

Uniwersytet Jagielloński

Collegium Medicum

Wydział Lekarski



Marzena Dubiel

**Czynniki wpływające na mikrokrażenie skórne
u pacjentów z niewydolnością serca**

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzicki

*Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego*

Kraków 2007

Panu Profesorowi Tomaszowi Grodzickiemu

dziękuję za możliwość nauki i rozwoju oraz wszechstronną pomoc.

Objaśnienie skrótów

- A** - prędkość maksymalna napływu mitralnego w czasie skurczu przedsionka
- ACEI** - *angiotensin converting enzyme inhibitor*, inhibitor konwertazy angiotensyny
- Ach** - acetylocholina
- ADP** - adenozynodwufosforan
- Ar** - faza przedsionkowa przepływu wstecznego
- ARB** - *angiotensin II receptor blocker*, antagonist receptoru AT1 dla angiotensyny II
- ASA** - *acetylsalicylic acid*, kwas acetylosalicylowy
- ATP** - adenozynotrójfosforan
- AUC** - *area under curve*, pole pod krzywą reakcji przekrwienia
- BB** - beta-bloker
- BMI** - *body mass index*, wskaźnik masy ciała
- BNP** - *brain natriuretic peptide*, peptyd natriuretyczny typu B
- BP** - *blood pressure*, ciśnienie tętnicze krwi
- cAMP** - cykliczny adenozynomonofosforan
- CCB** - *calcium channel blocker*, bloker kanałów wapniowych
- CCS** - *Canadian Cardiovascular Society*, Kanadyjskie Towarzystwo Sercowo-Naczyniowe
- cGMP** - cykliczny guanynomonofosforan
- CGRP** - *calcitonin gene-related peptide*, peptyd związany z genem kalcytoniny
- COX** - cyklooksygenaza
- CRP** - *C-reactive protein*, białko C reaktywne
- Czas Ar** - czas trwania fali wstecznego przepływu krwi do żyły płucnej podczas skurczu przedsionka
- D** - faza rozkurczowa przepływu w żyłę płucnej prawej górnej
- DBP** - *diastolic blood pressure*, rozkurczowe ciśnienie krwi
- DT** - *deceleration time*, czas deceleracji fali wczesnego napływu mitralnego
- E** - prędkość maksymalna fali wczesnego napływu mitralnego

- E/A** - iloraz prędkości maksymalnej fali wczesnego napływu mitralnego do prędkości maksymalnej napływu mitralnego w czasie skurczu przedsionka
- ECHO** - przezklatkowe badanie echokardiograficzne serca
- ECLIA** - *electrochemiluminescence immunoassay*, metoda elektrohemiluminescencyjna
- EDHF** - *endothelium-derived hiperpolarizing factor*, śródbłonkowy czynnik powodujący hiperpolaryzację
- EF** - *ejection fraction*, frakcja wyrzutowa lewej komory serca
- EKG** - badanie elektrokardiograficzne
- EKG** - elektrokardiogram
- ESC** - *European Society of Cardiology*, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
- FMD** - *flow mediated dilatation*, rozkurcz wywołany przepływem
- HDL** - *high density lipoprotein*, frakcja cholesterolu o wysokiej gęstości cząsteczek
- HR** - *heart rate*, częstość akcji serca
- HRV** - *heart rate variability*, zmienność rytmu serca
- IL 6** - interleukina 6
- IL** - interleukina
- IVRT** - *isovolumic relaxation time*, czas rozkurczu izowolumetrycznego
- IVSd** - *intraventricle septum diameter*, wymiar rozkurczowy przegrody międzykomorowej
- IVSd** - *intraventricular septum diastolic diameter*, wymiar rozkurczowy przegrody międzykomorowej
- LA** - *left atrium*, wymiar rozkurczowy lewego przedsionka
- LA** - *left atrium*, wymiar rozkurczowy lewego przedsionka
- LBBB** - *left bundle branch block*, blok lewej odnogi pęczka Hisa
- LDL** - *low density lipoprotein*, frakcja cholesterolu o niskiej gęstości cząsteczek
- L-NMMA** - *L-N-monomethyl Arginine citrate*, monometylo- L- arginina
- LPD** - laserowa przepływometria dopplerowska
- LVEDd** - *left ventricular end-diastolic diameter*, wymiar końcoworozkurczowy lewej komory

- LVESd** - *left ventricular end-systolic diameter*, wymiar końcowoskurczowy lewej komory
- MF44** - *mean flow in temperature of 44 degrees Centigrade*, średni przepływ w temp. 44 st. Celsjusza
- MFb** - *mean flow in basal condition*, średni przepływ spoczynkowy
- NFk** - *nuclear factor kappa*, czynnik jądrowy - kappa
- NO** - tlenek azotu
- NS** - niewydolność serca
- NT-proBNP-** *N- terminal pro brain natriuretic peptide*, N- końcowy propeptyd natriuretyczny typu B
- NYHA** - *New York Heart Assotiation*
- OPS** - *orthogonal polarisation spectral*, ortogonalna polaryzacja spektralna
- PAI-1** - *plasminogen activator inhibitor 1*, inhibitor aktywatorów plazminogenu
- PF%** - *peak flow*, procentowy wzrost przepływu
- pO₂** - ciśnienie parcjalne tlenu
- POZ** - podstawowa opieka zdrowotna
- PU** - *perfusion unit*, jednostka perfuzji
- PWd** - *osterior wall diastolic diameter*, wymiar rozkurczowy tylnej ściany lewej komory
- PWd** - *osterior wall diastolic diameter*, wymiar rozkurczowy tylnej ściany lewej komory
- S** - faza skurczowa przepływu w żyłę płucnej prawej górnej
- S/D** - stosunek fazy skurczowej przepływu w żyłę płucnej prawej górnej do fazy rozkurczowej
- SBP** - *systolic blood pressure*, skurczowe ciśnienie krwi
- SD** - *standard deviation*, odchylenie standardowe
- sICAM1** - *soluble intracellular adhesion molekul1*, rozpuszczalna międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna 1
- SII 2** - *soluble interleukin 2 receptor*, rozpuszczalny receptor dla interleukiny 2
- SNP** - nitroprusydek sodu

- sVCAM1** - *soluble vascular C adhesion molecule 1*, rozpuszczalna naczyniowa molekula adhezyjna
- TG** - triglicerydy
- TNF** - *tumour necrosis factor*, czynnik martwicy nowotworów
- TNFalfa** - *tumour necrosis factor alpha*, czynnik martwicy nowotworów typu alfa
- VEGF** - *vascular endothelial growth factor*, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
- VIP** - *vasoactive intestinal peptide*, wazoaktywny peptyd jelitowy
- Vp** - *flow propagation velocity*, prędkości propagacji fali wczesnego napływu mitralnego

Spis treści

<i>Objaśnienie skrótów</i>	3
<i>Spis treści</i>	7
I. Wprowadzenie	9
1.1. <i>Epidemiologia i patofizjologia niewydolności serca</i>	9
1.2. <i>Budowa i funkcja naczyń mikrokrążenia</i>	11
1.3. <i>Rola układu nerwowego w regulacji mikrokrążenia</i>	15
1.4. <i>Metody oceny naczyń mikrokrążenia</i>	17
1.5. <i>Reakcja przekrwienia biernego</i>	19
1.6. <i>Reakcja stymulacji termicznej</i>	21
1.7. <i>Inne metody oceny zdolności wazodilatacyjnej naczyń mikrokrążenia</i>	22
1.8. <i>Dysfunkcja śródbłotka i naczyń mikrokrążenia w niewydolności serca</i>	23
1.9. <i>Czy istnieje możliwość odwrócenia zmian w naczyniach mikrokrążenia? Rola przeszczepu serca</i>	28
1.10. <i>Czy przepływ w naczyniach mikrokrążenia skórniego można porównać do przepływu w innych sieciach mikrounaczynienia np. wieńcowego czy mięśniowego?</i>	30
II. Cele badania i hipoteza badawcza	33
III. Materiał i metodyka badania	34
3.1. <i>Populacja</i>	34
3.2. <i>Kwestionariusz</i>	35
3.3. <i>Pomiary antropometryczne</i>	35
3.4. <i>Pomiar ciśnienia tętniczego krwi</i>	36
3.5. <i>Badanie elektrokardiograficzne</i>	36
3.6. <i>Badania laboratoryjne</i>	36
3.7. <i>Badanie echokardiograficzne</i>	37
3.8. <i>Badanie mikrokrążenia skórniego</i>	39
IV. Analiza statystyczna	43
V. Wyniki	45
5.1. <i>Charakterystyka populacji</i>	45
VI. Związek badanych czynników z parametrami mikrokrążenia	56
6.1. <i>Wiek, ciśnienie tętnicze krwi</i>	56

6.2. Objawy niewydolności serca, stopień klinicznego zaawansowania wg klasyfikacji NYHA.....	58
6.3. Przyczyny hospitalizacji.	61
6.4. Choroby współistniejące.	61
6.5. Badanie elektrokardiograficzne i badanie radiologiczne klatki piersiowej.....	64
6.6. Budowa i funkcja serca w ocenie echokardiograficznej.....	65
6.7. Parametry biochemiczne- marker niewydolności serca NT-proBNP.	72
6.8. Stosowane leczenie.	73
6.9. Analiza wieloczynnikowa.....	75
VII. Podsumowanie najistotniejszych wyników badania.....	99
VIII. Omówienie wyników i dyskusja.....	100
8.1. Porównanie charakterystyki badanej populacji do danych epidemiologicznych dotyczących pacjentów z NS.	100
8.2. Zaburzenia przepływu obwodowego naczyń mikrokrążenia w niewydolności serca.	107
8.3. Czynniki wpływające na przepływ w naczyniach mikrokrążenia w niewydolności serca. Otrzymane wyniki w świetle dostępnej literatury.	109
8.3.1. Parametry kliniczne i echokardiograficzne.....	109
8.3.2. NT-proBNP.....	115
8.3.3. Leki.....	118
8.4. Znaczenie predykcyjne zmian w mikrokrążeniu.	128
IX. Wnioski.	132
Summary.....	133
Spis tabel.....	137
Spis rycin.....	142
Piśmiennictwo.....	144

I. Wprowadzenie

1.1. Epidemiologia i patofizjologia niewydolności serca.

Następne lata przyniosą znaczący wzrost zachorowań na niewydolność i bezobjawową dysfunkcję serca. Niewydolność serca (NS) staje się jednym z najczęstszych schorzeń sercowo-naczyniowych w populacji osób w wieku podeszłym krajów rozwiniętych [1]. U podstaw tego zjawiska leży postęp medycyny, szczególnie kardiologii, kardiologii, nefrologii i farmakologii, który prowadzi do poprawy rokowania i zwiększonego przeżycia w przewlekłych chorobach serca, ostrych epizodach wieńcowych, chorobach naczyń, cukrzycy i niewydolności nerek [2].

Rozpowszechnienie niewydolności serca oceniane na podstawie badań epidemiologicznych kształtuje się od 0.4- 2%. Oznacza to, że liczba chorych na niewydolność serca w populacji europejskiej wynosi 6.5-10 milionów i w większości dotyczy osób w wieku podeszłym [1,3]. Najczęstszą przyczyną niewydolności serca w Europie jest choroba wieńcowa i nadciśnienie tętnicze. Schorzenie to obciążone jest poważnym rokowaniem, prawie połowa chorych umiera w ciągu 5 lat po ustaleniu rozpoznania, a około 80% w ciągu 10. W ciężkich postaciach niewydolności serca wskaźniki umieralności są wyższe. Rokowanie w tej jednostce chorobowej jest poważniejsze niż w przypadku większości chorób nowotworowych [4]. Najczęstszą przyczyną zgonu w populacji chorych z niewydolnością serca w II i III klasie NYHA jest nagły zgon, a w klasie IV progresja choroby [5].

Istnieją liczne wskaźniki złego rokowania w niewydolności serca. Do najczęściej cytowanych w literaturze należą: zaawansowany wiek, niedokrwienne etiologia kardiomiopatii, współistniejąca cukrzyca typu 2, stan po zatrzymaniu krążenia, tachykardia, hypotonia, stopień zawansowania klinicznego oceniany w skali NYHA (III, IV klasa), szerokie QRS, anemia, hyponatremia, wysoki poziom peptydów natriuretycznych i neurohormonów (adrenalina, angiotensyna II, endotelina), obniżony klirens kreatyniny, wysoki poziom bilirubiny i kwasu moczowego, kacheksja, maksymalne zużycie tlenu <10 ml/kg/min., złożone komorowe zaburzenia rytmu, niski wskaźnik sercowy < 2,5 l/min/m², ciśnienie

zaklinowania w naczyniach płucnych >12 mmHg, niska zmienność rytmu serca (HRV). Do wskaźników echokardiograficznych mających istotne znaczenie w ocenie rokowania należą: frakcja wyrzutowa lewej komory, zwiększony wymiar wewnętrzny lewej komory, profil pseudonormalizacyjny i restrykcyjny w ocenie funkcji rozkurczowej oraz iloraz E do prędkości propagacji napływu mitralnego, objętość lewego przedsionka, przerost mięśnia lewej komory, wtórna niedomykalność zastawki mitralnej, funkcja prawej komory [1].

Niewydolność serca jest stanem patofizjologicznym, w którym nieprawidłowa funkcja serca jako pompy jest odpowiedzialna za upośledzenie zaopatrzenia metabolicznego tkanek. Na obraz niewydolności składają się liczne mechanizmy przystosowawcze głównie neurohumoralne, nerkowe i naczyniowe. Pobudzeniu ulega układ współczulny, układ renina-angiotensyna-aldosteron, miejscowe mechanizmy wazoaktywne i zapalne oraz występuje zwiększona produkcja peptydów natriuretycznych i wazopresyny [6, 7, 8, 9]. Wzrost poziomu peptydów natriuretycznych, na przykład peptydu typu B (BNP) obserwowany u pacjentów z niewydolnością serca ma związek ze zmianami strukturalnymi serca, rokowaniem w tej grupie chorych a także zwiększonym ryzykiem rehospitalizacji. Gen BNP jest zlokalizowany na chromosomie 1 i koduje 108- aminokwasowy prohormon proBNP, który ulega podziałowi na fragment N- końcowy (NT-proBNP) i aktywny 32-aminokwasowy BNP [10]. Najsilniejszym bodźcem do produkcji peptydów natriuretycznych jest wzrost napięcia ściany mięśnia sercowego. Efekty biologiczne peptydów natriuretycznych to zwiększona diureza, wazodilatacja, zmniejszenie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz zahamowanie wzrostu miocytów sercowych i naczyniowych [10].

Wraz ze zmianą definicji niewydolności nastąpiła zmiana sposobu leczenia mająca na celu nie tylko działanie objawowe, ale przede wszystkim ograniczenie aktywacji neurohormonalnej oraz zahamowanie związanej z nią patologicznej przebudowy serca i naczyń oraz postępującego uszkodzenia śródbłonna. Spojrzenie na NS przeniosło się z obszaru hemodynamiki centralnej w obszar mechanizmów obwodowych, które decydują o obrazie klinicznym oraz progresji choroby a także wpływają zwrotnie na funkcję serca [6,11]. Z mechanicznego punktu widzenia, rola serca polega na pompowaniu krwi, ale o redystrybucji rzutu decyduje stan naczyń obwodowych, w tym mikrokrażenia. Pacjenci z niewydolnością serca prezentują nieprawidłowy przepływ obwodowy w obrębie unaczynienia odżywczego mięśni

kończyn w odpowiedzi na wysiłek [12,13]. Zaburzeniom tym przypisuje się kluczową rolę w genezie upośledzonej tolerancji wysiłku charakterystycznej dla tej jednostki chorobowej. Przepływ krwi ulega także zmniejszeniu w obrębie unaczynienia innych obszarów, na przykład nerek czy narządów jamy brzusznej, co związane jest z obrazem klinicznym i progresją choroby. Zalecenia dotyczące postępowania z chorymi na niewydolność serca obecnie wskazują na rolę aktywności fizycznej i ćwiczeń. Tymczasem do końca lat osiemdziesiątych NS stanowiła praktycznie całkowite przeciwwskazanie do aktywności fizycznej [14].

1.2. Budowa i funkcja naczyń mikrokrążenia.

Zainteresowanie medycyny przez lata koncentrowało się wokół budowy i funkcji dużych i średnich naczyń. Tymczasem w miejscu, gdzie kończy się klasyczny obraz angiograficzny, rozpoczyna się bogata sieć mikrokrążenia, która jest niedostępna większości powszechnych metod obrazowania naczyń, a jej rola jest podstawowa dla procesów metabolicznych wszystkich tkanek i narządów. Naczynia mikrokrążenia zaopatrują tkanki i narządy w tlen oraz substancje odżywcze, usuwają końcowe produkty przemiany materii, regulują temperaturę ciała i generują opór obwodowy. W skład sieci naczyń mikrokrążenia wchodzi tętniczki, zwieracze prekapilarne, kapilary, żyłki i zespolenia tętniczko-żyłne. Istnieje także podział czynnościowy naczyń mikrokrążenia na oporowe, wymiany, pojemnościowe i przeciekowe. Do naczyń oporowych należą tętniczki i zwieracze prekapilarne. Naczynia wymiany to kapilary i początkowe odcinki venuli. Venule stanowią składowe naczyń pojemnościowych a naczynia przeciekowe to zespolenia tętniczko-żyłne, które odgrywają kluczową rolę w termoregulacji. Sieć kapilar charakteryzuje się różną gęstością w zależności od narządu i tkanki [15].

Niniejsza praca dotyczy mikrounaczynienia skóry, która uważana jest za jeden z największych organów o ważnych dla życia funkcjach. Należą do nich: odbieranie bodźców czuciowych, termoregulacja, ochrona narządów wewnętrznych i tkanek. W warunkach komfortu termicznego skóra otrzymuje od 5 do 10% rzutu serca, ale wartość ta może znacznie wzrosnąć nawet do 70% w warunkach silnego stresu termicznego lub zbliżać się do wartości zerowej w bardzo zimnym

środowisku [16]. Skóra jest narządem bogato unaczynionym. Małe tętnice tkanki podskórnej oddają odgałęzienia w postaci arterioli, które tworzą warstwę równoległą do powierzchni skóry, zwaną spletem głębokim lub spletem skórnym. Następnie arteriole tego spletu odgałęziają się pionowo w kierunku powierzchni skóry tworząc kolejny spłot- podbrodawkowy. Ze spletu tego odchodzą pętle kapilar unaczyniających każdą brodawkę skóry. Zarówno arteriole wzajemnie, jak i venule, a także arteriole z venulami, połączone są za pomocą anastomoz [16,17].

Naczynie kapilarne ma średnicę 5-10 μm i jest zbudowane z warstwy komórek śródbłonna, błony podstawnej oraz, w przypadku niektórych rodzajów kapilar, z pericytów. Istnieją trzy zasadnicze typy naczyń kapilarnych: o ścianie ciągłej (ciągła warstwa śródbłonna i błony podstawnej), o ścianie okienkowej (ścieńczała cytoplazma endotelium tworzy okienka o zwiększonej przepuszczalności), o ścianie nieciągłej (naczynia zatokowe, które nie stanowią bariery na drodze wymiany substancji, o fragmentarycznej błonie podstawnej lub z całkowitym brakiem tej błony i nieciągłej warstwie komórek śródbłonna). Naczynia włosowate skóry należą do kapilar o ścisłym przyleganiu komórek śródbłonna i ciągłej błonie podstawnej (podobnie, jak w mięśni szkieletowym, sercowym, płucach i mózgu). Ilość krwi przepływająca przez łożysko naczyń włosowatych zależy od wydolności zwieraczy prekapilar, które regulują perfuzję w zależności od zapotrzebowania tkanek. Przeciętna szybkość przepływu krwi przez kapilary wynosi 0,3 mm/s, ale wykazuje wahania w zależności od aktualnej aktywności metabolicznej [15].

Naczynia prekapilarne mają średnicę 30-70 μm i posiadają pojedyncze lub ułożone w grupach po kilka komórki mięśniowe gładkie o okrężnym przebiegu. Przesuwając się w stronę łożyska naczyń tętniczych ilość miocytów rośnie, aż do utworzenia ciągłego pokładu komórek, czyli arterioli z wyraźną trójwarstwową ścianą. Postkapilary mają większą średnicę niż naczynia kapilarne, ciągłą warstwę pericytów i mankiet tkanki łącznej. W miarę przesuwania się w stronę łożyska naczyń żylnych mankiet grubieje, pojawiają się komórki mięśniówki gładkiej, dochodzi do utraty pericytów i naczynie staje się żyłką, czyli wenulą [15].

Układ tętniczy i żylny sieci mikrounaczynienia połączone są za pomocą anastomoz. W obszarze skóry budowa anastomoz jest złożona i tworzą one kłębki tętnicze, czyli kompleks poskręcanych i rozgałęzionych tętniczek, których warstwa

mięśniowa charakteryzuje się obecnością licznych zakończeń nerwowych typu sympatycznego. Funkcja tych obszarów mikrokążenia polega na regulacji przepływu przez sieć naczyń kapilarnych, co ma znaczenie w redystrybucji rzutu serca a w niektórych obszarach, na przykład w skórze, pełni funkcję termoregulacyjną.

Regulacja przepływu w mikrokążeniu zależy od czynników zapalnych, toksycznych i metabolicznych a jest mediowana przez napięcie układu współczulnego oraz liczne substancje wazoaktywne [18]. Śródbłonek odgrywa kluczową rolę w miejscowej regulacji przepływu poprzez wytwarzanie wazoaktywnych mediatorów w odpowiedzi na różne bodźce. W roku 1980 Furchgott i Zawadzki wykazali, że zjawisko rozkurczu izolowanych naczyń tętniczych wymaga obecności komórek endotelium [19]. Podstawową substancją o działaniu wazorelaksacyjnym wytwarzaną przez śródbłonek naczyń jest tlenek azotu (NO), który odpowiada za regulację przepływu zarówno w warunkach spoczynkowych, jak i pod wpływem bodźców o działaniu naczyniorozkurczowym. NO powoduje relaksację mięśniówki gładkiej naczyń poprzez aktywację cyklicznej guanylowej, której produktem jest cykliczny guanynomonofosforan (cGMP). Poza działaniem wazoaktywnym NO wpływa także na agregację płytek, adhezję leukocytów oraz proliferację różnych typów komórek w obrębie ściany naczynia. Produkcja tlenku azotu różni się w zależności od obszaru naczyniowego, a czynniki powodujące spadek jego dostępności biologicznej powodują zróżnicowane upośledzenie reakcji wazodilacyjnej na różnych poziomach unaczynienia i odmiennych obszarach anatomicznych [20]. Do pozostałych substancji o działaniu wazorelaksacyjnym należą śródbłonkowy czynnik powodujący hiperpolaryzację (*endothelium-derived hyperpolarizing factor*, EDHF) i produkty szlaku prostacykliny. Prostacyklina jest syntetyzowana przez cyklooksygenazę z kwasu arachidonowego i powoduje relaksację mięśniówki gładkiej ściany naczynia poprzez wzrost poziomu cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP) [21]. EDHF wydaje się mieć wiodące znaczenie w przebiegu relaksacji naczyń o małej średnicy np. arterioli. W naczyniach oporowych istnieją bowiem szlaki farmakologiczne niezależne od NO, które prowadzą do rozkurczu w mechanizmie wzrostu potencjału błonowego komórek mięśniówki gładkiej. Małe naczynia są ponadto bardziej zależne od zewnątrzkomórkowego napływu jonów wapnia w czasie skurczu, niż duże naczynia [22].

Poza zależnym od NO napięciem spoczynkowym i zdolnością do zmiany światła, naczynia prekapilarne wykazują także spontaniczną, rytmiczną aktywność skurczową, której mediatorem jest najpewniej EDHF i która nie doprowadza do znaczących zmian średnicy naczynia [23,24,25]. Jedną z hipotez, które próbują wyjaśnić to zjawisko wskazuje na występowanie miocytów pełniących funkcję komórek rozrusznikowych, z których potencjał elektryczny przenosi się na sąsiadujące komórki. Zjawiska tego nie da się jednak wytłumaczyć wyłącznie napięciem mięśniówki gładkiej, bowiem częstotliwość aktywności naczynioruchowej prekapilar jest uzależniona od różnych czynników o regulacji centralnej i miejscowej. W badaniach eksperymentalnych na modelach zwierzęcych wykazano, że spontaniczna aktywność wazomotoryczna arterioli nie podlega wpływom przekazników nerwowych, blokadzie receptorów alfa i betaadrenergicznych, czy receptorów muskarynowych, ulega ona natomiast zniesieniu pod wpływem fizycznych i chemicznych zmian środowiska, spadku temperatury, wzrostu ciśnienia parcjalnego tlenu, zmian pH [25]. Znaczące rozszerzenie naczyń prekapilarnych, na przykład pod wpływem acetylocholiny czy bradykininy, albo zastosowanie analogu L-argininy powodującego skurcz naczyń, prowadzi do zniesienia aktywności wazoruchowej opisywanej powyżej [18]. Istnieją także badania, których autorzy wnioskuje odmiennie do cytowanych powyżej, wskazujące na centralną kontrolę autonomiczną opisanych powyżej fluktuacji. Tlenek azotu nie jest jedynym czynnikiem wazomotorycznym w obrębie mikrounaczynienia i najpewniej nie jest wyłącznym mediatorem powyższych oscylacji. Blokada wytwarzania cGMP (zatem blokada szlaku NO) powoduje skurcz naczyń mikrokrążenia, jednakże nie hamuje spontanicznej fluktuacji naczynioruchowej [25]. Istotną rolę w zjawisku rozkurczu małych naczyń odgrywa bowiem EDHF, który prowadzi do wzrostu przechodzenia jonów potasu przez wapniowo zależne kanały potasowe błony komórek mięśniówki gładkiej. Zjawiska hierpolaryzacji w odpowiedzi na bodźce o działaniu wazodilacyjnym (np. acetylocholina, karbachol, adenosynodwufosforan, histamina, substancja P, bradykinina) nie obserwuje się w naczyniach pozbawionych śródbłonna. W pewnych sytuacjach klinicznych, którym towarzyszy zaburzenie produkcji NO przez endotelium, do których należą miażdżycy, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia albo niedokrwienie, wazorelaksacyjne działanie EDHF

wywołane poprzez lokalne substancje wazoaktywne może odgrywać rolę kompensacyjną zapewniając odżywcze zaopatrzenie tkanek [26].

Śródbłonek naczyń produkuje także substancje o działaniu wazokonstrykcyjnym, do których należą między innymi tromboksan, wolne rodniki, serotonina i endotelina. Endotelina jest hormonem peptydowym o silnym działaniu skurczowym i istotnej roli w patofizjologii niewydolności serca. Endotelina działa poprzez specyficzny receptor powodując aktywację fosfolipazy C i produkcję wtórnych przekaźników, co prowadzi do wzrostu poziomu wapnia wewnątrz komórki i skurczu mięśniówki gładkiej. Jej działanie powoduje skurcz naczyń płucnych, wieńcowych i nerkowych, wzrost poziomu aldosteronu, argininy i przedsionkowego peptydu natriuretycznego [27].

1.3. Rola układu nerwowego w regulacji mikrokrążenia.

Największą rolę w regulacji skórno przeływu krwi odgrywa współczulny układ nerwowy. Istnieją dane wskazujące na rolę układu autonomicznego w spontanicznej aktywności skurczowej naczyń oporowych. Arteriole skóry oraz anastomozy tętniczo-żylnie otrzymują stałe napięcie o wartości 3- 5 Hz pochodzące od naczynioskurczowych nerwów współczulnych, które istotnie wzrasta w warunkach aktywacji termicznej. Układ adrenergiczny wywiera wpływ naczynioskurczowy poprzez swoje mediatory, do których należą katecholaminy, neuropeptyd Y i adenylozotrójfosforan (ATP). Otwarcie anastomoz tętniczo-żylnych i wywołany przez to wzrost lokalnego przepływu krwi mający znaczenie termoregulacyjne jest także mediowany przez układ adrenergiczny [18]. Przedzwojowe neurony adrenergiczne unaczyniające skórę znajdują się w kolumnie intermediolateralnej istoty szarej rdzenia kręgowego. Aksony tych neuronów mają synapsy w zwojach układu współczulnego, z których odchodzą włókna postsynaptyczne. Zakończenia tych włókien uwalniające mediatory wymienione powyżej znajdują się w ścianie naczyń a także w bezpośrednim sąsiedztwie komórek śródbłonna. Nerwy okołonaczyniowe zbudowane są z włókien układu współczulnego oraz włókien czuciowych, które obok odbierania bodźców i udziału w odpowiedzi zapalnej, mają także znaczenie regulujące przepływ miejscowy.

Czuciowe włókna C odgrywają istotną rolę w regulacji lokalnego przepływu krwi w sieci naczyń mikrokrążenia, zarówno w zakresie dośrodkowego jak i odśrodkowego przewodzenia impulsu. Selektywne zablokowanie aferentnych włókien C za pomocą kaspacyny powoduje zniesienie reakcji wazodilacyjnej w odpowiedzi na lokalne ogrzanie skóry [18]. Stymulacja tych włókien, na przykład przez bodziec termiczny, powoduje wazodilację w obrębie mikrounaczynienia skórno najpewniej poprzez uwalnianie wazoaktywnych mediatorów z ich zakończeń np. peptydu związanego z genem kalcytoniny (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP), substancji P, tlenu azotu. Odpowiedź wazodilacyjna generowana przez czuciowe włókna C jest także częściowo mediowana przez produkty cyklooksygenazy [28]. Istnieje także teoria, że włókna współczulne ściany naczyń aktywują endotelium do produkcji substancji wazorelaksacyjnych powodując zniesienie wpływu wazokonstrykcyjnego układu adrenergicznego [29]. Współczulny układ nerwowy odgrywa także istotną rolę w wazokonstrykcji charakterystycznej dla takich stanów, jak hypotermia i hypowolemia, ból, zawał serca, niewydolność serca [16]. Niektóre regiony ciała np. dłonie, powierzchnia podeszwy stóp, usta, są unerwione wyłącznie przez współczulne włókna noradrenergiczne mające działanie wazokonstrykcyjne. Natomiast za zmiany przepływu krwi w obrębie mikrokrążenia takich regionów skóry owłosionej, jak głowa, kończyny, czy tułów odpowiadają zarówno wazokonstrykcyjne nerwy noradrenergiczne, jak i wazodilacyjne nerwy cholinergiczne. Pod wpływem zimna dochodzi do wzrostu skurczowego napięcia współczulnego arterioli skóry, co powoduje spadek przepływu krwi i zmniejszenie utraty ciepła. W czasie działania bodźca cieplnego dochodzi do rozszerzenia naczyń mikrokrążenia, co prowadzi do obniżenia temperatury ciała [30]. Mediatorami reakcji aktywnej wazodilacji w odpowiedzi na wzrost temperatury powierzchni skóry i temperatury ciała są najpewniej bradykinina, acetylocholina, wazoaktywny peptyd jelitowy (*vasoactive intestinal peptide*, VIP) oraz tlenek azotu i histamina [30].

Niezależnie od postępu badań i rozwoju wiedzy, ciągle niewiele wiadomo na temat zmian w mikrokrążeniu w przebiegu niewydolności serca. Może to po części wynikać z niedoskonałości metod badawczych.

1.4. Metody oceny naczyń mikrokrążenia.

Przez lata ocena mikrounaczynienia w zakresie jego budowy i funkcji była niemożliwa ze względu na brak odpowiednich metod badawczych.

W ocenie mikrokrążenia były stosowane, obecnie mało popularne metody pośrednie, które wykorzystywały wskaźniki kliniczne i polegały na klinimetrycznych pomiarach temperatury (termometria) czy koloru skóry (chromometria). Pierwsza z tych metod ma liczne ograniczenia uniemożliwiające zróżnicowanie odżywczego i termoregulacyjnego przepływu krwi, charakteryzuje się ponadto niską czułością i rozdzielczością przestrzenną oraz pozwala na wykrywanie tylko znaczących różnic w przepływie. Kolejna metoda klinimetryczna, która obecnie nie znajduje znaczącego zastosowania to chromometria pozwalająca na ocenę koloru skóry w zakresie trzech parametrów: odcienia, stopnia jasności i wysycenia [31].

Przyżyciowe badanie przepływu w obrębie mikrokrążenia dostarcza sporych trudności ze względu na niewielką średnicę podlegających ocenie naczyń oraz małą prędkość przepływu krwi w ich łożysku. Popularną metodą oceny sieci najdrobniejszych naczyń jest laserowa przepływometria dopplerowska (LPD), która określa wydolność hemodynamiczną mikrokrążenia. Stopniowe udoskonalenie tej metody oraz wprowadzanie testów farmakologicznych i czynnościowych spowodowało, że zastosowanie LPD w ocenie dysfunkcji śródbłonna małych naczyń znajduje miejsce w oficjalnych zaleceniach dużych towarzystw naukowych na przykład Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [32]. Laserowy przepływomierz dopplerowski umożliwia nieinwazyjną ocenę perfuzji naczyń mikrokrążenia różnych obszarów, w tym także mikrokrążenia skórniego w warunkach spoczynkowych i ocenę jego zdolności wazodilatacyjnych pod wpływem różnych bodźców. Natężenie sygnału odbieranego przez LPD jest proporcjonalne do ilości i prędkości elementów morfotycznych krwi przepływających przez objęte zasięgiem fali naczynia mikrokrążenia. Stosowanie substancji wazoaktywnych wprowadzanych w obręb tkanki za pomocą jonoforezy oraz innych bodźców prowokujących rozszerzenie drobnych naczyń (ogrzanie tkanki lub przejściowe niedokrwienie z następującą po nim reakcją przekrwienia

biernego) umożliwia ocenę zdolności wazodilatacyjnych, które mogą być wykładnikiem funkcji śródbłonna naczyń mikrokrążenia [32, 33, 34, 35, 36].

Inną metodą badawczą mikrokrążenia jest oksymetria przezskórna, która pozwala na dość dobrą ocenę wydajności odżywczej najmniejszych naczyń. Znajduje ona zastosowanie w ocenie zaawansowania i rokowania w ciężkiej postaci choroby naczyń obwodowych [37]. Technika fluorescencyjnego obrazowania okresu trwania (*fluorescence life time imaging*, FLIM) oparta jest na zależnym od tlenu rozpadzie rutenu i pozwala na ocenę mikrokrążenia odżywczego [31].

Kolejnym sposobem oceny mikrounaczynienia jest wizualizacja sieci najmniejszych naczyń, czyli kapilaroskopia. Początkowo tradycyjne zastosowanie tej metody umożliwiało ocenę wyłącznie obszaru obróbka naskórkowego paznokcia w obrazie mikroskopu optycznego, ale wprowadzenie videomikroskopów umożliwiło także wizualizację naczyń mikrokrążenia innych obszarów ciała. Kapilaroskopia umożliwia obrazowanie sieci naczyń mikrokrążenia warstwy brodawkowatej skóry. W trakcie badania uwidocznione są tylko te naczynia, w których występuje przepływ. Udoskonalenie kapilaroskopii przez wprowadzenie cyfrowej analizy obrazu oraz kamer kontaktowych pozwala na ocenę ilościową i hemodynamiczną łożyska mikrokrążenia łącznie z oceną zmiany średnicy naczyń w odpowiedzi na bodźce o działaniu wazodilatacyjnym [31,38].

Inną metodą służącą ocenie naczyń mikrokrążenia jest spektroskopia tkankowa, która umożliwia ocenę unaczynienia tkanki w warunkach *in vivo*. Obecnie ciągle istnieje potrzeba dalszych badań umożliwiających zastosowanie tej technologii w codziennej praktyce klinicznej celem oceny żywotności tkanek i narządów w chirurgii i intensywnej opiece medycznej [39].

Nową techniką nieinwazyjnego obrazowania perfuzji naczyń mikrokrążenia jest ortogonalna polaryzacja spektralna (*orthogonal polarisation spectral*, OPS). Ta mikroskopowa metoda wykorzystuje absorpcję zielonego spolaryzowanego światła o długości fali 550 nm, które jest emitowane w głąb tkanki i umożliwia wizualizację sieci mikrokrążenia oraz ocenę parametrów przepływu takich, jak gęstość funkcjonalna kapilar (długość kapilar, które są perfundowane erytrocytami w obserwowanym obszarze - jednostka cm/cm^2) i szybkość przepływu krwi w kapilarach (*capillary velocity*). OPS pozwala na bezpośrednią ocenę odżywczego unaczynienia tkanki i pośrednią ocenę jej zaopatrzenia tlenowego [40].

Cennych informacji dostarcza ocena krążenia wieńcowego w zakresie zmian średnicy naczyń, przepływu i oporu. Złotym standardem służącym takiej ocenie pozostaje dowieńcowe podanie acetylocholino. W prawidłowych naczyniach wieńcowych odpowiedź na tą prowokację polega na wzroście przepływu w mikrokrażeniu i naczyniach nasierdziowych [32,41]. W naczyniach o nieprawidłowej funkcji śródbłonna może dochodzić do reakcji odwrotnych, czyli skurczu i spadku przepływu pod wpływem substancji o działaniu wazodilatacyjnym. Bardziej precyzyjną metodą oceny mikrounaczynienia wieńcowego jest pozytronowa tomografia emisyjna, która pozwala na ocenę perfuzji jednostki masy analizowanej tkanki. Technika rezonansu magnetycznego oraz przezklatkowa echokardiografia z dożylnym podaniem środka kontrastującego stanowią kolejne metody oceny perfuzji sieci mikrokrażenia wieńcowego [42].

W badaniu przepływu w obrębie mikrokrażenia stosuje się opisane poniżej reakcje, które umożliwiają ocenę zdolności wazorelaksacyjnej naczyń pod wpływem różnych bodźców, na przykład przejściowego niedokrwienia lub wzrostu temperatury tkanki.

1.5. Reakcja przekrwienia biernego.

Reakcja przekrwienia biernego jest odpowiedzią na wzmożone zapotrzebowanie metaboliczne tkanek poddanych niedokrwieniu. Jest ona przejawem jednego z tych mechanizmów biologicznych, które są uważane za warunkujące przeżycie, ponieważ po okresie niedokrwienia tkanek dochodzi do kompensacyjnego wzrostu ich zaopatrzenia w krew. Dane z literatury wskazują, że jest ona tylko częściowo zależna od tlenu azotu, ale dobrze koreluje z innymi metodami oceny dysfunkcji śródbłonna [43]. W badaniach wielu autorów, upośledzenie reakcji przekrwienia biernego uznawane jest za wskaźnik rozwoju procesu aterosclerozy. W obszernym materiale badawczym populacji kobiet o niskim lub umiarkowanym ryzyku sercowo-naczyniowym oraz w badaniu własnym obejmującym grupę chorych z czynnikami ryzyka, ale bez jawnej klinicznie choroby wieńcowej, uzyskano wyniki wskazujące na możliwość wykorzystania reakcji przekrwienia biernego celem szacowania ryzyka sercowo-naczyniowego [44,

45]. Pookluzyjne przekrwienie, a szczególnie jego wczesna faza, jest uważane za zjawisko „bierne”, czyli mediowane głównie przez czynniki pochodzenia mięśniowego i metabolicznego (adenozyna, ATP- zależne kanały potasowe, pH, pO₂), prostaglandyny oraz tlenek azotu. Zablockowanie enzymu cyklooksygenazy poprzez zastosowanie kwasu acetylosalicylowego (*acetylsalicylic acid*, ASA) lub ibuprofenu znacząco redukowało odpowiedź wazodilatacyjną w reakcji przekrwienia [46,47]. Tlenek azotu i inne substancje produkowane przez endotelium są najpewniej mediatorami środkowej i późnej fazy reakcji przekrwienia [48]. Jeden z często używanych parametrów charakteryzujących tą reakcję to przepływ szczytowy, który jest zależny prawdopodobnie wyłącznie od mięśniówki gładkiej ściany mikronaczyń [48]. Dokładny patomechanizm reakcji przekrwienia nie jest jednak poznany, liczne badania wskazują, że NO nie jest jej kluczowym metabolitem, ponieważ zablockowanie syntezy tlenku azotu przez podanie monometylo- L- argininy (L-NMMA) nie wpływa modyfikująco na reakcję przekrwienia biernego [49]. Tagawa i wsp. stosując L-NMMA wykazali, że blokada syntezy tlenku azotu nie modyfikowała szczytowego przepływu w reakcji przekrwienia, podczas gdy istotnie ograniczała środkową i późną fazę tej reakcji [48]. W większości badań, w których zdolność wazorelaksacyjną naczyń ocenia się w reakcji przekrwienia biernego, niedokrwienie tkanek wywołane jest mechanicznym zatrzymaniem przepływu krwi. Najczęściej stosowaną w tym celu metodą jest zaciśnięcie zlokalizowanego na ramieniu mankieta sfigmomanometru rtęciowego do wartości przekraczających ciśnienie skurczowe badanego. W interesującym badaniu Park i wsp. w którym niedotlenienie było spowodowane infuzją azotu, zatem przebiegało z zachowanym przepływem krwi w naczyniu, reakcja przekrwienia była zależna od NO także w jej początkowej fazie [50]. W trakcie reakcji przekrwienia biernego dochodzi nie tylko do rozszerzenia naczyń mikrokrążenia i związanego z tym wzrostu przepływu, ale także do tak zwanej rekrutacji naczyń, czyli otwarcia naczyń, które w warunkach przepływu spoczynkowego nie są perfundowane [51].

1.6. Reakcja stymulacji termicznej.

Patomechanizm stymulacji termicznej tkanki nie jest w pełni poznany. Zjawisko wzrostu przepływu w naczyniach mikrokrażenia pod wpływem temperatury może być związane ze zwiększonym zapotrzebowaniem metabolicznym tkanki lub z działaniem wazorelaksacyjnym ciepła poprzez bezpośrednie mechanizmy neuronalne lub mechanizmy pośrednie, zależne od śródbłonna. Wzrost temperatury jest wykorzystywany do zredukowania podstawowego napięcia wazokonstrykcyjnego związanego z aktywnością układu współczulnego [52]. W trakcie wzrostu temperatury lokalnej dochodzi do otwarcia anastomoz tętniczo-żylnych, co prowadzi do zwiększenia przepływu krwi i spadku temperatury tkanki [18]. W początkowym okresie działania bodźca termicznego obserwuje się stopniowy wzrost przepływu, który najczęściej osiąga swoje maksimum w drugiej i trzeciej minucie. Po osiągnięciu maksymalnego przepływu następuje jego powolny spadek, który tłumaczy się zjawiskiem podkradania, nasilonym przewodzeniem ciepła związanym ze zwiększonym przepływem i być może wazokonstrykcyjnym działaniem temperatury [52]. Zainteresowanie neurofizjologii oceną przepływu w naczyniach mikrokrażenia w reakcji ogrzania tkanki wynika z możliwości badania autonomicznej neuropatii obwodowej (np. u pacjentów z cukrzycą). Dysregulacja przepływu skórniego jest składową zespołu objawów polineuropatii autonomicznej, a małe włókna nerwowe podlegają zmianom na wczesnym etapie choroby. Lokalny wzrost temperatury skóry powoduje stymulację receptorów waniloidowych typu 1. Aktywacja tych receptorów uruchamia lokalny odruch aksonalny, który powoduje antydromowe uwalnianie mediatorów wazodilacji [30]. Istotną rolę w mediowaniu reakcji wazodilacji w odpowiedzi na wzrost temperatury w obrębie skóry odgrywają czuciowe włókna C, które są źródłem substancji wazoaktywnych takich, jak CGRP, substancja P i NO. Istnieje także teoria, że włókna układu współczulnego powodują aktywację komórek endotelium do produkcji NO, która ma na celu osłabienie wazokonstrykcyjnego wpływu wywołanego przez sam układ współczulny [18].

1.7. Inne metody oceny zdolności wazodilatacyjnej naczyń mikrokrążenia.

Ocena zdolności wazodilatacyjnej naczyń mikrokrążenia jest jednym z wykładników funkcji śródbłonna. Endotelium dynamicznie reaguje na siły ścinające uwalniając NO, który powoduje rozszerzenie naczyń. Ocena dysfunkcji śródbłonna naczyń mikrokrążenia jest równie trudna, jak ocena przepływu w tej sieci naczyń. Dostępna literatura dostarcza informacji głównie z badań opisujących odpowiedź wazodilatacyjną na acetylocholinę, bradykininę, substancję P [32]. Większość badań, dotyczących głównie nadciśnienia tętniczego, wskazuje na upośledzoną wazodilatację naczyń mikrokrążenia w odpowiedzi na bodźce o działaniu stymulującym rozkurcz. Dane z badań na ludziach dotyczą mikrounaczynienia tkanki podskórnej uzyskiwanej w biopsji i ocenianej za pomocą mikromiografii perfuzyjno-przepływowej. Metoda ta charakteryzuje się licznymi ograniczeniami polegającymi głównie na uszkodzeniu naczyń w trakcie procedury przygotowawczej i zastosowaniu warunków środowiska, którego właściwości mogą nasilać dysfunkcję śródbłonna i tym samym wpływać na uzyskane wyniki [53]. W ocenie mikrokrążenia u ludzi najczęściej stosuje się biopaty skóry i tkanki podskórnej pośladka.

Kolejną metodą umożliwiającą ocenę zdolności wazorelaksacyjnej naczyń mikrokrążenia wykorzystywaną do oceny przepływu w obrębie przedramienia jest żylna okluzyjna pletyzmografia. W metodzie tej dokonuje się kaniulacji tętnicy ramiennej, co pozwala na podanie substancji wazoaktywnych i ocenę zmian przepływu krwi [54]. Metoda ta, choć inwazyjna, jest bezpieczna, ma dobrą powtarzalność i pozwala na precyzyjną ocenę odpowiedzi wazodilatacyjnej zależnej od dawki.

Nie wiadomo, czy funkcja śródbłonna oceniana w obrębie mikrokrążenia skóry może być odniesiona do innych, ważnych obszarów mikrounaczynienia (np. mikrokrążenia wieńcowego) oraz, czy można wykazać związek pomiędzy stanem funkcjonalnym naczyń mikrokrążenia a zaawansowaniem zmian naczyniowych średnich i dużych tętnic. W jednym z badań opublikowanych na łamach Journal of Hypertension wskazano na związek dysfunkcji śródbłonna dużych naczyń i naczyń mikrokrążenia w nadciśnieniu tętniczym [55]. Podobnie Rizzoni i wsp. wykazali związek pomiędzy strukturą małych naczyń oporowych a budową tętnicy szyjnej u chorych z nadciśnieniem tętniczym [56]. Istnieją także

badania, których autorzy wskazują na zależność dysfunkcji naczyń nasierdziowych i naczyń mikrokrążenia wieńcowego [57]. Związek funkcji śródbłonka dużych naczyń i naczyń mikrokrążenia można potwierdzić za pomocą FMD (*flow mediated vasodilatation*, rozkurcz wywołany przepływem) tętnicy ramiennej. Jest to potwierdzona metoda oceny funkcji śródbłonka o znaczeniu rokowniczym, która wykazuje korelację ze dolnością wazodilatacyjną naczyń mikrokrążenia przedramienia badaną za pomocą laserowego przepływomierza dopplerowskiego [58].

Obecnie nie ma takiej metody badawczej, która pozwoliłaby na ocenę funkcji śródbłonka w sposób reprezentatywny dla całego układu naczyniowego.

1.8. Dysfunkcja śródbłonka i naczyń mikrokrążenia w niewydolności serca.

Nieprawidłowości krążenia obwodowego w niewydolności serca polegają na strukturalnej i funkcjonalnej mikroangiopatii [59], zmniejszonej podatności naczyń mikrokrążenia [60], upośledzonej reakcji wazodilatacji zależnej i niezależnej od śródbłonka [61], zwiększonej aktywności skurczowej naczyń mikrokrążenia i paradoksalnej ortostatycznej wazodilatacji [62].

W ostatnich latach znaczące miejsce w badaniach nad patogenezą chorób sercowo-naczyniowych zajmuje rola dysfunkcji śródbłonka. Obecnie miażdżycę naczyń traktowana jest jako proces zapalny [63]. Koncepcja inicjacji rozwoju miażdżycy zakłada zwiększoną ekspresję molekuł adhezyjnych dla leukocytów i monocytów na powierzchni komórek śródbłonka naczyniowego. Kolejnym etapem aterogenezy jest penetracja komórek zapalnych do przestrzeni podśródbłonkowej z wytworzeniem czynnika martwicy nowotworów alfa (*tumour necrosis factor alpha*, TNFalfa), interleukiny 6 (IL6) i innych cytokin, które powodują rekrutację kolejnych komórek odpowiedzi zapalnej. Istotnym determinantem procesu zachodzącego w ścianie naczynia jest wzmożona produkcja wolnych rodników, która prowadzi do nadmiernej ekspresji molekuł adhezyjnych i dalszej produkcji cytokin, z których najważniejszą jest czynnik jądrowy kappa (*nuclear factor kappa*, NFk) zwany plejotropowym modulatorem ekspresji genów w procesie zapalnym. Wolne rodniki powodują zahamowanie działania NO poprzez redukcję jego syntezy

i wzrost inaktywacji. Mogą one także prowadzić do zmniejszenia biodostępności tetrahydrobiopteryny, co powoduje zmianę funkcji oksygenazowej syntazy tlenu azotu na jej działanie reduktazowe i tym samym prowadzi do dalszej produkcji wolnych rodników [32]. Istnieje szereg stanów klinicznych charakteryzujących się upośledzeniem komórek endotelium w zakresie produkcji i uwalniania tlenu azotu, a także jego wzmożoną inaktywacją. Najważniejszymi z nich są wiek, hipercholesterolemia, palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i niewydolność serca [64].

W NS dochodzi do upośledzenia funkcji receptorów dla substancji o zależnym od tlenu azotu działaniu naczyniorozkurczowym oraz zaburzeń pozareceptorowego przekazywania sygnału, niedoboru L- argininy, czyli substratu do produkcji NO, nieprawidłowej ekspresji i funkcji syntazy tlenu azotu i jej koenzymów. W NS występuje ponadto zmniejszone uwalnianie i dyfuzja NO, zwiększona degradacja oraz nasilona produkcja czynników działających antagonistycznie, co prowadzi do redukcji przepływu obwodowego w przebiegu zaburzenia zdolności relaksacyjnej mięśniówki gładkiej naczyń [61,65]. Upośledzoną reakcję wazorelaksacyjną w odpowiedzi na stymulację acetylocholiną w niewydolności serca wykazano na modelach zwierzęcych już 18 lat temu [66]. Zjawisko zwiększonego napięcia spoczynkowego naczyń obwodowych z osłabioną reakcją na czynniki wazorelaksacyjne oraz nasiloną aktywnością skurczową leży u podstaw zaburzeń hemodynamicznych i związanej z nimi progresji objawów w niewydolności serca, zaburzeń redystrybucji rzutu, spadku perfuzji obwodowej i wzrostu obciążenia następczego [65, 67]. W sytuacji uszkodzenia endotelium może dochodzić do skurczu naczyń pod wpływem substancji potencjalnie wazorelaksacyjnych [64, 68]. Istnieją także odmienne doniesienia, że niewydolności serca towarzyszy prawidłowa, a nawet zwiększona produkcja podstawowa tlenu azotu a niektóre cytokiny mogą ją stymulować [69,70]. Ważną rolę w rozwoju dysfunkcji śródbłonna w NS odgrywają cytokiny. W artykule Katz i wsp. opublikowanym na łamach Circulation autorzy wykazali, że stężenie TNFalfa u chorych z niewydolnością serca wykazywało bliski związek z odpowiedzią wazodilatacyjną naczyń przedramienia pod wpływem acetylocholino [71].

Kolejnym zjawiskiem obserwowanym w niewydolności serca jest apoptoza komórek śródbłonna naczyń. W artykule pogładowym dotyczącym roli apoptozy endotelium w patogenezie różnych schorzeń, autor Stefanec wskazuje,

że niewydolność serca jest jedną z tych jednostek chorobowych, w których apoptoza towarzyszy uszkodzeniu, dysfunkcji i aktywacji komórek śródbłonna stanowiąc odrębne patogenetycznie zjawisko [72]. W eksperymentalnych modelach zwierzęcych niewydolności serca, obserwuje się zarówno zwiększoną ilość krążących komórek, jak i fragmentów rozpadłych komórek endotelium. Praktycznie wszystkie czynniki ryzyka miażdżycy naczyń powodują apoptozę komórek śródbłonna *in vitro* lub zwiększają ilość krążących komórek *in vivo*. Liczne interwencje o charakterze prewencyjnym lub leczniczym zarówno farmakologiczne, jak i nefarmakologiczne, zapobiegające postępowi miażdżycy naczyń, mają udowodnione działanie zmniejszające nasilenie procesu apoptozy. TNF, peptydy natriuretyczne, angiotensyna II i zredukowane siły ścinające mają istotny wpływ potęgujący proces apoptozy komórek śródbłonna w niewydolności serca. Niektóre rodzaje terapii wykorzystywane w leczeniu niewydolności serca mogą mieć znaczenie ochronne w tym zakresie (np. digoksyna- ochronny wpływ na komórki śródbłonna, karwedilol- zmniejszona oksydacja lipoprotein o niskiej gęstości {LDL}) [72].

Wroblewski i wsp. obserwowali upośledzenie rozszerzalności naczyń mikrokrążenia u pacjentów z NS w porównaniu z osobami zdrowymi. Autorzy badania oceniali także związek dysfunkcji naczyń mikrokrążenia ze stopniem zmian anatomicznych oraz uwzględniali wskaźniki echokardiograficzne i kliniczne w analizowanej grupie [73]. Nie wykazano związku pomiędzy rozszerzalnością naczyń mikrokrążenia i wielkością frakcji wyrzutowej lewej komory, klasyfikacją NYHA, czasem trwania NS, wiekiem badanych i średnim ciśnieniem tętniczym krwi. Jedynym parametrem istotnie związanym z zaburzoną rozszerzalnością naczyń mikrokrążenia był stopień mikroangiopatii ocenianej w biopsji skóry, co może sugerować podłoże organiczne obserwowanych zaburzeń. Brak związku istotnych parametrów klinicznych charakteryzujących badaną grupę z parametrami funkcji mikrokrążenia można częściowo tłumaczyć niewielką liczebnością badanej grupy z NS (42 osoby).

Andersson i wsp. w swojej pracy dotyczącej reaktywności naczyń mikrokrążenia skórnych w NS analizowali odpowiedź wazorelaksacyjną na egzogenną acetylocholinę i nitroprusydek sodu (SNP), czyli czynnik wazorelaksacyjny niezależny od śródbłonna i wykazali, że reaktywność naczyń

mikrokrążenia pogarsza się z wiekiem, a ponadto jest ona mniejsza u pacjentów z niewydolnością serca w porównaniu z grupą kontrolną [74].

W jednej z dostępnych prac Duprez i wsp. oceniali mikrokrążenie skórne w korelacji z parametrami echokardiograficznymi u chorych z niewydolnością serca. Autorzy oceniali mikrokrążenie obwodowe za pomocą komputerowej kapilaroskopii videofotometrycznej w dwudziestoosobowej grupie chorych z NS w II klasie NYHA wskazując na związek dysfunkcji naczyń mikrokrążenia z powiększaniem się wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory oraz spadkiem frakcji wyrzutowej. Osłabienie reakcji pookluzyjnej było związane z czasem trwania NS [75]. Autorzy oceniali liczbę, długość i średnicę naczyń kapilarnych a także prędkość przepływu krwi w ich obrębie. Kapilary rąbka naskórkowego paznokcia u chorych z niewydolnością serca były istotnie szersze a prędkość przepływu krwi w ich obrębie mniejsza.

W dostępnym piśmiennictwie liczba prac oceniających stan mikrokrążenia w NS u ludzi jest ograniczona i obejmuje ona przeważnie małe grupy pacjentów. Zainteresowanie budzą badania, które wskazują na związek zmian czynnościowych naczyń mikrokrążenia z ich przebudową strukturalną, bowiem mogą sugerować nieodwracalność niektórych procesów. Nieprawidłowości w zakresie mikrounaczynienia charakterystyczne dla niewydolności serca dotyczą bowiem nie tylko zmian funkcjonalnych, ale także struktury naczyń. W badaniach duńskich autorów oceniających histopatologicznie bioptaty skóry chorych z niewydolnością serca stwierdzono nieprawidłową budowę arterioli polegającą na przeroście i szklwieniu błony podstawnej. W jednej z dostępnych prac analizowano opór naczyń mikrokrążenia i obecność zwyrodnienia szklatego ścian arterioli w obrębie skóry [60]. Pacjentów z NS podzielono na grupy z krótkim i długim wywiadem chorobowym. Wykazano zwiększony opór naczyniowy i zmniejszony przepływ w naczyniach mikrokrążenia w obydwu grupach z niewydolnością serca w porównaniu z grupą kontrolną. U 21 z 24 pacjentów z NS występowało szklwienie błony podstawnej końcowych arterioli, podczas, gdy takie zmiany nie były obserwowane u żadnego badanego z grupy kontrolnej. Wykazano także związek pomiędzy nasileniem zmian czynnościowych i stopniem zmian strukturalnych w mikrokrążeniu. Kolejną pracą analizującą zmiany strukturalne naczyń mikrokrążenia oceniane w biopsji skóry chorych z niewydolnością serca była praca grupy z uniwersytetu Kyoto, której autorzy potwierdzili przebudowę

arterioli u pacjentów z NS, natomiast nie wykazali związku zmian strukturalnych z zaawansowaniem klinicznym choroby ocenianym za pomocą klasyfikacji NYHA. Mikroskopowie zmiany budowy naczyń mikrokrążenia występowały u 17 spośród 20 chorych z NS, nie wykazano ich natomiast u żadnej osoby z grupy kontrolnej [76].

Nie można obecnie odpowiedzieć na pytanie, które z powyższych zjawisk jest wyjściowe w procesie rozwoju niewydolności serca, czy zaburzenia mikrokrążenia poprzedzają rozwój niewydolności, czy też dysfunkcja serca poprzedza zmiany w mikrokrążeniu.

Znajomość mechanizmów odpowiadających za upośledzenie funkcji śródbłonna naczyń stwarza możliwość interwencji terapeutycznych, które poprzez zwiększenie produkcji i dostępności tlenu azotu poprawiają zdolność wazorelaksacyjną. Należą do nich: leczenie hypolipemizujące [77,78], zahamowanie układu renina angiotensyna aldosteron (wzrost biodostępności tlenu azotu, spadek poziomu wazokonstrykcyjnych prostanoidów i wolnych rodników) [79, 80, 81], allopurionol [82], antyoksydanty [83], L- arginina [84, 85], wysiłek fizyczny [86, 87], estrogeny, czy przeszczep serca [88, 89]. U pacjentów po przeszczepie serca otrzymujących pravastatynę obserwowano poprawę funkcji śródbłonna obwodowych naczyń mikrokrążenia skóry przedramienia [90].

Implikacją kliniczną zaburzenia przepływu obwodowego wynikającego z dysfunkcji mikrounaczynienia jest, między innymi, jeden z podstawowych objawów niewydolności serca, czyli ograniczona tolerancja wysiłku. Upośledzona zdolność do relaksacji naczyń krążenia odżywczego mięśni oraz zwiększona wazokonstrykcja stanowią składowe charakterystycznej dla niewydolności serca miopatii. Przepływ krwi w obrębie mięśni szkieletowych chorego z niewydolnością serca w trakcie wysiłku fizycznego jest od 20-40% mniejszy, niż w przypadku osób zdrowych [14].

Podsumowując, niewydolność serca związana jest z upośledzeniem przepływu obwodowego krwi, także w zakresie mikrokrążenia. Zaburzenia redystrybucji rzutu mają wpływ na przebieg choroby, jej objawy kliniczne i być może rokowanie.

1.9. Czy istnieje możliwość odwrócenia zmian w naczyniach mikrokrążenia?

Rola przeszczepu serca.

W świetle dostępnej literatury zmiany w naczyniach mikrokrążenia występujące w NS mogą mieć charakter odwracalny. Andreassen i wsp. korzystając z LPD, jako metody oceny przepływu i reaktywności naczyń mikrokrążenia oceniali wazodilatację zależną od śródbłonka u pacjentów po przeszczepie serca. Celem wywołania zależnego od śródbłonka rozszerzenia naczyń wykorzystali roztwór acetylocholinę podany za pomocą jonoforezy oraz przejściowe niedokrwienie z następującą po nim reakcją przekrwienia biernego. Badana grupa obejmowała 32 osoby po przeszczepie serca i 15 osób w tym samym wieku z grupy kontrolnej. Odpowiedź na podanie acetylocholinę była znacząco upośledzona u badanych po przeszczepie serca. Podobnie parametry charakteryzujące reakcję przekrwienia: przepływ szczytowy, czas powrotu wartości przepływu pookluzyjnego do poziomu wyjściowego oraz pole pod krzywą reakcji przekrwienia biernego były obniżone w tej grupie chorych. Pole pod krzywą wykazywało dodatkowo ujemny związek z wartością ciśnienia tętniczego krwi oraz dodatni związek z odpowiedzią wazodilacyjną na acetylocholinę [91]. Ta sama grupa naukowców oceniała wpływ przeszczepu serca na perfuzję i reaktywność naczyń mikrokrążenia w kolejnym badaniu. Autorzy wykorzystali laserową przepływometrię dopplerowską do oceny mikrounaczynienia skóry. Jako bodźce naczynioruchowe stosowali: lokalne ogrzanie tkanki, niską temperaturę i przejściowe niedokrwienie, oznaczali także przepływ spoczynkowy. Ocena przepływu w naczyniach mikrokrążenia była powtarzana 12 dni, miesiąc, 2, 3 i 6 miesięcy po zabiegu transplantacji. Pacjenci z niewydolnością serca mieli istotnie niższe wartości perfuzji spoczynkowej i upośledzoną reakcję wazodilacji w odpowiedzi na bodźce rozszerzające naczynia. Parametry przepływu uległy poprawie po zabiegu transplantacji serca, ale nie osiągnęły normalizacji w ciągu 6 miesięcy obserwacji [92]. W badaniach Sorensena i wsp. oceniano odwracalność funkcjonalną i strukturalną zmian w naczyniach mikrokrążenia u pacjentów po przeszczepie serca. Autorzy obserwowali upośledzoną rozszerzalność naczyń oporowych, której stopień był związany z zaawansowaniem klinicznym niewydolności serca ocenianym w skali NYHA. „Sztywność” naczyń mikrokrążenia poprawiała się po zabiegu transplantacji podczas, gdy zmiany strukturalne nie ulegały normalizacji

[93]. Ta sama grupa badaczy oceniała wpływ przeszczepu serca na przepływ krwi i sztywność naczyń mikrokrążenia w obrębie mięśnia piszczelowego przedniego. Ocena mikrokrążenia dokonywana była za pomocą techniki eliminacji izotopu. Badanie zostało zaplanowane tak, że obejmowało łącznie 4 grupy pacjentów: chorych z niewydolnością serca, chorych po przeszczepie serca ocenianych 3 i 14 miesięcy po zabiegu kardiochirurgicznym oraz kontrolną grupę osób zdrowych. Maksymalny przepływ krwi był niższy i rozszerzalność naczyń mikrokrążenia była mniejsza u chorych z NS a wskaźniki te ulegały normalizacji po przeszczepie serca [94]. W kolejnym badaniu funkcji mikrokrążenia w odpowiedzi na bodziec termiczny i niedokrwienie u pacjentów z NS po przeszczepie serca, wykazano poprawę zdolności wazodilatacyjnej naczyń bez całkowitej normalizacji wskaźników przepływu. Poprawa funkcji naczyń mikrokrążenia wywołana przez przeszczep serca jest związana ze wzrostem rzutu serca i spadkiem produkcji substancji o działaniu wazokonstrykcyjnym [95]. Wroblewski i wsp. oceniali wpływ transplantacji serca na zmiany struktury arterioli i wskaźniki hemodynamiki obwodowej. Strukturalna mikroangiopatia w postaci zgrubienia błony podstawnej arterioli oceniana w biopsji skóry została wykazana u 11 spośród 14 chorych poddanych zabiegowi transplantacji serca, podczas, gdy w grupie kontrolnej nie wykazano podobnych zmian u żadnego z badanych. Autorzy badania ponownie oceniali biopaty skóry stopy w okresie 80 dni i ponad roku po zabiegu transplantacji notując istotne zmniejszenie zaawansowania zmian po roku, jednakże bez ich normalizacji [96]. Pacjenci z idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową poddani przeszczepowi charakteryzowali się zwiększonym oporem obwodowego łożyska naczyń stopy, który zmniejszał się w trakcie obserwacji osiągając wartości porównywalne z grupą kontrolną po roku od zabiegu.

1.10. Czy przepływ w naczyniach mikrokrążenia skórniego można porównać do przepływu w innych sieciach mikrounaczynienia np. wieńcowego czy mięśniowego?

Niewątpliwie istotne z punktu widzenia klinicystów jest mikrokrążenie wieńcowe, uważane za ważny obszar unaczynienia w chorobach sercowo-naczyniowych. Śródścienne arteriole mikrokrążenia wieńcowego są odpowiedzialne za metabolicznie zaopatrzenie miokardium i charakteryzują się wysokim napięciem spoczynkowym [97]. Upośledzenie wazodilatacji i uszkodzenie naczyń mikrokrążenia wieńcowego powoduje niedokrwienie miokardium i doprowadza do postępu niewydolności serca [98]. Najważniejsze ze zmian zachodzących w mikrokrążeniu wieńcowym w kardiomiopatii, to dysfunkcja śródbłonna naczyń, nieprawidłowa architektura, czyli rozrzedzenie sieci arterioli i kapilar, zaburzenia angiogenezy i wydłużenie drogi dyfuzji pomiędzy mikronaczyniami odżywczymi a komórkami mięśniówki miokardium z powodu rozstrzeni mięśnia sercowego [99]. Idiopatyczna kardiomiopatia rozstrzeniowa i kardiomiopatia niedokrwienna są związane z apoptozą, przerostem kardiomiocytów i włóknieniem śródmiąższowym, co prowadzi do zmniejszenia gęstości kapilar i wydłużenia drogi dyfuzji pomiędzy kapilarami i komórkami mięśnia serca [100]. Choć w niewydolności serca można wykazać zwiększoną aktywność czynników promujących angiogenezę, zjawisku temu nie towarzyszy jednak jej aktywacja, co może być spowodowane brakiem wrażliwości tkanek docelowych na substancje proangiogenne [99]. Niewyjaśnione pozostaje natomiast, czy dysfunkcja mikrokrążenia wieńcowego stanowi przyczynę, czy też jest konsekwencją kardiomiopatii.

Autorzy zaleceń dotyczących dysfunkcji śródbłonna naczyń podkreślają silny związek wazodilatacji zależnej od endotelium pomiędzy unaczynieniem wieńcowym a łożyskiem naczyń przedramienia [20,32]. Powyższa zależność wydaje się mieć znaczenie wobec dokonywanej przez mnie oceny mikrokrążenia skóry przedramienia. Rizzoni i wsp. wykazali, że struktura małych naczyń tkanki podskórnej wykazuje silny związek z zaburzeniami mikrokrążenia wieńcowego populacji chorych ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, co może być dowodem na uogólnione zjawisko remodelingu małych naczyń [101]. Antonios

i wsp. oceniali mikrokrążenie skóry dłoni osób z typowymi dolegliwościami stenokardialnymi, dodatnim testem wysiłkowym i prawidłowymi naczyniami nasierdziowymi. Autorzy badania przyjęli hipotezę, że osoby o powyższej charakterystyce klinicznej mają zaburzenia mikrokrążenia wieńcowego [102]. Gęstość kapilar skórnych oceniana za pomocą videomikroskopii była istotnie niższa w tej grupie badanych, niż w grupie kontrolnej. Po sprowokowaniu zastoju żylnego, który powoduje wizualizację wszystkich kapilar, także tych, które są tylko przejściowo perfundowane, autorzy badania wysunęli wniosek, że rozrzedzenie sieci mikrounaczynienia skóry miało najpewniej charakter strukturalny i jeżeli jest zjawiskiem uogólnionym może być przyczyną dolegliwości stenokardialnych i zmian elektrokardiograficznych u chorych z prawidłowymi naczyniami nasierdziowymi.

Klasyczny objaw niewydolności serca, którym jest ograniczona tolerancja wysiłku jest związany z dysfunkcją mikrounaczynienia i spadkiem przepływu mięśniowego. U chorych z zaawansowaną NS występuje redukcja gęstości kapilar mięśni szkieletowych, która wykazuje związek z maksymalnym zużyciem tlenu [103]. U chorych z NS na tle kardiomiopatii rozstrzeniowej idiopatycznej występuje upośledzona zdolność do rozkurczu naczyń mięśni szkieletowych, która nasila się wraz z klinicznym zaawansowaniem choroby ocenianym za pomocą klasyfikacji NYHA. Zwiększona sztywność naczyń mikrokrążenia mięśni może powodować zmniejszenie przepływu odżywczego w trakcie aktywności fizycznej, co prowadzi do ograniczonej tolerancji wysiłku, czyli czołowego objawu NS [104]. Nakamura, autor artykułu podsumowującego dostępną literaturę dotyczącą roli dysfunkcji śródbłonna naczyń oporowych w powstawaniu ograniczonej tolerancji wysiłku, wskazuje na istnienie hipotetycznego błędnego koła. Spadek przepływu obwodowego i perfuzji odżywczej mięśni szkieletowych wywołany dysfunkcją śródbłonna małych naczyń prowadzi do ograniczonej tolerancji wysiłku. Zmniejszona z tego powodu aktywność fizyczna powoduje spadek obwodowego przepływu krwi, ten z kolei wiąże się z redukcją sił ścinających, która ponownie prowadzi do dysfunkcji śródbłonna [95].

Aktualnie dostępne badania oceniające mikrokrążenie skórne pacjentów z NS obejmują niewielkie grupy chorych, a analiza związku parametrów przepływu w obrębie mikrounaczynienia z parametrami klinicznymi, echokardiograficznymi, poziomem peptydów natriuretycznych jest wybiórcza i ograniczona. Brak badań

obejmujących analizę przepływu w obrębie mikrokrażenia skórnoego za pomocą LPD zarówno w warunkach spoczynkowych, jak i pod wpływem bodźców o działaniu naczyniorozkurczowym w odniesieniu do całości obrazu klinicznego, m.in. objawów choroby, klasyfikacji NYHA, przyczyn hospitalizacji, współistniejących chorób, etiologii niewydolności serca, badania radiologicznego klatki piersiowej, badania elektrokardiograficznego (EKG), wskaźników echokardiograficznych, w tym także funkcji rozkurczowej lewej komory, poziomu NT-proBNP oraz zażywanych leków, stał się przesłanką do przeprowadzenia opisanego poniżej badania.

II. Cele badania i hipoteza badawcza.

1. Określenie zależności pomiędzy parametrami mikrokrążenia a parametrami klinicznymi (objawy NS, klasyfikacja NYHA), chorobami współistniejącymi (hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca), zażywanych lekami (inhibitory konwertazy angiotensyny {ACEI}, statyny, beta-blokery, kwas acetylosalicylowy, nitraty).
2. Określenie związku pomiędzy parametrami mikrokrążenia a poziomem NT-proBNP.
3. Określenie zależności pomiędzy parametrami mikrokrążenia a echokardiograficznymi wskaźnikami czynności serca (frakcja wyrzutowa lewej komory, wielkość jam serca, parametry funkcji rozkurczowej).

W niewydolności serca dochodzi do upośledzenia perfuzji naczyń mikrokrążenia zarówno w warunkach spoczynkowych, jak i pod wpływem bodźców o działaniu naczyniorozkurczowym, które wykazuje związek ze stopniem zaawansowania klinicznego choroby, frakcją wyrzutową lewej komory, wymiarem rozkurczowym lewej komory, zaawansowaniem niewydolności rozkurczowej oraz poziomem NT-proBNP.

III. Materiał i metodyka badania.

3.1. Populacja.

Badaniem objęto 100 chorych leczonych z powodu niewydolności serca, hospitalizowanych w Oddziale Ogólnym Kliniki Chorób Wewnętrznych i Geriatrii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Niewydolność serca rozpoznawano na podstawie kryteriów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) [1]. Do badania zakwalifikowano stabilnych, wyrównanych spoczynkowo pacjentów prezentujących objawy niewydolności serca w wywiadzie i badaniu fizykalnym oraz posiadających obiektywny dowód dysfunkcji serca w badaniu echokardiograficznym w postaci obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory ($\leq 45\%$), dysfunkcji rozkurczowej lewej komory lub wady zastawkowej, a także wykazujących poprawę w odpowiedzi na typowe leczenie farmakologiczne.

Z badania wyłączono pacjentów wymagających podawania dożylnych leków działających izotropowo dodatnio i diuretyków uznając ich za niestabilnych, pacjentów gorączkujących, obciążonych chorobą nowotworową oraz chorych z cukrzycą, ze względu na towarzyszące tym stanom upośledzenie przepływu w naczyniach mikrokrążenia.

U wszystkich pacjentów, po wyrażeniu zgody na udział w badaniu, przeprowadzono:

1. wywiad i badanie fizykalne; otrzymane dane zamieszczono w kwestionariuszu
2. pomiary antropometryczne (waga i wzrost ciała, obwód pasa i bioder)
3. tradycyjny pomiar ciśnienia tętniczego krwi sfigmomanometrem rtęciowym
4. badania laboratoryjne zalecane w NS a także NT-proBNP
5. 12-odprowadzeniowe, spoczynkowe badanie elektrokardiograficzne (EKG)
6. badanie radiologiczne klatki piersiowej
7. przezklatkowe badanie echokardiograficzne serca (ECHO)
8. badanie mikrokrążenia skórniego

3.2. Kwestionariusz.

W kwestionariuszu zamieszczono szczegółowe informacje dotyczące wywiadu i badania fizykalnego. Uwzględniono następujące dane:

- wiek i płeć pacjenta,
- objawy niewydolności serca takie, jak: napadowa duszność nocna, duszność wysiłkowa, ortopnoe, rzęzenia płucne, kaszel nocny, nawracające infekcje dróg oddechowych, rytm cwałowy, wypełnienie żył szyjnych, refluks wątrobowo-szyjny, obrzęki obwodowe, powiększenie wątroby, łatwe męczenie się, zawroty głowy, omdlenie, wielomocz, nykturia, kołatanie serca, ból w klatce piersiowej, tachykardia powyżej 120/min.,
- stopień zaawansowania klinicznego choroby oceniany w skali NYHA,
- najbardziej prawdopodobną przyczynę niewydolności serca,
- przyczynę aktualnej hospitalizacji (zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca, obrzęk płuc, zapalenie płuc, choroba niedokrwienna serca, zawał serca, nadciśnienie tętnicze),
- choroby przebyte i współistniejące, ze szczególnym uwzględnieniem chorób sercowo-naczyniowych i hiperlipidemii,
- aktualnie zażywane leki,
- używki (papierosy, alkohol), za regularnie spożywających alkohol uznano tych, którzy spożywali dziennie co najmniej 5 g czystego etanolu, a za regularnych palaczy tytoniu uznawano tych, którzy wypalali co najmniej jednego papierosa dziennie)
- wywiad rodzinny w kierunku chorób sercowo-naczyniowych

3.3. Pomiary antropometryczne.

Oceniano wzrost oraz masę ciała, na podstawie których wyliczono wskaźnik masy ciała (BMI) korzystając z wzoru: $BMI = \text{waga(kg)}/\text{wzrost (m)}^2$. Wykonywano także pomiar obwodu talii i bioder.

3.4. Pomiar ciśnienia tętniczego krwi.

Pomiaru ciśnienia tętniczego krwi dokonywano za pomocą sfigmomanometru rtęciowego po pięciominutowym odpoczynku, w trakcie którego uzyskiwano dane do kwestionariusza. Technika pomiaru była zgodna z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [105].

3.5. Badanie elektrokardiograficzne.

Za obniżki odcinka ST przyjęto zgodnie z Kodem Minnesota poziome lub opadające w dół obniżki większe lub równe 0.5 mm czyli 4-1-1, 4-1-2, 4-2, za ujemne załamki T uznano załamki co najmniej jednomilimetrowe o zwrocie ujemnym lub dwufazowe czyli 5-1, 5-2 według kodu Minnesota [106].

3.6. Badania laboratoryjne.

U wszystkich badanych wykonano następujące, zalecane przez ESC w niewydolności serca, oznaczenia laboratoryjne: morfologia krwi obwodowej, poziom elektrolitów (sód, potas), kreatynina, glukoza, aminotransferazy wątrobowe, badanie ogólne moczu [1]. Dodatkowo oznaczano poziom mocznika i kwasu moczowego oraz NT-proBNP. Poziom peptydu natriuretycznego oceniano metodą elektrochemiluminescencyjną (ECLIA) aparatem Modular firmy Roche. W przypadku, gdy badani mieli poziom NT-proBNP wyższy niż 35000 pg/ml (metoda diagnostyczna uniemożliwia pomiar wartości wyższych), w dalszych analizach pacjentom tym przypisano wartość równą 35000 pg/ml. Korzystając z wzoru Cockroft'a i Gault'a wyliczano klirens kreatyniny. Klirens kreatyniny = $(140 - \text{wiek}) \times \text{waga (kg)} \times 1.22 / \text{stężenie kreatyniny w surowicy } (\mu\text{mol/l})$. W przypadku kobiet otrzymaną wartość redukowano o 15%.

3.7. *Badanie echokardiograficzne.*

W celu oceny budowy i funkcji lewej komory u wszystkich chorych zostało wykonane badanie echokardiograficzne w prezentacji jednowymiarowej (M-mode), dwuwymiarowej (2D) i metodą Dopplera przy użyciu aparatu GE Vivid 4 Ultrasound głowicą o częstotliwości harmonicznej (2.5-3.5 MHz), zgodnie ze standardami American Society of Echocardiography [107]. W trakcie badania oceniano następujące parametry: wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (LVEDd), wymiar końcowoskurczowy lewej komory (LVESd), wymiar rozkurczowy przegrody międzykomorowej (IVSd) i ściany tylnej lewej komory (PWd) oraz wymiar rozkurczowy lewego przedsionka (LA).

Za parametr charakteryzujący czynność skurczową lewej komory przyjęto frakcję wyrzutową, obliczaną metodą planimetryczną (według Simpsona) w projekcji koniuszkowej cztero i dwujamowej. Za upośledzoną funkcję skurczową lewej komory uznano frakcję wyrzutową $\leq 45\%$. W ocenie czynności rozkurczowej lewej komory [108], oceniano widmo przepływu przez zastawkę mitralną uzyskane dopplerem fali pulsacyjnej oraz widmo przepływu w żyłę płucnej prawej górnej u jej ujścia do lewego przedsionka, a także obraz przepływu przez zastawkę mitralną w prezentacji jednowymiarowej techniką kolor-M-mode. Analizie poddano średnią z wykonanych pięciokrotnie pomiarów następujących parametrów: prędkości maksymalnej wczesnego napływu mitralnego (E), prędkości maksymalnej przepływu mitralnego w czasie skurczu przedsionka (A), ich ilorazu (E/A), czasu deceleracji wczesnego napływu mitralnego (DT), prędkości propagacji fali wczesnego napływu mitralnego (Vp), oraz parametrów przepływu w żyłę płucnej prawej górnej – fazy skurczowej (S), rozkurczowej (D), ich stosunku (S/D), fazy przedsionkowej (Ar) oraz czasu trwania fazy przedsionkowej (CzasAr). W dopplerze fali ciągłej dokonywano także pomiaru czasu rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT).

Dysfunkcję rozkurczową rozpoznawano na podstawie kryteriów niewydolności rozkurczowej z roku 1998 Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [109] a także w oparciu o klasyfikację dysfunkcji rozkurczowej według Canadian Cardiovascular Society (CCS) z 2002 roku [110].

W ocenie aparatu zastawkowego serca za istotny uznawano, w przypadku niedomykalności zastawki mitralnej lub trójdzielnej, trzeci lub czwarty stopień

zaawansowania w czterostopniowej skali (powierzchnia fali zwrotnej powyżej 50% powierzchni przedsionka) w ocenie półilościowej. Natomiast w przypadku niedomykalności zastawki aortalnej, zasięg fali zwrotnej powyżej poziomu brzegu przedniego płotka mitralnego. Za istotną stenozę aortalną uznawano stenozę umiarkowaną lub ciężką (powierzchnia ujścia $\leq 1.5 \text{ cm}^2$ wyliczona z równania ciągłości i/lub gradient średni skurczowy $\geq 30 \text{ mmHg}$). Istotną stenozę mitralną stwierdzano, gdy średni gradient rozkurczowy wynosił $> 5 \text{ mmHg}$ i/lub powierzchnia ujścia wynosiła $\leq 1.5 \text{ cm}^2$ [111].

Tabela 1.

Kryteria diagnostyczne niewydolności rozkurczowej według Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [109].

Typ zaburzeń	Współistniejący profil napływu mitralnego	Kryterium diagnostyczne
Zwolnienie relaksacji izowolumetrycznej	Zaburzenia relaksacji	IVRT: <ul style="list-style-type: none"> ➤ $> 92 \text{ ms}$ ($< 30 \text{ rż}$) ➤ $> 100 \text{ ms}$ ($30\text{-}50 \text{ rż}$) ➤ $> 105 \text{ ms}$ ($> 50 \text{ rż}$)
Cechy zaburzonej relaksacji w fazie wczesnego napełniania lewej komory	Zaburzenia relaksacji (możliwe nietypowe trójfazowe profile napełniania)	Przepływ mitralny <ul style="list-style-type: none"> ➤ $E/A < 1.0$ i $DT > 220 \text{ ms}$ ($< 50 \text{ rż}$) ➤ $E/A < 0.5$ i $DT > 280 \text{ ms}$ ($> 50 \text{ rż}$) Przepływ w żyłach płucnych <ul style="list-style-type: none"> ➤ $S/D > 1.5$ ($< 50 \text{ rż}$) ➤ $S/D > 2.5$ ($> 50 \text{ rż}$)
Zwiększona sztywność (tj. zmniejszona podatność) mięśnia lewej komory	Pseudonormalizacja lub profil restrykcyjny	Zaburzenia przepływu w żyłach płucnych <ul style="list-style-type: none"> ➤ $Ar > 35 \text{ cm/s}$ ➤ $\text{czasAr} - \text{czasA} > 30 \text{ ms}$

Tabela 2.

Kryteria dysfunkcji rozkurczowej według Canadian Cardiovascular Society [110].

Stopień dysfunkcji rozkurczowej	Napływ mitralny		Żyły płucne		
	E/A	DT (ms)	S/D	Ar (m/s)	czasAr– czasA (ms)
1 – norma	1-2	150-200	≥ 1	< 0.35	< 20
2 – łagodna	< 1	> 200	≥ 1	< 0.35	< 20
3 – łagodna do umiarkowanej	< 1	> 200	≥ 1	≥ 0.35	≥ 20
4 – umiarkowana	1-2	150-200	0.5-1	≥ 0.35	≥ 20
5 – ciężka	> 2	< 150	< 0.5	≥ 0.35	≥ 20

Do dalszych analiz wieloczynnikowych wybrano następujące parametry funkcji rozkurczowej: tradycyjny parametr E/A oraz prędkość propagacji napływu mitralnego, jako nieulegający pseudonormalizacji.

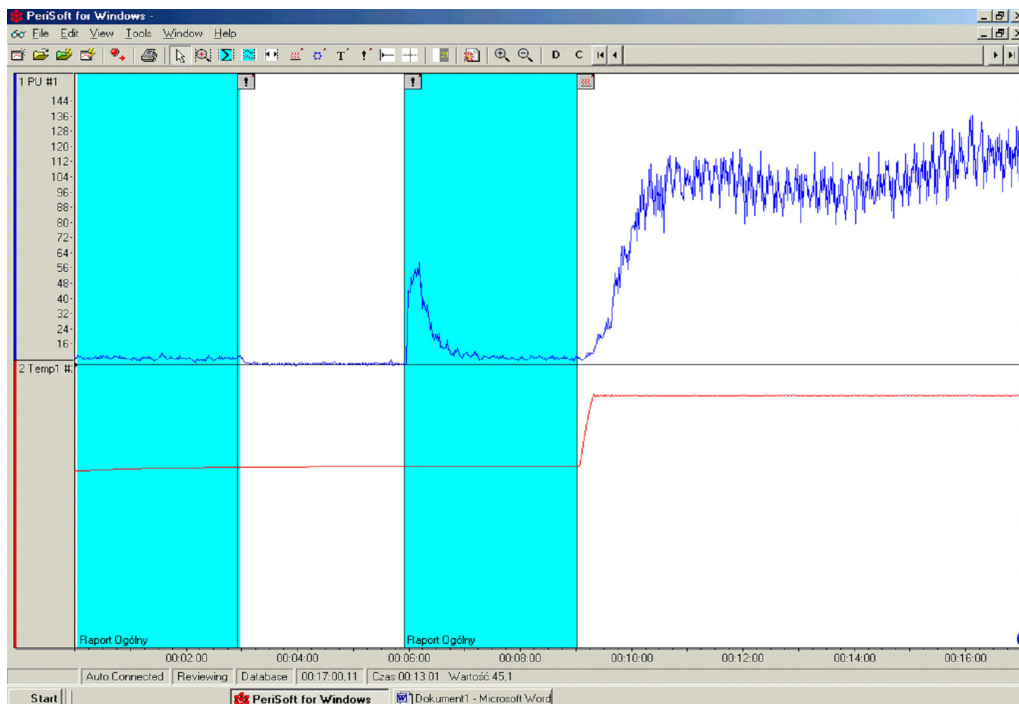
Na podstawie badania echokardiograficznego dokonywano także klasyfikacji chorych z uwzględnieniem globalnej i regionalnej funkcji skurczowej lewej komory, stopnia dysfunkcji rozkurczowej oraz typu wady zastawkowej.

3.8. Badanie mikrokrążenia skórniego.

W roku 1975 Michael Stern dokonał odkrycia, że za pomocą aparatury wykorzystującej zjawisko Dopplera można analizować mikrokrążenie tkanki. Początek ery przepływomierzy obejmuje urządzenia z zastosowaniem lasera gazowego helowo-neonowego, natomiast obecnie wykorzystywane są lasery diodowe [112]. Ocena perfuzji naczyń mikrokrążenia została wykonana przy użyciu laserowego przepływomierza dopplerowskiego Periflux 5000 firmy Perimed (Szwecja) z zastosowaniem sondy termostatycznej. Metoda ta została uprzednio zweryfikowana pod względem powtarzalności [113], także w badaniu przeprowadzonym w Klinice Chorób Wewnętrznych i Geriatrii uzyskując

satysfakcjonujące wyniki, szczególnie w warunkach stymulacji bodźcem naczyniorozkurczowym [114]. Laserowa przepływometria dopplerowska znalazła swoje miejsce w zaleceniach dużych towarzystw naukowych (np. European Society of Hypertension), jako metoda umożliwiająca ocenę funkcji śródbłonna najmniejszych naczyń, szczególnie w warunkach stymulacji bodźcami naczyniorozkurczowym [32]. Stałość jakości pomiarów i powtarzalność wyników zależy między innymi od odpowiedniej kalibracji sprzętu zgodnie z wymogami producenta.

Technika badania wykorzystuje zjawisko Dopplera polegające na zmianie częstotliwości fali elektromagnetycznej po odbiciu od elementów pozostających w ruchu. Monochromatyczne światło o długości 780 nm, którego źródłem jest laser, zostaje doprowadzone układem optycznym do zlokalizowanej na powierzchni skóry badanego obszaru sondy, a następnie przedostaje się w obręb skóry penetrując ją na głębokość od 1-1.5 mm. Wiązka monochromatyczna ulega absorpcji w obrębie penetrowanej tkanki, rozproszeniu albo odbiciu od poruszających się elementów morfotycznych i powraca do układu odbiorczego. Nośnikiem informacji jest zmiana częstotliwości emitowanej fali, czyli tzw. przesunięcie dopplerowskie. Jednostką przepływu jest 1 PU (*perfusion unit*), który jest równy napięciu 10 mV na wyjściu. Otrzymywany sygnał jest wskaźnikiem perfuzji naczyń mikrokrążenia skóry powierzchniowych pętli kapilarnych, naczyń podbrodawkowych oraz anastomoz tętniczo-żylnych i jest proporcjonalny do ilości i prędkości przepływu elementów morfotycznych krwi [33, 34]. Oprogramowanie Perisoft umożliwia przedstawienie otrzymanego wyniku w postaci krzywej na monitorze komputera, analizę wskaźników perfuzji i tworzenie raportów [115]. Wykres perfuzji ma kształt sinusoidy, która odzwierciedla zmiany przepływu w zależności od funkcji zwieraczy prekapilar. Przykładowy obraz zapisu przepływu w obrębie mikrounaczynienia na monitorze komputera przedstawia rycina 1.



Ryc. 1. Zapis badania przepływu w mikrokrażeniu na monitorze komputera (oprogramowanie PeriSoft dla Windows).

Wszystkie wskaźniki perfuzji zostały odniesione do wartości tzw. zera biologicznego, czyli z uwzględnieniem sygnału otrzymanego z tkanek w okresie zatrzymania przepływu krwi w trakcie przejściowego niedokrwienia. W przypadku bodźców o charakterze wazodilacyjnym, w ocenie wzrostu przepływu każdorazowo uwzględniano wartości wyjściowe, czyli przepływ spoczynkowy. Wyniki przedstawiono w jednostkach perfuzji (PU- *perfusion unit*). Urządzenie było systematycznie kalibrowane zgodnie z zaleceniami producenta celem utrzymania stałej jakości pomiarów i powtarzalności wyników.

Badanie przeprowadzano między godziną 8.00 a 10.30, po 10 minutowym odpoczynku w pomieszczeniu o stałej temperaturze 22- 24 st. Celsjusza. Na wstępie zbierano wywiad lekarski, przeprowadzano badanie fizykalne oraz dokonano pomiaru ciśnienia tętniczego krwi metodą tradycyjną. Badanie wykonywano w pozycji leżącej na skórze powierzchni dłoniowej prawego przedramienia w odległości 10 cm od dołu łokciowego. Protokół badania obejmował analizę przepływu spoczynkowego oraz pod wpływem bodźców o działaniu naczyniorozkurczowym (reakcja przekrwienia biernego i reakcja lokalnego ogrzania

tkanki). Prowokację termiczną umożliwiło zastosowanie sondy termostatycznej, która powoduje ogrzanie badanego obszaru tkanki do temperatury 44 st. Celsjusza. Protokół badania obejmował kolejno:

- trzyminutową analizę przepływu spoczynkowego uzyskując średni przepływ spoczynkowy wyrażony w PU (MFb- *mean flow in basal conditions*), wartości wyznaczano w odniesieniu do poziomu zera biologicznego,
- trzyminutowy okres niedokrwienia wywołany zaciśnięciem mankietu manometru zlokalizowanego na ramieniu do wartości przekraczającej o 50 mmHg ciśnienie skurczowe badanego, ten etap badania umożliwił wyznaczenie zera biologicznego,
- trzyminutową reakcję przekrwienia biernego, w której analizowano przepływ szczytowy przedstawiony jako procentowy wzrost przepływu (PF%) w odniesieniu do przepływu spoczynkowego (wyjściowego), a także pole pod krzywą reakcji przekrwienia (AUC) wyrażone w PU/s,
- ośmiominutową reakcję termiczną ogrzania tkanki do temperatury 44 st. Celsjusza z użyciem sondy termostatycznej, w przebiegu której oznaczano średni przepływ w temperaturze 44 stopni Celsjusza wyrażony w PU (MF44- *mean flow in temperature of 44 degrees Centigrade*) w okresie prowokacji termicznej, analizy dokonywano uwzględniając poziom zera biologicznego oraz wartość przepływu spoczynkowego

IV. Analiza statystyczna.

W pierwszym etapie analizy danych policzono statystyki opisowe charakteryzujące badaną grupę pacjentów. W opisie danych dla zmiennych nominalnych oraz porządkowych przeprowadzono analizę frekwencji określając, jakie frakcje badanych przyjmowały określone wartości. Dla zmiennych o charakterze interwałowym obliczono wartości średnie wraz z 95% przedziałami ufności oraz odchylenia standardowe, a także mediany i granice górnych i dolnych kwartyli. Przy pomocy testu Shapiro-Wilka zbadano także zgodność rozkładu zmiennych z rozkładem normalnym. W przypadku wykrycia statystycznie istotnych różnic prowadzono logarytmiczną transformację danych w celu normalizacji rozkładu. W zależności od stopnia skośności danych przy transformacji posługiwano się logarytmem dziesiętnym lub naturalnym.

Porównania zmiennych pomiędzy grupami, w przypadku grup dychotomicznych, prowadzono przy pomocy testu t- Studenta, zaś w przypadku większej ilości grup za pomocą jednoczynnikowej analizy wariancji (ANOVA). Dla parametrów mikrokrążenia, których rozkład w istotny sposób odbiegał od normalnego, dalsze analizy prowadzono na danych transformowanych. W przypadkach, kiedy przez transformację nie udało się uzyskać zgodności rozkładu zmiennych z krzywą Gaussa, stosowano testy nieparametryczne: Wilcoxon, do porównań pomiędzy dwoma grupami, oraz Kruskal – Wallisa w przypadku większej liczby grup.

Zależności pomiędzy parami zmiennych interwałowych prowadzono przy pomocy współczynników korelacji oraz równania regresji. Współczynniki korelacji obliczano w sytuacjach, kiedy ważna była jedynie siła oraz kierunek związku pomiędzy zmiennymi, zaś współczynniki regresji pozwalały na uzyskanie dodatkowej informacji o predykcijność stwierdzonej zależności.

W celu określenia zależności pomiędzy wieloma zmiennymi (wpływ wybranych parametrów echokardiograficznych, leków, wieku i płci na wskaźniki mikrokrążenia) stosowano analizy wieloczynnikowe z grupy Uogólnionych Modeli Liniowych (*General Linear Model*). W pierwszym etapie, analizy prowadzono w oparciu o regresję krokową metodą wsteczną (*backward stepwise regression*), która zakłada stopniowe wykluczanie z modelu zmiennych niezależnych

o najniższym wpływie na analizowany parametr mikrokrążenia. Zmienne wytypowane na tym etapie włączono do modelu regresji wielokrotnej i ustalano dla nich wartości współczynników kierunkowych oraz ich istotność.

W przypadku parametrów echokardiograficznych, w związku z ich wzajemnymi zależnościami, konstruowano osobno modele dla LVEDd, EF, Vp i E/A. Ze względu na istotny związek omawianych parametrów z wiekiem analizę prowadzono z kontrolą na wpływ tej zmiennej, a w przypadkach, gdy wskaźniki echokardiograficzne w sposób istotny różniły się pomiędzy grupą kobiet i mężczyzn, dodatkowo konstruowano osobne modele dla płci [116, 117, 118].

Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą pakietów SAS[®]9.2 oraz JMP[®] 5.1 Academic Edition.

V. Wyniki.

5.1. Charakterystyka populacji.

Badana grupa liczyła 100 osób w wieku od 42 do 89 lat, w tym 43% kobiet. Średni wiek w badanej populacji wynosił 68.17 ± 11.54 lat, wskaźnik masy ciała 26.94 ± 4.35 kg/m². Średnia akcja serca wyniosła 78.05 ± 15.55 /minutę, średnie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego odpowiednio 135.1 ± 21.85 i 79.95 ± 10.88 mmHg (Tabela 3).

Tabela 3.

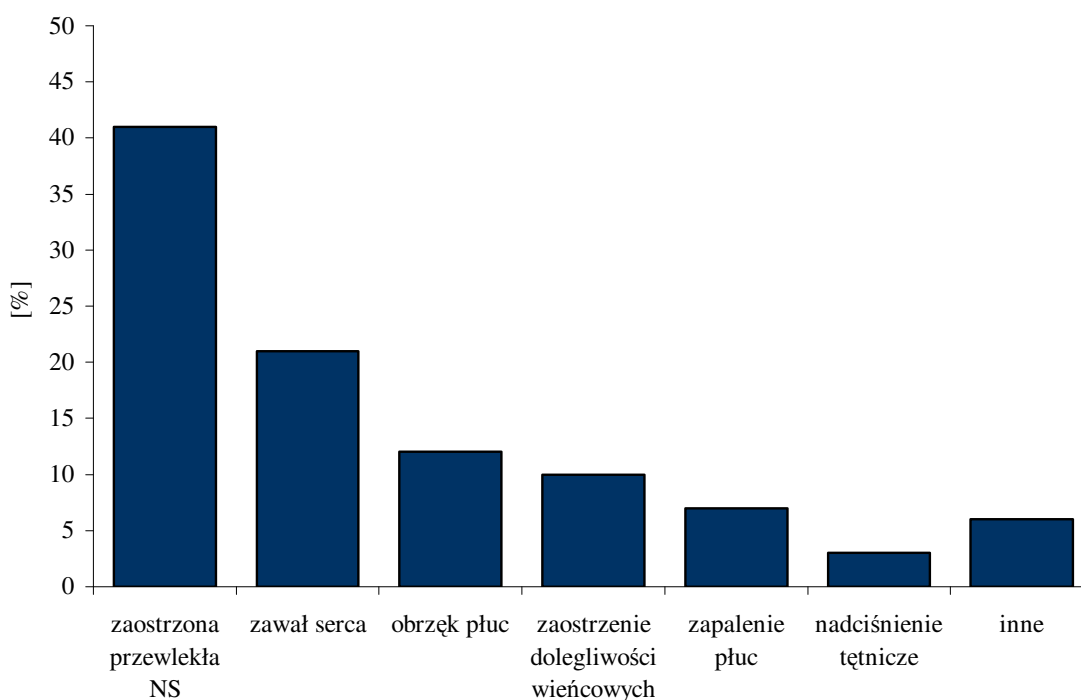
Charakterystyka grupy- wiek, wskaźniki antropometryczne, wartości ciśnienia tętniczego i akcji serca w grupie kobiet i mężczyzn.

	Kobiety	Mężczyźni
	N=43	N=67
Wiek (lata)	72.37 ± 10.54	$65 \pm 11.32^{**}$
Waga (kg)	65.94 ± 13.22	$78.69 \pm 14.37^{***}$
Wzrost (cm)	157.9 ± 5.88	$171.49 \pm 7.26^{***}$
BMI (kg/m ²)	26.83 ± 5.12	27.02 ± 3.72
Obwód pasa (cm)	87.82 ± 11.43	$95.98 \pm 10.73^{***}$
Obwód bioder (cm)	99.61 ± 12.75	96.78 ± 7.68
Wskaźnik pas/biodra	$0,89 \pm 0,09$	$0,99 \pm 0,07^{***}$
Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (mmHg)	141.16 ± 23.95	$130.53 \pm 19.10^*$
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (mmHg)	81.97 ± 11.45	78.42 ± 10.27
Akcja serca (ilość skurczów/min)	82.02 ± 15.70	$75 \pm 14.86^{**}$

Poziomy istotności różnic pomiędzy płciami: *** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05.

Parametry charakteryzujące grupę różniły się znamienne w zależności od płci. Kobiety były starsze i miały wyższe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego oraz szybszą akcję serca. Mężczyźni charakteryzowali się większą wagą, wzrostem, obwodem pasa i wskaźnikiem pas/biodra.

Największą grupę badanych stanowili pacjenci przyjęci do Oddziału z powodu zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca (Rycina 2). Ponad 20% badanych była hospitalizowana z powodu zawału serca. Trzecią, co do wielkości grupę stanowili pacjenci z ostrą niewydolnością lewokomorową pod postacią obrzęku płuc. Nie wykazano istotnych różnic w zakresie przyczyn hospitalizacji pomiędzy grupą kobiet i mężczyzn.



Ryc. 2. Charakterystyka przyczyn hospitalizacji w badanej grupie.

Parametry klinicznego zaawansowania niewydolności serca.

Badani w II klasie klinicznego zaawansowania choroby ocenianego w skali NYHA stanowili 34% grupy, w klasie III i IV odpowiednio 61% i 5%. Objawy NS wykazano u następującego odsetka badanych: duszność wysiłkowa- 97%, obniżona

tolerancja wysiłku- 94%, ortopnoe- 73%, kołatanie serca- 71%, napadowa duszność nocna- 67%, ból w klatce piersiowej- 67%, wielomocz- 62%, nykturia- 57%, zawroty głowy- 56%, kaszel- 54%, obrzęki na kończynach dolnych- 54%, zjawiska osłuchowe o charakterze rżżeń nad polami płucnymi- 45%, wypełnione żyły szyjne- 43%, rytm cwałowy- 38%, refluks wątrobowo-szyjny- 36%, nawracające infekcje dróg oddechowych- 21%, omdlenia i powiększenie wątroby w badaniu fizykalnym- odpowiednio 18% i 14%. Po podziale grupy pod względem płci, u kobiet istotnie częściej występowały rżżenia nad polami płucnymi ($p=0.006$) i uczucie kołatania serca ($p=0.04$).

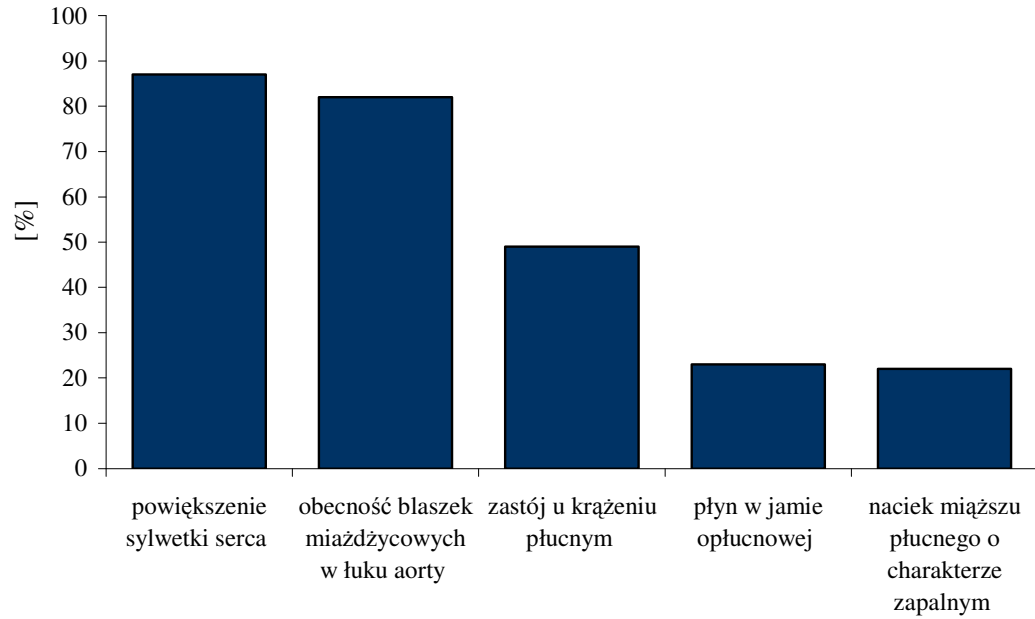
Choroby współistniejące, używki i wywiad rodzinny.

U 28% pacjentów stwierdzono migotanie przedsionków. U zdecydowanej większości badanych rozpoznano chorobę wieńcową (87%), 68% przebyło zawał mięśnia sercowego, u 88% występowało nadciśnienie tętnicze. U 35% badanych wykazano hipercholesterolemię, znamienne częściej w grupie kobiet ($p=0.004$). 16% ankietowanych nadużywało alkoholu, przeważający odsetek tej grupy stanowili mężczyźni ($p<0.001$), 46% badanych deklarowało palenie papierosów z przewagą palących w grupie mężczyzn ($p<0.01$).

Dodatni wywiad rodzinny w kierunku NS stwierdzono u 28 pacjentów, w kierunku choroby wieńcowej i nadciśnienia tętniczego odpowiednio u 43 i 46 badanych.

Badanie radiologiczne klatki piersiowej i badanie elektrokardiograficzne.

W ocenie radiologicznej klatki piersiowej powiększenie sylwetki serca stwierdzono u 87% badanych, obecność blaszek miażdżycowych w łuku aorty u 82%, cechy zastójny żylny w krążeniu płucnym u 49%, płyn w jamie opłucnowej u 23% chorych, nacieki miąższu płucnego u 22% badanych (Rycina 3).



Ryc. 3. Zmiany stwierdzone w badaniu radiologicznym klatki piersiowej.

U 20% chorych wykazano blok lewej odnogi pęczka Hisa w ocenie elektrokardiograficznej, obniżki odcinka ST stwierdzono w 80% zapisów, a ujemne załamki T u 78% badanych i znamienne częściej w grupie mężczyzn ($p=0.02$).

Parametry laboratoryjne (Tabela 4).

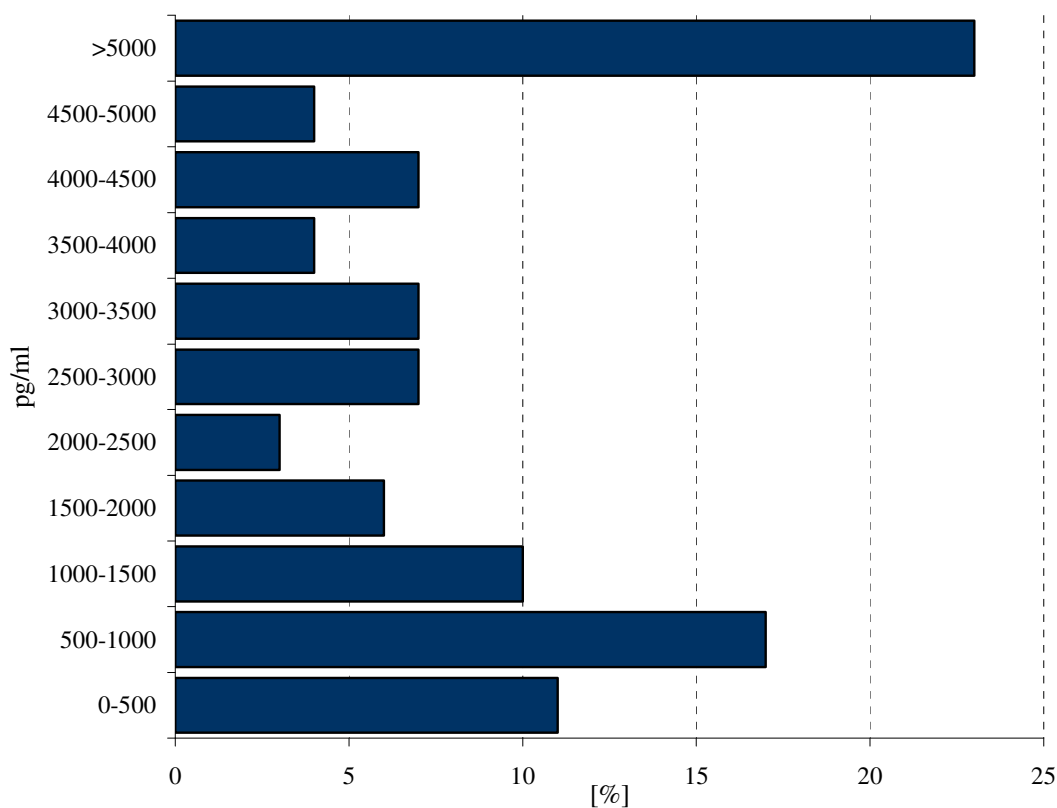
Tabela 4.

Wyniki badań laboratoryjnych w grupach kobiet i mężczyzn.

Parametry laboratoryjne	Kobiety	Mężczyźni
Leukocyty ($10^3/\mu\text{l}$)	7.92±2.31	8.51±2.87
Erytrocyty ($10^6/\mu\text{l}$)	4.63±5.11	4.57±5.62
Hemoglobina (g/dl)	13.81±1.52	14.08±1.73
Hematokryt (%)	40.99±4.43	41.50±4.90
MCV (fl)	88.63±6.54	91.05±6.58
Trombocyty ($10^3/\mu\text{l}$)	22.74±72.53	22.08±68.62
Glukoza (mmol/l)	5.20±0.64	5.20±0.75
Mocznik (mmol/l)	7.58±2.43	8.26±2.78
Kreatynina ($\mu\text{mol/l}$)	84.14±24.42	99.89±28.64**
Klirens kreatyniny (ml/min)	59.36±26.40	78.99±31.23**
Kwas moczowy ($\mu\text{mol/l}$)	396.30±112.19	448.69±112.75*
Bilirubina ($\mu\text{mol/l}$)	14.95±8.59	16.32±7.75
AspAt (U/l)	35.11±20.31	33.31±18.34
AlAt (U/l)	31.86±21.11	40.06±29.51
Tróiglicerydy (mmol/l)	1.52±0.68	1.41±0.58
Cholesterol całkowity (mmol/l)	5.19±0.97	4.63±1.05**
HDL- cholesterol (mmol/l)	1.40±0.50	1.28±0.48
LDL- cholesterol (mmol/l)	3.14±0.82	2.77 ±0.94*
Na (mmol/l)	141.59±3.72	139.27±3.26***
K (mmol/l)	4.38±0.53	4.65±0.57**
NT-proBNP (pg/ml)	4079.92±5846.41	4952.97±6706.79

Mężczyźni z niewydolnością serca charakteryzowali się wyższymi wartościami w zakresie następujących parametrów laboratoryjnych: kreatynina, kwas moczowy, potas i wyższą wartością klirensu kreatyniny oraz niższymi wartościami poziomu cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu i sodu.

Wartości NT-proBNP w badanej grupie mieściły się pomiędzy 125 a 35000 pg/ml (wartość średnia 4582.60 pg/ml, odchylenie standardowe 6339.68), mediana wyniosła 2727 pg/ml, a wartości górnego i dolnego kwartyła odpowiednio 4827 i 819 pg/ml. Rozkład tej zmiennej w sposób istotny odbiegał od krzywej Gaussa (test Shapiro–Wilka, $W=0.64$, $p<0.0001$). Histogram rozkładu zmiennej przedstawia rycina poniżej (Rycina 4).



Ryc. 4. Histogram rozkładu zmiennej NT-proBNP w badanej populacji.

Charakterystyka parametrów echokardiograficznych w badanej grupie (Tabela 5).

Tabela 5.

Parametry echokardiograficzne w grupie kobiet i mężczyzn.

Parametry echokardiograficzne	Kobiety	Mężczyźni
Lewy przedsionek (cm)	4.93±0.83	5.01±0.67
Lewa komora [wymiar końcowoskurczowy], (cm)	4.00±1.17	5.08±1.19***
Lewa komora [wymiar końcoworozkurczowy], (cm)	5.49±0.91	6.39±1.02***
Fracja wyrzutowa lewej komory (%)	40.25±16.32	30.91±11.11***
Przegroda międzykomorowa [wymiar rozkurczowy], (cm)	1.16±0.22	1.17±0.28
Tylna ściana lewej komory [wymiar rozkurczowy], (cm)	1.16±0.19	1.13±0.23
E (m/s)	0.72±0.19	0.69±0.24
A (m/s)	0.85±0.34	0.75±0.23
E/A	1.08±0.70	1.11±0.80
DT (MS)	260.32±121.74	262.72±76.99
IVRT (ms)	102.09±33.22	107.72±32.84
Vp (cm/s)	49.98±22.51	43.73±21.03
S (m/s)	0.61±0.24	0.46±0.13
D (m/s)	0.47±0.18	0.44±0.12
S/D	1.40±0.61	1.12±0.46
Ar (m/s)	0.34±0.14	0.28±0.07
CzasAr (ms)	145.86±48.36	142.11±34.14

Poziomy istotności różnic pomiędzy płciami: *** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05.

Porównując grupę kobiet i mężczyzn wykazano, że mężczyźni charakteryzowali się niższą wartością frakcji wyrzutowej i większym wymiarem końcoworozkurczowym i końcowoskurczowym lewej komory. Dla pozostałych parametrów echokardiograficznych charakteryzujących strukturę i funkcję rozkurczową lewej komory serca nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy płciami.

Tabela 6.

Typ niewydolności serca w ocenie echokardiograficznej.

Typ niewydolności serca	Liczba badanych
Niewydolność skurczowa lub mieszana	88
Izolowana niewydolność rozkurczowa	3
Wada zastawkowa serca	9

W ocenie echokardiograficznej 88% badanych stanowili pacjenci z niewydolnością skurczową lewej komory. Ocena parametrów funkcji rozkurczowej, ze względu na trudne warunki badania wynikające ze złej jakości okna echokardiograficznego lub współistniejącego migotania przedsionków, możliwa była do przeprowadzenia u 45% osób w badanej grupie. Wśród 45 pacjentów, u których przeprowadzono ocenę funkcji rozkurczowej lewej komory, współistnienie obydwu typów niewydolności (skurczowej i rozkurczowej) stwierdzono u 80% badanych (36/45), natomiast izolowaną niewydolność skurczową i izolowaną niewydolność rozkurczową wykazano odpowiednio u 2% (1/45) i 6% (3/45) badanych. Pozostałą grupę stanowili pacjenci z zachowaną lub graniczną funkcją skurczową lewej komory, u których nie można było ocenić funkcji rozkurczowej a za przyczynę niewydolności serca należało przyjąć wadę zastawkową. Istotną niedomykalność zastawki mitralnej stwierdzono u 2 badanych, kombinację niedomykalności zastawki aortalnej i mitralnej u 3 badanych, niedomykalność zastawki trójdzielnej u jednej osoby, kombinację niedomykalności zastawki mitralnej i trójdzielnej u 2 osób, natomiast występującą równocześnie

niedomykalność zastawki mitralnej i trójdzielnej z kombinowaną wadą aortalną u jednej osoby.

Wśród 39 chorych, u których stwierdzono dysfunkcję rozkurczową na podstawie kryteriów kanadyjskich (5-stopniowa skala zaawansowania) wydzielono następujące grupy: 2 stopień- 17 badanych, 3, 4 i 5 stopień- odpowiednio 11, 3 i 8 badanych. Stosując kryteria europejskie niewydolność rozkurczową rozpoznano u 33 spośród 45 zbadanych osób: grupa o cechach zaburzonej relaksacji w fazie wczesnego napełniania lewej komory- 26 badanych, pacjenci o profilu pseudonormalizacyjnym lub restrykcyjnym- 7 badanych.

Odcinkowe zaburzenia kurczliwości mięśnia lewej komory uwidoczniono u 74% badanych, a cechy przerostu lewej komory w badaniu echokardiograficznym występowały u 66% chorych.

Parametry mikrokrążenia w badanej grupie (Tabela 7).

Tabela 7.

Parametry mikrokrążenia w badanej grupie.

Parametr mikrokrążenia	Średnia	SD	Min.	Maks.	Mediana
Średni przepływ spoczynkowy, Mb (PU)	6.23	4.71	1.00	28.28	4.74
Procentowy wzrost przepływu, PF% (%)	715.97	437.84	171.4	3401.9	653.3
Pole pod krzywą reakcji przekrwienia, AUC (PU/s)	793.95	706.15	56.86	4209.43	610.92
Średni przepływ w temperaturze 44 st.C, MF44 (PU)	77.87	40.22	23.94	229.46	70.95

Tabela 8.

Parametry mikrokrążenia w grupie kobiet i mężczyzn.

Parametr mikrokrążenia	Kobiety	Mężczyźni
Średni przepływ spoczynkowy, MFb	6.32 ±4.85	6.17 ±4.64
Procentowy wzrost przepływu, PF%	781.12±552.26	666.82±323.19
Pole pod krzywą reakcji przekrwienia, AUC	958.96±920.47	669.48±457.64
Średni przepływ w temperaturze 44 st.C, MF44	90.32±47.29	68.31±31 **

Poziomy istotności różnic pomiędzy płciami: *** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05.

Kobiety charakteryzowały się wyższymi wartościami przepływu spoczynkowego i przepływu w reakcji przekrwienia biernego, natomiast znamienność statystyczną osiągnęły jedynie różnice w przepływie w naczyniach mikrokrążenia w temperaturze 44 st. Celsjusza.

Charakterystyka zażywanych leków w grupie kobiet i mężczyzn (Tabela 9).

Tabela 9.

Charakterystyka zażywanych leków.

Grupa leków	Liczba zażywających lek		
	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie (%)
Inhibitor konwertazy angiotensyny	51	36	87
Diuretyk pętlowy	47	34	81
Kwas acetylosalicylowy	45	31	76
Beta-bloker	45	30	75
Statyna	30	22	52
Digoksyna	17	14	31
Spirolakton	8	12	20
Nitrat długodziałający	9	11	20
Acenokumarol	10	9	19

Zdecydowana większość chorych przyjmowała inhibitory konwertazy angiotensyny (prawie 90% badanych), beta-blokery (BB) przyjmowało 75% chorych, w tym metoprolol 30 badanych, karwedilol i bisoprolol odpowiednio 24 i 19 badanych, sotalol i atenolol po jednym badanym. Osiemdziesięciu jeden badanych otrzymywało diuretyk pętlowy, a 20% spironolakton. Nie wykazano znamiennych różnic pod względem przyjmowanych leków pomiędzy płciami.

VI. Związek badanych czynników z parametrami mikrokrążenia.

6.1. Wiek, ciśnienie tętnicze krwi.

Wiek.

Badanych podzielono przyjmując za granicę wiek 65 lat. W grupie starszej stwierdzono wyższe parametry przepływu w naczyniach mikrokrążenia zarówno w warunkach spoczynkowych, reakcji przekrwienia, jak i w warunkach stymulacji termicznej (Tabela 10). W przypadku parametru, dla którego stwierdzono istotność sprawdzono, czy obserwowana różnica może być wynikiem interakcji płci i wieku. Po uwzględnieniu płci powyższa zależność traci istotność, co wskazuje na fakt, że jest w rzeczywistości artefaktem wynikającym z nierównomiernego udziału płci w rozpatrywanych grupach wiekowych ($p=0.001$).

Tabela 10.

Parametry mikrokrążenia w grupach poniżej i powyżej 65 roku życia.

Zmienna	<65 lat (N=41)		≥65 lat (N=59)	
	Średnia±SD	Mediana	Średnia±SD	Mediana
Mb	5.59±3.96	4.69	6.68±5.16	4.86
PF%	687.29±311.42	655.80	735.90±509.27	636.80
AUC	681.09±432.55	590.32	872.38±840.75	661.21
MF44	66.55±32.47	57.05	85.87±43.41*	78.03

Poziomy istotności różnic pomiędzy analizowanymi grupami: *** $p<0.001$, ** $p<0.01$, * $p<0.05$.

Związek parametrów mikrokrążenia z wiekiem oceniano także za pomocą korelacji. Wykazano istotny dodatni związek przepływu w warunkach

spoczynkowych oraz AUC i MF44 z wiekiem. Ponieważ w grupie istnieje statystycznie istotna różnica wieku pomiędzy pacjentami różnej płci, sprawdzono, czy uzyskany wynik może być rezultatem wynikającym z różnic między płciami. W tym celu skonstruowano model statystyczny uwzględniający wpływ obu tych czynników oraz ich interakcji na przepływ średni w warunkach spoczynkowych. Uzyskane wyniki wskazały, że istotny wpływ miał jedynie wiek ($p=0.03$), zaś wpływ płci był nieistotny ($p=0.6$). Podobnie w przypadku AUC istotny wpływ na obserwowaną zależność miał jedynie wiek ($p=0.02$) a nie płeć ($p=0.23$). Natomiast dla MF44 istotny wpływ na obserwowaną zależność miał zarówno wiek ($p=0.03$), jak i płeć ($p=0.05$) a także interakcja między płcią a wiekiem ($p=0.03$).

Ciśnienie tętnicze.

Związek wartości ciśnienia tętniczego krwi z parametrami mikrokrażenia oceniano za pomocą korelacji. Wykazano dodatni związek średniego przepływu w warunkach spoczynkowych z wartością ciśnienia skurczowego ($R^2=0.05$, $F=5.5$, $p=0.02$). Obserwowany wynik poddano kontroli na wpływ płci i wieku. Analiza modelu uwzględniającego te trzy parametry wykazała, że na przepływ średni w warunkach spoczynkowych istotnie wpływają zarówno ciśnienie skurczowe ($p=0.03$), jak i wiek ($p=0.04$) a pomiędzy tymi zmiennymi występuje silna interakcja ($p=0.01$). Natomiast wpływ płci nie był statystycznie istotny.

Podobną zależność wykazano dla ciśnienia rozkurczowego. Obserwowany wynik także poddano kontroli na wpływ płci i wieku. Analiza modelu uwzględniającego te trzy parametry wykazała, że na przepływ średni w warunkach spoczynkowych istotnie wpływają zarówno ciśnienie rozkurczowe ($p=0.03$), jak i wiek ($p=0.02$), a pomiędzy tymi zmiennymi występuje interakcja ($p=0.01$). Wpływ płci, podobnie, jak dla ciśnienia skurczowego, nie był statystycznie istotny ($p=0.35$).

Dla pozostałych parametrów mikrokrażenia nie uzyskano istotnych zależności z wartościami skurczowymi i rozkurczowymi ciśnień.

6.2. Objawy niewydolności serca, stopień klinicznego zaawansowania wg klasyfikacji NYHA.

Po podziale badanej grupy w zależności od obecności napadowej duszności nocnej, ograniczonej tolerancji wysiłku, obrzęków obwodowych, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie parametrów mikrokrazenia pomiędzy grupami z i bez powyższych objawów. Natomiast po podziale chorych w zależności od objawu, którym jest duszność wysiłkowa wykazano istotną różnicę w zakresie parametru charakteryzującego przepływ spoczynkowy (Tabela 11).

Tabela 11.

Porównanie parametrów mikrokrazenia pomiędzy grupami chorych z dusznością wysiłkową i bez duszności wysiłkowej (tylko 3 badanych).

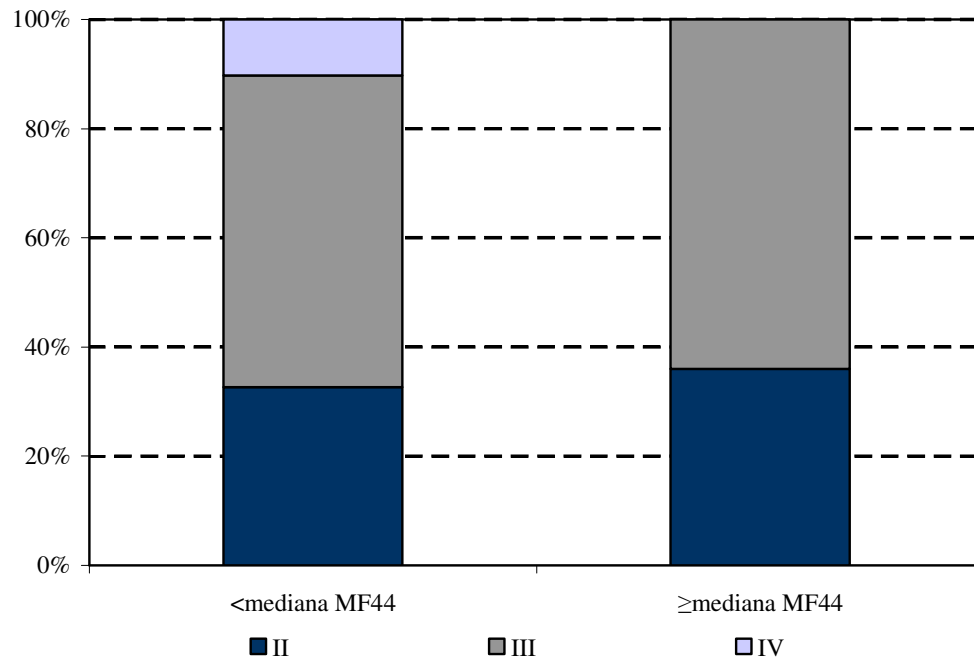
Zmienna	Bez duszności wysiłkowej		Z dusznością wysiłkową	
	Średnia±SD	Mediana	Średnia±SD	Mediana
Mb	9.5± 0.98	9.59	6.13±4.75***	4.73
PF%	525.26±179.31	625.41	721.87±442.56	655.77
AUC	775.47±392.06	969.68	794.53±714.86	610.26
MF44	117.64±44.93	101.64	76.63±39.69	70.16

Poziomy istotności różnic pomiędzy grupami: *** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05.

Porównując chorych w 2 klasie zaawansowania niewydolności serca wg klasyfikacji NYHA z chorymi w klasie 3 i 4 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie parametrów charakteryzujących przepływ w mikrokrazeniu.

Badaną grupę podzielono także względem mediany analizowanych parametrów mikrokrazenia celem porównania odsetka osób w poszczególnych

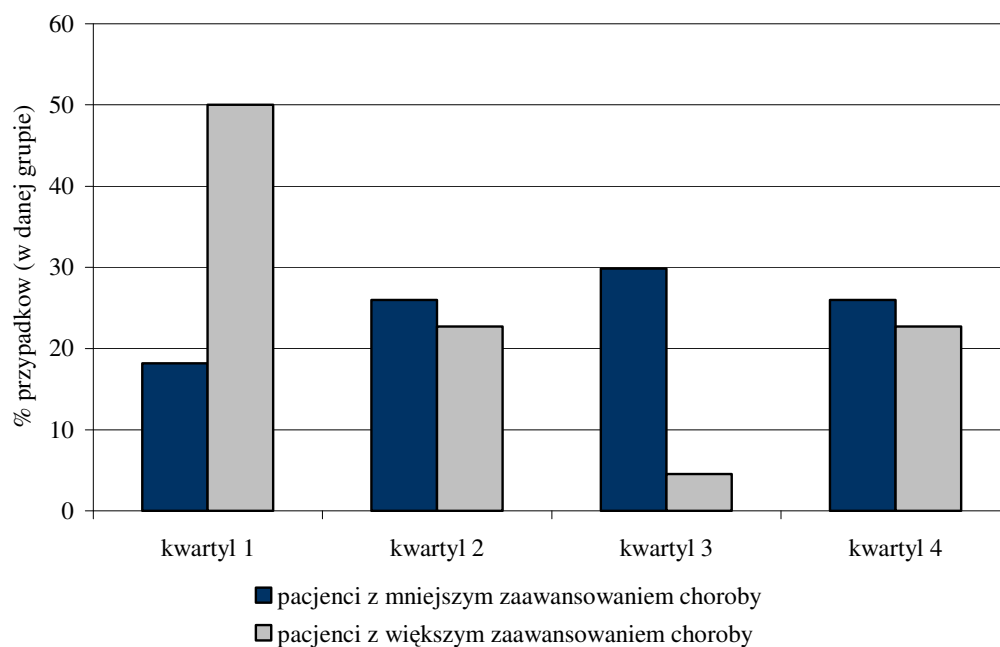
klasach NYHA w grupie wyższych i niższych wartości przepływu. Po podziale względem mediany MF44 stwierdzono, że wszyscy badani w IV klasie NYHA znaleźli się w grupie o niższych od mediany wartościach przepływu w naczyniach mikrokrążenia (5 badanych), (Rycina 5).



Ryc. 5. Analiza rozkładu badanych w poszczególnych klasach NYHA w grupach podzielonych względem mediany MF44, $p=0.03$.

Badanych podzielono także na dwie grupy zróżnicowane pod względem zaawansowania choroby, uwzględniając istotne parametry echokardiograficzne (LVEDd, EF), wskaźniki kliniczne (klasyfikacja NYHA), poziom NT-proBNP. Pierwszą grupę stanowili chorzy z większym zaawansowaniem choroby, to znaczy w III i IV klasie NYHA, z $LVEDd \geq 5.6$ cm i $EF \leq 35\%$, oraz z poziomem NT-proBNP powyżej mediany (powyżej 2728 pg/ml). Pomędzy grupami porównywano odsetek pacjentów, których wartości przepływu w naczyniach mikrokrążenia pod wpływem bodźców wazodilacyjnych mieściły się w poszczególnych kwartylach obliczonych dla całej grupy badanych. Oceniane wartości parametrów mikrokrążenia (MF44) wśród pacjentów z bardziej zaawansowaną niewydolnością

serca istotnie częściej przyjmowały wartości mieszczące się w dolnych kwartylach rozkładu dla całej grupy badanych. Powyższej zależności nie wykazano dla parametrów charakteryzujących reakcję przekrwienia biernego i przepływ spoczynkowy (Rycina 6).



Ryc. 6. Rozkład pacjentów z różnym zaawansowaniem klinicznym niewydolności serca w poszczególnych kwartylach MF44 ($\chi^2=11.530$, $df=3.00$, $p=0.009$).

6.3. Przyczyny hospitalizacji.

Pacjenci hospitalizowani z powodu zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca lub obrzęku płuc mieli niższe wartości średniego przepływu spoczynkowego (Tabela 12).

Tabela 12.

Porównanie parametrów mikrokrazenia pomiędzy grupami badanych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia przewlekłej NS lub obrzęku płuc a hospitalizowanych z innych powodów.

Zmienna	Hospitalizowani z powodu zaostrzenia przewlekłej NS lub obrzęku płuc (N=53)		Hospitalizowani z innych powodów (N=47)	
	Średnia±SD	Mediana	Średnia±SD	Mediana
Mb	5.32±3.85	4.27	7.26±5.39 *	5.19
PF%	751.33±481.31	673.25	676.10±384.25	615.19
AUC	820.93±720.50	641.81	763.53±696.12	588.32
MF44	76.33±42.36	69.49	79.57±38.10	72.55

6.4. Choroby współistniejące.

Porównując pacjentów z chorobą wieńcową i bez oraz chorych z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia tętniczego nie wykazano istotnych różnic w zakresie parametrów mikrokrazenia. Badaną grupę podzielono także w zależności od obecności zawału serca teraz lub w wywiadzie. Pacjenci z przebyłym zawałem serca mieli istotnie niższe wartości przepływu w naczyniach mikrokrazenia w warunkach spoczynkowych ($p=0.02$) oraz wykazywali trend w kierunku niższych wartości AUC ($p=0.08$). Dla dwóch badanych nie udało się ustalić, czy przebyli zawał serca. Wyniki przedstawia tabela 13.

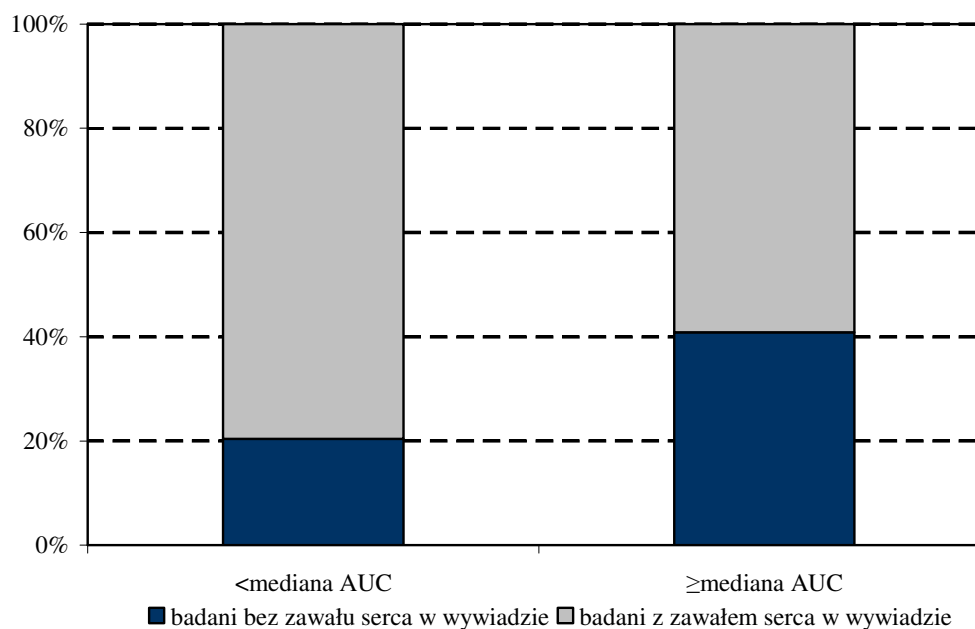
Tabela 13.

Porównanie parametrów mikrokrążenia pomiędzy grupami z przebyłym zawałem serca w wywiadzie i bez przebytego zawału.

Zmienna	Bez zawału w wywiadzie (N=30)		Z przebyłym zawałem (N=68)	
	Średnia±SD	Mediana	Średnia±SD	Mediana
MFb	7.86±5.79	6.37	5.53±4.00*	4.43
PF%	635.25±283.51	648.72	752.15±494.04	654.13
AUC	958.82±864.58	746.18	726.91±624.38	556.59
MF44	82.86±35.80	73.29	75.09±40.66	69.76

Poziomy istotności różnic pomiędzy grupami: *** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05.

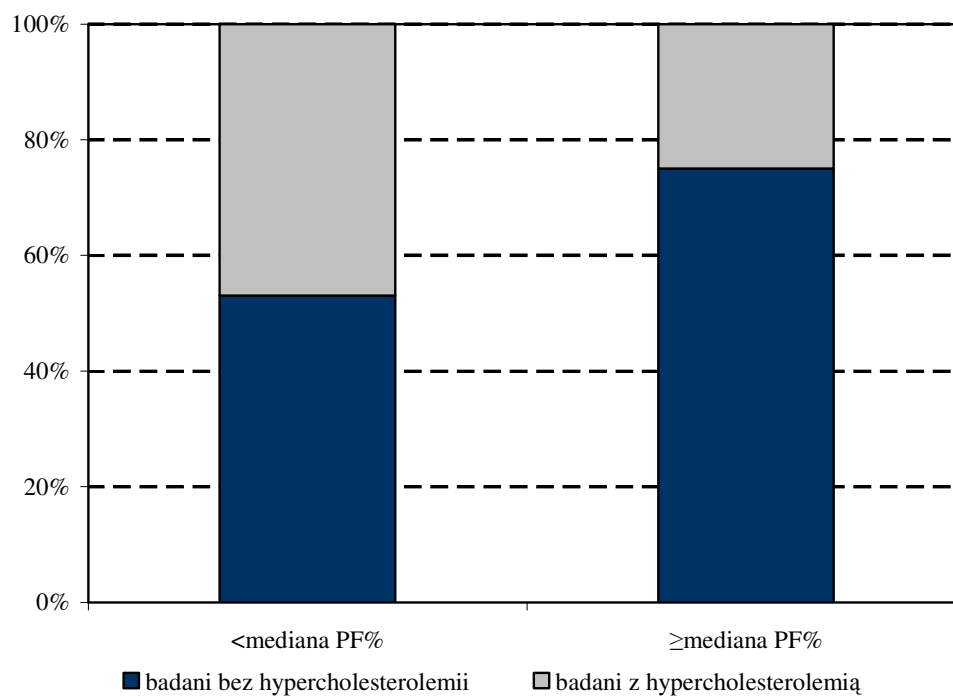
Wobec opisanego powyżej trendu w zakresie parametru charakteryzującego reakcję przekrwienia biernego (AUC; p=0.08), badaną grupę podzielono względem mediany AUC i wykazano, że odsetek osób po przebyłym zawale serca jest istotnie wyższy w grupie wartości AUC poniżej mediany (Rycina 7).



Ryc. 7. Porównanie rozkładu badanych z zawałem serca w wywiadzie pomiędzy grupami powstałymi po podziale względem mediany AUC (p=0.03).

Po podziale badanej grupy w zależności od występowania hipercholesterolemii oraz nadużywania alkoholu, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie parametrów mikrokążenia pomiędzy grupami.

Badanych podzielono także względem mediany parametrów mikrokążenia i porównywano frekwencję osób z hipercholesterolemią pomiędzy utworzonymi grupami. Po podziale badanej grupy w zależności od wartości szczytowego przepływu w reakcji przekrwienia biernego ($<$ mediana PF% vs \geq mediana PF%) wykazano, że większy odsetek badanych z hipercholesterolemią znajduje się w grupie o niższych parametrach przepływu (Rycina 8). Dla pozostałych parametrów mikrokążenia nie wykazano istotnych różnic.



Ryc. 8. Porównanie proporcji badanych z hipercholesterolemią w grupach powstałych po podziale analizowanej populacji względem mediany PF% ($p=0.02$).

Pacjentów podzielono także na grupy palących tytoń i niepalących. Pacjenci palący mieli nieco niższe wartości parametrów przepływu w naczyniach mikrokążenia a największą różnicę, choć nieistotną statystycznie ($p=0.06$), stwierdzono dla MF44.

6.5. Badanie elektrokardiograficzne i badanie radiologiczne klatki piersiowej.

Pacjenci z blokiem lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB) w badaniu elektrokardiograficznym nie różnili się wskaźnikami mikrokrążenia od chorych bez LBBB. Podobnie badani z ujemnymi załamkami T w badaniu elektrokardiograficznym nie różnili się wskaźnikami mikrokrążenia od chorych bez ujemnych załamków, natomiast pacjenci z obniżkami odcinka ST mieli niższe wartości przepływu w reakcji przekrwienia biernego oraz niższe wartości przepływu w warunkach stymulacji termicznej. Istotność statystyczną osiągnął jedynie parametr PF%, którego wartość była niższa w grupie z obniżkami odcinka ST (Tabela 14).

Porównując parametry mikrokrążenia pomiędzy grupami z powiększoną sylwetką serca lub cechami zastoju w krążeniu płucnym a grupami bez powyższych nieprawidłowości w badaniu radiologicznym klatki piersiowej, nie wykazano istotnych różnic w zakresie przepływu.

Tabela 14.

Parametry mikrokrążenia w grupach z i bez obniżek odcinka ST w EKG.

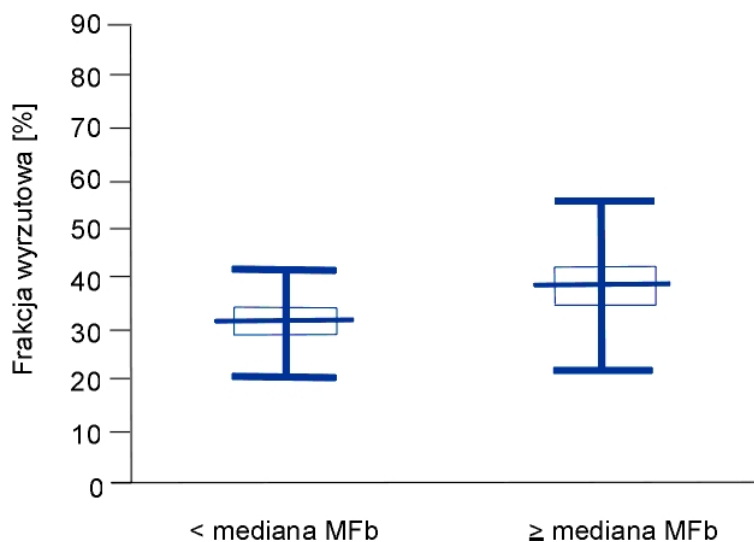
Zmienna	Bez obniżek odcinka ST (N=20)		Z obniżkami odcinka ST (N=80)	
	Średnia±SD	Mediana	Średnia±SD	Mediana
Mb	5.24±3.58	4.71	6.51±4.92	4.87
PF%	842.39±346.58	745.05	680.19±443.98**	613.91
AUC	918.28±782.75	642.38	772.03±701.40	610.92
MF44	90.74±46.00	81.51	75.40±39.32	67.24

Poziomy istotności różnic pomiędzy analizowanymi grupami: *** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05.

6.6. Budowa i funkcja serca w ocenie echokardiograficznej.

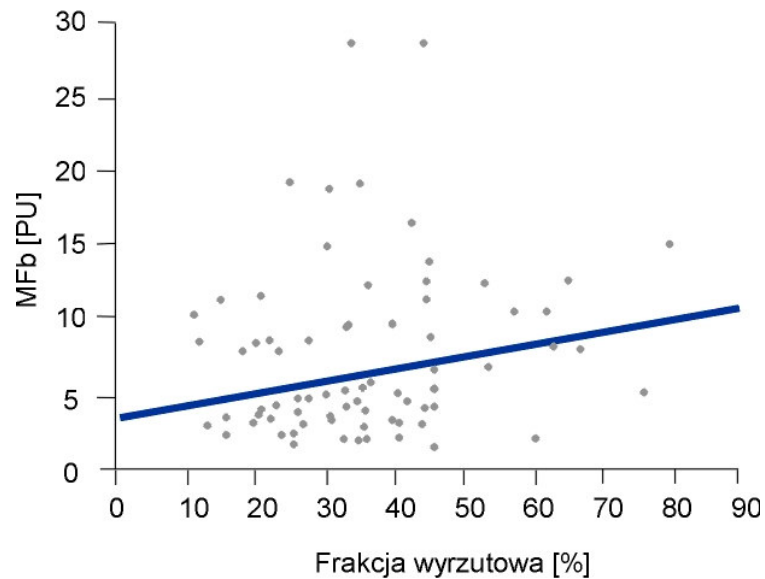
Fracja wyrzutowa lewej komory.

Po podziale badanej grupy pod względem wielkości EF (<35% vs ≥35%) nie wykazano różnic w wartościach spoczynkowych i dynamicznych przepływu w naczyniach mikrokrążenia pomiędzy grupami różniącymi się frakcją wyrzutową. Następnie badanych podzielono względem mediany poszczególnych parametrów mikrokrążenia porównując wartości frakcji wyrzutowej lewej komory pomiędzy grupami. Po podziale względem mediany średniego przepływu w warunkach spoczynkowych wykazano, że badani z niższymi wartościami przepływu (poniżej mediany) mieli istotnie niższe wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (p=0.006), (Rycina 9). Po podziale badanej grupy w zależności od wielkości przepływu szczytowego (grupa o wartościach mniejszych i grupa o wartościach większych lub równych medianie PF%) wykazano, że grupa z wartościami poniżej mediany charakteryzowała się wyższą frakcją wyrzutową lewej komory (p=0.01). Po podziale badanej grupy w zależności od wielkości średniego przepływu w temp. 44 stopni wykazano, że grupa o niższych wartościach przepływu charakteryzowała się także niższą wartością frakcji wyrzutowej lewej komory (p=0.01).



Ryc. 9. Porównanie wartości frakcji wyrzutowej lewej komory pomiędzy grupami powstałymi po podziale badanej populacji względem mediany MFb (p=0.006).

Związek parametrów mikrokążenia z parametrami echokardiograficznymi oceniano także za pomocą regresji. Wykazano dodatni związek średniego przepływu w warunkach spoczynkowych z wielkością EF lewej komory (Rycina 10).



Ryc. 10. Związek średniego przepływu w warunkach spoczynkowych z frakcją wyrzutową lewej komory ($R^2 = 0.06$, $F = 4.73$, $p = 0.03$).

Wymiar rozkurczowy lewej komory.

Po podziale badanej grupy w zależności od wymiaru lewej komory uzyskano znaczne różnice. Pacjenci charakteryzujący się większym wymiarem rozkurczowym lewej komory wykazywali niższe wartości przepływu w naczyniach mikrokążenia, przy czym istotność statystyczną osiągnęły następujące parametry: AUC charakteryzujący reakcję przekrwienia i MF44. Pacjenci z wyższym wymiarem skurczowym lewej komory charakteryzowali się niższymi wartościami parametrów przepływu zarówno w warunkach spoczynkowych, jak i pod wpływem bodźców o działaniu wazodilatacyjnym (Tabela 15).

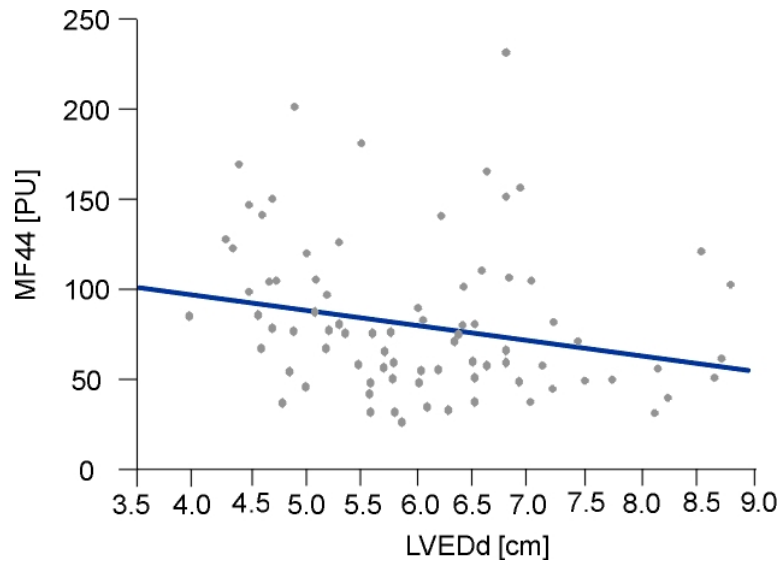
Tabela 15.

Porównanie parametrów mikrokrażenia pomiędzy grupami z LVEDd<5.6 cm i LVEDd≥5.6 cm oraz LVESd<3.9 cm i LVESd≥3.9 cm.

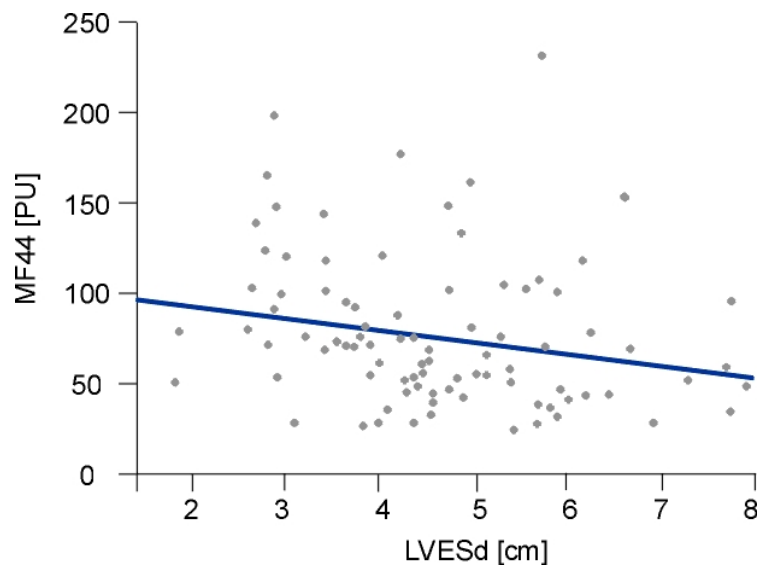
Zmienna	Średnia±SD	Mediana	Średnia±SD	Mediana
	LVEDd < 5.6 cm (N=32)		LVEDd ≥ 5.6 cm (N=67)	
Mb	7.01±5.37	4.89	5.88±4.39	4.27
PF%	753.79±383.95	680.91	700.81±465.64	652.50
AUC	1032.52±867.77	790.70	684.08±594.41**	481.80
MF44	98.62±40.06	88.32	67.75±36.84***	56.86
	LVESd < 3.9 cm (N=28)		LVESd ≥ 3.9 cm (N=72)	
Mb	6.98±3.87	5.87	5.96±5.03	4.27
PF%	718.93±365.44	640.04	717.54±468.06	655.77
AUC	926.13±686.85	727.35	745.67±716.15	590.32
MF44	96.24±39.24	87.82	70.47±38.77***	57.35

Poziomy istotności różnic pomiędzy analizowanymi grupami: *** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05.

Badaną grupę podzielono następnie względem mediany poszczególnych parametrów mikrokrażenia i porównano wartości LVEDd i LVESd pomiędzy grupami. Po podziale badanej grupy względem mediany MF44 wykazano, że grupa charakteryzująca się niższymi wartościami przepływu posiadała wyższe wartości LVEDd (p=0.0006). Związek MF44 z wymiarem lewej komory potwierdzono za pomocą korelacji. Wykazano ujemną zależność średniego przepływu w temp. 44 st. i wymiaru skurczowego oraz rozkurczowego lewej komory (Rycina 11 i 12).



Ryc. 11. Związek wymiaru lewej komory w rozkurczu i średniego przepływu w temp. 44 stopni ($R^2 = 0.05$, $F = 5.21$, $p = 0.02$).

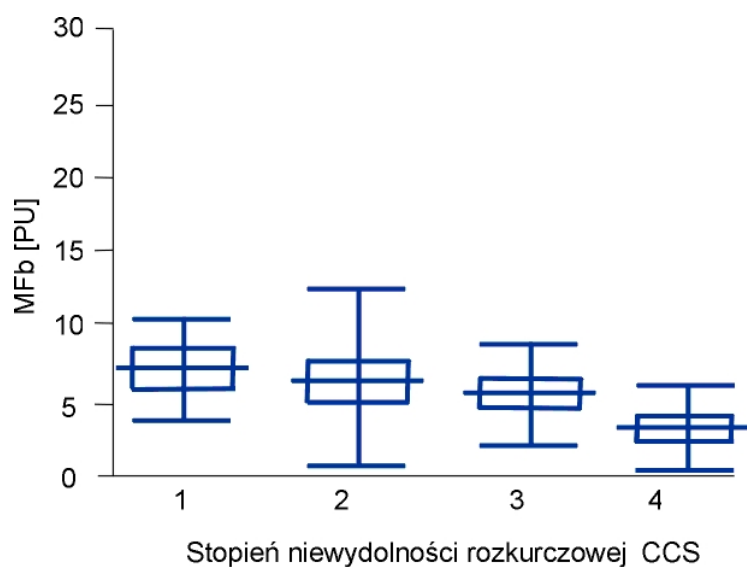


Ryc. 12. Związek wymiaru skurczowego lewej komory i średniego przepływu w temp. 44 stopni Celsjusza ($R^2 = 0.05$, $F = 4.8$, $p = 0.03$).

Funkcja rozkurczowa lewej komory.

Związek parametrów mikrokrążenia i Vp oraz E/A analizowano za pomocą korelacji. Nie wykazano istotnych zależności pomiędzy powyższymi parametrami funkcji rozkurczowej a wskaźnikami mikrokrążenia.

Następnie przeprowadzono porównanie parametrów mikrokrążenia pomiędzy wyodrębnionymi grupami o różnym stopniu zaawansowania niewydolności rozkurczowej. W przypadku porównania średnich wartości przepływu spoczynkowego wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami o różnym stopniu zaawansowania niewydolności rozkurczowej wg CCS. W analizach połączono grupę 4 i 5 wg CCS z powodu ich małej liczebności (Rycina 13).



Ryc. 13. Porównanie średnich wartości przepływu spoczynkowego pomiędzy grupami o różnym stopniu zaawansowania niewydolności rozkurczowej wg CCS ($p=0.0472$).

Podobnie, porównując średnie wartości przepływu spoczynkowego w poszczególnych grupach zaawansowania niewydolności rozkurczowej wg ESC wykazano bliską istotności statystycznej różnicę pomiędzy poszczególnymi grupami zaawansowania niewydolności rozkurczowej ($p=0.06$).

Obraz echokardiograficzny zaburzeń kurczliwości mięśnia lewej komory.

Pacjentów podzielono w zależności od obecności odcinkowych zaburzeń kurczliwości mięśnia lewej komory. Badani, którzy w obrazie echokardiograficznym prezentowali odcinkowe zaburzenia kurczliwości najpewniej o etiologii niedokrwiennej posiadali istotnie niższe wartości parametrów mikrokrążenia w zakresie przepływu spoczynkowego oraz przepływu w reakcji stymulacji termicznej (Tabela 16).

Tabela 16.

Porównanie parametrów mikrokrążenia w zależności od obrazu echokardiograficznego (zaburzenia kurczliwości odcinkowej).

Zmienna	Pacjenci bez odcinkowych zaburzeń kurczliwości w badaniu echokardiograficznym (N=26)		Pacjenci z odcinkowymi zaburzeniami kurczliwości w badaniu echokardiograficznym (N=74)	
	Średnia±SD	Mediana	Średnia±SD	Mediana
Mb	7.71±4.37	7.21	5.72±4.75*	4.31
PF%	666.48±336.30	648.72	733.36±469.13	654.13
AUC	859.31±630.03	717.10	770.99±733.67	568.46
MF44	91.40±41.17	81.51	73.05±39.04 *	67.24

Poziomy istotności różnic pomiędzy analizowanymi grupami: *** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05.

Pacjentów podzielono także w zależności od globalnej funkcji skurczowej lewej komory ocenianej na podstawie wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (pacjenci z zachowaną funkcją skurczową vs pacjenci z dysfunkcją skurczową). Stwierdzono, że pacjenci z niewydolnością skurczową mieli istotnie niższe MFb i MF44 (Tabela 17).

Tabela 17.

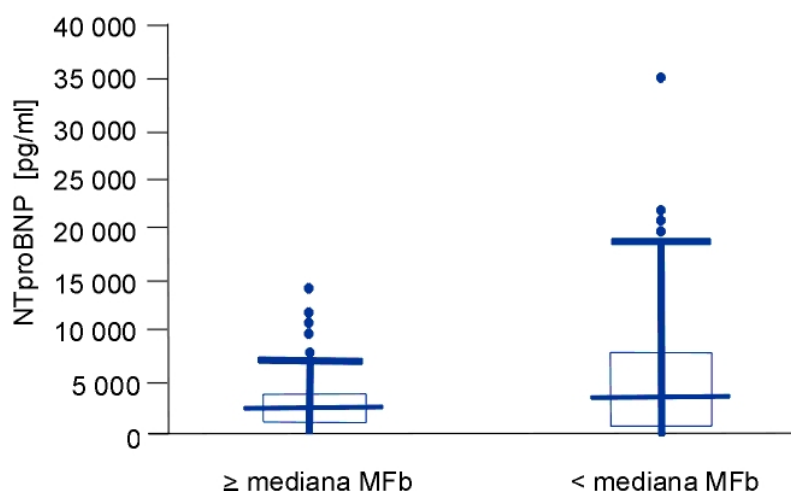
Porównanie wartości parametrów mikrokążenia pomiędzy grupami z zachowaną funkcją skurczową i dysfunkcją skurczową lewej komory.

Zmienna	Zachowana funkcja skurczowa lewej komory (EF>45%) (N=12)		Niewydolność skurczowa lewej komory (EF≤45%) (N=88)	
	Średnia±SD	Mediana	Średnia±SD	Mediana
	Mb	8.72±3.61	7.95	5.90±4.76**
PF%	631.86±433.93	533.31	727.45±439.59	672.91
AUC	635.64±331.85	644.94	815.54±741.34	610.92
MF44	99.60±36.01	85.41	74.87±40.03 **	64.78

Poziomy istotności różnic pomiędzy analizowanymi grupami: *** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05

6.7. Parametry biochemiczne- marker niewydolności serca NT-proBNP.

Porównując parametry mikrokążenia pomiędzy grupami z wyższym i niższym od mediany poziomem NT-proBNP, nie wykazano znamienych różnic pomiędzy grupami. Związek parametrów mikrokążenia z poziomem NT-proBNP określano za pomocą regresji. Nie wykazano zależności pomiędzy parametrami mikrokążenia a poziomem NT-proBNP. Następnie porównywano poziom NTpro-BNP w poszczególnych kwartylach wartości parametrów mikrokążenia. Nie wykazano różnic w wartościach NT-proBNP pomiędzy kwartylami poszczególnych parametrów mikrokążenia. Prowadzono także analizę porównawczą poziomu NT-proBNP pomiędzy grupami powstałymi po podziale badanej populacji względem mediany poszczególnych parametrów mikrokążenia. Wykazano, że poziom NT-proBNP był istotnie niższy w grupie o wyższych od mediany wartościach przepływu spoczynkowego (Rycina 14). Dla pozostałych parametrów mikrokążenia nie wykazano istotnych różnic.



Ryc. 14. Porównanie poziomu NT-proBNP pomiędzy grupami powstałymi po podziale analizowanej populacji względem mediany MFb (p=0.02).

6.8. Stosowane leczenie.

Analizowaną grupę podzielono w zależności od zażywanych leków. Porównanie parametrów mikrokrazenia pomiędzy grupami leczonych i nieleczonych za pomocą ACEI i beta-blokerów przedstawia tabela 18. Pacjenci przyjmujący ACEI mieli istotnie niższy parametr charakteryzujący reakcję stymulacji termicznej (MF44), natomiast badani zażywający beta-bloker mieli istotnie niższą wartość MFb oraz wyższą wartość PF% a także trend w kierunku niższych wartości MF44 (p=0.08).

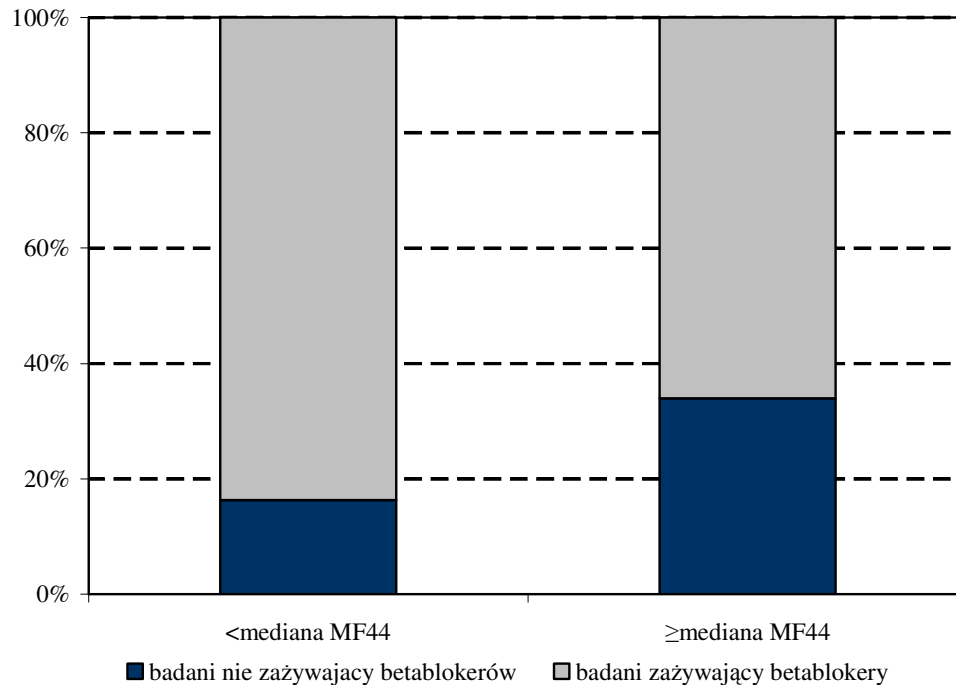
Tabela 18.

Porównanie parametrów mikrokrazenia pomiędzy grupami badanych zażywających ACEI i beta-blokery a grupami nie zażywających wymienionych leków.

Zmienna	Średnia±SD	Mediana	Średnia±SD	Mediana
	nie zażywający ACEI (N=13)		zażywający ACEI (N=87)	
Mb	8.29±6.98	6.49	5.93±4.25	4.73
PF%	596.36±218.90	625.41	733.85±459.91	672.57
AUC	1040.77±1017.01	775.45	757.07±647.41	590.32
MF44	108.55±45.50	104.34	73.23±37.52 *	66.01
	nie zażywający beta-blokerów (N=25)		zażywający beta-blokery (N=75)	
Mb	8.42±5.94	6.68	5.51±4.02 **	4.24
PF%	542.18±193.66	556.02	773.91±480.32**	688.59
AUC	784.74±856.42	561.73	797.02±655.14	641.81
MF44	86.24±36.51	78.11	75.04±41.25	64.80

Poziomy istotności różnic pomiędzy analizowanymi grupami: *** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05.

Wobec obserwowanego trendu dla MF44 ($p=0.08$) porównano także rozkład osób przyjmujących beta-blokery w grupach powstałych po podziale analizowanej populacji względem mediany powyższego parametru. Zaobserwowano, że odsetek osób przyjmujących beta-blokery był wyższy w grupie niższych wartości przepływu w temperaturze 44 st. Celsjusza (Rycina 15).



Ryc. 15. Porównanie odsetka osób zażywających beta-blokery w grupie podzielonej względem mediany MF44 ($p=0.04$).

Pacjentów podzielono także na grupę przyjmujących i nie przyjmujących kwasu acetylosalicylowego. Pacjenci przyjmujący ASA mieli niższe wartości parametrów przepływu spoczynkowego w naczyniach mikrokrążenia i przepływu szczytowego w reakcji przekrwienia oraz MF44 ($p=0.07$) i wyższe pole pod krzywą w reakcji przekrwienia biernego. Różnice te nie osiągnęły jednak istotności statystycznej.

Nie wykazano także istotnych różnic pomiędzy badanymi zażywającymi i nie zażywającymi nitratu długodziałającego a także pomiędzy grupą zażywających i nie zażywających statyny.

6.9. Analiza wieloczynnikowa.

Przeprowadzono analizę wieloczynnikową wpływu wybranych parametrów echokardiograficznych (EF, LVEDd, E/A, Vp) oraz zażywanych leków (beta-blokery, ACEI, ASA, nitraty, statyna) na poszczególne parametry mikrokrążenia z uwzględnieniem wieku i płci.

Ze względu na silny wzajemny związek pomiędzy badanymi parametrami echokardiograficznymi, wykonano osobne modele statystyczne uwzględniające każdy z tych parametrów z osobna. We wszystkich modelach analizy były przeprowadzone z kontrolą na wiek pacjenta, który również jest związany z parametrami echokardiograficznymi i osobno w grupie kobiet i mężczyzn.

Zmienne niezależne- LVEDd, beta-blokery, ACEI, ASA, nitraty, statyna, analiza z kontrolą na wiek.

Zmienna zależna MFb.

W pierwszym etapie, podczas typowania przy pomocy regresji krokowej zmiennych wpływających na średni przepływ w temperaturze podstawowej stwierdzono, że istotny wpływ na badany parametr ma wyłącznie przyjmowanie beta-blokerów (Tabela 19).

Wytypowana zmienna posłużyła do sporządzenia modelu regresji, który pozwolił precyzyjnie ustalić siłę oraz kierunek wpływu tego czynnika. Analiza współczynników kierunkowych wykazała, że przyjmowanie BB powodowało wzrost MFb ($\beta_{bb}=0.24$, $p=0.002$).

Podobnie, jak w analizie całej populacji, także w grupie mężczyzn, wytypowana zmienna posłużyła do sporządzenia modelu regresji, który pozwolił precyzyjnie ustalić siłę oraz kierunek wpływu tego czynnika. Przyjmowanie BB powodowało wzrost MFb ($\beta_{bb} =0.28$, $p=0.02$), (Tabela 19).

Wytypowane zmienne ponownie posłużyły do sporządzenia modelu regresji wielowymiarowej w grupie kobiet, który pozwolił ustalić siłę oraz kierunek wpływu tych czynników na średni przepływ w warunkach spoczynkowych. Powiększaniu wymiaru rozkurczowego lewej komory towarzyszyło zmniejszanie wartości przepływu w warunkach spoczynkowych (wartość p bliska istotności statystycznej),

natomiast przyjmowanie ACEI powodowało wzrost przepływu spoczynkowego w naczyniach mikrokrążenia ($\beta_{LVEDd}=-0.20$, $p=0.06$; $\beta_{ACEI}=0.23$, $p=0.08$), (Tabela 19).

Tabela 19.

Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na średni przepływ w warunkach spoczynkowych ($R^2_{\text{modelu}}=0.09$).

Parametr	Cała grupa			Grupa mężczyzn			Grupa kobiet		
	Wartość F	P	A	Wartość F	P	A	Wartość F	P	A
LVEDd	0.08	0.77		1.67	0.20		4.74	0.04	√
ACEI	1.05	0.30		0.39	0.53		4.04	0.05	√
BB	9.96	0.002	√	6.00	0.02	√	1.76	0.19	
ASA	0.06	0.80		0.11	0.74		0.55	0.46	
Nitraty	0.76	0.38		2.29	0.14		0.11	0.74	
Statyna	1.27	0.26		0.89	0.35		0.40	0.52	

A – włączone do dalszych analiz

Zmienna zależna PF%.

W pierwszym etapie przy pomocy regresji krokowej wytypowano zmienną uwzględnianą w dalszych analizach. Stwierdzono, że istotny wpływ na PF% miało wyłącznie przyjmowanie beta-blokerów (Tabela 20).

Tabela 20.

Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na szczytowy przepływ w reakcji przekrwienia biernego ($R^2_{\text{modelu}}=0.06$).

Parametr	Wartość F	P	Włączone do dalszych analiz
LVEDd	0.80	0.37	
ACEI	0.06	0.81	
BB	5.95	0.02	√
ASA	0.91	0.34	
Nitraty	0.04	0.85	
Statyna	0.35	0.55	

Wytypowana zmienna posłużyła do sporządzenia modelu regresji, który pozwolił precyzyjnie ustalić siłę oraz kierunek wpływu tego czynnika na przepływ szczytowy. Analiza współczynników kierunkowych wykazała, że przyjmowanie BB powodowało spadek wartości PF% ($\beta_{bb}=-0.14$, $p=0.02$). Analizy ponownie przeprowadzono w grupie kobiet i mężczyzn.

W grupie mężczyzn.

Żaden z analizowanych parametrów nie wszedł do modelu.

W grupie kobiet.

Wyniki analizy w grupie kobiet przedstawia tabela 21.

Tabela 21.

Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na szczytowy przepływ w reakcji przekrwienia biernego ($R^2_{\text{modelu}}=-0.002$).

Parametr	Wartość F	P	Włączone do dalszych analiz
LVEDd	0.70	0.41	
ACEI	1.30	0.26	
BB	5.94	0.02	√
ASA	0.03	0.87	
Nitraty	0.03	0.87	
Statyna	0.008	0.93	

Pomimo, że cały model nie wykazywał predyktywności (niskie R^2), w modelu regresji stwierdzono istotną ujemną zależność pomiędzy PF% a przyjmowaniem BB ($\beta_{\text{BB}}=-0.21$, $p=0.02$).

Zmienna zależna AUC.

W pierwszym etapie przy pomocy regresji krokowej nie wytypowano żadnej zmiennej o istotnym wpływie na AUC zarówno w całej grupie, jak i w podgrupie mężczyzn. W grupie kobiet do dalszej analizy można było włączyć wyłącznie ACEI (Tabela 22).

Tabela 22.

Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na pole pod krzywą reakcji przekrwienia biernego ($R^2_{\text{modelu}}=0.07$).

Parametr	Wartość F	P	Włączone do dalszych analiz
LVEDd	0.36	0.55	
ACEI	2.96	0.09	√
BB	0.50	0.48	
ASA	0.03	0.86	
Nitraty	0.51	0.48	
Statyna	1.58	0.22	

Dalsza analiza nie wykazała istotnych zależności pomiędzy ACEI a analizowanym parametrem mikrokrazenia (AUC) w grupie kobiet ($\beta_{\text{ACEI}}=271.90$, $p=0.16$).

Zmienna zależna MF44.

W pierwszym etapie przy pomocy regresji krokowej wytypowano zmienne mające wpływ na średni przepływ w temperaturze 44 st. Celsjusza- LVEDd oraz ACEI (Tabela 23).

Tabela 23.

Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na średni przepływ w temperaturze 44 st. Celsjusza ($R^2_{\text{modelu}}=0.13$).

Parametr	Wartość F	P	Włączone do dalszych analiz
LVEDd	5.13	0.03	√
ACEI	7.40	0.008	√
BB	0.76	0.38	
ASA	2.65	0.11	
Nitraty	0.17	0.68	
Statyna	0.14	0.71	

Wytypowane zmienne posłużyły do sporządzenia modelu regresji wielokrotnej, który pozwolił precyzyjnie ustalić siłę oraz kierunek wpływu tych czynników na parametr mikrokrążenia. Model ten okazał się silnie statystycznie istotny ($R^2=0.13$, $F=7.08$, $p=0.008$). Analiza współczynników kierunkowych badanych parametrów wykazała, że przyjmowanie ACEI powoduje wzrost MF44 ($\beta_{ACEI}=0.29$, $p=0.008$), natomiast zależność między LVEDd a MF44 ma charakter ujemny ($\beta_{LVEDd}=-0.10$, $p=0.03$).

Podobnie, jak w analizie całej populacji wytypowane zmienne posłużyły do sporządzenia modelu regresji wieloczynnikowej osobno w grupie mężczyzn i kobiet.

W grupie mężczyzn.

W grupie mężczyzn przyjmowanie ACEI powodowało wzrost MF44 ($\beta_{ACEI}=0.18$, $p=0.06$).

W grupie kobiet.

Podobnie w grupie kobiet przyjmowanie ACEI powodowało bliski istotności statystycznej wzrost MF44 ($\beta_{ACEI}=0.19$, $p=0.09$), natomiast powiększanie się wymiaru rozkurczowego lewej komory związane było ze zmniejszaniem się wartości parametru MF44 ($\beta_{LVEDd}=-0.17$, $p=0.05$).

Podsumowanie uzyskanych w toku analizy wieloczynnikowej wyników przedstawiają tabele zbiorcze (Tabela 24, 25, 26).

Tabela 24.

Analiza wieloczynnikowa w całej badanej populacji.

Parametr	LVEDd	BB	ACEI
Mb		$\beta_{bb}=0.24$, $p=0.002$	
PF%		$\beta_{bb}= -0.14$, $p=0.02$	
MF44	$\beta_{LVEDd}= -0.10$, $p=0.03$		$\beta_{ACEI}=0.29$, $p=0.008$

Tabela 25.

Analiza wieloczynnikowa w grupie kobiet.

Parametr	LVEDd	BB	ACEI
Mb	$\beta_{LVEDd}= -0.20$, $p=0.06$		$\beta_{ACEI}=0.23$, $p=0.08$
PF%		$\beta_{BB}= -0.21$, $p=0.02$	
MF44	$\beta_{LVEDd}= -0.17$, $p=0.05$		$\beta_{ACEI}=0.19$, $p=0.09$

Tabela 26.

Analiza wieloczynnikowa w grupie mężczyzn.

Parametr	BB	ACEI
Mb	$\beta_{BB}= 0.28$, $p= 0.02$	
MF44		$\beta_{ACEI}= 0.18$, $p= 0.06$

Kolejnym etapem badania było stworzenie modelu do analizy wieloczynnikowej uwzględniającej frakcję wyrzutową lewej komory, zażywane leki, wiek i płeć. Wielkość frakcji wyrzutowej w sposób istotny różniła się w grupie kobiet i mężczyzn, dlatego ponownie analiz dokonywano osobno w podgrupach obu płci.

Zmienne niezależne- EF, beta-blokery, ACEI, ASA, nitraty, statyna, analiza z kontrolą na wiek.

Zmienna zależna- MFb.

Model regresji krokowej pozwolił na ustalenie, że przyjmowanie beta-blokerów miało istotny wpływ na analizowaną zmienną w całej grupie oraz w podgrupie mężczyzn. W podgrupie kobiet do dalszych analiz weszły: EF i ACEI.

Tabela 27.

Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na średni przepływ w warunkach spoczynkowych ($R^2_{\text{modelu}}=0.09$).

Parametr	Cała grupa			Grupa mężczyzn			Grupa kobiet		
	Wartość F	p	A	Wartość F	p	A	Wartość F	p	A
EF	2.52	0.12		1.12	0.29		4.55	0.04	√
ACEI	1.08	0.30		0.39	0.53		3.94	0.05	√
BB	10.01	0.002	√	6.00	0.02	√	0.75	0.39	
ASA	0.06	0.80		0.11	0.74		0.42	0.52	
Nitraty	0.75	0.39		2.29	0.14		0.07	0.79	
Statyna	1.19	0.28		0.89	0.35		0.19	0.66	

A – włączone do dalszych analiz

W modelu regresji wieloczynnikowej określono kierunek i siłę zależności. Przyjmowanie beta-blokerów było związane ze wzrostem przepływu w warunkach spoczynkowych ($\beta_{BB}=0.24$, $p= 0.002$).

Na podstawie modelu regresji ustalono następnie kierunek i siłę związku w podgrupie mężczyzn. Przyjmowanie beta-blokerów było związane ze zwiększeniem przepływu w warunkach spoczynkowych ($\beta_{BB}=0.28$, $p=0.02$).

Następnie ponownie na podstawie modelu regresji wielokrotnej ustalono, że w podgrupie kobiet przyjmowanie ACEI wiązało się ze zwiększeniem przepływu w warunkach spoczynkowych a także, że zwiększaniu frakcji wyrzutowej lewej komory towarzyszyło zwiększanie przepływu w warunkach spoczynkowych ($\beta_{ACEI}=0.24$, $p=0.05$; $\beta_{EF}=0.012$, $p= 0.04$).

Zmienna zależna PF%.

Tabela 28.

Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na przepływ szczytowy w reakcji przekrwienia biernego ($R^2_{\text{modelu}}=0.06$).

Parametr	Wartość F	P	Włączone do dalszych analiz
EF	0.91	0.34	
ACEI	0.15	0.70	
BB	5.85	0.02	√
ASA	0.97	0.33	
Nitraty	0.05	0.83	
Statyna	0.26	0.61	

Na podstawie modelu regresji ustalono, że przyjmowanie beta-blokerów było związane ze zmniejszeniem przepływu szczytowego ($\beta_{BB}=-0.14$, $p=0.02$).

W grupie mężczyzn.

Żaden z parametrów nie wszedł do modelu.

W grupie kobiet.

Tabela 29.

Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na PF% ($R^2_{\text{modelu}}=0.07$).

Parametr	Wartość F	P	Włączone do dalszych analiz
EF	2.88	0.09	√
ACEI	1.22	0.28	
BB	3.03	0.09	√
ASA	0.40	0.53	
Nitraty	0.04	0.84	
Statyna	0.00	0.99	

Na podstawie modelu regresji wielokrotnej ustalono, że przyjmowanie beta-blokerów związane było ze zmniejszaniem się PF%, ale zależność ta nie osiągnęła poziomu statystycznej istotności ($\beta_{\text{BB}}=-0.17$, $p=0.09$).

Zmienna zależna AUC.

Żadna z analizowanych zmiennych zarówno w całej grupie, jak i w grupach kobiet lub mężczyzn nie weszła do modelu regresji krokowej.

Zmienna zależna MF44.

Tabela 30.

Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na średni przepływ w temp. 44 st. Celsjusza ($R^2_{\text{modelu}}=0.12$).

Parametr	Wartość F	P	Włączone do dalszych analiz
EF	2.32	0.13	
ACEI	9.19	0.003	√
BB	0.57	0.45	
ASA	3.78	0.05	√
Nitraty	0.35	0.56	
Statyna	0.11	0.74	

Na podstawie modelu regresji wielokrotnej wykazano, że przyjmowanie ACEI było związane ze zwiększeniem wartości MF44, podobnie przyjmowanie ASA wiązało się ze zwiększeniem przepływu w temp. 44 stopni ($\beta_{ACEI}=0.20$, $p=0.003$; $\beta_{ASA}=0.11$, $p=0.05$).

W grupie mężczyzn.

Tabela 31.

Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na średni przepływ w temp. 44 st. Celsjusza ($R^2_{\text{modelu}}=0.08$)

Parametr	Wartość F	P	Włączone do dalszych analiz
EF	0.02	0.88	
ACEI	4.54	0.04	√
BB	0.82	0.37	
ASA	0.13	0.72	
Nitraty	0.30	0.59	
Statyna	0.82	0.37	

Przyjmowanie ACEI w podgrupie mężczyzn było związane ze zwiększeniem przepływu w temp. 44 stopni ($\beta_{\text{ACEI}}=0.19$, $p=0.04$) w modelu regresji wieloczynnikowej.

W grupie kobiet.

Tabela 32.

Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na średni przepływ w temp. 44 st. Celsjusza ($R^2_{\text{modelu}}=0.15$).

Parametr	Wartość F	P	Włączone do dalszych analiz
EF	0.49	0.49	
ACEI	4.41	0.04	√
BB	0.02	0.88	
ASA	3.55	0.07	√
Nitraty	0.005	0.94	
Statyna	0.04	0.84	

Na podstawie modelu regresji wielokrotnej ustalono, że przyjmowanie ACEI wiązało się ze zwiększeniem przepływu w temp. 44 st. podobnie, jak przyjmowanie ASA ($\beta_{\text{ACEI}}=0.20$, $p=0.04$, $\beta_{\text{ASA}}=0.15$, $p=0.07$).

Podsumowanie wyników przedstawiają tabele zbiorcze (Tabela 33,34,35).

Tabela 33.

Analiza wieloczynnikowa w całej badanej populacji.

Parametr	BB	ACEI	ASA
Mb	$\beta_{\text{BB}}=0.24$, $p=0.002$		
PF%	$\beta_{\text{BB}}=-0.14$, $p=0.02$		
MF44		$\beta_{\text{ACEI}}=0.20$, $p=0.003$	$\beta_{\text{ASA}}=0.11$, $p=0.05$

Tabela 34.

Analiza wieloczynnikowa w grupie kobiet.

Parametr	EF	BB	ACEI	ASA
Mb	$\beta_{EF}=0.012,$ $p=0.04$		$\beta_{ACEI}=0.24,$ $p=0.05$	
PF%		$\beta_{BB}=-0.17,$ $p=0.09$		
MF44			$\beta_{ACEI}=0.20,$ $p=0.04$	$\beta_{ASA}=0.15,$ $p=0.07$

Tabela 35.

Analiza wieloczynnikowa w grupie mężczyzn.

Parametr	BB	ACEI
Mb	$\beta_{BB}=0.28, p=0.02$	
MF44		$\beta_{ACEI}=0.19, p=0.04$

Kolejny model analizy wieloczynnikowej obejmował następujące zmienne niezależne: wiek, płeć, Vp, ACEI, BB, ASA, nitraty, statyna. Nie prowadzono odrębnych analiz w podgrupach różniących się płcią, ponieważ nie wykazano istotnych różnic w zakresie Vp pomiędzy płciami.

Zmienna zależna: MFb.

Tabela 36.

Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na średni przepływ w warunkach spoczynkowych ($R^2_{\text{modelu}}=0.23$).

Parametr	Wartość F	P	Włączone do dalszych analiz
ACEI	8.91	0.005	√
BB	0.84	0.36	
ASA	0.34	0.56	
Nitraty	0.82	0.37	
Statyna	0.22	0.64	
Vp	3.65	0.06	√
Wiek	1.20	0.28	
Płeć	0.50	0.48	

Na podstawie modelu regresji wieloczynnikowej wykazano, że przyjmowanie ACEI wiązało się ze zwiększeniem przepływu w warunkach podstawowych podobnie, jak zwiększanie Vp wiązało się ze zwiększeniem MFb ($\beta_{\text{ACEI}}=0.42$, $p=0.005$, $\beta_{\text{Vp}}=0.009$, $p=0.06$).

Zmienna zależna PF%.

Tabela 37.

Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na przepływ szczytowy w reakcji przekrwienia ($R^2_{\text{modelu}}=0.16$).

Parametr	Wartość F	P	Włączone do dalszych analiz
ACEI	0.06	0.81	
BB	7.11	0.01	√
ASA	0.01	0.90	
Nitraty	0.57	0.22	
Statyna	0.40	0.53	
Vp	2.23	0.14	
Wiek	0.02	0.39	
Płeć	0.02	0.89	

Model regresji wieloczynnikowej wykazał, że przyjmowanie beta-blokerów związane było ze spadkiem wartości PF% ($\beta_{\text{BB}}=-0,14$, $p=0,02$).

Zmienna zależna- AUC.

Tabela 38.

Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na pole pod krzywą reakcji przekrwienia biernego ($R^2_{\text{modelu}}=0.28$).

Parametr	Wartość F	P	Włączone do dalszych analiz
ACEI	2.79	0.10	
BB	0.07	0.80	
ASA	8.28	0.007	√
Nitraty	1.56	0.45	
Statyna	12.37	0.001	√
Vp	0.01	0.93	
Wiek	0.73	0.40	
Płeć	0.53	0.47	

Model regresji wielokrotnej nie wykazał istotnego wpływu wytypowanych zmiennych na wartość AUC.

Zmienna zależna MF44.

Tabela 39.

Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na średni przepływ w temperaturze 44 st. Celsjusza ($R^2_{\text{modelu}}=0.29$).

Parametr	Wartość F	P	Włączone do dalszych analiz
ACEI	10.47	0.003	√
BB	0.17	0.68	
ASA	0.07	0.80	
Nitraty	2.88	0.09	√
Statyna	0.21	0.65	
Vp	0.76	0.39	
Wiek	0.69	0.41	
Płeć	4.22	0.05	√

Model regresji wielokrotnej wykazał, że przyjmowanie ACEI powodowało zwiększenie przepływu w temp. 44 st. ($\beta_{\text{ACEI}}= 0.18$, $p=0.007$). Płeć żeńska była także związana ze zmniejszeniem przepływu w temperaturze 44 stopni Celsjusza.

Tabela 40.

Zbiorcza analiza wieloczynnikowa w całej badanej populacji.

Parametr	Vp	BB	ACEI	płeć
Mb	$\beta_{\text{Vp}}=0.009$, $p=0.06$		$\beta_{\text{ACEI}}=0.42$, $p=0.005$	
PF%		$\beta_{\text{BB}}= -0.14$, $p=0.02$		
MF44			$\beta_{\text{ACEI}}= 0.18$, $p=0.007$	$\beta_{\text{płeć}}= -0.12$, $p= 0.02$

Zbudowano kolejny model analizy wieloczynnikowej uwzględniający drugi wybrany parametr funkcji rozkurczowej- E/A.

Zmienne niezależne: E/A, ACEI, BB, ASA, nitraty, statyna, wiek, płeć.

Zmienna zależna: MFb.

Tabela 41.

Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na średni przepływ w warunkach spoczynkowych ($R^2_{\text{modelu}}=0.14$).

Parametr	Wartość F	P	Włączone do dalszych analiz
ACEI	5.63	0.02	√
BB	0.63	0.43	
ASA	0.73	0.40	
nitraty	0.54	0.47	
Statyna	0.60	0.44	
E/A	1.07	0.31	
Wiek	0.33	0.57	
Płeć	0.001	0.97	

W kolejnym etapie analiz, w modelu regresji wielokrotnej nie stwierdzono istotnego wpływu analizowanej zmiennej na parametr MFb.

Zmienna zależna PF%.

Tabela 42.

Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na przepływ szczytowy w reakcji przekrwienia biernego ($R^2_{\text{modelu}}=0.10$).

Parametr	Wartość F	P	Włączone do dalszych analiz
ACEI	0.02	0.88	
BB	4.40	0.04	√
ASA	0.02	0.88	
Nitraty	0.45	0.51	
Statyna	0.008	0.93	
E/A	0.003	0.96	
Wiek	0.37	0.55	
Płeć	1.48	0.23	

Model regresji pozwolił ustalić, że zażywanie beta-blokerów powodowało zmniejszenie PF% ($\beta_{\text{BB}} = -0.14$, $p=0.02$).

Zmienna zależna- AUC.

Tabela 43.

Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na pole pod krzywą reakcji przekrwienia biernego.

Parametr	Wartość F	P	Włączone do dalszych analiz
ACEI	0.04	0.85	
BB	1.84	0.18	
ASA	0.02	0.98	
Nitraty	0.35	0.56	
Statyna	2.04	0.16	
E/A	0.44	0.51	
Wiek	5.36	0.02	√
Płeć	0.34	0.57	

Model regresji wieloczynnikowej wykazał, że wiek był związany ze wzrostem AUC ($\beta_{\text{wiek}} = 17.86$, $p=0.003$).

Zmienna zależna MF44.

Tabela 44.

Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na przepływ średni w temperaturze 44 stopni ($R^2_{\text{modelu}}=0.18$).

Parametr	Wartość F	P	Włączone do dalszych analiz
ACEI	8.13	0.007	√
BB	0.08	0.78	
ASA	0.02	0.90	
Nitraty	0.20	0.20	
Statyna	1.26	0.27	
E/A	2.01	0.17	
Wiek	1.20	0.28	
Płeć	1.66	0.20	

W kolejnym etapie model regresji wykazał, że przyjmowanie ACEI było związane ze zwiększeniem średniego przepływu w temperaturze 44 stopni Celsjusza ($\beta_{\text{ACEI}}= 0.20$, $p=0.005$).

Tabela 45.

Analiza wieloczynnikowa w całej badanej populacji.

Parametr	BB	ACEI	wiek
PF%	$\beta_{\text{BB}}= -0.14$, $p=0.02$		
AUC			$\beta_{\text{wiek}}= 17.86$, $p=0.003$
MF44		$\beta_{\text{ACEI}}= 0.20$, $p=0.005$	

Przy uwzględnieniu w analizie wieloczynnikowej dodatkowo, jako zmiennej niezależnej, NT-proBNP nie uzyskano wyników różniących się w sposób istotny od przedstawionych powyżej.

Analiza szczegółowa- beta-blokery.

W związku z wnioskami wskazującymi na poprawę przepływu w naczynach mikrokrążenia w warunkach spoczynkowych pod wpływem terapii beta-blokerami, co stanowi wynik odmienny od większości danych z literatury, sprawdzono, który z zażywanych beta-blokerów jest odpowiedzialny za obserwowany efekt przyjmując hipotezę, że może to być karwedilol. Wprowadzenie do analizy niedychotomicznej zmiennej opisującej typ zażywanego beta-blokera prowadziło do istotnego zwiększenia liczby stopni swobody modelu, przez co analiza wymagałaby bardziej licznej próby. Powtórzono zatem analizę wieloczynnikową z wyłączeniem pacjentów przyjmujących karwedilol. W pierwszym etapie, to znaczy w modelu regresji krokowej, stwierdzono istotny związek pomiędzy średnim przepływem w warunkach spoczynkowych a przyjmowaniem BB ($R^2_{\text{modelu}}=0.07$).

Tabela 46.

Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na średni przepływ w warunkach spoczynkowych ($R^2_{\text{modelu}}=0.07$).

Parametr	Wartość F	p	Włączone do dalszych analiz
LVEDd	0.27	0.60	
ACEI	1.59	0.21	
BB	3.62	0.048	√
ASA	0.19	0.66	
Nitraty	0.19	0.66	
Statyna	0.27	0.60	

Równanie regresji tej zmiennej wykazało, że przyjmowanie BB innych niż karwedilol jest związane z istotnym spadkiem MFb ($\beta_{bb}=-0.21$, $p=0.03$), zatem

można wnioskować, że za obserwowany pozytywny efekt beta-blokerów w zakresie poprawy przepływu w naczyniach mikrokrążenia w warunkach spoczynkowych odpowiada karwedilol.

W toku zaprezentowanej na wstępie analizy wieloczynnikowej z kontrolą na wiek, uwzględniającej jako zmienne niezależne LVEDd, ACEI, BB, ASA, nitraty, statynę wykazano, że beta-blokery powodują spadek przepływu szczytowego w reakcji przekrwienia biernego. Podobnie, jak poprzednio, analizę przeprowadzono ponownie wyłączając pacjentów przyjmujących karwedilol. W tym wypadku kierunki istotnych zależności nie odbiegały od wyników uzyskanych dla całej grupy w toku pierwotnej analizy wieloczynnikowej ($\beta_{bb}=-0.77$ $p=0.027$).

Tabela 47.

Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na przepływ szczytowy w reakcji przekrwienia biernego ($R^2_{\text{modelu}}=0.06$).

Parametr	Wartość F	p	Włączone do dalszych analiz
LVEDd	0.43	0.51	
ACEI	0.003	0.96	
BB	5.08	0.03	√
ASA	2.34	0.13	
Nitraty	0.18	0.67	
Statyna	0.006	0.94	

Analizy powtarzano także dla innego układu parametrów echokardiograficznych z uwzględnieniem ponownie, jako zmiennych niezależnych EF, E/A, Vp oraz wymienionych poprzednio leków, uzyskując wyniki analogiczne do przedstawionych powyżej. Po wyłączeniu z analizy karwedilolu otrzymywano wynik wskazujący na ujemny wpływ pozostałych beta-blokerów na przepływ w warunkach spoczynkowych. W przypadku uwzględnienia jako zmiennej zależnej przepływu szczytowego w reakcji przekrwienia, wyłączenie z analizy karwedilolu nie wpływało na otrzymany pierwotnie wynik.

VII. Podsumowanie najistotniejszych wyników badania.

1. Upośledzenie funkcji skurczowej lewej komory wyrażone wielkością frakcji wyrzutowej wiązało się niezależnie ze zmniejszeniem przepływu w naczyniach mikrokrążenia w warunkach spoczynkowych.
2. Powiększaniu się wymiaru rozkurczowego lewej komory, będącego wskaźnikiem procesu adaptacji w niewydolności serca towarzyszyło pogorszenie przepływu w mikrokrążeniu w warunkach spoczynkowych i stymulacji termicznej.
3. Stopień zaawansowania niewydolności rozkurczowej był związany z pogorszeniem przepływu w warunkach spoczynkowych a upośledzenie funkcji rozkurczowej lewej komory wyrażone za pomocą prędkości propagacji napływu mitralnego wiązało się w sposób niezależny z pogorszeniem przepływu w warunkach spoczynkowych ($p=0.06$).
4. Zaawansowanie niewydolności serca zarówno w aspekcie klinicznym (klasyfikacja NYHA), jak i echokardiograficznym (EF, LVEDd) oraz biochemicznym (poziom NT-proBNP) było związane z różnicami w zakresie przepływu w naczyniach mikrokrążenia w temperaturze 44 st. Celsjusza.
5. Przyjmowanie karwedilolu było prawdopodobnie związane z korzystnym wpływem beta-blokerów na przepływu w warunkach spoczynkowych, podobnie przyjmowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny było niezależnie związane ze zwiększeniem przepływu w warunkach spoczynkowych oraz pod wpływem stymulacji termicznej. Zażywanie ASA było niezależnie związane z wielkością przepływu w temp. 44 st. Celsjusza.

VIII. Omówienie wyników i dyskusja.

8.1. Porównanie charakterystyki badanej populacji do danych epidemiologicznych dotyczących pacjentów z NS.

Częstość występowania niewydolności serca w ogólnej populacji europejskiej wynosi od 0.4- 2% i gwałtownie wzrasta z wiekiem. NS jest jedną z najczęstszych przyczyn hospitalizacji chorych w wieku podeszłym [2]. Charakterystyka objawów klinicznych niewydolności serca wykazała, że dwa, spośród trzech najczęstszych objawów występowały niemal u wszystkich badanych (duszność wysiłkowa- 97%, obniżona tolerancja wysiłku- 94%), obrzęki obwodowe stwierdzono natomiast u nieco ponad połowy chorych (54% analizowanej populacji). Największą grupę badanych stanowili pacjenci hospitalizowani z powodu zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca i ostrej niewydolności lewokomorowej (łącznie 53% badanych). Obserwacja ta jest podobna do przedstawionej przez Zielińskiego i wsp., którzy opisali populację chorych z niewydolnością serca hospitalizowanych w oddziałach kardiologicznych i internistycznych w Polsce (800 chorych, badanie wieloośrodkowe, retrospektywne, o zasięgu ogólnopolskim) [119]. W cytowanym powyżej badaniu ostro niewydolność serca i zaostrzenie przewlekłej NS były przyczyną hospitalizacji u 57.4 % chorych z NS w oddziałach internistycznych. Świeży zawał serca był przyczyną hospitalizacji u ponad 20% badanych w analizowanej przez mnie populacji, co stanowi znacznie wyższy odsetek niż w cytowanym poprzednio badaniu (tam 7.1 % i podobny odsetek dla innych ostrych epizodów wieńcowych). Różnica ta może wynikać z faktu, że w tut. Klinice istnieje oddział intensywnej opieki medycznej, do którego rutynowo przyjmowani są chorzy z ostrymi epizodami wieńcowymi. Podobnie można tłumaczyć różnicę w częstości zawału serca w wywiadzie (33.1% chorych w badaniu Zielińskiego i wsp. vs 68% w obserwacji własnej). Analizując dane dotyczące terapii NS wykazano, że odsetek pacjentów otrzymujących ACEI w badaniu własnym (87%) był porównywalny z odsetkiem leczonych ACEI w oddziałach internistycznych wg kolejnej analizy danych badania cytowanego powyżej autorstwa Korewickiego i wsp.- 87.8% [120].

Znacząco różniła się natomiast częstość farmakoterapii za pomocą beta-blokera (50.4% w analizie Korewickiego i wsp. vs 75% w badaniu własnym). Różnica ta może wynikać, między innymi, z większego odsetka chorych hospitalizowanych z powodu zawału serca, czyli klasycznego wskazania do stosowania tej grupy leków w populacji chorych badania własnego. Częstość stosowania diuretyków i naporstnicy była podobna w obydwu badaniach (81% w badaniu własnym dla diuretyków vs 87.3% w analizie Korewickiego i wsp. i 31% dla naporstnicy vs 33.3%). Znacząco różniła się natomiast częstość stosowania spironolaktonu, pomimo większej częstości hospitalizacji chorych z zawałem serca (20% w analizie własnej vs 50.7% w analizie wieloośrodkowej). Różnica ta może wynikać z faktu, że obecne badanie zostało przeprowadzone na chorych w podeszłym wieku z licznymi chorobami współistniejącymi, co jest związane z koniecznością stosowania zasad farmakoterapii geriatrycznej, czyli redukcją politerapii i odstępowaniem od wprowadzanie kolejnego leku, szczególnie takiego, który może nasilać niewydolność nerek

W innym polskim badaniu realizowanym wg programu POLKARD (Narodowy Program Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego) w roku 2005, oceniano diagnostykę i leczenie niewydolności serca w warunkach pozaszpitalnej opieki medycznej (dane dotyczące 3980 chorych) i opieki szpitalnej (1294 chorych z oddziałów szpitalnych) [121]. Leczenie za pomocą inhibitora konwertazy angiotensyny otrzymywało 88.3% chorych podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) i specjalistycznych poradni kardiologicznych oraz 81% chorych hospitalizowanych, co stanowi wartość zbliżoną do obserwacji własnej- 87%. Beta-blokery otrzymywało odpowiednio- 68.3% (lecznictwo otwarte) i 84.7% (szpitale) w badaniu POLKARD oraz 75% w badaniu własnym. Leczenie diuretykami stosowano u 74.4% pacjentów opieki pozaszpitalnej oraz u 90.3% chorych w grupie hospitalizowanych i u 81% w obserwacji własnej. Leczenie za pomocą spironolaktonu w grupie własnej było mniej powszechne, niż w badaniu POLKARD (tylko 20% badanych), podczas, gdy w POZ i poradniach specjalistycznych spironolakton stosowano u 48.3% pacjentów, a w grupie chorych hospitalizowanych u 56.3% chorych. Jeżeli chodzi o leczenie za pomocą glikozydów naporstnicy, to dane z analizy własnej i badania POLKARD są zbliżone i wynoszą odpowiednio- 31% (badanie własne) vs 27.4%- 39.2% (w zależności od typu opieki lekarskiej). Porównując częstość choroby wieńcowej w populacji

badania POLKARD i analizy własnej, były one zbliżone i wynosiły odpowiednio 70.2%- 82.4% (w zależności od typu opieki) vs 87% w obserwacji własnej. Częstość nadciśnienia w populacji badania POLKARD wynosiła 67.2%- 84.5%, natomiast w badaniu własnym 88%.

Uzyskane dane porównano także do wyników międzynarodowego badania epidemiologicznego EuroHeart Failure survey, którym objęto ponad 11000 chorych z 24 krajów członkowskich ESC z podejrzeniem lub zdiagnozowaną niewydolnością serca [122]. Średni wiek w analizowanej przez mnie populacji wynosił w przybliżeniu 68 lat i był niższy niż wiek pacjentów badania EuroHeart (71 lat). Populacja chorych krajów Europy Środkowej i Wschodniej była jednak młodsza, niż średnia wieku wyliczona dla wszystkich badanych, a analiza subpopulacji polskiej wykazała taki sam średni wiek, jak w badanej przez mnie grupie. Analiza przyczyn hospitalizacji wykazała, że NS była powodem około 40% przyjęć do Oddziału, nieco więcej, niż w badaniu EuroHeart (32%). Kolejne podobieństwo dotyczy częstości ostrego epizodu wieńcowego, jako przyczyny przyjęcia do Oddziału (19% w badaniu EuroHeart vs 20% w badaniu własnym dla zawału serca). W ocenie badania radiologicznego klatki piersiowej cechy zastojów w krążeniu płucnym i powiększenie sylwetki serca stwierdzono odpowiednio u 49% i 87%, natomiast współwystępowanie obydwu u 49% badanych. Porównując te wyniki do danych z badania EuroHeart stwierdzono, że są one wyższe, co może wynikać z większego zaawansowania choroby w analizowanej przez mnie populacji (71% badanych z powiększeniem sylwetki serca, cechami zastojów płucnego lub obydwoma w EuroHeart vs 87% w badaniu własnym). Oceniając parametry echokardiograficzne stwierdzono niewydolność skurczową lewej komory u 88% badanych ($LVEF \leq 45\%$). Jest to odsetek znacząco większy, niż w populacji badania cytowanego powyżej ($LVEDd \leq 40\%$ u 45% pacjentów, u których dokonywano oceny echokardiograficznej). Badanie EuroHeart wykazało jednak, że tylko 66% badanych miało kiedykolwiek wykonane badanie echokardiograficzne podczas, gdy w badaniu własnym ocenie echokardiograficznej został poddany każdy chory. Charakterystyka echokardiograficzna badanej populacji po uwzględnieniu płci wykazała, że kobiety miały istotnie wyższą wartość frakcji wyrzutowej i mniejszy wymiar końcowoskurczowy i końcoworozkurczowy lewej komory. Podobnie w badaniu EuroHeart Failure, gdzie umiarkowaną lub ciężką dysfunkcją skurczową lewej komory w ocenie echokardiograficznej miało 61% mężczyzn

i zaledwie 35% kobiet, natomiast 45% kobiet (głównie w wieku powyżej 75 lat) i 22% mężczyzn miało zachowaną funkcję skurczową lewej komory (12% badanej przez mnie populacji, w tym ponad dwie trzecie kobiet). Kobiety w ocenianej przez mnie grupie były istotnie starsze, miały wyższe wartości ciśnienia tętniczego krwi i wyższą frakcję wyrzutową lewej komory, co pozostaje w zgodzie z wynikami przeglądu zaprezentowanego na łamach Lancet i dotyczącego oceny demograficznej i chorób współistniejących z NS. Powyższy przegląd uwzględniał badania epidemiologiczne i kliniczne opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat (2003 rok) i obejmujące więcej niż 1000 pacjentów [123].

W etiologii niewydolności serca najważniejsze znaczenie mają nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca albo współwystępowanie tych dwóch jednostek chorobowych. W analizowanej przez mnie populacji, u zdecydowanej większości badanych rozpoznano chorobę wieńcową (87%), 68% przeżyło zawał mięśnia sercowego, u 88% występowało nadciśnienie tętnicze. Porównując otrzymane dane z analizą populacji EuroHeart Failure stwierdzono, że częstość występowania choroby wieńcowej, zawału serca i nadciśnienia tętniczego były wyższe w badaniu własnym (EuroHeart Failure: choroba wieńcowa-68%, zawał serca- 39% i nadciśnienie tętnicze- 53%). Autorzy tego badania odnoszą się jednak w dyskusji do zadziwiająco niskiej częstości występowania zawału serca w analizowanej przez siebie populacji. Podobną do uzyskanej przez mnie charakterystykę chorób współistniejących można znaleźć np. wśród uczestników badania klinicznego z digoksyną i placebo (badanie DIG), w którym częstość choroby wieńcowej wynosiła 71%, a zawał serca występował u 65% analizowanej populacji [124]. Dalsze porównania własnej populacji z populacją chorych badania EuroHeart Failure wykazały różną częstość migotania przedsionków, hipercholesterolemii i terapii za pomocą leków obniżających stężenie lipidów (28% vs 43% dla AF, 35% vs 50% dla hipercholesterolemii i 52% vs 20% dla leczenia hypolipemizującego). Większa częstość migotania przedsionków w populacji europejskiej mogła być związana z bardziej istotnym znaczeniem wad zastawkowych w rozwoju niewydolności serca w populacji badania EuroHeart Failure (29%), podczas, gdy w analizie własnej rola wad zastawkowych nie była tak istotna w stosunku do znaczenia etiologicznego choroby wieńcowej. Mniejsza częstość hipercholesterolemii związana była najpewniej z większą częstością stosowania terapii hypolipemizującej w obserwacji własnej.

Porównując charakterystykę biochemiczną analizowanej grupy wykazano znacznie wyższy odsetek osób z niedokrwistością uwzględniając graniczny poziom Hb równy 11 g/dl w populacji badania EuroHeart Failure (18% mężczyzn i 23% kobiet vs 3 % mężczyzn i 1% kobiet w badaniu własnym). Jeżeli chodzi o poziom kreatyniny, to w obserwacji własnej był on wyższy lub równy 150 μ mol/l u 3 osób podczas, gdy w populacji cytowanego badania odsetek ten wynosił 16%. Tak znacząca różnica zaawansowania niewydolności nerek może wynikać z wykluczenia chorych z cukrzycą typu 2 w badaniu własnym, podczas, gdy w badaniu europejskim pacjenci ci stanowili około 27% populacji. Kolejny wskaźnik biochemiczny uwzględniany w rokowaniu w NS, czyli hyponatremia występowała znacząco częściej w badaniu europejskim (20% vs 7% w badaniu własnym). Analiza własnych danych dotyczących zażywanych leków wykazała, że ACEI otrzymywało 87% badanych, diuretyki- 81%, beta-blokery- 75%, glikozydy nasercowe- 31%, nitraty 20%, spironolakton- 20%. Kombinację diuretyk, ACEI i beta-bloker przyjmowało 54% badanych. Porównując otrzymane dane do populacji europejskiej stwierdzono, że odsetek przyjmujących diuretyki, glikozydy nasercowe i spironolakton były podobne (odpowiednio 86.9%, 35.7% i 20.5%). Natomiast znaczące różnice dotyczyły ACEI (61.8%), beta-blokerów (36.9%) oraz nitratów (32.1%). Kombinację ACEI, beta-bloker i diuretyk otrzymywało zaledwie 17.2% badanych. Mniejsza częstość stosowania ACEI mogła wynikać z większego zaawansowania niewydolności nerek w populacji badania EuroHeart Failure oraz z mniejszego odsetka osób z niedokrwinną etiologią niewydolności serca w stosunku do badania własnego. Podobnie mniejsza częstość stosowania beta-blokerów w populacji europejskiej mogła wynikać z mniejszego odsetka chorych o niedokrwiennej etiologii niewydolności serca, z zawałem serca w wywiadzie. Osiemdziesiąt cztery procent badanych w obserwacji własnej otrzymywało ASA lub acenokumarol, jest to wartość wyższa niż w populacji badania EuroHeart Failure, gdzie odsetek ten wynosił prawie 78%. Różnica ta może podobnie, jak w przypadku beta-blokerów, wynikać z większego rozpowszechnienia choroby wieńcowej i zawału serca w populacji badania własnego. Badanie EuroHeart Failure zostało przeprowadzone wcześniej niż badanie własne (lata 2000-2001), co mogło mieć wpływ na obserwowane różnice w stosowanym leczeniu. Podsumowanie wyników dotyczących stosowanego leczenia przedstawia tabela 48.

Tabela 48.

Leczenie chorych z NS w różnych populacjach badań epidemiologicznych.

Grupa leków (%)	Badanie własne	POLKARD	EuroHeart Failure	Korewicki i wsp.
BB	75	68.3- 84.7	36.9	50.4
ACEI	87	81- 88.3	61.8	87.8
Diuretyki	81	77.4- 90.3	86.9	87
Naparstnica	31	27.4- 39.2	35.7	33.3
Spironolakton	20	48.3- 56.3	20.5	50

Wartości referencyjne NT-proBNP uzyskane na podstawie badania populacji ogólnej mogą nie być odpowiednie dla populacji chorych hospitalizowanych, szczególnie w wieku podeszłym. Autorzy opracowania obejmującego analizę trzech badań epidemiologicznych dużej grupy 3051 osób zdefiniowali nieprawidłowy poziom NT-proBNP, jako będący powyżej 95 percentyla i na tej podstawie wyznaczyli następujące wartości progowe: dla kobiet poniżej 70 roku życia wartości powyżej 88 pg/ml, natomiast dla kobiet powyżej 70 r.ż.- wartości NT-proBNP powyżej 123 pg/ml, dla mężczyzn poniżej 70 r.ż.- wartości powyżej 45 pg/ml, natomiast dla mężczyzn powyżej 70 r.ż.- wartości NT-proBNP wyższe niż 67 pg/ml [125]. Autorzy prospektywnej analizy 2224 badanych w wieku powyżej 40 roku życia przyjmowanych do szpitala w Kopenhadze wyznaczyli wartości referencyjne NT-proBNP w populacji hospitalizowanych chorych w wieku podeszłym. Około 60% chorych tej grupy może mieć nieprawidłowy poziom NT-proBNP, jeżeli jego oceny będziemy dokonywać na podstawie norm ustalonych dla populacji ogólnej [126]. Autorzy badania proponują wyższy próg dla poziomu NT-proBNP, niż ustalony dla populacji ogólnej, a mianowicie- 304 pg/ml (40-59 lat), 770 pg/ml (60-74 lata) i 956 pg/ml (>75 lat).

Średni poziom NT-proBNP w analizowanej przez mnie grupie badanych był wyższy niż poziom obserwowany w populacji badania chorych z niewydolnością serca, którzy byli rozważni jako potencjalni kandydaci do przeszczepu serca. W swoim badaniu Gardner i wsp. oceniali użyteczność NT-proBNP jako biochemicznego wskaźnika predykcyjnego śmiertelności w grupie

chorych z zaawansowaną niewydolnością serca [127]. Średni poziom peptydu natriuretycznego w grupie badanych chorych wyniósł 1490 pg/ml podczas, gdy w populacji własnej wynosił 4582.60 pg/ml. Otrzymana wartość średnia była także wyższa, niż poziom peptydu w podgrupie chorych, którzy zmarli w okresie ponad rocznej obserwacji cytowanego powyżej badania (3052 pg/ml). Porównywanie poziomu NT-proBNP pomiędzy populacją badania własnego a populacjami opisywanymi w innych badaniach jest trudna, ponieważ najczęściej różnią się one charakterystyką kliniczną i echokardiograficzną. Poza tym, na poziom peptydów natriuretycznych wpływa wiele czynników, z których najważniejszy jest wiek i aktualnie stosowane leczenie. Cytowana uprzednio grupa 142 chorych z zaawansowaną niewydolnością serca także różniła się istotnie od populacji badania własnego. Średni wiek badanych (50.4 lat), odsetek kobiet (17.6%) oraz udział chorych o niedokrwiennej etiologii niewydolności serca (45.8%) był niższy niż w populacji badania własnego, z czego między innymi mogą wynikać opisywane różnice. Średnia wartość frakcji wyrzutowej lewej komory w populacji badania własnego była wyższa, niż w cytowanym badaniu.

Populację badania Copernicus NT-proBNP substudy stanowili chorzy z ciężką niewydolnością serca w III i IV klasie NYHA, frakcją wyrzutową lewej komory <25%, których średni wiek wynosił około 62 lat, a badani z niedokrwienną etiologią niewydolności serca stanowili 66% [128]. Mediana wartości NT-proBNP w cytowanej populacji wynosiła 2733.18 pg/ml a średnia 4907 pg/ml i były zbliżone do mediany i średniej wartości badania własnego (odpowiednio 2727 pg/ml i 4582.60 pg/ml). Autorzy wskazują na istotną wartość predykcyjną NT-proBNP w grupie chorych z ciężką niewydolnością serca.

Podsumowując, badaną grupę porównano do populacji kilku badań epidemiologicznych, które obejmowały chorych hospitalizowanych głównie z powodu zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca lub epizodu wieńcowego w przeciwieństwie do pacjentów badań klinicznych, którzy zazwyczaj stanowią grupę wyselekcjonowaną, stabilną na wstępie badania. Grupa badania własnego była nieco młodsza, przyjmowana z podobnych powodów, o większym zaawansowaniu choroby (rtg klatki piersiowej, wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory, poziom NT-proBNP) i większym znaczeniu choroby wieńcowej, zawału serca oraz nadciśnienia tętniczego oraz leczonej w znaczącym odsetku zgodnie z aktualnymi standardami ESC. Główną różnicą pomiędzy analizowanymi

populacjami wynikającą z założeń badania własnego jest wykluczenie chorych z cukrzycą, czego implikacją może być znacząco mniejsza częstość niewydolności nerek pomimo znacznego zaawansowania NS.

8.2. Zaburzenia przepływu obwodowego naczyń mikrokrążenia w niewydolności serca.

Ocena przepływu w naczyniach mikrokrążenia i dostępne metody ich obrazowania posiadają oczywiste ograniczenia wynikające z niewielkiej średnicy naczyń oraz bardzo wolnego przepływu krwi w obrębie tego łożyska. Znaczenie sieci drobnych naczyń w patogenezie chorób układu krążenia wiąże się ze zmianą koncepcji niewydolności serca jako „centralnej pompy” i przeniesienie zainteresowania na „obwód”. Stan anatomiczny i funkcjonalny tego łożyska decyduje o redystrybucji rzutu serca, ponieważ zdolność do wazorelaksacji jest konieczna do odpowiedniego zaopatrzenia metabolicznego i odżywczego tkanek, przez co zapobiega ich postępującemu niedotlenieniu.

Naczynia mikrokrążenia w niewydolności serca znajdują się, cytując za Wroblewskim, w stanie „zwiększonego stresu”. Wynika on z nadciśnienia w łożysku naczyniowym, zaburzenia zdolności do rozkurczu, zwiększonego oporu oraz zmian morfologicznych naczyń, czyli pogrubienia błony podstawnej kapilar i arterioli. Strukturalne nieprawidłowości naczyń mikrokrążenia charakterystyczne dla niewydolności serca powodują zmniejszoną „rociągalność”, zatem zwiększoną sztywność naczyń spowodowaną szkliwieniem błony podstawnej [73]. Produkty neuroendokrynnej stymulacji w NS mogą działać jako czynniki wzrostu wpływając na zmiany struktury ściany naczyniowej (angiotensyna II, norepinefryna, endotelina). W zaostrej przewlekłej niewydolności serca dochodzi także do retencji sodu i wody w obrębie struktur naczyniowych, co dodatkowo nasila ich sztywność [74,99]. Czynnościowe zmiany małych naczyń w niewydolności serca polegają przede wszystkim na nadmiernej wazokonstrykcji i nieprawidłowej odpowiedzi wazodilacyjnej, a mechanizmy odpowiedzialne za te zaburzenia są uogólnione, zależne od śródbłonna i nasilają się wraz z postępem choroby [20]. Kolejnym zjawiskiem naczyniowym o znaczeniu patofizjologicznym, jest wywołane

małą aktywnością fizyczną pacjentów z NS zjawisko przewlekłego odwarunkowania (*deconditioning*) naczyń oraz przewlekłe żyłne nadciśnienie kapilarne związane z zastojem w krążeniu systemowym. Innym czynnikiem istotnym w patofizjologii zaburzeń przepływu obwodowego jest przewlekły proces zapalny [129,130]. Andersson i wsp. przeprowadzili badanie, które miało na celu ocenę, czy zmiany reaktywności naczyń w NS dotyczą także mikrokrążenia skóry oraz, czy mają one związek z dysfunkcją śródbłonna i procesem zapalnym. Autorzy badania oceniali reakcje naczyń mikrokrążenia skóry w odpowiedzi na bodziec temperaturowy i substancje wazodilatacyjne zależne i niezależne od śródbłonna. Odpowiedź wazorelaksacyjna była upośledzona w grupie pacjentów w starszym wieku i dodatkowo ulegała osłabieniu przy współistniejącej niewydolności serca. Badani mieli także oznaczony poziom BNP, który wykazywał związek z nasileniem procesu zapalnego, naczyniowymi czynnikami ryzyka i wskaźnikami funkcji śródbłonna [74]. Ta sama grupa badaczy oceniali znaczenie układu endoteliny w upośledzonej zdolności wazodilatacyjnej naczyń mikrokrążenia skórnych u chorych z NS w porównaniu z grupą kontrolną. Autorzy badania wykazali ograniczoną zdolność wazorelaksacyjną naczyń zarówno w odpowiedzi na związki wazoaktywne, jak i lokalne ogrzanie tkanki. Naukowcy wnioskują o uogólnionym upośledzeniu zdolności wazodilatacyjnej naczyń mikrokrążenia i zjawisku sztywności naczyniowej u chorych z NS [131].

Obserwując zmiany budowy i funkcji naczyń mikrokrążenia oraz uznając ich znaczenie dla rozwoju i obrazu klinicznego choroby należy wskazać czynniki wpływające na stan naczyń obwodowych. Analizując otrzymane wyniki należy zaznaczyć, że przeprowadzone przeze mnie badanie nie obejmowało grupy kontrolnej bez niewydolności serca. W dostępnej literaturze brak norm, czyli zakresów wartości parametrów mikrokrążenia uznawanych za prawidłowe, co dodatkowo utrudnia interpretację danych. Niemniej otrzymane przeze mnie wyniki wskazują, że w niewydolności serca dochodzi do nasilenia zaburzeń przepływu w mikrokrążeniu. Istnieją także czynniki powodujące poprawę perfuzji obwodowej naczyń mikrokrążenia.

8.3. Czynniki wpływające na przepływ w naczyniach mikrokrążenia w niewydolności serca. Otrzymane wyniki w świetle dostępnej literatury.

8.3.1. Parametry kliniczne i echokardiograficzne.

Wiek.

W toku analizy wieloczynnikowej uwzględniającej takie zmienne niezależne, jak zażywane leki, wiek, płeć oraz parametr funkcji rozkurczowej E/A, wykazano dodatnią zależność wieku z parametrem charakteryzującym reakcję przekrwienia biernego- AUC. W pozostałych modelach analizy wieloczynnikowej nie wykazano podobnej zależności. Dostępne dane z literatury są sprzeczne i wskazują zarówno na brak związku przepływu w naczyniach mikrokrążenia skórnoego z wiekiem, jak i na spadek przepływu w naczyniach mikrokrążenia w starszych grupach wiekowych [33]. W badaniu Mieno i wsp. wykazano upośledzenie odpowiedzi naczyń mikrokrążenia wieńcowego na śródbłonkowe czynniki wzrostu w starszej grupie wiekowej (badani powyżej 70 r.ż.) [132]. Grupa chińskich naukowców przeprowadziła badanie oceniające równocześnie parametry elastyczności dużych naczyń oraz funkcję śródbłonka naczyń mikrokrążenia za pomocą LPD. Za miarę funkcji śródbłonka naczyń mikrokrążenia przyjęto zdolność wazorelaksacyjną pod wpływem Ach. Autorzy badania nie wykazali istotnych różnic pomiędzy grupami podzielonymi pod względem wieku w zakresie przepływu spoczynkowego w naczyniach mikrokrążenia. Szczytowy przepływ w reakcji wazodilatacji wywołanej acetylocholiną różnił się jednak istotnie w grupach wiekowych, a badani młodsi mieli wartości istotnie wyższe. Autorzy badania wnioskują, że zaawansowany wiek jest związany z dysfunkcją śródbłonka ocenianą za pomocą LPD oraz występująca równocześnie zredukowaną elastycznością dużych naczyń tętniczych [133]. W kolejnym badaniu oceniającym zdolność wazorelaksacyjną naczyń mikrokrążenia zarówno pod wpływem bodźców o działaniu zależnym, jak i niezależnym od śródbłonka, autorzy badania wnioskują o upośledzeniu powyższej zdolności u osób w starszej grupie wiekowej [74]. Reaktywność naczyń mikrokrążenia skóry jest upośledzona u starszych badanych, a obecność niewydolności serca powoduje nasilenie tej nieprawidłowości. Tymczasem Kubo i wsp., będący autorami obszernego poglądowego artykułu dotyczącego funkcji wazodilatacyjnej śródbłonka w niewydolności serca, nie

wykazał wpływu wieku na zaburzenie odpowiedzi hemodynamicznej naczyń przedramienia w jednym z badań [134]. Grupa naukowców z Chin i Francji przeprowadziła badanie, w którym dokonywała oceny mikrokrążenia różnych obszarów skóry za pomocą dwóch metod- videokapilaroskopii i laserowej przepływometrii dopplerowskiej [135]. Autorzy badania uzyskali wyniki analogiczne do moich. Wykazano, że wiek powoduje stopniowy spadek gęstości skórnych odżywczych naczyń mikrokrążenia i równoczesny wzrost przepływu w sieci dostępnej ocenie laserowym przepływomierzem dopplerowskim. Podsumowując, wpływu wieku na przepływ w naczyniach mikrokrążenia skóry w przypadku chorych z niewydolnością serca wydaje się mieć mniejsze znaczenie, niż wpływ parametrów echokardiograficznych i leków.

Płeć.

W analizowanie populacji wpływ hormonów płciowych (estrogenów) jako czynnika zakłócającego ocenę perfuzji naczyń mikrokrążenia nie miał istotnego znaczenia z powodu udziału w badaniu kobiet w okresie pomenopauzalnym. W okresie przedmenopauzalnym, estrogeny mają potencjalny wpływ na przepływ w mikrokrążeniu, mogą bowiem powodować rozkurcz małych naczyń w mechanizmie zależnym od tlenu azotu poprzez stymulację jego syntazy oraz zwiększanie ekspresji genu syntazy prostacykliny [112]. Wpływ estrogenów na przepływ w naczyniach mikrokrążenia jest wielokierunkowy. Estrogeny powodują wzmocnienie rozszerzalności naczyń wywołanej przepływem i wpływem sił ścinających, modulację wazokonstrykcji zależnej od mięśniówki naczyń mikrokrążenia i w końcu stymulują rozszerzenie naczyń zależne od NO, EDHF i prostaglandyn [136]. U kobiet miesiączkujących obserwuje się wzrost wazodilatacji zależnej od śródbłonna od wczesnej, do późnej fazy folikularnej cyklu, następnie spadek we wczesnej fazie lutealnej i znowu wzrost w późnej fazie lutealnej. Według większości badaczy faza cyklu miesiączkowego nie powoduje jednak istotnych, koniecznych do uwzględnienia w analizie danych, zmian w przepływie w naczyniach mikrokrążenia. W analizie wieloczynnikowej nie wykazano różnic w przepływie w obrębie mikrounaczynienia w zależności od płci, z wyjątkiem jednego modelu uwzględniającego jako zmienne niezależne wiek, płeć, Vp, ACEI, BB, ASA, nitraty i statynę. Wykazano, że płeć żeńska wiąże się ze zmniejszeniem przepływu w warunkach stymulacji termicznej. Podsumowując

wyduje się, że nie ma istotnych różnic w przepływie w naczyniach mikrokrążenia pomiędzy kobietami i mężczyznami [3], szczególnie w przypadku kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Klasyfikacja NYHA.

Hipoteza badania zakładała związek przepływu w naczyniach mikrokrążenia z nasileniem niewydolności serca w aspekcie oceny objawów klinicznych, ponieważ niektóre z nich (np. ograniczona tolerancja wysiłku) wynikają z zaburzeń obwodowego przepływu krwi. W analizowanej przez mnie populacji chorych nie wykazałam związku pomiędzy klasą NYHA a parametrami charakteryzującymi przepływ w naczyniach mikrokrążenia. Dopiero po uwzględnieniu w ocenie równocześnie parametrów echokardiograficznych, poziomu NT-proBNP i oceny zaawansowania klinicznego wykazano różnice w przepływie w naczyniach mikrokrążenia w warunkach stymulacji termicznej. Klasyfikacja NYHA charakteryzuje aktualny stan kliniczny chorego a jej wartość w ustalaniu rokowania jest powszechnie znana, choć według niektórych autorów kontrowersyjna. Leczenie chorych z niewydolnością serca oparte wyłącznie na klasyfikacji zaawansowania klinicznego choroby ma prawdopodobnie mniejszą wartość w aspekcie rokowania i ryzyka rehospitalizacji, niż leczenie oparte na monitorowaniu poziomu peptydu natriuretycznego [137]. W badaniu Miyamoto i wsp. oceniającym nasilenie stresu oksydacyjnego w obrębie naczyń mikrokrążenia uzyskanych w biopsji skóry, nie wykazano związku pomiędzy ekspresją tioredoksyny, która jest indukowana przez stres oksydacyjny a zaawansowaniem klinicznym choroby ocenianym w skali NYHA [138]. Podobnie w badaniu Kishimoto i wsp. oceniającym histopatologicznie naczynia mikrokrążenia skóry u chorych z niewydolnością serca, nie wykazano związku pomiędzy stopniem zeszkliwienia ściany arterioli a stopniem klinicznego zaawansowania choroby ocenianym w skali NYHA [76]. Hogan i wsp. przeprowadzili pilotażowe badanie oceny mikrokrążenia u chorych z NS w aspekcie dodatkowej informacji prognostycznej. Autorzy nie wykazali różnicy w zakresie parametru charakteryzującego perfuzję naczyń mikrokrążenia pomiędzy badanymi w różnych klasach NYHA [139]. W przeglądowym artykule Nakamura wskazuje na upośledzony przepływ obwodowy w zaawansowanych stadiach klinicznych niewydolności serca wg NYHA (klasa III i IV) [95]. Zdaniem autora wczesne fazy niewydolności serca charakteryzują się upośledzeniem zdolności wazodilatacyjnej

naczyń kończyn, co wynika z redukcji sił ścinających związanej nie tylko z niskim rzutem, ale także z ograniczeniem aktywności fizycznej. W bardziej zaawansowanych stadiach klinicznych zjawisko dysfunkcji śródbłonna i upośledzonej zdolności wazorelaksacyjnej staje się bardziej uogólnione. Chorzy w III i IV klasie NYHA analizowanej przeze mnie grupy stanowili ponad 60% badanych, dodatkowo oceny dokonywano na skórze przedramienia, co razem mogło wpływać na niewielką różnorodność reakcji w obrębie badanej populacji w zależności od klasyfikacji NYHA. Otrzymany przeze mnie wynik nie potwierdza zatem postawionej na wstępie badania hipotezy.

Ciśnienie tętnicze.

W badaniu własnym wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi wykazywały dodatni związek z wartością przepływu spoczynkowego w modelu regresji. Dla innych parametrów charakteryzujących reakcję przekrwienia i termiczną nie wykazano istotnego związku z wartościami ciśnienia. Większość badań oceniających związek ciśnienia tętniczego krwi i mikrokrążenia dotyczy głównie chorych z nadciśnieniem tętniczym. Dane wynikające z licznych badań wskazują, że mikrokrążenie jest jednym z tych czynników, które odgrywają kluczową rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego [140]. W jednym z badań wykorzystujących LPD do oceny przepływu w obrębie naczyń mikrokrążenia z wykorzystaniem Ach, wykazano ujemny związek zdolności wazodilatacyjnej naczyń z wartościami ciśnienia tętniczego krwi uzyskanymi w ABPM w grupie osób zdrowych [141]. Ciśnienie tętnicze krwi w badaniu własnym oceniane było metodą tradycyjną przed pomiarem przepływu w naczyniach mikrokrążenia. Analizując wynik uzyskany przeze mnie, należy uwzględnić, że obniżone wartości ciśnienia tętniczego krwi u chorych z niewydolnością serca związane są z gorszym rokowaniem i najczęściej świadczą o większym uszkodzeniu mięśnia sercowego, dlatego wyższe, choć często ciągle mieszczące się w granicach prawidłowych wartości, mogą charakteryzować chorych z mniejszym zaawansowaniem klinicznym choroby i o lepszym rokowaniu.

Parametry echokardiograficzne.

W analizie wieloczynnikowej, w różnych modelach uwzględniających jako zmienne niezależne parametry echokardiograficzne, zażywane leki, płeć i wiek

badanych wykazano, że wraz ze wzrostem frakcji wyrzutowej lewej komory występuje zwiększenie przepływu w naczyniach mikrokrążenia w warunkach spoczynkowych. Dodatkowo powiększaniu się wymiaru rozkurczowego lewej komory, który odzwierciedla postępujący proces adaptacji do zmienionych warunków hemodynamicznych w NS, a przez wielu autorów uznawany jest za lepszy wskaźnik postępu choroby, niż sama frakcja wyrzutowa, towarzyszyło zmniejszanie się przepływu w warunkach spoczynkowych oraz w warunkach stymulacji termicznej [142]. Uzyskane wyniki stanowią potwierdzenie postawionej na wstępie hipotezy badawczej. Podobne wyniki uzyskali w swoim badaniu belgijscy naukowcy Duprez i wsp., którzy oceniali mikrokrążenie wału paznokciowego za pomocą komputerowej kapilaroskopii videofotometrycznej. Autorzy badania oceniali liczbę kapilar, ich długość i średnicę oraz szybkość przepływu krwi w ich obrębie. U chorych z niewydolnością serca stwierdzono zmniejszoną szybkość przepływu krwi w łożysku kapilarnym oraz upośledzoną wazorelaksację w reakcji przekrwienia. Szybkość przepływu krwi w kapilarach wykazywała dodatni związek z frakcją wyrzutową oraz ujemny z wymiarem końcoworozkurczowym i końcowoskurczowym lewej komory. Parametr charakteryzujący reakcję przekrwienia biernego, czyli w przypadku cytowanej powyżej analizy, czas do osiągnięcia przepływu szczytowego, związany był z czasem trwania niewydolności serca [75]. Houben i wsp. opublikowali na łamach *Microcirculation* badanie dotyczące gęstości, struktury i funkcji naczyń mikrokrążenia spojówki i wału paznokciowego pacjentów z umiarkowaną i ciężką NS w porównaniu z grupą kontrolną. W swojej pracy autorzy wykazali, że chorzy z ciężką niewydolnością serca, najczęściej na tle przewlekłej choroby niedokrwiennej serca, charakteryzowali się zmniejszoną gęstością naczyń mikrokrążenia, zmniejszoną rezerwą czynnościową tych naczyń ocenianą w reakcji przekrwienia biernego, oraz nieprawidłowościami w morfologii naczyń. W grupie chorych z NS odsetek nieprawidłowych arterioli w obrębie spojówki wykazywał ujemną korelację z wielkością frakcji wyrzutowej lewej komory [143]. Podobnie odsetek nieprawidłowych pod względem morfologii kapilar, wykazywał ujemny związek z frakcją wyrzutową. Ciekawe, że w grupie chorych w I i II klasie NYHA, autorzy wykazali zwiększoną gęstość sieci mikrokrążenia, zarówno w obrębie spojówki, jak i w obrębie wału paznokciowego. Autorzy badania wnioskują, że być może jest to wyraz adaptacji do zmienionych warunków hemodynamiki centralnej

we wstępnych etapach zaawansowania niewydolności serca. Problem upośledzonej rozszerzalności naczyń mikrokrążenia dwóch odrębnych łożysk naczyniowych, to znaczy mikrounaczynienia skóry i mięśni, analizowała grupa Wroblewskiego. W badaniu obejmującym chorych z przewlekłą niewydolnością serca na tle idiopatycznej kardiomiopatii rozstrzeniowej, autorzy analizowali rozszerzalność naczyń mikrokrążenia (sztywność naczyń) oraz mikroangiopatię strukturalną ocenianą w biopsjach skóry [73]. Autorzy badania nie wykazali związku pomiędzy rozszerzalnością naczyń mikrokrążenia skóry a stopniem zaawansowania niewydolności ocenianym w skali NYHA, frakcją wyrzutową lewej komory, czasem trwania NS, wiekiem badanych i średnią wartością ciśnienia tętniczego. Rozszerzalność naczyń mikrokrążenia wykazywała jedynie związek ze stopniem mikroangiopatii strukturalnej bez związku z innymi analizowanymi parametrami. Autorzy badania wysunęli wniosek, że chorzy z idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową mieli upośledzoną zdolność wazorelaksacyjną zarówno w obrębie mięśni szkieletowych, jak i skóry, co było związane ze zmianami struktury anatomicznej końcowych arterioli. Pacjenci z idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową stanowią grupę o odmiennej charakterystyce klinicznej niż chorzy, u których kardiomiopatia spowodowana jest chorobą niedokrwienną serca. W przypadku tych drugich można przyjąć, że długotrwały proces aterogenezy powoduje zmiany zarówno w obrębie dużych i średnich naczyń, jak i na poziomie mikrokrążenia. Zmiany struktury i funkcji naczyń mikrokrążenia wykazane u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową idiopatyczną nie mogą być przypisane miażdżycy naczyń związanej z wieloletnią chorobą wieńcową, nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią czy wiekiem i należy je traktować, jako charakterystyczne dla niewydolności serca per se. Badania oceniające zdolność wazorelaksacji spowodowanej przepływem średnich naczyń tętniczych, wskazują zatem na podobne upośledzenie reakcji wazodilatacji u chorych z kardiomiopatią na tle choroby niedokrwiennej serca i z kardiomiopatią rozstrzeniową, pomimo różnej etiologii tych dwóch jednostek chorobowych i odmiennej patogenezy zmian naczyniowych [99].

W toku przeprowadzonej przeze mnie analizy wieloczynnikowej wykazano, że zwiększaniu szybkości propagacji napływu mitralnego towarzyszyło zwiększenie przepływu w warunkach spoczynkowych. Vp jest atrakcyjnym parametrem oceny funkcji rozkurczowej, ponieważ nie ulega pseudonormalizacji. Również w prostej

analizie porównawczej za pomocą ANOVA wykazano, że wraz z zaawansowaniem niewydolności rozkurczowej ocenianej wg CCS i ESC, obserwuje się spadek parametrów przepływu spoczynkowego. W dostępnej literaturze, zgodnie z moją najlepszą wiedzą, brak badań oceniających przepływ w mikrokrażeniu skórnym u chorych z rozkurczową niewydolnością serca. Niewydolność serca, także niewydolność rozkurczowa, jako zespół objawów klinicznych i stan określonej aktywacji neurohormonalnej, zapalnej i dysfunkcji śródbłonka, jest związana z zaburzeniami przepływu obwodowego. Otrzymany przeze mnie wynik stanowi potwierdzenie postawionej na wstępie badania hipotezy.

Podsumowując, zwiększaniu wymiaru końcoworozkurczowego i spadkowi frakcji wyrzutowej lewej komory, towarzyszyło pogorszenie przepływu w naczyniach mikrokrażenia skórnego w reakcjach zależnych od tlenu azotu, zatem będących wskaźnikami dysfunkcji śródbłonka. Powiększanie wymiaru końcoworozkurczowego stanowi odzwierciedlenie procesu adaptacyjnego w niewydolności serca i uważane jest za dobry wskaźnik zaawansowania choroby. Również wraz z zaawansowaniem niewydolności rozkurczowej dochodzi do pogorszenia przepływu w naczyniach mikrokrażenia. Uzyskane wnioski potwierdzają postawioną na wstępie hipotezę badawczą.

8.3.2. NT-proBNP.

Hipoteza badawcza zakładała związek przepływu w naczyniach mikrokrażenia z poziomem NT-proBNP. Nie wykazano istotnej zależności pomiędzy parametrami mikrokrażenia a poziomem peptydu natriuretycznego. Podobnie uwzględnienie dodatkowo NT-proBNP w analizie wieloczynnikowej, jako zmiennej niezależnej, nie wpływało na uzyskane wcześniej wyniki. Prowadzono także analizę porównawczą poziomu NT-proBNP pomiędzy grupami powstałymi po podziale analizowanej populacji względem mediany poszczególnych parametrów mikrokrażenia. Wykazano, że poziom NT-proBNP był istotnie niższy w grupie badanych o wyższych wartościach przepływu spoczynkowego. Dla pozostałych parametrów mikrokrażenia nie wykazano istotnych różnic. W badanej populacji występowały czynniki mogące modyfikować poziom NT-proBNP, z których największe znaczenie miały: podeszły wiek badanych, współistniejąca niewydolność nerek, płeć żeńska, migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze, ostry epizod wieńcowy jako przyczyna hospitalizacji

oraz aktualnie prowadzona, często intensywna farmakoterapia niewydolności serca [144].

NT- proBNP jest peptydem produkowanym przez kardiomiocyty w odpowiedzi na rozciąganie. Komórki mięśniowe stanowią tylko jedną trzecią miokardium, a w proces progresji niewydolności serca oraz regulacji obwodowych mechanizmów perfuzji zaangażowane są także komórki innych rodzajów, na przykład odpowiedzi immunologicznej. Proces immunologiczny i zapalny odgrywają istotną rolę w mechanizmach przepływu obwodowego. Rola przewlekłego procesu zapalnego i związanego z nim postępującego uszkodzenia śródbłonna odgrywa istotną rolę w uszkodzeniu narządów i tkanek oraz ich niedotlenieniu w niewydolności serca, które z kolei zwrótnie nasila toczący się w ich obrębie proces zapalny. W populacji ogólnej, niewydolność serca związana jest z niedożywieniem (kaczejsja sercowa) i podwyższonym poziomem zapalnych cytokin, głównie TNF, interleukiny 1 (IL1) i 6 oraz białek ostrej fazy (białko C reaktywne {CRP}, fibrynogen, amyloid A). Uszkodzone, niewydolne serce produkuje zwiększone ilości TNFalfa, którego poziom wykazuje związek z ciężkością choroby. Ponadto istnieje związek pomiędzy dysfunkcją układu autonomicznego a natężeniem procesu zapalnego w NS. Cytokiny odgrywają zatem istotną rolę w patogenezie niewydolności serca a ich poziom zwykle zwiększa się w okresie zaostrzeń. Większość chorych analizowanej przez mnie populacji była hospitalizowana z powodu zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca, co wiąże się ze zwiększonym natężeniem procesu zapalnego w obrębie naczyń, w tym także naczyń mikrokrążenia [145,146]. Być może zatem, lepszymi biochemicznymi markerami związanymi z przepływem w naczyniach mikrokrążenia byłyby prozapalne cytokiny, produkty aktywacji monocytów i makrofagów oraz białka ostrej fazy i inne markery dysfunkcji śródbłonna. W badaniu grupy angielskich naukowców opublikowanym w ubiegłym roku na łamach American Journal of Cardiology nie wykazano związku pomiędzy markerami aktywacji i dysfunkcji śródbłonna (czynnik von Willebrand'a, rozpuszczalna trombomodulina, rozpuszczalna E- selektywna) u chorych z NS a poziomem BNP [147]. W cytowanym uprzednio badaniu Anderssona i wsp. oceniano reaktywność mikrokrążenia w odpowiedzi na bodźce zależne od śródbłonna (jonoforeza acetylocholino), niezależne od śródbłonna (jonoforeza nitroprusydku sodu) oraz na bodziec temperaturowy [74]. Oceny mikrokrążenia

dokonywano podobnie, jak w przeprowadzonym przeze mnie badaniu, za pomocą laserowego przepływomierza dopplerowskiego. Autorzy stworzyli trzy podgrupy badanych: grupę z niewydolnością serca, grupę kontrolną w podeszłym wieku oraz grupę młodych, zdrowych dorosłych. W grupie z NS i grupie kontrolnej w podeszłym wieku oznaczano dodatkowo osoczowe wskaźniki ryzyka sercowo-naczyniowego (homocysteinę, glukozę, LDL, lipoproteiny o wysokiej gęstości {HDL}). Poza tym, dokonywano także oznaczenia aktywności czynników prozapalnych (CRP, IL6, TNFalfa, rozpuszczalny receptor dla IL2{SII 2}, IL1beta i IL8, kwas moczowy) i aktywności prozakrzepowej osocza (czynnik von Willebranda i inhibitor aktywatorów plazminogenu {*plasminogen activator inhibitor*, PAI-1}) oraz oceniano poziom BNP. W ocenie korelacji pomiędzy aktywnością wazoruchową naczyń mikrokrążenia a poziomem markera, którym jest BNP, autorzy badania otrzymali wyniki podobne do uzyskanych przeze mnie. Nie wykazano związku pomiędzy poziomem BNP a zdolnością wazorelaksacyjną naczyń mikrokrążenia skóry.

Podsumowując, w przeprowadzonym przeze mnie badaniu nie wykazano związku poziomu NT-proBNP z przepływem w sieci mikrokrążenia skóry u chorych z niewydolnością serca. Próbuąc uzasadnić powyższy wynik należy podejrzewać, że poziom peptydu natriuretycznego nie jest dobrym markerem przepływu obwodowego. Lepszymi markerami biochemicznymi zaburzeń redystrybucji rzutu serca mogłyby być markery dysfunkcji śródbłonna i stanu zapalnego.

8.3.3. Leki.

Mikrokrążenie może stanowić cel interwencji terapeutycznych w niewydolności serca. Zwiększenie przepływu obwodowego może prowadzić do poprawy odżywienia i utlenowania narządów i tym samym wpływać na obraz kliniczny i hamować postęp choroby. Wpływ leków na budowę i funkcję naczyń mikrokrążenia został dokładnie poznany w nadciśnieniu tętniczym. W dostępnej literaturze znajdują się dowody wpływu terapii niemal wszystkimi, z wyjątkiem beta-blokerów, lekami hypotensyjnymi na angiogenezę i gęstość sieci naczyń mikrokrążenia [140].

W przeprowadzonej przeze mnie analizie wieloczynnikowej uwzględniającej wiek, płeć oraz stosowane leki wykazano, że przyjmowanie beta-blokerów, ACEI i ASA powodowało poprawę przepływu w naczyniach mikrokrążenia. Przyjmowanie beta-blokerów i ACEI wiązało się ze zwiększeniem przepływu w warunkach spoczynkowych, a przyjmowanie ACEI i ASA powodowało wzrost przepływu w warunkach stymulacji termicznej. Korzystny wpływ beta-blokerów na przepływ w naczyniach mikrokrążenia skóry w warunkach spoczynkowych był najpewniej spowodowany działaniem karwedilolu. Pozostałe beta-blokery (głównie metoprolol i bisoprolol) powodowały, zgodnie z oczekiwaniem, istotny spadek przepływu w naczyniach mikrokrążenia. Powyższe obserwacje pozostają w zgodzie z dostępną literaturą, jeżeli chodzi o ACEI. Dane dotyczące beta-blokerów i ASA są rozbieżne.

Leczenie farmakologiczne powoduje wzrost biodostępności tlenu azotu głównie poprzez wzrost ekspresji jego syntazy i zwiększoną efektywność jego wpływu na komórki „docelowe”, czyli płytki krwi i komórki mięśniówki gładkiej ściany naczyń [120]. W dostępnej literaturze istnieją dowody na działanie w tym zakresie statyn, inhibitorów konwertazy angiotensyny i aspiryny [148,149,150].

Kwas acetylosalicylowy.

Badania dotyczące wpływu aspiryny na naczynia i funkcję śródbłonna są niejednoznaczne, a ich wyniki często zależą od stosowanej dawki. Aspiryna powoduje zahamowanie cyklooksygenazy (COX), czyli enzymu powodującego pierwszą przemianę kwasu arachidonowego, posiada także działanie przeciwplatekcyjne. Poprzez zahamowanie COX może odwracać dysfunkcję

śródbłonka redukując wpływ wazokonstrykcyjnych prostanoidów, nawet u chorych bez jawnej klinicznie choroby wieńcowej, ale o zwiększonym ryzyku rozwoju miażdżycy. Zahamowanie COX powoduje także spadek produkcji wazorelaksacyjnych prostanoidów, co może prowadzić do redukcji przepływu w reakcjach przez nie mediowanych. ASA posiada poza tym właściwości redukujące aktywację czynnika jądrowego kappa (*nuclear factor kappa*, NFκ), ekspresję molekuł adhezyjnych, adhezję leukocytów. Spadek aktywności NFκ może powodować zahamowanie apoptozy komórek śródbłonka [72]. Niektóre doniesienia wskazują, że ASA posiada korzystny wpływ na zdolność wazodilacyjną naczyń zarówno zależną [151], jak i niezależną od śródbłonka. Dotętnicze podanie nitroprusydku sodu spowodowało większą wazodilację u chorych z NS otrzymujących aspirynę w stosunku do grupy nie otrzymującej takiego leczenia [152]. Husain i wsp. przyjęli hipotezę badawczą, że korzystny efekt ASA u chorych z miażdżycą naczyń może wynikać z jej działania na śródbłonek poprzez ograniczenie produkcji substancji wazokonstrykcyjnych zależnych od cyklooksygenazy. Aspiryna nie miała wpływu na przepływ spoczynkowy, ale poprawiała zdolność wazodilacyjną naczyń zależną od acetylocholinę wyłącznie w grupie pacjentów z miażdżycą [151]. Istnieją także dowody na hamujący wpływ ASA na wazodilację mediowaną przez kwas arachidonowy, co może osłabiać pozytywny wpływ równoczesnej terapii ACEI. W badaniu Bineggeli i wsp. oceniano wpływ leczenia za pomocą statyny na reakcję przekrwienia biernego w grupie chorych z hipercholesterolemią. Autorzy badania wykazali poprawę w zakresie przepływu w naczyniach mikrokrążenia ocenianą za pomocą laserowego przepływomierza dopplerowskiego. Naukowcy badali także przepływ w naczyniach mikrokrążenia skóry przedramienia w grupie zdrowych ochotników przed i w dwie godziny po doustnym podaniu jednego grama ASA. ASA powodowała istotny spadek przepływu w reakcji przekrwienia biernego. Powyższa dawka aspiryny prowadzi bowiem do zmniejszenia produkcji wazorelaksacyjnych prostaglandyn, które uważane są za jedne z podstawowych mediatorów powyższej reakcji [43]. Tymczasem autorzy kolejnego badania dotyczącego wpływu różnych dawek ASA (0 mg, 75 mg i 300 mg) na zdolność dilacyjną naczyń w niewydolności serca wnioskują, że nawet małe dawki ASA powodują zahamowanie relaksacji zależnej od szlaku kwasu arachidonowego [153]. W badaniu Kvandal i wsp. wykorzystującym LPD do oceny przepływu

w naczyniach mikrokrążenia skóry zarówno w warunkach spoczynkowych, jak i pod wpływem bodźców wazodilacyjnych (jonoforeza Ach i nitroprusydku sodu), autorzy oceniali wpływ podanego dotętniczo L- NMMA i podanej dożylnie ASA w dawce 600 mg na przepływ w obrębie mikrounaczynienia. Aspiryna nie powodowała zmiany średniego przepływu w naczyniach mikrokrążenia w warunkach spoczynkowych oraz nie wpływała na przepływ wywołany substancjami o działaniu wazodilacyjnym zależnym i niezależnym od śródbłonna [154]. Autorzy badania zastosowali dawkę powszechnie uważaną za blokującą cyklooksigenazę, zatem hamującą produkcję prostaglandyn. Wyniki uzyskane przez autorów powyższego badania pozostają w zgodzie z analizami Noon i Berghoff, którzy także nie wykazali wpływu blokującej cyklooksigenazę dawki ASA na przepływ spoczynkowy w obrębie unaczynienia skóry [155,28]. W innym badaniu oceniającym przepływ w obrębie mikrokrążenia przedramienia za pomocą LPD w grupie osób zdrowych, autorzy stosowali ASA w dawce 500 mg, która nie miała wpływu na przepływ zarówno zależny, jak i niezależny od śródbłonna (jonoforeza Ach i nitroprusydku sodu) [156].

W badaniu oceniającym mechanizmy farmakologiczne reakcji wazodilacji zależnej od acetylocholiny w obrębie skóry przedramienia, Berghoff i wsp. oceniali przepływ w naczyniach mikrokrążenia za pomocą laserowego przepływomierza dopplerowskiego. Ocena przepływu była dokonywana po zastosowaniu 4 różnych dawek ASA podawanych doustnie (81, 648, 972 i 1944 mg). Tylko dwie najwyższe dawki powodowały istotną redukcję przepływu w naczyniach mikrokrążenia pod wpływem acetylocholiny, ale wyłącznie w mechanizmie wazodilacji zależnej od czuciowych włókien C. Najmniejsza dawka ASA (81 mg), zatem zbliżoną do tej, którą przyjmowała większość badanych analizowanej przez mnie grupy, powodowała podobnie, jak w badaniu własnym, wzrost przepływu w naczyniach mikrokrążenia pod wpływem Ach. Obserwowana zmiana przepływu nie osiągnęła jednak istotności statystycznej [28]. Podsumowując, pozytywny efekt przeciwpłytkowej dawki ASA obserwowany w reakcji przepływu w temp. 44 stopni może być związany z korzystnym wpływem ASA na funkcję śródbłonna w mechanizmie zależnym od tlenu azotu i zjawisko wazodilacji mediowanej przez czuciowe włókna C.

Beta-blokery.

Badania dotyczące wpływu beta-blokerów na strukturę i funkcję naczyń mikrokrążenia koncentrują się głównie wokół nadciśnienia tętniczego. Mikrokrążenie skórne podlega regulacji układu współczulnego. Aktywacja układu adrenergicznego charakterystyczna dla konstelacji neurohormonalnej w niewydolności serca powoduje upośledzenie reakcji rozkurczu naczyń. Efekt wazokonstrykcyjny wywołany przez aminy katecholowe antagonizuje działanie czynników powodujących rozszerzenie naczyń, w tym tlenku azotu. Dotętnicze podanie noradrenaliny powoduje redukcję przepływu spoczynkowego w grupie zdrowych ochotników, co upodabnia uzyskane tym samym warunki hemodynamiczne w obrębie przedramienia do tych, które są obserwowane w niewydolności serca [69]. W dostępnej literaturze zdecydowanie przeważają doniesienia o braku korzystnego wpływu beta-blokerów na strukturę i funkcję naczyń mikrokrążenia w nadciśnieniu tętniczym [157]. Większość beta-blokerów jest przeciwwskazanych w istotnej klinicznie chorobie naczyń obwodowych z powodu swojego działania kurczącego mięśniówkę naczyń i upośledzającego jej rozkurcz. Istnieją także odmienne doniesienia, które nie potwierdzają negatywnego wpływu beta-blokerów na przepływ obwodowy. W badaniu holenderskiej grupy autorów, którzy oceniali mikrokrążenie skóry osób z chorobą naczyń obwodowych i nadciśnieniem tętniczym, nie wykazano negatywnego efektu beta-blokerów na perfuzję naczyń mikrokrążenia ocenianą trzema różnymi metodami: kapilaroskopia, oksymetrią przezskórną i laserową przepływometrią dopplerowską [158]. W przeprowadzonej przeze mnie analizie wieloczynnikowej, w modelach o różnych zmiennych niezależnych, wykazano utrzymujący się pozytywny wpływ terapii beta-blokerami na przepływ w warunkach spoczynkowych. Przepływ w naczyniach mikrokrążenia w warunkach spoczynkowych uważany jest za zależny od tlenku azotu, co potwierdzają liczne badania między innymi z zastosowaniem substancji blokującej produkcję NO (L-NMMA), która powoduje istotny spadek przepływu [48]. Tlenek azotu ma także udział w utrzymaniu napięcia spoczynkowego w naczyniach oporowych przedramienia [98, 159]. W związku z tym, że otrzymany wynik jest sprzeczny z wnioskami innych autorów przeprowadzono dodatkowe analizy statystyczne. Sprawdzono, który z zażywanych beta-blokerów jest odpowiedzialny za obserwowany efekt przyjmując hipotezę, że może to być karwedilol. Powtórzono analizę wieloczynnikową z wyłączeniem

pacjentów przyjmujących karwedilol. Równanie regersji wykazało, że przyjmowanie BB innych niż karwedilol jest związane z istotnym spadkiem MFb, zatem można wnioskować, że jest on odpowiedzialny za obserwowany pozytywny efekt tej grupy leków.

Analiza wieloczynnikowa w różnych modelach zmiennych niezależnych wykazała obniżenie wartości przepływu szczytowego w reakcji przekrwienia biernego pod wpływem leczenia beta-blokerami. W tym przypadku także przeprowadzono analizę wpływu karwedilolu na powyższą zależność, która wykazała, że wykluczenie karwedilolu z analizy nie wpływa na obserwowany wynik.

Karwedilol charakteryzuje się działaniem naczyniorozszerzającym poprzez blokadę receptorów alfa1. Karwedilol i jego metabolity posiadają ponadto działanie przeciwutleniające, co może korzystnie wpływać na przepływ spoczynkowy w naczyniach mikrokrążenia [160,161]. Powoduje poprawę zdolności wazodilatacyjnej naczyń u badanych z przewlekłą chorobą niedokrwienną serca [162], redukcję oksydacji LDL, zapobiega dysfunkcji komórek śródbłonka, hamuje proces apoptozy. Leczenie za pomocą karwedilolu powoduje wzrost poziomu jednego z podstawowych czynników promujących angiogenezę- czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) w krążeniu systemowym [163]. W badaniu Matsuda i wsp. opublikowanym na łamach *American Heart Journal*, autorzy oceniali wpływ karwedilolu na wazodilatację tętnicy ramiennej wywołaną przepływem [162]. Autorzy nie wykazali wpływu karwedilolu na FMD ocenianą po jednorazowym podaniu leku, karwedilol poprawiał natomiast funkcję śródbłonka tętnicy ramiennej w przypadku jego przewlekłego stosowania (4 miesiące). Najkorzystniejsze działanie tego beta-blokera wykazano w podgrupie chorych z niewydolnością serca i podwyższonym poziomem peptydów natriuretycznych oraz obniżonym poziomem norepinefryny. Korzystny efekt karwedilolu może zatem wynikać z jego działania zapobiegającego apoptozie i poprawiającego funkcję śródbłonka, a nie wyłącznie z działania antywnospółczulnego [164]. Leczenie za pomocą karwedilolu może zatem powodować poprawę funkcji śródbłonka naczyń mikrokrążenia zwiększając tym samym przepływ spoczynkowy. Karwedilol należy do tej samej klasy beta-blokerów nowej generacji, co nebivolol. Kubli i wsp. przedstawili wyniki swojej pracy dotyczącej wpływu selektywnego beta-blokera o działaniu wazorelaksacyjnym na przepływ w naczyniach mikrokrążenia skóry. W swoim badaniu autorzy

porównywali atenolol z nebivololem oceniając ich wpływ na przebieg wazodilatacji naczyń mikrokrążenia zależnej od tlenku azotu. Nebivolol, w przeciwieństwie do atenololu wzmacniał odpowiedź wazodilatacyjną na acetylocholinę, żaden z wymienionych leków nie wpływał natomiast na przebieg reakcji przekrwienia biernego [165].

Beta-blokery poprawiają ponadto energetykę i czynność serca, odwracają patologiczną przebudowę jam serca. Leczenie beta-blokerami powoduje wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory, zmniejszenie ilości hospitalizacji, poprawę kliniczną w zakresie klasy funkcjonalnej oraz poprawę rokowania u chorych z NS. Beta-blokery zmniejszają zużycie tlenu przez mięsień sercowy, powodują zwolnienie akcji serca i obniżenie napięcia ścian oraz zamianę substratów metabolicznych z kwasów tłuszczowych na glukozę a także zmianę fenotypu mięśnia na izoformy o większej wydolności energetycznej [166]. Zwiększenie przepływu w warunkach spoczynkowych u chorych leczonych długotrwale beta-blokerami można zatem tłumaczyć także poprawą funkcji serca, jako pompy i związaną z tym poprawą perfuzji obwodowej. Wzmoczona aktywacja sympatyczna odgrywa prawdopodobnie także istotną rolę u chorych z zawałem serca, ponieważ powoduje dysfunkcję mikrokrążenia wieńcowego upośledzając kurczliwość miokardium, a wpływ blokady współczulnej umożliwia odwrócenie powyższych zjawisk. Beta-blokery wydają się mieć zatem istotny wpływ także na mikrokrążenie wieńcowe. Obniżając akcję serca wpływają pozytywnie na wzrost naczyń kapilarnych miokardium. Zjawisko to jest prawdopodobnie mediowane przez pewne czynniki mechaniczne np. zwiększone napięcie i rozciągnięcie ściany [167].

Beta-blokery powodowały równocześnie spadek szczytowego przepływu w reakcji przekrwienia biernego. Powyższy wynik znajduje swoje uzasadnienie biorąc pod uwagę mechanizm farmakologiczny reakcji przekrwienia. Śródbłonek i produkowany przez jego komórki tlenek azotu, odgrywa kluczową rolę w regulacji czynności skurczowej i rozkurczowej naczyń na poziomie mikrokrążenia. Jego rola w okresie szczytowej wazodilatacji reakcji przekrwienia biernego jest jednak minimalna. W tą fazę zaangażowane są głównie mechanizmy miogenne, lokalne czynniki metaboliczne, prostaglandyny, adenozyne, ATP-wrażliwe kanały potasowe [48]. Jeżeli zatem przyjmiemy, że wczesna faza reakcji przekrwienia jest fazą „bierną”, czyli mięśniowo- metaboliczną, to hamujące działanie beta-blokerów ma swoje uzasadnienie farmakologiczne. W badaniu dotyczącym nieinwazyjnej oceny

funkcji śródbłonna porównującym FMD i laserową przepływometrię dopplerowską, wykazano związek pomiędzy wazodilatacją tętnicy ramiennej wywołaną przepływem a wazodilatacją naczyń mikrokrążenia przedramienia spowodowaną jonoforetycznie podaną acetylocholiną. Nie uzyskano podobnej zależności pomiędzy FMD a wazodilatacją naczyń w okresie przekrwienia biernego [58], co może potwierdzać różną rolę tlenu azotu w tych dwóch reakcjach. Podobne do powyższych wyniki uzyskali polscy badacze analizujący wpływ różnych leków hypotensyjnych na przepływ w naczyniach mikrokrążenia skóry u chorych z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z grupą kontrolną. Autorzy obserwowali, że podanie metoprololu powodowało obniżenie przepływu maksymalnego w reakcji przekrwienia biernego [168].

Inhibitory konwertazy angiotensyny.

Na podstawie analizy wieloczynnikowej w modelach o różnych zmiennych niezależnych wykazano pozytywny wpływ leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny na przepływ w naczyniach mikrokrążenia skóry zarówno w warunkach spoczynkowych, jak i pod wpływem bodźców o działaniu wazodilatacyjnym. Obserwacje własne są zgodne z obserwacjami innych autorów. Metaanaliza dotycząca wpływu leczenia farmakologicznego na strukturę małych naczyń tętniczych wskazała, że leki nowej generacji takie, jak ACEI, antagoniści receptora AT1 dla angiotensyny II (*angiotensin II receptor blocker*, ARB), blokery kanałów wapniowych (CCB) stosowane w nadciśnieniu tętniczym mogą mieć w tym aspekcie większe znaczenie, niż leki starej generacji, takie jak beta-blokery (głównie atenolol) [169]. W randomizowanym badaniu z podwójnym zaślepieniem, autorzy oceniali wpływ terapii ACEI- cilazaprilem i beta-blokerem- atenololem na strukturę i funkcję oporowych naczyń tkanki podskórnej pośladka. W badaniu tym wykazano, że roczna terapia za pomocą inhibitora konwertazy angiotensyny powoduje redukcję stosunku media do światła naczyń oporowych o średnicy 200-400 μm oraz równoczesną poprawę funkcjonalną w reakcji na norepinefrynę, wazopresynę i endotelinę. Podobnego korzystnego efektu nie wykazano dla beta-blokera [170].

Wpływ ACEI na strukturę i funkcję naczyń mikrokrążenia posiada obszerną literaturę w nadciśnieniu tętniczym. Większość badań wskazuje na korzystne działanie tej grupy leków. ACEI mają wpływ na budowę i gęstość sieci

mikrokrążenia niezależnie od ich efektu hypotensyjnego [171,172]. ACEI redukują szklwienie błony podstawnej naczyń mikrokrążenia [173]. W badaniu obejmującym chorych z wcześniej nie leczonym NT stosowanie ACEI powodowało redukcję stosunku grubość ściany do światła małych tętnic uzyskiwanych z biopsji pośladka. Korzystnego wpływu nie wykazano dla beta-blokerów [174]. ACEI wpływają także na architekturę sieci naczyń mikrokrążenia. Galatius i wsp. wykazali w swoim badaniu poprawę parametrów przepływu w naczyniach mikrokrążenia kończyny dolnej u chorych z NS pod wpływem terapii fosinoprylem [59]. Cytowane badanie obejmowało trzymiesięczną terapię za pomocą ACEI i miało charakter badania randomizowanego, o podwójnym zaślepieniu. Obejmowało 22 chorych z umiarkowaną niewydolnością serca, średni wiek w badanej grupie wyniósł 63 lata. Pacjenci byli poddawani badaniu wyjściowo oraz w 5 i 12 tygodniu terapii. Leczenie ACEI, obok istotnej redukcji ciśnienia tętniczego, powodowało także spadek oporu naczyniowego mięśni szkieletowych i minimalnego oporu naczyń skóry kończyny dolnej. ACEI nie miał jednakże wpływu na funkcję baroreceptorów, rozszerzalność naczyń skóry i mięśni a także na mikrangiopatię strukturalną ocenianą w biopsji skóry. Obserwowany spadek oporu naczyń mikrokrążenia mózgu zatem wynikać ze zwiększenia ich ilości, czyli gęstości przestrzennej. Autorzy wysunęli wnioski, że długotrwałe leczenie inhibitorem konwertazy angiotensyny powoduje poprawę hemodynamiczną także w zakresie krążenia obwodowego na poziomie najmniejszych naczyń. Mechanizm pozytywnego działania ACEI na śródbłonek i tym samym przepływ w naczyniach mikrokrążenia jest, między innymi, związany ze stymulacją produkcji NO. ACEI poprawiają funkcję śródbłonek najpewniej w mechanizmie zależnym od bradykininy (zmniejszają jej rozpad, co stymuluje uwalnianie tlenu azotu i wazodilatoryjnych prostaglandyn), ale także poprzez ograniczenie produkcji anionu nadadtlenkowego [64]. ACEI zmniejszają stężenie angiotensyny II i endoteliny oraz zwiększają produkcję EDHF [175]. Badania na modelach zwierzęcych oceniające rolę NO, prostanoidów, stresu oksydacyjnego i bradykininy w mechanizmie poprawy funkcji śródbłonek wskazują, że przewlekła terapia ACEI pozwala zapobiec spowodowanej NS upośledzonej reakcji wazorelaksacji zależnej od tlenu azotu. ACEI powodują wzrost ekspresji syntazy tlenu azotu i spadek uwalniania wolnych rodników i prostanoidów o działaniu wazokonstrykcyjnym. Varin i wsp. wnioskują, że spowodowane przez ACEI zwiększenie zdolności

wazodilatacyjnej wywołanej przepływem małych naczyń krążenia obwodowego, może mieć znaczenie w poprawie wydolności wysiłkowej u chorych z NS [79]. W badaniu Jeserich i wsp. wykazano, że długotrwałe leczenie za pomocą perindoprilu poprawiało odpowiedź wazodilacyjną zależną i niezależną od śródbłonna w obrębie unaczynienia kończyn w grupie chorych z NS [176]. W innym badaniu z dotętnicznym podaniem enalaprilatu oceniano jego wpływ na odpowiedź wazodilacyjną spowodowaną acetylocholiną lub nitroprusydkiem sodu w grupie osób zdrowych i badanych z różnym stopniem zaawansowania niewydolności serca. Oceny przepływu w obrębie przedramienia dokonywano za pomocą żyłnej okluzyjnej pletyzmografii. Odmienne do obserwacji wynikającej z przeprowadzonej przez mnie analizy, inhibitor konwertazy angiotensyny nie wykazywał wpływu na przepływ spoczynkowy. Enalaprilat powodował poprawę w zakresie reakcji wazodilacji indukowanej acetylocholiną w grupie osób zdrowych oraz pacjentów z łagodną niewydolnością serca (NYHA I i II). Obserwacji tej nie potwierdzono jednak w grupie chorych z ciężką niewydolnością serca. Autorzy badania próbowali wyjaśnić mechanizm korzystnego wpływu ACEI na zdolność wazorelaksacyjną naczyń podając wyjściowo ASA lub inhibitor syntazy tlenu azotu, a następnie acetylocholinę z enalaprilatem lub bez niego. Autorzy wnioskowali o pozytywnym wpływie inhibitorów konwertazy poprzez mechanizm zależny od cyklooksygenazy i prostaglandyn, ponieważ wyłącznie kwas acetylosalicylowy zastosowany w dawce 500 mg hamował korzystne działanie enalaprilatu [177].

Inhibitory konwertazy angiotensyny wywołują także pozytywne działanie naczyniowe poprzez swój wpływ na szlak EDHF, który ma szczególne znaczenie w wazodilacji naczyń o średnicy mniejszej niż 300 μm . Leczenie za pomocą cizalaprilat lub perindoprilu powodowało poprawę wazodilacji zależnej od EDHF w reakcji na bradykininę w tętnicach różnych gatunków, w tym także w ludzkich tętnicach wieńcowych [26]. Przewlekłe leczenie za pomocą ramiprilu i enalaprilatu powodowało poprawę odpowiedzi zależnej od EDHF w badaniu na modelach zwierzęcych. Podobnie enalapril i kandesartan (ARB) zapobiegały związanej z wiekiem dysfunkcji wazodilacji spowodowanej hiperpolaryzacją [178,179]. Obserwowany przez mnie pozytywny wpływ terapii ACEI na przepływ w naczyniach mikrokrążenia może zatem wynikać także z korzystnego wpływu tej grupy leków na zdolność relaksacyjną naczyń zależną od EDHF.

Nitraty długodziałające.

W analizie wieloczynnikowej uwzględniono także wpływ nitratów długodziałających na parametry przepływu w naczyniach mikrokrążenia. Nie wykazano związku pomiędzy parametrami charakteryzującymi przepływ w mikrokrążeniu a stosowaniem leków tej grupy. Powyższy wynik można tłumaczyć obserwowanym w NS upośledzeniem wazodilatacji niezależnej od śródbłonka to znaczy związanej z nieprawidłową odpowiedzią mięśniówki naczyń na NO, nieprawidłową dyfuzją tlenu azotu do komórek mięśniówki gładkiej i zmianami strukturalnymi naczyń, między innymi tzw. „sztywnością naczyń”, która może powodować brak poprawy przepływu pod wpływem nitratów. Morgan i wsp. oceniali zdolność wazorelaksacyjną naczyń przedramienia w grupie chorych z niewydolnością serca [180]. Do badania włączono 24 leczonych standardowo chorych w średnim wieku 74 lat w II lub III klasie NYHA, z frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 40% oraz grupę kontrolną. Autorzy oceniali reakcje wazodilacyjne w odpowiedzi na substancje NO- zależne i niezależne w obrębie przedramienia za pomocą żylną okluzyjnej pletyzmografii. Wykazali upośledzoną reakcję wazodilatacji zarówno zależnej, jak i niezależnej od śródbłonka w grupie chorych leczonych z powodu niewydolności serca w sposób nowoczesny i optymalny. Autorzy wnioskuje, że obserwowane w niewydolności serca zaburzenie reakcji wazodilatacji zależy nie tylko od nieprawidłowej funkcji śródbłonka naczyń, ale także od czynników pochodzenia mięśniowego.

Statyny.

Nie wykazano związku pomiędzy przepływem w naczyniach mikrokrążenia skóry a przyjmowaniem statyny. Wyniki badania pozostają w sprzeczności z doniesieniami innych autorów, w literaturze przeważają bowiem informacje o pozytywnym wpływie leczenia za pomocą statyny na funkcję naczyń i śródbłonka. Większość dostępnych badań dotyczy jednak młodszych pacjentów, często bez niewydolności serca i jawnej klinicznie choroby wieńcowej, a stosowane dawki statyn bywają wyższe niż stosowane w praktyce klinicznej, szczególnie wśród chorych w podeszłym wieku. W badaniu Holm i wsp. oceniano przepływ w naczyniach mikrokrążenia skóry za pomocą LPD z zastosowaniem jonoforezy substancji wazodilacyjnych zależnych i niezależnych od śródbłonka

oraz oznaczano poziom licznych wskaźników procesu zapalnego i dysfunkcji śródbłonna (P-selektyna, rozpuszczalna naczyniowa molekula adhezyjna {*soluble vascular C adhesion molecule 1*, sVCAM1}, rozpuszczalna międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna 1 {*soluble intracellular adhesion molecule 1*, sICAM1}, interleukina 8 {IL 8}, interleukina 10 {IL 10}) [90]. Badanie miało na celu ocenę wpływu terapii statyną na przepływ w naczyniach mikrokrążenia i poziom wskaźników zapalnych w grupie chorych w I klasie NYHA, po transplantacji serca, bez cech odrzucania przeszczepu i w trakcie trójlekowej terapii immunosupresyjnej. Statyna powodowała istotny spadek poziomu TNFalfa i P- selektyny, co było związane z poprawą reakcji wazodilatacji zależnej od śródbłonna naczyń mikrokrążenia skóry. Autorzy wnioskują, że statyny wykazują pozytywny wpływ naczyniowy prawdopodobnie poprzez poprawę funkcji śródbłonna. W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu, Haak i wsp. wykazali korzystny wpływ terapii fluwastyną na przepływ w naczyniach mikrokrążenia oceniany zarówno metodą kapilaroskopową, jak i za pomocą laserowej przepływometrii dopplerowskiej [181]. Do badania włączono chorych z hipercholesterolemią bez jawnej klinicznie choroby wieńcowej. Autorzy badania wnioskują, że pozytywny efekt terapii za pomocą statyny może wynikać z jej korzystnego wpływu na funkcję śródbłonna, gęstość krwi, zdolność erytrocytów do odkształcania oraz działanie antyoksydacyjne zwiększające biodostępność tlenu azotu.

8.4. Znaczenie predykcyjne zmian w mikrokrążeniu.

Dysfunkcja naczyń mikrokrążenia może mieć znaczenie prognostyczne. Autorzy badania dotyczącego zdolności wazodilatacyjnej naczyń przedramienia u chorych z ostrym epizodem wieńcowym opublikowanego na łamach *Circulation* wnioskują o istotnej roli predykcyjnej wazodilatacji zależnej od śródbłonna. Pacjenci, u których w trakcie okresu obserwacji wystąpił epizod sercowo-naczyniowy mieli znacząco upośledzoną odpowiedź wazodilatacyjną naczyń przedramienia ocenianą za pomocą żyłnej okluzyjnej pletyzmografii [182]. W populacji chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, struktura małych

oporowych naczyń tętniczych jest silnym czynnikiem predykcijnym zdarzeń sercowo-naczyniowych [183]. W grupie 128 chorych wykonano biopsję tkanki podskórnej i wykazano, że badani, u których w okresie ponad pięcioletniej obserwacji wystąpił epizod sercowo-naczyniowy, mieli mniejszy wymiar wewnętrzny małych oporowych tętniczek i większy iloraz grubości ściany do średnicy światła. Autorzy badania opublikowanego na łamach *American Heart Journal* oceniali zaburzenia mikrokrążenia obszaru podjęzykowego błony śluzowej jamy ustnej u chorych z ciężką niewydolnością serca [184]. Technika obrazowania, którą wykorzystali naukowcy nosi nazwę *orthogonal polarisation spectral* (OPS) i umożliwia wizualizację perfundowanych naczyń mikrokrążenia ocenianej tkanki. Hipoteza badania zakładała występowanie zaburzeń mikrokrążenia u chorych z ostrą niewydolnością serca i wstrząsem kardiogennym oraz związek tych zaburzeń z ciężkością choroby. Wyniki badania potwierdziły mniejszą ilość perfundowanych naczyń mikrokrążenia u chorych w grupie ciężkiej niewydolności serca i wstrząsu kardiogenego, niż w grupie kontrolnej. Interesujące, że perfuzja naczyń o większej średnicy była podobna w porównywanych grupach. Co najważniejsze, wyniki te były podstawą do oceny rokowania u chorych badanej populacji. Otóż, proporcja perfundowanych naczyń mikrokrążenia była wyższa u chorych, którzy przeżyli, niż w grupie badanych, którzy zmarli w trakcie obserwacji pomimo, że perfuzja dużych naczyń była zachowana w obydwu grupach. Autorzy badania wnioskują, że obserwowane u badanych z ciężką niewydolnością serca zaburzenia przepływu w naczyniach mikrokrążenia są bardziej zaawansowane u chorych z niepomyślnym rokowaniem.

W opublikowanym 2 lata temu pilotażowym, prospektywnym badaniu oceniającym perfuzję naczyń mikrokrążenia w aspekcie jej wartości predykcyjnych, autorzy zastosowali metodę pomiaru saturacji hemoglobiny krwi perfundującej naczynia skóry [139]. Saturacja hemoglobiny jest parametrem nieinwazyjnym umożliwiającym ocenę perfuzji sieci mikrokrążenia tkanki. Oceny tej dokonywali za pomocą metody spektroskopii umożliwiającej analizę tkankowej zawartości tlenu. Światło wykorzystywane w powyższej metodzie penetruje skórę, podobnie, jak w przypadku laserowego przepływomierza dopplerowskiego, na głębokość 1-2 mm. Na podstawie przeprowadzonej analizy grupy stabilnych, nie hospitalizowanych chorych w różnych stopniach klinicznego zaawansowania NS (NYHA I-IV), autorzy badania wysunęli wnioski, że sprawność hemodynamiczna

układu krążenia może być lepiej oceniana na poziomie naczyń obwodowych niż z wykorzystaniem wskaźników hemodynamiki centralnej. Chorzy z istotnie niższą wartością saturacji krwi mikrokrążenia skóry charakteryzowali się gorszym rokowaniem.

Przepływ w naczyniach mikrokrążenia i jego znaczenie rokownicze oceniali w swoim badaniu Fries i wsp. wykorzystując eksperymentalny model zwierzęcy (świnie) [185]. Oceny mikrokrążenia błony śluzowej jamy ustnej okolicy podjęzykowej dokonywano za pomocą OPS w trakcie zatrzymania krążenia i resuscytacji. W sytuacji, kiedy resuscytacja zakończyła się powodzeniem, oceny dokonywano także w okresie następującym po niej. Badanie obejmowało równoczesną analizę przepływu w naczyniach mikrokrążenia oraz ocenę parametrów hemodynamiki centralnej. Pomiaru dokonywano w trzech następujących po sobie fazach badania: faza wywołanego migotania komór, faza masażu zewnętrznego serca i, w przypadku zwierząt zresuscytowanych, okres po powrocie wydolnej hemodynamicznie akcji serca. Obserwowano spadek przepływu w naczyniach mikrokrążenia po wystąpieniu migotania komór, przepływ zwiększał się po rozpoczęciu masażu zewnętrznego, a u zwierząt skutecznie zresuscytowanych był istotnie wyższy po minucie i pięciu minutach uciskania klatki piersiowej. Dodatkowo, przepływ w naczyniach mikrokrążenia korelował z ciśnieniem perfuzji wieńcowej. Autorzy badania wskazują, że przepływ w łożysku mikrokrążenia błony śluzowej okolicy podjęzykowej wykazuje bliski związek z ciśnieniem perfuzji wieńcowej w trakcie zabiegów resuscytacyjnych i obydwie te wskaźniki mają istotną wartość predykcyjną w aspekcie skuteczności resuscytacji. Tą samą metodę oceny przepływu w naczyniach mikrokrążenia zastosowali w swoim badaniu Erol-Yilmaz i wsp., którzy oceniali wpływ terapii resynchronizacyjnej na przepływ w naczyniach mikrokrążenia błony śluzowej okolicy podjęzykowej [186]. W badaniu brało udział 12 chorych z implantowanym układem resynchronizującym i 20 zdrowych osób z grupy kontrolnej. Zmiany w naczyniach mikrokrążenia błony śluzowej jamy ustnej były oceniane 15 minut po zaprogramowaniu urządzenia na losowo wybraną opcję: resynchronizacja, brak stymulacji, stymulacja prawej komory. Autorzy badania postawili hipotezę, że terapia resynchronizacyjna, obok uznanych korzyści klinicznych i hemodynamicznych, powoduje także poprawę przepływu w naczyniach odżywczych mikrokrążenia. Resynchronizacja powodowała poprawę perfuzji

naczyń mikrokrażenia w stosunku do przepływu w trakcie stymulacji prawej komory i braku stymulacji. Autorzy badania wnioskują, że korzyść kliniczna np. istotny wzrost klasy funkcjonalnej wg NYHA, nawet pomimo braku znaczącego wzrostu frakcji wyrzutowej lewej komory, może mieć uzasadnienie patofizjologiczne na poziomie hemodynamiki przepływu odżywczego mikrokrażenia tkanek obwodowych, na przykład mięśni.

IX. Wnioski.

1. Wydaje się, że czynnikiem łączącym upośledzenie perfuzji narządów i tkanek w niewydolności serca z funkcją naczyń mikrokrążenia jest śródbłonek. Wraz z zaawansowaniem niewydolności serca dochodzi do spadku przepływu w naczyniach mikrokrążenia, co może być wyrazem dysfunkcji śródbłonka.
2. Postępująca rozstrzeń lewej komory niewydolnego serca będąca wyrazem adaptacji do zmienionych warunków hemodynamicznych oraz spadek frakcji wyrzutowej są związane z upośledzeniem obwodowego przepływu krwi w obrębie mikrounaczynienia zarówno w warunkach spoczynkowych, jak i pod wpływem termicznego bodźca wazodilatacyjnego.
3. Bardziej zaawansowane stadia rozkurczowej niewydolności serca wiążą się z pogorszeniem perfuzji mikrokrążenia skóry w warunkach spoczynkowych.
4. U hospitalizowanych pacjentów z niewydolnością serca, NT-proBNP oraz stopień zaawansowania klinicznego choroby oceniany w skali NYHA, nie wykazują związku z parametrami perfuzji obwodowej w obrębie naczyń mikrokrążenia skóry.
5. Leczenie za pomocą inhibitorów konwertazy angiotensyny powoduje poprawę przepływu w naczyniach mikrokrążenia skóry zarówno w warunkach spoczynkowych, jak i pod wpływem bodźca wazodilatacyjnego.
6. Wydaje się, że chorzy z niewydolnością serca mogą odnieść największą korzyść w aspekcie poprawy przepływu w obrębie mikrokrążenia, jeżeli wybranym beta-blokerem będzie karwedilol, gdyż inne standardowo stosowane leki z tej grupy powodują istotny spadek perfuzji.
7. Na podstawie przeprowadzonej analizy nie można odpowiedzieć na pytanie, czy zaburzenia przepływu obwodowego są przyczyną, czy skutkiem rozwoju niewydolności serca. Natomiast poprawa przepływu pod wpływem niektórych leków może być uznana za wskaźnik potencjalnej odwracalności zmian.

Summary.

Background

Periphery circulation dysfunction is a common element of hemodynamic irregularities in patients with heart failure (HF). Vasomotor endothelium dependent and independent reactions are impaired in heart failure. Attenuated vasodilatation together with increased vasoconstriction influences peripheral redistribution of heart output. The aim of this study was to assess skin microcirculatory and to establish what relation exists between microcirculatory parameters and some important indices describing left ventricular function, diastolic function, clinical characteristics (NYHA classification), levels of NT-proBNP, prescribed medication in patients treated for heart failure.

Methods and results

There were 100 patients involved in this study. Each patient was interviewed to obtain anthropometric data and information concerning medication, NYHA classification, comorbidity (coronary artery disease, myocardial infarction, hypertension), family history. Physical examination, blood pressure measurement, chest radiogram, EKG, echocardiography examination, blood analysis considering NT-proBNP levels and the assessment of skin microcirculatory were performed with respect to all patients.

Forearm skin microcirculatory blood flow was measured using Laser Doppler Flowmetry. According to the protocol, first, three minute blood flow in basal conditions was measured, then three minute ischemic reaction was performed, followed by three minute reactive hyperemia. Next, eight minute reaction of vasodilatation was performed with the tissue heating up to 44 degrees Centigrade. Measurements were taken of mean blood flow in basal conditions (MFb), peak flow in reactive hyperemia (PF%), area under the curve of reactive hyperemia (AUC) and the dynamic parameter such as mean blood flow in 44 degrees Centigrade (MF44). As left ventricle diastolic diameter and ejection fraction are considered two important echocardiography indices in HF, the relations between parameters of microcirculation and echocardiography, medication, age, gender, NT-

proBNP levels were measured by multi-variable analysis (stepwise regression) concerning possible influence of both echocardiography parameters and medication on the microcirculatory blood flow.

Results

An average age of patients taking part in the study was $68,17 \pm 11.54$ (42-89 years of age), 57% of them were male. An average systolic and diastolic blood pressure were $135 \pm 21.85.1$ and 79.95 ± 10.88 respectively. There were differences in microcirculatory parameters between those with normal and impaired EF ($\leq 45\%$) and also comparison of patients with and without left ventricle enlargement showed significant differences in microcirculatory endothelium dependent indices (Table 49).

Table 49.

The difference in microvascular parameters between patients with preserved left ventricle ejection fraction vs patients with left ventricle systolic dysfunction.

Parameter	Preserved left ventricle systolic function (EF>45%) (N=12)		Left ventricle systolic dysfunction (EF≤45%) (N=88)	
	Mean±SD	Median	Mean±SD	Median
Mb	8.72±3.61	7.95	5.90±4.76**	4.48
PF%	631.86±433.93	533.31	727.45±439.59	672.91
AUC	635.64±331.85	644.94	815.54±741.34	610.92
MF44	99.60±36.01	85.41	74.87±40.03 **	64.78

Levels of significance: *** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05

Table 50.

The difference in microcirculation parameters between groups with left ventricle end-systolic diameter enlargement vs normal and left ventricle end-diastolic diameter enlargement vs normal.

Parameter	Mean±SD	Median	Mean±SD	Median
	LVEDd < 5.6 cm (N=32)		LVEDd ≥ 5.6 cm (N=67)	
Mb	7.01±5.37	4.89	5.88±4.39	4.27
PF%	753.79±383.95	680.91	700.81±465.64	652.50
AUC	1032.52±867.7 7	790.70	684.08±594.41**	481.80
MF44	98.62±40.06	88.32	67.75±36.84***	56.86

Levels of significance: *** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05

Other factors such as medication which could possibly influence the described interrelation were analyzed. Multi-variable analysis considering age, beta-blockers, ACEI, ASA, nitrates, statins was performed with each echocardiography parameter separately and revealed a significant negative correlation between LVEDd and microcirculatory parameters and also significant positive correlation between ejection fraction and flow in basal conditions. The analysis also showed correlation between ACEI and parameters of microcirculatory flow and beta-blockers and flow in basal conditions (MFb). The result showing that beta-blockers may improve microcirculatory blood flow was in opposite to most of the studies on beta-blockers reducing peripheral circulation. The only beta-blocker considered to be responsible for this positive effect was carvedilol. The analysis was then repeated excluding patients on carvedilol treatment. The results suggested that carvedilol may be responsible for the observed positive effect as other beta-blockers caused reduction in microcirculatory blood flow.

Conclusion

In HF left ventricle enlargement, which is a manifestation of remodeling of falling heart, is associated with impaired microcirculatory blood flow which may be an indicator of endothelial dysfunction. Reduced ejection fraction and advanced diastolic dysfunction accompanied microcirculatory impairment. ACEI, beta-blockers (probably carvedilol) and ASA are considered as improving endothelial function measured with microcirculatory blood flow.

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne niewydolności rozkurczowej według Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [109].	38
Tabela 2. Kryteria dysfunkcji rozkurczowej według Canadian Cardiovascular Society [110].	39
Tabela 3. Charakterystyka grupy- wiek, wskaźniki antropometryczne, wartości ciśnienia tętniczego i akcji serca w grupie kobiet i mężczyzn.	45
Tabela 4. Wyniki badań laboratoryjnych w grupach kobiet i mężczyzn.	49
Tabela 5. Parametry echokardiograficzne w grupie kobiet i mężczyzn.	51
Tabela 6. Typ niewydolności serca w ocenie echokardiograficznej.	52
Tabela 7. Parametry mikrokrążenia w badanej grupie.....	53
Tabela 8. Parametry mikrokrążenia w grupie kobiet i mężczyzn.....	54
Tabela 9. Charakterystyka zażywanych leków.	55
Tabela 10. Parametry mikrokrążenia w grupach poniżej i powyżej 65 roku życia.....	56
Tabela 11. Porównanie parametrów mikrokrążenia pomiędzy grupami chorych z dusznością wysiłkową i bez duszności wysiłkowej (tylko 3 badanych).....	58
Tabela 12. Porównanie parametrów mikrokrążenia pomiędzy grupami badanych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia przewlekłej NS lub obrzęku płuc a hospitalizowanych z innych powodów.	61
Tabela 13. Porównanie parametrów mikrokrążenia pomiędzy grupami z przebyłym zawałem serca w wywiadzie i bez przebytego zawału.	62

Tabela 14.	
Parametry mikrokrążenia w grupach z i bez obniżek odcinka ST w EKG.....	64
Tabela 15.	
Porównanie parametrów mikrokrążenia pomiędzy grupami z LVEDd<5.6 cm i LVEDd≥5.6 cm oraz LVESd<3.9 cm i LVESd≥3.9 cm.	67
Tabela 16.	
Porównanie parametrów mikrokrążenia w zależności od obrazu echokardiograficznego (zaburzenia kurczliwości odcinkowej).	70
Tabela 17.	
Porównanie wartości parametrów mikrokrążenia pomiędzy grupami z zachowaną funkcją skurczową i dysfunkcją skurczową lewej komory.....	71
Tabela 18.	
Porównanie parametrów mikrokrążenia pomiędzy grupami badanych zażywających ACEI i beta-blokery a grupami nie zażywających wymienionych leków.....	73
Tabela 19.	
Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na średni przepływ w warunkach spoczynkowych ($R^2_{\text{modelu}}=0.09$).	76
Tabela 20.	
Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na szczytowy przepływ w reakcji przekrwienia biernego ($R^2_{\text{modelu}}=0.06$).....	77
Tabela 21.	
Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na szczytowy przepływ w reakcji przekrwienia biernego ($R^2_{\text{modelu}}=-0.002$).	78
Tabela 22.	
Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na pole pod krzywą reakcji przekrwienia biernego ($R^2_{\text{modelu}}=0.07$).....	79
Tabela 23.	
Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na średni przepływ w temperaturze 44 st. Celsjusza ($R^2_{\text{modelu}}=0.13$).	80
Tabela 24.	
Analiza wieloczynnikowa w całej badanej populacji.....	81
Tabela 25.	
Analiza wieloczynnikowa w grupie kobiet.....	81

Tabela 26. Analiza wieloczynnikowa w grupie mężczyzn.....	81
Tabela 27. Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na średni przepływ w warunkach spoczynkowych ($R^2_{\text{modelu}}=0.09$).....	82
Tabela 28. Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na przepływ szczytowy w reakcji przekrwienia biernego ($R^2_{\text{modelu}}=0.06$).....	83
Tabela 29. Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na PF% ($R^2_{\text{modelu}}=0.07$).....	84
Tabela 30. Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na średni przepływ w temp. 44 st. Celsjusza ($R^2_{\text{modelu}}=0.12$).....	85
Tabela 31. Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na średni przepływ w temp. 44 st. Celsjusza ($R^2_{\text{modelu}}=0.08$).....	86
Tabela 32. Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na średni przepływ w temp. 44 st. Celsjusza ($R^2_{\text{modelu}}=0.15$).....	87
Tabela 33. Analiza wieloczynnikowa w całej badanej populacji.....	87
Tabela 34. Analiza wieloczynnikowa w grupie kobiet.....	88
Tabela 35. Analiza wieloczynnikowa w grupie mężczyzn.....	88
Tabela 36. Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na średni przepływ w warunkach spoczynkowych ($R^2_{\text{modelu}}=0.23$).....	89

Tabela 37.	
Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na przepływ szczytowy w reakcji przekrwienia ($R^2_{\text{modelu}}=0.16$).....	90
Tabela 38.	
Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na pole pod krzywą reakcji przekrwienia biernego ($R^2_{\text{modelu}}=0.28$).....	91
Tabela 39.	
Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na średni przepływ w temperaturze 44 st. Celsjusza ($R^2_{\text{modelu}}=0.29$).....	92
Tabela 40.	
Zbiorcza analiza wieloczynnikowa w całej badanej populacji.	92
Tabela 41.	
Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na średni przepływ w warunkach spoczynkowych ($R^2_{\text{modelu}}=0.14$).....	93
Tabela 42.	
Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na przepływ szczytowy w reakcji przekrwienia biernego ($R^2_{\text{modelu}}=0.10$).....	94
Tabela 43.	
Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na pole pod krzywą reakcji przekrwienia biernego.....	95
Tabela 44.	
Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na przepływ średni w temperaturze 44 stopni ($R^2_{\text{modelu}}=0.18$).....	96
Tabela 45.	
Analiza wieloczynnikowa w całej badanej populacji.....	96
Tabela 46.	
Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na średni przepływ w warunkach spoczynkowych ($R^2_{\text{modelu}}=0.07$).....	97
Tabela 47.	
Wartości statystyk uzyskanych w modelu regresji krokowej oceniającym istotności wpływu analizowanych zmiennych na przepływ szczytowy w reakcji przekrwienia biernego ($R^2_{\text{modelu}}=0.06$).....	98

Tabela 48.
Leczenie chorych z NS w różnych populacjach badań epidemiologicznych. 105

Table 49.
The difference in microvascular parameters between patients with preserved left ventricle ejection fraction vs patients with left ventricle systolic dysfunction..... 134

Table 50.
The difference in microcirculation parameters between groups with left ventricle end-systolic diameter enlargement vs normal and left ventricle end-diastolic diameter enlargement vs normal..... 135

Spis rycin

Ryc. 1. Zapis badania przepływu w mikrokrazeniu na monitorze komputera (oprogramowanie Perisoft dla Windows).....	41
Ryc. 2. Charakterystyka przyczyn hospitalizacji w badanej grupie.	46
Ryc. 3. Zmiany stwierdzone w badaniu radiologicznym klatki piersiowej.....	48
Ryc. 4. Histogram rozkładu zmiennej NT-proBNP w badanej populacji.	50
Ryc. 5. Analiza rozkładu badanych w poszczególnych klasach NYHA w grupach podzielonych względem mediany MF44, $p= 0.03$	59
Ryc. 6. Rozkład pacjentów z różnym zaawansowaniem klinicznym niewydolności serca w poszczególnych kwartylach MF44 ($\chi^2=11.530$, $df=3.00$, $p=0.009$).....	60
Ryc. 7. Porównanie rozkładu badanych z zawałem serca w wywiadzie pomiędzy grupami powstałymi po podziale względem mediany AUC ($p=0.03$).	62
Ryc. 8. Porównanie proporcji badanych z hipercholesterolemią w grupach powstałych po podziale analizowanej populacji względem mediany PF% ($p=0.02$).....	63
Ryc. 9. Porównanie wartości frakcji wyrzutowej lewej komory pomiędzy grupami powstałymi po podziale badanej populacji względem mediany MFb ($p=0.006$).....	65
Ryc. 10. Związek średniego przepływu w warunkach spoczynkowych z frakcją wyrzutową lewej komory ($R^2 = 0.06$, $F= 4.73$, $p= 0.03$).	66
Ryc. 11. Związek wymiaru lewej komory w rozkurczu i średniego przepływu w temp. 44 stopni ($R^2 = 0.05$, $F= 5.21$, $p= 0.02$).....	68

Ryc. 12. Związek wymiaru skurczowego lewej komory i średniego przepływu w temp. 44 stopni Celsjusza ($R^2 = 0.05$, $F = 4.8$, $p = 0.03$).....	68
Ryc. 13. Porównanie średnich wartości przepływu spoczynkowego pomiędzy grupami o różnym stopniu zaawansowania niewydolności rozkurczowej wg CCS ($p = 0.0472$).....	69
Ryc. 14. Porównanie poziomu NT-proBNP pomiędzy grupami powstałymi po podziale analizowanej populacji względem mediany MFb ($p = 0.02$)....	72
Ryc. 15. Porównanie odsetka osób zażywających beta-blokery w grupie podzielonej względem mediany MF44 ($p = 0.04$).	74

Piśmiennictwo.

1. Task force members: Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text (update 2005). The task force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. <<http://escardio.org/>>
2. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001;22:623-626.
3. Mosterd A, Hoes AW, deBruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, Grobbee DE.. Prevalence of heart failure and left ventricle dysfunction in the general population. *Eur Heart J* 1999;20:447-455.
4. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ. More “malignant” than cancer? 5-year survival following a first admission with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315-322.
5. MERIT-HF Study Group. Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure. *Lancet* 1999;353:2001-2007.
6. Dell’Italia LJ, Sabri A. 2006. Aktywacja układu renina-angiotensyna w przeroście i niewydolności serca, W: Mann DL (red.). *Niewydolność serca*. Wydawnictwo CZELEJ Sp. z o. o. Lublin. 139-154.
7. Port JD, Linseman JV, Bristow MR. 2006. Przekazywanie sygnałów przez receptory adrenergiczne w przewlekłej niewydolności serca, W: Mann DL (red.). *Niewydolność serca*. Wydawnictwo CZELEJ Sp. z o. o. Lublin.155-169.
8. Mann DL. 2006. Aktywacja mediatorów zapalenia w niewydolności serca, W: Mann DL (red.). *Niewydolność serca*. Wydawnictwo CZELEJ Sp. z o. o. Lublin.171-193.
9. Sawyer DB, Colucci WS. 2006. Stres oksydacyjny w niewydolności serca, W: Mann DL (red.). *Niewydolność serca*. Wydawnictwo CZELEJ Sp. z o. o. Lublin.195-207.
10. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *J Heart Fail* 2004;6:257-260.

11. Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation* 2000;102:IV 14-23.
12. Sullivan MJ, Knight D, Higginbotham MB, Cobb FR. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation* 1989;80:769-781.
13. Wilson JR, Martin JL, Schwartz D, Ferraro N. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure: role of impaired nutritive flow to skeletal muscle. *Circulation* 1984;69:1079-1087.
14. Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001;22:125-135.
15. Cichocki T, Litwin JA, Mirecka J. 1992. Układ naczyniowy, W: Kompendium histologii. Textus. Kraków.150-160.
16. Sonksen J, Craggs J. Circulation of the skin. *Curr Anaesth Crit Care* 1999;10:58-63.
17. Cichocki T, Litwin JA, Mirecka J. 1992. Skóra i dodatkowe twory skórne, W: Kompendium histologii. Textus. Kraków.192-193.
18. Bonelli RM, Költringer P. Autonomic nervous function assessment using thermal reactivity of microcirculation. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1880-1888.
19. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.
20. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005; 23: 233-246.
21. Hermann M. Cyclooxygenase- 2 and nitric oxide. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: S21-25.
22. Gerland CJ, Plane F. 1996. Relative Importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor for the relaxation of vascular smooth muscle in different arterial beds, W: Vanhoutte PM (red.). Endothelium-derived

- hyperpolarizing factor. Harwood Academic Publishers GmbH. Amsterdam.173-179.
23. Tenland T, Galerud EG, Nilsson GE, Oberg PA. Spatial and temporal variations in human skin blood flow. *Int J Microcirc* 1983; 2: 81-90.
 24. Bernardi L, Hayoz D, Wenzel R, Passino C, Calciati A, Weber R, Noll G. Synchronous and baroreceptor-sensitive oscillations in skin microvessels: evidence for central autonomic control. *Am J Physiol* 1997; 273: H1867-H1878.
 25. Bouskela E, Rubanyi GM, Grampp W. 1996. Endothelium-derived relaxing factor(s), spontaneous vasomotion and mean arteriolar diameter in the hamster cheek pouch microvasculature, W: Vanhoutte PM (red.). Endothelium-derived hyperpolarizing factor. Harwood Academic Publishers GmbH. Amsterdam.181-190.
 26. Félétou M, Vanhoutte PM. EDHF: new therapeutic targets? *Pharmacol Res* 2004; 49: 565-580.
 27. Deswal A, MacLellan WR, Barger PM, Mann DL. 2006. Nowe strategie leczenia przewlekłej niewydolności serca, W: Mann DL (red.). Niewydolność serca. Wydawnictwo CZELEJ Sp. z o. o. Lublin. 677-692.
 28. Berghoff M, Kathpal M, Kilo S, Hilz MJ, Freeman R. Vascular and neural mechanisms of Ach- mediated vasodilatation in the forearm cutaneous microcirculation. *J Appl Physiol* 2002; 92: 780-788.
 29. Nase GP, Boegehold MA. Endothelium-derived nitric oxide limits sympathetic neurogenic constriction in intestinal microcirculation. *Am J Physiol* 1997; 273: H426-H433.
 30. Kellogg DL. In vivo mechanisms of cutaneous vasodilatation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges. *J Appl Physiol* 2006; 100: 1709-1718.
 31. Carpentier PH. Nowoczesne techniki badawcze służące do oceny mikrokrążenia i ich główne zastosowania. *Medicographia* 2001;13: 77-84.
 32. Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J i wsp. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005; 23: 7-17.

33. Bircher A, De Boer EM, Agner T, Wahlberg JE, Serup J. Guidelines for measurement of cutaneous blood flow by laser doppler flowmetry. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 1-8.
34. Öberg PÅ. Laser-doppler Flowmetry. *Biomedical Engineering* 1990; 18: 125-163.
35. Cracowski JL, Minson CT, Salvat-Melis M, Halliwill JR. Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27: 503-508.
36. Farkas K, Kolossváry E, Járαι Z, Nemesik J, Farsang C. Non-invasive assessment of microvascular endothelial function by laser doppler flowmetry in patients with essential hypertension. *Atherosclerosis* 2004; 173: 97-102.
37. Bongard O, Bounameaux H. Clinical investigation of skin microcirculation. *Dermatology* 1993; 186: 6-11.
38. Sicińska J, Rudnicka L. 2004. Diagnostyka zaburzeń mikrokrążenia, W: Pasierski T, Gaciąg Z, Torbicki A, Szmidt J (red.) *Angiologia*. Wydawnictwo Literackie PZWL. Warszawa. 50-58.
39. Mayevsky A, Manor T, Pevzner E, Deutsh A, Etziony R, Dekel N, Jaronkin A. Tissue spectroscopy: a novel in vivo approach to real time monitoring of tissue vitality. *J Biomed Opt* 2004; 9: 1028-1045.
40. Lindert J, Werner J, Redlin M, Kuppe H, Habazettl H, Pries AR. OPS imaging of human microcirculation: a short technical report. *J Vasc Res* 2002; 39: 368-372.
41. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 168-175.
42. Harvey CJ, Pilcher JM, Eckersley RJ, Blomley MJ, Cosgrove DO. Advances in ultrasound. *Clin Radiol* 2002; 57: 157-177.
43. Bingelli C, Spieker LE, Corti R, Sudano I, Stojanovic V, Hayoz D, Lüscher TF, Noll G. Statins enhance postischemic hyperemia in the skin circulation of hypercholesterolemic patients. A monitoring test of endothelial dysfunction for clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 71-77.
44. Vuilleumier P, Decosterd D, Maillard M, Burnier M, Hayoz D. Postischemic forearm skin reactive hyperemia is related to cardiovascular risk factors in a healthy female population. *J Hypertens* 2002; 20: 1753-1757.

45. Fornal M, Dubiel M, Stompór M, Królczyk J, Grodzicki T. Impaired microvascular reactivity in patients at high cardiovascular disease risk. Praca przygotowana do druku.
46. Engelke KA, Halliwill JR, Proctor DN, Dietz NM, Joyner MJ. Contribution of nitric oxide and prostaglandins to reactive hyperaemia in human forearm. *J Appl Physiol* 1996; 81: 1807-1814.
47. Loscalzo J, Vita JA. Ischemia, hyperemia, exercise, and nitric oxide: complex physiology and complex molecular adaptations. *Circulation* 1994; 90: 2556-2559.
48. Tagawa T, Imaizumi T, Endo T, Shiramoto M, Harasawa Y, Takeshita A. Systemic arterial hypertension and vascular reactivity: role of nitric oxide in reactive hyperemia in human forearm vessels. *Circulation* 1994; 90: 2285-2290.
49. Nugent AG, McGurk C, McAuley D, Maguire S, Silke B, Johnston GD. Forearm reactive hyperaemia is not mediated by nitric oxide in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 457-459.
50. Park KH, Rubin LE, Gross SS, Levi R. Nitric oxide is a mediator of hypoxic coronary vasodilatation. *Circ Res* 1992; 71: 992-1001.
51. Serné EH, Gans RO, ter Maaten JC, Tangelder GJ, Donker AJ, Stehouwer CD. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction. *Hypertension* 2001; 38: 238-242.
52. Freccero C, Holmlund F, Bornmyr S, Castenfors J, Johansson AM, Sundkvist G, Svensson H, Wollmer P. Laser doppler perfusion monitoring of skin blood flow at different depths in finger and arm upon local heating. *Microvasc Res* 2003; 66: 183-189.
53. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, Bettoni G, Muiesan ML, Muiesan P, Giulini SM, Agabati-Rosei E. Vascular hypertrophy and remodeling in secondary hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 785-790.
54. Yvonne-Tee GB, Rasool AH, Halim AS, Rahman AR. Noninvasive assessment of cutaneous vascular function in vivo using capillaroscopy, plethysmography, and laser-Doppler instruments: its strengths and weaknesses. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006; 34: 457-473.

55. Park JB, Charbonneau F, Schiffrin EL, Correlation of endothelial function in large and small arteries in human essential hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 415-420.
56. Rizzoni D, Muiesan ML, Porteri E, Salvetti M, Castellano M, Bettoni G, Tiberio G, Giulini SM, Monteduro C, Garavelli G, Agabati-Rosei E. Relation between cardiac and vascular structure in patients with primary and secondary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 985-992.
57. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991; 84: 1984-1992.
58. Hansell J, Henareh L, Agewall S, Norman M. Non-invasive assessment of endothelial function- relation between vasodilatory responses in skin microcirculation and brachial artery. *Clin Physiol Funct Imaging* 2004; 24: 317-322.
59. Galatius S, Wroblewski H, Sørensen V, Haunsø S, Nørgaard T, Kastrup J. Reversal of peripheral microvascular dysfunction during long-term treatment with the angiotensin-converting enzyme inhibitor fosinopril in congestive heart failure. *J Card Fail* 1999; 5: 17-24.
60. Wroblewski H, Kastrup J, Nørgaard T, Mortensen SA, Haunsø S. Evidence of increased microvascular resistance and arteriolar hyalinosis in skin in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 769-774.
61. Kubo SH, Rector TS, Bank AJ, Williams RE, Heifetz SM. Endothelium-dependent vasodilatation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation* 1991; 84: 1589-1596.
62. Wroblewski H, Kastrup J, Mortensen SA, Haunsø S. Abnormal baroreceptor-mediated vasodilatation of the peripheral circulation in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 87: 849-856.
63. Pasiński T, Gaciąg Z. 2004. *Rozwój i regresja miażdżycy*, W: Pasiński T, Gaciąg Z, Torbicki A, Szmidt J (red.) *Angiologia*. Wydawnictwo Literackie PZWL. Warszawa. 50-58.
64. Drexler H, Hornig B. Endothelial dysfunction in human disease. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 51-60.

65. Cusco JA, Creager MA. 2001. Neuohumoralne, nerkowe i naczyniowe mechanizmy przystosowawcze w niewydolności serca, W: Colucciego W, Braunwalda E (red.). Atlas niewydolności serca. Via Medica. Gdańsk. 105-129.
66. Kaiser L, Spickard RC, Olivier NB. Heart failure depresses endothelium-dependent responses in canine femoral artery. *Am J Physiol* 1989; 256: H962-967.
67. Nakamura M, Sugawara S, Arakawa N, Nagano M, Shizuka T, Shimoda Y, Sakai T, Hiramori K. Reduced vascular compliance is associated with impaired endothelium-dependent dilatation in the brachial artery of patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 2004; 10: 36-42.
68. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Maruoka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Takeshita A. Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993; 91: 29-37.
69. Kubo SH, Rector TS, Bank AJ. Endothelial nitric oxide pathway function in the peripheral vasculature of patients with heart failure. *J Card Fail* 1996; 2: S217- S223.
70. Winlaw DS, Smythe GA, Keogh AM, Scyoens PM, Macdonald PS. Increased nitric oxide production in heart failure. *Lancet* 1994; 344: 373-374.
71. Katz SD, Rao R, Berman JW, Schwarz M, Demopoulos L, Bijou R, LeJemtel TH. Pathophysiological correlates of increased serum tumor necrosis factor in patients with congestive heart failure. Relation to nitric oxide-dependent vasodilatation in the forearm circulation. *Circulation* 1994; 90: 12-16.
72. Štefanec T. Endothelial apoptosis. Could it have a role in the pathogenesis and treatment of disease. *Chest* 2000; 117: 841-854.
73. Wroblewski H, Nørgaard T, Haunsø S, Kastrup J. Microvascular distensibility in two different vascular beds in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol* 1995; 269: H1973-1980.
74. Andersson SE, Edvinsson ML, Edvinsson L. Cutaneous vascular reactivity is reduced in aging and in heart failure: association with inflammation. *Clin Sci* 2003; 105: 699-707.
75. Duprez D, De Buyzere M, Dhondt E, Clement DL. Impaired microcirculation in heart failure. *Int J Microcirc Clin Exp* 1996; 16: 137-142.

76. Kishimoto C, Shioji K, Ito H, Kinoshita M, Lee JD, Shimizu H, Ueda T. Evaluation of arteriolar hyalinosis of the skin of patient with chronic congestive heart failure. *Circ J* 2002; 66: 382-384.
77. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332: 488-493.
78. Tousoulis D, Charakida M, Stefanadi E, Siasos G, Latsios G, Stefanadis C. Statins in heart failure. Beyond the lipid lowering effect. 2007; 115: 144-150.
79. Varin R, Mulder P, Tamion F, Richard V, Henry JP, Lallemand F, Lerebour G, Thuillez C. Improvement of endothelial function by chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure. Role of nitric oxide, prostanoids, oxidant stress, and bradykinin. *Circulation* 2000; 102: 351-356.
80. Drexler H, Kurz S, Jeserich M, Münzel T, Hornig B. Effect of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 76: E13-18.
81. Kovasc I, Toth J, Tarjan J, Koller A. Correlation of flow mediated dilatation with inflammatory markers in patients with impaired cardiac function. Beneficial effect of inhibition of ACEI. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 451-459.
82. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt DV, Reavaley DA, Schuler G, Coats AJS, Anker SD, Hambrecht R. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2619-2624.
83. Erbs E, Gielen S, Linke A, Möbius-Winkler S, Adams V, Baither Y, Schuler G, Hambrecht R. Improvement of peripheral endothelial dysfunction by acute vitamin C application: different effect in patients with coronary artery disease, ischemic, and dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003; 146: 280-285.
84. Hirooka Y, Imaizumi T, Tagawa T, Shiramoto M, Endo T, Ando S, Takeshita A. Effects of L-arginine on impaired acetylcholine induced and ischemic vasodilatation of the forearm in patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 658-668.
85. Koifman B, Topilski I, Megidish R, Zelmanovich L, Chernihovsky T, Bykhovsy E, Keren G. Effects of losartan + L-arginine on nitric oxide production, endothelial cell function, and hemodynamic variables in patients

- with heart failure secondary to coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2006; 98: 172-177.
86. Horning B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 93: 210-214.
 87. Parnell MM, Holst DP, Kaye DM. Augmentation of endothelial function following exercise training is associated with increased L-arginine transport in human heart failure. *Clin Sci* 2005; 109: 523-530.
 88. Kubo SH, Rector RS, Bank AJ, Tschumperlin LK, Raij L, Brunsvold N, Kraemer MD. Effects of cardiac transplantation on endothelium-dependent dilator of the peripheral vasculature in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1993; 71: 88-93.
 89. Holm T, Aukrust P, Andreassen AK, Ueland T, Brosstad F, Frøland SS, Simonsen S, Gullestad L. Peripheral endothelial dysfunction in heart transplant recipients: possible role of proinflammatory cytokines. *Clin Transplant* 2000; 14: 218-225.
 90. Holm T, Andreassen AK, Ueland T, Kjekshus J, Frøland SS, Kjekshus E, Simonsen S, Aukrust P, Gullestad L. Effect of pravastatin on plasma markers of inflammation and peripheral endothelial function in male transplant recipients. *Am J Cardiol* 2001; 87: 815-817.
 91. Andreassen AK, Gullestad L, Holm T, Simonsen S, Kvernebo K. Endothelium-dependent vasodilatation of the skin microcirculation in heart transplant recipients. *Clin Transplant* 1998; 12: 324-332.
 92. Andreassen AK, Kirkeboen KA, Gullestad L, Simonsen S, Kvernebo K. Effect of heart transplantation on impaired peripheral microvascular perfusion and reactivity in congestive heart failure. *Int J Cardiol* 1998; 65: 33-40.
 93. Sorensen VB, Wroblewski H, Galatius S, Nørgaard T, Haunsø S, Kastrup J. Skin microvascular distensibility and structural microangiopathy in idiopathic dilated cardiomyopathy and after heart transplantation. *Microvasc Res* 1999; 57: 44-51.
 94. Sorensen VB, Wroblewski H, Galatius S, Nørgaard T, Haunsø S, Kastrup J. Exercise blood flow and microvascular distensibility in skeletal muscle normalize after heart transplantation. *Clin Transplant* 1999; 13: 410-419.

95. Nakamura M. Peripheral vascular remodeling in chronic heart failure: clinical relevance and new conceptualization of its mechanisms. *J Card Fail* 1999; 5: 127-138.
96. Wroblewski H, Sindrup JH, Nørgaard T, Haunsø S, Kastrup J. Effects of orthotopic cardiac transplantation on structural microangiopathy and abnormal hemodynamics in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 77: 281-285.
97. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007; 365: 830-840.
98. Kiowski W, Sütsch G, Schalcher C, Brunner HP, Oechslin E. Endothelial control of vascular tone in chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32: S67-73.
99. De Boer RA, Pinto YM, Van Veldhuisen DJ. The imbalance between oxygen demand and supply as a potential mechanism in the pathophysiology of heart failure: the role of microvascular growth abnormalities. *Microcirculation* 2003; 10: 113-126.
100. Karch R, Neumann F, Ullrich R, Neumüller J, Podesser BK, Neumann M, Schreiner W. The spatial pattern of coronary capillaries in patients with dilated, ischemic, or inflammatory cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol* 2005; 14: 135-144.
101. Rizzoni D, Palombo C, Porteri E, Muiesan ML, Kozàkovà M, La Canna G, Nardi M, Guelfi D, Salvetti M, Morizzo C, Vittone F, Rosei EA. Relationships between coronary flow vasodilator capacity and small artery remodeling in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21: 625-631.
102. Antonios TF, Kaski JC, Hasan KM, Brown SJ, Singer DR. Rarefaction of skin capillaries in patients with anginal chest pain and normal coronary arteriograms. *Eur Heart J* 2001; 22: 1144-1148.
103. Duscha BD, Kraus WE, Keteyian SJ, Sullivan MJ, Green HJ, Schachat FH, Phippen AM, Brawner CA, Blank JM, Annex BH. Capillary density of skeletal muscle: a contributing mechanism for exercise intolerance in class II-III chronic heart failure independent of other peripheral alterations. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1956-1963.
104. Sorensen VB, Wroblewski H, Galatius S, Haunsø S, Kastrup J. Exerciseskeletal muscle blood flow is related to peripheral microvascular

- stiffness in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Microvasc Res* 1999; 58: 268-280.
105. Zespół do spraw opracowania "zaleceń". Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego <http://www.nadcisnienietetnicze.pl/lekarz/standardy/article/204/chapter_1.html>
 106. Prineas R, Crow R, Blackburn H. 1982. The Minnesota code manual of electrocardiographic findings. John Wright-PSG, Inc. Littleton, MA.
 107. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I i wsp. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-367.
 108. Appleton CP, Firstenberg MS, Garcia MJ, Thomas JD. The echo-doppler evaluation of left ventricular diastolic function. A current perspective. *Cardiol Clin* 2000; 18: 513-546.
 109. European Study Group on diastolic heart failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003.
 110. Yamada H, Goh PP, Sun JP, Odabashian J, Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction by Doppler echocardiography: clinical application of the Canadian consensus guidelines. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 1238-1244.
 111. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, Edmunds LH, Fedderly BJ, Freed MD, Gaasch WH, McKay CR, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Rahimtoola SH, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A, Gibbons RJ, Russel RO, Ryan TJ, Smith CR. ACC/AHA Task Force Report. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1486-1588.
 112. Głowania A. Przeptywometria laserowo-dopplerowska w ocenie mikrokrążenia skóry- aspekty biofizyczne i metodologiczne badania. *Medycyna Metaboliczna* 2002; 4: 71-81.
 113. Kubli S, Weber B, Dalle-Ave A, Feihl F. Reproducibility of laser doppler imaging of skin blood flow as a tool to asses endothelial function. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 640-648.

114. Grodzicki T, Nęcki M, Cwynar M, Gryglewska B. Laserowa przepływometria dopplerowska-powtarzalność metody. *Przegląd Lekarki* 2003; 60: 89-91.
115. PeriSoft for Windows Version 2. Extender user manual. Perimed, Stockholm 2002.
116. Sokal RR, Rohlf FJ. 1992. *Biometry* third edition. WH Freeman and company. New York
117. Friedman ML, Furberg CD, De Metes DL. 1996. *Fundamentals of clinical trials*. Third edition. Springer.
118. Ferguson GA, Takane Y. 2004. *Analiza statystyczna w psychologii i pedagogice*. PWN. Warszawa.
119. Zieliński T, Piotrowski W, Wilkins A, Jagielski P, Rywik T, Sobieszkańska-Małek M, Korewicki J. Charakterystyka pacjentów z niewydolnością serca hospitalizowanych na oddziałach kardiologicznych i internistycznych w Polsce. Najczęstsze sposoby farmakoterapii przewlekłej niewydolności serca w warunkach leczenia szpitalnego w Polsce. Ogólnopolskie wieloośrodkowe badanie retrospektywne. Sesja Plakatowa. VIII Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Warszawa 2004.
120. Korewicki J, Zieliński T, Piotrowski W, Browarek A, Leszek P, Kopacz M. Standardy terapii niewydolności serca a opieka szpitalna w Polsce. Najczęstsze sposoby farmakoterapii przewlekłej niewydolności serca w warunkach leczenia szpitalnego w Polsce. Ogólnopolskie wieloośrodkowe badanie retrospektywne. Sesja Plakatowa. VII Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Warszawa 2004.
121. Fedyk-Łukasik M, Zdrojewski T, Wizner B, Opolski G, Dubiel J, Stompór M, Wyrzykowski B, Mogilnaya I, Marchel M, Grodzicki T. Heart failure management in Poland: the national project of prophylaxis and therapy of cardiovascular diseases POLKARD 2005. Artykuł przygotowany do druku.
122. Cleland JGF, Swedberg K, Follath F, Komanda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Gavazzi A, Hobbs R, Korewicki J, Madera HC, Moiseyev VS i wsp. The EuroHeart Failure survey programme- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1. Patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24: 442-463.

123. Krum H, Gilbert RE. Demographics and concomitant disorders in heart failure. *Lancet* 2003; 362: 147-157.
124. The Digitalis Investigation Group (DIG). The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533.
125. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, Luchner A, Hildebrandt P, Dargie HJ. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 269-273.
126. Nielsen OW, Kirk V, Bay M, Boesgaard S, Nielsen H. Value of N-terminal pro brain natriuretic peptide in the elderly: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF). *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 275-279.
127. Gardner RS, Özlup F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2003; 24: 1735-1743.
128. Hartmann F, Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Trawinski J, Amann-Zalan I, Hoersch S, Katus HA. NT-proBNP in severe chronic heart failure: rationale, design and preliminary results of the COPERNICUS NT-proBNP substudy. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 343-350.
129. Adamopoulos S, Parissis J, Kroupis C, Georgiadis M, Karatzas D, Karavolias G, Koniavitou K, Coats AJS, Kremastinos DT. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 791-797.
130. Anker SD, Volterrani M, Egerer KR, Felton CV, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Tumour necrosis factor alpha as a predictor of impaired peak leg blood flow in patients with chronic heart failure. *Q J Med* 1998; 91: 199-203.
131. Andersson SE, Edvinsson ML, Alving K, Edvinsson L. Vasodilator effect of endothelin in cutaneous microcirculation of heart failure patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 97: 80-85.
132. Mieno S, Boodhwani M, Clements RT, Ramlawi B, Sodha NR, Li J, Sellke FW. Aging is associated with an impaired coronary microvascular response to vascular endothelial growth factor in patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 1348-1355.

133. Tao J, Jin YF, Yang Z, Wang LC, Gao XR, Lui L, Ma H. Reduced arterial elasticity is associated with endothelial dysfunction in persons of advancing age: comparative study of noninvasive pulse wave analysis and laser Doppler blood flow measurement. *Am J Hypertens* 2004; 17: 654-659.
134. Kubo SH, Rector TS, Bank AJ, Williams RE, Heifetz SM. Endothelium dependent dilatation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation* 1991; 19: 918-925.
135. Li L, Mac-Mary S, Sainthiller JM, Nouveau S, de Lacharriere O, Humbert P. Age-related changes of the cutaneous microcirculation in vivo. *Gerontology* 2006; 52: 142-153.
136. Huang A, Keley G. Gender-specific regulation of cardiovascular function: estrogen as key player. *Microcirculation* 2004; 11: 9-38.
137. Bettencourt P. NT-proBNP and BNP: biomarkers for heart failure management. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 359-363.
138. Miyamoto M, Kishimoto C, Shioji K, Lee JD, Shimizu H, Ueda T, Todoi J. Cutaneous arteriolar thioredoxin expression in patients with heart failure. *Circ J* 2003; 67: 116-118.
139. Hogan CJ, Hess ML, Ward KR, Gennings C. The utility of microvascular perfusion assessment in heart failure: a pilot study. *J Card Fail* 2005; 11: 713-719.
140. Feihl F, Liaudet L, Waeber B, Levy BY. Hypertension: a disease of the microcirculation? *Hypertension* 2006; 48: 1012-1017.
141. Serné EH, Stehouwer CDA, ter Maaten JC, ter Wee PM, Rauwerda JA, Donker AJM, Gans ROB. Microvascular function relates to insulin sensitivity and blood pressure in normal subjects. *Circulation* 1999; 99: 896-902.
142. Konstam MA. "Systolic and diastolic dysfunction in heart failure: Time for a new paradigm. *J Card Fail* 2003; 9: 1-3.
143. Houben AJHM, Beljaars JH, Hofstra L, Kroon AA, De Leeuw PW. Microvascular abnormalities in chronic heart failure: a cross-sectional analysis. *Microcirculation* 2003; 10: 471-478.
144. Burnett JC, Costello-Boerrigter L, Boerrigter G. 2006. Zmiany w nerkach w niewydolności serca: oś sercowo-nerkowa w regulacji homeostazy sodu. W: Mann DL (red.) *Niewydolność serca*. Wydawnictwo CZELEJ Sp. z o. o. Lublin. 129-307.

145. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome- the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 28-31.
146. Bergström J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease, and mortality: an integrated point of view. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32: 834-841.
147. Chong AY, Freestone B, Patel J, Lim HS, Hughes E, Blann AD, Lip GYH. Endothelial activation, dysfunction, and damage in congestive heart failure and relation to brain natriuretic peptide and outcomes. *Am J Cardiol* 2006; 97: 671-675.
148. Bednarska-Makaruk M, Pasiński T. 2000. Pozalipidowe (pleotropowe) działanie statyn. W: Bednarska-Makaruk M, Pasiński T. (red.) Statyny. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna. Kraków. 71-80.
149. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996; 94: 258-265.
150. Steinhubl SR, Badimon JJ, Bhatt DL, Herbert JM, Lüscher TF. Clinical evidence for anti-inflammatory effect of antiplatelet therapy in patients with atherothrombotic disease. *Vasc Med* 2007; 12: 113-122.
151. Husain S, Andrews NP, Mulcahy D, Panza JA, Quyyumi AA. Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 1998; 97: 716-720.
152. Katz SD, Schwarz M, Yuen J, LeJemtel TH. Impaired acetylcholine-mediated vasodilatation in patients with congestive heart failure. Role of endothelium-derived vasodilatation and vasoconstricting factors. *Circulation* 1993; 88: 55-61.
153. Davie AP, Love MP, McMurray JV. Even low-dose aspirin inhibits arachidonic acid-induced vasodilatation in heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 530-537.
154. Kvandal P, Stefanovska A, Veber M, Kvernmo HD, Kirkebøen KA. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandines. *Microvasc Res* 2003; 65: 160-171.

155. Noon JP, Walker BR, Hand MF, Webb DJ. Impairment of forearm vasodilatation to acetylcholine in hypercholesterolemia is reversed by aspirin. *Cardiovasc Res* 1998; 38: 480-484.
156. Abou-Elenin K, Xydakis A, Hamdy O, Economides PA, Horton ES, Veves A. The effect of aspirin and various iontophoresis solution vehicles on skin microvascular reactivity. *Microvasc Res* 2002; 63: 91-95.
157. Levy BI, Ambrosino G, Pries AR, Struijker-Boudier HAJ. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment. *Circulation* 2001; 104: 735-740.
158. Ubbink DT, Verhaar EE, Lie HKI, Legemate DA. *J Vasc Surg* 2003; 38: 535-540.
159. Drexler H, Hayoz D, Munzel T, Hornig B, Just H, Brunner HR, Zelis R. Endothelial function in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1596-1601.
160. Yue TL, Cheng HY, Lysko PG, McKenna PJ, Feverstein R, Gu JL, Lysko KA, Davis LL, Feverstein G. Carvedilol, a new vasodilator and beta adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 92-98.
161. Kukin ML, Kalman J, Charney RH i wsp. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. *Circulation* 1999; 99: 2645-2651.
162. Matsuda Y, Akita H, Terashima M, Shiga N, Kanazawa K, Yokoyama M. carvedilol improves endothelium-dependent dilatation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2000; 140: 753-759
163. de Boer RA, Siebelink HJ, Tio RA, Boomsma F, van Veldhuisen DJ. Carvedilol increases plasm vascular endothelial growth factor (VEGF) in patient with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 331-333.
164. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, Macmahon S, Ikram H, Sharpe N, Espiner EA, Frampton C, Yandle TG. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischaemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 99: 786-792.
165. Kubli S, Feihl F, Waeber B. Beta-blockade with nebivolol enhances the acetylcholine-induced cutaneous vasodilatation. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 238-244.

166. Eichhorn EJ, Bristow MR. 2006. Antagoniści receptorów β -adrenergicznych w niewydolności serca, W: Mann DL (red.). Wydawnictwo CZELEJ Sp. z o.o. Lublin. 259-675.
167. Hudlická O, Brown MD, Walter H, Weiss JB, Bate A. Factors involved in capillary growth in the heart. *Mol Cell Biochem* 1995; 147: 57-68.
168. Żygocki K, Wąsak-Szulkowska E, Cwetsch A, Kubik L, Cholewa M, Sułek K, Skrobowski A. Ocena wpływu leków hipotensyjnych na mikrokążenie skórne u chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym. *Lekarz Wojskowy* 1998; 3-4:1-8.
169. Heagerty AM. Predicting hypertension complication from small artery structure. *J Hypertens* 2007; 25: 939-940.
170. Schiffrin EL, Deng LY, Laroche P. Effects of beta-blocker or a converting enzyme inhibitor on resistance arteries in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 23: 83-91.
171. Rakusan K, Cicutti N, Maurin A, Guez D, Schiavi P. The effect of treatment with low dose ACE inhibitor and/or diuretic on coronary microvasculature in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Microvasc Res* 2000; 59: 243-254.
172. Rizzoni D, Castellano M, Porteri E, Bettoni G, Muiesan ML, Cinelli A, Rosei EA. Effect of low and high doses of fosinopril on the structure and function of resistance arteries. *Hypertension* 1995; 26: 118-123.
173. Galatius S, Bent-Hansen L, Wroblewski H, Sørensen VB, Nørgaard T, Kastrup J. Plasma disappearance of albumin and impact of capillary thickness in idiopathic dilated cardiomyopathy and after heart transplantation. *Circulation* 2000; 102: 319-325.
174. Thybo NK, Staphens N, Cooper A, Aalkjaer C, Heagerty AM, Mulvany MJ. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 474-481.
175. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilatation in patients with coronary disease (BAANFF Study). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 60-66.
176. Jeserich M, Pape L, Just H, Horning B, Kupfer M, Munzel T, Lohmann A, Olschewski M, Drexler H. Effect of long-term angiotensin-converting enzyme

- inhibition on vascular function in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1079-1082.
177. Nakamura M, Funakoshi T, Arakawa N, Yoshida H, Makita S, Hiramori K. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelium-dependent peripheral vasodilatation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1321-1327.
 178. Goto K, Fujii K, Onaka U, Abe I, Fujishima M. Angiotensin-converting enzyme inhibitor prevents age-related endothelial dysfunction. *Hypertension* 2000; 36: 439-46.
 179. Kansui Y, Fujii K, Goto K, Abe I, Iida M. Angiotensin II receptor antagonist improves age-related endothelial dysfunction. *J Hypertens* 2002; 20: 439-446.
 180. Morgan DR, Dixon LJ, Hanratty CG, Hughes SMT, Leahey WJ, Rooney KP, Johnston GD, McVeigh GE. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilatation in elderly patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 901-908.
 181. Haak E, Abletshaus C, Weber S, Goedicke C, Martin N, Hermanns N, Lackner K, Kusterer K, Usadel KH, Haak T. Fluvastatin therapy improves microcirculation in patients with hyperlipidaemia. *Atherosclerosis* 2001; 155: 395-401.
 182. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the „vulnerable“ patient. *Circulation* 2004; 110: 1926-1932.
 183. Rizzoni D, Porteri E, Boari GEM, De Ciuceis C, Sleiman I, Muiesan ML, Castellano M, Miclini M, Agabiti-Rosei E. *Circulation* 2003; 108: 2230-2235.
 184. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Vincent JL. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J* 2004; 147: 91-99.
 185. Fries M, Tang W, Chang YT, Wang J, Castillo C, Weil MH. Microvascular blood flow during cardiopulmonary resuscitation is predictive of outcome. *Resuscitation* 2006; 71: 248-253.
 186. Erol-Yilmaz A, Atasever B, Mathura K, Lindeboom J, Wilde A, Ince C, Tukkier R. Cardiac resynchronization improves microcirculation. *J Card Fail* 2007; 13: 95-99.