

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ ΚΑΙ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ

ΑΝΔΡΕΑΣ Σ. ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ MD, PH.D, MRCP (UK)

Επεμβατικός Καρδιολόγος

Αναπληρωτής Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής Ενηλίκων, Γενικό Νοσοκομείο «ΜΗΤΕΡΑ», Όμιλος Υγεία.

✉ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ: **Ανδρέας Σ. Καλογερόπουλος**

Γενικό Νοσοκομείο «ΜΗΤΕΡΑ», Όμιλος Υγεία, Ερυθρού Σταυρού 6, 151 23, Μαρούσι, Αθήνα

T. +30 2106869777, +30 6983122281 E. andkalog@gmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η στεφανιαία νόσος και κατ' επέκταση η ισχαιμική καρδιοπάθεια αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως¹. Ο προσεκτικός και ενδελεχής διαγνωστικός έλεγχος έχει πρωτεύοντα ρόλο στην αναγνώριση της παθοφυσιολογίας και της ποσοτικοποίησης της υποκείμενης στεφανιαίας νόσου, στην εκτίμηση της σχετιζόμενης μυοκαρδιακής ισχαιμίας και τελικώς στη διαστρωμάτωση του προγνωστικού κινδύνου για κάθε ασθενή ξεχωριστά. Κύριος σκοπός παραμένει ο καθορισμός της βέλτιστης θεραπευτικής αντιμετώπισης, φαρμακευτική αγωγή ή/και επαναγγείωση και τελικώς η βελτίωση των υποκείμενων συμπτωμάτων και η πρόληψη μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ενώ σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, το προγνωστικό όφελος της επαναγγείωσης παραμένει αδιαμφισβήτητο, σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο (SCAD) τα δεδομένα παραμένουν συγκεχυμένα. Ειδικότερα, στη μελέτη COURAGE η επαναγγείωση ασθενών με σημαντική αγγειογραφικά στεφανιαία νόσο δεν υπερέιχε της θεραπείας με βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή² ενώ στη μελέτη ORBITA, την πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη, όπου σε ασθενείς με σταθερή σπληθάνη και βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, η θεραπεία με διαδερμική επαναγγείωση συγκρίθηκε με placebo θεραπεία με εικονική επαναγγείωση (sham group), η διαδερμική επαναγγείωση δεν συνοδεύτηκε από σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων σπληθάνης³. Επιπροσθέτως, δεδομένα από την πρόσφατη μελέτη ISCHEMIA έδειξαν ότι ακόμα και η επαναγγείωση με βάση την ύπαρξη μυοκαρδιακής ισχαιμίας με τη χρησιμοποίηση

μη επεμβατικών μεθόδων, όπως η δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία (stress echo), το δυναμικό σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου (SPECT) και η δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα δεν συνοδεύεται από σαφές προγνωστικό όφελος σε σύγκριση με τη θεραπεία αποκλειστικά με βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή⁴. Συνεπώς το κύριο ερώτημα παραμένει αναφορικά με το ποιοι είναι τελικώς εκείνοι οι ασθενείς με SCAD που θα ωφεληθούν από την επαναγγείωση, είτε αυτή είναι χειρουργική είτε διαδερμική.

Η εισαγωγή στη καθημερινή κλινική πράξη της λειτουργικής εκτίμησης της επικαρδιακής στεφανιαίας στένωσης μέσω της εκτίμησης της κλασματικής εφεδρείας ροής (FFR), έφερε επανάσταση στην καρδιολογία και στην σύγχρονη κλινική πράξη και αποτελεί τη πλέον αξιόπιστη επεμβατική μέθοδο για τον καθορισμό της αιμοδυναμικής σημαντικότητας και κατ' επέκταση της προγνωστικής αξίας μίας στένωσης των στεφανιαίων αγγείων με αποτέλεσμα οι πρόσφατες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες να υποστηρίζουν τη χρησιμοποίησή της ως κριτήριο για την απόφαση επαναγγείωσης ασθενών με SCAD⁵⁻⁷.

Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται περιεκτική περιγραφή των θεμελιωδών χαρακτηριστικών της φυσιολογίας των στεφανιαίων αγγείων και αναλύεται διεξοδικά ο ρόλος της επεμβατικής εκτίμησης της στεφανιαίας κυκλοφορίας στην απόφαση για επαναγγείωση σε ασθενείς με SCAD.

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Το στεφανιαίο αρτηριακό σύστημα αποτελεί ένα συνεχές

“ Σε ασθενείς με στηθάγχη, η επεμβατική αξιολόγηση της στεφανιαίας κυκλοφορίας προσφέρει τη δυνατότητα άμεσης διάγνωσης και προγνωστικής αξιολόγησης και διαστρωμάτωσης της υποκείμενης στεφανιαίας νόσου. Με τη μέτρηση όλου του εύρους των λειτουργικών δεικτών (FFR, διαστολικοί δείκτες, CFR, IMR) δίνεται οι δυνατότητα αξιολόγησης όλου του φάσματος λειτουργίας της στεφανιαίας κυκλοφορίας (επικαρδιακής και μικροκυκλοφορίας) και παρέχεται η δυνατότητα εξατομικευμένης και ακριβούς θεραπείας με στόχο τη βελτίωση της πρόγνωσης, των συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής των ασθενών. ”

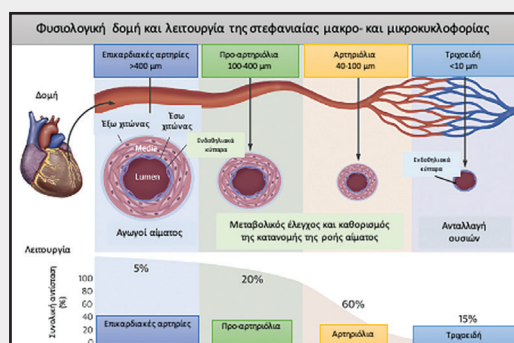


δίκτυο λειτουργικά διακριτών αγγείων με συνεχώς μειωμένη διάμετρο (**σχήμα 1**). Ειδικότερα, τα κύρια επικαρδιακά στεφανιαία αγγεία με διάμετρο $> 400 \mu\text{m}$ μεταβαίνουν στα προ-αρτηρίδια με διάμετρο $100\text{--}400 \mu\text{m}$ και στα μικρότερα ενδομυοκαρδιακά αρτηρίδια με διάμετρο $< 100 \mu\text{m}$, τα οποία βρίσκονται σε άμεση διασύνδεση με τα τριχοειδή αγγεία διαμέτρου $< 10 \mu\text{m}$. Τα μεγάλα επικαρδιακά στεφανιαία αγγεία με τους κύριους κλάδους τους λειτουργούν ως αγωγοί ή αποθήκες αίματος και υπό φυσιολογικές συνθήκες, η συμμετοχή τους στις συνολικές αγγειακές αρτηριακές αντιστάσεις είναι ελάχιστη (5%). Η διάμετρός τους είναι εξαρτώμενη από τη δύναμη διάτμησης (shear stress), τη ροή του αίματος και την ενδοθηλιακή λειτουργία. Σε αντιδιαστολή, τα προ-αρτηρίδια και τα αρτηρίδια απαρτίζουν τον κύριο ρυθμιστή των αγγειακών αντιστάσεων και έχουν το καθοριστικότερο ρόλο στη ρύθμιση της συνολικής μυοκαρδιακής ροής αίματος (80% της συνολι-

κής ροής αίματος στη στεφανιαία κυκλοφορία καθορίζεται από τα προ-αρτηρίδια και τα αρτηρίδια). Η διάμετρός τους ρυθμίζεται από διάφορους ενδογενείς μεταβολικούς παράγοντες που εκκρίνονται από γειτονικά μυοκαρδιακά κύτταρα, όπως η αδενοσίνη⁸.

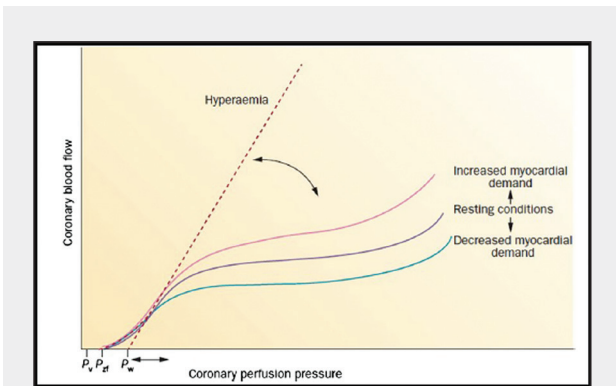
Σε φυσιολογικές συνθήκες, η αιμάτωση του μυοκαρδίου εξαρτάται από τη συνολική μυοκαρδιακή ροή αίματος και όχι από τη πίεση παροχής (perfusion pressure). Το φαινόμενο της στεφανιαίας αυτορρύθμισης (coronary autoregulation) αναφέρεται στη βασική ιδιότητα της στεφανιαίας κυκλοφορίας να προσαρμόζεται στις αλλαγές της πίεσης παροχής και των μυοκαρδιακών απαιτήσεων σε οξυγόνο και αίμα. Εφόσον η λειτουργική ακεραιότητα του μυοκαρδίου βασίζεται στη συνολική στεφανιαία ροή, το φαινόμενο της αυτορρύθμισης αποσκοπεί στη διατήρηση της στεφανιαίας ροής σε επίπεδο αντίστοιχο των μυοκαρδιακών απαιτήσεων μέσω της ανάλογης ρύθμισης της αγγειοδιαστολής των αγγείων που είναι υπεύθυνα για τον καθορισμό των στεφανιαίων αγγειακών αντιστάσεων, δηλαδή των στεφανιαίων αρτηριολίων. Μέσω της προσαρμοστικής αυτής διαδικασίας, σε συνθήκες ηρεμίας, η συνολική μυοκαρδιακή ροή αίματος παραμένει ανεξάρτητη από το επίπεδο πίεσης παροχής. Σε συνθήκες stress, όπου η μεταβολικές ανάγκες του μυοκαρδίου αυξάνονται, όπως για παράδειγμα στην άσκηση, η στεφανιαία αυτορρύθμιση διατηρεί τη συνολική στεφανιαία ροή αίματος σε επίπεδο αντίστοιχο των αυξημένων μυοκαρδιακών απαιτήσεων σε οξυγόνο μέσω της επιπλέον διαστολής των στεφανιαίων αρτηριολίων. Σε συνθήκες μέγιστης υπεραιμίας, όπου οι στεφανιαίες αγγειακές αντιστάσεις ελαχιστοποιούνται, η

Σχήμα 1.
Δομή και λειτουργία της στεφανιαίας κυκλοφορίας⁸



στεφανιαία αυτορρύθμιση εξαφανίζεται. Σε αυτή την περίπτωση ο προαναφερθέντας μηχανισμός αντιρρόπησης μέσω της στεφανιαίας αυτορρύθμισης παύει να υφίσταται και η στεφανιαία ροή αίματος έρχεται σε συνάρτηση με τη πίεση παροχής. Σε συνθήκες μέγιστης υπεραιμίας και πλήρους αγγειοδιαστολής των στεφανιαίων αρτηριολίων, η συσχέτιση μεταξύ μέσης στεφανιαίας πίεσης και ροής γίνεται σχεδόν γραμμική και πάνω σε αυτή την παραδοχή βασίζεται η λειτουργική εκτίμηση της επίδρασης μίας μονήρους στένωσης στη ροή του αίματος στα στεφανιαία επικαρδιακά αγγεία μέσω της ποσοτικής εκτίμησης της διαστενωτικής κλίσης πίεσης που προκαλεί η στένωση (σχήμα 2)^{7,9,10}.

Όταν δημιουργηθεί μία στένωση σε ένα τμήμα της επι-

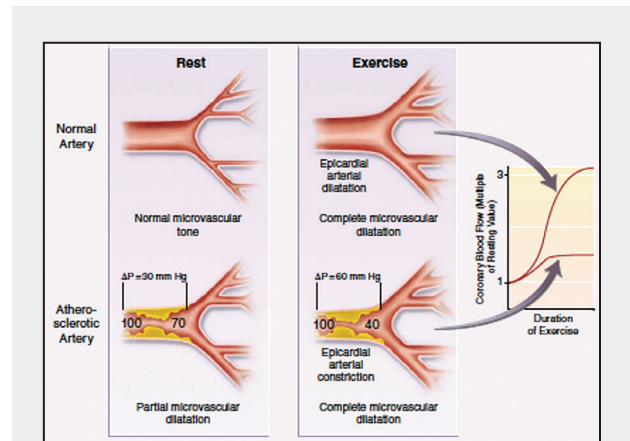


Σχήμα 2. Λειτουργία της αυτορρύθμισης για τη διατήρηση σταθερής στεφανιαίας ροής και παροχής. Για δεδομένο επίπεδο μυοκαρδιακών απαιτήσεων, η στεφανιαία ροή είναι σταθερή και ανεξάρτητη της πίεσης παροχής. Σε συνθήκες αυξημένων μυοκαρδιακών απαιτήσεων η στεφανιαία ροή αυξάνεται. Η δυνατότητα αυτορρύθμισης και προσαρμοστικότητας της στεφανιαίας κυκλοφορίας χάνεται σε συνθήκες μέγιστης υπεραιμίας. Στη τελευταία περίπτωση η ροή είναι ανάλογη της πίεσης παροχής²⁷.

καρδιακής στεφανιαίας κυκλοφορίας, η στεφανιαία ροή αίματος μειώνεται λόγω της επιπρόσθετης αντίστασης που προκαλείται από την στένωση. Ωστόσο, λόγω αντιρροπιστικής αγγειοδιαστολής της μικροκυκλοφορίας στο επίπεδο των στεφανιαίων αρτηριολίων, η αιματική ροή και συνεπώς η μυοκαρδιακή παροχή διατηρείται σε επίπεδο αντίστοιχο των μυοκαρδιακών μεταβολικών απαιτήσεων χωρίς να δημιουργείται μυοκαρδιακή ισχαιμία. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι στενώσεις μέχρι και 50% δεν έχουν καμία επίπτωση στη συνολική στεφανιαία ροή αίμα-

τος ακόμη και σε συνθήκες stress (σωματική άσκηση). Σε μεγαλύτερου βαθμού στενώσεις η λειτουργική εφεδρεία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας για περαιτέρω αγγειοδιαστολή αρχίζει να εξαντλείται με συνέπεια τη προοδευτική μείωση της ροής αίματος σε συνθήκες stress και αυξημένων μεταβολικών αναγκών. Σε στενώσεις > 80% η στεφανιαία ροή αίματος αρχίζει να μειώνεται και στην ηρεμία (σχήμα 3)¹¹.

ΚΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΕΦΕΔΡΕΙΑ ΡΟΗΣ (FFR)



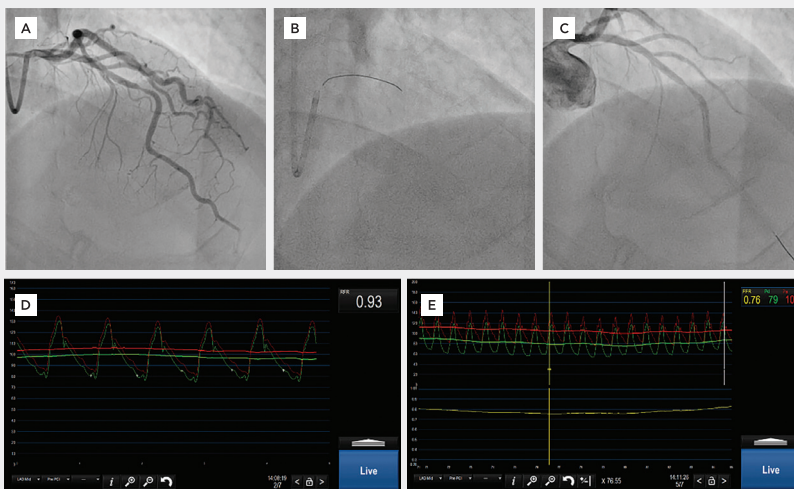
Σχήμα 3. Μεταβολή της στεφανιαία ροής σε συνθήκες stress. Η ύπαρξη επικαρδιακής στένωσης μειώνει προοδευτικά τη δυνατότητα μέγιστης αγγειοδιαστολής και αντιρροπιστικής αύξησης της ροής αίματος (vasodilatory exhaustion)¹¹.

Στις αρχές της δεκαετίας του 90 με τις πρωτοποριακές μελέτες των De Bruyne και Pijls, η κλασματική εφεδρεία ροής (FFR), εισήχθη στη κλινική καρδιολογία ως ένα παράγωγο της αρτηριακής πίεσης μέσω του οποίου πραγματοποιείται ποσοτική εκτίμηση της έκπτωσης της στεφανιαίας ροής εξαιτίας μίας επικαρδιακής στένωσης⁵. Το FFR υπολογίζεται ως ο λόγος της μέσης αρτηριακής πίεσης περιφερικά μιας στένωσης (Pd) προς τη μέση αρτηριακή πίεση στην αορτή (Pa) σε συνθήκες μέγιστης, φαρμακευτικά επαγόμενης αγγειοδιαστολής, της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας και υπεραιμίας. Η τελευταία αποτελεί αναγκαία συνθήκη για τον υπολογισμό του FFR καθότι μόνο τότε η πίεση είναι κατά προσέγγιση ανάλογη της ροής του αίματος στα στεφανιαία αγγεία. Η υπεραιμία μπορεί

να επιτευχθεί με διάφορες φαρμακευτικές ουσίες όπως η αδενοσίνη, το regadenoson, η παπαβερίνη και η διπυριδαμόλη, ωστόσο η αδενοσίνη είναι αυτή που συνιστάται να χρησιμοποιείται στη καθημερινή κλινική πράξη. Πρακτικά ο λόγος $FFR = Pd/Pa$ αντιπροσωπεύει το ποσοστό της ροής αίματος λόγω της επικαρδιακής στένωσης προς την υποτιθέμενη ροή αίματος εάν δεν υπήρχε η στένωση (**εικόνα 1**)⁵.

Διάφορες κλινικές μελέτες έχουν πλέον καθιερώσει το FFR ως ένα ακριβή, ποσοτικό και απλό δείκτη για τον καθορισμό της αιμοδυναμικής σημαντικότητας μιας στένωσης. Σε μελέτες όπου το FFR συγκρίθηκε με μη επεμβατικές μεθόδους μυοκαρδιακής ισχαιμίας, όπως η δυναμική-stress υπερηχοκαρδιογραφία και το δυναμικό σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου (SPECT), η διαγνωστική ακρίβεια προσέγγισε το 95%⁵. Σαν καθοριστική τιμή συμβατή με αιμοδυναμικά σημαντική βλάβη θεωρείται η τιμή $FFR \leq 0.80$. Στη μελέτη FAME I, οι ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε στεφανιαία επαναγγείωση με βάση την τιμή του FFR παρουσίασαν σημαντική βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων και καλύτερη πρόγνωση όσον αφορά το σύνπλοκο καταληκτικό αποτέλεσμα του θανάτου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της ανάγκης επαναγγείωσης στη 5ετία συγκριτικά με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επαναγγείωση με βάση τα αγγειογραφικά μόνο ευρήματα. Μάλιστα οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επαναγγείωση με βάση τον υπολογισμό του FFR είχαν

μικρότερη διάρκεια νοσηλείας, το συνολικό κόστος της επέμβασης ήταν μικρότερο ενώ η διάρκεια της επέμβασης ήταν παρόμοια με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επαναγγείωση με βάση μόνο τα αγγειογραφικά ευρήματα. Μάλιστα σε περίπου 30% των ασθενών με αγγειογραφικά σημαντικές βλάβες, το FFR δεν έδειξε αιμοδυναμικά σημαντική βλάβη και συνεπώς δεν διενεργήθηκε διαδερμική αγγειοπλαστική καταδεικνύοντας την χαμηλή διαγνωστική αξία της απλής στεφανιογραφίας στη διάκριση και τον καθορισμό σημαντικών βλαβών που απαιτούν επαναγγείωση¹². Στη μελέτη FAME 2, στα 5 χρόνια παρακολούθησης, οι ασθενείς με αιμοδυναμικά σημαντικές βλάβες ($FFR \leq 0.80$) που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα συντηρητικής αντιμετώπισης χωρίς επαναγγείωση είχαν σημαντικά χειρότερη πρόγνωση όσον αφορά το σύνθετο καταληκτικό αποτέλεσμα του θανάτου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της ανάγκης επαναγγείωσης σε σύγκριση με τους αντίστοιχους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης με επαναγγείωση¹³. Επιπλέον, δύο πρόσφατες αναδρομικές μελέτες με πάνω από 17000 ασθενείς έδειξαν ότι η καθοδηγούμενη μέσω FFR στεφανιαία επαναγγείωση συνοδεύτηκε με μείωση της θνησιμότητας στο 1 έτος κατά 43% και στα 5 έτη κατά 19%, ενώ οδήγησε σε σημαντική μείωση του κινδύνου επαναστένωσης ή θρόμβωσης των ενδοστεφανιαίων προθέσεων κατά 26%^{14, 15}. Οι πιο πρόσφατες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και στενώσεις



Εικόνα 1. Περιστατικό από το αιμοδυναμικό εργαστήριο του νοσοκομείου «Μητέρα». 52 ετών ασθενής με συμπτώματα στηθάγχης. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε διαγνωστική στεφανιογραφία που ανέδειξε μέτρια προς σοβαρή βλάβη στο μέσο τμήμα του πρόσθιου κατιόντος (A). Η αρχική μελέτη με διαστολικό δείκτη RFR ανέδειξε μη σημαντική βλάβη RFR: 0.93 (D). Ωστόσο, η μελέτη με FFR ανέδειξε αιμοδυναμικά σημαντική βλάβη με $FFR: 0.76$ το οποίο σημαίνει πως η συγκεκριμένη επικαρδιακή στένωση οδηγεί σε μείωση της ροής αίματος κατά 24% σε σύγκριση με την υποτιθέμενη ροή αίματος εάν δεν υπήρχε η στένωση (E). Στο 20% των περιπτώσεων υπάρχει αναντιστοιχία του FFR και των διαστολικών δεικτών (iFR, RFR, DPR). Ο ασθενής υποβλήθηκε σε επιτυχή αγγειοπλαστική με ενδοστεφανιαία πρόθεση. Στην εικόνα (B) απεικονίζεται η αρχική τοποθέτηση του σύρματος (pressure wire) για την αρχική εξίσωση πιέσεων στον αισθητήρα του σύρματος και το άκρο του οδηγού καθετήρα (equalizing). Στην εικόνα (C) απεικονίζεται η τοποθέτηση του σύρματος στο άνω τμήμα του πρόσθιου κατιόντος.

30-90%, συνιστούν την καθοδηγούμενη μέσω FFR επαναγγείωση στεφανιαίων βλαβών όταν δεν υπάρχουν διαθέσιμες ενδείξεις μυοκαρδιακής ισχαιμίας με μη επεμβατικές μεθόδους (class I, level of evidence A)⁶.

ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΜΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΗΡΕΜΙΑΣ

Η επεμβατική διαγνωστική προσπέλαση της αιμοδυναμικής σημασίας μια στεφανιαίας επικαρδιακής στένωσης με τη χρήση FFR προϋποθέτει την επίτευξη υπεραιμίας και την ελαχιστοποίηση των αγγειακών αρτηριακών αντιστάσεων του στεφανιαίου δικτύου. Σε μερικές περιπτώσεις, η επίτευξη επαρκούς υπεραιμίας δεν είναι δυνατή λόγω οξείας ή χρόνιας δυσλειτουργίας του δικτύου της μικροκυκλοφορίας, όπως σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή σε ασθενείς με μικροαγγειακή νόσο. Σε αυτές τις περιπτώσεις λόγω δυσλειτουργίας των μικρών αρτηριολίων δεν επιτυγχάνεται μέγιστη αγγειοδιαστολή με αποτέλεσμα την πιθανή υπερεκτίμηση του FFR (ψευδώς αρνητικό FFR). Επιπλέον, η φαρμακευτική πρόκληση υπεραιμίας με αδενοσίνη μπορεί να συνοδεύεται από δυνητικές παρενέργειες όπως κεφαλαλγία, οπισθοστερνικό άλγος, δύσπνοια και βραδυαρρυθμίες οι οποίες μπορεί να μην είναι ανεκτές από τον ασθενή ενώ σε άλλους, όπως ασθενείς με βρογχικό άσθμα, η χρήση της αδενοσίνης μπορεί να αντενδείκνυται. Λόγω των ανωτέρω, τα τελευταία χρόνια εισήχθησαν στη κλινική πράξη οι επεμβατικοί δείκτες ηρεμίας όπως το iFR (instantaneous free wave ratio), RFR (resting full cycle ratio) (**εικόνα 1**), DPR (diastolic pressure ratio). Η αξιολόγηση των παραπάνω δεικτών βασίζεται στη παραδοχή ότι σε κάποιο σημείο του καρδιακού κύκλου, κυρίως κατά τη διάρκεια της διαστολής, η αγγειακές αντιστάσεις ελαχιστοποιούνται και παραμένουν σταθερές και παρόμοιες με τις αγγειακές αντιστάσεις κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικά προκαλούμενης υπεραιμίας. Ο υπολογισμός του λόγου Pd/Pa στο χρονικό αυτό σημείο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της αιμοδυναμικής σημασίας μίας επικαρδιακής στένωσης. Πρόσφατες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η διαγνωστική ακρίβεια των παραπάνω δεικτών είναι συγκρίσιμη μεταξύ τους, χωρίς καθαρή υπεροχή του ενός δείκτη έναντι του άλλου και φτάνει το 80% σε σύγκριση με το FFR. Σαν τιμή αναφοράς για τον

καθορισμό της ύπαρξης αιμοδυναμικά σημαντικής βλάβης έχει καθοριστεί το 0.89 και βλάβες με λόγω Pd/Pa ≤ 0.89 θεωρούνται αιμοδυναμικά σημαντικές και χρήζουν παρεμβατικής επαναγγείωσης¹⁶.

Σε δύο πρόσφατες μελέτες τη DEFINE-FLAIR και την iFR-SWEDEHEART με συνολικά > 4 500 ασθενείς, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 σε διαδερμική αγγειοπλαστική καθοδηγούμενη από FFR και σε διαδερμική αγγειοπλαστική καθοδηγούμενη από iFR με προκαθορισμένες τιμές αιμοδυναμικής σημαντικότητας FFR ≤ 0.80 και iFR ≤ 0.89 , αντιστοίχως. Το σύνθετο καταληκτικό αποτέλεσμα του θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή μη προγραμματισμένης επαναγγείωσης ήταν παρόμοιο στις δύο ομάδες. Μάλιστα στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε iFR, ο χρόνος επέμβασης, το κόστος επέμβασης και οι δυνητικά προκαλούμενες παρενέργειες ήταν σημαντικά μικρότερα^{17, 18}. Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες υποστηρίζεται η χρήση του iFR σαν εναλλακτική του FFR επιλογή για την επεμβατική αξιολόγηση της αιμοδυναμικής σημασίας μιας επικαρδιακής στένωσης (class I, level of evidence A)⁶.

ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΜΙΚΡΟΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Περίπου 40-50% των ασθενών με συμπτώματα σπηθάγχης ή/και ευρήματα αναστρέψιμης ισχαιμίας που προσέρχονται στο αιμοδυναμικό εργαστήριο για τη διενέργεια διαγνωστικής στεφανιογραφίας δεν παρουσιάζουν ευρήματα αποφρακτικής επικαρδιακής στεφανιαίας νόσου (στενώσεις < 50%) ή έχουν αγγειογραφικά φυσιολογικές¹⁹ στεφανιαίες αρτηρίες. Στη πλειονότητά τους οι ασθενείς αυτοί αντιπροσωπεύουν μία ετερογενή ομάδα ασθενών με μη αποφρακτική στεφανιαία νόσο (Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Artery disease – INOCA), η οποία συνήθως χαρακτηρίζεται από μικροαγγειακή νόσο και σπηθάγχη (microvascular angina) ή/και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με αγγειοσυσπαστική σπηθάγχη (vasospastic angina). Η κλινική σημασία των συγκεκριμένων παθήσεων είναι ιδιαίτερη καθότι σχετίζονται με σημαντική νοσηρότητα και έκπτωση της ποιότητας ζωής των ασθενών²⁰. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς επισκέπτονται τακτικά τις πρωτο-

βάθμιες και δευτεροβάθμιες υπηρεσίες υγείας λόγω των υποκείμενων συμπτωμάτων και η αδυναμία τεκμηρίωσης του υποκείμενου προβλήματος οδηγεί στη χρησιμοποίηση πολυτιμων πόρων και πολλές φορές σε οικονομικά ασύμφορες δοκιμασίες με πολύ υψηλό κόστος²¹.

Η συμβατική διαγνωστική στεφανιογραφία και η αξονική στεφανιογραφία δεν είναι ικανές από μόνες τους να θέσουν τη διάγνωση της μικροαγγειακής νόσου, καθώς παρέχουν μόνο ανατομικές πληροφορίες σχετικά με τη σοβαρότητα της στένωσης και την έκταση της στεφανιαίας νόσου χωρίς να υπάρχει η δυνατότητα της φυσιολογικής και αιμοδυναμικής αξιολόγησης του μικροαγγειακού στεφανιαίου δικτύου. Από την άλλη, οι μη επεμβατικές δυναμικές δοκιμασίες (PET perfusion imaging, SPECT) παρέχουν έμμεσες πληροφορίες σχετικά με τις στεφανιαίες αγγειακές αντιστάσεις μέσω της αξιολόγησης της παροχής αίματος σε συνθήκες άσκησης ή φαρμακευτικής υπεραϊμίας με αδενοσίνη. Ωστόσο, η αξιολόγηση του βαθμού αιμάτωσης / παροχής δεν έχει την απαραίτητη ευαισθησία στο να διαγνώσει τη σχετική συμμετοχή της επικαρδιακής και της μικροαγγειακής κυκλοφορίας στη μείωση της μυοκαρδιακής ροής αίματος.

Στο αιμοδυναμικό εργαστήριο, η στεφανιαία μικροκυκλοφορία μπορεί να αξιολογηθεί άμεσα κατά τη διάρκεια της διαγνωστικής στεφανιογραφίας. Η διαδικασία περιλαμβάνει τη χρησιμοποίηση ειδικού σύρματος το οποίο περιέχει ειδικό αισθητήρα πίεσης και θερμοκρασίας (Abbott Vascular PressureWire X) με τη χρησιμοποίηση φαρμακευτικών παραγόντων για την πρόκληση υπεραϊμίας με αδενοσίνη και αξιολόγησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας με την ενδοστεφανιαία χορήγηση ακετυλοχολίνης.

Η λογική της επεμβατικής αξιολόγησης της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας βασίζεται σε τρεις συνιστώσες. Καταρχάς, οι πλειονότητα των ασθενών παρουσιάζεται με συμπτώματα στηθάγχης για τη διενέργεια διαγνωστικής στεφανιογραφίας, η οποία είναι απλή και ασφαλής και προσφέρει τη δυνατότητα στον καρδιολόγο να παρέχει ακριβείς πληροφορίες για το αιτιοπαθογενετικό υπόβαθρο των υποκείμενων συμπτωμάτων. Δεύτερον, η διάκριση μεταξύ σημαντικών επικαρδιακών βλαβών, διαταραχών της μικροκυκλοφορίας (μικροαγγειακή νόσος) και της ενδοθηλιακής λειτουργίας αλλά και του μη καρδιολογικής αιτιολογίας προκάρδιου άλγους δίνει τη δυνατότητα της παροχής ακριβούς και στοχευμένης θεραπείας (precision

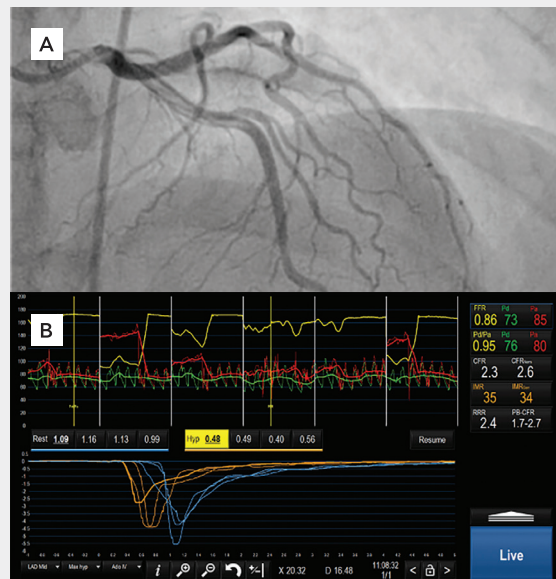
medicine) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες. Τρίτον, η τεκμηρίωση της δυσλειτουργίας των στεφανιαίων αγγείων παρέχει σημαντικές προγνωστικές πληροφορίες για τον ασθενή και τον κλινικό καρδιολόγο.

Η επεμβατική αξιολόγηση της λειτουργικότητας της στεφανιαίας κυκλοφορίας γίνεται σε δύο στάδια. Πρώτον με την αξιολόγηση της αγγειοδιασταλτικής εφεδρείας και των μικροαγγειακών αντιστάσεων σε έδαφος φαρμακολογικά προκλητής υπεραϊμίας με αδενοσίνη και δεύτερον από την παράδοση πρόκληση αγγειόσπασμου στο επικαρδιακό ή μικροαγγειακό δίκτυο της στεφανιαίας κυκλοφορίας κατά την ενδοστεφανιαία χορήγηση ακετυλοχολίνης.

Στο πρώτο βήμα αξιολογείται η στεφανιαία εφεδρεία ροής (Coronary Flow Reserve/CFR) και ο δείκτης μικροαγγειακής αντίστασης (Index of Microcirculatory Resistance/IMR) (εικόνα 2). Το CFR υπολογίζεται από το λόγο της στεφανιαίας ροής κατά τη διάρκεια υπεραϊμίας

Εικόνα 2.

Περιστατικό από το αιμοδυναμικό εργαστήριο του νοσοκομείου "Μητέρα". 45 ετών ασθενής, με συμπτώματα στηθάγχης και υποκείμενο διαβήτη τύπου 2 και μεταβολικό σύνδρομο. Η στεφανιογραφία (Α) ανέδειξε στεφανιαία αγγεία χωρίς αποφρακτική νόσο. Διενεργήθηκε μελέτη στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας, η οποία ανέδειξε μικροαγγειακή νόσο με IMR 35 και οριακό CFR 2.3 (Β). Η ασθενής ετέθη σε εξατομικευμένη και στοχευμένη θεραπεία (ασπιρίνη, ραμπριλίλη, ροσουβαστατίνη, νεπιβολόλη-νέας γενιάς β-αναστολέας με αγγειοδιασταλτική δράση) με σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων.



προς τη στεφανιαία ροή κατά την ηρεμία και αντιστοιχεί στην αγγειοδιασταλτική ικανότητα της στεφανιαίας κυκλοφορίας δηλαδή στη δυνατότητα αύξησης τη συνολικής στεφανιαίας ροής σε συνθήκες stress. Το CFR υπολογίζεται χρησιμοποιώντας τη τεχνική θερμοδιάλυσης (thermodilution) ως ο λόγος του μέσου χρόνου μετάβασης κατά την ηρεμία προς το μέσο χρόνο μετάβασης κατά την υπεραιμία (resting mean transit time/hyperaemic mean transit time). Παθολογικό θεωρείται το CFR με τιμή ≤ 2 ²². Το CFR αντιπροσωπεύει τη λειτουργικότητα συνολικά της επικαρδιακής και της μικροαγγειακής στεφανιαίας κυκλοφορίας. Η μικροαγγειακή αντίσταση, αξιολογείται με τον υπολογισμό του IMR ως το γινόμενο της μέσης πίεσης στο άνω τμήμα του αγγείου επί του μέσου χρόνου μετάβασης κατά τη διάρκεια μέγιστης υπεραιμίας (hyperaemic Pd x hyperaemic mean transit time). Η τιμή IMR ≥ 25 είναι παθολογική και αντιπροσωπεύει μικροαγγειακή νόσο και δυσλειτουργία²³.

Εν συντομία, η διαδικασία περιλαμβάνει τη χορήγηση ηπαρίνης σε δόση 70 iu/kg και τοποθέτηση οδηγού καθετήρα στο προς διερεύνηση αγγείο, συνήθως ο πρόσθιος καπίντας (το αγγείο με τη μεγαλύτερη περιοχική μυοκαρδιακής αιμάτωσης). Ειδικό σύρμα με αισθητήρα πίεσης και αιμάτωσης (PressureWire X, Abbott Vascular) τοποθετείται στο άνω τμήμα του αγγείου και κατόπιν γίνεται φαρμακολογική πρόκληση υπεραιμίας με ενδοφλέβια έγχυση διαλύματος αδενοσίνης στα 140 mcg/kg/min. Τυπικά, πριν τη διενέργεια των μετρήσεων χορηγούνται 200 mcg νιτρικών ενδοστεφανιαίως για την λύση οιοδήποτε ιατρογενούς αγγειόσπασμου (τοποθέτηση καθετήρα, χειρισμοί σύρματος). Οι μετρήσεις κατόπιν γίνονται με τη τεχνική θερμοδιάλυσης (thermodilution) και οι πληροφορίες στέλνονται ασύρματα σε ηλεκτρονικό υπολογιστή με ειδικό λογισμικό (CoroFlow, Coroventis) για τον υπολογισμό των προς μελέτη δεικτών.

Η αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας γίνεται με την ενδοστεφανιαία έγχυση ακετυλοχολίνης. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ακετυλοχολίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή μέσω της έκκρισης NO και χάλασης των λείων μυϊκών ινών με αύξηση της ενδοστεφανιαίας ροής. Σε ασθενείς με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η ακετυλοχολίνη σε υψηλές δόσεις προκαλεί άμεση διέγερση των λείων μυϊκών ινών με πρόκληση τελικώς αγγειόσπασμου. Η ακετυλοχολίνη μπορεί να χορηγηθεί ενδοστεφανιαία σε

προοδευτικά αυξανόμενες δόσεις φόρτισης (20, 50, 100, 200 mcg για το αριστερό σύστημα και 20, 50, 80 mcg για το δεξιό σύστημα) σε διάστημα 20 δευτερολέπτων έως 3 λεπτών. Εν συνεχεία διενεργείται αγγειογραφική απεικόνιση με έγχυση σκιαγραφικού, όταν ο ασθενής αναπτύξει προκάρδιο άλγος ή/και ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις με ανάσπαση των ST διαστημάτων ή 1 λεπτό μετά την ενδοστεφανιαία έγχυση ακετυλοχολίνης²⁴.

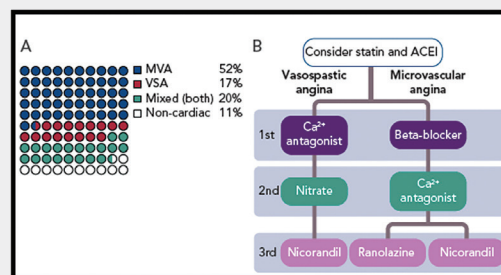
Σύμφωνα με τη διεθνή ομάδα, Coronary Vasomotion Disorders International Study Group, διακρίνουμε τρεις τύπους παθολογικών απαντήσεων²⁵:

1. Σπασμός επικαρδιακών αγγείων με ανάσπαση των ST και αγγειόσπασμο με στένωση $\geq 90\%$,
2. Μικροαγγειακός σπασμός με προκάρδιο άλγος, δυναμικές διαταραχές των ST διαστημάτων (κατάσπαση ή ανάσπαση) χωρίς σοβαρό αγγειόσπασμο των επικαρδιακών αγγείων ($\leq 90\%$ στένωση), που αντιπροσωπεύει λειτουργικό υπότυπο της μικροαγγειακής στηθάγχης.
3. Σημαντική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συνοδευόμενη από αγγειόσπασμο (στένωση $> 20\%$).

Κατά τη διάρκεια χορήγησης ακετυλοχολίνης η πρόκληση βραδυκαρδίας είναι συχνή αλλά συνήθως είναι αυτοπεριοριζόμενη και δεν χρήζει περαιτέρω παρεμβάσεων.

Η μελέτη CorMicA είναι η πρώτη τυχαίοποιημένη μελέτη που αξιολόγησε τη στοχευμένη θεραπεία με βάση τα ευρήματα της επεμβατικής αξιολόγησης της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας σε ασθενείς με τεκμηριωμένη ή πιθανή στηθάγχη. Συνολικά αξιολογήθηκαν 151 ασθενείς. Στο 52% των ασθενών τα ευρήματα ήταν συμβατά με μικροαγγειο-

Σχήμα 4.
Επίπτωση μικροαγγειακής νόσου σε ασθενείς με μη αποφρακτική στεφανιαία νόσο ή φυσιολογικά επικαρδιακά αγγεία (A). Θεραπεία εκλογής αναλόγως του παθολογικού υποστρώματος (B)²⁶



γειακή στηθάγχη, στο 17% διεγνώσθη αγγειοσυσπαστική στηθάγχη, στο 20% παρατηρήθηκε μεικτού τύπου διαταραχή και στο 11% τα συμπτώματα ήταν μη καρδιακής αιτιολογίας. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε στοχευμένη θεραπεία είχαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση της έντασης και της συχνότητας εμφάνισης των συμπτωμάτων στηθάγχης και σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής τους²⁶ (σχήμα 4).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Σε ασθενείς με στηθάγχη, η επεμβατική αξιολόγηση της στεφανιαίας κυκλοφορίας προσφέρει τη δυνατότητα άμεσης διάγνωσης και προγνωστικής αξιολόγησης και διαστρωμάτωσης της υποκείμενης στεφανιαίας νόσου. Με τη μέτρηση όλου του εύρους των λειτουργικών δεικτών (FFR, διαστολικοί δείκτες, CFR, IMR) δίνεται η δυνατότητα αξιολόγησης όλου του φάσματος λειτουργίας της στεφανιαίας κυκλοφορίας (επικαρδιακής και μικροκυκλοφορίας) και παρέχεται η δυνατότητα εξατομικευμένης και ακριβούς θεραπείας με στόχο τη βελτίωση της πρόγνωσης, των συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- DALYs GBD, Collaborators H, Murray CJ et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet* 2015;386:2145-91.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
- Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:31-40.
- Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020;382:1395-1407.
- Pijls NH, De Bruyne B, Peels K et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334:1703-8.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. [2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization]. *Kardiol Pol* 2018;76:1585-1664.
- Stegehuis VE, Wijntjens GW, Piek JJ, van de Hoef TP. Fractional Flow Reserve or Coronary Flow Reserve for the Assessment of Myocardial Perfusion : Implications of FFR as an Imperfect Reference Standard for Myocardial Ischemia. *Curr Cardiol Rep* 2018;20:77.
- De Bruyne B, Oldroyd KG, Pijls NHJ. Microvascular (Dys) Function and Clinical Outcome in Stable Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1170-1172.
- de Waard GA, Cook CM, van Royen N, Davies JE. Coronary autoregulation and assessment of stenosis severity without pharmacological vasodilation. *Eur Heart J* 2018;39:4062-4071.
- Corcoran D, Hennigan B, Berry C. Fractional flow reserve: a clinical perspective. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:961-974.
- Wilson RF. Assessing the severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334:1735-7.
- Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213-24.
- Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med* 2018;379:250-259.
- Parikh RV, Liu G, Plomondon ME et al. Utilization and Outcomes of Measuring Fractional Flow Reserve in Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:409-419.
- Volz S, Dworeck C, Redfors B et al. Survival of Patients With Angina Pectoris Undergoing Percutaneous Coronary Intervention With Intracoronary Pressure Wire Guidance. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2785-2799.
- 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;70:3088-3096.
- Davies JE, Sen S, Escaned J. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med* 2017;377:1597-1598.
- Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med* 2017;376:1813-1823.
- Patel MR, Peterson ED, Dai D et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886-95.
- Gdowski MA, Murthy VL, Doering M, Monroy-Gonzalez AG, Slart R, Brown DL. Association of Isolated Coronary Microvascular Dysfunction With Mortality and Major Adverse Cardiac Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Aggregate Data. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014954.
- Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. *Heart* 2018;104:284-292.
- Pijls NH, De Bruyne B, Smith L et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. *Circulation* 2002;105:2482-6.
- Lee BK, Lim HS, Fearon WF et al. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2015;131:1054-60.
- Sueda S, Kohno H, Ochi T, Uraoka T. Overview of the Acetylcholine Spasm Provocation Test. *Clin Cardiol* 2015;38:430-8.
- Ong P, Camici PG, Beltrame JF et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 2018;250:16-20.
- Ford TJ, Stanley B, Sidik N et al. 1-Year Outcomes of Angina Management Guided by Invasive Coronary Function Testing (CorMicA). *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:33-45.
- van de Hoef TP, Meuwissen M, Escaned J et al. Fractional flow reserve as a surrogate for inducible myocardial ischaemia. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:439-52.τ