



Роль внутрисосудистой физиологической оценки значимости поражения коронарного русла у пациентов с тяжелым стенозом аортального клапана

Петросян К. В., Абросимов А. В., Гончарова Е. С., Чобанян М. А.

По мере совершенствования технологий количество выполняемых транскатетерных имплантаций аортального клапана (ТИАК) неуклонно растет. Ввиду сопоставимости результатов с хирургической коррекцией стеноза аортального клапана, ТИАК все чаще выполняется в группе пациентов более молодого возраста. В связи с чем возрастает потребность в обоснованном подходе к оценке выраженности сопутствующего поражения коронарного русла. Неинвазивные исследования в данной группе больных имеют низкую чувствительность и специфичность в выявлении функционально значимых сужений коронарных артерий. Кроме того, использование нагрузочных тестов ограничено рисками потенциальных осложнений из-за тяжести состояния пациентов с критическим стенозом аортального клапана. Оценка фракционного (ФПК) и моментального резерва кровотока (МРК), получившая обоснованно широкое распространение при изолированной ишемической болезни сердца (ИБС), в случае сочетания ИБС с аортальным стенозом требует тщательного изучения и анализа. В литературном обзоре показано, что на сегодняшний день имеются первые результаты применения оценки коронарной физиологии для определения показаний к реваскуляризации миокарда у пациентов с аортальным стенозом, рассматриваются новые пороговые значения ФПК и МРК, применимые для пациентов данной группы. Результаты анализа литературных данных свидетельствуют о необходимости проведения крупных рандомизированных исследований для более глубокого понимания возможностей метода и выработки наиболее оптимального подхода к лечению пациентов, являющихся кандидатами для выполнения ТИАК и имеющих сочетанное поражение коронарного русла.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стеноз аортального клапана, транскатетерная имплантация аортального клапана, мгновенный резерв кровотока, фракционный резерв кровотока, чрескожное коронарное вмешательство.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва, Россия.

Петросян К. В. — д.м.н., зав. отделением, ORCID: 0000-0002-3370-0295, Абросимов А. В. — к.м.н., н.с., ORCID: 0000-0001-5907-9508, Гончарова Е. С.* — м.н.с., ORCID: 0000-0003-0038-5193, Чобанян М. А. — аспирант, ORCID: 0009-0007-5890-3092.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

katrin15687@gmail.com

АС — аортальный стеноз, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, МРК — мгновенный резерв кровотока, ОП — отношение рисков, ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, ФПК — фракционный резерв кровотока, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 18.01.2024

Рецензия получена 02.02.2024

Принята к публикации 28.02.2024



Для цитирования: Петросян К. В., Абросимов А. В., Гончарова Е. С., Чобанян М. А. Роль внутрисосудистой физиологической оценки значимости поражения коронарного русла у пациентов с тяжелым стенозом аортального клапана. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2S):5765. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5765. EDN BBRYNF

The role of intravascular physiological assessment of the significance of coronary involvement in patients with severe aortic stenosis

Petrosyan K. V., Abrosimov A. V., Goncharova E. S., Chobanyan M. A.

As technology improves, the number of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) procedures performed is steadily increasing. Due to the comparable outcomes with surgical treatment of aortic stenosis, TAVI is increasingly being performed in a group of younger patients. In this connection, there is an increasing need for a reasonable approach to assessing the severity of concomitant coronary lesions. Non-invasive studies in this group of patients have low sensitivity and specificity in identifying significant coronary narrowing. In addition, the use of stress testing is limited by the risks of potential complications due to the severity of patients with critical aortic stenosis. The assessment of fractional flow reserve (FFR) and instantaneous wave-free ratio (iFR), which has become widespread in isolated coronary heart disease (CAD), in the case of a combination of CAD with aortic stenosis, requires careful study and analysis. The literature review shows that today there are the first results of using the assessment of coronary physiology to determine indications for myocardial revascularization in patients with aortic stenosis. New threshold values of FFR and iFR applicable for patients in this group are considered. The results of literature data indicate the need for large randomized studies to better understand the method capabilities and develop the most optimal approach to the treatment of TAVI candidates with concomitant CAD.

Keywords: coronary artery disease, aortic stenosis, transcatheter aortic valve implantation, instantaneous wave-free ratio, fractional flow reserve, percutaneous coronary intervention.

Relationships and Activities: none.

Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia.

Petrosyan K. V. ORCID: 0000-0002-3370-0295, Abrosimov A. V. ORCID: 0000-0001-5907-9508, Goncharova E. S.* ORCID: 0000-0003-0038-5193, Chobanyan M. A. ORCID: 0009-0007-5890-3092.

*Corresponding author:

katrin15687@gmail.com

Received: 18.01.2024 **Revision Received:** 02.02.2024 **Accepted:** 28.02.2024

For citation: Petrosyan K. V., Abrosimov A. V., Goncharova E. S., Chobanyan M. A. The role of intravascular physiological assessment of the significance of coronary involvement in patients with severe aortic stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2S):5765. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5765. EDN BBRYNF

Ключевые моменты

- Частота встречаемости поражений коронарных артерий у пациентов, являющихся кандидатами для выполнения процедуры транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК), составляет 45-70%.
- Оценка состояния коронарного русла у кандидатов для выполнения ТИАК является одним из центральных вопросов при подготовке к вмешательству.
- Безопасность и эффективность применения коронарной физиологии для выявления гемодинамически значимого поражения коронарного русла у пациентов с аортальным склерозом оценена только в мультицентровых нерандомизированных исследованиях с небольшим количеством пациентов.
- На сегодняшнем этапе необходимо опираться на комплексный подход, принимая во внимание клиническую картину, локализацию сужений коронарных артерий, объем жизнеспособного миокарда, наличие рисков дезагрегантной терапии, технические сложности катетеризации коронарных артерий после процедуры ТИАК.

Key messages

- The incidence of coronary artery disease (CAD) in candidates for transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is 45-70%.
- Assessment of the coronary system in candidates for TAVI is one of the central issues in preparing for the intervention.
- The safety and effectiveness of using coronary physiology to identify hemodynamically significant coronary involvement in patients with aortic sclerosis has only been assessed in multicenter, non-randomized studies with a small number of patients.
- At the current stage, an integrated approach, taking into account the clinical performance, the coronary stenosis location, the volume of viable myocardium, the risks of antiplatelet therapy, and the technical difficulties of coronary artery catheterization after the TAVI procedure

Аортальный стеноз (АС) — самая часто встречающаяся разновидность приобретенной патологии клапанного аппарата сердца. Сочетание АС с поражением коронарных артерий у пациентов, подвергающихся процедуре транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК), достигает 40-75% [1, 2]. Оценка состояния коронарного русла у кандидатов для выполнения ТИАК является одним из центральных вопросов при подготовке к вмешательству. Однако на сегодняшний день нет убедительной доказательной базы для формирования четкой тактики ведения данных пациентов и определения показаний к реваскуляризации миокарда. Сложность в данной ситуации заключается в необходимости дифференцировки ишемии миокарда, спровоцированной обструктивным поражением коронарных артерий, от ишемии, обусловленной критическим АС и сопутствующими патофизиологическими изменениями в миокарде.

Кроме того, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) при АС сопряжено с дополнительными рисками — частым сочетанием с выраженным кальцинозом коронарных артерий, высокой вероятностью гемодинамической нестабильности, декомпенсации сердечной недостаточности на фоне длительно существующей клапанной патологии, техническими слож-

ностями катетеризации устья коронарной артерии у пациентов, которым ранее была выполнена процедура ТИАК. Вышеперечисленные факторы определяют важность обоснованного подхода к отбору пациентов для реваскуляризации миокарда в сочетании с процедурой ТИАК.

В опубликованных в 2021г рекомендациях по лечению пациентов с клапанной патологией сердца для кандидатов на ТИАК рекомендуется рассматривать возможность выполнения ЧКВ при наличии сужений проксимальных отделов коронарных артерий более 70% по диаметру, при этом уровень доказательности данной рекомендации "С", что говорит об отсутствии обширной доказательной базы для подобного подхода [3]. Преимущества использования интракоронарной физиологии перед ангиографией при определении показаний к реваскуляризации миокарда у пациентов с изолированной ишемической болезнью сердца (ИБС) продемонстрированы в большом количестве исследований и имеют высокий класс и уровень доказательности, что отражено в современных рекомендациях [4-8]. Однако, т.к. в проводившихся ранее крупных рандомизированных исследованиях пациенты с поражением клапанного аппарата сердца исключались, корректность использования методов фракционного резерва кровотока (ФРК) и мгновенного резерва кровотока (мРК) в данной группе больных не известна [1].

Целью обзора является комплексное обобщение современных научных данных, касающихся влияния АС на патофизиологию коронарного кровообращения, алгоритма определения показаний к реваскуля-

ризации миокарда у пациентов с АС и пограничными поражениями коронарных артерий, результатов клинических исследований применения оценки ФРК и мРК в данной группе пациентов.

Методология научного поиска сводилась к анализу результатов исследований по тематике обзора, опубликованных за последние 15 лет и доступных на электронном ресурсе поиска научных статей PubMed. Ключевыми словами для поиска были: "ишемическая болезнь сердца", "транскатетерная имплантация аортального клапана", "стеноз аортального клапана", "мгновенный резерв кровотока", "фракционный резерв кровотока".

Патофизиология ишемии миокарда при АС

Стенокардия напряжения — частый симптом, встречающийся у пациентов с АС без обструктивного поражения коронарного русла. Возникновение данного симптома обусловлено цепочкой патофизиологических изменений, призванных компенсировать возрастающую на фоне АС потребность миокарда в кислороде [9]. Наличие АС вызывает повышение постнагрузки левого желудочка (ЛЖ). Развивающаяся в ответ на возрастающую постнагрузку гипертрофия миокарда обеспечивает компенсаторное поддержание систолической функции ЛЖ. По закону Лапласа напряжение стенки ЛЖ прямо пропорционально радиусу и давлению и обратно пропорционально толщине стенки. Таким образом, гипертрофия миокарда является компенсаторным механизмом для снижения напряжения стенки и уменьшения потребности миокарда в кислороде, однако сама по себе гипертрофия имеет негативные стороны — диастолическая дисфункция, снижение плотности капилляров, диффузный фиброз [10].

В результате, на фоне прогрессирования постнагрузки, увеличения напряжения стенки желудочка, его гипертрофии, положительного инотропного эффекта, увеличения продолжительности фазы систолы потребность миокарда в кислороде непрерывно возрастает.

Поддержание коронарного кровотока на должном уровне в покое обеспечивается ауторегуляторными механизмами путем вазодилатации интрамиокардиальных артериол. Однако на фоне тахикардии коронарный кровоток значительно снижается, что подтверждается снижением резерва коронарного кровотока на фоне максимальной гиперемии, спровоцированной введением аденозина.

Механизмы снижения резерва коронарного кровотока при физической нагрузке и/или тахикардии у пациентов с АС:

1. Укорочение диастолы, снижение коронарного перфузионного давления;
2. Повышение давления наполнения ЛЖ, приводящее к компрессии эндокардиального слоя стенки ЛЖ и субэндокардиальной гипоперфузии;

3. Ремоделирование артериол миокарда с развитием периваскулярного фиброза и снижением плотности капилляров [11].

Перечисленные механизмы приводят к снижению поступления кислорода к миокарду ЛЖ, в результате наличие АС создает условия, при которых миокард испытывает повышенную потребность в кислороде на фоне сниженного его поступления, чем и объясняется возникновение клиники ИБС у данных пациентов [12].

Кроме того, по мере прогрессирования ишемии в миокарде появляются участки фиброза, где отмечается дисфункция микроциркуляторного русла, выражающаяся в снижении способности капилляров к вазодилатации.

Таким образом, стенокардия, как и нагрузочные тесты, имеет низкую чувствительность и специфичность в отношении определения поражения коронарного русла у пациентов с АС.

Основной механизм развития стенокардии напряжения у пациентов с АС и интактными коронарными артериями — снижение коронарного резерва кровотока, которое обусловлено повышением коронарного кровотока в покое. В результате дельта гиперемического кровотока и кровотока покоя уменьшается, что приводит к возникновению симптомов при нагрузке и/или тахикардии [13].

Прогностическое значение ИБС у пациентов с АС

По мере роста частоты выполнения процедуры ТИАК стало появляться много работ, посвященных вопросу влияния сопутствующей ИБС на непосредственные и отдаленные результаты эндоваскулярной коррекции АС. В ранних исследованиях поражение коронарных артерий не являлось предиктором нежелательных событий в послеоперационном периоде. Так, в обсервационном исследовании Gautier M, et al. ТИАК была выполнена у 83 пациентов с документированной ИБС (инфаркт миокарда/ЧКВ/коронарное шунтирование в анамнезе, наличие стенозов коронарных артерий >70% по данным ангиографии) и у 62 пациентов с изолированным АС. ЧКВ до процедуры ТИАК выполнено у 11 (7%) пациентов. 30-дневная выживаемость составила соответственно 90% и 85% в группах изолированный АС и АС+ИБС ($p=0,37$), летальность в течение года $76,4\pm 5,4\%$ и $70,6\pm 6,8\%$ ($p=0,28$) [14]. Схожие результаты получены в метаанализе D'Ascenzo F, et al., в который отобраны результаты 7 исследований (2472 пациента). Частота документированной ИБС составила 52%. Средняя продолжительность наблюдения 452 дня (357–585). По итогам многофакторного анализа ИБС не являлась фактором риска летального исхода в средне-отдаленном периоде после ТИАК (отношение шансов 1,0, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,67–1,50, $I(2)$ 0%) [15].

В поздних работах появляются более противоречивые результаты. В обсервационном наблюдении

Witberg G, et al. 1270 пациентов с АС, готовящихся к процедуре ТИАК, были разделены на группы в зависимости от сложности поражения коронарного русла: отсутствие поражений, умеренная тяжесть поражения (Syntax Score <22 баллов), тяжелое поражение (Syntax Score ≥22 балла). В зависимости от предшествующей реваскуляризации миокарда выделялись следующие группы: пациенты без поражений коронарного русла, пациенты с резидуальным Syntax Score <8 баллов, пациенты с резидуальным Syntax Score ≥8 баллов. Средний период наблюдения составил 1,9 лет. По результатам проведенного анализа выявлено, что повышение летальности отмечается в группе тяжелого поражения коронарного русла (отношение рисков (ОР): 2,091; $p=0,017$) и группе с резидуальным Syntax Score более 8 баллов (ОР: 1,720; $p=0,031$) [16].

В метаанализе D'Ascenzo F, et al., включившем 13 исследований и 8334 пациента, показано, что поражение коронарных артерий с показателем Syntax Score >22 баллов является независимым предиктором повышения летальности на протяжении 1 года наблюдения (ОР 1,71 [1,24-2,36]), тогда как само по себе наличие ИБС (показатель Syntax Score <22 баллов, анамнестические данные о перенесенном инфаркте миокарда, выполненной ранее операции аорто-коронарного шунтирования или стентирования коронарных артерий) подобной прогностической силы не имело (для 30-дневной продолжительности наблюдения (ОР 1,57 [0,71-3,46]), для наблюдения в течение 1 года (ОР 1,25 [0,74-2,11])). При анализе влияния предшествующей реваскуляризации показано, что наименьшая летальность отмечается в группе пациентов с резидуальным Syntax Score <8 баллов [17].

Подобные расхождения в полученных результатах в некоторой степени могут объясняться несовершенством дизайна проводимых исследований. В частности, отсутствует единый подход в выборе критериев сопутствующей ИБС — в одних исследованиях данный диагноз ставится на основании перенесенного инфаркта миокарда и/или наличия ЧКВ/коронарного шунтирования в анамнезе без учета состояния коронарного русла на момент включения в исследование [14, 18]. В других работах в качестве критериев ИБС выступали ангиографически верифицированные поражения эпикардиальных коронарных артерий >70% (>50% для ствола левой коронарной артерии) [19] или >50% [20, 21]. Кроме того, какая-либо функциональная оценка значимости поражений коронарного русла в указанных работах не использовалась, а полнота реваскуляризации миокарда определялась решением оперирующего хирурга или сердечной команды каждого центра, что могло внести значительную погрешность в анализ и способствовать неоднородности полученных результатов [22]. Подобные расхождения и недочеты в дизайне исследований не позволяют на

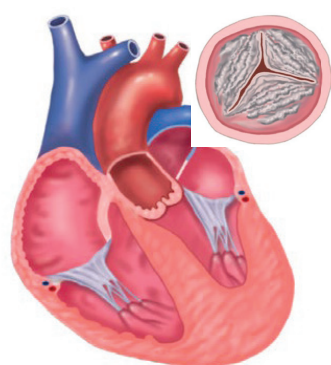
сегодняшний день однозначно судить о прогностической роли ИБС у пациентов, являющихся кандидатами для выполнения транскатетерной коррекции АС [23]. В то же время рост количества ТИАК диктует необходимость более тщательного подхода к определению показаний к реваскуляризации миокарда, поскольку все чаще данная процедура выполняется у пациентов более молодого возраста с низким хирургическим риском.

Оценка значимости поражений коронарных артерий у пациентов с АС

У пациентов с критическим АС и сопутствующей ИБС выявление ишемии миокарда, обусловленной поражением коронарных артерий, может оказаться весьма сложной задачей, поскольку АС сам по себе способен давать положительные результаты неинвазивных стресс-тестов. При этом после коррекции клапанной патологии результаты нагрузочных проб могут оказаться отрицательными. Таким образом, неинвазивные тесты имеют более низкую чувствительность и специфичность в определении значимости поражения коронарного русла у пациентов с АС. Доказательная база для использования стресс-тестов в данной группе пациентов отсутствует. Тем не менее результаты неинвазивной диагностики можно использовать в комплексе с другими клиническими параметрами в случаях, когда зона ишемизированного миокарда совпадает с бассейном кровоснабжения пораженной коронарной артерии [24].

ФРК и мРК — индексы, определяемые соотношением давления в коронарной артерии дистальнее и проксимальнее зоны сужения и отражающие степень ограничения кровотока, обусловленного данным сужением. Их измерение основано на линейной зависимости между давлением и объемным кровотоком при условии стабильного, неизменного и минимального сопротивления микрососудистого русла. ФРК — это отношение среднего давления в участке артерии дистальнее поражения к среднему давлению в аорте, оцениваемое на фоне гиперемии. Данный индекс измеряется на протяжении всего сердечного цикла и, следовательно, зависит от объема систолического кровотока в артерии [25, 26]. Кровоток во время систолы определяется ударным объемом крови, поступающим из ЛЖ, и силой противодействия со стороны микроциркуляторного русла. В норме коронарный кровоток бифазный и на систолу приходится ~25% всего объема коронарного кровотока [27]. У пациентов с АС систолический кровоток снижен из-за обструкции, создаваемой дегенеративно измененными створками, а также из-за повышенного микрососудистого сопротивления, обусловленного компрессией микроциркуляторного русла, вызванной повышением давления в полости ЛЖ, его гипертрофией и структурными изменениями в самих артериолах [28].

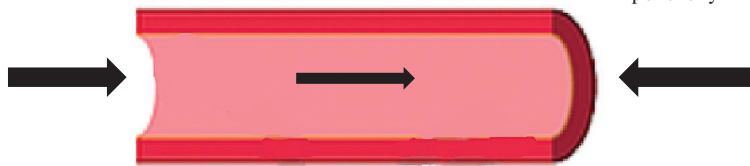
До процедуры ТИАК



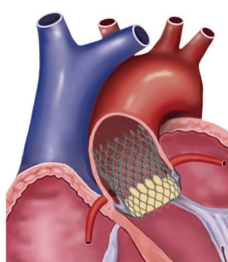
давление, обусловленное работой левого желудочка, обеспечивает кровоток по коронарной артерии

результатирующий систолический кровоток

повышенное давление, обусловленное компрессией микроциркуляторного русла, препятствует кровотоку



После процедуры ТИАК



давление, обусловленное работой левого желудочка, обеспечивает кровоток по коронарной артерии

результатирующий систолический кровоток

повышенное давление, обусловленное компрессией микроциркуляторного русла, препятствует кровотоку

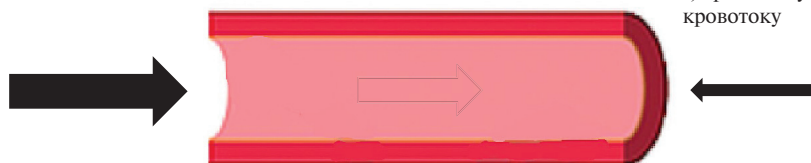


Рис. 1. Изменения систолического кровотока до и после ТИАК. На схеме показано, как устранение АС путем транскатетерной имплантации клапана обеспечивает увеличение систолического кровотока за счет повышения давления в аорте, снижения давления на уровне микроциркуляторного русла и частичной декомпрессии ЛЖ.

Сокращение: ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана.

Непосредственно после выполнения процедуры ТИАК кровоток в аорте возрастает, ЛЖ разгружается, что приводит к повышению систолического кровотока в коронарных артериях, в т.ч. на фоне гиперемии [29–31]. Подобные изменения в гемодинамике приводят к снижению показателя ФРК уже в раннем периоде после имплантации клапана и, как показано в некоторых работах, данная тенденция может сохраняться в течение года после вмешательства по мере ремоделирования ЛЖ [29–31] (рис. 1).

мРК — это отношение среднего давления в коронарной артерии дистальнее сужения к среднему давлению в аорте, измеряемое в покое в безволновой период диастолы, когда миокард ЛЖ не сокращается и не расслабляется активно. Поскольку в данный период микроциркуляторное сопротивление минимально и постоянно, зависимость между кровотоком и давлением имеет линейный характер, что не требует индукции гиперемии [32] (рис. 2). На протяжении диастолы аортальный клапан закрыт, состояние его створок не влияет на коронарную гемодинамику. Учитывая вышесказанное можно ожидать меньшую зависимость показателя мРК от выраженности АС и более высокую точность данного показателя в определении показаний к реваскуляризации миокарда.

В работе Pesarini G, et al. оценка ФРК до и непосредственно после ТИАК была выполнена у 57 пациентов (133 поражения). Подпороговые значения ФРК ($\leq 0,8$) исходно были выявлены в 21 поражении (16%). После имплантации клапана в данной группе отмечено снижение значений ФРК с $0,71 \pm 0,11$ до $0,66 \pm 0,14$. Напротив, в группе с исходными надпороговыми значениями ($> 0,8$) при повторном измерении ФРК после ТИАК показатели имели тенденцию к улучшению ($0,92 \pm 0,06$ до $0,93 \pm 0,07$). При рассмотрении частоты изменения ФРК с учетом ангиографической степени сужения коронарных артерий было выявлено, что при степени сужения $> 50\%$ имеется достоверно значимое снижение показателя ФРК ($0,84 \pm 0,12$ vs $0,82 \pm 0,16$; $p=0,02$). Тогда как при сужениях $< 50\%$ после имплантации клапана показатель ФРК достоверно не меняется ($0,90 \pm 0,07$ vs $0,91 \pm 0,09$; $p=0,69$). Переход исходно незначимого показателя ФРК в подпороговый интервал зафиксирован только в 6% случаев (8 поражений из 133). Одномоментное ЧКВ выполнено у 17 пациентов (31%) на 19 поражениях. Каких-либо кардиальных осложнений (стойкий приступ стенокардии, гипотензия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность) у пациентов с исходно значимым показателем ФРК в ходе процедуры ТИАК и последующих 30-дней наблюдения не было [33].

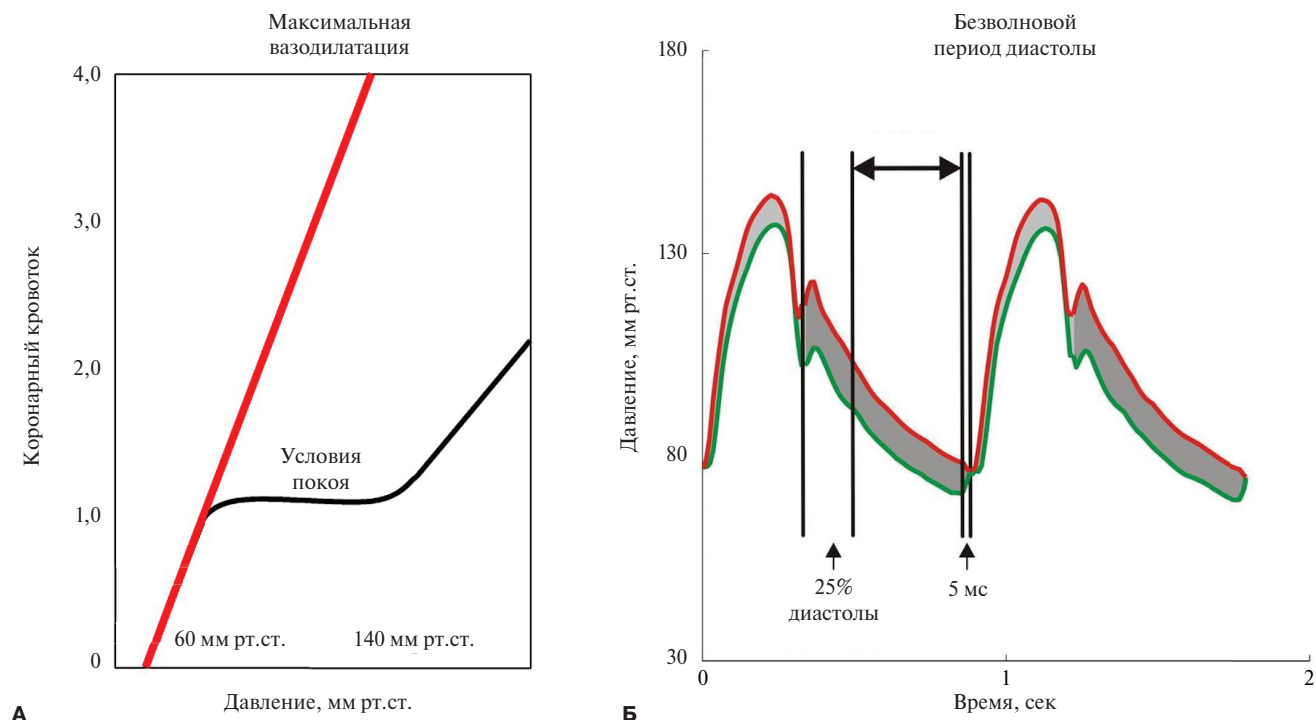


Рис. 2. Принцип оценки мРК: **А** — график отражает линейную зависимость между объемом кровотока и давлением, которая достигается в условиях максимальной вазодилатации микроциркуляторного русла миокарда; **Б** — безволновой период диастолы — период, в течение которого происходит измерение мРК. В данной фазе сердечного сокращения сопротивление микроциркуляторного русла минимально, что соответствует состоянию гиперемии [25].

В работе Vendrik J, et al. параметры коронарной физиологии были оценены у 30 пациентов до выполнения ТИАК, непосредственно после имплантации клапана и по истечении 6 мес. наблюдения. Показатель ФРК значительно снижался как после имплантации клапана, так и через 6 мес. (до ТИАК: 0,85 (0,76–0,88), после 0,79 (0,74–0,83), через 6 мес. 0,71 (0,65–0,78) ($P < 0,001$)). Тогда как мРК достоверно не менялся: до имплантации клапана среднее значение составляло 0,82 (0,80–0,89), после 0,83 (0,77–0,89), в отдаленном периоде 0,83 (0,73–0,93) ($P = 0,735$).

В комментариях авторы объясняют возможность получения ложноотрицательного показателя ФРК снижением гиперемизированного кровотока, вызванным микроциркуляторной дисфункцией, являющейся следствием АС. Устранение клапанного стеноза как фактора повышенной постнагрузки сразу изменяет гемодинамику и обеспечивает повышение систолического кровотока и, следовательно, снижение показателя ФРК. В дальнейшем, по мере ремоделирования ЛЖ, способность микроциркуляторного русла к дилатации восстанавливается, что проявляется в еще большем снижении ФРК при отсутствии прогрессирования атеросклеротического поражения. На основании вышеизложенного авторы делают предположение о большей предпочтительности мРК как индекса, оцениваемого в покое, для определения

показаний к реваскуляризации миокарда у пациентов с АС [30].

Подобная закономерность по снижению показателя ФРК после ТИАК продемонстрирована и в работе Ahmad Y, et al. У 55 пациентов оценивались показатели коронарного кровотока до и после имплантации клапана. Показатель ФРК снижался с $0,86 \pm 0,08$ до $0,83 \pm 0,09$ ($p < 0,001$), тогда как коронарный резерв кровотока увеличился с $1,56 \pm 0,50$ до $1,74 \pm 0,50$ ($p = 0,03$). Средние значения мРК оставались неизменными $0,87 \pm 0,10$ до $0,87 \pm 0,09$ ($p = 0,80$) [34].

Обращает внимание, что в перечисленных работах включались пациенты только с критическим АС. В случае умеренного стенозирования клапана изменения гиперемизированного кровотока менее выражены и, возможно, будут в меньшей степени влиять на показатель ФРК. Также стоит отметить, что каких-либо серьезных осложнений, связанных с интракоронарным введением раствора аденозина с целью провокации гиперемии, зафиксировано не было.

Таким образом, недооценка функциональной значимости поражений коронарных артерий при использовании показателя ФРК, измеренного до процедуры ТИАК, может быть обусловлена следующими причинами:

1. длительно существующей гипертрофией миокарда ЛЖ, значительно повышающей его потребность в кислороде. Для поддержания достаточного

кровотока включение ауторегуляторных механизмов обеспечивает поддержание кровотока в покое, истощая ресурс дальнейшей вазодилатации;

2. высоким микрососудистым сопротивлением, обусловленным структурными изменениями микроциркуляторного русла — периваскулярный фиброз, уменьшение количества капилляров [28];

3. повышенным содержанием циркулирующих вазоконстрикторов, вызванным активацией симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Подобное состояние может ослаблять или полностью блокировать действие препаратов, провоцирующих гиперемию [35].

Влияние АС на пороговые значения индексов резерва коронарного кровотока

В первых исследованиях, посвященных вопросам использования ФРК для оценки значимости поражений коронарных артерий у пациентов с ИБС, пороговое значение данного индекса (0,75) было определено на основании корреляции с результатами неинвазивных исследований — стресс-эхокардиография, перфузионная сцинтиграфия миокарда [36, 37]. Однако в дальнейшем, по мере накопления клинических данных, в частности результатов рандомизированных исследований FAME и FAME II, порог был повышен, и функциональная значимость сужения определялась при значениях ФРК $\leq 0,80$ [38, 39]. В дальнейшем ФРК получил настолько широкое распространение ввиду простоты использования дихотомического порога, что все новые физиологические показатели и неинвазивные исследования стали сравниваться с ФРК, как с "золотым стандартом". В частности, пороговое значение $\leq 0,89$ для мРК в исследовании ADVISE II было получено путем построения ROC кривых, чувствительность и специфичность данного порога в отношении ФРК $\leq 0,80$ составили 73% и 87,8%, соответственно (0,90, 95% ДИ: 0,88-0,92, $p < 0,001$) [8].

Имеющиеся у пациентов с АС патофизиологические изменения на уровне микроциркуляторного русла, а также снижение ФРК сразу после имплантации клапана, свидетельствующее о зависимости данного показателя от наличия АС, ставят под сомнение возможность экстраполяции полученных ранее пороговых значений коронарных индексов на группу пациентов с АС. Поиску наиболее оптимальных пороговых показателей ФРК и мРК для данной группы больных посвящен ряд работ.

В работе Scarsini R, et al. определялась корреляция диагностических значений ФРК и мРК в группе пациентов с АС (179 поражений, 85 пациентов) и в группе контроля, куда отбирались пациенты с изолированной ИБС (290 поражений, 167 поражений). При использовании показателя 0,89 в качестве порога ишемии для мРК корреляция с ФРК в определении ишемии миокарда в группе пациентов с АС оказалась достоверно ниже, чем в группе контроля

(76,3% и 86,1%, $p = 0,009$, соответственно). Для порогового значения 0,89 отрицательная прогностическая ценность составила 97,9% (ДИ: 92,8-99,7), положительная прогностическая ценность 48% (ДИ: 36,3-59,8), чувствительность и специфичность 94,7% (ДИ: 82,2-99,4) и 71,1% (ДИ: 62,8-78,6), соответственно. При проведении ROC-анализа было показано, что снижение ишемического порога до 0,83 повышает согласованность мРК и ФРК до 91,3% ($p = 0,003$), отрицательную прогностическую значимость мРК до 95,5% (ДИ: 90,4-98,3) и положительную прогностическую значимость до 78% (ДИ: 62,4-89,4). В комментариях авторы добавляют, что несмотря на то, что для достижения наибольшей корреляции между ФРК и мРК при АС необходимо уменьшать порог ишемии для мРК, общепринятое пороговое значение мРК $\leq 0,89$ имеет высокую отрицательную прогностическую ценность, т.е. гемодинамически значимые стенозы в соответствии с ФРК с достаточно высокой долей вероятности будут также иметь и подпороговый показатель мРК [40].

В более поздней работе Scarsini R, et al. оценивалась корреляция ФРК и мРК с результатами сцинтиграфии миокарда с нагрузкой. В исследование вошло 28 пациентов с АС, имеющих 41 пограничное поражение коронарных артерий. Для оценки корреляции между сцинтиграфией и ФРК проведен ROC-анализ. Для ФРК показатель AUC (area under curve, площадь под кривой) составил 0,91 (ДИ: 0,81-1). Чувствительность порогового значения ФРК $\leq 0,8$ составила 93,3% (68-99,8%), специфичность — 80,8% (60,6-93,4%), отрицательная прогностическая ценность — 95,4% (ДИ: 77,2-99,9), положительная прогностическая ценность — 73,7% (ДИ: 48,8-90,8) в отношении определения ишемии, выявленной при выполнении сцинтиграфии. Несовпадение в дихотомическом определении ишемии отмечено в 6 случаях (15%). Только одно коронарное поражение (2%), определенное как значимое по сцинтиграфии, имело надпороговое значение ФРК. Напротив, 5 (13%) поражений, не значимых по результатам сцинтиграфии, показали подпороговые значения ФРК. На основании проведенного ROC-анализа наибольшая корреляция (88%) между ФРК и сцинтиграфией отмечена при пороговом значении ФРК $\leq 0,78$. При этом чувствительность ФРК составила 87% (ДИ: 59,5-98,3%), специфичность 88% (ДИ: 69,8-97,5%), отрицательная прогностическая ценность 92% (74-99%), положительная прогностическая ценность 81% (54,3-95,9%).

При ROC-анализе значение AUC для мРК в отношении определения ишемии по сцинтиграфии составило 0,84 (ДИ: 0,72-0,97). Чувствительность для порогового значения мРК $\leq 0,89$ равнялась 93% (68-99%), специфичность 38% (20-59%), отрицательная прогностическая ценность 91% (ДИ: 59-100%), положительная прогностическая ценность 47% (ДИ:

28-66%). Расхождение в результатах сцинтиграфии и мРК отмечено в 17 случаях (41%) ($p=0,014$ в сравнении с ФРК). Подавляющее большинство расхождений (16/41, 39%) были ложноположительными ($p=0,011$ в сравнении с ФРК) и только в одном случае (2%) при выявлении ишемии на сцинтиграфии показатель мРК оказался отрицательным ($p=0,47$ в сравнении с ФРК). При снижении порогового значения мРК до 0,82 соответствие с результатом сцинтиграфии отмечалось в 73% случаев, чувствительность данного порогового значения составила 80% (ДИ: 52-96%), специфичность 69% (ДИ: 48-86%), отрицательная прогностическая ценность 86% (64-97%), положительная прогностическая ценность 60% (36-81%). Таким образом, авторы рекомендуют использовать более низкий порог мРК $\leq 0,82$ для определения функционально значимых поражений коронарных артерий у пациентов с АС [41].

В работе Yamanaka F, et al. также оценивалась корреляция между стресс-сцинтиграфией и значениями ФРК и мРК. В исследование вошло 95 пациентов, имеющих поражения в 116 коронарных артериях. Исследователи отмечают значительную корреляцию между показателем мРК и ФРК ($R=0,854$; 95% ДИ: 0,796-0,897; $p<0,0001$), а также высокую воспроизводимость повторных измерений мРК в одной и той же артерии ($R=0,997$; 95% ДИ: 0,995-0,998; $p<0,0001$). По результатам ROC-анализа оптимальным пороговым значением мРК для соответствия ФРК $\leq 0,80$ был показатель, равный 0,82 (AUC: 0,89; $p<0,0001$). Сцинтиграфия с медикаментозной нагрузкой проведена у 78 из 95 пациентов. При выполнении ROC-анализа продемонстрировано, что наилучшая корреляция между результатом сцинтиграфии и мРК-исследованием также достигается при выборе порогового значения мРК $\leq 0,82$ (AUC: 0,84; 95% ДИ: 0,752-0,919; $p<0,0001$). Как и в упомянутых выше исследованиях, подобное снижение порогового значения для мРК авторами данной работы объясняется с позиций патофизиологических изменений, характерных для АС — снижением коронарного резерва кровотока, уменьшением систолического кровотока и повышением давления в дистальных сегментах коронарного русла [42].

В наиболее крупную работу Kleczynski P, et al. включен 221 пациент с пограничными поражениями коронарных артерий (40-90%) и критическим АС. Всем пациентам проводилась оценка мРК и ФРК. Особенностью исследования является изучение корреляции не только мРК по отношению к ФРК, но и наоборот, ФРК по отношению к мРК. Как и в других подобных работах, была отмечена высокая согласуемость результатов между мРК и ФРК (коэффициент внутриклассовой корреляции (ICC) 0,83; 95% ДИ: 0,79-0,85). Средняя диагностическая точность ФРК в выявлении показателя мРК $\leq 0,89$ по результатам ROC-анализа

составила 0,997 (0,986-1,000, $p<0,001$), для мРК в выявлении значений ФРК $\leq 0,80$ данный показатель составил 0,995 (0,983-0,999, $p<0,001$). Оптимальное пороговое значение ФРК оказалось равно 0,82 (чувствительность — 97,1%, специфичность — 98,9%), для мРК — 0,88 (чувствительность — 99,1%, специфичность — 95,8%). Все поражения со значениями ФРК $\leq 0,80$ имели значения мРК $\leq 0,89$ [43].

Неожиданные результаты были получены в работе Arashi H, et al. Для исследования были отобраны 158 пациентов с пограничными поражениями коронарных артерий. Всем пациентам выполнялась оценка ФРК и мРК. Критический АС по эхокардиографическим критериям верифицирован у 13 пациентов (8,2%). По результатам исследования получена высокая корреляция между значениями ФРК и мРК вне зависимости от наличия или отсутствия АС ($r=0,83$, $p<0,0001$ и $r=0,71$, $p<0,0001$, соответственно). Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы в ангиографической степени сужения и значений показателя ФРК в группах с изолированной ИБС и ИБС в сочетании с АС, среднее значение мРК оказалось достоверно ниже в группе АС и ИБС ($0,85\pm 0,14$ в группе изолированной ИБС и $0,73\pm 0,19$ в группе АС+ИБС, $p=0,0004$). По данным ROC-анализа в группе изолированной ИБС оптимальным порогом мРК являлось значение 0,9 (AUC: 0,82; чувствительность 0,76, специфичность 0,72; $p<0,0001$), тогда как в группе АС и ИБС данный показатель составил 0,73 (AUC: 0,84; чувствительность 0,77, специфичность 0,86; $p=0,015$). В обсуждении исследователи утверждают, что мРК, измеряемый в период диастолы, в наибольшей степени, нежели чем ФРК, подвержен влиянию выраженности АС. По мнению авторов, поскольку на фоне АС систолический кровоток резко снижается, объем коронарного кровотока определяется только фазой диастолы. Градиент на стенозе зависит от объема кровотока через данное сужение, таким образом, своего максимума градиент давления у пациентов с АС достигает именно в фазу диастолы, что и делает значения показателей мРК более зависимыми от степени сужения аортального клапана. Тем не менее авторы заключают, что после накопления достаточного количества данных рандомизированных исследований, применение мРК у пациентов с АС может быть более предпочтительным ввиду отсутствия необходимости провокации гиперемии [27].

Ahmad Y, et al. на основании измерений микрососудистого сопротивления и мРК попытались оценить вклад в нарушение коронарной гемодинамики, вносимый пограничным поражением коронарного русла и АС. Для этого были изучены две группы: 55 пациентов с критическим АС, отобранных для выполнения ТИАК, и 85 пациентов без АС, но имеющих пограничные поражения коронарных артерий. ЧКВ в первой группе не выполнялись. Во всех группах

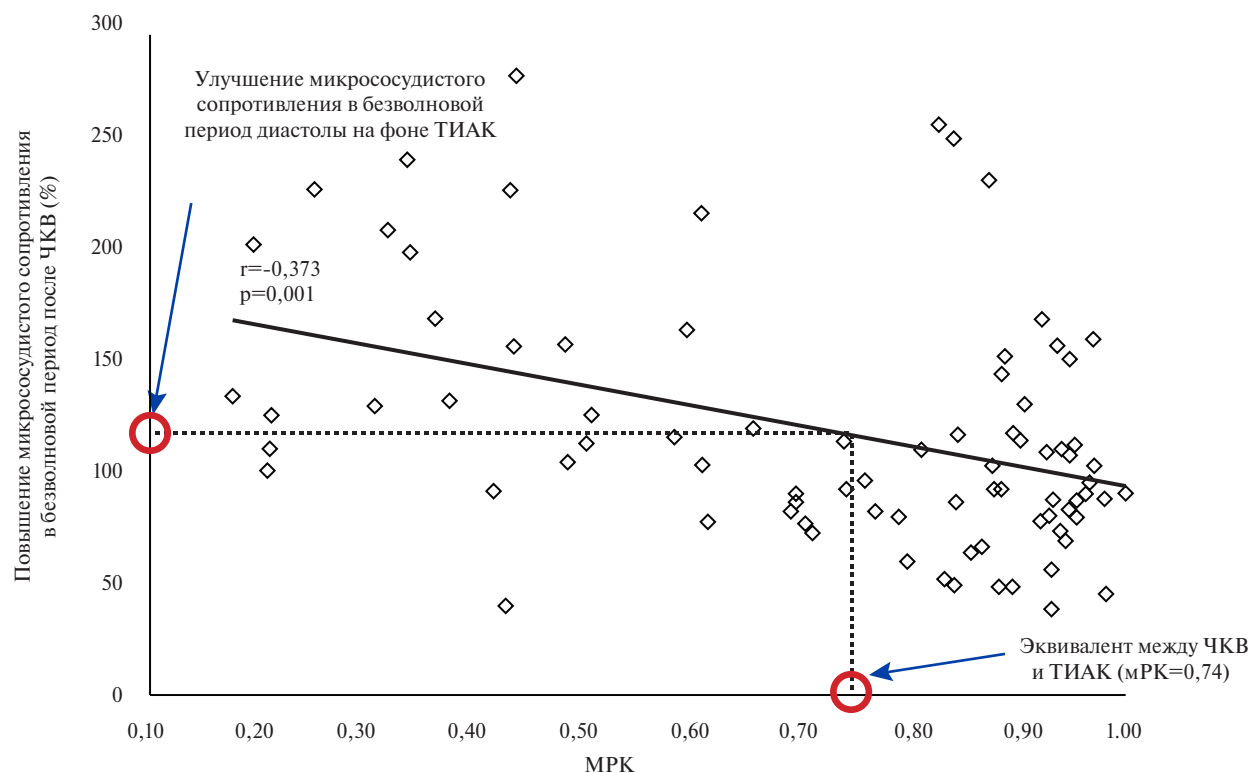


Рис. 3. График зависимости микрососудистого сопротивления после выполнения ЧКВ от исходного значения МРК. Интерполирование результатов показывает, что эффект на микроциркуляцию, сопоставимый с ТИАК (отмечен на вертикальной оси кружком), выполнением ЧКВ можно добиться, выполняя вмешательства при МРК <0,74 (отмечен на горизонтальной оси кружком) [34].

Сокращения: МРК — мгновенный резерв кровотока, ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

оценивались следующие параметры: микрососудистое сопротивление базальное и на фоне гиперемии, МРК, ФРК, резерв вазодилатации. В результате после ТИАК в первой группе микрососудистое сопротивление в безволновой период достоверно повысилось (до ТИАК $2,71 \pm 1,4$ мм рт.ст. $\times$ см $\times$ сек $^{-1}$, после $3,04 \pm 1,6$ мм рт.ст. $\times$ см $\times$ сек $^{-1}$; $P=0,03$), при этом корреляции с исходным показателем МРК не зафиксировано.

Во второй группе микрососудистое сопротивление в безволновой период после процедуры ЧКВ также достоверно повысилось, при этом имела обратная корреляция между исходным показателем МРК и степенью повышения микрососудистого сопротивления ($r=-0,373$, $p=0,001$). Среднее повышение микрососудистого сопротивления в группе ТИАК составило $19,2 \pm 0,5\%$. Интерполируя эти данные на улучшение микрососудистого сопротивления в группе ЧКВ, авторы показали, что положительный эффект на микрососудистое сопротивление, достигаемый путем ТИАК, выполняя ЧКВ можно добиться только при стентировании поражений, имеющих МРК <0,74 (рис. 3). На основании полученных результатов авторы делают вывод, что при показателе МРК >0,74 ТИАК принесет более ощутимый вклад в улучшение коронарной гемодинамики, чем выполнение ЧКВ. Напротив, при

МРК $\leq 0,74$ поражение коронарного русла играет более важную роль в нарушении гемодинамики, чем имеющийся АС, и процедуру по замене клапана необходимо сочетать с выполнением ЧКВ [34].

Не имея на сегодняшний день убедительной доказательной базы, клиницист не может опираться только на показатели индексов резерва коронарного кровотока при принятии решения о необходимости реваскуляризации миокарда. Очевидно, что в полной мере экстраполировать результаты использования коронарной физиологии, полученные для пациентов с изолированной ИБС, на группу пациентов, имеющих сочетание ИБС с АС, не корректно. На данный момент решение о необходимости реваскуляризации миокарда у пациентов, являющихся кандидатами для выполнения ТИАК, должно приниматься комплексно с учетом всех параметров. Помимо значений ФРК и МРК необходимо принимать во внимание клиническую картину, локализацию сужений коронарных артерий, объем жизнеспособного миокарда, наличие противопоказаний и рисков двойной антиагрегантной терапии, возможные технические сложности катетеризации коронарных артерий после процедуры ТИАК.

Для получения наиболее оптимальных пороговых значений МРК и ФРК для пациентов с АС необхо-

димы крупные рандомизированные исследования. Дизайн исследования должен предусматривать проведение сравнения между группами по частоте кардиальных конечных точек в отдаленном периоде отдельно для различных физиологических показателей (Pd/Pa, мРК, ФРК) с группой ангиографического контроля. Подобный дизайн используется в исследовании FAITAVI (Functional Assessment in TAVI; NCT03360591), которое на конец 2022г находится на этапе набора пациентов.

Другим важным вопросом является определение этапности выполнения ЧКВ и ТИАК при доказанной значимости поражений коронарного русла. Различные варианты подходов к решению данной задачи имеют как свои преимущества, так и недостатки. Так, к аргументам в пользу выполнения ЧКВ до ТИАК можно отнести возможное снижение риска коронарных осложнений в ходе имплантации клапана, тогда как против подобной тактики выступают повышенные риски кровотечения и гемодинамического коллапса в ходе выполнения сложных вариантов ЧКВ. Выполнение ЧКВ и ТИАК в одну процедуру позволяет избежать необходимости повторного сосудистого доступа, но увеличивает объем введенного контрастного вещества и лучевую нагрузку на пациента. Проведение ЧКВ в средне-отдаленном периоде после ТИАК обеспечивает более точную оценку физиологической значимости поражения коронарного русла, поскольку по мере ремоделирования ЛЖ восстанавливается функционирование

микроциркуляции в миокарде. Кроме того, снижается риск инсульта и геморрагических осложнений. Однако недостатком подобной тактики являются технические сложности катетеризации коронарных артерий [44].

На сегодняшний день сразу несколько рандомизированных исследований, посвященных поиску наиболее оптимального варианта этапности ЧКВ и ТИАК, находятся на различных стадиях проведения (NOTION-3 trial (Nordic Aortic Valve Intervention-3; NCT03058627); REVIVAL trial (Revascularization After Transcatheter Aortic Valve Implantation; NCT03283501); TCW trial (The TransCatheter Valve and Vessels Trial; NCT03424941); TAVI-PCI trial (Optimal Timing of Transcatheter Aortic Valve Implantation and Percutaneous Coronary Intervention; NCT04310046)) [45].

Заключение

Резюмируя, стоит отметить, что пока не получено достаточного количества данных рандомизированных исследований, первостепенной в принятии тактических решений по лечению пациентов с АС и сопутствующей ИБС является роль сердечной команды. Только комплексный и индивидуальный подход может обеспечить получение оптимальных результатов лечения этой сложной группы больных.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Scarsini R, De Maria GL, Di Gioia G, et al. The Influence of Aortic Valve Obstruction on the Hyperemic Intracoronary Physiology: Difference Between Resting Pd/Pa and FFR in Aortic Stenosis. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2019;12(6):539-50. doi:10.1007/s12265-019-09890-5.
- Pepe M, Larosa C, Rosa I, et al. Degenerative Severe Aortic Stenosis and Concomitant Coronary Artery Disease: What Is Changing in the Era of the "Transcatheter Revolution"? *Curr. Atheroscler. Rep.* 2020;22(5). doi:10.1007/s11883-020-0835-1.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2022;43(7):561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395.
- Sousa-Uva M, Neumann FJ, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.* 2019;55(1):4-90. doi:10.1093/ejcts/ezy289.
- Van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino P, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(10006):1853-60. doi:10.1016/S0140-6736(15)00057-4.
- Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N. Engl. J. Med.* 2018;379(3):250-9. doi:10.1056/NEJMoa1803538.
- Fearon WF, Zimmermann FM, De Bruyne B, et al. Fractional Flow Reserve-Guided PCI as Compared with Coronary Bypass Surgery. *N. Engl. J. Med.* 2022;386(2):128-37. doi:10.1056/NEJMoa2112299.
- Escaned J, Echavarría-Pinto M, García-García HM, et al. Prospective assessment of the diagnostic accuracy of instantaneous wave-free ratio to assess coronary stenosis relevance: Results of ADVISE II international, multicenter study (Adenosine vasodilator independent stenosis evaluation II). *JACC Cardiovasc. Interv.* 2015;8(6):824-33. doi:10.1016/j.jcin.2015.01.029.
- Marin F, Scarsini R, Kotronias RA, et al. Aortic valve disease and associated complex cad: The interventional approach. *J. Clin. Med.* 2021;10(5):1-21. doi:10.3390/jcm10050946.
- Zelis JM, Tonino P, Pijls NHJ, et al. Coronary Microcirculation in Aortic Stenosis: Pathophysiology, Invasive Assessment, and Future Directions. *J. Interv. Cardiol.* 2020;4603169. doi:10.1155/2020/4603169.
- Sabbah M, Olsen NT, Minkinen M, et al. Microcirculatory Function in Nonhypertrophic and Hypertrophic Myocardium in Patients With Aortic Valve Stenosis. *J. Am. Heart Assoc.* 2022;11(9):25381. doi:10.1161/JAHA.122.025381.
- Stoller M, Gloekler S, Zbinden R, et al. Left ventricular afterload reduction by transcatheter aortic valve implantation in severe aortic stenosis and its prompt effects on comprehensive coronary haemodynamics. *EuroIntervention.* 2018;14(2):166-73. doi:10.4244/EIJ-D-17-00719.
- Zhou W, Bajaj N, Gupta A, et al. Coronary microvascular dysfunction, left ventricular remodeling, and clinical outcomes in aortic stenosis. *J. Nucl. Cardiol.* 2021;28(2):579-88. doi:10.1007/s12350-019-01706-y.
- Gautier M, Pepin M, Himbert D, et al. Impact of coronary artery disease on indications for transcatheter aortic valve implantation and on procedural outcomes. *EuroIntervention.* 2011;7(5):549-55. doi:10.4244/EIJV7I5A90.
- D'Ascenzo F, Conrotto F, Giordana F, et al. Mid-term prognostic value of coronary artery disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: A meta-analysis of adjusted observational results. *Int. J. Cardiol.* 2013;168(3):2528-32. doi:10.1016/j.ijcard.2013.03.062.
- Witberg G, Regev E, Chen S, et al. The Prognostic Effects of Coronary Disease Severity and Completeness of Revascularization on Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2017;10(14):1428-35. doi:10.1016/j.jcin.2017.04.035.
- D'Ascenzo F, Verardi R, Visconti M, et al. Independent impact of extent of coronary artery disease and percutaneous revascularisation on 30-day and one-year mortality after TAVI: A meta-analysis of adjusted observational results. *EuroIntervention.* 2018;14(11):E1169-EE1177. doi:10.4244/EIJ-D-18-00098.
- Ussia GP, Barbanti M, Colombo A, et al. Impact of coronary artery disease in elderly patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: Insight from the Italian CoreValve Registry. *Int. J. Cardiol.* 2013;167(3):943-50. doi:10.1016/j.ijcard.2012.03.089.

19. Karaduman BD, Ayhan H, Keles T, et al. Impact of coronary revascularization on outcomes of transcatheter aortic valve implantation. *Anatol. J. Cardiol.* 2021;25(4):225-35. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2020.42728.
20. Paradis JM, White JM, Genereux P, et al. Impact of coronary artery disease severity assessed with the SYNTAX score on outcomes following transcatheter aortic valve replacement. *J. Am. Heart. Assoc.* 2017;6:e005070. doi:10.1161/JAHA.116.00507.
21. Stefanini GG, Stortecky S, Cao D, et al. Coronary artery disease severity and aortic stenosis: clinical outcomes according to SYNTAX score in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur. Heart J.* 2014;35:2530-40. doi:10.1093/eurheartj/ehu074.
22. Faroux L, Guimaraes L, Wintzer-Wehekind J, et al. Coronary Artery Disease and Transcatheter Aortic Valve Replacement: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74(3):362-72. doi:10.1016/j.jacc.2019.06.012.
23. Weferling M, Hamm CW, Kim W-K. Percutaneous Coronary Intervention in Transcatheter Aortic Valve Implantation Patients: Overview and Practical Management. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:653768. doi:10.3389/fcvm.2021.653768.
24. Katta N, Abbott JD, Kalra A, et al. Management of coronary artery disease in the setting of transcatheter aortic valve replacement. *Heart Int.* 2020;14(1):24-8. doi:10.17925/HI.2020.14.1.24.
25. Kogame N, Ono M, Kawashima H, et al. The Impact of Coronary Physiology on Contemporary Clinical Decision Making. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2020;13(14):1617-38. doi:10.1016/j.jcin.2020.04.040.
26. Bharmal M, Kern MJ, Kumar G, et al. Physiologic Lesion Assessment to Optimize Multivessel Disease. *Curr. Cardiol. Rep.* 2022;1:3. doi:10.1007/s11886-022-01675-8.
27. Arashi H, Yamaguchi J, Ri T, et al. Evaluation of the cut-off value for the instantaneous wave-free ratio of patients with aortic valve stenosis. *Cardiovasc. Interv. Ther.* 2019;34(3):269-74. doi:10.1007/s12928-018-0556-3.
28. Ahn JH, Kim SM, Park SJ, et al. Coronary Microvascular Dysfunction as a Mechanism of Angina in Severe AS: Prospective Adenosine-Stress CMR Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67(12):1412-22. doi:10.1016/j.jacc.2016.01.013.
29. Wada T, Shiono Y, Honda K, et al. Serial changes of coronary flow reserve over one year after transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic stenosis. *Int. J. Cardiol. Hear. Vasc.* 2022;42. doi:10.1016/j.ijcha.2022.101090.
30. Vendrik J, Ahmad Y, Eftekhari A, et al. Long-Term Effects of Transcatheter Aortic Valve Implantation on Coronary Hemodynamics in Patients With Concomitant Coronary Artery Disease and Severe Aortic Stenosis. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9(5). doi:10.1161/jaha.119.015133.
31. Ahmad Y, Götberg M, Cook C, et al. Coronary Hemodynamics in Patients With Severe Aortic Stenosis and Coronary Artery Disease Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: Implications for Clinical Indices of Coronary Stenosis Severity. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2018;11(20):2019-31. doi:10.1016/j.jcin.2018.07.019.
32. Kawase Y, Matsuo H, Kuramitsu S, et al. Clinical use of physiological lesion assessment using pressure guidewires: an expert consensus document of the Japanese association of cardiovascular intervention and therapeutics-update 2022. *Cardiovasc Interv Ther.* 2022;37(3):425-39. doi:10.1007/s12928-022-00863-1.
33. Pesarini G, Scarsini R, Zivelonghi C, et al. Functional Assessment of Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation: Influence of Pressure Overload on the Evaluation of Lesions Severity. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(11). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004088.
34. Ahmad Y, Vendrik J, Eftekhari A, et al. Determining the Predominant Lesion in Patients with Severe Aortic Stenosis and Coronary Stenoses: A Multicenter Study Using Intracoronary Pressure and Flow. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2019;12(12):8263. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008263.
35. Heusch G. Alpha-adrenergic coronary vasoconstriction in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(12):1278. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.067.
36. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation.* 2001;103(24):2928-34. doi:10.1161/01.cir.103.24.2928.
37. Modi BN, Rahman H, Kaier T, et al. Revisiting the Optimal Fractional Flow Reserve and Instantaneous Wave-Free Ratio Thresholds for Predicting the Physiological Significance of Coronary Artery Disease. *Circ. Cardiovasc Interv.* 2018;11(12):e007041. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007041.
38. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 2009;360:213-24. doi:10.1056/NEJMoa0807611.
39. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012;367:991-1001. doi:10.1056/NEJMoa1205361.
40. Scarsini R, Pesarini G, Zivelonghi C, et al. Coronary physiology in patients with severe aortic stenosis: Comparison between fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio. *Int. J. Cardiol.* 2017;243:40-6. doi:10.1016/j.ijcard.2017.05.117.
41. Scarsini R, Cantone R, Venturi G, et al. Correlation between intracoronary physiology and myocardial perfusion imaging in patients with severe aortic stenosis. *Int. J. Cardiol.* 2019;292:162-5. doi:10.1016/j.ijcard.2019.04.050.
42. Yamanaka F, Shishido K, Ochiai T, et al. Instantaneous Wave-Free Ratio for the Assessment of Intermediate Coronary Artery Stenosis in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: Comparison With Myocardial Perfusion Scintigraphy. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2018;11(20):2032-40. doi:10.1016/j.jcin.2018.07.027.
43. Kleczynski P, Dziewierz A, Rzeszutko L, et al. Hyperemic versus non-hyperemic indexes for coronary physiology assessment in patients with severe aortic stenosis. *Adv. Med. Sci.* 2021;66(2):366-71. doi:10.1016/j.advms.2021.07.008.
44. Dziewierz A. The time is always right to do what is right: TAVI and timing of PCI. *Int. J. Cardiol.* 2023;371:128-9. doi:10.1016/j.ijcard.2022.09.022.
45. Aleksandric S, Banovic M, Beleslin B. Challenges in Diagnosis and Functional Assessment of Coronary Artery Disease in Patients With Severe Aortic Stenosis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9(11):849032. doi:10.3389/fcvm.2022.849032.