

ИНВАЗИВНИ МЕТОДИ ЗА ИЗМЕРВАНЕ НА КОРОНАРНИЯ РЕЗЕРВ

П. Гацов

Медицински университет – Плевен

INVASIVE METHODS FOR CORONARY RESERVE MEASUREMENT

P. Gatzov

Medical University – Pleven

Резюме. През последните години вследствие на множество проучвания се потвърди необходимостта от функционална оценка на стенозите преди миокардна реваскуларизация. Това дойде, за да замени субективния подход, базиран на т.нар. „окуло-стенотичен” рефлекс на оператора. В практиката бяха въведени множество методи за оценка на коронарния резерв (КР) като мярка за функционалната значимост на стенозите. Тези методи са неинвазивни и инвазивни. Част от инвазивните методи се основават на измерването на скоростта на кръвотока преди и след хиперемизиращ медикамент, докато други са на базата на промяната на артериалното налягането след коронарната стеноза. Последните се делят на такива със и без прилагане на хиперемизиращ медикамент. През последните години в диагностиката се използват и методи за оценка на функционалната значимост на стенозите въз основа само на стандартна ангиография или дори на компютърна томография (КТ). Целта на този обзор е да представи на съвременните инвазивни методи за оценка на КР.

Ключови думи: коронарен резерв, коронарен кръвоток, частичен резерв на кръвотока (fractional flow reserve)

Адрес за кореспонденция: Проф. д-р Пламен Гацов, дмн, Медицински университет – Плевен, ул. „Климент Охридски” № 1, моб. тел.: 0887 487 393, ел. адрес: plamengatzov@yahoo.com

Abstract. During the last years, following numerous trials, the need of functional assessment of stenoses before myocardial revascularization has been established. This came to replace the subjective approach based on the so-called “oculo-stenotic” reflex of the operator. Numerous methods for coronary reserve (CR) estimation as a measure of functional significance of the lesion, have been introduced in the practice. Those methods are noninvasive and invasive. A part of them are based on the measurement of coronary flow velocity before and after hyperemic medication, other are based on the difference of arterial pressure before and after the coronary stenosis. They are divided to such with or without hyperemic medication. During the last years in the diagnostic have been used methods for functional estimation of the lesions based only on standard coronary angiography or even computerized tomography (CT). The aim of this article is to present a review of modern invasive methods for coronary reserve measurement.

Key words: coronary reserve, coronary flow, fractional flow reserve – FFR

Address for correspondence: Prof. Plamen Gatzov, MD, DMSc, Medical University – Pleven 1, “Kl. Ohridski” Str, Bulgaria, GSM: +359 887 487 393, e-mail: plamengatzov@yahoo.com

Увод

През последните години надделя мнението, че оценката на функционалната значимост, т.е. отражението на промените на коронарните артерии върху коронарния резерв (КР), има важно значение за преценката какъв лечебен метод да бъде приложен. Този подход е в противовес на ширещия се до този момент субективен, „окомерен” подход в интервенционалната кардиология и байпас хирургия. Преминаването от т.нар. „окуло-стенотичен рефлекс”, т.е. интервениране/опериране на дадена стеноза само въз основа на визуалната оценка на оператора за нейната тежест, към интервениране също в случаи на доказана функционална значимост, стана след множество проучвания, показали погрешността на субективния подход. По този начин, понастоящем се смята, че за всяка коронарна стеноза е необходимо да бъде доказано нейното значение за възникване на миокардна исхемия при дадения болен. Това важи с особено голяма сила за т.нар. „гранични” по степен стенози – тези с редукция на диаметъра на артериалния лумен от 40 до 70%.

Целта на настоящия обзор е да се разгледат наличните към момента катетеризационни методи за оценка на КР.

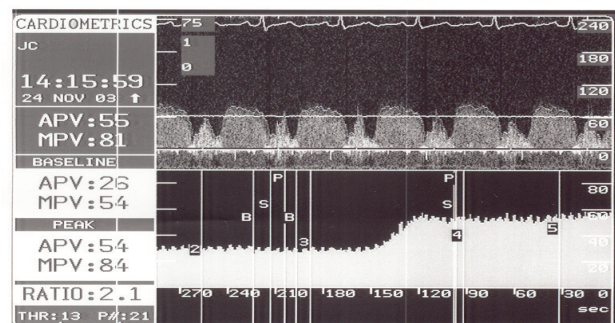
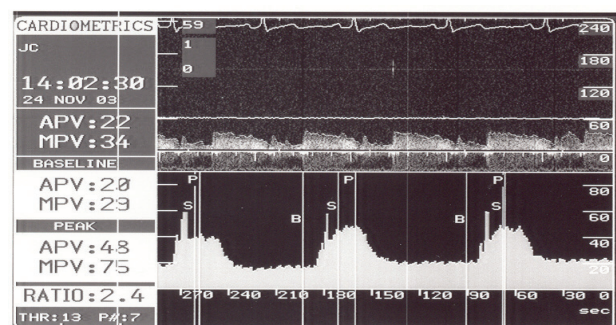
1. Методи, използващи интракоронарни водачи и катетри

1.1. Коронарен резерв, измерен посредством отношението на обема (или скоростта) на КК (coronary flow reserve – CFR, coronary flow velocity reserve – CFVR)

Този метод се основава на отношението на скоростта на кръвотока, измерена със системата FlowWire/FloMap при хиперемия, към тази при покой (CFVR) (фиг. 1).

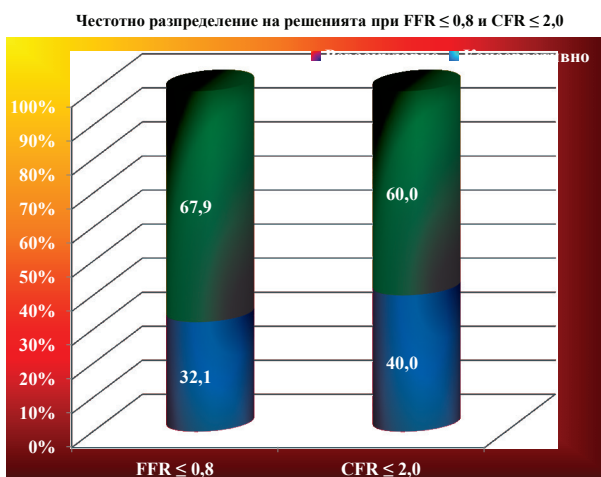
Наше изследване установихме много висока корелация на така определения КР с този от отношението на обема на кръвотока при хиперемия и покой (CFR), което прави двата метода взаимнозаменяеми и на практика в ежедневието използваме CFVR като показател за КР, под названието CFR (Гацов, 2006).

Един от основните изтъквани недостатъци е варирането на получения КР в отделните измервания и относителното непостоянство и несигурност на резултата. В наше проучване установихме висока вариабилност на резултатите от едно до друго измерване на CFR при неколкочратни измервания в една и съща артерия при непроменящи се условия. Средното отклонение в стойностите беше с около 1/3 от измерване до измерване (Гацов, 2015). Причините за това са преди всичко нестабилния сигнал от върха на водача, поради движенията на сърцето, при което малки промени в местоположението му в коронарната артерия, водят до значителни разлики в неговото качество. Малки отклонения в посоката на излъчване и в местоположението му водят до изчезване или изкривяване на сигнала както при базални условия, така и при хиперемия. Това се отразява силно на получената стойност на CFR. Това охарактеризира методът като по-ненадежден в сравнение с по-долу описания FFR.



Фиг. 1. Измерване на коронарен резерв посредством интракоронарна доплер-ехографска система (FlowWire/FloMap) при болусно интракоронарно (горе) и интра-венозно (долу) приложение на аденозин

Въпреки тези си недостатъци, методът е полезен за доказване на потенциал за миокардна исхемия като цяло на миокарда и по този начин дава възможност да се постави или отхвърли диагнозата ИБС при съмнителни случаи. За разлика от FFR, който е специфичен показател за тежестта на дадена епикардна стеноза, CFR говори изобщо за потенциала за миокардна исхемия, отчитайки и увреждането на микросъдовете. Наше проучване показва, че установяването на стойности под 2,0 на CFR при тестване на определена коронарна стеноза, влияе съществено в посока на вземането на решение за коронарна реваскуларизираща процедура от оператора (ПКИ или АКБ) (Гацов, 2015) (фиг. 2). Това говори, че независимо от своята неспецифичност за епикардната стеноза, все пак има доверие към метода при вземане на решение за или против коронарна реваскуларизация.



Фиг. 2. Повлияване на решението на оператора за или против коронарна реваскуларизация в зависимост от резултатите за хемодинамична значимост на стенозите от FFR и CFR

За разлика от FFR, CFR рядко е сравняван с други методи за оценка тежестта на стенозите. Той продължава (според нас незаслужено) да се разглежда като твърде сложен метод, подходящ основно за научни изследвания.

1.2. Измерване на КР посредством отношението на наляганята след и преди стенозата. Частичен резерв на кръвотока (Fractional Flow Reserve – FFR), измерен посредством коронарен водач

Идеята за използване на разликата (градиента) на налягането през стеноза на ар-

терията за измерване на нейната хемодинамична значимост е стара. Още Dotter предлага измерването на разликата в налягането дистално-проксимално от стенозата с тънък катетър, за определяне на необходимостта от дилатация. А. Gruntzig отбелязва, че "... измерването на градиента през стенозата, въпреки и несъвършен метод, е всичко което за момента имаме..." (Eeckhout E, et al. The PCR-EAPCI Textbook, 2012). Проблемът при такова измерване възниква от това, че самият катетър създава пречка и спад на налягането, особено в съдове с по-малък калибър. Едва със създаването на тънки коронарни водачи, за измерване на налягането отвъд стенозата, става възможно истинското оценяване на този градиент. Следващият скок в концепцията за използване на градиента на налягането за оценка на функционалната значимост на стенозата е предизвикването на максимална миокардна хиперемия.



Фиг. 3. Пациент с изследван FFR в артерията на интерес, със стойност 0,94. Цифрата говори за липса на функционална значимост на стенозата (без потенциал да предизвика миокардна исхемия) (наш случай)

Целта на последната е да елиминира съпротивлението на микроциркулацията и да демаскира истинския градиент на налягането, предизвикан от епикардната стеноза. Отношението на дисталното към проксимално (аорт-

но) налягане при максимална хиперемия понастоящем е най-известно с името „частичен резерв на кръвотока” – fractional flow reserve – FFR (фиг. 3-5).

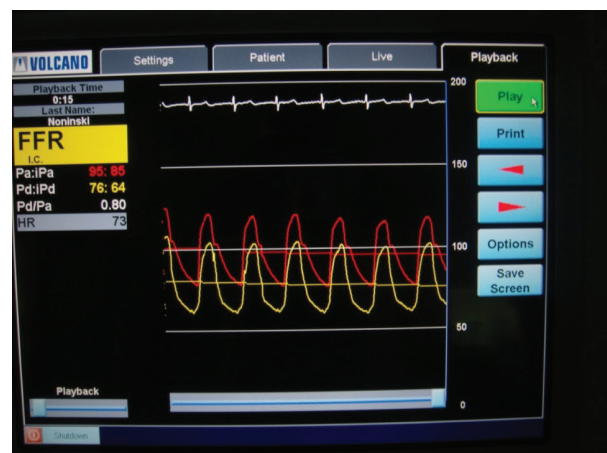


Фиг. 4. Силно понижен FFR – 0,62, говорещ за функционално – значима (потенциално исхемия-предизвикваща) стеноза (наш случай)

Създаването му преминава през различни етапи и методът носи различни наименования в зависимост от това кои параметри са включени във формулата за изчисляване на КР. В крайна сметка в ежедневната практика се наложи опростения вариант за измерване на частичния резерв на кръвотока посредством отношението на средното интракоронарното налягане след стенозата към средното налягане в аортата, представено като част от единица. Очевидно е, че коефициентът не отчита стойността на коронарното венозно налягане, което би променило резултатът в случаите, когато е значително повишено. Простотата на коефициента обаче и лесното му извършване, добрата повтораемост в резултатите, подкрепени от множество проучвания, направиха FFR през годините надежден и обичан показател за функционална оценка на тежестта на коронарната стеноза в катетеризационната лаборатория.

Първите валидации на FFR като показател за определяне на възможността дадена стеноза да предизвика исхемия са направени от Pijls и De Bruyne (Pijls, 1996; De Bruyne, 1994). В зората на методиката освен

валидирането ѝ като удобно средство за преценка на функционалната значимост на стенозите, протичат и множество проучвания, целящи да установят стойността, която определя стенозата като исхемия-предизвикваща. Характерно е, че в ранните проучвания методиката се сравнява с тестове за действително предизвикване на миокардна исхемия (добутаминов тест и тест с физическо натоварване). В тези проучвания стойностите на FFR за „откриване“ на исхемия са значително по-ниски, в сравнение с по-късните такива, при които сравнението е извършено с миокардна скintiграфия на фона на инфузия на вазодилатор (най-често аденозин). В обзорна статия Warisawa и сътр. (2018) показват варирането в отделните проучвания през годините на стойностите на FFR, определящи стенозата като исхемия-предизвикваща. В обзора се вижда, че основните проучвания с неинвазивни тестове за предизвикване на миокардна исхемия, показват прагови стойности на FFR за поява на исхемия от 0,66 до 0,75. В тези след 2000 г., които са най-често с миокардна скintiграфия и медикамент-предизвикана коронарна вазодилатация, стойностите на FFR за откриване на зони с намалено натрупване на радиоизотопа са значително по-високи – 0,74-0,78. Понастоящем приети за сигнификантни са стойности на FFR $\leq 0,8$.



Фиг. 5. Измерване на FFR в артерия с умерена стеноза. Резултатът е сигнификантен – 0,8 (наш случай)

Тласък в използването на FFR в ежедневната практика за определянето на исхемия-предизвикващите стенози дават три сравнително неголеми рандомизирани проучвания: DEFER (Pijls, 2007), FAME (Tonino, 2009; Tonino, 2010) и FAME 2 (De Bruine, 2012).

Поради сравнително лесното си извършване, методът придоби голяма популярност през последните години. В Европейските ръководства препоръката за използване на FFR за откриване и третиране на исхемия-предизвикващи стенози е клас I, съответно с ниво на доказателственост A и B (Montele Scot, 2013). Остават не напълно изяснени отношенията му с другите функционални (напр. CFR) и анатомични (QCA, intra vascular ultra sound – IVUS, optical coherence tomography – OCT) методи за оценка на коронарната система, както и с неинвазивните методи за диагностика на миокардна исхемия. Трябва да се подчертае, че методът, както и всеки базиращ се на измерването на КР такъв, определя една стеноза като функционално значима или незначима, т.е. потенциално предизвикваща, или не миокардна исхемия, а не е пряко доказателство за последната.

1.3. Частичен резерв на кръвотока, посредством интракоронарен катетър („катетърен“ FFR)

Освен най-често използваната техника за измерване на FFR с помощта на коронарен водач за налягане, напоследък бяха предложени от някои фирми и микрокатетри, снабдени на върха с фибро-оптична система за измерване на налягане (фиг. 6). Катетърът е от типа „mono rail“ с диаметър под 1 mm и се въвежда по стандартен коронарен водач в артерията, като измерва FFR по същият начин след приложение на хиперемизиращ медикамент в трудни участъци, с предпочитан от оператора водач и последващо измерване на резерва във всяка една желана точка от артерията. Като предимство се изтъква лесното преминаване през трудни участъци от коронарното дърво, за разлика от водачите за налягане.



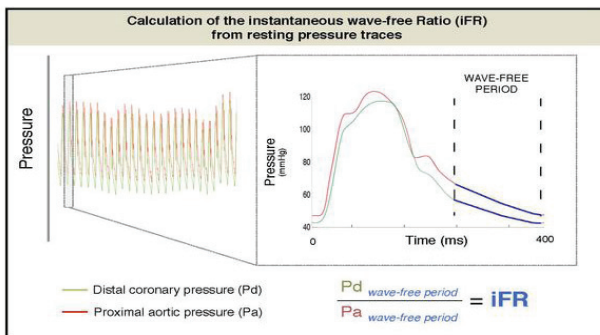
Фиг. 6. Фиброоптичен микрокатетър за измерване на FFR

При него не е необходимо движение и изваждане на водача, веднъж достигнал до желаната позиция. Производителите говорят и за по-ниска честота на промяна („drift“) на налягането от върха на катетъра и по-голяма повторямост на резултата при многократни измервания. В съвременните водачи за измерване на FFR обаче при правилно изпълнение на методиката опасността от „drift“ по принцип е малка. Ползността на този вариант на метода предстои да бъде оценена в ежедневната практика.

1.4. Моментно безвълново отношение (instantaneous wave-free ratio – iFR)

Методът представлява отношение между моментното артериално налягане след стенозата към това в аортата в точно определен отрязък от сърдечния цикъл – ранната диастола (фиг. 7). През този период се приема, че има физиологична релаксация на микросъдовете, до някаква степен сходна с тази при хиперемия. Създателите на метода предлагат този коефициент за измерване на тежестта на стенозата, изтъквайки като преимущество липсата на необходимост от предизвикване на медикаментозна хиперемия, при изследване за сигнификантност на стенозата. Друга съществена разлика е, че докато FFR използва отношение между стойностите на средните налягания, при iFR става дума за отношение между моментни налягания. Авторите на метода предлагат за граница стойността от 0,9 (в

някои проувания – 0,89), под която стенозата е хемодинамично значима (Sen, 2012). Противниците на метода изтъкват ниската му корелация със стандартния FFR, особено в зоната, най-важна за вземане на решение при болните – FFR от 0,6 до 0,9. Като цяло впечатлението от метода е, че той е близък до отношението средно дистално към аортно налягане, измерено със FFR водача, преди прилагане на хиперемизиращ медикамент. В осъвременения вариант на метода, също както и при FFR, има възможност за запис по време на изтегляне (pull back) на водача със записване на iFR поетапно в различните зони на артерията.



Фиг. 7. Теоретична основа и начин на измерване на iFR

По-долу са представени резултатите от няколко проучвания, разглеждащи точността на iFR за откриване на функционално значими лезии, сравняващи го с други методи и определящи ролята му при оценката на стенозите. В проучването ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) е установена много добра корелация между iFR и FFR при 157 стенози (Sen, 2012). При болните от две рандомизирани проучвания DEFINE-FLAIR (Functional Lesion Assessment of Intermediate Stenosis to Guide Revascularisation) и iFR-SWEDEHEART (Instantaneous Wave-Free Ratio Versus Fractional Flow Reserve in Patients With Stable Angina Pectoris or Acute Coronary Syndrome) от общо 4486 включени болни, коронарната реваскуларизация е отложена при 2130 поради несигнификантен iFR или FFR (практически по равно)

(Escaned, 2018). И при двата метода отлагането е свързано с нисък процент усложнение – 4%. По-често болните са отлагани въз основа на отрицателен iFR отколкото FFR. Обзорна статия, показваща качествата на iFR и неговата не по-ниска точност за откриване на функционално-значими стенози, спрямо FFR, при значително по-лесно и евтино изпълнение представят Baumann и сътр. (2018). Предвид трудностите при определянето на нуждата от стентирание на всяка отделна стеноза при болни с няколко тандемни такива, Nijjer SS и сътр. обсъждат предимствата от изграждането на виртуална хемодинамична карта на артерията, посредством моторизирана iFR pullback система (Nijjer, 2014). Авторите сравняват предсказаните с реалните резултати от интервенцията, като например дължина на стентирания участък и остатъчен iFR след стентирането и откриват много добра корелация между предсказаните и действителни резултати. В метаанализ на 20 проучвания, сравняващи iFR с FFR, De Rosa и сътр. (2018) откриват добра корелация между двата метода (0.798 [0.78-0.82]; $P < 0.001$). В проучванията са използвани и сравняване различни стойности на iFR – 0,83, 0,86, 0,88, 0,89, 0,90, 0,91, и FFR – 0,8. Авторите сравняват и iFR и FFR с трети показател – инвазивен CFR, неинвазивен CFR, хиперемично съпротивление на стенозата, индекс на хиперемичното съпротивление на стенозата, миокардна перфузионна сцинтиграфия и H₂(15)O позитрон-емисионна томография. Откриват над 70% съвпадение на iFR и FFR с другите показатели. Едноцентрово проучване, докладва, че iFR показва много добра корелация с положителна предсказваща стойност от 78% и отрицателна предсказваща стойност от 100% относно FFR (Fede, 2015). В друго едноцентрово проучване се сравнява iFR с FFR в реална клинична ситуация. Авторите откриват, че iFR с прагова стойност от 0,896 може да предскаже в 83,4% сигнификантен FFR (0,8). За iFR от „сивата зона” – 0,86-0,93 те препоръчват уточняване с FFR (Härle, 2015).

Някои автори предлагат изследване на iFRa с приложение на аденозин. Лансират идеята, че показателят е по-точен за откриване на стенози с $FFR \leq 0,8$ отколкото стандартния iFR или Pd/Pa отношение (Matsushita, 2014).

1.5. RFR (resting full-cycle ratio)

Показателят „отношение на наляганята за целия сърдечен цикъл” – RFR (resting full-cycle ratio) представлява отношение на дисталното налягане след стенозата към проксималното (аортно) налягане като интеграл за целия сърдечен цикъл без хиперемия. За разлика от iFR, то отчита отношението на наляганята за целия сърдечен цикъл, а не за определена част от нея (“безвълнов“ период). Проучването RE-VALIDATE RFR има за цел сравнение на RFR с iFR (Kumar, 2019). Извършени са 501 двойни измервания (с и без хиперемия) при 431 болни в 2 центъра. Изследват FFR, RFR и iFR. Откриват практическа идентичност на новия показател RFR с iFR. Показателят е различен от Pd/Pa отношение, доколкото последното е сравнение само на средни стойности на налягането, а не интегрален показател на разликите за целия цикъл, какъвто е новият показател (Kumar, 2019). В друго проучване се сравняват показателят на пълно цикълно отношение при покой resting full-cycle ratio (RFR) с iFR. При 651 записа на наляганя авторите откриват перфектна корелация между двата показателя ($R_2 = 0.99$, $p < 0.001$) (Svanerud, 2018). В заключение, въпреки известните разлики в теоретичната постановка спрямо iFR (отношение на наляганята за пълния цикъл, а не само за „безвълновия“ период), двата показателя предоставят практически еднакви стойности по време на измерванията.

1.6. Pd/Pa

Отношението Pd/Pa представлява средното налягане след стенозата, отнесено към средното налягане в аортата, без приложение на хиперемизиращ медикамент. Това отношение се появява автоматично на апаратите за измерване на FFR, при позициониране на

водача за налягане след стенозата. Въпреки че това отношение има близки стойности до показателя iFR, то е различно от него, доколкото последният е само за определена част от диастолата (*безвълнов период*) и не е отношение на осреднени, а на моментни (*инстантни*) наляганя.

1.7. Отношение на диастолното налягане – (diastolic pressure ratio – DPR)

Този показател е отношение на налягането след стенозата, към това в аортата за цялата, или само част от диастолата, без приложение на вазоактивен медикамент. Johnson (2019) и съавтори сравняват линейното диастолно Pd/Pa с iFR. Откриват идентични стойности между двата показателя. Други автори избират определен отрязък от диастолата (различен от т.нар. *безвълнов период*) и измерват отношението между постстенотичното и аортно наляганя за този период. В проучването VERIFY2 (Pd/Pa vs iFR in an Unselected Population Referred for Invasive Angiography) авторите сравняват отношението Pd/Pa за цялата диастола с това от периода 25-75% от диастолата и средата на диастолата помежду им, и с показателя iFR при 197 болни и 257 съда. Откриват практическа идентичност между тези диастолни показатели и iFR (Van't, 2017).

1.8. Контрастен FFR (contrast FFR – cFFR)

В опит да се избегнат по-трудоемките, изискващи медикаментозна хиперемия методи, някои автори предлагат определянето на коронарния резерв (независимо FFR или CFR), използвайки хиперемията, предизвикана от контрастното вещество от самата коронарография. Според тях, това прави анализът по-бърз, по-евтин и без страничните явления от медикаментите (Leone, 2018; Mazniczka, 2019). Авторите откриват добра корелация със стандартния FFR и заключават, че в малък процент cFFR би могъл да даде представа за хемодинамичната значимост на стенозата (Johnson, 2016). Както отбелязахме по-горе, обаче, миокардната хиперемия, предизвикана

от контрастното вещество е непълна и не може да се сравнява по сила с предизвиканата от медикаменти. Това прави резултатите не напълно сравними със стандартните изследвания (въпреки добрата корелация) и всъщност нерядко се налага „доизясняване“ на степента на стенозата посредством стандартните методи.

1.9. Спад на налягането при изтегляне през определен сегмент на артерията при хиперемия (hyperemic pullback pressure gradient – PPG)

Този индекс представлява отношение на спадът на налягането, измерено посредством автоматично изтегляне на водачът за налягане, за всеки 20 мм от дължината на артерията. По този начин се получава цифров израз на „стръмността“ на спадът на налягането през коронарната артерия, обективизирайки иначе субективното впечатление за мястото на този максимален спад, т.е. на максималната по тежест стеноза. Авторите на метода установяват, че в около 1/3 от случаите PPG реквалифицира стенозите от дискретни в дифузни и обратното (Collet, 2019).

Описаните методи, основаващи се на спадът на налягането след дадена коронарна стеноза (със или без прилагане на хиперемия) са от най-често използваните понастоящем за определяне функционалната значимост и потенциала да генерира исхемия на дадена стеноза. Някои недостатъци на стандартния FFR: необходимост от предизвикване на медикаментозна хиперемия и нужда от препозициониране на водача за налягане след измерването на FFR, са подтикнали редица изследователски групи към създаване и тестване на показатели, отново базиращи се на отношението в наляганята след и преди стенозата, но без времеемкостта и потенциалните странични ефекти на прилаганите медикаменти, както и без нуждата от препозициониране на водача (катетърен FFR). Като цяло, всички те вземат за референтен метод стандартния FFR и целят да докажат точността и заменяемостта си спрямо него, при вече споменатите пре-

димства. При повечето от тях, авторите им признават, че в трудните за решение и „съмнителни“ случаи трябва да се прибегне към стандартния FFR за вземане на окончателно решение.

1.10. Коефициент на регионална миокардна исхемия (КРМИ)

Ние предложихме нов коефициент за оценка на физиологичната значимост на стенозите и потенциалът им да водят до миокардна исхемия, наречен Коефициент на регионална миокардна исхемия (КРМИ) (Гацов, 2015). Той комбинира промените в налягането и скоростта на кръвотока след стенозата при максимална медикаментозна хиперемия. Доколкото миокардната исхемия се дължи на стеснение на големите (епикардни) съдове, микросъдова дилататорна недостатъчност или на комбинация от двете причини, то този коефициент включва в себе си и двата фактора. Формулата за изчисление на коефициента е:

$$КРМИ = (1 - FFR) \times 100 / APV_{peak},$$

където КРМИ е коефициентът на регионална миокардна исхемия, FFR е частичният резерв на кръвотока, а APV_{peak} е осреднената върхова скорост на кръвотока (averaged peak velocity) при максимална хиперемия в cm/s.

Двете компоненти взаимно се потенцират и това води до повишена чувствителност на коефициента спрямо всеки един от тях поотделно. Така например при FFR 0,8 и APV_{peak} 20 cm/s КРМИ ще бъде: $(1-0,8) \times 100/20 = 20/20 = 1$, а при по-високостепенна стеноза с FFR 0,6 и APV_{peak} 10 cm/s, КРМИ ще е: $(1-0,6) \times 100/10 = 40/10 = 4$.

Тествайки новосъздадения от нас коефициент, ние открихме много добра корелация с анатомични показатели за оценка степента на стенозата, каквито са окомерната (визуална) оценка и IVUS оценката на нейната тежест (Гацов, 2015). От резултатите ставя ясно, че зависимостта между анатомичната тежест на стенозата и КРМИ е от експоненциален вид. По наше мнение неговото изчисляване може

да даде по-ясна представа за потенциала за миокардна исхемия, генерирана в определен миокарден регион, отколкото досега познатите ни критерии.

2. Методи без използване на интракоронарни водачи

2.1. Количествено отношение на кръвотока (Quantitative Flow Ratio – QFR)

Първото проучване, използващо метод, подобен на QFR за предсказване риска от рестенози е на Станкович и съавт. от 2000 г. (Stankovic, 2000). При 70 последователни болни с коронарна ангиопластика и стентирание авторите установяват, че единствения предсказващ фактор за възникване на рестенози е новосъздаденият показател „отношение на коригирания брой ангиографски кадри за преминаване на контрастното вещество през артерията – Corrected TIMI frame count (CTFC), отнесен към минималния луменен диаметър, измерен посредством QCA – CTFC/minimal luminal diameter (MLD) отношение. Оптималното CTFC/MLD отношение за предсказване на ангиографски рестенози е 7,88, а за клинично изявени рестенози – 7,94. Количествено отношение на кръвотока (Quantitative Flow Ratio – QFR) е компютърен алгоритъм, използващ стандартни коронарографски изображения, без нужда от коронарни водачи и без предизвикване на хиперемия. Съчетава измерване на скоростта на кръвотока посредством метода TIMI Frame Count и степента на стенозата чрез триразмерна количествена компютъризирана ангиография (3D quantitative coronary angiography – QCA) в изследвания участък на артерията.

В малко едноцентрово проучване (17 болни, 20 съда) van Rosendael и сътр. (2017) изследват точността и възпроизводимостта на новия QFR в трите му разновидности aQFR, cQFR и fQFR, сравнен със стандартен FFR. Откриват добра точност на QFR да предскаже FFR и добро между-изследователско съответствие на стойностите му. Проучването WIFI II (Wire-Free Functional Imaging II) вече включва 362 болни, из-

следвани посредством КТ коронарна ангиография с данни за стенози и впоследствие извършена стандартна коронарография. На всички сегменти със стенози от 30 до 90% е извършван стандартен FFR и QFR. Авторите откриват средна разлика между QFR и FFR от 0.01 ± 0.08 , като QFR коректно класифицира сигнификантни стенози ($FFR \leq 0.80$) в 83% от случаите (Weštra, 2018).

В друго проспективно многоцентрово проучване авторите сравняват три начина на измерване на QFR: фиксирана емпирична хиперемична скорост на кръвотока (fixed-flow QFR [fQFR]), моделирана скорост на кръвотока от ангиографията, без хиперемичен медикамент (contrast-flow QFR [cQFR]) и измерена хиперемична скорост на кръвотока, предизвикана от аденозин (adenosine-flow QFR [aQFR]) (Tu, 2016). Болните са със стеснение на диаметъра на съда $46.1 \pm 8.9\%$. При 84 съда на 73 болни откриват добро съответствие със стандартния $FFR \leq 0.80$ и за трите метода fQFR, cQFR и aQFR, със средни разлики, съответно 0.003 ± 0.068 ($p = 0.66$), 0.001 ± 0.059 ($p = 0.90$) и 0.001 ± 0.065 ($p = 0.90$). Стигат до извода, че методът QFR, бидейки с близки стойности, лесно приложим и безопасен, ще разшири използването на FFR в ежедневната практика.

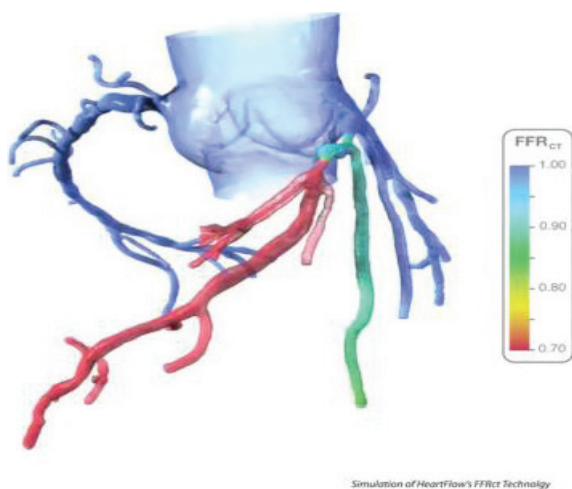
2.2. FFR Angio

Нов метод за определяне на функционална значимост на стенозите, основаващ се само на количествен анализ на стенозите на цялото коронарно дърво посредством 3D QCA. Без водачи и без хиперемия. Методът е близък до FFRCT, но използва инвазивна коронарография. В проучване, оценяващо възможността на метода да предскаже сигнификантност на стенозите, Fearon и сътр. (2019) го сравняват със стандартен FFR. Изследвани са 319 съда при 301 болни в САЩ, Европа и Израел. Успехът на анализа е при 99% от съдовете. Чувствителността и специфичността на метода са били съответно 94% (95% CI, 88 до 97%) и 91% (86-95%), а точността – 92%.

В заключение, методите за оценка на коронарния резерв, на базата на коронарографските и КТ образи имат предимството да не изискват манипулация на водачи в коронарните съдове, както и приложение на вазоактивни медикаменти. Основният им недостатък е, че точността на измерването завиди силно от качеството на получения образ. За момента разделителната способност на КТ ангиография е значително по-ниска от тази на стандартната катетърна ангиография.

2.3. FFR CT

През последните години се създадоха методи за „виртуално“ определяне на FFR на базата на КТ. Те се основават на триизмерна реконструкция на анатомията на коронарните артерии от компютърна томография и прилагането на принципите на хидродинамиката (фиг. 8). Установена е висока корелация на метода със стандартния FFR, измерен с водач (Morris, 2015). Цветното кодиране подпомага за лесната визуална ориентация на оператора за зоните с хемодинамично-значими стеснения. Изтъкват се предимства като цялостна оценка на коронарния съд, по-ниска цена в сравнения с водача за налягане и т.н. (Taylor, 2013; Zarins, 2013).



Фиг. 8. FFRCT. „Виртуален“ FFR в зоната на ЛАД

Недостатък, разбира се, остава сравнително ниската разделителна способност на КТ изображението, с възможност за съществена грешка.

В ретроспективен анализ на 104 артерии Fujimoto и сътр. (2019) докладват, че FFRCT по-добре корелира с инвазивния стандартен FFR и iFR, отколкото компютърната томографска ангиография (coronary CT angiography (CCTA)). И в двата случая, обаче корелацията на FFR-CT не е особено висока ($r = 0.62$ за iFR и $r = 0.52$ за FFR).

2.4. Компютърна томография плюс позитрон-емисионна томография (КТ+ПЕТ)

Наскоро създадените комбинирани апарати, съчетаващи в едно позитрон-емисионна томография (ПЕТ, positron emission tomography – PET) и Компютърна томография (КТ), предлагат едновременна анатомична, функционална и метаболитна оценка на сърдечната функция (DiCarli, 2007), (Schafers, 2008), (Schafers, 2008), (Schweiger, 2005). Потенциално голямата клинична полза от тези методи предстои да бъде доказана.

Заклучение

Понастоящем съществуват множество катетеризационни методи за оценка на коронарния резерв и съответно на потенциала за възникване на исхемия при даден пациент. Този богат набор от техники ни позволяват да оценим както общия исхемичен потенциал, така и значението на конкретна коронарна стеноза за него. По този начин можем да прецизираме нашето решение за подхода при лечение на дадения пациент, който може да бъде катетърен, оперативен, медикаментозен, или комбинация от тях. Това ни прави по-точни в преценката си и по-полезни за болния човек.

Библиография

1. Гацов ПМ. Влияние на колатералните съдове и някои хипотензивни медикаменти върху коронарния кръвоток при болни с идноклонова коронарна болест. Дис. за присъждане на ОНС „Доктор”, София, 2006, 175 с.
2. Гацов ПМ. Неинвазивни, ангиографски и ендоваскуларни показатели за коронарна реваскуларизация при болните с гранични по тежест коронарни стенози. Дис. за присъждане

- на НС „Доктор на медицинските науки”, София, 2015, 290 с.
- Eeckhout E, PW Serruys, W. Wijns, et al. (Eds.) *The PCR-EAPCI Textbook*, 2012.
 - Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional reserve to assess the functional severity of coronary artery stenoses. *N Engl J Med*, 1996;334:1703-1708
 - De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurement in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation* 1994; 89(3): 1013-22.
 - Warisawa T, Cook C, Akashi Y, Davies J., Pašt, Present and Future of Coronary Physiology, DOI: 10.1016/j.rec.2018.02.003.
 - Pijls NHJ, Van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary interventions in functionally non-significant stenoses: 5-year follow-up of the DEFER study. *J Am Coll Cardiol*, 2007;49:2105-2111
 - Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary interventions. *N Engl J Med*. 2009;360(3):213-224.
 - Tonino PA et al. Angiography versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study. Fractional reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2816-2821
 - De Bruyne B, Pijls N, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2012;367:991-1001. DOI: 10.1056/NEJMoa1205361
 - Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease, *Eur Heart J* 2013, 7 October;38(Vol34):2949-3003
 - Sen, S; Escaned, J; Malik, IS et al. “Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study.”. *J Am Coll Cardiol* (Apr 10, 2012). 59 (15): 1392-402).
 - Escaned J et al. *JACC: Cardiovascular Interventions* Volume 11, Issue 15, August 2018 DOI: 10.1016/j.jcin.2018.05.029
 - Baumann S, Chandra I, Skarga E, et al.. Instantaneous wave-free ratio (iFR®) to determine hemodynamically significant coronary stenosis: A comprehensive review *World J Cardiol*. 2018 Dec 26; 10(12): 267–277. Published online 2018 Dec 26. doi: 10.4330/wjc.v10.i12.267).
 - Nijjer SS, Sen S, Petraco R, Escaned J, Echavarría-Pinto M, Broyd C, Al-Lamee R, Foin N, Foale RA, Malik IS, et al. Pre-angioplasty instantaneous wave-free ratio pullback provides virtual intervention and predicts hemodynamic outcome for serial lesions and diffuse coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:1386–1396.
 - De Rosa S, Polimeni A, Petraco R, et al. Diagnostic Performance of the Instantaneous Wave-Free Ratio. Published 11 Jan 2018 <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004613> *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2018;11:null.
 - Fede A, Zivelonghi C, Benfari G, et al. iFR-FFR comparison in daily practice: a single-center, prospective, online assessment. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015 Sep;16(9):625-31. doi: 10.2459/JCM.0000000000000272.
 - Härle T1, Bojara W2, Meyer S3, Elsässer A4. Comparison of instantaneous wave-free ratio (iFR) and fractional flow reserve (FFR)--first real world experience. *Int J Cardiol*. 2015 Nov 15;199:1-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.07.003. Epub 2015 Jul 6.
 - Matsushita K, K Hibi K, Akiyama E, et al. Diagnostic performance of instantaneous wave-free ratio. *Circulation*. 2014;130:A17542
 - Kumar G, Desai R, Gore A, et al. Real world validation of the nonhyperemic index of coronary artery stenosis severity-Resting full-cycle ratio-RE-VALIDATE. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019 Oct 21. doi: 10.1002/ccd.28523
 - Svanerud J1, Ahn JM, Jeremias A Validation of a novel non-hyperaemic index of coronary artery stenosis severity: the Resting Full-cycle Ratio (VALIDATE RFR) study. *EuroIntervention*. 2018 Sep 20;14(7):806-814. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00342.
 - Johnson NP, Li W, Chen X, et al. Diastolic pressure ratio: new approach and validation vs. the instantaneous wave-free ratio. *Eur Heart J*. 2019 Aug 14;40(31):2585-2594. doi: 10.1093/eurheartj/ehz230.
 - Van't Veer M, Pijls NHJ, Hennigan B, et al. Comparison of Different Diastolic Resting Indexes to iFR: Are They All Equal? *J Am Coll Cardiol*. 2017 Dec 26;70(25):3088-3096. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.066.
 - Leone AM, Pepe FL, Ariotti M, Crea F. Contrast fractional flow reserve (cFFR): a pragmatic response to the call for simplification of invasive functional assessment. *Int J Cardiol*, 2018,1;268:45-50.
 - Mazniczka A, Berry C. Contrast fractional flow reserve: attractive alternative to non-hyperaemic pressures ratios for coronary disease evaluation. *Int J Cardiol*, 2019;275:46-47.

26. Johnson NP, Jeremias A, Zimmermann FM, et al. Continuum of vasodilatory stress from rest to contrast medium to adenosine hyperemia for fractional flow reserve assessment. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(8):757-767.
27. Collet C, Sonck J, Vandeloos B, et al. Measurement of hyperemic pullback pressure gradients to characterize patterns of coronary atherosclerosis. *JACC*, 2019, Oct 8;74(14):1772-1884.
28. Stankovic G1, Manginas A, Voudris V et al. Prediction of restenosis after coronary angioplasty by use of a new index: TIMI frame count/minimal luminal diameter ratio. *Circulation*. 2000 Mar 7;101(9):962-8.
29. van Rosendaal AR1, Koning G2, Dimitriu-Leen AC et al. Accuracy and reproducibility of fast fractional flow reserve computation from invasive coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017 Sep;33(9):1305-1312. doi: 10.1007/s10554-017-1190-3. Epub 2017 Jun 22.
30. Westra J, Tu S, Winther S, et al. Evaluation of Coronary Artery Stenosis by Quantitative Flow Ratio During Invasive Coronary Angiography: The WIFI II Study (Wire-Free Functional Imaging II). *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018 Mar;11(3):e007107. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007107.
31. Tu S, Westra J, Yang J, et al. Diagnostic Accuracy of Fast Computational Approaches to Derive Fractional Flow Reserve From Diagnostic Coronary Angiography: The International Multicenter FAVOR Pilot Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Oct 10;9(19):2024-2035. doi: 10.1016/j.jcin.2016.07.013.
32. Fearon WF, Achenbach S, Engstrom T et al. Accuracy of Fractional Flow Reserve Derived From Coronary Angiography. The FAST-FFR (FFRangio Accuracy versus Standard FFR) trial f2018<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037350> *Circulation*. 2019;139:477-484
33. Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve. Scientific basis. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:2233.
34. Zarins CK, Taylor CA, Min JK. Computed fractional flow reserve (FFR_{CT}) derived from coronary CT angiography. *J Cardiovasc Transl Res* 2013;6:708-14.
35. Fujimoto S, Kawasaki T, Kumamaru KK, et al. Diagnostic performance of on-site computed CT-fractional flow reserve based on fluid structure interactions: comparison with invasive fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 Mar 1;20(3):343-352. doi: 10.1093/ehjci/jej104.
36. Di Carli MF, Dorbala S, Meserve J, et al. Clinical myocardial perfusion PET/CT. *J Nucl Med* 2007;48:783-793
37. Schafers SM. The future of molecular imaging in the clinical needs: a clear strategy and a multidisciplinary effort. *Basic Res Cardiol* 2008;103:200-202
38. Schafers KP, Stegger L. Combined imaging of molecular function and morphology with PET//CT and SPECT/CT: image fusion and motion correction. *Basic Res Cardiol* 2008;103:191-9
39. Schweiger M, Ziegler S, Nekolla SG. PET/CT: challenge for nuclear cardiology. *J Nucl Med* 2005;46:1664-1678.