

# Nieinwazyjna diagnostyka choroby wieńcowej u kobiet: co dalej

Lawrence M. Phillips,  
Jennifer H. Mieres

Division of Cardiology,  
Department of Medicine,  
New York University School  
of Medicine-Langone Medical  
Center, Nowy Jork, USA

Noninvasive Assessment  
of Coronary Artery Disease  
in Women: What's Next?  
Curr Cardiol Rep 2010;12:147-154

Tłum. dr n. med. Piotr Jędrusik



## W SKRÓCIE

W badaniach naukowych nad swoistymi dla płci aspektami chorób układu krążenia dokonano istotnego postępu. Mimo to choroba wieńcowa pozostaje główną przyczyną zgonów wśród kobiet w USA i Europie. W ciągu ostatniej dekady badania prowadzone wśród kobiet zagrożonych chorobą niedokrwienną serca ułatwiły zrozumienie niektórych czynników swoistych dla płci, które odgrywają ważną rolę w wykrywaniu choroby wieńcowej. U kobiet rozpoznawanie i ocena patofizjologicznie istotnej choroby wieńcowej są trudne, zwłaszcza że tradycyjne testy zaprojektowane w celu wykrywania ogniskowych zwężeń tętnic wieńcowych są mniej czułe i swoiste u pacjentek, u których częstość występowania istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych jest mniejsza, obciążenie objawami większe, a ogólne nasilenie miażdżycy duże. W artykule dokonano przeglądu dowodów dotyczących roli współczesnych metod obrazowania układu krążenia w ocenie choroby niedokrwiennej serca u kobiet.

## Wprowadzenie

Istotny postęp w wykrywaniu czynników ryzyka choroby wieńcowej (CAD – *coronary artery disease* lub CHD – *coronary heart disease*) i postępowaniu terapeutycznym, a także osiągnięcia w rozpoznawaniu i terapii choroby niedokrwiennej serca (IHD – *ischemic heart disease*) w ciągu ostatnich dwóch dziesięcioleci przyczyniły się do zmniejszenia umieralności w USA.<sup>1</sup> Najnowsze dane National Health Statistics oraz Center for Disease Control wskazują, że od 1999 r. skorygowana względem wieku umieralność z powodu choroby wieńcowej wśród kobiet zmniejszyła się o 26,9%.<sup>1</sup> Można to częściowo przypisać ograniczeniu występowania głównych czynników ryzyka wieńcowego i ich leczeniu, a także stosowaniu opartych na dowodach z badań naukowych metod terapii choroby wieńcowej.<sup>2,3</sup> Mimo tej znacznej poprawy choroba pozostaje główną przyczyną zgonów wśród kobiet w USA – w 2005 r. z jej powodu zmarło ok. 210 tys. kobiet.<sup>4</sup> Wczesna identyfikacja kobiet obciążonych ryzykiem choroby wieńcowej ma więc niezwykle duże znaczenie, zwłaszcza że nagłe zgony sercowe są pierwszym przejawem klinicznym tego

schorzenia u większego odsetka kobiet (52%) niż mężczyzn (42%).<sup>5</sup>

Skoncentrowanie się w badaniach naukowych dotyczących układu krążenia na aspektach swoistych dla płci dostarczyło silnych i różnorodnych danych na temat roli poszczególnych metod diagnostycznych u kobiet z podejrzeniem niedokrwienia mięśnia sercowego.<sup>6,7</sup>

Najważniejsze kwestie dla praktykującego lekarza to:

- 1) przesunięcie ciężaru zainteresowania z diagnostycznej dokładności wykrywania choroby wieńcowej na ocenę ryzyka u kobiet z objawami wskazującymi na chorobę niedokrwienną serca;
- 2) obserwowane paradoksalne różnice między płciami: u kobiet z objawami choroby niedokrwiennej serca oraz udokumentowanym niedokrwieniem w nieinwazyjnych badaniach obrazowych stopień anatomicznego upośledzenia drożności tętnic jest mniejszy niż u mężczyzn dobranych pod względem wieku, a mimo to rokowanie jest u nich gorsze.<sup>6,8,9</sup>

W niedawnym przeglądzie danych wykazano, że u kobiet z objawami i angiograficznie prawidłowymi tętnicami wieńcowymi lub tylko

nieistotnymi zwężeniami w ich obrębie częstość zawałów mięśnia sercowego, udarów mózgu, hospitalizacji z powodu zastoinowej niewydolności serca i zgonów z przyczyn sercowych jest większa niż w dobranych kohortach pacjentek bez objawów.<sup>10</sup> Coraz więcej danych wskazuje, że u kobiet z grupy ryzyka wskaźnikiem dużego nasilenia miażdżycy są częściej rozsiane zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych niż ogniskowe zwężenia, dlatego nieinwazyjna diagnostyka staje się coraz trudniejsza.<sup>6</sup>

Opierając się na najnowszych danych wskazujących na złożoność patofizjologii choroby wieńcowej, która obejmuje zwężające się światło dużych tętnic wieńcowych oraz dysfunkcję mikrokrążenia i śródbłonna naczyń wieńcowych, Shaw i wsp.<sup>9</sup> zaproponowali, aby w dyskusjach odnoszących się do kobiet stosować termin „choroba niedokrwienna serca” (IHD), który jest właściwszy niż „choroba wieńcowa” (CAD lub CHD). Mimo że dane wskazują na dużą częstość występowania istotnych zwężeń ograniczających przepływ w tętnicach wieńcowych u mężczyzn i kobiet w podeszłym wieku z ostrym zespołem wieńcowym (ACS – *acute coronary syndrome*), u >50% kobiet poddawanych cewnikowaniu serca z powodu ACS nie stwierdza się takich zwężeń.<sup>9</sup> Te wyniki wskazują na rosnące znaczenie metod obrazowania serca i pozostałych technik diagnostycznych służących ocenie innych parametrów odgrywających rolę w IHD u kobiet – łącznego nasilenia miażdżycy w łożysku wieńcowym i naczyniach innych niż wieńcowe, a także dysfunkcji śródbłonna naczyń wieńcowych, rezerwy krążenia wieńcowego i stanu naczyń mikrokrążenia. W niniejszej pracy dokonaliśmy przeglądu piśmiennictwa na temat nieinwazyjnej oceny choroby wieńcowej u kobiet z objawami, ze szczególnym naciskiem na wnioski z najnowszych publikacji dotyczących nieinwazyjnej diagnostyki choroby niedokrwiennej serca u kobiet.

### Rola elektrokardiografii wysiłkowej: czy wystarcza do oceny ryzyka u kobiet?

W zaleceniach American College of Cardiology i American Heart Association nieinwazyjną próbę wysiłkową na ruchomej bieżni wciąż uznaje się za badanie pierwszego rzutu u kobiet z objawami, z prawidłowym spoczynkowym 12-odprowadzeniowym elektrokardiogramem (EKG), które należą do grupy pośredniego ryzyka rozwoju choroby wieńcowej ocenianego na podstawie czynników ryzyka i objawów, a także są zdolne do wykonania maksymalnego wysiłku.<sup>7,11</sup> Próba wysiłkowa na ruchomej bieżni ma mniejszą czułość i swoistość w wykrywaniu istotnych zwężeń tętnic wieńcowych u kobiet niż u mężczyzn.<sup>12</sup> Ze względu na mniejszą częstość występowania istotnych zwężeń tętnic wieńcowych i gorszą tolerancję wysiłku fizycznego u kobiet stosowanie tradycyjnej definicji nieprawidłowego wyniku próby wysiłkowej, tj. odwracalnego, poziomego lub skośnego w dół obniżenia odcinka ST o  $\geq 1$  mm, często powoduje, że zwężenia te pozostają nierozpoznane. W metaanalizie obejmującej 3721 kobiet, u których przeprowadzono próbę wysiłkową w celu wykrycia istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych, wykazano, że poziome lub skośne w dół obniżenie odcinka ST o  $\geq 1$  mm ma czułość 61% i swoistość 70%.<sup>12</sup> Dla porównania, czułość i swoistość próby wysiłkowej u mężczyzn

są o prawie 10% większe.<sup>11</sup> Mimo że kilka publikacji przemawia za większą częstością występowania fałszywie dodatnich wyników elektrokardiograficznej próby wysiłkowej u kobiet w porównaniu z mężczyznami, dokładność wykrywania istotnych zwężeń tętnic wieńcowych zależy od morfologii, wielkości i czasu utrzymywania się zmian w EKG. Znaczne zmiany odcinka ST (tj.  $\geq 2$  mm), poziome lub skośne w dół obniżenie odcinka ST obserwowane w czasie małego obciążenia, a także utrzymywanie się tych zmian w fazie odpoczynku są czułymi wskaźnikami obecności istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych u kobiet i mężczyzn.<sup>13</sup> Wyniki fałszywie dodatnie stwierdza się częściej, gdy wysiłek wywołuje u kobiet zmiany odcinka ST przebiegające skośnie w górę. Do czynników, które uważa się za przyczynę fałszywie dodatnich zmian w EKG wywołanych przez obciążenie, należą: 1) mała amplituda załamek zespołu QRS oraz 2) działanie estrogenów przypominające wpływ digoksyny, które prowadzi do obniżenia odcinka ST w czasie wysiłku.<sup>7</sup>

Wysiłkowe EKG dostarcza ważnych danych na temat ryzyka zgonu sercowego lub zawału mięśnia sercowego. Uwzględnienie takich parametrów jak wydolność fizyczna, a także obliczenie wskaźnika DTS (*Duke Treadmill Score*) zwiększa wartość prognostyczną elektrokardiograficznej próby wysiłkowej u kobiet.<sup>13</sup> Wskaźnik DTS, zdefiniowany jako: czas wysiłku [w min] – (5 × zmiana odcinka ST [w mm]) – (4 × ból w klatce piersiowej [1 pkt = ból nieograniczający wysiłku; 2 pkt = ból ograniczający wysiłek]), pozwala dokładnie przewidywać ryzyko zgonu sercowego.<sup>13</sup> Mimo że wiele kobiet z grupy ryzyka nie może osiągnąć maksymalnego obciążenia podczas próby wysiłkowej, czas trwania wysiłku, którego pochodną jest obciążenie wyrażone w równoważnikach metabolicznych (MET – *metabolic equivalent*), stanowi zdecydowanie najsilniejszy parametr prognostyczny, jakiego dostarcza elektrokardiograficzna próba wysiłkowa na ruchomej bieżni.<sup>14,15</sup> Opracowano nomogram swoisty dla płci, który pozwala przewidywać normatywną intensywność wysiłku u kobiet w zależności od wieku.<sup>16</sup> Ograniczona wydolność fizyczna (<5 MET) jest ewidentnym wskaźnikiem gorszego rokowania. Do badania St. James WTH (Women Take Heart) włączono 5721 kobiet bez objawów, u których na początku obserwacji przeprowadzono limitowaną objawami elektrokardiograficzną próbę wysiłkową. Umieralność wśród kobiet, u których podczas próby wysiłkowej MET wyniósł <5, była trzy razy większa niż wśród tych, które osiągnęły obciążenie >8 MET. W ciągu 20-letniej obserwacji zmarło prawie 20% kobiet, które osiągnęły <5,5 MET, natomiast tylko 8% tych, u których maksymalne obciążenie wyniosło 9,3 MET.<sup>16</sup>

Aby określić, które kobiety są w stanie osiągnąć maksymalne obciążenie podczas elektrokardiograficznej próby wysiłkowej, można posłużyć się wskaźnikiem DASI (*Duke Activity Status Index*) ułatwiającym przewidywanie poziomu wydolności fizycznej. Ten ważony system punktacji oparty na kwestionariuszu 12 pytań zweryfikowano u kobiet jako narzędzie pozwalające oszacować liczbę MET osiąganą podczas codziennych aktywności.<sup>17</sup> Posługując się tą skalą, autorzy badania WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) wykazali zwiększone ryzyko zgonów z przyczyn

**Tabela 1. Wskaźnik DASI (Duke Activity Status Index)**

Czy może Pani/Pan:	Tak	Nie	Waga
1. Samodzielnie zaspokoić własne potrzeby fizjologiczne i pielęgnacyjne (np. spożywanie posiłków, ubieranie się, kąpanie lub korzystanie z ubikacji)?			2,75
2. Poruszać się w obrębie domu?			1,75
3. Pokonać odległość jednej lub dwóch przecznic w płaskim terenie?			2,75
4. Wejść jedno piętro po schodach lub iść pod górę?			5,50
5. Przebiec niewielką odległość?			8,00
6. Wykonywać lekkie prace w gospodarstwie domowym (np. ścieranie kurzu lub zmywanie naczyń)?			2,70
7. Wykonywać umiarkowanie intensywne prace w gospodarstwie domowym (np. odkurzanie, zamiatanie podłóg lub przynoszenie zakupów ze sklepu)?			3,50
8. Wykonywać ciężkie prace w gospodarstwie domowym (np. szorowanie podłóg lub podnoszenie bądź przesuwanie ciężkich mebli)?			8,00
9. Wykonywać prace ogrodowe (np. grabienie liści, pielienie ogródka lub koszenie trawy kosiarką)?			4,50
10. Podejmować aktywność seksualną?			5,25
11. Uczestniczyć w umiarkowanie intensywnych aktywnościach rekreacyjnych (np. golf, gra w kręgle, taniec, gra deblowa w tenisa lub rzucanie piłką baseballową bądź do futbolu amerykańskiego)?			6,00
12. Uprawiać intensywne sporty (np. pływanie, gra singlowa w tenisa, piłka nożna, koszykówka lub jazda na nartach)?			7,50

Obliczanie wskaźnika DASI: należy dodać wartości punktowe za każde pytanie, na które odpowiedź brzmiała twierdząco, a następnie podzielić sumę przez 3,5, aby otrzymać oszacowaną liczbę równoważników metabolicznych (MET).

Źródło: Shaw i wsp.,<sup>17</sup> przedrukowane za zgodą.

sercowo-naczyniowych oraz zawału mięśnia sercowego nieprowadzącego do zgonu u kobiet, u których wskaźnik DASI wynosił <5 MET (tab. 1).<sup>17</sup>

### Rola echokardiografii obciążeniowej

Echokardiografię obciążeniową można wykorzystywać do wykrywania niedokrwienia indukowanego przez obciążenie, tj. wysiłku lub bodziec farmakologiczny – dobutaminę. Na podstawie informacji na temat obecności i umiejscowienia zaburzeń czynności skurczowej wynikających ze zmniejszenia przepływu krwi w mięśniu sercowym można określić rozległość i umiejscowienie niedokrwienia.

Diagnostyczna rola echokardiografii obciążeniowej u kobiet została dobrze ustalona. Analiza danych uzyskanych u ok. 1000 kobiet wykazała dużą dokładność wykrywania patofizjologicznie istotnej choroby wieńcowej (średnia czułość 81% i swoistość 86%).<sup>7,18,19</sup> U kobiet z objawami, które nie są w stanie wykonać wysiłku fizycznego, echokardiografia z zastosowaniem dobutaminy umożliwia wykrycie choroby wielonaczyniowej z czułością 75-93% i swoistością 79-92%.<sup>7</sup> Według najnowszych badań echokardiografia obciążeniowa stanowi równie dokładną metodę rozpoznawania patofizjologicznie istotnej choroby wieńcowej u kobiet, jak u mężczyzn i jest przydatna do szacunkowej oceny rokowania sercowo-naczyniowego u kobiet.<sup>18,20,21</sup> W badaniu oceniającym 5-letnie przeżycie w grupie 4234 pacjentek poddanych echokardiografii obciążeniowej wyniosło ono 99,4% wśród kobiet bez cech niedokrwienia, 97,6% wśród pacjentek z cechami niedokrwienia w ob-

rzębie łożyska jednej tętnicy wieńcowej i 95% wśród tych z niedokrwieniem odpowiadającym chorobie wielonaczyniowej.<sup>21</sup> Nieprawidłowy wynik echokardiografii obciążeniowej koreluje z dużą częstością występowania incydentów sercowych u kobiet. Jednak w niedawnej metaanalizie, w której porównano echokardiografię dobutaminową z wysiłkowym obrazowaniem perfuzji mięśnia sercowego (MPI – *myocardial perfusion imaging*) (inaczej: scyntyografią perfuzyjną) metodą tomografii komputerowej emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT – *single photon emission computed tomography*), stwierdzono, że w przypadku wyniku echokardiografii dobutaminowej wskazującego na małe ryzyko roczna częstość występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawału mięśnia sercowego wynosiła 0,75%, natomiast przy wyniku wysiłkowego obrazowania perfuzji mięśnia sercowego wskazującego na małe ryzyko częstość występowania tych incydentów wynosiła 0,3% rocznie.<sup>22</sup> Autorzy doszli do wniosku, że w kaskadzie niedokrwienia zaburzenia perfuzji wykrywane za pomocą obrazowania perfuzji mięśnia sercowego metodą SPECT poprzedzają zaburzenia czynności skurczowej obserwowane w echokardiografii obciążeniowej. Zaburzenia czynności skurczowej występują często w przypadku znacznego zwężenia, natomiast rzadziej w obszarach niewielkiego lub umiarkowanego zwężenia. Biorąc pod uwagę, że do zawału mięśnia sercowego dochodzi często w obszarach zaopatrywanych przez naczynie, które do momentu wystąpienia ostrego incydentu nie było krytycznie zwężone, echokardiografia obciążeniowa może zaniżyć ryzyko u kobiet z mniej zaawansowaną chorobą wieńcową. W związku z tym u kobiet negatywny lub

wskazujący na małe ryzyko wynik echokardiografii obciążeniowej wiąże się jednak z większą częstością występowania zgonów sercowych i zawału mięśnia sercowego w porównaniu ze wskazującym na małe ryzyko wynikiem obciążeniowego obrazowania perfuzji.<sup>22</sup>

Echokardiografia obciążeniowa u kobiet z grupy ryzyka charakteryzuje się lepszą od próby wysiłkowej dokładnością diagnostyczną i prognostyczną, nawet jeżeli interpretację obciążeniowego EKG łączy się z oceną wydolności fizycznej i danych hemodynamicznych.<sup>19</sup> Swoistą zaletą tego badania w porównaniu z innymi nieinwazyjnymi metodami obrazowania serca (np. SPECT, tomografia komputerowa, ocena zwapnień w tętnicach wieńcowych) jest brak ekspozycji na promieniowanie jonizujące.

### Rola obrazowania perfuzji mięśnia sercowego metodą SPECT

Technika SPECT bramkowana za pomocą EKG, będąca metodą medycyny nuklearnej, dostarcza ilościowych informacji na temat perfuzji mięśnia sercowego, regionalnej i globalnej czynności lewej komory, a także jej końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej objętości. Na diagnostyczną i prognostyczną wartość współczesnych technik obrazowania perfuzji mięśnia sercowego metodą SPECT u kobiet z grupy ryzyka wskazuje coraz więcej dowodów z badań naukowych.<sup>7,23,24</sup> Powszechnie uważano, że w obrazowaniu perfuzji metodą SPECT występują swoiste dla kobiet problemy. Te ograniczenia techniczne (np. pochłanianie fotonów przez tkankę gruczołów piersiowych, mniejsza częstość występowania zwężeń w nasierdziowych odcinkach tętnic wieńcowych i mniejsze rozmiary jamy lewej komory) tłumaczą mniejszą czułość i swoistość podawaną we wcześniejszych publikacjach.<sup>23,25</sup>

Postęp w zakresie obrazowania perfuzji mięśnia sercowego metodą SPECT zredukował ograniczenia swoiste dla kobiet. Współczesne techniki tego badania, które obejmują bramkowanie za pomocą EKG, protokoły uwzględniające artefakty tłumienia, a także stosowanie radioizotopu technetu o większej energii promieniowania, przyczyniły się do zwiększenia diagnostycznej dokładności oceny patofizjologicznie istotnej choroby wieńcowej u kobiet.<sup>7,26-29</sup>

Obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego metodą SPECT z zastosowaniem obciążenia farmakologicznego jest warte omówienia, ponieważ kobiety z grupy ryzyka są na ogół w starszym wieku i często stwierdza się u nich zmniejszoną tolerancję wysiłku fizycznego.<sup>7,30</sup> Obciążenie za pomocą leków rozszerzających naczynia stanowi dokładną metodę wykrywania patofizjologicznie istotnej choroby wieńcowej u kobiet – czułość wykrywania zwężeń światła tętnic wieńcowych o >50% wynosi 91%, a swoistość 86%.<sup>30</sup>

Silne dowody potwierdzają doskonałą dokładność prognostyczną obciążeniowego obrazowania perfuzji mięśnia sercowego u kobiet z wykorzystaniem wysiłku fizycznego lub obciążenia farmakologicznego. Wartość prognostyczna obrazowania perfuzji mięśnia sercowego została dobrze udokumentowana, a wielkość i nasilenie ubytków perfuzji wykazują bezpośredni związek z rocznym ryzykiem incydentu sercowego niezależnie od płci.<sup>24,31,32</sup> W łącznej analizie danych z MPI uzyskanych u >7000 kobiet

wykazano, że w przypadku prawidłowego wyniku tego badania częstość występowania incydentów sercowych wynosi <0,7%, natomiast u kobiet z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami perfuzji roczna częstość występowania zgonów z przyczyn sercowych równa się 5%.<sup>32</sup> Obciążenie farmakologiczne za pomocą leków rozszerzających naczynia jest skuteczne w ocenie ryzyka u kobiet chorujących na cukrzycę z podejrzeniem lub rozpoznaniem choroby niedokrwiennej serca. W kohorcie 2656 kobiet i 2677 mężczyzn, u których wykonano SPECT z użyciem adenozyyny, roczna umieralność z powodu choroby wieńcowej, w przypadku gdy wynik obrazowania perfuzji mięśnia sercowego nieznacznie odbiegał od normy, była w przybliżeniu taka sama u mężczyzn i kobiet bez cukrzycy (wynosiła odpowiednio 2,7% i 2,8%). Natomiast u kobiet z cukrzycą i prawidłowym wynikiem obrazowania perfuzji ryzyko zgonu z powodu choroby wieńcowej wynosiło 1,6% i było większe niż u mężczyzn chorujących na cukrzycę (0,8%) oraz kobiet bez tej choroby (0,8%).<sup>33</sup> Największe ryzyko stwierdzono u kobiet z cukrzycą i znacznymi nieprawidłowościami w MPI, u których roczna umieralność z powodu choroby wieńcowej wyniosła 8,5% w porównaniu z 6,1% wśród kobiet bez cukrzycy. Warto zauważyć, że u kobiet chorujących na cukrzycę i z cechami niedokrwienia w MPI ryzyko incydentu sercowego było największe, jeżeli w leczeniu stosowano u nich insulinę.<sup>33</sup>

### Przyszłe kierunki rozwoju nieinwazyjnych metod obrazowych u kobiet

Rozwój metod obrazowania w połączeniu ze zdolnością określania nieprawidłowości swoistych dla łożyska naczyń wieńcowych pozwolił na uzyskanie informacji na temat patogenyzy choroby niedokrwiennej serca u kobiet. Próby kliniczne, takie jak badanie WISE, dostarczyły danych, które potwierdzają, że u kobiet bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych do gorszego rokowania i utrzymywania się objawów przyczynia się kilka mechanizmów. W tej grupie dysfunkcja mikrokrążenia w łożysku wieńcowym może częściowo tłumaczyć paradoksalną obserwację większego nasilenia objawów i większej umieralności z przyczyn sercowych mimo mniejszego zwężenia światła tętnic wieńcowych. Choć u mężczyzn i kobiet nasilenie zmian miażdżycowych jest podobne, dane z najnowszych prób klinicznych oraz badań z wykorzystaniem ultrasonografii wewnątrznaczyniowej i badań patologicznych wskazują na ograniczenia tradycyjnych algorytmów diagnostycznych w ocenie ryzyka u tych kobiet. Godne uwagi są następujące wyniki: 1) większa częstość występowania dodatniej (w kierunku do zewnątrz) lub ujemnej przebudowy tętnic wieńcowych u kobiet w porównaniu z mężczyznami, 2) zwiększona dysfunkcja śródbłonna (mniejsze wytwarzanie tlenu azotu działającego naczyniorozkurczowo) powodująca niezdolność tętnic i tętniczek do rozkurczu oraz 3) mniejsze rozmiary tętnic wieńcowych w przeliczeniu na powierzchnię ciała u kobiet w porównaniu z mężczyznami, co może dodatkowo nasilać objawy wynikające ze zwężenia naczynia lub dysfunkcji śródbłonna.<sup>34</sup> Rozwój nowych protokołów badawczych i zwrócenie uwagi na metody wykrywania subklinicznej miażdżycy i dysfunkcji śródbłonna dają

nadzieję na stworzenie nowego modelu chorób serca u kobiet.<sup>34</sup> W miarę zmniejszania się w diagnostyce stopnia zainteresowania wykrywaniem zmian ograniczających przepływ w tętnicach wieńcowych coraz większą rolę będą odgrywać metody obrazowania serca za pomocą tomografii komputerowej, pozytonowej tomografii emisyjnej (PET – *positron emission tomography*) i rezonansu magnetycznego (MRI – *magnetic resonance imaging*) serca, ponieważ zakres obrazowania się rozszerzy i będzie obejmować również metody służące ocenie innych parametrów istotnych w IHD u kobiet – łącznego nasilenia miażdżycy w łożysku wieńcowym i naczyniach innych niż wieńcowe, a także dysfunkcji śródbłonna naczyń wieńcowych, rezerwy krążenia wieńcowego i stanu naczyń mikrokrążenia.

### Rola obrazowania perfuzji mięśnia sercowego za pomocą PET

Obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego za pomocą PET charakteryzuje się większą rozdzielczością przestrzenną niż SPECT i stanowi cenną nieinwazyjną metodę rozpoznawania choroby wieńcowej oraz oceny ryzyka w jej przebiegu.<sup>35,36</sup> Zdolność obliczania bezwzględnego przepływu krwi w łożysku wieńcowym, oceny czynności skurczowej w momencie maksymalnego przekrwienia po podaniu środka rozszerzającego naczynia oraz oceny rezerwy przepływu wieńcowego zwiększa dokładność diagnostyczną i prognostyczną obrazowania za pomocą PET.<sup>36,37</sup> Naturalna zdolność PET do korygowania tłumienia fotonów zwiększa swoistość oceny choroby niedokrwiennej serca, ponieważ metoda ta pozwala na skorygowanie artefaktów tłumienia, takich jak artefakty spowodowane obecnością tkanki gruczołu piersiowego, a także tłumienie przez tkanki miękkie u otyłych kobiet.<sup>35,36</sup> Mimo że nie ma zbyt wielu danych swoistych dla płci odnoszących się do obrazowania perfuzji mięśnia sercowego za pomocą PET, wykazano, że możliwości wykrywania patofizjologicznie istotnej choroby wieńcowej są duże, ponieważ czułość wynosi 90%, swoistość 89%, a łączna dokładność diagnostyczna 90%.<sup>35</sup> Obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego z zastosowaniem PET z użyciem rubidu-82 (<sup>82</sup>Rb) w warunkach obciążenia za pomocą środka rozszerzającego naczynia ma kilka zalet w ocenie choroby niedokrwiennej serca u otyłych kobiet z grupy ryzyka, które nie są w stanie wykonać maksymalnego wysiłku oraz u których tłumienie przez tkanki miękkie może zmniejszać dokładność diagnostyczną SPECT.

Nowe dane na temat rokowania u poszczególnych płci potwierdzają rolę PET w ocenie ryzyka u kobiet i mężczyzn z rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca lub jej podejrzeniem. W niedawnym badaniu przeprowadzonym wśród ok. 1400 pacjentów obserwowanych przez rok wykazano, że obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego za pomocą PET z użyciem <sup>82</sup>Rb w warunkach obciążenia za pomocą środka rozszerzającego naczynia miało dodatkową wartość prognostyczną w stosunku do danych z wywiadów i badania przedmiotowego oraz spoczynkowej frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF – *left ventricular ejection fraction*) jako metoda przewidywania przeżycia bez incydentów sercowych i zgonów z dowolnej przyczyny. Wykazano również istotną niezależną

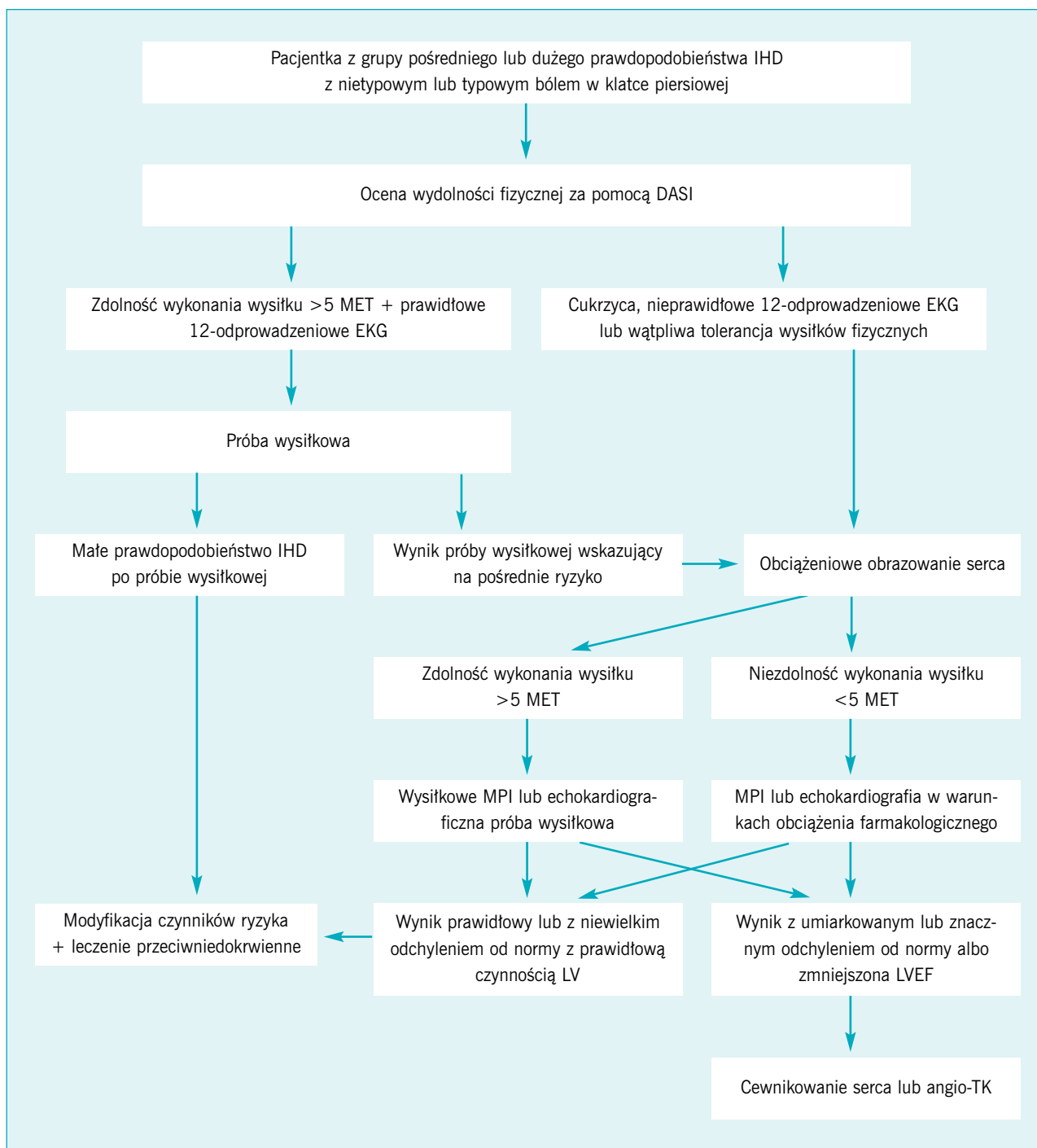
dodatkową wartość uwzględnienia rezerwy LVEF (tj. wzrostu LVEF w czasie obciążenia) pod względem możliwości przewidywania ryzyka przyszłych niepożądanych incydentów na podstawie obrazowania perfuzji mięśnia sercowego za pomocą PET z użyciem <sup>82</sup>Rb.<sup>38</sup> Ostatnio wykorzystano PET do oceny rezerwy przepływu wieńcowego, która jest wskaźnikiem dysfunkcji śródbłonna.<sup>39</sup> W małym badaniu przeprowadzonym z udziałem 26 kobiet i 16 mężczyzn z bólem w klatce piersiowej i prawidłową koronarografią ocena perfuzji za pomocą PET z użyciem amoniaku znakowanego azotem-13 (<sup>13</sup>N) wykazała zmniejszenie rezerwy przepływu wieńcowego u kobiet z typową dławicą, bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych. Metoda ta jest więc obiecująca jako narzędzie stratyfikacji ryzyka i źródło wskazówek terapeutycznych u kobiet z objawami, które mogą wynikać z dysfunkcji śródbłonna.<sup>40</sup>

### Rola wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych i angiografii metodą tomografii komputerowej

Ocena serca w tomografii komputerowej, dokonywana za pomocą tomografii strumienia elektronów lub wielodetektorowej (wielorzędowej) TK, umożliwia nieinwazyjną anatomiczną ilościową ocenę zwapnień w tętnicach wieńcowych, niezwapniałych blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, a także nasilenia zwężeń tętnic wieńcowych. Mimo że wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych (CACS – *coronary artery calcium score*) nie jest swoisty dla zwężenia światła naczynia, umożliwia szacunkową ocenę łącznego nasilenia zmian miażdżycowych i dzięki temu dostarcza informacji na temat ryzyka sercowego. Zwapnienia wskazują na miażdżycę, ponieważ w prawidłowej ścianie naczyniowej nie występują. Najnowsze dane wskazują na zmieniającą się rolę TK serca w wykrywaniu choroby wieńcowej i ocenie ryzyka z nią związanego u kobiet z grupy ryzyka.<sup>41</sup> Dane swoiste dla płci, dotyczące roli oceny zwapnień w tętnicach wieńcowych u kobiet z objawami z grupy ryzyka, dowodzą dużej ujemnej wartości predykcyjnej tej metody w korelacji z oceną koronarograficzną. Wśród 539 kobiet z objawami, u których wykonano koronarografię ze wskazań klinicznych, u 41% stwierdzono prawidłowy obraz tętnic wieńcowych w koronarografii i brak zwapnień w tętnicach wieńcowych, co dało ujemną wartość predykcyjną wynoszącą 100%. Częstość występowania istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych była większa wśród kobiet z CACS > 100.<sup>41</sup>

Wykrycie zwapnień w tętnicach wieńcowych dostarcza dodatkowych informacji prognostycznych w stosunku do oceny tradycyjnych czynników ryzyka u kobiet bez objawów z grupy ryzyka choroby niedokrwiennej serca.<sup>42,43</sup> W kohorcie 4191 kobiet i 6186 mężczyzn bez objawów zwapnienia w tętnicach wieńcowych wiązały się z większym ryzykiem zgonu wśród kobiet niż mężczyzn dla każdego poziomu nasilenia zwapnień. W 5-letniej obserwacji przeżycie wśród kobiet z CACS > 1000, wskazującym na nasilone zwapnienia w tętnicach wieńcowych, wyniosło 80% w porównaniu z 98,4% u kobiet bez zwapnień.<sup>41</sup>

Angiografia metodą tomografii komputerowej (angiografia TK) umożliwia nieinwazyjną anatomiczną ocenę tętnic wieńcowych.



□ Rycina 1. Proponowany algorytm oceny kobiet z objawami z grupy pośredniego ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Uwzględniono ocenę wydolności fizycznej (ważny wskaźnik predykcyjny incydentów sercowych u kobiet) za pomocą wskaźnika DASI (*Duke Activity Status Index*), która ułatwia wybór odpowiedniego badania obciążeniowego.

Angio-TK – angiografia metodą tomografii komputerowej; EKG – elektrokardiogram; IHD (*ischemic heart disease*) – choroba niedokrwiennej serca; LV (*left ventricle*) – lewa komora; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory; MET (*metabolic equivalent*) – równoważnik metaboliczny; MPI (*myocardial perfusion imaging*) – obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego

Zaadaptowane z Shaw i wsp.<sup>6</sup> oraz Mieres i wsp.<sup>7</sup>

Wprowadzenie nowego oprogramowania oraz 64-warstwowej technologii wielodetektorowej ułatwiło ocenę zwężeń w tętnicach wieńcowych z dużą dokładnością diagnostyczną (czułość

80-98%, swoistość 86-98%).<sup>43</sup> Stosując współczesne techniki angiografii TK, nie stwierdzono różnic w zależności od płci.<sup>44</sup> W niedawnym badaniu obejmującym 52 mężczyzn i 51 kobiet, u których

wykonano 64-rzędową TK i porównano obrazowanie poszczególnych segmentów tętnic wieńcowych z koronarografią, czułość i swoistość były podobne u obu płci i wynosiły odpowiednio 85% i 99%.<sup>44</sup> Mimo że w przypadku angiografii TK problemem pozostaje ekspozycja na promieniowanie, wprowadzenie aparatów dwuźródłowych i nowych protokołów z wykorzystaniem technik retrospektywnego bramkowania za pomocą EKG stwarza nadzieję na zmniejszenie dawki promieniowania przy zachowaniu doskonałej jakości obrazów.<sup>45</sup> Angiografia TK serca, która umożliwia wizualizację światła tętnic wieńcowych i ścian naczyń, może być przydatną metodą nieinwazyjną w rozpoznawaniu choroby wieńcowej oraz ocenie ryzyka u kobiet z objawami i nieprawidłowym lub niejednoznacznym wynikiem nieinwazyjnego obciążeniowego badania obrazowego.

### Rola rezonansu magnetycznego serca

Rezonans magnetyczny jest coraz ważniejszą metodą obrazową w ocenie choroby wieńcowej u kobiet. Oprócz możliwości anatomicznej oceny zwężeń za pomocą angiografii i oceny przepływu krwi obrazowanie perfuzji metodą MRI umożliwia czynnościową ocenę niedokrwienia indukowanego farmakologicznie z użyciem środka rozszerzającego naczynia, a także ocenę segmentalnej czynności skurczowej. W najnowszych badaniach wykazano, że lepsza rozdzielczość przestrzenna i czasowa MRI umożliwia wykrywanie niedokrwienia podwsięrdziowego i ułatwia rozpoznanie choroby niedokrwiennej serca u kobiet z grupy ryzyka.<sup>46</sup> W małym badaniu posłużono się MRI do wykrywania niedokrwienia podwsięrdziowego u kobiet z objawami, ale bez zwężeń w dużych tętnicach wieńcowych.<sup>46</sup> W niedawnym badaniu obejmującym 204 kobiety z podejrzeniem lub rozpoznaniem choroby wieńcowej, u których wykonano konwencjonalną koronarografię oraz MRI w warunkach obciążenia dobutaminą, stwierdzono, że pod względem wykrywania istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych czułość MRI wyniosła 85%, a swoistość 86%.<sup>47</sup>

Dane na temat wartości prognostycznej MRI są ograniczone. W niedawnym badaniu przeprowadzonym wśród 266 kobiet, które obserwowano przez średnio 6,2 roku, wykrycie w MRI zaburzeń kurczliwości pojawiających się po obciążeniu dobutaminą pozwalało przewidywać zgonu sercowe i zawały mięśnia sercowego.<sup>48</sup> Mimo że potrzebne są dodatkowe badania, które dostarczą danych swoistych dla płci, MRI serca staje się klinicznie użyteczną metodą dostarczającą informacji diagnostycznych i prognostycznych u kobiet z podejrzeniem choroby niedokrwiennej serca. Brak ekspozycji na promieniowanie jonizujące w przypadku MRI serca może spowodować, że będzie to atrakcyjna metoda seryjnego monitorowania kobiet z rozpoznaną chorobą wieńcową.

### Zalecenia

U kobiet z objawami i czynnikami ryzyka choroby wieńcowej należy najpierw ocenić dane kliniczne, a także spoczynkowe EKG, aby oszacować prawdopodobieństwo tej choroby przed testem. Następnie powinno się ocenić wydolność fizyczną, ponieważ jest ona silnie powiązana z rokowaniem, a także ułatwia wybór odpo-

wiedniego nieinwazyjnego badania obciążeniowego. Dostępne dowody przemawiają za wykorzystywaniem elektrokardiograficznej próby wysiłkowej jako początkowego badania u kobiet z objawami, prawidłowym spoczynkowym EKG oraz dobrą tolerancją wysiłku fizycznego (zdolność wykonania wysiłku >5 MET). Uwzględnienie parametrów pozawysiłkowych, ilościowa ocena wydolności fizycznej oraz stosowanie wskaźników klinicznych, takich jak DTS, zwiększa zdolność rozpoznawania choroby wieńcowej i oceny rokowania u kobiet w porównaniu z samą oceną obniżenia odcinka ST.<sup>6,7</sup>

Obrazowanie serca za pomocą współczesnych technik obrazowania perfuzji mięśnia sercowego metodą SPECT lub echokardiografii obciążeniowej zapewnia doskonałą dokładność diagnostyczną i umożliwia stratyfikację ryzyka u kobiet z objawami i rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby niedokrwiennej serca. Obciążeniowe obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego i echokardiografia obciążeniowa mają dodatkową wartość w stosunku do oceny parametrów klinicznych i wysiłkowego EKG u kobiet z podejrzeniem lub rozpoznaniem choroby wieńcowej. Wybór metody powinien zależeć od lokalnego doświadczenia. Obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego metodą SPECT dostarcza zweryfikowanych ilościowych danych na temat umiejscowienia, rozległości i ciężkości niedokrwienia indukowanego przez obciążenie, natomiast interpretacja echokardiograficznego badania obciążeniowego zależy od doświadczenia oceniającego. W najnowszym stanowisku American Heart Association stwierdzono, że u kobiet z objawami i wątpliwą tolerancją wysiłku fizycznego, pacjentek z nieprawidłowym spoczynkowym EKG, a także chorych na cukrzycę metodą pierwszego wyboru powinno być obrazowanie serca podczas wysiłku fizycznego lub obciążenia farmakologicznego. Coraz więcej danych przemawia za wykorzystywaniem tomografii komputerowej serca do nieinwazyjnej oceny tętnic wieńcowych w przypadku nieprawidłowego lub niejednoznacznego wyniku obciążeniowego obrazowania serca. Rezonans magnetyczny serca może być przydatny u kobiet z objawami bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych jako metoda pozwalająca na ocenę mikrokrążenia wieńcowego w celu wykrycia niedokrwienia podwsięrdziowego lub nieprawidłowej rezerwy przepływu wieńcowego. Na rycinie 1 przedstawiono proponowany algorytm diagnostyczny dotyczący oceny kobiet z objawami z grupy ryzyka choroby niedokrwiennej serca.

### Wnioski

Współczesne techniki obrazowania serca wykorzystujące obciążeniowe obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego metodą SPECT lub echokardiografię obciążeniową są efektywnymi narzędziami diagnostyki i stratyfikacji ryzyka u kobiet z objawami z grupy ryzyka choroby wieńcowej. Dane uzyskane w najnowszych próbach klinicznych wskazują, że etiologia niedokrwiennej choroby serca u kobiet jest wieloczynnikowa i obejmuje chorobę wieńcową z istotnymi zwężeniami dużych tętnic wieńcowych, dysfunkcją naczyń mikrokrążenia wieńcowego oraz dysfunkcją śródbłonna. W przyszłości algorytmy diagnostyczne i prognostyczne u kobiet z grupy ryzyka

będą obejmować również protokoły obrazowania mającego na celu ocenę czynności śródbłonna i wykrywanie subklinicznych zmian miażdżycowych. Nowe technologie i protokoły z wykorzystaniem MRI serca, pomiarów grubości błony wewnętrznej i środkowej w tętnicach szyjnych oraz oceny rozkurczu tętnicy ramiennej zależnego od przepływu będą przydatne w wykrywaniu dysfunkcji śródbłonna, choroby naczyń mikrokrążenia lub nieprawidłowej reaktywności naczyń wieńcowych u kobiet z objawami i prawidłowym lub nieprawidłowym wynikiem echokardiografii obciążeniowej lub obrazowania perfuzji mięśnia sercowego metodą SPECT, ale bez istotnych zwężeń dużych tętnic wieńcowych. Identyfikacja tych kobiet jest niezbędna w celu wprowadzenia odpowiednich działań profilaktycznych, ponieważ jest to populacja pośredniego ryzyka zgonów sercowych i zawałów mięśnia sercowego.<sup>10</sup>

## Piśmiennictwo:

- Centers for Disease Control and Prevention: Deaths: National Vital Statistics Reports – Deaths: Final Data for 2005. Available at [http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr56/nvsr56\\_10.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr56/nvsr56_10.pdf). Accessed September 10, 2009.
- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U. S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388-2398.
- Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 Update. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1230-1250.
- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics – 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119:480-486.
- Murphy SL. Death: Final data for 1998. *Natl Vital Stat Rep* 2000;48:1-105.
- Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, et al. Insights From the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. Part 1: gender differences in traditional an novel risk factors, symptom evaluation and gender optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:4S-20S.
- Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. *Circulation* 2005;111:682-696.
- Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, 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(3Suppl):S21-S29.
- Shaw LJ, Bugiardini R, Bairey Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1561-1575.
- Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med* 2009;169:843-850.
- Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). Available at <http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1032279013658exercise.pdf>. Accessed December 2009.
- Kwok YS, Kim C, Grady D, et al. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999;83:660-666.
- Alexander KP, Shaw LJ, Shaw LK, et al. Value of exercise treadmill testing in women. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1657-1664. (Published erratum appears in *J Am Coll Cardiol* 1999;33:289.)
- Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, et al. Exercise capacity and the risk of death in women: the St. James Women Take Heart Project. *Circulation* 2003;108:1554-1559.
- Mora S, Redberg RF, Cui Y, et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women. *JAMA* 2003;290:1600-1607.
- Gulati M, Black HR, Shaw LJ, et al. The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women. *N Engl J Med* 2005;353:468-475.
- Shaw LJ, Olson MB, Kip K, et al. The value of estimated functional capacity in estimating outcome. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:365-375.
- Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:954-970.
- Williams MJ, Marwick TH, O'Gorman D, et al. Comparison of exercise echocardiography with an exercise score to diagnose coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1994;74:435-438.
- Arruda-Olson AM, Jracan EM, Mahoney DW, et al. Prognostic value of exercise echocardiography in 5,978 patients: is there a gender difference? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:625-631.
- Shaw LJ, Vassey C, Sawada S, et al. Impact of gender on risk stratification by exercise and dobutamine stress echocardiography: long-term mortality in 4,234 women and 6,898 men. *Eur Heart J* 2005;26:447-456.
- Metz LD, Beattie M, Hom R, et al. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:227-237.
- Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines of the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation* 2003;108:1404-1418.
- Mieres JH, Shaw LJ, Hendel RC, et al. American Society of Nuclear Cardiology consensus statement: Task Force on Women and Coronary Artery Disease – the role of myocardial perfusion imaging in the clinical evaluation of coronary artery disease in women. *J Nucl Cardiol* 2003;10:95-101.
- Hansen CL, Crabbe D, Rubin S. Lower diagnostic accuracy of thallium-201 SPECT myocardial perfusion imaging in women: an effect of smaller chamber size. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1214-1219.
- Taillefer R, DePuey EG, Udelson JE, et al. Comparative diagnostic accuracy of Tl-201 and Tc-99 m sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:69-77.
- Santana-Boado C, Candell-Rivera J, Castell-Conesa J, et al. Diagnostic accuracy of technetium-99 m-MIBI myocardial SPECT in women and men. *J Nucl Med* 1998;39:751-755.
- Mieres JH, Makaryus AN, Cacciabardo JM, et al. Value of electrocardiographically gated single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion scintigraphy in a cohort of symptomatic postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2007;99:1096-1099.
- Elhendy A, Schinkel AF, Bax JJ, et al. Accuracy of stress Tc-99 m tetrofosmin myocardial perfusion tomography for the diagnosis and localization of coronary artery disease in women. *J Nucl Cardiol* 2006;13:629-634.
- Amanullah AM, Berman DS, Hachamovitch R, et al. Identification of severe or extensive coronary artery disease in women by adenosine technetium-99 m sestamibi SPECT. *Am J Cardiol* 1997;80:132-137.
- Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS, et al. The noninvasive prediction of cardiac mortality in men and women with known or suspected coronary artery disease. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *Am J Med* 1999;106:172-178.
- Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of stress gated SPECT. *J Nucl Cardiol* 2004;11:171-185.
- Berman DS, Kang X, Hayes SW, et al. Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1125-1133.
- Bellasi A, Raggi P, Merz CN, Shaw LJ. New insights into ischemic heart disease in women. *Cleve Clin J Med* 2007;74:585-594.
- Di Carli MF, Hachamovitch R. New technology for noninvasive evaluation of coronary artery disease. *Circulation* 2007;115:1464-1480.

ciąg dalszy na str. 57





### Komentarz:

prof. dr hab. med. Danuta Czarnecka, dr n. med. Agnieszka Olszanecka  
I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii,  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

## 1. Jakie są Pań doświadczenia związane z tematem poruszonym w artykule?

Diagnostyka choroby niedokrwiennej serca u kobiet nadal stanowi duże wyzwanie w codziennej praktyce. W artykule w sposób wyczerpujący omówiono problemy diagnostyczne i możliwości nieinwazyjnej oceny rezerwy wieńcowej u kobiet. Z usystematyzowaniem wskazań do poszczególnych testów nieinwazyjnej diagnostyki i wskazaniem do koronarografii u kobiet powinni się zapoznać wszyscy lekarze praktyki zajmujący się na co dzień kardiologią. Doświadczenia ośrodków, w których wykonywane są badania koronarograficzne, jednoznacznie wskazują, że liczba kobiet z rozpoznaniem w badaniach nieinwazyjnych niedokrwieniem serca, u których nie stwierdza się istotnych zmian miażdżycowych w badaniu koronarograficznym, jest znacząco wyższa niż mężczyzn. Niedawno opublikowane badania rzucają jednak nowe światło na ten problem. Wskazują, że mimo niewielkich zmian w naczyniach wieńcowych lub w ogóle prawidłowego obrazu koronarograficznego u kobiet z objawami sugerującymi niedokrwienie (*nonobstructive coronary artery disease*) nie można jednoznacznie wykluczyć niedokrwienia na poziomie mikrokrążenia wieńcowego. Co więcej, rokowanie w tej grupie pacjentek jest istotnie gorsze niż u kobiet bez objawów.<sup>1</sup>

Zaburzenia perfuzji miokardium u kobiet bez zmian w nasierdziowych tętnicach wieńcowych stanowiły przedmiot naukowego zainteresowania zespołu I Kliniki Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego przed kilku laty. Spośród kolejnych pacjentów kierowanych do planowej inwazyjnej diagnostyki choroby niedokrwiennej serca wybraliśmy 102 (w tym 67 kobiet) z nadciśnieniem tętniczym, prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych, bez cukrzycy i wykonaliśmy u nich badanie obrazowe serca metodą rezonansu magnetycznego z oceną perfuzji miokardium po stymulacji adenozyzną. Wyniki naszych badań wskazują, że pomimo prawidłowego obrazu koronarograficznego badanie re-

zonansu magnetycznego pozwala na stwierdzenie zaburzeń perfuzji w obrębie segmentów środkowych i koniuszkowych.<sup>2</sup> Zmniejszenie wskaźnika rezerwy perfuzji wieńcowej wynika zarówno ze zwiększonych wartości perfuzji w warunkach spoczynkowych, jak i mniejszego jej wzrostu po stymulacji adenozyzną. Wskaźnik rezerwy perfuzji miokardium nie korelował natomiast ze wskaźnikiem masy lewej komory serca. Podobnie współistnienie przerostu lewej komory i jej koncentrycznej przebudowy nie wpływało na parametry perfuzji miokardium.

Wiedza na temat choroby niedokrwiennej serca u kobiet pozwala dostrzec istotny problem zaburzeń mikrokrążenia wieńcowego, a współczesne techniki obrazowania umożliwiają jego ocenę w nieinwazyjny i wiarygodny sposób. Chociaż termin „choroba małych naczyń” (*microvascular angina*), zaproponowany już w latach 80. XX w. przez Cannona i Epsteina,<sup>3</sup> nie jest stosowany w klasyfikacji choroby niedokrwiennej serca, to autorzy omawianego artykułu podkreślają, że choroba wieńcowa nie jest tożsama z chorobą niedokrwinną serca, zwracając właśnie uwagę na zmiany na poziomie mikrokrążenia. Mimo niespójności panującej w piśmiennictwie przeważa pogląd, że termin „choroba małych naczyń” dotyczy pacjentów z dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej, bez zmian w nasierdziowych tętnicach wieńcowych, a różni się od kardiologicznego zespołu X tym, że stanowi pewną łączną konsekwencję różnych czynników chorobowych (nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, zaburzenia gospodarki węglowodanowej), które wywołują zmiany na poziomie mikrokrążenia. Przy braku znaczących zmian miażdżycowych w dużych tętnicach nasierdziowych decydujący wpływ na kształtowanie przepływu wieńcowego mają właśnie małe naczynia, tj. tętniczki i naczynia włosowate. Należy przy tym pamiętać, że naczynia mikrokrążenia stanowią aż 65-90% wielkości łożyska wieńcowego w ogóle, a naczynia o średnicy poniżej 100  $\mu\text{m}$  – 50%.<sup>4</sup>

Otwarte pozostaje natomiast pytanie, czy i w jaki sposób zaburzenia mikrokrążenia można leczyć. Nadal podstawową metodą postępowania jest zwalczanie czynników ryzyka, w tym skuteczna terapia przeciwnadciśnieniowa, leczenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, lipidowej i zwalczanie nałogu palenia tytoniu. Spośród leków przeciwnadciśnieniowych najsilniejsze dowody na poprawę funkcji mikrokrążenia uzyskano w przypadku inhibitorów ACE. W badaniach z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego i biopsji miokardium u kobiet bez zmian w nasierdziowych tętnicach wieńcowych wykazano, że 12-miesięczna terapia peryndoprylem zmniejsza zaburzenia perfuzji, istotnie poprawia rezerwę wieńcową oraz zmniejsza włóknienie w tkance okołonacyniowej.<sup>5</sup>

## 2. Czy któreś z omówionych w artykule metod postępowania są odmienne w naszym kraju (np. inne zarejestrowane leki)?

Możliwość przeprowadzenia opisywanych przez autorów komentowanego artykułu badań w naszym kraju wciąż jest bardzo ograniczona. Dostęp do badania rezonansu magnetycznego oraz koszty jego wykonania w nieinwazyjnej diagnostyce niedokrwienia pozostawiają wiele do życzenia. Dostępność inwazyjnej diagnostyki tętnic wieńcowych w Polsce jest znacznie szersza niż nowoczesnych metod diagnostyki nieinwazyjnej, takich jak rezonans magnetyczny, nie wspominając o pozytonowej tomografii emisyjnej.

### 3. W którym momencie postępowania opisanego przez autorów najczęściej dochodzi do błędów i jak ich unikać?

Najistotniejsza jest ocena kliniczna na podstawie starannie zebranego wywiadu i badania podstawowe z precyzyjną oceną czynników ryzyka. Już na tym etapie zbyt często dochodzi do błędów. Charakter zgłaszanych przez pacjentki dolegliwości wymaga starannej weryfikacji, a sztuka zbierania wywiadów zanika w dobie dostępnych metod diagnostyki obrazowej. Pomija się czynniki ryzyka i w niewystarczającym stopniu się je kontroluje.

Drugim często popełnianym błędem jest kierowanie na wysiłkową próbę elektrokardiograficzną pacjentek z małą tolerancją wysiłku lub z wyjściowo obecnymi zmianami w zapisie EKG, co czyni takie badanie mało użytecznym klinicznie. W takiej grupie pacjentek warto rozważyć charakteryzujące się wyższą czułością badanie EKG z dobutaminą lub badanie scyntygraficzne; wybór między tymi dwiema technikami zależy od doświadczenia i dostępności w danym ośrodku. U pacjentek z wszczepionymi urządzeniami stymulującymi serce warto pamiętać o możliwości wykonania badania echokardiograficznego z użyciem bodźca stresowego, jakim jest odpowiednie programowanie rozrusznika ze stopniowo zwiększaną częstością stymulacji serca.<sup>6</sup>

Warto także nadmienić, o czym nie wspominają autorzy artykułu, że użytecznym narzędziem w diagnostyce nieinwazyjnej i ocenie prawdopodobieństwa choroby wieńcowej u kobiet jest badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych.<sup>7</sup>

Należy podkreślić, że prawidłowy obraz koronarograficzny nie pozwala na wykluczenie niedokrwienia na poziomie mikrokrążenia.

### 4. Czy mogą Panie przybliżyć wyniki niedawno zakończonych badań, o których mogli jeszcze nie wiedzieć autorzy komentowanego artykułu, a które rzucają nowe światło na przedstawiane tezy?

W ostatnim roku ukazała się ciekawa analiza izraelskiego rejestru ostrych zespołów wieńcowych. Spośród 2903 pacjentów istotnych zmian w tętnicach wieńcowych w koronarografii nie stwierdzono u 4,9% osób, istotnie częściej kobiet.<sup>8</sup> W obserwacji rocznej umieralność pacjentów z *nonobstructive coronary*

*artery disease* była taka sama jak u osób z jedno- lub dwunaczyniową chorobą wieńcową. Autorzy wskazują, że jednym z głównych czynników wpływających na takie wyniki jest to, iż osoby bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych rzadziej otrzymują pełne leczenie i kontrolę wszystkich czynników ryzyka.

### 5. Co z artykułu na pewno powinien zapamiętać Czytelnik?

W diagnostyce choroby wieńcowej u kobiet zawsze należy ocenić jej prawdopodobieństwo na podstawie starannie zebranego wywiadu oraz analizy czynników ryzyka, oceny wydolności fizycznej i analizy spoczynkowego zapisu EKG. Test wysiłkowy EKG najpowszechniej stosowany w nieinwazyjnej ocenie niedokrwienia jest przydatną metodą diagnostyczną, ale zarezerwowaną dla kobiet z dobrą tolerancją wysiłku i bez zmian w spoczynkowych zapisach EKG, z pośrednim prawdopodobieństwem choroby wieńcowej.

U kobiet niepodważalną wartość diagnostyczną ma obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego (MPI – *myocardial perfusion imaging*) metodą tomografii komputerowej emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT – *single photon emission computed tomography*) lub echokardiografia obciążeniowa.

Warto zapamiętać przedstawiony przez autorów schemat diagnostyczny, z uwzględnieniem dostępnych w danym ośrodku metod obrazowych.

Prawidłowy obraz naczyń wieńcowych w badaniu koronarograficznym, przy współistnieniu objawów sugerujących niedokrwienie, nie wyklucza zaburzeń na poziomie mikrokrążenia wieńcowego i może wiązać się z gorszym rokowaniem niż u kobiet bez takich dolegliwości.

#### Piśmiennictwo:

1. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med* 2009;169:843-850.
2. Kawecka-Jaszcz K, Czamecka D, Olszanecka A, et al. Myocardial perfusion in hypertensive patients with normal coronary angiograms. *J Hypertens* 2008;26:1686-94.
3. Cannon RO III, Epstein SE. „Microvascular angina” as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988;61:1338-1343.
4. Kawecka-Jaszcz K, Olszanecka A, Klecha A. Zaburzenia mikrokrążenia wieńcowego w nadciśnieniu tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2007;11:179-186.
5. Schwartzkopff B, Brehm M, Mundhenke M, Strauer BE. Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2000;36:220-5.
6. Płońska-Gosciniak E, Kleinrok A, Gackowski A, et al. Diagnostic and prognostic value of rapid pacing stress echocardiography for the detection of coronary artery disease: influence of pacing mode and concomitant antiischemic therapy (final results of multicenter study Pol-RAPSE). *Echocardiography* 2008;25:827-34.
7. Kablak-Ziembicka A, Przewłocki T, Tracz W, et al. Carotid intima-media thickness in pre- and postmenopausal women with suspected coronary artery disease. *Heart Vessels* 2008;23:295-300.
8. Minha S, Behar S, Krakover R, et al. Characteristics and outcome of patients with acute coronary syndrome and normal or near-normal coronary angiography. *Coron Artery Dis* 2010;21:212-6.