

Zaburzenia mikrokrążenia wieńcowego w nadciśnieniu tętniczym

Dysfunction of coronary microcirculation in hypertension

Summary

Arterial hypertension and its complications seem to be one of the most important current health problems. The heart is particularly exposed for the harmful influence of the chronically elevated blood pressure. Coronary atherosclerosis leading to ischaemic heart disease and myocardial infarction as well as left ventricular hypertrophy and heart failure are frequent consequences of arterial hypertension. However, in 15–20% of patients with hypertension and diagnosed ischaemic heart disease coronary angiography does not show any changes in coronary vessels. It is postulated that in this group of patients, myocardial perfusion defects resulted from coronary microcirculation disturbances are responsible for ischaemia. Vascular remodeling increases coronary resistance since it is associated with decrease in arteriolar lumen and eventually leads to the reduction of the density of arterioles and capillaries in the vascular bed (structural rarefaction). A second mechanism of hypertension causing myocardial ischaemia is related to left ventricular hypertrophy. Hypertrophied cardiomyocytes compressing coronary vessels decrease their vasodilating capacity. Increased left ventricular wall strain in arterial hypertension may also be involved in the process of impaired coronary reserve.

There are several methods for coronary microcirculation assessment. Coronary flow reserve measurement during angiography is the invasive one. Among non invasive methods of coronary flow measurements echocardiographic techniques (both transesophageal and transthoracic), nuclear medicine techniques, positron emission tomography and cardiac magnetic resonance imaging should be mentioned.

This article is a review of currently available methods for coronary microcirculation assessment. In the paper the results of different studies on myocardial perfusion in arterial hypertension are discussed. The article also brings up the problem of clinical meaning of disturbances in coronary microcirculation and possible therapeutic interventions by antihypertensive therapy improving coronary reserve.

key words: coronary microcirculation, hypertension, small vessel disease, coronary flow reserve

Arterial Hypertension 2007, vol. 11, no 3, pages 179–186.

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze i jego powikłania to jeden z najważniejszych problemów zdrowotnych naszej populacji. Serce jest narządem szczególnie narażonym na działanie przewlekłe podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi. Związek między ryzykiem rozwoju choroby niedokrwiennej serca a nadciśnieniem tętniczym jest nie tylko jakościowy, ale także ilościowy. W każdej dekadzie obserwuje się liniową zależność między wartościami ciśnienia tętniczego krwi a śmiertelnością z powodu choroby niedokrwiennej serca. Ta zależność rysuje się już od wartości ciśnienia 120–130/70–80 mm Hg [1]. Związek patogenetyczny między nadciśnieniem tętniczym a rozwojem choroby niedokrwiennej serca polega na zaburzeniu równowagi między ilością dostarczanego do kardiomiocytów tlenu a aktualnym zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen. Nadciśnienie tętnicze zwiększa zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen (wzrost obciążenia następczego zwiększa siłę skurczu, prowadzi do przerostu lewej komory) i jednocześnie obniża możliwości dostarczenia tlenu poprzez przyspieszenie rozwoju miażdżycy tętnic naczyniowych oraz zaburzenia na poziomie mikrokrążenia wieńcowego.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Kalina Kawecka-Jaszcz
I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków
tel.: 012 424 73 00 faks: 012 424 73 20
e-mail: mckaweck@cyfr-kr.edu.pl



Copyright © 2007 Via Medica, ISSN 1428–5851

Doskonale udokumentowano, że naciśnienie jest jednym z głównych czynników ryzyka miażdżycy tętnic wieńcowych, która prowadzi do różnych postaci choroby niedokrwiennej serca. Dobrze poznany jest także mechanizm powstawania naciśnieniowego przerostu lewej komory serca (LVH, *left ventricular hypertrophy*), który jako substrat groźnych dla życia arytmii, jest uznawany za niezależny czynnik zgonu z przyczyn sercowych [2]. W dalszym etapie nieleczonej choroby naciśnieniowej przerost może prowadzić do rozwoju niewydolności serca [3].

U około 15–20% chorych z naciśnieniem tętniczym i rozpoznawaną chorobą wieńcową (typowa symptomatologia, pozytywne wyniki elektrokardiografii wysiłkowej, scyntygrafii radioizotopowej) angiografia tętnic wieńcowych nie wykazuje jednak istotnych zmian miażdżycowych w dużych tętnicach nasierdziowych [4].

Do jednostek chorobowych, których istotą jest opisane zjawisko należą kardiologiczny zespół X oraz choroba małych naczyń.

Termin kardiologiczny zespół X został użyty po raz pierwszy przez Kempa w 1973 roku. Wówczas zwrócono uwagę na brak organicznych zmian w tętnicach wieńcowych u pacjentów z typowymi bólami w klatce piersiowej i zmianami charakterystycznymi dla niedokrwienia w elektrokardiograficznym teście wysiłkowym [4]. Pomimo wcześniejszych różnic w poglądach, obecnie przyjmuje się, że do rozpoznania kardiologicznego zespołu X konieczne jest wykluczenie chorób prowadzących do dysfunkcji w zakresie mikrokrążenia wieńcowego, takich jak: naciśnienie tętnicze, przerost lewej komory, cukrzyca czy choroby układowe tkanki łącznej [5]. Uważa się, że przyczyną niedokrwienia mogą być naczynia nie uwidocznione w angiografii, stąd termin „choroba małych naczyń” zaproponowany już w latach 80. XX wieku przez Cannona i Epsteina [6]. Dotyczy on chorych z dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej, bez zmian w nasierdziowych tętnicach wieńcowych, a różni się od kardiologicznego zespołu X tym, że odzwierciedla zmiany na poziomie mikrokrążenia wieńcowego, powstające w wyniku działania różnych czynników chorobowych.

Czy dysfunkcja na poziomie mikrokrążenia jest rzeczywiście problemem klinicznym?

Wydaje się że tak, chociaż ciągle mała dostępność badań dokumentujących niedokrwienie na poziomie mikrokrążenia oraz ich koszty z pewnością utrudniają wiarygodną ocenę skali tego zjawiska. Pewnym pośrednim wykładnikiem jest fakt, że nadal 1/5 pacjentów z naciśnieniem tętniczym z objawami dusznicowymi, kierowanych do koronarografii nie ma zmian w nasierdziowych tętnicach wieńcowych [7].

Regulacja mikrokrążenia wieńcowego w naciśnieniu tętniczym

Prawidłowa funkcja naczyń mikrokrążenia zapewnia wymianę dyfuzyjną gazów i metabolitów między krwią a przestrzenią pozanacyniową oraz sprawną regulację humoralną [8]. Mięsień sercowy odzyskuje z przepływającej krwi praktycznie całą zawartą w niej ilość tlenu (ekstrakcja O_2 w sercu wynosi około 65–75%), co oznacza, że zwiększone zapotrzebowanie serca na tlen może być pokryte jedynie poprzez zwiększenie przepływu wieńcowego.

Nadal dyskusyjny jest fakt, które naczynia należy zaliczyć do mikrokrążenia. Kryterium wymiaru (naczynia o średnicy $< 150 \mu\text{m}$) nie zawsze jest właściwe, gdyż istnieją tętniczki spełniające kryteria anatomiczne budowy małych tętnic, których wymiar przekracza $150 \mu\text{m}$. Lepsze wydają się kryteria fizjologiczne oparte na założeniu, że każde naczynie tętnicze, odpowiadające na wzrost ciśnienia miogenną redukcją światła powinno być zaliczone do mikrokrążenia [9, 10].

Przepływ w łożysku wieńcowym, podobnie jak w każdym obszarze naczyniowym, jest zależny od oporu naczyniowego oraz ciśnienia perfuzyjnego, które w tym przypadku jest praktycznie równe ze średnim ciśnieniem aortalnym. Opór krążenia wieńcowego jest z kolei kształtowany przez napięcie ścian naczyń wieńcowych, ucisk z zewnątrz generowany przez kurczący się mięsień sercowy oraz średnicę naczyń. Naciśnienie tętnicze oddziałuje negatywnie na wszystkie wymienione składowe [11].

Przy braku istotnych zmian miażdżycowych w dużych tętnicach nasierdziowych, małe naczynia tj. tętniczki i naczynia włosowate mają decydujący wpływ na kształtowanie przepływu wieńcowego. Należy przy tym pamiętać, że naczynia mikrokrążenia stanowią aż 65–90% łożyska wieńcowego, a naczynia o średnicy poniżej $100 \mu\text{m}$ — 50% [12]. Regulacja przepływu krwi w mikrokrążeniu jest natomiast różna w zależności od średnicy naczyń i ich funkcji. W naczyniach nasierdziowych (średnica $> 1000 \mu\text{m}$) i arteriolach (średnica $80\text{--}150 \mu\text{m}$) zasadniczym czynnikiem regulującym przepływ jest śródbłonek naczyniowy i produkowane lub wydzielane przez nie substancje naczynioaktywne: tlenek azotu, prostaglandyny, bradykinina, czynnik hiperpolaryzujący (EDHF, *endothelium derived hyperpolarizing factor*) oraz silnie naczynioskurczowa endotelina. W arteriolach o mniejszej średnicy $25\text{--}100 \mu\text{m}$ najsilniejszym czynnikiem regulującym jest czynnik metaboliczny. Adenozyna, która jest głównym metabolitem adenozynotrifosforanu (ATP, *adenosine triphosphate*) w warunkach niedokrwienia, jest potężnym czynnikiem

naczyniorozszerzającym. Wykorzystywana jest także w diagnostyce zaburzeń perfuzji, gdyż jej podanie umożliwia ocenę funkcji mikrokrążenia w badaniu rezonansu magnetycznego serca z kontrastem. Należy także pamiętać o tym, że mięśnie gładkie naczyń, głównie w naczyniach oporowych (arteriolach o średnicy 50–100 μm), mają zdolność do autoregulacji. Zdolność do spontanicznej relaksacji i konstrykcji — która jest zależna głównie od wypływu jonów potasu przez kanały zależne od ATP — ma także znaczenie w regulacji oporu w krążeniu wieńcowym. Przepływ wieńcowy kształtują także czynniki neurohumoralne, które mogą być wydzielane przez śródbłonek [13–15] i mają znaczenie na każdym poziomie mikrokrążenia.

Nadciśnienie tętnicze powoduje istotne zmiany strukturalne w krążeniu wieńcowym. Ściany tętniczek oporowych i naczyń włosowatych narażone na wysokie ciśnienie ulegają uszkodzeniu, co wiąże się z ich nadmierną przepuszczalnością dla białek osocza, które przedostając się do przestrzeni okołonaczyniowej, uszkodzają miocyty i fibroblasty. Ponadto, ściany naczyń ulegają przebudowie, która jest wynikiem wysokich naprężeń powodowanych przewlekle podwyższonym ciśnieniem, dysfunkcją śródbłonka oraz zmienionej w nadciśnieniu stymulacji neurohormonalnej. Istotą procesu remodelingu jest pogrubienie ścian, zmniejszenie przekroju światła naczynia, a wynikiem zmniejszenie elastyczności i wzrost oporu naczyniowego. W późnym stadium tego procesu może dochodzić do całkowitego zaniku małych naczyń krwionośnych. Przerostowi ulegają także same miocyty. Zmiany te prowadzą do zmniejszenia gęstości sieci naczyń krwionośnych, co powoduje gorsze zaopatrzenie komórek mięśniowych w tlen i składniki energetyczne. Przyczyną wzrostu oporu naczyniowego w łożysku wieńcowym jest także ucisk na naczynia powodowany z jednej strony przez kurczące się przerostłe włókna mięśniowe, a z drugiej przez naprężenie.

W procesie dalszej przebudowy dochodzi do „funkcjonalnego rozszerzenia” tętniczek, a ostatnim etapem jest rozwój zmian strukturalnych, polegających na rzeczywistym rozrzedzeniu sieci naczyń kapilarnych i to zarówno arterioli, jak i kapilar. Opisane zmiany udokumentowano także w badaniach autopsyjnych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [16]. W preparatach histopatologicznych widoczne jest pogrubienie medii, w konsekwencji zwiększenie grubości ściany naczynia w stosunku do jego światła oraz okołonaczyniowa proliferacja kolagenu. Na poziomie kapilar dochodzi do zmniejszenia gęstości ich sieci oraz okluzji niektórych naczyń kapilarnych przy jednoczesnym kompensacyjnym poszerzeniu światła innych.

Przedstawione zmiany czynnościowe i strukturalne w zakresie mikrokrążenia wieńcowego mogą pro-

wadzić u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym do obniżenia rezerwy wieńcowej (CFR, *coronary flow reserve*). Definiuje się ją jako stosunek wielkości przepływu wieńcowego maksymalnego, po zadziałaniu bodźca wazodylatacyjnego do przepływu wieńcowego spoczynkowego [17, 18, 19]. Z morfologicznego punktu widzenia na ograniczenie CFR wpływa zwężenie naczynia nasierdziowego oraz upośledzenie funkcji mikrokrążenia wieńcowego. Biorąc pod uwagę patofizjologiczne podstawy hemodynamiki krążenia wieńcowego opisane powyżej, do zmniejszenia CFR może dojść pod wpływem: zwężenia tętnicy nasierdziejowej, zwiększenia grubości ściany tętniczek, zmniejszenia gęstości tętniczek, przerostu kardiomiocytów, włóknienia okołonaczyniowego, dysfunkcji śródbłonka naczyniowego, wzrostu ciśnienia końcoworozkurczowego w komorze. Do ograniczenia rezerwy wieńcowej prowadzą także sytuacje związane ze wzrostem spoczynkowego przepływu wieńcowego, takie jak: zwiększenie częstości akcji serca, zwiększenie kurczliwości lewej komory oraz przerost mięśnia lewej komory serca. Prawidłowa CFR odpowiada 3–5-krotnemu zwiększeniu przepływu pod wpływem czynnika naczyniorozszerzającego. Mimo długich badań, nadal istnieją rozbieżności dotyczące dolnej granicy CFR. Obecnie za jednoznacznie nieprawidłową wartość uznaje się CFR poniżej 2, zaś za prawidłową powyżej 3 [20, 21].

Metody oceny mikrokrążenia wieńcowego

Zasadniczą metodą oceny mikrokrążenia wieńcowego jest analiza rezerwy wieńcowej. Jej pomiar jest jednak badaniem inwazyjnym i wymaga koronarografii i wewnątrzwieńcowej oceny przepływu krwi metodą Dopplera [22]. W ciągu ostatnich kilku lat postęp w dziedzinie obrazowania w kardiologii umożliwił także nieinwazyjną ocenę perfuzji mięśnia lewej komory, która pozwala wnioskować o przepływie na poziomie mikrokrążenia. Do metod półinwazyjnych oceny CFR zalicza się metodę dopplerowskiej echokardiografii przezprzełykowej, a nieinwazyjnych — echokardiografii przezklatkowej [23]. Także w dziedzinie medycyny nuklearnej pojawiły się możliwości oznaczenia perfuzji i CFR z wykorzystaniem scyntygrafii perfuzyjnej [24]. Aktualnie jednak metodą referencyjną w ocenie perfuzji mięśnia sercowego jest pozytronowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) [25, 26], jednakże w szerszym zastosowaniu klinicznym znacznym utrudnieniem jest jej wysoki koszt i ograniczona dostępność. Coraz częściej do tego celu wykorzystywana jest również metoda rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) [27, 28], która

daje unikalną możliwość jednoczesnej oceny perfuzji i funkcji mięśnia sercowego, zarówno globalnej, jak i segmentarnej („one-stop-shop”) [29]. Ponadto MRI umożliwia, w przeciwieństwie do scyntygrafii i echokardiografii, uzyskanie ilościowych danych opisujących parametry przepływu miokardialnego.

Dotychczas MRI (tzw. perfuzję pierwszego przejścia) stosowano głównie w celu wykrycia istotnych zwężeń tętnic wieńcowych. Uzyskiwana czułość i specyficzność w stosunku do angiografii (metoda referencyjna) wahała się w granicach odpowiednio 44–93% i 60–100% [30]. Na uwagę zasługują prace Pantinga i wsp. [31] oraz Rossetiego i wsp. [32], w których perfuzję MRI oceniano u chorych z zespołem X. W badaniach wykazano znacznie obniżony wskaźnik przepływu miokardialnego w warstwie podśierdziejowej u pacjentów z klinicznym obrazem zespołu X. Z kolei Rajappan i wsp. wykorzystywali tę metodę do identyfikacji zaburzeń mikrokrążenia w przerście mięśnia sercowego spowodowanym zwężeniem zastawki aortalnej [33].

W badaniach przeprowadzonych w grupie zdrowych ochotników wykazano, że czułość MRI w ocenie rezerwy wieńcowej jest podobna do czułości PET — uznawanej za złoty standard w ocenie mikrokrążenia [27, 34, 28].

Metoda rezonansu magnetycznego jest powszechnie wykorzystywana do oceny perfuzji u chorych z chorobą wieńcową i zmianami miażdżycowymi [35, 36], a także do oceny zaburzeń perfuzji i oceny CFR u chorych bez zmian miażdżycowych w badaniu koronarograficznym [37, 31]. Panting i wsp. zwrócili uwagę, że w grupie 20 chorych z kardiologicznym zespołem X (wykluczono nadciśnienie tętnicze i cukrzycę oraz na podstawie EKG przerost lewej komory serca), pomimo braku różnic we wskaźniku rezerwy perfuzji obliczonym dla całej grubości miokardium, w porównaniu z grupą kontrolną 10 zdrowych ochotników, obecne są zaburzenia stosunku przepływu między warstwą podśierdziejową a podnasierdziową miokardium [31].

W badaniach perfuzji serca metodą MRI nie analizowano jednak osobno grupy pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Zagadnienie to jednak było przedmiotem oceny z wykorzystaniem innych metod oceny rezerwy wieńcowej — zarówno inwazyjnych, jak i nieinwazyjnych, a uzyskane wyniki okazały się niejednoznaczne.

W badaniach Schafera [38] analizowano CFR w grupie 49 chorych z nadciśnieniem tętniczym. Po wykonaniu planowej koronarografii z powodu stenokardii i wykluczeniu zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, wykonano pomiar przepływu w łożysku wieńcowym metodą chromatografii gazo-

wej z użyciem argonu w warunkach podstawowych oraz maksymalnej hyperemii po podaniu dipirydamolu i obliczono rezerwę wieńcową. Warto zaznaczyć, że badanie wykonywano u leczonych hipotensyjnie, po odstawieniu na 24–72 godziny leków naczyniorozszerzających. W grupie osób z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z grupą kontrolną 6 osób z prawidłowym ciśnieniem stwierdzono istotne obniżenie CFR ($2,5 \pm 0,6$ vs. $4,2 \pm 0,5$, $p < 0,001$). Nie stwierdzono natomiast korelacji masy lewej komory serca (LVM, *left ventricular mass*) z rezerwą wieńcową ani istotnych różnic wartości CFR między grupą z przerostem a bez przerostu lewej komory. Autorzy wykazali natomiast korelację CFR ze względną grubością LVM oraz w obrębie grupy z nadciśnieniem tętniczym — istotne upośledzenie rezerwy wieńcowej wśród chorych z koncentrycznym przerostem i remodelingiem lewej komory serca.

Brak związku LVM z parametrami opisującymi CFR stwierdzono także we wcześniej przeprowadzonych badaniach. W analizie Vogta i wsp. [39] w ocenie rezerwy wieńcowej metodą chromatografii argonowej wykonywanej w trakcie koronarografii, w grupie 54 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono 38-procentową redukcję CFR w porównaniu z grupą kontrolną. Różnice w CFR odniesiono do wzrostu minimalnego oporu wieńcowego w grupie chorych z nadciśnieniem, przy braku różnic perfuzji miokardium w warunkach podstawowych. Istotna jest obserwacja braku związku LVM ze wskaźnikami CFR.

Kozakova i wsp. oceniali CFR w badaniu echokardiograficznym przezprzełykowym z analizą przepływu w początkowym odcinku gałęzi międzykomorowej przedniej wyjściowo i po stymulacji dipirydamolem. W grupie 33 osób z nadciśnieniem tętniczym, zarówno z LVH, jak i bez LVH, w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono istotne obniżenie CFR, które było wynikiem zarówno wzrostu przepływu w warunkach spoczynkowych w grupie z nadciśnieniem, jak i upośledzenia wazodylatacji po podaniu dipirydamolu. W badanej grupie nie stwierdzono natomiast związku między wskaźnikiem masy lewej komory a parametrami rezerwy wieńcowej [40].

Brak zależności między LVM a CFR (w ocenie inwazyjnej w czasie angiografii) wykazano także w grupie 48 chorych z nadciśnieniem tętniczym lub cukrzycą, z objawami stenokardialnymi, ale bez zmian w nasierdziowych tętnicach wieńcowych [41]. Podobne wyniki uzyskał Palmieri i wsp. [42]. W badaniu 21 pacjentów z nowo wykrytym nadciśnieniem (dotychczas nieleczonych), oceniono CFR z wykorzystaniem metody SPECT w teście z dipirydamolem; LVM oceniono w badaniu echokardiograficznym. Obecność choroby wieńcowej wykluczono jedynie na

podstawie wywiadu oraz testu wysiłkowego na cykloergometrze rowerowym. W tak dobranej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym także nie stwierdzono korelacji LVM serca z CFR. Wykazano natomiast istotną, ujemną korelację rezerwy wieńcowej z frakcją skracania włókien warstwy środkowej miokardium — parametrem służącym do oceny funkcji skurczowej lewej komory serca. W badaniach Gimelli i wsp. do oznaczenia perfuzji u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykorzystywano także PET [43]. U 50 pacjentów z nieleczonym nadciśnieniem, ujemnym wynikiem angiografii tętnic wieńcowych wykonano PET z wazodylatacją dipirydamolem oraz badanie echokardiograficzne z oceną masy lewej komory serca. O ile nie stwierdzono zależności między globalną perfuzją wieńcową a masą lewej komory serca, to interesująca okazała się obserwacja występowania regionalnych zaburzeń perfuzji, bardziej nasilonych u chorych z LVH. Odcinkowe zaburzenia perfuzji u kobiet ze stenokardią, bez zmian w naczyniach wieńcowych w koronarografii, opisuje także Marroquin i wsp. [44]. W ocenie PET stwierdzono niższe wartości CFR w obszarze unaczynienia gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej w porównaniu z regionami zaopatrywanymi przez gałąź międzykomorową przednią i prawą tętnicę wieńcową.

W piśmiennictwie zwraca uwagę fakt, że wzrost parametrów przepływu w obrębie miokardium (szczególnie w warunkach spoczynkowych) w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym może być mechanizmem adaptacyjnym, kompensującym zwiększone zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen w sytuacji zwiększonego obciążenia następczego. Te spostrzeżenia potwierdza praca Kjaera i wsp. [45]. W badaniu oceniającym regulację przepływu wieńcowego w nadciśnieniowym i fizjologicznym przeroście lewej komory w porównaniu z grupą kontrolną wykazano, że różnice dotyczące chorych z nadciśnieniem polegają na zwiększonym wskaźniku perfuzji w warunkach podstawowych. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic wskaźnika perfuzji po wazodylatacji dipirydamolem. W konsekwencji, za obniżoną CFR w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i LVH odpowiedzialny był wzrost wskaźnika perfuzji w warunkach podstawowych. Zgodne z tym dane uzyskano w ocenie rezerwy wieńcowej metodą inwazyjną, podczas angiografii z wazodylatacją adenozyzną [46]. Badaniu poddano 13 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym powikłanym LVH, 30 — z nadciśnieniem bez LVH i 68 osób z prawidłowym ciśnieniem. Chorym z nadciśnieniem utrzymano leczenie przeciwnadciśnieniowe z wyjątkiem odstawionych na co najmniej 48 godzin inhibitorów ACE oraz antagonistów wapnia i nitra-

tów. W grupie z LVH obserwowano istotnie wyższe wartości wskaźników perfuzji w warunkach wyjściowych w porównaniu z grupą osób z prawidłowym ciśnieniem, a także osób z nadciśnieniem niepowikłanym LVH. Obniżenie rezerwy wieńcowej było istotne tylko dla osób z nadciśnieniem i LVH.

Wzrost parametrów przepływu spoczynkowego w łożysku wieńcowym u pacjentów z wywiadem dolegliwości bólowych w klatce piersiowej, bez zmian w koronarografii stwierdzono także w badaniu z użyciem PET [47]. Podwyższenie wskaźników perfuzji miokardium w spoczynku u osób z nadciśnieniem tętniczym obserwowano także w badaniu Di Bello [48], w którym rezerwę wieńcową oceniano za pomocą echokardiografii kontrastowej w tęście z dipirydamolem. Do oceny CFR u 40 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, bez choroby wieńcowej posłużyło Galderisi i wsp. badanie przepływu w dystalnym odcinku gałęzi międzykomorowej przedniej metodą echokardiografii dopplerowskiej [49]. Zasadniczym czynnikiem determinującym wartość CFR był wskaźnik LVM. Także w badaniu Nemesa [50] stwierdzono obniżenie CFR ocenianej metodą echokardiografii przezprzełykowej u chorych z przerostem lewej komory oraz istotną korelację LVM z CFR.

Różnice w doborze badanej grupy (chorzy z leczonym i nowo rozpoznany nadciśnieniem tętniczym, z wykluczoną angiograficznie lub niewykluczoną chorobą wieńcową, z przerostem lewej komory lub bez LVH), odmienna metodyka oceny przepływu w mikrokrążeniu wieńcowym (PET, MRI, badanie echokardiograficzne, pomiar w trakcie angiografii) oraz różne metody wazodylatacji (adenozyzna, acetylocholina, dipirydamol), wymagają ostrożnej interpretacji wyników i uniemożliwiają dokonywanie bezpośrednich porównań wyników.

Obserwowany także w badaniach własnych [51] i opisywany w piśmiennictwie brak zależności zaburzeń perfuzji w czasie hiperemii z użyciem adenozyzny od LVM może świadczyć o obecności u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zaburzeń wazodylatacji, niezależnych od LVH.

Adenozyzna powoduje zarówno bezpośrednią relaksację mięśniówki gładkiej w arteriolach, jak i rozszerzenie naczyń zależne od uwalniania tlenu azotu przez komórki śródbłonna [52]. Opisane we własnym doniesieniu [51] niższe wartości wskaźnika rezerwy perfuzji miokardium w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym można więc odnieść przede wszystkim do zaburzeń zdolności do rozszerzenia naczyń na drodze zależnej i/lub niezależnej od funkcji śródbłonna. Upośledzenie funkcji śródbłonna i jego znaczenie prognostyczne jest dobrze znanym zjawiskiem w patogenezie nad-

ciśnienia tętniczego [53]. Obserwowane u osób z nadciśnieniem tętniczym w ocenie przepływu w tętnicy ramiennej koreluje z zaburzeniami perfuzji w zakresie naczyń mikrokrążenia wieńcowego [42, 54]. Ciekawa obserwacja dotyczy chorych z kardiologicznym zespołem X, u których stwierdzono prawidłową, zachowaną funkcję śródbłonna naczyniowego, zanotowano natomiast zaburzenia perfuzji w teście z adenozyzną. Pozwoliło to na wyciągnięcie wniosku o zaburzeniu niezależnej od śródbłonna wazodylatacji w tej szczególnej grupie chorych [55].

Bez względu na mechanizm, który prowadzi do zaburzeń funkcji mikrokrążenia wieńcowego wykazano, że stwierdzenie zaburzeń perfuzji miokardium u pacjentów bez istotnych hemodynamicznych zmian w naczyniach wieńcowych ma niekorzystny wpływ na rokowanie (częstość hospitalizacji i ponownych angiografii) oraz koszty leczenia [7, 56, 57].

Zaburzenia w zakresie mikrokrążenia wieńcowego w przebiegu nadciśnienia tętniczego wydają się więc być dobrze udokumentowane. W piśmiennictwie istnieją jednak doniesienia o upośledzeniu rezerwy wieńcowej już u osób bezobjawowych z granicznym nadciśnieniem tętniczym oraz „stanem przednadcisnieniowym” [58, 59].

Podsumowanie

Zaburzenia funkcji mikrokrążenia wieńcowego stają się obecnie nowym celem terapii przeciwnadcisnieniowej [13]. Ze względu na ograniczenia metodyczne brak jest prospektywnych, dużych, randomizowanych badań klinicznych oceniających wpływ leczenia hipotensyjnego na mikrokrążenie wieńcowe. W pracy Schwarzkopffa i wsp. [60], obejmującej 14 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których wykonano koronarografię z oceną rezerwy wieńcowej oraz biopsję endomiokardialną, wykazano że terapia perindoprylem wiąże się z istotną poprawą rezerwy wieńcowej, a także istotną regresją włóknienia okołonaczyniowego w badaniu histologicznym.

W świetle powyższych danych należy zaznaczyć, że wybór terapii hipotensyjnej i jej indywidualizacja powinny mieć także na względzie możliwy efekt poprawiający funkcję mikrokrążenia wieńcowego.

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze i jego powikłania to jeden z najważniejszych problemów zdrowotnych naszej populacji. Narządem szczególnie narażonym na

przewlekłe działanie podwyższonego ciśnienia tętniczego jest serce. Miażdżycza naczyniowa wieńcowa prowadząca do choroby wieńcowej i zawału serca, a także przerost lewej komory oraz niewydolność serca należą do najbardziej rozpowszechnionych skutków nadciśnienia tętniczego. U około 15–20% chorych z nadciśnieniem i rozpoznawaną chorobą wieńcową koronarografia nie wykazuje istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach naczyniowych. Przypuszcza się, że przyczyną niedokrwienia u tych chorych mogą być zaburzenia perfuzji miokardium, wywołane zmianami w mikrokrążeniu wieńcowym. Małe tętniczki i naczynia włosowate ulegają przebudowie, której istotą jest pogrubienie ich ścian, zmniejszenie światła, prowadzące do spadku elastyczności i wzrostu oporu. W późnym stadium może dochodzić do zaniku małych naczyń krwionośnych i zmniejszenia gęstości sieci naczyń mikrokrążenia. Przyczyną wzrostu oporu naczyniowego w łożysku wieńcowym jest także ucisk na małe naczynia wywołany przez przerosłe włókna mięśniowe oraz przez wzmożone naprężenie ścian serca. Zmiany te powodują, że w nadciśnieniu tętniczym rezerwa wieńcowa ulega zmniejszeniu.

Do oceny mikrokrążenia wieńcowego stosuje się wiele metod. Do inwazyjnych należy pomiar rezerwy wieńcowej podczas koronarografii, a wśród nieinwazyjnych należy wymienić: echokardiografię przezprzełykową i przezklatkową, badania radioizotopowe, pozytonową tomografię emisyjną oraz kardiologiczny rezonans magnetyczny. Niniejszy artykuł stanowi przegląd aktualnych metod oceny mikrokrążenia wieńcowego oraz wyników uzyskiwanych z ich wykorzystaniem w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Poruszono w nim także kwestię znaczenia klinicznego zaburzeń perfuzji wieńcowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz możliwości farmakologicznej interwencji skierowanej na przywrócenie prawidłowej funkcji mikrokrążenia wieńcowego.

słowa kluczowe: mikrokrążenie wieńcowe, nadciśnienie, choroba małych naczyń, rezerwa wieńcowa
Nadciśnienie Tętnicze 2007, tom 11, nr 3, strony 179–186.

Piśmiennictwo

1. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1911.
2. Haider A.W., Larson M.G., Benjamin E.J., Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 1454–1459.
3. Levy D., Larson M.G., Vasan R.S., Kannel W.B., Ho K.K. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557–1562.

4. Kemp H.G., Kronmal R.A., Vlietstra R.E., Frye R.L. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS Registry study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986; 7: 479–483.
5. Kaski J.C. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Circulation* 2004; 109: 568–572.
6. Cannon R.O. III, Epstein S.E. “Microvascular angina” as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am. J. Cardiol.* 1988; 61: 1338–1343.
7. Johnson B.D., Shaw L.J., Buchta S.D. i wsp. Prognosis in women with myocardial ischaemia in the absence of obstructive coronary disease. Results from the national institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute — Sponsored Women’s Ischaemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004; 109: 2993–2999.
8. Gryglewska B., Nęcki M., Grodzicki T. Mikrokrążenie a nadciśnienie tętnicze. *Nadciśnienie Tętnicze* 2001; 5: 229–234.
9. Struijker-Boudier H.A.J. Hypertension and the microcirculation. W: Hypertension, microcirculation and end organ damage. Kaplan N. (red.). Lippincott Williams & Wilkins 2002; 4957.
10. Struijker-Boudier H.A.J., le Noble J.L.M., Messing M.W.J., Huijberts M.S.P., le Noble F.R.A., van Essen H. The microcirculation and hypertension. *J. Hypertens.* 1992; 10: S147–S156.
11. Kaplan N. Hypertension, microcirculation and end organ damage. Lippincott Williams & Wilkins 2006; 49–56.
12. Dimitrow-Petkow P., Galderisi M., Rigo F. The non-invasive documentation of coronary microcirculation impairment: role of transthoracic echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2005; 3: 18–27.
13. Levy B.I., Ambrosio G., Preis A.R., Struijker-Boudier H.A.J. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? *Circulation* 2001; 104: 735–740.
14. Balaban R.S., Arai A. Function, metabolic and flow heterogeneity of the heart. The view is getting better. *Circulation Res.* 2001; 88: 265–283.
15. Chilian M.W. Coronary microcirculation in health and disease. Summary of an NHLBI workshop. *Circulation* 1997; 95: 522–528.
16. Li X.Y., Li R., Yu W., Shi H.Y., Wei L.X. Differences in coronary microvascular lesions in coronary heart disease and hypertension: an autopsy study of elderly patients. *Chin. Med. J.* 2004; 111: 207–212.
17. Nitenberg A., Antony I. Coronary vascular reserve in humans: a critical review of methods of evaluation and of interpretation of the results. *Eur. Heart J.* 1995; 16: 7–21.
18. Strauer B.E., Schwartzkopff B., Kelm M. Assessing the coronary circulation in hypertension. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1221–1233.
19. Kelm M., Strauer B.E. Coronary flow reserve measurements in hypertension. *Med. Clin. North. Am.* 2004; 88: 99–113.
20. Kiviniemi T.O., Snapir A., Saraste M. i wsp. Determinants of coronary flow velocity reserve in healthy young men. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 291: H564–569.
21. Kern M.J. Coronary physiology revisited. Practical insights from the cardiac catheterization laboratory. *Circulation* 2000; 101: 1344–1351.
22. Hozumi T., Yoshida K., Akasaka T. Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left descending coronary artery by Doppler echocardiograph: comparison with invasive technique. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 1251–1259.
23. Rigo F. Coronary flow reserve in stress-echo lab. From pathophysiologic toy to diagnostic tool. *Cardiovasc. Ultrasound* 2005; 3: 8–13.
24. Storto G., Cirillo P., Vicario M.L. i wsp. Estimation of coronary flow reserve by Tc-99m sestamibi imaging in patients with coronary artery disease: comparison with the results of intracoronary Doppler technique. *J. Nucl. Cardiol.* 2004; 11: 651–655.
25. Choudhury L., Rosen S.D., Patel D., Nihoyannopoulos P., Camici P.G. Coronary vasodilator reserve in primary and secondary left ventricular hypertrophy: a study with positron emission tomography. *Eur. Heart. J.* 1997; 18: 108–116.
26. Ibrahim T., Nekolla S.G., Schreiber K. i wsp. Assessment of coronary flow reserve: comparison between contrast-enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 35: 865–870.
27. Schwitter J., DeMarco T., Kneifel S. i wsp. Magnetic resonance — based assessment of global coronary flow and flow reserve and its relation to left ventricular functional parameters: a comparison with positron emission tomography. *Circulation* 2000; 101: 2696–2702.
28. Parkka J.P., Niemi P., Saraste A. i wsp. Comparison of MRI and positron emission tomography for measuring myocardial perfusion reserve in healthy humans. *Magn. Reson. Med.* 2006; 55: 772–779.
29. Poon M., Fuster V., Fayad Z. Cardiac magnetic resonance imaging: a “one-stop-shop” evaluation of myocardial dysfunction. *Curr. Opin. Cardiol.* 2002; 17: 663–670.
30. Bedaux W.L., Hofman M.B., de Cock C.C., Stoel M.G., Visser C.A., van Rossum A.C. Magnetic resonance imaging versus Dopplerguide wire in the assessment of coronary flow reserve in patients with coronary artery disease. *Coron. Artery. Dis.* 2002; 13: 365–372.
31. Panting J.R., Gatehouse P.D., Yang G.Z. i wsp. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1948–1953.
32. Rossetti E., Fragasso G., Mellone R., Vanzulli A., Del Maschio A., Chierchia S.L. Magnetic resonance contrast enhancement with gadolinium DTPA in patients with angina and angiographically normal coronary arteries: effect of chronic beta-blockade. *Cardiologia* 1999; 44: 653–659.
33. Rajappan K., Rimoldi O.E., Dutka D.P. i wsp. Mechanisms of coronary microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries. *Circulation* 2002; 105: 470–476.
34. Koskenvuo J.W., Sakuma H., Niemi P. i wsp. Global myocardial blood flow reserve measurements by MRI and PET are comparable. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2001; 13: 361–366.
35. Nagel E., Klein C., Paetsch. i wsp. Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation* 2003; 108: 432–437.
36. Pennell D.J., Sechtem U.P., Higgins C.B. i wsp. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1940–1965.
37. L’Abbate A., Sambucetti G.. How to study coronary microvascular dysfunction and its clinical relevance. *Ital. Heart J.* 2002; 3: 230–236.
38. Schafer S., Kelm M., Mingers S., Strauer B.E. Left ventricular remodeling impairs coronary flow reserve in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1431–1437.
39. Vogt M., Motz M., Schwartzkopff B., Strauer B.E. Coronary microangiopathy and cardiac hypertrophy. *Eur. Heart J.* 1990; 11 (supl: B): 133–138.

40. Kozakova M., Palombo C., Pratali L. i wsp. Mechanisms of coronary flow reserve impairment in human hypertension. An integrated approach by transthoracic and transesophageal echocardiography. *Hypertension* 1997; 29: 551–559.
41. Houghton J.L., Frank M.J., Carr A.A. i wsp. Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without obstructive coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 15: 43–51.
42. Palmieri V., Storto G., Arezzi E. i wsp. Relations of left ventricular mass and systolic function to endothelial function and coronary flow reserve in healthy, new diagnosed hypertensive subjects. *J. Hum. Hypertens.* 2005; 19: 941–950.
43. Gimelli A., Schneider-Eicke J., Neglia D. i wsp. Homogeneously reduced versus regionally impaired myocardial blood flow in hypertensive patients: two different patterns of myocardial perfusion associated with degree of hypertrophy. *Hypertension* 1998; 11: 366–373.
44. Marroquin O.C., Holubkov R., Edmundowicz D. i wsp. Heterogeneity of microvascular dysfunction in women with chest pain not attributable to coronary artery disease: Implications for clinical practice. *Am. Heart J.* 2003; 145: 628–635.
45. Kjaer A., Meyer C., Wachtell K. i wsp. Positron Emission Tomographic Evaluation of regulation of myocardial perfusion in physiological (elite athletes) and pathological (systemic hypertension) left ventricular hypertrophy. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 1692–1698.
46. Hamasaki S., Al Suwaidi J., Higano S.T., Miyauchi K., Holmes D.R. Jr., Lerman A. Attenuated coronary flow reserve and vascular remodeling in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 1654–1660.
47. Graf S., Khorsand A., Gwechenberger M. i wsp. Myocardial perfusion in patients with typical chest pain and normal angiograms. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006; 36: 326–332.
48. Di Bello V., Giorgi D., Pedrinelli R. i wsp. Coronary microcirculation into different models of left ventricular hypertrophy — hypertensive and athlete's heart: a contrast echocardiographic study. *J. Hum. Hypertens.* 2003; 17: 253–63.
49. Galderisi M., de Simone G., Cicala S. i wsp. Coronary flow reserve in hypertensive patients with inappropriate left ventricular mass. *J. Hypertens.* 2003; 21: 2183–2188.
50. Nemes A., Neu K., Forster T. i wsp. Coronary flow velocity reserve is diminished in hypertensive left ventricular hypertrophy. *Kardiol. Pol.* 2005; 62: 1–5.
51. Kawecka-Jaszcz K., Czarnecka D., Olszanecka A., Klecha A. i wsp. Assessment of coronary microcirculation by cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with arterial hypertension and left ventricular hypertrophy — abstract. *J. Hypertens.* 2006; (supl. 4): S398.
52. Wang J., Whitt S.P., Rubin L.J., Huxley V.H. Differential coronary microvascular exchange responses to adenosine: roles of receptor and microvessel subtypes. *Microcirculation* 2005; 12: 313–326.
53. Perticone F., Ceravolo R., Puija A. i wsp. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191–196.
54. Hasdai D., Gibbons R.J., Holmes D.R. Jr., Higano S.T., Lerman A. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation* 1997; 96: 3390–3395.
55. Botcher M., Botker H.E., Sonne H., Nielsen T.T., Czernin J. Endothelium dependent and independent perfusion reserve and the effect of l-arginine on myocardial perfusion in patients with syndrome X. *Circulation* 1999; 99: 1795–1801.
56. Britten M.B., Zeiher A.M., Schachinger V. Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome. *Coron. Artery. Dis.* 2004; 15: 259–264.
57. Halcox J.P.J., Schenke W.H., Zalos G. i wsp. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 653–658.
58. Palombo C., Kozakova M., Magagna A. i wsp. Early impairment of coronary flow reserve and increase in minimum coronary resistance in borderline hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2000; 18: 453–459.
59. Erdogan D., Yildirim I., Ciftci O. i wsp. Effects of normal blood pressure, prehypertension and hypertension on coronary microvascular function. *Circulation* 2007; 115: 593–599.
60. Schwartzkopff B., Brehm M., Mundhenke M., Strauer B.E. Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2000; 36: 220–226.