Streszczenie pracy doktorskiej lek. Łukasza Niewiary

Promotor: prof. dr hab. Jacek Legutko
Promotor pomocniczy: dr hab. Bartłomiej Guzik
Temat pracy doktorskiej: ***„Stopień upośledzenia czynności mikrokrążenia wieńcowego u pacjentów z rozpoznaniem choroby niedokrwiennej serca"*** – monografia

Wstęp

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

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

Cele badania

1. Określenie częstości występowania dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego (CMD) u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.
2. Określenie częstości występowania dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w podgrupach pacjentów z CMD oraz bez CMD (grupa kontrolna).
3. Określenie częstości występowania klasycznych czynników ryzyka miażdżycy w podgrupach pacjentów z CMD oraz bez CMD (grupa kontrolna).
4. Określenie wpływu CMD na niezgodność pomiędzy oceną istotności przewężenia nasierdziowych tętnic wieńcowych przy wykorzystaniu wskaźnika hiperemicznego FFR oraz wskaźnika spoczynkowego RFR.
5. Analiza wpływu CMD na stopień nasilenia dolegliwości, przeżycie i częstość występowania hospitalizacji oraz rewaskularyzacji wieńcowej w obserwacji odległej.

Metodyka

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

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

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

Wyniki

Wśród 101 pacjentów, o średniej wieku 66 lat (SD=9), w tym 74% mężczyzn, u 45 osób (45%) postawiono rozpoznanie CMD, przy czym u osób bez istotnych przewężeń CMD występowała istotnie częściej niż u pacjentów z przynajmniej 1 istotnym przewężeniem tętnic wieńcowych (55% vs 34%, p=0.035). Dysfunkcję rozkurczową rozpoznano u 63% pacjentów z rozpoznaniem CMD oraz u 39% chorych bez CMD (p=0.053). Grupy pacjentów z rozpoznaniem CMD nie różniły się pod względem wieku, płci, częstości występowania lub leczenia nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, ani wywiadu palenia tytoniu (p>0.05). Pacjentów z CMD cechowała wyższa indeksowana masa lewej komory w porównaniu do pacjentów bez CMD (121 vs 101 g/m2 , p=0.032). W modelach jedno- oraz wieloczynnikowych, spośród klasycznych czynników ryzyka miażdżycy jedynie wyższy wiek był niezależnym predyktorem występowania CMD, z ilorazem szans wynoszącym 1.05 (95% CI:1.01-1.10, p=0.030).

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

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

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

Wnioski

1. W grupie pacjentów z granicznymi przewężeniami naczyń nasierdziowych występowanie CMD jest częste i dotyczy 45% pacjentów, niezależnie od stopnia zwężenia tętnicy w angiografii. W przypadku występowania istotnego hemodynamicznie przewężenia nasierdziowej tętnicy w ponad 34% przypadków współwystępuje dysfunkcja mikrokrążenia, co może tłumaczyć brak ustąpienia dławicy piersiowej u tych pacjentów pomimo wykonania rewaskularyzacji.
2. Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory może współwystępować z dysfunkcją mikrokrążenia wieńcowego nawet u 25% pacjentów.
3. Wyższy wiek pacjentów wiąże się z większą częstością występowania dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego.
4. Występowanie CMD oraz wyższe wartości ciśnienia skurczowego w trakcie pomiaru są istotnymi czynnikami ryzyka pojawienia się niezgodności pomiędzy oceną istotności przewężeń naczyń nasierdziowych indeksem hiperemicznym (FFR) i spoczynkowym (RFR).
5. Stwierdzenie CMD nie wiązało się z istotną zmianą stopnia nasilenia dolegliwości, ale w podgrupie pacjentów, u których wykluczono CMD i nie wykazano obecności istotnego przewężenia naczyń nasierdziowych w obserwacji 2-letniej, dolegliwości były mniej nasilone.
6. Prezentowane obserwacje należy potwierdzić w celowanych badaniach obejmujących szerszą populację pacjentów, celem uzyskania większej mocy statystycznej badania oraz poprawy jego walidacji zewnętrznej.

Summary

Introduction

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

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

Aims

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

Methods

Research was a prospective observational study, including patients with chronic coronary syndrome, who underwent ICA revealing borderline coronary stenosis in visual assessment. Patients underwent functional testing with FFR, RFR, as well as microcirculatory testing with CFR, IMR and relative resistive ratio (RRR) calculations using thermodilution method. CMD was diagnosed either when IMR>25 was present, or when CFR<2.0 in cases of non-significant epicardial stenosis. Echocardiography was used to detect a diastolic dysfunction of the left ventricle.

Results

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

Patients with CMD had higher indexed left ventricle mass compared to patients without CMD (121 vs 101 g/m2 , p=0.032). In univariate and mulitvariate regression models, only higher age was an independent risk factor for CMD presence, with OR 1.05 (95% CI:1.01-1.10, p=0.030).

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

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

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

Conclusions

1. In patients with borderline coronary stenosis, CMD is common and diagnosed in 45% of cases, independently from vessel stenosis grade visualized in coronary angiography. Despite diagnosis of significant coronary stenosis, CMD is still present in over 34% of patients, and could account for persistent angina after revascularization.
2. Diastolic dysfunction may coexist with CMD in over 25% of patients.
3. Higher age is associated with higher prevalence od CMD.

4. Presence of CMD and higher systolic blood pressure during functional stenosis assessment may be associated with discordance between FFR and non-hyperemic indices (RFR).
5. Diagnosis of CMD did not influence intensity of angina, however in patients with excluded CMD and without any significant epicardial stenosis, during a 2-year follow-up angina significantly decreased.
6. It should be noted that results of the study should be confirmed in large scale clinical trials.