

Проблема неизменных коронарных артерий: какие неинвазивные тесты способны ее решить?

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0001

© Алексей Николаевич Сумин, Екатерина Викторовна Корок

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

Для цитирования: Сумин АН, Корок ЕВ. Атеросклероз и дислипидемии. Проблема неизменных коронарных артерий: какие неинвазивные тесты способны ее решить? 2019;4(37):5-17. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0001

Абстракт

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в настоящее время занимает лидирующую позицию в структуре сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости, что и обуславливает повышенное внимание к ее своевременной диагностике. Несмотря на достаточное количество различных неинвазивных методов визуализации, используемых для диагностики стабильной ИБС, коронарная ангиография (КАГ) до сих пор считается «золотым стандартом» в выявлении обструктивного поражения коронарных артерий (КА). Однако инвазивный характер КАГ делает эту процедуру менее желательной в качестве исследования первой линии, особенно если учесть, что две трети пациентов с подозрением на стабильную стенокардию не имеют обструктивной ИБС по данным КАГ, даже несмотря на ранее проводимое неинвазивное тестирование. Кроме того, в реальной клинической практике у значительного числа больных инвазивная КАГ проводится без достаточных на то показаний, в результате чего не выявляет значимого поражения КА. Получается, что диагностические алгоритмы обследования больных с подозрением на ИБС, представленные в международных и национальных рекомендациях и основанные на современных неинвазивных методах диагностики, никак не влияют на частоту выявления обструктивных поражений КА при КАГ. На данный момент поиск оптимального алгоритма является предметом оживленных дискуссий. В предлагаемом обзоре рассматриваются диагностические подходы Европейских и Британских рекомендаций, а также разночтения, касающиеся диагностических возможностей предлагаемых неинвазивных тестов. Кроме того, обсуждается перспективное использование анатомических неинвазивных тестов, в частности, оценка фракционного резерва кровотока при мультиспиральной компьютерной томографии КА (FFRCT). Настоящий обзор будет способствовать лучшему пониманию диагностических стратегий при стабильной ИБС, как в научных исследованиях, так и в клинической практике.

Ключевые слова: диагностика, ишемическая болезнь сердца, неинвазивные тесты.

The problem of intact coronary arteries: what non-invasive tests can solve it?

A. N. Sumin, E. V. Korok

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease", Kemerovo, Russia

Abstract

Coronary artery disease (CAD) currently occupies a leading position in the structure of cardiovascular mortality and morbidity, which causes increased attention to its timely diagnosis. Despite a sufficient number of different non-invasive imaging methods used to diagnose stable CAD, coronary angiography (CAG) is still considered the "gold standard" in detecting obstructive coronary artery (CA) lesions. However, the invasive nature of CAG makes this procedure less desirable as a first-line study, especially considering that up to two thirds of patients with suspected stable angina do not have obstructive CAD according to CAG,

even though previously non-invasive testing has been done. In addition, in real clinical practice, in a significant number of patients, invasive CAG is performed without sufficient evidence, as a result, it does not reveal a significant damage to CA. It turns out that diagnostic algorithms for examining patients with suspected CAD, presented in international and national guidelines, based on modern non-invasive diagnostic methods, do not affect the detection rate of CA obstructive lesions in CAG. At the moment, the search for the optimal algorithm is the subject of lively discussions. The proposed review examines the diagnostic approaches of the European and British guidelines, as well as discrepancies regarding the diagnostic capabilities of the proposed non-invasive tests. In addition, the prospective use of anatomical non-invasive tests is discussed, in particular, the assessment of fractional blood flow reserve for multispiral computed tomography (FFRCT). This review will contribute to a better understanding of diagnostic strategies with stable CAD, both in scientific research and in clinical practice.

Keywords: diagnostics, coronary artery disease, non-invasive tests.

Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, именно они в настоящее время являются ведущей причиной смертности во всем мире. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующую позицию в структуре сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости [1]. Учитывая данный факт, своевременной верификации ИБС уделяется повышенное внимание. Диагностика боли в груди является основным клиническим и финансовым бременем для систем здравоохранения. По оценкам American Heart Association, затраты на сердечно-сосудистые заболевания в США составляют \$555 млрд в год и вырастут более чем на \$1 трлн к 2035 г. при условии, что не произойдет никаких организационных изменений [2]. И хотя за последние 20 лет прослеживается увеличение количества различных неинвазивных методов визуализации, используемых для диагностики стабильной ИБС, коронарная ангиография (КАГ) до сих пор считается «золотым стандартом» в выявлении обструктивного поражения коронарных артерий (КА) [3–5]. Однако инвазивный характер КАГ делает эту процедуру менее желательной в качестве исследования первой линии, особенно если учесть, что две трети пациентов с подозрением на стабильную стенокардию не имеют обструктивной ИБС по данным КАГ, даже несмотря на ранее проводимое неинвазивное тестирование [6]. Кроме того, в реальной клинической практике у значительного числа больных инвазивная КАГ проводится без достаточных на то показаний, в результате чего не выявляет значимого поражения КА [6–10]. Отчасти это можно объяснить категорией обследуемых больных, например, у пациентов с нарушениями ритма, клапанными пороками сердца, трансплантированным сердцем обнаружение интактных КА ожидаемо [7], что сказывается на частоте их выявления в целом среди всей когорты больных, которым проведена КАГ. Тем не менее количество пациентов с подозрением на ИБС и отсутствием обструктивного поражения КА при инвазивной КАГ может существенно колебаться, в некоторых крупных регистровых исследованиях достигает 50% и более [6, 8, 11].

Получается, что совершенствование диагностических алгоритмов обследования больных с подозрением на ИБС, представленных в соответствующих международных и национальных рекомендациях [4, 5, 12], доступность современных неинвазивных методов диагностики никак не влияет на частоту выявления обструктивных поражений КА при КАГ. Кроме того, в большинстве исследований при сравнении различных методов визуализации не было представлено конкретных доказательств, позволяющих рекомендовать один диагностический тест по сравнению с другим. Критическое отношение к функциональным нагрузочным тестам отчасти обусловлено высокой частотой ложноположительных результатов [13]. Попробуем разобраться, какие методы неинвазивной диагностики стабильной ИБС все-таки являются оптимальными и позволят практикующим врачам избежать необоснованного проведения КАГ.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК), начальным этапом диагностического алгоритма у больных с подозрением на ИБС является оценка предтестовой вероятности (ПТВ), и лишь при промежуточных показателях (15–85%) возникает необходимость проведения неинвазивных тестов, к которым могут относиться как функциональные пробы, провоцирующие ишемию миокарда, так и анатомические методы, направленные на выявление стенозов КА [4, 5, 12]. Получается, что в реальной клинической практике большая часть больных имеет промежуточные показатели ПТВ, то есть всем им необходимо выполнение неинвазивного тестирования.

По данным анализа, проведенного в клинике НИИ КПССЗ, у пациентов с подозрением на ИБС также были отмечены довольно высокие показатели ПТВ (68%). При том что такие тесты, как велоэргометрия и суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ), выполнялись всего в 10% случаев, не говоря уже о других неинвазивных тестах [7]. Отсутствие предварительного нагрузочного тестирования отчасти можно объяснить тем, что некоторым пациентам КАГ проводили рутинно при подготовке к хирургическим вмешательствам



на сердце, некоронарных артериальных бассейнах, перед операциями по поводу нарушений ритма сердца. В одном из обсервационных исследований НИИ кардиологии (г. Томск) также было отмечено, что у больных со стабильной ИБС нагрузочные тесты были выполнены менее чем у 50%, а информативный метод визуализации выбран лишь у 6% пациентов [14].

Несколько иначе обстоит ситуация за рубежом. По данным национальной базы США, среди неинвазивных тестов предпочтение отдавалось стресс-магнитнорезонансной томографии (МРТ) – 54%, реже применяли стресс-эхокардиографию (ЭхоКГ) – 21% и тредмилметрию – 25% [15]. В одном из докладов, представленном на Европейском конгрессе кардиологов в 2014 г., была продемонстрирована стратегия диагностической инвазивной КАГ при лечении пациентов с подозрением на ИБС, где авторы отметили, что большая часть пациентов госпиталя имела промежуточные показатели ПТВ (97%). При этом нагрузочное тестирование проводилось большинству обследуемых больных (82%), из них: один тест в 69% и два теста в 13% случаев. Из функциональных тестов предпочтение отдавалось тредмил-тесту, а в 10,6% случаев выполняли мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) КА. Результаты КАГ показали отсутствие или незначимое поражение КА (менее 50%) у 41% пациентов, при том что независимыми предикторами обструктивной ИБС помимо возраста, мужского пола, курения, сахарного диабета и типичной клиники стенокардии являлись положительные результаты функциональных и анатомических тестов [14]. В работе Patel MR и соавторов при обследовании больных с подозрением на ИБС также было продемонстрировано довольно частое проведение нагрузочного тестирования (70%), при этом обструктивное поражение КА выявлялось лишь у 40% пациентов. Кроме того, при негативном тесте и высоком риске (по Фрамингемской шкале) более чем у половины больных диагностировали значимые стенозы КА, и это было выше, чем при положительном тесте и промежуточном и низком риске по данной шкале [6].

Очевидно, что частота проведения неинвазивных нагрузочных тестов в России существенно ниже, чем за рубежом, и это никак не влияет на частоту выявления необструктивного поражения КА при сопоставлении результатов российских и зарубежных центров.

В литературе также приводятся данные, позволяющие усомниться в диагностических возможностях неинвазивных нагрузочных тестов. Например, в одноцентровом исследовании Rio P. и соавторов при проведении 2600 инвазивных КАГ обструктивное поражение КА было выявлено в 48,8% случаев. При этом 85% пациентов имели и промежуточную ПТВ, в 86% случаев выполнялось неинвазивное нагрузочное тестирование. И если в однофакторном анализе среди прочих факторов положительный

результат неинвазивного стресс-теста присутствует в качестве предиктора выявления обструктивного поражения КА, то в многофакторный анализ он уже не вошел. По данным C-statistic, оценка только факторов риска обладала невысокой способностью выявлять больных с обструктивными поражениями КА, а добавление клинических симптомов позволило достигнуть статистически значимого увеличения предсказательной ценности (0,601 и 0,735 соответственно, $p < 0,0001$). При этом дополнительная оценка ПТВ, фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) и неинвазивных тестов не привела к увеличению диагностической ценности [16].

Похожие данные получены еще в одном из обширных регистров (661 063 больных) с проведением КАГ [8], в котором необструктивное поражение КА (<50%) было выявлено у 58,4% пациентов, а неинвазивные тесты проводились в 64% случаев, из них в 51,9% подтверждены патологические изменения и лишь в 9% они соответствовали высокому риску. Таким образом, неинвазивные тесты по сравнению с клиническими данными имели минимальную добавочную ценность в предсказании обструктивных поражений КА (C-индекс составил 0,74 для клинических факторов против 0,75 для результатов неинвазивных тестов).

Соответственно, возникает вопрос: почему неинвазивные тесты оказались неспособны эффективно выявлять больных с обструктивными поражениями КА в этих регистрах?

Согласно рекомендациям ЕОК, при стратификации риска у пациентов с подозрением на ИБС при промежуточном риске предпочтение отдается функциональным тестам с визуализацией (класс I, уровень доказательности A), анатомические методы при этом занимают вторую позицию (класс IIa, уровень доказательности A). При этом возможно проведение стресс-ЭКГ с физической нагрузкой для установления диагноза ИБС у пациентов с клиникой стенокардии и промежуточной ПТВ (15–65%), но при условии возможности выполнения физической нагрузки и оценки ЭКГ [5]. В настоящее время данный метод является одним из самых доступных нагрузочных тестов в Российской Федерации.

Действительно, стресс-ЭКГ является одним из наиболее широко изученных методов выявления ишемии, он доступен по стоимости, относительно прост в исполнении и интерпретации, довольно быстро предоставляет необходимую клиническую информацию, а также имеет хорошие прогностические данные при отрицательном результате теста у пациентов с низким риском. Из недостатков данного метода можно отметить его низкую чувствительность (60%) и специфичность (76%), а также ограничения, связанные с физическими возможностями пациента [17]. Ввиду невысокой диагностической точности метод стресс-ЭКГ в большинстве руководств по диагностике ИБС воспринимается как малоэффективный, не оправдывающий себя с точки зрения затрат [13]. Хотя в рекомендациях

АСС/АНА отмечено, что данный метод предоставляет важную прогностическую информацию в зависимости от переносимости физической нагрузки, времени восстановления сердечного ритма и хронотропного ответа. Доказано, что на каждый 1 МЕТ прироста физической работоспособности смертность, скорректированная по Фрамингемской шкале риска, уменьшалась на 17% ($p < 0,001$). Кроме того, снижение частоты сердечных сокращений через 1 минуту после прекращения физических упражнений менее чем на 12 ударов/мин являлось независимым предиктором смертности среди женщин ($p < 0,0001$), а неспособность достичь 85% от максимальной частоты сердечных сокращений при отсутствии терапии бета-блокаторами, также была связана с плохим прогнозом как у женщин, так и у мужчин [18]. При этом необходимо помнить, что при однососудистом поражении стресс-ЭКГ с постепенным увеличением нагрузки может не выявить ишемических изменений миокарда даже при наличии клинических проявлений стенокардии, возникающих при каких-то особых условиях [19].

При значениях ПТВ в пределах 66–85% эксперты ЕОК рекомендуют сразу приступить к выполнению стресс-тестов с визуализацией [5].

В настоящее время одним из самых используемых нагрузочных тестов с визуализацией для оценки стабильной ИБС является стресс-ЭхоКГ. В некотором смысле данный метод – это «рабочая лошадка» кардиологии, позволяющий оценить не только анатомию сердца, но и состояние миокарда, его функцию, перфузию, гемодинамику, резерв коронарного кровотока [14, 17]. Кроме того, к достоинствам стресс-ЭхоКГ можно отнести отсутствие лучевой нагрузки, быстроту в исполнении и интерпретации полученных данных, возможность проведения пробы как с физической нагрузкой (беговая дорожка или велосипед), так и с использованием фармакологического препарата (добутамин), что немаловажно для больных, имеющих ограничения выполнения физической нагрузки [17]. Тем не менее, согласно рекомендациям ЕОК, стресс-ЭхоКГ обладает более низкой чувствительностью (77%) по отношению к однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (86%), МТР (89%), позитронной эмиссионной томографии (91%) [5]. Это можно объяснить некоторыми ограничениями данного метода: качество визуализации снижается на фоне ожирения (невозможность получения подходящего ЭХО-окна), нарушений ритма, хронической обструктивной болезни легких; осторожностью использования добутамина в связи с риском развития тяжелых желудочковых аритмий (проба выполняется в присутствии клинициста и средств реанимации); вероятностью ложноположительного результата на фоне блокады левой ножки пучка Гиса; операторзависимое исследование [17]. Повысить диагностическую точность стресс-ЭхоКГ возможно путем устранения технических недостатков метода (улучшение качества В-режима),

улучшения детекции контура эндокарда (использование эхоконтрастных препаратов), повышения тренированности оператора [14]. Кроме того, по некоторым данным, 3D-ЭхоКГ имеет теоретические преимущества перед 2D-ЭхоКГ (возможность получения нескольких плоскостей при одном сканировании и более точная оценка объемных и функциональных показателей желудочков, а также зоны, ответственной за кровоснабжение передней нисходящей артерии) [17].

Среди методов ядерной диагностики обструктивного поражения КА приоритет отдается сцинтиграфии миокарда или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), которая в рекомендациях ЕОК считается одним из ведущих неинвазивных методов диагностики ИБС у больных с промежуточной ПТВ (класс 1А). Сцинтиграфия миокарда обладает достаточно высокой чувствительностью (90–91%) и специфичностью (75–84%) [5]. ОФЭКТ может выполняться с использованием как физических упражнений, так и фармакологических препаратов (дипиридамол, добутамин), позволяет получить оценку жизнеспособности миокарда. Кроме того, имеются прогностические данные о применении сцинтиграфии миокарда для оценки стабильной ИБС. Так, в исследовании COURAGE, все пациенты которого в начале и через 6–18 месяцев после рандомизации прошли визуализацию ОФЭКТ, было показано, что больные, перенесшие чрескожные коронарные вмешательства и медикаментозную терапию, имели лучшие показатели сокращения зоны ишемии, чем пациенты, получающие только медикаментозную терапию [20]. Несмотря на все достоинства ОФЭКТ, имеются данные и о некоторых ограничениях настоящего метода в диагностике обструктивной ИБС. Например, ОФЭКТ может не выявлять значимые стенозы передней нисходящей артерии, дистальное и однососудистое поражение. Также при поражении трех КА по данным КАГ при ОФЭКТ высока вероятность получения отрицательного результата нагрузочного теста [21]. Это обусловлено затруднением в оценке «сбалансированной ишемии», когда на фоне трехсосудистого поражения относительно недооценивается обширная стресс-индуцированная зона ишемизированного миокарда [17].

В клинике НИИ КПССЗ также была проведена работа по оценке возможностей ОФЭКТ в диагностике обструктивных поражений КА. По нашим данным, специфичность ОФЭКТ не сильно отличалась от зарубежных (87%), а чувствительность составила всего 40% [22]. Причина снижения чувствительности может заключаться во влиянии методологического подхода при определении эффективности теста клинического исследования, то есть в случае положительного результата неинвазивного нагрузочного теста вероятность быть направленным на КАГ выше, чем при отрицательном результате стресс-теста. Настоящий подход приводит к увеличению чувствительности и уменьшению специфичности [23]. В нашей

работе данный эффект не прослеживался, так как пациентам исходно планировалось проведение как ОФЭКТ, так и КАГ независимо от результата ОФЭКТ. Невысокие значения чувствительности ОФЭКТ можно объяснить большим числом ложноотрицательных результатов. Например, в нашем исследовании по данным КАГ трехсосудистое поражение коронарных артерий было выявлено в 12% случаев, а окклюзии КА – в 41%, что также могло способствовать отрицательному фармакологическому стресс-тесту и снижению чувствительности ОФЭКТ в выявлении значимого поражения КА [22]. Наша научная группа решила не исключать эту категорию пациентов из анализа, поскольку в реальной клинической практике невозможно предсказать, какое поражение КА будет выявлено у больного при проведении ОФЭКТ. В недавно проведенных исследованиях также было продемонстрировано, что вероятность ложноотрицательных результатов ОФЭКТ ассоциирована с увеличением возраста, объемов ЛЖ, наличием типичной стенокардии, более высокой ПТВ [21], что вполне согласуется с результатами нашей клиники. Кроме того, на специфичность ОФЭКТ могут оказывать влияние сахарный диабет, гипертрофия ЛЖ и нарушения внутрисердечной проводимости [23]. Также необходимо помнить о вероятности микрососудистой формы стенокардии, которая может вызывать кардиальные симптомы и выявляться при неинвазивном функциональном тестировании, но не при КАГ. Распространенность микрососудистой дисфункции значительно выше среди женщин, и это ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [24, 25]. Дефекты перфузии $\geq 10\%$, индуцированные ^{99m}Tc , по данным ОФЭКТ, связаны с высоким риском кардиальных осложнений. При этом частота событий зависит не только от размеров ишемизированного миокарда и фракции выброса ЛЖ, но и от возраста, функциональных ограничений и других клинических особенностей высокого риска, таких как болезнь периферических артерий, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, предшествующий инсульт и хроническая болезнь почек [26].

Из менее значимых ограничений ОФЭКТ можно отметить относительно высокую дозу облучения (в среднем 7 мЗв) [27], вероятность повторного визита пациента (в зависимости от протокола исследования 1 этап выполняется с применением стресс-агента, который требует определенного временного промежутка, чтобы покинуть миокард, 2 этап проводится в состоянии покоя) [17].

Еще одним методом ядерной визуализации, который недавно был предложен для диагностики стабильной ИБС, является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Преимущество данного метода заключается в возможности количественной оценки кровотока в миокарде, что позволяет избежать проблем со «сбалансированной ишемией» и выявить микрососудистую форму стенокардии. Кроме того, при объединении ПЭТ с КТ можно получить

как функциональную, так и анатомическую оценку ИБС. В метаанализе McArdle и соавторов ПЭТ показала более высокую диагностическую точность (чувствительность – 90% и специфичность – 95%) по сравнению с ОФЭКТ у пациентов с подозрением на ИБС [17], особенно среди женщин [18]. Тем не менее сканеры для ОФЭКТ и индикаторы для визуализации более широко доступны и менее дорогостоящи, чем ПЭТ-сканеры и позитронно-эмиссионные радиоактивные индикаторы, что и обуславливает довольно редкое использование ПЭТ в диагностике стабильной ИБС [5].

В течение последних двух десятилетий все чаще в клинической кардиологии используется МРТ. В рекомендациях ЕОК стресс-МРТ также отмечена в качестве метода неинвазивного тестирования ИБС, его чувствительность в среднем составляет 80%, а специфичность – 73% [5]. Стресс-МРТ имеет ряд преимуществ, таких как: 1) является неионизирующим методом; 2) дает возможность визуализации сердца в любой плоскости (нет ограничения из-за легких, ребер, ожирения); 3) позволяет оценить клапанный аппарат и внесердечные структуры; 4) помогает в дифференцировке ишемической и неишемической кардиомиопатии, в оценке зоны фиброза, глубины поражения, жизнеспособности миокарда, а также эпикардального, микрососудистого заболевания и субэндокардиальной ишемии, что делает его идеальным способом диагностики ИБС для женщин [18]. В одном из крупных одноцентровых исследований, в котором сравнивались стресс-МРТ и стресс-ПЭТ, было показано, что стресс-МРТ обладает большей чувствительностью у женщин по сравнению с мужчинами (88,7% против 50,9% соответственно) и имеет довольно высокую диагностическую точность у обоих полов [19]. В настоящее время есть данные ряда многоцентровых рандомизированных исследований, в которых проводилось сопоставление результатов стресс-МРТ с ОФЭКТ (MR-IMPACT, CE-MARC trial, MR-IMPACT II, CE-MARC 2 trial) с оценкой фракционного резерва кровотока (MR-INFORM). Они показали, что данный метод ничем не уступает по своей диагностической точности при обследовании пациентов с подозрением на ИБС, позволяет избежать ненужной инвазивной ангиографии [28–31]. Тем не менее стресс-МРТ имеет некоторые ограничения, так как не все пациенты могут переносить сканирование в связи с клаустрофобией или почечной недостаточностью ($\text{eGFR} < 30$ мл/мин), а качество изображения может ухудшаться при аритмии (тахикардии), неспособности задержки дыхания. Сама методика занимает относительно много времени, достаточно дорогостоящая и, к сожалению, доступна не во всех центрах. В реальной клинической практике использование данного метода пока ограничено [17].

Особая роль в диагностике ИБС отводится МСКТ коронарных артерий, поскольку данный метод не только является неинвазивным, но и позволяет

оценить анатомическое поражение КА. По некоторым данным МСКТ-ангиография КА является приемлемой или даже предпочтительной в качестве первичного исследования у пациентов с подозрением на ИБС [32–34]. Однако в рекомендациях ЕОК МСКТ коронарных артерий рассматривается в качестве метода второй линии после функциональных стресс-тестов с визуализацией у больных с подозрением на ИБС с ПТВ в нижнем промежуточном диапазоне от 15% до 50% [5]. И хотя данный метод обладает довольно высокой чувствительностью (95–99%) [5], он малоинформативен при выраженном кальцинозе КА («засвечивание» просвета сосуда), калибре КА менее 2 мм, исследовании ранее установленных стентов диаметром менее 3 мм, нарушениях ритма («артефакты» движения при частоте сердечных сокращений более 75 ударов в минуту), ожирении [17]. В исследовании EVINCI МСКТ имела максимальную чувствительность и специфичность (около 90%) по выявлению значимого поражения КА, при том что чувствительность ПЭТ составила 80%, а ОФЭКТ ближе к 70% [35]. В более ранних мультицентровых исследованиях (EUROPE, ACCURACY, MEDIC) также были продемонстрированы довольно высокие показатели чувствительности (94–99%) и отрицательной прогностической ценности МСКТ-ангиографии КА (97–99%) [36–38]. Наш опыт тоже показал, что МСКТ-ангиография КА обладает высокой прогностической ценностью отрицательного результата в выявлении значимого поражения КА (94%) [41]. Неудивительно, что в настоящий момент одним из главных применений МСКТ-ангиографии является неинвазивное тестирование перед инвазивной КАГ, что связано именно с высоким негативным предсказательным значением [42].

Кроме того, в проспективном многоцентровом исследовании PROMISE было показано, что даже оценка только кальциевого индекса при МСКТ имела более высокое прогностическое значение, чем при проведении функциональных тестов на ишемию [42, 43]. При этом в исследовании SCOT-HEART отмечено, что при оценке результатов МСКТ и функциональных тестов за трехлетний период наблюдения группы были сопоставимы по количеству осложнений, а добавление МСКТ КА к стандартному обследованию больных приводило к снижению фатальных и нефатальных инфарктов миокарда на 38% [44, 45]. В работах Patel MR и соавторов продемонстрировано, что МСКТ эффективнее выявляет обструктивное поражение КА (в 70% случаев), чем неинвазивные функциональные тесты (стресс-ЭхоКГ, ОФЭКТ, МРТ), – в 45% случаев [6, 8]. В регистре CONFIRM были представлены результаты обследования 23 854 пациентов с симптомами ИБС, согласно которым «нормальный» результат МСКТ-ангиографии КА был связан с очень низким уровнем смертности в год – 0,28%. При этом уровень смертности возрастал в зависимости от тяжести ИБС, соотношение рисков составляло

1,62 для необструктивной ИБС, 2 – для обструктивного поражения одной КА, 2,92 – для значимых стенозов двух КА и 3,7 – для трехсосудистого поражения или стенозе ствола левой КА $\geq 50\%$ [46]. Ежегодная частота смертей и инфарктов миокарда возрастала с увеличением степени и тяжести обструктивной ИБС [47].

Прибегая к использованию данного метода, необходимо помнить: поскольку МСКТ-ангиография является анатомическим методом, то не предоставляет никакой функциональной информации о тяжести стеноза. Для преодоления настоящего ограничения был предложен еще один перспективный метод – МСКТ с оценкой фракционного резерва кровотока (FFRCT) [48].

Исходя из вышеизложенного, можно выделить несколько возможных причин низкой эффективности неинвазивных тестов в выявлении обструктивной ИБС:

- завышение чувствительности и специфичности неинвазивных тестов (рассчитаны на популяции высокого риска, влияние отбора – на КАГ попадают больные с положительными результатами неинвазивных тестов);
- ограничения неинвазивных методик выявления ишемии и визуализации;
- наличие микрососудистой стенокардии (до 20% среди больных ИБС).

Таким образом, несмотря на имеющиеся рекомендации, учитывая ограничения неинвазивных тестов в диагностике обструктивного поражения КА, однозначного ответа на вопрос, чем руководствоваться при определении показаний к проведению КАГ, так и не получено. Оптимальный алгоритм выявления значимых поражений КА до сих пор является предметом оживленных дискуссий.

Что же предложено в настоящее время, после выхода Европейских рекомендаций 2013 г.?

В 2016 г. были представлены обновленные Британские рекомендации, в которых в сравнении с 2010 г. предлагается полностью отказаться от старого алгоритма с неинвазивными функциональными тестами (которые были рекомендованы при ПТВ от 30 до 60%), всем пациентам с подозрением на ИБС рекомендуют проведение МСКТ-ангиографии, и только в случае ее неинформативности следует выполнять функциональные нагрузочные тесты [34]. Предполагается, что новые рекомендации не только упростят диагностический путь, но и значительно сократят расходы. Предварительные расчеты показали, что использование МСКТ-ангиографии КА в качестве метода первой линии будет приносить ежегодную экономию средств только в Англии в размере £16 млн, позволит довольно быстро исключить обструктивную ИБС и более эффективно использовать ресурсы [49]. Ретроспективный анализ исследования SCOT-HEART показал, что такой подход способен снизить частоту выявления интактных КА при возможной стенокардии (ОР 0,32; 95%



ДИ 0,19–0,52; $p < 0,001$), тем не менее уменьшить общее число инвазивных КАГ у этой популяции не удалось ($p = 0,481$), а при неангинозных болях оно даже увеличилось (ОР 1,82; 95% ДИ 1,13–2,92; $p = 0,014$). В последнем случае также не удалось снизить частоты выявления интактных КА при инвазивной КАГ (ОР 0,78; 95% ДИ 0,30–2,05; $p = 0,622$) [50]. По мнению Roobottom С, роль функционального тестирования является неопределенной и будет подвергаться постоянной критической оценке [13].

Внести ясность по данному вопросу попытались авторы одного из докладов, представленных на последнем европейском конгрессе кардиологов. В 2018 г. были опубликованы результаты обширного метаанализа с включением 32 795 пациентов из 155 исследований, в котором рассматриваются диагностические возможности различных неинвазивных тестов (стресс-ЭКГ, стресс-ЭхоКГ, ОФЭКТ, ПЭТ, стресс-MPT, МСКТ) и КАГ в выявлении анатомически (визуальная оценка при помощи инвазивной КАГ) и функционально (определение фракционного резерва кровотока [FFR] $< 0,8$) значимой ИБС, основанные на оценке посттестовой вероятности. Для каждого метода диагностики в соответствии с эталонным стандартом (КАГ или FFR), с учетом их чувствительности и специфичности, были рассчитаны относительная вероятность положительного и отрицательного результатов (коэффициент правдоподобия) и определен диапазон ПТВ. Далее при помощи номограммы Fagan, исходя из значений ПТВ и коэффициента правдоподобия для определенной диагностической методики, представлены расчеты посттестовой вероятности, подтверждающей ($> 85\%$) или исключающей ($< 15\%$) обструктивную ИБС. Данный подход позволяет в конкретной клинической ситуации выбрать оптимально информативный метод верификации ИБС. Так вот, стресс-ЭКГ может выявлять и исключать анатомически значимую ИБС только тогда, когда ПТВ составляет $\geq 80\%$ (76–83) и $\leq 19\%$ (15–25) соответственно. МСКТ-ангиография КА способна подтверждать анатомически значимую ИБС при ПТВ $\geq 58\%$ (45–70) и исключать при показателе $\leq 80\%$ (65–94). Соответствующие значения ПТВ для функционально значимой ИБС были $\geq 75\%$ (67–83) и $\leq 57\%$ (40–72) для МСКТ и $\geq 71\%$ (59–81) и $\leq 27\%$ (24–31) для КАГ, демонстрируя более низкую эффективность анатомической визуализации по сравнению с FFR. При этом методы функциональной визуализации (ОФЭКТ, ПЭТ, стресс-MPT), напротив, способны выявлять функционально значимую ИБС при ПТВ ≥ 46 –59% и исключать при значении ≤ 34 –57%. Резюмируя, авторы метаанализа призывают при выборе диагностического метода для выявления анатомически и функционально значимых стенозов КА учитывать прежде всего оптимальный диапазон ПТВ для каждого теста, а также затраты на его проведение, доступность, простоту в исполнении и интерпретации [51].

В работе Knuuti J и соавторов в очередной раз получено подтверждение, что: 1) стресс-ЭКГ имеет весьма ограниченную диагностическую ценность на любом уровне предтестовой вероятности; 2) МСКТ-ангиографию целесообразнее применять при диагностике анатомически значимых стенозов КА; 3) функциональные тесты с визуализацией лучше способны выявлять функционально значимое поражение КА по сравнению с МСКТ-АГ и КАГ. Кроме того, авторы упоминают об имеющихся данных по оценке FFR при помощи МСКТ, но в связи с отсутствием стандартизации они не были включены в анализ [51].

В настоящее время имеются убедительные данные, подтверждающие более тесную связь симптоматики с перфузией миокарда, нежели чем со степенью стеноза КА [52]. FFR является хорошим маркером перфузии миокарда, а значение $\leq 0,75$ коррелирует с наличием индуцируемой миокардиальной ишемии. Таким образом, FFR обеспечивает важную взаимосвязь между анатомическим стенозом, ишемией миокарда и симптоматикой [53]. Кроме того, результаты исследования COURAGE привели к пониманию того, что реваскуляризация при стабильной стенокардии должна преимущественно выполняться только при функционально значимых стенозах [54]. Однако FFR довольно редко используется в рутинной клинической практике в виду ее инвазивности, высокой стоимости, дополнительных временных затрат и неудобства для пациента.

В настоящее время в литературе довольно активно изучаются возможности неинвазивной оценки FFR при МСКТ-ангиографии КА (FFRCT) [53, 55, 56]. Данный метод был предложен в качестве диагностического инструмента для более адекватного определения показаний к инвазивной КАГ после выполнения МСКТ [55, 57, 58]. К сожалению, пока не совсем понятно, какое место занимает FFRCT среди остальных методов неинвазивной диагностики у пациентов с подозрением на ИБС. В недавнем метаанализе Danad I и соавторы попытались решить эту проблему путем оценки диагностической эффективности отдельных методов, используя инвазивный FFR в качестве эталонного стандарта. Так вот, стресс-MPT обладала самой высокой диагностической точностью при выявлении специфичной для поражения ишемии (чувствительность 91% [диапазон 84–95%]; специфичность 85% [диапазон 79–89%]), далее следует FFRCT (чувствительность 83% [диапазон 78–87%]; специфичность 78% [диапазон 78–81%]), которая превзошла ОФЭКТ (чувствительность 57% [диапазон 49–64%]; специфичность 75% [диапазон 69–80%]). К сожалению, данных о диагностической точности других методов оказалось недостаточно, поэтому они не были представлены [59].

В одном из обзоров канадских авторов отмечено, что FFRCT менее зависим от артефактов движения, кальциноза КА, снижения отношения

сигнал/шум (SNR) по отношению к МСКТ. Данный метод является неинвазивным и позволяет одновременно оценивать FFR всех сегментов КА без применения «коронарной» аппаратуры, введения аденозина, дополнительного облучения (по сравнению со стандартной МСКТ). FFRCT дает более полную информацию об анатомии стеноза КА, ишемии миокарда и их взаимосвязи с симптоматикой, а также показал хорошую корреляцию с инвазивными FFR (исследование DISCOVER-FLOW) и КАГ (исследование PLATFORM), что позволяет более тщательно отбирать пациентов с высокой вероятностью выявления обструктивной ИБС для КАГ [53]. Кроме того, было показано, что FFRCT снижает частоту необоснованных направлений на инвазивную КАГ после МСКТ, увеличивая тем самым частоту реваскуляризации в целом [57, 60].

Проспективное исследование PLATFORM было первым клиническим исследованием, в котором оценивалось применение FFRCT при ведении пациентов со стабильной ИБС [61]. Все пациенты ($n=584$) с симптомами ИБС и промежуточной ПТВ были разделены на две группы: 1 группа – пациенты, направленные на неинвазивное тестирование, рандомизированы для прохождения планового неинвазивного тестирования или FFRCT; 2 группа – пациенты, направленные на инвазивное тестирование, рандомизированы для прохождения КАГ или FFRCT. Среди 380 пациентов 2 группы использование FFRCT привело к лучшему отбору пациентов для КАГ. Обструктивная ИБС была выявлена у 88% пациентов, рандомизированных в группу FFRCT по сравнению только с 27% ($p < 0,0001$) в группе с неинвазивным тестированием [57]. Использование стратегии FFRCT также привело к отмене КАГ у 61% ($n=118/193$) пациентов без последующего увеличения риска смерти или нефатального инфаркта миокарда. Через год наблюдения не было выявлено значимых различий в частоте неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и сроках коронарной реваскуляризации между стратегией с FFRCT и стратегиями лечения с неинвазивным или инвазивным тестированием [62]. Тем не менее, из-за небольшой когорты пациентов и, следовательно, низкой частоты событий, данных настоящего исследования оказалось недостаточно для утвердительной оценки клинических результатов FFRCT.

В исследовании PLATFORM также оценивалась экономическая эффективность FFRCT. Анализ за 90 дней показал, что среди пациентов, предназначенных для инвазивного тестирования, стратегия с FFRCT привела к снижению затрат на одного больного на 32% по сравнению с обычным лечением (\$7343 против \$10734, $p < 0,0001$). В основном это было обусловлено менее частым направлением на КАГ в группе FFRCT [63]. В течение 1 года наблюдения стратегия с FFRCT продолжала демонстрировать 33%-ную экономию средств по сравнению со стандартным лечением (\$8127 против \$12145, $p < 0,0001$)

[62]. Хотя в группе пациентов, предназначенных для неинвазивного тестирования, стратегия FFRCT привела к немного большему количеству КАГ (18% против 12%) и большей частоте реваскуляризации (10% против 5%), чистая стоимость на 1 пациента незначительно отличалась между двумя группами за 90 дней (\$2679 против \$2137, $p=0,26$) [63] и через 1 год (\$3049 против \$2579, $p=0,82$) [62]. Таким образом, выборочное использование FFRCT у пациентов, которым показано проведение КАГ, привело к экономии средств, но не у больных с наличием показаний к неинвазивному тестированию.

Недавно были опубликованы данные еще одного клинического исследования, основанного на использовании FFRCT в диагностическом алгоритме у пациентов с симптомами ИБС [64]. В одноцентровом исследовании, включающем 1248 больных, МСКТ КА была выполнена у 1173 пациентов (94%), из которых 16% были направлены на FFRCT и 7% на КАГ. Решение о проведении FFRCT было основано главным образом на наличии 1 или 2 промежуточных стенозов КА (30–70%). У пациентов со стенозом $< 30\%$ дальнейшее исследование не проводилось. Перфузионная томография миокарда была выполнена у 4% пациентов из-за неубедительных данных МСКТ. Среди больных, направленных на FFRCT, 98% случаев были диагностическими, а 31% дали положительный результат ($\leq 0,80$). FFRCT позволил правильно классифицировать 73% пациентов и 70% КА (согласно результатам FFR). Среди пациентов с положительным FFRCT ($\leq 0,80$) и перенесших КАГ только 45% получили реваскуляризацию, а при предельном значении FFRCT 0,75 число больных, которым была выполнена реваскуляризация, увеличилось до 70%. Тем не менее неясно, как значение FFRCT $\leq 0,75$ влияет на клинический исход и какую тактику выбирать у больных с FFR 0,75–0,80. Автор рекомендует продолжить наблюдение в течение 3 месяцев для оценки симптомов. При этом среди 69% пациентов с FFRCT $> 0,80$, у которых было отсрочено проведение КАГ, в течение 12 месяцев наблюдения не было отмечено сердечно-сосудистых событий [64].

Хотя исследования PLATFORM [61] и Nørgaard BL и соавторов [64] предоставили информацию о клинической пользе стратегии с использованием FFRCT при оценке симптомных пациентов со стабильной ИБС, необходимо больше данных, чтобы оценить ее влияние на отдаленные клинические результаты.

В 2018 г. были опубликованы результаты обширного проспективного исследования ADVANCE, посвященного изучению диагностических стратегий с применением МСКТ КА и FFRCT в реальных клинических условиях, их влияния на принятие решений, проведение инвазивной КАГ, реваскуляризации и на развитие серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Из представленных данных видно, что после изначального проведения только МСКТ-ангиографии и при последующей

дополнительной оценке с помощью FFRCT 66,9% пациентов в группах медикаментозной терапии и реваскуляризации миокарда были реклассифицированы. При этом необструктивная ИБС по КАГ выявлялась значительно реже у больных с FFRCT $\leq 0,80$ (14,4%) по сравнению с пациентами с FFRCT $\geq 0,80$ (43,8%, ОШ 0,19, ДИ 0,15–0,25, $P < 0,001$). В общей сложности 72,3% больных с FFRCT $\leq 0,80$ были реваскуляризированы. При том, что в течение 90 дней у пациентов с FFRCT $\leq 0,80$ не было отмечено неблагоприятных событий, в то время как у 19 больных (0,6%) с FFRCT $\leq 0,80$ были зарегистрированы серьезные сердечно-сосудистые события ($p = 0,0008$), из них в 14 (0,3%) случаях отмечены инфаркт миокарда/летальный исход ($p = 0,039$) [65]. Исследование ADVANCE показало, что стратегия с использованием FFRCT по сравнению с только одной МСКТ позволила сократить количество КАГ без обструктивного поражения КА, более эффективно определять показания к реваскуляризации миокарда, а также выделить пациентов с меньшим риском развития нежелательных явлений в течение 90 дней. Хотя большинство нежелательных явлений с применением подобных стратегий и происходят в течение первых 3 месяцев, более длительные периоды наблюдения также очень важны, особенно с позиции развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в связи с этим реестр ADVANCE предполагает дальнейшее наблюдение на протяжении 3 лет.

Как мы видим, дискуссия по поводу оптимального алгоритма диагностики обструктивной ИБС до сих пор продолжается. К сожалению, концеп-

ция, предложенная в последних рекомендациях ЕОК, основанная на предварительной оценке предтестовой вероятности ИБС, пока себя не оправдала. Базовые шкалы оценки ПТВ, предлагаемые основными международными рекомендациями, существенно завышают вероятность ИБС и, как следствие, приводят к выполнению избыточного количества неинвазивных и инвазивных диагностических процедур. Обширные регистры последних лет подтверждают, что стандартные неинвазивные тесты, ориентированные на выявление ишемии миокарда (с оценкой ЭКГ или с визуализацией), не всегда способны верифицировать обструктивное поражение КА. При этом неинвазивная анатомическая оценка состояния коронарного русла при МСКТ, особенно в сочетании с оценкой фракционного резерва кровотока, выглядит наиболее перспективным подходом. Следует признать, что современные рекомендации на данный момент требуют дальнейшей доработки в отношении как оценки ПТВ, так и выбора наиболее эффективной стратегии неинвазивной диагностики. Пока же этого не произошло, клиницистам следует продолжить применение в практической деятельности существующего диагностического алгоритма с учетом индивидуальных особенностей пациента, наличия факторов риска, клинической картины заболевания и данных традиционного обследования.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Список литературы

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–171.
2. American Heart Association. CARDIOVASCULAR DISEASE: A COSTLY BURDEN FOR AMERICA PROJECTIONS THROUGH 2035. <https://healthmetrics.heart.org/wp-content/uploads/2017/10/Cardiovascular-Disease-A-Costly-Burden.pdf>.
3. Patel MR, Bailey SR, Bonow RO, et al. ACCF/SCAI/ AATS/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCCM/SCCT/ SCMR/STS 2012 appropriate use criteria for diagnostic catheterization. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144:39–71.
4. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB 3rd, Kligfield PD, Krumboltz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR Jr, Smith SC Jr, Spertus JA, Williams SV. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:e44–e164, DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.013.
5. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabatù M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Niboyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S,

- James SK, Kervinen K, Kolb P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirim A, Zamorano JL. Task Force Members. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003.
6. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG, Douglas PS. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010;362(10):886–95.
7. Korok EV, Sumin AN, Sinkov MA, Nagirnyak OA, Chibikova TY, Barbarash LS. The prevalence of intact coronary arteries in relation with indications for scheduled coronary arteriography. *Russ J Cardiol* 2016;2:52–59. Russian (Корок ЕВ, Сумин АН, Синьков МА, Нагирняк ОА, Чичкова ТЮ, Барбараш ЛС. Частота выявления интактных коронарных артерий в зависимости от показаний для плановой коронарной ангиографии. *Российский кардиологический журнал*. 2016;2:52–59).
8. Patel MR, Dai D, Hernandez AF, Douglas PS, Messenger J, Garratt KN, Maddox TM, Peterson ED, Roe MT. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *Am Heart J* 2014;167:846–852.
9. Costa Filbo FF, Chaves BJ, Ligaby LT, Santos EM, Silva DT, Puzzi MA, Braga SL, Abizaid A, Sousa AG. Efficacy of patient selection for diagnostic coronary angiography in suspected coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2015; 105(5):466–71.
10. Ferreira AM, Marques H, Tralhão A, Santos MB, Santos AR, Cardoso G, Dore H, Carvalho MS, Madeira S, Machado FP, Cardim N, de Araújo Gonçalves P. Pre-test probability of obstructive coronary stenosis in patients undergoing coronary CT angiography: Comparative performance of the modified diamond-Forrester algorithm versus methods incorporating cardiovascular risk factors. *Int J Cardiol*. 2016;222:346–51.
11. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadbi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, Galema TW, Meijboom WB, Mollet NR, de Feyter PJ, Cademartiri F, Maffei E, Dewey M, Zimmermann E, Laule M, Pugliese F, Barbagallo R, Sinitsyn V, Bogaert J, Goetschalckx K, Schoepf UJ, Rowe GW, Schuijf JD, Bax JJ, de Graaf FR, Knuuti J, Kajander S, van Mieghem CA, Meijis MF, Cramer MJ, Gopalan D, Feuchtner G, Friedrich G, Krestin GP, Hunink MG. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: Validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011;32:1316–1330. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr014.
12. Smeeth L, Skinner JS, Ashcroft J, Hemingway H, Timmis A; Chest Pain Guideline Development Group. NICE clinical guideline: chest pain of recent onset. *Br J Gen Pract*. 2010;60(577):607–10.
13. Roobottom C. Radical changes to the investigation of stable chest pain following the 2016 NICE update. *Br J Radiol*. 2018 Jul;91(1087):20170694. DOI: 10.1259/bjr.20170694.
14. Korok EV, Sumin AN. Current issues of CHD diagnosis in materials of the russian cardiology congress (Ekaterinburg, 20–23 September 2016). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;(1):131–140. Russian (Корок ЕВ, Сумин АН. Актуальные вопросы диагностики ИБС в материалах Российского конгресса кардиологов (г. Екатеринбург, 20–23 сентября 2016). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017. №1. С.131–140. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-1-131-140).
15. Mudrick DW, Douglas PS. Cheaper, better, or good enough: evidentiary standards for coronary CTA. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2011;5(2):110–2. DOI: 10.1016/j.jcct.2011.03.003.
16. Rio P, Ramos R, Pereira-da-Silva T, Barbosa C, Cacula D, Fiarresga A, de Sousa L, Abreu A, Patrício L, Bernardes L, Ferreira RC. Yield of contemporary clinical strategies to detect patients with obstructive coronary artery disease. *Heart Int*. 2016;10(1):e12–9. DOI: 10.5301/heartint.5000224.
17. Mordi IR, Weir-McCall JR, Houston JG, Lang CC, Badar AA, John Irving R. Efficacy of noninvasive cardiac imaging tests in diagnosis and management of stable coronary artery disease. *Vascular Health and Risk Management*. 2017;13:427–437.
18. Chamsi-Pasha MA, Kurrelmeyer KM. Noninvasive Evaluation of Symptomatic Women with Suspected Coronary Artery Disease. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2017;13(4):193–200. DOI: 10.14797/mdcj-13-4-193.
19. Greenwood JP, Motwani M, Maredia N, Brown JM, Everett CC, Nixon J, Bijsterveld P, Dickinson CJ, Ball SG, Plein S. Comparison of cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease from the Clinical Evaluation of Magnetic Resonance Imaging in Coronary Heart Disease (CE-MARC) Trial. *Circulation*. 2014;129(10):1129–38. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000071.
20. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, Weintraub WS, O'Rourke RA, Dada M, Spertus JA, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller GV, Germano G, Gosselin G, Berger P, Kostuk WJ, Schwartz RG, Knudsen M, Veledar E, Bates ER, McCallister B, Teo KK, Boden WE; COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117(10):1283–1291.
21. Yuan JW, Wang YT, Lu CZ. Coronary arteriography in the diagnosis results and prognosis analysis of suspected coronary artery disease in patients with normal SPET myocardial perfusion imaging. *Hell J Nucl Med*. 2015 Sep-Dec;18(3):215–21.

22. Sumin AN, Korok EV, Korotkevich AA, Kachurina EN, Kokov AN, Barbarash OL. Single photon emission computed tomography in diagnostics of obstructive lesion in coronary arteries. *Russ J Cardiol* 2017;12(152):14–20. Russian (Сумин АН, Корок ЕВ, Короткевич АА, Качурина ЕН, Коков АН, Барбараш ОЛ. Возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в диагностике обструктивных поражений коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2017;12:14–20. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-12-14-20).
23. Kuznetsov VA, Yaroslavskaya EI, Gorbatenko EA. Predictors of hemodynamically significant coronary stenoses in patients with disturbed myocardial perfusion based on the results of single-photon emission computed tomography. *Klinicheskaya medicina*. 2012;7:25–30. Russian (Кузнецов ВА, Ярославская ЕИ, Горбатенко ЕА. Предикторы гемодинамически значимых коронарных стенозов у пациентов с нарушениями миокардиальной перфузии по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда. *Клиническая медицина*. 2012;7:25–30).
24. Sharaf B, Wood T, Shaw L, Johnson BD, Kelsey S, Anderson RD, Pepine CJ, Bairey Merz CN. Adverse outcomes among women presenting with signs and symptoms of ischemia and no obstructive coronary artery disease: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) angiographic core laboratory. *Am Heart J*. 2013;166:134–141. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.04.002.
25. Nakanishi R, Gransar H, Slomka P, Arsanjani R, Shalev A, Otaki Y, Friedman JD, Hayes SW, Thomson LE, Fish M, Germano G, Abidov A, Shaw L, Rozanski A, Berman DS. Predictors of high-risk coronary artery disease in subjects with normal SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2016;23(3):530–41. DOI: 10.1007/s12350-015-0150-3.
26. Mieres JH, Gulati M, Bairey Merz N, Berman DS, Gerber TC, Hayes SN, Kramer CM, Min JK, Newby LK, Nixon JV, Srichai MB, Pellikka PA, Redberg RF, Wenger NK, Shaw LJ; American Heart Association Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology; Cardiovascular Imaging and Intervention Committee of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected ischemic heart disease: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014 Jul 22;130(4):350–79.
27. Rausch I, Fuchsel FG, Kuderer C, Hentschel M, Beyer T. Radiation exposure levels of routine SPECT/CT imaging protocols. *Eur J Radiol*. 2016;85(9):1627–1636.
28. Schwitter J, Wacker CM, van Rossum AC, et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multi-vendor, randomized trial. *Eur Heart J*. 2008;29(4):480–489.
29. Schwitter JI, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettler K, Schönberg SO, Luchner A, Strohm O, Ahlstrom H, Dill T, Hoebel N, Simor T; MR-IMPACT Investigators. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multi-vendor trial. *European Heart Journal*. 2013;34(10):775–781.
30. Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, McCann GP, Plein S, Bucciarelli-Ducci C, Dall'Armellina E, Prasad A, Bijsterveld P, Foley JR, Mangion K, Sculpher M, Walker S, Everett CC, Cairns DA, Sharples LD, Brown JM; CE-MARC 2 Investigators. Effect of care guided by cardiovascular magnetic resonance, myocardial perfusion scintigraphy, or NICE guidelines on subsequent unnecessary angiography rates: the CE-MARC 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(10):1051–1060.
31. Hussain ST, Paul M, Plein S, McCann GP, Shab AM, Marber MS, Chiribiri A, Morton G, Redwood S, McCarthy P, Schuster A, Ishida M, Westwood MA, Perera D, Nagel E. Design and rationale of the MRINFORM study: stress perfusion cardiovascular magnetic resonance imaging to guide the management of patients with stable coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:65.
32. Fordyce CB, Newby DE, Douglas PS. Diagnostic strategies for the evaluation of chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:843–852.
33. Williams MC, Moss A, Nicol E, Newby DE. Cardiac CT improves outcomes in stable coronary heart disease: results of recent clinical trials. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2017;10:14.
34. Moss AJ, Williams MC, Newby DE, Nicol ED. The Updated NICE Guidelines: Cardiac CT as the First-Line Test for Coronary Artery Disease. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2017;10:15. DOI: 10.1007/s12410-017-9412-6.
35. Neglia D, Rovai D, Caselli C, Pietila M, Teresinska A, Aguadé-Bruix S, Pizzi MN, Todiere G, Gimelli A, Schroeder S, Drosch T, Poddighe R, Casolo G, Anagnostopoulos C, Pugliese F, Rouzet F, Le Guludec D, Cappelli F, Valente S, Gensini GF, Zawaideh C, Capitanio S, Sambucetti G, Marsico F, Perrone Filardi P, Fernández-Golfín C, Rincyn LM, Graner FP, de Graaf MA, Fiechter M, Stebli J, Gaemperli O, Reyes E, Nkomo S, Mäki M, Lorenzoni V, Turchetti G, Carpeggiani C, Marinelli M, Puzzuoli S, Mangione M, Marcheschi P, Mariani F, Giannessi D, Nekolla S, Lombardi M, Sicari R, Scholte AJ, Zamorano JL, Kaufmann PA, Underwood SR, Knuuti J; EVINCI Study Investigators. Detection of significant coronary artery disease by non-invasive anatomical and functional imaging. *Circ Cardiovas Imaging*. 2015;8:e002179. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002179.
36. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008;359:2324–2336. DOI: 10.1056/NEJMoa0806576.
37. Meijboom WB, Meijjs 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;52:2135–2144. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.058.
38. 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 tomographic 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.031.
 39. deKemp RA, Yoshinaga K, Beanlands RS. Will 3-dimensional PETCT enable the routine quantification of myocardial blood flow? *J Nucl Cardiol*. 2007;14(3):380–397.
 40. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolb P, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541–2619.
 41. Sumin AN, Korok EV, Kokov AN, Zbuchkova EA, Barbarash OL, Barbarash LS. Role of Multidetector Computed Tomography and Stress-Echocardiography in Assessment of Risk of Cardiological Complications of Non-Cardiac Surgery. *Kardiologiya* 2014;5:39–47. Russian (Сумин АН, Корок ЕВ, Коков АН, Жучкова ЕА, Барбараш ОЛ, Барбараш ЛС. Роль мультиспиральной компьютерной томографии и стресс-эхокардиографии в оценке риска развития кардиологических осложнений при некардиальных операциях. *Кардиология*. 2014;5:39–47).
 42. Shaw LJ, Hausleiter J, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Kim YJ, Cheng VY, Chow BJ, Cury RC, Delago AJ, Dunning AL, Feuchtner GM, Hadamitzky M, Karlsberg RP, Kaufmann PA, Leipsic J, Lin FY, Chinnaiyan KM, Maffei E, Raff GL, Villines TC, Labounty T, Gomez MJ, Min JK; CONFIRM Registry Investigators. Coronary computed tomographic angiography as a gatekeeper to invasive diagnostic and surgical procedures: results from the multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(20):2103–14. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.05.062.
 43. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, Cole J, Dolor RJ, Fordyce CB, Huang M, Khan MA, Kosinski AS, Krucoff MW, Malhotra V, Picard MH, Udelson JE, Velazquez EJ, Yow E, Cooper LS, Lee KL; PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1291–1300.
 44. SCOT-HEART Investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an openlabel, parallel-group, multicentre trial. *Lancet*. 2015;385(9985):2383–2391.
 45. Williams MC, Hunter A, Shab AS, et al; SCOT-HEART Investigators. Use of coronary computed tomographic angiography to guide management of patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(15):1759–1768.
 46. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng V, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Maffei E, Raff G, Shaw LJ, Villines T, Berman DS; CONFIRM Investigators. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 16;58(8):849–60.
 47. Schulman-Marcus J, Hartaigh BY, Gransar H, Lin F, Valenti V, Cho I, Berman D, Callister T, DeLago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Al-Mallah M, Budoff M, Kaufmann P, Achenbach S, Raff G, Chinnaiyan K, Cademartiri F, Maffei E, Villines T, Kim YJ, Leipsic J, Feuchtner G, Rubinshtein R, Pontone G, Andreini D, Marques H, Shaw L, Min JK. Sex-Specific Associations Between Coronary Artery Plaque Extent and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events: The CONFIRM Long-Term Registry. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Apr;9(4):364–72.
 48. Asher A, Singhal A, Thornton G, Wragg A, Davies C. FFRCT derived from computed tomography angiography: the experience in the UK. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018 Dec;16(12):919–929. DOI: 10.1080/14779072.2018.1538786.
 49. National Institute for Health and Care Excellence. Putting NICE Guidance into Practice. Resource impact report: chest pain of recent onset: assessment and diagnosis. 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg95/resources/resource-impact-report-2726121709>.
 50. Adamson PD, Hunter A, Williams MC, Shab ASV, McAllister DA, Pawade TA, Dweck MR, Mills NL, Berry C, Boon NA, Clark E, Flatther M, Forbes J, McLean S, Roditi G, van Beek EJR, Timmis AD, Newby DE. Diagnostic and prognostic benefits of computed tomography coronary angiography using the 2016 National Institute for Health and Care Excellence guidance within a randomised trial. *Heart* 2018;104:207–214. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311508.
 51. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolb P, Rutjes AWS, Jüni P, Windecker S, Bax JJ, Wijns W. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 2018 Sep 14;39(35):3322–3330. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy267.

52. van de Hoef TP, Siebes M, Spaan JA, Piek JJ. *Fundamentals in clinical coronary physiology: why coronary flow is more important than coronary pressure.* *Eur Heart J* 2015;36:3312–9a.
53. Kueh SH, Boroditsky M, Leipsic J. *Fractional flow reserve computed tomography in the evaluation of coronary artery disease.* *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(5):463–474.
54. Windecker S, Kolb P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541–2619.
55. Nørgaard BL, Jensen JM, Blanke P, Sand NP, Rabbat M, Leipsic J. *Coronary CT Angiography Derived Fractional Flow Reserve: The Game Changer in Noninvasive Testing.* *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(11):112. DOI: 10.1007/s11886-017-0923-1.
56. Tesche C, Vliegenthart R, Duguay TM, De Cecco CN, Albrecht MH, De Santis D, Langenbach MC, Varga-Szemes A, Jacobs BE, Jochheim D, Baquet M, Bayer RR Nd, Litwin SE, Hoffmann E, Steinberg DH, Schoepf UJ. *Coronary Computed Tomographic Angiography-Derived Fractional Flow Reserve for Therapeutic Decision Making.* *Am J Cardiol.* 2017;120(12):2121–2127. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.08.034.
57. Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, Patel MR, Nørgaard BL, Byrne RA, Curzen N, Purcell I, Guterlet M, Rioufol G, Hink U, Schuchlenz HW, Feuchtner G, Gilard M, Andreini D, Jensen JM, Hadamitzky M, Chiswell K, Cyr D, Wilk A, Wang F, Rogers C, De Bruyne B. *Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFR (CT): outcome and resource impacts stud.* *Eur Heart J.* 2015;36:3359–67.
58. Blankstein R, Bittencourt MS, Bhatt DL. *Coronary CTA in the evaluation of stable chest pain.* *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1771–1772.
59. Danad I, Szymonifka J, Twisk JWR, Nørgaard BL, Zarins CK, Knaapen P, Min JK. *Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis.* *Eur Heart J* 2017;38:991–8.
60. Jensen JM, Bøtker HE, Matbiassen ON, Grove EL, Øvrebø KA, Pedersen KB, Terkelsen CJ, Christiansen EH, Maeng M, Kaltoft A, Jakobsen L, Sørensen JT, Thim T, Kristensen SD, Krusell LR, Nørgaard BL. *Computed tomography derived fractional flow reserve testing in stable patients with typical angina pectoris: influence on downstream rate of invasive coronary angiography.* *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:405–414.
61. Pontone G, Patel MR, Hlatky MA, Chiswell K, Andreini D, Nørgaard BL, Byrne RA, Curzen N, Purcell I, Guterlet M, Rioufol G, Hink U, Schuchlenz HW, Feuchtner G, Gilard M, de Bruyne B, Rogers C, Douglas PS. *Rationale and design of the Prospective Longitudinal Trial of FFRCT: Outcome and Resource Impacts study.* *Am Heart J* 2015;170:438–46.e44.
62. Douglas PS, De Bruyne B, Pontone G, Patel MR, Nørgaard BL, Byrne RA, Curzen N, Purcell I, Guterlet M, Rioufol G, Hink U, Schuchlenz HW, Feuchtner G, Gilard M, Andreini D, Jensen JM, Hadamitzky M, Chiswell K, Cyr D, Wilk A, Wang F, Rogers C, Hlatky MA. *1-Year Outcomes of FFRCT-Guided Care in Patients With Suspected Coronary Disease.* *J Am Coll Cardiol* 2016;68:435–45.
63. Hlatky MA, De Bruyne B, Pontone G, Patel MR, Nørgaard BL, Byrne RA, Curzen N, Purcell I, Guterlet M, Rioufol G, Hink U, Schuchlenz HW, Feuchtner G, Gilard M, Andreini D, Jensen JM, Hadamitzky M, Wilk A, Wang F, Rogers C, Douglas PS. *Quality of Life and Economic Outcomes of Assessing Fractional Flow Reserve with Computed Tomography Angiography: PLATFORM.* *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2315–23.
64. Nørgaard BL, Hjort J, Gaur S, Hansson N, Bøtker HE, Leipsic J, Matbiassen ON, Grove EL, Pedersen K, Christiansen EH, Kaltoft A, Gormsen LC, Maeng M, Terkelsen CJ, Kristensen SD, Krusell LR, Jensen JM. *Clinical Use of Coronary CTA-Derived FFR for Decision-Making in Stable CAD.* *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:541–50.
65. Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, Nørgaard BL, Berman DS, Raff G, Hurwitz-Koweek LM, Pontone G, Kawasaki T, Sand NP, Jensen JM, Amano T, Poon M, Øvrebø K, Sonck J, Rabbat M, Mullen S, De Bruyne B, Rogers C, Matsuo H, Bax JJ, Leipsic J, Patel MR. *Real-world clinical utility and impact on clinical decision-making of coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve: lessons from the ADVANCE Registry.* *Eur Heart J* 2018;0:1–11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy530.