

Czynność śródbłónka i niepomysłne rokowanie chorób układu krążenia

DOMENICO G. DELLA ROCCA, MD, CARL J. PEPINE, MD

Division of Cardiology (dr Della Rocca), University of Rome „Tor Vergata”, Rzym, Włochy

Division of Cardiovascular Medicine (dr Pepine), University of Florida, Gainesville, Floryda, Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji: Carl J. Pepine, MD, University of Florida, Gainesville, 1600 S.W. Archer Road, Box 100277, Gainesville, FL 32610, USA

e-mail: carl.pepine@medicine.ufl.edu

Clin Cardiol 2010; 33 (12): 730-732

Kardiologia po Dyplomie 2011; 10 (8): 14-26

Komórki śródbłónka odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu prawidłowej funkcji naczyń krwionośnych dzięki udziałowi w wywoływaniu rozkurczu naczyń krwionośnych, hamowaniu proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń, hamowaniu odpowiedzi zapalnej i zakrzepowej ściany naczyń krwionośnego. Funkcję naczynioprotekcyjną śródbłonek pełni, wytwarzając i metabolizując liczne przekaźniki śródbłonkowe uwalniane w odpowiedzi na bodźce chemiczne i mechaniczne (np. działanie sił ścinających). Wiele korzystnych działań śródbłónka zależy od tlenku azotu (NO) wytwarzanego przez syntazę NO w komórkach śródbłónka i dlatego większość ekspertów uważa, że działania śródbłonkowego NO odgrywają główną rolę w czynności śródbłónka. Komórki śródbłónka uwalniają również prostacyclinę i śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzujący, które aktywują komórki mięśni gładkich oraz hamują aktywację płytek krwi, działając synergistycznie z NO. Kiedy wytwarzanie śródbłonkowego NO jest ograniczone, śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzujący może odgrywać ważną rolę kompensacyjną [1].

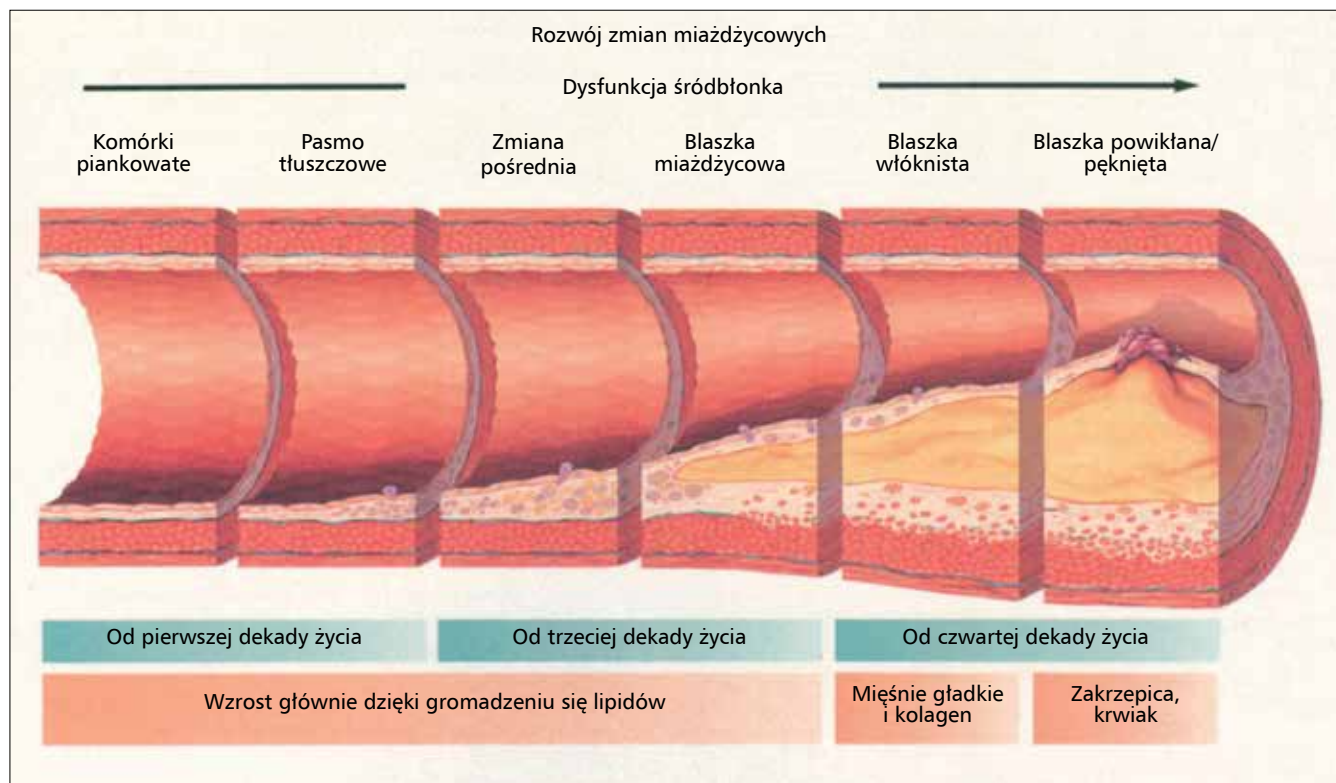
Kontrola oraz lokalna dystrybucja przepływu krwi i perfuzji narządów to podstawowe mechanizmy regulowane przez aktywność wydzielniczą śródbłónka, realizowaną przez regulację skurczu i rozkurczu komórek mięśni gładkich w naczyniach mikrokrążenia. Śródbłonek wytwarza również przekaźniki naczynioskurczowe i prooksydacyjne, do których należy endotelina 1 i angiotensyna II, i ich aktywność sprzyja również proliferacji komórek mięśni gładkich, przyczynia się do rozwoju blaszek miażdżycowych i zakrzepicy wewnątrz-naczyniowej.

Kiedy równowaga między wytwarzaniem NO a stresem oksydacyjnym w komórkach śródbłónka ulega zaburzeniu, dochodzi do dysfunkcji śródbłónka i nieprawidłowych odpowiedzi. Rozkurcz komórek mięśni gładkich naczyń jest upośledzony, a fenotyp komórek

mięśni gładki ulega przesunięciu w kierunku postaci syntetycznej, który sprzyja ich proliferacji, odpowiedzi prozapalnej i prozakrzepowej ściany naczyń. Ostatecznie te zaburzenia czynnościowe śródbłónka powodują strukturalne uszkodzenie ściany tętniczej z proliferacją komórek mięśni gładkich w błonie środkowej i pod błoną wewnętrzną, stwarzając korzystne warunki do aktywacji i adhezji płytek krwi oraz leukocytów, a także do działania cytokin, które zwiększają przepuszczalność dla utlenionych lipoprotein i uruchamiają mechanizmy zapalne ściany naczyń.

Dysfunkcja śródbłónka odgrywa więc główną rolę w aterogenezie (ryc. 1). Dochodzi do niej w najwcześniejszych (np. poprzedzając pojawienie się angiograficznych lub ultrasonograficznych cech obecności blaszek miażdżycowych powodujących zwężenie światła naczyń) i późniejszych stadiach tej choroby tętnic, przyczyniając się do rozwoju następstw klinicznych związanych z uszkodzeniem tkanek (np. niedokrwienia, zawału i niewydolności narządów).

Rozwój dysfunkcji śródbłónka jest powiązany z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (takich jak starzenie się, zwiększone stężenie cholesterolu LDL, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, cukrzyca, płęć męska, przedwczesna choroba wieńcowa w wywiadach rodzinnych, a także niedobór estrogenów u kobiet oraz przewlekłe choroby zapalne – toczeń rumieniowaty układowy i reumatoidalne zapalenie stawów). Choć wykazano, że znane obecnie skale ryzyka chorób układu krążenia mają wartość predykcyjną w populacji, charakteryzują się one ograniczoną przydatnością predykcyjną do oceny indywidualnego ryzyka pacjentów. Szacuje się, że nawet w 25-50% przypadków nie pozwalają na przewidywanie wystąpienia niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych związanych z chorobą wieńcową u poszczególnych pacjentów. Dysfunkcję śródbłónka jako element rozwijającego się procesu chorobowego



RYCINA 1. Schemat rozwoju zmian miażdżycowych ukazujący podstawową rolę dysfunkcji śródbłonna w progresji miażdżycy od początkowej do powikłanej blaszki miażdżycowej. Przedrukowane za zgodą z: Pepine i wsp., *Am J Cardiol* 1998; 82: 235-275.

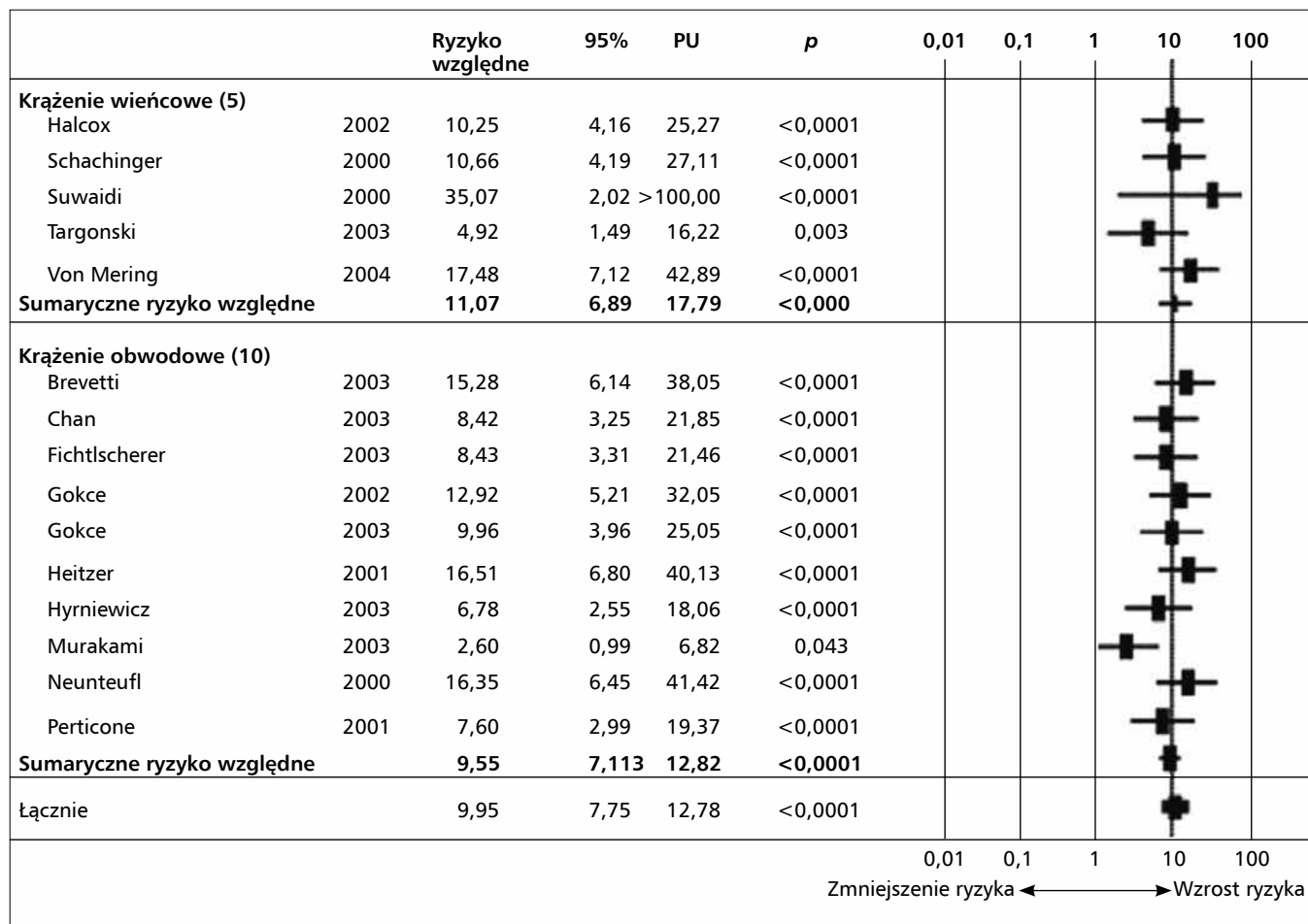
w naczyniach krwionośnych uważa się natomiast za obiecujący czynnik prognostyczny niepomyślnego rokowania pozwalający dobrze ocenić indywidualne ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u poszczególnych osób (ryc. 2).

Duże zainteresowanie budzą w związku z tym metody oceny czynności śródbłonna w warunkach klinicznych. Wielu ekspertów inwazyjną ocenę czynności śródbłonna tętnic wieńcowych dokonywaną z użyciem acetylocholinę w pracowni cewnikowania serca uważa za referencyjną metodę oceny czynności naczyń. Pod wpływem acetylocholinę wstrzykniętej do naczyń wieńcowych ze zdrowego śródbłonna uwalniany jest NO, który równoważy bezpośrednią aktywację komórek mięśni gładkich wynikającą z pobudzenia receptorów muskarynowych przez acetylocholinę. U osób z prawidłową czynnością śródbłonna podanie acetylocholinę powoduje więc rozkurcz komórek mięśni gładkich i rozszerzenie dużych, średnich i małych (mikrokrążenie) naczyń wieńcowych. U osób z czynnikami ryzyka lub jawną miażdżycą dysfunkcyjny śródbłonek nie syntetyzuje lub nie uwalnia wystarczających ilości NO, co powoduje, że bezpośrednia depolaryzacja przez acetylocholinę pobudza komórki mięśni gładkich do skurczu, prowadząc do skurczu naczyń. Następnie podaje się substancję wywołującą rozkurcz naczyń niezależnie od śródbłonna, taką jak nitrogliceryna, aby ocenić zdolność komórek mięśni

gładkich do odpowiedzi i wykluczyć możliwość, że upośledzony rozkurcz naczyń wieńcowych wynikał z dysfunkcji samych komórek mięśni gładkich.

Wiele badań wskazało na zależność między dysfunkcją śródbłonna mikrokrążenia a niedokrwieniem mięśnia sercowego wywołanym przez wysiłek. W modelach eksperymentalnych pierwszymi komórkami, które obejmuje proces chorobowy w naczyniach, wydają się właśnie komórki śródbłonna naczyń mikrokrążenia. Coraz więcej badań wskazuje na to, że to samo może dotyczyć również pacjentów. Istnieje też wiele dowodów na to, że komórki mięśni gładkich naczyń mają ściśle powiązania czynnościowe z komórkami śródbłonna i w ten sposób również regulują homeostazę ściany naczyniowej. Bezpośredni fizyczny kontakt między komórkami śródbłonna a komórkami mięśni gładkich naczyń zapewniają mostki mięśniowo-śródbłonne (myoendothelial bridge) odkryte w badaniach *in vivo*, które wpływają na wzrost, migrację, różnicowanie i czynność komórek, a także biorą udział w regulacji parakrynej ściany naczynia. Autorzy stwierdzili ostatnio, że odpowiedź naczyń mikrokrążenia wieńcowego na adenozyne, która wywołuje rozkurcz naczyń głównie w mechanizmie niezależnym od śródbłonna, pozwala przewidywać gorsze rokowanie u kobiet [2].

Te badania, wykonywane w pracowni cewnikowania serca, są inwazyjne i kosztowne, przez co nie można ich



RYCINA 2. Wykres drzewkowy przedstawiający sumaryczne względne ryzyko poważnych niepożądanych incydentów sercowych u mężczyzn i kobiet z dysfunkcją śródbłonna naczyń wieńcowych lub obwodowych. Jeżeli stwierdza się dysfunkcję śródbłonna naczyń wieńcowych lub obwodowych, sumaryczne względne ryzyko niepożądanego zdarzenia jest ok. 10-krotnie zwiększone. PU – przedział ufności. Przewidywane za zgodą z: Bairey Merz i wsp. [7].

wykorzystywać w dużych populacjach. Do oceny rezerwy przepływu w gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej w odpowiedzi na bodźce stresowe stosuje się echokardiografię. Innym narzędziem do oceny rezerwy perfuzji mięśnia sercowego w odpowiedzi na adenylinę lub dipirydamol albo stres podczas próby oziębiania jest pozytonowa tomografia emisyjna. Ostatnio do tego wykorzystywano również rezonans magnetyczny serca, który umożliwia ocenę odpowiedzi przepływu na całej grubości ściany mięśnia sercowego (w warstwach podwierzwiowej i podnasierdziowej). Dysfunkcja śródbłonna jest jednak zaburzeniem ogólnoustrojowym, dlatego pojawiły się mniej inwazyjne i tańsze techniki oceny czynności śródbłonna naczyń obwodowych.

Przykładem takiej techniki jest ultrasonograficzne obrazowanie tętnicy ramiennej umożliwiające pomiary wielkości rozkurczu tej tętnicy zależnego od wzrostu przepływu krwi (flow-mediated dilatation, FMD) wywołanego kilkuminutowym zamknięciem tej tętnicy i następnym zwolnieniem zacisku, które wywołuje

poniedokrwiennie rozszerzenie małych naczyń krwionośnych dłoni i przedramienia. Ostatnio opisano nawet paradoksalną odpowiedź skurczową na zwolnienie zacisku tętnicy ramiennej [3], autorzy tego opracowania stwierdzili, że taka odpowiedź pozwala przewidywać gorsze rokowanie u kobiet [4]. Technika pomiaru FMD za pomocą USG wymaga wprawy w celu zminimalizowania zmienności pomiarów. Jest jednak najpowszechniej stosowaną nieinwazyjną metodą oceny czynności śródbłonna.

Ostatnio wprowadzono nowe nieinwazyjne narzędzie służące do oceny czynności naczyń – tonometrię tętnic obwodowych w warunkach reaktywnego przekrwienia (reactive hyperemia-peripheral arterial tonometry, RH-PAT). Na odpowiedzi oceniane tą metodą wpływają czynniki miejscowe, układowe i środowiskowe, a wrażliwość czujników na ruchy może być przyczyną artefaktów. Uważa się jednak, że odpowiedzi reaktywnego rozszerzenia naczyń obwodowych oceniane metodą RH-PAT mogą być dobrym wskaźnikiem

czynności śródbłonka oraz ryzyka chorób układu krążenia. Z drugiej strony, chociaż sygnał rejestrowany techniką RH-PAT niewątpliwie odzwierciedla aktywność biologiczną NO [5], wciąż nie ma zbyt wielu badań wykorzystujących tę stosunkowo nową technikę do oceny czynności śródbłonka. Tonometria tętnic obwodowych w warunkach reaktywnego przekrwienia (RH-PAT) charakteryzuje się mniej więcej 80-90% czułością oraz podobną swoistością przewidywania dysfunkcji śródbłonka naczyń wieńcowych w porównaniu z bezpośrednią metodą inwazyjnej oceny czynności śródbłonka wieńcowego w badaniach angiograficznych. Ostatnio wykazano, że odpowiedzi oceniane techniką RH-PAT stanowią niezależny czynnik ryzyka niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z objawami klinicznymi, którzy otrzymywali optymalne leczenie w trakcie obserwacji trwającej aż 7 lat.

W pracy opublikowanej w *Clinical Cardiology* (2010; 33: 730-732) Toggweiler i wsp. [6] zbadali 341 kolejnych pacjentów z bólem w klatce piersiowej i stwierdzili, że częstość występowania dysfunkcji śródbłonka ocenianej techniką RH-PAT wyniosła 33% wśród pacjentów bez choroby wieńcowej, 46% wśród pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową oraz 58% wśród pacjentów z ostrą chorobą wieńcową. Cechy dysfunkcji śródbłonka wykrywane metodą RH-PAT zaobserwowano u dwóch trzecich pacjentów z ponad trzema czynnikami ryzyka, ale bez choroby wieńcowej. Wyniki u pacjentów z ostrą i przewlekłą chorobą wieńcową zdają się wskazywać, że częstość występowania dysfunkcji śródbłonka u tych pacjentów jest mniejsza, niż można by się spodziewać w populacji pacjentów z angiograficznymi lub klinicznymi objawami choroby wieńcowej. Warto podkreślić, że wśród pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową częstość występowania dysfunkcji śródbłonka była mniejsza niż wśród pacjentów z ostrą chorobą wieńcową, co można wytłumaczyć tym, że dysfunkcja śródbłonka jest odwracalna i intensywne leczenie może przywrócić prawidłową jego czynność.

Dysfunkcja śródbłonka jest odwracalna, więc jej wykrycie ma ważne implikacje terapeutyczne i prognostyczne. Poprawa czynności śródbłonka przynosi wiele korzyści terapeutycznych, takich jak zwiększenie perfuzji mięśnia sercowego, skrócenie przemijającego niedokrwienia mięśnia sercowego oraz stabilizacja blaszek miażdżycowych. Ocena czynności śródbłonka może zatem być przydatna w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego pacjentów, identyfikacji osób obciążonych największym ryzykiem sercowo-naczyniowym i – co również ważne – może pozwolić dobrać odpowiednią terapię dla danego pacjenta oraz monitorować jej skuteczność w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym.

U niektórych pacjentów upośledzenie czynności śródbłonka może się utrzymywać mimo optymalnego leczenia. Rokowanie sercowo-naczyniowe w tej grupie pacjentów będzie zapewne gorsze niż u tych osób, u których czynność naczyń poprawia się w odpowiedzi na interwencję terapeutyczną. Ta hipoteza musi jednak jeszcze zostać zwerifikowana w prospektywnej obserwacji klinicznej. Bardzo przydatna byłaby jednak możliwość łatwej oceny czynności śródbłonka powtarzanej w toku leczenia w celu optymalizacji tego leczenia. Tonometria tętnic obwodowych w warunkach reaktywnego przekrwienia (RH-PAT) mogłaby nadawać się do tego celu jako nieinwazyjna i czuła metoda wykrywania dysfunkcji śródbłonka, ale wartość tej metody musi być udokumentowana w większej liczbie badań.

Nie zgłoszono żadnych źródeł finansowania, powiązań finansowych ani konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

©2010, 2011 Wiley Periodicals, Inc. This translation of the article Endothelium as a Predictor of Adverse Outcomes by Domenico G. Della Rocca and Carl J. Pepine from *Clinical Cardiology*, Vol. 33, 2010, 730-732 is reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

Piśmiennictwo

1. Bellien J, Iacob M, Gutierrez L, et al. Crucial role of NO and endothelium-derived hyperpolarizing factor in human sustained conduit artery flow-mediated dilatation. *Hypertension* 2006; 48: 1088-1094.
2. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia: results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2825-2832.
3. Gori T, Dragoni S, Lisi M, et al. Conduit artery constriction mediated by low flow: a novel noninvasive method for the assessment of vascular function. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1953-1958.
4. Johnson BD, Reis SE, Kelsey SF, et al. Constriction of the brachial artery during brachial artery reactivity testing predicts major adverse clinical outcomes in women with suspected myocardial ischemia: the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: A153.E1433.
5. Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA, et al. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *J Appl Physiol* 2006; 101: 545-548.
6. Toggweiler S, Schoenenberger A, Urbanek N, et al. The prevalence of endothelial dysfunction in patients with and without coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2010; 33: 746-752.
7. Bairey Merz CN, et al. Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: Part II: Gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (3 suppl): S21-S29.



Komentarz

Ilek. Paweł Balsam

prof. dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

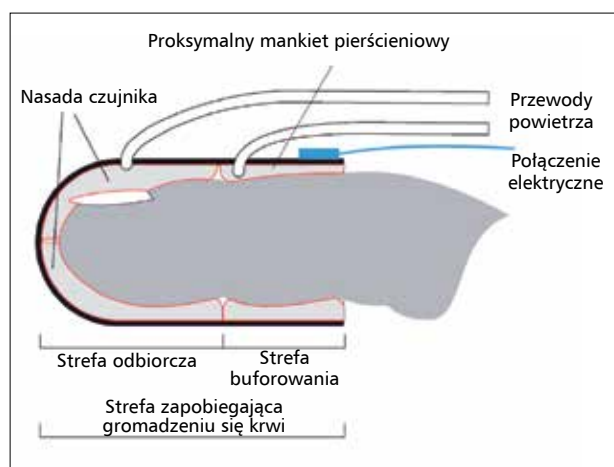
BADANIA CZYNNOŚCI ŚRÓDBŁONKA W CODZIENNEJ PRAKTYCE KLINICZNEJ – JAK TO ROBIMY W NASZYM OŚRODKU?

Obecność czynników ryzyka choroby wieńcowej może być związana z upośledzeniem czynności śródbłonka (endothelial dysfunction, ED) [1,2]. Istnieją też dowody na związek między dysfunkcją śródbłonka naczyń wieńcowych a niedokrwieniem mięśnia sercowego [3]. ED uważana jest za wczesną fazę rozwoju blaszki miażdżycowej [4]. Oczywiście wśród pacjentów z potwierdzonymi zmianami miażdżycowymi w naczyniach wieńcowych również należy spodziewać się ED. Liczne badania udowodniły związek między odpowiedzią śródbłonka naczyń na wlew adenozyliny lub acetylocholiny do naczyń wieńcowych a ryzykiem wystąpienia incydentów wieńcowych [5,6]. Niestety są to metody inwazyjne i drogie, co ogranicza ich zastosowanie w dużej grupie pacjentów. Podjęte zostały również starania, których celem jest zastosowanie badań obrazowych (m.in. rezonansu magnetycznego) w ocenie czynności śródbłonka. W tym przypadku problemem jest również koszt oraz czas badania, które znacznie ograniczają jego wykorzystywanie. Do czasu wejścia do praktyki klinicznej małych, montowanych w klinikach kardiologicznych aparatów rezonansu magnetycznego o szybkiej akwizycji danych obrazowych również ta metoda nie zadawała lekarza klinicysty.

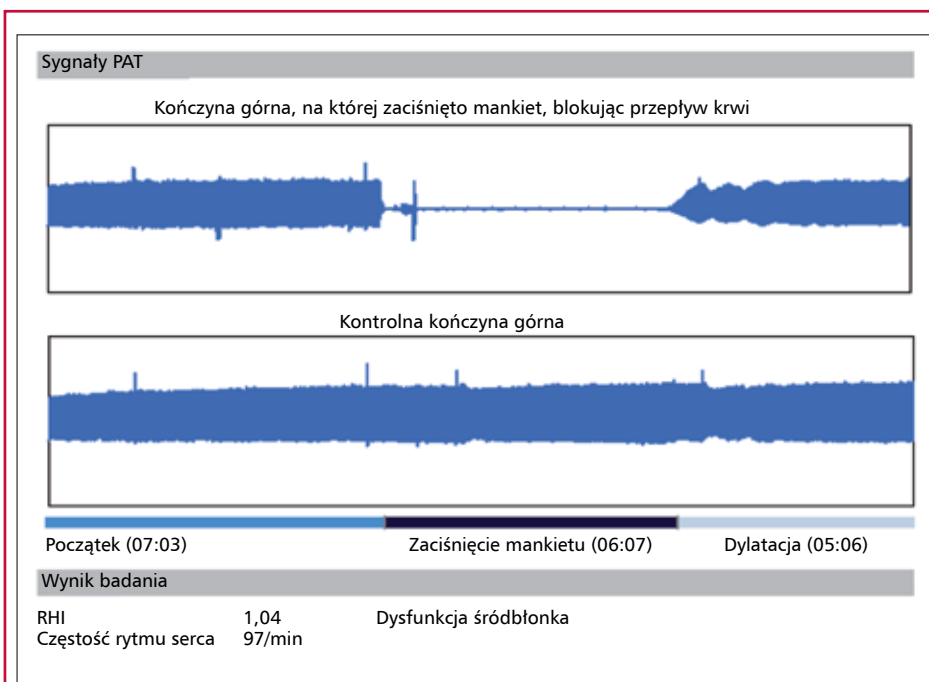
Istnieją jednak pośrednie technologie pozwalające postawić rozpoznanie ED, na przykład oceniająca napięcie tkanek koniuszka palca (reactive hyperemia – peripheral arterial tonometry, RH-PAT). PAT jest technologią do nieinwazyjnego pomiaru wielkości i dynamiki zmian napięcia tętniczego w obwodowych łóżyskach naczyniowych. Urządzenie wykorzystuje pomiar sygnału napięcia tkanek na koniuszku palca przez zapisanie tętnicznych pulsujących zmian objętości. Nieinwazyjny system zawiera przyrząd pomiarowy z dwoma czujnikami (ryc. 1) opartymi o technologię pletyzmograficzną, które przekazują ujednoczone pole ciśnienia na dystalnych dwóch trzecich palców, w tym koniuszkach. Olbrzymią zaletą metody jest ocena napięcia tkanki na dwóch kończynach. Założenie pacjentowi czujnika na palec prawej i lewej ręki powoduje, że staje się on własnym kontrolnym punktem odniesienia – gdy jedno ramię jest testowane, drugie dostarcza danych o ogólnoustrojowych zmianach

naczyniowych, takich jak zmiany w napięciu współczulnym. Umożliwia to urządzeniu uwzględnianie samoistnych zmian ogólnoustrojowych, które mogą wystąpić podczas pomiaru. W przeciwieństwie do tego metoda ultrasonograficznego badania tętnicy promieniowej (brachial arterial ultrasonography, BAUS) jest mocno uzależniona od użytkownika i obciążona dużym ryzykiem błędu zależnym od badacza i jakości sprzętu ultrasonograficznego o wysokiej rozdzielczości. Rubinstein i wsp. zbadali skuteczność PAT w określaniu rokowania pacjentów. Okazuje się, że jest to metoda bardzo skuteczna, porównywalna do szacowania ryzyka popularnymi skalami epidemiologicznymi – np. skalą Framingham [7]. Jednocześnie badanie PAT, czego nie zaoferują nam skale ryzyka, może posłużyć do oceny skuteczności terapii farmakologicznej i metod prewencji zastosowanych u danego pacjenta. Dodatkową zaletą metody jest duża powtarzalność i zgodność w wynikach między różnymi badaczami [8].

W ośrodku, w którym pracujemy, sięgamy do tej właśnie metody, a opisy dwóch wybranych badań – nieprawidłowego i prawidłowego – prezentujemy Państwu poniżej. Sądzymy, że uatrakcyjni to nasz komentarz, a Czytelnicy będą mogli przekonać się, jak pomocna jest ta metoda w klinicznej, praktycznej ocenie ED.



RYCINA 1. Schemat konstrukcji czujnika zapisującego zmiany napięcia tkanek.



RYCINA 2. Wynik badania RH-PAT (reactive hyperemia – peripheral arterial tonometry; reaktywne przekrwienie – obwodowa tonometria tętnicza). RHI (reactive hyperemia index) – wskaźnik reaktywnego przekrwienia.

Opisy przypadków

87-letnia pacjentka została przyjęta w maju 2011 roku do I Katedry i Kliniki Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu dolegliwości bólowych w klatce piersiowej z towarzyszącą dusznością. Objawy były obecne od listopada 2010 roku, a w trzech dniach przed hospitalizacją się nasiliły. Ból w klatce pojawiał się nawet przy małym wysiłku i ustępował po nitroglicerynie na 10-15 minut. W wywiadzie przewlekła niewydolność serca w klasie II wg NYHA, nadciśnienie tętnicze, przebyty udar mózgu (w 1996 roku), niedrożność lewej tętnicy szyjnej wewnętrznej, cukrzyca typu 2. Przy przyjęciu na Oddział Intensywnej Opieki Kardiologicznej pacjentka była w stanie ogólnym średnim, bez bólu w klatce piersiowej. Czynność serca była miarowa o częstości 92/min, ciśnienie tętnicze krwi wynosiło 130/90 mm Hg, nie stwierdzono cech zastoju w krążeniu płucnym w badaniu przedmiotowym. W zapisie EKG obecne były obniżenia odcinka ST w odprowadzeniach I i V_4-V_6 . W badaniu echokardiograficznym nie wykazano odcinkowych zaburzeń kurczliwości z frakcją wyrzutową lewej komory 57%. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone stężenia markerów uszkodzenia miokardium: troponina I – 1,34 ng/ml (norma poniżej 0,1), CK-MB_{mass} – 3,6 ng/ml (norma 0-3,6 ng/ml).

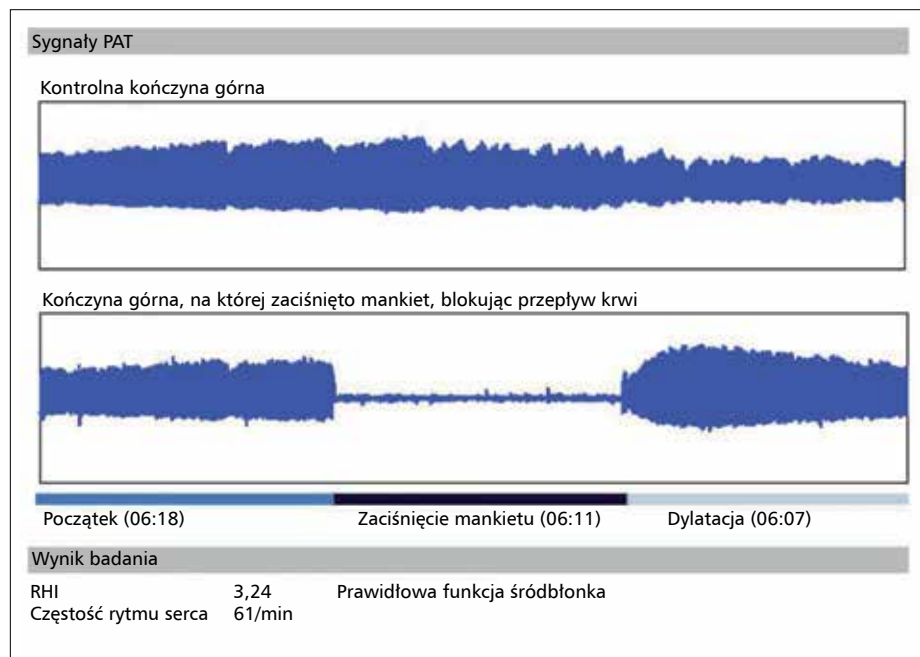
W celu określenia stopnia dysfunkcji śródbłonka wykonano ocenę reaktywnego przekrwienia za pomocą urządzenia EndoPAT 2000. Wskaźnik reaktywnego

przekrwienia (reactive hyperemia index, RHI) o wartości 1,04 (ryc. 2) wskazywał na ciężką dysfunkcję śródbłonka.

Ze względu na obraz kliniczny i wyniki badań dodatkowych chorej zaproponowano wykonanie koronarografii, na którą wyraziła zgodę. Badanie wykazało następujący obraz naczyń wieńcowych: lewa tętnica wieńcowa w pniu zwężona do 95%, kolejne istotne zwężenia obejmujące gałąź przednią zstępującą (GPZ) i gałąź okalającą (GO), gałąź przednia zstępująca zwężona w ostium do 70%, GO w miejscu oddania gałęzi marginalnej I zwężona do około 80%, prawa tętnica wieńcowa w segmencie 2 – zmiany do 75%. Chora nie wyraziła zgody na leczenie kardiochirurgiczne ani na angioplastykę pnia lewej tętnicy wieńcowej. Ostatecznie u pacjentki postawiono rozpoznanie zawału serca bez uniesienia odcinka ST. Wdrożono standardowe leczenie farmakologiczne.

Dla porównania prezentujemy badanie 40-letniego mężczyzny bez zaburzeń gospodarki lipidowej, nadciśnienia tętniczego oraz z ujemnym wywiadem rodzinnym (ryc. 3). Wykres drugi (kończyna, na której zaciśnięto mankiety na 5 minut) wskazuje na znaczny wzrost napięcia koniuszka badanego palca po zwolnieniu mankieta. Ten objaw świadczy o prawidłowej reakcji śródbłonka naczyń. Wskaźnik reaktywnego przekrwienia (RHI) wynosi 3,24, co zostało zinterpretowane przez urządzenie jako prawidłowa czynność śródbłonka.

RYCINA 3. Wynik badania czynności śródbłonna u młodego mężczyzny bez czynników ryzyka rozwoju choroby wieńcowej. RHI (reactive hiperemia index) – wskaźnik reaktywnego przekrwienia.



Opis pacjentki z ostrym zespołem wieńcowym wpisuje się w wyniki badania przeprowadzanego przez Toggweilera i wsp. [9]. Oceniono w nim częstość występowania zaburzeń czynności śródbłonna metodą PAT w trzech grupach pacjentów: chorych z bólem w klatce piersiowej bez choroby naczyń wieńcowych (ChNS), chorych ze stabilną ChNS oraz pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW). RHI był znacząco wyższy wśród pacjentów bez choroby wieńcowej ($RHI=2,02\pm 0,52$) niż w grupie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową ($RHI=1,81\pm 0,44$, $p=0,001$) oraz z OZW ($1,74\pm 0,49$, $p<0,001$). Dysfunkcja śródbłonna była obecna u 33% chorych bez choroby wieńcowej, czyli znacznie rzadziej niż wśród pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową (46%, $p=0,045$) oraz z OZW (58%, $p=0,001$).

Nieinwazyjna ocena czynności śródbłonna za pomocą RH-PAT wydaje się bardzo skuteczną metodą, służącą identyfikacji pacjentów ze znacznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego wśród osób ze stabilną chorobą wieńcową. Wspomniana selekcja pozwala znacznie wcześniej wprowadzić rygorystyczne schematy prewencji farmakologicznej oraz zmiany stylu życia w celu ochrony przed zawałem serca czy udarem mózgu. Oczywiście metoda nadal wymaga odpowiedniej walidacji, ponieważ istnieją różnice w kwestii punktu odcięcia dla RHI między dostępnymi badaniami klinicznymi. Zachęcamy inne polskie ośrodki kardiologiczne używające tej metody oceny funkcji śródbłonna do wymiany z nami doświadczeń.

Piśmiennictwo

1. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, et al. Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993; 91 (1): 29-37.
2. Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, et al. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23 (4): 833-843.
3. Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR, Jr., et al. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation* 1997; 96 (10): 3390-3395.
4. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005; 111 (3): 363-368.
5. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101 (9): 948-954.
6. Targonski PV, Bonetti PO, Pumper GM, et al. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. *Circulation* 2003; 107 (22): 2805-2809.
7. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J* 2010; 31 (9): 1142-1148.
8. Selamet Tierney ES, Newburger JW, Gauvreau K, et al. Endothelial pulse amplitude testing: feasibility and reproducibility in adolescents. *J Pediatr* 2009; 154 (6): 901-905.
9. Toggweiler S, Schoenenberger A, Urbanek N, et al. The prevalence of endothelial dysfunction in patients with and without coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2010; 33 (12): 746-752.



Komentarz

prof. dr hab. n. med. Jerzy Chudek

Katedra Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

CZY POWINNIŚMY MONITOROWAĆ CZYNNOŚĆ ŚRÓDBŁONKA?

Praca pogładowa, napisana przez Della Rocca i Pepine, porusza istotny aspekt oceny dysfunkcji śródbłonka jako czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego i potencjalnego celu terapeutycznego. Jak podkreślają autorzy, najczęściej stosowaną obecnie metodą pomiaru, ze względu na nieinwazyjność i mały koszt, jest pomiar rozszerzalności tętnicy promieniowej indukowany niedokrwieniem (flow-mediated dilation, FMD). Pomiary FMD są jednak obciążone znacznym ryzykiem błędu ze względu na ograniczoną rozdzielczość aparatów ultrasonograficznych i ocenę zmian średnicy tętnicy promieniowej z dokładnością poniżej 0,1 mm. Coraz powszechniej pomiar zmian średnicy tętnicy promieniowej wykonuje się przy zastosowaniu oprogramowania komputerowego umożliwiającego przeprowadzenie i uśrednienie wielu pomiarów, zwiększając ich dokładność. Mimo poprawy technik pomiarowych badanie jest obciążone ryzykiem błędu zależnym od osoby je wykonującej ze względu na konieczność wizualizacji największego podłużnego przekroju tętnicy promieniowej.

Komentowany artykuł wskazuje na dużą, 80-90% czułość tonometrii w wykrywaniu dysfunkcji śródbłonka naczyń wieńcowych. Ta ważna opinia jest oparta na wynikach pojedynczego badania z udziałem 94 osób, w tym 39 z prawidłową i 55 z upośledzoną czynnością rozkurczową tętnic wieńcowych, w którym wykazano dużą czułość (80%) i swoistość (85%) pomiaru wskaźnika RH (reactive hyperemia index) oraz jego wartości wskazującej na dysfunkcję poniżej 1,35 [1]. Wyniki tego badania mogą rodzić nieuzasadniony entuzjazm. Prezentowane przez Bonettiego i wsp. wyniki odbiegają istotnie od prezentowanych przez innych badaczy. Matsuzawa i wsp. stwierdzają znacznie większe wartości wskaźnika RH u osób z chorobą wieńcową (mediana 1,57-1,58), która zazwyczaj współistnieje z nasiloną dysfunkcją śródbłonka w naczyniach wieńcowych [2]. Grupa japońska wyznaczyła znacznie wyższy punkt odcięcia dla wskaźnika RH charakterystycznego dla kobiet z chorobą wieńcową (<1,82). Odmienne wartości prezentuje Borel i wsp. [3]: wśród otyłych chorych z zespołem bezdechu sennego wartość logarytmu naturalnego

wskaźnika RH wynosiła średnio $0,22 \pm 0,06$ (co odpowiada wartości 1,25), a wśród otyłych bez zespołu bezdechu sennego $0,51 \pm 0,11$ (co odpowiada wartości 1,67). Aż trudno uwierzyć, że wszyscy badacze stosowali te same urządzenia do pomiaru dysfunkcji śródbłonka.

Czym można wytłumaczyć tak duże rozbieżności uzyskanych wyników? Główną przyczyną wydaje się uwzględnienie w analizie odmiennie zdefiniowanych fragmentów krzywej przed i po deflacji mankietu. Brak standaryzacji raportowania wyników pomiarów RH-PAT uniemożliwia porównywanie uzyskiwanych wyników, co powoduje chaos.

Drugim istotnym aspektem jest przydatność monitorowania dysfunkcji śródbłonka w praktyce klinicznej. O ile wartość predykcyjna jego dysfunkcji w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego nie budzi dziś wątpliwości, o tyle nie dysponujemy dowodami wskazującymi na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowe w wyniku interwencji terapeutycznej ukierunkowanej na poprawę funkcji śródbłonka. Poprawę czynności śródbłonka przynosi zmiana stylu życia: redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej, zaprzestanie palenia tytoniu, stosowanie kwasu foliowego, karotenoidów, L-argininy, niektórych leków przeciwnadciśnieniowych (u chorych z nadciśnieniem tętniczym), statyn (zarówno u chorych z hipercholesterolemią, jak i z prawidłowymi stężeniami cholesterolu), klopidogrelu (u pacjentów z chorobą wieńcową) oraz estrogenów w ramach hormonalnej terapii zastępczej [4,5]. Wspomniane działania interwencyjne oddziałują również na inne mechanizmy, obniżając ryzyko sercowo-naczyniowe (np. obniżenie ciśnienia tętniczego i zmniejszenie działania sił ścinających, stabilizacja blaszki miażdżycowej).

Dlatego do zastosowania monitorowania czynności śródbłonka w praktyce klinicznej jest jeszcze daleko. Konieczne jest wykazanie korzyści wynikających z wykonywania pomiarów, które przeważają nad kosztami związanymi z zakupem urządzeń i prowadzeniem tych badań, oraz sprecyzowanie, w jakich grupach pacjentów badania te są przydatne. Obecnie metody wciąż należy zaliczać do potencjalnie przydatnych w praktyce klinicznej.

Piśmiennictwo

1. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, et al. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2137-41.
2. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, et al. Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1688-96.
3. Borel JC, Roux-Lombard P, Tamisier R, et al. Endothelial dysfunction and specific inflammation in obesity hypoventilation syndrome. *PLoS One* 2009; 4: e6733.
4. Reriani MK, Lerman LO, Lerman A. Endothelial function as a functional expression of cardiovascular risk factors. *Biomark Med* 2010; 4: 351-60.
5. Hamilos M, Muller O, Ntalianis A, et al. Relationship between peripheral arterial reactive hyperemia and residual platelet reactivity after 600 mg clopidogrel. *J Thromb Thrombolysis* 2011. [ogłoszone on-line przed publikacją].



Komentarz

prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszewicz

dr n. med. Aleksander Prejbisz

Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii w Warszawie

OCENA FUNKCJI ŚRÓDBŁONKA – CZY MA JUŻ MIEJSCE W OCENIE ROKOWANIA U CHOROBY WYSOKIEGO RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Rozwój badań doświadczalnych i klinicznych, jaki dokonał się zwłaszcza w ostatnich dwóch dekadach, pogłębił wiedzę o roli śródbłonna w regulacji ciśnienia krwi oraz w procesach hemostazy. Wykazano, że obok nadciśnienia tętniczego do najważniejszych stanów przebiegających z dysfunkcją śródbłonna lub przyczyniających się do niego należą cukrzyca, dyslipidemia, choroba wieńcowa, choroba naczyniopochodna mózgu oraz niewydolność serca. Uzyskano wiele dowodów wskazujących na możliwość niefarmakologicznej i farmakologicznej ingerencji w zaburzoną funkcję śródbłonna. Przedmiotem dyskusji nadal jest potencjalny związek między dysfunkcją śródbłonna a rozwojem powikłań w układzie krążenia.

Z zainteresowaniem należy zatem odnotować opracowanie Della Rocca i Pepine zatytułowane *Endothelium as a predictor of adverse outcomes*, które ukazało się w 2010 roku na łamach *Clinical Cardiology*, a które stanowi jednocześnie komentarz do opublikowanej w tym samym numerze czasopisma pracy Toggweiler i wsp. *The prevalence of endothelial dysfunction in patients with and without coronary artery disease*. Autorzy omawiają zagadnienia związane z rozwojem dysfunkcji śródbłonna i metodami jej oceny, zaznaczając miejsce nowej techniki – tonometrii aplanacyjnej (reactive hyperemia – peripheral arterial tonometry, RH-PAT). Wyłoniono ważne pytania, m.in. w jakim stopniu rutynowa ocena śródbłonna może znaleźć

zastosowanie w ocenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, oszacowaniu wpływu prowadzonego leczenia oraz w przewidywaniu rozwoju epizodów sercowo-naczyniowych.

Po zapoznaniu się z tym interesującym opracowaniem wydaje się uzasadnione przedstawienie kilku uwag o charakterze komentarza, które nawiązują do badań nad funkcją śródbłonna prowadzonych zwłaszcza u chorych na nadciśnienie tętnicze.

W klasycznym badaniu Taddei i wsp. stwierdzono, że u chorych na nadciśnienie tętnicze reakcja ściany tętnicy ramiennej na podanie acetylocholino jest zmniejszona w porównaniu z reakcją u osób z prawidłowym ciśnieniem. W innym badaniu wykazano, że u potomstwa z prawidłowym ciśnieniem, ale obciążającym wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia tętniczego dochodzi do upośledzenia funkcji śródbłonna.

Dotychczasowe obserwacje wskazują, że poszczególne składowe zespoły metabolicznego przebiegającego z rozwojem dysfunkcji śródbłonna – dobrze udokumentowany jest m.in. niekorzystny wpływ zaburzeń lipidowych.

W ostatnich latach podjęto badania mające na celu określenie znaczenia rokowniczego dysfunkcji śródbłonna w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową. Prognostyczne znaczenie oceny funkcji śródbłonna podkreślają szeroko cytowane w piśmiennictwie interesujące obserwacje Perticone i wsp., którzy u 225 nieleczonych chorych z nadciśnieniem tętniczym oceniali czynność śródbłonna na podstawie zmian przepływu krwi w tętnicy przedramiennej

po podaniu acetylocholiny. Wykazano, że zaburzona funkcja rozkurczowa naczyń zwiększała ryzyko zmian w układzie krążenia w dalszej, wielomiesięcznej obserwacji.

Jak już wspomniano, uzyskano wiele dowodów wskazujących na możliwość nefarmakologicznej i farmakologicznej ingerencji w zaburzoną funkcję śródbłonna. We wszystkich zaleceniach ekspertów podkreśla się korzystne znaczenie leczenia nefarmakologicznego (określanego również jako modyfikacja stylu życia) u chorych z udokumentowaną dysfunkcją śródbłonna. Warto w tym miejscu odnotować, że funkcję rozkurczową śródbłonna poprawia m.in. systematyczna aktywność fizyczna. W ostatnich latach podejmowano wiele badań mających na celu poznanie wpływu różnych leków hipotensyjnych na zaburzoną funkcję śródbłonna, jednak ich wyniki często są rozbieżne – wynika to przede wszystkim z różnego czasu trwania leczenia hipotensyjnego oraz z oceny różnych obszarów naczyniowych przy użyciu niekiedy odmiennych technik.

W ostatnich latach podkreśla się znaczenie wprowadzania nowych metod oceny funkcji śródbłonna, a zwłaszcza wspomnianej w komentarzu Della Rocca oraz Pepine techniki określanej jako tonometria aplacyjna. Funkcja śródbłonna oceniana jest za pomocą aparatu Endo-PAT2000 wykorzystującego metodę oceny zmiany przepływu krwi pod wpływem reaktywnego przekrwienia. Przepływ krwi w obrębie palców oceniany jest za pomocą zmian sygnału obwodowego napięcia tętniczego (peripheral arterial tension, PAT) na końcu palca. Sygnał PAT jest miarą pulsacyjnych zmian objętości w palcu, a rejestrowany jest przez nieinwazyjny jednorazowy czujnik PAT. Analiza jest również poszerzona o nieinwazyjny pomiar prędkości fali tętna.

Należy odnotować, że metoda ta znajduje coraz szersze zastosowanie w ocenie funkcji śródbłonna u chorych na nadciśnienie tętnicze i inne choroby układu krążenia. Jest przedmiotem rosnącej liczby badań – niezależnie od wspomnianej już pracy Toggweilera i wsp. – m.in. w 2010 roku na łamach *European Heart Journal* ukazały się wyniki badania Rubinshteina i wsp., którzy na podstawie zastosowania wspomnianej techniki wykazali w 7-letniej obserwacji związek między funkcją śródbłonna a występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Omawiając znaczenie dysfunkcji śródbłonna w rozwoju nadciśnienia tętniczego, wpływu terapii hipotensyjnej oraz związku z występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych, należy również uwzględnić opinie ekspertów z tej dziedziny. Obszernym podsumowaniem omawiającym stan wiedzy dotyczący

funkcji i dysfunkcji śródbłonna jest opublikowane w 2005 roku stanowisko Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego znanej jako Endothelins and Endothelial Factors. Zostało ono przygotowane przez grono wybitnych badaczy tego zagadnienia, którzy uznali, że szczególnie ważne dla poznania udziału dysfunkcji śródbłonna w patogenezie różnych chorób było opracowanie metod pozwalających ocenić czynność śródbłonna. Wymienić tu należy m.in. metodę ultrasonograficzną umożliwiającą ocenę reakcji ściany naczyń na podanie różnych substancji wazoaktywnych. Należy do nich acetylocholina, która przy prawidłowej czynności śródbłonna powoduje rozkurcz ściany naczyń, a w przypadku uszkodzenia śródbłonna – skurcz naczyń. Inna metoda opiera się na ocenie zmiany średnicy tętnicy w odpowiedzi na zwiększenie przez nią przepływu krwi. W warunkach fizjologicznych w wyniku działania siły ścinającej (shear stress) śródbłonek wytwarza więcej tlenu azotu i dochodzi do rozszerzenia tętnicy (flow-mediated dilatation, FMD). W warunkach zaburzonej funkcji śródbłonna czynność rozkurczowa tętnicy w odpowiedzi na zwiększony przepływ krwi jest upośledzona. Badanie to opiera się na pomiarze ultrasonograficznym tętnicy ramieniowej podczas zwalniania założonego na nią mankietu.

Zgodnie ze stanowiskiem wspomnianej już Grupy Roboczej do markerów dysfunkcji śródbłonna zaliczono endotelinę 1 oraz cząsteczki adhezyjne – selektyny E i P, cząsteczki przylegania międzykomórkowego (intercellular adhesion molecule, ICAM-1) i naczyniowe cząsteczki przylegania komórkowego (vascular cell adhesion molecule, VCAM-1). Do wykładników uszkodzenia śródbłonna włączono również oznaczane we krwi cytokiny – interleukinę 6, czynnik TNF α , metaloproteinazy oraz białko C-reaktywne (CRP).

Podkreślono jednak, że omówione metody oceny funkcji śródbłonna nie wyszły w 2005 roku poza wysokospecjalistyczne ośrodki badawcze – wiązało się to m.in. z tym, że niektóre z nich są czasochłonne i kosztowne. Ponadto uznano, że oznaczanie niektórych związków wazoaktywnych we krwi nie zawsze odzwierciedla ich lokalne wytwarzanie przez śródbłonek.

Zagadnienie oceny funkcji śródbłonna zostało również zaznaczone w aktualnych wytycznych European Society of Hypertension i European Society of Cardiology (ESH/ESC) z 2007 roku. Pokreślono, że dysfunkcja śródbłonna korelowała z występowaniem zdarzeń niepożądanych w wielu chorobach układu krążenia, ale dane dotyczące nadciśnienia tętniczego pozostawały nadal skąpe. Co więcej – dostępne techniki oceny reaktywności śródbłonna na różne bodźce miały charakter inwazyjny, są pracochłonne

i czasochłonne. Metody te nie są ponadto jeszcze wystandaryzowane i nie ma pewności, czy czynność śródbłonna oceniona w obrębie jednego narządu odzwierciedla sytuację w innych łożyskach naczyniowych. Tak więc w wytycznych ESH/ESC z 2007 roku uznano, że nie można polecić badania czynności śródbłonna jako użytecznej metody klinicznej oceny chorych z nadciśnieniem tętniczym. W 2009 Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego opublikowało dokument, w którym ponownie oceniono wytyczne z 2007 roku w odniesieniu do badań i metaanaliz opublikowanych w ostatnich dwóch latach. W aktualizacji wytycznych przedstawiono również znaczenie oceny funkcji śródbłonna w ocenie subklinicznych powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego – podkreślono, że dostępne dowody dotyczące oceny dysfunkcji śródbłonna są wciąż niejednoznaczne. W badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych wykazano, że w grupie osób bez jawnej choroby układu krążenia i z dużym odsetkiem chorych z nadciśnieniem tętniczym (67%) ocena stopnia rozkurczu naczyń zależnego od przepływu pozwalała przewidywać występowanie epizodów sercowo-naczyniowych – wpływ ten był niezależny od obecności tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Należy odnotować trwające 8 lat badanie Muiesan i wsp. wskazujące, że w grupie osób z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym zależny od przepływu rozkurcz tętnicy ramiennej wiązał się z istotnym (2,7-krotnym) wzrostem częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, nawet po uwzględnieniu wpływu klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Wspomniana grupa badaczy w innym badaniu wykazała, że dysfunkcja śródbłonna w naczyniach podskórnych u chorych z nadciśnieniem tętniczym nie pozwala jednak przewidywać występowania incydentów sercowo-naczyniowych – jednym z powodów jest ten, że dysfunkcja śródbłonna w różnych częściach układu naczyniowego może mieć różne znaczenie prognostyczne.

Podsumowując, zgodnie z dotychczasowym stanem wiedzy nadal trudno odpowiedzieć jednoznacznie na pytania, w jakim stopniu rutynowa ocena śródbłonna może znaleźć zastosowanie w ocenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, oszacowaniu wpływu prowadzonego leczenia oraz w przewidywaniu rozwoju epizodów sercowo-naczyniowych. Na podstawie dotychczasowych obserwacji wyrażany jest pogląd, że wartość prognostyczna dysfunkcji śródbłonna w nadciśnieniu tętniczym wymaga dalszych badań.



Komentarz

prof. dr hab. med. Jarosław D. Kasprzak, FESC, FACC
II Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

DYSFUNKCJA ŚRÓDBŁONKA – HOBBY PATOFIZJOLOGA CZY ZNACZĄCY PARAMETR KLINICZNY?

W artykule D. Della Rocca i C. Pepine'a *Czynność śródbłonna i niepomyślne rokowanie chorób układu krążenia* omówione jest znaczenie rokownicze dysfunkcji śródbłonna tętnic. Poczynając od klasycznego opisu Furchgotta i Zawadzkiego z roku 1980, w którym udokumentowano związek prawidłowego rozkurczu tętnic wieńcowych pod wpływem acetylocholiny z brakiem zmian miażdżycowych i prawidłową funkcją komórek śródbłonna, wiedza dotycząca ich roli dla zdrowia naczyniowego, powiązań z inicjacją procesu miażdżycowego i jego następstwami klinicznymi rozszerzyła się niepomiarowo. Pierwotnie

niezidentyfikowanym związkiem naczyniorozszerzającym okazał się tlenek azotu wydzielany przez zdrowe komórki śródbłonna, a w miarę poszerzania wiedzy z dziedziny fizjologii za kolejny kluczowy dla funkcji naczyń śródbłonnkowy mediator uznano prostacyclinę. Nadal niezidentyfikowany pozostaje hipotetyczny śródbłonnkowy czynnik hiperpolaryzujący EDHF. Ze względu na to, że śródbłonek jest w stanie produkować zarówno chroniące naczynia i perfuzję narządową substancje wazodilatacyjne i przeciwzakrzepowe, jak i wazokonstrykcyjne, prozakrzepowe i stymulujące rozplam komórek, krytyczne znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania tętnic ma zachowanie równowagi między tymi związkami o przeciwstawnych funkcjach.

Droga od poznania mechanizmu patofizjologicznego do jego wykorzystania w praktyce klinicznej nie jest prosta. Wczesne prace dotyczące dysfunkcji śródbłonna koncentrowały się na bezpośredniej inwazyjnej ocenie zmian średnicy tętnic wieńcowych po podaniu acetylocholino, jednak ich rola zmalała, gdy okazało się, że czynność śródbłonna tętnic obwodowych jest silnie skorelowana z obserwowaną w tętnicach wieńcowych i dostarcza podobnych danych prognostycznych. Dzięki wielu dowodom na wartość rokowniczą w różnych populacjach pacjentów zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego powszechną aprobatę zyskała ultradźwiękowa ocena rozszerzalności tętnicy ramiennej pod wpływem bodźca naczyniorozszerzającego (wznowienie przepływu po okluzji tętnic przedramienia mankietem) – pomiar FMD (flow-mediated dilation) z wartościami poniżej 10% uznawany jest jako zwiększający ryzyko powikłań. Co ciekawe, nie do końca poznany jest mechanizm tej zależnej od prawidłowej funkcji śródbłonna reakcji – badania oparte o metodę okluzji proksymalnej do miejsca pomiaru (mniej zależnej od produkowanego przez prawidłowy śródbłonek tlenku azotu) i okluzji dystalnej mają podobną wartość rokowniczą. Małe lub żadne znaczenie prognostyczne wiąże się natomiast ze strukturalną zdolnością tętnicy do rozszerzenia, ocenianą po niezależnej od śródbłonna odpowiedzi na nitroglicerynę. Prowadzi to do konkluzji, że wypadkowa potencjału wazodylatacyjnego tętnicy niezależnie od mechanizmu koreluje z ryzykiem różnych powikłań naczyniowych w „natywnej” chorobie miażdżycowej, ale także np. z ryzykiem restenozy po stentowaniu tętnic wieńcowych. Technika doczekała się już standaryzujących metodykę wytycznych (American College of Cardiology 2002), nadal jednak pozostaje metodą mało powszechną, ze względu na znaczącą krzywą uczenia i czasochłonny protokół wymagający wysokiej kultury ultrasonograficznej wykonującego badanie.

Inne podejście do oceny funkcji śródbłonna stanowią metody pletyzmograficzne, wśród których znaczącą liczbą publikacji wyróżnia się tonometria tętnic obwodowych w ocenie reaktywnego przekrwienia – technika EndoPAT (Itamar). Wykorzystywane jest do niej dedykowane urządzenie komputerowe z rejestratorem pulsacyjnych zmian objętości opuszki palca w spoczynku i po okluzji mankietem tętnicy ramiennej. Uzyskiwany wskaźnik przekrwienia biernego (EndoScore) kategoryzuje ryzyko sercowo-naczyniowe: wartość poniżej 1,67 odpowiada wysokiemu ryzyku, funkcja śródbłonna zawierająca się w przedziale 1,68-2,0 stanowi czynnik ryzyka progresji do wartości nieprawidłowych, a zdrowy śródbłonek zapewnia wartość EndoScore powyżej 2,1. Niedawno opracowywana

modyfikacja urządzenia dedykowana jest diagnostyce obturacyjnego bezdechu sennego – struktura snu powiązana jest bowiem z napięciem naczyniowym przez zmiany aktywności układu współczulnego. Metoda jest zautomatyzowana i powtarzalna, wymaga jednak dedykowanego sprzętu (chronionego patentem) i zużywalnych, kosztownych czujników. Interesujące jest to, że rejestrowany sygnał umożliwia ocenę sztywności dużych tętnic (przez oszacowanie wskaźnika wzmocnienia [augmentation index]). Wiele publikacji potwierdza znaczenie prognostyczne wyniku badania, który koreluje także z zaburzeniami czynnościowymi krążenia wieńcowego (np. wskaźnik $<1,35$ wykazywał 80% czułość i 85% swoistość dla nieprawidłowej odpowiedzi śródbłonna tętnic wieńcowych) i z objawową miażdżycą.

Poznane w ostatnich dekadach śródbłonne mechanizmy niekorzystnego wpływu większości powszechnych czynników ryzyka miażdżycowego, dowody na odwracalność dysfunkcji śródbłonna pod wpływem współczesnych leków (np. statyn i leków hamujących układ renina-angiotensyna) i odkrycie możliwości regeneracyjnych śródbłonna, m.in. skorelowanych z dostępnością krążących, sprawnych funkcjonalnie komórek progenitorowych (endothelial progenitor cells, EPC), sprawiają, że praktyczna możliwość jej oceny może stanowić cenne uzupełnienie metod diagnostycznych i rokowniczych współczesnej medycyny układu krążenia. Klinicysta dysponuje metodami oceny dysfunkcji śródbłonna w obrębie tętnic serca i kończyny górnej, a stwierdzone nieprawidłowe wartości stanowią wskaźnik podwyższonego ryzyka krążeniowego. Poza zastosowaniami naukowymi techniki oceny funkcji śródbłonna mogą być wykorzystywane np. do oceny rezultatów farmakoterapii lub leczenia niefarmakologicznego. Pamiętajmy, że dysfunkcja śródbłonna jest zaburzeniem odwracalnym! Z racji ograniczonej dostępności metody oparte na ocenie rozszerzalności tętnic nie są jednak zalecane praktycznie (w przeciwieństwie np. do oceny sztywności dużych tętnic) w aktualnych wytycznych oceny globalnego ryzyka. Kontrowersje budzi też niezależność omawianych wskaźników od innych, łatwiej dostępnych parametrów – chociażby echokardiograficznych cech dysfunkcji lewej komory czy nieprawidłowego koronarogramu. Praktyczną pozycję metod oceny funkcji śródbłonna może jednak zmienić upowszechnienie zautomatyzowanych, szybkich technik (przykładem może być opisywana metoda pletyzmograficzna) ze skomputeryzowaną, mało zależną od operatora i bardzo powtarzalną oceną odpowiedzi mikrokrążenia.



Komentarz

dr hab. med. Rafał Niżankowski

Laboratorium Farmakologii Klinicznej Śródbłonna, JCET (Jagiellonian Centre for Experimental Therapeutics)

Zakład Angiologii Collegium Medicum UJ

ROZMAITOŚĆ METOD OCENY ŚCIANY NACZYNIOWEJ

Historię naturalną schorzeń wynikających ze zmian miażdżycowych w tętnicach postrzegamy jako sekwencję: dysfunkcja śródbłonna naczyniowego – powstanie i narastanie płytki miażdżycowej – pęknięcie blaszki i powstanie skrzepu wewnątrznaczyniowego powodującego niedokrwienie tkanek. W tym ujęciu zaburzenia funkcji endotelium odgrywają kluczową rolę w inicjowaniu powstawania zmiany miażdżycowej w ścianie tętnicy.

Czy jednak odgrywają również istotną rolę w okresie, gdy zmiany naczyniowe są już zaawansowane? Artykuł redakcyjny Rocca i Pepine'a w *Clinical Cardiology* daje na to pytanie odpowiedź twierdzącą. Omawiają oni przede wszystkim wyniki badania Toggweilera i wsp. opublikowane w tym samym numerze czasopisma. Toggweiler do oceny funkcji śródbłonna posługiwał się metodą tonometrii tętnic obwodowych (RH-PAT lub EndoPAT). Warto może zwrócić uwagę na inne, stosunkowo niedawne doniesienie Rubinshteina i wsp. [1]. Losy 270 pacjentów z bólem w klatce piersiowej, u których dokonano pomiaru EndoPAT, śledzono przez siedem lat. Stwierdzono, że większa częstość incydentów naczyniowych u tych chorych była związana z dysfunkcją śródbłonna przejawiającą się małym reaktywnym przekrwieniem poischemicznym stwierdzanym w badaniu tonometrycznym. Wskaźnik tonometryczny był niezależnym czynnikiem prognostycznym dla takich incydentów. Jest to zbieżne z wnioskami przedstawionymi w komentowanym artykule redakcyjnym.

Za klasyczną metodę oceny śródbłonna uważane jest obserwowane ultrasonograficznie poszerzenie tętnicy wywołane zwiększeniem przepływu (flow-mediated dilation, FMD) [2]. Nie nadaje się ono jednak do rutynowego stosowania w praktyce klinicznej. EndoPAT jest łatwy w stosowaniu i daje powtarzalne wyniki, lecz nie jest tani, za sprawą jednorazowych czujników zakładanych na palec. Współcześnie dysponujemy wieloma innymi metodami oceny ściany naczyniowej.

Analiza propagacji fali tętna rejestrowanego w dwóch miejscach drzewa naczyniowego (bliższym serca i dalszym) umożliwi oszacowanie sztywności

ściany tętniczej. Dzięki aparatowi SphygmoCor rejestrującemu zarówno kształt fali tętna, jak i jej odstęp czasowy w stosunku do załamka R krzywej ekg określana jest szybkość rozchodzenia się fali oraz zmiany jej kształtu. Szybkość fali tętna mierzymy w m/s. Prędkość fali tętna (pulse wave velocity) zależy od rozszerzalności i sztywności tętnicy. Wartości powyżej 10 m/s uznawane są za nieprawidłowe. Istnieje coraz więcej dowodów, że sztywność dużych tętnic może być ważnym czynnikiem prognostycznym incydentów sercowo-naczyniowych. Dzięki analizie elementów krzywej fali tętna możliwe jest przeliczenie ciśnień skurczowego i rozkurczowego stwierdzanych na tętnicy obwodowej na odpowiednie ciśnienia centralne, czyli panujące w aorcie. Ważnym parametrem jest ciśnienie tętna (pulse pressure, PP) stanowiące różnicę między ciśnieniem tętniczym skurczowym a rozkurczowym. Jego wartość zależy od podatności ściany tętniczej z jednej strony i objętości wyrzutowej lewej komory z drugiej. Im elastyczniejsza ściana, tym niższe PP. W tętnicach obwodowych PP jest wyższe niż w aorcie. Wartości PP pozwalają lepiej szacować ryzyko sercowo-naczyniowe niż tradycyjny pomiar ciśnienia tętniczego [3]. Centralne ciśnienie tętna ma większe znaczenie niż jego pomiar na obwodzie [4].

Innym podejściem jest analiza sztywności naczyń metodą fotopulsoksymetryczną. Do tego używany jest aparat PulseTrace. Na podstawie odstępu czasowego między składową skurczową a późnoskurczową falą tętna obliczany jest współczynnik sztywności (stiffness index). Jego wartość wyrażana jest w m/s, analogicznie jak we wspomnianych wyżej pomiarach prędkości propagacji fali tętna. Czynniki upośledzające mechanizmy śródbłonkowe zwiększają sztywność ściany naczyniowej, co wykazano w badaniach klinicznych [5].

We współczesnych aparatach ultrasonograficznych możliwy jest pomiar chwilowych prędkości prądu krwi w naczyniu dzięki rejestracji widma doplerskiego. Pozwala to obliczyć tzw. indeks pulsacyjny (PI), czyli stosunek prędkości maksymalnej do prędkości późnorozkurczowej. Jego zmiany w tętnicy ramiennej pod wpływem zwiększonego przepływu wywołanego reaktywnym przekrwieniem mogą okazać się wygodniejszą alternatywą dla pomiaru FMD [6].

cd. komentarza na str. 78