

ASSESSMENT OF THE FUNCTIONAL SIGNIFICANCE OF BORDERLINE STENOSIS BY DETERMINING CORONARY FLOW RESERVE, AFTER PRIMARY PERCUTANEOUS INFARCT ARTERY INTERVENTION BY STENT IMPLANTATION

PROCENA FUNKCIONALNE ZNAČAJNOSTI INTERMEDIJARNOG SUŽENJA NA NEINFARKTNOJ ARTERIJI PUTEM TRANSTORAKALNE REZERVE KORONARNOG PROTOKA KOD PACIJENATA NAKON PRIMARNE PERKUTANE KORONARNE INTERVENCIJE

Irena Čolić¹, Vladimir Vasilev¹, Milan Dobrić^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Institut za kardiovaskularne bolesti "Dedinje", Beograd, Srbija

Correspondence: vladimir.vasilev86@yahoo.com

Abstract

Introduction: Patients with myocardial infarction who are effectively treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI) may have significant coronary artery stenosis that is not responsible for current myocardial infarction. Non-infarction artery stenosis can cause serious adverse cardiac events, which can be avoided by performing PCI. Coronary flow reserve (CFR) is defined as the ratio of the hyperemic mean blood flow velocity to the resting blood flow velocity for a given coronary artery. Coronary flow reserve decreases with increasing severity of the lesion.

Aim: Determination of CFR prognostic value in patients with residual intermediate stenosis on non-infarcted artery after PCI.

Material and methods: The prospective study included 106 patients treated at the University Clinical Center of Serbia in the period from July 2007 to December 2014. Coronary flow reserve was performed on a non-infarcted coronary artery with intermediate stenosis (40-70%). Adenosine was administered intravenously for two minutes to induce hyperemia at a dose of 140 mcg/kg/min. It was calculated as the ratio of the maximum diastolic flow rate under hyperemia and the maximum flow rate under basal conditions. Patients were invited for follow-up at 6, 12, 18, and 24 months to determine the occurrence of composite adverse events, which included: cardiac death, stroke, myocardial infarction, and myocardial revascularization (non-infarction lesion).

Results: In our group of patients, 18 adverse events were reported during follow-up. A statistically highly significant difference ($p < 0.001$) in CFR values was found in patients with adverse events compared to patients without adverse events. The CFR > 2 value had a high negative predictive value (95%) for the absence of adverse events.

Conclusion: In patients with CFR > 2 , revascularization can be safely delayed with continued optimal drug therapy.

Keywords:

Coronary flow reserve,
STEMI,
transthoracic ultrasound

Sažetak

Uvod: Pacijenti sa infarktom miokarda, koji su efikasno lečeni primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (PCI), mogu imati značajnu stenozu koronarnih arterija koje nisu odgovorne za aktuelni infarkt miokarda. Stenoze neinfarktnih arterija mogu izazvati ozbiljne neželjene kardiološke događaje koji se mogu izbeći obavljanjem PCI. Rezerva koronarnog protoka (CFR) definiše se kao odnos hiperemične prosečne brzine protoka krvi i brzine protoka krvi u mirovanju za datu koronarnu arteriju i smanjuje se sa povećanjem težine lezije.

Cilj: Cilj rada je određivanje prognostičke vrednosti CFR kod pacijenata sa preostalom intermedijarnom stenozom na neinfarktnoj arteriji, nakon PCI.

Materijal i metode: Prospektivnom studijom obuhvaćeno je 106 bolesnika, lečenih u Univerzitetskom kliničkom centru Srbije u periodu od jula 2007. do decembra 2014. godine. Rezerva koronarnog protoka je rađena na neinfarktnoj koronarnoj arteriji sa intermedijarnom stenozom (40 - 70%). Za izazivanje hiperemije bio je primenjen adenozin u dozi od 140 mcg/kg/min intravenski, tokom dva minuta. Rezerva koronarnog protoka je izračunata kao količnik maksimalne dijasolne brzine protoka u uslovima hiperemije i maksimalne brzine protoka u bazalnim uslovima. Pacijenti su bili pozivani na kontrole na 6, 12, 18 i 24 meseca radi utvrđivanja pojave kompozitnih neželjenih događaja u koje su spadali: srčana smrt, moždani udar, infarkt miokarda i revaskularizacija miokarda (neinfarktna lezija).

Rezultati: U našoj grupi pacijenata je tokom praćenja zabeleženo 18 neželjenih događaja. Utvrđena je statistički značajna razlika ($p < 0,001$) vrednosti CFR kod pacijenata sa neželjenim događajem i kod pacijenata bez neželjenog događaja. Vrednost CFR > 2 imala je visoku negativnu prediktivnu vrednost (95%) za odsustvo neželjenih događaja.

Zaključak: Kod bolesnika kod kojih je CFR > 2 revaskularizacija se može bezbedno odložiti, uz nastavak optimalne medikamentozne terapije.

Ključne reči:

rezerva koronarnog protoka,
STEMI,
transtorakalni ultrazvuk

Uvod

Perkutana koronarna intervencija (PCI), poznata i kao koronarna angioplastika, nehirurška je tehnika za lečenje bolesti koronarne arterije, kako stabilne koronarne bolesti, tako i akutnog koronarnog sindroma (nestabilna angina, akutni infarkt miokarda (MI)). U infarktu miokarda s elevacijom ST segmenta (STEMI) naziva se primarna PCI (1).

Pacijenti sa STEMI, koji su efikasno lečeni primarnom PCI, mogu imati značajnu stenozu koronarnih arterija koje nisu odgovorne za aktuelni infarkt miokarda. Pojedini lekari zauzeli su stav da stenoze neinfarktnih arterija mogu izazvati ozbiljne neželjene kardiološke događaje koji bi se mogli izbeći obavljanjem PCI i na ovim krvnim sudovima tokom inicijalnog postupka. Drugi, pak, preporučuju odloženu PCI ili konzervativnu terapiju hipolipemicima, antihipertenzivima i antiagregacionom terapijom jer se time izbegava rizik od preventivne PCI koji nadmašuje korist od te procedure (1).

Četiri novije randomizovane kliničke studije ukazuju da strategija višesudovne PCI, bilo da se obavlja u vreme kad i primarna PCI, bilo kao odloženi planirani zahvat, može biti korisna i bezbedna kod pojedinih pacijenata sa STEMI. U studiji o preventivnoj angioplastici kod akutnog infarkta miokarda (PRAMI), kojom je obuhvaćeno 465 pacijenata, složeni primarni ishod srčane smrti, nefatalni infarkt miokarda (MI) ili refraktorna angina javili su se kod 9% pacijenata koji su podvrgnuti višesudovnoj primarnoj PCI, u poređenju sa 22% pacijenata kod kojih

je tretirana isključivo infarktna "culprit" arterija. Slične rezultate dale su i CvLPRIT i PRAGUE-13 studije (2,3).

Kada se razmatraju indikacije i vreme za izvođenje višesudovne PCI i izbor najbolje strategije, doktori moraju da razmotre sve kliničke podatke, težinu lezije i rizik od kontrastne nefropatije (4).

Lečenje koronarne lezije srednjeg stepena, koja se definiše kao stenozna od 40% do 70%, predstavlja terapijsku dilemu kardiologa. Dvodimenzionalni prikaz arterijske lezije koji pruža angiografija ograničen je u razlikovanju lezija srednjeg stepena koje zahtevaju PCI od onih za koje je dovoljna odgovarajuća medicinska terapija (5).

Intravaskularni ultrazvuk (IVUS) može da razlikuje lezije koje izgledaju stabilno u odnosu na nestabilne lezije. Iako pruža jasne anatomske informacije, IVUS ima i neka tehnička ograničenja, uključujući nemogućnost da se kateterom uđe u izvijane krvne sudove, manje arterije epikarda i prođe kroz kalcifikovane stenoze (6).

Osim anatomske vizualizacije koju pruža intravaskularni ultrazvuk, postoje još 3 metode za utvrđivanje fiziološki značajne koronarne stenoze. Ove metode oslanjaju se na smanjenje intraarterijskog pritiska ili protoka indukovnog funkcionalno značajnom stenozom radi utvrđivanja da li intermedijarna lezija proizvodi ishemijsku. To su frakciona rezerva protoka (FFR) ciljne epikardne koronarne stenoze, IFR (engl. *instantaneous wave-free ratio*) i rezerva koronarnog protoka (CFR) (7).

Protok krvi kao odnos zapremina/vreme ne može se direktno meriti prilikom kateterizacije. Koncept CFR uveden je sedamdesetih godina i zasniva se na principu da

je brzina protoka krvi proporcionalna zapremini protoka ako površina lumena ostaje konstantna. Rezerva koronarnog protoka se definiše kao odnos hiperemične prosečne brzine protoka krvi i brzine protoka krvi u mirovanju za datu koronarnu arteriju. Ova rezerva se smanjuje sa povećanjem težine lezije. Merenja CFR doplerom potvrđena su u proceni težine lezije, a za vrednost $\text{CFR} \leq 2,0$ utvrđeno je da predstavlja hemodinamski značajnu stenozu. Na CFR vrednost utiču epikardna stenozna i mikrovaskularni otpor. Stanja poput dijabetesa, hipertrofije komore i starosti mogu da utiču na CFR nezavisno od stepena epikardne koronarne stenozne. Koncept relativnog CFR je uveden da bi se prevazišla neka od ograničenja CFR-a u proceni epikardne koronarne stenozne. Relativni CFR se dobija deljenjem CFR referentnog krvnog suda sa CFR dobijenim u susednom, „normalnom“ koronarnom krvnom sudu. Ovo zahteva ispitivanje dodatnog koronarnog krvnog suda (8-11).

S obzirom na navedene rezultate prethodnih studija, kao i na trenutne preporuke, cilj ovog istraživanja je bio određivanje prognostičke vrednosti CFR određene putem transtorakalne dopler ehokardiografske evaluacije protoka u koronarnoj arteriji kod pacijenata sa preostalom intermedijarnom stenozom na neinfarktnoj arteriji nakon PCI.

Materijal i metode

Prospektivnom studijom obuhvaćeno je 106 bolesnika sa preostalom „*non-culprit*“ stenozom intermedijarne težine nakon primarne PCI koji su lečeni u Univerzitetskom kliničkom centru Srbije u periodu od jula 2007. do decembra 2014. godine. Rezerva koronarnog protoka je rađena na neinfarktnoj koronarnoj arteriji sa intermedijarnom stenozom (40 - 70%) unutar 7 dana od infarkta i to kod 96 bolesnika na levoj prednjoj descendentnoj koronarnoj arteriji (LAD) i kod 10 bolesnika na desnoj koronarnoj arteriji (RCA). Za procenu protoka u distalnom delu leve descendente koronarne arterije koristio se modifikovani apikalni presek tri srčane šupljine sa akustičnim prozorom u nivou medioklavikularne linije u 4. i 5. međurebarnom prostoru. Za procenu koronarnog protoka u distalnom delu desne koronarne arterije koristio se standardni apikalni presek dve srčane šupljine. Koronarni protok je meren u bazalnim uslovima, a potom u maksimalnoj hiperemiji. Za izazivanje hiperemije bio je primenjen adenozin u dozi od 140 mcg/kg/min intravenski tokom dva minuta. Rezerva koronarnog protoka je izračunata kao količnik maksimalne dijasolne brzine protoka u uslovima hiperemije i maksimalne brzine protoka u bazalnim uslovima. Smatra se da je CFR normalan ukoliko je vrednost > 2 . Na osnovu vrednosti CFR-a, bolesnici su podeljeni u 2 grupe: grupu I - $\text{CFR} > 2$ i grupu II - $\text{CFR} \leq 2$. Pacijenti su praćeni prosečno 49 ± 15 meseci.

Kod svih pacijenata urađen je standardni ehokardiografski pregled. Nakon urađenih neinvazivnih procedura pacijenti su bili pozivani na kontrole na 6, 12, 18 i 24 meseca radi utvrđivanja pojave kompozitnih neželjenih događaja u koje su spadali: srčana smrt, moždani udar,

infarkt miokarda i revaskularizacija miokarda (neinfarktna lezija).

Statistička analiza

Svi podaci su uneti u specijalno kreiranu bazu podataka, a potom su obrađeni u statističkom programu SPSS (verzija 20). Sva numerička obeležja su izražena kao srednja vrednost $\pm$ standardna devijacija, a atributivna kao frekvencije, odnosno procenti.

Individualni učinak varijabli na preživljavanje bez događaja analiziran je Koksovim (Cox) regresionim modelom. Analiza je sprovedena u skladu s neizmenjenim, enter postupkom kompjuterskog ubacivanja varijabli. Kliničke krivulje događaja analizirane su pomoću Kaplan-Majerove (Kaplan-Meier) metode. Statistička značajnost je postavljena na $p < 0,05$.

Rezultati

U **Tabeli 1** prikazani su statistički podaci za uzorak - opšti parametri kao što su starost, pol i prisustvo faktora rizika. Od ukupno 106 pacijenata, većina je bila muškog pola (74%), a prosečna starost je bila 59 ± 10 godina. Njih 28% bili su nepušači, a ostali su bili pušači ili bivši pušači. Hiperlipoproteinemiju je imalo 76% ispitanika, hipertenziju 78%, dijabetes 12%, a opterećenje hereditetom 52%.

U uzorku je bilo 7 (6,6%) anteriornih infarkta, lateralnih 13 (12,3%), a najčešći su bili inferoposteriorni (86, 81,1%). Kod 69 (65%) ispitanika konstatovana je jednosudovna koronarna bolest, 33 (31%) je imalo dvosudovnu bolest, a kod 4 (4%) pacijenta je konstatovana trosudovna bolest.

Od terapije su najviše korišćeni beta blokatori (92%), zatim statini (91%) i ACE inhibitori (79%), a nitrati i kalcijumski (Ca) blokatori 17%, odnosno 4%.

Kod svih pacijenata urađen je standardni ehokardiografski pregled i rezultati su bili sledeći: dijasolna dimenzija leve komore bila je $53,4 \text{ mm} \pm 5,4 \text{ mm}$, sistolna dimenzija leve komore $36,5 \text{ mm} \pm 7,3 \text{ mm}$, ejekciona frakcija $51,3 \pm 9,7\%$, leva pretkomora $37,9 \text{ mm} \pm 4,8 \text{ mm}$, bazalna brzina dijasolnog protoka $0,28 \pm 0,60 \text{ m/sec}$, hiperemijska brzina dijasolnog protoka $0,67 \pm 0,14 \text{ m/sec}$, a rezerva koronarnog protoka $2,42 \pm 0,34$ (**Tabela 2**).

Neželjeni događaji tokom perioda praćenja

U našoj grupi pacijenata tokom praćenja zabeleženo je 18 neželjenih događaja, od kojih je 12 bilo povezano sa ispitivanom neinfarktnom arterijom. Među neželjenim događajima na infarktnoj arteriji došlo je do:

- 2 reinfarkta (verifikovane tromboze stenta)
- 4 ponovne angioplastike infarktne arterije (restenoze).

Od 8 pacijenata kod kojih je $\text{CFR} \leq 2$, zabeleženo je 6 (75%) neželjenih događaja:

- 1 (12,5%) srčana smrt
- 3 (37,5%) PCI
- 1 (12,5%) aortokoronarni bajpas (CABG)

Tabela 1. Demografski, klinički i angiografski podaci ispitivanih pacijenata.

Varijable	Srednja vrednost ± SD
Starost (godine)	59 ± 10
Srčana frekvencija - broj otkucaja/min	68 ± 9,9
Dijastolni pritisak (mmHg)	81 ± 8,1
Sistolni pritisak (mmHg)	126 ± 12
Ck max (U/L)	1932 ± 1784
Broj (%)	
Muški pol	78 (74)
Pušenje	
Nepušač	30 (28)
Bivši pušač	45 (43)
Pušač	31 (31)
Hiperlipoproteinemija	81 (76)
Hipertenzija	83 (78)
Dijabetes	13 (12)
Hereditet	55 (52)
Infarkti	
Anteriorni	7 (6,6)
Inferoposteriorni	86 (81,1)
Lateralni	13 (12,3)
Ekstenzivna koronarna bolest	
Jednosudovna	69 (65)
Dvosudovna	33 (31)
Trosudovna	4 (4)
Terapija	
Beta blokatori	97 (92)
ACE inhibitori	84 (79)
Statini	96 (91)
Nitrati	18 (17)
Ca blokatori	4 (4)

Tabela 2. Ehokardiografski parametri ispitivanih pacijenata.

	Srednja vrednost ± SD
Dijastolna dimenzija leve komore (mm)	53,4 ± 5,4
Sistolna dimenzija leve komore (mm)	36,5 ± 7,3
Ejekciona frakcija %	51,3 ± 9,7
Leva pretkomora (mm)	37,9 ± 4,8
Bazalna brzina dijastolnog protoka (m/s)	0,28 ± 0,60
Hiperemijska brzina dijastolnog protoka (m/s)	0,67 ± 0,14
Rezerva koronarnog protoka	2,42 ± 0,34

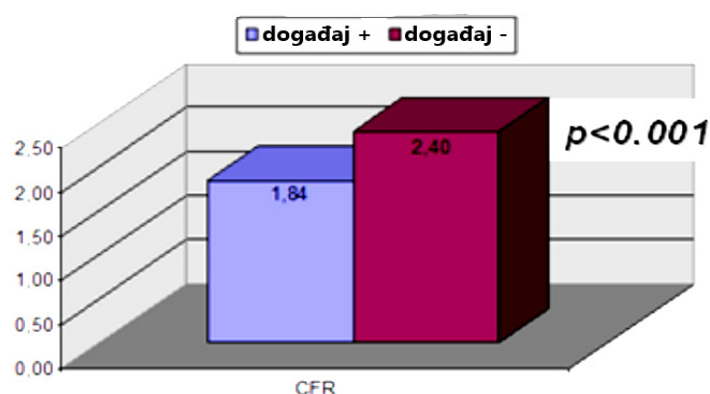
- 1 (12,5%) akutni infarkt miokarda (AMI).
- 2 (25%) pacijenta bila su bez događaja.

Od 96 pacijenata sa CFR > 2 takođe je zabeleženo 6 (6%) neželjenih događaja:

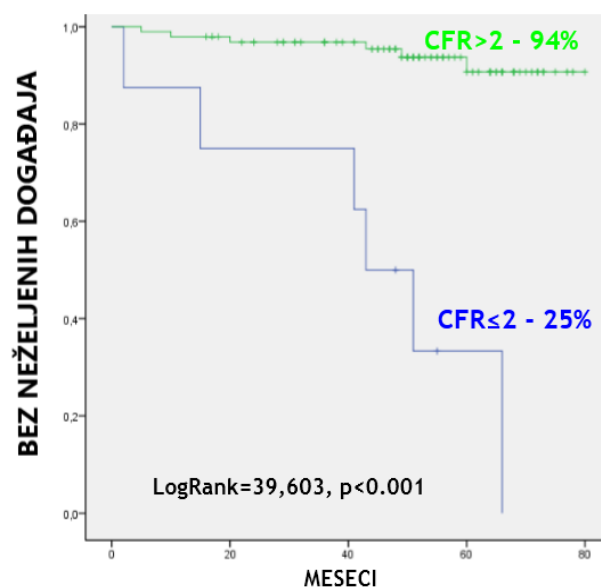
- 1 (1,04%) srčana smrt
- 3 (3,13%) PCI
- 1 (1,04%) CABG
- 1 (1,04%) AMI.
- 90 (93,75%) pacijenata bez događaja

Utvrđena je statistički značajna razlika ($p < 0,001$) vrednosti CFR kod pacijenata sa neželjenim događajem i kod pacijenata bez neželjenog događaja, što je prikazano na **Grafikonu 1**.

Kaplan-Majerova kriva ukazuje da, u odnosu na izmerene vrednosti CFR, bolesnici sa $\text{CFR} \leq 2$ imaju značajno više neželjenih događaja u odnosu na pacijente koji su imali očuvane vrednosti CFR-a (**Grafikon 2**). Koksovom regresijom je pokazano da pacijenti koji imaju $\text{CFR} \leq 2$ imaju 15 puta veći rizik od pojave neželjenih događaja u odnosu na bolesnike sa vrednošću $\text{CFR} > 2$, ($\text{HR} = 15,4$; $\text{CI} = 4,9-48,6$, $p < 0,001$). Procena $\text{CFR} > 2$ imala je visoku negativnu prediktivnu vrednost (95%) za odsustvo neželjenih događaja.



Grafikon 1. Vrednost CFR kod pacijenata sa (+) i bez događaja (-).



Grafikon 2. Kaplan-Majerova kriva neželjenih događaja.

Diskusija

Do sada nema podataka na osnovu kojih bi se utvrdila dugoročna korist neinvazivne procene vrednosti CFR-a kod pacijenata sa intermedijarnom stenozom neinfarktne arterije.

Preciznost CFR-a sa adenozinom nije ograničena istovremenom upotrebom beta blokatora, sposobnošću pacijenta da vežba, kao ni poremećajima elektrokardiograma (EKG). Vremenski kratko traje, jeftinija je od ostalih stres testova, može se obavljati serijski i ne podrazumeva zračenje. Za razliku od analize pokretljivosti zida, tokom stres ehosonografije, koja je kvalitativna ili semikvantitativna metoda, a ponekad se teško tumači, CFR obezbeđuje kvantitativnu interpretaciju dopler signala (čarobni broj kao mera CFR). Ovaj postupak precizno detektuje oboljenje jednog krvnog suda, ali je procena višesudovne bolesti zahtevnija nego kod drugih stres testova (1,5,9).

Granična vrednost CFR-a od 2 za otkrivanje značajne epikardne koronarne stenozе ili za predviđanje ishemiје dokazana je u brojnim studijama. Značajna koronarna stenozа, proksimalno od stenozе, dovodi do veoma visokog otpora protoku, koji je u odsustvu stenozе određen koronarnom mikrocirkulacijom. Čak i kod pacijenata sa različitim koronarnim faktorima rizika koji mogu uticati na koronarnu mikrocirkulaciju, granična vrednost CFR < 2 ima visoku senzitivnost (90%) i specifičnost (93%) za detektovanje stenozе LAD (8).

Naši rezultati su bili u saglasnosti sa nalazima drugih, slično koncipiranih studija, ali kod pacijenata sa stabilnom anginom. U studiji Memuna (*Meimoun*) i saradnika, u grupi pacijenata sa CFR > 2, tokom perioda praćenja kod 76 pacijenata (95%) nije bilo smrtnog ishoda ni događaja vezanih za ciljani krvni sud. U našem uzorku taj procenat je bio vrlo sličan (93,75%). U navedenoj studiji nije zabeležen ni jedan AMI, dok smo mi zabeležili jedan. Zbog nestabilne angine, angioplastika LAD obavljena je u dva slučaja, a kod nas u tri. Procenjeno je da je CFR > 2 jedini nezavisni prediktor ukupnog mortaliteta ili LAD događaja (HR = 0,12, 95% CI = 0,01-0,77, p = 0,01) (9,10).

U jednoj drugoj studiji, trogodišnje preživljavanje bez infarkta pokazalo je značajno bolji ishod kod pacijenata čiji je CFR bio normalan, dok je kod pacijenata sa nepovoljnim CFR ishod bio lošiji. Pokazano je da je CFR > 2 jedini nezavisni prognostički prediktor ishoda. Strategija izbora za revaskularizaciju samo onih pacijenata kod kojih je snižena vrednost CFR može da poboljša odnos cena-korist (11).

Rigo i sar. ispitivali su prognostičku vrednost CFR kod pacijenata za koje je poznato ili postoji sumnja da boluju od koronarne arterijske bolesti (CAD). Tridesetšestomesečno preživljavanje bez događaja bilo je veće kod pacijenata sa normalnim, a manje kod pacijenata sa sniženim CFR (98% prema 64%, p < 0,001). Rezerva koronarnog protoka LAD, indeks mase leve komore i pušenje bili su nezavisni prognostički faktori u ovoj studiji. Takođe je dokazano da CFR na LAD pruža

više prognostičkih informacija u odnosu na klinički nalaz, eho pregled u mirovanju i angiografski nalaz (12).

U istraživanju Takašija (*Takashi*) i sar. postavljena je hipoteza da CFR neposredno posle reperfuzije ima prediktivni značaj za pojavu dugoročnih neželjenih kardioloških događaja. Granična vrednost CFR ≤ 1,3 predstavljala je prediktor budućih kardioloških događaja (senzitivnost 86% i specifičnost 70%). Ovako postavljena granična vrednost CFR razlikuje se od one koju smo mi uzeli kao prediktorsku i koja se kao takva pominje u većini literature, a to je CFR > 2. U citiranom istraživanju, pacijenti čiji je CFR ≤ 1,3 imali su značajno više maksimalne koncentracije kreatin kinaze, nižu ejekcionu frakciju leve komore i veći volumen leve komore u poređenju sa pacijentima čiji je CFR > 1,3. Kaplan-Majerova analiza preživljavanja pokazala je veću incidenciju neželjenih kardioloških događaja kod pacijenata čiji je CFR ≤ 1,3 (13).

Takeuchi (*Takeuchi*) i sar. smatraju da je CFR relativno jeftina i svestrana metoda za detektovanje funkcionalno značajnih epikardnih koronarnih stenozа. Dobro je utvrđeno da je granična vrednost CFR > 2 jednostavnije i objektivnije merilo od stres ehokardiografije. Ona ne zahteva iscrpnu kvantitativnu analizu, kao što je slučaj sa kontrastnom ehokardiografijom. Ekspanzija ove tehnike pruža jasnu kliničku informaciju o patofiziologiji koronarnog protoka u dve glavne koronarne arterije koje su odgovorne za najveći broj akutnih i hroničnih bolesti koronarne arterije (14).

Ograničenja studije

U ograničenja studije spada činjenica da se radi o stenozama koje uglavnom nisu funkcionalno značajne; relativno mali broj pacijenata je imao CFR ≤ 2, tako da bi za buduća istraživanja bio potreban veći broj ispitanika.

Drugo ograničenje je izvođenje neinvazivnog CFR-a, koje je moguće u LAD arteriji u manjoj meri, kao i u RCA, ali ne i u cirkumfleksnoj tupoj marginalnoj (Cx-OM) koronarnoj arteriji.

Zaključak

Neinvazivni transtorakalni dopler eho CFR predstavlja značajan neinvazivni test za procenu funkcionalnog značaja stenozе na „neinfarktnoj” arteriji. Može se bezbedno koristiti u ranoj fazi oporavka od AIM-a, a vrednost CFR > 2 na neinfarktnoj arteriji imala je visoku negativnu prediktivnu vrednost za odsustvo neželjenih događaja. Kod bolesnika kod kojih je CFR > 2 revaskularizacija se može bezbedno odložiti, uz nastavak optimalne medikamentozne terapije.

Literatura

1. Wald D, Morris J, Wald N, Chase A, Edwards R, Hughes L, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. N Engl J Med. 2013; 369(12):1115-23.
2. Kahlert P, Nitschmann S. Präventive Angioplastie beim Myokardinfarkt. Der Internist. 2014; 55(10):1228-30.

3. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, Greenwood JP, Sasikaran T, Curzen N. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(10):963-72.
4. Cayla G, Lattuca B. Long-term outcomes on multivessel disease STEMI patients: which is the culprit lesion?. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(25):3095-8.
5. Korcary C, Stein J. Noninvasive Assessment of Coronary Flow Reserve By Echocardiography: Technical Considerations. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004; 17:704-7.
6. Reiber JH, Tu S, Tuinenburg JC, Koning G, Janssen JP, Dijkstra J. QCA, IVUS and OCT in interventional cardiology in 2011. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2011; 1(1):57-70.
7. Petraco R, van de Hoef TP, Nijjer S, Sen S, van Lavieren MA, Foale RA. Baseline instantaneous wave-free ratio as a pressure-only estimation of underlying coronary flow reserve: results of the JUSTIFY-CFR Study (Joined Coronary Pressure and Flow Analysis to Determine Diagnostic Characteristics of Basal and Hyperemic Indices of Functional Lesion Severity-Coronary Flow Reserve). *Circ Cardiovasc Interv*. 2014; 7(4):492-502.
8. Meimoun P, Benali T, Elmkies F, Sayah S, Luyck-Bore A, Doutrelan L. Prognostic value of transthoracic coronary flow reserve in medically treated patients with proximal left anterior descending artery stenosis of intermediary severity. *Eur J Echocardiography*. 2009; 10(1):127-32.
9. Meimoun P, Sayah S, Luyck-Bore A, Boulanger J, Elmkies F, Benali T. Comparison between non-invasive coronary flow reserve and fractional flow reserve to assess the functional significance of left anterior descending artery stenosis of intermediate severity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011; 24(4):374-81.
10. Meimoun P, Tribouilloy C. Non-invasive assesment of coronary flow and coronary flow reserve by transthoracic Doppler echocardiography: a magic tool for the real world. *Eur J Echocardiogr*. 2008; 9(4):449-57.
11. Rigo F, Cortigiani L, Pasanisi E, Richieri M, Cutaia V, Celestre M, et al. The additional prognostic value of coronary flow reserve on left anterior descending artery in patients with negative stress echo by wall motion criteria. A Transthoracic Vasodilator Stress Echocardiography Study. *Am heart J*. 2006; 151(1):124-30.
12. Rigo F, Sicari R, Gherardi S, Djordjevic-Dikic A, Cortigiani L, Picano E, et al. Prognostic Value of Coronary Flow Reserve in Medically Treated Patients With Left Anterior Descending Coronary Disease With Stenosis 51% to 75% in Diameter. *Am J Cardiol*. 2007; 100(10):1527-31.
13. Takahashi T, Hiasa Y, Ohara Y, Miyazaki SI, Ogura R, Miyajima H, et al. Usefulness of coronary flow reserve immediately after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction in predicting long-term adverse cardiac events. *Am J Cardiol*. 2007; 100(5):806-11.
14. Takeuchi M, Ogawa K, Wake R, Takise H, Miyazaki C, Otani S, et al. Measurement of coronary flow velocity reserve in the posterior descending coronary artery by contrast-enhanced transthoracic Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004; 17(1):21-7.