

Received: 2013.03.01
Accepted: 2013.07.22
Published: 2013.09.10

Nowy sposób indukcji hiperemii wieńcowej

A novel way to induce coronary hyperaemia

Konrad Tkaczewski¹, Mirosław Dziuk², Janusz Kocki³, Roman Pińkowski⁴

¹Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

²Zakład Medycyny Nuklearnej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

³Zakład Genetyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁴Beckman Coulter Polska w Warszawie

Streszczenie

Koronarografia i pomiar cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR) służą do anatomicznej i czynnościowej oceny zwężeń w tętnicach wieńcowych. Prawidłowy pomiar FFR krytycznie zależy od uzyskania maksymalnego przekrwienia wieńcowego. Stosowane w tym celu adenozyzna i papaweryna mają ugruntowaną i dobrze udokumentowaną pozycję, ale ich działanie, a także sposoby podawania, mają pewne ograniczenia. Dlatego wciąż poszukiwane są jeszcze lepsze środki do indukcji hiperemii. Aktualnie najwięcej cech leku «idealnego» wydaje się mieć regadenoson, selektywny agonista receptora adenozynowego A_{2A}.

Słowa kluczowe:

hiperemia • adenozyzna • papaweryna • regadenoson • cząstkowa rezerwa przepływu wieńcowego • FFR • selektywny agonista receptora adenozynowego A_{2A}

Summary

Coronary angiography and measurement of fractional flow reserve (FFR) are used for anatomical and functional assessment of coronary stenoses. The achievement of maximal coronary hyperaemia is crucial for an accurate calculation of FFR. Although adenosine and papaverine have been well validated, their mechanisms of action as well as methods of administration have some limitations. New and better agents to induce hyperaemia are therefore still being sought. Currently regadenoson, a selective adenosine A_{2A} receptor agonist, seems to possess the characteristics of the almost «ideal» hyperaemic stimulus.

Keywords:

hyperaemia • adenosine • papaverine • regadenoson • fractional flow reserve • FFR • selective adenosine A_{2A} receptor agonist

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1066058>

Word count:

1724

Tables:

1

Figures:

–

References:

49

Adres autora:

lek. Konrad Tkaczewski, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych WIM, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44; e-mail: ktkaczewski@wim.mil.pl

Wykaz skrótów:

Ado – adenozyzna, **FFR** – cząstkowa rezerwa przepływu wieńcowego, **Pap** – papaweryna, **Reg** – regadenoson.

WSTĘP

W inwazyjnej diagnostyce choroby wieńcowej złotym standardem jest koronarografia (ESC: IA) [42]. Mimo że umożliwia bardzo dokładną ocenę anatomiczną, nie pozwala na ocenę funkcjonalną zwężeń, co jest szczególnie ważne, zwłaszcza w klasyfikacji zmian pośrednich (30-70%) [39,41]. Do oceny czynnościowej, czyli klinicznej istotności zwężeń, wykorzystywany jest pomiar cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (fractional flow reserve – FFR) [21,37,46]. Wskaźnik FFR wyraża maksymalny przepływ w tętnicy zwężonej w stosunku do maksymalnego przepływu w tej samej tętnicy, gdyby była bez zwężeń. Wyliczany jest ze stosunku średniego ciśnienia w tętnicy za zwężeniem, do średniego ciśnienia w aorcji, w warunkach maksymalnej wazodylatacji, czyli maksymalnego przekrwienia (hiperemii). Przepływ wieńcowy jest wtedy maksymalny i proporcjonalny do ciśnienia, opory naczyniowe są minimalne i stałe i dlatego mogą zostać pominięte, a pomiary ciśnień mogą być użyte do oceny przepływu [33].

Wielkość FFR jest swoista dla zwężenia i nie zależy od ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca i kurczliwości lewej komory [6]. W każdym prawidłowym naczyniu ciśnienie dystalne równa się proksymalnemu, więc FFR=1,0. Wartość ta odzwierciedla maksymalny możliwy przepływ w tym naczyniu [6,34]. Na przykład wynik FFR=0,60 odpowiada spadkowi przepływu, spowodowanemu przez zwężenie, o 40% w stosunku do przepływu przy braku zwężenia. Przy braku pełnej wazodylatacji wynik FFR będzie zawyżony, a zwężenie niedoszacowane [8,30,33]. Osiągnięcie maksymalnej i stabilnej hiperemii jest krytycznym warunkiem prawidłowego wykonania pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego [7,9,31,35].

HIPEREMIA

Maksymalna hiperemia jest ekwiwalentem przepływu wieńcowego podczas maksymalnego wysiłku fizycznego. Uzyskiwana jest przez największe możliwe rozszerzenie części nasierdziowej i oporowej krążenia wieńcowego. W celu pełnego rozkurczu tętnicy nasierdziowej należy podać 0,2 mg nitrogliceryny dowieńcowo (≥ 30 s przed pomiarem FFR). Dawki powyżej 0,25 mg nie zwiększają już przepływu wieńcowego, a mogą nasilić działanie hipotensyjne. W celu rozszerzenia mikrokrążenia stosuje się leki wymienione w tab. 1.

PAPAWERYNA była referencyjnym środkiem indukującym maksymalną wazodylatację w badaniach oce-

niających przepływ wieńcowy [8,20,44]. Hiperemia po papawerynie odpowiada szczytowemu przekrwieniu po całkowitym zamknięciu naczynia przez 90 s [11]. W zdrowym naczyniu papaweryna powoduje 4–6-krotny wzrost przepływu wieńcowego. Rozkurcza mięśnie gładkie naczyń przez bezpośredni wpływ na komórki mięśniowe. Podana dowieńcowo w bolusie szybko wywołuje maksymalny spadek oporu naczyniowego i maksymalną hiperemię (10–30 s), utrzymującą się 45–60 s (plateau), co jest wystarczające do wykonania ciągłego zapisu krzywej ciśnienia w całym naczyniu (pullback) [4,29,43]. Papaweryna wydłuża odstęp QT i może wywoływać wielokształtny częstoskurcz komorowy lub migotanie komór [16,19,40,44]. Ze względu na stosunkowo długi okres półtrwania ($t_{1/2\text{pap}}=1,5-2$ h), w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, zaleca się maksymalnie 3 bolusy, w odstępach 5 min. Nie wolno stosować papaweryny z jonowymi środkami kontrastowymi z powodu możliwości krystalizacji.

ADENOZYNA powoduje wazodylatację przez pobudzenie receptora adenozyнового A_{2A} [36]. Działa silnie na mikrokrążenie, a w mniejszym stopniu na tętnice nasierdziowe, dlatego powinna być podawana łącznie z nitrogliceryną. Obniża ciśnienie tętnicze o 10–20%, co powoduje reaktywny wzrost częstości akcji serca (sama działa chrono- i dromotropowo ujemnie). Jest agonistą neselektywnym i pobudza także receptory adenozyновые A_1 , A_{2B} , i A_3 . Ma to wpływ na występowanie, najczęściej krótkotrwałych ($t_{1/2\text{ado}} < 5$ s), objawów niepożądanych: bóle zamostkowe, bóle głowy, skurcz oskrzeli, duszność, zaawansowany blok przewodzenia przedsionkowo-komorowego [3]. Jest przeciwwskazana u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub blokiem przedsionkowo-komorowym II° lub III° (z wyjątkiem chorych z wszczepionym stymulatorem serca) oraz chrobami układu oddechowego, w przebiegu których może wystąpić skurcz oskrzeli. Należy zaznaczyć, że w okresie co najmniej 12 h (najlepiej 24 h) przed zastosowaniem adenozyiny, nie wolno przyjmować leków zawierających teofilinę oraz spożywać produktów zawierających metylksantyny (kofeina, teobromina, guarana) [25].

Wlew adenozyiny w dawce 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ do żyły centralnej wywołuje hiperemię porównywalną z papaweryną podaną dowieńcowo [8,38,44] i jest obecnie uznawany za «złoty standard». Pozwala uzyskać przekrwienie szczytowe po około 1 min. Po zaprzestaniu wlewu efekt całkowicie zanika w takim samym czasie. Plateau w czasie wlewu jest stabilne, co pozwala na wykonanie zapisu krzywej ciśnienia w całym naczyniu

Tabela 1. Leki wpływające na mikrokrążenie wieńcowe

Lek	Droga podania	Dawki
Papaweryna	dowieńcowo, bolus	PTW: 12-16 mg, LTW: 16-20 mg
Adenozyina	dożylnie, wlew	140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (preferowana żyła centralna)
Adenozyina	dowieńcowo, bolus	PTW: 40 μg , LTW: 60 μg (jeżeli FFR 0,75-0,80, to kolejna dawka większa o 20-30 μg , do maks. 150 μg)



(pullback) i dokładną ocenę np. zmian rozsianych [8,26]. Gdy najniższy, stabilny wynik FFR (nadir) znajduje się w tzw. «szarej strefie» diagnostycznej (FFR 0,75–0,80), można zwiększyć dawkę wlewu do 180 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ale należy liczyć się z możliwym dalszym spadkiem ciśnienia tętniczego u niektórych pacjentów [8].

W dobie procedur wykonywanych coraz częściej z dostępu promieniowego, wlew adenozyzny do żyły udowej bywa zastępowany wlewem do żyły zgięcia łokciowego. Wątpliwości budzi jednak wybór dawki leku, z powodu teoretycznie wolniejszego powrotu żylnego do serca poprzez rozbudowaną sieć połączeń żylnych ramienia. De Bruyne i wsp. dla obu miejsc dostępu wykazali wysoką korelację wyników dla standardowej dawki 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, bez dalszego spadku wartości FFR po zastosowaniu 180 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ [8]. W trakcie wlewów do żyły obwodowej występowały jednak znaczne wahania oporu wieńcowego i dlatego nie zaleca się tego dostępu. Lindstaedt i wsp. otrzymali korelację średnich wyników FFR (wobec wlewu referencyjnego) dopiero dla dawki 170 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ wlewu do żyły obwodowej, podczas gdy dla 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ aż >10% zwężeń okazało się niedoszacowanych, niezależnie od punktu odcięcia istotności FFR (0,75 lub 0,80) [23].

Najłatwiejsze, najszybsze i najtańsze jest podawanie adenozyzny w bolusach dowieńcowych [7,26]. Maksymalna hiperemia wywoływana jest szybko (<10 s), ale ze względu na bardzo krótki czas jej trwania (\approx 10 s, bez plateau), pomiar FFR powinien być wykonany w czasie 5 s od podania bolusa. Pozwala to na ocenę pojedynczego zwężenia, ale nie nadaje się do oceny zmian rozsianych i zapisu krzywej ciśnienia metodą ciągłą (pullback) [8,26]. Niezwykle ważne jest poprawne wykonanie procedury, gdyż proste błędy techniczne mogą skutkować nieprawidłowymi wynikami. Zbyt płytkie osadzenie cewnika lub użycie cewnika z otworami bocznymi może powodować utratę części leku do aorty i niepełną hiperemię, a zbyt głęboka intubacja lub zbyt duży rozmiar cewnika, może powodować tłumienie ciśnienia. W obu przypadkach uzyskamy zawyżone wartości FFR i niedoszacowanie zwężenia.

Dawki adenozyzny podawanej dowieńcowo zmieniały się wielokrotnie wraz z ukazywaniem się wyników kolejnych badań [20,38,44]. Zalecane początkowo 12 μg do PTW i 16 μg do LTW [44] okazały się zbyt małe do wywołania pełnej hiperemii aż w 8-16% pomiarów, w porównaniu z papaweryną [8]. Jeremias i wsp. stosowali adenozyznę w dawkach 15-20 μg do PTW i 18-24 μg do LTW, porównując je do wlewu referencyjnego [18]. Użytkali dobrą korelację wyników FFR dla obu metod, ale 8,3% wyników po podaniu dowieńcowym było istotnie wyższych ($o > 0,05$) niż po wlewie, co wpłynęło na zmianę decyzji terapeutycznej. De Bruyne i wsp. [8] uzyskali po adenozyynie w dawce 20-40 μg hiperemię adekwatną dla referencyjnej papaweryny (20 mg), ale w krótkim czasie pojawiły się kolejne doniesienia o konieczności stosowania jeszcze większych dawek adenozyzny [27,32]. Casella

i wsp. otrzymali średnie wartości FFR porównywalne do wlewu dożylnego dopiero dla dawki dowieńcowej 150 μg , a wyjściowa dawka 60 μg w ponad 10% pomiarów okazała się niewystarczająca do wywołania pełnej hiperemii [5]. Bardzo duże, wzrastające dawki adenozyzny stosowali Lopez-Palop i wsp. (do 210 μg) [24], Leone i wsp. (do 600 μg) [22] oraz De Luca i wsp. (do 720 μg) [10]. Wszyscy uzyskali zależny od dawki, do maksymalnej włącznie, postępujący spadek średnich wartości FFR. W badaniu De Luca i wsp. bezwzględne różnice wartości FFR między najniższymi i najwyższymi dawkami adenozyzny były już bardzo małe (spadek z 0,79 do 0,77), ale autorzy nie wyjaśniają, czy miało to wpływ na zmianę kwalifikacji klinicznej zwężenia [10].

Wymienione leki, a także sposoby ich podawania, mają znane ograniczenia. Idealny środek do indukcji hiperemii powinien być łatwy do podania, szybko wywoływać maksymalny efekt (co najmniej 2-3-krotny wzrost przepływu wieńcowego), utrzymujący się na tyle długo, by umożliwić przeprowadzenie ciągłego zapisu krzywej ciśnienia (pullback), a jego działanie powinno być szybko odwracalne. Nie powinien też wywoływać istotnych działań niepożądanych.

Wszystkie te cechy wydaje się mieć regadenoson, jedyny zarejestrowany przez FDA i dopuszczony do użytku klinicznego (w badaniach oceniających perfuzję mięśnia serca) selektywny agonista adenozynowego receptora A_{2A} [13]. Jest to syntetyczna pochodna adenozyzny, o znacznie niższym od niej powinowactwie do tego receptora, a więc potencjalnie krótszym czasie osiągnięcia i odwracania pełnej hiperemii [13]. Wykazuje 3 razy bardziej selektywny wpływ na krążenie wieńcowe, niż systemowe [1,17,45], gdzie działa 10 razy silniej naczyniorozszerzająco od adenozyzny i wywołuje dłuższą utrzymującą się hiperemię [48].

REGADENOSON podawany jest w stałej dawce niezależnie od masy ciała, 400 $\mu\text{g}/5\text{mL}$ przez 10 s w bolusie do żyły obwodowej. Maksymalną hiperemię wywołuje po około 30 s, z plateau utrzymującym się 2-4 min. Czas półtrwania wynosi $t_{1/2\text{Reg}} = 5,2 \pm 0,2$ min [14,15,47]. Charakteryzuje się korzystniejszym od adenozyzny profilem działań niepożądanych przez znikome oddziaływanie na receptor A_1 (wpływ na zaburzenia przewodzenia) [13] i zupełny brak na A_{2B} (reakcja bronchospastyczna) [12,49]. Działanie regadenosonu może być zniesione przez aminofilinę i teofilinę.

W dwóch badaniach porównano regadenoson z wlewem adenozyzny do żyły obwodowej. Nair i wsp. stosowali dawkę adenozyzny 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ przez 2 min, uzyskując doskonałą liniową korelację wszystkich wyników dla punktu odcięcia istotności $\text{FFR} < 0,80$ [28]. Dla bardziej rygorystycznego punktu odcięcia ($\text{FFR} < 0,75$) w jednym przypadku wynik był istotnie niższy po bolusie regadenosonu ($\text{FFR}_{\text{Ado}} = 0,77$ vs. $\text{FFR}_{\text{Reg}} = 0,71$), co wpłynęło na zmianę sposobu leczenia. Średni czas do osiągnięcia maksymalnej hiperemii był krótszy po regadenosonie

(34 s vs. 76 s). Wpływ obu leków na częstość rytmu serca i ciśnienie tętnicze był porównywalny. Więcej pacjentów nie zgłaszało żadnych działań niepożądanych po regadenosonie, a jeżeli takie występowały, to rzadziej i były mniej nasilone niż po adenozyinie. Po żadnym z leków nie pojawiły się nowe zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, ani skurcz oskrzeli wymagający interwencji. Arumugham i wsp. zastosowali większą dawkę adenozyiny (175 µg/kg/min przez 3 min) i także uzyskali silną liniową korelację wyników ($FFR_{Ado}=0,84\pm 0,08$ vs. $FFR_{Reg}=0,84\pm 0,09$) [2]. Hiperemia po regadenosonie osiągnięta była prawie dwukrotnie szybciej. Wpływ na częstość rytmu serca i ciśnienie tętnicze był podobny. W obu grupach nie wystąpiły istotne dolegliwości kliniczne, a tylko po adenozyinie u dwóch pacjentów wystąpił przemijający blok przedsionkowo-komorowy III°.

Największą zaletą regadenosonu jest bardzo prosty sposób jego podania, który eliminuje potrzebę zakładania dodatkowego dostępu do żyły udowej, użycia pompy infuzyjnej, czy ustalania dawki zależnie od masy ciała pacjenta. Dodatkowo otrzymujemy szybszą i dłuższą trwającą maksymalną hiperemię, przy mniejszej licz-

bie działań niepożądanych. Jednak, aby regadenoson znalazł zastosowanie w zaleceniach indukcji hiperemii wieńcowej, muszą być przeprowadzone dalsze badania na większej liczbie, w różnych stanach klinicznych, z uwzględnieniem wszystkich typów zmian w naczyniach wieńcowych (np. rozsiiane, ostialne) oraz oceną powtarzalności wyników.

PODSUMOWANIE

Do prawidłowego pomiaru FFR najważniejsze jest osiągnięcie maksymalnej i stabilnej hiperemii. Zalecany obecnie wlew 140 µg/kg/min adenozyiny do żyły centralnej nie jest szeroko stosowany ze względu na stosunkowo złożony sposób przygotowania oraz wysoki koszt procedury. Dowięńcowe podawanie adenozyiny w bolusach jest łatwiejsze i tańsze, ale nie zawsze może być wykorzystane (np. do oceny zmian rozsianych). Regadenoson łącząc zalety obu powyższych metod, bez ich głównych wad, może się przyczynić do znacznego uproszczenia procedury pomiaru FFR i większego jej rozpowszechnienia. Wymaga tylko pełnego udokumentowania klinicznego swojej «idealnej charakterystyki».

PIŚMIENICTWO

- [1] Al Jaroudi W., Iskandrian A.E.: Regadenoson: a new myocardial stress agent. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009; 54: 1123-1130
- [2] Arumugham P., Figueredo V.M., Patel P.B., Morris D.L.: Comparison of intravenous adenosine and intravenous regadenoson for the measurement of pressure-derived coronary fractional flow reserve. *EuroIntervention*, 2013; 8: 1166-1171
- [3] Auchampach J.A., Bolli R.: Adenosine receptor subtypes in the heart: therapeutic opportunities and challenges. *Am. J. Physiol.*, 1999; 276: H1113-H1116
- [4] Bookstein J.J., Higgins C.B.: Comparative efficacy of coronary vasodilatory methods. *Invest. Radiol.*, 1977; 12: 121-127
- [5] Casella G., Leibig M., Schiele T.M., Schrepf R., Seelig V., Stempfle H.U., Erdin P., Rieber J., König A., Siebert U., Klauss V.: Are high doses of intracoronary adenosine an alternative to standard intravenous adenosine for the assessment of fractional flow reserve? *Am. Heart J.*, 2004; 148: 590-595
- [6] De Bruyne B., Bartunek J., Sys S.U., Pijls N.H., Heyndrickx G.R., Wijns W.: Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation*, 1996; 94: 1842-1849
- [7] De Bruyne B., Paulus W.J., Pijls N.H.: Rationale and application of coronary transstenotic pressure gradient measurements. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.*, 1994; 33: 250-261
- [8] De Bruyne B., Pijls N.H., Barbato E., Bartunek J., Bech J.W., Wijns W., Heyndrickx G.R.: Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation*, 2003; 107: 1877-1883
- [9] De Bruyne B., Sarma J.: Fractional flow reserve: a review: invasive imaging. *Heart*, 2008; 94: 949-959
- [10] De Luca G., Venegoni L., Iorio S., Giuliani L., Marino P.: Effects of increasing doses of intracoronary adenosine on the assessment of fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc. Interv.*, 2011; 4: 1079-1084
- [11] Downey H.F., Bashour F.A., Boatwright R.B., Parker P.E., Kechejian S.J.: Uniformity of transmural perfusion in anesthetized dogs with maximally dilated coronary circulations. *Circ. Res.*, 1975; 37: 111-117
- [12] Feoktistov I., Polosa R., Holgate S.T., Biaggioni I.: Adenosine A2B receptors: a novel therapeutic target in asthma? *Trends Pharmacol. Sci.*, 1998; 19: 148-153
- [13] Gao Z., Li Z., Baker S.P., Lasley R.D., Meyer S., Elzein E., Palle V., Zablocki J.A., Blackburn B., Belardinelli L.: Novel short-acting A2A adenosine receptor agonists for coronary vasodilation: inverse relationship between affinity and duration of action of A2A agonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2001; 298: 209-218
- [14] Hendel R.C., Mahmarian J.J., Bateman T.M., Cerqueira M.D., Iskandrian A.E., Jerling M., Abdallah H.Y., Leppo J.A.: Initial results regarding the safety, tolerability, and hemodynamic effects of CVT-3146, a selective adenosine A2A agonist, in patients undergoing pharmacologic stress SPECT myocardial perfusion imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004; 43 (suppl. 2): A367
- [15] Hendel R.C., Mahmarian J.J., Cerqueira M.D.: Pharmacologic stress SPECT myocardial perfusion imaging with a selective A2A agonist: results of a pilot study comparing adenosine with CVT-3146. *Circulation*, 2003; 108: 17
- [16] Inoue T., Asahi S., Takayanagi K., Morooka S., Takabatake Y.: QT prolongation and possibility of ventricular arrhythmias after intracoronary papaverine. *Cardiology*, 1994; 84: 9-13
- [17] Iskandrian A.E., Bateman T.M., Belardinelli L., Blackburn B., Cerqueira M.D., Hendel R.C., Lieu H., Mahmarian J.J., Olmsted A., Underwood S.R., Vitola J., Wang W.; ADVANCE MPI Investigators: Adenosine versus regadenoson comparative evaluation in myocardial perfusion imaging: results of the ADVANCE phase 3 multicenter international trial. *J. Nucl. Cardiol.*, 2007; 14: 645-658
- [18] Jeremias A., Whitbourn R.J., Filardo S.D., Fitzgerald P.J., Cohen D.J., Tuzcu E.M., Anderson W.D., Abizaid A.A., Mintz G.S., Yeung A.C., Kern M.J., Yock P.G.: Adequacy of intracoronary versus intravenous adenosine-induced maximal coronary hyperemia for fractional flow reserve measurements. *Am. Heart J.*, 2000; 140: 651-657



- [19] Kern M.J., Deligonul U., Serota H., Gudipati C., Buckingham T.: Ventricular arrhythmia due to intracoronary papaverine: analysis of QT intervals and coronary vasodilatory reserve. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.*, 1990; 19: 229-236
- [20] Kern M.J., Deligonul U., Tatineni S., Serota H., Aguirre F., Hilton T.C.: Intravenous adenosine: continuous infusion and low dose bolus administration for determination of coronary vasodilator reserve in patients with and without coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1991; 18: 718-729
- [21] Koo B.K., Park K.W., Kang H.J., Cho Y.S., Chung W.Y., Youn T.J., Chae I.H., Choi D.J., Tahk S.J., Oh B.H., Park Y.B., Kim H.S.: Physiological evaluation of the provisional side-branch intervention strategy for bifurcation lesions using fractional flow reserve. *Eur. Heart J.*, 2008; 29: 726-732
- [22] Leone A.M., Porto I., De Caterina A.R., Basile E., Aurelio A., Gardi A., Russo D., Laezza D., Nicolli G., Burzotta F., Trani C., Mazzari M.A., Mongiardo R., Rebuzzi A.G., Crea F.: Maximal hyperemia in the assessment of fractional flow reserve: intracoronary adenosine versus intracoronary sodium nitroprusside versus intravenous adenosine: the NASCI (Nitroprussiato versus Adenosina nelle Stenosi Coronariche Intermedie) study. *JACC Cardiovasc. Interv.*, 2012; 5: 402-408
- [23] Lindstaedt M., Bojara W., Holland-Letz T., Yazar A., Fadgyas T., Müller L., Mügge A., Germing A.: Adenosine-induced maximal coronary hyperemia for myocardial fractional flow reserve measurements: comparison of administration by femoral venous versus antecubital venous access. *Clin. Res. Cardiol.*, 2009; 98: 717-723
- [24] Lopez-Palop R., Saura D., Pinar E., Lozano I., Pérez-Lorente F., Picó F., Valdez M.: Adequate intracoronary adenosine doses to achieve maximum hyperaemia in coronary functional studies by pressure derived fractional flow reserve: a dose response study. *Heart*, 2004; 90: 95-96
- [25] Majd-Ardekani J., Clowes P., Menash-Bonsu V., Nunan T.O.: Time for abstention from caffeine before an adenosine myocardial perfusion scan. *Nucl. Med. Commun.*, 2000; 21: 361-364
- [26] McGeoch R.J., Oldroyd K.G.: Pharmacological options for inducing maximal hyperaemia during studies of coronary physiology. *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, 2008; 71: 198-204
- [27] Murtagh B., Higano S., Lennon R., Mathew V., Holmes D.R.Jr., Lerman A.: Role of incremental doses of intracoronary adenosine for fractional flow reserve assessment. *Am. Heart J.*, 2003; 146: 99-105
- [28] Nair P.K., Marroquin O.C., Mulukutla S.R., Khandhar S., Gulati V., Schindler J.T., Lee J.S.: Clinical utility of regadenoson for assessing fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc. Interv.*, 2011; 4: 1085-1092
- [29] Parker P.E., Bashour F.A., Downey H.F., Boutros I.S.: Coronary reperfusion: effects of vasodilators (papaverine and adenosine). *Am. Heart J.*, 1977; 93: 66-72
- [30] Pijls N.H.: Optimum guidance of complex PCI by coronary pressure measurement. *Heart*, 2004; 90: 1085-1093
- [31] Pijls N.H., De Bruyne B.: Coronary pressure measurement and fractional flow reserve. *Heart*, 1998; 80: 539-542
- [32] Pijls N.H., De Bruyne B.: Maximum hyperemic stimuli. W: Coronary Pressure. 2nd ed. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2000; 97-107
- [33] Pijls N.H., De Bruyne B., Peels K., Van Der Voort P.H., Bonnier H.J., Bartunek J., Koolen J.J.: Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 334: 1703-1708
- [34] Pijls N.H., Van Gelder B., Van der Voort P., Peels K., Bracke F.A., Bonnier H.J., el Gamal M.I.: Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation*, 1995; 92: 3183-3193
- [35] Pijls N.H., van Son J.A., Kirkeeide R.L., De Bruyne B., Gould K.L.: Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*, 1993; 87: 1354-1367
- [36] Shryock J.C., Belardinelli L.: Adenosine and adenosine receptors in the cardiovascular system: biochemistry, physiology, and pharmacology. *Am. J. Cardiol.*, 1997; 79: 2-10
- [37] Tonino P.A., Fearon W.F., De Bruyne B., Oldroyd K.G., Leeser M.A., Ver Lee P.N., Mccarthy P.A., Van't Veer M., Pijls N.H.: Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010; 55: 2816-2821
- [38] van der Voort P.H., van Hagen E., Hendrix G., van Gelder B., Bech J.W., Pijls N.H.: Comparison of intravenous adenosine to intracoronary papaverine for calculation of pressure-derived fractional flow reserve. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.*, 1996; 39: 120-125
- [39] Vogel R.A.: Assessing stenosis significance by coronary arteriography: are the best variables good enough? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1988; 12: 692-693
- [40] Vrolix M., Piessens J., De Geest H.: Torsades de pointes after intracoronary papaverine. *Eur. Heart J.*, 1991; 12: 273-276
- [41] White C.W., Wright C.B., Doty D.B., Hiratzka L.F., Eastham C.L., Harrison D.G., Marcus M.L.: Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N. Engl. J. Med.*, 1984; 310: 819-824
- [42] Wijns W., Kolh P., Danchin N., Di Mario C., Falk V., Folliguet T., Garg S., Huber K., James S., Knuuti J., Lopez-Sendon J., Marco J., Menicanti L., Ostojic M., Piepoli M.F. i wsp.; Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI): Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.*, 2010; 31: 2501-2555
- [43] Wilson R.F., White C.W.: Intracoronary papaverine: an ideal coronary vasodilator for studies of the coronary circulation in conscious humans. *Circulation*, 1986; 73: 444-451
- [44] Wilson R.F., Wyche K., Christensen B.V., Zimmer S., Laxson D.D.: Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation*, 1990; 82: 1595-1606
- [45] Xu J., Secaira R., Kussmaul W.: Coronary vasodilation by a short acting, low affinity A2A adenosine receptor agonist in anesthetized closed chest dogs: a second generation of coronary artery pharmacologic stressor. *Circulation*, 2000; 102: II-810
- [46] Yong A.S., Ng A.C., Brieger D., Lowe H.C., Ng M.K., Kritharides L.: Three-dimensional and two-dimensional quantitative coronary angiography, and their prediction of reduced fractional flow reserve. *Eur. Heart J.*, 2011; 32: 345-353
- [47] Zablocki J., Palle V., Blackburn B.: Novel short acting coronary vasodilators that are functionally selective for the A2A receptor based on 2-heterocyclic substituted adenosine derivatives. *Drug Dev. Res.*, 2000; 50: 63
- [48] Zhao G., Linke A., Xu X., Ochoa M., Belloni F., Belardinelli L., Hintze T.H.: Comparative profile of vasodilation by CVT-3146, a novel A2A receptor agonist, and adenosine in conscious dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003; 307: 182-189
- [49] Zhong H., Belardinelli L., Maa T., Feoktistov I., Biaggioni I., Zeng D.: A2B adenosine receptors increase cytokine release by bronchial smooth muscle cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2004; 30: 118-125

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.