Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum

Łukasz Niewiara

Stopień upośledzenia czynności mikrokrążenia wieńcowego u pacjentów z rozpoznaniem choroby niedokrwiennej serca

Praca doktorska

Promotor: prof. dr hab. med. Jacek Legutko
Pracę wykonano w Klinice Kardiologii Interwencyjnej UJ CM
Kierownik jednostki: prof. dr hab. med. Krzysztof Żmudka

Kraków, 2021

Podziękowania

Pragnę podziękować mojemu Promotorowi Panu Profesorowi Jackowi Legutko za nieocenioną pomoc, merytoryczne wsparcie, wszystkie wskazówki i okazaną cierpliwość.

Pragnę również podziękować Panu Profesorowi Krzysztofowi Żmudce za umożliwienie mi podjęcia pracy naukowej, Panu Docentowi Bartłomiejowi Guzikowi za pomoc w realizacji badania oraz Panu Profesorowi Pawłowi Kleczyńskiemu za pomoc w przygotowaniu pracy doktorskiej.

Nade wszystko pragnę podziękować mojej Żonie Marii, która przez cały czas stanowiła dla mnie źródło wsparcia i inspiracji do dalszej pracy.

Słowa kluczowe:

choroba niedokrwienna serca: przewlekły zespół wieńcowy; dysfunkcja mikrokrążenia wieńcowego; cząstkowa rezerwa przepływu; rezerwa przepływu wieńcowego; indeks oporu mikrokrążenia; spoczynkowe indeksy fizjologii krążenia wieńcowego

Keywords:

coronary artery disease; chronic coronary syndrome; coronary microcirculatory dysfunction; fractional flow reserve; coronary flow reserve; index of microcirculatory resistance; non-hyperemic physiologic indices

Spis treści

Wykaz skrótów 6
1 Wstęp 8
1.1 Epidemiologia choroby niedokrwiennej serca 8
1.2 Anatomia i patofizjologia krążenia wieńcowego. 8
1.3 Niedokrwienie mięśnia serca 10
1.3.1 Diagnostyka choroby niedokrwiennej serca 11
1.4 Dysfunkcja mikrokrążenia wieńcowego 17
1.4.1 Definicja 17
1.4.2 Podział patofizjologiczny 18
1.4.3 Epidemiologia i znaczenie kliniczne 19
1.4.1 Diagnostyka dysfunkcji mikrokrążenia 21
1.5 Leczenie choroby niedokrwiennej serca i wskazania do rewaskularyzacji serca 24
1.5.1 Leczenie farmakologiczne 24
1.5.2 Wskazania do rewaskularyzacji mięśnia serca 25
1.6 Niepowodzenie rewaskularyzacji mięśnia sercowego 26
2 Cel badania 27
3 Kalkulacja wielkości próby 28
4 Materiał i metody 29
4.1 Opis przebiegu badania, kryteria włączenia i wykluczenia z badania 29
4.1.1 Kryteria włączenia 29
4.1.2 Kryteria wykluczenia z badania 29
4.2 Analizowane parametry 29
4.2.1 Ocena kliniczna 29
4.2.2 Ocena funkcji mikrokrążenia wieńcowego 29
4.3 Analiza statystyczna 34
5 Wyniki 36

5.1 Określenie odsetka pacjentów z występowaniem dysfunkcji mikrokrążenia (Cel 1.). 36

5.2 Określenie częstości występowania dysfunkcji rozkurczowej lewej komory (Cel 2.) 37

5.3 Określenie częstości występowania czynników ryzyka miażdżycy w podgrupach CMD oraz bez CMD (Cel 3.) 40

5.4 Porównanie wartości RFR oraz FFR z wyróżnieniem podgrup ze zgodnością oceny pomiędzy metodami (Cel 4.). 56

5.4.1 Analiza angiograficzna w grupach wydzielonych na podstawie zgodności w ocenie RFR i FFR 58

5.4.2 Ocena stanu mikrokrążenia u pacjentów z niezgodnością oceny RFR i FFR w porównaniu do grupy kontrolnej 59

5.5 Dolegliwości stenokardialne w obserwacji odległej (Cel 5.) 61

5.6 Analiza przeżycia pacjentów w podgrupach wyróżnionych z powodu rozpoznania CMD (Cel 5.) 63

6 Dyskusja 64

7 Ograniczenia badania 71

8 Wnioski 73

9 Piśmiennictwo 74

10 Streszczenie 86

11 English summary 90

12 Spis rycin 93

13 Spis tabel 95

Wykaz skrótów

BRI – indeks oporu spoczynkowego (z ang. *Baseline Resistive Index*)

CCS – skala Canadian Cardiovascular Society

CFR – rezerwa przepływu wieńcowego (z ang. *Coronary flow reserve*)

CFVR – rezerwa prędkości przepływu wieńcowego (z ang. *Coronary flow velocity reserve*)

CMD – dysfunkcja mikrokrążenia wieńcowego (z ang. *Coronary Microcirculatory Dysfunction*)

COVADIS – Międzynarodowa Grupa Badawcza do spraw Zaburzeń Krążenia Wieńcowego (z ang. *Coronary Vasomotion Disorders International Study Group*

DBP – ciśnienie rozkurczowe krwi (z ang. *Diastolic Blood Pressure*)

DEFER – akronim badania: Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial

EKG – elektrokardiogram

ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

FAME – akronim badania: Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation

FAME 2 – akronim badania: Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation 2

FFR_{cor} – cząstkowa rezerwa przepływu wieńcowego przez tętnicę wieńcową (z ang. *coroanary artery Fractional Flow Reserve*)

FFR_{myo} – cząstkowa rezerwa przepływu wieńcowego przez miokardium (z ang. *myocardial Fractional Flow Reserve*)

iFR – stosunek ciśnień w tętnicy w okresie bez fali (z ang. *Instantenous-Wave-free Ratio*)

IMR – indeks oporu mikrokrążenia (z ang. *Index of microcirculatory resistance*)

IMR_{corr} – wartość indeksu oporu mikrokrążenia po korekcie ze względu na wartość FFR wg wzoru Yonga

IVSd – wymiar rozkurczowy przegrody międzykomorowej (z ang. *Interventricular Septum in diastole*)

LAD – gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej (z ang. *Left Anterior Descending*)

LAVI – indeksowana objętość lewego przedsionka (z ang. *Left Atrium Volume Index*)

LCx – gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej (z ang. *Left circumflex artery*)

LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości (z ang. *Low Density Lipoprotein*)

LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (z ang. *Left Ventricle Ejection Fraction*)

LVIDd – rozkurczowy wymiar lewej komory (z ang. *Left Ventricle Inner Diameter in diastole*)

LVMI – indeksowana masa lewej komory (z ang. *Left Ventricle Mass Index*)

MACE – główne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe, (z ang. *Major Adverse Cardiovascular Events*)

NYHA – skala New York Heart Association

P_a – ciśnienie w aorcie

PCI – przezskórna interwencja wieńcowa (z ang. *Percutaneous Coronary Intervention)*

P_d – ciśnienie w tętnicy za miejscem zwężenia

PET – pozytonowa tomografia emisyjna

PP – ciśnienie tętna (z ang. *Pulse Pressure*)

PPP – iloczyn punktu podwójnego - produkt ciśnienia i tętna (z ang. *Pulse Pressure Product*)

P_v – ciśnienie po stronie zatoki wieńcowej

QCA – ilościowa ocena zwężeń (z ang. *Quantitative Coronary Analysis*)

RCA – prawa tętnica wieńcowa (z ang. *Right Coronary Artery)*

RFR – najniższa spoczynkowa filtrowana średnia wartość P_d/P_a (z ang. *Resting full-cycle Ratio*)

RRR – Pojemność rozkurczowa mikrokrążenia (z ang. *Resistive Reserve Ratio*)

RVSP – Szacunkowe ciśnienie w prawej komorzy (z ang. *Right Ventricle Systolic Pressure*)

SBP – ciśnienie skurczowe krwi (z ang. *Systolic Blood Pressure*)

SPECT – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu

T_{mn} – średni czas tranzytu soli fizjologicznej

1 Wstęp

1.1 Epidemiologia choroby niedokrwiennej serca

Choroba niedokrwienna serca jest przyczyną około 20% zgonów wśród mężczyzn i kobiet, stanowiąc duże wyzwanie dla systemów ochrony zdrowia na całym świecie (1). Polska jest przy tym zaliczana do krajów o wysokim ryzyku zapadalności oraz śmiertelności z powodu choroby wieńcowej (2). Według danych przedstawionych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) w styczniu 2020 r. standaryzowany do wieku współczynnik zapadalności na chorobę niedokrwienną serca w Polsce wyniósł 194 przypadki na 100 tysięcy mieszkańców i był wyższy od średniej europejskiej wynoszącej 176 przypadków na 100 tysięcy osób (dane za rok 2017) (3). Natomiast standaryzowany do wieku współczynnik umieralności na choroby sercowo-naczyniowe w Polsce wynosi 586 przypadków na 100 tysięcy mieszkańców rocznie (4). Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia w Polsce na chorobę niedokrwienną serca choruje około 4,2% populacji, czyli blisko 1.8 miliona osób, a około 80 tysięcy pacjentów rocznie leczonych jest z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego (5).

1.2 Anatomia i patofizjologia krążenia wieńcowego

Anatomicznie w krążeniu wieńcowym wyróżnia się tętnice nasierdziowe (lewą i prawą tętnicę wieńcową), które poprzez swoje odgałęzienia transportują krew z aorty do naczyń mikrokrążenia wieńcowego. Ich średnica waha się od 4-5 mm w odcinkach proksymalnych do ok. 400-500 μm w dystalnych rozgałęzieniach. Układ tętnic nasierdziowych odpowiedzialny jest za około 5% oporu całego łożyska wieńcowego (6). Kontynuacją drobnych tętnic nasierdziowych są prearteriole (100-500 μm średnicy) oraz arteriole <100 μm średnicy, których główną rolą, oprócz transportu krwi, jest regulacja oporu mikrokrążenia wieńcowego. Około 20-30% oporu mikrokrążenia generowane jest w prearteriolach, a kolejne 40-60% w arteriolach (7). Kolejnym segmentem krążenia wieńcowego są kapilary serca, w których zachodzi wymiana gazowa i metaboliczna, a same kapilary nie mają zdolności regulacji swojej średnicy odpowiadając za mniej niż 15% oporu łożyska wieńcowego. Na dalszym przebiegu krew zbierana jest w obrębie małych żył, które łącząc się w coraz większe naczynia, ostatecznie uchodzą do zatoki wieńcowej oraz dalej do prawego przedsionka serca.

Spoczynkowy przepływ przez krążenie wieńcowe wynosi ok. 250 ml/min., a ekstrakcja tlenu z krwi tętniczej przekracza 60-80% W związku z tym jedynym mechanizmem zwiększenia dostawy tlenu do pracującego mięśnia sercowego w warunkach zwiększonego zapotrzebowania

(np. w trakcie wysiłku fizycznego) jest zwiększenie przepływu krwi przez krążenie wieńcowe, co określane jest mianem rezerwy wieńcowej. U zdrowego człowieka przepływ ten może się zwiększyć nawet 3-5 krotnie, przy czym objawy kliniczne niedokrwienia serca rozwijają się przy ograniczeniu rezerwy wieńcowej <2,0-2,5. (8).

Regulacja przepływu krwi przez krążenie wieńcowe opiera się o mechanizmy zależne od śródbłonka naczyniowego, metaboliczne oraz miogenne (9).

Regulacja napięcia dużych naczyń wieńcowych oparta jest w dużej mierze o **mechanizm śródbłonkowy zależny od uwalniania tlenku azotu.** Zwiększony przepływ krwi poprzez działanie sił ścinających powoduje zwiększenie produkcji i uwalniania *NO w prawidłowym śródbłonku naczyniowym*, który dyfundując ze śródbłonka do ściany naczynia powoduje w mechanizmie receptorowym zwiększenie produkcji cyklicznego guanozyno-3',5'-monofosforanu (cGMP), a w konsekwencji rozkurcz naczyń (9).

Metaboliczna kontrola jest wiodącym mechanizmem regulacyjnym na poziomie najdrobniejszych naczyń, czyli arterioli o średnicy poniżej 40 μm. Pracujące miokardium zużywając adenozyno-5′-trifosforan (ATP) prowadzi do lokalnego nagromadzenia adenozyny, będącej produktem hydrolizy ATP. **Adenozyna,** oddziaływując poprzez receptory A2, doprowadza do rozkurczu naczyń oporowych i zwiększenia przepływu krwi przez mięsień sercowy. Analogicznie, gromadzenie się kwaśnych metabolitów i wzrost parcjalnego ciśnienia dwutlenku węgla w pracującym mięśniu sercowym prowadzi do lokalnego obniżenia pH, co skutkuje zmniejszeniem napięcia mięśniówki gładkiej naczyń oporowych, zwiększeniem przekroju łożyska mikrokrążenia, zmniejszeniem oporu, a tym samym zwiększeniem przepływu krwi i zwiększeniem podaży tlenu i substratów energetycznych do pracującego mięśnia sercowego (6,10).

Trzeci z wymienionych mechanizmów, czyli **kontrola miogenna**, dotyczy pośredniej wielkości arterioli. W tym mechanizmie rozciąganie ścian miocytów wpływa na aktywność kanałów wapniowych, zwiększając napływ jonów Ca^{++} do cytoplazmy. Zwiększenie stężenia jonów Ca^{++} prowadzi do skurczu miocytu, co przekłada się na obkurczenie naczynia i zwiększenie oporu naczyniowego (11).

Przepływ wieńcowy podlega również **zewnętrznej kontroli przez układ autonomiczny** w mechanizmie pośrednim, jak również bezpośrednim. Zwiększenie aktywności układu współczulnego, poprzez stymulację wyższej częstości akcji serca, skrócenie czasu rozkurczu, zwiększenie siły skurczu oraz zwiększanie oporu obwodowego powoduje wzrost zużycia

substratów energetycznych w sercu, a dalej gromadzenie kwaśnych metabolitów w obrębie miokardium, stymulując tym samym opisane powyżej mechanizmy metaboliczne i rozkurcz naczyń oporowych. Z drugiej strony, poprzez swoje zakończenia w obrębie naczyń oporowych, układ współczulny może drogą receptorów adrenergicznych prowadzić do skurczu tętniczek (12,13). W warunkach fizjologicznych te przeciwstawnie działające mechanizmy regulują przepływ wieńcowy w taki sposób, że nie dochodzi do niedokrwienia. Jednak w przypadku występowania patologii naczyń nasierdziowych czy mikrokrążenia wieńcowego, aktywacja układu współczulnego, np. w sytuacji stresowej, jest w stanie doprowadzić do wystąpienia objawów dławicowych.

1.3 Niedokrwienie mięśnia serca

Powstanie nierównowagi pomiędzy zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen i substraty energetyczne, a ich dostarczaniem prowadzi do niedokrwienia mięśnia serca, które może powstawać w licznych patomechanizmach.

Najczęstsza przyczyna niedokrwienia serca to choroba wieńcowa, wynikająca z ograniczenia rezerwy wieńcowej poprzez (14):

- obecność istotnych przewężeń lub niedrożności dużych tętnic nasierdziowych w wyniku miażdżycy, zapalenia naczyń, rozwarstwienia ściany naczynia, embolizacji zakrzepem, itp.,
- skurcz tętnicy nasierdziowej na podłożu dysfunkcji śródbłonka i/lub nadreaktywności mięśniówki gładkiej,
- ucisk z zewnątrz na tętnicę nasierdziową przez most mięśniowy, guz, poszerzony pień płucny, itp.,
- zwiększony opór mikrokrążenia wieńcowego (przerost błony wewnętrznej, patologiczna przebudowa mięśniówki gładkiej, obrzęk mięśniówki, włóknienie okołonaczyniowe, ucisk z zewnątrz, upośledzenie zdolności do rozkurczu mięśniówki),
- obkurczania naczyń mikrokrążenia wieńcowego (najczęściej na podłożu dysfunkcji śródbłonka),
- współwystępowania dwóch lub więcej wyżej wymienionych czynników jednocześnie.

Niedokrwienie serca może wystąpić także przy anatomicznie i czynnościowo prawidłowym krążeniu wieńcowym, w przypadku znacznie zwiększonego zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen w przebiegu nadczynności tarczycy, ciężkiego zwężenia zastawki aortalnej

i/lub znacznie zmniejszonej zawartości tlenu w krwi tętniczej w związku z anemią, zatarciem tlenkiem węgla, methemoglobinemią itp.

1.3.1 Diagnostyka choroby niedokrwiennej serca

Typowym objawem niedokrwienia serca jest dławica piersiowa (określana także jako dusznica bolesna lub stenokardia). Typowe cechy bólu dławicowego to: lokalizacja zamostkowa, charakter gniotący oraz charakterystyczne nasilenie dolegliwości przy wysiłku i ustępowanie ich w spoczynku lub po zastosowaniu nitratów (15). Występowanie jedynie dwóch spośród trzech wymienionych cech pozwala sklasyfikować dolegliwości jako nietypową dławicę.

Choć klasycznie o objawach dławicowych mówi się w kontekście wysiłku fizycznego, to każdy mechanizm prowadzący do zwiększania zapotrzebowania mięśnia serca na tlen może wyzwolić dolegliwości stenokardialne, tak jak np. przy szybkiej pracy serca w tachyarytmii lub przy wysokich wartościach ciśnienia tętniczego które powodują zwiększoną pracę mięśnia.

W przypadku choroby mikrokrążenia wieńcowego dolegliwości mogą występować zupełnie bez wymienionych wcześniej przyczyn, występować w godzinach porannych lub też mieć charakter odmienny od typowego bólu i być opisywane jako uczucie braku tchu.

Przewidywanie występowania istotnych przewężeń naczyń wieńcowych wyłącznie na podstawie charakteru dolegliwości i charakterystyki pacjenta/pacjentki jest obarczone dużym błędem. Prawdopodobieństwo występowania istotnych przewężeń naczyń wieńcowych u mężczyzny po 70 r. ż. z typową dławicą wynosi jedynie 52% (15). W takiej sytuacji kluczowe dla poprawnej diagnozy jest wykonanie badań dodatkowych, pozwalających na stwierdzenie tzw. **ewidencji niedokrwienia**, czyli w obiektywny sposób określenie obszaru objętego niedokrwieniem. Uzyskanie takiej informacji o obszarze oraz istotności niedokrwienia miokardium jest możliwe zarówno metodami nieinwazyjnymi opartymi na stwierdzeniu ubytków perfuzji serca, jak dzieje się to w tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT), pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) czy obrazowaniu rezonansu magnetycznego z podaniem kontrastu, ale również technikami inwazyjnymi opartymi na pomiarze ciśnienia w tętnicy wieńcowej (ocena cząstkowej rezerwy przepływu, FFR).

1.3.1.1 Nieinwazyjna ocena istotności niedokrwienia

Techniki nieinwazyjne opierają się na porównaniu obrazu mięśnia serca w warunkach spoczynkowych oraz w trakcie obciążenia, czy to fizjologicznego poprzez marsz na bieżni lub

pracę na cykloergometrze, czy poprzez stymulację farmakologiczną dobutaminą lub też poprzez zastosowanie leków rozkurczających mikrokrążenie wieńcowe, jak np. dipirydamol.

Scyntygrafia pojedynczego fotonu (SPECT) wykorzystuje radioznacznik podawany drogą dożylną, który penetruje do miokardium razem z krwią. Z tego powodu radioznacznik nie jest w stanie dotrzeć do obszarów niedokrwionych zarówno w spoczynku (jak to się dzieje w przypadku blizny), jak i w trakcie obciążenia, zaś siła sygnału jest miarą względnego przepływu krwi przez dany obszar miokardium.

W przypadku pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) wykorzystywane są znaczniki które penetrują z krwią do aktywnego metabolicznie mięśnia, gdzie poprzez zjawisko rozpadu beta plus dochodzi do generacji pozytonów, które po spotkaniu elektronu ulegają anihilacji z emisją dwóch fotonów skierowanych w przeciwnych kierunkach. Detektor rejestruje powstające w ten sposób pary fotonów, tworząc mapę obszarów, do których był w stanie spenetrować znacznik. W tej technice istnieje możliwość ilościowego określenia przepływu krwi przez dany obszar miokardium wyrażoną w ml/min/g mięśnia.

W obrazowaniu rezonansu magnetycznego serca można obserwować kurczliwość poszczególnych segmentów miokardium w spoczynku i w trakcie farmakologicznego obciążenia, jak również dzięki wykorzystaniu kontrastu, oceniać zaburzenia perfuzji poszczególnych obszarów mięśnia.

W diagnostyce nieinwazyjnej możliwe jest również wykorzystanie echokardiografii, w której poprzez porównanie obrazów kurczliwości w spoczynku oraz rejestrowanych podczas obciążenia (wysiłkiem fizycznym lub dobutaminą we wlewie i.v.), można wykazać zarówno żywotność mięśnia serca, jak również wysunąć podejrzenie indukowanego niedokrwienia miokardium.

Za istotne niedokrwienie w metodzie SPECT uznawane jest występowanie indukowanego obciążeniem ubytku perfuzji obejmującego >10% masy mięśnia lewej komory, które w obserwacji rocznej wiąże się z występowaniem zawału lub śmierci sercowo-naczyniowej u ponad 3% badanych (16,17). Analogiczne kryteria przejęte są dla badania PET. W obciążeniowym badaniu rezonansu magnetycznego serca stwierdzenie dysfunkcji skurczowej w ≥3 segmentach lub wystąpienie indukowanych zaburzeń perfuzji ≥2 segmentów serca również uważane jest za istotne niedokrwienie (16).

Podobnie, w echokardiografii obciążeniowej stwierdzenie dysfunkcji skurczowej indukowanej obciążeniem w ≥3 segmentach wiąże się z występowaniem >3% częstości występowania zawałów serca lub zgonów (18).

Nieinwazyjną techniką pozwalającą na obrazowanie anatomiczne jest badanie tomografii komputerowej tętnic wieńcowych, w którego trakcie podanie kontrastu pozwala uwidocznić zarówno przebieg naczyń, jak również ich ściany, a fakt wykorzystania promieniowania RTG umożliwia ocenę stopnia zwapnień obecnych w ścianach tych naczyń (15). Odpowiedniej jakości obrazowanie pozwala również ocenić obecność samych blaszek miażdżycowych. W fazie rozwoju pozostają czynnościowe warianty tomografii komputerowej, sięgające do technik modelowania matematycznego i uczenia maszynowego, które być może będą w przyszłości stanowić alternatywę dla czynnościowej oceny inwazyjnej (19).

1.3.1.2 Inwazyjna angiografia wieńcowa

Wysunięcie podejrzenia istotnego niedokrwienia miokardium, lub też stwierdzenie typowych objawów stenokardii wysiłkowej nieustępujących po zastosowaniu leczenia farmakologicznego stanowi wskazanie do inwazyjnej angiografii wieńcowej, nazywanej również koronarografią. W warunkach sali zabiegowej, po miejscowym znieczuleniu powłok uzyskiwany jest dostęp naczyniowy przez tętnicę promieniową lub udową wspólną, przez który do opuszki aorty i dalej do ujść tętnic wieńcowych wprowadza się ukształtowane anatomicznie cewniki naczyniowe. Po podaniu kontrastu radiologicznego rejestrowane są dynamiczne obrazy fluoroskopowe, pozwalające ocenić luminogram tętnic wieńcowych i na tej podstawie dokonać oceny procentowego stopnia zwężenia tętnicy. Niestety **ocena anatomiczna jest w niskim stopniu skorelowana z czynnościową istotnością przewężeń** naczyń nasierdziowych, a w 30-50% przypadków po dodatkowej ocenie dochodzi do zmiany kwalifikacji i postępowania, co zostało podkreślone w wytycznych ESC postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych (15).

1.3.1.2.1 Bezpośrednie pomiary inwazyjne gradientu ciśnień przez zwężenie tętnicy

W warunkach pracowni hemodynamiki dostępne są inwazyjne metody oceny istotności przewężenia, w szczególności pomiaru gradientu ciśnień przez zwężenie, takie jak cząstkowa rezerwa przepływu (FFR) jak również nowo dostępne niehiperemiczne indeksy jak np. RFR (20–22).

1.3.1.2.1.1 Ocena przewężeń nasierdziowych naczyń wieńcowych bez uzyskiwania hiperemii

Stosunek P_d/P_a w spoczynku

Stosunek wartości ciśnienia zmierzonego za pomocą prowadnika umieszczonego za zwężeniem w obrębie tętnicy wieńcowej (P_d) do ciśnienia w obrębie aorty, mierzonego w tym samym czasie na końcu cewnika prowadzącego (P_a), był jedną z pierwszych metod potwierdzających istotność przewężenia. Z uwagi na znaczący wpływ oporu mikrokrążenia wieńcowego, wskaźnik ten nie jest rutynowo stosowany do oceny wskazań do rewaskularyzacji naczyń wieńcowych. Liczne badania porównawcze wskazują na wartości $P_d/P_a \leq 0.92$ jako najlepiej wskazujące zwężenia z FFR≤0.80, choć sam wskaźnik nie był walidowany w prospektywnej ocenie klinicznej (23,24).

Najniższa spoczynkowa filtrowana średnia wartość P_d/P_a (RFR)

Wskaźnik RFR, z ang. *Resting full-cycle ratio*, jest najniższą filtrowaną wartością P_d/P_a na przestrzeni pełnego cyklu serca, po uśrednieniu z kilku cykli (21). Badanie walidacyjne tego wskaźnika zostało przeprowadzone przez Svaneruda i wsp. przez porównanie wartości RFR oraz uznanego indeksu iFR w dużej grupie 651 pomiarów, uzyskując bardzo dobrą korelację pomiędzy indeksami, z $R^2=0.99$, $p<0.001$. Wartości 0.89 oraz niższe przyjęto arbitralnie jako nieprawidłowe, podobnie jak w przypadku iFR (21). Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej są niejednoznaczne, Kumar i wsp., stosując punkt odcięcia 0.89, uzyskali bardzo dobrą zgodność diagnostyczną RFR z iFR (20), choć Kato i wsp. sugerują wyższy, wynoszący 0.92, punkt odcięcia dla optymalnego wykrycia przewężeń z FFR≤0.80 (25).

1.3.1.2.1.2 Hiperemiczna metoda oceny istotności przewężeń - cząstkowa rezerwa przepływu wieńcowego (FFR)

Oznaczenie wartości cząstkowej rezerwy przepływu jest kluczowym elementem oceny istotności przewężenia w każdym przypadku granicznego przewężenia tętnicy wieńcowej, o ile nie są dostępne wcześniejsze wyniki ilościowej oceny niedokrwienia (15).

Wartość FFR interpretowana jest jako stosunek przepływu przez dany obszar miokardium (Q^s_{max}) w porównaniu do maksymalnego hipotetycznego przepływu przez dany obszar w sytuacji braku zwężeń nasierdziowych naczyń wieńcowych (26,27):

$$FFR_{myo} = \frac{Q^S_{max}}{Q^N_{max}}$$

Biorąc pod uwagę, że przepływ jest proporcjonalny do ciśnienia napędowego i odwrotnie proporcjonalny do oporu łożyska naczyniowego, można napisać:

$$FFR_{myo} = \frac{(P_d - P_v)/R_S}{(P_a - P_v)/R_N}$$

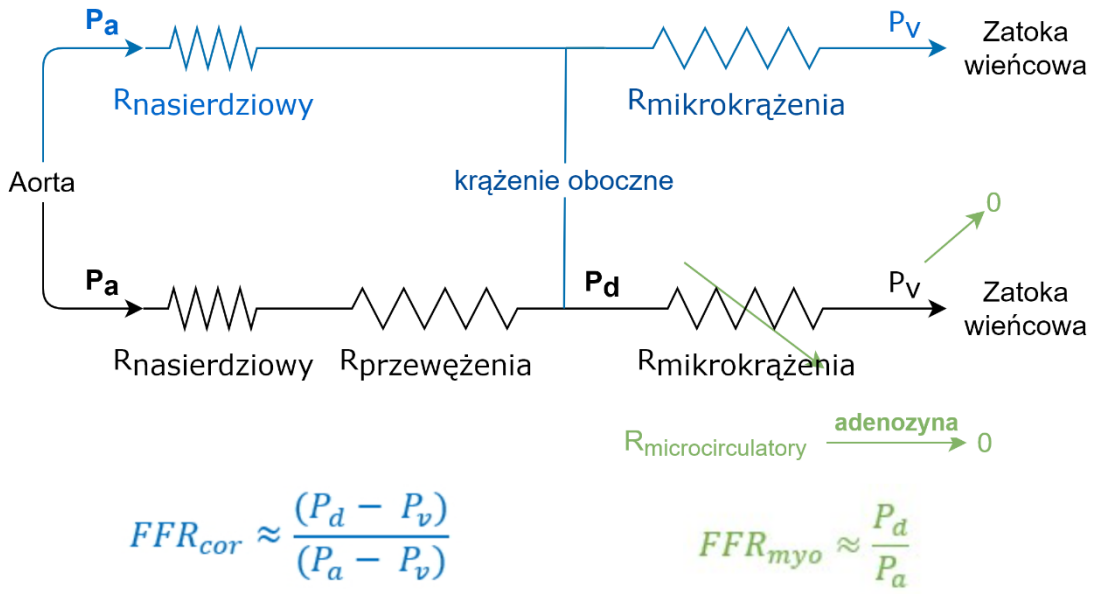
Po indukcji stabilnej hiperemii, np. po podaniu adenozyny, opór łożyska naczyniowego staje się minimalny, przyjmuje się zatem że $R_S = R_N$. Ponadto, ze względów praktycznych przyjmuje się, że ciśnienia po stronie żylnej łożyska naczyniowego są pomijalnie niskie ($P_v \rightarrow 0$). Przy tych założeniach równanie upraszcza się do postaci:

$$FFR_{myo} \approx \frac{P_d}{P_a}$$

Oparcie obliczeń jedynie na wartościach ciśnienia w aorcie oraz w tętnicy wieńcowej za miejscem zwężenia ma istotne znaczenie praktyczne. Mierzone w ten sposób wartości FFR_{myo} odnoszą się całościowo do przepływu przez dany obszar miokardium, zaopatrywanego również przez napływ krwi z naczyń krążenia obocznego, otwierających się w miarę narastania stopnia zwężenia tętnicy epikardialnej (28). Wpływ tego zjawiska na wartości FFR został eksperymentalnie zbadany *in vivo* na psach przez Pijlsa i wsp. już w roku 1993 (27). Z tych praktycznych względów, w dalszej części pracy przywoływana wartość FFR oznacza właśnie FFR_{myo}.

Obliczanie wartości FFR_{cor} i FFR_{myo}

W literaturze obecna jest również definicja FFR odnosząca się specyficznie do danej tętnicy wieńcowej (FFR_{cor}), zamiast do obszaru miokardium zaopatrywanego przez naczynie (FFR_{myo}). Definicja ta mówi, że wartość FFR_{cor} jest stosunkiem przepływów w naczyniu z obecnym zwężeniem do hipotetycznego przepływu przez to samo naczynie, gdyby zwężenie nie było obecne (29). Taka definicja wyklucza przepływ do miokardium przez otwierające się krążenie oboczne, ponadto dla obliczenia wymaga określenia ciśnienia zaklinowania tętnicy wieńcowej. Z tych względów wartość FFR_{cor} nie jest w warunkach klinicznych obliczana, a większość danych klinicznych odnosi się właśnie do wartości FFR_{myo}. Schematyczne przedstawienie relacji oporów i przepływów przez łożysko wieńcowe konieczne do obliczenia FFR_{cor} oraz w uproszczonej postaci pozwalające oszacować FFR_{myo} zaprezentowano na rycinie 1.

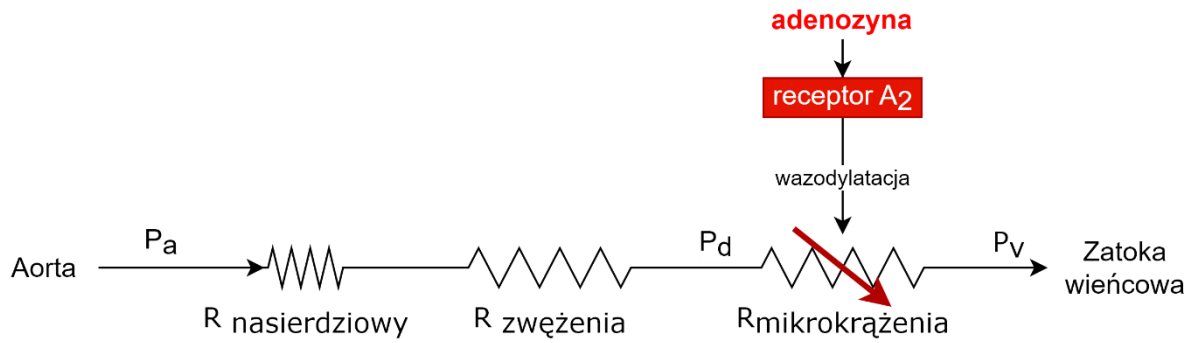


Rycina 1. Schematyczne przedstawienie relacji przepływów krwi i oporów w naczyniach nasierdziowych oraz w obrębie miokardium. Na niebiesko przedstawiono składowe niezbędne dla obliczenia specyficznej dla tętnicy wartości FFR_{cor}, a na zielono założenia i uproszczenia, które pozwalają oszacować wartości FFR_{myo}.

Przekrwienie mięśnia serca - hiperemia

Opory przepływu w łożysku wieńcowym są ułożone szeregowo: na poziomie zwężeń dużych tętnic nasierdziowych, tętniczek oporowych i mikrokrążenia, a przez analogię do prawa Ohma, sumują się.

Aby móc stwierdzić istotność przewężenia tętnicy wieńcowej na podstawie oporu generowanego przez dane zwężenie, biorąc pod uwagę bardzo niskie opory generowane przez nasierdziowy odcinek tętnicy wieńcowej przed zwężeniem, należy zminimalizować opór tętniczek oporowych i mikrokrążenia, czyli spowodować zniesienie autoregulacji. W tym celu niezbędne jest uzyskanie stabilnej hiperemii, czyli maksymalnego przekrwienia. Choć efekt ten można uzyskać przy pomocy wielu substancji chemicznych (nitroprusydek sodu, papaweryna, dipirydamol), złotym standardem pozostaje zastosowanie adenozyny, która przez receptory A_2 powoduje rozkurcz mięśniówki gładkiej naczyń i wazodylatację (30). Wpływ adenozyny na mikrokrążenie wieńcowe zilustrowano na rycinie 2.



Rycina 2. Wpływ adenozyny na opory mikrokrążenia wieńcowego. Spadek oporu mikrokrążenia poprzez działanie adenozyny na receptor A_2 zaznaczono czerwoną strzałką.

Z uwagi na konieczność utrzymywania hiperemii przez czas niezbędny do oceny oporów mikrokrążenia wieńcowego, jako metodę z wyboru przyjęto wlew adenozyny *i.v.* w dawce 140 µg/kg m.c./min, co pozwala na uzyskanie stabilnej hiperemii w czasie około 2 minut od początku podawania leku (31).

Punkt odcięcia dla istotnego niedokrwienia w ocenie FFR

Wieloletnie doświadczenia z pomiarami FFR, liczne badania kliniczne, w tym DEFER, FAME oraz FAME 2 pozwoliły na określenie najlepszego punktu odcięcia FFR dla zmian nieistotnych z punktu widzenia klinicznego (32–34). Zgodnie ze standardem **wartości FFR >0.80, wskazują na brak istotności hemodynamicznej** zwężenia (35).

1.4 Dysfunkcja mikrokrążenia wieńcowego

Brak stwierdzenia istotnych przewężeń naczyń wieńcowych w ocenie inwazyjnej przy obecności nieprawidłowych wyników badań nieinwazyjnych może być skutkiem patologii leżącej poniżej naczyń nasierdziowych, a zatem może być związane z dysfunkcją mikrokrążenia wieńcowego i jest, według obowiązujących wytycznych, wskazaniem do poszerzenia diagnostyki o inwazyjną ocenę mikrokrążenia (36–39).

1.4.1 Definicja

Istnieje wiele definicji dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego (CMD, z ang. *Coronary Microcirculatory Dysfunction*). Międzynarodowa grupa COVADIS (z ang. *Coronary Vasomotion Disorders International Study Group*) zdefiniowała w 2018 roku dysfunkcję mikrokrążenia jako spełnienie czterech warunków (40):

- obecność objawów sugerujących niedokrwienie mięśnia serca,
- udokumentowanie niedokrwienia mięśnia serca,

- brak obecności istotnych przewężeń nasierdziowych naczyń wieńcowych (tj. <50% zwężenia lub FFR>0.80),
- potwierdzone upośledzenie rezerwy wieńcowej i/lub obecność indukowanego spazmu mikrokrążenia.

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego postępowania w stabilnych zespołach wieńcowych z roku 2019 definiują dysfunkcję mikrokrążenia wieńcowego jako stwierdzenie podwyższonych wartości IMR (>25 jednostek) lub wykazanie obniżonej rezerwy wieńcowej (CFR<2.0) w przypadku naczyń bez istotnego przewężenia ich nasierdziowych odcinków (tj. z FFR>0.80) (35).

1.4.2 Podział patofizjologiczny

Biorąc pod uwagę mnogość scenariuszy klinicznych, w których można rozpoznać upośledzenie mikrokrążenia wieńcowego, Camici oraz Crea przedstawili w roku 2007 klasyfikację kliniczną i patofizjologiczną CMD. Jej szczegóły przedstawiono w tabeli (Tabela 1) (41). Klasyfikacja ta wyróżnia cztery grupy CMD, w zależności od tego czy jest to proces izolowany, o charakterze pierwotnym lub wtórym, czy też ma charakter jatrogenny. W tej klasyfikacji bardzo dobrze widoczne jest, że **dysfunkcja mikrokrążenia może współwystępować z chorobą odcinka nasierdziowego tętnic wieńcowych** (trzecia grupa wg Camici i Crea), co jest szczególnie istotne w kontekście niepowodzeń rewaskularyzacji mięśnia serca.

Tabela 1. Klasyfikacja kliniczna dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego (CMD) wg Camici, tłumaczenie własne.

CMD przy braku istotnych przewężeń nasierdziowych odcinków naczyń wieńcowych	Reprezentuje funkcjonalne następstwa działania klasycznych czynników ryzyka choroby wieńcowej (palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia i cukrzyca oraz stany zwiększonej insulinooporności). Może być rozpoznana przy pomocy nieinwazyjnych badań rezerwy przepływu wieńcowego. Jest przynajmniej częściowo odwracalna i ocena CFR może być surogatem punktów końcowych dla oceny skuteczności interwencji mających zmniejszać skutki czynników ryzyka.
CMD przy obecności choroby miokardium	Związana z nieprawidłową przebudową śródściennych arteriol. Może być rozpoznana w inwazyjnej oraz nieinwazyjnej rezerwy przepływu wieńcowego i może być wystarczająco nasilona, aby powodować niedokrwienie miokardium. Posiada niezależne

	znaczenie rokownicze. Niejasne jest, czy farmakoterapia może powodować jej ustąpienie. CMD jest rozpoznawana u pacjentów z pierwotnym zajęciem miokardium (kardiomiopatia przerostowa, rozstrzeniowa) jak również w przypadkach jego wtórnego zajęcia (np. w chorobie nadciśnieniowej lub wadach zastawek serca).
CMD przy obecności istotnych przewężeń nasierdziowych odcinków naczyń wieńcowych	Ten typ upośledzenia czynności mikrokrążenia może współwystępować w ostrych zespołach wieńcowych (z uniesieniem oraz bez uniesienia odcinka ST) oraz w kontekście stabilnych zespołów wieńcowych, może być podtrzymywany przez szereg czynników. Postać ta jest trudniejsza do identyfikacji niż wcześniejsze podtypy, wymaga zintegrowanej oceny klinicznej oraz technik inwazyjnych i nieinwazyjnych. Istnieją dowody wskazujące na możliwość zmniejszenia powstałego w jej skutek niedokrwienia miokardium.
Jatrogenna dysfunkcja mikrokrążenia wieńcowego	Powstaje po odzyskaniu przepływu wewnątrz naczynia i wydaje się być w pierwszej kolejności skutkiem skurczu naczyń lub dystalnej embolizacji. Może być rozpoznana zarówno na podstawie badań inwazyjnych jak i nieinwazyjnych, dzięki stwierdzeniu zmniejszenia rezerwy przepływu wieńcowego, która wydaje się spontanicznie poprawiać w przeciągu tygodni po zabiegu rewaskularyzacji. Wykazano, że leczenie farmakologiczne może szybko przywrócić rezerwę przepływu wieńcowego i może również wpłynąć na wyniki kliniczne terapii. Niebezpieczeństwo dystalnej embolizacji może być redukowane przez zastosowanie w zabiegach wysokiego ryzyka odpowiednich urządzeń.

1.4.3 Epidemiologia i znaczenie kliniczne

Rozpowszechnienie CMD w populacji pacjentów z objawami przewlekłych zespołów wieńcowych jest przedmiotem dyskusji, w dużej mierze zależy bowiem od przyjętej definicji.

Pomimo stwierdzenia niedokrwienia mięśnia serca w ocenie nieinwazyjnej, u ponad 39% pacjentów poddanych planowo inwazyjnej angiografii tętnic wieńcowych nie stwierdza się obecności istotnych przewężeń (42). W tych przypadkach dalsza diagnostyka, np. przez określenie wartości CFR metodami inwazyjnymi lub nieinwazyjnymi, może ujawnić obecność

CMD. W przypadku pacjentów bez istotnych przewężeń u około 68% obserwuje się nieprawidłowości co najmniej jednego z parametrów oceniających mikrokrążenie, tj. IMR ≥25 obserwowane u około 40% chorych, CFR<2.0 u ponad 48% pacjentów lub RRR <2.0 u 44% badanych, jednak piśmiennictwo ukierunkowane na to zagadnienie jest skąpe (43).

Pacjenci bez istotnych przewężeń nasierdziowych naczyń wieńcowych, u których występują objawy dławicowe, mają gorsze rokowanie w porównaniu do osób bez choroby wieńcowej (37,38).

Upośledzenie czynności mikrokrążenia wieńcowego **jest czynnikiem wpływającym na skuteczność leczenia** pacjentów z objawami przewlekłych zespołów wieńcowych, w tym po zabiegach angioplastyki przezskórnej (44). Podobnie, podwyższone wartości IMR wskazujące na dysfunkcję mikrokrążenia wieńcowego wiążą się **z gorszym rokowaniem** u pacjentów po przebytym zawale serca z uniesieniem odcinka ST (45).

Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory a CMD

Jednym z postulowanych następstw dysfunkcji mikrokrążenia jest dysfunkcja rozkurczowa lewej komory. Wśród osób chorujących na cukrzycę wykazano liniową zależność pomiędzy wartościami E/e' a oporem naczyń wieńcowych, sugerując potencjalny związek pomiędzy dysfunkcją mikrokrążenia a dysfunkcją rozkurczową lewej komory (46). Związek pomiędzy dysfunkcją rozkurczową a chorobą wieńcową był również badany eksperymentalnie w modelu zwierzęcym świnek morskich, u których indukowano rozwój cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii, wykazując przyczynowo skutkową relację pomiędzy rozwojem choroby mikrokrążenia wieńcowego a wzrostem sztywności lewej komory (47). Następstwem wystąpienia dysfunkcji mikrokrążenia jak i dysfunkcji rozkurczowej może być również rozwój niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (48).

Przerost lewej komory a CMD

Wśród potencjalnych mechanizmów powodujących dysfunkcję miokardium jest też przerost mięśnia lewej komory. W populacji osób chorujących na cukrzycę obserwowano związek pomiędzy niższymi wartościami rezerwy wieńcowej odzwierciedlającymi dysfunkcję mikrokrążenia a zwiększaną indeksowaną masą lewej komory (49). Dysfunkcja mikrokrążenia, identyfikowana jako zmniejszenie perfuzji miokardium w PET, jest również częstym znaleziskiem u pacjentów z kardiomiopatią przerostową (50).

1.4.1 Diagnostyka dysfunkcji mikrokrążenia

1.4.1.1 Ocena rezerwy prędkości przepływu wieńcowego metodą echokardiograficzną (CFVR)

Przy wykorzystaniu technik pomiarów dopplerowskich w trakcie obrazowania echokardiograficznego istnieje możliwość pomiaru **prędkości przepływu** w zakresie gałęzi międzykomorowej przedniej, co jest w założeniu przybliżeniem wielkości przepływu przez to naczynie. Porównanie prędkości zmierzonych w spoczynku z pomiarami w trakcie pełnej hiperemii, np. po podaniu adenozyny, pozwala oszacować rezerwę prędkości przepływu wieńcowego (CFVR), jednak technika ta uzależniona jest od dobrego okna akustycznego, a ponadto w założeniu obliczony wskaźnik CFVR może wskazywać na dysfunkcję mikrokrążenia jedynie po wykluczeniu istotnego przewężenia nasierdziowego odcinka tętnicy wieńcowej. Badania porównujące CFVR z przepływem wieńcowym mierzonym techniką PET wskazują na umiarkowaną zgodność pomiędzy tymi metodami, co przemawia za jej ograniczonym klinicznym zastosowaniem (51).

1.4.1.2 Ocena rezerwy przepływu wieńcowego metodą termodylucji (CFR_{thermo}).

W przypadku badania hemodynamicznego dostępne są dokładniejsze metody oznaczania rezerwy wieńcowej, niebazujące na prędkości, ale bezpośrednio na samym przepływie. Inwazyjna technika pomiaru zdolności do zwiększenia przepływu krwi przez miokardium, oparta na zasadzie termodylucji, została opisana przez De Bruyne i Pijlsa (52,53).

Przy pomocy prowadnika wyposażonego w termistor oceniany jest czas tranzytu (T_{mn}) mieszaniny krwi i soli fizjologicznej, w temperaturze pokojowej, pomiędzy cewnikiem a sensorem umieszczonym w tętnicy wieńcowej. De Bruyne i wsp. stwierdzili ścisłą korelację pomiędzy przepływem w tętnicy a odwrotnością średniego T_{mn}. Pomiary powtarzane są w spoczynku oraz po uzyskaniu maksymalnego przekrwienia mięśnia serca (hiperemii), a uzyskane wyniki pozwalają na wyliczenie wielkości rezerwy przepływu wieńcowego wg wzoru (52,53):

$$CFR = \frac{T_{mn\ w\ spoczynku}}{T_{mn\ w\ przekrwieniu}}$$

Kliniczne znaczenie CFR i jego wartość prawidłowa

Empirycznie stwierdzono, że wartości CFR<2.0 w danym obszarze miokardium związane są ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnego niedokrwienia (54). Należy jednak

zauważyć, że stwierdzenie nieprawidłowych wartości CFR może wynikać nie tylko z upośledzenia przepływu przez nasierdziowy odcinek tętnic wieńcowych, ale również przez zwiększone opory mikrokrążenia (55). Przy braku istotnych przewężeń nasierdziowych odcinków naczyń wieńcowych rezerwa przepływu wieńcowego odzwierciedla czynność mikrokrążenia wieńcowego, którego opór, poprzez prearteriole i arteriole jest głównym czynnikiem regulującym przepływ przez łożysko wieńcowe, co omówiono już wyżej. Wytyczne ESC postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych wskazują, że wartości CFR<2.0 u pacjentów bez istotnych przewężeń w nasierdziowych odcinkach naczyń wieńcowych mogą wskazywać na dysfunkcję mikrokrążenia wieńcowego (35).

1.4.1.3 Inwazyjna ocena czynnościowa – indeks oporu mikrokrążenia (IMR)

Bezpośredni pomiar oporów mikrokrążenia wymaga określenia w wartościach bezwzględnych przepływu wieńcowego, co w warunkach praktyki klinicznej jest utrudnione. Przepływ przez miokardium jest proporcjonalny do ciśnienia napędowego (czyli różnicy ciśnień w tętnicy wieńcowej [P_d] oraz w obrębie zatoki wieńcowej [P_v]), a odwrotnie proporcjonalny do czasu tranzytu krwi przez naczynie (T_{mn}).

Technika termodylucji pozwala na określenie czasu przepływu krwi przez naczynie wieńcowe. Wykorzystując pomiar temperatury w obrębie prowadnika oraz za pomocą termistora na jego końcu, można określić czas tranzytu medium (sól fizjologicznej i krwi) z cewnika do termistora (T_{mn}), tak jak w przypadku CFR. Z kolei ciśnienie w obrębie tętnicy wieńcowej (P_d) jest mierzone standardowym prowadnikiem służącym ocenie cząstkowej rezerwy przepływu.

Wykorzystując te założenia, Faeron i wsp. zaproponowali indeks oporu mikrokrążenia (IMR), który zdefiniowali w następujący sposób (56):

$$IMR = \frac{P_d - P_v}{\frac{1}{T_{mn}}}$$

Przy założeniu, podobnie jak w przypadku obliczania FFR, że pomiary przeprowadzone są warunkach pełnej hiperemii, a wartości ciśnienia po stronie żylnej zbliżają się do 0, możemy uprościć równanie do postaci (57):

$$IMR = T_{mn} \times P_d$$

Zdefiniowany w ten sposób parametr znajduje zastosowanie do opisu łożyska mikrokrążenia wieńcowego **przy braku istotnych przewężeń** nasierdziowych odcinków tętnic wieńcowych.

IMR cechuje się dobrą powtarzalnością pomiarów w porównaniu do CFR, którego wartości są w dużej mierze zależne od spoczynkowego przepływu w tętnicy wieńcowej (58).

Bardziej skomplikowana sytuacja ma miejsce **przy obecności przewężeń** nasierdziowych naczyń wieńcowych. Zwężenie tętnicy wieńcowej stwarza warunki do otwierania się naczyń krążenia obocznego. Napływ krwi tą drogą podnosi ciśnienie za zwężeniem, ograniczając tym samym możliwość napływu krwi od strony zwężonego naczynia. Powoduje to wydłużenie czasu tranzytu (T_{mn}) i sztuczne zawyżanie IMR.

W takiej sytuacji, podobnie jak w przypadku FFR, określenie wartości IMR wymaga znajomości ciśnienia zaklinowania tętnicy wieńcowej (P_w) oraz ciśnienia w zatoce wieńcowej (P_v):

$$IMR = (P_a - P_v) \times T_{mn} \times \frac{(P_d - P_w)}{(P_a - P_w)}$$

Yong i wsp. ustalili empiryczny wzór pozwalający usunąć to ograniczenie i zastąpić wartości ciśnienia zaklinowania poprzez skorygowaną wartość FFR wg poniższych wzorów (59) :

$$IMR_{corr} = IMR_{obserwowane} \times P_a \times T_{mn\ w\ trakcie\ hyperemii} \times FFR_{corr}$$

$$FFR_{corr} = 1.35 \times FFR_{myo} - 0.32$$

Należy zaznaczyć, że indeks oporu mikrokrążenia jest wartością względną i wyrażany jest liczbą bez miana.

Znaczenie kliniczne IMR oraz jego wartość prawidłowa

Kliniczne znaczenie wartości IMR było badane w kontekście interwencji przezskórnych. Wartości IMR ponad 27 jednostek przed rewaskularyzacją były predyktorem występowania okołozabiegowego zawału serca u chorych poddawanych angioplastyce wieńcowej (60). Podobnie, stwierdzenie wartości IMR powyżej 40 jednostek u pacjentów po wykonaniu PCI wiązało się z częstszym występowaniem zgonów lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca w okresie co najmniej 1 roku (44). W swoim badaniu Lee i wsp. za wartość nieprawidłową IMR uznali wynik powyżej 75. percentyla wartości zmierzonych, co w ich przypadku oznaczało 23 jednostki (61). Z kolei w badaniu Kobayashiego przeprowadzonym w szerokiej populacji pacjentów, wartości IMR odcinające dysfunkcję mikrokrążenia wieńcowego zdefiniowano na poziomie 25 jednostek (62). Podobnie, Melikian i wsp. ustalili normę IMR jako poziom 25

jednostek (63). Analogiczne stanowisko przyjęli eksperci Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, wskazując wartości IMR≥25 jako nieprawidłowe, przemawiające za nieprawidłową funkcją mikrokrążenia wieńcowego (35).

Biorąc pod uwagę dość szeroki zakres wartości podawanych w piśmiennictwie, w niniejszej pracy za normę przyjęto wartość IMR<25 jednostek.

1.4.1.4 Inwazyjna ocena spoczynkowego oporu w łożysku wieńcowym (BRI) oraz pojemność rozkurczowa mikrokrążenia wieńcowego (RRR)

Przez analogię do hiperemicznego wskaźnika IMR opisywany jest spoczynkowy indeks oporu (BRI)(64):

$$BRI = T_{mn\ spoczynkowe} \times P_d$$

gdzie T_{mn} jest czasem tranzytu soli fizjologicznej w tętnicy wieńcowej mierzonym w spoczynku, a P_d wartością ciśnienia krwi zmierzoną za miejscem zwężenia w warunkach spoczynkowych.

W piśmiennictwie brak jest danych wskazujących na normę wartości BRI w populacji pacjentów ze stabilnymi zespołami wieńcowymi.

Mając dane o wartościach IMR obliczonych w trakcie hiperemii oraz wartości analogicznego indeksu obliczanego w spoczynku, można określić pojemność rozkurczową mikrokrążenia (z ang. *vasodilatatory capacity*), obliczając stosunek wartości IMR oraz BRI (64):

$$RRR = \frac{BRI}{IMR}$$

Podobnie jak w przypadku rezerwy przepływu wieńcowego, za normę RRR przyjmuje się wartości wynoszące co najmniej 2.

1.5 Leczenie choroby niedokrwiennej serca i wskazania do rewaskularyzacji serca

Leczenie przewlekłych zespołów wieńcowych obejmuje zarówno postępowanie farmakologiczne, jak i rewaskularyzację. Warunkiem niezbędnym dla tej ostatniej jest współwystępowanie substratu anatomicznego w postaci przewężenia naczynia oraz dowodów na obecność niedokrwienia w danym obszarze (35).

1.5.1 Leczenie farmakologiczne

W leczeniu farmakologicznym choroby niedokrwiennej serca kluczowe znaczenie ma prawidłowa kontrola czynników ryzyka, w szczególności utrzymywanie prawidłowego

ciśnienia tętniczego, adekwatne wyrównanie lipidogramu oraz prawidłowa kontrola gospodarki węglowodanowej. Istotne znaczenie ma również odpowiednie leczenie przeciwpłytkowe (15). Objawowe postępowanie polega na wprowadzaniu do leczenia, w zależności od chorób współistniejących, częstości akcji serca i wartości ciśnienia tętniczego: preparatów beta adrenolityków lub blokerów kanału wapniowego, a w drugiej kolejności długo działających nitratów, iwabradyny, trimetazydyny, ranolazyny lub nikorandylu. Możliwe jest również łączenie grup wymienionych preparatów, jednak z zastrzeżeniem, że np. iwabradyny nie należy łączyć z preparatami niedihydropirydynowych blokerów kanałów wapniowych. Pewne zastosowanie w leczeniu stabilnych zespołów wieńcowych ma również allopurynol w dużych dawkach (15).

1.5.2 Wskazania do rewaskularyzacji mięśnia serca

W przypadku występowania istotnych przewężeń naczyń nasierdziowych, zastosowanie znajduje **rewaskularyzacja mięśnia serca**, zarówno metodami chirurgicznymi jak i przezskórną angioplastyką wieńcową (PCI). Wskazania do rewaskularyzacji mogą mieć charakter zarówno rokowniczy, jak również mieć na celu zmniejszenie objawów. Niezależnie od przywołanego scenariusza, kluczowe pozostaje występowanie istotnego, udokumentowanego niedokrwienia miokardium (65). Trzeba podkreślić, że **wytyczne ESC** dotyczące rewaskularyzacji serca **jednoznacznie, z zaleceniem klasy I, wskazują**, że gdy w angiografii zostanie stwierdzone graniczne przewężenie naczynia, w sytuacji braku wcześniejszej ewidencji niedokrwienia, **występują wskazania do wykonania czynnościowej diagnostyki istotności** tego przewężenia, (65). Złotym standardem takiej oceny, z walidacją w badaniach klinicznych, jest pomiar gradientu ciśnień przez przewężenie z oceną hiperemiczną (FFR), oraz metodami niehiperemicznymi, takimi jak iFR czy RFR (34,66–69). Należy zauważyć, że stosowanie niehiperemicznych wskaźników istotności niedokrwienia stworzyło nowe wyzwanie, jakim jest niezgodność w ocenie istotności przewężenia pomiędzy metodą FFR, a wskaźnikami niehiperemicznymi (np. RFR). Próbą przezwyciężenia tych niezgodności jest podejście hybrydowe, np. połączenie oceny spoczynkowej P_d/P_a z późniejszą weryfikacją w badaniu FFR (70). Obecnie brak jest dostatecznych danych pozwalających wyjaśnić na gruncie patofizjologicznym obserwowane różnice w ocenie czynnościowej, choć **rola dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego** była podnoszona w kontekście niezgodności pomiędzy oceną wizualną a czynnościową metodą FFR (71).

1.6 Niepowodzenie rewaskularyzacji mięśnia sercowego

W grupie **pacjentów z potwierdzeniem istotności** hemodynamicznej przewężenia wykonanie rewaskularyzacji nie gwarantuje ustąpienia dolegliwości. W zależności od źródła odsetek pacjentów zgłaszających występowanie stenokardii po skutecznej angiograficznie angioplastyce wieńcowej mieści się w przedziale 18 do nawet 34% (72–75). W części przypadków przyczyną jest suboptymalny wynik procedury, polegający na niewystarczającym rozprężeniu stentu, dysproporcji wielkości wszczepionego stentu do wielkości leczonego naczynia albo pozostawieniu istotnego przewężenia poza leczonym segmentem. W tych przypadkach specjaliści EAPCI wskazują na potencjalne metody rozwiązania problemu, dzięki zastosowaniu diagnostyki obrazowej lub czynnościowej po angioplastyce wieńcowej celem identyfikacji suboptymalnego wyniku (76). U części pacjentów brak jest technicznych możliwości wykonania pełnej rewaskularyzacji (zarówno przezskórnie jak i chirurgicznie), a rezydualne przewężenia mogą być przyczyną dolegliwości, których nie jesteśmy w stanie opanować lekami przeciwdławicowymi I oraz II rzutu (35,65,77).

Kolejnym możliwym wytłumaczeniem tego zjawiska jest współwystępowanie dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego, manifestujące się zwiększonym oporem mikrokrążenia i/lub patologicznym obkurczaniem naczyń (dusznica naczynioskurczowa) (77). Znalazło to odzwierciedlenie w trzeciej grupie wg klasyfikacji Camici i Crea. Takie **współwystępowanie choroby mikrokrążenia wieńcowego z miażdżycą naczyń nasierdziowych, jako potencjalna przyczyna** utrzymywania się dolegliwości stenokardialnych u pacjentów po interwencjach wieńcowych, jest **słabo zbadane**, a literatura przedmiotu odnosi się do niego głównie w formie hipotez.

2 Cel badania

1. Określenie częstości występowania dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego (CMD) u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym (CCS).

2. Określenie częstości występowania dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w podgrupach pacjentów z CMD oraz bez CMD (grupa kontrolna).

3. Określenie częstości występowania klasycznych czynników ryzyka miażdżycy w podgrupach pacjentów z CMD oraz bez CMD (grupa kontrolna).

4. Określenie wpływu CMD na niezgodności pomiędzy oceną istotności przewężenia nasierdziowych tętnic wieńcowych przy wykorzystaniu wskaźnika hiperemicznego FFR oraz wskaźnika spoczynkowego RFR.

5. Analiza wpływu CMD na stopień nasilenia dolegliwości, przeżycie i częstość występowania hospitalizacji oraz rewaskularyzacji wieńcowej w obserwacji odległej.

3 Kalkulacja wielkości próby

Na podstawie danych zaprezentowanych przez Lee i wsp. wskazujących, że średnia wartość IMR w populacji pacjentów bez istotnych przewężeń naczyń wieńcowych wynosi 19.6 jednostki (SD=9.1) i przyjmując, że w grupie z dysfunkcją mikrokrążenia wartości IMR będą wynosiły przynajmniej 25 jednostek, przy założeniu mocy badania na poziomie 80%, i wartości α=0.05, do badania należy włączyć po 47 osób do grupy z rozpoznaniem CMD oraz do grupy kontrolnej, co daje łącznie 94 osoby (78). Z kolei przyjmując za tym samym autorem, że częstość występowania podwyższonych wartości IMR oznaczających rozpoznanie CMD wyniosła 21%, przyjmując wartości α=0.05, minimalna wielkość próby pozwalającej z dokładnością 10% oszacować odsetek częstości występowania CMD powinna wynieść minimum 97 osób.

4 Materiał i metody

Badanie miało charakter obserwacyjnego, prospektywnego rejestru klinicznego, do którego włączano kolejnych pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym poddawanych rutynowej koronarografii ze wskazań klinicznych, u których potwierdzono wskazania do wykonania inwazyjnej oceny istotności hemodynamicznej zwężeń tętnic wieńcowych w oparciu o pomiar FFR. Badanie było realizowane zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej (GCP, z ang. *Good Clinical Practice*), protokół został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego (nr 122.6120.262.2015) oraz przez Zespół ds. badań klinicznych Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im Jana Pawła II.

4.1 Opis przebiegu badania, kryteria włączenia i wykluczenia z badania

4.1.1 Kryteria włączenia

- Wiek ≥18 lat,
- Uzyskanie pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu
- Obecność granicznych przewężeń nasierdziowych odcinków naczyń wieńcowych (tj. zwężenia >40%, ale <90% średnicy naczynia w ocenie wzrokowej) w rutynowej koronarografii wykonywanej ze wskazań klinicznych
- Kwalifikacja do czynnościowej oceny istotności przewężeń z pomiarem FFR.

4.1.2 Kryteria wykluczenia z badania

- Ostry zespół wieńcowy jako przyczyna wykonania koronarografii
- Stwierdzona w koronarografii obecność zwężenia naczynia wieńcowego >90% lub choroba pnia lewej tętnicy wieńcowej ze zwężeniem >50%
- Aktywna choroba nowotworowa lub przewlekła choroba reumatyczna.

4.2 Analizowane parametry

4.2.1 Ocena kliniczna

W kolejnym etapie zbierano dane dotyczące stopnia nasilenia dolegliwości dławicowych (skale CCS, NYHA), czynników ryzyka miażdżycy oraz ewentualnych wcześniejszych interwencji wieńcowych.

4.2.2 Ocena funkcji mikrokrążenia wieńcowego

W trakcie inwazyjnej angiografii wieńcowej, w przypadku stwierdzenia, u chorego wykonywano inwazyjną czynnościową diagnostykę wieńcową (ocena gradientu ciśnień przez zwężenie przy pomocy oceny spoczynkowej oraz cząstkowej rezerwy przepływu [FFR], ocena

rezerwy przepływu wieńcowego metodą termodylucji [CFR] oraz indeksu oporu mikrokrążenia [IMR]). Rozpoznanie CMD stawiano wg definicji z wytycznych postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych z roku 2019 (15).

Angiografia wieńcowa wykonywana była z dostępu promieniowego lub udowego po nakłuciu tętnicy zmodyfikowaną metodą Seldingera. Po podaniu 200 μg nitrogliceryny rejestrowano nagrania obrazując tętnice w przynajmniej 2 prostopadłych płaszczyznach.

Nagrania analizowano w przeznaczonym do tego oprogramowaniu Siemens ACOM. Ilościowa ocena zwężeń (QCA) przeprowadzana była przez dwóch niezależnych badaczy. Analizowano procentowo stopień zwężenia naczynia, długość zwężenia, jego morfologię oraz obecność seryjnych przewężeń.

Półilościowa ocena zaawansowania zmian w nasierdziowych odcinkach tętnic wieńcowych

Stopień zaawansowania zmian miażdżycowych oceniany był wizualnie w skali wg Gensini. Drzewo wieńcowe podzielone jest w nim na 17 segmentów, z których każdy ma przypisaną odpowiednią wagę, a widoczny stopień zwężenia przeliczany jest na punkty w skali od 0 (brak zwężenia) do 32 punktów (odcinek niedrożny)(79).

4.2.2.1 Inwazyjna ocena czynnościowa naczyń wiecowych: P_d/P_a, FFR, RFR, CFR, IMR, RRR

Kalkulacja spoczynkowej wartości Pd/Pa

Wartość stosunku P_d/P_a była odczytywana z krzywych ciśnienia zarejestrowanych podczas pomiarów CFR oraz IMR, w trakcie pierwszej fazy pomiaru – przed wdrożeniem hiperemii. Wartości $P_d/P_a \leq 0.92$ uznawano za nieprawidłowe, jednak nie były one wykorzystywane do podejmowania klinicznej decyzji o rewaskularyzacji.

Kalkulacje RFR

Wartości RFR (z ang. *Resting full-cycle ratio*) były obliczane przy pomocy oprogramowania Coroflow w wersji 3.0 (Abbott, US), zgodnie z opisaną wcześniej metodyką. Najniższa wartość P_d/P_a po nałożeniu filtra sygnału, na przestrzeni co najmniej 4 cykli serca, kalkulowana była na podstawie krzywych ciśnienia zarejestrowanych w tętnicy podczas pomiarów CFR oraz IMR (21). Zrzut ekranu z oprogramowania Coroflow pokazujący przykładowy pomiar RFR zaprezentowano na Rycinie 4. Pomiar powtarzano trzykrotnie, do analizy wzięto wartość uśrednioną.

Rycina 3. Obliczanie wartości indeksu RFR w oprogramowaniu Coroflow (opracowanie własne).

4.2.2.1.1 Oznaczenia cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR)

Pomiary cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego wykonywano przy pomocy prowadnika Pressure Wire X (St Jude Medical, MN, USA), średnicy 0.014'', który w dystalnej części zawiera piezoelektryczny sensor pozwalający na rejestrację ciśnienia i temperatury.

Po kalibracji na zewnątrz organizmu na poziomie serca oraz normalizacji w obrębie opuszki aorty (lub początkowym odcinku pnia lewej tętnicy wieńcowej, jeżeli naczynie było szerokie), prowadnik wprowadzano do 2/3 dystalnych tętnicy, poza widoczne przewężenia nasierdziowych odcinków tętnic wieńcowych. Hiperemię uzyskiwano poprzez wlew adenozyny i.v. w dawce 140 µg/kg/min. przez okres co najmniej 2 minut. Po osiągnięciu jej stabilnego poziomu, definiowanego jako stabilne wartości ciśnienia tętniczego, w momencie odnotowania objawów hiperemii wykonywano rejestrację ciśnienia w opuszce aorty (P_a) oraz w dystalnej części tętnicy wieńcowej (P_d)(80).

4.2.2.1.2 Ocena rezerwy przepływu wieńcowego (CFR)

Przed wywołaniem hiperemii oraz po jej indukcji podanie 4 ml roztworu soli fizjologicznej (0,9% NaCl) w spoczynku oraz podczas uzyskania stabilnej hiperemii pozwalało zarejestrować krzywe zmian temperatury w obrębie tętnicy wieńcowej. Stabilna hiperemia uzyskiwana była poprzez wlew adenozyny w dawce 140 µg/kg mc/min do czasu stabilizacji wartości ciśnienia

tętniczego (2 minut). Stosunek czasu tranzytu roztworu soli fizjologicznej od cewnika do termistora w czasie spoczynku do hiperemii stanowił wartość CFR.

Przykładowe kalkulacje CFR metodą termodylucji przy pomocy oprogramowania RadiView zaprezentowano na rycinie 3.

Rycina 4.Przykładowy zrzut ekranu oprogramowania RadiView w trakcie oceny IMR oraz CFR (opracowanie własne).

4.2.2.1.3 Ocena indeksu oporu mikrokrążenia (IMR)

W trakcie oceny CFR przy pomocy prowadnika Pressure Wire X (St Jude Medical, MN, USA) rejestrowano jednoczasowo temperaturę w jego proksymalnej części oraz w obrębie dodatkowego termistora zlokalizowanego w dystalnej części urządzenia, tak aby została ona umieszczona w 2/3 dalszych badanego naczynia. Zarówno w spoczynku, jak i po uzyskaniu hiperemii trzykrotnie mierzono średni czas tranzytu (T_{mn}) roztworu soli fizjologicznej oraz rejestrowano wartości ciśnienia w dystalnej części naczynia (P_d), obliczając wartości spoczynkowego indeksu oporu BRI oraz hiperemicznego indeksu IMR. Przykładowy pomiar oraz obliczenia przy pomocy oprogramowania RadiView zaprezentowano na Rycinie 3

Przy wykorzystaniu wzoru Yonga, uwzględniając wartości FFR, obliczano wartość skorygowanego indeksu oporu mikrokrążenia (IMR_{corr}).

4.2.2.1.4 Kalkulacja RRR

Wartości rezerwy oporu mikrokrążenia (RRR) obliczano jako iloraz spoczynkowego indeksu oporu BRI oraz wartości IMR, przy wykorzystaniu oprogramowania Coroflow v3.0 (Abbott, USA).

4.2.2.2 Badanie echokardiograficzne

Badanie echokardiograficzne z oceną frakcji wyrzutowej oraz wymiarów jam serca, wykonywane w dniu przyjęcia do Oddziału, realizowane było na aparacie General Electric Logic 7 lub Philips CX60.

4.2.2.2.1 Ocena przerostu i geometrii lewej komory

Wykorzystując obrazowanie w projekcjach przymostkowych w osi długiej obliczano szacowaną masę lewej komory (LVMI), którą następnie indeksowano do powierzchni ciała pacjenta (81). W zależności od płci za wartości nieprawidłowe uznawano wynik >95 g/m^2 dla kobiet oraz >115 g/m^2 dla mężczyzn (81,82).

Na podstawie wymiarów rozkurczowych przegrody oraz ściany tylnej lewej komory uzyskanych w projekcji przymostkowej w osi długiej, obliczano względną grubość ścian lewej komory, przyjmując punkt odcięcia >0.42 dla przerostu lub koncentrycznej przebudowy, w zależności od obecności lub braku podwyższonej masy lewej komory (81).

4.2.2.2.2 Ocena funkcji rozkurczowej lewej komory

U pacjentów z dostatecznymi warunkami obrazowania wykonywano pomiary parametrów czynności rozkurczowej, w tym E/A, E/e', indeksowanej objętości lewego przedsionka (LAVI) oraz prędkości wstecznego przepływu przez zastawkę trójdzielną. U pacjentów z zachowaną czynnością skurczową lewej komory dysfunkcję rozkurczową rozpoznawano gdy nieprawidłowe były co najmniej 3 z 4 parametrów (83):

- Średnia E/e'>14
- Prędkość wstecznego przepływu trójdzielnego >2.8m/s
- LAVI >34ml/m^2
- e' < 7cm/s przegrodowo lub e'<10cm/s bocznie

W przypadku upośledzonej kurczliwości dysfunkcję rozkurczową rozpoznawano, stwierdzając (83):

- wartości E/A >2 lub

- co najmniej 2 z 3 kryteriów:
    - Średnia E/e'>14
    - Prędkość wstecznego przepływu trójdzielnego >2.8m/s
    - LAVI >34ml/m^2

4.2.2.3 Analizy biochemiczne

W krwi żylnej pobieranej od chorego na czczo w dniu przyjęcia wykonywano oznaczenia kreatyniny, parametrów krzepnięcia, glikemii na czczo, hemoglobiny glikowanej, morfologii krwi obwodowej oraz lipidogramu.

Oznaczenia laboratoryjne wykonane zostały w centralnym laboratorium Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II zgodnie z przyjętą w Procedurze Szpitalnej metodyką.

4.2.2.4 Obserwacja odległa

Po wypisie, w okresie 24 miesięcy wykonywano kliniczną ocenę dolegliwości stenokardialnych oraz występowania punktów końcowych określonych jako hospitalizacja, hospitalizacja z powodów sercowo-naczyniowych, rewaskularyzacja serca lub zgon.

4.3 Analiza statystyczna

Zgodność z rozkładem normalnym badano testem Shapiro-Wilka. Dane jakościowe przedstawiono w postaci odsetków, a informacje o parametrach ciągłych zaprezentowano w postaci wartości średnich z odchyleniem standardowym dla zmiennych o rozkładzie normalnym albo jako mediana z rozstępem międzykwartylowym w pozostałych przypadkach. Parametry jakościowe porównywano przy pomocy testu Chi-kwadrat, a zmienne ciągłe testem t-Studenta w przypadku zgodności z rozkładem normalnym albo testem U-Manna Whitney'a w przypadku zmiennych o rozkładzie odmiennym od normalnego.

Na podstawie analizowanych charakterystyk oraz informacji o klasycznych czynnikach ryzyka miażdżycy analizowano modele regresji logistycznej oraz mieszane modele regresji zawierające potencjalne predyktory dysfunkcji mikrokrążenia, które w kolejnym kroku poddano procedurze regresji krokowej przy wykorzystaniu kryterium informacyjnego Akaikego, celem identyfikacji niezależnych czynników ryzyka występowania CMD (84,85). Czynniki o stwierdzonej istotności w modelach wieloczynnikowych weryfikowano dodatkowo w analizach regresji modeli mieszanych z elementem losowym.

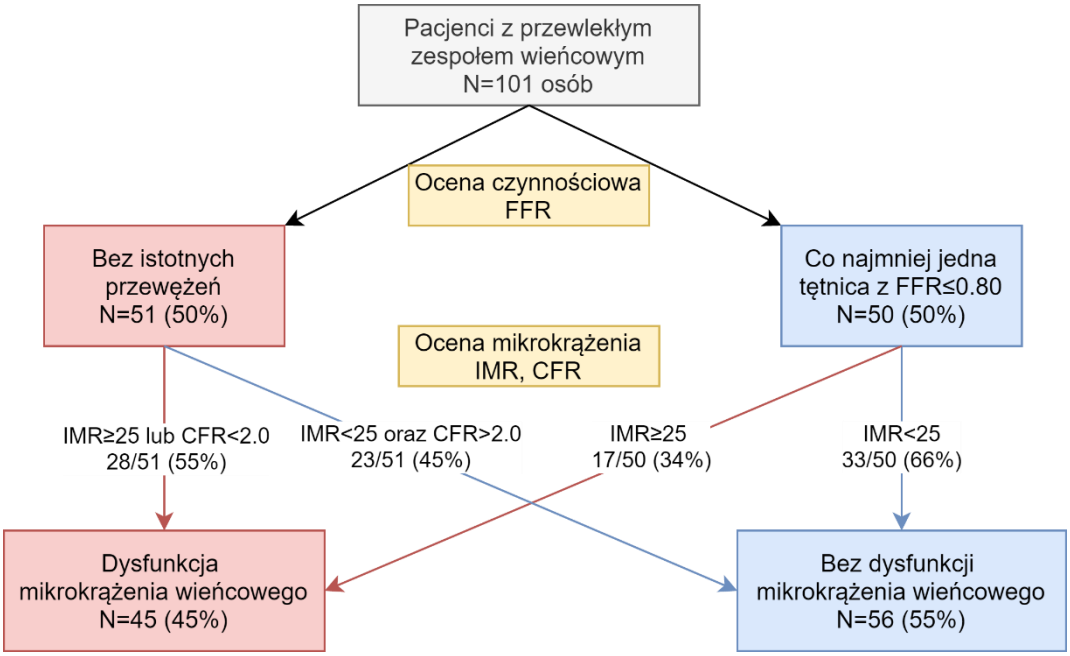
Analizy przeprowadzono przy pomocy oprogramowania Statistica 13 (StatSoft) oraz języka statystycznego R w wersji 4.0.3 (R core Team) z wykorzystaniem pakietów funkcji ekosystemu *easystats* (86–88). Grafiki i wykresy blokowe poza oprogramowaniem statystycznym generowano również przy pomocy oprogramowania diagrams.net.

5 Wyniki

5.1 Określenie odsetka pacjentów z występowaniem dysfunkcji mikrokrążenia (Cel 1.).

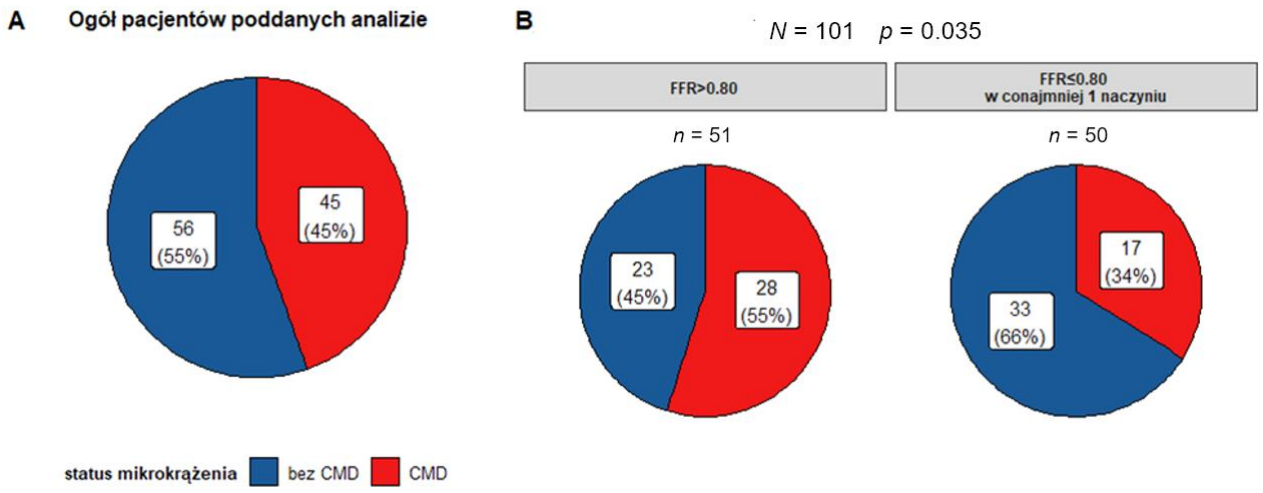
Wśród zbadanych 101 pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym poddawanych inwazyjnej diagnostyce kardiologicznej u 50 osób (50%) stwierdzono przynajmniej jedno istotne przewężenie w tętnicach wieńcowych. Z kolei u dalszych 51 osób (50%) nie wykazano istotności hemodynamicznej w żadnym z badanych naczyń.

Występowanie cech dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego stwierdzono u 45 pacjentów (45%). Podział badanej grupy w zależności od obecności istotnego przewężenia nasierdziowych tętnic wieńcowych przedstawiono na Rycina 5Rycinach 5 oraz 6.



Rycina 5. Podział pacjentów na grupy w zależności od obecności istotnych przewężeń nasierdziowych naczyń wieńcowych oraz stanu mikrokrążenia wieńcowego.

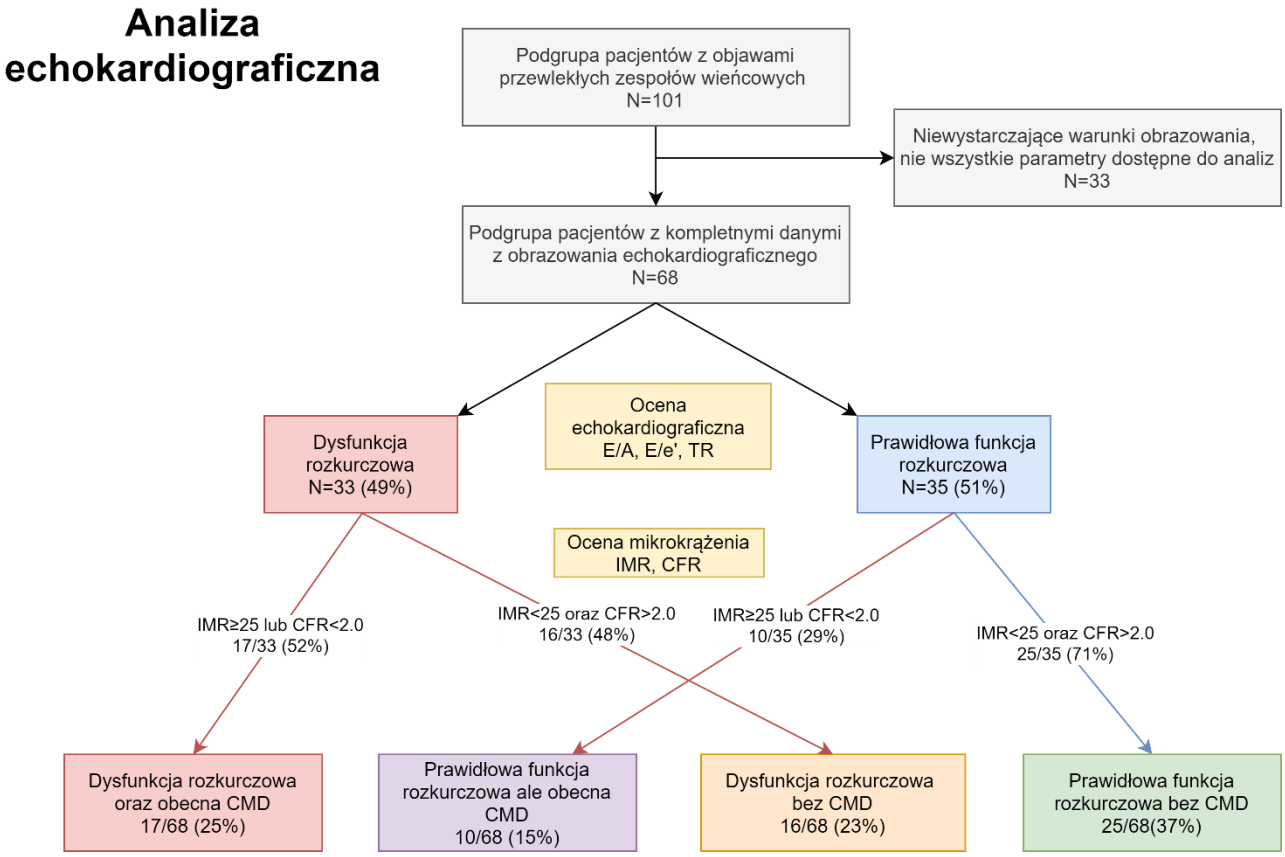
Wśród pacjentów z przynajmniej jednym istotnym przewężeniem nasierdziowej tętnicy wieńcowej odsetek pacjentów z rozpoznaniem CMD wyniósł 34%, a u pacjentów bez istotnych przewężeń nasierdziowych naczyń wieńcowych w 55% przypadków stwierdzono cechy CMD w co najmniej jednym naczyniu. Różnica między odsetkami była istotna statystycznie (p dla testu Chi-kwadrat 0.035, Rycina 6. Panel B).



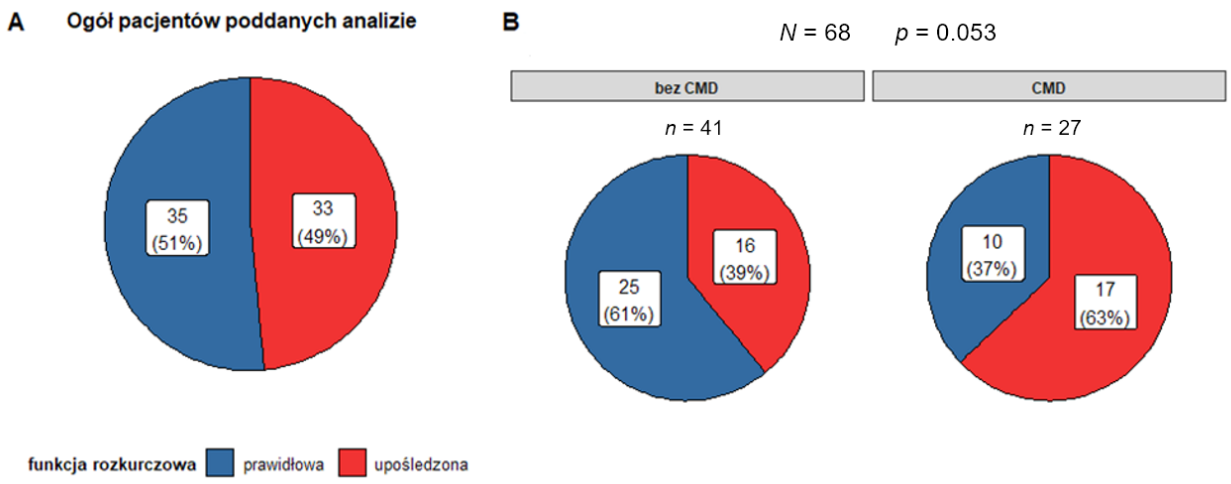
Rycina 6. Odsetek pacjentów z dysfunkcją mikrokrążenia (CMD): Panel A - w całej grupie badanej; Panel B – w podgrupach bez istotnych hemodynamicznie przewężeń naczyń nasierdziowych oraz w podgrupie z co najmniej jednym istotnie przewężonym naczyniem.

5.2 Określenie częstości występowania dysfunkcji rozkurczowej lewej komory (Cel 2.)

Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory została zdiagnozowana u 33 spośród 68 pacjentów (49%), w tym u 63% pacjentów z CMD oraz u 39% pacjentów bez dysfunkcji mikrokrążenia (p=0.053 dla porównania odsetków w podgrupach). Wyniki zilustrowano na Rycinach 7 oraz 8.



Rycina 7. Podział pacjentów w zależności od występowania dysfunkcji rozkurczowej oraz dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego w podgrupie pacjentów z pełną oceną echokardiograficzną.

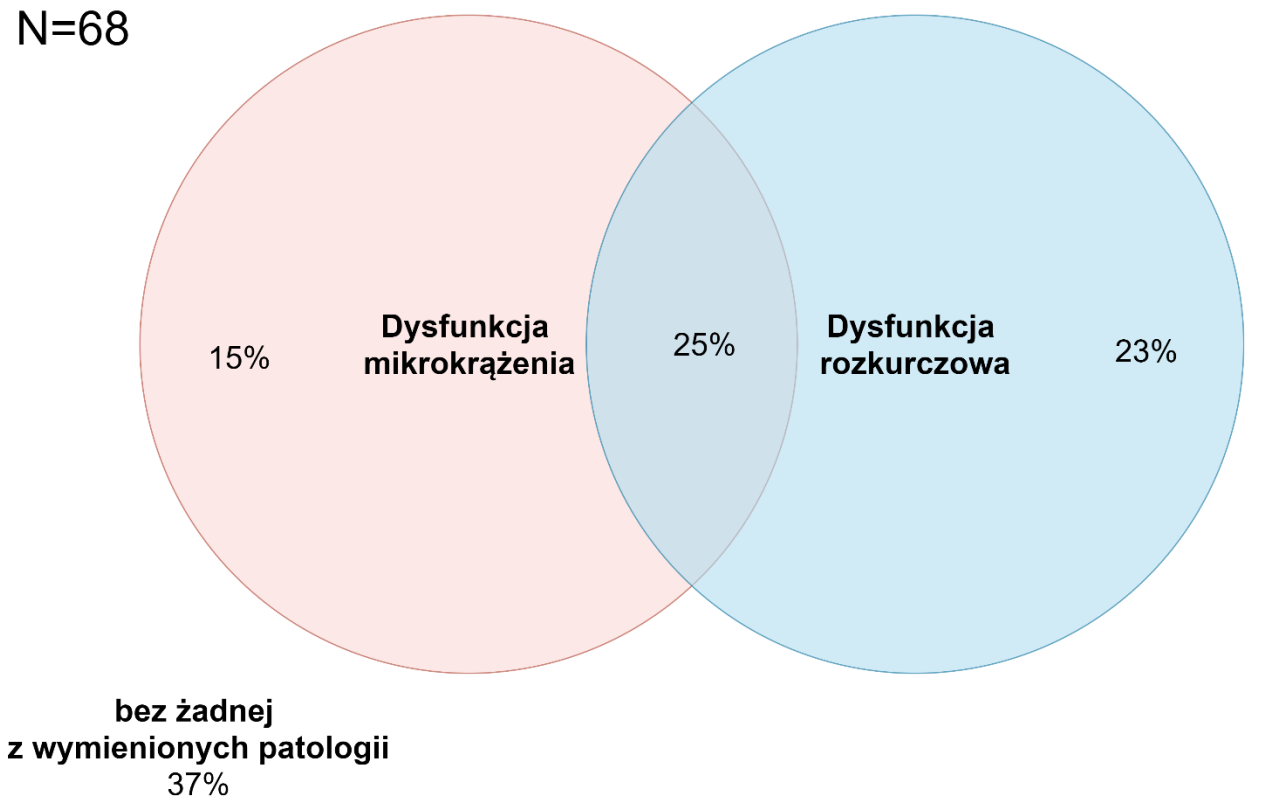


Rycina 8. Odsetki pacjentów z dysfunkcją rozkurczową mięśnia lewej komory w podgrupie pacjentów z pełną oceną echokardiograficzną, Panel A - cała grupa badana, Panel B - podgrupy wyróżnione na podstawie występowania dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego (CMD).

Współwystępowanie dysfunkcji rozkurczowej i patologii mikrokrążenia wieńcowego

Analizie poddano również współwystępowanie poszczególnych patologii naczyń nasierdziowych, mikrokrążenia wieńcowego oraz dysfunkcji rozkurczowej lewej komory. Odsetki w przeliczeniu na całą badaną grupę pacjentów, dla których dostępne były kompletne dane dotyczące poszczególnych patologii zilustrowano diagramem Venna na Rycinie 9.

Dysfunkcja mikrokrążenia współwystępowała z upośledzeniem czynności rozkurczowej lewej komory u 25% analizowanej podgrupy pacjentów. Jedynie u 37% pacjentów diagnozowanych z powodu stabilnych zespołów wieńcowych nie stwierdzono żadnej z wymienionych wyżej patologii.



Rycina 9.Współwystępowanie patologii mikrokrążenia oraz dysfunkcji rozkurczowej w podgrupie pacjentów z pełną diagnostyką echokardiograficzną. Odsetki pacjentów w przeliczeniu na 68 osób dla których dostępne były kompletne dane.

5.3 Określenie częstości występowania czynników ryzyka miażdżycy w podgrupach CMD oraz bez CMD (Cel 3.)

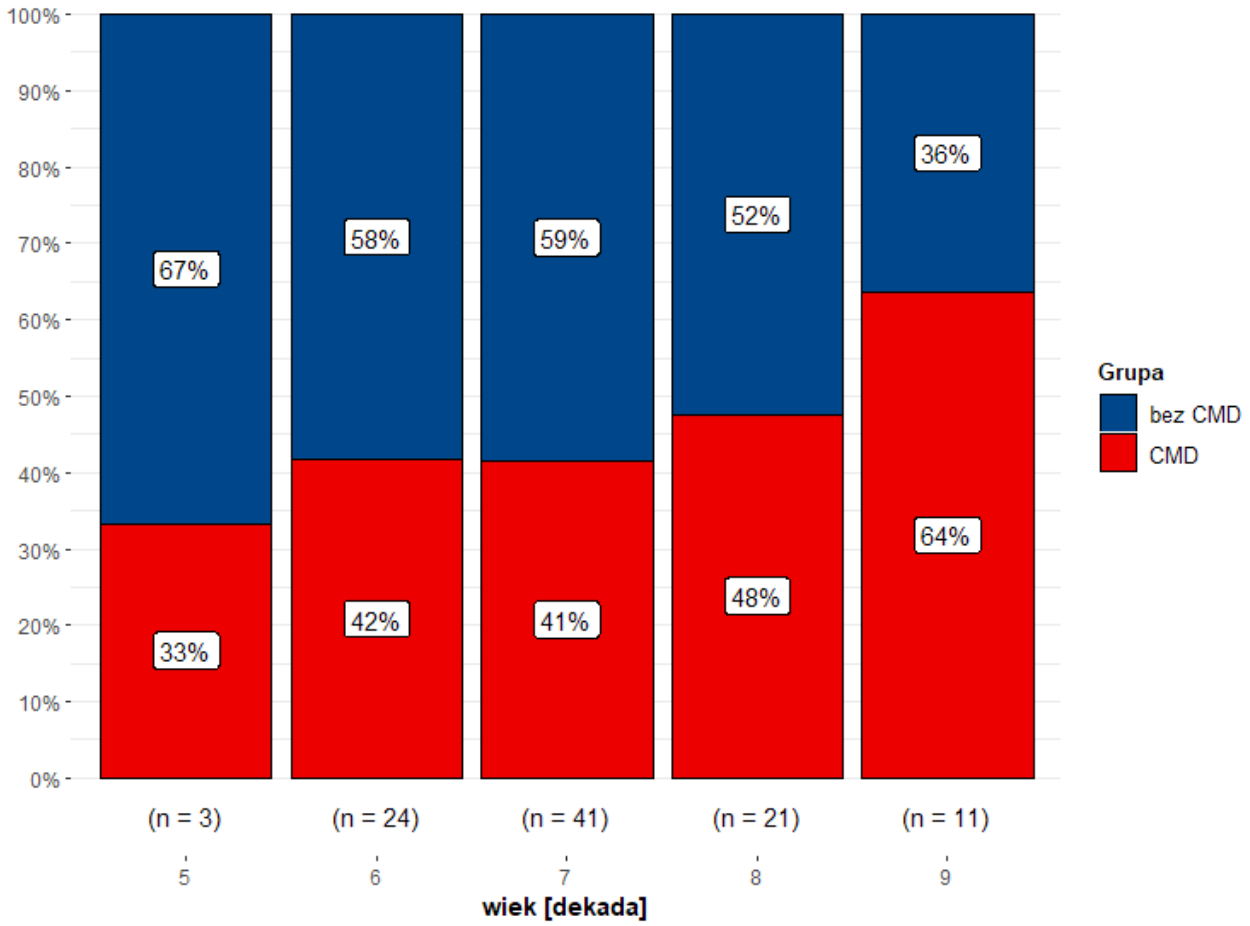
Tabela 2. Charakterystyki kliniczne badanych pacjentów z podziałem na grupy z rozpoznaniem CMD oraz bez niego.

	wszyscy pacjenci ***N=101***	**bez CMD** ***N=56***	**CMD** ***N=45***	**p**
Charakterystyki demograficzne i wywiad				
Wiek, *n(%)*	66.2 (9.04)	65.4 (8.57)	67.3 (9.58)	0.297[#]
Wiek ponad 65 lat, *n(%)*	50 (50.0)	26 (47.3)	24 (53.3)	0.688[##]
Płeć, *n(%)*				0.620[##]
Kobieta	26 (25.7)	16 (28.6)	10 (22.2)	
Mężczyzna	75 (74.3)	40 (71.4)	35 (77.8)	
Waga [kg], *średnia(SD)*	79.5 (14.8)	79.4 (14.5)	79.6 (15.3)	0.945[#]
Wzrost [cm]	166 (10.0)	166 (9.94)	166 (10.2)	0.963[#]
BMI [kg/m^2]	28.8 (4.30)	28.8 (4.28)	28.8 (4.39)	0.959[#]
Leczenie nadciśnienia tętniczego, *n(%)*	97 (96.0)	52 (92.9)	45 (100)	0.126[##]
Leczenie statyną, *n(%)*	99 (98.0)	55 (98.2)	44 (97.8)	1.000[##]
Cukrzyca, *n(%)*	42 (41.6)	25 (44.6)	17 (37.8)	0.622[##]
Wcześniejszy AMI, *n(%)*	25 (27.8%)	14 (28.0%)	11 (27.5%)	1.000[##]
Palenie tytoniu, *n(%)*				1.000[##]
Nigdy	52 (55.9%)	30 (56.6%)	22 (55.0%)	
obecnie lub w przeszłości	41 (44.1%)	23 (43.4%)	18 (45.0%)	
Naczynia ze zwężeniami 40-90%, *n(%)*				
1	51 (51.0)	27 (49.1)	24 (53.3)	0.918[##]
2	38 (38.0)	22 (40.0)	16 (35.6)	
3	11 (11.0)	6 (10.9)	5 (11.1)	
Objawy kliniczne				
Charakter dolegliwości, *n(%)*				
Nietypowe	41 (45.1)	22 (44.0)	19 (46.3)	0.991[##]
Typowe	50 (54.9)	28 (56.0)	22 (53.7)	
Dolegliwości wg klasyfikacji CCS, *n(%)*				
0	21 (20.8)	7 (12.5)	14 (31.1)	
1	30 (29.7)	21 (37.5)	9 (20.0)	**0.035[##] ***
2	36 (35.6)	18 (32.1)	18 (40.0)	
3	14 (13.9)	10 (17.9)	4 (8.89)	
Dolegliwości wg klasyfikacji NYHA, *n(%)*				
0	50 (54.9)	29 (58.0)	21 (51.2)	0.147[##]
1	10 (11.0)	8 (16.0)	2 (4.88)	

		wszyscy pacjenci *N=101*	bez CMD *N=56*	CMD *N=45*	p
	2	29 (31.9)	12 (24.0)	17 (41.5)	
	3	2 (2.20)	1 (2.00)	1 (2.44)	
Farmakoterapia					
Kwas acetylosalicylowy, *n(%)*		91 (90.1)	53 (94.6)	38 (84.4)	0.105##
Beta adrenolityki, *n(%)*		86 (85.1)	49 (87.5)	37 (82.2)	0.646##
Niedihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych, *n(%)*		9 (9.00)	7 (12.7)	2 (4.44)	0.180##
Dihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych, *n(%)*		33 (32.7)	14 (25.0)	19 (42.2)	0.105##
ACEI/ARB, *n(%)*		91 (91.0)	52 (92.9)	39 (88.6)	0.501##
Statyny, *n(%)*		99 (98.0)	55 (98.2)	44 (97.8)	1.000##

*SD -odchylenie standardowe, BMI – Body Mass Index; ACEI/ARB – inhibitory konwertazy angiotensyny/inhibitory receptora angiotensyny; # test t-Studenta; ## test Chi-kwadrat; * p<0.05.*

Średnia wieku pacjentów wyniosła 66.2 roku, przy czym w grupie z rozpoznaniem CMD pacjenci byli liczbowo nieznacznie starsi, bez różnicy istotnej statystycznie (67.3 lat vs 65.4, p=0.297). Odsetek pacjentów z rozpoznaniem CMD wahał się w zależności od 33% w 5.dekadzie życia do 64% w 9. dekadzie, co zilustrowano na Rycinie 10.



Rycina 10. Odsetki pacjentów z rozpoznaniem dysfunkcji mikrokrążenia w kolejnych dekadach życia.

Wśród badanych pacjentów 74% grupy stanowili mężczyźni, większość leczyła się z powodu nadciśnienia tętniczego lub dyslipidemii, u 42% pacjentów rozpoznana była cukrzyca typu 2. Większość pacjentów była kwalifikowana do angiografii wieńcowej na podstawie nasilonych objawów klinicznych (48%), w dalszej kolejności na podstawie wysiłkowego badania elektrokardiograficznego, obciążeniowego badania echokardiograficznego lub scyntygrafii. 25 osób (28% grupy) przebyło w przeszłości zawał mięśnia serca.

Tabela 3. Parametry morfologii krwi, funkcji nerek oraz wyrównania gospodarki lipidowej.

	wszyscy pacjenci *N=101*	**bez CMD *N=56***	**CMD *N=45***	**p**
Leukocyty[G/ml], *mediana[IQR]*	6.92[6.05;8.09]	7.27[6.02;8.24]	6.64[6.08;7.54]	0.129#
Hemoglobina[g/dl], *mediana[IQR]*	13.8[12.9;15.0]	13.6[12.9;14.8]	13.8[12.9;15.2]	0.276#
Płytki krwi[G/ml], *mediana[IQR]*	215[187;257]	215[182;249]	217[199;263]	0.412#
Cholesterol całkowity[mmol/l], *średnia[SD]*	4.06(1.19)	3.96(1.23)	4.19(1.14)	0.331##
Cholesterol LDL[mmol/l], *mediana[IQR]*	2.22[1.79;2.86]	2.20[1.77;2.71]	2.29[1.83;3.14]	0.422#
Cholesterol LDL kategorie wyrównania, *n(%)*				
<1.4 mmol/l	7 (7.1)	4 (7.4)	3 (6.8)	0.937###
<1.8 mmol/l	18 (18.4)	11 (20.4)	7 (15.9)	
<2.5 mmol/l	38 (38.8)	21 (38.9)	17 (38.6)	
≥2.5 mmol/l	35 (35.7)	18 (33.3)	17 (38.6)	
Cholesterol HDL [mmol/l], *mediana[IQR]*	1.20[1.05;1.40]	1.23[1.07;1.36]	1.19[1.00;1.40]	0.655#
Glukoza [mmol/l] *mediana[IQR]*	5.80[5.20;7.23]	5.80[5.10;7.60]	6.00[5.25;6.80]	0.965#
HbA1c [mmol/l], *mediana[IQR]*	5.80[5.50;6.50]	5.90[5.50;6.90]	5.80[5.40;6.20]	0.239#
Kreatynina [µmol/l] *mediana[IQR]*	82.0[73.0;94.0]	82.5[73.8;93.0]	82.0[70.0;95.0]	0.733#
eGFR-CKD, *mediana[IQR]*	78.0[65.0;90.0]	78.0[66.2;87.2]	81.0[65.0;95.0]	0.450#

IQR – rozstęp międzykwartylowy; #test U-Manna Whitney'a; ##test t-Studenta; ###test Chi-kwadrat.

Pacjenci nie różnili się pomiędzy grupami w aspekcie parametrów morfologii krwi obwodowej, lipidogramu, stopnia jego wyrównania wg wytycznych ESC czy parametrów nerkowych.

Tabela 4. Charakterystyka echokardiograficzna badanej grupy.

	wszyscy pacjenci ***N=101***	**bez CMD** ***N=56***	**CMD** ***N=45***	**p**
LVEF [%],*mediana[IQR]*	55[50;60]	59[50;60]	55[50;60]	0.190$^{\#}$
LVIDd [mm], *mediana[IQR]*	48[44;53]	47[44;52]	50[46;56]	0.057$^{\#}$
IVSd [mm], *mediana[IQR]*	12[10;13]	11[10;12]	12[11;13]	0.149$^{\#}$
E/A, *mediana[IQR]*	0.80[0.77;1.00]	0.80[0.70;0.98]	0.90[0.77;1.20]	0.467$^{\#}$
Funkcja rozkurczowa lewej komory, *n(%)*$^{\$}$				
Prawidłowa	35 (51)	25 (61)	10 (37)	0.053$^{\#\#}$
Upośledzona	33 (49)	16 (39)	17 (63)	
RVSP[mmHg], *mediana[IQR]*	25.0[20.0;30.0]	23.0[20.0;28.0]	27.0[23.0;34.0]	0.125$^{\#}$
LVMI[g/m^2], *mediana[IQR]*	105[88.8;126]	101[80.9;114]	121[90.4;134]	**0.032$^{\#}$ ***
Cechy przerostu lewej komory, *n (%)*	28 (36%)	11 (24%)	17 (55%)	**0.012$^{\#\#}$ ***
Geometria lewej komory, *n (%)*				
prawidłowa geometria	23 (29.9)	16 (34.8)	7 (22.6)	
przebudowa koncentryczna	26 (33.8)	19 (41.3)	7 (22.6)	**0.042$^{\#\#}$ ***
przerost ekscentryczny	15 (19.5)	5 (10.9)	10 (32.3)	
przerost koncentryczny	13 (16.9)	6 (13.0)	7 (22.6)	

*LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory; IQR- rozstęp międzykwartylowy; LVIDd – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; IVSd – wymiar końcoworozkurczowy przegrody międzykomorowej; RVSP – szacowane ciśnienie skurczowe w prawej komorze; LVMI – indeksowana masa lewej komory; $^{\#}$test U-Manna Whitney'a; $^{\#\#}$test Chi-kwadrat, *p<0.05. $^{\$}$dane dla N=68 pacjentów.*

W badaniu echokardiograficznym pacjentów z grupy CMD cechowała wyższa zindeksowana masa mięśnia lewej komory (mediana 121 g/m^2 vs 101 g/m^2, p=0.032), z cechami przerostu obecnymi u ponad 55% pacjentów, w porównaniu do 24% w grupie bez CMD (p=0.012). Grupy różniły się geometrią lewej komory, z istotnie wyższym odsetkiem koncentrycznego przerostu w grupie CMD (32.3% vs 10.9%, p=0.042). Pacjenci nie różnili się pod względem frakcji wyrzutowej lewej komory ani szacowanych wartości RVSP. U pacjentów z obecnością CMD obserwowano trend w kierunku istotności z liczbowo większą medianą średnicy lewej komory (50 vs 47 mm, p=0.057). Wyniki pomiarów echokardiograficznych przestawia Tabela 4. Analizę dotyczącą częstości dysfunkcji rozkurczowej zaprezentowano oddzielnie na Rycinach 7 oraz 8.

Tabela 5. Charakterystyka wartości ciśnienia tętniczego pacjentów z CMD i bez CMD.

	wszyscy pacjenci ***N=101***	**bez CMD** ***N=56***	**CMD** ***N=45***	**p**
Pomiary krwawe w aorcie				
SBP[mmHg], *średnia (SD)*	136 (22.1)	134 (21.9)	139 (22.5)	0.362[#]
DBP[mmHg], *średnia (SD)*	65.5 (13.5)	62.9 (12.8)	68.9 (13.9)	**0.039**[#]
PP[mmHg], *średnia (SD)*	70.6 (18.5)	71.3 (16.8)	69.6 (20.7)	0.685[#]
Pomiary pośrednie na tętnicy ramiennej				
SBP[mmHg], *średnia (SD)*	132 (13.4)	133 (13.8)	129 (12.8)	0.161[#]
DBP[mmHg], *średnia (SD)*	72.2 (10.4)	71.1 (9.26)	73.6 (11.6)	0.240[#]
PP[mmHg], *średnia (SD)*	59.3 (14.4)	62.1 (14.3)	55.8 (14.0)	**0.029**[#]

SBP – ciśnienie skurczowe; DBP- ciśnienie rozkurczowe; PP -ciśnienie pulsu; [#] test t-Studenta; [##]test U-Manna Whitney'a.

Pacjentów z grupy z rozpoznaniem CMD cechowało wyższe ciśnienie rozkurczowe mierzone centralnie (69 vs 63 mmHg, p=0.039) oraz niższe ciśnienie pulsu mierzone na tętnicy ramiennej (56 vs 62 mmHg, p=0.029).

Analiza angiograficzna

Ocenie poddano 157 naczyń, w większości pomiary przeprowadzono w obrębie gałęzi międzykomorowej przedniej (57% naczyń), w dalszej kolejności w gałęzi okalającej oraz prawej tętnicy wieńcowej (odpowiednio 25% oraz 18% naczyń). Mediana stopnia zwężenia badanych tętnic wynosiła 45% i nie różniła się pomiędzy grupami pacjentów z CMD, a grupą kontrolną (p>0.05). Średnia globalna wartość punktacji wg Gensini była liczbowo niższa w grupie pacjentów bez CMD, wykazując trend ku istotności (11.1 vs 15.0, p=0.068). Oceniany wizualnie spowolniony napływ do obwodu tętnicy był obserwowany w podobnym odsetku naczyń z dysfunkcją mikrokrążenia jak i bez CMD (21.9% vs 19.5%, p=0.865), podobnie wartość TFC (z ang. *TIMI Frame Count*) nie różniła się między grupami (38 vs 37 klatek, p=0.865). Nie stwierdzono istotnej korelacji między wartościami IMR, a TFC (r=0.10, p=0.233).

Tabela 6. Angiograficzna ocena ilościowa przewężeń w naczyniach wieńcowych (QCA) w podgrupach CMD i bez CMD.

	wszystkie naczynia ***N=157***	**bez CMD** ***N=83***	**CMD** ***N=74***	**p**
Naczynie, *n(%)*				
LAD	88 (57.1)	51 (63.7)	37 (50.0)	0.147[#]
LCx	39 (25.3)	19 (23.8)	20 (27.0)	
RCA	27 (17.5)	10 (12.5)	17 (23.0)	
Procentowe zwężenie średnicy [%], *mediana[IQR]*	45[40;50]	45[39;50]	45[40;49]	0.920[##]
Długość zmiany [mm], *średnia(SD)*	19.2 (11.0)	19.9 (12.2)	18.4 (9.59)	0.405[##]
Odsetek pacjentów ze zmianami >20mm długości, *n(%)*	55 (39.3)	31 (43.1)	24 (35.3)	0.443[#]
Średnica referencyjna naczynia, *mediana[IQR]*	2.67[2.38;2.97]	2.67[2.44;2.97]	2.67[2.33;2.99]	0.749[#]
Punktacja wg Gensini, *średnia (SD)*	13.2 (13.8)	15.0 (17.1)	11.1 (8.55)	0.068[###]
TFC [klatki/s], *średnia(SD)*	38 (18)	38 (19)	37 (17)	0.793
Występowanie zjawiska spowolnionego przepływu, *n(%)*	32 (20.6)	16 (19.5)	16 (21.9)	0.865

QCA – ilościowa analiza angiograficzna; LAD – gałąź międzykomorowa przednie, LCx – gałąź okalająca, RCA – prawa tętnica wieńcowa; IQR- rozstęp międzykwartylowy; SD- odchylenie standardowe; TFC- TIMI frame count; [#] test Chi-kwadrat; [##] test U Manna-Whitney'a; [###] test t-Studenta.

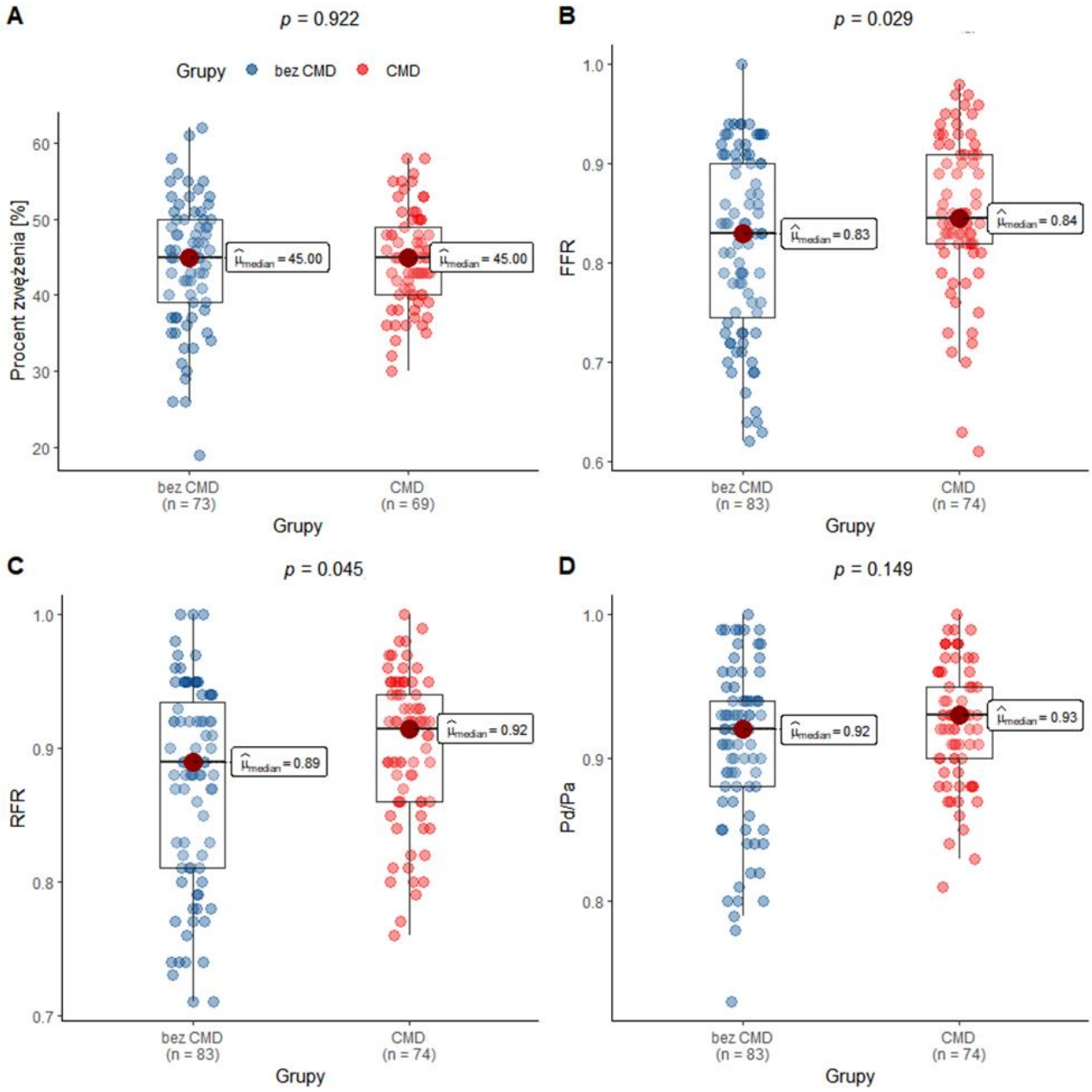
5.3.1 Wyniki pomiarów czynnościowych w obrębie naczyń nasierdziowych w naczyniach z rozpoznaniem CMD oraz bez CMD (Cel 3.)

Mediany wartości FFR były w sposób istotny wyższe w grupie pacjentów z rozpoznaniem CMD (0.84 vs 0.83, p=0.029), podobnie jak wartości RFR (0.92 vs 0.89, p=0.045). Naczynia pacjentów z rozpoznaniem CMD częściej nie wykazywały obecności istotnego przewężenia w ocenie FFR (81% vs 58%, p=0.003). Szczegółowe informacje przedstawiono w Tabeli 7. oraz na Rycinie 11.

Tabela 7.Pomiary czynnościowe w naczyniach nasierdziowych w podgrupach z rozpoznaniem CMD i bez CMD .

	wszystkie naczynia	**bez CMD**	**CMD**	**p**
	N=157	**N=83**	**N=74**	
FFR, *mediana[IQR]*	0.84 [0.78;0.91]	0.83 [0.74;0.90]	0.84 [0.82;0.91]	**0.029$^{\#}$ ***
P_d/P_a, *mediana[IQR]*	0.92 [0.89;0.95]	0.92 [0.88;0.94]	0.93 [0.90;0.95]	0.149 $^{\#}$
RFR, *mediana[IQR]*	0.89 [0.84;0.94]	0.89 [0.81;0.94]	0.92 [0.86;0.94]	**0.045$^{\#}$ ***
Status naczynia wg FFR, *n(%)*				
FFR>0.80	108 (68.8)	48 (57.8)	60 (81.1)	**0.003$^{\#\#}$ ***
FFR≤0.80	49 (31.2)	35 (42.2)	14 (18.9)	
Status naczynia wg P_d/P_a, *n(%)*				
P_d/P_a >0.92	75 (47.8)	36 (43.4)	39 (52.7)	0.313$^{\#\#}$
P_d/P_a ≤0.92	82 (52.2)	47 (56.6)	35 (47.3)	
Status naczynia wg RFR, *n(%)*				
RFR>0.89	76 (48.4)	36 (43.4)	40 (54.1)	0.239$^{\#\#}$
RFR≤0.89	81 (51.6)	47 (56.6)	34 (45.9)	

*FFR - cząstkowa rezerwa przepływu; RFR – najniższa spoczynkowa Filtrowana wartość P_d/P_a; IQR – rozstęp międzykwartylowy; $^{\#}$test U-Manna Whitney'a; $^{\#\#}$test Chi-kwadrat, * p<0.05.*



Rycina 11. Wartości procentowego stopnia zwężenia (Panel A), FFR (Panel B), RFR (Panel C) oraz P_d/P_a (Panel D) w grupach z rozpoznaniem CMD oraz w grupie kontrolnej bez CMD.

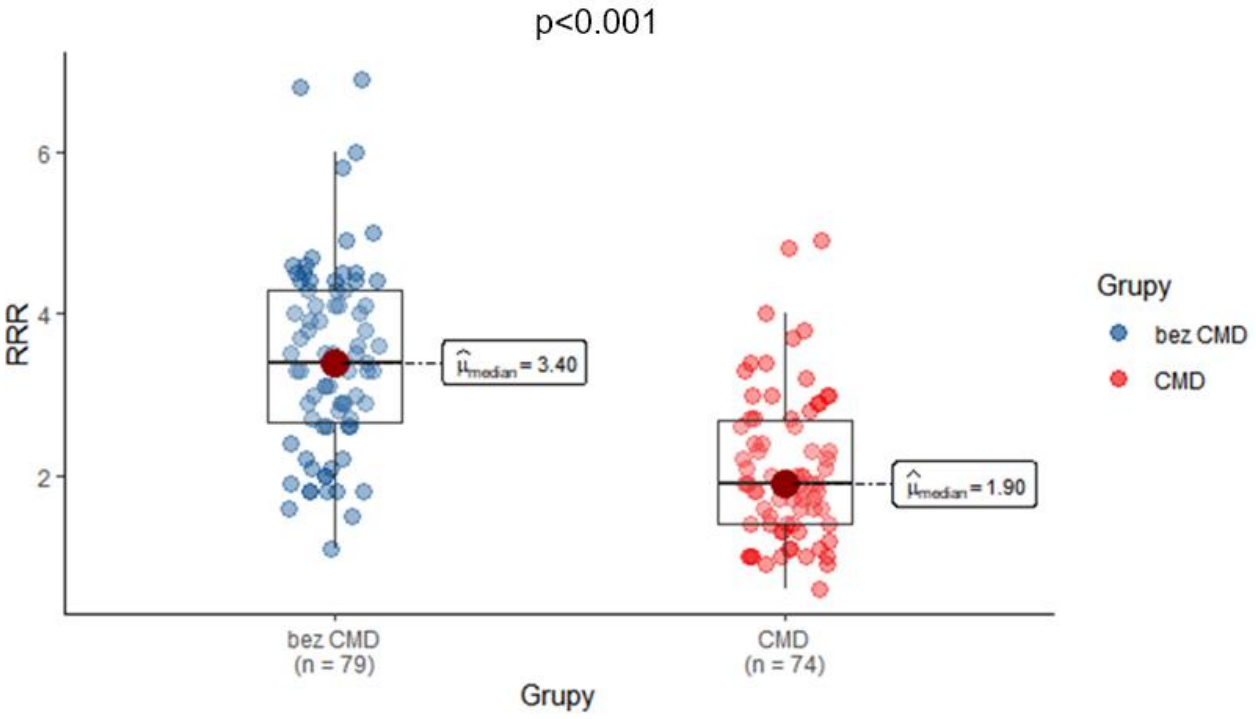
5.3.1.1 Charakterystyka mikrokrążenia wieńcowego w badanych naczyniach z rozpoznaniem CMD oraz bez CMD (Cel 3.).

Tabela 8. Wyniki pomiarów czynnościowych w obrębie mikrokrążenia w naczyniach z rozpoznaniem CMD oraz bez CMD.

	wszystkie naczynia ***N=157***	**bez CMD** ***N=83***	**CMD** ***N=74***	**p**
IMR_{corr}, *mediana[IQR]*	19[13;29]	15[12;20]	29[21;37]	**<0.001**$^{\#}$ *****
CFR, *mediana[IQR]*	2.1[1.5;2.7]	2.6[2.1;3.4]	1.6[1.2;2.0]	**<0.001**$^{\#}$ *****
RRR, *mediana[IQR]*	2.7[1.8;3.7]	3.4[2.7;4.4]	1.90[1.40;2.68]	**<0.001**$^{\#}$ *****
BRI, *mediana[IQR]*	56.3[34.5;81.0]	56.3[38.3;74.6]	57.2[31.0;103]	0.595$^{\#}$
Status naczynia wg IMR, *n(%)*				
IMR<25	107 (68.2)	83 (100)	24 (32.4)	**<0.001**$^{\#\#}$ *****
IMR≥25	50 (31.8)	0 (0.00)	50 (67.6)	
Status naczynia wg CFR, *n(%)*				
CFR≥2.0	88 (56.1)	67 (80.7)	21 (28.4)	**<0.001**$^{\#\#}$ *****
CFR<2.0	69 (43.9)	16 (19.3)	53 (71.6)	
Status naczynia wg RRR, *n(%)*				
RRR≥2.0	108 (68.8)	74 (89.2)	34 (45.9)	**<0.001**$^{\#\#}$ *****
RRR<2.0	49 (31.2)	9 (10.8)	40 (54.1)	
Status naczynia wg BRI, *n(%)*				
BRI górny kwartyl	36 (27.7)	14 (20.3)	22 (36.1)	0.070$^{\#\#}$
BRI norma	94 (72.3)	55 (79.7)	39 (63.9)	

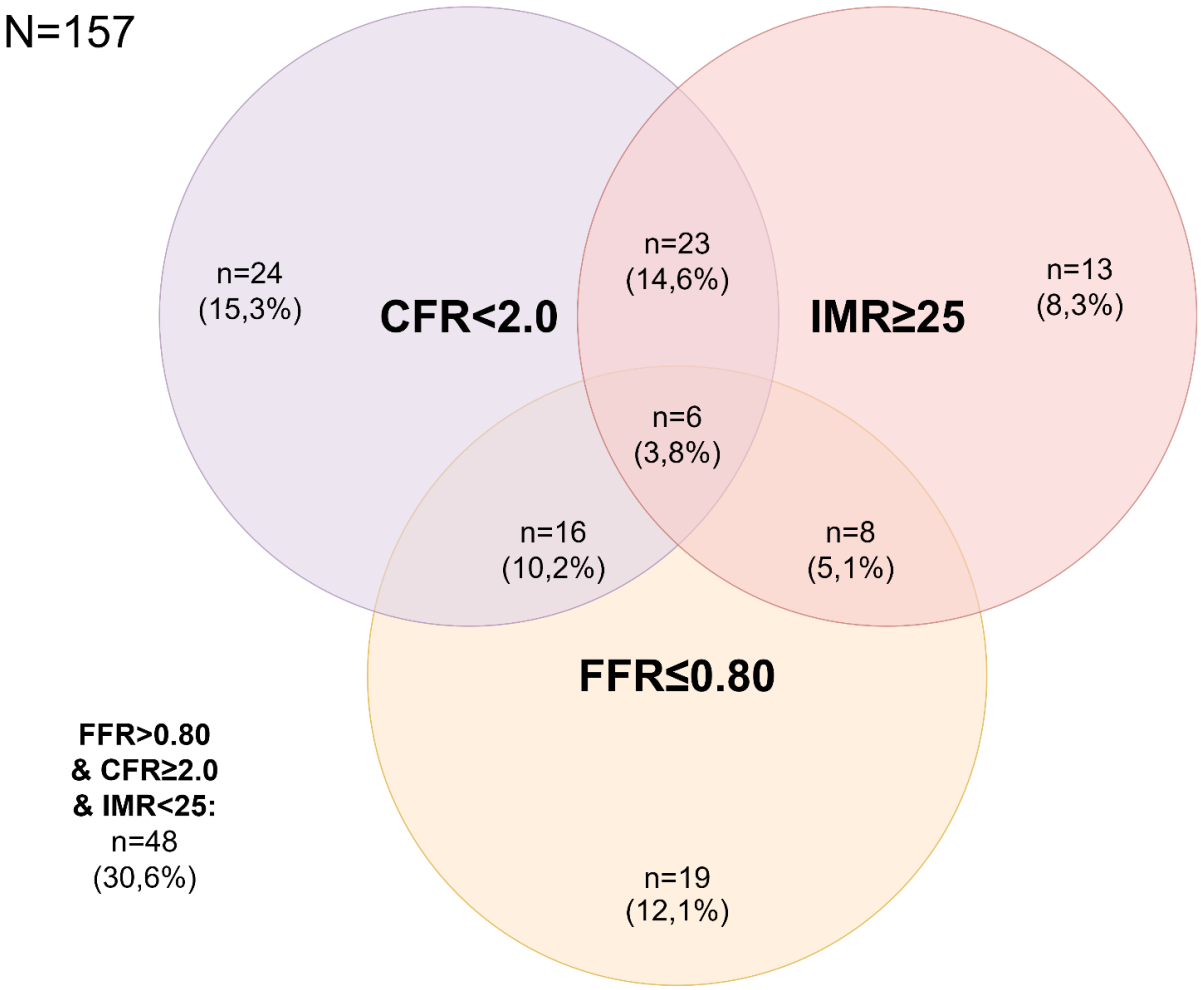
*IQR – rozstęp międzykwartylowy; $^{\#}$test U-Manna Whitney'a; $^{\#\#}$test Chi-kwadrat; * p<0.05.*

W naczyniach pacjentów z grupy z rozpoznaniem dysfunkcji mikrokrążenia, w porównaniu do grupy kontrolnej, stwierdzono wyższe wartości IMR (29 vs 15; p<0.001), niższe wartości CFR (1.55 vs 2.60; p<0.001) oraz istotnie niższą rezerwę rozkurczową mikrokrążenia wieńcowego (RRR=1.90 vs 3.50; p<0.001). Szczegółowe dane przedstawiono w Tabeli 8 oraz na Rycinie 12.



Rycina 12.Wartości RRR w podgrupach pacjentów z CMD oraz grupie kontrolnej bez CMD.

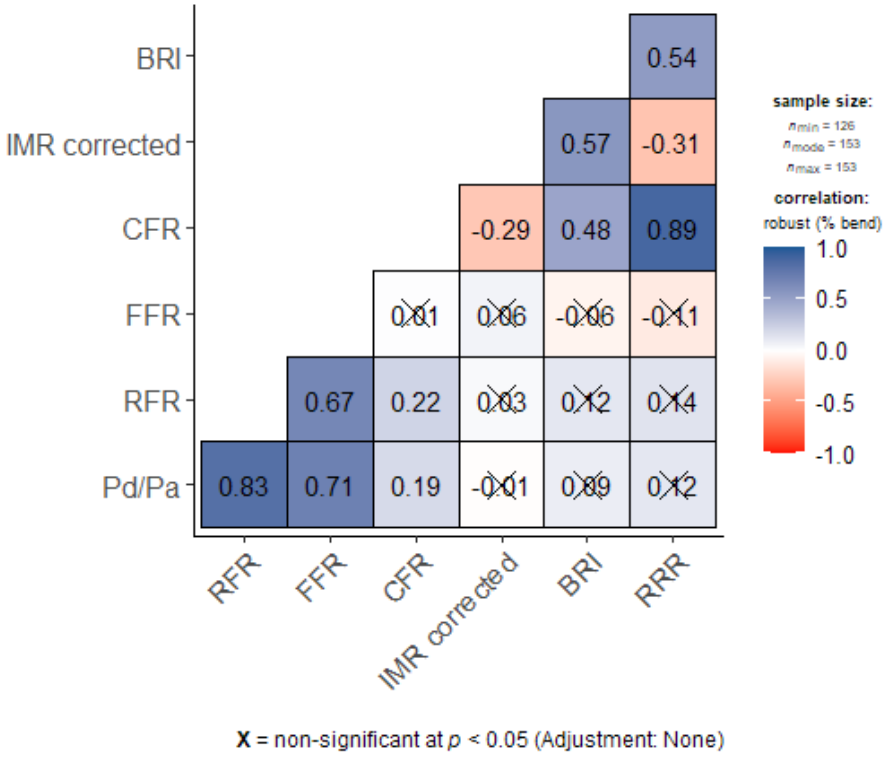
Współwystępowanie poszczególnych nieprawidłowości w zakresie IMR, CFR i obecności istotnych przewężeń naczyń nasierdziowych zilustrowano w postaci diagramu Venna na Rycinie 13. Przynajmniej jedną z nieprawidłowości mikrokrążenia zdiagnozowano w 74 naczyniach spośród 157 (47.1%) zbadanych tętnic. W 29 tętnicach (18.5%) stwierdzono współwystępowanie obniżonej rezerwy wieńcowej (CFR<2.0) oraz podwyższonych wartości IMR(≥25). Prawidłowe wyniki oznaczeń zarówno w zakresie IMR jak i CFR, przy braku istotności przewężenia nasierdziowej tętnicy, stwierdzono w 48 naczyniach (30.6% zbadanych).



Rycina 13. Diagram Venna współwystępowania poszczególnych składowych czynników rozpoznania CMD u pacjentów z istotnymi przewężeniami naczyń nasierdziowych oraz bez istotnych przewężeń. Odsetki w przeliczeniu na wszystkie 157 analizowanych naczyń.

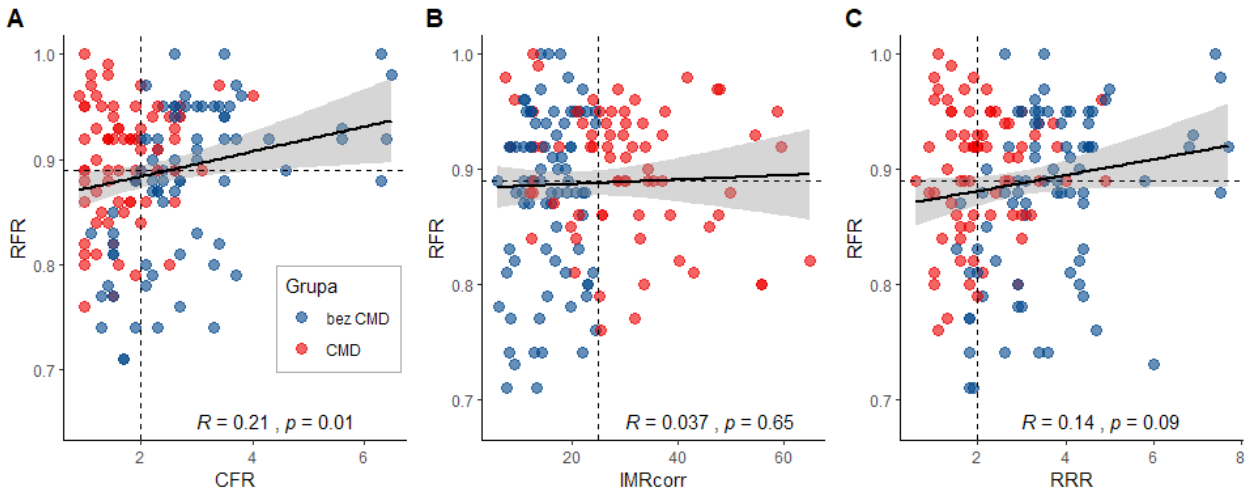
Analiza wzajemnych korelacji indeksów nasierdziowych i dotyczących mikrokrążenia wiecowego

Analiza wzajemnych korelacji pomiarów czynnościowych wykazała, że parametry specyficzne dla naczyń nasierdziowych (RFR, P_d/P_a) nie wykazały istotnej korelacji z parametrami specyficznymi dla mikrokrążenia wieńcowego (IMR_{corr}, RRR). Z kolei wartości CFR korelowały istotnie dodatnio zarówno z wartościami spoczynkowych indeksów RFR i P_d/P_a, jak i tymi specyficznymi dla mikrokrążenia (IMR_{cor}, RRR, BRI). Wartości współczynników rho Spearmana dla poszczególnych par porównań przedstawiono na matrycy korelacji (Rycina 14.).



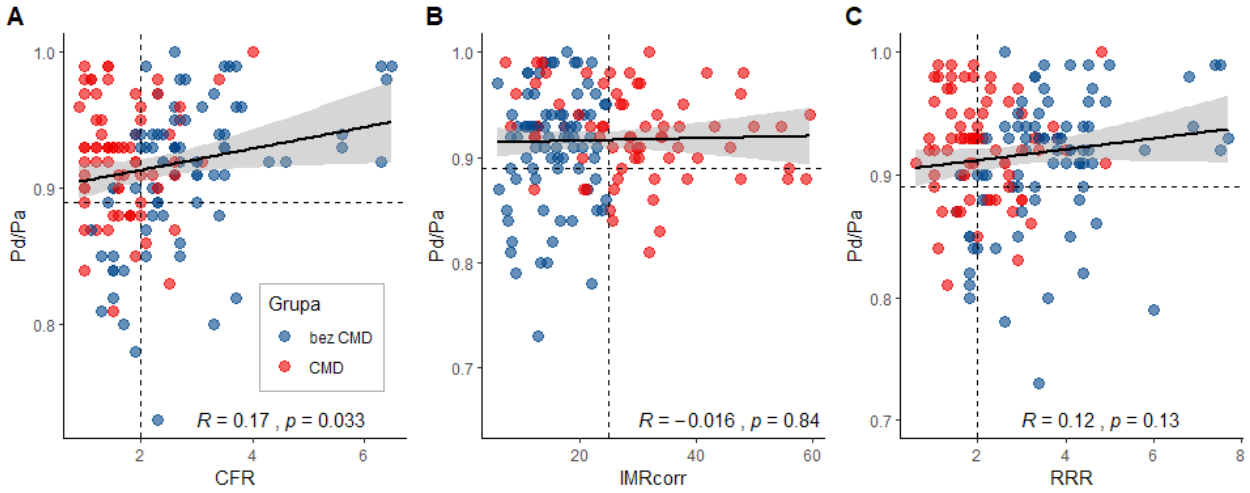
Rycina 14. Współczynniki korelacji rang Spearmana dla poszczególnych indeksów nasierdziowych (FFR, RFR, Pd/Pa), CFR oraz indeksów specyficznych dla mikrokrążenia (IMR, RRR). X – brak istotnej korelacji.

Wykresy rozrzutu wartości RFR w porównaniu do wartości CFR, IMR oraz RRR przestawiono na Rycinie 15. Wartości RFR wykazały istotną liniową korelację z wartościami CFR (p=0.01). Współczynnik korelacji wartości RFR z reaktywnością krążenia mierzoną indeksem RRR wykazał trend ku istotności (p=0.09).



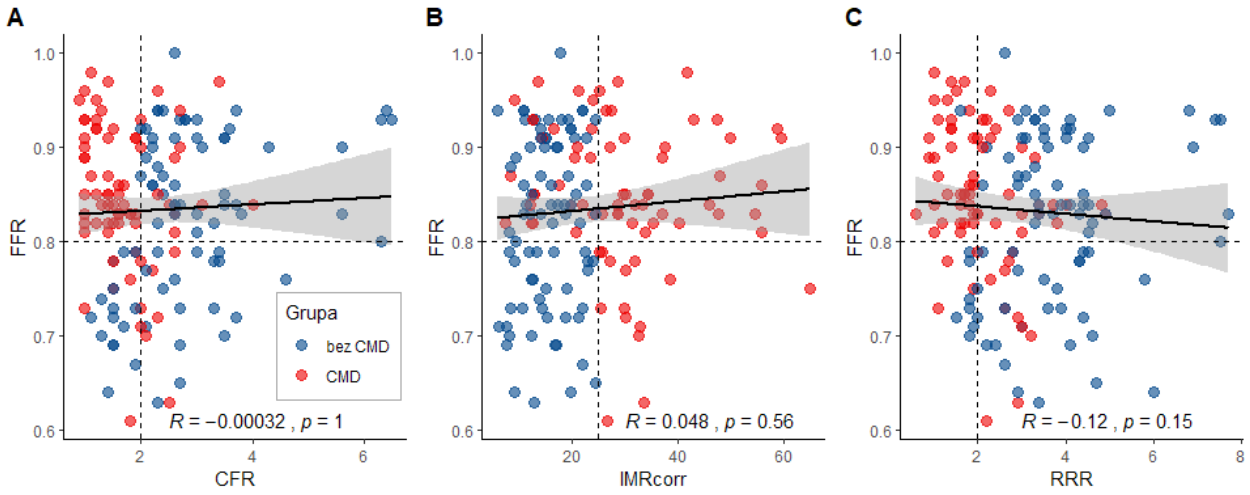
Rycina 15. Wykresy rozrzutu wartości RFR w porównaniu do CFR (panel A), IMR (panel B) oraz RRR (panel C). R - współczynnik regresji.

Wykresy rozrzutu wartości P_d/P_a w porównaniu do CFR, IMR oraz RRR przedstawia Rycina 16. Wartości P_d/P_a wykazały istotną korelację jedynie z wartościami CFR (p=0.033).



Rycina 16.Wykresy rozrzutu wartości P_d/P_a w porównaniu do CFR (panel A), IMR (panel B) oraz RRR (panel C). R - współczynnik regresji.

Rycina 17. ilustruje wzajemne relacje wartości FFR z parametrami charakterystycznymi dla mikrokrążenia. W żadnym z porównań korelacja nie osiągała poziomu istotności statystycznej (P>0.05).



Rycina 17. Wykresy rozrzutu wartości FFR w porównaniu do CFR (panel A), IMR (Panel B) oraz RRR (panel C). R - współczynniki regresji.

.

5.3.1.2 Analiza regresji celem identyfikacji niezależnych predyktorów dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego (Cel 3.).

5.3.1.2.1 Klasyczne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca (Cel 3.)

Tabela 9. Model regresji logistycznej obejmujący klasyczne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca.

	Analiza jednoczynnikowa			Analiza wieloczynnikowa		
Predyktory CMD	*OR*	*95% CI*	*p*	*OR*	*95% CI*	*p*
Wiek [wzrost o 1 rok]	1.05	1.00 – 1.09	**0.035**	1.06	1.01 – 1.11	**0.015***
Płeć [mężczyzna]	1.43	0.65 – 3.26	0.380	1.92	0.82 – 4.69	0.141
Centralne DBP [wzrost o 10 mmHg]	1.01	1.00 – 1.03	0.129	1.01	1.00 – 1.03	0.152
LDL [wzrost o 1 mmol/L]	0.97	0.73 – 1.28	0.821	NA		
cukrzyca[leczona]	0.77	0.38 – 1.53	0.453	NA		
Obserwacje uwzględnione	N=135			N=135		

*OR – iloraz szans; CI – przedział ufności, * P<0.05.*

Wyższy wiek pacjentów był jedynym z klasycznych czynników ryzyka choroby wieńcowej, który w analizie wieloczynnikowej okazał się istotnym predyktorem występowania dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego. Iloraz szans występowania CMD dla każdego kolejnego roku życia wyniósł 1.06 (95% CI: 1.01-1.11, p=0.015).

Tabela 10. Model regresji jednoczynnikowej uwzględniający efekt losowy badanego naczynia.

	Wystąpienie CMD		
Predyktory CMD	*OR*	*95% CI*	*p*
(Intercept)	0.01	0.00 – 0.36	**0.011**
Wiek[wzrost o 1 rok]	1.05	1.01 – 1.10	**0.030**

OR – iloraz szans; CI – przedział ufności.

Analiza wrażliwości – model regresji z efektem losowym

W modelu regresji logistycznej z występowaniem CMD jako zmienną zależną oraz z czynnikiem losowym pod postacią badanego naczynia (Tabela 10), jedynie wyższy wiek pacjentów pozostał istotnym predyktorem występowania dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego; iloraz szans wystąpienia CMD wyniósł 1.05 (95% CI: 1.01-1.10; p=0.030).

Nowe predyktory dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego

Tabela 11. Modele regresji logistycznej obejmujące klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy oraz nowe predyktory występowania CMD.

	Występowanie CMD Model wieloczynnikowy wyjściowy			**Występowanie CMD Model wieloczynnikowy regresja krokowa**		
Predyktory CMD	*OR*	*95% CI*	*p*	*OR*	*95%*	*p*
RFR[wzrost o 0.01]	1.12	1.04 – 1.20	**0.002**	1.13	1.05 – 1.21	**0.004**
Wiek[wzrost o 1 rok]	1.02	0.95 – 1.09	0.595	NA		
Płeć[mężczyzna]	1.65	0.50 – 5.40	0.410	NA		
Cholesterol LDL [wzrost o 1 mmol/l]	1.05	0.74 – 1.48	0.795	NA		
Centralne SBP [wzrost o 10 mmHg]	1.02	1.00 – 1.04	0.057	1.02	1.00 – 1.04	0.085
LVMI[wzrost o 10 g/m^2]	1.03	0.85 – 1.24	0.788	NA		
Dysfunkcja rozkurczowa	3.70	1.19 – 11.50	**0.024**	4.00	1.50 – 11.44	**0.007**
c-statistic	0.786 (95% CI: 0.699-0.874)			0.784 (95% CI: 0.696-0.873)		

OR – iloraz szans; CI – przedział ufności; SBP – tętnicze ciśnienie skurczowe; NA – nie dotyczy.

Zarówno w wieloczynnikowym modelu obejmującym klasyczne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca poszerzone o potencjalne nowe parametry, jak i w modelu krokowym jedynie wartości RFR oraz występowanie dysfunkcji rozkurczowej były niezależnymi predyktorami występowania dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego. Szczegółowe wyniki zestawiono w Tabeli 11.

Tabela 12.Model regresji wieloczynnikowej z nowymi predyktorami CMD uwzględniający efekt losowy badanego naczynia.

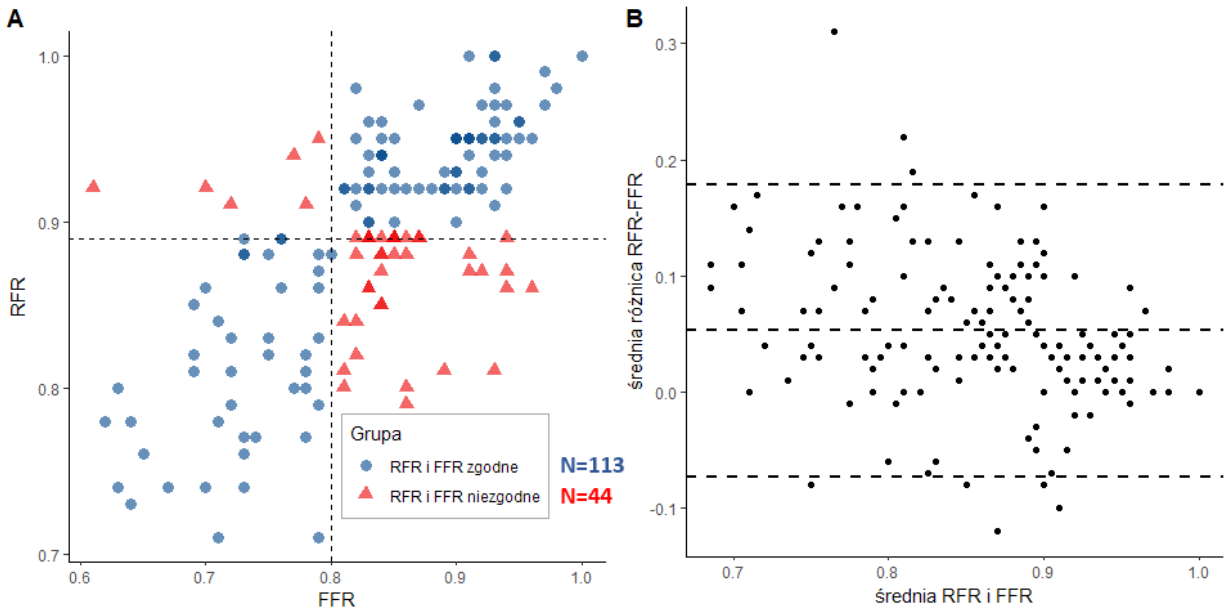
	Model jednoczynnikowy			Model wieloczynnikowy		
Predyktory	*OR*	*95% CI*	*p*	*OR*	*95% CI*	*p*
RFR [wzrost o 0.01]	1.09	1.02 – 1.16	**0.016**	1.11	1.03 – 1.19	**0.006**
Przerost lewej komory	3.00	1.21 – 7.47	**0.018**	2.06	0.71 – 5.96	0.184
Dysfunkcja rozkurczowa	3.02	1.25 – 7.35	**0.014**	3.19	1.09 – 9.30	**0.034**

OR – iloraz szans; CI – przedział ufności.

Analiza wrażliwości – model regresji z efektem losowym badanego naczynia

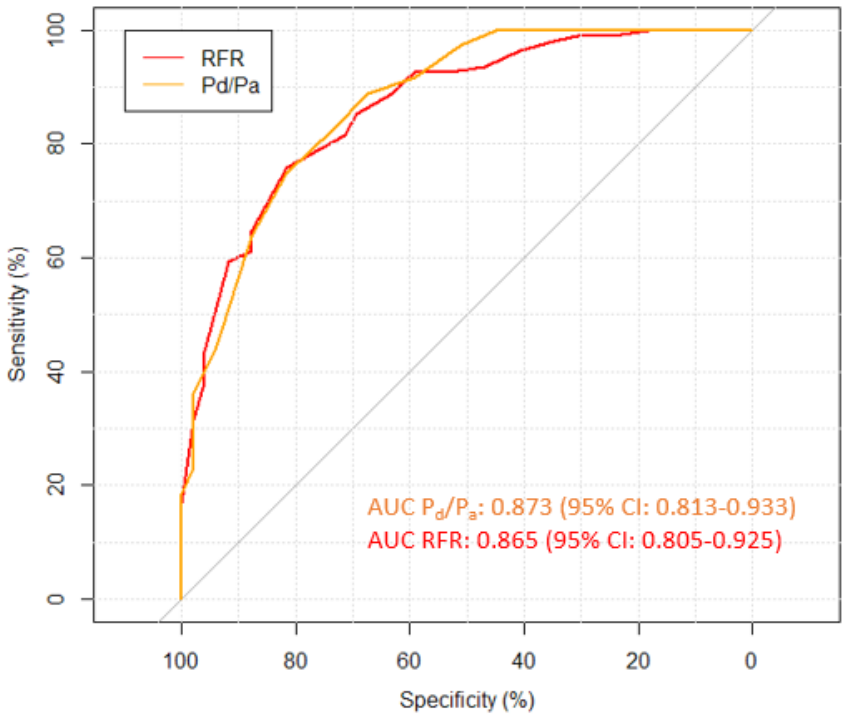
W jednoczynnikowej analizie regresji logistycznej uwzględniającej efekt losowy badanego naczynia zarówno wyższe wartości RFR, obecność przerostu lewej komory, jak i dysfunkcja rozkurczowa były predyktorami występowania CMD. W analizie wieloczynnikowej jedynie wyższe wartości RFR oraz występowanie dysfunkcji rozkurczowej lewej komory pozostawały niezależnymi predyktorami CMD z ilorazami szans wynoszącymi odpowiednio 1.11 (95% CI: 1.03-1.19; p=0.006) oraz 3.19 (95% CI: 1.09-9.30; p=0.034).

5.4 Porównanie wartości RFR oraz FFR z wyróżnieniem podgrup ze zgodnością oceny pomiędzy metodami (Cel 4.).



Rycina 18. Wykres rozrzutu wartości RFR i FFR (panel A) oraz wykres Blanda Altmana dla różnic pomiędzy oznaczeniami RFR i FFR (panel B). Niezgodne obserwacje zaznaczono jako czerwone trójkąty.

Niezgodności pomiędzy oceną istności przewężenia metodą RFR oraz FFR stwierdzono w 44 naczyniach, co stanowiło 28% pomiarów. Wartości RFR wykazywały umiarkowaną korelację z wartościami FFR, $R_{Pearsona}$=0.66, p<0.001. Wykres rozrzutu wartości RFR i FFR przedstawiono na panelu A Ryciny 18 Różnice pomiędzy poszczególnymi pomiarami RFR i FFR zilustrowano wykresem Blanda Altmana na panelu B Ryciny 18.



Rycina 19. Krzywe ROC dla indeksów spoczynkowych RFR i P_d/P_a oraz procentowego stopnia zwężenia w angiografii dla wykrycia istotnych hemodynamicznie przewężeń wg FFR.

Analiza krzywych ROC zilustrowanych na Rycinie 19 potwierdziła, że dla wykrycia istotnego przewężenia nasierdziowej tętnicy wieńcowej (FFR≤0.80) optymalnym punktem odcięcia dla indeksu RFR jest wartość 0.89, a w przypadku spoczynkowego stosunku P_d/P_a wartość 0.92. Wydolność diagnostyczną zarówno RFR jak i P_d/P_a przedstawia Tabela 13, obydwa indeksy cechowała podobna czułość i swoistość w kontekście wykrycia zmian niedokrwiennych, na poziomie odpowiednio 75-76% oraz 82%.

Tabela 13. Optymalne punkty odcięcia oraz wydolność diagnostyczna RFR, P_d/P_a oraz stopnia zwężenia w angiografii w wykrywaniu istotnych hemodynamicznie przewężeń.

	RFR	**Pd/Pa**	**% zwężenia wg QCA**
Optymalny punkt odcięcia	0.89	0.92	NA
Czułość	75.9%	75.0%	82.7%
Swoistość	81.6%	81.6%	22.7%
Wartość predykcyjna dodatnia	90.1%	90.0%	70.4%
Wartość predykcyjna ujemna	60.6%	59.7%	37.0%
Liczba przypadków fałszywie dodatnich	9	9	34
Liczba przypadków fałszywie ujemnych	26	27	17

NA – nie dotyczy.

5.4.1 Analiza angiograficzna w grupach wydzielonych na podstawie zgodności w ocenie RFR i FFR

Naczynia, w których stwierdzono niezgodność pomiędzy kwalifikacją istotności przewężenia metodami RFR i FFR, nie różniły się w sposób istotny stopniem zwężenia tętnicy, długością zmian miażdżycowych ani średnicą referencyjną naczynia. Szczegółowe wyniki analizy angiograficznej przedstawia Tabela 14.

Tabela 14. Angiograficzna ocena ilościowa przewężeń w naczyniach wieńcowych(QCA) w podgrupach ze zgodnością i bez zgodności pomiędzy RFR i FFR.

	wszystkie naczynia ***N=157***	**RFR i FFR zgodne** ***N=113***	**RFR i FFR niezgodne** ***N=44***	**p**
Naczynie, *n(%)*				
LAD	88 (57.1%)	62 (55.9%)	26 (60.5%)	0.759[#]
LCx	39 (25.3%)	28 (25.2%)	11 (25.6%)	
RCA	27 (17.5%)	21 (18.9%)	6 (14.0%)	
Procentowe zwężenie średnicy[%], *mediana[IQR]*	45.0[40.0;50.0]	45.0[40.0;50.0]	44.0[38.8;48.0]	0.344[##]
Długość zmiany[mm], *średnia(SD)*	19.2 (11.0)	19.4 (11.6)	18.7 (9.38)	0.728[###]
Odsetek pacjentów ze zmianami >20mm długości, *n(%)*	55 (39.3%)	41 (40.6%)	14 (35.9%)	0.751[#]
Średnica referencyjna naczynia, mediana[IQR]	2.67[2.38;2.97]	2.68[2.38;2.97]	2.64[2.42;2.98]	0.958[##]

QCA – ilościowa analiza angiograficzna; LAD – gałąź międzykomorowa przednie, LCx – gałąź okalająca, RCA – prawa tętnica wieńcowa; IQR- rozstęp międzykwartylowy; [#] test Chi-kwadrat; [##] test U Manna-Whitney'a; [###] test t-Studenta.

Naczynia, w których stwierdzono niezgodność pomiędzy kwalifikacją istotności na podstawie RFR i FFR, cechowała niższa wartość indeksu RFR w porównaniu do grupy zgodnej (0.88 vs 0.92, p=0.001). Szczegółowe wyniki prezentuje Tabela 15.

Tabela 15.Pomiary czynnościowe w nasierdziowych naczyniach wieńcowych w podgrupach ze zgodnością i przy braku zgodności RFR i FFR.

	wszystkie naczynia ***N=157***	**RFR i FFR zgodne** ***N=113***	**RFR i FFR niezgodne** ***N=44***	**p**
FFR, *mediana[IQR]*	0.84[0.78;0.91]	0.84[0.76;0.91]	0.84[0.82;0.86]	0.597[#]
P_d/P_a, *mediana[IQR]*	0.92[0.89;0.95]	0.93[0.88;0.96]	0.91[0.90;0.93]	0.111[#]
RFR, *mediana[IQR]*	0.89[0.84;0.94]	0.92[0.83;0.95]	0.88[0.85;0.89]	**0.001[#] ***
Status naczynia wg FFR:				
FFR>0.80	108 (68.8%)	70 (61.9%)	38 (86.4%)	**0.006[##] ***
FFR≤0.80	49 (31.2%)	43 (38.1%)	6 (13.6%)	
Status naczynia wg P_d/P_a				
P_d/P_a>0.92	75 (47.8%)	61 (54.0%)	14 (31.8%)	**0.020[##] ***
P_d/P ≤0.92	82 (52.2%)	52 (46.0%)	30 (68.2%)	
Status naczynia wg RFR				
RFR>0.89	76 (48.4%)	70 (61.9%)	6 (13.6%)	**<0.001[##] ***
RFR≤0.89	81 (51.6%)	43 (38.1%)	38 (86.4%)	
Odsetki pacjentów z rozpoznaniem CMD				
bez CMD	83 (52.9%)	67 (59.3%)	16 (36.4%)	**0.016[##] ***
CMD	74 (47.1%)	46 (40.7%)	28 (63.6%)	

FFR - cząstkowa rezerwa przepływu; RFR – najniższa spoczynkowa Filtrowana wartość P_d/P_a; IQR – rozstęp międzykwartylowy; [#]test U-Manna Whitney'a; [##]test Chi-kwadrat, p<0.05.*

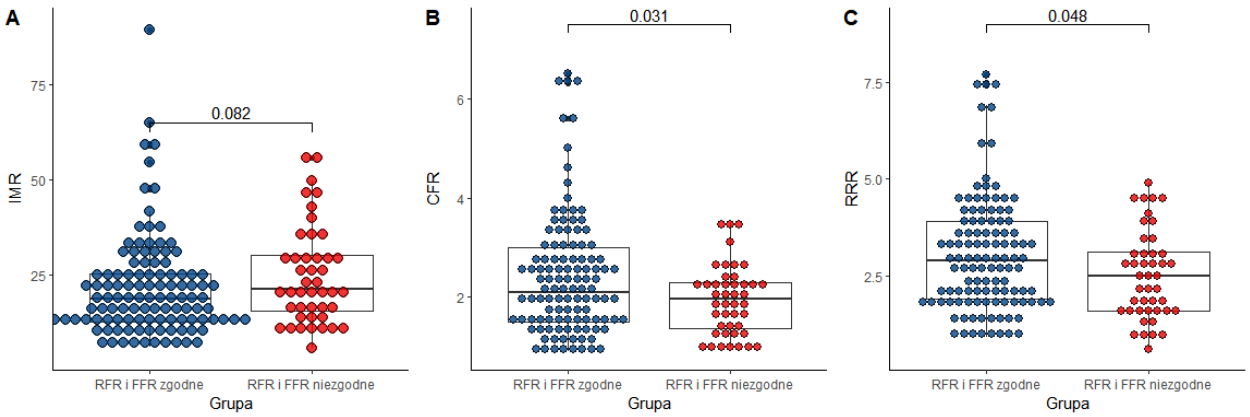
5.4.2 Ocena stanu mikrokrążenia u pacjentów z niezgodnością oceny RFR i FFR w porównaniu do grupy kontrolnej

W grupie pacjentów z niezgodnością w ocenie czynnościowej indeksem RFR oraz FFR obserwowano niższe wartości rezerwy wieńcowej (CFR=1.95 vs 2.1, p=0.031) oraz gorszą reaktywność mikrokrążenia (RRR=2.5 vs 2.9, p=0.048) w porównaniu do pacjentów ze zgodną oceną obiema metodami. Mediany wartości IMR były liczbowo wyższe w grupie pacjentów z niezgodnością oceny istotności metodami RFR i FFR (22 vs 19), z trendem statystycznym ku wyższym wartościom (p=0.082). Podobnie, trend dla wyższego odsetka pacjentów z nieprawidłowymi wartościami IMR obserwowano w grupie z niezgodnością pomiarów RFR i FFR (43% vs 27%, p=0.087). Szczegółowe wyniki analizy przedstawiono w Tabeli 16. oraz na Rycinie 20.

Tabela 16. Parametry mikrokrążenia wieńcowego w podgrupach ze zgodnością i przy braku zgodności RFR i FFR.

	wszystkie naczynia ***N=157***	**RFR i FFR zgodne** ***N=113***	**RFR i FFR niezgodne** ***N=44***	**p**
IMR_{corr}, *mediana[IQR]*	20[13;29]	19[13;26]	22[16;30]	0.082[#]
CFR, *mediana[IQR]*	2.0[1.5;2.7]	2.1[1.5;3.0]	1.9[1.4;2.3]	**0.031**[#]
RRR, *mediana[IQR]*	2.7[1.8;3.7]	2.9[1.9;3.9]	2.5[1.6;3.1]	**0.048**[#]
BRI, *mediana[IQR]*	56.3[34.5;81.0]	54.8[35.7;80.9]	59.6[30.3;80.9]	0.912[#]
Status naczynia wg IMR, *n(%)*				
IMR<25	107 (68.2%)	82 (72.6%)	25 (56.8%)	0.087[##]
IMR≥25	50 (31.8%)	31 (27.4%)	19 (43.2%)	
Status naczynia wg CFR, *n(%)*				
CFR≥2.0	88 (56.1%)	66 (58.4%)	22 (50.0%)	0.439[##]
CFR<2.0	69 (43.9%)	47 (41.6%)	22 (50.0%)	
Status naczynia wg RRR, *n(%)*				
RRR≥2.0	108 (68.8%)	82 (72.6%)	26 (59.1%)	0.148[##]
RRR<2.0	49 (31.2%)	31 (27.4%)	18 (40.9%)	
Status naczynia wg BRI, *n(%)*				
BRI górny kwartyl	96 (73.8%)	76 (74.5%)	20 (71.4%)	0.932[##]
BRI norma	34 (26.2%)	26 (25.5%)	8 (28.6%)	

*IQR – rozstęp międzykwartylowy; [#]test U-Manna Whitney'a; [##]test Chi-kwadrat; * p<0.05.*



Rycina 20. Parametry czynnościowe mikrokrążenia wieńcowego w grupach z niezgodnością w ocenie RFR i FFR oraz w grupie kontrolnej; Panel A – porównanie wartości IMR; Panel B – porównanie wartości CFR; Panel C – porównanie wartości RRR.

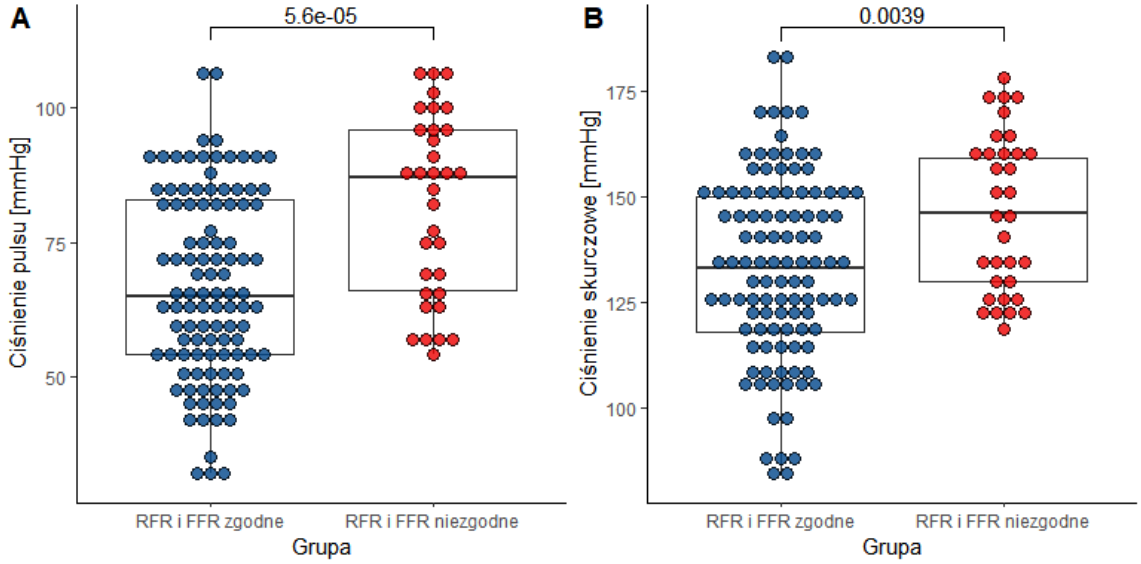
Szczegółowej analizie poddano warunki, w których wykonywano pomiary czynnościowe. Pacjentów z niezgodnością w ocenie RFR i FFR cechowały wyższe wartości skurczowego ciśnienia zmierzonego centralnie (146 mmHg vs 133 mmHg, p=0.039) oraz wyższe wartości centralnego

ciśnienia pulsu (82 vs 67 mmHg, p<0.001). Istotne statystycznie różnice analizowanych parametrów ilustruje Rycina 21. Szczegółowe wyniki pomiarów ciśnienia w wyróżnionych grupach zestawia *Tabela 17*.

Tabela 17. Wartości ciśnienia tętniczego monitorowanego podczas pomiarów czynnościowych w naczyniach wieńcowych.

	wszystkie naczynia ***N=157***	**RFR i FFR zgodne** ***N=113***	**RFR i FFR niezgodne** ***N=44***	**p-value**
Pomiary centralne w aorcie				
SBP[mmHg], *średnia (SD)*	136 (21.7)	133 (21.8)	146 (18.5)	**0.039 # ***
DBP[mmHg], *średnia (SD)*	65.8 (12.4)	66.3 (12.5)	64.2 (12.3)	0.396
PP[mmHg], *średnia (SD)*	70.6 (18.4)	67.0 (17.4)	82.0 (17.0)	**<0.001 # ***
Pomiary obwodowe na tętnicy ramiennej				
SBP[mmHg], *średnia (SD)*	131 (12.6)	131 (12.2)	131 (13.8)	0.936
DBP[mmHg], *średnia (SD)*	72.3 (10.1)	72.9 (10.6)	70.8 (8.37)	0.195
PP[mmHg], *średnia (SD)*	59.1 (13.8)	58.5 (12.8)	60.4 (16.0)	0.482

*SD – odchylenie standardowe; #test U-Manna Whitney'a; #test t-Studenta; * p<0.05.*

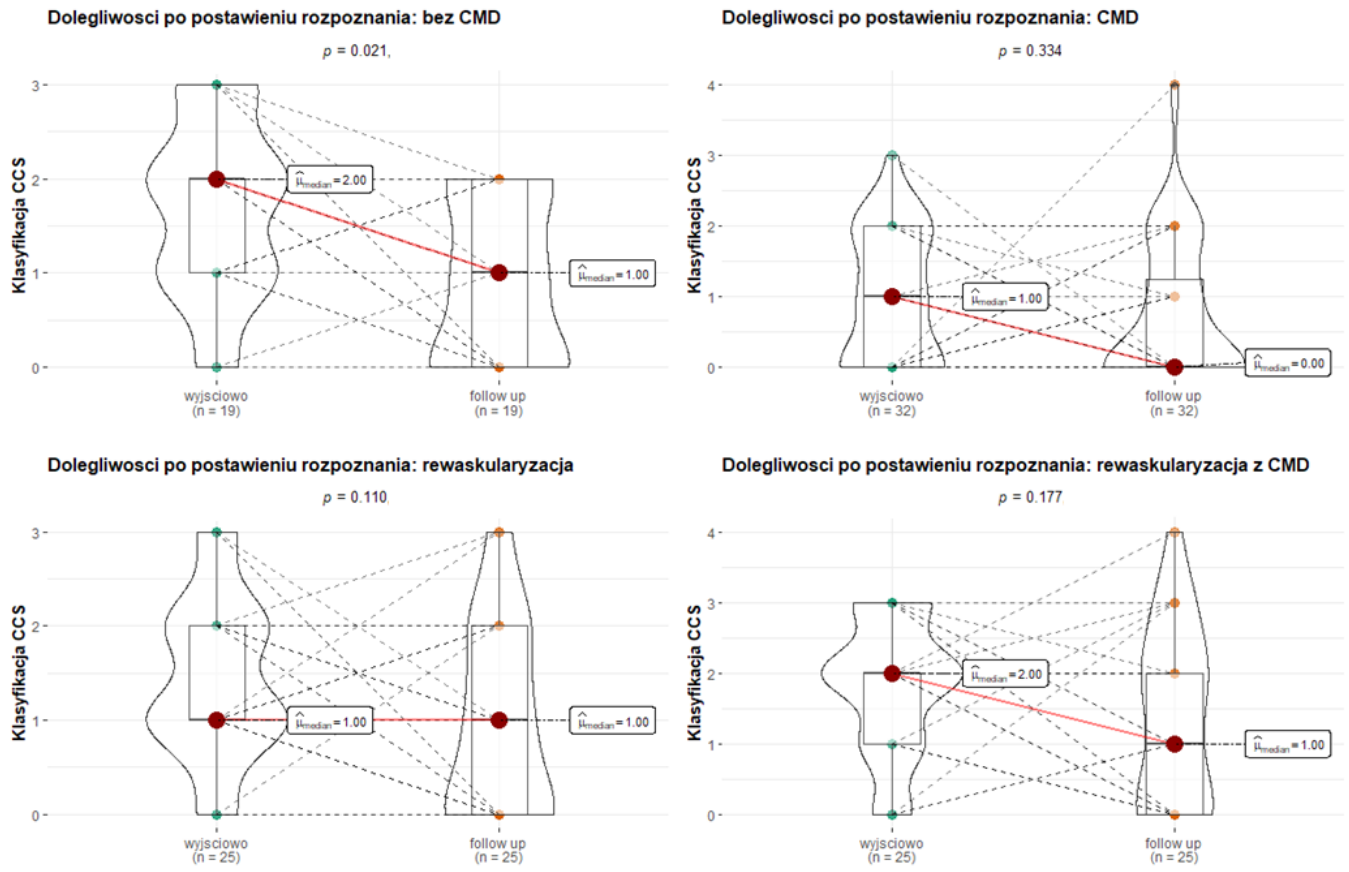


Rycina 21. Wartości ciśnienia pulsu (Panel A) oraz ciśnienia skurczowego (Panel B) w podgrupach ze zgodną oceną RFR i FFR oraz w grupach z niezgodnością w ocenie RFR i FFR.

5.5 Dolegliwości stenokardialne w obserwacji odległej (Cel 5.)

W okresie do 24 miesięcy obserwacji (mediana 23 miesiące) stwierdzono istotne zmniejszenie dolegliwości według klasyfikacji CCS, z poziomu klasy 2 do klasy 1 (p dla testu Wilcoxona 0.001). Szczegółowa analiza, w zależności od kombinacji postawionych rozpoznań, przedstawiona na

Rycinie 22 wykazała, że istotne zmiany obserwowano jedynie w podgrupie pacjentów bez rozpoznania CMD (p=0.021).



Rycina 22. Dolegliwości pacjentów wyjściowo oraz w obserwacji 24-miesięcznej, w zależności od rozpoznania.

5.6 Analiza przeżycia pacjentów w podgrupach wyróżnionych z powodu rozpoznania CMD (Cel 5.)

Dane dotyczące rokowania dostępne były dla 100 spośród 101 włączonych do badania pacjentów. Mediana czasu obserwacji wyniosła 23 miesiące. Rozpoznanie CMD w obserwacji 2-letniej nie wiązało się z występowaniem większej częstości hospitalizacji, zgonów ani w częstości występowania złożonego punktu końcowego. Szczegóły dotyczące występowania poszczególnych punktów końcowych w trakcie 24-miesięcznej obserwacji prezentuje Tabela 18.

Tabela 18. Częstość występowania zdarzeń sercowo naczyniowych w trakcie 24-miesięcznej obserwacji.

	Wszyscy pacjenci N=100	**bez CMD N=56**	**CMD N=44**	**P log rank**
Zgon, *n (%)*	0 (0)	(0)	0 (0)	NA
Hospitalizacja, *n (%)*	21 (21.0)	12 (21.4)	9 (20.5)	0.76
Hospitalizacja z powodów sercowo-naczyniowych, *n (%)*	13 (13.3)	9 (16.7)	4 (9.09)	0.19
Zawał serca, *n (%)*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Jakakolwiek rewaskularyzacja, *n (%)*	7 (7.8)	5 (9.8)	2 (5.1)	0.34
Rewaskularyzacja naczynia docelowego, *n (%)*	4 (5.4)	3 (7.7)	1 (2.9)	0.34
MACE, *n (%)*	15 (15.0)	9 (16.1)	6 (13.6)	0.64

6 Dyskusja

W toku przeprowadzonych analiz u pacjentów z potwierdzoną angiograficznie chorobą wieńcową i granicznymi przewężeniami nasierdziowych tętnic wieńcowych stwierdzono: wysoką częstość współwystępowania dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego, a starszy wiek pacjentów, jako jedyny spośród klasycznych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca istotnie wiązał się z występowaniem CMD. Wśród pacjentów z rozpoznaniem dysfunkcji mikrokrążenia obserwowano trend do większej częstości występowania dysfunkcji rozkurczowej oraz istotnie większą częstość występowania asymetrycznego przerostu lewej komory serca. Obecności dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego nie można było przy tym przewidzieć na podstawie obrazu angiograficznego. Dysfunkcja mikrokrążenia wieńcowego wiązała się z istotnie częstszym występowaniem rozbieżności w ocenie istotności przewężenia naczyń nasierdziowych, pomiędzy indeksami FFR oraz RFR. W obserwacji 24-miesięcznej stwierdzenie CMD nie obciążało rokowania w zakresie występowania zgonów, rewaskularyzacji ani hospitalizacji, ale wykluczenie CMD było związane z istotnie większą redukcją dolegliwości stenokardialnych.

Częstość występowania dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego

Dane epidemiologiczne na temat częstości występowania dysfunkcji mikrokrążenia pochodzą z badań opierających się zarówno na ocenie nieinwazyjnej, jak również dopplerowskich badaniach inwazyjnych, ale, niezależnie od stosowanej metody, CMD jest patologią występującą z dużą częstością. Murthy ze wsp., stwierdzali dysfunkcję mikrokrążenia na podstawie obniżonej rezerwy wieńcowej w badaniu PET u 50% spośród 405 mężczyzn oraz u 53% spośród 813 kobiet diagnozowanych z powodu podejrzenia choroby wieńcowej, co stanowi wartości nieznacznie wyższe do obserwowanych w naszej analizie (89). Odmienne rezultaty zaprezentowali Mygind i wsp. w 2015, którzy w badaniu iPOWER wykazali obecność CMD zdefiniowaną jako CFVR<2.0 podczas badania echokardiograficznego z podaniem wlewu dipirydamolu jedynie u 26% spośród 3568 pacjentów (90). Z kolei w badaniu wykorzystującym inwazyjną technikę pomiaru prędkości przepływu w tętnicy wieńcowej metodą Dopplera, Sara i wsp. podczas inwazyjnej angiografii wykazali cechy dysfunkcji mikrokrążenia definiowane jako CFVR<2.5 aż u 64% spośród 1498 pacjentów zbadanych w latach 1993-2012 w Uniwersytecie Minnesota(91). Ta duża rozbieżność wynikać może z odmienności metodologicznych poszczególnych badań, jak również z różnic w punkcie odcięcia nieprawidłowych wartości CFR. Należy tu podkreślić, że ustalenie jednoznacznego punktu odcięcia dla nieprawidłowych wartości rezerwy wieńcowej w ocenie nieinwazyjnej jest szczególnie trudne również z powodu heterogeniczności badań w tym temacie

(92). Podobne zróżnicowanie wyników prezentują badania o metodologii inwazyjnej. Nieprawidłowe wartości IMR definiujące występowanie CMD różniły się w zależności od badanej populacji oraz liczebności próby. Lee i wsp. zaproponowali odmienne punkty odcięcia dla każdej z tętnic wieńcowych, z wartościami >28 jednostek dla prawej tętnicy wieńcowej, >24 jednostki dla gałęzi okalającej i >22 jednostki dla gałęzi międzykomorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej (93). Kobayshi i wsp., wykorzystując te punkty odcięcia, stwierdzili występowanie nieprawidłowych wartości IMR w co najmniej jednym łożysku naczyniowym u ponad 40% pacjentów (62). Wyższe wartości IMR, na poziomie >32 jednostek lub nawet >40 jednostek, były proponowane jako kryterium patologii dla pacjentów z ostrym zawałem serca (94,95). Dopiero w 2019 r. Europejskie wytyczne postępowania w przewlekłych zespołach wiecowych określiły definicję występowania dysfunkcji mikrokrążenia jako podwyższone wartości IMR (>25 jednostek) lub obniżone wartości CFR (<2.0) w przypadku braku istotnego zwężenia tętnicy nasierdziowej (35). W literaturze przedmiotu brak dotychczas polskich danych epidemiologicznych dla tak zdefiniowanej CMD. Corcoran i wsp. w roku 2018 zdefiniowaną w ten sposób dysfunkcję mikrokrążenia stwierdzili w 52 spośród 85 zbadanych tętnic wieńcowych, co stanowiło 61% obserwacji, z czego w przypadku podgrupy bez istotnych przewężeń CMD występowała w 56% tętnic, a w przypadku naczyń istotnie przewężonych IMR był podwyższony w 10 tętnicach (33% zbadanych)(43).

Niniejsze badanie prezentuje analizę 157 naczyń u 101 pacjentów, zatem w szerszej grupie, wskazując na podobnie wysoki odsetek CMD, zarówno przy braku istotnych przewężeń naczyń nasierdziowych (55% spośród 51 pacjentów), jak również w przypadku obecności przynajmniej jednego istotnego przewężenia tętnic wieńcowych (34% spośród 50 pacjentów). Są to odsetki niższe niż w nieinwazyjnych badaniach omawianych wcześniej, ale zgodne z wynikami uzyskanymi przy zastosowaniu podobnej metodyki przez Corcoran i wsp. (43).

Uzyskane w niniejszej pracy wyniki wskazują na wysoką częstość występowania patologii mikrokrążenia w populacji pacjentów diagnozowanych z powodu pośredniego stopnia przewężeń nasierdziowych tętnic wieńcowych, choć dla poprawy walidacji zewnętrznej wydaje się zasadne powtórzenie podobnych analiz w formie badania wieloośrodkowego, w szerszej populacji pacjentów.

Wiek jako główny czynnik ryzyka występowania dysfunkcji mikrokrążenia

Dane dotyczące potencjalnych czynników ryzyka występowania dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego dostępne w literaturze są niejednoznaczne, a poza wyższym wiekiem, który jest zgodnie określany jako czynnik ryzyka występowania CMD, są niejednokrotnie sprzeczne (48,90,96,97).

Sicari i wsp. stwierdzili, że pacjenci z obniżoną rezerwą wieńcową (CFR<2.0) potwierdzoną w echokardiografii z dipidrydamolem i brakiem przewężeń w angiografii wieńcowej byli istotnie starsi oraz w większym odsetku leczeni z powodu nadciśnienia tętniczego w porównaniu do grupy kontrolnej z prawidłową rezerwą wieńcową, nie różnili się jednak częstością występowania cukrzycy, ani pod względem nałogu palenia tytoniu (97). Mygind i wsp. w badaniu echokardiograficznym z zastosowaniem dipirydamolu wskazali wyższy wiek pacjentów (65 vs 60 lat), większą częstość występowania nadciśnienia tętniczego (59% vs 44%), i cukrzycy (17% vs 10%) oraz częstsze palenie tytoniu (19% vs 13%) w grupie chorych z dysfunkcją mikrokrążenia zdefiniowaną jako CFVR<2.0 w porównaniu do grupy z CVFR>2.5 (90). Analogiczne wyniki zaprezentowali Dykun i wsp., którzy w grupie 293 pacjentów z dysfunkcją mikrokrążenia stwierdzoną na podstawie kryteriów angiograficznych (zwolniony przepływ kontrastu, krętość naczyń wieńcowych) lub podwyższonego ciśnienia końcowo-rozkurczowego w lewej komorze, obserwowali wyższy wiek (60 vs 57 lat, p=0.03), rzadsze występowanie płci męskiej (42% vs 57%) oraz wyższe wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego (odpowiednio 138 vs 125 mmHg oraz 69 vs 64 mmHg) w porównaniu do grupy kontrolnej bez CMD (96).

Odmienne obserwacje przedstawili Taquetti i wsp, którzy nie stwierdzili różnic w żadnym z ocenianych parametrów demograficznych, w tym wieku, płci, częstości występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy ani dyslipidemii pomiędzy 108 pacjentami ze stwierdzoną CMD w porównaniu do 93 pacjentów z grupy kontrolnej bez tej patologii (48).

W przedstawionej tu analizie wyższy wiek pacjentów był istotnym predyktorem występowania CMD, zarówno w modelach jedno- jak i wieloczynnikowym, wskazując na 5% wzrost szansy stwierdzenia CMD w każdym kolejnym roku (OR=1.05 [95% CI: 1.01-1.09, p=0.035]). Biorąc pod uwagę doniesienia Lee wskazujące na odmienne normy IMR dla poszczególnych łożysk naczyniowych (93), wykonana została analiza wrażliwości z uwzględnieniem efektu badanego naczynia (jako efektu losowego), która potwierdzała istotność związku wieku z występowaniem CMD, z ilorazem szans dla każdego kolejnego roku wynoszącym 1.05 (95% CI: 1.01-1.10, p=0.030). W odróżnieniu od omawianych wcześniej badań, w wyniku przeprowadzonych analiz udało się ilościowo określić związek występowania CMD z wiekiem pacjentów. Obserwację tę należy interpretować ostrożnie, ponieważ w warunkach optymalnych powinna być ona uzyskana poprzez wielokrotne pomiary u jednego pacjenta na przestrzeni kolejnych dekad, co jednak z uwagi na inwazyjność metody oraz długi horyzont czasowy wymaganej obserwacji jest trudne do realizacji.

Podobnie jak autorzy badań oceniających dysfunkcję mikrokrążenia metodami echokardiograficznymi, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w kontekście płci, występowania cukrzycy lub odsetka pacjentów leczonych z powodu dyslipidemii, a w analizie regresji poziom LDL nie był predyktorem występowania CMD. Podłożem dla braku stwierdzenia różnic, poza niewielką liczebnością próby, może być także wysoki odsetek pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy w grupie bez CMD (ponad 40% badanych) oraz znaczny odsetek osób leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego (96% ogółu badanych) i dyslipidemii (98% ogółu badanych) w obydwu porównywanych grupach.

Występowanie dysfunkcji rozkurczowej u pacjentów z CMD

Patofizjologiczny związek pomiędzy dysfunkcją mikrokrążenia a dysfunkcją rozkurczową jest jednym z postulowanych mechanizmów rozwoju niewydolności serca z zachowaną czynnością skurczową lewej komory, a współwystępowanie dysfunkcji mikrokrążenia z upośledzoną czynnością rozkurczową obciąża rokowanie pacjentów (48,98,99). W piśmiennictwie dostępne są rozbieżne dane dotyczące związku pomiędzy poszczególnymi parametrami opisującymi dysfunkcję rozkurczową a występowaniem dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego. Escaned już w roku 2009 podał informację o istotnym związku pomiędzy wartościami indeksu oporu wieńcowego ocenianego echokardiograficznie a wartościami E/e', zaś cechy dysfunkcji rozkurczowej zaobserwował aż u 91% pacjentów z cukrzycą (99). Odmiennie, Dykun i wsp. w grupie 379 pacjentów nie stwierdzili różnic w zakresie parametrów definiujących dysfunkcję rozkurczową lewej komory (wskaźnika E/e', objętości lewego przedsionka) oraz indeksowanej masy lewej komory, pomiędzy osobami z dysfunkcją mikrokrążenia i bez niej (96). Podobnie, w badaniu obejmującym 149 pacjentów, wśród których u 37% osób rozpoznano CMD na podstawie obniżonej rezerwy wieńcowej w kontrastowym badaniu echokardiograficznym, nie stwierdzono związku pomiędzy poszczególnymi parametrami funkcji rozkurczowej lewej komory a występowaniem dysfunkcji mikrokrążenia (100) .

W niniejszej analizie nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy, z widocznym trendem do wyższej częstości występowania dysfunkcji rozkurczowej u pacjentów z CMD (63% vs 37%,p=0.053). Należy podkreślić, że kompletne dane z wizualizacją odpowiedniej jakości były dostępne dla niepełnej kohorty pacjentów (68 spośród 101 osób), co mogło wpłynąć na poziom istotności statystycznej poczynionej obserwacji.

Cechy przerostu lewej komory u pacjentów z dysfunkcją mikrokrążenia

W analizie podgrupy z dostępną pełną oceną echokardiograficzną u pacjentów z rozpoznaniem CMD obserwowaliśmy wyższe wartości indeksowanej masy lewej komory, w porównaniu do pacjentów bez dysfunkcji mikrokrążenia. W literaturze przedmiotu szeroko opisywany jest patofizjologiczny związek pomiędzy przerostem lewej komory a dysfunkcją mikrokrążenia, jednak dane na ten temat pochodzą głównie z badań prowadzonych wśród pacjentów z kardiomiopatią przerostową oraz wśród pacjentów z przerostem wtórnym do zwężenia zastawki aortalnej, nie zaś w populacji chorych diagnozowanych z powodu objawów niedokrwienia mięśnia serca (101–103).

Jedynie w cytowanej wcześniej pracy Dykun i wsp., analizując echokardiograficzne charakterystyki pacjentów z podejrzeniem choroby wieńcowej i z rozpoznaniem CMD, nie stwierdzili różnic w indeksowanej masie lewej komory w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej, warto jednak podkreślić, że w badaniu tym dysfunkcja mikrokrążenia była definiowana na podstawie spowolnionego przepływu kontrastu w angiograficznej ocenie tętnic wieńcowych lub ich krętości, nie zaś na podstawie czynnościowej oceny CFR albo IMR (96). Z kolei wykorzystując metodę opartą na obrazowaniu rezonansu magnetycznego, Petersen i wsp. potwierdzili współwystępowanie dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego i wyższych wartości indeksowanej masy lewej komory u pacjentów z kardiomiopatią przerostową (104). Co ważne, fizjologiczny przerost miokardium występujący u sportowców nie wiązał się z występowaniem dysfunkcji mikrokrążenia (105).

Asymetryczna przebudowa komory a CMD

W analizowanym piśmiennictwie nie odnaleziono danych na temat współwystępowania dysfunkcji mikrokrążenia w zależności od geometrii lewej komory w chorobie wieńcowej, jedynie badania przeprowadzone metodą obrazowania PET wśród pacjentów z kardiomiopatią przerostową sugerują występowanie CMD również w strefach nieobjętych przerostem (102). Obserwowana większa częstość występowania ekscentrycznej przebudowy lewej komory może w tym kontekście wskazywać na odmienność dysfunkcji mikrokrążenia w chorobie niedokrwiennej serca w porównaniu do tej stwierdzanej w kardiomiopatii przerostowej, wymaga to jednak dalszych badań.

Angiograficzne wyznaczniki CMD

Piśmiennictwo analizujące zjawisko spowolnionego przepływu wieńcowego w kontekście pomiarów metodą termodylucji jest ubogie. W jednej pracy, obejmującej 15 pacjentów Fineschi i wsp podają, że stwierdzenie spowolnionego przepływu kontrastu w tętnicy wieńcowej zdefiniowane jako TFC większe niż średnia powiększona o dwa odchylenia standardowe, było

związane z wyższymi wartościami oporu spoczynkowego, ale nie wiązało się z podwyższonymi wartościami IMR ani obniżonym CFR (106), co stanowi obserwację zbieżną z poczynioną w niniejszym badaniu. Z kolei w chińskiej analizie He i wsp. stwierdzili korelację pomiędzy wartościami IMR oraz TFC u 34 pacjentów, wskazując na punkt odcięcia 40.5 TFC dla identyfikacji podwyższonych wartości IMR. Należy jednak zauważyć, że omawiane badanie objęło pacjentów młodszych (średnia wieku 57,1 lat), w 38% kobiet, w 47% przypadków z podwyższonymi wartościami IMR i stanowi grupę o odmiennej charakterystyce od analizowanej populacji (starszy wiek, mniej kobiet i niższy odsetek pacjentów z podwyższonymi wartościami IMR), co częściowo może tłumaczyć odmienność wyników.

Brak związku zwolnionego przepływu z CMD przemawia za koniecznością szerokiego stosowania oceny czynnościowej, gdyż klasyczna analiza angiograficzna wydaje się niewystarczająca dla rozpoznania dysfunkcji mikrokrążenia.

Korelacja pomiędzy wartościami RFR a FFR. Częstość niezgodności indeksów spoczynkowych z FFR a dysfunkcja mikrokrążenia

Stopień korelacji wartości RFR z FFR jest dobry, obliczona wartość współczynnika korelacji R Pearsona wyniosła 0.66 ($p<0.001$). Podobne wartości zaprezentował Kato i wsp. w swojej pracy uwzględniającej 537 naczyń, a obliczony przez nich współczynnik korelacji wyniósł również 0.66.

Pole powierzchni pod krzywą ROC w prezentowanej tu analizie wyniosło 0.865 przy punkcie odcięcia RFR 0.89. Kato i wsp. w swojej pracy przedstawili wartość AUC nieco niższą, wynoszącą 0.83, należy jednak podkreślić, że w swoich analizach przyjęli oni punkt odcięcia istotności RFR na poziomie 0.92 (25).

Hennigan i wsp. opublikowali w 2016 analogiczne dane dla innego indeksu spoczynkowego, iFR, przy uwzględnieniu punktu odcięcia 0.90, podając wartość AUC=0.853 (70), co przekładało się na niezgodność oceny w 1 na 5 przypadków (21% niezgodności).

Cytowana już praca Kato i wsp. wskazała niezgodności w ocenie RFR z FFR w 147 przypadkach, co stanowiło 25.5% pomiarów (25). W prezentowanej tu analizie niezgodność pomiędzy oceną RFR a FFR zaobserwowano w 28% pomiarów, co jest wartością zbliżoną do cytowanych powyżej.

Czynniki ryzyka niezgodności w ocenie RFR a FFR

Analiza regresji przeprowadzona na podstawie zgromadzonego materiału pozwoliła stwierdzić, że zarówno wyższe wartości ciśnienia skurczowego i ciśnienia pulsu, jak również występowanie

dysfunkcji mikrokrążenia były czynnikami ryzyka występowania niezgodności pomiędzy oceną istotności zwężenia przy użyciu RFR oraz FFR.

Lee i wsp. porównujący pod względem zgodności indeksy niehiperemiczne i FFR również zaobserwowali istotną różnicę w wieku pacjentów w poszczególnych grupach, choć nie przestawili porównań post hoc i nie można stwierdzić które z opisanych różnic odpowiadały za istotność wyniku. Podobne obserwacje opisali w odniesieniu do iFR oraz dPR ale nie w przypadku P_d/P_a (107). Analizy przeprowadzone przez Kato i wsp. wskazały płeć żeńską, stosowanie hemodializ oraz obecność zmian w zakresie LAD jako potencjalne czynniki zwiększające stopień niezgodności w ocenie pomiędzy RFR i FFR (25). Podobnie, Muroya i wsp. nie stwierdzili różnic w strukturze wieku ani częstości klasycznych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca pomiędzy pacjentami z różnymi fenotypami niezgodności (RFR>0.89 i FFR≤0.8 vs RFR≤0.89 i FFR>0.8), natomiast w pierwszej grupie obserwowano większy udział kobiet, a pacjenci w istotnie większym odsetku byli hemodializowani (108).

Wśród pacjentów z niezgodnością pomiędzy oceną RFR i FFR w niniejszym badaniu obserwowano niższe wartości CFR (1.9 vs 2.1, p=0.031) oraz słabszą pojemność rozkurczową mikrokrążenia, RRR (2.5 vs 2.9, p=0.048). W opublikowanej literaturze brak dotychczas tego typu doniesień w odniesieniu do RFR i FFR, jednak podobne obserwacje poczynił Cook i wsp. w odniesieniu do niezgodności iFR z FFR, stwierdzając niższe wartości rezerwy wieńcowej mierzonej przy pomocy sondy Dopplerowskiej u pacjentów z wynikiem FFR>0.80 przy iFR≤0.89, w porównaniu do grupy FFR≤0.8 przy iFR>0.89 (109). Z tego powodu znajomość stanu czynnościowego mikrokrążenia jest bardzo istotna dla adekwatnego wykorzystania niehiperemicznych indeksów oceniających niedokrwienie.

Związki dysfunkcji mikrokrążenia z rokowaniem pacjentów

Związek pomiędzy występowaniem dysfunkcji mikrokrążenia jest podnoszony przez wielu autorów. W odległej obserwacji, której średnia długość wyniosła 5.4 roku, pacjentki z dysfunkcją mikrokrążenia odnotowywały częstsze występowanie niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon, zawał mięśnia serca, udar niedokrwienny mózgu, hospitalizacja z powodu niewydolności serca), z ilorazem szans wynoszącym 1.16 (95% CI: 1.04-1.30, p=0.009) (98). Podobnie, z medianą obserwacji wynoszącą 4.1 roku, współwystępowanie dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego z nieprawidłową czynnością rozkurczową lewej komory ocenianą metodą Dopplera tkankowego, wiązało się z istotnie wyższym odsetkiem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych

oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca, w porównaniu do pacjentów bez tych patologii lub z wyłącznie jedną z nich (48).

W zaprezentowanej w niniejszym badaniu analizie nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy częstościami występowania zgonów, rewaskularyzacji i zawałów serca u pacjentów z CMD w porównaniu do grupy kontrolnej, co może być spowodowane małą liczebnością grupy oraz zbyt krótkim okresem obserwacji dla wykrycia potencjalnej różnicy (obserwacja 24 miesiące wobec cytowanych wyżej badań z obserwacją 4-5 lat). Warto również zauważyć, że w analizowanej grupie wystąpiła niewielka liczba punktów końcowych, co można z kolei tłumaczyć dobrym stanem zdrowia pacjentów włączanych do badania, z dobrą frakcją wyrzutową lewej komory oraz niskim zaawansowaniem zmian miażdżycowych.

Występowanie CMD a u stopień nasilenia dolegliwości stenokardialnych u pacjentów z przewlekłymi zespołami wieńcowymi

Brak jest celowanych badań o natężeniu dławicy w skali CCS u pacjentów z dysfunkcją mikrokrążenia wieńcowego, jednak dane przedstawione przez Forda i wsp. jednoznacznie wskazują, że wdrożenie stratyfikowanej diagnostyki czynnościowej prowadzi do poprawy w zakresie odczuwanych dolegliwości (110).

W przedstawionej tu 24-miesięcznej obserwacji pacjenci z grupy, w której nie stwierdzono CMD odnotowali poprawę w zakresie dolegliwości o 1 stopień w skali CCS. Z kolei brak istotnej statystycznie poprawy w podgrupie z rozpoznaniem CMD może być następstwem występowania u pacjentów spazmu naczyń wieńcowych, jednak chorzy nie byli poddawani prowokacyjnym testom z podaniem acetylocholiny, który mógłby wskazać na taką diagnozę (110).

Współwystępowanie dysfunkcji mikrokrążenia z miażdżycą naczyń nasierdziowych jest jednym z potencjalnych wytłumaczeń braku poprawy po angioplastykach wieńcowych w badaniu ORBITA (111). W przedstawionej w niniejszym badaniu obserwacji, w podgrupie pacjentów ze współwystępowaniem istotnej choroby wieńcowej z dysfunkcją mikrokrążenia, po 24 miesiącach nie było istotnej zmiany w nasileniu dolegliwości stenokardialnych, choć trzeba tu jednak podkreślić niewielką liczebność wyróżnionych podgrup.

7 Ograniczenia badania

Badanie miało charakter prospektywnego jednoośrodkowego rejestru, do którego włączono relatywnie niewielką grupę pacjentów (101 osób, 157 naczyń wieńcowych), stąd dla potwierdzenia

poczynionych obserwacji niezbędne jest powtórzenie ich w większym badaniu wieloośrodkowym. Należy zauważyć, że przywoływane w dyskusji badanie CorMiCa, którego publikacja wpłynęła na kształt wytycznych ESC, również było badaniem jednoośrodkowym, a jego autorzy podkreślali konieczność potwierdzenie wyników w szerszych badaniach wieloośrodkowych (110).

Dysfunkcja mikrokrążenia była stwierdzana metodą inwazyjną, co powodowało wyższe koszty jak również narażało pacjentów na ryzyko powikłań, jednak taka metodologia była przyjmowana przez wytyczne postępowania w stabilnych zespołach wieńcowych, a ponadto nie ma możliwości wykonania oznaczenia wartości IMR metodami nieinwazyjnymi. Wśród zbadanych 101 pacjentów nie stwierdzono poważnych zdarzeń niepożądanych.

Przeciętny stopień zwężenia tętnic wieńcowych był w badanej populacji niski, było to jednak spowodowane wykluczaniem z badania chorych z przewężeniami krytycznymi (tj. >90% średnicy naczynia).

Pacjenci kwalifikowani do diagnostyki inwazyjnej naczyń wieńcowych nie w każdym przypadku byli wcześniej poddawani badaniom czynnościowym weryfikującym stopień niedokrwienia lub wysiłkowym badaniom EKG potwierdzającym ich wysokie ryzyko zdarzeń, jednak rekrutacja do badania była prowadzona w latach 2015-2018, gdy wytyczne dopuszczały wykonanie diagnostyki inwazyjnej bez wcześniejszej ewidencji niedokrwienia jedynie na podstawie prawdopodobieństwa choroby przed testem.

Ocena rokowania pacjentów nie obejmowała stosowanej farmakoterapii, ponieważ w okresie rekrutacji nie było jednolitego standardu postępowania u pacjentów z rozpoznaniem CMD, dopiero lata 2020 i 2021 przyniosły stanowiska ekspertów ESC w tym kontekście.

Echokardiograficzna ocena funkcji rozkurczowej nie została wykonana u wszystkich pacjentów z powodu niewystarczającej jakości obrazowania u części chorych, co wpłynęło na ilość obserwacji włączonych do analizy oraz istotność statystyczną wyników (moc badania 62%, p=0.053). Należy jednak zauważyć, że nawet w analizach celowanych na ocenę echokardiograficzną, niewystarczająca jakość obrazowania była przyczyną odrzucenia blisko 19% obserwacji (100). Ponadto w badaniu analizowana jest jedynie dysfunkcja rozkurczowa a nie rozkurczowa niewydolność serca, bowiem pacjentów nie oznaczano stężeń peptydu natriuretycznego.

Biorąc pod uwagę powyższe, wnioski płynące z poczynionych obserwacji powinny być ostrożne, a postawione hipotezy należy zweryfikować w szerszych grupach pacjentów leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

8 Wnioski

1. W grupie pacjentów z granicznymi przewężeniami naczyń nasierdziowych występowanie CMD jest częste i dotyczy 45% pacjentów, niezależnie od stopnia zwężenia tętnicy w angiografii. W przypadku występowania istotnego hemodynamicznie przewężenia nasierdziowej tętnicy w ponad 34% przypadków współwystępuje dysfunkcja mikrokrążenia, co może tłumaczyć brak ustąpienia dławicy piersiowej u tych pacjentów pomimo wykonania rewaskularyzacji.

2. Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory może współwystępować z dysfunkcją mikrokrążenia wieńcowego nawet u 25% pacjentów.

3. Wyższy wiek pacjentów wiąże się z większą częstością występowania dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego.

4. Występowanie CMD oraz wyższe wartości ciśnienia skurczowego w trakcie pomiaru są istotnymi czynnikami ryzyka pojawienia się niezgodności pomiędzy oceną istotności przewężeń naczyń nasierdziowych indeksem hiperemicznym (FFR) i spoczynkowym (RFR).

5. Stwierdzenie CMD nie wiązało się z istotną zmianą stopnia nasilenia dolegliwości, ale w podgrupie pacjentów, u których wykluczono CMD i nie wykazano obecności istotnego przewężenia naczyń nasierdziowych w obserwacji 2-letniej, dolegliwości były mniej nasilone.

6. Prezentowane obserwacje należy potwierdzić w celowanych badaniach obejmujących szerszą populację pacjentów, celem uzyskania większej mocy statystycznej badania oraz poprawy jego walidacji zewnętrznej.

9 Piśmiennictwo

1. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: Epidemiological update. Eur Heart J 2013:3028–34. Doi: 10.1093/eurheartj/eht356.
2. Visseren FLJ., Mach F., Smulders YM., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021;42(34):3227–337. Doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
3. Timmis A., Townsend N., Gale CP., et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. Eur Heart J 2020;41(1):12–85. Doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHZ859.
4. Barbato E., Noc M., Baumbach A., et al. Mapping interventional cardiology in Europe: the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) Atlas Project. Eur Heart J 2020;41(27):2579–88. Doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHAA475.
5. Centrala NFZ DA i I. NFZ o zdrowiu, Choroba niedokrwienna serca. Warszawa: Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia; n.d.
6. Taqueti VR., Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options. J Am Coll Cardiol 2018;72(21):2625–41. Doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.042.
7. Crea F., Lanza GA., Camici PG. Physiology of Coronary Microcirculation. Coronary Microvascular Dysfunction. Milano: Springer Milan; 2014. p. 3–30.
8. Duncker DJ., Koller A., Merkus D., Canty JM. Regulation of Coronary Blood Flow in Health and Ischemic Heart Disease. Prog Cardiovasc Dis 2015;57(5):409–22. Doi: 10.1016/j.pcad.2014.12.002.
9. Duncker DJ., Bache RJ. Regulation of Coronary Blood Flow During Exercise. Physiol Rev 2008;88(3):1009–86. Doi: 10.1152/physrev.00045.2006.
10. Feigl EO. Berne's adenosine hypothesis of coronary blood flow control. Am J Physiol - Hear Circ Physiol 2004. Doi: 10.1152/classicessays.00003.2004.
11. AJ C., J D., E V., JA S. Balance between myogenic, flow-dependent, and metabolic flow control in coronary arterial tree: a model study. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002;282(6). Doi: 10.1152/AJPHEART.00491.2001.
12. Goodwill AG., Dick GM., Kiel AM., Tune JD. Regulation of Coronary Blood Flow. Compr

Physiol 2017;7(2):321–82. Doi: 10.1002/cphy.c160016.

13. Tune JD., Gorman MW., Feigl EO. Matching coronary blood flow to myocardial oxygen consumption. J Appl Physiol 2004:404–15. Doi: 10.1152/japplphysiol.01345.2003.

14. BI L., G H., PG C. The many faces of myocardial ischaemia and angina. Cardiovasc Res 2019;115(10):1460–70. Doi: 10.1093/CVR/CVZ160.

15. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2019. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.

16. Shaw LJ., Berman DS., Picard MH., et al. Comparative definitions for moderate-severe ischemia in stress nuclear, echocardiography, and magnetic resonance imaging. JACC Cardiovasc Imaging 2014:593–604. Doi: 10.1016/j.jcmg.2013.10.021.

17. Shabbir A., Fan L., Fraser G., Cassar MP., Swinburn J. Quantification of Ischemia As a Prognostic Mandate for Coronary Revascularization in Asymptomatic Patients: How Much Is Enough? Crit Pathw Cardiol 2019:98–101. Doi: 10.1097/HPC.0000000000000176.

18. Marwick TH., Case C., Vasey C., Allen S., Short L., Thomas JD. Prediction of mortality by exercise echocardiography a strategy for combination with the Duke treadmill score. Circulation 2001;103(21):2566–71. Doi: 10.1161/01.CIR.103.21.2566.

19. Abdelrahman KM., Chen MY., Dey AK., et al. Coronary Computed Tomography Angiography From Clinical Uses to Emerging Technologies: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2020:1226–43. Doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.076.

20. Kumar G., Desai R., Gore A., et al. Real world validation of the nonhyperemic index of coronary artery stenosis severity—Resting full-cycle ratio—RE-VALIDATE. Catheter Cardiovasc Interv 2020;96(1):E53–8. Doi: 10.1002/ccd.28523.

21. Svanerud J., Ahn JM., Jeremias A., et al. Validation of a novel non-hyperaemic index of coronary artery stenosis severity: The Resting Full-cycle Ratio (VALIDATE RFR) study. EuroIntervention 2018;14(7):806–14. Doi: 10.4244/EIJ-D-18-00342.

22. Tonino PAL., De Bruyne B., Pijls NHJ., et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. N Engl J Med 2009;360(3):213–24. Doi: 10.1056/NEJMoa0807611.

23. Maini R., Moscona J., Sidhu G., et al. Pooled diagnostic accuracy of resting distal to aortic

coronary pressure referenced to fractional flow reserve: The importance of resting coronary physiology. J Interv Cardiol 2018;31(5):588–98. Doi: 10.1111/joic.12517.

24. Raja DC., Subban V., Mathew R., et al. Comparison of resting and adenosine-free pressure indices with adenosine-induced hyperemic fractional flow reserve in intermediate coronary lesions. Indian Heart J 2019;71(1):74–9. Doi: 10.1016/j.ihj.2018.11.016.

25. Kato Y., Dohi T., Chikata Y., et al. Predictors of discordance between fractional flow reserve and resting full-cycle ratio in patients with coronary artery disease: Evidence from clinical practice. J Cardiol 77(3):313–9. Doi: 10.1016/j.jjcc.2020.10.014.

26. Pijls NHJ., de Bruyne B., Peels K., et al. Measurement of Fractional Flow Reserve to Assess the Functional Severity of Coronary-Artery Stenoses. N Engl J Med 1996;334(26):1703–8. Doi: 10.1056/NEJM199606273342604.

27. Pijls NH., van Son JA., Kirkeeide RL., De Bruyne B., Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation 1993;87(4):1354–67. Doi: 10.1161/01.cir.87.4.1354.

28. Gould KL., Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. Am J Cardiol 1974;34(1):48–55. Doi: 10.1016/0002-9149(74)90092-7.

29. Pijls NHJ., Van Gelder B., Van Der Voort P., et al. Fractional flow reserve: A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. Circulation 1995;92(11):3183–93. Doi: 10.1161/01.CIR.92.11.3183.

30. Layland J., Carrick D., Lee M., Oldroyd K., Berry C. Adenosine. JACC Cardiovasc Interv 2014;7(6):581–91. Doi: 10.1016/j.jcin.2014.02.009.

31. Legutko J., Kleczyński P., Dziewierz A., Rzeszutko Ł., Dudek D. Adenosine intracoronary bolus dose escalation versus intravenous infusion to induce maximum coronary hyperemia for fractional flow reserve assessment. Kardiol Pol 2019;77(6):610–7. Doi: 10.5603/KP.a2019.0060.

32. Pijls NHJ., Fearon WF., Tonino PAL., et al. Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol 2010;56(3):177–84. Doi: 10.1016/j.jacc.2010.04.012.

33. Bech GJW., De Bruyne B., Pijls NHJ., et al. Fractional Flow Reserve to Determine the Appropriateness of Angioplasty in Moderate Coronary Stenosis. Circulation 2001;103(24):2928–34. Doi: 10.1161/01.CIR.103.24.2928.

34. De Bruyne B., Pijls NHJ., Kalesan B., et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. N Engl J Med 2012;367(11):991–1001. Doi: 10.1056/NEJMoa1205361.

35. Neumann FJ., Sechtem U., Banning AP., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.

36. Douglas PS., Hoffmann U., Patel MR., et al. Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2015;372(14):1291–300. Doi: 10.1056/NEJMoa1415516.

37. Maddox TM., Stanislawski MA., Grunwald GK., et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. JAMA 2014;312(17):1754–63. Doi: 10.1001/jama.2014.14681.

38. Jespersen L., Hvelplund A., Abildstrom SZ., et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. Eur Heart J 2012;33(6):734–44. Doi: 10.1093/eurheartj/ehr331.

39. Noel Bairey Merz C., Pepine CJ., Walsh MN., Fleg JL. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. Circulation 2017;135(11):1075–92. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024534.

40. Ong P., Camici PG., Beltrame JF., et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. Int J Cardiol 2018;250:16–20. Doi: 10.1016/j.ijcard.2017.08.068.

41. Camici PG., Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction. N Engl J Med 2007;356(8):830–40. Doi: 10.1056/NEJMra061889.

42. Patel MR., Peterson ED., Dai D., et al. Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. N Engl J Med 2010;362(10):886–95. Doi: 10.1056/NEJMoa0907272.

43. Corcoran D., Young R., Adlam D., et al. Coronary microvascular dysfunction in patients with stable coronary artery disease: The CE-MARC 2 coronary physiology sub-study. Int J Cardiol

2018;266:7–14. Doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.061.

44. Fearon WF., Low AF., Yong AS., et al. Prognostic value of the Index of Microcirculatory Resistance measured after primary percutaneous coronary intervention. Circulation 2013;127(24):2436–41. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000298.

45. McGeoch R., Watkins S., Berry C., et al. The Index of Microcirculatory Resistance Measured Acutely Predicts the Extent and Severity of Myocardial Infarction in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. JACC Cardiovasc Interv 2010;3(7):715–22. Doi: 10.1016/j.jcin.2010.04.009.

46. Escaned J., Colmenárez H., Ferrer MC., et al. Diastolic Dysfunction in Diabetic Patients Assessed With Doppler Echocardiography: Relationship With Coronary Atherosclerotic Burden and Microcirculatory Impairment. Rev Española Cardiol (English Ed 2009;62(12):1395–403. Doi: 10.1016/s1885-5857(09)73534-0.

47. Sorop O., Heinonen I., Van Kranenburg M., et al. Multiple common comorbidities produce left ventricular diastolic dysfunction associated with coronary microvascular dysfunction, oxidative stress, and myocardial stiffening. Cardiovasc Res 2018;114(7):954–64. Doi: 10.1093/cvr/cvy038.

48. Taqueti VR., Solomon SD., Shah AM., et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J 2018;39(10):840–9. Doi: 10.1093/eurheartj/ehx721.

49. Kawata T., Daimon M., Miyazaki S., et al. Coronary microvascular function is independently associated with left ventricular filling pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol 2015;14(1). Doi: 10.1186/s12933-015-0263-7.

50. Cecchi F., Olivotto I., Gistri R., Lorenzoni R., Chiriatti G., Camici PG. Coronary Microvascular Dysfunction and Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. N Engl J Med 2003;349(11):1027–35. Doi: 10.1056/NEJMoa025050.

51. Michelsen MM., Mygind ND., Pena A., et al. Transthoracic Doppler echocardiography compared with positron emission tomography for assessment of coronary microvascular dysfunction: The iPOWER study. Int J Cardiol 2017;228:435–43. Doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.004.

52. De Bruyne B., Pijls NH., Smith L., Wievegg M., Heyndrickx GR. Coronary thermodilution to

assess flow reserve: experimental validation. Circulation 2001;104(17):2003–6.

53. Pijls NHJ., De Bruyne B., Smith L., et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. Circulation 2002;105(21):2482–6. Doi: 10.1161/01.CIR.0000017199.09457.3D.

54. Ferrari M., Schnell B., Werner GS., Figulla HR. Safety of deferring angioplasty in patients with normal coronary flow velocity reserve. J Am Coll Cardiol 1999;33(1):82–7. Doi: 10.1016/S0735-1097(98)00552-X.

55. van de Hoef TP., Nolte F., EchavarrÍa-Pinto M., et al. Impact of hyperaemic microvascular resistance on fractional flow reserve measurements in patients with stable coronary artery disease: insights from combined stenosis and microvascular resistance assessment. Heart 2014;100(12):951–9. Doi: 10.1136/heartjnl-2013-305124.

56. Fearon WF., Kobayashi Y. Invasive Assessment of the Coronary Microvasculature. Circ Cardiovasc Interv 2017;10(12):e005361. Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005361.

57. Fearon WF., Balsam LB., Farouque HM., et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. Circulation 2003;107(25):3129–32. Doi: 10.1161/01.CIR.0000080700.98607.D1.

58. Ng MK., Yeung AC., Fearon WF. Invasive assessment of the coronary microcirculation: superior reproducibility and less hemodynamic dependence of index of microcirculatory resistance compared with coronary flow reserve. Circulation 2006;113(17):2054–61. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.603522.

59. Yong AS., Layland J., Fearon WF., et al. Calculation of the index of microcirculatory resistance without coronary wedge pressure measurement in the presence of epicardial stenosis. JACC Cardiovasc Interv 2013;6(1):53–8. Doi: 10.1016/j.jcin.2012.08.019.

60. Ng MKC., Yong ASC., Ho M., et al. The index of microcirculatory resistance predicts myocardial infarction related to percutaneous coronary intervention. Circ Cardiovasc Interv 2012;5(4):515–22. Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.969048.

61. Lee JM., Jung J-H., Hwang D., et al. Coronary Flow Reserve and Microcirculatory Resistance in Patients With Intermediate Coronary Stenosis. J Am Coll Cardiol 2016;67(10):1158–69. Doi: 10.1016/J.JACC.2015.12.053.

62. Kobayashi Y., Lee JHJM., Fearon WF., et al. Three-Vessel Assessment of Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Clinical Suspicion of Ischemia: Prospective Observational Study With the Index of Microcirculatory Resistance. Circ Cardiovasc Interv 2017;10(11). Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005445.

63. Melikian N., Vercauteren S., Fearon WF., et al. Quantitative assessment of coronary microvascular function in patients with and without epicardial atherosclerosis. EuroIntervention J Eur Collab with Work Gr Interv Cardiol Eur Soc Cardiol 2010;5(8):939–45. Doi: 10.4244/.

64. Layland J., Carrick D., McEntegart M., et al. Vasodilatory Capacity of the Coronary Microcirculation is Preserved in Selected Patients With Non–ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. Circ Cardiovasc Interv 2013;6(3):231–6. Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000180.

65. Neumann F-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2019;40(2):87–165. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.

66. Pijls NHJ., van Schaardenburgh P., Manoharan G., et al. Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis. J Am Coll Cardiol 2007;49(21):2105–11. Doi: 10.1016/j.jacc.2007.01.087.

67. Ahn J-M., Park D-W., Shin E-S., et al. Fractional Flow Reserve and Cardiac Events in Coronary Artery Disease: Data From a Prospective IRIS-FFR Registry (Interventional Cardiology Research Incooperation Society Fractional Flow Reserve). Circulation 2017;135(23):2241–51. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024433.

68. van Nunen LX., Zimmermann FM., Tonino PAL., et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. Lancet 2015;386(10006):1853–60. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)00057-4.

69. Maini R., Moscona J., Katigbak P., et al. Instantaneous wave-free ratio as an alternative to fractional flow reserve in assessment of moderate coronary stenoses: A meta-analysis of diagnostic accuracy studies. Cardiovasc Revascularization Med 2018;19(5):613–20. Doi: 10.1016/j.carrev.2017.12.014.

70. Hennigan B., Oldroyd KG., Berry C., et al. Discordance Between Resting and Hyperemic Indices of Coronary Stenosis Severity: The VERIFY 2 Study (A Comparative Study of

Resting Coronary Pressure Gradient, Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve in an Unselected Population Referred . Circ Cardiovasc Interv 2016;9(11). Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004016.

71. Yonetsu T., Murai T., Kanaji Y., et al. Significance of microvascular function in visual - Functional mismatch between invasive coronary angiography and fractional flow reserve. J Am Heart Assoc 2017;6(6). Doi: 10.1161/JAHA.117.005916.

72. Venkitachalam L., Kip KE., Mulukutla SR., et al. Temporal trends in patient-reported angina at 1 year after percutaneous coronary revascularization in the stent era: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored 1997–2006 dynamic registry. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2009;2:607–15.

73. Ben-Yehuda O., Kazi DS., Bonafede M., et al. Angina and associated healthcare costs following percutaneous coronary intervention: a real-world analysis from a multi-payer database. Catheter Cardiovasc Interv 2016;88:1017–24.

74. Abdallah MS., Wang K., Magnuson EA., et al. Quality of life after surgery or DES in patients with 3-vessel or left main disease. J Am Coll Cardiol 2017;69:2039–50.

75. Boden WE., O'Rourke RA., Teo KK., et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. N Engl J Med 2007;356(15):1503–16. Doi: 10.1056/NEJMoa070829.

76. Stefanini G., Alfonso F., Barbato E., et al. Management of myocardial revascularisation failure: An expert consensus document of the EAPCI. EuroIntervention 2020;16(11):E875–90. Doi: 10.4244/EIJ-D-20-00487.

77. Niccoli G., Montone RA., Lanza GA., Crea F. Angina after percutaneous coronary intervention: The need for precision medicine. Int J Cardiol 2017;248:14–9. Doi: 10.1016/j.ijcard.2017.07.105.

78. Lee B-KK., Lim H-SS., Fearon WF., et al. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. Circulation 2015;131(12):1054–60. Doi: 10.1161/circulationaha.114.012636.

79. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. Am J Cardiol 1983;51(3):606.

80. De Bruyne B., Pijls NHJ., Barbato E., et al. Intracoronary and Intravenous Adenosine 5′-

Triphosphate, Adenosine, Papaverine, and Contrast Medium to Assess Fractional Flow Reserve in Humans. Circulation 2003;107(14):1877–83. Doi: 10.1161/01.CIR.0000061950.24940.88.

81. Lang RM., Badano LP., Mor-Avi V., et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging n.d. Doi: 10.1093/ehjci/jev014.

82. Lang RM., Badano LP., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015;16(3):233–71. Doi: 10.1093/ehjci/jev014.

83. Marinescu MA., Löffler AI., Ouellette M., Smith L., Kramer CM., Bourque JM. Coronary Microvascular Dysfunction, Microvascular Angina, and Treatment Strategies. JACC Cardiovasc Imaging 2015;8(2):210–20. Doi: 10.1016/j.jcmg.2014.12.008.

84. Subirana I., Sanz H., Vila J. Building Bivariate tables: The compareGroups package for R. J Stat Softw 2014;57(12):1–16. Doi: 10.18637/jss.v057.i12.

85. Bates D., Mächler M., Bolker BM., Walker SC. Fitting linear mixed-effects models using lme4. J Stat Softw 2015;67(1):1–48. Doi: 10.18637/jss.v067.i01.

86. Lüdecke D., Ben-Shachar M., Patil I., Waggoner P., Makowski D. performance: An R Package for Assessment, Comparison and Testing of Statistical Models. J Open Source Softw 2021;6(60):3139. Doi: 10.21105/joss.03139.

87. Ben-Shachar M., Lüdecke D., Makowski D. effectsize: Estimation of Effect Size Indices and Standardized Parameters. J Open Source Softw 2020;5(56):2815. Doi: 10.21105/joss.02815.

88. Makowski D., Ben-Shachar M., Patil I., Lüdecke D. Methods and Algorithms for Correlation Analysis in R. J Open Source Softw 2020;5(51):2306. Doi: 10.21105/joss.02306.

89. Murthy VL., Naya M., Taqueti VR., et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. Circulation 2014;129(24):2518–27. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507.

90. Mygind ND., Michelsen MM., Pena A., et al. Coronary microvascular function and cardiovascular risk factors in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery

disease: The iPOWER study. J Am Heart Assoc 2015;5(3). Doi: 10.1161/JAHA.115.003064.

91. Sara JD., Widmer RJ., Matsuzawa Y., Lennon RJ., Lerman LO., Lerman A. Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease. JACC Cardiovasc Interv 2015;8(11):1445–53. Doi: 10.1016/j.jcin.2015.06.017.

92. Groepenhoff F., Klaassen RGM., Valstar GB., et al. Evaluation of non-invasive imaging parameters in coronary microvascular disease: a systematic review. BMC Med Imaging 2021;21(1). Doi: 10.1186/s12880-020-00535-7.

93. Lee JM., Layland J., Jung JH., et al. Integrated Physiologic Assessment of Ischemic Heart Disease in Real-World Practice Using Index of Microcirculatory Resistance and Fractional Flow Reserve: Insights from the International Index of Microcirculatory Resistance Registry. Circ Cardiovasc Interv 2015;8(11). Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002857.

94. Carrick D., Haig C., Ahmed N., et al. Comparative Prognostic Utility of Indexes of Microvascular Function Alone or in Combination in Patients With an Acute ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. Circulation 2016;134(23):1833–47. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022603.

95. Fearon WF., Shah M., Ng M., et al. Predictive value of the index of microcirculatory resistance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2008;51(5):560–5. Doi: 10.1016/j.jacc.2007.08.062.

96. Dykun I., Kärner L., Mahmoud I., et al. Association of echocardiographic measures of left ventricular diastolic dysfunction and hypertrophy with presence of coronary microvascular dysfunction. IJC Hear Vasc 2020;27. Doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100493.

97. Sicari R., Rigo F., Cortigiani L., Gherardi S., Galderisi M., Picano E. Additive Prognostic Value of Coronary Flow Reserve in Patients With Chest Pain Syndrome and Normal or Near-Normal Coronary Arteries. Am J Cardiol 2009;103(5):626–31. Doi: 10.1016/j.amjcard.2008.10.033.

98. Pepine CJ., Anderson RD., Sharaf BL., et al. Coronary Microvascular Reactivity to Adenosine Predicts Adverse Outcome in Women Evaluated for Suspected Ischemia. Results From the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) Study. J Am Coll Cardiol 2010;55(25):2825–32. Doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.054.

99. Escaned J., Colmenarez H., Ferrer MC., et al. Diastolic dysfunction in diabetic patients assessed with Doppler echocardiography: relationship with coronary atherosclerotic burden and microcirculatory impairment. Rev Esp Cardiol 2009;62(12):1395–403.

100. Lam JH., Quah JX., Davies T., et al. Relationship between coronary microvascular dysfunction and left ventricular diastolic function in patients with chest pain and unobstructed coronary arteries. Echocardiography 2020;37(8):1199–204. Doi: 10.1111/echo.14794.

101. Aguiar Rosa S., Rocha Lopes L., Fiarresga A., Ferreira RC., Mota Carmo M. Coronary microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: Pathophysiology, assessment, and clinical impact. Microcirculation 2021;28(1):e12656. Doi: 10.1111/micc.12656.

102. Camici P., Chiriatti G., Lorenzoni R., et al. Coronary vasodilation is impaired in both hypertrophied and nonhypertrophied myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy: A study with nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. J Am Coll Cardiol 1991;17(4):879–86. Doi: 10.1016/0735-1097(91)90869-B.

103. Rajappan K., Rimoldi OE., Dutka DP., et al. Mechanisms of coronary microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries. Circulation 2002;105(4):470–6. Doi: 10.1161/hc0402.102931.

104. Petersen SE., Jerosch-Herold M., Hudsmith LE., et al. Evidence for Microvascular Dysfunction in Hypertrophic Cardiomyopathy New Insights From Multiparametric Magnetic Resonance Imaging 2007. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.657023.

105. Radvan J., Choudhury L., Sheridan DJ., Camici PG. Comparison of coronary vasodilator reserve in elite rowing athletes versus hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1997;80(12):1621–3. Doi: 10.1016/S0002-9149(97)00778-9.

106. Fineschi M., Bravi A., Gori T. The “slow coronary flow” phenomenon: Evidence of preserved coronary flow reserve despite increased resting microvascular resistances. Int J Cardiol 2008;127(3):358–61. Doi: 10.1016/j.ijcard.2007.06.010.

107. Lee JM., Rhee T-M., Choi KH., et al. Clinical Outcome of Lesions With Discordant Results Among Different Invasive Physiologic Indices ― Resting Distal Coronary to Aortic Pressure Ratio, Resting Full-Cycle Ratio, Diastolic Pressure Ratio, Instantaneous Wave-Free Ratio, and Fractional Flow Res. Circ J 2019;83(11):2210–21. Doi: 10.1253/circj.CJ-19-0230.

108. Muroya T., Kawano H., Hata S., et al. Relationship between resting full-cycle ratio and

fractional flow reserve in assessments of coronary stenosis severity. Catheter Cardiovasc Interv 2020;96(4):E432–8. Doi: 10.1002/ccd.28835.

109. Cook CM., Jeremias A., Petraco R., et al. Fractional Flow Reserve/Instantaneous Wave-Free Ratio Discordance in Angiographically Intermediate Coronary Stenoses: An Analysis Using Doppler-Derived Coronary Flow Measurements. JACC Cardiovasc Interv 2017;10(24):2514–24. Doi: 10.1016/j.jcin.2017.09.021.

110. Ford TJ., Stanley B., Good R., et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina. J Am Coll Cardiol 2018;72(23):2841–55. Doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.006.

111. Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi HM., et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2018;391(10115):31–40. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9.

10 Streszczenie

Wstęp

Choroba niedokrwienna serca jest przyczyną około 20% zgonów wśród mężczyzn i kobiet, stanowiąc duże wyzwanie dla systemów ochrony zdrowia na całym świecie. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia w Polsce na chorobę niedokrwienną serca choruje około 4,2% populacji, co daje blisko 1.8 miliona osób. W diagnostyce choroby niedokrwiennej serca wykorzystuje się badania nieinwazyjne, jak również inwazyjną angiografię wieńcową. Pomimo stwierdzenia niedokrwienia mięśnia serca w ocenie nieinwazyjnej, u ponad 39% pacjentów poddanych planowo inwazyjnej angiografii tętnic wieńcowych nie stwierdza się obecności istotnych przewężeń. Z kolei graniczne zwężenia powinny być, zgodnie z obecną praktyką kliniczną, weryfikowane w ocenie czynnościowej (pomiary gradientu ciśnień przez zwężenie metodami FFR lub spoczynkowymi jak RFR), w części przypadków ocena wymienionymi wskaźnikami daje niezgodne wyniki. Należy zauważyć, że nawet w przypadku pacjentów z potwierdzoną istotnością przewężenia, którzy zostali poddani rewaskularyzacji, w części przypadków nadal utrzymują się dolegliwości stenokardialne.

Zarówno przy braku przewężeń jak i w wykonanej rewaskularyzacji, potencjalną przyczyną utrzymywania się dolegliwości może być występowanie dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego (CMD). Patologia ta może być diagnozowana podczas inwazyjnej koronarografii przy wykorzystaniu termodylucji z obliczeniem wskaźnika rezerwy wieńcowej (CFR) jak również indeksu oporu mikrokrążenia (IMR).

Cele badania

1. Określenie częstości występowania dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego (CMD) u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.
2. Określenie częstości występowania dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w podgrupach pacjentów z CMD oraz bez CMD (grupa kontrolna).
3. Określenie częstości występowania klasycznych czynników ryzyka miażdżycy w podgrupach pacjentów z CMD oraz bez CMD (grupa kontrolna).
4. Określenie wpływu CMD na niezgodność pomiędzy oceną istotności przewężenia nasierdziowych tętnic wieńcowych przy wykorzystaniu wskaźnika hiperemicznego FFR oraz wskaźnika spoczynkowego RFR.

5. Analiza wpływu CMD na stopień nasilenia dolegliwości, przeżycie i częstość występowania hospitalizacji oraz rewaskularyzacji wieńcowej w obserwacji odległej.

Metodyka

Badanie było prospektywnym badaniem obserwacyjnym, do którego włączono pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym, ze wskazaniami do inwazyjnej koronarografii, u których nie wykazano obecności krytycznych (tj. >90%) przewężeń naczyń wieńcowych. U chorych wykonano czynnościową ocenę istotności przewężeń naczyń nasierdziowych technikami FFR i RFR oraz ocenę czynności mikrokrążenia przy pomocy wskaźników CFR, IMR oraz obliczano pojemność rozkurczową mikrokrążenia (RRR).

Dysfunkcję mikrokrążenia rozpoznawano w przypadku stwierdzenia wartości IMR>25 a w przypadku braku istotnego przewężenia naczynia nasierdziowego przy wartości CFR<2.0

U pacjentów wykonano ponadto badanie echokardiograficzne celem analizy funkcji rozkurczowej lewej komory.

Wyniki

Wśród 101 pacjentów, o średniej wieku 66 lat (SD=9), w tym 74% mężczyzn, u 45 osób (45%) postawiono rozpoznanie CMD, przy czym u osób bez istotnych przewężeń CMD występowała istotnie częściej niż u pacjentów z przynajmniej 1 istotnym przewężeniem tętnic wieńcowych (55% vs 34%, p=0.035). Dysfunkcję rozkurczową rozpoznano u 63% pacjentów z rozpoznaniem CMD oraz u 39% chorych bez CMD (p=0.053). Grupy pacjentów z rozpoznaniem CMD nie różniły się pod względem wieku, płci, częstości występowania lub leczenia nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, ani wywiadu palenia tytoniu (p>0.05). Pacjentów z CMD cechowała wyższa indeksowana masa lewej komory w porównaniu do pacjentów bez CMD (121 vs 101 g/m^2, p=0.032). W modelach jedno- oraz wieloczynnikowych, spośród klasycznych czynników ryzyka miażdżycy jedynie wyższy wiek był niezależnym predyktorem występowania CMD, z ilorazem szans wynoszącym 1.05 (95% CI:1.01-1.10, p=0.030).

W analizie na poziomie naczyń, której poddano 157 tętnic, w tym 57% gałęzi międzykomorowych przednich, nie stwierdzono różnic w ilościowej ocenie angiograficznej, a w przypadku rozpoznania CMD na poziomie naczynia obserwowano wyższe wartości FFR oraz RFR (odpowiednio 0.84 vs 0.83, p=0.029 oraz 0.92 vs 0.89, p=0.045). W ocenie czynnościowej naczynia z rozpoznaniem CMD cechowały niższe wartości CFR (1.6 vs 2.6, p<0.001) oraz RRR (1.9 vs 3.4, p<0.001), ale wyższe wartości IMR (29 vs 15, p<0.001).

Niezgodność w ocenie RFR z FFR wystąpiła w 44 przypadkach (28% pomiarów), przy czym wartości RFR wykazały dobrą korelację z wartościami FFR (R=0.66, p<0.001). W przypadku niezgodności pomiarów RFR i FFR częściej obserwowano cechy CMD niż w przypadku pomiarów zgodnych (63.6% vs 47.1%, p=0.016). W przypadku naczyń z niezgodnością w ocenie RFR z FFR obserwowano istotnie niższe wartości CFR (1.9 vs 2.1, p=0.031) oraz RRR (2.5 vs 2.9, p=0.048), a same pomiary wykonane były przy istotnie wyższych wartościach ciśnienia skurczowego krwi (146mmHg vs 133 mmHg, p=0.039) i przy wyższym ciśnieniu pulsu (82 vs 67 mmHg, p<0.001).

W okresie mediany 23 miesięcy obserwacji stwierdzono ogółem zmniejszenie dolegliwości z klasy II do I wg CCS (p<0.001), ale w analizie podgrup różnica była istotna jedynie wśród pacjentów bez rozpoznania CMD i bez istotnych przewężeń naczyń nasierdziowych. W okresie obserwacji nie wykazano obecności różnic w częstości hospitalizacji, zgonów ani rewaskularyzacji u pacjentów z CMD w porównaniu do pacjentów bez tego rozpoznania.

Wnioski

1. W grupie pacjentów z granicznymi przewężeniami naczyń nasierdziowych występowanie CMD jest częste i dotyczy 45% pacjentów, niezależnie od stopnia zwężenia tętnicy w angiografii. W przypadku występowania istotnego hemodynamicznie przewężenia nasierdziowej tętnicy w ponad 34% przypadków współwystępuje dysfunkcja mikrokrążenia, co może tłumaczyć brak ustąpienia dławicy piersiowej u tych pacjentów pomimo wykonania rewaskularyzacji.

2. Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory może współwystępować z dysfunkcją mikrokrążenia wieńcowego nawet u 25% pacjentów.

3. Wyższy wiek pacjentów wiąże się z większą częstością występowania dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego.

4. Występowanie CMD oraz wyższe wartości ciśnienia skurczowego w trakcie pomiaru są istotnymi czynnikami ryzyka pojawienia się niezgodności pomiędzy oceną istotności przewężeń naczyń nasierdziowych indeksem hiperemicznym (FFR) i spoczynkowym (RFR).

5. Stwierdzenie CMD nie wiązało się z istotną zmianą stopnia nasilenia dolegliwości, ale w podgrupie pacjentów, u których wykluczono CMD i nie wykazano obecności istotnego przewężenia naczyń nasierdziowych w obserwacji 2-letniej, dolegliwości były mniej nasilone.

6. Prezentowane obserwacje należy potwierdzić w celowanych badaniach obejmujących szerszą populację pacjentów, celem uzyskania większej mocy statystycznej badania oraz poprawy jego walidacji zewnętrznej.

11 English summary

Introduction

Ischaemic heart disease (IHD) is a cause of about 20% deaths among male and female, being still a big issue for healthcare systems around the world. According to Polish National Health Fund data, ischaemic heart disease is present in 4.2% of Polish population, what equals to 1.8 million people. Diagnosis of IHD is based on non-invasive tests as well as invasive coronary angiography (ICA). Even though non-invasive test shows some extent of ischaemia, in over 39% of patients undergoing routine ICA, no significant coronary stenosis is present. On the other hand, when borderline stenosis is visualised, according to contemporary guidelines, further functional testing should be performed (Fractional Flow Reserve or non-hyperaemic indices like RFR). Unfortunately, FFR and RFR values may be discordant. It should be highlighted, that even in patients undergoing optimal revascularization due to significant stenosis, angina may be still present afterwards.

In both situations, either when there is no significant epicardial stenosis or performed revascularization, the common reason for angina might be coronary microcirculatory dysfunction (CMD). The latter can be diagnosed during ICA with the use of thermodilution methods like coronary flow reserve measurements (CFR) or index of microcirculatory resistance calculation (IMR).

Aims

1. Analysis of prevalence of coronary microcirculatory dysfunction in patients with chronic coronary syndrome.
2. Analysis of prevalence of diastolic dysfunction in subgroups diagnosed with CMD and without CMD (control group).
3. Analysis of prevalence of classic risk factors of atherosclerosis in subgroups diagnosed with CMD and without CMD (control group).
4. Analysis of CMD influence on discordance between FFR and non-hyperaemic indices like RFR in borderline stenosis assessment.
5. Analysis of CMD influence on symptoms, survival, hospital readmissions and revascularization in long term follow-up.

Methods

Research was a prospective observational study, including patients with chronic coronary syndrome, who underwent ICA revealing borderline coronary stenosis in visual assessment. Patients underwent functional testing with FFR, RFR, as well as microcirculatory testing with CFR, IMR and relative

resistive ratio (RRR) calculations using thermodilution method. CMD was diagnosed either when IMR>25 was present, or when CFR<2.0 in cases of non-significant epicardial stenosis. Echocardiography was used to detect a diastolic dysfunction of the left ventricle.

Results

Among 101 patients, mean age of 66 (SD=9) years, 74% male, in 45 cases (45% of tested group) CMD was diagnosed. CMD was more prevalent in patients without significant coronary stenosis compared to a group with at least 1 significant lesion (55% vs 34%, p=0.035). Diastolic dysfunction was present in 63% of patients with CMD and in 39% of patients when CMD was excluded (p=0.053). Both groups were similar in terms of age, sex, prevalence of arterial hypertension, dyslipidaemia or history of tobacco use (p=NS).

Patients with CMD had higher indexed left ventricle mass compared to patients without CMD (121 vs 101 g/m^2, p=0.032). In univariate and mulitvariate regression models, only higher age was an independent risk factor for CMD presence, with OR 1.05 (95% CI:1.01-1.10, p=0.030).

Per vessel analysis included 157 arteries (57% LADs) and revealed no significant difference in terms of quantitative coronary angiography. When CMD was present, higher FFR and RFR values were observed (0.84 vs 0.83, p=0.029 and 0.92 vs 0.89, p=0.045, respectively). On the contrary, in CMD group there were significantly lower CFR (1.6 vs 2.6, p<0.001) and RRR values (1.9 vs 3.4, p<0.001) but higher IMR levels (29 vs 15, p<0.001) compared to a group without CMD.

Discordance between RFR and FFR was observed in 44 cases (28% of measurements), however, RFR values were significantly correlated with FFR (R=0.66, p<0.001). In RFR-FFR discordant group, higher prevalence of CMD was observed, compared to RFR-FFR concordant group (63.6% vs 47.1%, p=0.016). In vessels with discordant RFR-FFR there were significantly lower CFR (1.9 vs 2.1, p=0.031) and RRR values (2.5 vs 2.9, p=0.048). Measurements in RFR-FFR discordant group were performed with higher systolic blood pressure (146 mmHg vs 133 mmHg, p=0.039) and higher pulse pressure (82 mmHg vs 67 mmHg, p<0.001) compared to concordant group.

In median follow-up time of 23-months, a significant decrease in angina occurrence was observed (median decrease from CCS II to CCS I, p<0.001), however, in a subanalysis according to final diagnosis, the only significant decrease in symptoms was observed in patients with excluded CMD and no significant coronary stenosis. During the follow-up period there were no differences in terms of hospital readmissions rate, mortality or revascularization between CMD and non-CMD group.

Conclusions

1. In patients with borderline coronary stenosis, CMD is common and diagnosed in 45% of cases, independently from vessel stenosis grade visualized in coronary angiography. Despite diagnosis of significant coronary stenosis, CMD is still present in over 34% of patients, and could account for persistent angina after revascularization.

2. Diastolic dysfunction may coexist with CMD in over 25% of patients.

3. Higher age is associated with higher prevalence od CMD.

4. Presence of CMD and higher systolic blood pressure during functional stenosis assessment may be associated with discordance between FFR and non-hyperemic indices (RFR).

5. Diagnosis of CMD did not influence intensity of angina, however in patients with excluded CMD and without any significant epicardial stenosis, during a 2-year follow-up angina significantly decreased.

6. It should be noted that results of the study should be confirmed in large scale clinical trials.

12 Spis rycin

Rycina 1. Schematyczne przedstawienie relacji przepływów krwi i oporów w naczyniach nasierdziowych oraz w obrębie miokardium. Na niebiesko przedstawiono składowe niezbędne dla obliczenia specyficznej dla tętnicy wartości FFR_{cor}, a na zielono założenia i uproszczenia, które pozwalają oszacować wartości FFR_{myo}. 16

Rycina 2. Wpływ adenozyny na opory mikrokrążenia wieńcowego. Spadek oporu mikrokrążenia poprzez działanie adenozyny na receptor A_2 zaznaczono czerwoną strzałką. 17

Rycina 3. Obliczanie wartości indeksu RFR w oprogramowaniu Coroflow (opracowanie własne). 31

Rycina 4. Przykładowy zrzut ekranu oprogramowania RadiView w trakcie oceny IMR oraz CFR (opracowanie własne). 32

Rycina 5. Podział pacjentów na grupy w zależności od obecności istotnych przewężeń nasierdziowych naczyń wieńcowych oraz stanu mikrokrążenia wieńcowego. 36

Rycina 6. Odsetek pacjentów z dysfunkcją mikrokrążenia (CMD): Panel A - w całej grupie badanej; Panel B – w podgrupach bez istotnych hemodynamicznie przewężeń naczyń nasierdziowych oraz w podgrupie z co najmniej jednym istotnie przewężonym naczyniem. 37

Rycina 7. Podział pacjentów w zależności od występowania dysfunkcji rozkurczowej oraz dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego w podgrupie pacjentów z pełną oceną echokardiograficzną. 38

Rycina 8. Odsetki pacjentów z dysfunkcją rozkurczową mięśnia lewej komory w podgrupie pacjentów z pełną oceną echokardiograficzną, Panel A - cała grupa badana, Panel B - podgrupy wyróżnione na podstawie występowania dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego (CMD). 38

Rycina 9. Współwystępowanie patologii mikrokrążenia oraz dysfunkcji rozkurczowej w podgrupie pacjentów z pełną diagnostyką echokardiograficzną. Odsetki pacjentów w przeliczeniu na 68 osób dla których dostępne były kompletne dane. 39

Rycina 10. Odsetki pacjentów z rozpoznaniem dysfunkcji mikrokrążenia w kolejnych dekadach życia. 42

Rycina 11. Wartości procentowego stopnia zwężenia (Panel A), FFR (Panel B), RFR (Panel C) oraz P_d/P_a (Panel D) w grupach z rozpoznaniem CMD oraz w grupie kontrolnej bez CMD. 48

Rycina 12. Wartości RRR w podgrupach pacjentów z CMD oraz grupie kontrolnej bez CMD. 50

Rycina 13. Diagram Venna współwystępowania poszczególnych składowych czynników rozpoznania CMD u pacjentów z istotnymi przewężeniami naczyń nasierdziowych oraz bez istotnych przewężeń. Odsetki w przeliczeniu na wszystkie 157 analizowanych naczyń. 51
Rycina 14. Współczynniki korelacji rang Spearmana dla poszczególnych indeksów nasierdziowych (FFR, RFR, Pd/Pa), CFR oraz indeksów specyficznych dla mikrokrążenia (IMR, RRR). X – brak istotnej korelacji. 52
Rycina 15. Wykresy rozrzutu wartości RFR w porównaniu do CFR (panel A), IMR (panel B) oraz RRR (panel C). R - współczynnik regresji. 52
Rycina 16. Wykresy rozrzutu wartości P_d/P_a w porównaniu do CFR (panel A), IMR (panel B) oraz RRR (panel C). R - współczynnik regresji. 53
Rycina 17. Wykresy rozrzutu wartości FFR w porównaniu do CFR (panel A), IMR (Panel B) oraz RRR (panel C). R - współczynniki regresji. 53
Rycina 18. Wykres rozrzutu wartości RFR i FFR (panel A) oraz wykres Blanda Altmana dla różnic pomiędzy oznaczeniami RFR i FFR (panel B). Niezgodne obserwacje zaznaczono jako czerwone trójkąty. 56
Rycina 19. Krzywe ROC dla indeksów spoczynkowych RFR i P_d/P_a oraz procentowego stopnia zwężenia w angiografii dla wykrycia istotnych hemodynamicznie przewężeń wg FFR. 57
Rycina 20. Parametry czynnościowe mikrokrążenia wieńcowego w grupach z niezgodnością w ocenie RFR i FFR oraz w grupie kontrolnej; Panel A – porównanie wartości IMR; Panel B – porównanie wartości CFR; Panel C – porównanie wartości RRR. 60
Rycina 21. Wartości ciśnienia pulsu (Panel A) oraz ciśnienia skurczowego (Panel B) w podgrupach ze zgodną oceną RFR i FFR oraz w grupach z niezgodnością w ocenie RFR i FFR. ...61
Rycina 22. Dolegliwości pacjentów wyjściowo oraz w obserwacji 24-miesięcznej, w zależności od rozpoznania. 62

13 Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja kliniczna dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego (CMD) wg Camici, tłumaczenie własne. 18
Tabela 2. Charakterystyki kliniczne badanych pacjentów z podziałem na grupy z rozpoznaniem CMD oraz bez niego. 40
Tabela 3. Parametry morfologii krwi, funkcji nerek oraz wyrównania gospodarki lipidowej. 43
Tabela 4. Charakterystyka echokardiograficzna badanej grupy. 44
Tabela 5. Charakterystyka wartości ciśnienia tętniczego pacjentów z CMD i bez CMD. 45
Tabela 6. Angiograficzna ocena ilościowa przewężeń w naczyniach wieńcowych (QCA) w podgrupach CMD i bez CMD. 46
Tabela 7. Pomiary czynnościowe w naczyniach nasierdziowych w podgrupach z rozpoznaniem CMD i bez CMD 47
Tabela 8. Wyniki pomiarów czynnościowych w obrębie mikrokrążenia w naczyniach z rozpoznaniem CMD oraz bez CMD. 49
Tabela 9. Model regresji logistycznej obejmujący klasyczne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca. 54
Tabela 10. Model regresji jednoczynnikowej uwzględniający efekt losowy badanego naczynia. 54
Tabela 11. Modele regresji logistycznej obejmujące klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy oraz nowe predyktory występowania CMD. 55
Tabela 12. Model regresji wieloczynnikowej z nowymi predyktorami CMD uwzględniający efekt losowy badanego naczynia. 55
Tabela 13. Optymalne punkty odcięcia oraz wydolność diagnostyczna RFR, P_d/P_a oraz stopnia zwężenia w angiografii w wykrywaniu istotnych hemodynamicznie przewężeń. 57
Tabela 14. Angiograficzna ocena ilościowa przewężeń w naczyniach wieńcowych(QCA) w podgrupach ze zgodnością i bez zgodności pomiędzy RFR i FFR. 58
Tabela 15. Pomiary czynnościowe w nasierdziowych naczyniach wieńcowych w podgrupach ze zgodnością i przy braku zgodności RFR i FFR. 59
Tabela 16. Parametry mikrokrążenia wieńcowego w podgrupach ze zgodnością i przy braku zgodności RFR i FFR. 60
Tabela 17. Wartości ciśnienia tętniczego monitorowanego podczas pomiarów czynnościowych w naczyniach wieńcowych. 61
Tabela 18. Częstość występowania zdarzeń sercowo naczyniowych w trakcie 24-miesięcznej obserwacji. 63