

**II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Orvostudományi Kar,
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Szegedi Tudományegyetem**

**Summarization of long-term prognostic significance of
coronary flow reserve in special Disorders
(SZEGED Study)**

**Balázs Erika
PhD értekezés**

magyar nyelvű összefoglaló

**Témavezető:
Nemes Attila**

2011

1. Bevezetés

A szív érrendszerét nagy epicardialis coronariák, közepes és kis méretű arteriák, valamint arteriolák és capillarisok alkotják. Ezek mindegyike különböző mértékben járul hozzá a vascularis rezisztenciához. Egészséges emberben a coronaria áramlás 3-6-szorosra tud növekedni az oxigén szükségletnek megfelelően. A coronaria áramlási rezerv (CFR) tükrözi a coronaria keringés azon képességét, ahogy a myocardium megnövekedett metabolikus igényéhez alkalmazkodik. A CFR megadható a hyperaemiás és a nyugalmi coronaria áramlás csúcsebességének hányadosaként. A CFR fontos funkcionális paramétere a coronaria keringésnek, utal a microcirculatio állapotára. Mérhetjük invazív módszerrel a katéteres laboratóriumban, akár perfúziós scintigraphia során, valamint transoesophagealis (TEE) és transthoracalis (TTE) módszerrel vasodilatator stressz echocardiographia kapcsán. Az áramlási sebesség arányos a véráramlással ha az érátmérő állandó, így az áramlási sebességek aránya megadja a CFR-t. A coronaria áramlási sebesség bifázisos Doppler görbét ad, egy alacsonyabb systolés és egy magasabb diastolés csúcsot. A CFR mérése echocardiographiával a LAD-on (left anterior descending coronary artery) kiválóan alkalmas a kiserek állapotának felmérésére, amennyiben nem áll fenn signifikáns LAD stenosis. Kisérbetegség jelen van hypertoniás, hypercholesterinaemiás, diabeteses betegekben, aorta stenosisban (AS) szenvedőkben, dilatativ és hypertrophiás cardiomyopathiásokban, stb. Mostanában a CFR független predictív értéke számos betegcsoportban igazolódott.

2. Módszerek

Betegek százait vizsgáltuk transthoracalis és transoesophagealis echocardiographiával Szegeden a II. Belgyógyászati Klinikán 1997-től. Terheléses echocardiographiát végeztünk CFR mérés céljából.

Közel 10 év elteltével végzett utánkövetés során betegeinket személyesen, levélben vagy egyéb lehetséges módon kontrolláltuk. Elsődleges végpont a cardiovascularis halálozás volt, beleértve a hirtelen szívhalált, szívelégtelenség, agythrombosis, szívinfartus miatti halálozást és kórházi felvételt invazív beavatkozás céljából (coronarographia, percutan intervenció, alkoholos septum ablatio, implantálható cardioverter defibrillátor (ICD) beültetés). Az elsődleges végpontokkal kapcsolatos adatok kórházi zárójelentésekből, ill. boncolási jegyzőkönyvekből származnak.

A TTE vizsgálatokat ATL Ultramark 9 HDI (Seattle, Washington, USA) és Toshiba Powervision 8000 készülékeken végeztük (Tokyo, Japan). A bal kamra méretek és falvastagság M-mód mérések, az ejekciós frakció pedig Simpson vagy Teichholz módszer alapján mértük a szakmai irányelvek szerint.

TEE vizsgálatokat szintén a fenti készülékekkel végeztük biplane, ill. multiplane ultrahang transzducerrel. Közben betegeink vérnyomását és EKG-ját monitoroztuk. A dipyridamol terhelést Iliceto és munkatársai által kidolgozott protokoll szerint végeztük. Béta-blokkoló, nitrát és calcium csatorna blokkoló terápiát 2 nappal a tervezett terhelés előtt felfüggesztettük. TEE során a proximális LAD-ot vizualizáltuk, a coronaria áramlását színes Dopplerrel megjelenítettük, pulzatis Dopplerrel mértük. Figyeltünk rá, hogy nyugalomban és a terhelés során ne változzon az ultrahang nyaláb szöge. Dipyridamol infúziót kaptak betegeink 4 percen át 0.56 mg/kg dózisban. A csúcssebességet 6 perc után mértük, maximális vazodilatációban. CFR-t a hyperaemiás és nyugalmi csúcssebességek hányadosaként számítottuk. Minden betegnél 5 egymást követő szívciklust mértünk és átlagoltunk.

Statisztika: A betegcsoportok közötti összehasonlítások során Student-féle kétmintás t-tesztet, míg a dichotom értékek összehasonlításakor chi-négyzet próbát, valamint Fisher-féle egzakt tesztet alkalmaztunk. A továbbkövetés jellemzésére Kaplan–Meier-féle túlélésanalízist végeztünk. A csoportok túlélési rátái közötti különbséget log-rank tesztel vizsgáltuk. A CFR prediktív erejének kimutatására ROC (receiver operator curve) görbét készítettünk, és a görbe alatti területet a szenzitivitás- és specificitás adatokkal együtt ábrázoltuk. Univariáns regressziós analízis végezése után a significánsnak talált paramétereket egy multivariáns analízisbe integráltuk oly módon, hogy a Cox-regressziót „forward stepwise model”-lel használtuk a túlélés független prediktorainak megítélésére. A statisztikai analízisek során a $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag significánsnak.

3. Céljaink

Meghatározni a pulzatis Dopplerrel TEE során mért CFR prognosztikus értékét

3.1. Mellkasi fájdalom miatt szenvedő nőbetegekben, akiknek angiographiasan épek az epicardialis coronariái

3.2. Azokban a betegekben, akiknek nem a LAD-ját érinti a significans coronaria szűkület

3.3. Egy kibővített betegpopulációban, azokban akiknek nincs significans LAD betegségük

3.4. Aorta stenosisban szenvedőkben

3.5. Hypertrophiás cardiomyopathiásokban (HCM).

4. Eredmények

A TEE vizsgálat során egyetlen esetben sem volt komplikáció.

4.1. A CFR prognosztikai értéke mellkasi fájdalom miatt kezelt nőkben ép epicardialis coronariákkal

68 nőbeteg szerepel a vizsgálati populációban. Stabil állapotú betegek, akiknek nem volt significans vitiumuk vagy HCM-jük. Az utánkövetés 66%-ban volt sikeres. Az átlagos utánkövetési idő 102 ± 26 hónap volt. Ezen utánkövetési idő alatt egy beteg szenvedett hirtelen szívhalált, egy másik gastrointestinalis daganat következtében halt meg, 16 beteg került kórházba cardiovascularis okból.

Coronaria áramlási rezerv: ROC analízist alkalmazva, CFR $<2,2$ érték mutatott legnagyobb pontosságot (bizonyult legalacsonyabb álnegatív és álpozitív eredményűnek) a túlélés előrejelzésében (sensitivitás 72% [95% fiducia intervallum (CI) 47-90%], specificitás 70% [95% CI 50-86%], görbe alatti terület 74 ± 7 [95% CI 58-86%, $p = 0,0014$], pozitív prediktív érték 62% [95% CI 54-75%] negatív prediktív érték 79% [95% CI 63-91%].

A multivariáns logisztikus regressziós modell során egyedül a CFR bizonyult a túlélés független prediktorának (hazard ratio (HR) 2,77, 95% CI, HR: 1,27-6,25, $p < 0,05$).

4.2. A CFR prognosztikai értéke azokban a betegekben, akiknek nem a LAD-ját érinti a significans coronaria szűkület

49 betegünk szerepel ebben a vizsgálati csoportban. Mindannyiuknál történt coronarographia, ami bizonyította a jobb coronaria és/vagy a körbefutó ág significans szűkületét a LAD betegsége nélkül. Dipyridamol terheléses TEE vizsgálatot végeztünk CFR mérés céljából.

Ebben a vizsgálati csoportban nem voltak bevonva a significans billentyűbetegségben szenvedők és akik pitvarfibrilláltak. Az utánkövetés 88%-ban volt sikeres. Angiographia alapján 22 beteg (51%) szenvedett significans jobb coronaria (RCA) szűkületben, 9 esetben igazolódott a körbefutó ág (CX) stenosisa (21%), 12 betegnek (28%) volt RCA és CX significans betegsége. Senkinek sem volt 50%-nál súlyosabb LAD szűkülete. Az átlagos 97 ± 29 hónapos utánkövetés során 14 beteg szenvedett el cardiovascularis halált (12 hirtelen szívhalál és 2 stroke) és egy beteg halt meg tüdődaganat miatt.

Coronaria áramlási rezerv: ROC analízist alkalmazva, CFR $<2,09$ érték mutatott legnagyobb pontosságot (legalacsonyabb álnegatív és álpozitív eredményű) a túlélés előrejelzésében (sensitivitás 80%, specificitás 57%, görbe alatti terület 73%, $p=0,003$).

A multivariáns logisztikus regressziós modell során egyedül a CFR bizonyult a túlélés független prediktorának (HR 6,26, 95% CI, HR: 1,23-19,61, $p=0,024$).

4.3. A CFR prognosztikai értéke egy kibővített betegpopulációban, azokban akiknek nincs significans LAD betegségük

166 betegünk tartozik ebbe a csoportba. Az utánkövetés sikeraránya 75%-os volt.

A szívkatóteres vizsgálat ép epicardialis coronariákat igazolt 81 betegünkönél (65%), 22 betegnek volt significans jobb coronaria (18%), míg 9-nek CX stenosisa (7%), kombinált RCA és CX szűkület 12 esetben (10%) igazolódott.

Az utánkövetés időszakában 7 jobb coronaria beteg (32%-a a RCA betegeknek), 3 CX betegségben szenvedő (33%-a ennek a betegcsoportnak), 5 RCA és CX szűkületben szenvedő páciens (42%) és 12-en a negatív angiographiás csoportból (15%) haltak meg. A halálok 16 esetben (59%) volt hirtelen halál, 3 betegnél szívelégtelenség (11%), stroke 2 páciensnél, valamint tüdő-, ill. gastrointestinalis tumor 6 esetben (22%). A meghalt betegek 56%-a szenvedett significans coronariasclerosisban, annak ellenére, hogy ez a betegcsoport csak 35%-át képezte az összes esetnek.

Coronaria áramlási rezerv: CFR $<2,13$ érték mutatott legnagyobb pontosságot a túlélés előrejelzésében (sensitivitás 67%, specificitás 60%, görbe alatti terület 62%, $p=0,046$).

Univariáns logisztikus regresszió során az aorta atherosclerosis stádiumát, a CFR-t és a végsystoles átmérő-és térfogatértékeket találtuk szignifikánsnak. A multivariáns logisztikus regressziós modell során alacsonyabb CFR (HR 2,43, $p=0,04$) valamint magasabb bal kamra (BK) végsystoles átmérő (HR 1,49, $p=0,03$) bizonyultak a cardiovascularis végpont független prediktorának.

4.4. A CFR prognosztikai értéke aorta stenosisban szenvedőkben.

49 AS-os beteg képezte a vizsgálati populációt. Instabil anginában, acut myocardialis infarctusban, más signifikáns billentyűbetegségben, HCM-ben szenvedők nem szerepeltek közöttük. Aorta billentyű műtétre 36 betegnél került sor, 20 ± 31 héttel a TEE után.

Az utánkövetés 100%-ban sikeres volt.

Az átlagos utánkövetési idő alatt (82 ± 38 hónap), 18 beteg szenvedett szívhalált, 1 kapott nem-fatális stroke-ot és 2-t kellett reoperálni műbillentyű diszfunkció miatt.

Coronaria áramlási rezerv: ROC analízist alkalmazva, CFR $< 2,13$ érték mutatott legnagyobb pontosságot a túlélés előrejelzésében (sensitivitás 90%, specificitás 46%, görbe alatti terület 66%, $p = 0.02$). A multivariáns logisztikus regressziós modell során egyedül a CFR bizonyult a túlélés független prediktorának (hazard ratio (HR) 1,67, 95% CI, HR: 1,05-4,29, $p < 0,05$).

4.5. A CFR prognosztikai értéke HCM-ben szenvedőkben

20 HCM-es beteget vontunk be utánkövetés vizsgálatunkba. Az utánkövetés sikeraránya 90% volt. Az átlagos 90 ± 24 hónapos eltelt időszakban 4 beteg szenvedett cardiovascularis halált (2 hirtelen szívhalál, 2 stroke).

Coronaria áramlási rezerv: A nyugalmi diastoles coronaria áramlási sebesség valamivel magasabb volt, míg a terheléses értékben nem mutatkozott különbség az eseményt elszenvedettek csoportjában. ROC analízist alkalmazva, CFR $< 2,35$ érték mutatott legnagyobb pontosságot a túlélés előrejelzésében (sensitivitás 91%, specificitás 71%, görbe alatti terület 74%, $p = 0.005$). Univariáns analízis során a megnövekedett BK végsystoles átmérő, BK izomtömeg, alacsonyabb CFR voltak a cardiovascularis kimenetel prediktorai.

A multivariáns logisztikus regressziós modell kapcsán egyedül a CFR bizonyult a túlélés független prediktorának (HR 4,21, 95% CI, HR: 1,01-19,22, $p < 0,05$).

5. Megbeszélés

A TEE-vel mért CFR hosszú távú prognosztikus értékét bizonyítottuk cardiovascularis mortalitas, morbiditas tekintetében 9-10 éves utánkövetés során mellkasi fájdalom miatt szenvedő nőbetegekben, akiknek angiographiasan épek az epicardialis coronariái, azokban a betegekben, akiknek nem a LAD-ját érinti a signifikáns coronaria szűkület, egy kibővített betegpopulációban, akiknek nincs signifikáns LAD betegségük, aorta stenosisban szenvedőkben, hypertrophiás cardiomyopathiásokban. Legjobb tudásom szerint a SZEGED

study az első 9-10 éves utánkövetési idejű vizsgálat a fenti betegcsoportok tekintetében az adott témában.

TEE jó képminőséget biztosít, a LAD proximalis szakasza könnyedén vizualizálható az esetek nagy részében. A technikai fejlődés azonban nem áll meg, az elmúlt években fejlesztett készülékekkel már TTE módszerrel is egyre inkább látótérbe hozhatók az epicardialis coronariák. A CFR reprezentálja a coronariák azon képességét, ahogyan reagálnak a megnövekedett metabolikus szükségletre. Egy fontos funkcionális paraméter a coronaria pathophysiologia területén. A CFR echocardiographiás számítását először Iliceto és munkatársai írták le 1991-ben. Számos, a közelmúltban megjelent tanulmányban igazolást nyert az echocardiographia során számított CFR prognosztikus jelentősége különböző betegcsoportokban, mint pl. feltételezett vagy ismert koszorúér betegségben, dilatatív és hypertrophiás cardiomyopathiában, diabetes mellitusban, aorta stenosisban és szívtranszplantációt követően.

6. Új megfigyeléseink

Jelen vizsgálataink, a "SZEGED study" keretében a LAD-ban TEE-vel mért CFR erős és független prognosztikus értékét bizonyítottuk valamennyi vizsgált betegcsoportban hosszútávú utánkövetés során.

7. Vizsgálatunk korlátai

Tanulmányunkba relatíve kevés beteg lett bevonva.

A vizsgálatok során terheléses TEE történt. A napi klinikai gyakorlatban a TTE-CFR vizsgálatok elvégzésére ma már lehetőség van, amely módszer sokkal betegbarátabb és kevésbé invazív, mint a TEE. Ráadásul a TTE-CFR lehetővé teszi a falmozgászavarok parallel vizsgálatát is.

Tudnunk kell, hogy a vizsgálatok során a coronaria áramlási sebességet, nem magát a coronaria áramlást vizsgáltuk, mivel ahhoz a érkeresztmetszeti area mérése is szükséges lenne. Ezért hívják az angol nyelvű irodalomban ezt a CFR-értéket „coronary flow velocity reserve”-nek, vagyis coronaria áramlási sebesség rezervnek.

Végül fontos megemlíteni, hogy 'alacsony dózisu'(0,56 mg/ttkg) dipyridamol használtunk a vizsgálataink során, amely nem tud maximális vasodilatációt okozni. Igazolást nyert, hogy a 0,84 mg/ttkg dipyridamol és a 140 µg/ttkg/min dózisu adozin értágító hatása összemérhető és jobb, mint a 0,56 mg/ttkg dipyridamolé.