

Zespół zwolnionego przepływu wieńcowego

Slow coronary flow phenomenon

Przemysław Nowicki¹, Arkadiusz Derkacz², Halina Nowosad³

¹ Katedra i Klinika Kardiologii, Akademia Medyczna, Wrocław

² Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego, Akademia Medyczna, Wrocław

³ Wydział Zdrowia Publicznego, Akademia Medyczna, Wrocław

Kardiologia Polska 2007; 65: 827-830

Wstęp

Zespół zwolnionego przepływu w naczyniach wieńcowych (ang. *slow coronary flow*, SCF) jest zjawiskiem obserwowanym w trakcie koronarografii u niewielkiej części chorych diagnozowanych z powodu dolegliwości bólowych w klatce piersiowej. Charakteryzuje się on opóźnionym napływem kolumny środka cieniującego do obwodowej części naczynia oraz prawidłowym obrazem naczyń wieńcowych – bez zmian miażdżycowych. Po raz pierwszy został opisany przez Tambe i wsp. w 1972 r. [1] i nie ma jednoznacznie określonej etiologii.

Czasem SCF jest mylnie diagnozowany jako kardiologiczny zespół X. Mimo że obie jednostki chorobowe związane są z zaburzeniami funkcji mikrokrążenia, w SCF występuje zwolnienie przepływu kontrastu, którego nie obserwuje się w zespole X. Zjawisko opóźnienia lub braku przepływu kontrastu jest również opisywane w trakcie zabiegów angioplastyki jako *no-reflow* lub *slow-reflow phenomenon*, jednakże ma ono wówczas inną etiologię [2]. Zwolnienie przepływu kontrastu można również obserwować w naczyniach z ektazjami, w przypadku kardiomiopatii, chorób tkanki łącznej oraz innych schorzeń potencjalnie wpływających na przepływ w mikrokrążeniu. Przypadki te jednak nie są zaliczane do „klasycznego” zespołu SCF, dlatego też przy rozpoznaniu SCF należy je wykluczyć.

Obraz kliniczny

Trudno znaleźć cechy kliniczne, które wyróżniałyby chorych z SCF. Chorzy ci często skarżą się na spoczynko-

we dolegliwości bólowe w klatce piersiowej, wymagające diagnostyki w trybie pilnym. W grupie opisanej przez Cina i wsp. było 19 chorych, zarówno z typowymi, jak i z nietypowymi dolegliwościami dławicowymi [3]. Beltrame i wsp. stwierdzili częstsze występowanie SCF u mężczyzn, zwłaszcza palących tytoń [4]. Z kolei Kapoor i wsp. przeprowadzili badania jedynie u kobiet z dolegliwościami o typie dławicy piersiowej wysiłkowej i z dodatnimi testami wysiłkowymi [5]. Większość badań nie wykazuje jednak zależności pomiędzy występowaniem SCF a płcią.

Jak wynika z analizy opublikowanych prac, podstawą do rozpoznania SCF jest stwierdzenie zwolnionego przepływu wieńcowego – charakter dolegliwości i inne stwierdzane objawy kliniczne mają mniejsze znaczenie.

Patofizjologia zespołu zwolnionego przepływu

Patofizjologia SCF jest nadal niewyjaśniona. Drzewo wieńcowe można podzielić na naczynia przewodzące (kanatowe), oporowe i sieć naczyń włosowatych. W trakcie koronarografii możemy uwidocznic tętnice wieńcowe oraz ich rozgałęzienia do średnicy 200–300 µm. Stan krążenia wieńcowego w zakresie naczyń o mniejszej średnicy – tzw. mikrokrążenie – możemy oceniać tylko pośrednio, poprzez zmiany przepływu w naczyniach epikardialnych. Ponadto angiografia nie dostarcza danych na temat budowy ściany naczynia. We wczesnym stadium miażdżycy i przy dużym nasileniu czynników ryzyka choroby wieńcowej dysfunkcja rozkurczowa naczyń oporowych mikrokrążenia wieńcowego poprzedza roz-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Arkadiusz Derkacz, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego, Akademia Medyczna, ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław, tel.: +48 71 327 09 54, e-mail: aderkacz@chirs.am.wroc.pl

Praca wpłynęła: 21.12.2006. Zaakceptowana do druku: 03.01.2007.

wój angiograficznie stwierdzanych zmian miażdżycowych [6]. Jednym z pierwszych etapów miażdżycy jest pogrubienie kompleksu *intima-media* – widoczne jedynie w ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (ang. *intra-vascular ultrasound*, IVUS) lub w biopsji.

W nielicznych przeprowadzonych badaniach histopatologicznych chorych z SCF obserwowano różnorodne zmiany w zakresie tętniczek. Mosseri i wsp. wykazali w biopsjach pobranych z prawej komory hiperplazję włóknistomięśniową, przerost błony wewnętrznej, proliferację błony wewnętrznej, uszkodzenie komórek śródbłonna, ponadto przerost miocytów i niejednolite włóknienie. Badanie obejmowało jednak niewielką grupę 6 pacjentów z towarzyszącymi chorobami, takimi jak: zastoinowa niewydolność serca, częstoskurcze nadkomorowe, zaburzenia przewodzenia, a w badaniu echokardiograficznym stwierdzano przerost mięśnia serca i powiększenie prawej komory [7]. W innym badaniu w biopsjach pobranych z lewej komory w grupie 10 chorych z SCF stwierdzono pogrubienie ściany naczyń, zmniejszenie światła drobnych naczyń. Ponadto w biopsjach często stwierdzano zarówno obszary zmienione, jak i prawidłowe. Natomiast w badaniu pod mikroskopem elektronowym zaobserwowano nieprawidłowości dotyczące morfologii jądra komórkowego [8].

W obu cytowanych badaniach za przyczynę zwolnionego przepływu uznano zwiększony opór drobnych tętniczek. Trudno jednak występowaniem zmian strukturalnych wytłumaczyć napadowy charakter dolegliwości, związany prawdopodobnie ze skurczem tętniczek mikrokrażenia. Efekt naczynioskurczowy może być spowodowany uwalnianiem pewnych autakoidów regulujących napięcie ściany naczyń. U osób z SCF stwierdzono wyższe stężenia endoteliny-1, wzmagającej napięcie ściany tętniczek, zarówno w spoczynku, jak i po szybkiej stymulacji przedsionków. Natomiast stężenia tlenu azotu, działającego naczyniorozkurczająco, nie różniły się w stosunku do grupy kontrolnej. Mogło to w sumie powodować nadmierny skurcz naczyń oporowych [9].

Kolejnych bardzo ciekawych obserwacji dostarczyły prace, w których kaniulowano zatokę wieńcową. Beltrame i wsp. wykazali u osób z SCF mniejszą saturację krwi w zatoce wieńcowej, co dowodzi, że rezultatem zwolnionego przepływu może być zwiększona ekstrakcja tlenu z przepływającej krwi [10]. Podobnie Yaymaci i wsp. badali metaboliczne oznaki niedokrwienia mięśnia serca. Pomimo pojawienia się u większości chorych z SCF bólu dławicowego w czasie stymulacji przedsionków, podwyższony poziom mleczanów we krwi w zatoce wieńcowej był stwierdzany jedynie u 17% pacjentów [11]. Wyniki te wskazują, że u większości chorych z SCF dolegliwości bólowe nie są związane z metabolicznymi cechami niedokrwienia mięśnia serca.

Diagnostyka nieinwazyjna

W swoim badaniu Cesar i wsp. u 49% chorych z SCF obserwowali nieprawidłowości w spoczynkowym zapisie EKG (zmiany odcinka ST-T, zaburzenia przewodzenia, napadowe migotanie przedsionków). U 19% chorych test wysiłkowy miał wynik dodatni [6, 12].

Stwierdzono ponadto, że u niektórych chorych w trakcie badania angiograficznego dochodziło do przejściowego obniżenia odcinka ST, u niektórych występował także ból dławicowy. Nie można jednak wykluczyć, że była to reakcja na dowieńcowe podanie środka kontrastowego [3].

Badania inwazyjne

Podstawowym badaniem diagnostycznym w SCF jest koronarografia. Kemp i wsp. stwierdzili angiograficznie prawidłowe tętnice wieńcowe aż u 18% osób, u których wykonywano koronarografię z powodu stabilnej choroby wieńcowej [13]. U części z tych chorych obserwowano zwolniony przepływ w naczyniach wieńcowych. W badaniu TIMI-IIIa u 4% chorych diagnozowanych inwazyjnie z powodu niestabilnej dławicy piersiowej stwierdzono prawidłowe (lub bez istotnych zmian organicznych) naczynia wieńcowe z zaburzeniami przepływu kontrastu [14].

Dla rozpoznania SCF dogodna jest metoda zaproponowana przez Gibsona – tak zwany TIMI Frame Count (TFC) [15]. Polega ona na obliczeniu liczby klatek zapisu angiograficznego od pojawienia się kontrastu w ujściu tętnicy do ściśle określonego miejsca w dystalnym odcinku naczynia. Dla gałęzi przedniej zstępującej (GPZ) jest to podział tętnicy na koniuszku serca (tzw. „ogon wieloryba”), dla gałęzi okalającej (GO) dystalny podział tętniczek w najdłuższym odgałęzieniu, dla prawej tętnicy wieńcowej (PTW) pierwsze odgałęzienie tętnicy tylnobocznej. Za prawidłowy przepływ przyjęto maksymalną liczbę klatek: dla GPZ $36,2 \pm 2,6$, dla PTW $20,4 \pm 3$ i dla GO $22,2 \pm 4,1$. Przepływ w naczyniu może być uznany za zwolniony, gdy TFC jest większy od normy o 2-krotną wartość odchylenia standardowego, czyli dla GO i PTW 27 klatek, a dla GPZ 41 klatek. Standard ten został ustalony dla zapisu angiogramu z szybkością 30 klatek/s. Jeśli stosuje się rejestrację angiogramu z inną szybkością, należy dokonać odpowiednich przeliczeń.

Występowanie SCF jest cechą zmienną, zwłaszcza u chorych wymagających diagnostyki inwazyjnej w trybie pilnym. Beltrame i wsp. obserwowali SCF w ponownej koronarografii tylko u 30% chorych, u których stwierdzono go w czasie ostrego incydentu wieńcowego [4]. Może to wskazywać na występowanie tego zjawiska w określonych warunkach, np. ogłuszenia śródbłonna [4, 16].

U chorych z SCF w badaniu IVUS stwierdzono częstszą obecność rozlanych zwapnień, a także istotnie zwiększone (w porównaniu z grupą zdrowych osób) grubość, powierzchnię i procentowy udział w budowie ściany naczyniowej kompleksu *intima-media*. Obraz ten może odzwierciedlać analogiczne zmiany anatomiczne w obszarze mikrokrażenia [3].

O stanie funkcjonalnym mikrokrażenia mogą świadczyć wyniki pomiarów wieńcowej rezerwy przepływu (ang. *coronary flow reserve*, CFR) [17]. Van Lierde i wsp. stwierdzili, że u chorych z SCF rezerwa wieńcowa jest w granicach normy pomimo znacznego zwolnienia prędkości przepływu [18]. Oceniając wyniki CFR, należy jednakże mieć na uwadze, że badanie to świadczy o stanie czynnościowym „całego” naczynia, bez określenia różnic w obszarach naczyń epikardialnych i tętniczek oporowych.

Kolejnym badaniem czynnościowym tętnic wieńcowych jest pomiar gradientu ciśnienia między początkowym a końcowym odcinkiem naczynia w warunkach przekrwienia (ang. *fractional flow reserve*, FFR). Jego wyniki są niezależne od stanu mikrokrażenia i powinny wynosić 1 [19]. W badaniu Cina i wsp. średni wynik FFR u chorych ze zwolnionym przepływem wieńcowym wynosił 0,83, a 8% chorych miało wartość $<0,75$, uznawaną za nieprawidłową, pomimo braku istotnych zwężeń [3]. W tętnicy wieńcowej z rozsianymi zmianami miażdżycowymi, jednakże bez stwierdzanych istotnych przewężeń, różnica ciśnień pomiędzy początkiem i końcem naczynia może wynosić ok. 10 mmHg [20]. U chorych ze zwolnionym przepływem różnica ciśnień w badaniu Cina i wsp. wynosiła $15,84 \pm 12,11$ mmHg. Może to świadczyć o podwyższeniu oporu naczyniowego poprzez rozlane śródścienne zmiany, co powoduje obniżenie wartości FFR, podobnie jak miejscowe zwężenia światła naczynia. Autorzy tłumaczą niskie wartości FFR postępującym obniżeniem rezerwy wieńcowej, zarówno rozlanymi zmianami, jak i dysfunkcją mikrokrażenia. Wyjaśnia to stopniowe nasilanie się dolegliwości dławicowych u niektórych chorych, pomimo braku organicznych zwężeń. Ponadto w cytowanym badaniu znaleziono liniową zależność między TFC a grubością kompleksu *intima-media* w grupie chorych ze zwolnionym przepływem.

Wpływ leków na przepływ wieńcowy

Opisano wiele prób leczenia chorych z SCF. Standardowe leki stosowane w stabilnej chorobie wieńcowej nie powodują zmniejszenia występowania dolegliwości dławicowych w tej grupie chorych. Nitraty stosowane doustnie lub dowieńcowo są nieskuteczne. Tłumaczy to fakt, że nitrogliceryna nie działa na naczynia o średnicy $<200 \mu\text{m}$ z powodu braku enzymu konwertującego do aktywnej postaci nitrozoili [21]. Wskazuje również na udział mikrokrażenia w patogenezie SCF [22].

U chorych z SCF obserwowano normalizację przepływu kontrastu po podaniu dipirydamolu zarówno doustnie [23], jak i dowieńcowo [8]. Tłumaczy się to innym mechanizmem działania tego leku niż nitrogliceryny. Dipirydamol działa poprzez hamowanie wychwytu zwrotnego adenozyiny oraz blokuje jej rozkład, powodując rozkurcz mięśniówki naczyń, głównie tętniczek oporowych. Kurtoglu i wsp. badali skuteczność dipirydamolu w leczeniu doustnym. W grupie 25 chorych, którym podawano dipirydamol, obserwowano ustąpienie lub znaczne zmniejszenie dolegliwości dławicowych oraz normalizację przepływu wieńcowego [23].

Opisywano również skuteczność leków blokujących kanały wapniowe. Kapoor i wsp. stwierdzili normalizację przepływu w naczyniu wieńcowym po podaniu nifedypiny podjęzykowo. Również oni nie wykazali poprawy przepływu po podaniu nitrogliceryny dowieńcowo [5]. Beltrame i wsp. opisali poprawę przepływu wieńcowego po zastosowaniu mibefradilu. Ponadto w czasie 1 mies. obserwacji przy doustnym podawaniu leku w dawce 100 mg/dobę obserwowano zmniejszenie liczby epizodów dławicy o 51%, konieczności używania nitratów o 59% oraz poprawę wydolności fizycznej [24].

Hang i wsp. zaobserwowali skuteczność zastosowanego dowieńcowo werapamilu w wypadku zaburzeń perfuzji po pierwotnej angioplastyce przeprowadzonej w zawale serca [25]. W innym badaniu 25 osobom z SCF chorującym na stabilną chorobę wieńcową podawano dowieńcowo 200 μg werapamilu. Stwierdzono zwiększenie średnicy tętnicy wieńcowej oraz normalizację przepływu. Także w tym badaniu, podobnie jak we wcześniej opisywanych, wykazano, że podanie nitrogliceryny, pomimo zwiększenia średnicy naczynia, nie poprawiło przepływu – wręcz odwrotnie, zaobserwowano większe wartości TFC [26].

Ze względu na krótki czas działania adenozyina jest stosowana głównie do oznaczania rezerwy przepływu wieńcowego. W badaniach Cina i Van Lierde’a stwierdzono poprawę przepływu po dowieńcowym podaniu leku [3, 18]. Skuteczność adenozyiny w SCF potwierdza dobry efekt po zastosowaniu dipirydamolu, który jest inhibitorem zwrotnego wychwytu adenozyiny przez komórki śródbłonna i erytrocyty, zapobiegając jednocześnie jego zmetabolizowaniu.

Rokowanie

Rokowanie u chorych z SCF oraz dolegliwościami dławicowymi, przy braku istotnych przewężeń w tętnicach wieńcowych, jest ogólnie dobre, chociaż z czasem ich dolegliwości się nasilają [27]. Współistnienie ostrego epizodu wieńcowego i SCF jest rzadkie, niemniej opisywane [5]. W blisko 2-letniej obserwacji przeprowadzonej przez Beltrame’a i wsp. u żadnego chorego z SCF

nie wystąpił zawał serca, choć ich komfort życia był zmniejszony przez nawracające epizody dolegliwości bólowych [4]. Atak i wsp. stwierdzili jednak w grupie chorych z SCF zwiększoną dyspersję skorygowanego QT, co może predysponować do arytmii komorowych i nagłego zgonu sercowego, pomimo że takich epizodów w badanej grupie nie obserwowano [28].

Piśmiennictwo

1. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, et al. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries – a new angiographic finding. *Am Heart J* 1972; 84: 66-71.
2. Wasilewski J, Szyguta B, Głowacki J. No-reflow i no-reperfusion – dwie przyczyny braku reperfuzji mięśniowej po przezskórnej interwencji wieńcowej. *Post Kardiol Interw* 2006; 2: 290-3.
3. Cin VG, Pekdemir H, Camsar A, et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in slow coronary flow. *Jpn Heart J* 2003; 44: 907-19.
4. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon – a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002; 97: 197-202.
5. Kapoor A, Goel PK, Gupta S. Slow coronary flow – a cause for angina with ST segment elevation and normal coronary arteries. A case report. *Int J Cardiol* 1998; 67: 257-61.
6. Cesar LA, Ramires JA, Serrano Junior CV, et al. Slow coronary run-off in patients with angina pectoris: clinical significance and thallium-201 scintigraphic study. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29: 605-13.
7. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, et al. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986; 74: 964-72.
8. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diag* 1996; 37: 375-81.
9. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid right atrial pacing in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2004; 97: 35-41.
10. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, et al. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon. *Am Heart J* 2003; 146: 84-90.
11. Yilmaz B, Dagdelen S, Bozbuga N, et al. The response of the myocardial metabolism to atrial pacing in patients with coronary slow flow. *Int J Cardiol* 2001; 78: 151-6.
12. Demirkol MO, Yilmaz B, Mutlu B. Dipyridamole myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2002; 13: 223-9.
13. Kemp HG, Kronmal RA, Vlietstra RE, et al. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 479-83.
14. Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE, et al. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-III Trial). *Am J Cardiol* 1994; 74: 531-7.
15. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93: 879-88.
16. Azzarelli S, Grasso C, Galassi AR, et al. Coronary slow flow phenomenon: description of three cases evaluated with myocardial perfusion scintigraphy. *Ital Heart J* 2005; 6: 341-4.
17. Hoffman JL. Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve. *Circulation* 1984; 70: 153-9.
18. Van Lierde J, Vrolix M, Sionis D, et al. Lack of evidence for small vessel disease in a patient with 'slow dye progression' in the coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 23: 117-20.
19. De Bruyne B, Pijls NH, Paulus WJ, et al. Transstenotic coronary pressure gradient measurement in humans: in vitro and in vivo evaluation of a new pressure monitoring angioplasty guide wire. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 119-26.
20. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but 'Normal' coronary angiography. *Circulation* 2001; 104: 2401-6.
21. Fam WM, McGregor M. Effect of nitroglycerin and dipyridamole on regional coronary resistance. *Circ Res* 1968; 22: 649-59.
22. Sellke FW, Myers PR, Bates JN, et al. Influence of vessel size on the sensitivity of porcine coronary microvessels to nitroglycerin. *Am J Physiol* 1990; 258: H515-20.
23. Kurtoglu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol* 2001; 87: 777-9.
24. Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, et al. The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 57-62.
25. Hang CL, Wang CP, Yip HK, et al. Early administration of intracoronary verapamil improves myocardial perfusion during percutaneous coronary interventions for acute myocardial infarction. *Chest* 2005; 128: 2593-8.
26. Nowicki P, Derkacz A, Początek K, et al. Slow coronary flow – the influence of nitroglycerine and verapamil. Preliminary results. *J Hypertens* 2006; 24 (Suppl. 4): S46.
27. Voelker W, Euchner U, Dittmann H, et al. Long-term clinical course of patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *Clin Cardiol* 1991; 14: 307-11.
28. Atak R, Turhan H, Sezgin AT, et al. Effects of slow coronary artery flow on QT interval duration and dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8: 107-11.