

ОБЗОРИ

ЦЯЛОСТНА ОЦЕНКА НА БОЛНИЯ С МИОКАРДНА ИСХЕМИЯ

Пл. Гацов

Медицински университет – Плевен

COMPLETE ESTIMATION OF PATIENT WITH MYOCARDIAL ISCHEMIA

Pl. Gatzov

Medical University – Pleven

Резюме. За да решим какъвто и да било проблем, на първо място ние трябва детайлно до го познаваме. Същността на миокардната исхемия е дълбоко нарушение на метаболитните процеси и функцията на кардиомиоцитите поради недостатъчно кислородно снабдяване. Диагностичният процес при болните с хроничен коронарен синдром включва провокиране на миокардната исхемия със стрес-тестове. Следващите стъпки са определянето на големината на исхемичния миокард, установяването на точната причина, водещо да исхемията: епикардните коронарни артерии, микросъдовете или и двете. Последната стъпка е изборът на лечебната методика и нейното прилагане. Осъществяването на всички тези етапи изисква време и усилия, но е абсолютно задължително за правилната оценка на болния с исхемична болест на сърцето. Описанието и детайлите на всяка една от тези стъпки са обект на този обзор.

Ключови думи: миокардна исхемия, коронарен резерв, сърдечен метаболизъм, миокарден стрес-тест, интраваскуларна диагностика

Адрес за кореспонденция: Проф. Пламен Гацов, дмн, Медицински университет – Плевен, 5800 Плевен, ул. „Кл. Охридски” № 1, тел: 0887 487 393, e-mail: plamengatzov@yahoo.com

Abstract. To solve any problem, first of all we need to know it in details. The entity of myocardial ischemia is a deep deterioration in metabolic processes and function of cardiomyocytes, because of lack of oxygen supply. The diagnostic process of patients with chronic coronary syndrome includes myocardial ischemia provocation with stress tests. Next steps are the ischemic myocardium amount estimation, the exact cause of ischemia revealing: the epicardial coronary arteries, micro vessels or both. The last step is the decision of method of treatment and its implementation. The realization of all that steps takes time and efforts, but is absolutely obligatory for exact assessment of patient with myocardial ischemia. The description and details of every one of those steps are the aims of this review.

Key words: myocardial ischemia, coronary reserve, cardiac metabolism, cardiac stress-test, intravascular diagnosis

Address for correspondence: Prof. Plamen Gatzov, MD, DSc, Medical University – Pleven, 1, Sv. Kl. Ohrodski Str., BG – 5800 Pleven, tel.: +359 887 487 393, e-mail: plamengatzov@yahoo.com

Увод

Въпреки че исхемичната болест на сърцето (ИБС) е позната отдавна, изучаването на нейната многофакторна етиология, разнообразни прояви, методи на изследване и лечение, търпи постоянно развитие. От първото описание на стенокардия пристъп от Хеберден през 1772 г. до наши дни познанията ни се обогатяват. Значимостта на проблема се определя от огромното количество болни по света. За България той е от първостепенно значение, доколкото кардиологичните проблеми и съдовите заболявания изобщо са водеща причина за хоспитализации и смъртност, като по този показател сме, за съжаление, на едно от първите места в света. Това прави изучаването на ИБС от първостепенно значение за българската медицинска наука и практика.

За да можем правилно да решим всеки един проблем, в т.ч. медицински такъв, ние трябва да опитаме да отговорим на следните въпроси:

1. Каква е същността на проблема?
2. Какви са неговите обективни прояви?
3. Кои са причините за неговото възникване?
4. Кои от тях можем да премахнем?
5. Кои са методите за тяхното отстраняване?

I. Същност на ИБС

Миокардната исхемия представлява нарушен кардиомиоцитен метаболизъм вследствие на недостатъчно кръвоснабдяване и нарушен баланс между кислородни нужди и кислородно снабдяване на миокарда. При това е важно да отбележим, че миокардната исхемия не е просто намалено кръвоснабдяване в дадена зона спрямо нормата или спрямо съседна миокардна зона, а е *такова намаление на кръвоснабдяването, което нарушава нормалния метаболизъм на клетката и той преминава от аеробен в анаеробен метаболизъм.* Само при такава

ситуация (невъзможност за нормален аеробен метаболизъм и преминаване към анаеробен) имаме последствия, като биохимични и функционални нарушения, клинична симптоматика (стенокардна болка), а в тежките случаи – клетъчна некроза (миокарден инфаркт). Нарушеният метаболизъм води до нарушени инотропна, хронотропна, дромotropна, бадмotropна и лузитропна функции на миокарда. В крайния си етап исхемията на миокарда може да доведе до клетъчна смърт. В основата на тези нарушения стои недостатъчното снабдяване с кислород на кардиомиоцитите. Това определение по същността си изключва други причини за увреждане на миокардната функция, като генетични, интоксикационни, възпалителни, болести на натрупванията и т.н., въпреки в крайна сметка резултатът в една част от случаите клинично да е сходен [1].

Когато имаме пациент, при който подозираме ИБС, ние трябва да отговорим на няколко въпроса:

1. Има ли миокардна исхемия?
2. Каква част (маса) на миокарда е с исхемия?
3. Каква е тежестта на исхемията?
4. Коя е причината (причините) за нейната поява?
5. Отстранима ли е тя (те)?
6. С какви методи можем да премахнем отстранимата причина (причини)?

II. Доказване на миокардната исхемия

Миокардната исхемия води до метаболитни и функционални промени, които могат да бъдат доказани с различни методи.

A. Биохимични промени

Недостигът на кислород и преминаването към анаеробен метаболизъм води до биохимични промени, а при продължително съществуване на състоянието и до клетъчната смърт. Анаеробният метаболизъм води до повишени нива на млечна киселина в миокарда. При нор-

мални обстоятелства и аеробен метаболизъм, млечната киселина се консумира от миокарда като енергиен източник. Нейното натрупване е доказателство за миокардна исхемия. Това натрупване е причината за намалено Ph, т.е. „подкиселяване“ на исхемичния миокард. Друго следствие е, че понижената кислородна доставка води до намалена енергийна продукция – аденозин трифосфат (АТФ), необходим за поддържане на нормалната йонна концентрация от двете страни на клетъчната мембрана и по този начин – до повишена извънклетъчна концентрация на калий (K^+), съответно – частична деполяризация на клетката. Повишената концентрация на K^+ , както и на млечната киселина, заедно с пониженото Ph могат да бъдат установени с подходящи методи, описани по-долу. Преминаването от основно използване на мастни киселини от кардиомиоцитите към утилизация на глюкоза и аминокиселини, може да се установи със съответните образни (позитрон емисионна томография – PET) или катетеризационни методи. Наличието на миокардна некроза се доказва с изследване на серума на болния, или в експериментални условия с интракардиални датчици, установяващи повишаване на определени маркери като ензима креатин фосфокиназа (КФК, СРК) и клетъчния белтък тропонин (Tn).

Б. Функционални промени

На функционално ниво миокардната исхемия води до нарушена систолна функция – намален камерен контрактилитет, нарушена диастолна функция – камерна релаксация, нарушени електрическа проводимост и стабилност (блокове и аритмии). Доказването на тези нарушения, при изключване на други евентуални причини за тях – възпалителни, интоксикационни и др., поставя диагнозата миокардна исхемия.

В. Провокиране на миокардна исхемия

Докато при острия коронарен синдром (ОКС) най-често миокардната исхемия е на-

лична по време на изследването на пациента и може да бъде установена със съответните диагностични методи, то при хроничния коронарен синдром, каквато е стабилната стенокардия, миокардната исхемия трябва да бъде предизвиквана със съответните стрес-тестове. Тестовите за предизвикване на миокардна исхемия поставят сърцето в условия на повишени кислородни нужди, които не могат да бъдат посрещнати поради ограниченото кръвоснабдяване. Те се делят на:

а) *тестове с физическо натоварване* – на велоергометър, на бягаща пътечка (тредмил) или стискане с ръка на динамометър (handgrip test),

б) *медикаментозни тестове* – с венозно приложение на инотропен медикамент (добутамин) и

в) *тестове с пейсиране*, при които изкуствено се повишава сърдечната честота, за да се повишат миокардните нужди.

Тези тестове са придружени с електрокардиографски запис и образно изследване (най-често ехокардиография). По време на стрес-теста се проследяват редица показатели, като сърдечна честота, артериално налягане, електрокардиографски промени и оплаквания на болния при различните стъпала на натоварване.

1. ЕКГ

На фиг. 1а е показана ЕКГ при покой, а на 1б – при максимално натоварване на болен с вероятна исхемична болест на сърцето [2].

Освен ускорената сърдечна честота, се вижда сигнификантна ST-депресия до 3 mm в повечето отвеждания (с изключение на AVR, AVL и V1), говореща за обширна миокардна исхемия.

2. Ехокардиография

Ехокардиографското изследване по време на стрес-тест дава възможност за още по-точна оценка на наличието, тежестта и обширността на миокардната исхемия при пациента,



Фиг. 1а. ЕКГ на болния при покой (по [2])



Фиг. 1б. ЕКГ при максимално натоварване при същия болен (по [2])

като показателите при натоварване се сравняват с тези при покой. При наличие на ИБС могат да се установят следните находки:

- Намалена кинетиката и намалено задебеляване на левокамерната стена.
- Увеличаване на обемите на камерите, преди всичко на лявата камера.
- Понижение на фракцията на изтласкване на лявата камера (ФИЛК)
- Понижение на систолното изместване на пръстена на трикуспидалната клапа (TAPSE).
- Нарастване на степента на митралната регургитация
- Увеличаване на систолното налягане в ДК

- Уголемяване на Е-вълната на кръвотока през митралната клапа

Съвременните методи на тъканен Доплер и миокарден стрейн дават допълнителни чувствителни показатели за доказване на миокардна исхемия:

Тъканен доплер (TDI):

- Намалване на тъканните систолни и диастолни скорости на ЛК (ДК)

- Увеличаване на E/e'

Стрейн и стрейн рейт. Спекъл трекинг:

- Удължаване на времето до систолното скъсяване (тардокинеза)
- Намалени систолен стрейн и стрейн рейт
- Постсистолен скъсяване

- Намален глобален върхов надлъжен систолен стейн (global peak longitudinal systolic strain rate)

Всички тези ехокардиографски показатели способстват не само за доказване на миокардната исхемия, но и за определянето на нейната тежест и големината на зоната на миокарда, обхванат от исхемията [3].

3. Позитрон-емисионна томография (Positron Emission Tomography – PET)

Позитрон-емисионната томография е образен метод, базиращ се на физичния процес аниhilация. Тя е резултат от сблъсъкът на отделяните от определени изотопи частици позитрони с електроните на тъканта. При този сблъсък се отделят два фотона, излъчващи се в противоположни посоки. Фотоните биват улавяни от специален детектор. Използваните изотопи като радиоактивен рубидий, флуор, кислород или азот са включени в молекули, които имат специфично разпределение в човешките тъкани. В кардиологията за определяне големината на миокардния кръвоток обичайно се използват ^{13}N – амоняк, ^{15}O – вода, и ^{82}Rb [4-8]. За изследване на миокардния метаболизъм се използва радиоактивен флуор, включен в молекулата на дезоксиглюкоза – ^{18}F флуорозезокси глюкоза (^{18}F FDG). Като средство за временно съхранение на интегритета и функцията си исхемичният миокард „превключва“ от утилизирани предимно на мастни киселини към използване като енергиен субстрат на глюкоза и аминокиселини. Откриването на несъответствие между намаления до липсващ кръвоток с ^{13}N – амоняк, ^{15}O – вода, или ^{82}Rb и запазен метаболизъм в дадена миокардна зона (запазено или дори повишено натрупване на ^{18}F флуорозезокси глюкоза) говори за миокардна исхемия, която в хроничния си вариант се нарича миокардна хибернация [9]. При хибернатация има „настройване“ на кардиомиоцитите към намаления кислороден приток, забавяне на техните метаболитни процеси и влошаване

на функцията им. Продължителната хибернация води до постепенно загиване на клетките.

4. Имплантируеми микрочипове

През последните години в експериментални условия, а в ограничен обем и в клиничната практика, се използват имплантируеми микрочипове, които могат в реално време да анализират и предават информация за различни биопоказатели. Тези устройства могат да се имплантират в различни органи и да предават данни за тяхната функция – централна нервна система, кожа, бъбреци, били дробове, сърце, черва и др. В сърцето те могат да изследват следните показатели, свързани с доказването на миокарда исхемия:

- Миокарден импеданс
- Миокардна контракция (пиезокристална деформация)
- Екстрацелуларен лактат
- Екстрацелуларен потенциал
- Екстрацелуларно Ph
- Екстрацелуларен K^+
- Екстрацелуларна K^+ концентрация

Така например миокардният импеданс нараства със задълбочаването на миокардната исхемия и е белег за нейната тежест [10].

III. Измерване на големината (масата) на исхемичния миокард

След като сме доказали наличието на миокардна исхемия при дадения болен, следващата стъпка е да определим големината на сърдечния мускул, засегнат от исхемията. Колкото по-голяма е исхемичната мускулна маса, толкова по-лоша е прогнозата при болния и толкова по-належащо лечението. Не случайно големината на засегнатия от исхемия миокард е включена в ръководствата като важен критерий за вземане на решение за миокардна реваскуларизация [11]. Точното количествено измерване на исхемичния миокард на сегашния етап е трудна задача, затова в клиничната практика по-често се използват полуколичествени методи за неговото определяне.

1. ЕКГ

Най-старият метод за ориентация в големината на засегнатия от исхемия миокард е електрокардиографският. Броят на отвежданията, показващи исхемични промени, грубо ориентират за големината на засегнатия миокард. Видът и продължителността на ST-депресията по време на натоварване също говорят за тежестта на миокардната исхемия и косвено имат отношение към големината на засегнатия миокард. На фиг. 1 очевидно става дума за много голяма зона на тежко засегнат от исхемията миокард.

2. Ехокардиография

Броят на сегментите, показващи нарушена кинетика по време на спонтанна или стрес-тест-предизвикана миокардна исхемия, оценени както с обичайната двуразмерна ехокардиография, така и с методите на тъканния доплер, стрейн и стрен-рейт, показват обемът на засегнатия миокард. Той има пряка връзка с прогнозата при болния и наложителността от миокардна реваascularизация. При това с една част от стрес-тестовите може да се определи както големината на хронично исхемичния, с нарушена функция, но „жизнен“ (хиберниран) миокард, така и на този, който става „остро“ исхемичен по време на теста. Всъщност ехокардиографската оценка на миокардната кинетика по време на стрес-тест е най-често използваният метод за полуколичествена оценка на масата на исхемичния миокард в клиничната практика.

3. Комбинирани компютър-томографски (КТ) и SPECT образи

Съчетаването на анатомичен, какъвто е компютър-томографският (КТ), с функционален образен метод, дава богата информация за отражението на атеросклеротичните промени по коронарните артерии върху коронарния кръвоток и коронарния резерв. По този начин не само установяваме зоната на нарушено кръвоснабдяване/исхемия при болния, но и

виждаме коя стеноза на коя артерия е причината за това. Това ни прави по-прецизни в нашата намеса. Тези съчетани (fused) образи се получават след като образът от SPECT преди и по време на добутаминов стрес-тест се насложи върху КТ образ на сърцето и коронарните артерии, като се направи и 3-D реконструкция [12]. Това е стъпка към количественото определяне на масата на исхемичния миокард в бъдеще.

4. PET

Откриването на несъответствие, разминаване (mismatch) между натрупването в миокарда на молекули, разпределящи се пропорционално на кръвотока (^{13}N – амоняк, ^{15}O – водаq, и ^{82}Rb) и на такива, които показват запазен метаболизъм (^{18}F флуородезокси глюкоза – FDG), говори за хронична миокардна исхемия (хибернация). Визуално, това може да демонстрира големината на исхемичния миокард, без да дава точна количествена оценка [13]. Не бива да забравяме лъчевото натоварване при болния при това изследване.

5. PET и ЯМР

Много по-точен е анализът, основаващ се на използване на два образни метода, каквито са PET и ЯМР. Докато ЯМР с контраст показва перфузията на миокарда, то PET с FDG говори за наличие на метаболизъм, т.е. виталитет В този случай съчетанието на двата метода може да диференцира нормалните зони от тези с нарушена перфузия и липсващ метаболизъм (цикатрикс) от такива с нарушена перфузия и наличен метаболизъм (хронична исхемия, хибернация). Съвременните апарати дават възможност да се получат „слети“ образи от двата метода с точна визуализация на проблемната зона и дори нейното количествено измерване от ЯМР образ [19].

IV. Пониженият коронарен резерв като потенциал за миокардна исхемия

За пръв път коронарният резерв, т.е. възможността на коронарните артерии да пови-

шават няколко пъти кръвотока към сърцето в отговор на повишени нужди за миокардна работа, е предложен като мярка за големината на стенозата от Lance-Gould и сътр. преди около половин век [14]. Техните експерименти ясно показват, че максималният кръвоток през коронарната артерия намалява експоненциално след стесняване на диаметъра над 50% от изходния. Идеята е понижаването на КР да служи като мярка за тежестта на стенозата, доколкото анатомичната оценка при пациентите е затруднена от такива процеси, като коронарно ремоделиране и дифузност на атеросклеротичния процес. В крайна сметка за пациента е важен крайният резултат от стеснението на артерията, а именно – понижението възможност за адаптация на кръвотока към изискванията на сърцето.

Измерването на КР, съответно доказването на понижен такъв, може да стане с различни неинвазивни и инвазивни методи. Накратко, неинвазивните методи са ядрено-магнитен резонанс, СПЕСТ, КТ, PET с радомаркер за кръвоток/перфузия, както и навлезлите напоследък комбинирани „слети“ (fusion) образи между тях. Принципът е количествено или полуколичествено сравняване на миокардната перфузия преди и след приложението на хиперемизиращ медикамент – най-често аденозин, или в по-старите проучвания – дипиридабол [15-19].

Инвазивните методи са описани подробно от нас в предишни публикации [20]. В общи линии те се делят на такива, използващи интракоронарни водачи и катетри: CFR (coronary flow reserve), FFR (Fractional flow reserve), iFR (instantaneous wave-free ratio), RFR (resting full-cycle ratio), Pd/Pa, DPR (diastolic pressure ratio), cFFR (contrast FFR), PPG (hyperemic pullback pressure gradient), коефициент на регионална миокардна исхемия (КРМИ), и такива, без използване на катетри водачи: (quantitative flow ratio – QFR), FFR Angio, TFR (TIMI Frame Count Flow Ratio) и FFR CT [21-45].

V. Разлика между понижен КР и миокардна исхемия

Възприемайки идеята за понижения КР като мярка за тежест на стенозата, съответно за възникване при определени обстоятелства на недостиг на кръвоснабдяване, т.е. миокардна исхемия, понастоящем голяма част от изследователите поставят знак за еквивалентност между понижен КР и миокардна исхемия. Това е неправилно поради ред причини. Миокардната исхемия е фактически дисбаланс между кислородни нужди и снабдяване при определени условия. Тези условия може никога да не възникнат, въпреки понижения КР при дадения пациент, доколкото той може да бъде ограничен в достигане на максимално натоваване на сърцето поради причини от физическото му състояние (мускулно-скелетни заболявания, старост и т.н.), или поради прием на медикаменти, понижаващи миокардните нужди като бета-блокери, нитрати, антихипертензивни и т.н. Всъщност използването на тези медикаменти при болните с ИБС цели точно това – да намали миокардните нужди и въпреки ограничените възможности за кръвоснабдяване при пациента (понижен КР), той да няма епизоди на миокардна исхемия. Тези пациенти имат понижен КР, но нямат исхемия. Така че *понижението КР е потенциал за възникване на миокардна исхемия, но не е доказателство за нея*. Въпреки това в научната литература продължава да се поставя знак на равенство между двете. Нещо повече, при оценката на тези пациенти не се използват тестове за реално увеличаване на нуждите на миокарда, каквито са стрес-тестовете с физическо натоваване или добутамин, а се прилагат директни вазодилататори на резистентните съдове (аденозин, дипиридабол, А2а аденозинови агонисти, натриев нитропрурид, папаверин и др.), които не променят миокардните нужди, но водят до изкуствена медикаментозна хиперемия. Откриването с различни методи на разлики в максималната

хиперемия в отделните миокардни зони (относителен КР, понижен КР), неправилно се представя за миокардна исхемия, въпреки че при пациента такава не е предизвикана и миокардът не е преминал „исхемичния праг“, т.е. няма нарушен метаболизъм. Този подход води до „сврѣхдиагностика“ на миокардна исхемия и вероятно до много ненужни процедури на сърдечна ревакуларизация. Въпреки и крачка напред, спрямо стандартния „визуално-анатомичен“ подход при оценка нуждата от ревакуларизация, подходът само с измерване на КР не е достатъчен или окончателен. Преди да се вземе решение за ревакуларизация при всеки един пациент, особено при тези с хроничен коронарен синдром – стабилна стенокардия, е необходимо доказване наличието на миокардна исхемия със стрес-тест. Методите за доказване на понижен КР просто показват, коя артерия трябва да се интервенира, но при вече доказано наличие на миокардна исхемия.

VI. Роля на микросъдовата дисфункция

Все по-голямо значение напоследък се отдава на промените в микросъдовете за възникването на миокардна исхемия. Тези промени могат да са остри – по време на остър коронарен синдром и на стрес-индуцирания такоубо синдром, или да са хронични, като е при т.нар. *коронарен X синдром* [46, 47].

При една част от болните с т.нар. MINOCA и INOCA синдроми, очевидно става дума за микросъдова патология, ограничаваща коронарния резерв и предизвикваща миокардна исхемия и дори некроза. При това в известен процент от случаите се касае за ИБС, предизвикана от засягане както на големите артерии, така и на микроциркулацията. Независимо от липсата на стенози на големите епикардни артерии, наличието на микросъдова болест с редукция на КР води до влошена прогноза при болните. Наскоро публикуван метаанализ на 79 проучвания с почти 60 000 пациенти, показва, че патологичният коронарен резерв

води до влошена прогноза при болните със съответно 3,78 пъти повишена смъртност и 3,45 пъти повече нежелани събития спрямо контролите [48]. При това, при болните с изолирана микроваскуларна дисфункция, без патология на големите епикардни артерии, пониженият КР е свързан с 5,44 пъти повишен риск от смърт и 3,56 пъти на всички нежелани събития (MACE). Тези резултати по мое мнение, поставят точка на доскоро ширещия се спор, доколко изолираната микросъдова дисфункция влошава прогнозата на болните.

VII. Измерване на масата на миокарда с понижен КР

Както вече казахме, пониженият коронарен резерв не е еквивалент на миокардната исхемия, а определя потенциала тя да се развие. Откриването на понижен коронарен резерв при даден болен не премахва необходимостта да бъде доказана миокардна исхемия, както нейната тежест и обема на засегнатата сърдечна тъкан. В определена част от случаите, болните не могат да развият миокардна исхемия, въпреки понижения КР. В друга част обаче зоната с понижен КР при натоварване става реално исхемична, с всичките последствия от това. В литературата има предложени няколко метода за определяне на масата на миокарда, който не достига максималното теоретично кръвоснабдяване, т.е. показва понижен КР (частична миокардна маса – fractional myocardial mass, partial myocardial mass). Nyung и сътр. използват метод, основаващ се на концепцията „ствол-корона“ [49]. При него се отчитат закономерните взаимоотношения между диаметъра на коронарната артерия, дължината и броя на нейните разклонения с обема миокард, кръвоснабдяван от нея. Те използват метода, за да обяснят някои установени зависимости между КР и масата на кръвоснабдявания миокард от дадена артерия. Друг метод, предложен от холандски колектив, комбинира теоретичното определяне на големината на миокардния кръвоток в минута

за грам миокард, въз основа на артериалното налягане и пулсовата честота (т.нар. *двойно произведение*) и измерването на актуалния кръвоток в дадена артерия, посредством скоростта му, чрез доплеров водач. Така, когато изчислим кръвотока на сърцето в милилитри за минута за грам мускулна тъкан и знаем конкретния кръвоток в дадена артерия в милилитри за минута (скоростта на кръвотока по площта на артерията), лесно можем да изчислим масата на миокарда, кръвоснабдяван от нея. По такъв начин можем да определим и масата на застрашения от исхемия миокард [50].

Формулите са следните:

- *КК посредством скоростта на КК в КА:*

$$Q_{\text{inflow(ml/min)}} = APV \times 0.5_{\text{(cm/sec)}} \times 60 \times (D \times 0.5_{\text{(mm)}})^2 \times \pi \times 10^{-2}$$

- *КК посредством двойното произведение:*

$$q_{\text{(ml/min/g)}} = 9.3 \times 10^{-5} \times HR_{\text{rest(bpm)}} \times sBP_{\text{rest (mmHg)}} + 0.12$$

- *Частична миокардна маса:*

$$APV_{\text{rest}} \times 0.5 \times 60 \times (D \times 0.5)^2 \times \pi \times 10^{-2} \\ = (9.3 \times 10^{-5} \times HR_{\text{rest}} \times sBP_{\text{rest}} + 0.12) \times PMM$$

$$PMM = \frac{APV_{\text{rest}} \times D^2 \times \pi}{1.24 \times 10^{-3} \times HR_{\text{rest}} \times sBP_{\text{rest}} + 1.6}$$

Авторите откриват отлична корелация с миокардната маса, измерена посредством компютърна томография.

VIII. Определяне причината/ мястото на възникване на понижения КР/миокардната исхемия

Следващата стъпка след доказване на миокардната исхемия и измерване големината/масата на исхемичния миокард е определяне на причината/мястото на нарушенията, водещи до това. Както вече беше казано, причините могат да са нарушения (атеросклероза, спазъм, тромбоза) на големите (епикардни) артерии на сърцето или на микросъдовете. Възможно е съчетание на двете. Методите за изследване и откриване на понижен КР в епикардните артерии са вече представените FFR, iFR, DPR, RFR, QFR, FFR angio, PPG, а за откриване на микро-

съдова дисфункция – индексът на микросъдово съпротивление (Index of Myocardial Resistance – IMR) и прякото измерване на микросъдово съпротивление в абсолютната му стойност. Методите, които измерват КР като отношение на кръвоток/скорост на кръвотока при хиперемия към този при покой – coronary flow reserve (CFR), coronary flow velocity reserve (CFVR) и TIMI Frame Count Coronary Reserve (TFR), дават представа за общия исхемичен потенциал на миокарда, без да могат да посочат мястото на нарушението – големите артерии или микросъдовете.

Получавайки ориентация за причината за миокардната исхемия при пациента, ние можем да подберем терапевтичния метод/методи за нейното повлияване.

IX. Методи за лечение на различните причини за миокардна исхемия

A. Големи (епикардни) съдове

Без да се спираме в подробности на всеки един от тях, основните методи за преодоляване на стесненията на големите коронарни артерии са два:

1. Катетърен интервенционален – с използване на различни техники и материали, най-често коронарни балони и стентове и
2. Оперативен – аортокоронарен байпас.

B. Микросъдове

Тук нарушенията са по-трудни за терапевтично повлияване. Въпреки че различни медикаменти могат да повлияят благоприятно за намаляване на миокардна исхемия, основният терапевтичен подход е превенцията. Той включва превенция на рисковите фактори за микросъдова дисфункция като хипертония, захарен диабет и др.

X. Заключение

- Изследването на болния с ИБС е сложен и многоетапен процес. Той включва:
- Предизвикване на миокардната исхемия и нейното доказване, посредством стрес-тестове.

- Определяне на нейната тежест и големината на засегнатия миокард.

- Определяне на причината/мястото на възникването на исхемията – епикардни съдове, микроциркулация или и двете.

- Избор на терапевтична стратегия, т.е. на начините за нейното премахване.

Всеки един етап е важен за правилното лечение на нашите болни.

Библиография

1. Гацов П. Нова концепция в диагностиката и лечението на болните с ИБС. *Българска кардиология* 2017;23(4):5-15.
2. Томова В. ЕКГ тестове с натоварване. В: Коронарен кръвоток и миокардна исхемия. Под ред. проф. Пл. Гацов, София, ЦМБ – Медицински университет – София, 2021.
3. Ilardi F, et al. Accuracy of global and regional longitudinal strain t peak of dobutamine stress echocardiography to detect significant coronary artery disease. *The Intern J Cardiovasc Imaging*, 2021;37:1321-1331
4. Pitkanen OP, Nuutila P, Raitakari OT et al. Coronary flow reserve is reduced in young men with IDDM. *Diabetes* 1998; 47(2): 248-54.
5. Sambuceti G, Giorgetti A, Gimelli A et al. Global change in the regulation of regional coronary flow in patients with single vessel coronary disease evidenced by positron emission tomography. *G Ital Cardiol* 1994; 24(6): 673-84.
6. Sambuceti G, Parodi O, L'Abbate A. Collateral circulation and the coronary reserve. *Cardiologia* 1998; 43(2): 163-71.
7. Schelbert HR, Phelps ME, Huang SC, et al. N-13 ammonia as an indicator of myocardial blood flow. *Circulation* 1981;63:1259-1272
8. Baller D, Notohamiprodjo G, Gleichmann U et al. Improvement in coronary flow reserve determined by positron emission tomography after 6 months of cholesterol lowering therapy in patients with early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99(22); 2871-5.
9. Santos BS, et al. Positron emission tomography in ischemic heart disease *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 2019; 8:599-608.
10. Yufera A, Rueda A, Munos JM, et al. Transactions of fluids and systems – I: Regular papers Vol.52 №12, December 2005, *J Portuguese*
11. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 2, 07 January 2019, Pages 87-165, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>.
12. Kaufmann PA, Di Carli MF. Hybrid SPECT/CT and PET/CT Imaging: The Next Step in Noninvasive Cardiac Imaging. 2009
13. Schinkel et al., Assessment of myocardial viability in patients with heart failure. 2007, *J. Nucl. Med*:48, 1135–1146.
14. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974; 33: 87-94.
15. Chung SY, et al. Comparison of Stress Perfusion MRI and SPECT for Detection of Myocardial Ischemia in Patients With Angiographically Proven Three-Vessel Coronary Artery Disease. *American Journal of Roentgenology*. 2010;195: 356-362.
16. Al-Saadi N, et al. Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*, 2000; 101: 1379-1383.
17. Wang J, et al. Diagnostic efficiency of quantification of myocardial blood flow and coronary flow reserve with CZT dynamic SPECT imaging for patients with suspected coronary artery disease: a comparative study with traditional semi-quantitative evaluation. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021 Feb; 11(1): 56-67.
18. George RT, et al. Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging With 320-Row Detector Computed Tomography Accurately Detects Myocardial Ischemia in Patients With Obstructive Coronary Artery Disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012;5:333-340.
19. Rishpler C, et al. Cardiac PET/MRI – an update, *Eur J Hybrid Imaging*. 2019, Jan 22;3(1):2. doi: 10.1186/s41824-018-0050-2
20. Гацов П. Инвазивни методи за измерване на коронарния резерв. *Форум за интервенционална кардиология*, 2021;1:7-18.
21. 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.
22. 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.
23. Warisawa T, Cook C, Akashi Y, Davies J. Past, Present and future of Coronary Physiology, DOI: 10.1016/j.rec.2018.02.003.

24. 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. *Journal of the American College of Cardiology* (Apr 10, 2012). 59 (15): 1392-402).
25. Escaned J et al. *JACC: Cardiovascular Interventions* Volume 11, Issue 15, August 2018. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.05.029
26. 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).
27. Nijjer SS, Sen S, Petraco 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.
28. 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.
29. 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.
30. Härle T, Bojara W, Meyer S, Elsässer A. Comparison of instantaneous wave-free ratio (iFR) and fractional flow reserve (FFR) – first real world experience. *Int J Cardiol*. 2015;15;199:1-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.07.003. Epub 2015 Jul 6.
31. Matsushita K, Khibi K, Akiyama E, et al. Diagnostic performance of instantaneous wave-free ratio. *Circulation*. 2014;130:A17542
32. Van't Veer M, Pijls NHJ, Hennigan B, et al. Comparison of Different Diastolic Resting Indices 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Manginas A, Gatzov P, Chasikidis Ch, et al. Estimation of coronary flow reserve using the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) Frame Count method. *Am J Cardiology* 1999;83:1562-1565.
38. 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.
39. van Rosendaal AR, Koning G, 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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
44. Min JK. Computed fractional flow reserve (FFTCT) derived from coronary CT angiography. *J Cardiovasc Transl Res* 2013;6:708-14.
45. Zarins CK, Taylor CA, Min JK. Computed fractional flow reserve (FFTCT) derived from cor-

- onary CT angiography. *J Cardiovasc Transl Res* 2013;6:708-14.
46. 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/jey104.
47. Antonopoulos A, Kyriacou C. Apical ballooning syndrome or Takotsubo cardiomyopathy: a new challenge in acute cardiac care. *Cardiol J*. 2008;15(6):572-7.;
48. Bairashevskaja AV, Belogubova SY, Kondratiuk MR et al. Update of Takotsubo cardiomyopathy: Present experience and outlook for the future. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022 Mar 7;39:100990. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.100990. eCollection 2022 Apr.PMID: 35281752
49. Kelshiker MA, Seligman H, Howard JP, et al. Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes. *Eur Heart J*, Volume 43, Issue 16, 21 April 2022, Pages 1582-1593,
50. Hyung YK, et al. Physiological Severity of Coronary Artery Stenosis Depends on the Amount of Myocardial Mass Subtended by the Coronary Artery. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016;9(15): DOI: 10.1016/j.jcin.2016.04.008.
51. Tadashi M. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. Quantification of Myocardial Mass Subtended by a Coronary Stenosis Using Intracoronary Physiology, Volume: 12, Issue: 8, DOI: (10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007322.