

doi: 10.3897/bgcardio.31.e146656

ФЛУОРОСКОПСКИ МЕТОДИ ЗА ОЦЕНКА НА КОРОНАРНА МИКРОВАСКУЛАРНА ДИСФУНКЦИЯ – ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Р. Григоров¹, С. Ямболов²

¹Втора клиника по кардиология – интервенционална, УМБАЛ „Света Марина“ – Варна

²Първа катедра по вътрешни болести, МУ – Варна

FLUOROSCOPIC METHODS OF ASSESSMENT OF CORONARY MICROVASCULAR DYSFUNCTION – A REVIEW OF LITERATURE

R. Grigorov¹, S. Yambolov²

¹Second Cardiology Clinic – Interventional Cardiology, UMHAT “Sv. Marina” – Varna

²First Department of Internal Diseases, MU – Varna

Резюме. При голяма част от пациентите с ангинозна симптоматика и доказателства за миокардна исхемия липсва обструктивна коронарна болест. Един от основните механизми на исхемия/ангина с необструктивна коронарна болест е коронарната микроваскуларна дисфункция, която рядко се диагностицира в клиничната практика и пациентите продължават да бъдат симптомни и да имат влошено качество на живот. В текущия обзор са разгледани предимствата, ограниченията и възможността за приложението в клиничната практика на флуороскопските методи за оценка на микроваскуларна дисфункция.

Ключови думи: коронарна микроваскуларна дисфункция, микроваскуларна болест, флуороскопска оценка, коронарна микроциркулация

Адрес за кореспонденция: д-р Розен Красимиров Григоров, Втора кардиологична клиника – инвазивна кардиология, УМБАЛ „Света Марина“, бул. Христо Смирненски № 1, 9010 Варна, тел. +359894577959, e-mail: rozengrigorov96@abv.bg

Abstract. A large proportion of patients with angina and evidence of myocardial ischemia do not have obstructive coronary disease. One of the main mechanisms of ischemia/angina with non-obstructive coronary arteries is coronary microvascular dysfunction, which is rarely diagnosed in clinical practice and patients continue to experience symptoms and have a reduced quality of life. The current review discusses the advantages, limitations, and clinical application of the fluoroscopic methods for assessment of microvascular dysfunction.

Key words: coronary microvascular dysfunction, microvascular disease, fluoroscopic assessment, coronary microcirculation

Address for correspondence: Dr. Rozen Krasimirov Grigorov, Second Cardiology Clinic – Interventional Cardiology, UMHAT “Sveta Marina”, 1 “Hristo Smirnenki” Blvd., BG – 9010 Varna, phone: +359894577959, e-mail: rozengrigorov96@abv.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

Ангина пекторис е най-честият симптом на исхемична болест на сърцето (ИБС) и засяга приблизително 112 млн. човека по света [1]. При до 70% от пациентите, при които е проведена коронарна ангиография поради ангинозна симптоматика и данни за миокардна исхемия, липсва обструктивна коронарна болест [2]. Коронарната микроваскулар-

INTRODUCTION

Angina pectoris is the most common symptom of ischemic heart disease (IHD) and affects approximately 112 million people globally [1]. Non-obstructive coronary artery disease (CAD) is present in up to 70% of patients who undergo coronary angiography due to angina symptoms and evidence of myocardial ischemia [2]. Coronary microvascular dysfunction

на дисфункция е един от основните подтипове на исхемия/ангина с необструктивна коронарна болест (INOCA/ANOCA) [3]. Патофизиологичният механизъм при пациентите с INOCA се диагностицира рядко, което е причина те да не получават персонализирана терапия. Тези пациенти продължават да имат ангиозна симптоматика и влошено качество на живот, чести рехоспитализации и повторни ненужни коронарографии, както и по-лоша прогноза [4].

Понастоящем не съществува методика, която да позволява директно визуализиране на коронарната микроциркулация *in vivo*. Следователно оценката на микроциркулаторното русло се основава на индиректни флуороскопски техники и на функционални параметри на миокардна перфузия, чрез директно инвазивно измерване на налягането дистално в коронарните артерии и отчитане на скоростта на потока през тях. Изчислява се коронарният резерв (CFR) и микроваскуларната резистентност, чрез Doppler-базирани или термодилуционни техники [5]. Индексът на миокардна резистентност (IMR) е продукт на дисталното коронарно налягане при максимална хиперемия, умножено по средното транзитно време в условия на максимална хиперемия и се счита за метод на избор при диагностициране на микроваскуларна болест, като при стойност ≥ 25 микроциркулаторната функция се приема за нарушена [6, 7]. Измерването на IMR обаче все още не е широко застъпено поради допълнителния риск при пласиране на водач в коронарните артерии и необходимото допълнително процедурно време за изпълнение на методиката. Налични са и известни ограничения, като местоположението на сензора в съда, размера на миокардната територия, кръвоснабдявана от таргетния съд и ефекта от техниката на ръчно инжектиране на оператора върху постигнатия обемен дебит, водещи до вариабилни резултати [8, 9]. Тези ограничения могат да обяснят несъответствията между нормалните и патологичните стойности на IMR и да допринесат за липсата на широко приемане на IMR в клиничната практика [10].

Настоящият обзор цели да обобщи описаните в литературата флуороскопски методи за оценка на микроваскуларна дисфункция, техните предимства и ограничения и възможността за приложението им в клиничната практика.

АНГИОГРАФСКА ОЦЕНКА НА КРЪВОТОКА В ЕПИКАРДНИТЕ СЪДОВЕ

TIMI Flow Grade

Кръвотокът по хода на епикардните коронарни артерии след реперфузия се оценява с помощта на TIMI flow grade. Класификацията се базира на визуална оценка на кръвотока в засегнатата артерия, като се класифицира в степен от 0 до 3 (табл. 1) [11].

(CMD) is a major subtype of ischemia/angina with non-obstructive coronary arteries (INOCA/ANOCA) [3]. The pathophysiologic mechanism underlying INOCA is rarely diagnosed, which precludes the prescription of personalized therapy. These patients continue to experience angina symptoms, reduced quality of life, frequent rehospitalizations, unnecessary repeat coronary angiographies, and a worse prognosis [4].

Currently, no methodology enables direct *in vivo* visualization of the coronary microcirculation. Consequently, the assessment of microcirculatory flow relies on indirect fluoroscopic techniques and functional myocardial perfusion indices, obtained through invasive distal coronary artery pressure measurements and flow velocity analysis. Coronary flow reserve (CFR) and microvascular resistance are calculated using Doppler-based or thermodilution-based techniques [5]. The index of microcirculatory resistance (IMR), calculated as the product of distal coronary pressure during maximal hyperemia and the mean transit time under these conditions, is the preferred diagnostic method for CMD. An IMR value ≥ 25 indicates impaired microcirculatory function [6, 7]. However, IMR measurements remain underutilized due to the additional risks associated with guidewire advancement in coronary arteries and the extra procedural time required. Furthermore, several limitations exist, including sensor location in the vessel, the myocardial territory supplied by the target vessel, and the impact of manual injection techniques on achieved volumetric flow rates, leading to variable results [8, 9]. These challenges may explain discrepancies between normal and pathological IMR values and contribute to the limited adoption of IMR in clinical practice [10].

This review aims to summarize the fluoroscopic methods for CMD assessment described in the literature, including their advantages, limitations, and potential applications in clinical practice.

ANGIOGRAPHIC ASSESSMENT OF EPICARDIAL BLOOD FLOW

TIMI Flow Grade

The blood flow through epicardial coronary arteries post-reperfusion is assessed using the TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Flow Grade. This classification is based on a visual evaluation of the blood flow in the affected artery and is categorized into grades from 0 to 3 (Table 1) [11].

Таблица 1. Класификация на епикардния кръвоток по TIMI Flow Grade [11] // Table 1. TIMI Flow Grade [11]

TIMI 0	Няма никаква перфузия и липсва антеграден кръвоток след оклузията No perfusion, no antegrade flow beyond the occlusion
TIMI 1	Контраст преминава през зоната на обструкция, но не изпълва изцяло коронарната артерия дистално от оклузията Contrast passes beyond the area of obstruction, but fails to opacify the entire coronary bed distal to the obstruction
TIMI 2	Преминаване на контраст през обструкцията и изпълване изцяло на коронарната артерия дистално, но с по-бавна скорост на изпълване или по-бавен клирънс на контраста от дисталната част на артерията спрямо артериите, които не са засегнати Contrast passes through the obstruction and opacifies the entire coronary bed distal to the obstruction. However, the rate of entry of contrast material into the vessel distal to the obstruction or its rate of clearance from the distal bed (or both) are slower than those in the uninvolved arteries
TIMI 3	Антеградният кръвоток дистално от оклузията и клирънсът на контраст от засегнатата артерия са със скорост еднаква с тази в незасегнатите артерии Antegrade flow distal to the obstruction and clearance of contrast from the involved bed occurs as promptly as in uninvolved arteries

След успешна първична перкутанна коронарна интервенция при 30% от пациентите персистира увреждане на микроциркулацията [12]. Това явление е известно като „no-reflow“ феномен [13, 14]. Наличието на клас, по-нисък от втори, при липса на спазъм, дисекация, стеноза или тромб, позволява поставянето на диагноза no-reflow [12]. Съществува ясна връзка между по-ниския клас по TIMI и повишената смъртност след миокарден инфаркт [15, 16]. Визуалната оценка на кръвотока по TIMI е ограничена от различия в интерпретацията на отделните изследователи, ниската статистическа мощност и възможността за абнормен кръвоток в неинфаркт-свързаните артерии, които служат за измерване на TIMI 3 кръвотока [17].

Corrected TIMI Frame Count

Gibson и сътр. през 1996 г. представят нов индекс, наречен corrected TIMI Frame Count (сTFC), който дава възможност за количествена оценка на епикардния кръвоток [18]. Този параметър се основава на броя кадри от флуороскопията, необходими за достигане на контрастното вещество до стандартизирана дистална точка в коронарните артерии (табл. 2). сTFC корелира с времето в секунди, необходимо за контраста да премине през съда, коригирано за дължината на съда [19].

Despite successful primary percutaneous coronary intervention (PCI), persistent microcirculatory impairment is observed in 30% of patients. This phenomenon, known as the “no-reflow” phenomenon, is characterized by TIMI flow grades below 2 in the absence of spasm, dissection, stenosis, or thrombus [12, 13]. Lower TIMI grades are strongly associated with increased mortality following myocardial infarction [14, 15]. However, visual assessment of TIMI flow is limited by inter-observer variability, low statistical power, and the potential of abnormal blood flow in non-infarct-related arteries used as reference points for TIMI 3 flow measurement [16].

Corrected TIMI Frame Count (сTFC)

Introduced by Gibson et al. in 1996, the corrected TIMI Frame Count (сTFC) provides a quantitative assessment of epicardial blood flow [18]. This parameter represents the number of fluoroscopic frames required for contrast to reach a standardized distal point in the coronary artery. The count is adjusted for vessel length, with reference values provided in Table 2.

Таблица 2. Corrected TIMI Frame Count с референтни стойности [18]**Table 2. Corrected TIMI Frame Count with reference values [18]**

сTFC референтни стойности сTFC with reference values	сTFC при скорост 30 f/s сTFC at 30 fps
LAD	21.1 ± 1.5*
LAD (некоригирана стойност // uncorrected value)	36.2 ± 2.6
LCx	22.2 ± 4.1
RCA	20.3 ± 3.0

*При корекция за LAD чрез разделяне на 1.7 // *Corrected for LAD by dividing by 1.7

CTFC е количествен и обективен метод, който е с добра повторяемост и е свързан с размера на миокардния инфаркт, ензимния излив и преживяемостта [18-20].

CTFC над 27 (при скорост 30 f/s) след приложение на нитроглицерин е диагностичен критерий за микроваскуларна ангина [5, 21, 22]. Както кръвотокът, оценен по TIMI, така и cTFC са методики за оценка на епикардния кръвоток, но те зависят от състоянието на микроваскуларното русло и са индиректни методи за оценка на потока и проходимостта на микроциркулацията [16].

Myocardial Blush Grade

Когато контрастният агент е инжектиран селективно и ангиографският запис е достатъчно продължителен, изпълването на миокардната микроциркулаторна мрежа се визуализира като „матово стъкло“, този феномен е наречен „myocardial blush“. Този образ може да се използва в катетеризационната лаборатория за визуална оценка на изпълването с контраст на микроциркулаторното русло на миокарда и следователно по него да се съди за наличие на микроваскуларна дисфункция и „no-reflow“ [23].

Myocardial Blush Grade (MBG) е денситометричен метод за оценка на максималния интензитет на контрастиране на миокардната микроциркулация (табл. 3) [24]. Класификацията по MBG е разработена от van't Hof и сътр. при пациенти, подложени на първична перкутанна коронарна интервенция в условия на остър миокарден инфаркт със ST-елевация [24]. Редица големи клинични проучвания, включващи хиляди пациенти, са установили връзката между степента на MBG, размера на миокардния инфаркт и смъртността [25-27].

As an objective and reproducible method, cTFC correlates with infarct size, markers of myocardial necrosis, and survival outcomes [18–20].

A cTFC > 27 at 30 fps after nitroglycerin administration is a diagnostic criteria for microvascular angina [5, 21, 22]. TIMI flow and cTFC are methods of assessment of the epicardial blood flow, however they are dependent on the patency of the microvascular bed and therefore can be used as indirect methods to evaluate the microcirculation [16].

Myocardial Blush Grade (MBG)

When the contrast agent is selectively injected in the coronary artery and the angiographic recording is sufficiently prolonged, the perfusion of the myocardial microvasculature becomes visible and has a “ground glass” appearance, this phenomenon is referred to as “myocardial blush” This imaging feature is used in catheterization laboratories for the visual assessment of microcirculatory perfusion and to identify the presence of microvascular dysfunction or the “no-reflow” phenomenon [23].

The Myocardial Blush Grade (MBG) is a densitometric method that evaluates the maximal intensity of myocardial microvascular contrast opacification (Table 3) [24]. Developed by van't Hof and colleagues, MBG is primarily applied in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI) for acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) [24]. Several large clinical trials involving thousands of patients have established the association between MBG grade, myocardial infarct size, and mortality rates [25–27].

Таблица 3. Дефиниции за Myocardial Blush Grade (MBG) [24]

Table 3. Definitions of Myocardial Blush Grade (MBG) [24]

Степен 0	Липсва миокарден „blush“ в зоната на инфаркт-свързаната артерия
Grade 0	Failure of dye to enter the microcirculation. No myocardial blush in the distribution of the infarct-related artery
Степен 1	Минимален миокарден „blush“ в зоната на инфаркт-свързаната артерия
Grade 1	Minimal myocardial blush in the distribution of the infarct-related artery
Степен 2	Умерен миокарден „blush“, но в по-малка степен от тази, получена при ангиография на контралатерална или ипсилатерална артерия, която не е инфаркт-свързана.
Grade 2	Moderate myocardial blush, but less than that obtained during angiography of a contralateral or ipsilateral non-culprit artery
Степен 3	Нормален миокарден „blush“, в степен сравнима с тази придобита при ангиография на контралатерална или ипсилатерална артерия, която не е инфаркт-свързана.
Grade 3	Normal myocardial blush, comparable to that obtained during angiography of a contralateral or ipsilateral non-culprit artery

TIMI Myocardial Perfusion Grade

TIMI Myocardial Perfusion Grade (TMPG) измерва времето, необходимо на контрастната материя за проникване в и/или напускане коронарната микроциркулация (табл. 4) [16]. Gibson и сътр. описват TMPG при 762 пациенти с миокарден инфаркт след тромболиза, преминали ранна перкутанна коронарна интервенция в клиничното проучване TIMI-10B [16, 28]. Техните резултати показват, че запазената миокардна перфузия, оценена чрез TMPG, е по-точен маркер за редуцирана смъртност от наличието на TIMI 3 кръвоток. Авторите също така докладват, че пациентите с успешно възстановен епикарден кръвоток (TIMI 3) и кръвоток на тъканно ниво (TMPG 3) имат значително по-ниска смъртност (0,72%) спрямо пациентите с неоптимален кръвоток по TIMI и TMPG (10,9%) [16, 28]. Вариабилността в измерванията между изследователите е ограничение както на MBG, така и на TMPG [16, 24].

Coronary Clearance Frame Count

Coronary Clearance Frame Count (CCFC) е предложен като метод за оценка на микроваскуларната функция след реперфузия в условия на остър коронарен синдром и при пациенти със „синдром X“ [29, 30]. Индексът се определя като броя ангиографски кадри, изминали от първия кадър, в който контрастът се изчиства от остиума на изследваната артерия (поне 70% от диаметъра на артерията е изчистен от контраст) до кадъра, в който контрастното вещество започва да се изчиства от дисталната част на артери-

TIMI Myocardial Perfusion Grade (TMPG)

The TIMI Myocardial Perfusion Grade (TMPG) measures the time required for contrast to penetrate and/or clear from the coronary microcirculation (Table 4) [16]. Gibson et al. initially described TMPG in 762 patients with myocardial infarction treated with thrombolysis and early PCI as part of the TIMI-10B clinical trial [16, 28]. Their findings demonstrated that preserved myocardial perfusion assessed by TMPG is a more accurate predictor of reduced mortality compared to achieving TIMI 3 flow alone. Patients with restored epicardial flow (TIMI 3) and optimal perfusion at the tissue level (TMPG 3) exhibited significantly lower mortality rates (0.72%) than those with suboptimal TIMI and TMPG flow (10.9%) [16, 28]. Both MBG and TMPG are limited by inter-observer variability, which can affect their reproducibility [16, 24].

Coronary Clearance Frame Count (CCFC)

The Coronary Clearance Frame Count (CCFC) has been proposed as a method for evaluating microvascular function following reperfusion therapy in acute coronary syndromes and in patients with “Syndrome X” [29, 30]. This index measures the number of angiographic frames elapsed from the initial frame where contrast medium begins clearing from the vessel ostium (at least 70% of the width of the artery has been cleared of contrast) to the frame where contrast begins to clear from the distal portion of the artery. The distal landmark

Таблица 4. TIMI Myocardial Perfusion Grade [16] // Table 4. TIMI Myocardial Perfusion Grade [16]

Степен 0	Невъзможност за контраст да навлезе в микроциркулацията в зоната на инфаркт-свързаната артерия.
Grade 0	Failure of contrast medium to enter the microcirculation in the distribution of the infarct-related artery
Степен 1	Минимално навлизане и забавено напускане на контраст от микроциркулацията в зоната на инфаркт-свързаната артерия
Grade 1	Contrast medium slowly enters but fails to exit the microcirculation. There is ground glass appearance (blush) of the myocardium in the distribution of the artery that fails to clear from the microvasculature
Степен 2	Забавено навлизане и напускане на контраст от микроциркулацията. Контрастирането силно персистира по време на фазата на отмиване след 3 сърдечни цикъла, интензитетът или не намалява или намалява минимално по време на фазата на отмиване
Grade 2	Delayed entry and exit of contrast medium from the microcirculation. The ground glass appearance of the myocardium in the distribution of the artery is strongly persistent after 3 cardiac cycles and either does not or minimally diminishes in intensity during washout
Степен 3	Нормално навлизане и напускане на контраст от микроциркулацията. Контрастирането на миокарда в зоната на виновната артерия се изчиства нормално и изчезва или леко персистиращ след 3 сърдечни цикъла и значително намалява по интензитет по време на фазата на отмиване, подобно на това в незасегнатите артерии
Grade 3	Normal entry and exit of contrast medium from the microcirculation. The ground glass appearance of the myocardium in the distribution of the artery clears normally and is either gone or only mildly after 3 cardiac cycles and noticeably diminishes during the washout

ята (за ориентир се използва същата дистална точка, предложена при изчисляване на сTFC) [29].

Първото проучване, използващо CCFC за оценка на микроваскуларната перфузия, включва 110 пациенти след първична ангиопластика по повод на остър коронарен синдром. Авторите докладват значима връзка на резултатите от CCFC с резултатите от известните индекси за микроваскуларна перфузия – MBG и TMPG. Като граница на нормата се определя стойност от 54 кадъра (при скорост 30 f/s) с чувствителност 75% и специфичност 70% за прогнозиране на TMPG 2 или 3 (табл. 5) [29].

CCFC е използван при пациенти с доказана миокардна исхемия чрез нуклеарномедицинско изследване и ангиографски данни за необструктивна коронарна болест. Включени са 71 пациенти в активното рамо и 61 контроли (пациенти без ангинозна симптоматика, насочени за провеждане на коронарна ангиография поради камерни и надкамерни аритмии и преди сърдечна хирургия по друга причина). Средните стойности на CCFC-LAD, CCFC-LCx и CCFC-RCA са били значително по-високи при лицата с доказана миокардна исхемия в сравнение с контролната група. Резултатите са представени на табл. 6. Авторите отчитат над 90% съвпадение на резултатите от оценката на CCFC при различните изследователи [30]. Предложеният метод е лесен за изпълнение, количествен и с добра повторяемост. Описаното проучване има известни ограничения – малка група пациенти, липсва верифициране на резултатите спрямо утвърдена методика за оценка микроваскуларната функция като IMR, липса на метод за оценка на исхемията в контролната група.

Coronary Sinus Filling Time

Haridasan et al. дефинират Coronary Sinus Filling Time (CSFT) като времето, необходимо за контраст-

used for CCFC is the same as the one used by the TIMI group [29].

The first study employing CCFC to assess microvascular perfusion included 110 patients after primary angioplasty for acute coronary syndrome. The authors reported a significant correlation between CCFC results and established microvascular perfusion indices, such as MBG and TMPG. A normal threshold for CCFC was established at 54 frames (30 fps), with a sensitivity of 75% and specificity of 70% for predicting TMPG grades 2 or 3 (Table 5) [29].

CCFC has also been evaluated in patients with angiographic evidence of non-obstructive coronary disease and confirmed myocardial ischemia via nuclear imaging. A study involving 71 patients in the active arm and 61 controls (referred for coronary angiography due to arrhythmias or pre-surgical evaluation) demonstrated significantly higher CCFC values in the ischemic group across all major coronary arteries (LAD, LCx, RCA). Results are shown in Table 6. Results showed over 90% inter-observer agreement for CCFC measurements [30]. Despite its simplicity, reproducibility, and quantitative nature, CCFC is limited by small sample sizes in studies and the absence of validation against established methods like IMR. Additionally, ischemia in control groups was not evaluated.

Coronary Sinus Filling Time (CSFT)

Haridasan et al. define Coronary Sinus Filling Time (CSFT) as the time required for contrast

Таблица 5 // Table 5

Параметър		Брой кадри (скорост 30 f/s)	Време (секунди)
Parameter		Frames (30 fps)	Time (seconds)
Среден CCFC	Mean CCFC	51 (36-72)	1.7 (1.2-2.4) s
CCFC при TMPG 1	CCFC in TMPG 1	75 (53-100)	2.5 (1.8-3.5) s
CCFC при TMPG 2-3	CCFC in TMPG 2-3	42 (33-57)	1.4 (1.1-1.9) s

Таблица 6 // Table 6

Коронарна артерия	CCFC в активното рамо	CCFC в контролната група	Статистическа значимост
Coronary artery	CCFC in the active arm	CCFC in the control group	Statistical significance
LAD	43.82 ± 8.50	37.21 ± 7.95	P = 0.002
LCx	40.87 ± 8.24	36.09 ± 7.83	P = 0.001
RCA	37.24 ± 7.43	33.56 ± 7.49	P = 0.005

ното вещество в епикардните коронарни артерии да премина през микроциркулацията и да достигне началото на коронарния синус [31]. CSFT представлява разликата между броя на кадрите от максималното контрастиране на LAD до началното контрастиране на коронарния синус [32]. Haridasan et al. изследват CSFT при 41 пациенти с типична ангина без обструктивна коронарна болест спрямо 16 контроли (пациенти с митрална стеноза, нормални коронарни артерии, без ангинозна симптоматика). Те докладват, че времето за преминаване на контраст в коронарния синус е значително удължено при пациентите с ангина без обструктивна коронарна болест (средно време $4,25 \pm 0,72$ s в групата с ангина спрямо $3,46 \pm 0,99$ s в контролната група) [31]. В проучване за определяне на прогностичната стойност на CSFT, авторите съобщават, че пациентите с по-дълго време за изпълване на коронарния синус са имали по-чести болнични визити по повод на гръдна болка [32]. Други две проучвания, които изследват CSFT при пациенти с ангинозна симптоматика със или без обективни доказателства за миокардна исхемия спрямо плацебо група, също демонстрират значимо удължено време за преминаване на контраст в коронарния синус при пациентите с ангина без обструктивна коронарна болест [33, 34]. Изчисляването на CSFT е бърз и технически лесен метод, който не е свързан с допълнителни рискове за пациента и допълнителни разходи и може да бъде полезен метод за оценка на микроваскуларна дисфункция [35]. Ограничения на проучванията са: липса на обективно доказана исхемия при всички пациенти; за налягането в коронарния синус се съди по субективни ехографски критерии; не е използвана автоматична система за инжектиране на контраст, което води до известна вариабилност в скоростта на инжектиране [31-35].

Ангиографски определен Index of Microvascular Resistance

За да се осигури по-малко инвазивен подход, наскоро се появиха няколко индекса за оценка на коронарната микроциркулация, получени от коронарната ангиография, без необходимост от прилагане на аденозин и без използване на допълнителен водач за измерване на налягането, дистално в коронарната артерия [36]. Тези техники се опитват да пресъздадат формулата за Index of Microvascular Resistance (IMR), като разчитат на ангиографски анализ за екстраполиране на скоростта на коронарния кръвоток или средното транзитно време (T_{mn}), докато извличат дистално налягане с помощта на изчислителна флуидна динамика (CFD) или контрастно количествено съотношение на кръвотока (cQFR) [37].

material in the epicardial coronary arteries to pass through the microcirculation and reach the coronary sinus [31]. CSFT is calculated as the difference in the number of frames between the maximal opacification of the left anterior descending artery (LAD) and the initial opacification of the coronary sinus [32]. Haridasan et al. examined CSFT in 41 patients with typical angina and no obstructive coronary artery disease, compared with 16 control patients (patients with mitral stenosis, normal coronary arteries and no anginal symptoms). They reported a significantly prolonged CSFT in the group with angina without obstructive coronary artery disease (mean: 4.25 ± 0.72 seconds) compared to the control group (mean: 3.46 ± 0.99 seconds) [31]. Another study assessed the prognostic value of CSFT and found that patients with longer CSFT experienced more frequent hospital visits due to chest pain [32]. Two additional studies investigating CSFT in patients with anginal symptoms, with or without objective evidence of myocardial ischemia, compared to a placebo group, also demonstrated significantly prolonged contrast transit time in the coronary sinus among patients with angina and non-obstructive coronary artery disease. [33, 34]. CSFT offers several advantages: it is a quick, technically straightforward method that involves no additional patient risk or cost. These characteristics make it a potentially useful tool for assessing coronary microvascular dysfunction [35]. However, certain limitations exist: some studies did not confirm myocardial ischemia in all patients, subjective echocardiographic criteria were used to evaluate coronary sinus pressure, and manual contrast injection, lacking automation, might have introduced variability in injection speed [31-35].

Coronary Angiography-Derived Index of Microvascular Resistance

To enable a less invasive approach, several indices for evaluating coronary microcirculation have recently been developed using coronary angiography. These methods eliminate the need for adenosine administration and the use of additional guidewires to measure distal coronary artery pressure [36]. These techniques aim to replicate the equation for the Index of Microcirculatory Resistance (IMR) by utilizing angiographic analysis to extrapolate coronary blood flow velocity or mean transit time (T_{mn}). Distal pressure is derived using computational fluid dynamics (CFD) or contrast-based quantitative flow ratio (cQFR) [37].

В проучване, проведено от H. Ai и сътр. се изследва нов индекс caIMR (базиран на ангиография индекс на микроваскуларна резистентност) спрямо инвазивния IMR при 56 пациенти с ангина пекторис без обструктивна коронарна болест. Диагностичната точност, чувствителност и специфичност на caIMR с гранична стойност 25 са 84.2% (95% CI: 72.1% до 92.5%), 86.1% (95% CI: 70.5% до 95.3%), 81.0% (95% CI: 58.1% до 94.6%), спрямо IMR с гранична стойност от 25 [38].

M. Tebaldi и сътр. изследват ангиографски индекс за оценка на микроваскуларна резистентност, базиран на cQFR, наречен A-IMR (Angio-IMR) спрямо инвазивния IMR при 200 пациенти. Авторите докладват добра корелация между двете техники [39].

Mejia и сътр. също показват добра корелация между Angio-IMR и инвазивно измерения IMR при 104 пациенти [40].

Горепосочените проучвания демонстрират, че определянето на IMR без използване на водач за коронарна физиология и аденозин е осъществимо. Ангиографските методи за изчисление на IMR в бъдеще биха могли да елиминират нуждата от пласиране на водач в коронарните артерии и потенциално да увеличат приложението на функционалната оценка на микроциркулацията при пациенти с исхемична болест на сърцето. Ограничение на методиката е, че индивидуалната микроваскуларна реактивност може да повлияе изчислената предполагаема скорост при хиперемия, което да доведе до отклонение в стойностите на cQFR. Тези отклонения могат да доведат до грешки, засягащи уравненията за определяне на дисталното налягане, които да се мултиплицират при следващите изчисления [41, 42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Флуороскопските методи за оценка на микроваскуларна дисфункция са лесни за изпълнение, широко достъпни и не са свързани с допълнителен разход и риск за пациентите. Те могат да бъдат надеждни и с голяма точност да докажат наличието на микроваскуларна болест.

In a study by Ai et al., a new index, called angiography-derived index of microvascular resistance (caIMR) was compared to invasive IMR in 56 patients with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease. The diagnostic accuracy, sensitivity, and specificity of caIMR with a threshold value of 25 were 84.2% (95% CI: 72.1%-92.5%), 86.1% (95% CI: 70.5%-95.3%), 81.0% (95% CI: 58.1%-94.6%), respectively, compared to invasive IMR [38].

Another study by Tebaldi et al. tested an angiographic index for assessment of coronary microvascular dysfunction based on cQFR, called A-IMR (Angio-IMR), against invasive IMR in 200 patients. The results demonstrated a good correlation between the two methods [39]. Similarly, Mejia et al. also reported a strong correlation between Angio-IMR and invasive IMR in 104 patients [40].

These studies suggest that measuring IMR without the use of a coronary pressure wire or adenosine is feasible. Angiographic methods for IMR calculation could eliminate the need for guidewire placement in the coronary arteries for assessing the microcirculation and potentially increase the clinical utility of functional microvascular assessment in patients with ischemic heart disease. However, limitations exist as individual microvascular reactivity could influence the calculated hyperemic flow velocity, leading to deviations in cQFR values. These discrepancies could result in errors affecting the equations for determining distal pressure, which may multiply through subsequent calculations [41, 42].

CONCLUSION

Fluoroscopic methods for assessing microvascular dysfunction are easy to implement, widely available, and pose no additional patient risk or cost. These techniques can be reliable and accurate in identifying microvascular disease, providing valuable insights into coronary microcirculation.

He e деклариран конфликт на интереси

No conflict of interest was declared

Библиография/References

1. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1459-1544.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management

of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41:407-477.

3. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356:830-840.

4. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012;33:734-744.

5. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Euro-Intervention*. 2021;16(13):1049-1069. doi: 10.4244/EIJY20M07_01.
6. Fearon WF, Low AF, Yong AS et al. Prognostic value of the Index of Microcirculatory Resistance measured after primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2013;127(24):2436-2441. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000298>.
7. Lee JM, Layland J, Jung JH et al. Integrated physiologic assessment of ischemic heart disease in real-world practice using index of microcirculatory resistance and fractional flow reserve. *Circ Cardiovasc Intervent*. 2015;8(11):e002857. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002857>
8. Ng MKC, Yeung AC, Fearon WF. Invasive assessment of the coronary microcirculation: superior reproducibility and less hemodynamic dependence of index of microcirculatory resistance compared with coronary flow reserve. *Circulation*. 2006;113(17):2054–2061. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.603522>
9. Echavarría-Pinto M, van de Hoef TP, Nijjer S et al. Influence of the amount of myocardium subtended to a coronary stenosis on the index of microcirculatory resistance Implications for the invasive assessment of microcirculatory function in ischaemic heart disease. *EuroIntervention*. 2017;13(8):944-952. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-16-00525>
10. Geng Y, Wu X, Liu H, Zheng D, Xia L (2022) Index of microcirculatory resistance: state-of-the-art and potential applications in computational simulation of coronary artery disease. *J Zhejiang Univ Sci B* 23(2):123–140. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2100425>
11. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987;76:142-54.
12. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, et al. Clinical implications of the “no reflow” phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation*. 1996;93:223-8.
13. Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J*. 2001;22(9):729-39. doi: 10.1053/ehj.2000.2172.
14. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, et al. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:281-92.
15. Cannon CP. Importance of TIMI 3 flow. *Circulation*. 2001;104(6):624-6. doi: 10.1161/01.cir.104.6.624.
16. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation*. 2000;101:125-130.
17. Porto I, Hamilton-Craig C, Brancati M, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Angiographic assessment of microvascular perfusion myocardial blush in clinical practice. *Am Heart J*. 2010;160(6):1015-1022. doi: 10.1016/j.ahj.2010.08.009.
18. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879-88.
19. Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ et al. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. *Circulation*. 1999;99(15):1945-1950. doi: 10.1161/01.cir.99.15.1945.
20. Amos DJ, French JK, Andrews J, et al. Corrected TIMI frame counts correlate with stenosis severity and infarct zone wall motion after thrombolytic therapy. *Am Heart J*. 2001;141(4):586-91. doi: 10.1067/mhj.2001.113393.
21. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol*. 2018;250:16-20. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.08.068.
22. Kunadian V, Harrigan C, Zorkun C, et al. Use of the TIMI frame count in the assessment of coronary artery blood flow and microvascular function over the past 15 years. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;27(3):316-328. doi: 10.1007/s11239-008-0220-3.
23. Георгиев Св. Превенция на no-reflow и микросъдова обструкция. ДКБ: Научен симпозиум «Остър коронарен синдром». 27-29.09.2013. Новотел Пловдив, Пловдив, България. // Sv. Georgiev, Prevention of no-reflow and microvascular obstruction. Scientific conference “Acute coronary syndrome”. 27-29.09.2013. Plovdiv, Bulgaria.
24. van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, et al. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle myocardial infarction study group. *Circulation*. 1998;97: 2302-6.
25. Costantini CO, Stone GW, Mehran R, et al. Frequency, correlates, and clinical implications of myocardial perfusion after primary angioplasty and stenting, with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibition, in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44:305-12.
26. Henriques JP, Zijlstra F, van 't Hof AW, et al. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. *Circulation*. 2003;107:2115-9.
27. Vera Cruz P, Palmes P, Bacalangco N. Prognostic Value of Myocardial Blush Grade in ST-elevation MI: A Systematic Review and Meta-analysis. *Interv Cardiol*. 2022;17:e10. doi: 10.15420/icr.2022.01.
28. Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators. *Circulation*. 1998;98(25):2805-14. doi: 10.1161/01.cir.98.25.2805.
29. Perez de Prado A, Fernández-Vázquez F, Cuellas-Ramón JC, et al. Coronary clearance frame count: a new index of microvascular perfusion. *J Thromb Thrombolysis*. 2005;19(2):97-100. doi: 10.1007/s11239-005-1379-5.
30. Yildirim E, Yuksel UC, Celik M, et al. Evaluation of the coronary flow by the coronary clearance time in patients with cardiac syndrome X. *J Int Med Res*. 2018;46(3):1121-1129. doi: 10.1177/0300060517743671.
31. Haridasan V, Nandan D, Raju D, et al. Coronary sinus filling time: a novel method to assess microcirculatory function in patients with angina and normal coronaries. *Indian Heart J*. 2013;65(2):142-6. doi: 10.1016/j.ihj.2013.02.002.
32. Kadermuneer P, Vinod GV, Haridasan V, et al. Prognostic significance of coronary sinus filling time in patients with angina and normal coronaries at one year follow up. *Indian Heart J*. 2015;67(3):245-9. doi: 10.1016/j.ihj.2015.03.008.
33. Mohammad Elsayed Ibrahim, Tarek Ahmed Naguib, Tamer M Mostafa, et al. Coronary Sinus Filling Time in Patients with Angina and Normal Coronary Angiography in Zagazig University Hospitals. *Egypt J Hosp Med*. 2021;84:2383-2386.
34. Shakerian F, Panahifar N. Coronary sinus filling time as a marker of microvascular dysfunction in patients with angina and normal coronaries. *Res Cardiovasc Med*. 2019;8(2):59-62, Doi: 10.4103/rcm.rcm_17_19.

35. Anakala R, Rao VSK. Coronary sinus filling time as a predictor of coronary microvascular obstruction and future cardiovascular events after elective left anterior descending artery stenting. *Ind J Car Dis Wom*. 2019;4:179-183. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402530>

36. Shin D, Kim J, Choi KH et al. Functional angiography-derived index of microcirculatory resistance validated with microvascular obstruction in cardiac magnetic resonance after STEMI. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75(10):786-796. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.01.004>

37. Kest M, Ágoston A, Szabó GT et al. Angiography-based coronary microvascular assessment with and without intracoronary pressure measurements: a systematic review. *Clin Res Cardiol*. 2024;113(12):1609-1621. doi: [10.1007/s00392-023-02338-6](https://doi.org/10.1007/s00392-023-02338-6).

38. Ai H, Feng Y, Gong Y et al. Coronary Angiography-Derived Index of Microvascular Resistance. *Front Physiol*. 2020;11:605356. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.605356>

39. Tebaldi M, Biscaglia S, Di Girolamo D et al. Angio-based index of microcirculatory resistance for the assessment of the coronary resistance: a proof of concept study. *J Interv Cardiol*. 2020:8887369. <https://doi.org/10.1155/2020/8887369>

40. Mejia-Renteria H, Lee JM, Choi KH et al. Coronary microcirculation assessment using functional angiography: Development of a wire-free method applicable to conventional coronary angiograms. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021;98(6):1027-1037. <https://doi.org/10.1002/ccd.29863>

41. Lee KY, Hwang BH, Kim MJ et al. Influence of lesion and disease subsets on the diagnostic performance of the quantitative flow ratio in real-world patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):2995. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82235-y>

42. Tar B, Jenei C, Üveges Á et al. Hyperemic contrast velocity assessment improves accuracy of the image-based fractional flow reserve calculation. *Cardiol J*, 2021;28(1):163-165. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2020.0144>.