrjevalo spoznanje, da je večina srčno-žilnih bolezni sistemskih, kar pomeni, da se pojavljajo v podobnih ali enakih oblikah v vseh odsekih obtočil; slednje velja zlasti za aterosklerozo. Zato periferne žile (arterije) zaradi njihove dostopnosti in enostavnosti preiskavnih postopkov predstavljajo okno, skozi katerega je možen pogled v notranjost obtočil. Po drugi strani so periferne žile zaradi že omenjene dostopnosti zelo uporaben model za proučevanje in raziskovanje različnih preiskavnih metod in za študij učinkovitosti, zlasti invazivnih načinov zdravljenja srčno-žilnih bolezni. Tako lahko z enostavnimi diagnostičnimi prijemi, kot je npr. merjenje gleženjskega indeksa, odkrijemo aterosklerotično bolezen (tudi predklinične oblike), hkrati pa je potrditve periferne aterosklerotične bolezni izjemno pomemben napovedni dejavnik za kardiiovaskularno obolevnost in umrljivost.³ Nadalje so bile nekatere sodobne metode zdravljenja arterijskih zapor (trombolitično zdravljenje, perkutana angioplastika) skoraj celo desetletje prej uporabljene na perifernih arterijah, preden so jih začeli rutinsko uporabljati za zdravljenje koronarne srčne bolezni.^{4,5}

Vsi ti dejavniki so spodbudili zanimanje različnih medicinskih strokovnjakov, zlasti kardiologov, za vaskularno medicino. Povsod po Evropi in ZDA so začeli ustanavljati vaskularne centre, ki sistematično obravnavajo bolnike z nekoronarno aterosklerozo. Ena od najpomembnejših spodbud je prišla iz ZDA, kjer je Ameriško združenje za kardiologijo (AHA) leta 2004 na svojem kongresu poudarilo pomen vaskularne medicine.^{6,7} Že naslednje leto so skupaj z Ameriškim kolidžem za kardiologijo (ACC) izdali smernice za obravnavo žilnih bolezni.⁸ Podobne spodbude nastajajo tudi v Evropi.

Definicija vaskularne medicine

V ožjem pomenu se s pojmom *vaskularna medicina* razumejo nekoronarne pojavne oblike ateroskleroze, kamor sodijo arterije možganov, prebavil in udov. Poleg značilnih stenotičnih aterosklerotičnih sprememb v to skupino spadajo tudi anevrizmatske razširitve nekoronarnih arterij.^{6,9,10}

V evropskih državah (zlasti nemško govorečih) pa se je uveljavil izraz *angiologija* za področje vaskularne medicine, ki vključuje vse žile zunaj srca, vključno z arterijami, venami in mikrocirkulacijo.¹¹

Pojem *periferna arterijska bolezen* pa zajema bolezenske spremembe na arterijskem sistemu pod diafragmo (aorta, ledvične, mezenterične arterije in arterije spodnjih udov). S področjem vaskularne medicine se ukvarjajo specialisti različnih strok. V ZDA in v nekaterih evropskih, zlasti sredozemskih državah so se doslej z vaskularno medicino ukvarjali žilni kirurgi, ki so opravili tudi veliko pionirskega dela na področju raziskovanja žilnih bolezni in uvajanja novih diagnostičnih ter terapevtskih postopkov.¹² Radiologi pa so zaslužni predvsem za napredek na področju diagnostike in perkutanega zdravljenja žilnih bolezni.^{13,14} V zadnjem desetletju to področje v večini držav v večji meri pokrivajo internisti - angiologi in kardiologi, ki organizirajo time za diagnostiko in zdravljenje različnih žilnih bolezni.^{15,16}

Področja vaskularne medicine

Arterije spodnjih udov

Bolezni arterij spodnjih udov so med najpogostejšimi in najbolj avtentičnimi pojavi perifernih žilnih bolezni. Aterosklerozo perifernih arterij, ne glede na to, ali gre za predklinične ali klinične oblike ateroskleroze, ni pomembna toliko zaradi lokalnih zapletov, temveč je zelo pomemben napovedovalec srčno-žilnih zapletov in umrljivosti. Tako je preživetje bolnikov z napredovalo boleznijo perifernih arterij za 50 % manjše kot pri tistih, ki te bolezni nimajo.¹⁷ Zato je nerazumljivo, zakaj je ta bolezen s tako slabim izidom še vedno tako slabo prepoznana; manj kot 50 % bolnikov in njihovih zdravnikov bolezni prepozna in ustrezno ukrepa. Poleg tega pa imajo bolniki z že diagnosticirano intermitentno klavdikacijo znatno manj možnosti, da bi bili ustrezno obravnavani oz. da bi bili dejavniki tveganja obravnavani na enak način kot pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo.¹⁸

Periferna arterijska bolezen je pomembna tudi zaradi enostavnosti prepoznavanja bolezni same in za odkrivanje posameznikov, ki so ogroženi za aterosklerozo. Tako npr. gleženjski indeks (razmerje med sistolnim tlakom na gležnju in nadlahti), ki sodi med najenostavnejše preiskave v klinični medicini, odkri-

va predklinične in klinične oblike ateroskleroze perifernih arterij in je hkrati neodvisen in zelo pomemben napovedni dejavnik srčno-žilnih zapletov. Vsako najmanjše zmanjšanje gleženjskega indeksa je povezano s povečanim tveganjem za srčno-žilne zaplete. Ugotovili so, da zmanjšanje gleženjskega indeksa za 0,1 poveča tveganje za srčno-žilne zaplete za 11 %.¹⁹ Zato bi določanje gleženjskega indeksa moralo soditi med osnovne preiskavne metode vseh oseb s srednjim ali zelo velikim tveganjem za aterosklerozo in bolnikov, ki že imajo določeno aterosklerotično bolezen.

Zunajlobanjske možganske arterije

Bolezenske spremembe na teh arterijah prav tako sodijo v okvir sistemske aterosklerotične bolezni in so odgovorne za visok delež ishemične možganske kapi (več kot 20 %). Poleg tega pa so bolezenske spremembe na karotidnih arterijah napovedovalec sistemskih aterosklerotičnih sprememb in zapletov. Pri osebah, ki imajo predklinične ali klinične aterosklerotične spremembe na karotidnih arterijah, je pojav sistemskih aterosklerotičnih zapletov dvakrat večji kot pri zdravih.^{20, 21}

Posebnost ateroskleroze zunajlobanjskih možganskih arterij je, da za zaplete ni prvenstveno odgovorna stopnja zožitve arterije zaradi aterosklerotične lehe, temveč večina zapletov povzroče z embolizmi iz trombotičnega materiala, ki se nabira na okvarjeni arterijski steni, kar pa se pri aterosklerozi koronarnih arterij ali arterij spodnjih udov le redko zgodi. Zato je pomembno, da se poleg stopnje zožitve poskuša ugotoviti tudi sestavo aterosklerotičnih leh in da se prepoznajo predvsem tisti bolniki, ki imajo nestabilne (ranljive) aterosklerotične lehe in potrebujejo intenzivno obravnavo prisotnih dejavnikov tveganja ali morda revaskularizacijo.²²⁻²⁴

Karotidne arterije pa so še bolj kot arterije spodnjih udov okno v sistemski arterijski obtok, saj njihova površinska lega omogoča lahko dostopnost in odkrivanje najzgodnejših aterosklerotičnih sprememb ter sklepanje na podobne bolezenske spremembe v drugih organskih sistemih.

Ledvične arterije

Renovaskularni sistem igra pomembno vlogo pri razvoju različnih srčno-žilnih bolezni, kot so: arterijska hipertenzija, ateroskleroza in srčno popuščanje. Ateroskleroza ledvičnih arterij sodi med najpogostejše vzroke sekundarne hipertenzije. Bolniki z napredovalo aterosklerotično boleznijo imajo neredko tudi aterosklerotične spremembe na arterijah ene ali obeh ledvic.²⁵ Aterosklerotične spremembe na ledvičnih arterijah pa niso pomembne zgolj kot dejavnik za razvoj arterijske hipertenzije, temveč napovedujejo ledvično okvaro in ledvično odpoved.²⁶ Ateroskleroza ledvičnih arterij pa je tudi pomemben napovedovalec srčno-žilnih zapletov in je pomemben napovedni dejavnik pri bolnikih z drugimi oblikami aterosklerotične bolezni, zlasti pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo. Zato bi morali prepoznavanju aterosklerotičnih sprememb na ledvičnih arterijah posvečati več

pozornosti, zlasti še, ker imamo na voljo različne neinvazivne preiskavne metode, kot sta ultrazvok in računalniška tomografija.

Ateroskleroza prsne in trebušne aorte

Aorta je tisti del obtočil, kjer se aterosklerotične spremembe najprej pojavijo. Maščobne lehe namreč lahko zasledimo v steni aorte že pri otrocih. Zato je aorta eden od najpogostejših modelov za raziskavo patofiziologije ateroskleroze in za študij učinkovitosti različnih zdravil, ki se uporabljajo za preprečevanje ateroskleroze.²⁷ Poleg stenotičnih aterosklerotičnih sprememb, ki sodijo med najpogostejše pojave oblike ateroskleroze v drugih organskih sistemih, so za aorto značilne anevrizmatske razširitve, ki so povezane z različnimi zapleti. Razen tveganja za nastanek ruptur ali disekcije so dilatativne aterosklerotične spremembe, zlasti v območju prsne aorte in aortnega loka, povezane s tveganjem za možganske in periferne tromboembolizme. Ta t. i. ateroembolični sindrom se lahko kaže kot ledvična odpoved s spremembami na koži (livedo reticularis), s sindromom modrega palca ali kot multisistemska organska odpoved, povzročena z mikroembolizmi iz aterosklerotičnih leh v aorti.²⁸ Zato je potrebno pri bolnikih, ki imajo katero koli od omenjenih kliničnih pojavnih oblik ateroskleroze, opraviti preiskave prsne in trebušne aorte, kot so transezofagealna ehokardiografija, spiralni CT ali magnetnoresonančno slikanje.²⁹ Tako so tudi aterosklerotične spremembe v steni aorte povezane z različnimi zapleti v drugih organskih sistemih in po drugi strani napovedujejo bolezenske aterosklerotične spremembe ter srčno-žilne zaplete v drugih odsekih obtočil.

Bolezni ven

Ločiti moramo bolezni globokih ven od bolezenskih sprememb površinskih ven. V prvem primeru gre skoraj vedno za vensko trombozo, ki nastane nenadoma in se kaže z značilno klinično sliko, predvsem otekanjem uda. Ta bolezen je pomembna zaradi zapletov, kot sta pljučna embolija in potrombotični sindrom, zato je povezana z visoko umrljivostjo in trajno invalidnostjo.

Bolezni površinskih ven pa se najčešče kažejo kot varikozne razširitve v območju vene safene parve in magne, ki so lahko vrsto let le estetska motnja, neredko pa pripeljejo do kroničnega venskega popuščanja s kroničnimi razjedami na spodnjih udih in do invalidnosti.

Spremembe v mikrocirkulaciji – mikroangiopatija

To je bolezensko stanje, pri katerem so v ospredju spremembe v mikrocirkulaciji. Najpogosteje so posledica sprememb v makrocirkulaciji, lahko pa so samostojna bolezen, kot je to npr. pri sladkorni bolezni. Stanje mikrocirkulacije je izjemno pomembno, saj odloča o preživetju tkiva, žal pa je mikroangiopatijo težko prepoznati in še težje zdraviti.

Motnje v limfnem obtoku – limfedem

Gre za bolezen, ki je zlasti v zgodnjih obdobjih razmeroma redko prepoznana in je posledica prirojjenih sprememb (displazija, aplazija mezogovnic), največkrat pa nastane zaradi prizadetosti limfnega obtoka zaradi različnih infiltrativnih bolezni (rak, limfom), ki prekinjejo limfne poti. Vse pogosteje pa se pojavlja kot posledica radikalnih operacij rakavih bolezni, pri katerih se odstranijo lokalne bezgavke.

V nadaljevanju prispevka obravnavamo predvsem bolezni arterij.

Razlogi za poenoten pristop k obravnavi različnih bolezni perifernih arterij

Sistemska narava bolezni in medsebojne povezave med kliničnimi ter predkliničnimi oblikami različnih aterosklerotičnih bolezni

Ateroskleroza lahko prizadene kateri koli odsek arterijskega obtoka. Pri osebi z določeno obliko aterosklerotične bolezni obstaja veliko tveganje, da se bo bolezen pokazala tudi v drugih organskih sistemih. Tako imajo bolniki s predkliničnimi ali kliničnimi oblikami periferne arterijske bolezni (gleženjski indeks $< 0,9$), v 30 % tudi koronarno srčno bolezen, medtem ko imajo njihovi vrstniki brez PAB koronarno srčno bolezen le v 10 %. Z napredovanjem bolezenskih sprememb na perifernih arterijah se zvečuje tudi prevalenca koronarne srčne bolezni. Tako so pri osebah z izraziteje znižanim gleženjskim indeksom ($< 0,7$) koronarno srčno bolezen našli v 50 %.³⁰ Meta analiza raziskav je pokazala, da je vsako najmanjše zmanjšanje gleženjskega indeksa povezano s pomembnim zvečanjem tveganja za koronarno srčno bolezen, znižanje gleženjskega indeksa za 0,1 poveča tveganje za koronarno srčno bolezen za 11 %.

Obstaja tudi povezava med PAB in aterosklerozo zunajlobanjskih možganskih arterij.³⁰ Tako lahko pri bolnikih s PAB najdemo v več kot 70 % zožitve karotidnih arterij. V raziskavi Cardiovascular Health Study (CHS) je bilo ugotovljeno, da se prevalenca ateroskleroze zunajlobanjskih možganskih arterij zvečuje z napredovanjem PAB oz. zmanjševanjem gleženjskega indeksa.³¹ Povezavo med različnimi aterosklerotičnimi boleznimi smo potrdili tudi v eni od naših raziskav, ki je pokazala, da ima 42 % bolnikov s koronarno srčno boleznijo in 36 % bolnikov z aterosklerozo možganskih arterij periferno arterijsko okluzivno bolezen.³²

Potrjene so bile tudi povezave med predkliničnimi aterosklerotičnimi spremembami v določenih organskih sistemih s kliničnimi oblikami ateroskleroze v drugih delih obtočil. Znano so predvsem povezave med začetnimi morfološki spremembami stene karotidnih arterij, ki se kažejo kot zadebelitev intime-medije, in koronarno srčno boleznijo. Z zadebelitvijo notranje plasti arterijske stene se zvečuje prevalenca koronarne srčne bolezni. Tako so izračunali, da vsako povečanje debeline intime-medije za 1 mm poveča tveganje za koronarno srčno bolezen za 11 %.³³ Raz-

iskave so tudi pokazale, da obstajajo povezave med začetnimi funkcijskimi motnjami v delovanju arterij, ki se pojavljajo v najzgodnejšem obdobju ateroskleroze in prizadenejo ves arterijski krvni obtok, ter med pogostostjo pojavljanja različnih aterosklerotičnih bolezni. Najzgodnejša merljiva funkcijska motnja je endotelna disfunkcija, ki se kaže z nesposobnostjo razširitve arterije med hemodinamskim stresom ali pri dajanju različnih vazodilatatorjev. Več raziskav, ki smo jih opravili tudi na naši kliniki, je potrdilo, da je endotelna disfunkcija (tudi v arterijah, kjer se zelo redko razvije ateroskleroza, kot so npr. arterije rok) znanilka koronarne srčne bolezni in bolezni perifernih arterij. Z napredovanjem endotelne disfunkcije se tveganje za aterosklerozo povečuje.³⁴

Omenjene povezave med predkliničnimi in kliničnimi oblikami aterosklerotične bolezni v različnih organskih sistemih potrjujejo, da gre za eno in isto bolezen z nekoliko različnimi obrazy, zato je pri bolniku z določeno aterosklerotično boleznijo potreben enoten in celovit – sistemski pristop. Predvsem pa je spoznanje o sistemske naravi aterosklerotične bolezni pomembno zato, ker lahko aterosklerozo perifernih arterij zlahka prepoznamo in odkrivamo tudi najzgodnejše, predklinične oblike bolezni. To pa omogoča odkrivanje najbolj ogroženih posameznikov, ki potrebujejo intenzivno obravnavo prisotnih dejavnikov tveganja.

Podobna ali enaka etiopatogeneza

Pri aterosklerozi gre za bolezen arterijske stene, ki lahko prizadene kateri koli odsek arterijskega krvnega obtoka, najpogosteje pa so prizadete arterije možganov, spodnjih udov in koronarne srčne arterije. Patohistološka slika aterosklerotičnih leh se med posameznimi odseki arterijskega krvnega obtoka bistveno ne razlikuje. Do neke mere je med posameznimi odseki le določena razlika v napredovanju aterosklerotičnih sprememb in mehanizmih nastanka zapletov.³⁰ Tako je za koronarno srčno bolezen znano, da aterosklerotične lehe napredujejo različno hitro in da pride do akutnega koronarnega sindroma z ishemijo srčne mišice, ko na aterosklerotični lehi nastali krvni strdek povsem zapre žilno svetlino. Za nastanek zapletov pa ni pomembna velikost lehe oz. stopnja zožitve, temveč predvsem sestava aterosklerotične lehe in od nje odvisna stabilnost. Zato lahko pride do popolne zapore žilne svetline tudi na majhni aterosklerotični lehi, če je le-ta sestavljena iz elementov, ki zmanjšujejo njeno stabilnost, kot so: veliko lipidno jedro, tanek vezivni pokrov, ki loči leho od žilne svetline, ter prisotnost vnetnih celic, ki s proteolitičnimi encimi rahljajo vezivno ogrodje aterosklerotične lehe. Napredovale in starejše aterosklerotične lehe, ki povzročajo hemodinamsko pomembne zožitve koronarnih arterij, pa so v večji meri sestavljene iz veziva, zato so stabilne in praviloma povzročajo kronične težave (stabilna angina pectoris), redkeje pa so vzrok za akutne zaplete.³⁵

Pri aterosklerotičnih zožitvah perifernih arterij gre največkrat za postopno napredovanje procesa in za zoževanje žilne svetline; popolne zapore praviloma na-

stanejo na napredovalih oz. kritičnih zožitvah. Ni pa znan vpliv sestave leh na pojavljanje akutnih zapor v perifernih arterijah.

Pri aterosklerozi možganskih arterij sta za tromboembolične zaplete verjetno odgovorna tako sestava aterosklerotične lehe kot stopnja zožitve. Zaplete pogujejo tudi spremembe na površini same lehe zlasti, če je ta neravna (ulcerirana). Za možgansko aterosklerozo je za razliko od drugih odsekov značilno tudi to, da velik del zapletov nastane zaradi tromboembolizmov iz trombotičnega materiala, ki nastaja na aterosklerotičnih lehah karotidnih arterij. Redkeje pa gre za posledice samih zapor aterosklerotično spremenjenih zunajlobanjskih možganskih arterij.³⁶ Pri aterosklerozi aorte kljub značilnim aterosklerotičnim leham, ki so podobne ali povsem enake kot v drugih odsekih arterijskega krvnega obtoka, namesto zožitve prevladujejo bolezenske spremembe z razširitvijo aorte, zato tudi med zapleti ne prevladuje ishemijska kot posledica žilne zapore, temveč disekcija in ruptura prizadetega žilnega segmenta. Zaradi tromboembolij iz trombotičnega materiala v anevrizmatsko razširjenih segmentih aorte pa se ishemijski zapleti pojavljajo v oddaljenih organih.

Enaki ali primerljivi dejavniki tveganja za aterosklerozo različnih organskih sistemov

Za razvoj aterosklerotične bolezni so ne glede na organski sistem oz. na njeno umestitev odgovorni dejavniki tveganja. Poleg znanih - klasičnih dejavnikov tveganja, kamor sodijo zvečan krvni tlak, sladkorna bolezen, kajenje in dislipidemija, s katerimi lahko razložimo le dobro polovico aterosklerotičnih zapletov, se v zadnjem času vedno večji pomen pripisuje novejšim, neklasičnim dejavnikom tveganja, kot so motnje koagulacije in fibrinolize, homocisteinemija, sistemski označevalci vnetja, adhezijske molekule in tumorski nekrotizirajoči dejavniki (30). Vsi omenjeni dejavniki tveganja so najverjetneje vpleteni v razvoj najrazličnejših aterosklerotičnih bolezni, obstajajo pa dokazi, da so za različne umestitve ateroskleroze določeni dejavniki tveganja bolj pomembni kot drugi. Tako velja, da je za koronarno srčno bolezen najpomembnejši dejavnik tveganja zvečan holesterol, za možgansko aterosklerotično bolezen zvečan krvni tlak in za periferno arterijsko okluzivno bolezen kajenje.^{37,38} Toda ne glede na pomembnost določenih dejavnikov tveganja za različne oblike aterosklerotične bolezni verjetno vsi, tako klasični kot novejši dejavniki tveganja, v različnih kombinacijah vplivajo na razvoj ateroskleroze v različnih odsekih.

Primerljiva učinkovitost preventivnih ukrepov pri različnih umestitvah ateroskleroze

Glede na podobno ali enako etiopatogenezo in zastopnost dejavnikov tveganja pri različnih oblikah aterosklerotične bolezni se upravičeno pričakuje, da bodo preventivni ukrepi primerljivo učinkovali na aterosklerozo koronarnih, možganskih in perifernih arterij. Danes obstajajo neizpodbitni dokazi, predvsem o učinkovitosti preprečevanja koronarne srčne bolezni, veliko manj pa je podatkov o učinkovitosti različ-

nih ukrepov in zdravil na preprečevanje možganske ateroskleroze in zlasti še perifernih arterij. Toda podskupinske analize številnih pomembnih kliničnih raziskav so nedvomno dokazale, da so ukrepi, ki se jih poslužujemo zlasti v sekundarni preventivi ateroskleroze, učinkoviti pri vseh oblikah aterosklerotične bolezni.³⁹

Za *aspirin* kot temeljno antiaterosklerotično zdravilo je bilo dokazano, da pri ogroženih bolnikih jemanje zdravila prepreči približno $\frac{1}{4}$ srčno-žilnih zapletov in da se umrljivost na račun kardiovaskularnih bolezni zmanjša za okrog 20 %. Učinkovitost preprečevanja srčno-žilnih zapletov je bila dokazana tako pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo kot možgansko in periferno aterosklerozo. Pomembnih razlik v učinkovitosti zdravila glede na umestitev aterosklerotične bolezni ni bilo, pač pa je meta analiza raziskav pokazala, da je zdravilo najbolj učinkovito pri najbolj ogroženih bolnikih. Tako npr. aspirin pri bolnikih z nestabilno angino pectoris zmanjša tveganje za kardiovaskularne zaplete za 46 %, pri bolnikih z že prebolelim infarktom pa za 25 %.⁴⁰

Statini, ki poleg aspirina sodijo med temeljna antiaterosklerotična zdravila, uspešno preprečujejo aterosklerotične tromboembolične zaplete na različnih lokalizacijah. Pomembne klinične raziskave, kot je npr. Heart Protection Study (HPS), so dokazale, da pri ogroženih bolnikih redno jemanje statina zmanjša pogostost srčno-žilnih dogodkov in umrljivost za približno eno četrtno oz. eno petino.⁴¹ V omenjeni raziskavi se je pogostost srčno-žilnih zapletov pri 1000 bolnikih s koronarno srčno boleznijo, ki so štiri leta prejeli simvastatin v odmerku 40 mg na dan, zmanjšale za 100, pri bolnikih z možgansko aterosklerozo in periferno arterijsko okluzivno boleznijo pa se je število srčno-žilnih zapletov zmanjšalo za 70.

Posamezne raziskave in meta analiza raziskav so potrdile, da pri bolnikih s periferno arterijsko boleznijo statini preprečijo napredovanje lokalne bolezni - ateroskleroze perifernih arterij in spremljajoče srčno-žilne zaplete. Poleg tega so novejša raziskava nakazale, da imajo statini verjetno tudi določene, od zniževanja holesterola neodvisne hemodinamske učinke. Nekajmesečno dajanje statinov, zlasti v višjih odmerkih, izboljša funkcijsko sposobnost krvnega obtoka, ki se kaže s podaljšanjem intermitentne klavdikacije in v izboljšanju kakovosti življenja.⁴²

Posamezne raziskave in meta analiza raziskav, ki so proučevale učinkovitost statinov pri preprečevanju možganske ateroskleroze, so pokazale, da so statini učinkoviti tudi pri preprečevanju ishemične možganske kapi in spremljajočih srčno-žilnih zapletov. Pri bolnikih z možgansko aterosklerozo statini preprečijo eno petino ishemičnih možganskih kapi in približno eno četrtno spremljajočih srčno-žilnih zapletov,⁴² kar je primerljivo z njihovo učinkovitostjo pri bolnikih s koronarno srčno ali periferno arterijsko boleznijo.⁴³ Statini pa ne vplivajo na možganske krvavitve; nekaj manjših raziskav je celo nakazovalo, da bi lahko povečali nagnjenost k možganskim krvavitvam, kar pa so kasnejše analize ovrgle.⁴⁴

Tako lahko zaključimo, da statini uspešno in v primerljivem obsegu zmanjšajo napredovanje koronarne,

srčne, možganske in periferne ateroskleroze ter spremljajoče srčno-žilne zaplete.

Inhibitorji angiotenzinske konvertaze (ACE-I) pomembno zmanjšajo srčno-žilne dogodke pri bolnikih z različnimi oblikami aterosklerotične bolezni. V raziskavi HOPE se je pri bolnikih, ki so prejeli ramipril, tveganje za srčno-žilne dogodke v povprečju zmanjšalo za 23 %; učinek zdravila je bil pri vseh proučevanih skupinah bolnikov z aterosklerotično boleznijo (koronarno, možgansko in periferno) med seboj primerljiv.⁴⁵ Podskupinska analiza pa je pokazala, da imajo od zdravila največjo korist tisti bolniki, ki so najbolj ogroženi, to so predvsem bolniki s sistemsko obliko ateroskleroze in periferno arterijsko okluzivno boleznijo. Tako je zdravljenje z ramiprilom pri 1000 bolnikih s predklinično ali klinično obliko periferne arterijske bolezni preprečilo 50 srčno-žilnih dogodkov, medtem ko se je pri tistih brez periferne arterijske bolezni število dogodkov zmanjšalo le za 24.⁴⁶ Tako lahko tudi za ACE-I zaključimo, da so učinkoviti pri preprečevanju napredovanja ateroskleroze in srčno-žilnih zapletov pri bolnikih z različnimi oblikami aterosklerotične bolezni in da je učinek tem večji, čim bolj je bolnik ogrožen.

Prav tako se tudi pri *invazivnem zdravljenju* (kirurškem ali perkutanem) različnih aterosklerotičnih bolezni poslužujemo podobnih ali povsem enakih metod, katerih dolgoročna klinična učinkovitost je primerljiva med različnimi območji.

Kako zagotoviti enoten in celovit pristop pri obravnavi arterijskih žilnih bolezni?

Zgoraj navedeni razlogi utemeljujejo potrebo po enotni obravnavi različnih žilnih bolezni, bolezni ekstrakoronarnih arterij. Za doseganje takšnih ciljev pa sta potrebna: usmerjena edukacija na dodiplomski in podiplomski ravni ter organizacija vaskularnih centrov. Na dodiplomskem nivoju bi moral študent v okviru nekaterih temeljnih predmetov, kot so interna medicina, kirurgija in radiologija, dobiti več informacij o posebnostih žilnih bolezni, preprečevanju teh bolezni in možnostih zdravljenja. Na podiplomski ravni pa obstajajo različne možnosti izobraževanja s področja žilnih bolezni. Nekateri evropske države, zlasti mediteranske in srednjeevropske, imajo posebne specializacije iz angiologije, v drugih državah, kot je to tudi v Sloveniji, pa je to področje deloma zastopano v specializacijah iz interne medicine in srčno-žilne kirurgije. Toda takšne informacije, ki jih prejme specializant ene ali druge stroke, so preveč razdrobljene in pomanjkljive. V Sloveniji smo se pred časom spričo majhnosti našega prostora zavestno odrekli posebni specializaciji iz angiologije. Zaradi vse bolj utemeljenih razlogov pa bi bilo treba ponovno razmisliti o specializaciji iz angiologije. Če pa v bližnji prihodnosti ne bo prišlo do samostojne specializacije, je nujno potrebno organizirati podiplomske tečaje in pripraviti program izobraževanja iz žilnih bolezni, ki bi ga morali opraviti vsi, ki se ukvarjajo z žilnimi bolniki: internisti, kardiologi, srčno-žilni kirurgi in radiologi.

S temeljitim znanjem s področja žilnih bolezni je potrebno seznaniti predvsem družinske zdravnike, ki so temelj zdravstvenega sistema in so zadržani za presejanje različnih – tudi žilnih bolezni. Zlasti je pomembno odkrivanje predkliničnih in kliničnih oblik periferne arterijske bolezni. Na voljo imamo enostavne preiskavne metode, kot je merjenje gleženjskega indeksa, ki omogoča hitro in zanesljivo prepoznavanje najbolj ogroženih posameznikov. Periferna arterijska bolezen je namreč znanilka generalizirane ateroskleroze.

Za kakovostnejšo in celovitejšo obravnavo žilnih bolnikov je potrebno organizirati vaskularne centre, kjer bi se na enem mestu obravnavali bolniki z različnimi žilnimi boleznimi, kot je ponekod novejša praksa. V nekaterih državah imajo vaskularne centre, ki vključujejo tudi obravnavo koronarnih srčnih bolnikov, drugod pa imajo, poleg kardioloških oddelkov, oddelke za žilne bolezni, kjer obravnavajo predvsem bolnike z ekstrakoronarno aterosklerozo. Takšen pristop, ki omogoča obravnavo različnih oblik žilnih bolezni na enem mestu, omogoča tesno sodelovanje med specialisti različnih strok, ki so nujni sestavni del vaskularnega tima: angiologi, žilni kirurgi, radiologi. Izkušnje, pridobljene z obravnavo določene aterosklerotične bolezni, se v timu veliko prej in učinkoviteje prenesejo tudi na druga področja, sistemski pristop pa omogoča hitrejši razvoj stroke na različnih področjih in racionalnejše izrabe razpoložljivih gmotnih virov.

Literatura

1. Widmer LK. The time has come for vascular medicine? Angiology: a subspecialty of internal medicine and dermatology in Switzerland. *Int Angiol* 1991; 10: 162–6.
2. Alexander RW, Dzau VJ. Vascular biology: the past 50 years. *Circulation* 2000; 102: IV-112–IV-16.
3. Leng GC, Fowkes FGR, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ* 1996; 313: 440–4.
4. Gruentzig AR, Hopff H. Perkutane Rekanalisation chronischer arterieller Verschluss mit einem neuen Dilatationkatheter. *Dtsch Med Wochenschr* 1974; 99: 2502–5.
5. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. *Circulation* 1964; 30: 654.
6. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: writing group III. *Pathophysiology*. *Circulation* 2004; 109: 2617–25.
7. Creager MA, Jones DW, Easton JD, Halperin JL, Hirsch AT, Matsumoto AH, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group V. Medical decision making and therapy. *Circulation* 2004; 109: 2634–42.
8. Hirsh AT, Haskal ZJ, Hertzner NR. Writing Committee Members. ACC/AGA Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. ACC 2005. Dosegljivo na: www.acc.org
9. Pasternak RC, Criqui MH, Benjamin EJ, Fowkes FG, Isselbacher EM, Peter A, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: writing group I. Epidemiology. *Circulation* 2004; 109: 2605–12.
10. Strandness DE, Med (Hon) D, Eidt JF. Peripheral vascular disease. *Circulation* 2000; 102: IV–46.
11. Huisman MV, Bounameaux H. Treating patients with venous thromboembolism: initial strategies and long-term secondary prevention. *Semin Vasc Med* 2005; 5: 276–84.

12. Strandness DE, Bell JVV. Ankle blood pressure responses after reconstructive arterial surgery. *Surgery* 1966; 59: 514–6.
13. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: a new technique. *Acta Radiol* 1953; 39: 368–76.
14. Zeidler E, Schoop W, Zahn W. The treatment of occlusive arterial disease by transluminal catheter angioplasty. *Radiology* 1971; 99: 19–26.
15. Leng AJ, Fowkes FGR, Whiteman M, Dunbar J, Housley E, Rucklev CV. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 1172–81.
16. Hirsch TA, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JC, Creager MA, Olin JW, Krook SH. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286: 1317–24.
17. Dormandy JA, Heeck L, Vig S. The fate of patients with critical leg ischemia. *Semin Vasc Surg* 1999; 12: 142–7.
18. Gallino A, Mahler F, Probst P, Nachbur B. Percutaneous transluminal angioplasty of the arteries of the lower limbs: a 5 year follow-up. *Circulation* 1984; 70: 619–23.
19. Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 381–6.
20. Fayad ZA, Fuster V, Nikolaou K, Becker Ch. Computed tomography and magnetic resonance imaging for noninvasive coronary angiography and plaque imaging: current and potential future concepts. *Circulation* 2002; 106: 2026–34.
21. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley StG, Helft G, Smith D, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 106: 2884–7.
22. Corti R, Ferrari C, Roberti M, Alerci M, Pedrazzi PL, Gallino A. Spiral computed tomography: a novel diagnostic approach for investigation of the extracranial cerebral arteries and its complementary role in duplex ultrasonography. *Circulation* 1998; 98: 984–9.
23. Mauriello A, Sangiorgi G, Palmieri GP, Virmani R, Holmes DR, Schwartz RS, et al. Hyperfibrinogenemia is associated with specific histocytological composition and complications of atherosclerotic carotid plaques in patients affected by transient ischemic attacks. *Circulation* 2000; 101: 744–50.
24. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull WQ, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355–74.
25. Uder M, Humke U. Endovascular therapy of renal artery stenosis: Where do we stand today? *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 2: 139–47.
26. Mahler F, Probst P, Haertel M, Weidmann P, Krneta A. Lasting improvement of renovascular hypertension by transluminal dilatation of atherosclerotic and nonatherosclerotic renal artery stenoses. A follow-up study. *Circulation* 1982; 65: 611–7.
27. Ross. The pathogenesis of atherosclerosis – update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488–500.
28. Kasinath BS, Lewis EJ. Eosinophilia as a clue to the diagnosis of atheroembolic renal disease. *Arch Int Med* 1987; 147: 1384–5.
29. Fuster V, Kim RJ. Frontiers in cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2005; 112: 135–44.
30. Clement DL, Boccalon H, Dormandy J, Durand-Zaleski I, Fowkes G, Brown T. A clinical approach to the management of the patient with coronary (Co) and/or carotid (Ca) artery disease who presents with leg ischaemia (Lis). *Int Angiol* 2000; 19: 97–125.
31. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 1993; 88: 837–45.
32. Poredoš P, Jug B. The prevalence of peripheral arterial disease in high risk subjects and coronary or cerebrovascular patients. *Angiology* 2007; 58: 309–15.
33. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87: 1156–65.
34. Poredoš P. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2003; 7: 276–80.
35. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685–95.
36. Nicolaides A, Sabetai M, Kakkos SK, Dhanjil S, Tegos T, Stevens JHM, et al for the ACSRS Study Group. The asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke (ACSRS) study. *Int Angiol* 2003; 22: 263–72.
37. Hirsch AT, Treat-Jacobson D, Lando HA, Hatsukami DK. The role of tobacco cessation, antiplatelet and lipid lowering therapies in the treatment of peripheral arterial disease. *Vasc Med* 1997; 2: 243–51.
38. Donaldson MC. Evaluation of patients with suspected hypercoagulability: What test to order? *Semin Vasc Surg* 1996; 9: 277–83.
39. Blinc A, Poredoš P. Pharmacological prevention of atherothrombotic events in patients with peripheral arterial disease. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 157–64.
40. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
41. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,356 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
42. Mohler ER, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2003; 108: 1481–6.
43. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998; 97: 946–52.
44. Menotti A, Keysa A, Blackburn H, Aravanis C, Dontas A, Fidanza F, et al. Twenty-year stroke-mortality and prediction in twelve cohorts of the Seven Countries Study. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 309–15.
45. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
46. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, et al. HOPE study investigators. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 17–24.

Prispelo 2007-09-11, sprejeto 2007-12-07
