

**СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ „СВ. КЛ. ОХРИДСКИ,,
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

Университетска болница „Лозенец”

Директор Проф. Д-р Л. Спасов, д.м.

**Катедра по Вътрешни болести, фармакология и клинична
фармакология, педиатрия, епидемиология, инфекциозни и кожни
болести**

Ръководител катедра – Доц. Д-р Ж. Василева, д.м.н.

**НЕИНВАЗИВНИ, АНГИОГРАФСКИ И ЕНДОВАСКУЛАРНИ
ПОКАЗАТЕЛИ ЗА КОРОНАРНА РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЯ ПРИ
БОЛНИТЕ С ГРАНИЧНИ ПО ТЕЖЕСТ КОРОНАРНИ
СТЕНОЗИ**

Доц. Д-р Пламен Маринов Гацов, д.м.

Дисертационен труд

За присъждане на научната степен „Доктор на науките”

по специалност 03.01.47 „Кардиология”

София 2015

Дисертационния труд съдържа 290 страници. Онагледен е с 83 фигури и 56 таблици. Книгописът съдържа 305 заглавия, от които 7 на кирилица и 298 на латиница. Във връзка с дисертационния труд са осъществени 9 публикации, от които 4 статии и 5 научни съобщения.

Дисертационният труд е одобрен на предварително обсъждане на 15.05.2014 г. от Катедрения съвет на Катедра по “Вътрешни болести, фармакология и клинична фармакология, педиатрия, епидемиология, инфекциозни и кожни болести” към МФ на „СУ Св. Кл. Охридски”, гр. София.

Дисертантът работи като началник на Клиника по кардиология към УБ «Лозенец», гр. София.

Защитата на дисертационният труд ще се състои на 15.03.2015 от 14.00 часа в Аулата на УБ „Лозенец“, ул. „Козяк“ 1, на открито заседание на научното жури в състав:

Председател: Доц. д-р Добри Неделчев Хазърбасанов, д.м.

Членове: Проф. д-р Асен Рачев Гудев, д.м.н.

Проф. д-р Цветана Маринова Кътова, д.м.н.

Проф. д-р Димитър Христов Раев, д.м.н.

Проф. д-р Теменуга Иванова Донова, д.м.н.

Доц. д-р Жечка Цветкова Василева, д.м.н.

Доц. д-р Катерина Димитрова Витлиянова, д.м.н.

СЪДЪРЖАНИЕ

1. ВЪВЕДЕНИЕ	7
2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	9
2.1 ЦЕЛ	9
2.2 ЗАДАЧИ	9
3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	10
3.1 ИЗСЛЕДВАН КОНТИНГЕНТ	10
3.2 МЕТОДИ.....	10
3.2.1 <i>Диагностични методи</i>	10
3.2.2 <i>Статистически методи</i>	29
4. РЕЗУЛТАТИ	32
4.1 ДИАГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА ИНТРАВАСКУЛАРНИТЕ МЕТОДИ: FFR, CFR И IVUS, ЗА ОЦЕНКА НА ГРАНИЧНИ ПО ТЕЖЕСТ КОРОНАРНИ СТЕНОЗИ	32
4.1.1 <i>Демографски показатели</i>	32
4.1.2 <i>Клинична характеристика</i>	33
4.1.3. <i>Резултати от коронарната ангиография</i>	37
4.1.4 <i>Резултати от ангиографските измервания</i>	38
4.1.5 <i>Резултати от интраваскуларните измервания</i>	39
4.1.6 <i>Сравнение между тежестта на коронарната стеноза, оценена с различни морфологични методи - окомерно, с QCA и с US)</i>	44
4.1.7 <i>Сравнение между други анатомични показатели на КА</i>	49
4.1.8 <i>Анализ на показателите на КК и КР при различни дозови режими на и.к папаверин</i>	51
4.1.9 <i>Влияние на хиперемията върху КК при болни с гранични по тежест стенози</i>	51
4.1.10 <i>Корелации между различните клинични, лабораторни, неинвазивни, ангиографски и вътресъдови показатели при основната група болни</i>	53
4.1.11 <i>Повторяемост (надеждност) на резултатите при измерване на КР с различните методи - FFR и CFR</i>	59

4.1.12 Връзка между показателите на КР и вземането на решение за миокардна реваскуларизация	61
4.1.13 Връзка между рисковите фактори (РФ) за ИБС и различни ангиографски и вътресъдови показатели	62
4.1.14 Връзка между коефициентът на съпротивление на стенозата (КСС) и анатомичните показатели за тежест на стенозата.....	62
4.1.15 Връзка между коефициента на миокардна исхемия (КМИ) и показателите на КР и КСС.....	63
4.1.16 Установяване на прагови стойности на анатомичните показатели (от ангиография, QCA и IVUS) за откриване на функционално-значими стенози	64
4.2 ЕФЕКТИ НА ИНТРАКОРОНАРНИЯ НИТРОПРУСИД ВЪРХУ ОБЩАТА И КОРОНАРНАТА ХЕМОДИНАМИКА	75
4.2.1. Демографска характеристика	75
4.2.2 Резултати.....	75
5. ОБСЪЖДАНЕ	79
6. ИЗВОДИ	87
7. ПРИНОСИ	89
8. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	90

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АКБ	Аорто-коронарен бай-пас
АН	Артериално налягане
АТФ	Аденозин трифосфат
АХ	Артериална хипертония
БАК	Брой на ангиографските кадри
ДАН	Диастолно артериално налягане
ДКА	Дясна коронарна артерия
ЗД	Захарен диабет
ИБС	Ишемична болест на сърцето
КА	Коронарна артерия
КВ	Контрастно вещество
КК	Коронарен кръвоток
КМИ	Коефициент на миокардна исхемия
КР	Коронарен резерв
КС	Коронарен синус
КСС	Коефициент на съпротивление на стенозата
КТ	Компютърна томография
ЛК	Лява камера
ЛКА	Лява коронарна артерия
Лсх	Циркумфлексен клон на лява коронарна артерия
МИ	Миокарден инфаркт
М.л.д.	Минимален луменен диаметър
НСИ	Национален статистически институт
НТП	Нитропрусид
ПДКЛКА (ЛАД)	Преден десцендентен клон на лявата коронарна артерия
ПКИ	Перкутанна коронарна интервенция
РФ	Рискови фактори
САН	Систолно артериално налягане
СрАН	Средно артериално налягане

СЧ	Сърдечна честота
ТЕЕ	Транс-торакална ехокардиография
ТТЕ	Транс-езофагеална ехокардиография
ФК	Функционален клас
ЯМР	Ядрено-магнитен резонанс
APV	Averaged peak velocity
CFR	Coronary flow reserve
DSVR	Diastolic-systolic velocity ratio
FFR	Fractional flow reserve
HSR	Hyperemic stenosis resistance index
IMR	Index of myocardial resistance
IVUS	Intravascular ultrasound
LAD	Left anterior descending
MACE	Major adverse cardiac events
OCT	Optical coherence tomography
PCI	Percutaneous coronary intervention
PET	Positron emission tomography
PTCA	Percutaneous transluminal coronary angioplasty
QCA	Quantitative coronary angiography
QCTA	Quantitative computer tomography angiography
ROC	Receiver operating characteristics
SFR	Stenosis flow reserve
SPECT	Single photon emission computer tomography
SRC	Stenosis resistance coefficient

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечно-съдовите заболявания са сред най-често срещаните хронични заболявания и основна причина за смъртност в съвременния цивилизован свят. В нашата страна сърдечно-съдовите заболявания са причина за 2/3 от смъртността на населението. Ишемичната болест на сърцето (ИБС) във всичките ѝ форми е основен дял от тези заболявания. Тя е важно обществено-значимо заболяване, за борба с чиито последици са ангажирани огромни човешки и финансови ресурси в световен мащаб. През последните десетилетия медицинската наука и практика осъществи сериозни успехи в борбата си с ИБС. Наред с редицата нови медикаменти, в ежедневната практика навлязоха нови катетърни и оперативни методи за нейното лечение. Развиха се точни диагностични методи за откриването на заболяването и определянето на неговата тежест. Неинвазивните методи се обогатиха с различни нови стрес-тестове, подпомогнати от образни изследвания като ехокардиография, миокардна сцинтиграфия, позитрон-емисионна томография, компютърна томография, ядрено-магнитен резонанс и др. Ангиографският метод вече не е единствен за оценката на коронарната анатомия приживе. Появиха се множество интраваскуларни методи, които разшириха познанията ни за естеството и развитието на коронарната атеросклероза и подпомогнаха нашата ежедневна работа. Едновременно с това се натрупаха доказателства, че чисто анатомичния подход в преценката за тежестта на коронарната атеросклероза и влиянието, което тя оказва на коронарното кръвоснобдяване, носи редица недостатъци както от методологично, така и от субективно естество. Поради процеси като позитивно и негативно коронарно ремоделиране, дифузна атеросклеротична болест, наличие на коронарен спазъм, тромбоза, микросъдова болест и т.н., чисто анатомичната оценка не дава пълна информация за тежестта на миокардната исхемия. При това, в големия процент от случаите, тежестта на коронарна стеноза се определя субективно - визуално, окомерно от оператора. Затова, за да се оцени пълно потенциала на дадена стеноза да предизвика миокардна исхемия, се въведе функционалната оценка на стенозата, чрез измерване на коронарния резерв. Въпреки, че неинвазивните стрес-тестове могат да ни дадат някаква представа за промените на коронарния резерв, те не са достатъчно чувствителни и специфични за определена артерия. Затова се развиха методите на интраваскуларната оценка на коронарния резерв, базиращи се на промените в налягането (fractional flow reserve - FFR), или кръвотока (coronary flow reserve - CFR) в зоната след стенозата. Редица проучвания показаха, че една коронарна ревакуларизационна процедура е по-ефективна, с по-добра далечна прогноза и с по-малко разходи и рискове за болния, ако се води съгласно резултатите от измерването на коронарния резерв, а не само от анатомични критерии. Високостепенните коронарни стенози (над 70% стеснение на диаметъра) почти винаги показват намален коронарен резерв и налагат ревакуларизация. Тези със стеснение под 40% почти винаги имат нормален коронарен резерв и не налагат ревакуларизация. Важен остава

въпросът за т.н. «гранични» по тежест коронарни стенози - тези от 40 до 70%, които могат да предизвикват, или не миокардна исхемия. Това не може да се прецени с чисто анатомични методи и налага функционална оценка. Тази оценка е интраваскуларна, за установяване на хемодинамичната им значимост, т.е. за откриване на намален коронарен резерв. Изработването на ясни критерии от неинвазивните, анатомичните и функционални интраваскуларни изследвания за оценка тежестта на стенозата, нейното определяне като хемодинамично-значима, исхемия-предизвикваща и налагаща миокардна реваскуларизация, е от изключителна важност за тези болни. Това е и основната задача на настоящия труд.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

2.1 Цел

Да се установят показателите от неинвазивните, ангиографски и вътресъдови диагностични методи определящи стенозата като хемодинамично-значима и налагаща миокардна реваскуларизация при болни с гранични по тежест коронарни стенози.

2.2 Задачи

1. Да се направи подробна клинична, неинвазивна и инвазивна характеристика на болните с „гранични” по тежест стенози на коронарните артерии.

2. Да се установи честотата на доказана миокардна исхемия от неинвазивните изследвания (стрес-тест с физическо натоварване) при тази група болни.

3. Да се установи честотата на понижен коронарен резерв (КР), установен с FFR и/или CFR при тази група болни.

4. Да се оцени надеждността на всеки от методите за оценка на КР – FFR и CFR.

5. Да се съпоставят помежду им най-често използваните методи за анатомична оценка на тежестта на коронарните стенози: визуална, количествена коронарна ангиография (QCA) и вътресъдов ултразвук (IVUS)

6. Да се изследва взаимовръзката между клиничните данни, РФ и данните за миокардна исхемия от тестът с физическо натоварване с показателите на КК и КР

7. Да се изследва взаимовръзката между показателите от анатомичните измервания на КА и данните от интракоронарното изследване на КК и КР.

8. Да се определят прагови стойности на анатомичните показатели за откриване на стенози, предизвикващи миокардна исхемия (понижен КР).

9. Да се определи влиянието на резултатите от интракоронарните изследвания върху вземането на решение за коронарна реваскуларизация при болните с гранични по тежест стенози.

10. Да се определи необходимата и достатъчна доза на интракоронарен папаверин за предизвикване на максимална миокардна хиперемия.

11. Да се изследват ефектите на интракоронарен натриев нитропрусид върху общата и коронарна хемодинамика.

3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

3.1 Изследван контингент

Обект на настоящия труд са общо 171 болни, разделени в три групи:

I. При 143 е извършена оценка на диагностичната стойност на някои инвазивни вътресъдовите методи – FFR, CFR и IVUS, за откриване на стенози, налагащи реваскуларизация.

II. При други 18 е извършена оценка на ефектите на интракоронарен натриев нитропрусид върху коронарната и общата хемодинамика. За оценка на коронарната хемодинамика е използван FFR.

III. При 10 болни е извършена само ангиографска визуална и QCA оценка на степента на стенозите, без да са използвани вътресъдови методи.

Всички болни по точки I и II са изследвани от автора на този труд в катетеризационната лаборатория на Клиниката по кардиология на Университетска болница „Лозенец“, база на Медицинския факултет на СУ „Св. Климент Охридски“.

Болните по точка III са изследвани инвазивно от друг екип в катетеризационната лаборатория на МБАЛ гр. Пазарджик, като резултатите от визуалната и QCA-оценка на стенозите при тях са анализирани от автора, след съгласие от страна на операторите и ръководството на болницата.

Проучването обхваща периода 2010 – 2014г. и включва болни с доказана, или подозирана исхемична болест на сърцето (ИБС), при които от коронарографията е установена гранична по степен стеноза (от 40 до 70% стеснение на диаметъра на артерията), оценена визуално. Използването на различните, описани в тази разработка, анатомични и функционални методи за оценка на тежестта на стенозата при тези болни, е продиктувано от необходимостта да се вземе ясно решение за-, или против коронарна реваскуларизираща процедура, било то с катетър (перкутанна коронарна интервенция - ПКИ), или оперативно (аорто-коронарен бай-пас - АКБ).

3.2 Методи

3.2.1 Диагностични методи

3.2.1.1 Данни от анамнезата

За определяне на типа исхемичната болест при пациентите бяха използвани: при стабилна стенокардия – степените по Канадската класификация, а при острия коронарен синдром без ST-елевация, класификацията на Braunwald за нестабилна стенокардия (Braunwald 1997)(32).

За поставяне на диагнозата остър миокарден инфаркт (ОМИ) с ST-елевация, бяха използвани критериите, залегнали в ръководството на Европейското кардиологично дружество (Steg 2012ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation)(262).

Наличието на рискови фактори (РФ) за коронарна атеросклероза, освен възраст и мъжки пол, като: захарен диабет (ЗД), хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, тютюнопушене, злоупотреба с алкохол, артериална хипертония, фамилна анамнеза за ИБС, хиперурикемия, беше оценено по стандартните критерии от анамнезата и лабораторните изследвания по време на хоспитализацията.

3.2.1.2 Ехокардиография

От стандартното ехокардиографско изследване при всеки от болните, бяха взети за анализ само диастолната дебелина на междукамерната преграда в мм и на свободната стена на лявата камера в мм, от 2D-ехокардиографски стандартен парастернален срез по дългата ос на сърцето. Апарат Accuson 2000, USA .

3.2.1.3 Лява сърдечна катетеризация и диагностична коронарна артериография

Диагностичната коронарна артериография се извършва по стандартен за катетеризационната лаборатория начин. След местна анестезия с лидокаин в областта на дясната радиална артерия, или дясната ингвинална гънка, перкутанно се пунктира дясната радиална артерия (в големия процент от случаите), или обща бедрена артерия (в малък процент от случаите) и по водач се въвежда артериален кожух (дезиле) с размер 6F с клапа и странично рамо. След промиване на дезилето в радиалната артерия се инжектира коктейл от 5000 Е хепарин + 3мг верапамил, а в случаите на използване на дясната обща бедрена артерия – 10 мл. хепаринизиран серум (2500Е хепарин сулфат в 500 мл. 0,9% NaCl). Последователно се провеждат: артериография на лявата и дясната КА с ляв и десен Джаткинс – тип коронарни катетри. В двете КА се инжектира нейонно йод-съдържащо контрастно вещество (Joramiro, Jomeron, Omnipaque, Visipaque или Ultravist). Визуализирането на ЛКА става в най-малко 4 взаимно-ортогонални проекции, а на ДКА – в най-малко 2 ортогонални проекции. При нужда, се извършва ангиография в допълнителни проекции, за най-ясно изобразяване на участъците на интерес от коронарните артерии – коронарните стенози, бифуркациите и участъците за измерване на референтните диаметри на съда. Тази проекция, в която стенозата е изглежда най-високостепенна, се избира за извършване на следващите измервания. За определяне на типа коронарна церкулация (ляв, десен и балансиран), както и на съответния сегмент на КА (проксимален, среден и дистален), бяха използвани обичайните

критерии: десен тип циркуляция имат болните, при които постеродесцендентния и постеролатералните клонове излизат от ДКА; ляв тип циркуляция – когато постеро-десцендентния и постеро-латералния са от ЛКА и балансиран тип циркуляция – когато постеро-десцендентния е от ДКА, а постеро-латералния от ЛКА.

Измерване на артериалното налягане.

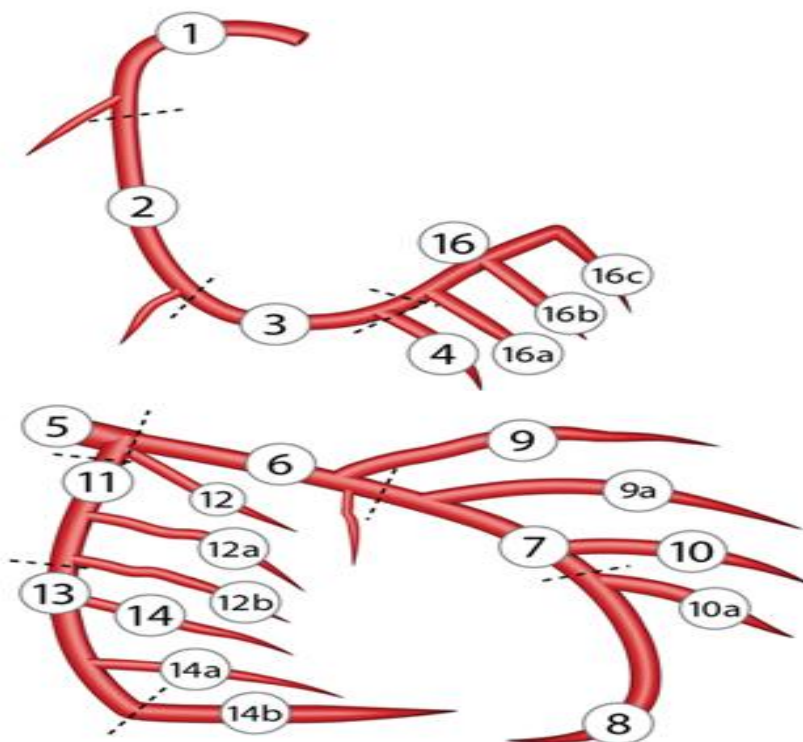
Ляв Джаткинс-тип, или EBU въвеждащ катетър с широк лумен, без странични дупки, се позиционира в устието на ЛКА. Следи се кривата на регистрираното артериално налягане от върха на катетъра да има нормална форма и да не показва обструкция на кръвотока в артерията (“вентрикуларизация” на кривата). След изследването на ЛКА, се въвежда Джаткинс-тип десен въвеждащ катетър, за измерванията в ДКА. Непрекъснато се записват систолното (САН), диастолното (ДАН) и средното артериално налягане (СрАН).

3.2.1.4 Визуална (окомерна) оценка на степента на стенозата

След извършването на диагностичната коронарография, ангиографския филм бива разглеждан от двама опитни интервенционални кардиолози. Степента на атеросклеротичните стенози на КА се определя визуално чрез съгласие между двамата. При преценка за наличие на граничини по степен стенози – стеснение на диаметъра на КА от 40 до 70% (Ben-Dor 2012)(27), (Stiel 1997)(264), (Aschermann 1993)(17), (Fisher 2002)(75), (Shin 2011)(254), (Koh 2012)(150) се извършва количествена коронарна ангиография (ККА) (quantitative coronary angiography - QCA) на стенозите представляващи интервенционален, или евентуално оперативен интерес. След това, по преценка на оператора се пристъпва към инвазивни техники за допълнителна оценка на степента на стенозите (CFR, FFR, IVUS).

3.2.1.5 Изчисляване на SYNTAX сбор

За изчисляване на SYNTAX сбор с цел оценка на тежестта на коронарната болест беше използвана съответната номерация на сегментите, използвана в проучванията с този метод (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) (Kappetein 2006) (122), (Serruis 2009)(248), (Valgimigli 2007)(275), (Sianos 2005)(256), (Фиг.1) (<http://ir-nwr.ru/calculators/syntaxscore.htm>)



Фигура 1: Схема на номерацията на сегментите на КА, използвана при изчисляването на SYNTAX-сбор

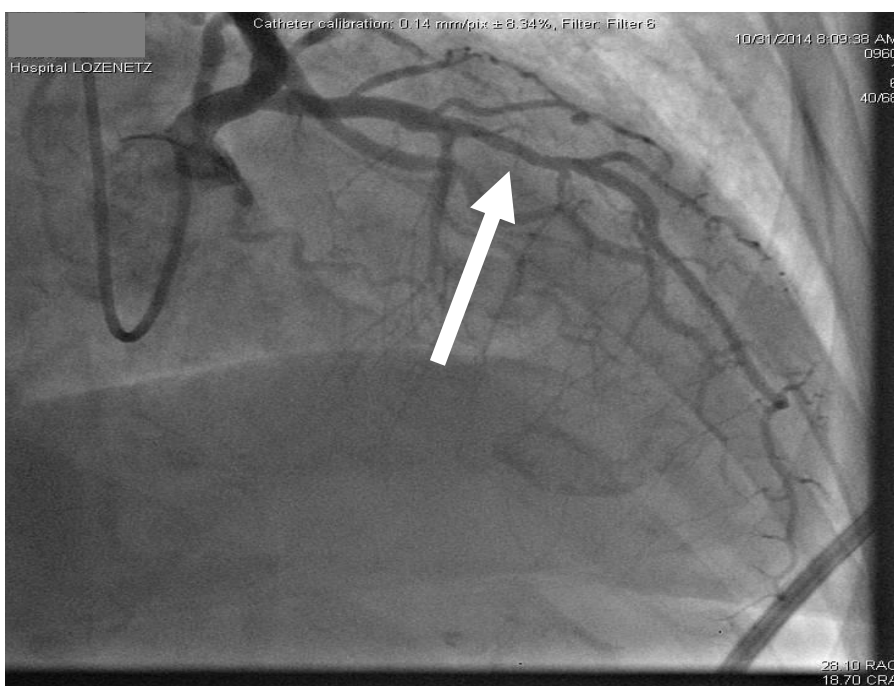
3.2.1.6 Количествена коронарна ангиография – quantitative coronary angiography (QCA)

Използвана е QCA, фабрично приложена към софтуера на апарат за ангиографски изследвания Innova 2000 (General Electric Company, USA).

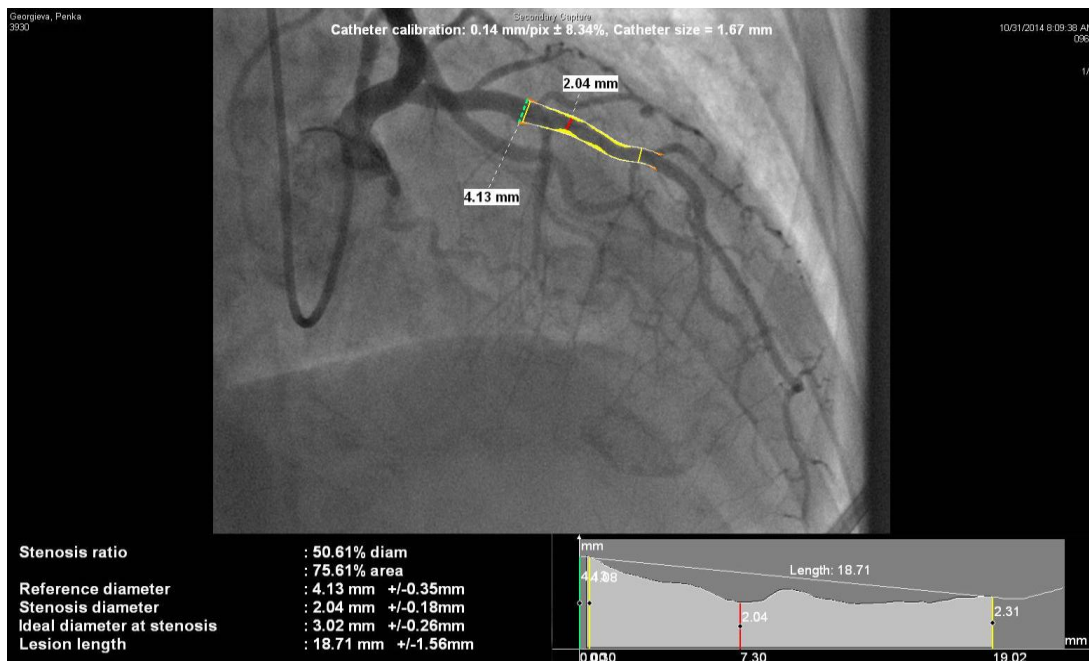
След задаване от страна на оператора на началната и крайната точки на изследвания сегмент на артерията, апаратът автоматично оценява траекторията на съда, открива и очертава контура на съда и определя референтния диаметър на артерията. Точността на измерванията посредством QCA системата е широко проучена и доказана в редица изследвания (Reiber 1995)(230) (Reiber 1997)(229), (Zweit 1994)(305), (Keane 1995)(127). Резултатите от анализа се представят в графичен и табличен вид (Фиг. 2 а и 2 б). Основните показатели са: диаметър (мм) и площ (mm^2) на референтният сегмент, диаметър (мм) и площ (mm^2) на лумена на най-стеснения сегмент на стенозата (минимален луменен диаметър - minimal lumen diameter – MLD и минимална луменна площ – minimal lumen area - MLA), идеален луменен диаметър (изчислява се от системата), степен на стенозата, като % от диаметъра и % от площта на

референтния сегмент, и дължина на стенозата (мм). Практическите стъпки по определянето на горните показатели са:

- избиране на проекцията и на този кадър от коронарната ангиография, в който степента на стенозата е най-голяма и най-добре изобразена. По правило този кадър трябва да е в края на диастолата;
- калибриране на системата по коронарния катетър;
- маркиране на началната и крайната точка на стенозата;
- автоматично очертаване от апарата на вътрешния и външния контур на артерията в избрания сегмент;
- изчисляване на горните показатели и представянето им в графичен и табличен вид.



Фигура 2 а: Гранична стеноза в средния сегмент на ЛАД (стрелка), налагаща допълнителна оценка за хемодинамична значимост



Фигура 2 б: Същата стеноза с измерени остнови показатели, посредством QCA-системата

3.2.1.7 Измервания на КК и КР със система за интракоронарни измервания ComloWire/ComboMap®, модел 6800 (Volcano, Rancho Cordova, CA)

Системата се състои от анализиращ и записващ апарат – ComboMap и коронарен водач - ComboWire. Последният се състои от два компонента, включени в един водач – за интракоронарни Доплер-ехографски измервания и за измерване на налягането.

Основните показатели се измерват в две състояния – изходно (базално) и по време на максимална хиперемия. Хиперемията се предизвиква в нашата лаборатория чрез интракоронарно (и.к.) прилагане на един от двата медикамента:

1. Папаверин хидрохлорид
2. Натриев нитропрусид

Подготовка на разтворите за интракоронарно приложение на натриев нитропрусид и папаверин за предизвикване на миокардна хиперемия:

а. Натриев нитропрусид

Разтворът на натриевия нитропрусид се разреждаше с физиологичен серум така, че в 1 мл разтвор да има 10 µg от веществото.

При 18 болни (27 артерии), дозата на препарата, инжектиран интракоронарно, беше съобразена с теглото на болния – 0,5 µg/kg тегло. При тези болни беше анализиран ефекта на медикамента върху общата и коронарна хемодинамика.

б. Папаверин хидрохлорид

1 амп. Папаверин хидрохлорид се разреждаше с физиологичен серум така, че в 1мл разтвор да има 1 мг от медикамента.

При 12 болни беше изследван двоен дозов режим за ЛКА. Интракоронарно в ЛКА се инжектираше първоначално 12 мг папаверин и се правеха съответните измервания (CFR, FFR). Изчакваше се да изтече ефекта на папаверина и се инжектираше нова, по-висока доза от медикамента – 20 мг папаверин. Отново се измерваха CFR и FFR.

При всички останали болни се използваше стандартната доза на i.c. папаверин – 12 мг за ЛКА и 9 мг за ДКА.

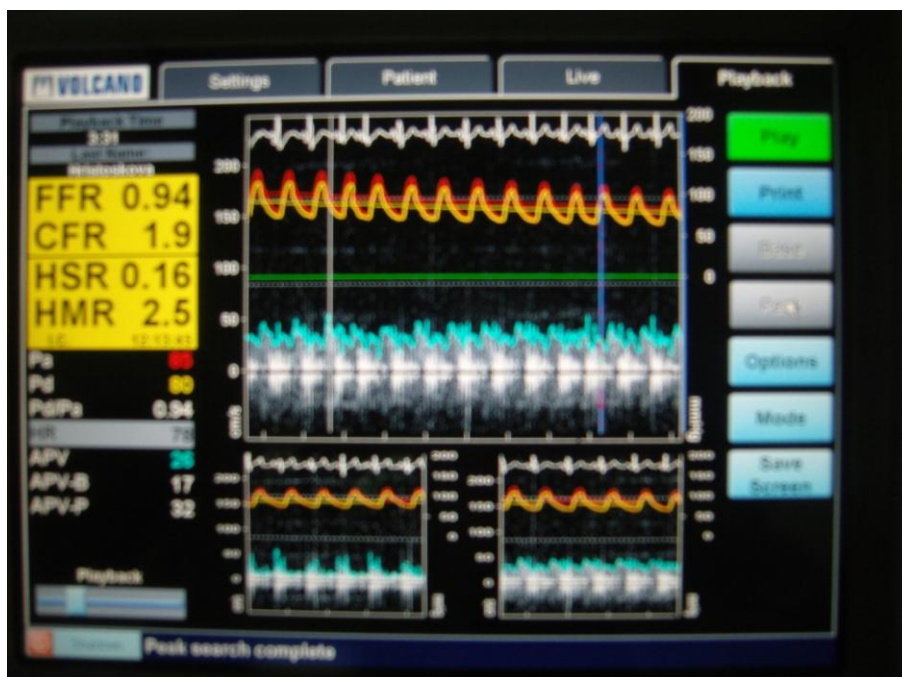
При нужда от последващи измервания се използваха посочените стандартни дози от медикамента.

Характеристика на системата ComloWire/ComboMap[®], модел 6800 (Volcano, Rancho Cordova, CA)

а. ComboMap

Апартът ComboMap анализира два типа данни – тези от Доплеровият компонент на водача: осреднена върхова скорост на кръвотока (averaged peak flow velocity - APV), диастолно-сistolно отношение на скоростта на кръвотока (diastolic- systolic velocity ratio - DSVR) и коронарен резерв (coronary flow reserve - CFR). Последният е изчислен въз основа на осреднените върхови скорости на кръвотока при максимална хиперемия (APV peak), отнесени към осреднените върхови скорости на кръвотока без хиперемия, т.е. базални условия (APV base). Показателят се нарича коронарен резерв на кръвотока – coronary flow reserve – CFR. Втория тип данни са от компонента на водача, измерващ налягането в КА. Това е средното налягане от върха на водача, който се разполага дистално от изследваната стеноза – Pd и средното налягане от коронарния катетър, разположен в остиума на артерията – Pa. Това отношение, заедно с моментните стойности на средното налягане в двете точки (връх на водача и водещия катетър) се представя непрекъснато на монитора на апарата. При предизвикване на максимална хиперемия, това отношение представлява и се изписва на екрана на апарата като частичен резерв на кръвотока – fractional flow reserve – FFR.

На фигура 3 е даден общ изглед на монитора на апарата ComboMap с измерените стойности на всички показатели.



Фигура 3. Едновременно определяне на FFR и CFR при болен с умерена по степен коронарна стеноза (наш случай)

CFR - Спектралния анализатор на апарата в реално време разлага получените данни за скоростта на КК, в зоната на пробния обем, на съставните скорости, посредством бързите трансформации на Фурие (Segal 1992)(245), (Ofili 1993)(212), (Ofili 1993)(213), (Kern 1997)(135). Скоростта на КК се представя в реално време на дисплей, записва се на DVD-диск и може да се отпечата на термо-чувствителна хартия.

Върховата скорост на кръвотока се трасира от апарата и автоматично се изчисляват следните показатели:

- Осреднената върхова скорост на кръвотока – average peak velocity (APV) – осреднената върхова скорост на КК в рамките на 2 сърдечни цикъла.
- Диастолно-систолично отношение на скоростта на КК – diastolic-systolic velocity ratio (DSVR) - отношение на осреднената върхова скорост на кръвотока в диастола към тази в систола.
- Коронарния резерв (coronary flow reserve - CFR) се изчислява по съответния изложен по-долу начин след прилагането на хиперемизиращ медикамент

FFR – Теоретичните постановки за създаването на показателя „частичен резерв на кръвотока” – fractional flow reserve (FFR), са изложени в раздела „Обзор” на настоящия труд. Накратко, показателят представлява отношението

на средното налягане в КА дистално от коронарната стеноза, към средното налягане в аортата (Pd/Pa) по време на максимална хиперемия (Pijls 1996)(223)(De Bruine 1994)(52). Поради пряката връзка - коронарно налягане – КК, този спад в налягането показва степента на намаляване на КК в зоната след стенозата. Спадът в кръвоснабдяването е условие за възникване на миокардна исхемия в тази зона. Апаратът отчита налягането на върха на водача - Pd (ComboWire) и го отнася към налягането от върха на водещия катетър - Pa, като последното се предава посредством съответния интер-фейс кабел между хемодинамичната станция на ангиографския апарат и ComboMap апарата.

Коефициент на съпротивление на стенозата - КСС (stenosis resistance coefficient - SRC)

Това е създаден от нас, нов коефициент за оценка на хемодинамичната значимост на стенозата (съпротивление, оказвано на КК при преминаване през стенозата), основаващо се на комбинация от показател, произведен на FFR: $1 - FFR \times 100$, отразяващ спадът на налягането в зоната след стенозата на КА, като процент от налягането в аортата (относителен спад на налягането) и осреднената върхова скорост на кръвотока в КА в същата зона, и двете при максимална хиперемия. По този начин:

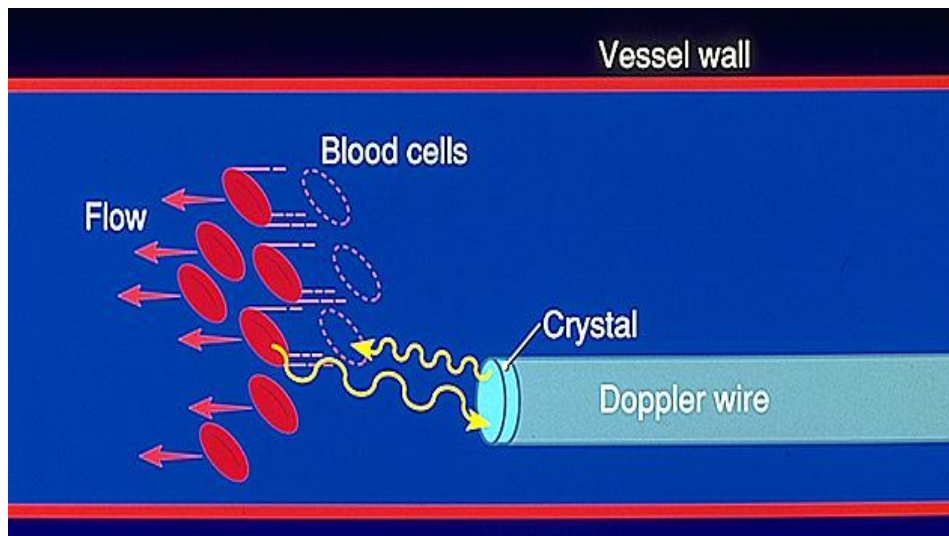
$$\text{КСС} = (1 - \text{FFR}) \times 100 / \text{APV}_{\text{peak}}$$

Стойностите на КСС ще нарастват при ниски стойности на FFR и при ниски стойности на APV, като това нарастване ще бъде още по-изразено при комбинацията от двете. По този начин наличието на високостепенна стеноза със значителен спад на налягането през нея и съответния спад на скоростите на КК, ще доведе до по-чувствително нарастване на коефициента, което ще подобри неговата диагностична стойност. Включвайки едновременно специфичния за епикардната стеноза показател FFR и актуалната скорост на КК в зоната след стенозата, той дава пълна оценка за коронарната хемодинамика и потенциалните условия за миокардна исхемия, т.е. това е показател за фактическото състояние на коронарното кръвоснабдяване в дадената миокардна зона.

б. ComboWire

ComboWire представлява коронарен водач, с диаметър 0,014 инча (0,035 см), с дължина 175 см с гъвкав и изкривяем радиоконтрастен край (последните 3 см от водача), на чийто край са монтирани два вида трансдюсери: 1.) 15 MHz пиезокристален трансдюсер за интракоронарни доплерови измервания (Ofili 1993)(212), (Ofili 1993)(213), Segal 1992)(245) и 2) и пиезокристален трансдюсер за измерване на интракоронарното налягане. Комбинацията от висока честота на повторяемост на ултразвуковите импулси, подавани от доплеровия трансдюсер – до 90 KHz и разстояние от върха до пробния обем от 5 мм, позволява регистрирането на скорости на КК до 4 м/сек (Doucette 1993)(64).

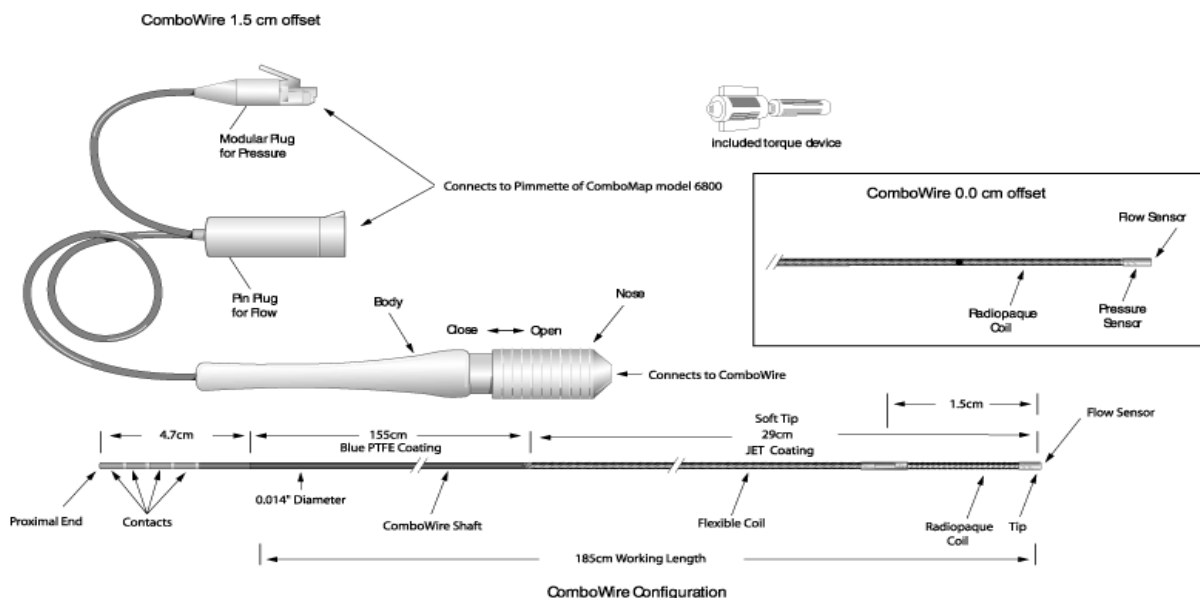
Излъчването на ултразвуковия сигнал става под ъгъл от 25° , което прави пробен обем с диаметър 2,25 мм (фиг. 4).



Фигура 4: Ултразвуковите вълни, излъчени от пиезокристал в края на на водача се отразяват от еритроцитите и се приемат отново, като апаратът изчислява скоростта на кръвотока в зоната на пробния обем.

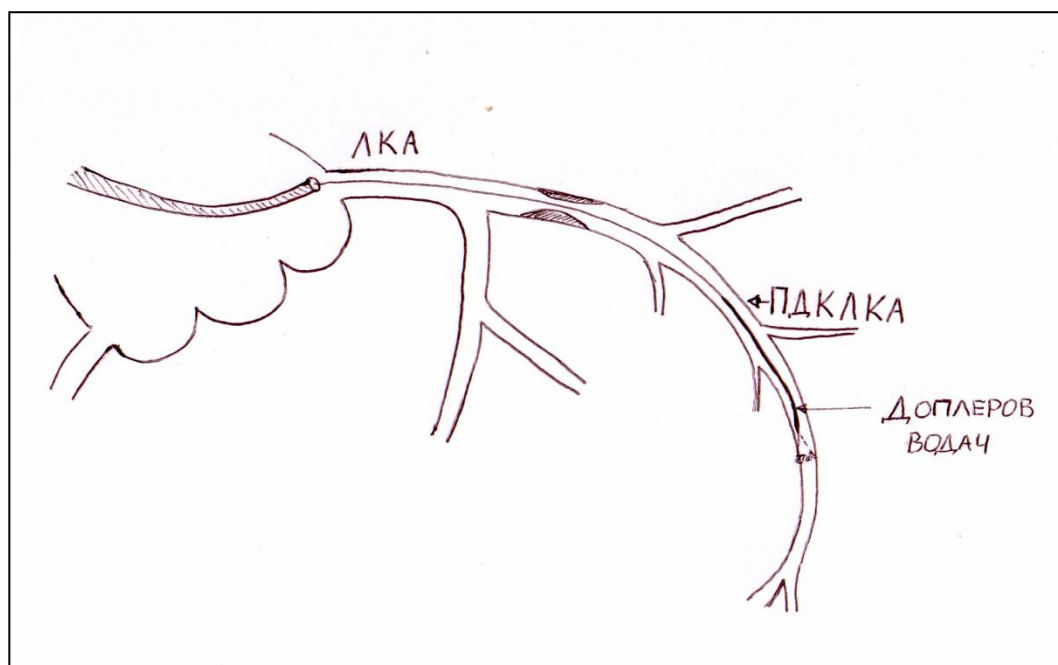
Широкият пробен обем гарантира попадането му в кръвотока и регистрирането на скоростите на КК, включително в сравнително извити участъци на КА. Проксималният край на FloWire се включва в специален стерилен накрайник, който се свързва с кабела на анализиращия апарат ComboMap. И водачът и стерилният накрайник са за еднократна употреба.

Втората компонента на водача е тази за налягане, чрез която отново на принципа на деформацията на пиезокристал се подава информация за налягането в КА. Двата компонента на водача имат отделни стерилни накрайници за включване в апарата ComboMap (Фиг. 5).

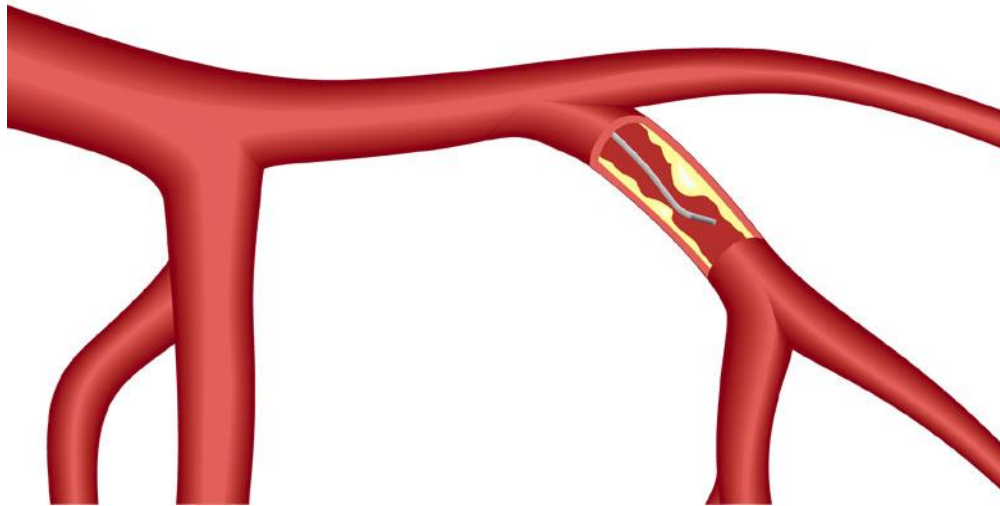


Фигура 5. Схема на водача ComboWire за едновременно измерване на скоростта на кръвотока и коронарно налягане на върха на водача

Водачът притежава качествата на стандартен PCI водач, с който се преодоляват всякакви, включително високостепенни, коронарни стенози и най-често се използва в последващата коронарна ангиопластика. На фигури 6 а и 6 б е представено положението на водача в зонта след стенозата на коронарната артерия.



Фигура 6 а: Положение на водещия катетър и водача в ЛАД, дистално от стенозата за измерване на FFR и CFR.



Фигура 6 б: Позиция на ComboWire в коронарната артерия в зоната след изследваната стеноза (фигурата не е съвсем точна – върхът на водача трябва да е по-дистално от станозата)

Практически стъпки по измерване на CFR и FFR

След включване на апарата, се извършва съединяване на накрайниците на водача към апарата и калибриране на водача ComboWire на ангиографската маса. През водещия катетър в изследваната КА се инжектира 0,1 мг нитроглицерин. След това водачът се въвежда по стандартен начин през водещият катетър в КА. Върхът на водача (съдържащ и двата вида трансдюсери), се позиционира отвъд стенозата на артерията на разстояние поне 10 пъти референтния диаметър на съда – около 2 см, с цел избягване на регистриране на ускорен и турбулентен кръвоток в зоната непосредствено след стенозата (Kern 2001) (142). Участъкът дистално от върха на водача трябва да е без значителни извивки и с достатъчно голям калибър (диаметър > 1 мм), за сигурно регистриране на целия спектър на КК. След установяване на стабилен сигнал от коронарния кръвоток и добра крива на дисталното налягане се натиска бутонът “Base” на апарата. В долната лява половина на екрана се появява стоп-кадр на КК в изходно състояние (без хиперемия). След това в КА се инжектира съответното количество хиперемизиращ медикамент - натриев нитропрурид, или папаверин. Изчаква се да започне действието на медикамента (покачване на скоростта на КК и спад на дисталното налягане в КА) и се активира търсенето на максималните стойности на миокардната хиперемия, чрез натискането на утона “Search”. През следващите сърдечни цикли апаратът търси и регистрира максималните показатели на скоростта на кръвотока, като автоматично изчислява CFR, като отношение на APV при хиперемия, към тази при покой (APV_{peak}/APV_{base}) и стойността на FFR, като отношение на най-ниското дистално средно коронарно налягане към средното аортно налягане

(Pd/Pa). В зависимост от начина на приложение на хиперемизиращия медикамент, апаратът има два режима на търсене: 1) Интракоронарен (i.c.) – при него стойността на FFR се търсят в следващите 12 -36 сърдечни цикъла, а на CFR за 5 – 36 сек. и 2) Интравенозен (i.v.) при който стойността на FFR се търси в следващите 18-72 сърдечни цикъла, а на CFR – в следващите 5 до 72 сек. При включени и двата накрайника на водача, апаратът изчислява и двата показателя (CFR и FFR). Ако се включи само единият от двата, се появява само стойността на съответния параметър (CFR, или FFR).

Стойностите на CFR и на FFR се появяват в горния ляв ъгъл на дисплея (фиг. 7 а и б).



Фигура 7 а: Измерване само на CFR (без FFR) и на основните показатели на скоростта на кръвотока (наш случай)

При некачествен Доплеров запис, непозволяващ точни измервания, се извършва повторно измерване на показателите (изход и при хиперемия), като върхът на водача се репозиционира до получаването на качествен сигнал. При всички пациенти се цели извършването на минимум две измервания на всички посочени показатели, след поне две инжектирания на съответния хиперемизиращ медикамент



Фигура 7 б: Измерване само на FFR при болен с гранична по степен коронарна стеноза (наш случай)

3.2.1.8 Измервания с вътресъдов ултразвук (intravascular ultrasound - IVUS)

Методологията, целите, основните показатели и клиничните приложения на вътресъдовия ултразвук (IVUS), вече бяха подробно разгледани в раздела „Обзор” на този труд. В нашите изследвания ние използвахме системата за IVUS на фирма Volcano, Rancho Cordova, CA, САЩ. Системата се състои от апарат **Volcano s5** и **IVUS катетри** с електронен (неподвижна циркулярна редица) сектор-скен от вида Eagle Eye Gold и Eagle Eye Platinum. Точността на метода за измерване и характеристика на съдовите размери и съдовата стена са доказани в множество проучвания (Minz 2001)(194), (Jensen 2010)(117), (McDaniel 2011)(187) и понастоящем широко използвани.

IVUS катетри Eagle Eye Gold и Eagle Eye Platinum

Катетъра е с диаметър 2,9 Fr, стандартна дължина и възможност за преминаване през въвеждащ катетър с минимален размер 5Fr. Въвежда се по стандартен коронарен водач с диаметър 0,014 инча. Ултразвуковата честота, излъчвана от трансдюсера е 20 KHz. Катетърът е от типа “mono rail - rapid exchange” система. Системата включва възможност за хистологичен анализ на плаката по типа виртуална хистология (virtual hystology - VH), при която въз основа на отразения ултразвуков сигнал се прави анализ на вероятния хистологичен състав на съдовата стена, респективно атеросклеротичната плака. Кодирането на находките е следното: фибозна плака - тъмно зелено, фибро-

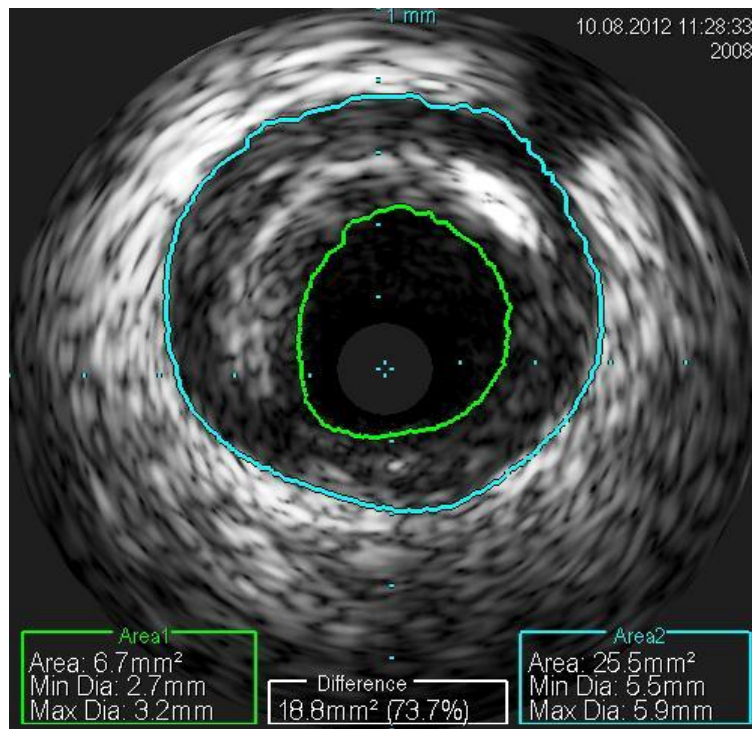
мастна – жълто-зелено, некроза – червено и плътен калций – бяло (Kawasaki 2001)(124), (Kawasaki 2002)(125).

Практически стъпки по извършване на IVUS-изследването

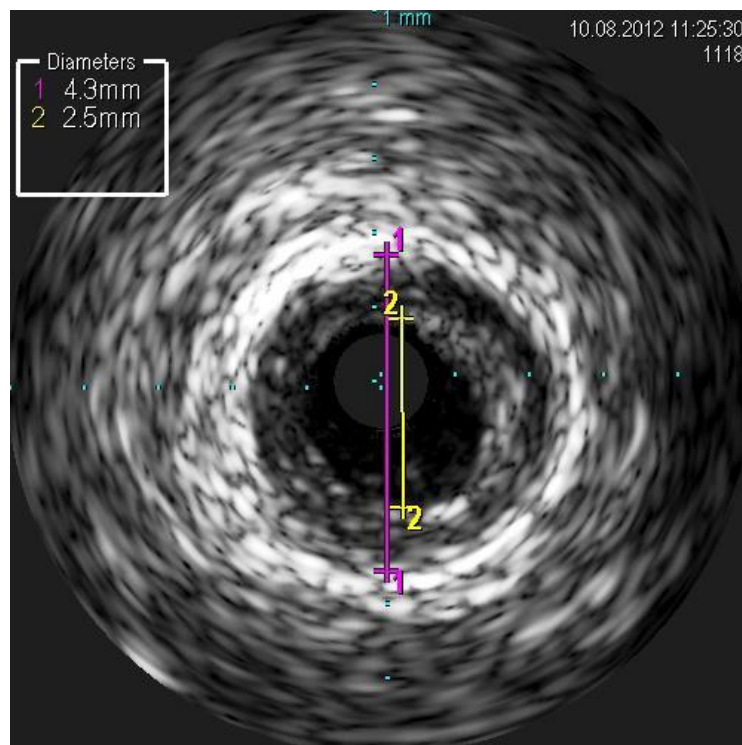
IVUS-катетър се свързва с анализиращия апарат и след това се въвежда по предварително поставения в КА коронарен водач (в по-голямата част от случаите ComboWire). Преди навлизането на катетъра в КА се инжектират 100 микг нитроглицерин за премахване на потенциален спазъм. След това върхът на катетъра се позиционира в зоната на артерията отвъд изследвания участък. Удостоверява се позицията му с контролна контрастна коронарография. Включва се апаратът на функция „запис” и се извършва изтегляне (pull-back) на катетъра към проксималните части на КА и във водещия катетър, посредством автоматична система, или от ръката на оператора. Записът се разглежда няколкократно за определяне на зоната на интерес, след което се извършват измерванията.

Измервани показатели от IVUS на КА

След стоп-кадър на записа в зоната на интерес на КА се извършва автоматично определяне от апарата на границите на външния контур на артерията (адвентиция) и на границата интима-коронарен лумен. При незадоволителен образ от автоматичното очертаване, контурът се коригира от оператора. При натискане на бутона “Measure” апаратът изчислява следните показатели: Area 1 (лумен на артерията) – площ в mm^2 , минимален и максимален диаметри в мм; Area 2 (външен контур на артерията) – площ в mm^2 , минимален и максимален диаметри в мм; Difference – каква част представлява площта на лумена спрямо общата площ на артерията в % (стеснение на площта - %) (фигура 8). с ръчно направляван калипер могат да се измерят разстоянията между произволни точки на артерията и да се изчисли стеснението на артерията като % от диаметъра ѝ (стеснение на диаметъра - %) във всяко направление (фигура 9).



Фигура 8. Основни измервани показатели с IVUS

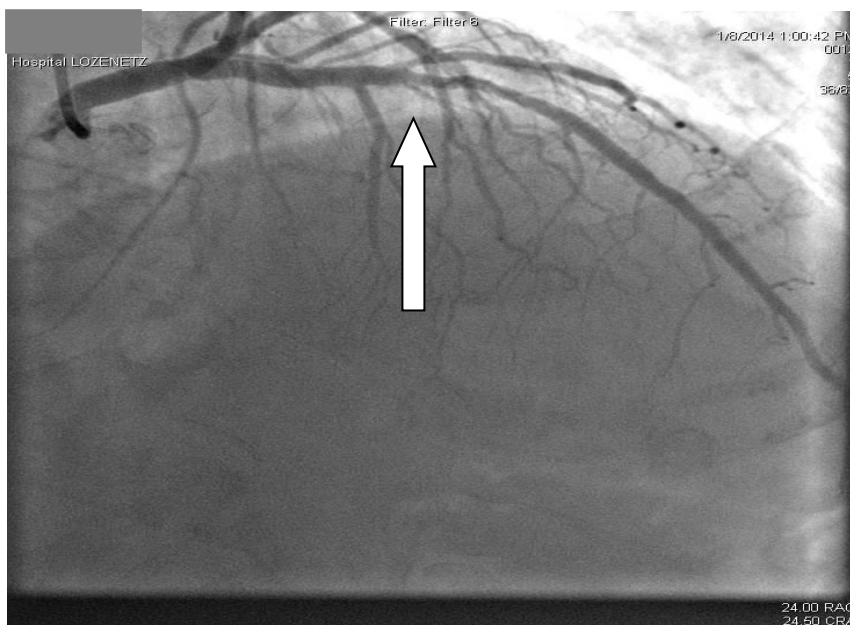


Фигура 9. Ръчно определяне на диаметрите „адвентития-адвентития” и на лумена

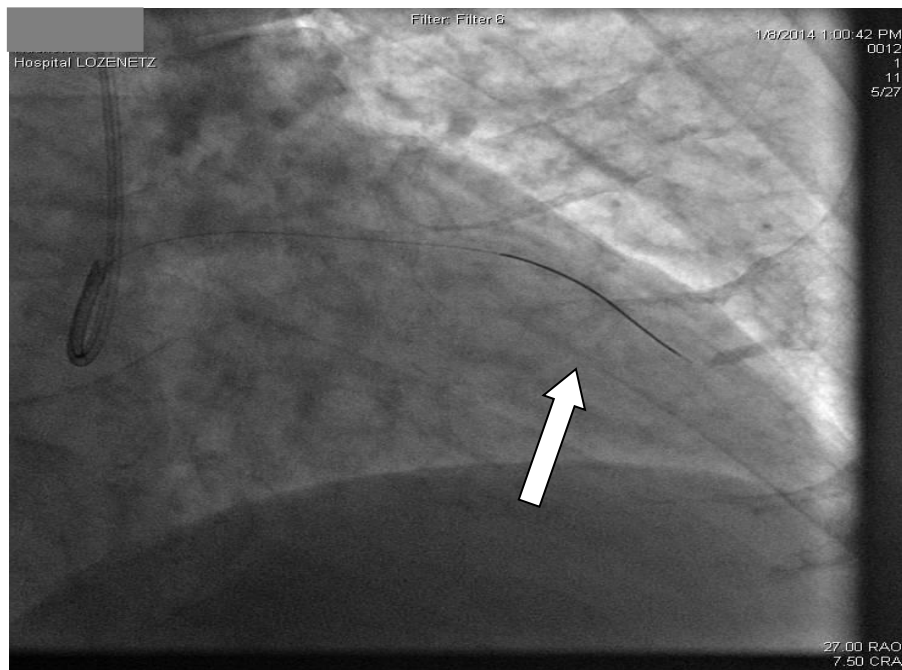
Подобни измервания се правят във всички зони на интерес. След приключване на измерванията се извършва контролна коронарография.

на фигура 28 а, б, в и фигура 29 са показани стъпките по измерванията на CFR, FFR и IVUS в ЛАД в зоната на умерена по степен стеноза в средния сегмент на артериите – ЛАД и ДКА:

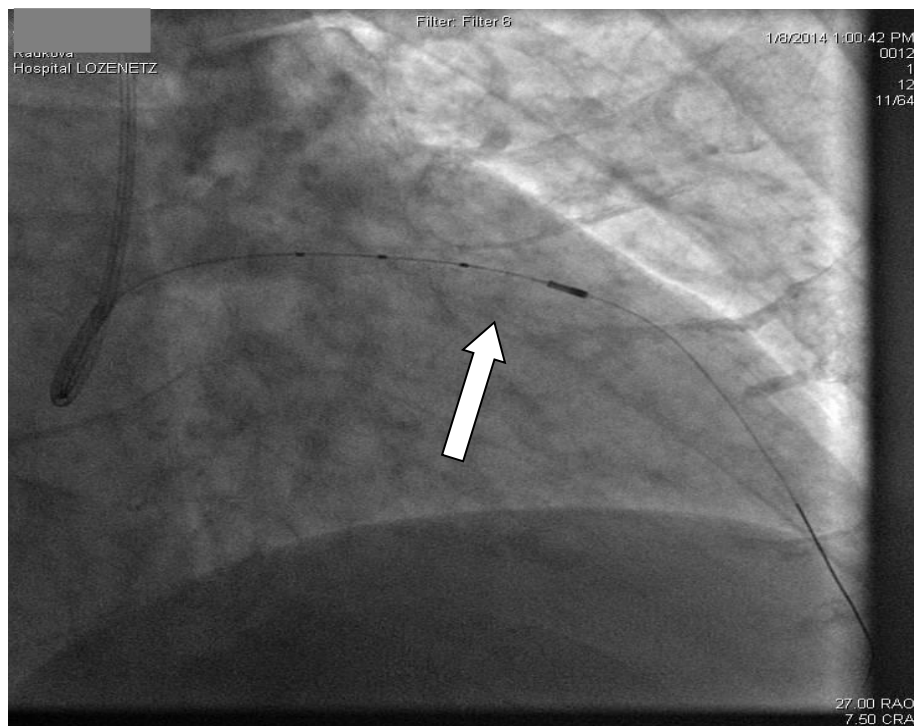
1. От коронарографията се вижда умерена по степен (40-60% стеснение на диаметра по визуална оценка) стеноза на ЛАД (фиг.10 а).
2. В артерията в зоната след стенозата се поставя коронарен водач Comb/Wire за определяне на CFR и FFR (фиг.10 б).
3. По коронарния водач се въвежда IVUS катетър в зоната след стенозата (фиг. 10 в).
4. Извършва се запис по време на изтеглянето на IVUS-катетъра.
5. Същите стъпки се извършват и при наличие на умерена по степен стеноза на ДКА (фиг.10 г)



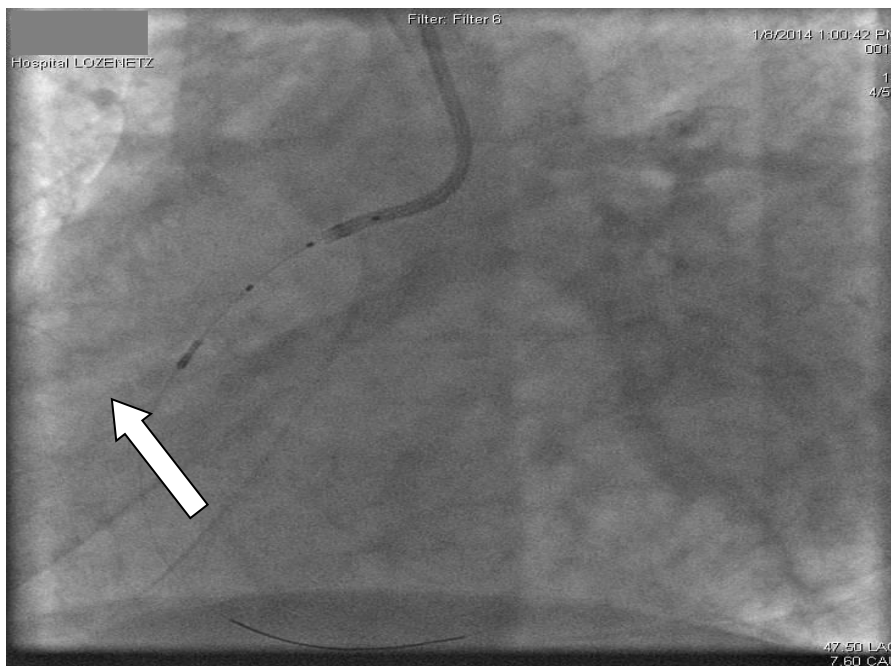
Фигура 10 а: Гранична по степен стеноза в средата на коронарната артерия (ЛАД) (стрелка)



Фигура 10 б: Положение на CombWire в зоната след стенозата в коронарната артерия (ЛАД) (стрелка)



Фигура 10 в: Положение на IVUS катетъра в зоната след стенозата на коронарната артерия (ЛАД) (стрелка)



Фигура 10 г: Положение на IVUS катетъра върху CombWire в зоната след стеноза на ДКА (стрелка)

3.2.1.9 Тест с натоварване на велоергометър

При болните е провеждан стандартен симптом-лимитиран тест с натоварване на велоергометър или бягаща пътечка (марка General Electric). Велотестът се провежда съгласно модифициран протокол на Брюс.

Протоколът за велоергометричния тест включва:

- Регистриране при покой в легнало положение на болния на СЧ, систолно и диастолно АН и запис на 12 канална ЕКГ
- Нарастващо натоварване със стъпка от 25W през 2 минути, с регистриране на същите показатели, с данни за налична симптоматика при пациента
- Достигане на максимално натоварване при пациента с изява на симптоматика

За целите на проучването ние създадохме нов коефициент на миокардна исхемия (КМИ):

КМИ = брой на ЕКГ-отв. с ST-депресия X големината на ST-депресията (мм) X продължителност на ST-депресията (мин)

Получената стойност беше използвана като показател за тежестта на миокардната исхемия при натоварване

3.2.1.10 Протокол на измерването на FFR при и.к. нитропрусид

Върху група от 18 човека бяха изследвани ефектите на интракоронарен натриев нитропрусид върху артериалното налягане и fractional flow reserve (FFR). Разтварянето на НТП ставаше „ex tempore” в катетеризационната зала и съхраняването му беше в непрозрачен черен плик. През водещият катетър в коронарната артерия се инжектираше разтвор на натриев нитропрусид (10µg/ml), в доза 0,5 µg/kg тегло (Parham 2004) (219). През следващите 1,5 минути, през 15 секунди се правеха измервания на FFR, систолното (САН), средно (СредноАН) и диастолно артериално налягане (ДАН). При получаване на резултат за $FFR \leq 0,80$, при болния се пристъпваше към коронарна реваскуларизация. За водач за извършване на евентуална перкутанна коронарна интервенция, най-често се използваше FFR-водачът. Отчиташе се общото състояние на болния и евентуалното възникване на нежелани странични явления.

3.2.2 Статистически методи

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 22.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p < 0.05$.

Бяха приложени следните методи:

1. *Дескриптивен анализ* – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.
2. *Вариационен анализ* – за оценка на характеристиките на централната тенденция и статистическо разсейване.
3. *Графичен анализ* – за визуализация на получените резултати.
4. *Алтернативен анализ* – за сравняване на относителни дялове.
5. *Точен тест на Фишер и тест χ^2* за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.
6. *Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк* – за проверка на разпределението за нормалност.
7. *T-критерий на Стюдънт* – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
8. *Непараметричен тест на Ман-Уитни* – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
9. *Корелационен анализ* – за търсене на линейна зависимост между количествени признаци.
10. *ROC крива* – за определяне праговата стойност на количествените признаци.
11. *Критерии за валидизация на скрининг тестове.*

За оценяване **валидността** на скринирация (диагностициращия) тест се използват следните критерии:

- Чувствителност;
- Специфичност;
- Положителна предсказваща стойност;
- Отрицателна предсказваща стойност;
- Прецизност (% на верните отговори).

Възможни резултати от теста

Резултати от теста	Със заболяване	Без заболяване	Общо
Положителен	a истински положителни	b фалшиво положителни	a+b
Отрицателен	c фалшиво отрицателни	d истински отрицателни	c+d
Общо	a+c	b+d	a+b+c+d

Чувствителността (Sensitivity) представлява способността на теста да открива лицата със заболяване. Измерва се с вероятността за *позитивен* тест при скринираните *болни* лица:

$$Se = \frac{a}{a + c}$$

Специфичността (Specificity) характеризира способността на теста да открива здравите лица. Измерва се с вероятността за *отрицателен* тест при скринираните *здрави* лица:

$$Sp = \frac{d}{b + d}$$

Положителната предсказваща стойност (Positive predictive value) на теста се измерва с вероятността за *наличие на заболяване* при лицата с *положителен тест*:

$$PV = \frac{a}{a + b}$$

Отрицателната предсказваща стойност (Negative predictive value) на теста се измерва с вероятността за *отсъствие на заболяване* при лицата с *отрицателен тест*:

$$NV = \frac{d}{c + d}$$

Прецизност (Accuracy) – относителен дял на верните отговори:

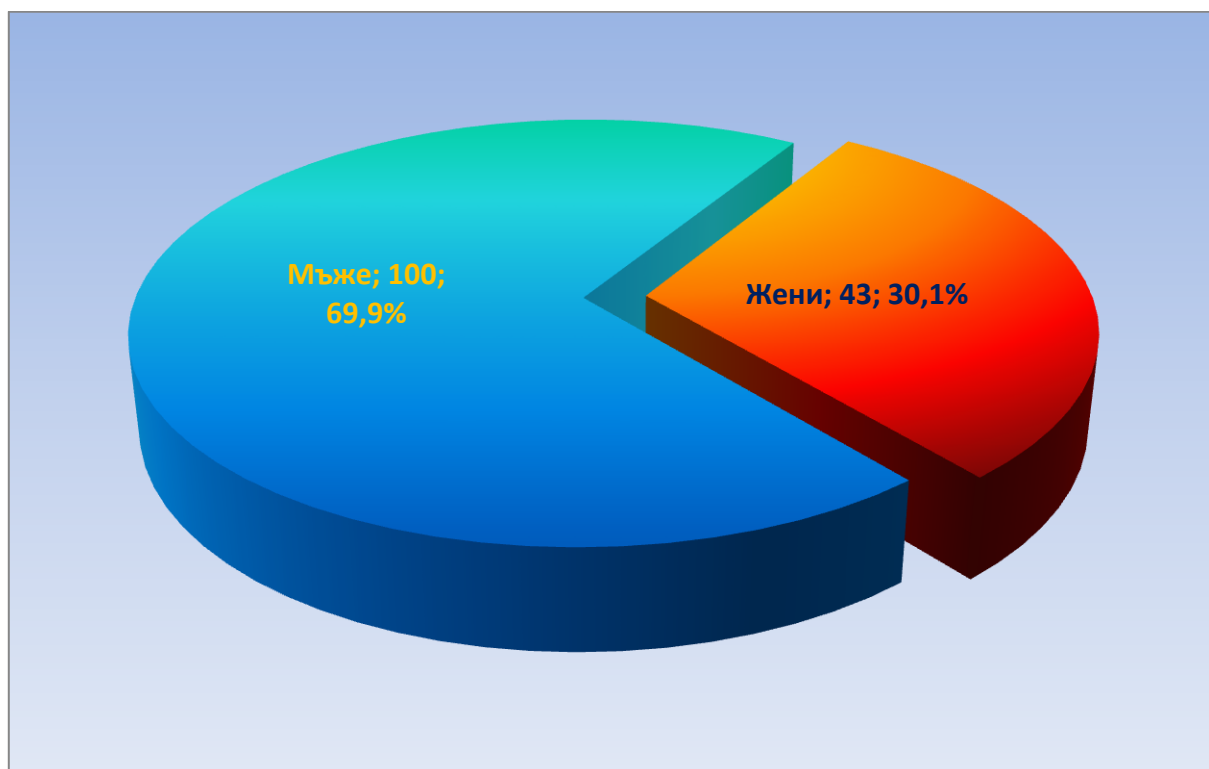
$$Ac = \frac{a + d}{a + b + c + d}$$

4. РЕЗУЛТАТИ

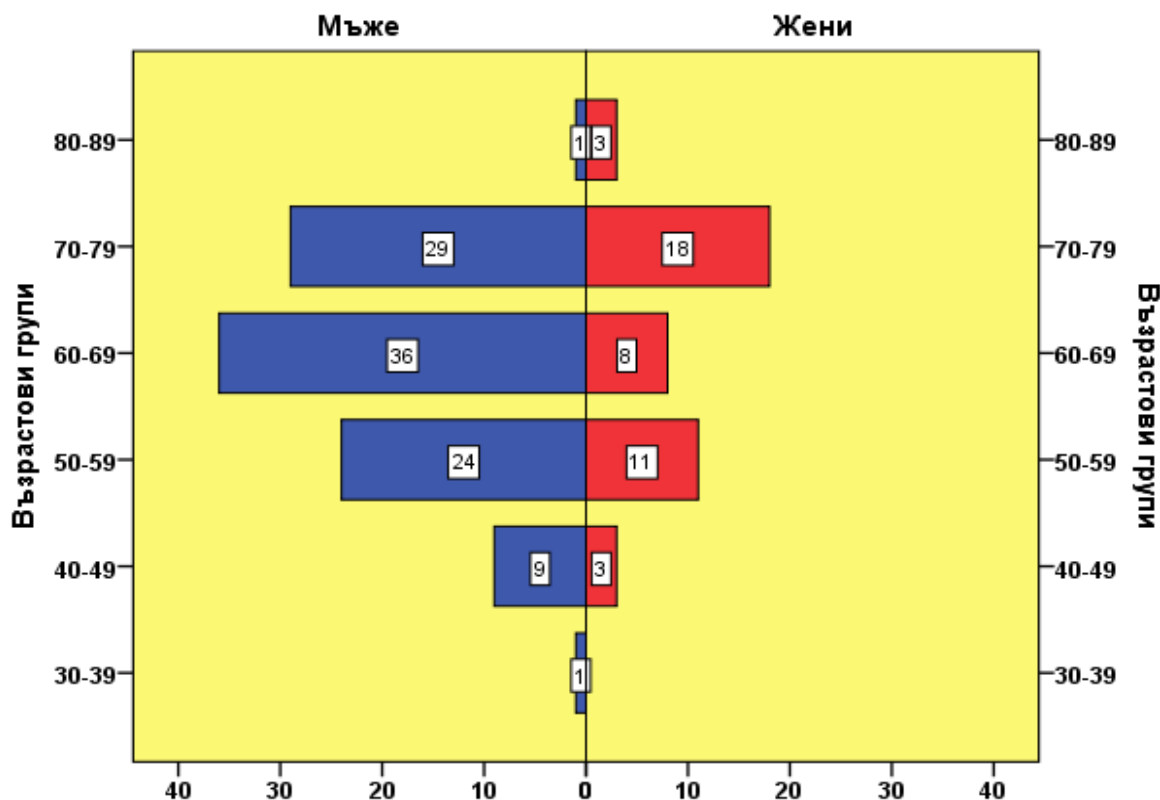
4.1 Диагностична стойност на интраваскуларните методи: FFR, CFR и IVUS, за оценка на гранични по тежест коронарни стенози

4.1.1 Демографски показатели

В основната група от 143 човека на проучването, средната възраст е $64,02 \pm 10,22$ години, в диапазона 31-84 год. От тях 100 (69,9%) са мъже и 43 (30,1%) жени (фиг. 11). Възрастовата група с най-голяма численост (36) при мъжете е 60-69 години, следвана от 70-79 години с 29, а с най-малка (1) – 30-39 и 80-89 години. При жените с най-голяма численост (18) е възрастова група 70-79 години, следвана от 50-59 години с 11, а с най-малка 40-49 и 80-89 с по трима (фиг. 12).



Фигура 11: Разпределение на изследвания контингент по полова принадлежност



Фигура 12: Разпределение на участниците в проучването по пол и възрастови групи

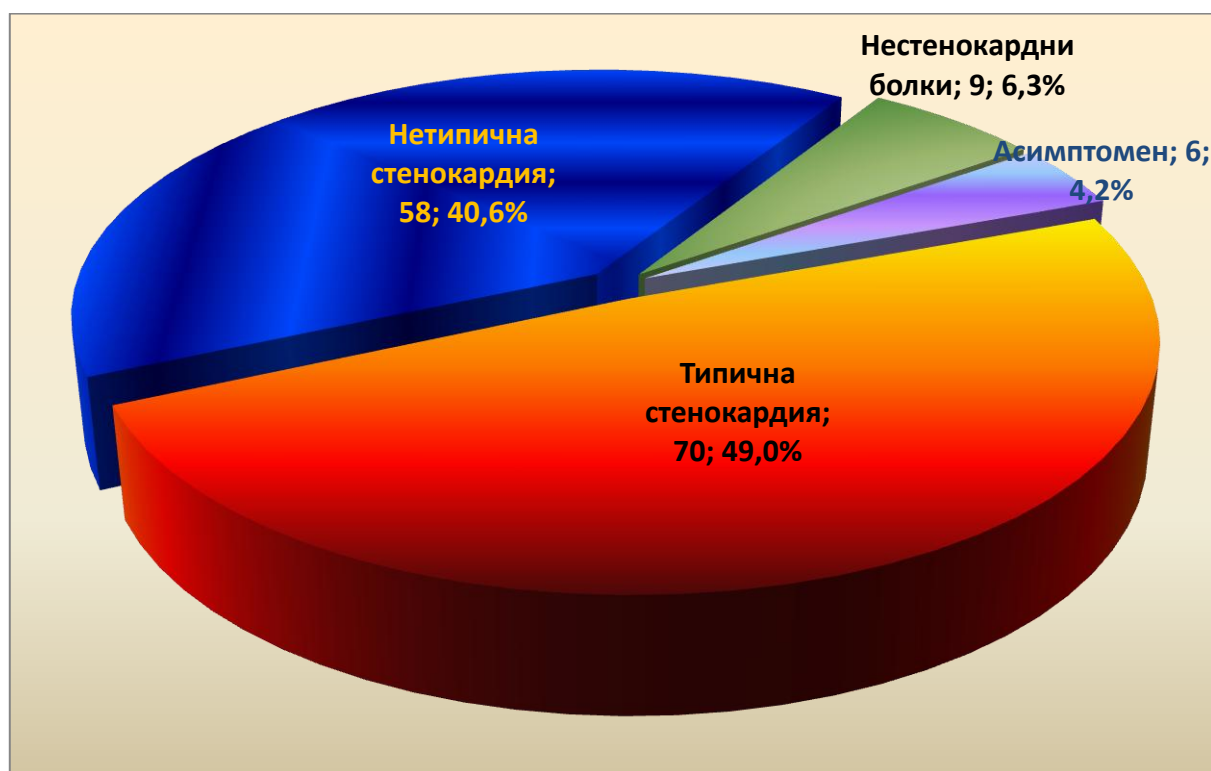
4.1.2 Клинична характеристика

При основната група от 143 болни са определени видът на ИБС и тежестта (класът) на стенокардията, съгласно описаните в глава Методи, класификации (таблица 1).

Анализирайки вида на оплакванията, установихме, че най-честа е типичната стенокардия, следвана от нетипичната стенокардия и нестенокардните болки. Най-малко бяха безсимптомните болни (фиг. 13).

Таблица 1: Разпределение на участниците в проучването по диагноза

Диагноза	Брой	%	Sp
Стабилна стенокардия 2ФК	51	35,7	4,0
Стабилна стенокардия 3ФК	37	25,9	3,7
Нестабилна стенокардия клас 1 по Браунвалд	16	11,2	2,6
Нестабилна стенокардия клас 2 по Браунвалд	11	7,7	2,2
Други	10	7,0	2,1
Стабилна стенокардия 1ФК	5	3,5	1,5
Нестабилна стенокардия клас 3 по Браунвалд	5	3,5	1,5
Стабилна стенокардия 4ФК	2	1,4	1,0
МИ с ST - елевация	3	2,1	1,0
Нестабилна стенокардия	1	0,7	0,7
Стабилна стенокардия 4ФК	1	0,7	0,7
МИ без ST - елевация	1	0,7	0,7
Общо	143	100,0	



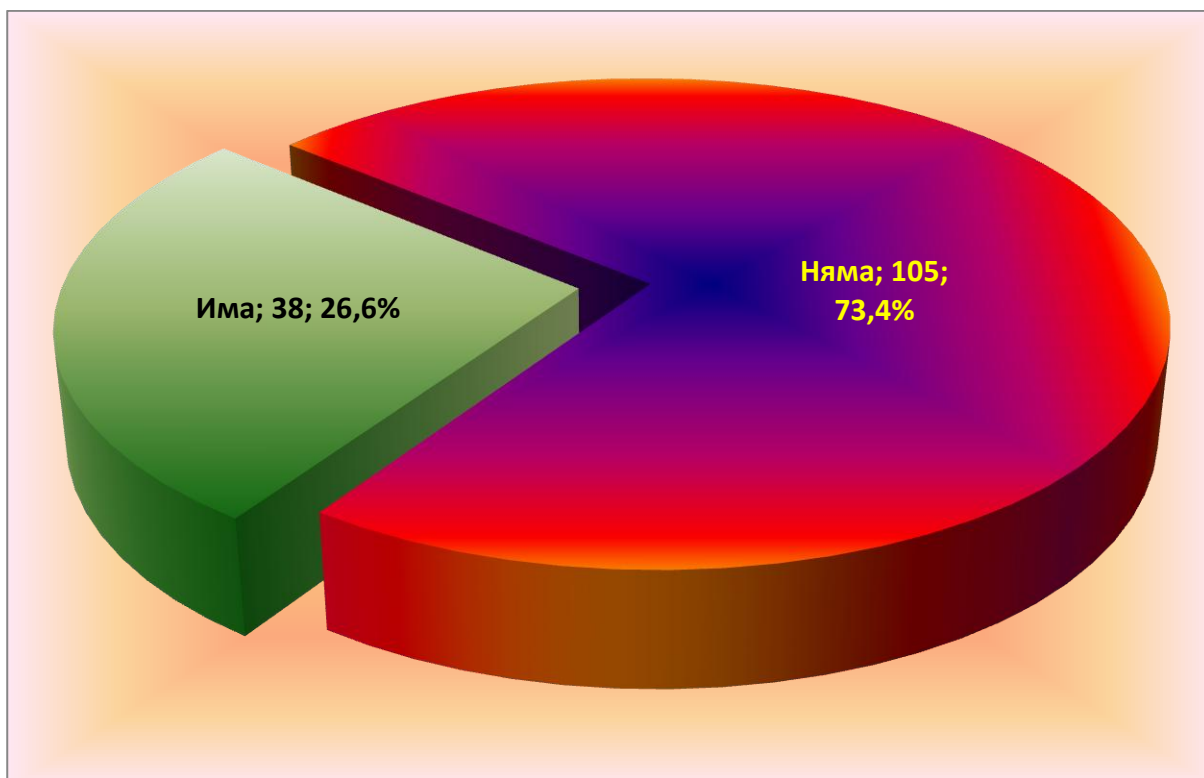
Фигура 13: Стенокардни симптоми

Най-често срещаният рисков фактор беше тютюнопушенето, следван от захарния диабет, хипертриглицеридемията, хиперхолестеролемията и повишената алкохолна консумация (таблица 2).

Таблица 2: Честотно разпределение на рисковите фактори за ИБС

Диагноза	Брой	%	Sp
Тютюнопушене	112	78,3	3,4
Захарен диабет	46	32,2	3,9
Хипер 3-глицеридемия	43	30,1	3,8
Хиперхолестеролемия	42	29,4	3,8
Алкохол >100 мл концентрат/ден	34	23,8	3,6
Фамилна анамнеза за ИБС	21	14,7	3,0
Хиперурикемия	13	9,1	2,4
Анемия	8	5,6	1,9

Тест с натоварване беше правен при 38 (27%) от участниците в проучването (фиг. 14). При 37 болни е извършено натоварване на велоергометър и при 1 – на бягаща пътечка (тредмил).



Фигура 14: Тест с натоварване

Най-често срещаната причина за прекъсване на теста (при 45%) беше умората, следвана от стенокардията с 5 (13%) от случаите (таблица 3).

Таблица 3: Разпределение на участниците в проучването по причина за прекъсване на теста

Причина	Брой	%	Sp
Умора	17	44,7	8,1
Стенокардия	5	13,2	5,5
Тиха исхемия	3	7,9	4,4
Хипертонична реакция	3	7,9	4,4
Друго оплакване	3	7,9	4,4
Достигнато субмаксимално натоварване	2	5,3	3,6
Задух	1	2,6	2,6
Хипертонична реакция + умора	1	2,6	2,6
Стенокардия + задух	1	2,6	2,6
Задух + умора	1	2,6	2,6
Липсват данни	1	2,6	2,6
Общо	38	100,0	

Според страната на ST-депресията с най-голям относителен дял беше долно-латералната - II, III, AVF, V4-V6 - в 54% от случаите, следвана от предна - V1-V6 – при 23%, а с най-малък - долна - II, III, AVF - при един пациент (4,5%) (табл. 4).

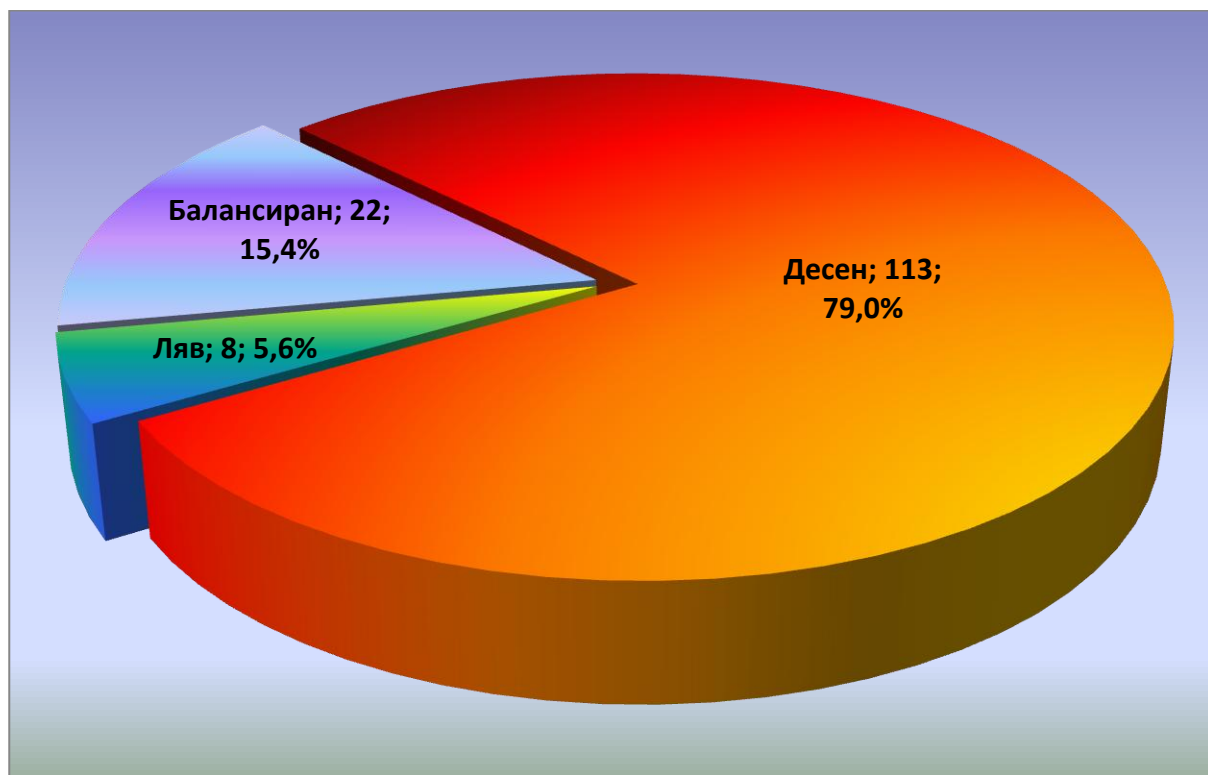
Таблица 4: Разпределение на участниците в проучването по страна на ST – депресията по време на теста с натоварване

Страна на депресията	Брой	%	Sp
Долно-латерална - II, III, AVF, V4-V6	12	54,5	10,6
Предна - V1-V6	5	22,7	8,9
Латерална - V4-V6, евентуално I, AVL	4	18,2	8,2
Долна - II, III, AVF	1	4,5	4,4
Общо	22	100,0	

4.1.3. Резултати от коронарната ангиография

4.1.3.1 Доминантност на КА

Типът на коронарно кръвоснабдяване беше определен при всички болни. С най-голям относителен дял (79%) беше дясната доминантност, следвана от балансираната с 15%; С най-малък е лявата – при 8 или 6% (фиг. 15).



Фигура 15: Доминантност на коронарните артерии

4.1.3.2 Брой стенотични артерии („клоновост”)

В зависимост от броя на артериите с ангиографски стенози (стеснение на диаметъра на артерията с $\geq 40\%$), болните бяха определени като едно-, дву- и триклонови, като към това бе прибавено и евентуално наличие на стволова стеноза (таблица 5). От табл. 5 се вижда, че:

- Най-често срещаната коронарна болест е едноклоновата - при 57 (40%) от включените в извадката, следвана от двуклоновата – при 38 (27%);
- Най-рядко срещана е изолираната стволова стеноза – единствен случай (0,7%).

Таблица 5: Разпределение на участниците в проучването по клоновост на коронарната болест

Показател	Брой	%	Sp
Едноклонов	57	39,9	4,1
Двуклонов	38	26,6	3,7
Триклонов	25	17,5	3,2
Триклонов плюс ствол	8	5,6	1,9
Едноклонов плюс ствол	7	4,9	1,8
Двуклонов плюс ствол	5	3,5	1,5
Без стенози	2	1,4	1,0
Изолирана стволова стеноза	1	0,7	0,7
Общо	143	100,0	

На таблица 6 е представен броят на болните със стеноза на различните артерии. С най-голям брой случаи е стенозата на артерия ЛАД (преден низходящ клон на ЛКА, left anterior descending - LAD) – 116 (81%), следвана от ДКА (дясна коронарна артерия) със 73 (51%) и церкумфлексен клон на ЛКА (Лсх) с 61 (43%), а с най-малък – стенозата на Ствола на ЛКА, с 25 (16%) (табл. 6).

Таблица 6: Разпределение на участниците в проучването по наличие на стеноза в отделните артерии

Показател	Брой	%	Sp
ЛАД	116	81,1	3,3
ДКА	73	51,0	4,2
Лсх	61	42,7	4,1
Ствол на ЛКА	25	16,1	3,1

4.1.4 Резултати от ангиографските измервания

4.1.4.1. Резултати от визуалната (окомерна) оценка на стенозата

Ангиографските измервания включват визуалната (окомерна) оценка на степента на стеснението (стенозата) на коронарната артерия и компютърната количествена коронарна ангиография (ККА) (quantitative coronary angiography -

QCA). На таблица 7 са дадени резултатите от визуалната (окомерна) оценка на степента на стенозите по артерии и общо.

Таблица 7: Вариационен анализ на Окомерна стеноза (%)

Артерия	Брой	\bar{X}	SD	Коеф. на вариация	Размах	Min	Max
ЛКСтвол	25	44,00	12,42	28,23	70,00	0	70,00
ЛАД	118	54,86	18,86	34,38	100,00	0	100,00
Лсх	64	62,66	24,72	39,45	100,00	0	100,00
ДКА	75	61,12	24,99	40,89	100,00	0	100,00
Д	5	63,00	15,65	24,84	40,00	40,00	80,00
Общо	141	55,47	15,32	27,62	76,67	10,00	86,67

4.1.4.2 Резултати от измерванията с QCA

При всички болни с визуално определени като гранични по степен стенози на коронарните артерии - от 40 до 70% стеснение на диаметъра на лумена на артерията, се извършваше компютърна количествена коронарна ангиография – QCA. Резултатите от измерванията са представени на таблица 8. Във всички артерии са измерени общо 1026 показателя. Най-много показатели са измерени в артерия ЛАД - 535, следвана от ДКА- 295 и Лсх-139. Най малко са изследваните показатели в диагоналния клон – Д - 12. Резултатите от QCA, както и от другите анатомични (морфологични) измервания са анализирани за отношенията им с показателите на коронарния кръвоток (КК) и коронарния резерв (КР).

4.1.5 Резултати от интраваскуларните измервания

Общо при всички болни, за всички артерии, са извършени 1534 вътресъдови измервания, в това число IVUS, FFR и CFR.

4.1.5.1 Резултати от измерванията с IVUS

Общо за всички изследвани артерии са извършени 526 измервания на IVUS-показателите. От тях най-много са измерванията в ЛАД – 307, следвани от ДКА -121, а най-малко в Лсх – 43 (таблица 9). Артерия Д (диагонален клон) не е включена, поради липса на IVUS - измервания при нея.

Таблица 8: Вариационен анализ на QCA показателите

QCA показатели	Артерия															Общо		
	ЛКСтвол			ЛАД			Лсх			ДКА			Д					
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD
Стеснение на диаметъра-QCA (%)	7	38,27	9,58	90	41,91	11,60	24	45,16	14,72	50	45,83	13,36	2	53,87	2,04	173	42,40	11,25
Стеснение на площта - QCA (%)	7	61,11	12,95	89	64,54	11,84	23	70,83	12,35	49	69,90	13,49	2	78,70	1,89	170	66,28	11,66
Миним.луменен диаметър -QCA (мм)	8	2,50	0,66	89	1,77	0,42	23	1,54	0,48	49	1,73	0,54	2	1,00	0,03	171	1,74	0,44
Проксимален референтен диаметър-QCA (мм)	8	3,82	0,43	89	3,01	0,59	23	2,94	0,74	49	3,22	0,66	2	2,18	0,15	171	3,03	0,62
Идеален диаметър – QCA (мм)	8	3,43	0,45	89	2,73	0,51	23	2,66	0,66	49	2,95	0,61	2	2,14	0,01	171	2,81	0,51
Дължина на стенозата (мм)	7	10,30	3,50	89	17,19	7,72	23	14,38	5,07	49	16,85	7,18	2	11,31	0,28	170	15,90	6,12
Общо QCA показатели	45			535			139			295			12			1026		

* - n е максималния брой пациенти, при които е измерен съответния показател. Осредняването е извършено според броя на артериите, за които има измерена стойност на този показател.

Таблица 9: Вариационен анализ на IVUS показателите

IVUS показатели	Артерия												Общо		
	ЛКСТВОЛ			ЛАД			Лсх			ДКА					
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD
Максимален външен диам-IVUS (мм)	8	5,10	0,59	49	4,16	0,75	6	3,60	0,31	19	4,23	0,55	82	4,22	0,70
Минимален луменен диам-IVUS (мм)	8	2,46	0,37	49	2,05	0,38	6	2,17	0,51	19	2,25	0,43	82	2,14	0,40
Стеснение на диаметъра -IVUS (%)	15	47,37	8,94	59	51,24	13,61	11	52,50	22,38	24	47,18	6,20	109	49,58	11,25
Максимална луменна площ-IVUS (мм ²)	8	23,79	5,67	48	15,30	5,00	6	11,33	2,67	19	15,99	3,58	81	15,87	4,95
Минимална луменна площ-IVUS (мм ²)	8	5,95	1,63	48	4,16	1,55	6	4,38	1,93	19	4,92	1,93	81	4,43	1,66
Стеснение на площта-IVUS (%)	8	74,51	6,17	54	71,79	10,11	8	61,63	20,75	21	70,15	8,08	91	70,29	11,60
Общо IVUS показатели	55			307			43			121			526		

* - n е максималния брой пациенти, при които е измерен съответния показател. Осредняването е извършено според броя на артериите, за които има измерена стойност на този показател.

4.1.5.2 Резултати от измерванията с ComboWire/ComboMap

Резултатите от вътресъдовите измервани показатели на КК и КР с ComboWire/ComboMap са представени по-долу. При 10 от болните, показателите на КК и КР бяха определени при два различни дозови режима на и.к. папаверин – 12 мг и 20 мг за предизвикване на хиперемия на ЛКА. Показателите, измерени при тези две дози на медикамента са дадени поотделно и общо (табл. 10).

Таблица 10: Брой на всички интраваскуларни измервания на КК и КР

Показатели	Артерия					Общо
	ЛКСтвол	ЛАД	Лсх	ДКА	Д	
FFR 12 мг	11	118	22	38	6	195
FFR 20 мг	0	9	0	0	1	10
FFR общо	11	127	22	38	7	205
CFR 12 мг	11	100	25	36	5	177
CFR 20 мг	0	9	0	0	1	10
CFR общо	11	109	25	36	6	187
Арvbase 12 мг	8	84	19	34	4	149
Арvbase 20 мг	0	7	0	0	1	8
Арvbase общо	8	91	19	34	5	157
Арvpeak 12 мг	8	84	17	34	4	147
Арvpeak 20 мг	0	8	0	0	1	9
Арvpeak общо	8	92	17	34	5	156
DSVRbase 12мг	8	84	19	28	4	143
DSVRbase 20 мг	0	8	0	0	1	9
DSVRbase общо	8	92	19	28	5	152
DSVRpeak 12 мг	7	84	17	31	3	142
DSVRpeak 20 мг	0	7	0	0	2	9
DSVRpeak общо	7	91	17	31	5	151
Общо	53	602	119	201	33	1008

При наличие на повече от едно измерване на един и същ показател за дадена стеноза, бяха изчислявани средните стойности на тези показатели. На табл. 11 е показан вариационния анализ на показателите на КК и КР.

Таблица 11: Вариационен анализ на средните стойности на интраваскуларните измервания на показателите на КК и КР

Средни стойности на интраваскуларните измервания	Артерия															Общо		
	ЛКСтвол			ЛАД			Лсх			ДКА			Д			n	\bar{X}	SD
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD			
FFR	6	0,87	0,12	59	0,82	0,08	12	0,88	0,08	18	0,85	0,08	5	0,85	0,10	71	0,83	0,08
CFR	5	1,97	0,35	48	2,15	0,73	12	2,35	0,79	16	2,47	0,66	4	1,8	0,74	60	2,18	0,71
Арvbase (см/сек)	4	26,38	15,06	41	17,43	7,4	9	24,83	17,22	15	15,98	5,34	3	20,33	5,13	53	18,67	8,63
Арvpeak (см/сек)	4	50,88	21,59	41	35,44	15,82	8	39,9	13,51	8	39,9	13,51	3	29,17	8,55	48	37,33	15,94
DSVRbase	4	2,18	0,38	41	1,76	0,6	9	1,64	0,68	13	1,25	0,25	3	1,58	0,67	52	1,69	0,56
DSVRpeak	3	1,77	0,15	41	1,64	0,56	8	1,63	0,51	14	1,23	0,24	3	1,28	0,28	51	1,57	0,51

* - n е максималния брой пациенти, при които е измерен съответния показател. Осредняването е извършено според броя на артериите, за които е измерена средната стойност на този показател.

4.1.5.3 Честота на сигнификантните стенози, според показателите на КР

В изследвания контингент болни, с гранични по степен коронарни стенози (40-70% стеснение на диаметъра на КА), ние изследвахме честотата на стенозите с понижен КР, които са потенциално исхемия предизвикващи, хемодинамично значими. Като показател за понижен КР използвахме стойности за FFR $\leq 0,8$ и за CFR $\leq 2,0$. От общо 100 усреднени стойности на FFR, 30 (30%) са $\leq 0,8$. Най-висок процент на такива стойности се наблюдава при артерия ЛАД – 36%. От 85 усреднени стойности на CFR, 35 (41%) са $\leq 2,0$. Най-висок процент на такива стойности се наблюдава при артерия Д (диагонален клон) – 75% (табл. 12).

Таблица 12: Относителни дялове на сигнификантните средни стойности на FFR и CFR по артерии и общо

Артерия	FFR измервания			CFR измервания		
	Общо	$\leq 0,8$	%	Общо	$\leq 2,0$	%
ЛКСТВОЛ	6	1	16,7	5	2	40,0
ЛАД	59	21	35,6	48	22	45,8
Лсх	12	2	16,7	12	3	25,0
ДКА	18	5	27,8	16	5	31,3
Д	5	1	20,0	4	3	75,0
Общо	100	30	30,0	85	35	41,2

4.1.6 Сравнение между тежестта на коронарната стеноза, оценена с различни морфологични методи - окомерно, с QCA и с US)

4.1.6.1 Окомерна (визуална), спрямо QCA и IVUS - оценка

Сравнени бяха:

- 1./ Визуалната (окомерна) преценка на оператора, използвана най-често в ежедневната практика, с
- 2./ Компютърната оценка – количествена коронарна ангиография - QCA, заложенa в програмата на ангиографската система и
- 3./ Вътресъдовата оценка с IVUS

При артериите ЛАД, Лсх, ДКА и за четирите артерии общо, средните стойности на окомерната стеноза бяха сигнификантно по-големи от тези на Стесение на диаметъра - QCA. Това означава, че при всички случаи окото

на оператора е склонно да дава по-високи стойности за степента на стенозата, отколкото компютърната QCA система (табл. 13).

Таблица 13: Сравнителен анализ между Окомерна стеноза и стеснение на диаметъра - QCA

Артерия	Брой	Окомерна стеноза (%)		Стеснение на диам. QCA (%)		p
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
ЛКСтвол	7	47,14	11,50	38,27	9,58	-
ЛАД	90	53,56	16,88	41,91	11,60	<0,001
Лсх	24	52,71	21,26	45,16	14,72	0,004
ДКА	50	55,18	19,75	45,83	13,36	<0,001
Общо	120	54,69	15,14	42,64	11,18	<0,001

* артерия ЛКСтвол не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

При съпоставянето на резултатите от окомерната стеноза и измерванията с IVUS, че при всички артерии, с изключение на ствола на ЛКА, окото има склонност системно (макар и статистически несигнификантно) да надценява степента на стенозата, в сравнение с IVUS. Цифрите, обаче и при двата вида измервания са много близки помежду си. Единствено при Ствола на ЛКА, средната стойност на степента на стенозата е по-голяма измерена с IVUS, отколкото визуално, като разликата е сигнификантна за разлика от останалите (табл. 14). Това се отразява на резултата общо за всички артерии и затова при средната стойност за всички артерии, стенозата е по-голяма с IVUS, отколкото окомерно.

Като цяло, резултатите от окомерната преценка и тази с IVUS, са много по-близки, отколкото между окомерната и QCA-оценка или IVUS и QCA-оценка.

Сравнени помежду им IVUS и QCA по отношение тежестта на стенозата (между Стеснение на диаметъра - QCA и Стеснение на диаметъра - IVUS) показват, че при артериите ЛАД, ДКА (с гранична сигнификантност $p < 0,1$) и общо за всичките артерии средните стойности на стеснение на диаметъра - IVUS са значимо по-високи, от тези с QCA (табл. 15). Т.е., подобно на окомерната преценка, оценката с IVUS дава винаги по-високи стойности за степента на стенозата, отколкото тази с QCA.

Таблица 14: Сравнителен анализ между Окомерна стеноза и Стеснение на диаметъра - IVUS

Артерия	Брой	Окомерна стеноза (%)		Стеснение на диаметъра-IVUS		p
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
ЛКСтвол	14	45,36	4,99	48,61	7,83	0,025
ЛАД	59	53,56	16,51	51,24	13,61	0,064
Лсх	11	57,73	17,80	52,50	22,38	0,179
ДКА	24	52,08	12,24	47,18	6,20	0,116
Общо	83	52,59	13,73	50,12	15,50	0,013

Таблица 15: Сравнителен анализ между Стеснение на диаметъра-QCA и Стеснение на диаметъра - IVUS

Артерия	Брой	Стеснение на диам. - QCA		Стеснение на диам. - IVUS		p
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
ЛКСтвол	5	36,63	11,03	53,68	9,39	-
ЛАД	48	41,84	10,73	51,82	12,09	<0,001
Лсх	7	42,31	4,51	50,49	15,16	-
ДКА	21	42,68	11,23	47,15	6,32	0,085
Общо	72	42,91	9,12	51,88	14,81	<0,001

* артерии ЛКСтвол и Лсх не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

На табл. 16 са съпоставени помежду им трите метода за определяне степента на стенозата: окомерна оценка, QCA и IVUS. Вижда се, че:

- Средната стойност на окомерна стеноза надвишава стеснение на диаметъра-QCA, а стеснение на диаметъра - IVUS с 1,50%;
- Средната стойност на стеснение на диаметъра - QCA, спрямо окомерна стеноза е -19%, а спрямо стеснение на диаметъра - IVUS -27%;
- Средната стойност на съотношението на стеснение на диаметъра-IVUS спрямо окомерна стеноза е 13%, а спрямо стеснение на диаметъра-QCA - 50%;

Таблица 16: Съотношение в % на показателите Окомерна стеноза, Стеснение на диаметъра - QCA и Стеснение на диаметъра - IVUS

	Окомерна стеноза	Стеснение на диаметъра-QCA	Стеснение на диаметъра-IVUS
Окомерна стеноза	0	-19,11%	+13,21
Стеснение на диаметъра-QCA	+30,71%	0	+49,92%
Стеснение на диаметъра-IVUS	+1,50%	-26,77%	0

4.1.6.2 Сравнение на показателите за тежестта на коронарната стеноза (окомерно и с QCA) между различните лаборатории

Ние направихме сравнение между окомерната оценка и измерването с QCA на тежестта на стенозите и в друга катетеризационна лаборатория – тази на МБАЛ гр. Пазарджик, след което съпоставихме резултатите с тези от нашата лаборатория. И при двете изследвани групи средната стойност на окомерната стеноза надвишава сигнификантно стеснението на диаметъра измерено с QCA, като средната разлика за групата от Пазарджик е около 20%, а при основната група – около 12% в полза на окомерната оценка. И в двете лаборатории тежестта на стенозата се надценява от омото на оператора, спрямо компютърната QCA-оценка.

Резултатите от двете групи бяха сравнени помежду им. Различието между изследваните групи по показателя разлика в стенозите окомерно и с QCA, е с гранична статистическа значимост ($p < 0,1$) (табл. 17). Това означава, че и в двете лаборатории има сходен подход, при който стойностите на окомерната стеноза винаги са по-високи от определената с QCA и че това не е особеност само на нашата лаборатория.

Таблица 17: Сравнителен анализ между окомерна стеноза и стеснение на диаметъра-QCA при болните от Пазарджик и основната група

Група	Брой	Окомерна стеноза (%)		% стеноза диам. QCA		p	Разлика	
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD		\bar{X}	SD
Пазарджик	10	58,89	16,73	39,11	12,32	0,001	19,78	11,52
Основна	120	54,69	15,14	42,64	11,18	<0,001	12,05	12,31
							p=0,070	

4.1.7 Сравнение между други анатомични показатели на КА

При сравняването на измерените по различните методи (QCA, IVUS) напречни размери на артериите, се използваха сходни по смисъл показатели. Сравниха се минималния луменен диаметър на артерията в мястото на най-голяма стеноза, измерени с IVUS и с QCA. От табл. 18 става ясно, че при артериите ЛАД, ДКА и общо за всичките артерии средните стойности на Минималния луменен диаметър измерен с IVUS са достоверно по-високи от тези на Минималния луменен диаметър измерен с QCA. Средната разлика между тях варира от -0,28 до -0,38 при анализирания артерии. Това означава, че измерения с IVUS минимален диаметър е по-голям от този, измерен с QCA при всички артерии, с изключение може би на ствола на ЛКА.

Що се касае до видимо здравите ангиографски участъци на артерията, взети за референтни, те бяха сравнени с външния диаметър на съда в участъка на стенозата, измерен с IVUS, като най-близък по смисъл показател. Разбира се, това заключение не взема в предвид евентуалното положително, или отрицателно ремоделиране на съда в зоната на стенозата и наличието на атеросклероза в зоната на референтния участък. От табл. 19 се вижда, че при артериите ЛАД, ДКА и общо за всичките артерии, средните стойности на Максималния външен диаметър-IVUS са значимо по-високи от тези на Проксимален референтен диаметър-QCA. Средната разлика между тях варира от -0,86 до -1,06 при анализирания артерии. Това изглежда важи и за другите артерии (ствол на ЛКА и Лсх), макар, че при тях разликата не е доказана статистически.

Таблица 18: Сравнителен анализ между Минимален луменен диаметър - QCA и Минимален луменен диаметър - IVUS

Артерия	Брой	Минимален луменен диаметър - QCA		Минимален луменен диаметър - IVUS		p	Разлика	
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD		\bar{X}	SD
ЛКСтвол	6	2,65	0,70	2,45	0,44	-	0,20	0,51
ЛАД	43	1,74	0,42	2,01	0,36	<0,001	-0,28	0,50
Лсх	5	1,57	0,42	2,00	0,34	-	-0,43	0,32
ДКА	16	1,88	0,38	2,26	0,46	0,001	-0,38	0,38
Общо	62	1,76	0,43	2,09	0,38	<0,001	-0,33	0,45

* артерии ЛКСтвол и Лсх не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

Таблица 19: Сравнителен анализ между проксимален референтен диаметър-QCA и максимален външен диаметър-IVUS

Артерия	Брой	Проксимален референтен диаметър - QCA		Максимален външен диаметър -IVUS		p	Разлика	
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD		\bar{X}	SD
ЛКСтвол	6	3,92	0,46	5,17	0,68	-	-1,25	0,76
ЛАД	43	3,07	0,61	4,12	0,73	<0,001	-1,05	0,89
Лсх	5	2,74	0,66	3,66	0,31	-	-0,92	0,59
ДКА	16	3,38	0,65	4,24	0,59	<0,001	-0,86	0,73
Общо	62	3,13	0,59	4,20	0,69	<0,001	-1,06	0,83

* артерии ЛКСтвол и Лсх не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

4.1.8 Анализ на показателите на КК и КР при различни дозови режими на и.к папаверин

С цел определяне на необходимата и достатъчна доза на папаверин за предизвикване на максимална коронарна хиперемия, при 10 болни ние изследвахме показателите на КК и КР, при и.к. приложение на папаверин в две дози за ЛКА: 12 мг и 20 мг. Показателите бяха измервани в стенотични артерии ЛАД – 9 болни и диагонален клон (Д)- 1 болен. Изследвани бяха и потенциалните нежелани реакции от приложението на и.к. папаверин.

На табл. 20 се вижда, че при артерия ЛАД, Д и общо, средните стойности на FFR 12 мг и FFR 20 мг Папаверин не се различават статистически помежду си.

Таблица 20: Сравнителен анализ между FFR 12 мг и FFR 20 мг Папаверин

Артерия	Брой	FFR 12 мг		FFR 20 мг		P
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
ЛАД	9	0,79	0,05	0,79	0,06	1,000
Д	1	0,71	.	0,70	.	-
Общо	10	0,78	0,39	0,79	0,06	0,159

* артерия Д не участва в анализа отделно поради липса на статистическа представителност

Сходни са данните и за показателя CFR. От табл. 21 става ясно, че при артерия ЛАД, Д и общо, няма статистически значима разлика между средните стойности на CFR 12 мг и CFR 20 мг Папаверин.

Таблица 21: Сравнителен анализ между CFR 12 мг и CFR 20 мг Папаверин

Артерия	Брой	CFR 12 мг		CFR 20 мг		P
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
ЛАД	9	1,72	0,49	1,61	0,40	0,139
Д	1	1,50	.	1,30	.	-
Общо	10	1,69	0,42	1,82	0,54	0,205

* артерия Д не участват в анализа поотделно поради липса на статистическа представителност

4.1.9 Вляние на хиперемията върху КК при болни с гранични по тежест стенози

Сравнителният анализ на показателите осреднена върхова скорост на кръвотока (APV), съответно при изходно състояние – base и при максимална хиперемия, след и.к. папаверин – реак, показва, че при

осреднената върхова скорост на кръвотока (APV) е значимо по-висока при хиперемия (peak) отколкото при покой (base) (табл. 22).

Таблица 22: Сравнителен анализ между APVbase и APVpeak

Артерия	Брой	APVbase		APVpeak		p
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
ЛКСтвол	4	26,38	15,06	50,88	21,59	-
ЛАД	41	17,43	7,40	35,44	15,82	<0,001
Лсх	8	23,44	17,85	39,90	13,51	0,017
ДКА	0	-
Д	3	20,33	5,13	29,17	8,55	-
Общо	48	18,63	8,92	37,33	15,94	<0,001

* данните за артерии ЛКСтвол, ДКА и Д нямат необходимата статистическа представителност

Увеличението на APVpeak, спрямо APVbase отразява нарастването на скоростта на КК, вследствие на приложения хиперемизиращ медикамент (папаверин).

При DSVR по-високи са стойностите без хиперемия - base (таблица 23). Понижаването на диастолично-систоличното отношение на скоростта на кръвотока – DSVRpeak спрямо DSVRbase, отразява промяната в преразпределението на кръвотока (коронарното пълнене) между отделните сърдечни фази при максимална хиперемия. Имаме нарастване на систоличния, за сметка на диастоличния му компонент. И при двата показателя разликите са статистически достоверни. Диастолично-систоличното отношение на кръвотока зависи от фактори като: артерия, в която е изследвано (по-високо в ЛКА, отколкото в ДКА), степен на стенозата (по-ниско при по-високостепенна стеноза), коронарна хиперемия и пр. В нашето проучване максималната коронарна хиперемия водеше до понижаване на диастолично-систоличното отношение на КК.

Таблица 23: Сравнителен анализ между DSVRbase и DSVRpeak

Артерия	Брой	DSVRbase		DSVRpeak		p
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
ЛКСтвол	3	2,21	0,46	1,77	0,15	-
ЛАД	41	1,76	0,60	1,64	0,56	0,019
Лсх	8	1,69	0,71	1,63	0,51	0,844
ДКА	13	1,25	0,25	1,24	0,25	0,790
Д	3	1,58	0,67	1,28	0,28	-
Общо	51	1,68	0,56	1,57	0,51	0,015

* артерии ЛКСтвол, Лсх и Д не участват в анализа поотделно поради липса на статистическа представителност

4.1.10 Корелации между различните клинични, лабораторни, неинвазивни, ангиографски и вътресъдови показатели при основната група болни

4.1.10.1. Корелация между FFR и CFR

Ние решихме да изследваме корелацията между двата метода за изследване на КР – FFR и CFR, които отразяват различни аспекти на коронарната физиология – докато FFR отразява съпротивлението, което дадена коронарна стеноза оказва върху КК, то CFR отразява както ефекта на стенозата, така и състоянието на микроциркулацията.

Поради малкия брой случаи, анализ на резултатите не може да се направи за стенозата на ствола на ЛКА и за диагоналния клон на ЛАД (Д). За това, по-нататък в изложението анализът обхващат само случаите със стенози на ЛАД, Лсх и ДКА.

На табл. 24 се вижда, че няма статистически значима корелация между FFR и CFR при артериите ЛАД, Лсх, ДКА и общо за всички артерии.

Таблица 24: Корелационни коефициенти между FFR и CFR

Показател	Артерия	CFR ср.
FFR ср.	ЛАД	0,294
	Лсх	-0,107
	ДКА	-0,267
	Общо	0,243

* - $p < 0,05$

** - артерии Ствол на ЛКА и Д не участват индивидуално в анализа поради недостатъчна статистическа представителност

4.1.10.2 Корелация между FFR и анатомични показатели

По-нататък ние изследвахме и корелацията между показателите на КК и КР и различни анатомични ангиографски и IVUS-показатели. Установихме, че при артерия ЛАД, FFR корелира обратнопропорционално и умерено с Окомерна стеноза, обратнопропорционално и слабо със Стеснение на диаметър-QCA, правопрпорционално и умерено с Минимален луменен диаметър-QCA; при артерия Лсх, FFR корелира обратнопропорционално и силно с Окомерна стеноза и Стеснение на диаметър-QCA а при ДКА, FFR корелира обратнопропорционално и силно с Окомерна стеноза, и правопрпорционално и изразено с Минимален луменен диаметър-QCA (таблица 25).

FFR при трите артерии общо корелира обратнопропорционално и умерено единствено с Окомерна стеноза (фиг. 36).

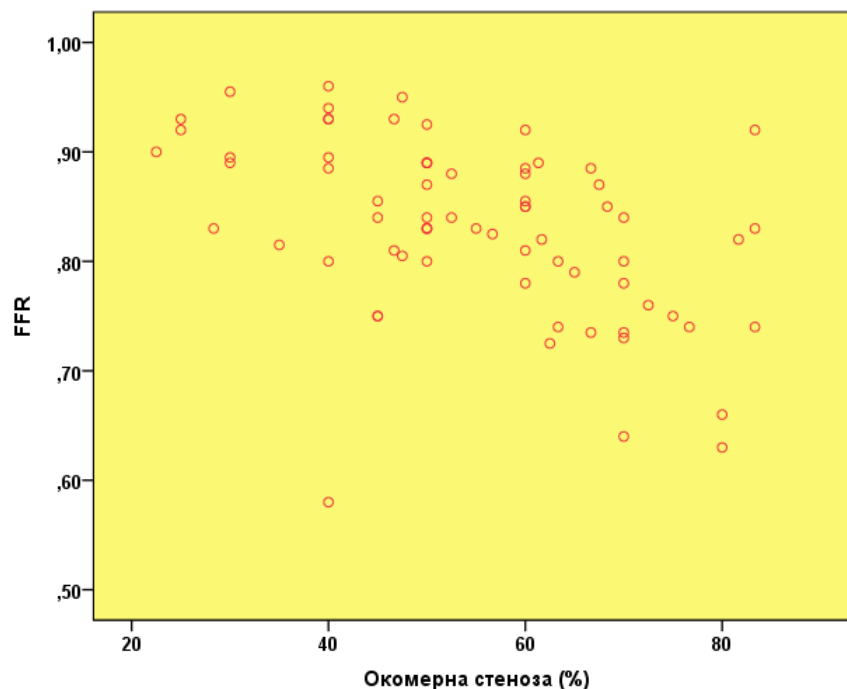
Таблица 25: Корелационни коефициенти между FFR и анатомични показатели по артерии и общо

Артерия	Показатели	FFR ср.
ЛАД	Окомерна стеноза	-0,384**
	Стеснение на диаметъра-QCA	-0,285*
	Минимален луменен диаметър-QCA	0,397**
	Стеснение на диаметъра-IVUS	-0,429
	Минимален луменен диаметър-IVUS	0,448
	Дължина на стенозата	-0,111
Лсх	Окомерна стеноза	-0,806**
	Стеснение на диаметъра-QCA	-0,833*
	Стеснение на диаметъра-IVUS	0,619
	Минимален луменен диаметър-IVUS	.
	Дължина на стенозата	-0,214
ДКА	Окомерна стеноза	-0,776***
	Стеснение на диаметъра-QCA	-0,362
	Минимален луменен диаметър-QCA	0,613*
	Стеснение на диаметъра-IVUS	-0,627
	Минимален луменен диаметър-IVUS	-0,229
	Дължина на стенозата	-0,164
Общо	Окомерна стеноза	-0,481***
	Стеснение на диаметъра-QCA	-0,186
	Минимален луменен диаметър-QCA	0,138
	Стеснение на диаметъра-IVUS	-0,356
	Минимален луменен диаметър-IVUS	0,313
	Дължина на стенозата	-0,141

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

**** - артерии Ствол на ЛКА и Д не участват в анализа поотделно поради недостатъчна статистическа представителност

FFR при трите артерии общо корелира обратнопропорционално и умерено единствено с Окомерна стеноза (фиг. 16).



Фигура 16: Диаграма на разсейване между Окомерна стеноза и FFR общо за трите артерии, със статистическа представителност

4.1.10.3 Корелация между CFR и анатомични показатели

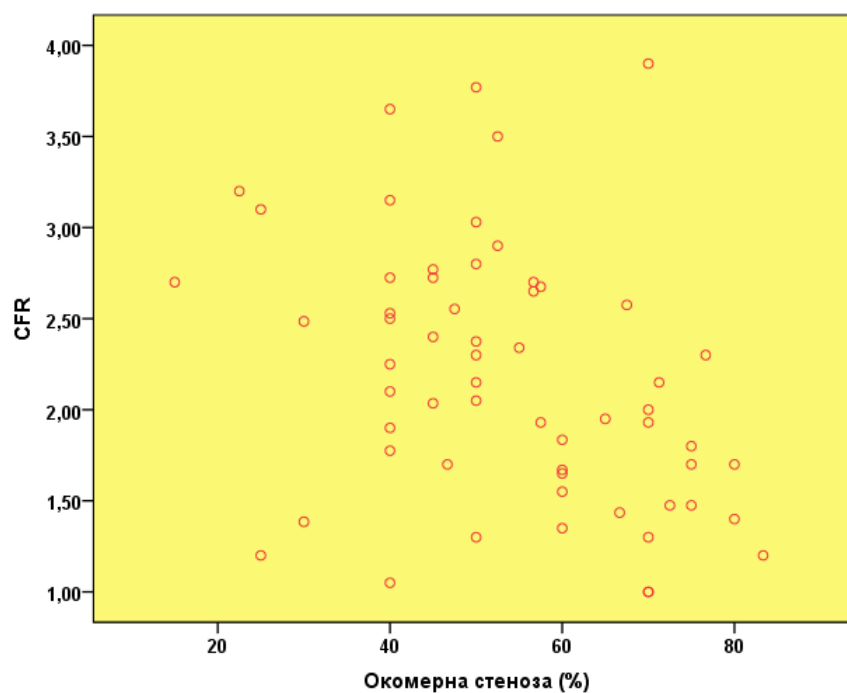
Ние установихме, че при артерия ЛАД CFR корелира обратнопропорционално и изразено с окомерна стеноза, обратнопропорционално и умерено със Стеснение на диаметъра-IVUS; при артерия Лсх CFR не корелира с изследваните показатели; при артерия ДКА CFR корелира правопрпорционално и силно с Минимален луменен диаметър-IVUS. CFR при трите артерии общо корелира обратнопропорционално и умерено единствено с Окомерна стеноза (табл.26) (фиг. 17).

Таблица 26: Корелационни коефициенти между CFR и анатомични показатели по артерии и общо

Артерия	Показатели	CFR ср.
ЛАД	Окомерна стеноза	-0,512***
	Стеснение на диаметъра-QCA	-0,175
	Минимален луменен диаметър-QCA	0,134
	Стеснение на диаметъра-IVUS	-0,463*
		0,289
	Дължина на стенозата	0,014
Лсх	Окомерна стеноза%	-0,258
	Стеснение на диаметъра-QCA	-0,200
	Минимален луменен диаметър-QCA	0,657
	Стеснение на диаметъра-IVUS	-0,500
	Минимален луменен диаметър-IVUS	0,500
	Дължина на стенозата	0,200
ДКА	Окомерна стеноза	-0,138
	Стеснение на диаметъра-QCA	0,014
	Минимален луменен диаметър-QCA	0,172
	Стеснение на диаметъра-IVUS	-0,483
	Минимален луменен диаметър-IVUS	0,853**
	Дължина на стенозата	-0,197
Общо	Окомерна стеноза	-0,366**
	Стеснение на диаметъра-QCA	-0,106
	Минимален луменен диаметър-QCA	-0,043
	Стеснение на диаметъра-IVUS	-0,295
	Минимален луменен диаметър-IVUS	0,235
	Дължина на стенозата	0,036

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$,

**** - артерии ЛКСТВОЛ и Д не участват в анализа поради недостатъчна статистическа



Фигура 17: Диаграма на разсейване между Окомерна стеноза и CFR за трите артерии общо

4.1.10.4 Корелация между анатомичния SYNTAX сбор и различни клинични и неинвазивни показатели

Ние установихме, че анатомичния SYNTAX сбор корелира обратнопропорционално и слабо единствено с Вид на стенокардните симптоми (табл. 27).

Таблица 27: Корелационни коефициенти между SYNTAX сбор и показателите Коефициент на миокардна исхемия, двойно произведение (ДП) и вид стенокардна симптоматика

Показатели	SYNTAX сбор
Коефициент на исхемия	0,234
ДП	-0,098
Вид стенок. симптоми	-0,191*

* - $p < 0,05$

4.1.11 Повторяемост (надеждност) на резултатите при измерване на КР с различните методи - FFR и CFR

За да оценим надеждността на всеки един от методите за измерване на КР, ние изследвахме разсейването от измерване до измерване на показателите FFR и CFR (табл. 28). Като критерий за оценка сме използвали коефициента на вариация, който има предимството пред стандартното отклонение с това, че не се влияе от размерността на изследвания показател.

Установихме, че Разсейването на стойностите на FFR е статистически еднакво за артериите ЛАД, Лсх и ДКА, които имат необходимата статистическа представителност и малко по-голямо при останалите две артерии, но това се дължи на малкия брой случаи. При CFR статистическото разсейване е значително по-голямо спрямо това на FFR. Като изключим артериите с малък брой на случаите, при ДКА разсейването е значимо по-малко от това при ЛАД и Лсх.

Налага се изводът, че FFR е със значително по-малко вариации на стойностите, отколкото CFR при измеренията в една и съща артерия. Това го прави по-надежден при оценка на тежестта на конкретната стеноза, в сравнение със CFR.

Таблица 28: Вариационен анализ на стойностите на FFR и CFR, когато са измервани повече от веднъж в една артерия

Статистически параметър	FFR ср.						CFR ср.					
	ЛКствол	ЛАД	Лсх	ДКА	Д	Общо	ЛКствол	ЛАД	Лсх	ДКА	Д	Общо
Брой	6	59	12	18	5	71	5	48	12	16	4	60
\bar{X}	0,87	0,82	0,88	0,85	0,85	0,83	1,97	2,15	2,35	2,47	1,80	2,18
SD	0,12	0,08	0,08	0,08	0,10	0,08	0,35	0,73	0,79	0,66	0,74	0,71
Коефициент на ариация	13,79	9,76	9,09	9,41	11,76	9,65	17,77	33,95**	33,62**	26,72*	41,11	32,71**
Размах	0,33	0,39	0,25	0,31	0,26	0,38	0,93	2,90	2,87	2,35	1,60	2,9
Min	0,63	0,58	0,71	0,66	0,70	0,58	1,40	1,00	0,90	1,05	1,30	1
Max	0,96	0,97	0,96	0,97	0,96	0,96	2,33	3,90	3,77	3,40	2,90	3,9

* - $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

4.1.12 Връзка между показателите на КР и вземането на решение за миокардна реваскуларизация

Важна цел на проучването беше установяването на влиянието, което оказва установяването на понижен КР в изследваната стенотична артерия върху решението за-, или против коронарна реваскуларизация. На табл. 29 е показано, че при FFR < 0,8 и при трите разглеждани артерии ЛАД, Лсх, ДКА поотделно и общо, процентът на взетите решения за реваскуларизационно лечение – PCI или АКБ, е значимо по-висок отколкото този за консервативно лечение.

Таблица 29: Честотно разпределение на решенията при FFR < 0,8

Артерия	Решение				p
	Консервативно		Реваскуларно		
	N	%	n	%	
ЛАД	8	19,50	13	72,20	<0,001
Лсх	0	0,00	2	100,00	0,015
ДКА	1	8,30	4	66,70	0,022
Общо	9	32,14	19	67,86	<0,01

При CFR < 2,0 процентът на взетите решения за реваскуларно лечение е сигнификантно по-висок отколкото този за консервативно, като при ДКА разликата е с гранична сигнификантност (p<0,1) (табл. 30).

Таблица 30: Честотно разпределение на решенията при CFR < 2,0

Артерия	Решение				p
	Консервативно		Реваскуларно		
	N	%	n	%	
ЛАД	8	25,00	14	87,50	<0,001
Лсх	2	18,20	1	100,00	n.s.
ДКА	2	16,70	3	75,00	0,063
Общо	12	22,48	18	86,11	n.s.

От така представените данни е очевидно, че наличието на понижен коронарен резерв в зоната на стеснения коронарен съд съществено повлиява решението на лекаря в посока към миокардна реваскуларизация (ПКИ или АКБ). Независимо от метода за определяне – FFR или CFR, наличието на

понижен КР води до решение за реваскуларизация в големия процент от случаите.

4.1.13 Връзка между рисковите фактори (РФ) за ИБС и различни ангиографски и вътресъдови показатели

В опит да се намери връзка между различните РФ за ИБС и показателите от коронарографията, КК и КР, ние направихме анализи, разделяйки пациентите на такива с визуално-определена стеноза под и над 50% по отделни артерии и общо. Целта беше да се изследва евентуалното влияние на РФ върху показателя на КР (FFR или CFR), отделно и независимо от тежестта на стенозата.

Ние не открихме статистически достоверно влияние на никой от изследваните РФ върху показателите на коронарния кръвоток и коронарния резерв.

4.1.14 Връзка между коефициентът на съпротивление на стенозата (КСС) и анатомичните показатели за тежест на стенозата

За определяне на функционалната (хемодинамична) значимост на дадена стеноза, ние въведохме нов Коефициент на съпротивление на стенозата – КСС (stenosis resistance coefficient - SRC). Като обединява в себе си данните от двата метода за оценка на КР, той е опит за отчитане на влиянието както на епикардината стеноза (FFR), така и на микроциркулацията и състоянието на общата хемодинамика (CFR). Начинът за изчисляване на КСС е даден в глава Методи на този труд.

При изчисляването на КСС и прилагането на корелационния анализ се установи, че необходимата статистическа представителност имат резултатите единствено за артерия ЛАД и за всички артерии общо. Липсата на статистическа достоверност за другите КА не означава липса на корелация при тях, а че тя не може да бъде доказана. Ние установихме, че при артерия ЛАД, КСС корелира правопрпорционално и умерено с окомерна стеноза (табл. 31). При анализа на корелацията общо за всички артерии се установи, че КСС корелира правопрпорционално и умерено със стеснението на диаметъра на артерията, определен с IVUS и правопрпорционално и изразено с Окомерна стеноза.

Таблица 31: Корелационни коефициенти между КСС и анатомични показатели от визуалната и QCA-оценка на стенозата, по артерии и общо

Артерия	Показатели	КСС
ЛАД	Окомерна стеноза (%)	0,437*
	Стеснение на диам.-QCA (%)	0,228
	М.л.д.- QCA (мм)	-0,233
	Стеснение на диаметъра-IVUS (%)	0,161
	М.л.д. – IVUS (мм)	-0,078
	Дължина на стенозата (мм)	-0,059
Общо	Окомерна стеноза (%)	0,616***
	Стеснение на диам.-QCA (%)	0,280
	М.л.д.-QCA (мм)	-0,242
	Стеснение на диам.-IVUS (%)	0,460*
	М.л.д. – IVUS (мм)	-0,352
	Дължина на стенозата (мм)	-0,171

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$, **** - артерии Ствол на ЛК, Лсх, ДКА и Д не участват поотделно в анализа поради недостатъчна статистическа представителност

4.1.15 Връзка между коефициента на миокардна исхемия (КМИ) и показателите на КР и КСС

В опит да се установи връзка между данните от тестът с натоварване, говорещи за миокардна исхемия и резултатите от измерването на КР в стенотичната артерия, ние изследвахме наличието на корелация между КМИ със FFR, CFR и КСС. Начинът за изчисляване на КМИ е обяснен в гламата Методи на този труд. От табл. 32 става ясно, че няма статистически значима корелация между КМИ и показателите FFR, CFR и КСС.

Таблица 32: Корелационни коефициенти между КМИ, FFR, CFR и КСС

Показател	Коефициент
FFR	0,333
CFR	-0,421
КСС	-0,437

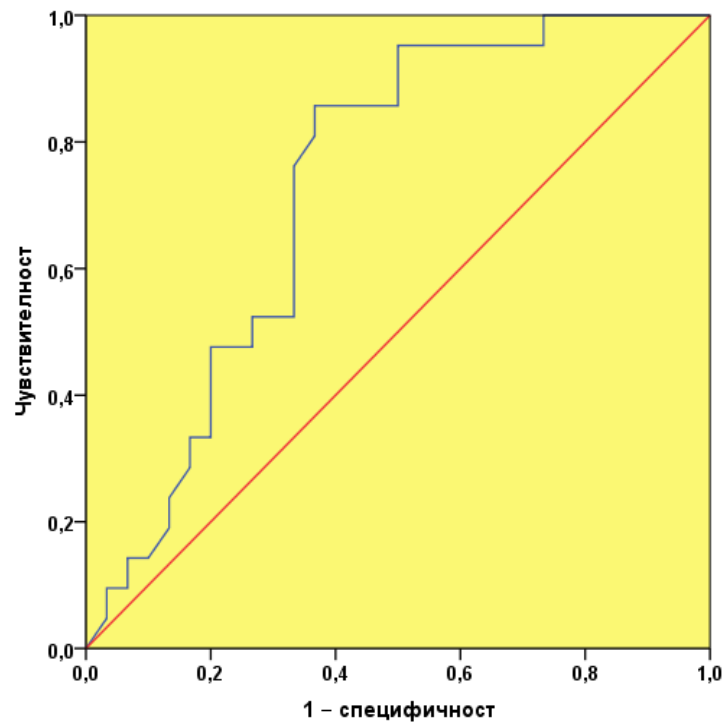
* - $p < 0,05$

4.1.16 Установяване на прагови стойности на анатомичните показатели (от ангиография, QCA и IVUS) за откриване на функционално-значими стенози

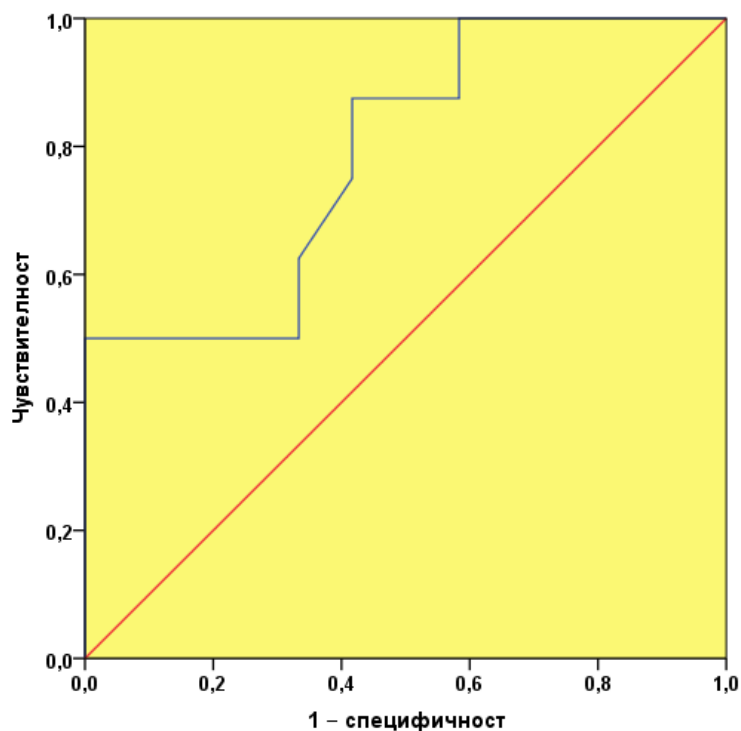
Ние използвахме метода на ROC кривите (receiver operating characteristics – ROC curves), за откриване на праговите стойности на показатели от коронарната ангиография, QCA и IVUS за откриване на функционално-сигнификантни стенози, водещи до понижен КР ($FFR \leq 0,8$ и $CFR \leq 2,0$). Бяха изчисленени стойностите на критериите за валидизация (чувствителност, специфичност, положителна, отрицателна предсказваща стойност и точност) при отграничаването на изследваните групи.

4.1.16.1 Отграничаване на имащите $FFR \leq 0,8$

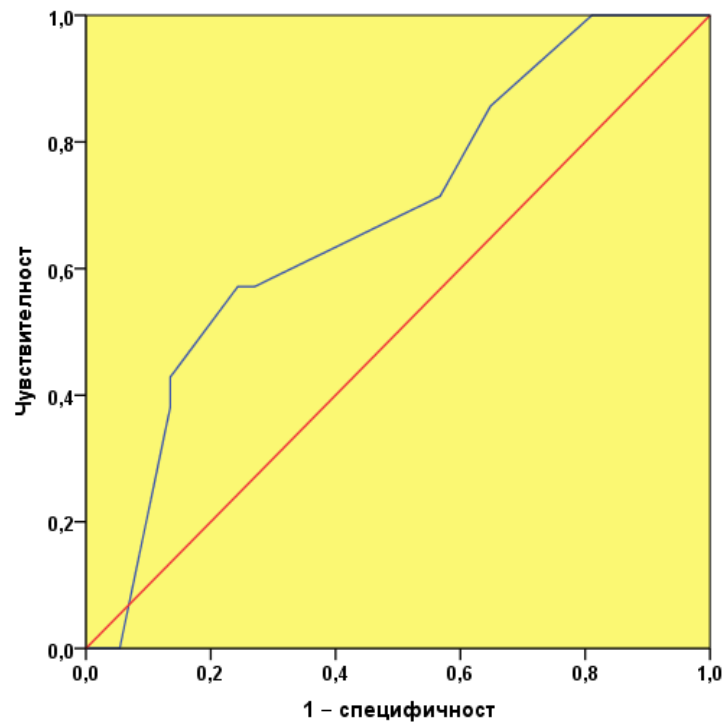
При избора на прагова величина критериите за оптимизация бяха висока чувствителност и точност (табл. 33). Като най-добър показател за отграничаване на имащите $FFR \leq 0,8$ при артерия ЛАД се установи Минимален луменен диаметър-QCA, следван от стеснение на площта-IVUS, а като най-ненадежден се очерта Окомерна стеноза (табл. 33). Като единствен достоверен показател за отграничаване на имащите $FFR \leq 0,8$ при артерия Лсх се установи Окомерна стеноза. При ДКА не можаха да се установят статистически-достоверни прагови стойности. Като най-добър показател за отграничаване на имащите $FFR \leq 0,8$ общо за всички артерии се установи Окомерна стеноза, следван от Стеснение на площта-IVUS, а като най-ненадежден се очерта минимален луменен диаметър-IVUS (фиг. 18- 24).



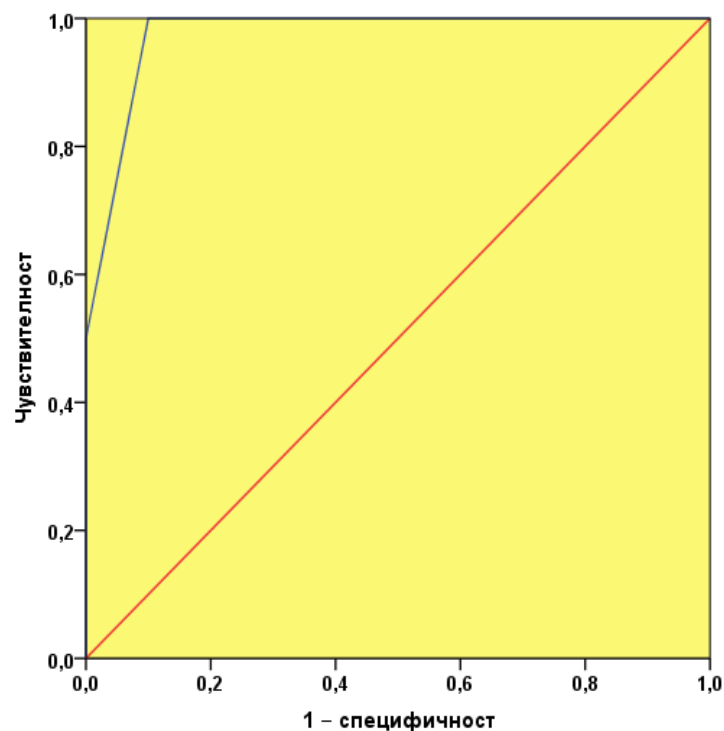
Фигура 18: ROC крива на Минимален луменен диаметър-QCA (артерия ЛАД) за определяне праговата й стойност при отграничаването на имащите $FFR \leq 0,8$ (площ под кривата 0,730, $p=0,006$)



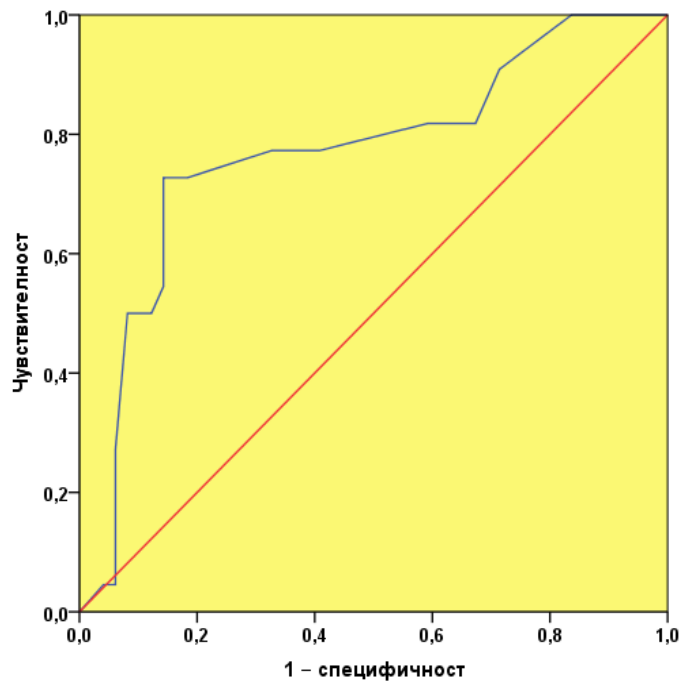
Фигура 19: ROC крива на стеснение на площта-IVUS (артерия ЛАД) за определяне праговата й стойност при отграничаването на имащите $FFR \leq 0,8$ (площ под кривата 0,786, $p=0,034$)



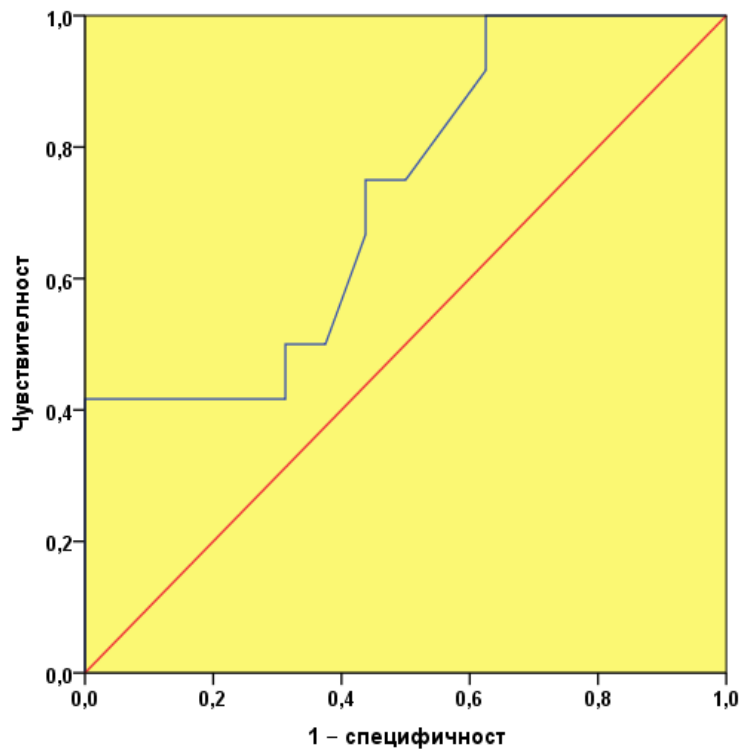
Фигура 20: ROC крива на Окомерна стеноза (артерия ЛАД) за определяне праговата й стойност при отграничаването на имащите $FFR \leq 0,8$ (площ под кривата 0,680, $p=0,024$)



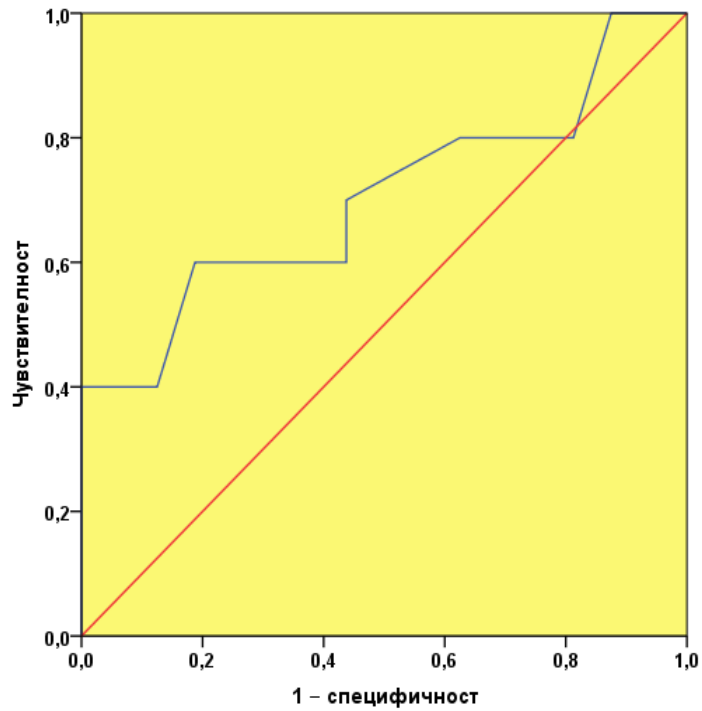
Фигура 21: ROC крива на Окомерна стеноза (артерия ЛСХ) за определяне праговата й стойност при отграничаването на имащите $FFR \leq 0,8$ (площ под кривата 0,975, $p=0,041$)



Фигура 22: ROC крива на Окомерна стеноза (всички артерии общо) за определяне праговата й стойност при отграничаването на имащите $FFR \leq 0,8$ (площ под кривата 0,769, $p < 0,001$)



Фигура 23: ROC крива на Стеснение на площта-IVUS (общо) за определяне праговата й стойност при отграничаването на имащите $FFR \leq 0,8$ (площ под кривата 0,724, $p = 0,046$)



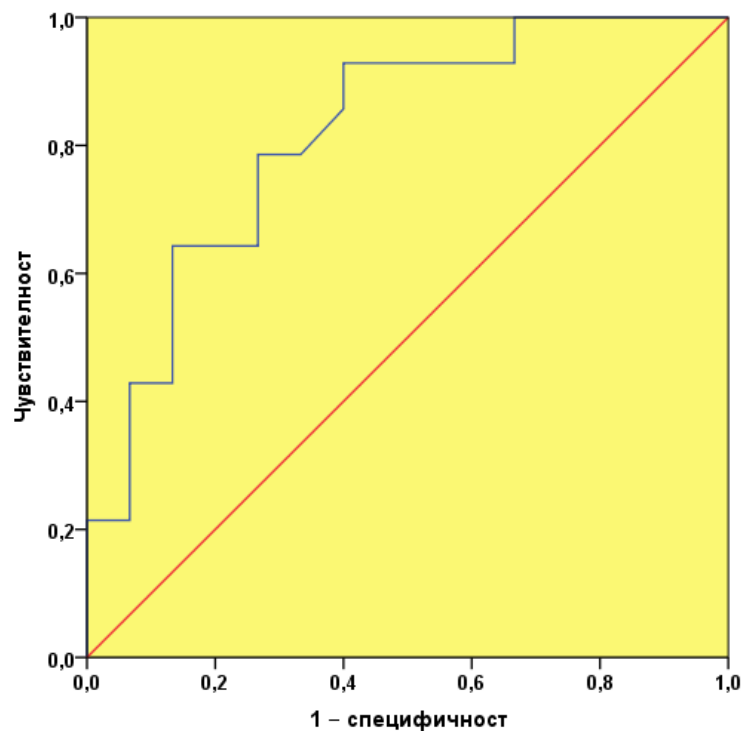
Фигура 24: ROC крива на Минимален луменен диаметър-IVUS (общо) за определяне праговата му стойност при отграничаването на имащите $FFR \leq 0,8$ (площ под кривата 0,703, $p=0,087$)

Таблица 33: Прагови стойности и стойности на критериите за валидизация при отграничаването на FFR \leq 0,8

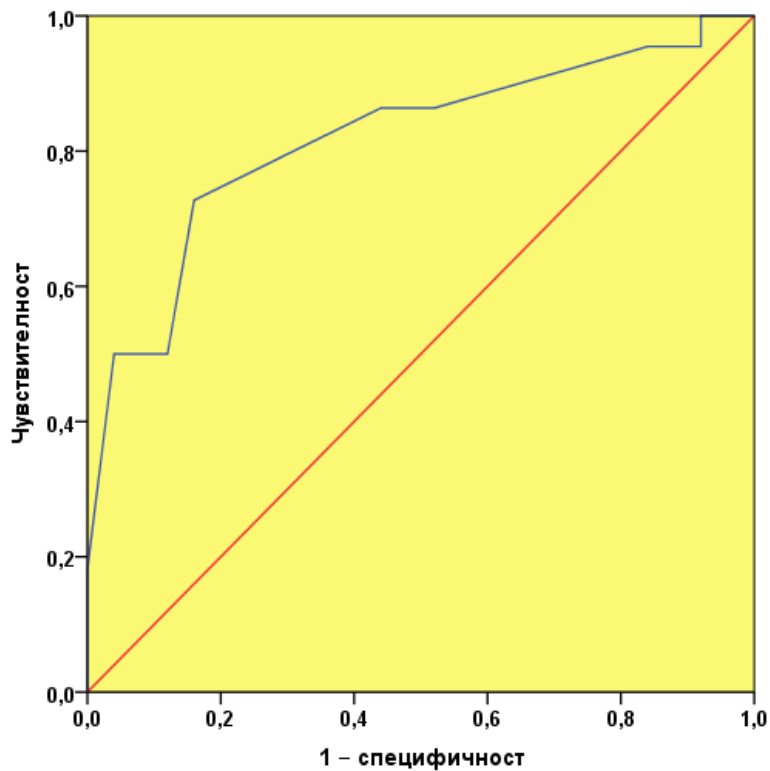
Артерия	Показател	Прагова стойност	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предсказваща стойност (%)	Отрицателна предсказваща стойност (%)	Точност (%)
ЛАД	Окомерна стеноза	$\geq 42,5\%$	86	35	43	81	53
	Стеснение на Диамет.- QCA	-	-	-	-	-	-
	Миним.Лумен.Диам.-QCA	$\leq 1,74 \text{ mm}$	86	63	62	86	73
	Миним.Лумен. Диам-IVUS	$\leq 1,85 \text{ mm}$	83	60	56	86	69
	Минимална луменна площ-IVUS	-	-	-	-	-	-
	Стеснение на площта-IVUS	$\geq 74,3\%$	88	58	58	88	70
Лсх	Окомерна стеноза	$\geq 62,5\%$	100	90	67	100	92
	Стеснение на диаметър- QCA	-	-	-	-	-	-
	Миним.Лумен.Диаметър- QCA	-	-	-	-	-	-
	Минимален диам.-IVUS	-	-	-	-	-	-
	Миним. Луменна площ-IVUS	-	-	-	-	-	-
	Стеснение на площта-IVUS	$\geq 72,05\%$	100	100	100	100	100
ДКА	Окомерна стеноза	-	-	-	-	-	-
	теснение на диаметър- QCA	-	-	-	-	-	-
	Миним. Лумен.Диам.-QCA	-	-	-	-	-	-
	Миним.лумен.диам.IVUS	-	-	-	-	-	-
	Миним. Луменна площ-IVUS	-	-	-	-	-	-
	Стеснение на площта-IVUS	-	-	-	-	-	-
Общо	Окомерна стеноза	$\geq 58,33\%$	77	67	52	87	70
	Стеснение на диам.- QCA	-	-	-	-	-	-
	Миним. Лум. диам.-QCA	$\leq 1,74 \text{ mm}$	75	53	43	82	60
	Миним.лум.диам-IVUS	$\leq 2,07 \text{ mm}$	70	56	50	75	62
	Минимална луменна площ-IVUS	-	-	-	-	-	-
	Стеснение на площта-IVUS	$\geq 74,3\%$	75	56	56	75	64

4.1.16.2 Отграничаване на имащите $CFR \leq 2,0$

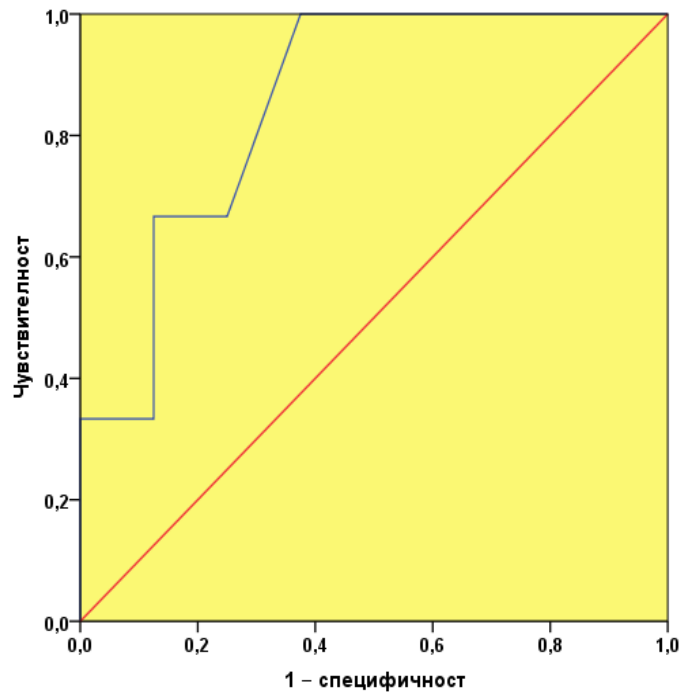
При избора на прагова величина критериите за оптимизация бяха висока чувствителност и точност. Като най-добър показател за отграничаване на имащите $CFR \leq 2$ при артерия ЛАД се установи Стеснение на площта-IVUS, следван от Окомерна стеноза. Като единствен показател за отграничаване на имащите $CFR \leq 2$ при артерия ДКА се установи минимален луменен диаметър-IVUS. За отграничаване на имащите $CFR \leq 2$ при артерия Лсх не се установи статистически достоверен показател. За отграничаване на имащите $CFR \leq 2$ общо за всички артерии установихме достоверни прагови стойности: Стеснение на площта-IVUS, следван от Минимален луменен диаметър-IVUS и Минимална луменна площ-IVUS. Като най-ненадежден се очерта - Окомерна стеноза (табл. 34) (фиг 25-31).



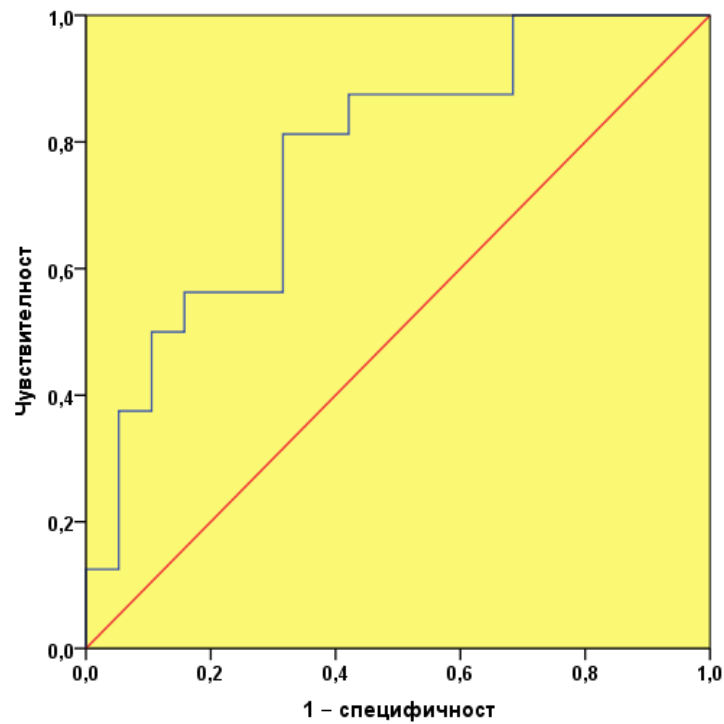
Фигура 25: ROC крива на Стеснение на площта-IVUS (артерия ЛАД) за определяне праговата ѝ стойност при отграничаването на имащите $CFR \leq 2$ (площ под кривата 0,817, $p=0,004$)



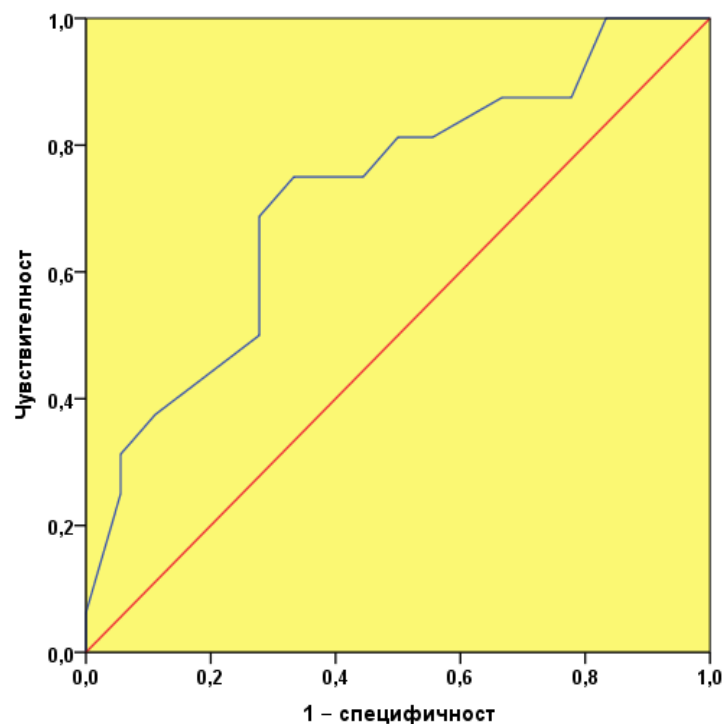
Фигура 26: ROC крива на Окомерна стеноза (артерия ЛАД) за определяне праговата ѝ стойност при отграничаването на имащите $CFR \leq 2$ (площ под кривата 0,817, $p < 0,001$)



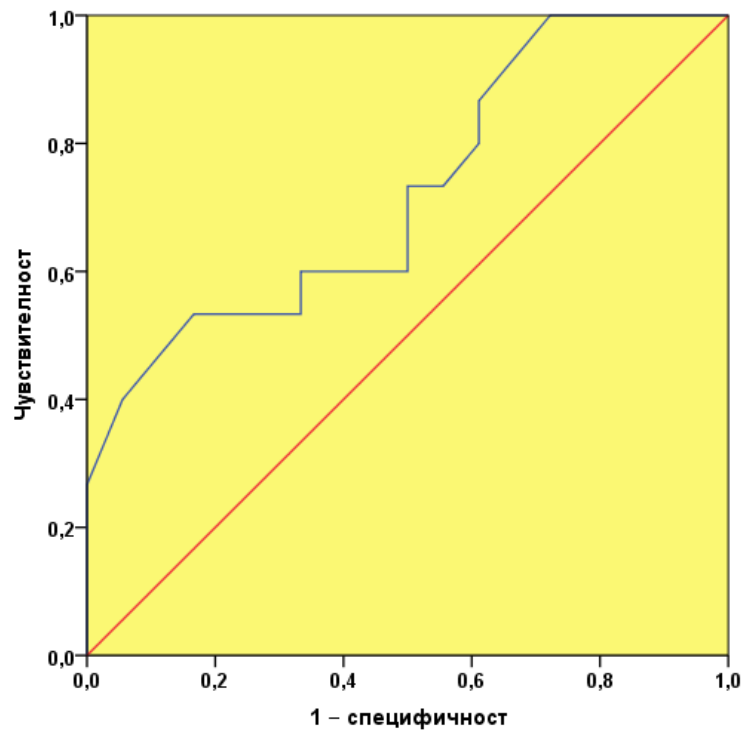
Фигура 27: ROC крива на минимален луменен диаметър-IVUS (артерия ДКА) за определяне праговата му стойност при отграничаването на имащите $CFR \leq 2$ (площ под кривата 0,854, $p = 0,083$)



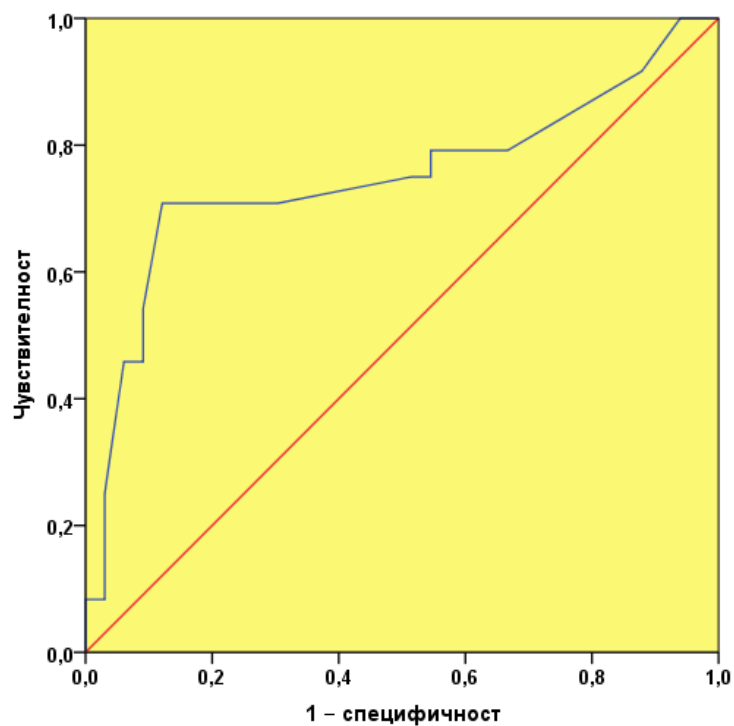
Фигура 28: ROC крива на Стеснение на площта-IVUS (общо) за определяне праговата й стойност при отграничаването на имащите $CFR \leq 2$ (площ под кривата 0,773, $p=0,006$)



Фигура 29: ROC крива на Минимален луменен диаметър-IVUS (общо) за определяне праговата му стойност при отграничаването на имащите $CFR \leq 2$ (площ под кривата 0,722, $p=0,027$)



Фигура 30: ROC крива на Минимална луменна площ-IVUS (общо) за определяне праговата й стойност при отграничаването на имащите $CFR \leq 2$ (площ под кривата 0,726, $p=0,027$)



Фигура 31: ROC крива на Окомерна стеноза (общо) за определяне праговата й стойност при отграничаването на имащите $CFR \leq 2$ (площ под кривата 0,748, $p=0,001$)

Таблица 34: Прагови стойност и стойности на критериите за валидизация при отграничаването на CFR $\leq 2,0$

Артерия	Показател	Прагова стойност	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предсказваща стойност (%)	Отрицателна предсказваща стойност (%)	Точност (%)
ЛАД	Окомерна стеноза (%)	$\geq 47,5\%$	86	56	63	82	70
	Стеснение на диам.- QCA (%)	-	-	-	-	-	-
	Миним.лумен.диам.-QCA (мм)	-	-	-	-	-	-
	Миним.лумен.диам.-IVUS (мм)	-	-	-	-	-	-
	Стеснение на площта - IVUS (мм ²)	$\geq 66,8\%$	93	60	68	90	76
	Окомерна стеноза (%)	-	-	-	-	-	-
Лсх	Стеснение на диам.- QCA (%)	$\geq 45,2\%$	100	83	50	100	86
	Миним.лумен.диам.-QCA (мм)	$\leq 1,65 \text{ mm}$	100	100	100	100	100
	Миним.лумен.диам-IVUS (мм)	-	-	-	-	-	-
	Миним.луменна площ-IVUS (мм ²)	-	-	-	-	-	-
	Стеснение на площта-IVUS (%)	-	-	-	-	-	-
	Окомерна стеноза (%)	-	-	-	-	-	-
ДКА	Стеснение на диаметъра-QCA (%)	-	-	-	-	-	-
	Миним.лумен.диам-QCA (мм)	-	-	-	-	-	-
	Миним. Лумен. Диам.-IVUS (мм)	$\leq 2,15 \text{ mm}$	100	63	50	100	73
	Миним.луменна площ-IVUS (мм ²)	-	-	-	-	-	-
	Стеснение на площта-IVUS (%)	-	-	-	-	-	-
	Окомерна стеноза (%)	$\geq 45,8\%$	79	45	51	75	60
Общо	Стеснение на диам.- QCA (%)	-	-	-	-	-	-
	Миним.лумен.диам.QCA (мм)	-	-	-	-	-	-
	Миним.лумен.диам.-IVUS (мм)	$\leq 2,12 \text{ mm}$	81	50	59	75	65
	Миним.луменна площ-IVUS (мм ²)	$\leq 5,2 \text{ mm}^2$	87	39	54	78	61
	Стеснение на площта-IVUS (%)	$\geq 69,5\%$	81	68	68	81	74

4.2 Ефекти на интракоронарния нитропрусид върху общата и коронарната хемодинамика

4.2.1. Демографска характеристика

При допълнителна група от 18 болни беше изследван ефектът на натриев нитропрусид в доза 0,5 микг/кг тегло върху артериалното налягане и коронарния резерв, измерен посредством FFR. За периода м.март – м септември 2010г. Изследването беше извършено на 27 артерии. От 18 болни 12 бяха мъже и 6 жени, на възраст от 50 до 78 год.

4.2.2 Резултати

Средната степен на коронарните стенози беше 48,1% (от 25% до 80%). При 9 болни FFR бе направен на една и при 9 на повече от една коронарни артерии. Стойностите на FFR бяха най-ниски за периода от 15 до 30 секунди след инжектирането на натриевия нитропрусид, съответно 0,79 и 0,791 (таблица 35, фигури 32-35). След инжектирането на НТП на 15 сек. последва бърз спад на артериалното налягане от 140,0 до 134,2 mmHg за систолното АН, от 105,5 до 93,5 mmHg за средното АН и от 80,0 до 75mmHg за ДАН (табл. 35). На 30-та секунда имаше задържане на стойностите на показателите, след което на 60-та секунда се установяваше тенденция към покачване на показателите, а на 90-та сек. за възвръщане към изходните стойности (фиг. 34 и 35). Като цяло, при всички болни на 90-та секунда от инжектирането имаше възвръщане на FFR и на артериалното налягане към изходните му стойности (таблица 34, фигури 32-35). Стойностите между 30-а и 90-а сек. имат статистически достоверна разлика (таблица 35). При нито един болен нямаше трайно (повече от 90 сек.) понижение на артериалното налягане, или сериозни усложнения от приложението на медикамента. При част от болните (3 души) понижаването на артериалното налягане бе свързано с чувство за замайване, или тежест в прекордиума. Не се регистрираха нови ритъмни или проводни нарушения. При всички болни с $FFR \leq 0,80$ се реши, че стенозата е хемодинамично значима и се премина към коронарна интервенция.

От така представените данни се вижда, че и.к. натриев нитропрусид в доза 0,5 микг/кг тегло не води до сериозни нежелани странични явления, има максимален хемодинамичен ефект между 15-а и 30-а сек след инжектирането и ефектът му практически отзвучава след 90-а секунда от приложението.

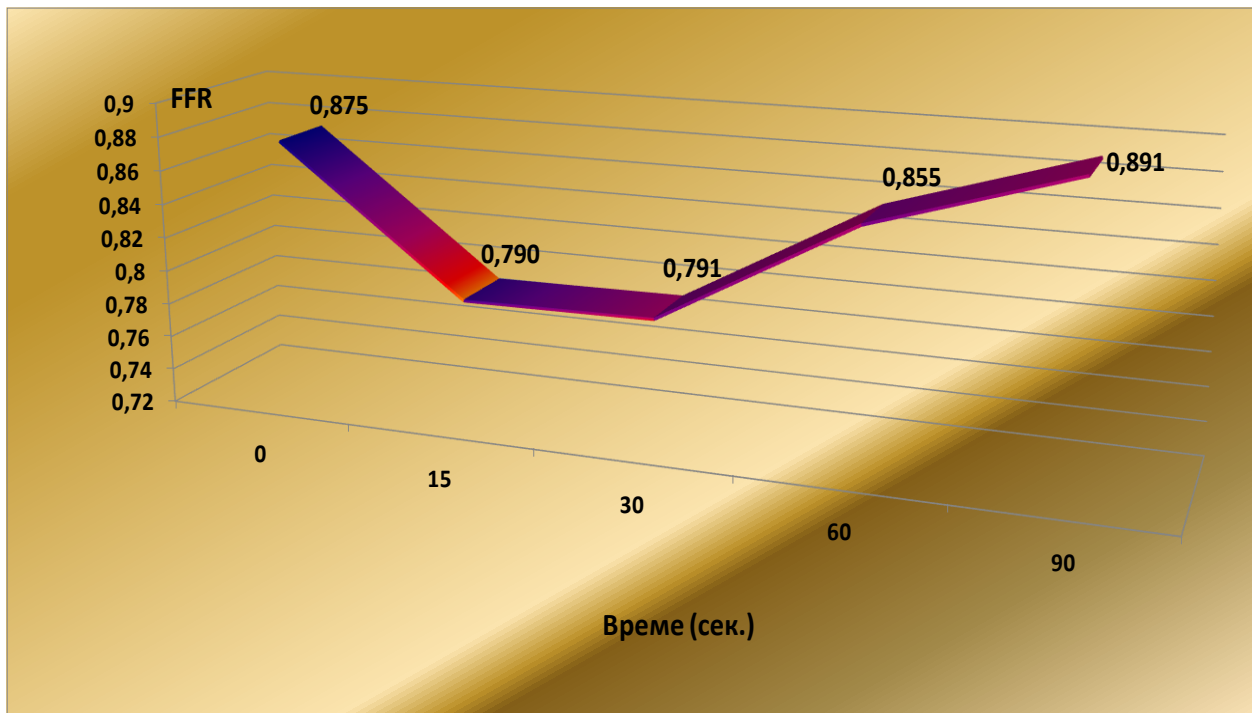
Таблица 35. Стойности на коронарния резерв (FFR) и артериалното налягане преди и в различни периоди след интракоронарното инжектиране на натриев нитропрусид.

Показател	Време (сек.)				
	0	15	30	60	90
FFR	0,88	0,79	0,79	0,86	0,89
Сист. АН (mmHg)	140,0	134,1	130,0	136,8	146,3
Ср. АН (mmHg)	105,5	93,5	94,8	97,8	102,2
Диаст. АН (mmHg)	80,0	75,0	75,1	76,5	81,0

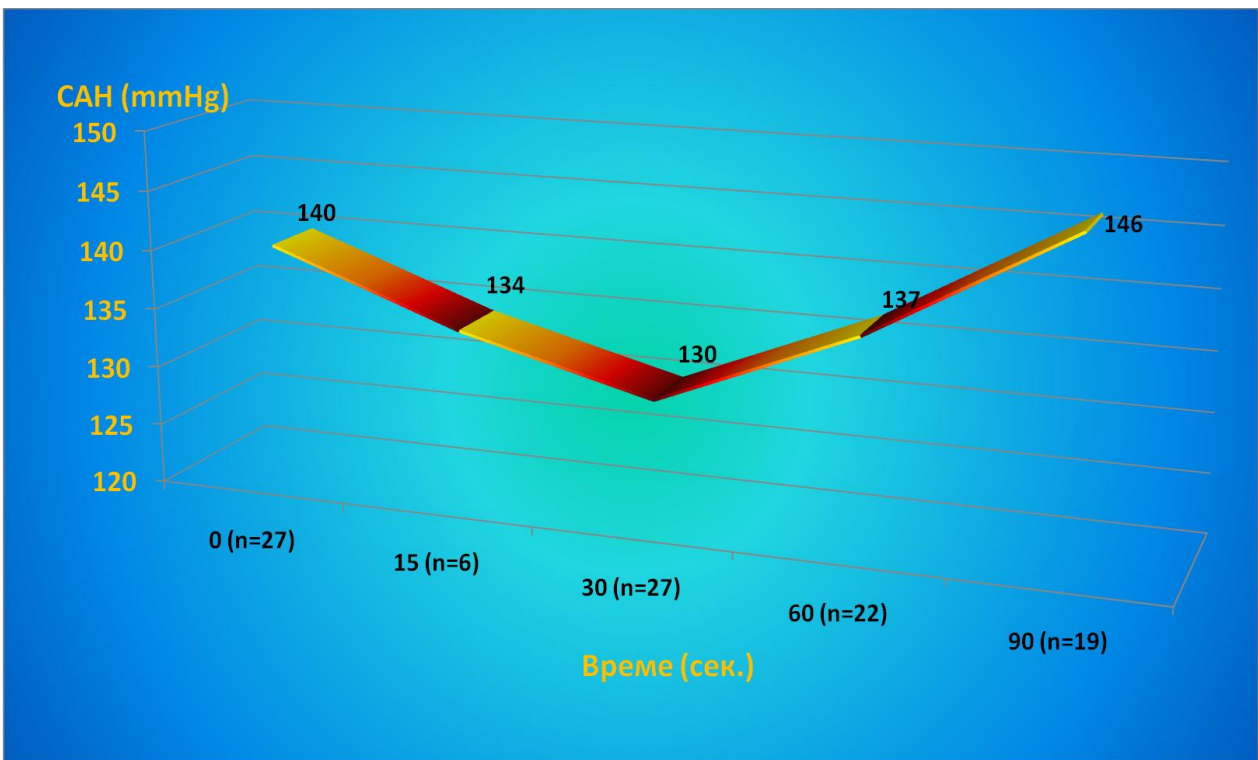
При сравняване на стойностите на отделните показатели през различните времеви периоди се установиха статистически достоверни разлики между 30-а и 90-а секунда от приложението на натриевия нитропрусид (таблица 36).

Таблица 36: Сравнителен анализ на FFR, САН, средно АН и ДАН в 30 и 90 секунда

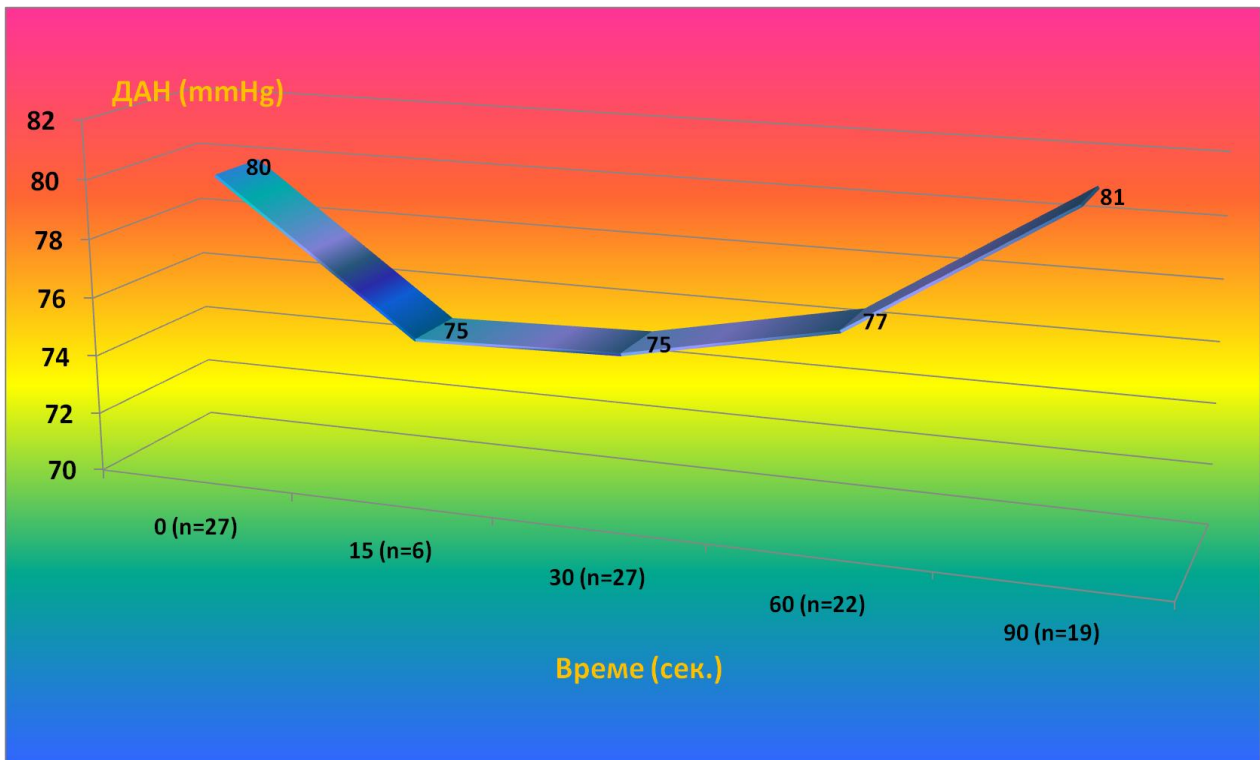
Показател	n	Време (сек.)				p
		30		90		
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
FFR	18	0,791	0,115	0,891	0,076	<0.001
САН (mmHg)	18	130,000	17,321	146,316	22,226	<0.001
Средно АН (mmHg)	18	94,889	15,778	102,211	15,105	0.001
ДАН (mmHg)	18	75,185	12,363	81,053	7,742	0.001



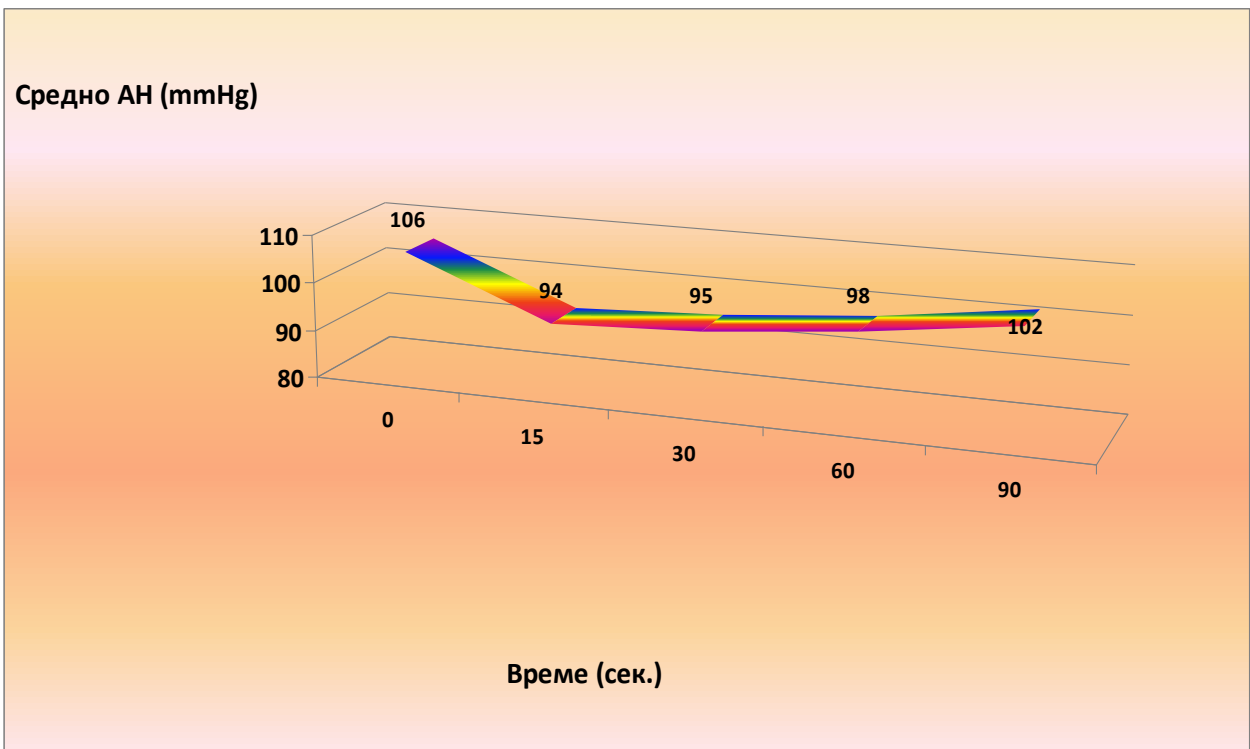
Фигура 32: Промени във FFR след интракоронарно приложение на нитропрусид



Фигура 33: Промени във систолното артериално налягане след интракоронарно приложение на нитропрусид



Фигура 34: Промени във диастолното артериално налягане след интракоронарно приложение на нитропрусид



Фигура 35: Промени във средното артериално налягане след интракоронарно приложение на нитропрусид

5. ОБСЪЖДАНЕ

Наличието на миокардна исхемия и нейната големина са важни прогностични фактори при болните с коронарна атеросклероза. Премахването на исхемията е основна терапевтична цел. Доказването при болния на значителна зона на исхемичен миокард, е основно показание за катетърно или оперативно лечение. Обратно, несъобразяването с този фактор води до ненужни и опасни намеси и в крайна сметка няма благоприятни последици за болните. Коронарната ангиография, приета за „златен стандарт“ при диагностицирането на коронарната атеросклероза, страда от редица недостатъци, основните от които са неотчитането на процеси като коронарно ремоделиране и дифузна атеросклероза. Според редица експериментални и клинични проучвания, стенозите с видима редуция на диаметъра на коронарната артерия под 40% (особено под 30%) практически не водят до ограничаване на КК както при покой, така и при максимални изисквания от стана на сърцето (т.е. не водят до миокардна исхемия). Стенозите с над 70% стеснение на диаметъра на съда, в големия си процент водят до намален КР, т.е. до миокардна исхемия. Остава открит въпросът за тези стенози, които са с гранична тежест – тези от 40 до 70% (според някои автори от 30 до 80%) стеснение на КА. Тези «гранични» по тежест стенози са често срещани и според някои автори са до 70% от всички стенози. В настоящия труд ние си поставихме за цел да съпоставим различните неинвазивни, инвазивни и интраваскуларни (вътресъдови) методи за откриване и оценка тежестта на исхемичната болест на сърцето (ИБС) при болни, при които от инвазивното изследване – коронарната ангиография бяха открити «гранични» по степен коронарни стенози – такива, при които визуалната оценка от окото на оператора, ги определяше като 40 до 70 % стеснение на диаметъра на съда.

В дисертационния труд са включени 171 болни с гранични по тежест коронарни стенози. При 143 от тях са използвани различни интраваскуларни методи – интраваскуларен ултразвук (IVUS) и интракоронарно определяне на коронарния резерв по два метода – измерване на скоростта на коронарния ултразвук (CFR) и измерване на разликата на налягането преди и след стенозата (FFR). При други 18 определяхме ефектите на интракоронарния натриев нитропрусид върху общата и коронарна хемодинамика, а 10 болни, изследвани в друга лаборатория, служеха за контролна група на основната.

Процентът на проведен стрес-тест преди извършването на коронарография при нас беше 27 (38 болни). Само 29% от тези болни имаха обективни данни от стрес-теста за миокардна исхемия. Следователно, много малък процент от болните постъпваха в актетеризационната лаборатория със сигурни данни за миокардна исхемия, което правеше доказването на такава по време на инвазивното изследване особено наложително.

Средната тежестта на стенозите от коронарната ангиография, оценена визуално (окомерно) от оператора, за всички артерии беше 55%. Това е средата на определения от нас диапазон на стенози от 40 до 70%. Измерванията с

количествена коронарна ангиография (QCA) представляваха важна част от анализа при нашите болни. Анализирани бяха голям масив от данни – общо 1026 измервания. Средната стойност на стеснение на диаметъра на КА, измерена с QCA беше 42%.

Вътресъдовите изследвания при болните бяха две групи: 1. Анатомични – изследване на съдовата морфология и размери посредством IVUS и 2. Функционални – изследване на показателите на КК (FFR и CFR) с комбиниран водач за измерване на налягането и скоростта на кръвотока (ComboWire). Прибавени към резултатите от неинвазивните и ангиографски методи, тези изследвания отговарят на въпроса необходима ли е или не интервенция върху КА – коронарна реваскуларизация - ПКИ със стентирание на артерията или АКБ? Изследвани бяха многобройни показатели - общо 1534 измервания от IVUS, FFR и CFR. Най-много измервания с IVUS бяха извършени в ЛАД (307 от общо 526). Резултатите средно за всички артерии показаха приблизително 50% (49,58%) стеснение на диаметъра и 70% (70,29%) на площта на артериите. При основната ни група от 143 болни с гранични по степен коронарни стенози, средния КР измерен по двата метода (CFR и FFR) беше над границите за сигнификантност (изключение - ствола на ЛКА със CFR=1,97). FFR беше сигнификантен, т.е. показваше хемодинамична-значимост на стенозата, в 30% от случаите. Най-висок беше този процент при ЛАД – 36%, а най-нисък при ствола на ЛКА и Лсх – 17%. За CFR тези цифри бяха съответно 41,2% средно за всички артерии, 46% за ЛАД, 40% за ЛК ствол, 31,3% за ДКА и 25% за Лсх. Нашите резултати са изключително сходни с тези на други изследователи, които посочват като хемодинамично значими едва около 1/3 от стенозите с гранична ангиографска тежест. Това означава, че ако се водим само по анатомични критерии и реваскуларизираме всички болни с гранични стенози на КА, при 2/3 от случаите тази реваскуларизация ще бъдат ненужни. Разбира се, възможни са и обратните случаи – стенози, които изглеждат лекостепенни и хемодинамично-незначими да се окажат с ниски стойности на FFR. Това важи често за дългите стенози, при които окото е склонно да подценява тежестта им. По този начин става ясно, че точната оценка на функционалната значимост на стенозата е от изключителна важност за прецизирането на терапевтичната намеса.

В дисертационния труд ние сравнихме помежду им отделните методи за оценка тежестта на коронарните стенози. Сравнението между тежестта на стенозата, оценена окомерно от оператора и тази от QCA показва системно по-високи стойности за визуалната (окомерна) оценка. Това е установено и от други автори. Според някои от тях, окото е склонно да надценява стенози в диапазона от 55 до 99% и да подценява тези от 30 до 55% , оценени с QCA. При нашите болни окото определяше стенозата като по-високостепенна при всички стенози и артерии. Само при стеноза на ствола на ЛКА тази разлика – макар и очевидна, остана статистически недоказана, вероятно поради малкия брой случаи. По подобен начин стенозата, оценена с IVUS, беше по-високостепенна

от тази с QCA. Когато сравнихме тежестта на стенозата, определена с IVUS с тази, оценена окомерно, установихме, че няма статистически-доказана разлика между двата метода за артериите ЛАД, ДКА и Лсх. Единствено при стеноза на ствола на ЛКА имаше сигнификантно по-високостепенно стеснение, оценено с IVUS, отколкото визуално. Налага се изводът, че методът QCA оценява стенозите като по-лекостепенни от другите два – окомерна и IVUS-оценка. Явно е, че по методологични причини, QCA подценява тежестта на стенозата. Окоето на оператора дава оценка близка до тази от IVUS при всички артерии, с изключение на ствола на ЛКА. Изглежда, че само там то е склонно да подценява тежестта на стенозата. За да избегнем потенциална грешка в заключенията, породена от специфични само за нашата лаборатория условия, ние сравнихме резултатите от визуалната и QCA-оценка на степента на стенозите при 10 болни, катетеризирани от друг колектив (катетеризационната лаборатория на ОБ гр. Пазарджик). И при тях, както при нас, се установиха статистически значимо по-високи стойности на тежест на стенозата, оценена окомерно, спрямо тази от QCA. Това доказва, че разликите произтичат от метода, а не от лабораторията. Кагато сравнявахме стойностите на другите анатомични показатели, измерени съответно с QCA и IVUS, ние установихме следното: Минималния луменен диаметър, определен с IVUS е достоверно по-голям, отколкото установения с QCA, при всички артерии с достатъчен за статистическа обработка брой случаи. Тази находка трябва да се интерпретира внимателно, доколкото може да се дължи както на методологични, така и на субективни грешки при измерването. Сравнихме и проксималния референтен диаметър, определен с QCA с максималния външен диаметър, измерен с IVUS. Тези показатели са близки по смисъл, доколкото в идеалния случай проксималния, изглеждащ здрав референтен сегмент на артерията би трябвало да е обсолютно „чист” от атеросклероза, а максималният външен диаметър на артерията би трябвало също да отговаря на нейния изходен диаметър, преди натрупването на атеросклеротичната плака. Определеният с IVUS максимален външен диаметър беше средно с около 1 мм по-голям, от проксималния референтен диаметър на съда, определен с QCA и тази разлика беше статистически значима. Вземайки в предвид нашите резултати смятаме, че за точното определяне на големината на използвания балон или стент при ПКИ трябва при възможност размера на съда да се определя с IVUS, а не с QCA. Ако се използва само QCA, би трябвало да се избират балони и стентове с размери от 0,5 до 1 мм по-големи, от измерените за съответната стеноза.

Ние изследвахме и необходимата и достатъчно доза на интракоронарен папаверин за предизвикване на максимална миокардна хиперемия. Папаверинът е медикаментът с най-дълга история в изследването на коронарната физиология и неговото използване напоследък се възроди. При 10 болни изследвахме два дозови режима – 12 мг и 20 мг на и.к. папаверин. Първата доза е стандартно използваната в нашата лаборатория, а втората е използвана като максимална от други автори. Ние не установихме

статистически достоверна разлика КР, измерен с FFR и CFR при двете дози. Също така нямаше статистическа разлика и в показателите на КК осреднена върхова скорост на кръвотока (APV peak) и диастолно-систолично отношение на кръвотока по време на максималния ефект на медикамента (DSVR peak). Това безспорно доказва, че дозата от 12 мг. и.к. папаверин е достатъчна за предизвикването на максимална миокардна хиперемия и увеличаването ѝ би довело единствено да засилване на потенциалните странични ефекти на медикамента, някои от които могат да бъдат животозастрашаващи.

Увеличаването на осреднената върхова скорост на кръвотока при приложение на хиперемизиращ медикамент (в случая – и.к. папаверин) е закономерно и отразява наличието на коронарен резерв. В нашата основна група болни това увеличение беше статистически достоверно. Диастолно-систолично отношение на кръвотока отразява фазовия, предимно диастолен характер на коронарното пълнене. Нормално при здрави то е $>1,5$ и е малко по-високо за лявата, отколкото за дясната КА. Промяната в полза на систоличната компонента, може да служи като белег за коронарна обструкция. В нашата основна група болни то беше в нормални стойности – средно – 1,68 при покой (DSVRbase) за всички артерии, като отново то беше по-ниско в ДКА – 1,25. Това говори за липса на съществена обструкция като цяло в тази група болни с гранични по степен стенози. Както се и очакваше, след и.к. папаверин (DSVRpeak), то намалня сигнификантно на 1,57, отразявайки по този начин нормалната промяна към по-изявено систолично пълнене при максимална хиперемия. Тези резултати говорят за практически нормална характеристика на КК в болните с гранични коронарни стенози.

За откриване на взаимовръзката между отделните изследвани параметри в настоящия труд, ние използвахме корелационен анализ. Тествахме корелацията между двата метода за изследване на КР - FFR и CFR. Въпреки, че и двата показателя, отразяват промените в КР, всеки от тях има различен патофизиологичен и клиничен смисъл. Докато FFR е стенозо-специфичен и отразява прякото влияние на дадената стеноза върху потенциалния коронарен кръвоток, то CFR е показател с по-широк смисъл. Последният се влияе както от степента на коронарното стеснение, така и от промяните в показателите на общата хемодинамика (АН, СЧ, стрес на сърдечната стена). CFR се влияе и от състоянието на микросъдовете. Ние не открихме корелация между FFR и CFR общо за всички и по отделните артерии. Интерпретацията на този резултат може да бъде в светлината на съществено влияние на състоянието на микроциркулацията при нашите пациенти. И други автори, подобно на нас, не откриват корелация между CFR и FFR при болни с гранични по тежест стенози.

В нашия труд ние сравнихме и чисто анатомичния (стандартен) SYNTAX-сбор с вида на стенокардните оплаквания, достигнатото двойно произведение (АН x СЧ) по време на теста с натоварване и със създадения от нас Коефициент на миокардна исхемия (големината на ST-депресията в мм X броя на отвежданията с ST-депресия X продължителността на ST-депресията в

мин). Открихме единствено слаба колерационна връзка на SYNTAX-сбор с вида на стенокардните оплаквания. Това според нас още веднъж доказва слабостта на чисто анатомичната оценка на тежестта на коронарната атеросклероза за предсказване на поява на миокардна исхемия.

С цел по-точна характеристика на влиянието, което дадената стеноза оказва на КК и КР създадохме нов коефициент наречен Коефициент на съпротивление на стенозата - КСС (stenosis resistance coefficient - SRC). Той има за цел да охарактеризира хемодинамичната значимост на стенозата (съпротивление, оказвано на КК при преминаване през стенозата), включвайки: 1. Показател, произведен на FFR: $1 - FFR \times 100$ и 2. Скоростта на кръвотока след стенозата. Първият показател отразява спадът на налягането в зоната след стенозата на КА, като процент от налягането в аортата (т.е относителния спад на налягането), а вторият е осреднената върхова скорост на кръвотока в КА също след стенозата. И двата показателя са измерени при максимална хиперемия. По този начин:

$$\text{КСС} = (1 - \text{FFR}) \times 100 / \text{APV}_{\text{peak}}$$

Ние изследвахме връзката между новосъздадения коефициент и анатомичните показатели от коронарната ангиография и IVUS. При всички артерии общо, установихме силна правопрпорционална корелация между КСС и визуално определената тежест на стенозата (окомерна стеноза) (таблица 31 от Резултати). Също така, умерена правопрпорционална корелация на КСС с тежестта на стенозата (стеснение на диаметъра на артерията), определена с IVUS. Това показва, че КСС корелира добре с основни анатомични параметри. Изследван по артерии, КСС показва правопрпорционална умерена корелация с окомерно оценената тежест на стенозата при ЛАД. При останалите артерии, въпреки ясната тенденция, колерационна зависимост не можа да бъде доказана статистически, вероятно поради малкия брой случаи. В заключение, новосъздаденият от нас нов коефициент - КСС корелира добре с основни показатели от анатомията на КА и може да се използва в ежедневната практика за допълнителна оценка при определяне хемодинамичната значимост на дадена стеноза.

По-нататък в анализа ние сравнихме неинвазивния коефициент на миокардна исхемия (КМИ), получен от теста с натоварване, с инвазивния коефициент на съпротивление на стенозата (КСС) и показателите на КР (FFR, CFR) и КСС (таблица 32 от Резултати). Ние не открихме статистически-значима корелация между КМИ и който и да било от споменатите инвазивни показатели. Това още веднъж показва колко е трудно да се предскаже наличието на хемодинамично-значима стеноза на КА по данните от неинвазивните изследвания.

Една от главните цели на дисертационния труд беше изработването на ясни критерии за преценка коя от изследваните гранични по степен стенози е с хемодинамична значимост и следователно подлежи на коронарна

реваскуларизация. Използвайки като основа за сравнение данните от измерването на КР с всеки от един от методите – FFR и CFR, ние си поставихме за цел да намерим онези стойности на анатомичните показатели, които най-точно да предскажат коя стеноза ще бъде хемодинамично-значима (функционално-активна, исхемия-предизвик-ваща). За целта, сравнихме всички анатомични показатели с резултатите от измерванията на FFR и CFR. За стойности говорещи за хемодинамична значимост на стенозата използвахме общоприетите: за $FFR \leq 0,8$ а за $CFR \leq 2,0$. Както и други автори, ние използвахме метода на ROC-кривите (Receiver Operating Characteristics – ROC curves) за да определим т.н. прагови стойности на анатомичните показатели, отвъд които стенозата с най-голяма вероятност ще води до намален КР. При избора на прагова величина, критериите за оптимизация бяха висока чувствителност и точност.

Първоначално направихме анализ за откриване на стенози с $FFR \leq 0,8$ при всички артерии, взети общо. Като най-добър показател за отграничаване на имащите $FFR \leq 0,8$ за всички артерии се установи тежестта на стенозата, оценена окомерно. Според нашите резултати вероятност за $FFR \leq 0,8$ имат стенозите с $\geq 58\%$ стеснение на диаметъра, оценен Окомерно (чувствителност 77%, точност 70%, площ под кривата 0,769, $p < 0,001$) (таблица 33 и фигури 18-24 от Резултати). На следващо място се оказа показателят Стеснение на площта на артерията, измерено с IVUS $\geq 74,3\%$ (чувствителност 75%, точност 64%, площ под кривата 0,724, $p = 0,046$), след него беше Минималния луменен диаметър, измерен с QCA - $\leq 1,74$ mm (чувствителност 75%, точност 60%, площ под кривата 0,653, $p = 0,052$), а като най-ненадежден се очерта минимален луменен диаметър, измерен с IVUS - $\leq 2,07$ mm (чувствителност 70%, точност 62%, площ под кривата - 0,703, $p = 0,087$). Ние направихме анализ на праговите стойности на анатомичните показатели за откриване на стенози със $CFR \leq 2,0$. Такива проучвания са редки в научната литература, поради което смятаме, че нашият анализ има ценен принос. Като най-добър показател за отграничаване на имащите $CFR \leq 2$ общо за всички артерии установихме Стеснението на площта измерена с IVUS $\geq 69,5\%$ (чувствителност 81%, точност 74%, площ под кривата 0,773, $p = 0,006$), следван от Минимална луменна площ от IVUS - $\leq 5,2$ mm² (чувствителност 87%, точност 61%, площ под кривата 0,726, $p = 0,027$), Минимален луменен диаметър измерен с IVUS - $\leq 2,12$ mm (чувствителност 81% и точност 65%, площ под кривата 0,722, $p = 0,027$) а като най-ненадежден - Окомерна стеноза - $\geq 45,8\%$ (чувствителност 79%, точност 60%, площ под кривата 0,748, $p = 0,001$).

За разлика от други автори ние не открихме влияние на показателя дължина на стенозата върху FFR и CFR. Затова при него нямаше установени прагови стойности.

Също така не открихме каквото и да било влияние на РФ върху стойностите на КР в нашите болни.

За да оценим надеждността на показателите на КР – CFR и FFR ние изследвахме разсейването (средните разлики от измерване до измерване) на всеки от тях. Като критерий за оценка сме използвали коефициента на вариация. Установихме, че разсейването при CFR е статистически достоверно по-голямо от това на FFR. По този начин се налага изводът, че поради много по-малкото разсейване от изследване до изследване, FFR е много по-надежден показател за измерване на КР, отколкото CFR. Това ни заключение е в съгласие с изследванията на други автори, които показват, че той не се влияе от промените в общата хемодинамика и в много по-малка степен се влияе от техниката на извършване на измерването.

Една от основните цели на дисертационния труд беше да проверим до каква степен резултатите от изследването на FFR и CFR са повлияли нашето решение за- или против коронарна реваскуларизация в в реалната обстановка на катетризационната лаборатория. Става ясно, че при установяване на стойности на $FFR \leq 0,8$, говорещи за хемодинамично (функционално) значима коронарна стеноза, решението е било за коронарна реваскуларизация в над 2/3 от случаите, като разликата е статистически значима (таблица 29 от Резултати). При вземане на решение въз основа на резултатите от CFR ($CFR \leq 2,0$), резултатът е подобен, като дори при изследване на ЛАД той е повлиял решението в 88% от случаите (таблица 30 от Резултати). Тези данни безспорно показват голямото значение, което екипът оператори придават на изследването на КР. При наличие на понижен КР, получен посредством който и да било от двата метода, решението е за коронарна реваскуларизация, било то ПКИ или АКБ, в големият процент от случаите.

За оценката на коронарния резерв е необходима максимална дилатация на малките („резистивни“) артериални съдове (артетии и артериоли с диаметър под $300\mu\text{m}$) - т.н. миокардна хиперемия. Тя може да бъде предизвикана по различен начин – с механична оклузия на артерията (например с раздуване на РТСА балон за 30 сек.), с физическо натоварване, или медикаментозно. Различни видове съдоразширяващи медикаменти са използвани за предизвикване на миокардна хиперемия: папаверин, аденозин, натриев нитропрурид, АТФ, никорандил и др.. Част от тях се прилагат само интракоронарно, докато други и интравенозно в постоянна инфузия. Интракоронарното приложение на медикаментите е технически по-удобно и спестява време и материали в катетеризационната лаборатория, като страничните ефекти, ако има такива, са бързопреходни. При него, обаче трябва да се знае със сигурност началото и продължителността на действие на медикамента, както и времето на максималния му ефект, за да се измери коронарния резерв точно в този период от време. Понастоящем най-често използваният хиперемизиращ медикамент е аденозин в интравенозна инфузия или интракоронарен болус. В някои държави обаче, в това число и у нас, аденозинът е труднодостъпен. Това прави наложително използването на други

медикаменти. Един от тях е натриевият нитропрусид, с който проучванията са сравнително малко.

В настоящия дисертационен труд ние си поставихме за цел да изследваме ефектът във времето на натриевия нитропрусид при група коронарно болни с „гранични“ по степен коронарни стенози. Данните ни показват, че интракоронарният НТП предизвика миокардна хиперемия с максимален ефект между 15 и 30-та секунди от инжектирането. Това се доказва от минималния измерен FFR между 15-а и 30-а секунди от прилагането на медикамента. По същото време беше регистрирано и максималното (с около 10% спрямо изходното за средното АН) понижение на системното артериално налягане, което също така бързо – до 90-та секунда, се възстановяваше до изходните си стойности. При това страничните явления бяха леки и бързопреходни (лек световъртеж или прекордиална тежест при 1/6 от болните). Тези резултати налагат извода, че миокардна хиперемия при интракоронарно приложение на НТП настъпва рано и отчитането на коронарния резерв трябва да става между 15-та и 30-та секунди от инжектирането на медикамента. В описаната доза медикамента не води до тежки или животозастрашаващи странични ефекти. Системната хипотония е лекостепенна и бързопреходна. Натриев нитропрусид в доза 0,5 µg/kg интракоронарно, може да се използва надеждно и без сериозни странични явления за измерването на коронарния резерв в катетеризационната лаборатория.

6. ИЗВОДИ

1. Белези за миокардна исхемия от теста с натоварване имат 29% от болните с ангиографски гранични по тежест стенози.
2. Ангиографски граничните по тежест стенози са хемодинамично-значими в 30%, съгласно стойностите на FFR, а в 41,2% показват понижен КР от CFR.
3. Тежестта на стенозите оценена визуално (окомерно) не се различава от тази с IVUS.
4. Количествената коронарна ангиография (QCA) оценява стенозите като по-лекостепенни в сравнение с другите два метода (визуално и с IVUS). Тази разлика е характерна за метода и не се влияе от лабораторията, в която са извършени изследванията.
5. Измерените с IVUS минимален луменен диаметър и външен диаметър в зоната на стенозата, са по-големи от измерените с QCA минимален луменен диаметър и референтен диаметър на съда. Това прави препоръчително измерването с IVUS преди определяне размера на стента, който ще бъде използван.
6. Папаверин в доза 12 мг и.к. предизвиква максимална хиперемия и увеличаването на дозата на 20 мг не води до допълнителни промени в КК и КР.
7. Скоростта и фазовите характеристики на КК при хиперемия са в границите на нормата при болните с гранични по степен стенози на КА.
8. Липсва корелация между FFR и CFR при болните с гранични по степен стенози, като вероятната причина е влиянието на хемодинамични фактори и на промени в микроциркулацията върху CFR.
9. FFR корелира по-силно с анатомичните показатели, отколкото CFR и е по-надежден показател за оценка на КР отколкото CFR, което се доказва от много по-добрата повтаряемост на резултатите от измерване до измерване при първия.
10. Липсва корелация между показателите за миокардна исхемия от неинвазивните тестове и стойностите на КР и КСС.
11. Липсва корелационна зависимост между анатомичния SYNTAX-сбор и показателите за миокардна исхемия от теста с натоварване.
12. Наличието на РФ не повлиява пряко КР.
13. Има добра корелация между създадения от нас коефициент на съпротивление на стенозата (КСС) и основните анатомични показатели за тежест на стенозата.
14. Най-голяма вероятност да покажат $FFR \leq 0,8$ имат стенозите с окомерна тежест $\geq 58\%$, намаление на площта на артерията от IVUS $\geq 74,3\%$ и минимален луменен диаметър, измерен с QCA $\leq 1,74$ mm.

15. Най-голяма вероятност да покажат $CFR \leq 2,0$ имат стенозите с намаление на площта, измерена с IVUS $\geq 69,5\%$, минимална луменна площ от IVUS - $\leq 5,2 \text{ mm}^2$ и минимален луменен диаметър измерен с IVUS - $\leq 2,12 \text{ mm}$.
16. Откриването на понижен КР, с който и да било от двата метода, влияе съществено върху решението на екипа в полза на коронарната реваскуларизация.
17. Интракоронарното приложение на натриев нитропрусид в доза $0,5 \text{ мкг/кг/мин}$ е безопасно и води до максимална миокардна хиперемия в периода от 15-а до 30-а секунда от инжектирането. Препаратът може да се използва за измерване на КР в тази си доза.

7. ПРИНОСИ

Приноси с оригинален характер

1. Извършена е цялостна клинична, анатомична и функционална характеристика на една от най-често срещаните в ангиографската лаборатория група болни – тези с гранични по тежест стенози на коронарните артерии.
2. Съпоставени са помежду им основните методи за анатомична оценка на тежестта на стенозите – визуална, количествена коронарна ангиография (QCA) и вътресъдов ултразвук (IVUS). Направени са практически изводи за използването им при ПКИ.
3. Установена е честотата на доказване на миокардна исхемия от най-често използвания неинвазивен диагностичен метод – ЕКГ-тестът с физическо натоварване, при болните с гранични по тежест коронарни стенози.
4. Установена е честотата на понижен коронарен резерв, измерен с FFR и CFR при тези болни. Извършено е сравнение на надеждността на всеки от тези методи.
5. За пръв път са въведени два нови коефициента: неинвазивен - на миокардна исхемия и инвазивен – на съдово съпротивление, като е оценена тяхната полезност в светлината на проучването.
6. Изследвано е влиянието на РФ върху КР
7. Установени са зависимостите между анатомична и функционална оценка на коронарното кръвообръщение

Приноси с практическа стойност

8. Намерени са прагови величини на показателите от анатомичните изследвания за откриване на стенози, водещи до понижен КР и налагащи коронарна реваскуларизация (ПКИ или АКБ)
9. За пръв път са установени такива прагови стойности за откриване на стенози водещи до понижен CFR
10. Сравнен е ефектът върху коронарната хемодинамика на две от обичайно препоръчваните и.к. дози на папаверин.
11. За пръв път в голяма група болни с гранични по тежест коронарни стенози е установен интервалът от време, в който трябва да се изследва КР при и.к. инжектиране на натриев нитропрусид.
12. В реална обстановка е оценено влиянието на измерването на КР в катетеризационната лаборатория върху вземането на решение за или против коронарна реваскуларизация.

8. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Статии в български списани

1. Гацов П, Радев О, Генчев Г, Стамболийски Г. Ефект на интракоронарен болус на натриев нитропрусид, върху коронарната и системна хемодинамика. Изследване посредством FFR (fractional flow reserve) при болни с междинни по степен коронарни стенози. Българска кардиология, 2012, 4:43-48.

2. П. Гацов. Сравнение между ангиографски и интраваскуларни анатомични показатели за определяне степента на коронарните стенози. Българска кардиология, 2014, 3 (том XX): 41-47.

3. П. Гацов, Г. Генчев. Прагови стойности на анатомичните показатели от коронарната ангиография, QCA и IVUS за откриване на потенциално хемодинамично-значими стенози (I част). Прагови стойности на анатомичните показатели за откриване на стенози с $FFR \leq 0,8$. Българска кардиология 2015, брой 1 (под печат)

4. П. Гацов, Г. Генчев. Прагови стойности на анатомичните показатели от коронарната ангиография, QCA и IVUS за откриване на потенциално хемодинамично-значими стенози (II част). Прагови стойности на анатомичните показатели за откриване на стенози с $CFR \leq 2,0$. Българска кардиология 2015, брой 1 (под печат)

Доклади на български и международни конгреси

5. Гацов П, О. Радев, Г. Стамболийски, А. Шабан, Ж. Гергелчева, И. Гашарова, Т. Дивадовски, О. Ибишев, Д. Димов. Времеви интервали на действие на натриев нитропрусид върху коронарната микроциркулация. Изследвания посредством FFR (fractional flow reserve) при болни с различни по степен коронарни стенози. XII Национален конгрес по кардиология, 7-10, X, 2010. Българска кардиология 2010, 4.

6. Gatzov P, G.D. Genchev, O.E. Radev, G.D. Stamboliyski. Hemodynamic effects of intracoronary sodium nitroprusside at different time intervals. A study using FFR (fractional flow reserve) in patients with coronary artery disease. The 7Th International Congress of update in Cardiology and Cardiovascular Surgery, 24-27 March 2011, Antalia, Turkey. International Journal of Cardiology, 2011, Vol. 147; Suppl. 2:S122.

7. Гацов П. Интракоронарно приложение на натриев нитропрусид за оценка на FFR. Научно практически курс „Коронарна физиология”. 8-9 .06. 2012 г. УБ „Лозенец”, гр. София.

8. Gatzov P, G. Genchev, O. Radev, G. Stamboliyski. Effect of intracoronary sodium nitroprusside on coronary and systemic hemodynamic. A study of FFR (fractional flow reserve) in patients with coronary artery disease. Cathet Cardiovasc Interv, May 1 2013; Vol 81(Supplement 1):S89.

9. П. Гацов. Ангиографски и интраваскуларни методи за оценка на нуждата от коронарна интервенция при болни с междинни по степен стенози. XIV Национален конгрес по кардиология, 2-5 Октомври, 2014, гр. Варна.