

# ATEROSKLERÓZA INTRAKRANIÁLNÍCH TEPEN – SOUČASNÝ POHLED, 1. ČÁST

J. Žižka

## Souhrn

Ateroskleróza intrakraniálních tepen je relativně časté onemocnění a odhaduje se, že u bělochů je postižení intrakraniálních tepen zodpovědné za cca 8–10 % ischemických CMP. Je ale mnohem častější příčinou CMP u Asiatů, černochů a Hispánců, a celosvětově je tak zřejmě nejčastější příčinou CMP. Také proto se onemocnění v poslední době věnuje stále větší pozornost. Rizikové faktory aterosklerózy intrakraniálních tepen jsou obdobné jako u aterosklerózy extrakraniálních tepen. Prognóza nemocných se symptomatickým postižením intrakraniálních tepen je nepříznivá, nemocní mají vysoké riziko rekurence mozkových příhod zejména v teritoriu postižené tepny. Léčebné možnosti jsou v současnosti omezené a výsledky jsou neuspokojivé – nové poznatky v této oblasti jsou vysoce potřebné. Předkládaná práce se snaží o komplexní současný pohled na toto onemocnění.

Sdělení je rozděleno na dvě části – druhá část bude věnována diagnostice a léčbě.

## Klíčová slova

ateroskleróza – cerebrovaskulární onemocnění – intrakraniální stenózy – intrakraniální okluze – prognóza – terapie

## Abstract

**Atherosclerosis of the intracranial arteries – current view, 1<sup>st</sup> part.** Atherosclerosis of the intracranial arteries is a relatively common disease and it is estimated that disease of the intracranial arteries is responsible for c. 8–10% of ischemic stroke in Caucasians. However, it is a much more frequent cause of stroke in Asians, Blacks and Hispanics, and therefore appears to be the most frequent cause of stroke worldwide. For this reason an increasing amount of attention has been paid to this illness worldwide. Risk factors for atherosclerosis of the intracranial arteries are similar to those for atherosclerosis of the extracranial arteries. The prognosis for patients with symptomatic disease of the intracranial arteries is unfavourable, as patients face a high risk of recurrence of cranial episodes, chiefly in the vicinity of the affected artery. Options for treatment are currently limited and results are unsatisfactory – new findings in this area are highly desirable. The following work attempts to give a complex, current view of this illness. The paper is divided into two parts – the second part focuses on diagnosis and treatment.

## Keywords

atherosclerosis – cerebrovascular disease – intracranial stenosis – intracranial occlusion – prognosis – therapy

## Úvod

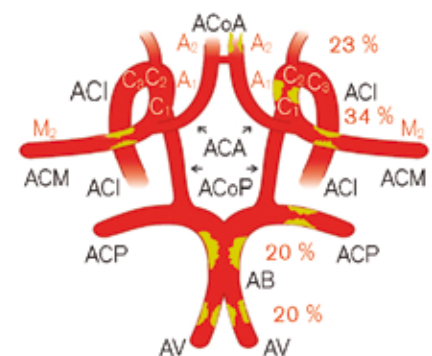
Stenokluzivní onemocnění intrakraniálních tepen může být způsobeno řadou patologických procesů, zdaleka nejčastější příčinou je ateroskleróza (AS), která je zodpovědná za cca 90 % výskytu intrakraniálních (IC) stenóz [1]. Ostatní příčiny zahrnují cévní záněty, adventiciální cysty, cévní tumory nebo intimální fibroplazii. Ateroskleróza velkých intrakraniálních tepen (obr. 1) je charakterizována vznikem, progresí a navazujícími komplikacemi aterosklerotických lézí postihujících tepenné stěny.

Údaje z poslední doby ukazují, že ateroskleróza (AS) velkých intrakraniálních tepen

je zřejmě nejčastějším etiopatogenetickým faktorem ischemických cévních mozkových příhod (iCMP) na světě [2]. Jsou však velké rozdíly ve výskytu mezi jednotlivými etniky. Nejvíce postižení jsou Asiaté, kde je výskyt IC stenóz u nemocných po prodělané CMP udáván v rozmezí 33–56 % [3]. Významněji než příslušníci bílé populace jsou také postižení černoši a Hispánci [4]. U bělochů je postižení IC stenóz zodpovědné za cca 8–10 % iCMP [2,5]. Výskyt však může být podhodnocen, jak ukazuje recentní práce z Francie [6]. V této studii bylo pitváno 259 konsekutivních nemocných, kteří zemřeli na ischemickou CMP. Jako kont-

rolní skupina sloužilo 80 nemocných zemřelých v souvislosti s intrakraniálním krvácením. Výskyt aterosklerotických plátů, resp. stenóz byl v první skupině 62 %, resp. 43 %, zatímco v kontrolní skupině byl výskyt sledovaných ukazatelů 48,8 % ( $p < 0,05$ ) a 17,5 % ( $p < 0,001$ ). Autoři uzavírají, že výskyt aterosklerotického postižení IC tepen je i u nemocných bělošské populace vysoký a doposud byl podhodnocen. Nové diagnostické metody jako high resolution (hr) MRA, intravaskulární ultrazvuk (UZ), transkraniální barevná duplexní sonografie (TCCS) by měly být využity ke zhodnocení stavu intrakraniální cirkulace u nemocných s proběhlou nefatální iCMP.

Čím je dán velký rozdíl mezi jednotlivými etnickými skupinami není jasné, neboť rizikové faktory rozvoje aterosklerózy jsou obdobné. Jedna z tezí spekuluje o možnosti, že příčinou může být rozdílný charakter arteriální hypertenze, která je jedním z nejvýznamnějších, ne-li nejvýznamnějším ovlivnitelným rizikovým



**Obr. 1.** Schematické znázornění hlavních intrakraniálních tepen a jejich postižení aterosklerózou. Čísla udávají procentuální výskyt postižení příslušných tepen, u párových tepen oboustranné znázornění plátu znamená, že postižení obou tepen je relativně časté. Uvedená čísla podle [9]. Vysvětlivky zkratk v textu.

faktorem (RF) aterosklerózy IC tepen. Podle této úvahy je za vyšší incidenci u Asiatů, černochoů a Hispánců zodpovědný vyšší výskyt vysokovolumové hypertenze, která více postihuje IC tepenné řečiště než vysokoodporová hypertenze, která je častější u bělochů a více negativně ovlivňuje extrakraniální tepny [7].

Důkazy pro toto tvrzení však chybějí. Navíc tím není vysvětlen stále velký rozdíl mezi Asiaty na jedné a černochoy a Hispánci na druhé straně.

Výše uvedená fakta spolu s rozvojem nových diagnostických možností jsou důvodem rostoucího zájmu o tuto problematiku, jak dokládá kontinuálně se zvyšující množství publikací na dané téma [8].

### Studie WASID

V roce 2005 byla publikována studie WASID, jejíž primární a poté následné analýzy zásadním způsobem přispěly k našim současným znalostem o problematice IC stenóz [9]. Vzhledem k tomu, že v následujícím textu na ni bude opakovaně odkazováno, ve stručnosti bude tato studie uvedena na tomto místě. Studie WASID byla prospektivní randomizovaná, dvojitě slepá komparativní studie, jejímž cílem bylo srovnat účinnost a bezpečnost aspirinu (ASA) a warfarinu v léčbě nemocných s prokazanými symptomatickými intrakraniálními stenózami. Jednalo se o „investigator initiated“ studii, která probíhala v 59 centrech v Severní Americe. Zařazení byli 40 a více let staří nemocní po prodělané tranzitorní ischemické atace (TIA) nebo neinvalidizující iCMP, kteří měli angiograficky prokázanu významnou, 50–99% stenózu některé z hlavních intrakraniálních tepen (a. carotis interna – ACI, a. cerebri media – ACM, a. vertebralis – AV nebo a. basilaris – AB). Nemocní s tandemovou stenózou zahrnující postižení extrakraniálního úseku ACI byli vyřazeni, stejně jako nemocní se stenózami jiného než aterosklerotického původu nebo nemocní s předpokládaným kardioembolickým původem mozkové příhody. Pacienti byli randomizováni do dvou skupin, nemocní v první skupině užívali warfarin v dávce dle INR (s cílem dosáhnout INR 2–3), ve druhé skupině aspirin v počáteční dávce 650 mg dvakrát denně (dávka mohla být posléze snížena na 325 mg). Primárním cílem sledování byl výskyt iCMP, mozkové hemoragie a/nebo úmrtí z cévních příčin jiných než CMP/mozková hemoragie. Studie byla předčasně ukončena po zařazení 569 pacientů

po průměrné době sledování 1,8 roku pro zvýšený výskyt úmrtí ve warfarinové skupině (4,3 % ve skupině s ASA vs 9,7 % ve skupině warfarinové, HR 0,46, 95% CI 0,23–0,90, p = 0,02). Ve warfarinové skupině byl vyšší výskyt závažných krvácení a úmrtí z nevasculárních příčin, zatímco úmrtí z cévních příčin ovlivněno nebylo. Ve výskytu primárního cíle sledování, stejně jako v sekundárních účinnostních cílech sledování – výskytu iCMP a dalších nebyl mezi oběma skupinami významný rozdíl. Výsledky studie WASID tak nepotvrdily dřívější pozorování z menších retrospektivních studií, že warfarin může být v léčbě symptomatických IC stenóz účinnější než léčba antiagregační; naopak je užívání warfarinu spojeno s vyšším rizikem krvácení a celkové mortality. Rozdíl v mortalitě z jiných než cévních příčin nemá dosud jasné vysvětlení, nelze ho však přičíst na vrub možnému preventivnímu působení ASA proti kolorektálnímu karcinomu, neboť úmrtí z této příčiny nebylo ve studii zaznamenáno [9]. Podrobněji jsou výsledky studie uvedeny v tab. 1 a 2.

### Distribuce postižení a koincidence s aterosklerózou v jiných oblastech

Z velkých IC tepen je nejčastěji postižena arteria cerebri media, nejčastěji v úseku M1, po-

měrně často i v úseku M2. V případě stenózy v oblasti jedné ACM je současně často postižena i tepna kontralaterální [1,7]. Dále je častý výskyt aterosklerózy v oblasti sifonu vnitřní karotické tepny, zejména v místě, kde opouští sinus cavernosus. Zajímavé je, že distální bifurkace karotidy bývá aterosklerózou postižená vzácně, zato bývá častým místem zaklínění embolu [1,2]. Z oblasti přední cirkulace bývá méně často postižena arteria cerebri anterior (ACA), častěji v úseku A2 než v A1 [1,2,10].

V oblasti zadní cirkulace jsou nejčastěji postiženými tepnami intrakraniální (V4) úseky vertebrálních tepen, často v blízkosti vertebrální žilní křížky. Oboustranné postižení AV je časté [1,11–13]. Druhou nejčastěji postiženou tepnou v oblasti zadní cirkulace je bazilární tepna, rovněž často v oblasti vertebrální žilní křížky [1,13].

Ve studii WASID byly postiženy IC tepny následovně (první údaj se týká skupiny léčené aspirinem, druhý skupiny léčené warfarinem): ACI 20,3 a 22,9 %, ACM 33,9 a 31,1 %, AV 19,6 a 19,3 %, AB 20,3 a 20,4 %. Postižení více tepen bylo patrné u 5,9 a 6,4 % nemocných (obr. 1) [9].

Zajímavá práce, která se mj. věnovala distribuci stenóz v oblasti IC tepen, pochází také z ČR z Ostravy [1]. Nemocní, kteří byli

Tab. 1. Studie WASID: primární a vybrané sekundární cíle sledování. Podle [9].

Sledovaná příhoda	Aspirin (n = 280) N (%) pacientů s příhodou	Warfarin (n = 289) N (%) pacientů s příhodou	HR (95% CI)	p
<b>Primární cíle sledování</b> (iCMP/mozková hemoragie/ /smrt z cévních příčin vyjma fatálních CMP)	62 (22,1)	63 (21,8)	1,04 (0,73–1,48)	0,83
<b>Sekundární cíle sledování:</b>				
iCMP/mozková hemoragie	58 (20,7)	51 (17,6)	1,20 (0,82–1,75)	0,34
iCMP	57 (20,4)	49 (17,0)	1,23 (0,84–1,80)	0,29
iCMP v teritoriu stenotické tepnou	42 (15)	35 (12,1)	1,26 (0,81–1,97)	0,31

Tab. 2. Studie WASID: vybrané nežádoucí účinky. Podle [9].

Sledovaná příhoda	Aspirin (n = 280) N (%) pacientů s příhodou	Warfarin (n = 289) N (%) pacientů s příhodou	HR (95% CI)	p
celková mortalita	12 (4,3)	28 (9,7)	0,46 (0,23–0,90)	0,02
smrt z cévních příčin	9 (3,2)	17 (5,9)	0,56 (0,25–1,26)	0,16
smrt z jiných než cévních příčin	3 (1,1)	11 (3,8)	0,30 (0,08–1,07)	0,05
významné krvácení	9 (3,2)	24 (8,3)	0,39 (0,18–0,84)	0,01
mozkové krvácení	1	2		

v průběhu 32 měsíců hospitalizování nebo vyšetření na neurologickém pracovišti, byli systematicky vyšetřeni pomocí transkraniální duplexní sonografie (TCCS) a MR angiografií. IC stenózy byly diagnostikovány u 64 pacientů, celkem bylo prokázáno 185 stenóz. Nejčastěji v oblasti ACM (60 stenóz v M1 úseku, šest v M2), 42 v oblasti ACI, 14 v oblasti ACA, 38 v oblasti ACP, 22 v oblasti AV a dvě stenózy v oblasti bazilární tepny.

Zdá se, že rozdíl v lokalizaci AS postižení IC tepen může mít závislost na věku, pohlaví, etnické příslušnosti a dále na přítomnosti některých KV rizikových faktorů (RF) – konkrétně diabetu a snad i přítomnosti hyperlipoproteinemie a na přítomnosti ICHS: pacienti s postižením AB jsou starší a mají častěji hyperlipoproteinemii, pacienti se stenózami ACM jsou častěji ženy a černoši, pacienti s postižením ACI mají častěji diabetes a postižení AV je častěji spojeno s přítomností ICHS [14].

Ateroskleróza intrakraniálních tepen se vzácně vyskytuje izolovaně, ve většině případů jsou postižena aterosklerotickým procesem i jiná řečiště. V již citované studii mělo pouze 5 % nemocných výhradně postižení IC tepen, 95 % mělo prokazatelnou aterosklerózu i v jiných oblastech, nejčastěji v karotickém řečišti (75 %), stenózy či okluze vertebrálních tepen byly prokázány u 14 % nemocných, ICHS mělo 39 % nemocných, ICHDK 11 %. Skoro tři čtvrtiny (74 %) nemocných mělo v anamnéze iCMP, TIA mělo dalších 9 % a 14 % nemocných prodělalo infarkt myokardu (IM) [1].

Skutečnost, že velká část nemocných, u kterých jsou IC stenózy prokázány, má v anamnéze klinické komplikace aterosklerózy, potvrzují i další studie; v rovněž již citované studii autorů Mazighiho et al [6] z 259 nemocných pitvaných poté, co zemřeli na následky iCMP a u kterých byla prokázána AS IC tepen, mělo v anamnéze prodělanou mozkovou příhodu 22 % nemocných, pozitivní anamnézu z hlediska přítomnosti kardiovaskulárních onemocnění 24 % nemocných a prodělaný IM 47 % nemocných. Ve srovnání se skupinou 139 nemocných, u kterých AS IC tepen prokázána nebyla, byl výskyt prodělaného IM významně vyšší.

Ve studii WASID [9] mělo anamnézu prodělané iCMP již před vstupem do studie 21,4 % a 29 % nemocných, ICHS mělo 24,9 % a 29,2 % nemocných.

Celkově lze tedy uzavřít, že velká část nemocných s prokázanou aterosklerózou IC tepen má již v anamnéze klinické komplikace aterosklerózy v jiné oblasti, a tedy lze předpokládat, že u těchto nemocných by již měla být zavedena léčba vč. antitrombotické.

### Rizikové faktory

Velká většina stenóz IC tepen je aterosklerotického původu, jistě tedy není překvapující, že většina nemocných s prokázanými IC stenózami má přítomny RF aterosklerózy. Rizikovými faktory pro rozvoj AS IC tepen jsou rasa, věk, hypertenze, kouření, diabetes, porucha lipidového metabolismu. Z tzv. ovlivnitelných RF je nejčastější přítomnost arteriální hypertenze (HT), která je nejvýznamnějším RF pro rozvoj AS IC tepen. Její přítomnost kolísá mezi 60 a 86 %, diabetes má 18–40 % nemocných, dyslipidemie 7–73 % nemocných [1,6,9]. Přítomnost diabetu, dyslipidemie a metabolického syndromu je častější u nemocných s těžším postižením IC tepen (definovaných jako jedna stenóza  $\geq$  70 % nebo vícečetné IC stenózy) než u nemocných s méně těžkými stenózami. U hypertenze a kouření tento vztah prokázán nebyl [14]. Na druhé straně je délka kouření nejvýznamnějším prediktorem vzniku AS IC tepen, následována hypertenzí a diabetem [15].

### Přirozený vývoj a prognóza

Aterosklerotické stenózy IC tepen představují dynamický proces, během kterého zůstává část stenóz v průběhu času stabilních, u části dochází k progresi, ale rovněž může dojít i k regresi významnosti stenóz. Progresivní charakter části AS stenózy prvně prokázaly AG studie již před mnoha lety [16,17].

V novější době pak přibýlo údajů o tom, že IC stenózy se mohou chovat dynamicky. Retrospektivní studie Akinse et al [18] hodnotila přirozený vývoj aterosklerotických IC stenóz u 21 nemocných (celkem 45 stenóz), kterým byla z různých důvodů opakovaně provedena angiografie mozkových tepen. Většina populace byla bělošská, průměrná doba mezi opakovanými vyšetřeními byla 26,7 měsíců (minimálně šest měsíců). Za významnou změnu (progresi nebo regresi) bylo považováno, pokud došlo ke změně diametru tepny o 10 % a více oproti vstupní hodnotě. V uvedeném souboru byly nejčastěji postiženy ACI, následovány ACM, ACP, AV a nakonec ACA. Celkově došlo k progresi všech stenóz (hodnoceno jako průměr všech měření) z 43,9 % na 51,8 %

( $p = 0,032$ ). Rozdíl však byl mezi jednotlivými tepnami, zatímco v úseku ACM-ACP-ACA (hodnoceno vzhledem k relativně malým počtům stenóz jako jeden celek) došlo k významné progresi zúžení ( $p = 0,037$ ), stenózy v oblasti karotických tepen zůstaly stabilní. Celkově 40 % stenóz bylo na konci sledování hodnoceno jako stabilních, ve 40 % došlo k progresi a ve 20 % k regresi nálezu. U tří stenóz došlo k úplné normalizaci průsvitu tepen. Tyto výsledky svědčí pro to, že na vzniku stenóz IC tepen mají vedle aterosklerózy podíl rovněž nasedající trombóza a eventuálně i embolizace – zde lze předpokládat možnou spontánní lýzu a následnou normalizaci průsvitu tepny.

Dynamický charakter IC stenóz potvrzují nověji rovněž studie, které užívají jako metodu hodnocení vývoje stenóz opakovaná měření pomocí transkraniální dopplerometrie [19,20].

Lze tedy konstatovat, že IC stenózy se chovají dynamicky, část zůstává po určité době stabilní, ale jiné mohou jak progredovat, tak regredovat, event. může dojít k úplné normalizaci nálezu. Na procesu zužování intrakraniálních tepen se podílejí nejen aterosklerotické pláty, ale rovněž nasedající trombóza či embolizace. Progrese IC stenóz pak má klinické konsekvence, neboť je spojena s horší prognózou [19], jak bude uvedeno dále.

### Symptomatické IC stenózy

Nemocní se symptomatickými IC stenózami mají vysoké riziko rekurence CMP. Ve studii WASID byla rekurence ischemické CMP jakéhokoliv typu v průběhu sledování po dobu 1,8 roku 20,4 %, resp. 17 % v aspirinové a warfarinové skupině. Většina CMP proběhla v teritoriu stenotické tepny (15 %, resp. 12,1 %), podstatná část příhod byla fatální nebo invalidizující (8,9 %, resp. 6,2 %). Odhadované roční riziko rekurence jakékoli CMP u nemocných se symptomatickými IC stenózami pak představuje 15 % pro nemocné léčené aspirinem (14 % pro nemocné na warfarinu), pokud se podíváme na riziko rekurence pouze v povodí postižené IC tepny, pak je toto odhadované roční riziko 12 % a 11 %. Odhadované dvouleté riziko rekurence jakékoli CMP je 20 %, resp. 17 %, zaměříme-li se pouze na CMP v povodí stenotické tepny, je dvouleté odhadované riziko 15 %, resp. 13 %. Nemocní ve studii WASID však byli ohroženi i dalšími KV příhodami, riziko IM nebo náhlé smrti bylo vyšší ve warfarinové skupině (7,3 %) než ve skupině pacientů léčených as-

pirinem (2,9 %, RR 0,40, 95% CI 0,28–0,91,  $p = 0,02$ ) [9].

Lze konstatovat, že pokud budeme brát v úvahu celkové údaje z obou skupin, riziko rekurence iCMP je u nemocných se symptomatickými IC stenózami navzdory antitrombotické léčbě vysoké (18,6 % během 1,8 roku sledování). Většina následných CMP se odehrává v povodí symptomatické tepny (73 %). Z těchto CMP je většina non-lakunárních (91 %) a velká část (44 %) příhod je invalidizujících. Nejvýznamnějším prediktorem opakovaných příhod, které se udály *mimo* povodí symptomatické tepny, je přítomnost doposud asymptomatické IC stenózy [21].

Nejvýznamnější prediktory rekurence iCMP v teritoriu stenotické tepny jsou přítomnost těžké stenózy  $\geq 70$  % (HR 2,03,  $p = 0,0025$ ) a přítomnost symptomů krátce před zařazením do studie ( $\leq 17$  dní, HR 1,69,  $p = 0,028$ ). Hraničně významně častěji jsou ohroženy ženy (HR 1,69,  $p = 0,051$ ). Naproti tomu lokalizace stenózy, typ kvalifikující příhody a přítomnost předchozí antitrombotické léčby nemají na riziko následné CMP významný vliv [22].

Studie WASID představuje nejvýznamnější zdroj našich znalostí o prognóze nemocných se symptomatickými IC stenózami v současnosti. Nicméně máme k dispozici údaje i z několika dalších, menších studií. V roce 2005 publikovaná studie Kerna et al sledovala osud nemocných s prokázanou významnou stenózou ACM a srovnala je s prognózou pacientů, kteří měli rovněž významnou stenózu ACM, která však byla asymptomatická (část nemocných ale byla po prodělané CMP/TIA, ovšem v jiném povodí, než byla prokázána IC stenóza). Celkem bylo zařazeno 102 konsekutivních nemocných s významným zúžením nebo okluzí ACM prokázanou transkraniálním dopplerovským vyšetřením (TCD) nebo transkraniálním duplexním ultrazvukem (TCCS).

46 nemocných prodělal TIA ( $n = 17$ ) nebo CMP ( $n = 29$ ), 56 nemocných bylo asymptomatických. Nemocní byli léčeni antiagregační ( $n = 75$ ) nebo antikoagulační ( $n = 27$ ) léčbou. Po průměrné době 31 měsíců sledování bylo roční riziko rekurence CMP u nemocných se symptomatickou IC stenózou 12,5 %, většinou (v 9,1 %) se jednalo o ipsilaterální příhodu, zatímco u nemocných s asymptomatickou stenózou ACM bylo toto riziko pouze 2,8 % (ipsilaterální v 1,4 %). Nikoli překvapivě byla přítomnost symptomatické stenózy ACM velmi významným nezávislým rizikem rekurence CMP/TIA (HR 7,91 pro riziko jakékoli příhody, 9,66 pro ipsilaterální příhodu) [23].

Další prospektivní studie hodnotila prognózu 143 konsekutivních nemocných se symptomatickou stenózou nebo okluzí ACM ve vztahu k vývoji stenózy. Po půlročním sledování byla hodnocena progresse nálezu stanovením průtokových rychlostí pomocí TCD. Riziko opakované příhody bylo nejvyšší mezi nemocnými, u kterých došlo k progresi významnosti stenózy ( $n = 13$ ), zde bylo půlroční riziko rekurence CMP/TIA/AKS nejvyšší, došlo k němu u pěti pacientů (38,5 %). Ve skupině, kde byl nálezh stabilní ( $n = 80$ , 62 %), bylo uvedené riziko nižší ( $n = 11$ , 12,5 %) a nejnižší riziko bylo ve skupině nemocných, kde došlo k normalizaci průtokových rychlostí; zde ze 42 pacientů (29 %) došlo k vývoji sledované vaskulární příhody pouze u dvou pacientů (4,8 %) [19].

V letité studii Marzewskiho et al byla sledována prognóza nemocných se stenózou intrakraniálního úseku ACI. Zařazeno bylo 66 nemocných s angiograficky prokázanou významnou ( $\geq 50$  %) stenózou. AG byla provedena z důvodu ischemické mozkové příhody u 46 pacientů, z jiných důvodů u zbývajících 20 nemocných. Průměrná doba sledování byla 3,9 roku. Během této doby došlo

k rekurenci CMP nebo TIA u 18 nemocných (27,3 %). Mortalita byla vysoká, zemřelo 33 nemocných (50 %), z toho více než polovina byla úmrtí z KV příčin ( $n = 18$ , 55 %). Rekurenci CMP/TIA byli nejvíce ohroženi nemocní s tandemovými stenózami v extra a intrakraniálním úseku ACI [24].

Prognóza nemocných, kteří mají prokázané stenózy intrakraniálních tepen, je závislá na řadě faktorů. Tyto lze obecně kategorizovat do dvou skupin: faktory spojené s vlastní IC stenózou („vulnerabilní stenóza“) a dále faktory spojené s rizikovostí nemocného („vulnerabilní pacient“). Správné zařazení nemocného podle těchto rizikových faktorů pak umožňuje lépe odhadnout prognózu a event. určit léčebnou strategii. Přehledně ukazuje faktory zvýšeného rizika rekurence ischemických mozkových příhod (iCMP/TIA) tab. 3.

### Asymptomatické IC stenózy

Údajů o výskytu a prognóze asymptomatických intrakraniálních stenóz je výrazně méně, než je tomu v případě stenóz symptomatických. Několik studií s využitím TCD u asymptomatické populace bylo provedeno v Asii [25–26].

Podobná studie na bělošské populaci zatím provedena nebyla, čili data o výskytu a prognóze aterosklerózy intrakraniálních tepen u asymptomatických bělochů jsou nedostatečné. V současnosti však taková studie probíhá ve Španělsku. Jejím cílem je zjistit prevalenci AS postižení IC tepen u asymptomatických nemocných se středně vysokým až vysokým KV rizikem, jejich prognózu a určit klinické, biologické a genetické prediktory progresse a klinické manifestace onemocnění [27].

O prognóze asymptomatických stenóz ACM pojednávala studie Kerna et al [23], která, jak bylo uvedeno podrobněji výše, prokázala významně lepší prognózu nemocných

**Tab. 3. Rizikové faktory spojené s horší prognózou u nemocných se stenózami intrakraniálních tepen. Podle [8].**

#### Související s IC stenózou („vulnerabilní stenóza“)

- těžké stenózy  $\geq 70$  %
- současný výskyt stenóz v extra- a intrakraniálních úsecích mozkových tepen
- rozsah postižení intrakraniálních tepen (počet stenóz)
- symptomatické stenózy
- progresse stenóz
- přítomnost mikroembolizací do mozku (detekovaných např. TCD)
- složení aterosklerotického plátu (přítomnost zánětu, rozsah lipidového jádra, krvácení do plátu, přítomnost neovaskularizace)

#### Související s pacientem („vulnerabilní pacient“)

- RF aterosklerózy: diabetes mellitus, dyslipidemie, metabolický syndrom – více postihují intrakraniální než extrakraniální řečiště
- nedostatečná kontrola RF AS
- pohlaví (ženy)
- rasa (Asiati, černoši, Hispánci)
- přítomnost zánětu
- porucha fibrinolýzy: vysoké koncentrace PAI 1
- genetické faktory: polymorfismus genu C1444T pro C-reaktivní protein

s asymptomatickými oproti nemocným se symptomatickými stenózami ACM.

V současnosti dále máme k dispozici údaje z post-hoc analýzy studie WASID, která hodnotila prognózu *asymptomatických* stenóz u *symptomatických* pacientů, to je u těch, kteří prodělali CMP/TIA z důvodu postižení IC tepen a současně mají další, dosud asymptomatickou stenózu v jiném povodí [28]. Pacienti byli hodnoceni ve dvou skupinách podle toho, jaká diagnostická metoda byla použita; analyzováno bylo 74 nemocných, u kterých byly k dispozici výsledky AG, a 238 nemocných, u kterých byla provedena MR angiografie (MRA). Prevalence koexistujících asymptomatických významných (50–99 %) IC stenóz byla 18,9 % v první skupině a 27,3 % ve skupině druhé. Prognóza z hlediska rizika CMP/TIA v povodí těchto tepen byla dobrá: během průměrného 1,8letého sledování nebyla zaznamenána žádná příhoda v první skupině, ve druhé došlo k výskytu pěti iCMP (5,9 %). V hodnocené populaci byla tedy patrná vysoká prevalence asymptomatických stenóz vyskytujících se spolu se stenózami symptomatickými, jejich prognóza (ovšem při relativně krátké době sledování) byla relativně dobrá.

V současnosti tedy máme velmi limitované údaje o výskytu a prognóze asymptomatických IC stenóz u bílé populace nemocných; jejich prognóza se zdá být výrazně lepší, než je tomu u nemocných se symptomatickými IC stenózami, ovšem s definitivnějším hodnocením budeme muset počkat na výsledky dalších studií.

V následující II. části bude pojednáno o diagnostice a léčbě. Definitivní závěr až na konci II. části.

## Literatura

1. Školoudík D, Šajerová I, Václavík D et al. Stenózy intrakraniálních tepen – rizikové faktory a riziko cévní mozkové příhody. *Čes a Slov Neurol Neurochir* 2002; 5: 334–339.

2. Gorelick PB, Wong KS, Bae HJ et al. Large artery intracranial occlusive disease: a large world-

wide burden but a relatively neglected frontier. *Stroke* 2008; 39: 2396–2399.

3. Wong LKS. Global burden of intracranial atherosclerosis. *Int J Stroke* 2006; 1: 158–159.

4. White H, Boden-Albala B, Wang C et al. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Circulation* 2005; 111: 1327–1331.

5. Arenillas JF, Molina CA, Chacón P et al. High lipoprotein (a), diabetes and the extent of symptomatic intracranial atherosclerosis. *Neurology* 2004; 63: 27–32.

6. Mazighi M, Labreuche J, Gongora-Rivera F et al. Autopsy prevalence of intracranial atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke* 2008; 39: 1142–1147.

7. Caplan LR. Intracranial Large Artery Occlusive disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008; 8: 177–181.

8. Arenillas JF. Intracranial Atherosclerosis. *Current Concepts*. *Stroke* 2011; 42 (Suppl 1): S20–S23.

9. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H et al. Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of Warfarin and Aspirin for Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1305–1316.

10. Kang SY, Kim JS. Anterior cerebral artery infarction: stroke mechanism and clinical-imaging study in 100 patients. *Neurology* 2008; 70: 2386–2393.

11. Caplan LR, Wityk RJ, Glass TA et al. New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Ann Neurol* 2004; 56: 389–398.

12. Caplan LR, Wityk RJ, Pazdera L et al. New England Medical Center Posterior Circulation Stroke Registry. II Vascular Lesions. *J Clin Neurol* 2005; 1: 31–49.

13. Shin HK, Yoo KM, Chang HM et al. Bilateral intracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol* 1999; 56: 1353–1358.

14. Turan NT, Makki AA, Tsappidi S et al. WASID Investigators. Risk Factors Associated With Severity and Location of Intracranial Arterial Stenosis. *Stroke* 2010; 41: 1636–1640.

15. Ingall TJ, Homer D, Baker HL Jr et al. Predictors of intracranial carotid artery atherosclerosis: Duration of cigarette smoking and hypertension are more powerful than serum lipid levels. *Arch Neurol* 1991; 48: 687–691.

16. Craig DR, Mageuro K, Watridge C et al. Intracranial internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1982; 13: 825–828.

17. Bauer RB, Boulos RS, Meyer JS. Natural history and surgical treatment of occlusive cerebrovascular di-

sease evaluated by serial arteriography. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1968; 104: 1–17.

18. Akins PT, Pilgram TK, Cross DWT 3rd et al. Natural history of stenosis from intracranial atherosclerosis by serial angiography. *Stroke* 1998; 29: 433–438.

19. Wong KS, Li H, Lam WMW et al. Progression of Middle Cerebral Artery Occlusive Disease and Its Relationship With Further Vascular Events After Stroke. *Stroke* 2002; 33: 532–536.

20. Schwarze JJ, Babikian V, DeWitt LD et al. Longitudinal monitoring of intracranial arterial stenoses with transcranial Doppler ultrasonography. *J Neuroimaging* 1994; 4: 182–187.

21. Famakin BM, Chimowitz MI, Lynn MJ et al. WASID Trial Investigators. Causes and Severity of Ischemic Stroke in Patients With Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis. *Stroke* 2009; 40: 1999–2003.

22. Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ et al. Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Predictors of Ischemic Stroke in the Territory of a symptomatic Intracranial Arterial Stenosis. *Circulation* 2006; 113: 555–563.

23. Kern R, Steinke W, Daffertshofer M et al. Stroke recurrences in patients with symptomatic vs asymptomatic middle cerebral artery disease. *Neurology* 2005; 65: 859–864.

24. Marzewski DJ, Furlan AJ, St Louis P et al. Intracranial Internal Carotid Artery Stenosis: Longterm Prognosis. *Stroke* 1982; 13: 821–824.

25. Huang HW, Guo MH, Lin RJ et al. Prevalence and risk factors of middle cerebral artery stenosis in asymptomatic resident in Rongqi County, Guangdong. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24: 111–115.

26. Bae HJ, Lee J, Park JM et al. Risk factors of intracranial atherosclerosis among asymptomatics. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24: 355–360.

27. López-Cancio E, Dorado L, Millán M et al. The population-based Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis Study (ASIA): rationale and design. *BMC Neurology* 2011; 11: 22.

28. Nahab F, Cotsonis G, Lynn M et al. WASID Study Group. Prevalence and prognosis of coexistent asymptomatic intracranial stenosis. *Stroke* 2008; 39: 1039–1041.

Doručeno do redakce 16. 8. 2011

Přijato po recenzi 24. 11. 2011

**MUDr. Jiří Žižka**

I. interní klinika, FTN sP/IPVZ, Praha 4

[jjiri.zizka@ftn.cz](mailto:jjiri.zizka@ftn.cz)

[www.urologickelisty.cz](http://www.urologickelisty.cz)