

Mikrokrążenie wieńcowe w świetle badań z 2016 roku

Coronary microcirculation in the light of studies from 2016

STRESZCZENIE

Dysfunkcja mikrokrążenia wieńcowego jest często obserwowana u pacjentów zgłaszających się z bólem w klatce piersiowej sugerującym chorobę wieńcową. W poniższej pracy przedstawiono postępy jakie dokonały się w mijającym roku w badaniach nad tą częścią układu sercowo-naczyniowego. Oceniano między innymi użyteczność wskaźników, takich jak: indeks oporu mikrokrążenia (IMR), rezerwa przepływu wieńcowego (CFR) czy stosunek neutrofilów do limfocytów (NLR). Wykorzystano także różne techniki obrazowania: ^{82}Rb PET/CT, spoczynkową echokardiografię kontrastową oraz mikrografię optyczną.

Słowa kluczowe: mikrokrążenie wieńcowe, opór mikrokrążenia, rezerwa wieńcowa

Kardiol. Inwazyjna 2016; 11 (6): 6–9

ABSTRACT

Coronary microcirculatory dysfunction is frequently observed in patients presenting with chest pain. The efficacy of new diagnostic techniques used in 2016 were investigated. The effectiveness of indices such as index of microcirculatory resistance (IMR), coronary flow reserve (CFR), neutrophil — lymphocyte ratio (NLR) was discussed. Also, various techniques of imaging such as ^{82}Rb PET/CT, resting myocardial contrast echocardiography and optical micrography were used.

Key words: microcirculatory dysfunction, microcirculatory resistance, coronary flow reserve

Kardiol. Inwazyjna 2016; 11 (6): 6–9

Wstęp

Jak dobrze wiadomo mikrokrążenie wieńcowe zapewnia przepływ krwi przez najmniejsze naczynia zaopatrujące mięsień sercowy. Klasycznie składa się z tętniczek i kapilar i żyłek. Tętniczki, dokładnie tak samo jak większe tętnice, reagują na mediatory kurcząc się lub rozszerzając. Kluczową rolę odgrywają tutaj neuropeptydy, noradrenalina, adrenalina, wazopresyna, renina, angiotensyna, przedsionkowy peptyd natriuretyczny, a także neurotransmitery. Co ważne, przepływ przez naczynia mikrokrążenia wieńcowego pozostaje stały, niezależnie od ciśnienia panującego w krążeniu systemowym. Dysfunkcja mikrokrążenia wieńcowego jest często obserwowana u pacjentów zgłaszających się z bólem w klatce piersiowej sugerującym chorobę wieńcową. Jest ona związana między innymi z kardiologicznym zespołem X (dławicą mikronaczyniową) i niedokrwieniem mięśnia sercowego. W poniższej pracy przedstawiono postępy, jakie dokonały się w mijającym roku w badaniach nad tą częścią układu sercowo-naczyniowego.

Wskaźniki oporu mikrokrążenia

Głównym celem badania przeprowadzonego przez Lee i wsp. była ocena, czy i jak wartość rezerwa

Natalia Pietraszek, Jacek Bil

Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Centralny Szpital
Kliniczny MSWiA w Warszawie

przeptywu wieńcowej (CFR, *coronary flow reserve*) oraz wskaźnik oporu mikrokrążenia (IMR, *index of microcirculatory resistance*) korelują z pomiarem FFR [1]. Chorych z wartością FFR > 0,80 podzielono na 4 grupy w zależności od wartości CFR (≤ 2) oraz wartości IMR (≥ 23 U): grupa A — wysoki CFR, niski IMR; grupa B — wysoki CFR, wysoki IMR; grupa C — niski CFR, niski IMR; grupa D — niski CFR, wysoki IMR. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił łączony odsetek zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zawału serca lub rewaskularyzacji (POCO, *patient-oriented composite outcomes*). Mediana okresu obserwacji wynosiła 658 (IQR 503,8–1139,3) dni. Do badania włączono 313 chorych, u których łącznie oceniono 663 tętnice. Korelacja ($r = 0,201$, $p < 0,001$) oraz zgodność kategoriowa ($\kappa = 0,178$, $p < 0,001$) pomiędzy FFR oraz CFR były umiarkowane. Pacjenci z wysokim IMR oraz niskim CFR cechowali się największym ryzykiem wystąpienia POCO ($p = 0,002$) (ryc. 1). Co więcej, jawna choroba mikrokrążenia ($p = 0,008$), choroba wielonaczyniowa ($p = 0,033$) oraz cukrzyca ($p = 0,033$) były niezależnymi czynnikami związanymi z wystąpieniem POCO. Wyniki powyższego badania wskazują, że CFR oraz IMR pozwalają na dokładniejszą ocenę ryzyka u pacjentów z wysokim FFR, a wysoka wartość IMR oraz niska CFR wiążą się z gorszym rokowaniem.

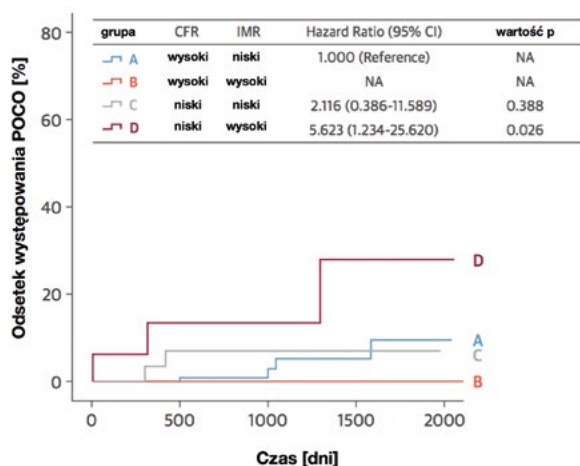
Mikrokrążenie w zawale serca

Indeks oporu mikrokrążenia jest nowoczesnym inwazyjnym pomiarem funkcji mikrokrążenia wieńcowego stanowiącym w warunkach maksymalnej hiperemii iloczyn dystalnego ciśnienia perfuzji oraz średniego czasu przejścia wstrzykniętego środka [2]. IMR stanowi wiarygodny miernik oporu mikrokrążenia niezależny od stopnia istotności zwężeń w tętnicach nasierdziowych. Carrick i wsp. w swoich badaniach prześledzili znaczenie prognostyczne tego wskaźnika — nie tylko interpretowanego samodzielnie, ale także w połączeniu z wartościami CFR w tętnicy, której zamknięcie spowodowało u pacjenta zawał

serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) [3]. W tym celu, u 283 pacjentów (średnia wieku 60,73% mężczyzn) pod koniec zabiegu pierwotnej angioplastyki wieńcowej (pPCI, *primary percutaneous coronary intervention*) zmierzono wartości IMR i CFR. W badanej populacji uzyskano następujące wyniki: mediana IMR — 25 (IQR 15–48) i mediana CFR — 1,6 (IQR 1,1–2,1). Pacjenci zostali podzieleni na grupy w zależności od uzyskanych wyników IMR (≤ 40, > 40) oraz CFR (≤ 2,0, > 2,0). W celu dalszej oceny u chorych wykonano badanie rezonansu magnetycznego serca (CMR) po 2 dniach oraz po 6 miesiącach po wystąpieniu zawału. Wartość IMR > 40 była związana z istotną niedrożnością mikrokrążenia oraz obecnością śródmiąższowego krwawienia miokardium. Co ciekawe, czas od wystąpienia objawów do reperfuzji, skala TIMI czy też brak normalizacji odcinka ST nie były powiązane w sposób istotny statystycznie z tymi patologiami. Indeks IMR > 40 negatywnie korelował z frakcją wyrzutową lewej komory oraz objętością końcowo-rozkurczową lewej komory w obserwacji 6-miesięcznej. Jednocześnie wartość IMR > 40 okazała się być czynnikiem predykcyjnym zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub rozwoju niewydolności serca (95% CI 2,10–9,06, $p < 0,001$). Natomiast kombinacja powyższych wskaźników, tj. IMR > 40 oraz CFR ≤ 2,0 nie cechowała się większą zdolnością prognostyczną.

Z kolei Desch i wsp. podjęli próbę oceny czy manualna trombektomia aspiracyjna wiąże się z redukcją obstrukcji mikrokrążenia u pacjentów ze STEMI [4]. Jakkolwiek aspiracja skrzepliny jest uznaną metodą stosowaną w trakcie zabiegu pPCI, dotychczas brakowało danych dotyczących jej efektów u pacjentów, którzy zgłosili się do lekarza co najmniej po 12 godzinach od pojawienia się pierwszych dolegliwości. Do badania włączono 152 chorych, którzy zgłosili się pomiędzy 12. a 48. godziną od początku objawów. Badanie CMR wykonano w ciągu 1–4 dni od randomizacji. W badaniu tym nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami (trombektomia v. bez trombektomii) w kontekście odsetka drożności mikrokrążenia ($2,5 \pm 4,0\%$ v. $3,1 \pm 4,4\%$ masy mięśniowej lewej komory, $p = 0,47$), jak również nie wykazano różnic biorąc pod uwagę rozmiar zawału, frakcję wyrzutową lewej komory czy też kliniczne punkty końcowe w obserwacji 30-dniowej.

Ciekawe badanie opublikowali także Lee i wsp. w którym ocenie poddano korelację dwóch wskaźników, tj. stosunku neutrofilów do limfocytów (NLR, *neutrophil to lymphocyte ratio*) oraz IMR u pacjentów ze STEMI, którzy poddani byli pPCI [5]. Dotychczas NLR postrzegano za wiarygodny marker zapalny procesu miażdżycowego, a także za wskaźnik prognostyczny u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Do badania włączono 123 osoby ze STEMI, które poddane były pierwotnej PCI. Oznaczono u nich wskaźnik NLR, a następnie zostali oni podzieleni na



Rycina 1. Występowanie pierwszorzędowego punktu końcowego w zależności od CRF i IMR u pacjentów z wysokimi wartościami FFR (> 0,80)

trzy grupy, biorąc pod uwagę tercyle NLR. Kolejno od razu po pPCI zmierzono wartości IMR wykorzystując do tego metodę opartą na wewnątrzwieńcowej termodylucji. W badaniu wykazano, że wartość NLR cechowała się dodatnią korelacją z IMR ($r = 0,205$, $p = 0,009$), podczas gdy negatywną korelację zaobserwowano, jeśli chodzi o drożność tętnicy wieńcowej u pacjentów ze STEMI po pPCI. Tym samym, NLR może odzwierciedlać uszkodzenie mięśnia sercowego oraz stan mikrokrążenia wieńcowego u pacjentów ze STEMI.

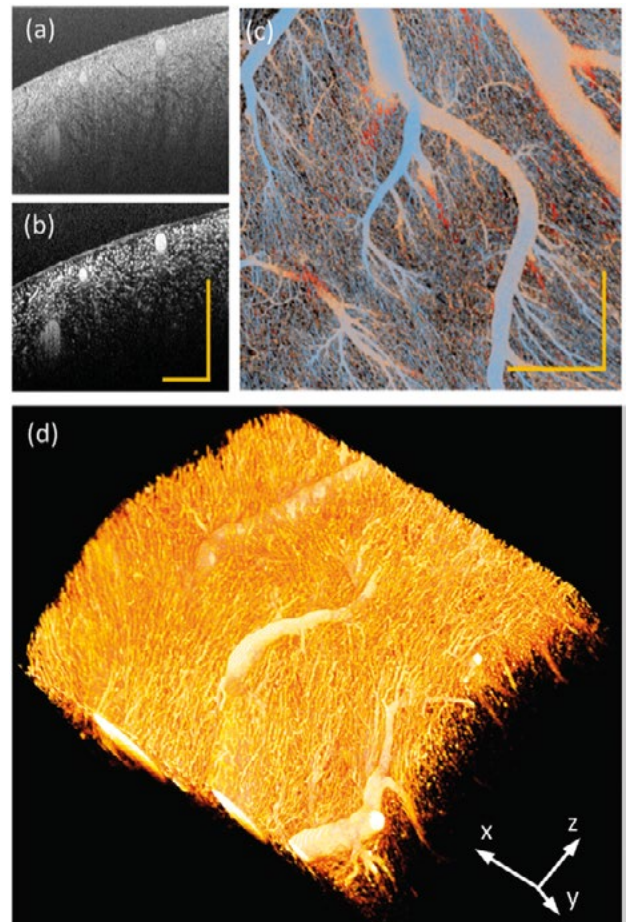
„Obrazowanie mikrokrążenia”

Li i wsp. podjęli próbę określenia wartości diagnostycznej spoczynkowej echokardiografii kontrastowej (MCE, *myocardial contrast echocardiography*) w wykrywaniu na wczesnym etapie choroby wieńcowej z dysfunkcją mikrokrążenia biorąc pod uwagę czas ciągłego obrazowania (*continuous imaging time*), maksymalny czas (*peak time*) oraz szczytową intensywność (*peak intensity*). Dodatkowo, w trakcie okresu obserwacji wykorzystano technikę SPECT używając ^{99m}Tc -MIBI. Wykazano, iż szczytowa intensywność była znacznie niższa u pacjentów z dużym ryzykiem choroby wieńcowej w porównaniu do grupy kontrolnej ($p < 0,0001$). Natomiast maksymalny czas i czas ciągłego obrazowania były wyższe u osób z chorobą wieńcową ($p < 0,0001$). Autorzy podkreślają, że niewątpliwymi zaletami MCE jest nieinwazyjność i duża efektywność. U żadnego z 40 pacjentów nie wystąpił ani kaszel, ani dyskomfort w klatce piersiowej [6].

Z kolei w badaniu von Scholten i wsp. ocenie poddano ^{82}Rb PET/CT jako szybką i nieinwazyjną metodę oceny funkcji i struktury mikrokrążenia u bezobjawowych pacjentów z cukrzycą typu drugiego [7]. Analizie poddano występowanie obniżonej CFR oraz wysokiego indeksu uwapnienia tętnic wieńcowych (CAC, *coronary artery calcium*) w trzech grupach chorych bez jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego: 1. pacjenci z cukrzycą typu 2 i albuminurią (≥ 30 mg/24 h), 2. pacjenci z cukrzycą i normoalbuminurią (< 30 mg/24 h) oraz 3. grupa kontrolna osób bez cukrzycy. Średnie wartości CFR wynosiły, odpowiednio, $2,0 \pm 0,5$; $2,6 \pm 0,8$ oraz $3,0 \pm 0,8$. Z kolei obniżoną wartość CFR ($< 2,5$) obserwowano, odpowiednio, u 83,3%, 30,0% oraz 16,7% pacjentów z powyższych grup. Jeśli zaś chodzi o wartości CAC, to mediany wynosiły, odpowiednio: 370 (IQR 152–1025), 36 (IQR 1–325) oraz 0 (IQR 0–81). Wykazano istotną statystycznie różnicę w wartościach CFR i CAC pomiędzy pacjentami z albuminurią (grupa 1) a grupą kontrolną (grupa 3). W wieloczynnikowej analizie regresji wykazano, iż w populacji ogólnej większe wydalanie albumin z moczem wiązało się z niższymi wartościami CFR. Podsumowując, von Scholten i wsp. wykazali, iż u pacjentów z cukrzycą

typu 2, pomimo braku jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego, występuje większa częstość dysfunkcji mikrokrążenia, szczególnie u osób z towarzyszącą albuminurią.

Warto także wspomnieć o opcji obrazowania unaczynienia wieńcowego 3D wysokiej rozdzielczości przy pomocy mikroangiografii optycznej [8]. W metodzie tej wykorzystano angiografię opartą na optycznej koherentnej tomografii połączonej z przepływem *ex vivo*, tak aby uwidocznili strukturę i funkcję mikrokrążenia wieńcowego. Pozaustrojowy przepływ specjalnego roztworu (Intralipid®) umożliwił obrazowanie angiograficzne o wysokiej rozdzielczości, kontrolę ciśnienia perfuzji i optyczną mikroangiografię o wysokiej rozdzielczości. Potencjalnie, ta metoda pozwoli nie tylko na dokładne zbadanie naczyń mikrokrążenia wieńcowego, ale także na precyzyjną ocenę innych narządów. Możliwie jest odtworzenie modelu naczyń w 3D, modelowanie dystrybucji przepływu w konkretnym narządzie, sprawdzenie efektywności leczenia różnych patologicznych modeli, a także mechaniki tkanek (ryc. 2). Technicznie, pole widzenia w tym badaniu wynosi $2 \text{ mm} \times 2 \text{ mm}$ i chociaż może być rozszerzone, nadal nie jest porównywalne z angiografią RTG i nie jest w stanie zobrazować całego serca w jednym ujęciu. Kolejną wadą jest niska penetracja, która wynosi $< 500 \mu\text{m}$. Przy zmienionym źródle światła, można wzmocnić głębokość do około 2 mm. Z tego



Rycina 2. Przykładowy obraz uzyskany dzięki mikroangiografii optycznej (dzięki uprzejmości Qin i wsp. [8])

właśnie względu nie można zobrazować całego drzewa naczyńowego, szczególnie niemożliwe jest to w miejscach, gdzie grubość miokardium wynosi co najmniej 1 cm. Warto również zwrócić uwagę, iż konieczne było zatrzymanie akcji serca w rozkurczu, aby dobrze uwidocznic naczynia. Możliwe jednak było zaobserwowanie zmian w przepływie jako rezultat zwiększenia ciśnienia.

Kardiologiczny zespół X

Na zakończenie warto wspomnieć jeszcze o badaniu Sucato i wsp., którzy poddali ocenie związek pomiędzy dysfunkcją mikrokrążenia wieńcowego a grubością kompleksu *intima-media* (IMT, *intima-media thickness*) tętnic szyjnych u pacjentów z kardiologicznym zespołem X [9]. W badaniu wykorzystano szereg parametrów angiograficznych, wielkość przepływu wieńcowego oraz pomiar perfuzji mięśnia sercowego. Do badania włączono 124 chorych z kardiologicznym zespołem X, których podzielono na dwie grupy: z prawidłową lub podwyższoną wartością IMT ocenianą przy pomocy USG tętnic szyjnych. Poza tym, u każdego chorego oznaczano *TIMI Frame count* (TFC), *Myocardial Blush Grade* (MBG) oraz *Total Myocardial Blush Score* (TMBS). U 63 pacjentów z podwyższoną wartością kompleksu IMT zaobserwowano istotnie statystycznie dłuższy TFC (TFC w gałęzi międzykomorowej przedniej $44,7 \pm 12,5$; TFC w prawej tętnicy wieńcowej $26,2 \pm 6,9$; TFC w gałęzi okalającej $27 \pm 5,9$) oraz istotnie niższe wartości MBG (MBG w gałęzi międzykomorowej przedniej $2,5 \pm 0,3$; MBG w prawej tętnicy wieńcowej $2,3 \pm 0,3$; MBG GO $2,1 \pm 0,32$) w porównaniu z grupą kontrolną.

Podsumowanie

Dysfunkcja śródbłonna tętnic nasierdziowych widoczna jest prawie we wszystkich schorzeniach związanych z miażdżycą. Chociaż miażdżycy jest chorobą układową i rozsianą, jednakże dysfunkcja śródbłonna najczęściej ma charakter segmentalny, a zajęte segmenty są najbardziej podatne na rozwój blaszki ranliwej i zwiększone ryzyko jej pęknięcia oraz wytworzenie zakrzepu. Ważną rolę w ocenie dysfunkcją pełnią takie wskaźniki, jak CFR czy też IMR, które w istotny sposób korelują z rokowaniem odległym. Obecnie nadal poszukiwana jest optymalna metoda obrazowania mikrokrążenia, a jej opracowanie

niezmiernie ułatwiłoby diagnostykę szeroko pojętej choroby niedokrwiennej serca.

Piśmiennictwo

1. Lee J.M., Jung J.H., Hwang D. i wsp. Coronary Flow Reserve and Microcirculatory Resistance in Patients With Intermediate Coronary Stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67: 1158–1169.
2. Bil J. Metody oceny reaktywności nasierdziowych tętnic wieńcowych oraz funkcji mikrokrążenia wieńcowego. *Kardiologia Inwazyjna* 2015; 10: 5–9.
3. Carrick D., Haig C., Ahmed N. i wsp. Comparative Prognostic Utility of indexes of Microvascular Function Alone or in Combination in Patients with an Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2016; 134: 1833–1847.
4. Desch S., Stiermaier T., de Waha S. i wsp. Thrombus Aspiration in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Presenting Late After Symptom Onset. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2016; 9: 113–122.
5. Lee M.J., Park S.D., Kwon S.W. i wsp. Relation Between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Index of Microcirculatory Resistance in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Am. J. Cardiol.* 2016; 118: 1323–1328.
6. Li X., He S., Zhang Y.S., Chen Y., He J.C. Resting Myocardial Contrast Echocardiography for the Evaluation of Coronary Microcirculation Dysfunction in Patients With Early Coronary Artery Disease. *Clin. Cardiol.* 2016; 39: 453–458.
7. von Scholten B.J., Hasbak P., Christensen T.E. i wsp. Cardiac (82)Rb PET/CT for fast and non-invasive assessment of microvascular function and structure in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2016; 59: 371–378.
8. Qin W., Roberts M.A., Qi X., Murry C.E., Zheng Y., Wang R.K. Depth-resolved 3D visualization of coronary microvasculature with optical microangiography. *Phys. Med. Biol.* 2016; 61: 7536–7550.
9. Sucato V., Evola S., Novo G. i wsp. The association between coronary microvascular dysfunction and carotid intima media thickness in patients with cardiac syndrome X. *Int. J. Cardiol.* 2016; 214: 383–386.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jacek Bil
Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie
ul. Wołoska 137, 02–507 Warszawa
tel.: +22 508 16 86
e-mail: biljacek@gmail.com