

Angiograficzna ocena przepływu wieńcowego — czy wystarczy tylko „rzut oka”?

Grzegorz J. Horszczaruk¹, Janusz Kochman¹, Robert Gil²,
Dariusz Dudek³ i Grzegorz Opolski¹

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
I Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie

²Klinika Kardiologii Inwazyjnej Centralnego Szpitala Klinicznego
Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

³Pracownia Hemodynamiki Kliniki Kardiologii Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Mimo postępu dotyczącego nowych technik obrazowania koronarografia nadal pozostaje podstawową metodą oceny patologii tętnic wieńcowych. Obraz angiograficzny dostarcza informacji nie tylko o lokalizacji i morfologii zmian w obrębie drzewa wieńcowego, lecz również umożliwia ocenę przepływu przez tętnice wieńcowe. Choć w koronarografii o przepływie krwi wnioskuje się jedynie pośrednio, na podstawie zachowania się wstrzykiwanego kontrastu, jednak w ten prosty sposób można oszacować względną szybkość przepływu przez dane naczynie. Opracowano kilka metod umożliwiających zarówno ocenę przepływu wieńcowego przez tętnice nasierdziejowe, jak i oceniających przepływ w obszarze mikrokrażenia wieńcowego. Stosuje się je w badaniach naukowych, lecz mogą być przydatne także w codziennej praktyce klinicznej. Celem niniejszego opracowania jest przybliżenie sposobów angiograficznej oceny przepływu wieńcowego kardiologom interwencyjnym.

Od połowy lat 80. XX wieku do oceny przepływu przez tętnice wieńcowe powszechnie stosuje się 4-stopniową skalę zaproponowaną w badaniu *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) [1] (tab. 1).

Ostatnio zaproponowano też nieco inną niż pierwotnie przyjętą definicję przepływu TIMI 3. Zaobserwowano bowiem, iż w prawidłowych tętni-

Tabela 1. Klasyfikacja TIMI przepływu w tętnicach wieńcowych

Table 1. TIMI classification of coronary artery flow

TIMI 0 — zupełny brak napływu kontrastu do segmentów dystalnych względem danego zwężenia — całkowita niedrożność tętnicy wieńcowej

TIMI 1 — napływ kontrastu do segmentów naczynia przed zwężeniem oraz jego zanikanie jest znacznie wolniejsze niż w naczyniu referencyjnym (kontralateralnym) oraz odcinek naczynia dystalnie od zmiany nie wypełnia się całkowicie kontrastem — przepływ jest śladowy, tętnica praktycznie niedrożna

TIMI 2 — napływ i odpływ kontrastu są wyraźnie wolniejsze niż w naczyniu referencyjnym — tętnica drożna, z upośledzonym przepływem

TIMI 3 — napływ do odcinka naczynia dystalnego względem danej zmiany jest taki sam jak do odcinka proksymalnego oraz zanikanie kontrastu z naczynia jak w naczyniu referencyjnym — prawidłowy przepływ przez tętnicę wieńcową

cach wieńcowych u osób bez ostrego zawału serca przepływ kontrastu przez naczynie odbywa się w czasie krótszym niż 3 cykle serca — średnio $0,93 \pm 0,34$ cyklu. Można by więc przyjąć, że przepływ prawidłowy — TIMI 3, to przejście kontrastu przez tętnicę w czasie krótszym niż 3 cykle serca. Taka modyfikacja sprawia, że przepływ wieńcowy jest określany jako prawidłowy o 10% częściej niż przy definicji pierwotnej [2]. Przyczyną opóźnienia przepływu kontrastu przez naczynie w przypadku przepływu TIMI 2 może być zarówno obecność istotnego zwężenia światła tętnicy, jak i zwiększony opór mikrokrażenia wieńcowego. Posługując się techniką

Adres do korespondencji: Lek. Grzegorz Horszczaruk
Pracownia Kardiologii Inwazyjnej Katedry i Kliniki Chorób
Wewnętrznych i Kardiologii I Wydziału Lekarskiego
AM w Warszawie

ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa

Nadesłano: 23.05.2002 r. Przyjęto do druku: 30.06.2002 r.

wewnątrzwieńcowego pomiaru dopplerowskiego, Akasaka i wsp. [3] potwierdzili istnienie dwóch odmiennych typów przepływu TIMI 2. Pierwszy charakteryzuje się przedłużeniem czasu deceleracji rozkurczowej oraz niskim rozkurczowo-skurczowym wskaźnikiem szczytowej szybkości przepływu (DSVR, *diastolic-systolic velocity ratio*) i po założeniu stentu częściej ulega konwersji do prawidłowego przepływu TIMI 3. Natomiast w przypadku drugiego typu TIMI 2 następuje odwrócenie przepływu w skurczu i szybka deceleracja rozkurczowa. W tym wypadku znacznie rzadziej stwierdza się poprawę po założeniu stentu poszerzającego światło tętnicy, co wskazuje na zaburzenia mikrokrążenia jako główną przyczynę upośledzenia przepływu wieńcowego. Powyższe obserwacje potwierdzają złożoność przyczyn opóźnienia przepływu przez drożną tętnicę nasierdżiową [3].

Mimo tych ograniczeń jednoznacznie wykazano przydatność skali TIMI w ocenie efektu leczenia reperfuzyjnego i w prognozowaniu rokowania chorych z ostrym zawałem serca [1, 4]. Chorzy, u których w koronarografii wykonywanej w 90 minucie po podaniu fibrynolityku stwierdzano przepływ TIMI 3, charakteryzowali się istotnie mniejszym ryzykiem wczesnego zgonu po zawale serca, a także lepszą funkcją lewej komory niż pozostali pacjenci [5]. W przypadku pierwotnej angioplastyki wieńcowej nieuzyskanie po zabiegu przepływu TIMI 3 jest związane z gorszym rokowaniem [6]. Łączna analiza wyników badań: GUSTO IIb oraz RAPPORT, obejmująca 891 chorych, potwierdziła znaczenie uzyskania przepływu TIMI 3. W ciągu 30-dniowego okresu obserwacji zmarło 1,5% chorych, u których po pierwotnej przezskórnej angioplastyce wieńcowej (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*) uzyskano przepływ TIMI 3 i aż 10,2% pacjentów, u których uzyskano przepływ TIMI 2 lub gorszy ($p < 0,001$). Przy tym odsetek zgonów nie różnił się istotnie między grupą z ostatecznym przepływem TIMI 2 a grupą z przepływem TIMI 0 lub TIMI 1 — odpowiednio 9,3 vs. 14,8% ($p = 0,38$) [7]. Zatem warunkiem koniecznym do uznania pierwotnej angioplastyki wieńcowej za w pełni skuteczną jest ostateczne uzyskanie w poszerzonym naczyniu przepływu stopnia TIMI 3.

Ilościowa ocena przepływu w tętnicach wieńcowych

Powtarzalność i dokładność oceny jest fundamentalnym warunkiem wszelkich badań naukowych. Jednakże określenie szybkości przepływu według klasyfikacji TIMI jest metodą półilościową

i stosunkowo subiektywną. Świadczy o tym stwierdzenie istotnych rozbieżności w ocenie stopnia TIMI, zarówno między badaczami w tym samym ośrodku, jak i między poszczególnymi ośrodkami badawczymi a centrum referencyjnym [8]. O ile w określeniu przepływu TIMI 0–1 zgodność między badaczami jest bardzo dobra, to już w przypadku TIMI 3 — tylko umiarkowana. Natomiast największe niezgodności między oceniającymi występują w określaniu przepływu TIMI 2 [8]. Nawet przy ocenie stopnia TIMI przez niezależnych badaczy w trzech różnych ośrodkach referencyjnych nie uzyskuje się całkowitej zgodności w blisko 30% przypadków [9]. Poważnym ograniczeniem mogącym powodować powyższe rozbieżności jest założenie, iż przepływ w naczyniu nieodpowiadającym za zawał (*nonculprit artery*) — referencyjnym — można uznać za prawidłowy [1, 8]. Wykazano, że w rzeczywistości jest on upośledzony adekwatnie do przepływu w tętnicy odpowiedzialnej za ostry zespół wieńcowy (*culprit artery*; IRA, *infarct-related artery*) [10, 11].

Naturalne różnice w długości poszczególnych tętnic wieńcowych sprawiają, że przepływ w gałęzi międzykomorowej przedniej odniesiony do przepływu w gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej wydaje się wolniejszy, ponieważ to pierwsze naczynie jest na ogół dłuższe. W konsekwencji powoduje to, iż mimo rzeczywistego spowolnienia, przepływ w gałęzi okalającej fałszywie uznaje się za prawidłowy [12].

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia, w 1996 roku Gibson i wsp. zaproponowali zmodyfikowany sposób angiograficznej oceny przepływu przez tętnice wieńcowe — tak zwany *TIMI Frame Count* (TFC) [8]. Polega on na określeniu liczby klatek filmu potrzebnych do sfilmowania przepływu kontrastu od początku danej tętnicy wieńcowej (lub jej gałęzi) do arbitralnie określonego punktu znajdującego się w dystalnej części tego naczynia lub jego odgałęzienia. Liczenie klatek odbywa się automatycznie, za pomocą licznika znajdującego się w przeglądarce. Możliwe jest także liczenie klatek przy wykorzystaniu cyfrowego zapisu obrazu. Bardziej pracochłonne jest liczenie klatek, korzystając z taśmy wideo. W ostatnim wypadku TFC można określić, licząc w sekundach czas przesuwu taśmy z zarejestrowanym przepływem kontrastu do dystalnego odcinka naczynia, a następnie mnożąc go przez szybkość filmowania (czyli liczbę klatek na sekundę) [8].

Pierwszą liczoną klatkę stanowi ta, na której widoczny jest moment wejścia kontrastu do tętnicy, przy czym muszą być spełnione następujące warunki:

- kolumna kontrastu pokrywa całą szerokość początku tętnicy;
- kontrast opływa obie granice zarysu tętnicy;
- ruch kontrastu musi zachodzić w kierunku dystalnej części naczynia.

Za ostatnią liczoną klatkę uznaje się tę, na której widać moment osiągnięcia przez kontrast przyjętego punktu odniesienia. Nie jest tu konieczne całkowite zakontrastowanie tego odcinka.

Punktami odniesienia są odpowiednio:

- dla prawej tętnicy wieńcowej (RCA, *right coronary artery*) — pierwsza boczna gałąź (tętniczka) odchodząca od gałęzi stanowiącej kontynuację prawej tętnicy wieńcowej po oddaniu przez nią gałęzi międzykomorowej tylnej;
- dla gałęzi międzykomorowej przedniej (LAD, *left anterior descending*) lewej tętnicy wieńcowej — dystalne rozwidlenie tętnicy (posiadające charakterystyczny kształt „ogona wiewióry”, „wąsów”, „widełek”, „kotwicy”);
- dla gałęzi okalającej (Cx, *circumflexing*) lewej tętnicy wieńcowej — najbardziej dystalne rozwidlenie segmentu naczynia (lub jego odgałęzienia) zawierającego zwężenie i znajdujące się w największej odległości od początku tętnicy.

Filmowanie powinno się odbywać w odpowiednio dobranych projekcjach, pozwalających bez skrócenia uwidocznić całą tętnicę wieńcową — w tym odcinek z dystalnym punktem odniesienia. W tym celu zaproponowano [13] następujące projekcje:

- dla RCA: projekcja lewa przednia skośna (LAO) 30–45°, dogłównowo 0–10°;
- dla LAD: projekcja prawa przednia skośna (RAO) 40–55°, dogłównowo 10–20°;
- dla Cx: RAO 65–75°, doogonowo 30–40°; lub LAO 85–90°, dogłównowo 35–40°. Wystandaryzowana powinna też być prędkość przesuwu filmu, którą badacze amerykańscy określają na 30 klatek/s, natomiast większość badaczy w Europie przyjmuje określanie TFC przy prędkości filmowania wynoszącej 25 klatek/s. Jeśli filmowanie odbywa się z prędkością inną niż 30 klatek/s, należy dokonać korekty, mnożąc uzyskany TFC przez 30 podzielony przez aktualną prędkość filmowania. W doniesieniach naukowych zawsze konieczne jest podanie zastosowanej szybkości filmowania [8].

Jak wspomniano, istnieją różnice w długości poszczególnych tętnic wieńcowych, warunkujące drogę, jaką pokonuje kontrast do dystalnego punktu odniesienia, dlatego liczba klatek potrzebnych dla zarejestrowania przepływu kontrastu przez tętnicę będzie największa dla naczynia najdłuższego. Najczęściej jest nim gałąź międzykomorowa przednia

lewej tętnicy wieńcowej. Aby wyeliminować wpływ tych różnic, Gibson i wsp. [8] zaproponowali skorygowanie pomiaru (CTFC, *corrected TIMI frame count*), dzieląc liczbę klatek (TFC) przez 1,7. Współczynnik ten był stosunkiem nieskorygowanego TFC dla LAD do uśrednionych wartości TFC uzyskanych dla pozostałych naczyń — Cx oraz RCA. Używając specjalnego modelu matematycznego, autorzy ci określili także średnią długość poszczególnych tętnic wieńcowych. W badanej populacji długości odcinka zawartego między początkiem tętnicy i dystalnym punktem odniesienia wynosiły: dla LAD — 14,7 cm, dla Cx — 9,3 cm, a dla RCA — 9,8 cm. Na tej podstawie wyznaczono odpowiednie współczynniki korygujące TFC, które wynoszą: dla LAD/Cx — 1,6, a dla LAD/RCA — 1,5. Natomiast w celu określenia CTFC w pomostach żylnych zaproponowano, aby liczbę klatek dzielić przez 1,6 [14]. W badaniach naukowych, w których chorzy bez ostrego zespołu wieńcowego stanowią grupę kontrolną, można wyznaczyć tzw. wskaźnik TFC, będący ilorazem średniego CTFC w tętnicy odpowiedzialnej za zawał w grupie badanej oraz w analogicznej tętnicy w grupie kontrolnej [15]. Wartość tego parametru, czyli wskaźnik TFC > 1, wyrażałaby istotne spowolnienie przepływu wieńcowego w badanej grupie. Natomiast wskaźnik TFC < 1 oznaczałby występowanie przepływu „hiperemicznego”.

Z dokonanych obserwacji i obliczeń wynika, że CTFC w prawidłowej tętnicy wieńcowej, u osób bez ostrego zespołu wieńcowego, wynosi średnio 21 klatek, z odchyleniem standardowym 3,1 klatki (95% przedział ufności: 15–27 klatek). Prawidłowy CTFC w tętnicach wieńcowych u osób bez ostrego zespołu wieńcowego powinien więc być mniejszy niż 28 klatek. W przypadku ostrego zawału serca liczba klatek, stanowiąca 99 percentyl przepływu w drożnej tętnicy, wynosi 100 i wartość ta jest uważana za wyznacznik niedrożności tętnicy. Ponadto niektórzy badacze proponują, aby w określaniu CTFC brać jednak pod uwagę tylko TFC w drożnych tętnicach wieńcowych [16]. Jako granicę między 2 a 3 stopniem w klasycznej skali TIMI przyjmuje się CTFC równy 40. Wartość tę wyznaczono na podstawie analizy stopnia przepływu według TIMI oraz jednomodalnego rozkładu CTFC w grupie chorych po leczeniu fibrynolitycznym [8].

Warto podkreślić, że w przeciwieństwie do tradycyjnej skali TIMI, powtarzalność oceny przepływu wieńcowego przy użyciu CTFC jest dość wysoka dla różnych obserwatorów — ze zgodnością sięgającą 0,97 i nieznaczną różnicą mieszczącą się w granicach 0,7–2 klatek [8, 17].

Można też określić czas przepływu kontrastu przez naczynie w milisekundach. W tym celu nale-

ży podzielić CTFC przez szybkość filmowania (liczba klatek w ciągu sekundy) i następnie pomnożyć przez 1000. Aby określić relację czasu przepływu kontrastu przez całą długość tętnicy do cyklu pracy serca, używa się pojęcia tzw. frakcji cyklu sercowego. Dla szybkości filmowania wynoszącej 30 klatek/s frakcję tę określa równanie: $(CTFC/30)/(60/HR)$, gdzie HR — liczba cykli serca w czasie minuty. W ten sposób można znormalizować CTFC w stosunku do rytmu serca [8, 18]

Wykazano również przydatność metody TFC w określaniu rezerwy wieńcowej. Oznacza się ją, odnosząc TFC w warunkach podstawowych do TFC ocenianego po hiperemii wywołanej dowieńcowym podaniem adenozyliny. Dokonane w ten sposób pomiary rezerwy wieńcowej, odznaczały się dobrą zgodnością z wewnątrzwieńcowymi pomiarami metodą Dopplera ($r = 0,88$; $p = 0,0001$) [19].

Wprowadzenie skali CTFC pozwoliło udowodnić, iż w rzeczywistości szybkość przepływu w naczyniach „referencyjnych” (*nonculprit arteries*) nie musi być taka jak u osób bez ostrego zespołu wieńcowego. Wykazano, że chorzy z przepływem TIMI 3 w tętnicy odpowiedzialnej za zawał (IRA) charakteryzują się znamienne mniejszym CTFC (szybszy przepływ) w pozostałych tętnicach wieńcowych, w porównaniu z grupą, w której przepływ w IRA jest gorszy od stopnia TIMI 3 ($p < 0,0001$) [10]. Zatem chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi cechuje uogólnione upośledzenie przepływu, przez wszystkie tętnice wieńcowe [11]. Przepływ w naczyniach „referencyjnych”, wyrażany przez CTFC, poprawia się równocześnie z przepływem w IRA, w okresie między 60 a 90 min, a następnie po 18–36 godzinach od podania leku trombolitycznego [8]. Podobne zjawisko występuje także po skutecznym zabiegu angioplastyki wieńcowej [8, 10, 11].

Istnieje kilka czynników mogących mieć wpływ na dokładność i powtarzalność oceny TFC [20]. Istotnie wyższe wartości TFC stwierdza się po dowieńcowym podaniu nitrogliceryny ($p < 0,001$) oraz po wstrzyknięciu kontrastu w fazie rozpoczynającego się skurczu serca ($p < 0,001$). Natomiast zmniejszenie TFC występuje wraz ze wzrostem rytmu serca ($p < 0,001$). Na ocenę TFC nie wpływa natomiast średnica cewnika (bez istotnej różnicy między 6 F i 8 F) oraz szybkość podania kontrastu [20]. Prawdopodobnie płeć, wiek oraz całkowita powierzchnia ciała i systemowe ciśnienie tętnicze również nie mają istotnego wpływu na TFC [21].

Z pewnością ograniczenie zaproponowanej klasyfikacji stanowi niewielka grupa kontrolna ($n = 78$), wyznaczająca w pracy Gibsona i wsp. „normę” CTFC (< 28 klatek) dla osób bez ostrego ze-

społu wieńcowego [8]. Ocena TFC jest też z pewnością bardziej pracochłonna niż ocena za pomocą klasycznej skali TIMI.

Związek między TIMI frame count a przebiegiem klinicznym po zastosowaniu leczenia fibrynolitycznego

Analizując dane z kilku ostatnio przeprowadzonych badań z użyciem różnych leków fibrynolitycznych (TIMI 4, TIMI 10A oraz TIMI 10B), potwierdzono korelację między rokowaniem w ostrym zawał serca a wartością CTFC. Zarówno w okresie szpitalnym, jak i między 30 a 42 dniem obserwacji po zawał serca, w grupie chorych, którzy zmarli, stwierdzano znamienne większe CTFC [18]. Oceniany po 90 min od podania fibrynolityku CTFC okazał się niezależnym wskaźnikiem śmiertelności wewnątrzszpitalnej — około 0,7% wzrostu całkowitej liczby zgonów na każde 10 klatek ($p < 0,001$) [18]. Średni CTFC w grupie zgonów wewnątrzszpitalnych wynosił $69,6 \pm 35,4$, w porównaniu z $49,5 \pm 32,3$ klatek w przypadku grupy bez zgonów ($p = 0,0003$). Podobna zależność występowała między 30 a 42 dniem po zawał serca ($p = 0,006$) i utrzymywała się nawet po uwzględnieniu innych czynników ryzyka. Co ważne, określenie CTFC wśród chorych z przepływem TIMI 3 identyfikuje podgrupę mającą najlepsze rokowanie. Zauważono, iż ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego wzrasta od 0% u chorych, których CTFC w 90 min wynosił poniżej 14 klatek (tzw. przepływ hiperemiczny — „TIMI 4”), 2,7% — gdy CTFC mieściło się w granicach 14–40 klatek, aż do 6,4-procentowej śmiertelności przy CTFC > 40 klatek ($p = 0,003$) [18]. W innej pracy wykazano, że CTFC po 90 min od podania streptokinazy pozwala przewidzieć funkcję lewej komory po 48 godzinach od początku zawału serca. U 50% leczonych stwierdzono, że jeśli CTFC po 90 min nie przekraczał 40 klatek, wówczas frakcja wyrzutowa lewej komory była istotnie lepsza niż u chorych z CTFC > 40 klatek ($p = 0,003$) [16]. Warto zaznaczyć, że prawidłowy CTFC (tj. ≤ 27 klatek) w 90 min po podaniu fibrynolityku stwierdza się w IRA zaledwie u mniej niż 1/3 wszystkich chorych z ostrym zawałem serca [16, 22].

Oczywiście przepływ TIMI 2 oraz większe wartości CTFC obserwuje się częściej, gdy obecne jest istotne zwężenie rezydualne, spowodowane pękniętą blaszką miażdżycową — doprowadzające do zaburzeń przepływu w drożnej IRA [23]. Jednak w przypadku nieobecności istotnego zwężenia w IRA, przepływ może być nadal spowolniony, co najpewniej wiąże się z dysfunkcją mikrokrążenia wieńcowego u chorych z ostrym zespołem wieńcowym.

Określane w 90 min po fibrynolizie CTFC determinuje też rokowanie odległe. W badaniu przeprowadzonym przez Frencha i wsp. [22] u 882 chorych poddanych koronarografii, w około 3 tygodniu po zawale serca drożną IRA stwierdzono w 644 przypadkach — ze średnim CTFC 40 ± 29 klatek. Jego wartość była jednym z czynników istotnie korelujących z 5-letnią przeżywalnością chorych po zawale serca [24]. Istnieją jednak pewne wątpliwości dotyczące zdolności prognozowania rokowania w zależności od CTFC. Bhatt i wsp. nie stwierdzili istotnego związku między CTFC a 30-dniowym rokowaniem w zawale serca [25], choć częściowe wyjaśnienie mogą stanowić pewne błędy metodologiczne w przeprowadzonej przez tych autorów analizie statystycznej wyników badania [26]. Z pewnością rozwiązanie powyższych kontrowersji mogą przynieść kolejne duże randomizowane badania kliniczne, uwzględniające ocenę przepływu wieńcowego metodą TFC.

TIMI frame count a ocena przepływu po angioplastyce wieńcowej i stentowaniu w ostrym zawale serca

Wśród 144 chorych, u których w przebiegu ostrego zawału serca wykonano zabieg PTCA z wszczepieniem stentu, przepływ TIMI 3 uzyskano w 85,4% przypadków. Jednakże CTFC < 28 (górna granica 95% przedziału ufności dla normalnego przepływu u chorych bez ostrego zawału serca) udało się uzyskać zaledwie u 67% osób [3]. Może więc zastosowanie oceny przepływu metodą CTFC umożliwiłoby, zwłaszcza u chorych z ostrym zawałem serca, bardziej precyzyjne wyodrębnienie grupy charakteryzującej się po wszczepieniu stentu „idealnym” przepływem TIMI 3, czyli najlepszym rokowaniem [8]. U chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi uczestniczących w programie RESTORE zastosowanie metody CTFC pozwoliło stwierdzić uogólnione upośledzenie przepływu wieńcowego (niska średnia CTFC z 3 tętnic wieńcowych) po tzw. ratunkowym wszczepieniu stentu do naczynia odpowiedzialnego za ostry zespół wieńcowy ($p = 0,004$). Zatem za pomocą metody CTFC można angiograficznie oceniać nawet dyskretne zaburzenia przepływu wieńcowego — najprawdopodobniej wtórne do zaburzeń mikrokrążenia, występujące po zabiegu PTCA, nie tylko w obszarze tętnicy nieodpowiadającej za zawał. Warto odnotować, że zastosowanie tirofibanu nie wpływało na wystąpienie wspomnianego zjawiska [11].

TIMI frame count a prognozowanie restenozy po angioplastyce wieńcowej

Zintegrowanie precyzyjnej angiograficznej oceny przepływu wieńcowego oraz informacji o morfologicznym efekcie zabiegu angioplastyki może

pozwoić na przewidzenie prawdopodobieństwa restenozy. W niedawno opublikowanej pracy Stankovic i wsp. [27] wykazali (co prawda w stosunkowo małej grupie — $n = 70$), że stosunek CTFC do minimalnego światła naczynia (MLD, *minimal lumen diameter*), oceniany po zabiegu angioplastyki — tak zwany pozabiegowy wskaźnik CTFC/MLD, jest niezależnym czynnikiem pozwalającym przewidzieć wystąpienie restenozy: zarówno jej objawów klinicznych (ryzyko względne 1,6; 95% przedział ufności 1,15–2,21; $p < 0,005$), jak i cech angiograficznych (ryzyko względne 2,02; 95% przedział ufności 1,37–2,97; $p < 0,0004$). Wartości graniczne stanowiące „optymalną” wartość wskaźnika CTFC/MLD wynosiły 7,88 — dla oceny prawdopodobieństwa restenozy angiograficznej oraz 7,94 — dla restenozy klinicznej. Chorzy, u których wskaźnik CTFC/MLD przewyższał wymienione wartości, charakteryzowali się około 4-krotnie większą częstością restenozy angiograficznej ($p = 0,001$) oraz około 3-krotnie większą częstością restenozy klinicznej ($p = 0,006$) niż pozostali badani [27]. Te obserwacje, podobnie jak wyniki badań DEBATE I i DEBATE II oraz DESTINI, potwierdzają zasadność zintegrowanej oceny zarówno „mechanicznego”, jak i czynnościowego efektu zabiegu angioplastyki. Dlatego, zamiast *bigger is better* powinno być raczej — *bigger and faster is better* [27, 28].

Angiograficzna ocena przepływu przez mikrokrążenie wieńcowe

W leczeniu ostrych zespołów wieńcowych ważne jest nie tylko przywrócenie prawidłowego przepływu przez tętnicę wieńcową, lecz przede wszystkim poprawa perfuzji samego mięśnia sercowego. Nieprawidłowe ukrwienie mięśnia sercowego może jednak wystąpić pomimo braku przeszkody dla przepływu krwi przez duże tętnice wieńcowe, co jest związane z zaburzeniami mikrokrążenia wieńcowego [29]. Dzięki zastosowaniu echokardiografii kontrastowej potwierdzono, że nawet przy prawidłowym (TIMI 3) przepływie przez tętnicę wieńcową, perfuzja mięśnia sercowego może być niepełna [30]. Ważne zagadnienie stanowi zatem możliwość oceny stopnia reperfuzyjacji za pomocą prostej metody, która może być wykorzystana podczas wykonywania koronarografii.

Myocardial blush grade

W 1998 roku Van't Hof i wsp. przedstawili wyniki angiograficznej oceny reperfuzyjacji w grupie 777 chorych, poddanych zabiegowi pierwotnej angioplastyki w ostrym zawale serca [31]. Oceny dokonywano, posługując się własną metodą (4-stopniową skalą), nazywaną *myocardial blush grade* (MBG) (tab. 2).

Tabela 2. Myocardial blush grade (MBG) — angiograficzna ocena perfuzji po pierwotnej angioplastyce wieńcowej

Table 2. Myocardial blush grade (MBG) — angiographic assessment of the myocardial perfusion after primary coronary angioplasty

Stopień 0 — brak wysycenia mięśnia sercowego przez kontrast angiograficzny (czyli nieobecność tzw. *blush* — zaciernienia, zmatowienia obrazu), w obszarze zaopatrywanym przez daną tętnicę wieńcową — brak reperfuzji

Stopień 1 — najniższe wysycenie mięśnia sercowego kontrastem — minimalne zmatowienie obrazu (*minimal myocardial blush*)

Stopień 2 — umiarkowane zmatowienie (*moderate myocardial blush*), mniejsze niż w obszarze referencyjnym zaopatrywanym przez kontralateralne lub ipsilateralne naczynie nieodpowiadające za zawał

Stopień 3 — prawidłowa perfuzja — wysycenie mięśnia sercowego kontrastem — zmatowienie obrazu porównywalne z obszarami referencyjnymi (*normal myocardial blush*)

Jeżeli zmatowienie obrazu utrzymuje się przez dłuższy czas, np. aż do następnego wstrzyknięcia, wówczas uznaje się, że kontrast nie wniknął do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, co jest wyznacznikiem braku reperfuzji (stopień 0 MBG). Aby prawidłowo określić stopień zmatowienia, filmowanie powinno się zakończyć dopiero po ukazaniu się kontrastu w żyłach serca. Autorzy cytowanej pracy wykazali, iż stopień MBG koreluje istotnie z: normalizacją odcinka ST, rozległością zawału ocenianą enzymatycznie ($p < 0,0001$) oraz frakcją wyrzutową lewej komory ($p < 0,0001$). W ciągu około 2-letniej obserwacji, śmiertelność wykazywała zależność od stopnia MBG — odpowiednio: dla stopnia 3 — 3%, stopnia 2 — 6% oraz stopnia ≤ 1 — 23% ($p < 0,0001$). Ponadto, stopień perfuzji według niniejszej klasyfikacji lepiej niż skala TIMI pomaga w identyfikacji chorych o wysokim ryzyku powikłań zawału serca. Wykazano, że przeżywalność w grupie chorych z przepływem wieńcowym TIMI 3 jest mniejsza niż w grupie, która według oceny w skali MBG charakteryzowała się pełną reperfuzją. Niekorzystny przebieg kliniczny po zawale serca obserwowano u 30% pacjentów z perfuzją 0–1 stopnia MBG, w porównaniu z 11% w grupie z przepływem TIMI 0–2. Co ważne, analiza wieloczynnikowa wykazała, że stopień skali MBG był wykładnikiem śmiertelności w obserwacji odległej, niezależnym od klasy Killipa, stopnia przepływu TIMI oraz frakcji wyrzutowej lewej komory [31].

W ostatnio opublikowanej obserwacji 173 chorych poddanych pierwotnej angioplastyce wieńco-

wej, pełną reperfuzję (stopień 3 MBG) stwierdzono zaledwie w 29,4% przypadkach z prawidłowym (tzn. TIMI 3) przepływem przez tętnicę nasierdźową i w żadnym przypadku w grupie z przepływem TIMI 0–2 [32]. Obserwacja ta potwierdziła korelację stopnia perfuzji w skali MBG ze śmiertelnością w okresie rocznej obserwacji po zawale serca leczonym pierwotną PTCA. Zwłaszcza w przypadku wysokiego ryzyka klinicznego zawału serca, na przykład u chorych po nieskutecznej trombolizacji, po zabiegu w żylnym pomoście wieńcowym lub we wstrząsie, ocena perfuzji wieńcowej w skali MBG po angioplastyce, pozwala na dalszą stratyfikację rokowania nawet w grupie, w której ostatecznie uzyskano przepływ TIMI 3. W obserwowanej populacji zgon wystąpił w ciągu roku po zawale serca u 6,8% chorych z MBG 3, u 13,2% z MBG 2 oraz u 18,3% z MBG 0 lub 1 ($p = 0,004$) [32].

TIMI myocardial perfusion grade

Stosunkowo niedawno zaproponowano, podobną do przedstawionej powyżej, angiograficzną klasyfikację reperfuzji wieńcowej. Jednak tym razem za pomocą koronarografii oceniano reperfuzję u chorych leczonych fibrynolitycznie. U 762 uczestników badania TIMI 10B po 90 min od podania fibrynolityku określono przepływ kontrastu przez mięsień sercowy. Oceny dokonywano, używając 4-stopniowej skali: 0–3 — analogicznie jak w skali TIMI. Klasyfikację tę nazwano *TIMI myocardial perfusion grade* (TMPG) [33]. W projekcjach umożliwiających ocenę terytorium unaczynienia naczynia odpowiedzialnego za zawał serca, bez nakładania się z obszarem zaopatrywanym przez inne naczynia wieńcowe, dystalnie względem zmiany odpowiedzialnej za zawał — oceniano wystąpienie i czas utrzymywania się zmatowienia obrazu (*blush*). Czas filmowania, potrzebny do oceny zmatowienia, musiał być dłuższy niż 3 cykle serca liczone w fazie opróżniania mięśnia z kontrastu. Zwracano uwagę, aby rozróżnić zmatowienie związane z obecnością kontrastu w mikrokrążeniu wieńcowym, od wypełniania się żył wieńcowych (np. żyły wielkiej serca). W tabeli 3 podano opis poszczególnych stopni TMPG.

U chorych, którzy według klasyfikacji TMPG wykazywali perfuzję miokardium (TMPG 1–3), w porównaniu z chorymi bez cech perfuzji (TMPG 0), istotnie częściej występował przepływ TIMI 3 przez tętnicę odpowiedzialną za zawał serca (72 vs. 52%; $p < 0,001$), a także niższy CTFC ($38,9 \pm 27,4$ vs. $53,9 \pm 33,6$ klatek; $p < 0,0001$). Odpowiadające za upośledzenie przepływu zwężenie tętnicy było u nich mniej ciasne ($p = 0,0001$) oraz rzadziej wyka-

Tabela 3. Definicje poszczególnych stopni *TIMI myocardial perfusion grade* (TMPG)**Table 3.** TIMI myocardial perfusion grade (TMPG)

TMPG 0 — Zmatowienie obrazu (wygląd „matowego szkła”) w obszarze unaczynionym przez tętnicę odpowiedzialną za zawał serca jest minimalne lub nie występuje wcale. Kontrast nie wnika do mikrokrążenia — brak perfuzji na poziomie tkankowym

TMPG 1 — Zmatowienie obrazu lub zakontrastowanie mięśnia sercowego w obszarze zaopatrzenia odpowiedzialnej tętnicy utrzymuje się przez około 30 s (do następnego wstrzyknięcia). Kontrast powoli wnika, lecz prawie nie odpływa z mikrokrążenia. Znaczne upośledzenie mikrokrążenia

TMPG 2 — Zmatowienie obrazu lub zakontrastowanie mięśnia sercowego w obszarze unaczynienia odpowiedzialnej tętnicy utrzymuje się albo nieco tylko zmniejsza swe nasilenie w czasie powyżej 3 cykli serca, liczonych w fazie wymywania kontrastu. Umiarkowanie upośledzony napływ i odpływ z mikrokrążenia

TMPG 3 — Zmatowienie obrazu lub zakontrastowanie mięśnia sercowego w obszarze unaczynienia odpowiedzialnej tętnicy podobne jak w pozostałych obszarach mięśnia. Zmatowienie wyraźnie ustępuje po 3 cyklach serca bądź utrzymuje się po tym czasie tylko w nieznacznym stopniu. Prawidłowy napływ i odpływ z mikrokrążenia

zywało cechy obecności skrzepliny ($p < 0,001$). Klasyfikacja TMPG okazała się także pomocna rokowniczo: śmiertelność w 30-dniowym okresie obserwacji po zawał serca malała stopniowo wraz ze wzrostem stopnia TMPG — od 6,0% przy TMPG 0–1 do 4,4% przy TMPG 2 i 2,0% przy TMPG 3. Nawet u chorych z przepływem TIMI 3, stopień TMPG pozwolił wyróżnić grupę o mniejszym i większym ryzyku zgonu — odpowiednio: chorzy z TMPG 3 — zgonu w 0,73% przypadków, z TMPG 2 — w 2,9%, a z TMPG ≤ 1 — w 6%. Rokowanie u pacjentów z ostrym zawałem serca z TMPG 2–3, oznaczającego „otwarte” mikrokrążenie wieńcowe, było istotnie lepsze ($p = 0,03$) w porównaniu z TMPG 0–1, oznaczającego „zamknięte” mikrokrążenie” [33]. Ponadto, skojarzenie informacji o przepływie przez tętnicę nasierdziową (klasyczna skala TIMI) z oceną TMPG, pozwoliło wyróżnić grupę szczególnie zagrożoną. W modelu wieloczynnikowym ryzyko wystąpienia zgonu u chorych z przepływem TIMI 0–1 (nieodróżna tętnica wieńcowa) i TMPG 0–1 (brak perfuzji) było 18 razy większe niż u pacjentów z drożną tętnicą (TIMI 3) i prawidłową perfuzją (TMPG 3); $p < 0,001$. [33]. Należy zwrócić uwagę, że śmiertelność w grupie z przepływem TIMI 3 i jednoczesnym TMPG 0 lub 1 była podobna jak w grupie

z niedrożną lub nie w pełni drożną tętnicą nasierdziową (TIMI 0–2), ale z cechami perfuzji w jej obszarze (TMPG 3), co mogło się wiązać z zaopatrzeniem przez kolaterale. W obu tych grupach zgonu występowały w około 5% przypadków [33].

Z kolei w grupie, w której przepływ przez tętnicę nasierdziową oceniono jako w pełni prawidłowy (CTFC < 14 klatek), nie obserwowano zgonów w ogóle, a pełna reperfuzja (TMPG 3) występowała tu prawie 2-krotnie częściej niż u pozostałych badanych (44,8% vs. 26,2% chorych; $p = 0,03$).

Przedstawione rozważania dowodzą, iż stopień reperfuzji, oceniany w skali TMPG po 90 min od podania leku fibrynolitycznego, może być po części niezależny od przepływu przez tętnicę nasierdziową. Trzeba pamiętać, iż choć prosta, klasyfikacja TMPG jest metodą półilościową, zależną w pewnym stopniu od aktualnej czynności serca. W cytowanej powyżej pracy u 12% chorych nie udało się określić stopnia TMPG. Nie oszacowano także podatności metody.

Mimo analogii z przedstawioną powyżej klasyfikacją MBG, w ocenie perfuzji za pomocą TMPG pod uwagę bierze się przede wszystkim czas utrzymywania się kontrastu w mikrokrążeniu — czas widocznego zmatowienia obrazu, a nie nasilenie tego zjawiska, czyli stopień zmatowienia (wysycenie) obrazu [33]. Na podstawie koronarografii można zatem ocenić zarówno skuteczność reperfuzji po zastosowaniu leczenia trombolitycznego (wg TMPG), jak i po zabiegu pierwotnej angioplastyki wieńcowej (wg MBG). Obie metody nie zostały jak dotąd poddane szerszej weryfikacji, więc zapewne potrzebne będą dalsze prace potwierdzające ich przydatność i wiarygodność.

Na koniec warto wspomnieć o jeszcze jednym angiograficznym wyznaczniku podwyższonego oporu w mikrokrążeniu wieńcowym. Jest to tak zwany przepływ pulsujący (*pulsative flow*) definiowany jako spowolnienie napływu kontrastu lub jego wsteczny (odwrócony) przepływ występujący podczas skurczu serca. Wykazano, że obecność tego zjawiska istotnie częściej stwierdza się w przypadku przepływu TIMI 2 niż TIMI 3 (22,2% vs. 8,2%; $p < 0,0001$) [23].

Podsumowanie

Koronarografia jest najczęściej stosowaną metodą oceny anatomii tętnic wieńcowych. Liczne obserwacje i badania kliniczne wykazały, że rokowanie chorych z zawałem serca oraz niestabilną chorobą wieńcową w dużej mierze zależy od przy-

wrócenia prawidłowego przepływu, zarówno przez tętnicę odpowiedzialną za ostre niedokrwienie, jak i w obrębie mikrokrążenia w mięśniu sercowym. Poza klasyczną skalą TIMI, obecnie już rutynowo stosowaną w praktyce klinicznej, wprowadzono nowe metody angiograficznej oceny przepływu wieńcowego. Są one stosunkowo proste i wymagają jedynie uzyskania dobrej jakości obrazu oraz typowego oprzyrządowania dostępnego w każdej nowoczesnej pracowni hemodynamiki, dzięki czemu ich koszt jest niewielki. Wykazanie zależności między rokowaniem w ostrych zespołach wieńcowych i przepływem wieńcowym określanym za pomocą omówionych metod pozwala przypuszczać, że nie tylko dla celów naukowych, angiograficznej ocenie przepływu wieńcowego będziemy poświęcać więcej niż tylko pobieżny „rzut oka”.

Piśmiennictwo

1. TIMI Study Group. The Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) trial. *N. Engl. J. Med.* 1985; 31: 932–936.
2. Gibson M.C., Ryan K.A., Kelley M. i wsp. Methodologic drift in the assessment of TIMI grade 3 flow and its implications with respect to the reporting of angiographic trial results. *Am. Heart J.* 1999; 137: 1179–1185.
3. Akasaka T., Yoshida K., Kawamoto T. i wsp. Relation of phasic coronary flow velocity characteristics with TIMI perfusion grade and myocardial recovery after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty and rescue stenting. *Circulation* 2000; 101: 2361–2367.
4. Smith S.C., Gibbons R.J. i wsp. ACC/AHA Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention (Revision of the 1993 PTCA Guidelines). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 2239i–ixvi.
5. Anderson J.K., Karagounis L.A., Califf R.M. Metaanalysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78: 1–8.
6. Zijlstra F., Hoorntje J.C, de Boer M.J. i wsp. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1413–1419.
7. Cura F.A., L'Allier P.L., Kapadia S.R. i wsp. on behalf of the GUSTO IIb and RAPPORT Investigators. Predictors and prognosis of suboptimal coronary blood flow after primary coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 124–128.
8. Gibson C.M., Cannon C.P., Daley W.L. i wsp. TIMI Frame Count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93: 879–888.
9. Ross A.M., Neuhaus K.L., Ellis S.G. Frequent lack of concordance among core laboratories in assessing TIMI flow grade after reperfusion therapy. *Circulation* 1995; 92: I-345.
10. Gibson C.M., Ryan K.A., Murphy S.A. i wsp. Impaired coronary blood flow in nonculprit arteries in the setting of acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 974–982.
11. Gibson M.C., Goel M., Murphy S.A. i wsp. Global impairment of coronary blood flow in the setting of acute coronary syndromes (a RESTORE substudy). *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 1375–1377.
12. White C.W. Simplicity's virtue scorned: precision comes to timi flow grading and the results are ... surprising. *Circulation* 1996; 93: 853–856.
13. Dodge T., Sparano A.M, Ryan K. i wsp. Best angiographic views to minimize coronary artery foreshortening. *Circulation* 1997; 96 (8S) Supplement: I-78.
14. Al-Mousa E., Dodge J.T., Rizzo M. i wsp. The TIMI frame count in saphenous vein grafts. *Am. Heart J.* 1998; 135: 323–328.
15. Edep M.E., Guarneri E.M. Teirstein P.S. i wsp. Differences in TIMI frame count following successful reperfusion with stenting, or percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 1326–1329.
16. French J.K., Straznicky I.T., Webber B.J. i wsp. Angiographic frame counts 90 minutes after streptokinase predict left ventricular at 48 hours following myocardial infarction. *Heart* 1999; 81: 128–133.
17. Ivanc T.B., Crowe T.D., Balazs E.M. i wsp. Reproducibility of the corrected TIMI frame count in angiograms of MI patients receiving thrombolysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 11A.
18. Gibson C.M., Murphy S.A., Rizzo M.J. i wsp. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. *Circulation* 1999; 99: 1945–1950.
19. Manginas A., Gatzov P., Chasikidis C. i wsp. Estimation of coronary flow reserve using the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) frame count method. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 1562–1565.
20. Abac A., Oguzhan A., Eryol N.K., Ergin A. Effect of Potential Confounding Factors on the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial frame count and its reproducibility. *Circulation* 1999; 100: 2219–2223.
21. Faile B.A., Guzzo J.A., Tate D.A. i wsp. Effect of sex, hemodynamics, body size and other clinical variables on the corrected thrombolysis in myocardial infarction.

- tion frame count used as an assessment of coronary blood flow. *Am. Heart J.* 2000; 140: 308–314.
22. French J.K., Ellis C.J., White H.D. The corrected TIMI frame count. The new gold standard? *Australian & New Zealand Journal of Medicine* 1998; 28: 569–573 (streszczenie).
 23. Gibson C.M., Murphy S., Menown I.B. i wsp. Determinants of coronary blood flow after thrombolytic administration. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 1403–1412.
 24. French J.K., Hyde T.A., Straznicki I.T. i wsp. Relationship between corrected TIMI frame counts at three weeks and late survival after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 1516–1524.
 25. Bhatt D.L., Ellis S.G., Ivane T.B. i wsp. Corrected TIMI frame count does not predict 30-day adverse outcomes after reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1999; 138: 785–790.
 26. Gibson C.M., Murphy S.A., Rizzo M.J. i wsp. Is the corrected TIMI frame count an independent predictor of adverse outcome? *Circulation* 2000; 102: e 19.
 27. Stankovic G., Manginas A., Voudris V. i wsp. Prediction of restenosis after coronary angioplasty by use of a new index TIMI frame count/minimal luminal diameter ratio. *Circulation* 2000; 101: 962–968.
 28. Faxon D.P. Predicting Restenosis: Bigger is better but not best. *Circulation* 2000; 101: 946.
 29. Roe M.T., Ohman M., Maas A.C.P. i wsp. Shifting the open-artery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 9–18.
 30. Ito H., Okamura A., Iwakura T. i wsp. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93: 1993–1999.
 31. Van't Hof A.W.J., Liem A., Suryapranata H. i wsp. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. Myocardial blush grade. *Circulation* 1998; 97: 2302–2306.
 32. Stone G.W., Peterson M.A., Lansky A.J. i wp. Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 591–597.
 33. Gibson C.M., Cannon Ch.P., Murphy S.A. i wsp. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000; 101: 125–130.