

Άρθρο Σύνταξης

Στεφανιαία Ροή και Εφεδρεία στην Αορτική Στένωση: Η Επίδραση της Θεραπείας

ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΣΚΑΛΙΔΗΣ, ΠΑΝΟΣ ΒΑΡΔΑΣ

Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ελλάδα

Λέξεις ευρετηρίου:
**Στεφανιαία ροή,
 στεφανιαία
 εφεδρεία, στένωση
 αορτής.**

Διεύθυνση
 Επικοινωνίας:
 Εμμανουήλ Ι.
 Σκαλίδης

P.O. Box 116,
 Λόφος Λειβάδας
 Αγ. Μύρων,
 700 13 Ηράκλειο,
 Ελλάδα
 e-mail:
skalides@med.uoc.gr

Τα δύο συστατικά της στεφανιαίας ροής αίματος (ΣΡ), η επιφάνεια του αυλού και η ταχύτητα του αίματος, καθορίζονται από διαφορετικούς παράγοντες. Αν και η επιφάνεια του αυλού είναι στενά συνδεδεμένη με τη μυϊκή μάζα της αριστερής κοιλίας, η ταχύτητα της ΣΡ καθορίζεται κυρίως από το διπλό γινόμενο (αρτηριακή πίεση επί συχνότητα), που αποτελεί δείκτη της στιγμιαίας μυοκαρδιακής απαίτησης σε οξυγόνο. Η μακροπρόθεσμη προσαρμογή στη ροή επιτυγχάνεται με αύξηση στην επιφάνεια αυλού, ενώ οι βραχυπρόθεσμες μυοκαρδιακές απαιτήσεις οξυγόνου ικανοποιούνται από τις αλλαγές στην ταχύτητα της ΣΡ ηρεμίας.¹

Εντούτοις, οι ακριβείς μηχανισμοί της ρύθμισης της ΣΡ δεν είναι πλήρως γνωστοί. Η μυοκαρδιακή πίεση αιμάτωσης, οι εξωαγγειακές δυνάμεις συμπίεσης και ο τόνος των στεφανιαίων αγγείων αντίστασης (μικροκυκλοφορία) είναι οι σημαντικότεροι καθοριστικοί παράγοντες για τη ρύθμιση της ΣΡ.

Η μικροκυκλοφορία (που ορίζεται ως αγγεία διαμέτρου <200 μm) δεν αποτελείται μόνο από ένα κανάλι παθητικών διαύλων αλλά είναι μια ενεργός περιοχή ελέγχου της ροής του αίματος. Αυτό επιτυγχάνεται από αρτηριόλια που έχουν λείες μυϊκές ίνες με αποτέλεσμα μια ισχυρή και άμεση μυϊκή απάντηση (αυτορρυθμισμό). Στην ηρεμία (βασική μέτρηση), η

ικανότητα για ρύθμιση της ροής αίματος είναι μεγάλη, καθώς 60% της συνολικής μυοκαρδιακής αγγειακής αντίστασης προσφέρεται από αρτηριόλια. Εντούτοις, όταν προκαλείται υπεραιμία, η αγγειοδιαστολή των λείων μυϊκών ινών οδηγεί στη διαστολή των αρτηριολίων και των φλεβιδίων χωρίς μεταβολή στο μέγεθος των τριχοειδών αγγείων. Η ολική μυοκαρδιακή αγγειακή αντίσταση ελαττώνεται και η αγγειακή αντίσταση των τριχοειδών αποτελεί τώρα το 75% της συνολικής μυοκαρδιακής αγγειακής αντίστασης. Κατά συνέπεια, τα τριχοειδή αγγεία προβάλλουν τη μεγαλύτερη αντίσταση στη ΣΡ κατά τη διάρκεια της υπεραιμίας και παρέχουν ένα ανώτατο όριο στη ροή του αίματος. Συνεπώς, καταστάσεις που σχετίζονται με λιγότερα τριχοειδή αγγεία σχετίζονται με μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία ροής (ΣΕ), παρά την απουσία στένωσης των στεφανιαίων αγγείων.

Ο τόνος των στεφανιαίων αγγείων αντίστασης προκύπτει από τη θροιστική επίδραση αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών παραγόντων (συμπεριλαμβανομένων νευροορμονών, ενδοθηλιακών και μυοκαρδιακών παραγόντων).

Η ανάπτυξη υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας στους ασθενείς με στένωση της αορτικής βαλβίδας είναι μια αντιρροπιστική απάντηση που προσπαθεί να μειώσει την διατοιχωματική τάση (wall stress) στην αριστερή κοιλία. Εντούτοις, η αυξανόμενη

νη μάζα της αριστερής κοιλίας και η ενδομυοκαρδιακή πίεση, ιδιαίτερα στο επίπεδο των υπενδοκαρδιακών στοιβάδων, επιδρούν στις μυοκαρδιακές ανάγκες σε οξυγόνο και οδηγούν σε αύξηση της ΣΡ στην ηρεμία. Επιπλέον, η σχετικά χαμηλή αορτική πίεση κατά τη διάρκεια τόσο της συστολής όσο και της διαστολής, η παράταση του χρόνου συστολής με ανάλογο περιορισμό της διαστολικής περιόδου, η αυξανόμενη μυοκαρδιακή μάζα με σχετικά λιγότερα τριχοειδή αγγεία ανά γραμμάριο μυοκαρδιακού ιστού,² και οι παθολογικές μεταβολές, συμπεριλαμβανομένης της μυοκαρδιακής ίνωσης και της μειωμένης πυκνότητας των αγγείων αντίστασης,³ έχουν επιπτώσεις στην ακεραιότητα των στεφανιαίων αγγείων αντίστασης, που οδηγεί τελικά σε μείωση της ΣΡ στη μέγιστη υπεραίμια.

Συνεπώς η ΣΕ, που ορίζεται ως ο λόγος της ΣΡ στη μέγιστη υπεραίμια προς τη ΣΡ στη βασική μέτρηση (ηρεμία), είναι επηρεασμένη στους ασθενείς με αορτική στένωση και αυτό έχει επιβεβαιωθεί σε διάφορες δημοσιευμένες μελέτες.^{4,5} Η ΣΕ βρέθηκε περισσότερο επηρεασμένη στο υπενδοκαρδιο και η βαρύτητα της έκπτωσης της ΣΕ σχετίζεται με το στόμιο της αορτικής βαλβίδας, την αιμοδυναμική φόρτιση και το χρόνο διαστολικής αιμάτωσης, παρά με την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Πηγαίνοντας ένα βήμα παραπέρα, όπως φαίνεται στην πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη TOPAS,⁶ μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τις μετρήσεις της ΣΡ ως πρόσθετο διαγνωστικό εργαλείο για τη διάκριση μεταξύ της αληθώς σοβαρής και της ψευδώς σοβαρής αορτικής στένωσης. Στην αληθώς σοβαρή αορτική στένωση η ΣΡ στη βασική μέτρηση είναι υψηλότερη και η ΣΕ χαμηλότερη σε σχέση με τις αντίστοιχες τιμές στην ψευδώς σοβαρή αορτική στένωση.

Η θεραπεία της αορτικής στένωσης (είτε χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας είτε διαδερμική εμφύτευση της αορτικής βαλβίδας), μέσω της άρσης της υπερφόρτωσης πίεσης και της υποστρόφης της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, θα μπορούσε να συνοδεύεται από μια αντιστροφή των μεταβολών της ΣΡ και βελτίωση της ΣΕ.

Μεμονωμένες μελέτες από που περιελάμβαναν μικρό αριθμό ασθενών και πρώιμη παρακολούθηση τους (έξι μήνες) έδειξαν βελτίωση της ΣΕ μετά από αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας,^{7,8} αλλά οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν δεν οφειλόταν στην υποστρόφη της μάζας της αριστερής κοιλίας. Μειωμένη εξωαγγειακή συμπίεση και αύξηση του χρόνου διαστολικής αιμάτωσης προτάθηκαν ως οι βασικοί μηχανισμοί βελτίωσης της ΣΡ και της ΣΕ. Επίσης

σημειώθηκε μια έντονη ετερογένεια στην απάντηση των ασθενών που μελετήθηκαν.

Πιο μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης επιβεβαίωσαν πρόσφατα ότι, παρά μια μικρή αρχική βελτίωση της ΣΕ μετά από την αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας,⁹ σημειωνόταν περαιτέρω επιδείνωση της ΣΕ μετά 1 έως 3 έτη παρακολούθησης.^{9,10} Αν και έχουν προταθεί ως ερμηνείες¹¹ για τις επίμονες ανωμαλίες της ΣΡ το κακό ταιρίασμα ασθενούς-πρόσθεσης (mismatch) και ο τύπος της αορτικής βαλβίδα (βαλβίδες με stent έναντι βαλβίδων χωρίς stent), μείωση της ΣΕ έχει πρόσφατα τεκμηριωθεί ότι παρατηρείται ακόμη και στους ασθενείς με ασβεστωμένη αορτική βαλβίδα πριν από την εμφάνιση στένωσης.^{12,13} Η ασβεστοποίηση πάθησης της αορτικής βαλβίδας αποτελεί μια ενεργό νόσο που χαρακτηρίζεται από συσσώρευση λιπιδίων, φλεγμονή και ασβέστωση,¹⁴ με πολλές ομοιότητες με την αθηρωσκλήρυνση και έχει συνδεθεί με αυξανόμενη νοσηρότητα και θνητότητα.¹⁵ Επομένως, η μικροαγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία φαίνεται να είναι παρούσα από τα πρώτα στάδια της νόσου και να επιδεινώνεται περαιτέρω στα μεταγενέστερα στάδια.

Επιπλέον, οι μόνιμες διαταραχές της ενδοκοιλιακής αγωγής και η αναγκαιότητα για εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη είναι συχνές μετά από τη θεραπευτική αντιμετώπιση της αορτικής βαλβιδοπάθειας. Ειδικά μετά από διαδερμική εμφύτευση αορτικής βαλβίδας, αποκλεισμός του αριστερού σκέλους (LBBB) παρατηρείται στο 55% των ασθενών ενώ εμφύτευση βηματοδότη απαιτείται στο 18%.¹⁶ Το LBBB έχει συνδεθεί σαφώς με την ελάττωση της πρώιμης διαστολικής ΣΡ στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας και με δυσλειτουργία της μικροκυκλοφορίας και μειωμένη ΣΕ στην ίδια περιοχή.¹⁷ Σε αυτούς τους ασθενείς επομένως πρέπει να αναμένονται διαταραχές της ΣΡ και περαιτέρω μείωση της ΣΕ. Ομοίως, η μόνιμη κοιλιακή βηματοδότηση συνδέεται με διαταραχές της μυοκαρδιακής αιμάτωσης και μειωμένη ΣΕ στην επικρατούσα στεφανιαία αρτηρία,¹⁸ και έτσι ελάττωση της ΣΕ μπορεί επίσης να αναμένεται.

Συνεπώς, ένας συνδυασμός παραγόντων επηρεάζουν τη ΣΡ και τη ΣΕ στους ασθενείς με αορτική στένωση, οι περισσότεροι από τους οποίους δεν υποστρέφονται από τις τρέχουσες θεραπείες αποκατάστασης της αορτικής πάθησης. Παρόλα αυτά, το κύριο πρόβλημα είναι ότι η ΣΕ σε ασθενείς με φυσιολογικές ή ελάχιστα στενωτικές στεφανιαίες αρτηρίες, είναι ανεξάρτητος παράγοντας της μακροχρόνιας πρόγνωσης της αθηρωσκληρυντικής νόσου.¹⁹

Τα δεδομένα σχετικά με τη μακρόχρονη επιβίωση μετά από θεραπεία αντικατάστασης αορτικής βαλβίδας περιορίζονται από τις αποκαλούμενες βαλβιδο-σχετιζόμενες επιπλοκές, όπως η θρόμβωση, η μηχανική και η δομική επιδείνωση βαλβιδικών υποκατάστατων. Μετά από αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας, παρόλο που η πενταετής και εννιαιετής επιβίωση ελεύθερη από σχετιζόμενο με τη βαλβίδα θάνατο είναι περίπου 95% και 85% αντίστοιχα, η πραγματική επιβίωση είναι 75% και 40%, αντίστοιχα. Μετά από τη διαδεσμική εμφύτευση αορτικής βαλβίδας το ποσοστό θνητότητας είναι 15% σε ένα έτος²⁰ και αναμένεται για να είναι 30-40% στα 2 έτη. Αν και αυτοί οι θάνατοι οφείλονται σε καρδιαγγειακή πάθηση σε όλους τους ασθενείς, κανένα στοιχείο δυσλειτουργίας των προσθετικών βαλβίδων δεν έχει τεκμηριωθεί.

Κατά συνθήκη, η ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος δεν έχουν συσχετισθεί με την εμφύτευση αορτικής βαλβίδας, αν και αυτές οι επιπλοκές εμφανίζονται στο 24% των ασθενών μέσα σε 10 έτη μετά από την επέμβαση.^{21,22} Αυτή η επίπτωση είναι σημαντικά μεγαλύτερη απ' ό,τι στο γενικό πληθυσμό και επομένως μια συσχέτιση μεταξύ της προσθετικής αορτικής βαλβίδας και του κινδύνου ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας και αρρυθμιών είναι αναπόφευκτη. Και οι δύο αυτές καταστάσεις μπορεί να οφείλονται στην ανεπαρκή μυοκαρδιακή αιμάτωση επειδή, όπως αναφέραμε ήδη, η ΣΕ είναι ισχυρός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακών συμβαμάτων.¹⁹ Επιπλέον, σύμφωνα με τη υπόθεση της μικροαγγειακής ισχαιμίας, χρόνια μυοκαρδιακή υποάρδευση ή/και επαναλαμβανόμενα επεισόδια ισχαιμίας ως αποτέλεσμα μειωμένης μικροαγγειακής ροής προκαλούν προοδευτική διάταση της αριστερής κοιλίας και συστολική δυσλειτουργία γεγονός που μπορεί στη συνέχεια να έχει επιπτώσεις στην ΣΡ αίματος σε έναν φαύλο κύκλο και να οδηγήσει στην περαιτέρω επιδείνωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και της προόδου της καρδιακής ανεπάρκειας.²³

Συνοψίζοντας η ΣΕ μπορεί να είναι μια σημαντική παράμετρος για τη μακροχρόνια επιβίωση μετά από θεραπεία της αορτικής βαλβίδας (είτε πρόκειται για χειρουργική αντικατάσταση είτε για διαδεσμική εμφύτευση) σε ασθενείς με αορτική στένωση. Οι διαταραχές της ΣΡ και η μειωμένη ΣΕ μπορούν να συμβάλουν στην αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της αυξημένης θνητότητας που παρατηρούνται σε αυτούς τους ασθενείς.

Βιβλιογραφία

1. Wieneke H, von Birgelen C, Haude M, et al. Determinants of coronary blood flow in humans: quantification by intracoronary Doppler and ultrasound. *J Appl Physiol*. 2005; 98: 1076-1082.
2. Marcus ML, Harrison DG, Chilian WM, et al. Alterations in the coronary circulation in hypertrophied ventricles. *Circulation*. 1987; 75: I19-I25.
3. Schwartzkopff B, Frenzel H, Dieckerhoff J, et al. Morphometric investigation of human myocardium in arterial hypertension and valvular aortic stenosis. *Eur Heart J*. 1992; 13: 17-23.
4. Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF, Wright CB, Eastham CL. Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N Engl J Med*. 1982; 307: 1362-1366.
5. Eberli FR, Ritter M, Schwitler J, et al. Coronary reserve in patients with aortic valve disease before and after successful aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 1991; 12: 127-138.
6. Burwash IG, Lortie M, Pibarot P, et al. Myocardial blood flow in patients with low flow, low gradient aortic stenosis: differences between true and pseudo-severe aortic stenosis. Results from the multicenter TOPAS (Truly Or Pseudo-severe Aortic Stenosis) Study. *Heart*. 2008 May 2. [Epub ahead of print]
7. Hildick-Smith DJ, Shapiro LM. Coronary flow reserve improves after aortic valve replacement for aortic stenosis: an adenosine transthoracic echocardiography study. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 1889-1896.
8. Rajappan K, Rimoldi OE, Camici PG, et al. Functional changes in coronary microcirculation after valve replacement in patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2003; 107: 3170-3175.
9. Nemes A, Forster T, Kovács Z, Csanády M. Is the coronary flow velocity reserve improvement after aortic valve replacement for aortic stenosis transient? Results of a 3-year follow-up. *Heart Vessels*. 2006; 21: 157-161.
10. Carpeggiani C, Neglia D, Paradossi U, et al. Coronary flow reserve in severe aortic valve stenosis: a positron emission tomography study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008; 9: 893-898.
11. Bakhtiyari F, Schiemann M, Dzembali O, et al. Impact of patient-prosthesis mismatch and aortic valve design on coronary flow reserve after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 790-796.
12. Bozbas H, Pirat B, Yildirim A, et al. Coronary flow reserve is impaired in patients with aortic valve calcification. *Atherosclerosis*. 2008; 197: 846-852.
13. Boudoulas H. Etiology of valvular heart disease in the 21st century. *Hellenic J Cardiol*. 2002; 43: 183-188.
14. Kastellanos SS, Toumpoulis IK, Aggeli C, et al. Time course of C-reactive protein, tumour necrosis factor-alpha and monocyte chemoattractant protein-1 following the surgical treatment of patients with aortic valve stenosis. *Hellenic J Cardiol*. 2007; 48: 5-14.
15. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*. 1999; 341: 142-177.
16. Piazza N, Onuma Y, Jesserun E, et al. Early and persistent intraventricular conduction abnormalities and requirements for pacemaking following percutaneous replacement of the aortic valve. *Am J Cardiol*. 2008; 102: 43i (abstract).

17. Skalidis EI, Kochiadakis GE, Koukouraki SI, et al. Myocardial perfusion in patients with permanent ventricular pacing and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 124-129.
18. Skalidis EI, Kochiadakis GE, Koukouraki SI, et al. Phasic coronary flow pattern and flow reserve in patients with left bundle branch block and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 1338-1346.
19. Britten MB, Zeiher AM, Schächinger V. Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome. *Coron Artery Dis*. 2004; 15: 259-264.
20. De Jaegere P, Otten A, Piazza N, et al. One year clinical outcome after percutaneous aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2008; 102: 43i (abstract).
21. Mistiaen W, Van Cauwelaert P, Muylaert P, et al. Risk factors for congestive heart failure after aortic valve replacement with a Carpentier-Edwards pericardial prosthesis in the elderly. *J Heart Valve Dis*. 2005; 14: 774-779.
22. Blais C, Dumesnil J, Baillet R, et al. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. *Circulation*. 2003; 108: 983-988.
22. Skalidis EI, Parthenakis FI, Patrianakos AP, Hamilos MI, Vardas PE. Regional coronary flow and contractile reserve in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 2027-2032.