

Matemātiskā modelēšana jeb paradigmas maiņa koronārās sirds slimības izpratnē

Andrejs Ērglis,

Dr.med., profesors, kardiologs, P. Stradiņa KUS Latvijas Kardioloģijas centra vadītājs, LU MF, LU Kardioloģijas institūta direktors

Īsumā

Eiropas Kardiologu biedrības kongresā Minhenē augusta beigās tika prezentēta jauna neinvazīva metode koronārās sirds slimības diagnostikai – FFR_{CT} tehnoloģija (frakcionētās plūsmas rezerves aprēķināšana, izmantojot koronārās datortomogrāfijas angiogrāfijas datus). Šī metode palīdz vienlaikus izvērtēt vainagartēriju bojājumu anatomiju, izmantojot datortomogrāfijas attēlus, un šo bojājumu funkcionālo jeb hemodinamisko nozīmi, ar matemātisko modeļu palīdzību modelējot koronāro asinsplūsmu un neinvazīvi mērot frakcionētās plūsmas rezervi miokardā. Jaunās metodes idejiskais tēvs ir profesors Kristaps Zariņš, bet Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Kardioloģijas centra kardiologi un radiologi bija pirmie, kas izmantoja šo metodi klīniskajā praksē jau 2009. gadā.

Augusta nogalē Minhenē norisinājās Eiropas Kardiologu biedrības kongress, kas ik gadu pulcē apmēram 30 000 kardiologu no visas pasaules. Vienas no apmeklētākajām bija sesijas, kas iepazīstināja ar jaunāko klīnisko pētījumu rezultātiem. Viens no DeFACTO pētījuma pētniekiem Džeimss Mins (*James Min*) no *Cedars-Sinai* Sirds institūta (Losandželosa, ASV) iepazīstināja ar jaunu neinvazīvu metodi koronārās sirds slimības diagnostikai – FFR_{CT} tehnoloģiju (frakcionētās plūsmas rezerves aprēķināšana, izmantojot koronārās datortomogrāfijas angiogrāfijas datus). Šīs metodes unikalitāte ir spēja vienlaikus spriest gan par vainagartēriju bojājumu anatomiju, izmantojot datortomogrāfijas attēlus, gan šo bojājumu funkcionālo jeb hemodinamisko nozīmi, ar matemātisko modeļu palīdzību modelējot koronāro asins plūsmu un neinvazīvi mērot frakcionētās plūsmas rezervi miokardā. Citiem vārdiem runājot, pirmo reizi pasaules medicīnas vēsturē statisks attēls ar matemātisko modeļu palīdzību tika pārvērsts dinamiskā, šajā gadījumā – koronārās plūsmas fizikālo īpašību precīzā novērtējumā. Latvijas kardiologi šo ziņojumu īpaši gaidīja, jo jaunās metodes idejiskais tēvs ir latviešu izcelsmes ārsts un zinātnieks profesors Kristaps Zariņš, bet Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Kardioloģijas centra kardiologi un radiologi ne tikai piedalījās pētījumā DeFACTO, bet bija arī pirmie, kas izmantoja šo metodi klīniskajā praksē jau 2009. gadā. Par pirmo pieredzi 2010. gada Eiropas Kardiologu biedrības kongresā Stokholmā ziņoja Latvijas Kardioloģijas centra kardioloģe Sanda Jēgere.

Koronārā sirds slimība

Koronārās sirds slimības (KSS) pamatā ir aterosklerotiskas pārmaiņas sirds vainagartērijās. Akūtu koronāru sindromu rašanos nosaka akūta vai subakūta miokarda skābekļa apgādes samazināšanās, ko izraisījusi aterosklerotiskās plāksnes erozija, fisūra vai plīsums, ko pavada iekaisums, tromboze, vazokonstrikcija un mikroembolizācija [1.]. Savukārt lielo epikardiālo vainagartēriju hroniska ateromatoza sašaurināšanās vismaz par 50–70% rada neadekvātu miokarda metabolo nodrošinājumu palielinātu miokarda prasību gadījumā, izraisot stabiliu slodzes stenokardiju [2.]. Sākotnējā KSS diagnoze lielā mērā balstās uz anamnēzi, slimnieku klīnisko izmeklēšanu un neinvazīvajiem izmeklējumiem. Atkarībā no iegūtās informācijas tiek lemts par vainagartēriju invazīvas izmeklēšanas – koronārās angiogrāfijas – indikācijām. Invazīvā koronārā angiogrāfija pašlaik ir galvenā vainagartēriju izmeklēšanas metode jeb zelta standarts, ar kuru var redzēt vainagartērijas, to anomālijas, precizēt diagnozi, kā arī lielā mērā noteikt turpmāko ārstēšanas stratēģiju. Taču koronarogrāfija ne vienmēr sniedz pilnīgu priekšstatu par koronārā bojājuma smaguma pakāpi, jo nespēj novērtēt stenozes ietekmi uz hemodinamiku, kā arī neļauj vizualizēt aterosklerozi artērijas

sieniņā. Tāpēc dažkārt ir jāizmanto papildu invazīvas izmeklēšanas metodes, piemēram, frakcionētās plūsmas rezerves mērījumi hemodinamikas novērtējumam, intravaskulārā ultraskaņa un optiskā koherences tomogrāfija aterosklerozes procesa vizualizācijai artērijas sieniņā. Taču katra kardiologa sapnis ir diagnosticēt slimības anatomisko un funkcionālo substrātu neinvazīvā ceļā.

Datortomogrāfijas angiogrāfija

Invazīvās koronārā angiogrāfijas vēsture sniedzas jau 50 gadus senā pagātnē [3.], taču neinvazīvo daudzslāņu datorangiogrāfijas (datortomogrāfija – DT, angļu val. – *computed tomography*) angiogrāfiju koronārās sirds slimības diagnostikā pasaulē izmanto vien nepilnus 10 gadus [4.]. Ar arī Latvijā pieejamo 64 slāņu koronāro DT angiogrāfiju iespējams iegūt augstas izšķirtspējas vainagartēriju attēlus, kuru diagnostiskā precizitāte salīdzinājumā ar invazīvo koronāro angiogrāfiju ir diezgan augsta [5.–7.]. Meiboma (*Meijboom WB*) un kolēģu veiktajā pētījumā Nīderlandē 360 pacientiem ar stabiliu vai nestabiliu stenokardiju veica 64 slāņu DT koronarogrāfiju un invazīvo koronāro angiogrāfiju. DT angiogrāfijas spēja diagnosticēt nozīmīgas vainagartēriju stenozes (> 50% stenozes invazīvā kvantitatīvā koronārā angiogrāfijā) bija ļoti laba. Metodes jutība bija 99%, bet specifiskums 64% [7.]. Taču, lai gan vainagartēriju bojājumu anatomiju var novērtēt diezgan precīzi, DT koronarogrāfija salīdzinājumā ar miokarda perfūzijas scintigrāfiju un frakcionētās plūsmas rezerves mērījumiem invazīvās koronārās angiogrāfijas laikā nepietiekami efektīvi spēj identificēt išēmiju vai hemodinamiski nozīmīgus sašaurinājumus [8.–12.]. Meiboma (*Meijboom WB*) un kolēģu veiktajā pētījumā DT koronarogrāfijas diagnostiskā precizitāte, nosakot hemodinamiski nozīmīgas stenozes, kas pierādītas invazīvās koronarogrāfijas laikā ar frakcionētās plūsmas rezerves mērījumiem, bija tikai 49%, jo, lai gan metodes jutība ir samērā augsta (94%), tās specifiskums ir salīdzinoši zems (40%) [12.]. Salīdzinot ar miokarda perfūzijas scintigrāfiju reversiblu perfūzijas defektu identifikācijā, DT angiogrāfijas jutība bija tikai 71% un specifiskums 62% [9.]. Līdz ar to varam secināt, ka šī jaunā neinvazīvā attēldiagnostikas metode nav pietiekami efektīva koronārās asinsrites hemodinamikas analizē.

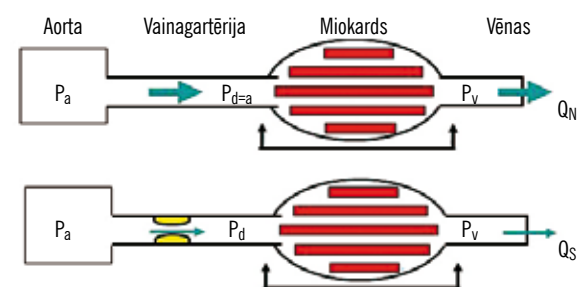
Frakcionētā plūsmas rezerve

Frakcionētās plūsmas rezerves (angļu val. – *fractional flow reserve*, FFR) mērījumi invazīvās koronārās angiogrāfijas laikā ir zelta standarts hemodinamiski nozīmīgu vainagartēriju bojājumu diagnostikā. Teorētiski FFR ir attiecība starp maksimālo asins plūsmu miokardā aiz koronāras stenozes (Qs) pret maksimālo hipotētiski normālo asins plūsmu miokardā (Qn) [13.]. Vienkāršota FFR aprēķināšanas formula un shēma ir attēlota 1. attēlā. Asins plūsmā miokardā ir

atkarīga no vidējā spiediena (P) starpības koronārajā sistēmā un miokarda rezistences (R). FFR invazīvajā laboratorijā tiek mērīta maksimālas vazodilatācijas jeb hiperēmijas apstākļos. Epikardiāla vazodilatācija tiek panākta ar 200 µg nitroglicerīna *bolus* intrakoronāri, bet mikrovaskulāra vazodilatācija visbiežāk tiek nodrošināta ar adenozīna intravenozu infūziju 140–180 µg/kg/min. Līdz ar to plūsmas mērījumu laikā rezistence ir minimāla un centrālais venozais spiediens tuvinās nullei, tāpēc šos parametrus var izslēgt no formulas. Savukārt normālais vidējais aortālais spiediens parasti atbilst distālajam koronārajam spiedienam normālā vainagartērijā, bet stenozes gadījumā pastāv spiediena gradients starp aortālo un distālo spiedienu. Līdz ar to mēs varam pieņemt, ka aortālais spiediens atbilst distālajam asinsspiedienam, ja vainagartērija būtu hipotētiski vesela. Līdz ar to klīniskajā praksē nav nepieciešams veidot normālas vainagartērijas modeli, lai mērītu FFR invazīvās koronārās angiogrāfijas laikā. FFR var vienkāršoti izteikt kā attiecību starp vidējo distālo koronāro spiedienu un vidējo aortālo spiedienu.

FFR mērījumiem izmanto speciālu standarta diagnostisko vai ārstniecisko katetru invazīvās koronarogrāfijas laikā. Procedūras laikā vainagartērijā tiek ievadīta speciāla FFR stīga, kuras galā ir iemontēta datu uztvērējierīce, kas mēra spiedienu un plūsmu. Maksimālas hiperēmijas apstākļos spiediena mērījumus veic vainagartērijas ieejas vietā aortā un distāli zem stenozes vietas. FFR mērījums ir skaitlisks lielums diapazonā no 0 līdz 1. Normāla FFR vērtība ir 1,0, bet, piemēram, FFR mērījuma rezultāts 0,69 norāda, ka maksimālā asins plūsma miokardā ir 69% no normālās vērtības (skat. 2. attēlu).

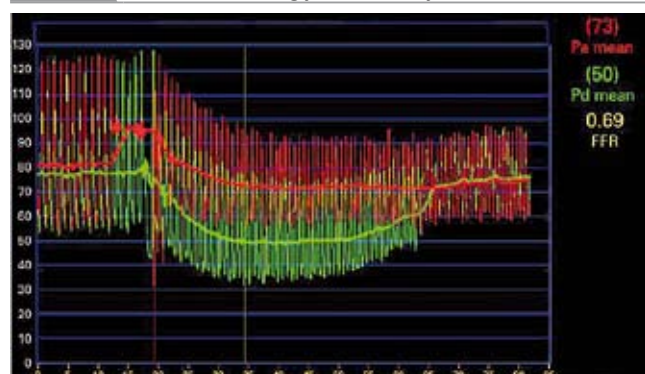
1. attēls Frakcionētās plūsmas rezerves (FFR) aprēķināšanas shēma



$$FFR = \frac{Q_S^{\max}}{Q_N^{\max}} = \frac{(P_d - P_v) / R_S^{\max}}{(P_a - P_v) / R_N^{\max}} = \frac{P_d}{P_a}$$

- Q_S – asins plūsma miokarda stenozētā teritorijā
- Q_N – normāla asins plūsma miokardā
- P_a – vidējais aortālais spiediens
- P_d – vidējais distālais koronārais spiediens
- P_v – vidējais centrālais venozais spiediens
- R_S – miokarda rezistence stenokardijas gadījumā
- R_N – normāla miokarda rezistence

2. attēls Frakcionētās plūsmas rezerves (FFR) mērījums invazīvās kardioloģijas laboratorijā



Salīdzinot FFR mērījumus ar neinvazīviem stresa testiem (veloergometriju, stresa ehokardiogrāfiju un miokarda perfūzijas scintigrāfiju), ir noskaidrots, ka koronārie bojājumi ar FFR < 0,75 praktiski vienmēr izraisa išēmiju, bet bojājumi ar FFR > 0,80 praktiski nekad neizraisa išēmiju. Tāpēc mūsdienās kā išēmijas robežvērtību visbiežāk definē FFR vērtību 0,80, bet vērtības no 0,75 līdz 0,80 tiek uzskatītas par pelēkās zonas vērtībām [14., 15.].

FFR loma koronārajā revaskularizācijā

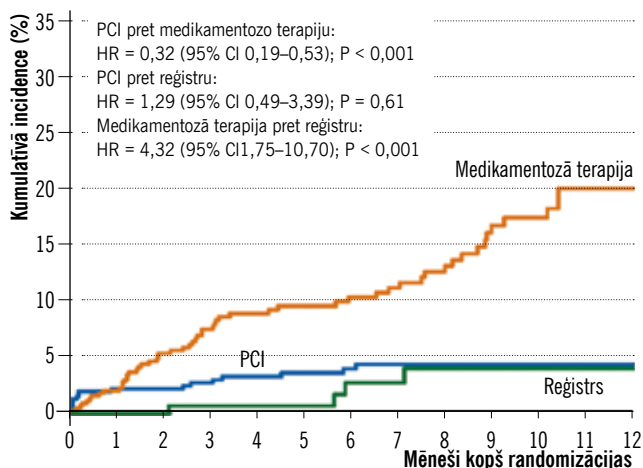
Vairākos klīniskos pētījumos ir pierādīts, ka FFR mērījumi ne tikai identificē hemodinamiski nozīmīgas stenozes, bet arī ietekmē perkutānās koronārās intervences (PCI) ilgtermiņa klīniskos rezultātus pacientiem ar vainagartēriju slimību.

DEFER pētījumā tika iekļauti 325 pacienti ar angiogrāfiski pierādītu vienas artērijas stenozī, kas vizuāli ir lielāka par 50% un bez išēmijas pazīmēm neinvazīvajos slodzes testos [16.]. Visiem pacientiem pirms plānotās intervences tika mērīta FFR. Ja tā bija mazāka par 0,75, tad tika veikta plānveida PCI (n = 144), ja FFR bija lielāka vai vienāda ar 0,75, tad pacienti tika randomizēti interencei (n = 90) vai medikamentozās terapijas grupai (n = 91). Piecu gadu klīniskās apsekošanas laikā izdzīvošana bez notikumiem (nāve, miokarda infarkts, vainagartēriju šuntēšanas operācija, PCI) randomizēto pacientu vidū bija līdzīga gan medikamentozās terapijas, gan intervences grupā (attiecīgi 80% un 73%, p = 0,52), arī nāves un akūta miokarda infarkta risks abās grupās neatšķīrās (attiecīgi 3,3% un 7,9%, p = 0,21).

FAME pētījumā 1005 pacienti ar divu un vairāk artēriju slimību tika randomizēti angiogrāfiski vadītai vai FFR vadītai PCI, kuras laikā tika implantēti ar zālēm pildīti stenti. Angiogrāfijas grupā PCI tika veikta visiem bojājumiem, bet FFR grupā intervence tika veikta tikai bojājumiem, kuros FFR bija 0,80 vai mazāka [17.]. Divus gadus pēc intervences angiogrāfiski vadītas PCI grupā nāves vai miokarda infarkta biežums bija statistiski ticami lielāks nekā FFR vadītas PCI grupā (12,9% pret 8,4%, p = 0,02), turklāt atkārtotas revaskularizācijas biežums abās grupās neatšķīrās (12,7% un 10,6%, p = 0,30) [18.]. Savukārt vienu gadu pēc intervences FFR vadītas PCI grupā ne tikai retāk novēroja nelabvēlīgus klīniskos notikumus, bet arī vidējās kopējās ārstniecības izmaksas bija mazākas nekā angiogrāfiski vadītas PCI grupā (attiecīgi 14 315 ASV dolāru pret 16 700 ASV dolāru, p < 0,001) [19.].

Minhenē notikušajā Eiropas Kardiologu biedrības kongresā tika prezentēti arī FAME 2 pētījuma rezultāti [20.], kas salīdzināja PCI kopā ar medikamentozu terapiju un tikai medikamentozās terapijas efektivitāti pacientiem ar stabili stenokardiju un vienu vai vairāku artēriju slimību. Visos mērķa bojājumos tikai mērīta FFR, un,

3. attēls FAME 2 pētījuma primārais galapunkts (nāve, miokarda infarkts vai neatliekama revaskularizācija)



ja tā bija mazāka vai vienāda ar 0,80, pacienti tika randomizēti PCI ar otrās paaudzes zālēm pildītu stentu implantāciju vai medikamentozās terapijas grupā. Ja FFR bija lielāka nekā 0,80, pacienti tikai iekļauti reģistrā un saņēma medikamentozo terapiju. Iekļaušana pētījumā tika pārtraukta priekšlaikus, jo pēc 888 pacientu randomizācijas primārais galapunkts (12 mēnešu nāve, miokarda infarkts vai neatliekama revaskularizācija) bija statistiski ticami par labu PCI grupai (4,3% PCI grupā pret 12,7% medikamentu grupā, $p < 0,001$) (skat. 3. attēlu).

Frakcionētās plūsmas rezerves aprēķināšana pēc DT angiogrāfijas datiem

Līdz šim klīniskajā praksē nav bijusi pieejama neinvazīva diagnostikas metode, kas vienlaikus spētu noteikt vainagartērijas sašaurinājuma anatomisko un hemodinamisko nozīmīgumu. Uzņēmums *HeartFlow, Inc.* (Redvudsitija, Kalifornija, ASV) ir izstrādājis neinvazīvu metodi frakcionētās plūsmas rezerves mērījumu aprēķināšanai, izmantojot pacienta specifiskos DT angiogrāfijas datus (FFRCT). Pirmo reizi klīniskajā praksē tā tika aprobēta Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Kardioloģijas centrā 2009. gadā.

Šī jaunā tehnoloģija balstās uz aterosklerozes un vaskulārās bioloģijas zinātniskajiem pētījumiem, kurus veicis latviešu izcelsmes angiokirurgs un zinātnieks profesors Kristaps Zariņš kopā ar patoloģu profesoru Seimūru Glagovu (*Seymour Glagov*) Čikāgas Universitātē (1976–1993) un vēlāk Stenforda Universitātes Zariņa laboratorijā kopā ar mehānikas bioinženieri Čārlzu Teiloru (*Charles Taylor*), kas kopā ar K. Zariņu 2007. gadā nodibināja *HeartFlow, Inc.* (sākotnēji *Cardiovascular Simulation, Inc.*). Šo pētījumu rezultātā tika radīta jauna tehnoloģija, kas ar sarežģītu formu un superdatora palīdzību rada iespēju simulēt asins plūsmu vainagartērijās, kā arī izmērīt gan plūsmas ātrumu, gan spiedienu jebkurā vainagartēriju segmentā. Koronārās plūsmas modelēšanai tiek izmantoti tie paši fizikas šķidrums mehānikas likumi (angļu val. – *computa-*

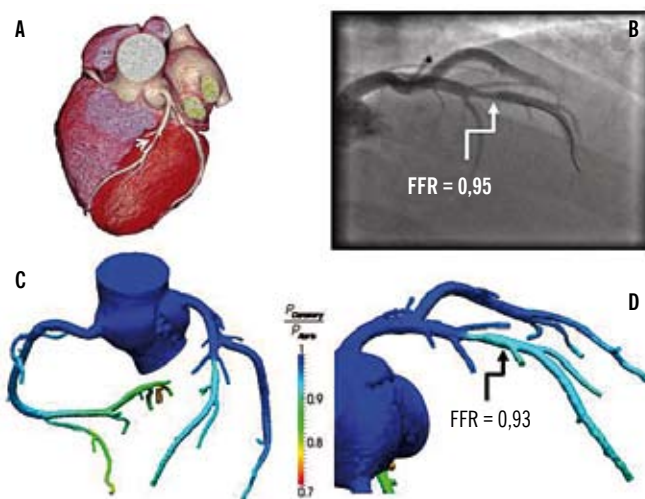
tional fluid dynamics, CFD), ko plaši izmanto aerodinamikas pētījumos automobiļu un lidaparātu būvniecībā.

Ar jaunās FFR_{CT} tehnoloģijas palīdzību no pacienta DT angiogrāfijas datiem modelē trīsdimensiju koronārās asinsrites anatomiskos modeļus. Tālāk ar sarežģītām formulām un algoritmiem šie anatomiskie modeļi tiek apstrādāti atbilstoši fizikas CFD likumiem, lai ar datoru varētu simulēt koronāro asins plūsmu hiperēmijas apstākļos. Turklāt visi fizioloģiskie parametri, kādi būtu jārada invazīvās kardioloģijas laboratorijā, tostarp medikamentu izraisīta vazodilatācija, tiek simulēti tīri matemātiski. Tāpēc matemātisko modeļu radīšanai var izmantot parastas standarta apstākļos veiktas DT angiogrāfijas datus, nav nepieciešama nekāda DT angiogrāfijas protokola modifikācija vai papildu medikamentu lietošana.

Arteriālās asinsrites anatomiski modeļi medicīnā veidoti arī agrāk. Taču atšķirībā no šiem modeļiem citos arteriālos baseinos koronārās asinsrites simulācijā jāņem vērā daudz vairāk faktoru. Viens no galvenajiem ir arteriālās plūsmas mijiedarbība ar sirds kontrakcijām [21.]. Sirds kontrakcijas laikā intramiokardiālais spiediens pieaug un koronārā asins plūsma palēninās, bet diastoles laikā koronārā asins plūsma palielinās. Līdz ar to, modelējot ideālu koronārās asinsrites modeļi, vienlaikus nepieciešams veidot it kā vismaz divus modeļus – gan sirds, gan koronārās asinsrites. K. Zariņš un Č. Teilors izstrādāja šo tehnoloģiju vairāk nekā 10 gadus – līdz 2009. gadam, kad to beidzot varēja salīdzināt ar īstiem cilvēku koronārās asinsrites modeļiem Paula Stradiņa klīniskajā universitātes slimnīcā.

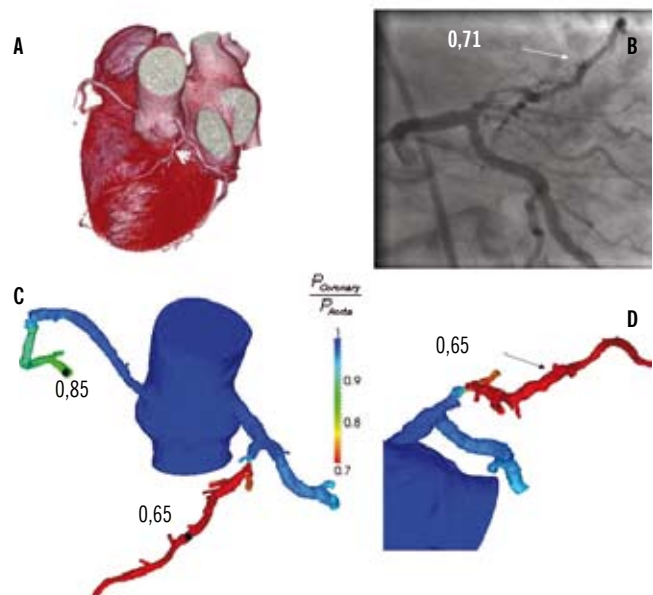
Apmēram 6 stundu ilgā matemātisko modeļu veidošanas un analīzes procesā tiek iegūti vidējā spiediena mērījumi visos vainagartēriju segmentos. Vidējā spiediena mērījumus normalizējot ar vidējo aortālo spiedienu, izskaitļo FFR mērījumus jebkurā koronārās asinsrites punktā, attēlojot to gan kā skaitlisku vērtību, gan kodējot ar krāsu (skat. 4., 5. attēlu). Turklāt ar šīs datorprogrammatūras palīdzību iespējams arī simulēt stenta implantāciju un plānot paredzamo FFR rezultātu pēc stenta implantācijas (skat. 6. attēlu). Šī

4. attēls Hemodinamiski nenozīmīgas vainagartērijas slimības invazīvas un neinvazīvas diagnostikas piemērs



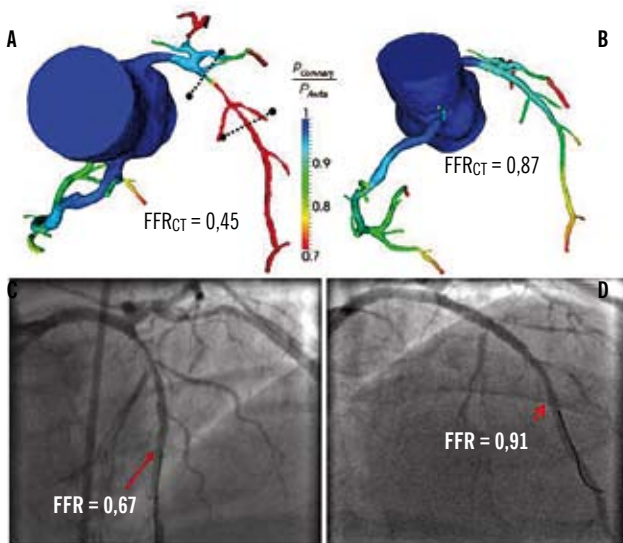
Koronārā DT angiogrāfija vizualizē stenozi > 50% kreisās vainagartērijas priekšējā lejupejošā zarā (A), invazīvās koronarogrāfijas laikā vizualizē stenozi > 50%, kas nav hemodinamiski nozīmīga, jo invazīvais FFR mērījums ir 0,95 (B), izmantojot DT angiogrāfijas datus, modelē trīsdimensiju koronārās asinsrites koku ar koronārās asins plūsmas simulāciju (C), modelis rotēts atbilstoši invazīvās koronārās angiogrāfijas projekcijai, izskaitļotā FFR_{CT} zem stenozes ir 0,93 (D).

5. attēls Hemodinamiski nozīmīgas vainagartērijas slimības invazīvas un neinvazīvas diagnostikas piemērs



Koronārā DT angiogrāfija vizualizē robežstenozi kreisās vainagartērijas priekšējā lejupejošā zarā (A), invazīvās koronarogrāfijas laikā vizualizē stenozi > 50%, kura ir hemodinamiski nozīmīga, jo invazīvais FFR mērījums ir 0,71 (B), izmantojot DT angiogrāfijas datus modelē trīsdimensiju koronārās asinsrites koku ar koronārās asins plūsmas simulāciju (C), modeli rotējot atbilstoši invazīvās koronārās angiogrāfijas projekcijai, izskaitļotā FFR_{CT} zem stenozes ir 0,65 (D).

6. attēls Neinvazīvie FFR_{CT} mērījumi stenta implantācijas plānošanai



Vainagartēriju matemātiskais modelis ar frakcionētās plūsmas rezerves mērījumiem atklāj hemodinamiski nozīmīgu stenozī kreisās vainagartērijas priekšējā lejupejošā zarā ar kalkulēto FFR vērtību 0,45 (A), modelējot stenta implantāciju, iegūst FFR vērtību 0,87 (B), izskaitļotās FFR vērtības apstiprinās invazīvās koronārās angiogrāfijas laikā veiktajos FFR mērījumos gan pirms stenta implantācijas (C), gan pēc tās (D).

tehnoloģija ir interneta vides programma. Nākotnē ir paredzēts, ka visas pasaules medicīnas iestādēs iegūtos DT angiogrāfijas attēlus varēs caur internetu nosūtīt šo matemātisko koronārās plūsmas mērījumu veikšanai.

FFR_{CT} tehnoloģija klīniskos pētījumos

Pirmo reizi klīniskajā praksē jauno tehnoloģiju izmantoja Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Kardioloģijas centrā, un pirmo reizi pasaulē par šo pieredzi ziņojām pirms diviem gadiem Eiropas Kardiologu biedrības kongresā Stokholmā [22.]. Savkārt pirms gada invazīvās kardioloģijas kongresā EuroPCR Parīzē jaunā tehnoloģija saņēma gada inovācijas balvu.

Latvijā veiktajā pilotpētījumā iekļāvām 20 pacientus, kuru vidējais vecums bija $62,4 \pm 8,3$ gadi. 55% pacientu bija vīrieši, 15% bija arī cukura diabēts, 50% pacientu bija smēķētāji. 50% pacientu anamnēzē bijis miokarda infarkts, un 40% jau iepriekš bija veikta PCI. Visiem pacientiem Paula Stradiņa klīniskajā universitātes slimnīcā bija veikta standarta datortomogrāfijas angiogrāfija un bija paredzēta koronārā angiogrāfija ar frakcionētās plūsmas rezerves mērījumiem. Pētījumā FFR mērījumus salīdzinājām 33 mērķa bojājumos, kas galvenokārt lokalizējās kreisās vainagartērijas priekšējā lejupejošā zarā (46%), kā arī apļiecošajā artērijā (30%). Vidējā invazīvā FFR bija $0,84 \pm 0,13$, bet kalkulētā FFR_{CT} bija $0,81 \pm 0,11$, turklāt starp angiogrāfijas laikā mērīto un neinvazīvi izskaitļoto FFR pastāvēja stingra korelācija (skat. 7. attēlu). Līdz ar to FFR_{CT} metode bija pārāka par DT angiogrāfiju viena pati, identificējot hemodinamiski nozīmīgas stenozes ar FFR, kas ir mazāka vai vienāda ar 0,80. Koronārās plūsmas matemātiska modeļošana un FFR kalkulācija DT angiogrāfijas jutību uzlaboja no 89% līdz 100%, specifiskumu – no 45% līdz 80%, pozitīvo prognostisko vērtību – no 57% uz 83%, negatīvo prognostisko vērtību – no 83% uz 100% un kopējo diagnostisko precizitāti – no 65% līdz 90%. Līdzīgas tendences bija vērojamas, ja kā hemodinamiski nozīmīgas stenozes sliekšni izvēlējās FFR vērtību 0,75. Šis pilotpētījums bija radījis augsni jaunās tehnoloģijas turpmākai izpētei pētījumos Discover-Flow [23.] un DeFACTO [24.].

ZIVJU EĻĻA 1000

Koncentrētas OMEGA - 3 taukskābes dabīgā veidā

Omega - 3 taukskābes ievērojami samazina saslimstību un mirstību no sirds un asinsvadu slimībām! ¹



Dienas devas izmaksas:

Ls 0.11 *

Mēneša kursa izmaksas:

Ls 3.46 *

*vidējā cena

Lietošanas indikācijas: paaugstināts lipīdu līmenis asinīs - hiperholesterinēmija, hipertrigliceridēmija, ko nav iespējams kompensēt ar diētu.

Kā papildterapijas līdzeklis:

- koronārās aterosklerozes, koronārās sirds slimības, arteriālās hipertensijas profilaksei
- kaulu - locītavu un ādas slimību profilaksei
- bērniem, sievietēm grūtniecības laikā un barojot ar krūti
- kā svarīgs ikdienas papildinājums ikvienam (īpaši vīriešiem, vecākiem cilvēkiem, kā arī tiem, kas nelieto zivis uzturā)

FUTURA® Zivju eļļa 1 kapsula satur nepieciešamo Omega - 3 nepiesātināto taukskābju diennakts devu!

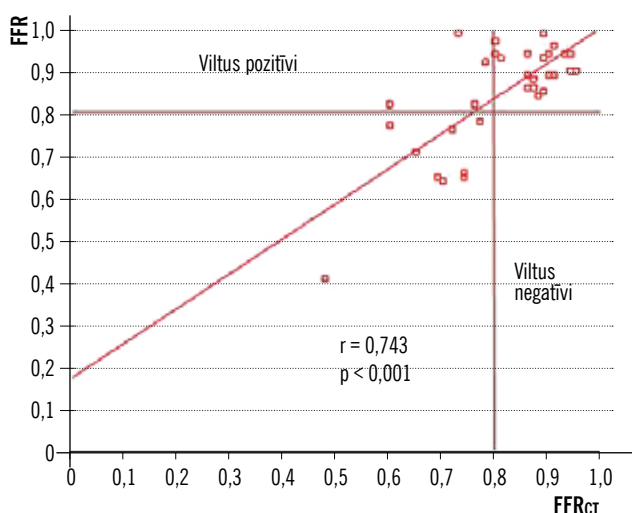
Iepakojums: 60 kapsulas (2 mēnešu kurss) - maksimāli pieļaujamā cena aptiekās **Ls 6.78** un 120 kapsulas (4 mēnešu kurss) - maksimāli pieļaujamā cena aptiekās Ls 13.97.

Bezrecepšu medikaments

www.vitamini.lv

¹AHA Scientific Statement. Fish Consumption, Fish oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease. Circulation. 2002; 106:2747-2757.

7. attēls Invazīvās FFR un neinvazīvās FFR_{CT} korelācija pilotpētījumā



Discover-Flow bija pirmais perspektīvais, starptautiskais pētījums pasaulē, kur FFR_{CT} metodes efektivitāti salīdzinājumā ar DT angiogrāfiju vienu pašu pētīja ne tikai Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Kardioloģijas centrā, bet arī divos centros Korejā un Stenforda Universitātes medicīnas centrā. Pētījumā iekļāva 103 pacientus ar 159 bojājumiem. Arī šajā pētījumā pastāvēja stipra korelācija starp invazīvo FFR un FFR_{CT} ($r = 0,717$, $p < 0,001$), kā arī ievērojami augstāka diagnostiskā precizitāte (84,3% FFR_{CT} un 58,8% DT angiogrāfijai), diagnosticējot hemodinamiski nozīmīgas stenozes ar FFR sliekšni 0,80 [23.].

DeFACTO pētījums ir līdz šim lielākais perspektīvais FFR_{CT} tehnoloģijas pētījums, kurā iekļauti 252 pacienti no 17 centriem 5 valstīs, t.sk. Latvijā. Šī pētījuma primārais galapunkts bija FFR_{CT} metodes diagnostiskā precizitāte hemodinamiski nozīmīgu bojāju-

mu identificēšanā salīdzinājumā ar invazīvo FFR kā standarta referenci. 137 pacientiem (54,4%) vismaz viens invazīvais FFR mērījums bija 0,80 vai mazāks. FFR_{CT} metodes diagnostiskā precizitāte bija 73% (95% CI 67%–78%) ar jutību 90% (95% CI, 84%–95%) un specifiskumu 54% (95% CI 46%–83%). FFR_{CT} metode nesasniedza pētījuma protokolā iepriekš noteikto primārā galapunkta 95% ticamības intervāla apakšējo robežu vairāk nekā 70%. Tomēr tā bija pārāka par DT angiogrāfijas diagnostisko precizitāti 64% (95% CI 58%–70%) ar jutību 84% (95% CI 77%–90%) un specifiskumu 42% (95% CI, 34%–51%). Vēl efektīvāka jaunā metode bija pacientiem ar robežstenozēm no 30% līdz 70%. Šajos gadījumos DT angiogrāfijas jutība hemodinamiski nozīmīgu stenozu identifikācijā bija tikai 37% (95% CI 22%–56%), bet FFR_{CT} tehnoloģijas jutība palielinājās līdz 82% (95% CI 63%–92%) [24.]. Var droši apgalvot, ka FFR_{CT} tehnoloģijai būs noteikta loma neinvazīvā koronārās sirds slimības diagnostikā reģeneratīvās, personalizētās un translācijas medicīnas laikmetā, īpaši pacientiem ar neizteiktiem vai mēreniem vainagartēriju sašaurinājumiem.

Secinājumu vieta

Pasaule mainās. Rakstā minētās tehnoloģijas pilnībā var izmainīt mūsu izpratni par slimību attīstību un diagnostiku. Iespējas izmantot statistiskus attēlus, lai modelētu organisma funkcijas, kardiāli var mainīt nepieciešamību pēc neērtām, nereti pat nedaudz riskantām invazīvām un ķirurģiskām manipulācijām vai operācijām diagnozes noteikšanai. Matemātiskā modelēšana nākotnē pavērs iespējas izprast ne tikai organisma funkcijas, bet palīdzēs izveidot katram pacientam tikai viņam īpašu ārstēšanas un operāciju plānu. Runājot par sirds slimībām, mēs ceram, ka nākotnē tiks radīti personalizēti matemātiskie modeļi arī vārstuļu, sirds muskuļa un pat miocītu anatomiskai, morfoloģiskai un funkcionālai analīzei. Kā pirmā bezdelīga ir FFR_{CT} tehnoloģija – jauna neinvazīva metode hemodinamiski nozīmīgu vainagartēriju stenozu diagnostikai un ārstēšanas plānošanai. LA

Literatūra

- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23 (23):1809-40.
- Marso SP, Griffin BP, Topol EJ. Manual of cardiovascular medicine Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000
- Sones FM, Jr, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1962;31:735-8.
- Hoffmann MK SHSBL, et al. Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2005;293 (20):2471-8.
- Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, Scherer M, Bellinger R, Martin A, Benton R, Delago A, Min JK. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomography angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52 (21):1724-32.
- Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JA. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008;359 (22):2324-36.
- Meijboom WB, Meijns MF, Schuijff JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, Nieman K, van Werkhoven JM, Pundziute G, Weustink AC, de Vos AM, Pugliese F, Rensing B, Jukema JW, Bax JJ, Prokop M, Doevendans PA, Hunink MG, Krestin GP, de Feyter PJ. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52 (25):2135-44.
- Di Carli MF, Dorbala S, Curillova Z, Kwong RJ, Goldhaber SZ, Rybicki FJ, Hachamovitch R. Relationship between CT coronary angiography and stress perfusion imaging in patients with suspected ischemic heart disease assessed by integrated PET-CT imaging. *J Nucl Cardiol* 2007;14 (6):799-809.
- Hacker M, Jakobs T, Hack N, Nikolaou K, Becker C, von Ziegler F, Knez A, König A, Klaus V, Reiser M, Hahn K, Tiling R. Sixty-four slice spiral CT angiography does not predict the functional relevance of coronary artery stenoses in patients with stable angina. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34 (1):4-10.
- Rispler S, Keidar Z, Ghersin E, Roguin A, Soil A, Dragu R, Litmanovich D, Frenkel A, Aronson D, Engel A, Beyar R, Israel O. Integrated single-photon emission computed tomography and computed tomography coronary angiography for the assessment of hemodynamically significant coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2007;49 (10):1059-67.
- van Werkhoven JM, Schuijff JD, Jukema JW, Pundziute G, de Roos A, Schaliij MJ, van der Wall EE, Bax JJ. Comparison of non-invasive multi-slice computed tomography coronary angiography versus invasive coronary angiography and fractional flow reserve for the evaluation of men with known coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2009;104 (5):653-6.
- Meijboom WB, Van Mieghem CA, van Pelt N, Weustink A, Pugliese F, Mollet NR, Boersma E, Regar E, van Geuns RJ, de Jaegere PJ, Serruys PW, Krestin GP, de Feyter PJ. Comprehensive assessment of coronary artery stenoses: computed tomography coronary angiography versus conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2008;52 (8):636-43.
- De Bruyne B, Sarma J. Fractional flow reserve: a review: invasive imaging. *Heart* 2008;94 (7):949-59.
- Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JKJJ, Koolen JJ. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334 (26):1703-8.
- De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, Kulecki K, Bech JW, De Winter H, Van Crombrugge P, Heyndrickx GR, Wijns W. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 2001;104 (2):157-62.
- Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, Bar F, Hoortjé J, Koolen J, Wijns W, de Bruyne B. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49 (21):2105-11.
- Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360 (3):213-24.
- Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bomschein B, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, De Bruyne B. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56 (3):177-84.
- Fearon WF, Bomschein B, Tonino PA, Gothe RM, Bruyne BD, Pijls NH, Siebert U. Economic evaluation of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *Circulation* 2010;122 (24):2545-50.
- De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winckler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, Maccarthy P, Engstrom T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Juni P, Fearon WF. Fractional Flow Reserve-Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2012.
- Kim HJ, Vignon-Clementel IE, Coogan JS, Figueroa CA, Jansen KE, Taylor CA. Patient-specific modeling of blood flow and pressure in human coronary arteries. *Ann Biomed Eng* 2010;38 (10):3195-209.
- Erglis A, Jegere S, Runkule Z, Zvaigzne L, Sondore D, Kumsars I, Narbutė I, Mintale I, Dombrovskis A, Latkovskis G. Non-invasive FFR using coronary CT angiography and computational fluid dynamics predicts the hemodynamic significance of coronary lesions. *Eur Heart J* 2010;31 (Suppl 1):151-2.
- Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, Jegere S, Kim HS, Dunning A, DeFrance T, Lansky A, Leipsic J, Min JK. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58 (19):1989-97.
- Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo BK, van Mieghem C, Erglis A, Lin FY, Dunning AM, Apruzzese P, Budoff MJ, Cole JH, Jaffer FA, Leon MB, Malpeso J, Mancini GB, Park SJ, Schwartz RS, Shaw LJ, Mauri L. Diagnostic Accuracy of Fractional Flow Reserve From Anatomic CT Angiography. *Jama* 2012;1-9.