

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ Ο ρόλος της φυσιολογίας της στεφανιαίας κυκλοφορίας στη σχέση ανατομίας-αιμάτωσης

Δρ. ΙΩΑΝΝΗΣ Β. ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΗΣ

Αν. Διευθυντής Σύνταξης

Με αφορμή την πρόσφατη δημοσίευση των συστάσεων (recommendations) για τις αναίμακτες απεικονιστικές δια-γνωστικές τεχνικές στα στεφανιαία σύνδρομα,¹ εστιάζοντας στο κεφάλαιο της ανατομικής ή λειτουργικής απεικόνισης της στεφανιαίας νόσου με κύριο εκπρόσωπο της πρώτης την αξονική στεφανιογραφία και της δεύτερης το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου (SPECT), το Ηχοκαρδιογράφημα (ΗΧΩ), την Μαγνητική Τομογραφία Καρδιάς (CMR) και την αξονική στεφανιογραφία αιμάτωσης μυοκαρδίου (CTP), και τη δημοσίευση στο παρόν τεύχος συναφούς άρθρου, επιχειρείται βραχεία ανασκόπηση με θέμα τη λειτουργική εκτίμηση της στεφανιαίας νόσου και τον ρόλο της φυσιολογίας της στεφανιαίας κυκλοφορίας στη σχέση ανατομίας-αιμάτωσης.

Για πολλές δεκαετίες η κλασική στεφανιογραφία χρησίμευε σαν το χρυσό πρότυπο για την διάγνωση και εκτίμηση της βαρύτητας της στεφανιαίας νόσου και οδηγό σημείο για τις επακόλουθες παρεμβάσεις με την αποδοχή του ορίου των 85% στένωσης της διαμέτρου του αυλού του στεφανιαίου αγγείου και της ελάττωσης της στεφανιαίας εφεδρείας κάτω του 50% να θεωρούνται σημεία κριτικής στένωσης. Οι αναίμακτες διαγνωστικές τεχνικές κατείχαν υποστηρικτικό ρόλο στην λήψη κλινικών αποφάσεων με δεδομένο ότι διαθέτουν ποικίλλουσα διαγνωστική ακρίβεια εξαρτωμένης από το επίπεδο του ισχαιμικού καταρράκτη που εντάσσεται κάθε μια.²

Με την πάροδο του χρόνου μεγάλες μελέτες στήριξαν τα αποτελέσματα των τελικών καταληκτικών σημείων της θεραπευτικής παρέμβασης στον εναλλασσόμενο ρόλο των μεθόδων ελέγχου ανατομίας ή λειτουργικής ισχαιμίας.³⁻⁵ Την τελευταία δεκαετία στις μελέτες χρησιμοποιήθηκαν μέθοδοι ελέγχου της φυσιολογίας της στεφανιαίας ροής^{6,7} παρακάμπτοντας τους περιορισμούς αφενός της στεφανιο-

γραφίας που συνάγει εμμέσως συμπεράσματα για τις λειτουργικές επιπτώσεις των στενώσεων, αφετέρου δε των αναίμακτων απεικονιστικών μεθόδων που χαρακτηρίζονται από την περιορισμένη χωρική ανάλυση.

Η επιλογή του ελέγχου της ανατομίας ή των μεθόδων λειτουργικής ισχαιμίας ως πρώτη επιλογή στην εκτίμηση της στεφανιαίας νόσου, παραμένει μέχρι σήμερα αμφιλεγόμενο με κύρια ερωτηματικά όπως:

- Η αναγνώριση των αποφρακτικών αλλοιώσεων του στεφανιαίου δικτύου με την στεφανιογραφία, αποτελεί κριτήριο βαρύτητας της ΣΝ που κατευθύνει την θεραπευτική αντιμετώπιση;
- Η απουσία της επαγόμενης σε δυναμική ή φαρμακευτική φόρτιση λειτουργικής ισχαιμίας στις απεικονιστικές τεχνικές (SPECT/PET-CT/CMR) είναι επαρκής η μη, δείκτης της βαρύτητας της ένοχης βλάβης των στενωτικών αλλοιώσεων του στεφανιαίου δικτύου;
- Η φυσιολογία της στεφανιαίας κυκλοφορίας, με δείκτες πίεσεως και δυναμικής ροής τόσο των επικαρδιακών αγγείων όσο και της μικροκυκλοφορίας αποτελεί τελικά το κλειδί στη σχέση στενώσεων / διαταραχών αιμάτωσης;

Οι συνηγορούντες υπέρ της επεμβατικής ανατομικής προσέγγισης υποστηρίζουν την υπεροχή της ως προς την ακρίβεια και το όφελος του ασθενούς, με επιχείρημα τη δυναμική ελλιπή ακρίβεια και το κόστος της προσθήκης απεικονιστικών διαγνωστικών τεχνικών στην συνήθη εκτίμηση. Αντίθετα οι υποστηρικτές της απεικόνισης ισχυρίζονται ότι η στεφανιαία ροή έχει πτωχή συσχέτιση με το βαθμό στένωσης του αγγείου και η ακόλουθη επαναίματωση αποτυγχάνει στο να βελτιώσει τη θνητότητα σε σχέση με τη φαρμακευτική αγωγή. (COURAGE, BARI 2D, SYNTAX).

Όμως το κατά πόσο έχει ή δεν έχει στεφανιαία νόσο

και από τις δύο προσεγγίσεις φαίνεται να είναι υπεραπλουστευμένο και δεν είναι επαρκές να καταδείξει από μόνο του τη βαρύτητα, την πρόγνωση και την περαιτέρω θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου. Την απάντηση αναμένεται να δώσει ο έλεγχος της φυσιολογίας της στεφανιαίας κυκλοφορίας. Οι τεχνολογικές εξελίξεις διαμόρφωσαν ένα νέο τοπίο στην εκτίμηση της σοβαρότητας των ανατομικών βλαβών, παρέχοντας επεμβατικούς και μη, δείκτες πίεσεων και δυναμικής ροής του στεφανιαίου δικτύου. Ο πλέον εν χρήσει δείκτης επεμβατικής εκτίμησης είναι η κλασματική εφεδρεία στεφανιαίας ροής (FFR).⁸

Η κλασματική εφεδρεία ροής, ως δείκτης διασπαστικής διαφοράς πίεσης των επικαρδιακών στεφανιαίων αγγείων, θεωρήθηκε το χρυσό πρότυπο επεμβατικού ελέγχου της φυσιολογίας της στεφανιαίας ροής και σταθερή αναφορά σύγκρισης προς κάθε νέο επεμβατικό ή αναίμακτο δείκτη ισχαιμίας. Μειονεκτεί όμως κατά το ότι επηρεάζεται από τις αυξημένες μικροαγγειακές αντιστάσεις και τις διαδοχικές στενώσεις σε νόσο στελέχους, από την χαμηλή επίπτωση του ουδού 0,80 στα τελικά καταληκτικά σημεία και από την παρουσία αδιευκρίνιστων εισέτι στοιχείων της.

Προκειμένου να εκτιμηθεί η επίπτωση συγκεκριμένης στενωτικής αλλοίωσης των επικαρδιακών αγγείων και να περιοριστεί η επίπτωση της μικροκυκλοφορίας, ένας νέος δείκτης iwFR (δείκτης στιγμιαίας μεταβολής πίεσης), ο οποίος εξάγεται χωρίς την πρόκληση υπεραιμίας, από την τελική περίοδο του καρδιακού κύκλου (75% της διαστολής με αποκλεισμό των τελευταίων 5 ms) κατά την οποία οι μικροαγγειακές αντιστάσεις είναι στο χαμηλότερο επίπεδο.⁹ Δύο μεγάλες μελέτες η iFR-SWEDEHEART και DEFINE-PCI χρησιμοποίησαν τον δείκτη αυτό σε σύγκριση με τον κλασσικό δείκτη FFR που έδειξε μη κατώτερη στα τελικά καταληκτικά σημεία.¹⁰ Δύο άλλες μελέτες FAME και DEFINEPCI, με τιμή του δείκτη iFR<0,90, έδειξαν ανωτερότητα έναντι της κλασσικής στεφανιογραφίας στην παραπομπή προς επεμβατική αντιμετώπιση με αγγειοπλαστική, επιλέγοντας εκείνες τις στενωτικές αλλοιώσεις που προκαλούσαν υπολειπομένη ισχαιμία.¹¹

Η Αξονική Στεφανιογραφία εξέλιξε ένα πρόγραμμα αναίμακτης μέτρησης (Virtual FFR) με υπολογιστική μέθοδο που βελτίωσε την διαγνωστική ακρίβεια της ανατομικής μελέτης. Τα αποτελέσματα των πρώτων μεγάλων κλινικών μελετών PROMISE, PLATFORM

and NXT που χρησιμοποίησαν το πρόγραμμα FFR CT σε συνεχεία της αξονικής στεφανιογραφίας (CCTA), ελάττωσε την ανάγκη παραπομπής για διαγνωστική κλασσική –διαδερμική –στεφανιογραφία κατά 44% στην PROMISE και 60% στην PLATFORM με το μειονέκτημα της κοστοβόρου στρατηγικής και της μη μέχρι σήμερα επαρκώς τεκμηριωμένης αξιολόγησης της.¹²

Η προοπτική πολυκεντρική μελέτη εκτίμησης ασθενών με προκάρδιο άλγος (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain-PROMISE) χρησιμοποίησε τη στρατηγική της αρχικής επιλογής του FFRCT η οποία έδειξε ότι τα ευρήματα της γενικώς ήταν ισοδύναμα προς αυτά των λειτουργικών δοκιμασιών επί ασθενών με συμπτωματολογία σταθερού προκάρδιου άλγους με περιορισμούς την μη εισαγωγή ασθενών με οξεία στεφανιαία σύνδρομα, καρδιακή ανεπάρκεια NYHA III,IV και σοβαρού βαθμού στηθάγχη.¹³

Παρόμοια αποτελέσματα αναφερθήκαν και από την πολυκεντρική μελέτη καταγραφής ADVANCE (Diagnostic Value of Non-invasive FFRCT in Coronary Care),¹⁸ σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αξονική στεφανιογραφία λόγω υποψίας ύπαρξης στεφανιαίας νόσου. Τα αποτελέσματα, έδειξαν ότι το FFRCT άλλαξε το πλάνο αντιμετώπισης σε ποσοστό 67% των μελετηθέντων σε σύγκριση με τα κέντρα που χρησιμοποίησαν μόνο τις ανατομικές πληροφορίες της CTA.¹⁴

Στα μειονεκτήματα συγκαταλέγονται, η ανάγκη παραδοχής μοντέλου της αρχής και τέλους του αγγειακού δικτύου με εικονική πρόκληση υπεραιμίας και η μη ύπαρξη σχετικού λογισμικού (HeartFlow Inc) στους περισσότερους αξονικούς τομογράφους (built-in software).

Στις αναίμακτες διαγνωστικές μεθόδους ελέγχου των λειτουργικών επιπτώσεων των ανατομικών στενώσεων με πρόκληση ισχαιμίας με αγγειοδιασταλτικά και σύγκριση με τη φάση ηρεμίας η τομογραφία εκπομπής μεμονωμένου πρωτονίου PET, με δυνατότητες μέτρησης σε επίπεδο pixel της τμηματικής μυοκαρδιακής αιματικής ροής MBF (myocardial blood flow), εξάγει δείκτες ισοδύναμους με τον CFR (coronary flow reserve-δείκτης στεφανιαίας εφεδρείας ροής με ΦΤ <25), η μαγνητική τομογραφία (CMR), η τελευταία εξέλιξη του λογισμικού της μελέτης αιμάτωσης της αξονικής στεφανιογραφίας (CTP), η μελέτη αιμάτωσης μυοκαρδίου με την Ηχοκαρδιογραφία και τέλος ο συνδυασμός επιπροβολής δεδομένων ανατομίας και αιμάτωσης CTA /

SPECT (Fusion Imaging), θα αποτελέσουν τα νέα διαγνωστικά εργαλεία στη σχέση ανατομίας και λειτουργικής ισχαιμίας.

Παρά τη διαφαινόμενη λύση που θα προσφέρουν οι αναφερθείσες νεότερες τεχνικές εκτίμησης της λειτουργικής επίπτωσης των ανατομικών στενώσεων, η σημασία της μικροκυκλοφορίας, που συμβάλλει στο 60% του συνόλου της στεφανιαίας κυκλοφορίας, θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη ως αιτία ισχαιμίας επί απουσίας αποφρακτικών αλλοιώσεων των επικαρδιακών στεφανιαίων αγγείων. Η στεφανιαία μικροαγγειακή δυσλειτουργία (Coronary Microvascular Dysfunction), απαντάται σε ποσοστό 50% των ασθενών με στηθάγχη και αποδίδεται κυρίως σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και σε σπασμό των στεφανιαίων αγγείων. Αιμοδυναμικά στην ηρεμία οι μεταβολές των πιέσεων και της ταχύτητας ροής παραμένουν ήπια παθολογικά διαταραγμένες σε μικρές και μέτριες στενώσεις, ενώ μετά από πρόκληση υπεραιμίας αυξάνεται η πίεση και μειώνεται η ταχύτητα ροής σε σημαντικές στενώσεις.

Έχουν προταθεί επεμβατικοί δείκτες δυναμικής μέτρησης πιέσεων και ροής που εκφράζουν τις μικροαγγειακές αντιστάσεις: hMR (Doppler derived hyperemic microvascular resistance με ΦΤ >25) και IMR (Thermodilution derived index microvascular resistance με ΦΤ <25). Παθολογικές τιμές τους επιβεβαιώνουν την Μικροαγγειακή στεφανιαία αντίσταση (Coronary Microvascular Resistance) και ταξινομούν τους ασθενείς αυτούς σε δομική (structural) δυσλειτουργία με συχνή εμφάνιση θανάτου και εμφράγματος και στη λειτουργική (functional) μορφή με αύξηση εισαγωγών στο Νοσοκομείο λόγω στηθάγχης.⁷

Εξελιγμένα πρωτόκολλα αναίμακτης απεικόνισης της αιμάτωσης με υψηλή ποσοτική ανάλυση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με CMR ή PET και Stress Echocardiography CFVR πρόκειται να παίξουν σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση των ασθενών με στηθάγχη και μη αποφρακτικές αλλοιώσεις των επικαρδιακών στεφανιαίων αγγείων ελέγχοντας την μικροκυκλοφορία.

Συμπερασματικά

Τεχνολογικές εξελίξεις (Thermodilution, Doppler, FFR, TIMI Frame Count, Contrast Blush), συνέβαλαν στην βελτίωση της εκτίμησης των λειτουργικών επιπτώσεων που προκαλούν οι στενωτικές βλάβες του στεφανιαίου δικτύου στα αιμοδυναμικά εργα-

στήρια. Παράλληλα εμπλουτίστηκε και το οπλοστάσιο των απεικονιστικών τεχνικών με προγράμματα υπολογισμού της δυναμικής των ροών και της ποσοτικής ανάλυσης της αιμάτωσης (PET, DSE, CMR, CTP-MBF, FFRCT, SPECT/CTA).

Η τρέχουσα προσοχή έχει εστιαστεί στην εκτίμηση της φυσιολογίας της στεφανιαίας κυκλοφορίας με αναίμακτες δυναμικές μετρήσεις των πιέσεων και της ροής, που επιτρέπουν τον συσχετισμό, στενώσεων επικαρδιακών αγγείων – δυσλειτουργίας αγγείων της μικροκυκλοφορίας –μυοκαρδιακής ισχαιμίας, χωρίς την ανάγκη πρόκλησης υπεραιμίας που απαιτούν μόνο αγγειογραφικά δεδομένα της στεφανιαίας ροής και της εκτίμησης της βαρύτητας της στένωσης.

Η Μικροαγγειακή Στεφανιαία Αντίσταση (CMR) αποτελεί την κλινική οντότητα της μικροαγγειακής και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και του σπασμού των στεφανιαίων αγγείων, που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με στηθάγχη χωρίς αποφρακτικές στενωτικές αλλοιώσεις των επικαρδιακών αγγείων με επεμβατικούς δείκτες δυναμικής μέτρησης στεφανιαίας ροής και πίεσεως (hMR, IMR).

Προς το παρόν και μέχρι την πλήρη αποδοχή τους στην κλινική πράξη, οι μέθοδοι ελέγχου της ανατομίας και λειτουργικής ισχαιμίας παραμένουν σε ισχύ, εναρμονισμένες με τις κατευθυντήριες οδηγίες, με τον Καρδιολόγο να παραμένει ο τελικός ρυθμιστής!!!

Βιβλιογραφία

1. Thor Edvardsen, Federico M. Asch., Brian Davidson et al. Non-invasive imaging in coronary syndromes recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance European Heart Journal - Cardiovascular Imaging (2022) 23,
2. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. Eur Heart J 2018;39: 3322–3330.
3. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from

- the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117:1283–91.
4. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. IS-CHEMIA Research Group. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020;382:1395–1407
 5. Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, Flather M et al.; SCOT-HEART Investigators. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018;379:924–33.
 6. Akira Suda, MD, PHD, Jun Takahashi, MD, PHD, Kiyotaka Hao, MD, et al. Coronary Functional Abnormalities in Patients With Angina and coronary artery disease JACC 2019
 7. Ozan M, Demir 1, Haseeb Rahman 1, Tim P. van de Hoef et al. Invasive and non-invasive assessment of ischaemia in chronic coronary syndromes: translating pathophysiology to clinical practice *European Heart Journal* (2022) 43, 105–117
 8. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan et al. FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve– guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991–1001
 9. Sen S, Escaned J, Malik IS, Mikhail GW et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1392–1402.
 10. Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, et al. iFRSWEDEHEART Investigators. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med* 2017;376:1813–1823.
 11. Jeremias A, Davies JE, Maehara A, et al. Blinded physiological assessment of residual ischemia after successful angiographic percutaneous coronary intervention: the DEFINE PCI study. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:1991–2001.
 12. Pontone G, Weir-McCall JR, Baggiano A, et al. Determinants of rejection rate for coronary CT angiography fractional flow reserve analysis. *Radiology* 2019;292:597–605
 13. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, Bittner D, Lee KL, Lu MT et al. Prognostic value of coronary artery calcium in the PROMISE study (Prospective Multi-center Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017;136:1993–2005.
 14. Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T et al. Real-world clinical utility and impact on clinical decision making of coronary computed tomography angiography – derived fractional flow reserve :lessons from ADVANCE Registry, *Eur. Heart J* 2018;0:1
 15. Rahman H, Scannell CM, Demir OM, et al. High-resolution cardiac magnetic resonance imaging techniques for the identification of coronary microvascular dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:978–986.