

ผลของการเพิ่มปริมาณยา adenosine bolus สี่ระดับขนาดผ่านทางหลอดเลือดแดงโคโรนารีต่อการประเมินค่า fractional flow reserve

ธรรมรัฐ จันทกณสุวรรณ พ.บ.*, ชยินทร์ธ ปทุมานนท์ พ.บ., วท.ม., วท.ด.**

ธรรมากร เจริญบุญ พ.บ., วท.ม., ประด.***, ถิลก ภิกโยภิก พ.บ.****

บทคัดย่อ

ความเป็นมา : ในปัจจุบันนี้การตรวจวัด fractional flow reserve (FFR) ที่รอยตีบหลอดเลือดหัวใจผ่านสายสวนหัวใจถือเป็นมาตรฐานในการประเมินภาวะหัวใจขาดเลือดที่เกิดจากรอยตีบนั้น โดยการตรวจวัด FFR จะมีการให้ยา adenosine ที่มีฤทธิ์ทำให้เส้นเลือดฝอยในหัวใจขยายตัวให้เลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจอย่างเต็มที่ (coronary maximal hyperemia) ทั้งนี้ทั้งนี้มาตรฐานการตรวจวัดในปัจจุบันคือการให้ adenosine หยดทางหลอดเลือดดำใหญ่ทำให้มีข้อเสียคือต้องใช้ adenosine ในปริมาณมากและต้องมีการใส่สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ที่บริเวณขาหนีบหรือต้นคอ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาผลของการตรวจวัด FFR ในรอยตีบหลอดเลือดหัวใจโดยการให้ยา adenosine สี่ระดับขนาดโดยตรง (50, 100, 150, 200 ไมโครกรัม) ในหลอดเลือดโคโรนารีด้านซ้ายและด้านขวาโดยจะศึกษาความสัมพันธ์ของการที่มีค่า $FFR \leq 0.80$ ที่ระดับขนาดต่าง ๆ ดังกล่าว

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาวิจัยย้อนหลังเชิงพรรณนาโดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยของสถาบันโรคทรวงอกที่มีรอยตีบหลอดเลือดหัวใจ (30-90% diameter stenosis) ที่ได้รับการตรวจวัด FFR ตั้งแต่สิงหาคม พ.ศ. 2554 จนถึงกรกฎาคม พ.ศ. 2564

ผลการศึกษา : จากรอยตีบหลอดเลือดหัวใจ 1,288 รอยโรคเมื่อตัดรอยโรคตามเกณฑ์การคัดออกแล้วเหลือ 1,055 รอยโรคที่นำมาวิเคราะห์ต่อ พบว่าโดยรวมแล้วมีรอยตีบหลอดเลือดหัวใจที่มีค่า $FFR \leq 0.80$ ที่เข้าได้กับการที่รอยตีบนี้มีผลทำให้กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดจำนวน 233 รอยโรค คิดเป็น ร้อยละ 22.09 หรือประมาณหนึ่งในห้าของรอยโรคที่ได้รับการตรวจ โดยการเพิ่มขนาด adenosine เป็น 150 หรือ 200 ไมโครกรัม เมื่อเทียบกับการให้ adenosine ในขนาด 50 หรือ 100 ไมโครกรัม ในหลอดเลือดโคโรนารีด้านซ้ายจะเพิ่มค่าของการที่มีค่า $FFR \leq 0.80$ จาก 162/793 รอยโรค (ร้อยละ 20.43) เป็น 194/793 รอยโรค (ร้อยละ 24.46) และยังคงให้ผลเช่นเดียวกันในหลอดเลือดโคโรนารีด้านขวา คือ พบค่าของการที่มีค่า $FFR \leq 0.80$ เพิ่มขึ้นจาก 24/262 รอยโรค (ร้อยละ 9.16) เป็น 39/262 รอยโรค (ร้อยละ 14.89)

สรุปและข้อเสนอแนะ: การตรวจวัด fractional flow reserve (FFR) โดยใช้ adenosine สีระดับขนาดที่ให้โดยตรงในหลอดเลือดโคโรนารีเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการประเมินภาวะหัวใจขาดเลือด โดยการให้ adenosine ถึงระดับขนาด 150 และ 200 ไมโครกรัม จะช่วยเพิ่มความถี่ของการตรวจพบรอยตีบที่มีค่า $FFR \leq 0.80$ ทั้งในการตรวจ FFR ของหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีฝั่งซ้ายและฝั่งขวา

คำสำคัญ: fractional flow reserve การให้อดีโนซินทางหลอดเลือดโคโรนารี
หัตถการรักษาโรคหลอดเลือดโคโรนารีผ่านสายสวน

*กลุ่มงานอายุรศาสตร์หัวใจ สถาบันโรคทรวงอก

**ศูนย์ระบาดวิทยาคลินิกและสถิติศาสตร์คลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

***ภาควิชาระบาดวิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

****ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ติดต่อเกี่ยวกับบทความ : ธรรมรัฐ ฉันทแดนสุวรรณ E-mail : dansuwan@gmail.com

วันที่รับเรื่อง : 5 ตุลาคม 2564 วันที่ส่งแก้ไข : 15 เมษายน 2565 วันที่ตีพิมพ์ : 18 เมษายน 2565

RESULT OF FOUR INCREASING DOSES OF INTRACORONARY ADENOSINE BOLUS ON FRACTIONAL FLOW RESERVE ASSESSMENT

Thamarath Chantadansuwan M.D.*, Jayanton Patumanond M.D., M.Sc., D.Sc.**

Thammanard Charernboon M.D., M.Sc., Ph.D.***, Dilok Piyayotai M.D.****

ABSTRACT

BACKGROUND: Measuring fractional flow reserve (FFR) via coronary catheter is now the current standard in quantifying the significant physiology of coronary stenosis-induced myocardial ischemia. During the procedure, adenosine, which is an action by inducing capillaries vasodilatation to establish maximal coronary hyperemia, will be administered. Because standard protocol now is adenosine infusion via a large central vein, resulting in disadvantages of the procedure as requiring a large amount of adenosine and vascular catheter insertion to groin or neck region.

OBJECTIVE: To study the effect of four increasing doses of direct intracoronary adenosine bolus (50, 100, 150, 200 mcg) FFR measurement in coronary stenotic lesions in both left and right coronary arteries on the cumulative frequency of $\text{FFR} \leq 0.80$ at each dose.

METHODS: A retrospective descriptive research from medical record data on the FFR measurement in patients with coronary stenotic lesions (30-90% diameter stenosis) at Central Chest Institute of Thailand from August 2011 to July 2021 was conducted.

RESULTS: After the exclusion criteria, 1,055 of 1,288 coronary stenotic lesions received further analyses. The number of coronary stenotic lesions with $\text{FFR} \leq 0.80$, which represented myocardial ischemia, was 233 lesions (22.09%, or about one-fifth of lesions underwent FFR). Compared with the 50 and 100 mcg doses, adenosine 150 and 200 mcg boluses into the left coronary artery increased the cumulative frequency of $\text{FFR} \leq 0.80$ from 162/793 lesions (20.43%) to 194/793 lesions (24.46%). The same results also occurred in the right coronary artery; adenosine 150 and 200 mcg boluses increased the cumulative frequency of $\text{FFR} \leq 0.80$ from 24/262 lesions (9.16%) to 39/262 lesions (14.89%).

CONCLUSSIONS AND RECOMMENDATIONS: FFR measurement with four increasing doses of direct intracoronary adenosine bolus is an alternative to assess myocardial ischemic status. Giving adenosine bolus up to 150 and 200 mcg will increase the cumulative frequency of FFR ≤ 0.80 in both left and right coronary arteries.

KEYWORDS: fractional flow reserve, intracoronary adenosine, percutaneous coronary intervention

*Department of Cardiology, Central Chest Institute of Thailand, Nonthaburi, Thailand.

**Center for Clinical Epidemiology and Clinical Statistics, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand.

***Department of Clinical Epidemiology, Faculty of Medicine, Thammasat University, Pathum Thani, Thailand.

****Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Thammasat University, Pathum Thani, Thailand.

Corresponding Author: Thamarath Chantadansuwan E-mail: dansuwan@gmail.com

Accepted date: 5 October 2021 Revise date: 15 April 2022 Publish date: 18 April 2022

ความเป็นมา

การรักษาโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (coronary artery disease) โดยพิจารณาจากภาพฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ (coronary angiography หรือ CAG) แล้วทำการประเมินด้วยสายตา (visual estimation) นั้นยังมีข้อจำกัดในทางปฏิบัติเพราะอาจทำให้ประเมินความรุนแรงของรอยตีบหลอดเลือดหัวใจ (coronary stenotic lesion) ได้ต่ำหรือสูงกว่าความเป็นจริง (under or overestimation) ซึ่งส่งผลต่อการตัดสินใจรักษาเพื่อเพิ่มเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจ (coronary revascularization) ที่ผิดพลาดได้ไม่ว่าจะเป็นการทำการฉีดยาขยายหลอดเลือดหัวใจผ่านสายสวน (percutaneous coronary intervention หรือ PCI) หรือการส่งผู้ป่วยเข้ารับการผ่าตัดทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery bypass graft surgery หรือ CABG)

ในปัจจุบันนี้การตรวจวัดค่า fractional flow reserve (FFR) ที่รอยตีบหลอดเลือดหัวใจผ่านสายสวนหัวใจถือเป็นมาตรฐาน (reference standard) ในการประเมินนัยสำคัญทางสรีรวิทยาของภาวะหัวใจขาดเลือดที่เกิดจากรอยตีบนั้น การตรวจวัดค่า FFR จะช่วยบอกว่ารอยตีบที่จุดใดของเส้นเลือดหัวใจเส้นไหนที่ควรได้รับการทำ revascularization¹⁻² จากการที่การตรวจวัดค่า FFR เป็นที่นิยมแพร่หลายมากขึ้นทาง European Society of Cardiology (ESC) ได้เริ่มให้คำแนะนำเกี่ยวกับการทำ FFR ไว้ใน guideline myocardial revascularization 2010 ว่าควรทำ FFR ใน multivessel PCI โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อไม่มีหลักฐานว่า มีภาวะหัวใจขาดเลือดจาก non-invasive imaging stress test (class of recommendation I)³ หลังจากนั้นได้มี guideline ทั้งทางฝั่งยุโรปและสหรัฐอเมริกาได้เพิ่มข้อบ่งชี้ในการตรวจวัด FFR ในรอยตีบหลอดเลือดหัวใจลักษณะอื่น ๆ เพิ่มขึ้น⁴⁻⁶ adenosine เป็นสาร purine nucleoside ที่ถูกสร้างโดยเซลล์ทุกเซลล์ของร่างกายมนุษย์โดยมีหน้าที่สำคัญหลายอย่างหน้าที่อย่างหนึ่ง คือ ควบคุมปริมาณเลือดไปยังอวัยวะภายในที่สำคัญรวมถึงหัวใจด้วยโดยการออกฤทธิ์ให้

มี capillary vasodilatation ผ่าน A2 receptor ที่อยู่ตาม endothelium cell โดยทำให้เกิด endothelial-dependent relaxation of smooth muscle cell เมื่อ adenosine ออกฤทธิ์ที่เส้นเลือดแดงทั่วร่างกาย (peripheral artery) จะทำให้เกิด systemic vasodilatation เกิดความดันต่ำหรือ hypotension ได้และเมื่อ adenosine ออกฤทธิ์ใน coronary capillaries ก็จะทำให้เกิด coronary capillaries vasodilatation เช่นกัน เป็นการเพิ่มเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจหรือทำให้เกิด hyperemia of myocardium cell นอกจากนี้ adenosine ยังออกฤทธิ์ผ่าน A1 receptor ที่อยู่ at atrioventricular node ทำให้เกิด transient AV block ได้เมื่อได้รับ intravenous หรือ intracoronary adenosine อีกด้วย ในภาวะปกติหลอดเลือดหัวใจจะมี autoregulation โดยระบบประสาทอัตโนมัติทำให้มี arteriolar tone อยู่ระดับหนึ่งทำให้เมื่อวัด pressure และ flow ของเลือดในหลอดเลือดหัวใจเส้นนั้น แล้วนำมาพลอตเป็นกราฟจะพบว่าความสัมพันธ์ระหว่าง pressure และ flow นี้ไม่ได้แปรตามกันเป็นเส้นตรง แต่เมื่อใดที่เราทำให้เกิด coronary hyperemia ให้เกิด maximal coronary capillaries vasodilatation โดยใช้ intracoronary หรือ intravenous adenosine drip ก็จะพบว่า ความสัมพันธ์ระหว่าง pressure และ flow นี้จะแปรตามกันเป็นลักษณะเส้นตรง ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการใช้ค่าสัดส่วนของ pressure (Pd/Pa หรือ ratio of pressure distal to coronary lesion divided by pressure of aorta) ที่เกิดขึ้นเมื่อมี maximal coronary hyperemia มาเป็นตัวแทนค่าสัดส่วนของ flow (ทั้ง ๆ ที่ชื่อของการตรวจ คือ Fractional flow reserve : FFR แต่ในทางปฏิบัติเมื่อให้ adenosine จนมี maximal coronary hyperemia แล้วสามารถใช้ค่าสัดส่วนของ pressure มาเป็นตัวแทนในการคำนวณได้เพราะความสัมพันธ์ระหว่าง flow กับ pressure จะเป็นเส้นตรงแล้ว)

การที่จะตรวจวัด FFR ให้ได้ค่าที่ถูกต้องที่สุดนั้นขึ้นอยู่กับวิธีการที่ได้วัดค่าสัดส่วน Pd/Pa ในขณะที่หลอดเลือดหัวใจมี maximal hyperemia โดยมาตรฐานการให้ adenosine ให้เกิด coronary maximal hyperemia ในปัจจุบันก็คือ การให้ adenosine หยดเข้าทางหลอดเลือดดำขนาดใหญ่ (large central vein) ได้แก่ femoral vein, subclavian vein ในขนาด 140 mcg/kg/min ซึ่งต้องการใช้ adenosine ที่มีขนาดบรรจุ 6 mg (ปริมาตร 2 cc) ในหนึ่งหลอด (vial) ประมาณ 5 ถึง 6 หลอดที่จะทำให้เกิด maximal hyperemia ได้ประมาณ 2-3 นาที ซึ่งในบางครั้งในขณะที่ทำให้ intravenous adenosine เพื่อทำให้เกิด maximal hyperemia นั้นก็ยังพบว่า ค่า Pd/Pa ยังคงมีการเปลี่ยนแปลงขึ้น ๆ ลง ๆ (fluctuation) ได้ทั้งนี้ทั้งนั้นขึ้นกับอัตราเร็วในการ metabolize ยาหรือการจับกับ A2 receptor ของแต่ละคน เมื่อเกิดผลลักษณะดังนั้นขึ้นให้ยึดถือเอาค่า Pd/Pa ที่วัดได้ที่มีค่าต่ำที่สุดถือเอาเป็นค่า Pd/Pa ที่อยู่ในภาวะ maximal hyperemia คือถือเป็นค่า FFR เสมอ⁷⁻⁸ ดังนั้นในกรณีที่ใช้ intracoronary adenosine bolus เพื่อทำให้เกิด coronary maximal hyperemia นั้นจึงยึดเอาค่า Pd/Pa ที่มีค่าต่ำที่สุดเป็น Pd/Pa ที่วัดได้เมื่ออยู่ในภาวะ maximal hyperemia คือ เป็นค่า FFR ของรอยตีบหลอดเลือดหัวใจนั้นเช่นกัน

จากการที่มาตรฐานในการตรวจวัด FFR นั้นยังคงแนะนำให้ใช้ adenosine หยดผ่านเครื่องควบคุมการให้สารละลายทางหลอดเลือด (infusion pump) ทางหลอดเลือดดำใหญ่ได้แก่หลอดเลือดดำ femoral หรือ subclavian^{5,9} ซึ่งไม่สะดวกในทางปฏิบัติ แพทย์ผู้ทำการตรวจวัด FFR ส่วนใหญ่จึงนิยมให้ adenosine ผ่านสายสวนหัวใจเข้าทางหลอดเลือดโคโรนารีโดยตรง (intracoronary bolus) ในขนาดต่าง ๆ กันดังตัวอย่าง

ผู้วิจัยแต่ละท่าน¹⁰⁻¹⁹ จนกระทั่งปีค.ศ. 2017 ทางเว็บไซต์สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งสหรัฐอเมริกาในส่วนของ expert analysis จึงได้ออกคำแนะนำเกี่ยวกับระดับปริมาณ adenosine ที่ใช้ในการวัด FFR ด้วยวิธี intracoronary bolus นี้ออกมา²⁰

สถาบันโรคทรวงอกได้เริ่มนำการตรวจวัดค่า FFR มาใช้ในผู้ป่วยโรคเส้นเลือดหัวใจตีบที่มีการตีบ 30-90% diameter stenosis จากการประเมินด้วยสายตาเพื่อประกอบการพิจารณาทำ further revascularization ตั้งแต่สิงหาคม พ.ศ.2554 เป็นต้นมาโดย protocol ประมาณเกือบครึ่งหนึ่งของการให้ intracoronary adenosine bolus ของทางสถาบัน คือ 4 increasing doses จาก 50 เป็น 100 เป็น 150 เป็น 200 ไมโครกรัม (mcg) เมื่อพิจารณาตั้งแต่เริ่มตรวจจนถึงกรกฎาคม พ.ศ. 2564 พบว่า มีผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจ FFR ไปแล้วกว่า 1,000 ราย ดังนั้นจึงเป็นโอกาสที่จะนำข้อมูล FFR ของผู้ป่วยในสถาบันซึ่งเป็น real world daily practice ที่ได้บันทึกไว้มาวิเคราะห์เทียบกับการศึกษาที่ส่วนใหญ่เป็น experimental study ของต่างประเทศ

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลของยา adenosine ที่ให้โดยตรงในหลอดเลือดโคโรนารี (direct intracoronary bolus) ที่ระดับขนาดต่าง ๆ กัน (50, 100, 150, 200 ไมโครกรัม) ในขณะทำการตรวจวัดค่า FFR ในรอยตีบหลอดเลือดหัวใจทั้งด้านซ้ายและด้านขวา โดยจะศึกษาความถี่สะสม (cumulative frequency) ของการที่มีค่า FFR ≤ 0.80 เมื่อให้ intracoronary adenosine bolus ในขนาดที่เพิ่มขึ้นดังกล่าว

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาวิจัยเชิงพรรณนา (descriptive research) เกี่ยวกับการตรวจวัดค่า FFR ด้วยวิธีที่ให้ adenosine โดยตรงในหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีโดยเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective cross-sectional study) จากเวชระเบียนและใบรายงานผลการทำหัตถการรักษาโรคหลอดเลือดหัวใจ (catheterization report) โดยผังการศึกษา (Study flow) (รูปที่ 1)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยใน (inpatient) ของสถาบันโรคทรวงอก ที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (coronary artery disease) ที่ได้รับการฉีดสีตรวจหลอดเลือดหัวใจและทำการตรวจวัดค่า FFR เพื่อประกอบการพิจารณาให้การรักษาเพิ่มเติมเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจ (coronary revascularization) ตั้งแต่สิงหาคม พ.ศ. 2554 จนถึงกรกฎาคม พ.ศ. 2564

เกณฑ์การคัดเข้า (Inclusion criteria) :

- 1) อายุมากกว่า 18 ปี
- 2) ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (coronary artery disease) ที่มีเปอร์เซ็นต์ความตีบ 30-90% diameter stenosis จากการประเมินด้วยสายตา ที่ได้รับการตรวจวัดค่า FFR โดยการใช้ intracoronary adenosine bolus protocol ครบทั้ง 4 ขนาด (50, 100, 150, 200 mcg) หรือได้รับไม่ครบทั้ง 4 ขนาด แต่ได้รับอย่างน้อย 1 ขนาดของ the lower dose (50 หรือ 100 mcg) ร่วมกับได้รับอย่างน้อย 1 ขนาดของ the higher dose (150 หรือ 200 mcg)

เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) :

- 1) ได้รับการตรวจวัดค่า FFR โดยการใช้ intravenous adenosine infusion protocol
- 2) รอยโรคที่เป็น aorto-ostial lesion (รอยโรคที่อยู่ในช่วง 3 mm แรกถัดจาก ostium ของ left main หรือ ostium ของ right coronary artery) หรือ diffuse lesion (รอยโรคที่มีความยาวมากกว่า 20 mm)²¹
- 3) ผู้ป่วยที่อยู่ในช่วง 4 วันแรกของ acute ST elevation myocardial infarction

นิยามศัพท์

การแบ่งกลุ่มอายุผู้ป่วยแบ่งเป็น 2 กลุ่มอิงตาม WHO definition of elderly²² ที่กำหนดผู้สูงอายุ คือผู้ป่วยที่อายุ >65 ปี

Body mass index (BMI) แบ่งตาม Centers for disease control and prevention (CDC) ประเทศสหรัฐอเมริกา ที่กำหนด BMI ≥ 25 kg/m² เป็น overweight เปอร์เซ็นต์ความตีบของหลอดเลือดหัวใจใช้เกณฑ์ของ ACCF/AHA/SCAI 2011 Guideline for percutaneous coronary intervention โดยกรณีที่เป็นรอยตีบหลอดเลือดหัวใจในหลอดเลือดหัวใจที่ไม่ใช่ท่อเมน (non-left main disease) พิจารณาเปอร์เซ็นต์ความตีบของหลอดเลือดหัวใจจากการประเมินด้วยสายตา (percent diameter stenosis by visual estimation) ที่ $\geq$ ร้อยละ 70 และ $\geq$ ร้อยละ 50 กรณีที่เป็นรอยตีบหลอดเลือดหัวใจในหลอดเลือดหัวใจที่เป็นท่อเมน (left main disease) จึงจะถือว่ามีความสำคัญทางคลินิกควรได้รับการทำ myocardial revascularization ต่อไป⁴ เพื่อให้สามารถนำผลวิจัยนี้ไปใช้งานได้ง่ายในทางคลินิก

การวัดค่า FFR

วิธีการวัดค่า FFR สามารถทำผ่านเส้นเลือดแดงที่ขาหนีบ (transfemoral) หรือเส้นเลือดแดงที่ข้อมือ (transradial) ก็ได้เพราะอาศัยพื้นฐานหลักการเดียวกัน กรณีที่ทำผ่านทางเส้นเลือดแดงที่ขาหนีบเริ่มจากการแทงเส้นเลือดแดง common femoral artery ด้วยเข็มแทงแล้วสอดใส่ 0.035" guide wire เข้าไปแล้วแลกเอาเข็มแทงออกแล้วใส่ vascular sheath ขนาด 6 หรือ 7 French เข้าไปแทน จากนั้นสอดสายสวน coronary guiding catheter ขนาด 6 หรือ 7 French ที่ไม่มีรูเปิด (without side hole) ตรงปลายสายสวนหัวใจ (เพื่อหลีกเลี่ยงการที่ Pd/Pa ที่วัดออกมาต่ำกว่าความเป็นจริง)²³ เข้าไป engage ที่ coronary ostium (left main coronary artery ใช้ Judkins left catheter ส่วน right coronary artery ใช้ Judkins right catheter) ทำการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจเพื่อให้เห็นรอยตีบที่จะทำการวัด FFR จำนวนอย่างน้อยสองท่าที่ทำมุมตั้งฉากกันเพื่อบันทึกภาพเคลื่อนไหวไว้เป็นภาพ ตั้่งตัน (controlled angiogram) จากนั้นทำการเชื่อมต่อ pressure wire (PrimeWire-Prestige, Volcano Corporation, San Diego, CA, USA) กับตัวคอนโซลของเครื่องวัด FFR แล้วทำการ calibration ก็จะเป็นการพร้อมที่จะทำการตรวจวัด FFR ต่อไป โดยจะมีการให้ nitroglycerine ขนาด 100 ถึง 200 mcg เข้าทางหลอดเลือดโคโรนารีทุกครั้งก่อนการวัด FFR เพื่อเป็นการลดการหดเกร็งตัวของหลอดเลือดหัวใจ (vasoconstrictor tone)^{9,20} แล้วตามด้วยการให้สารละลาย normal saline ประมาณ 10 cc. เพื่อทำการฉีดไล่ (flush) nitroglycerine หรือสารทึบรังสี (contrast media) ที่อาจยังคงเหลือค้างในสายสวนหัวใจ แล้วสอดสาย pressure wire ที่ได้ทำการ calibration เรียบร้อยแล้วเข้าไปใน guiding

catheter จนกระทั่ง pressure sensor ของ pressure wire อยู่พื้นปลายของ guiding catheter ประมาณ 1 ถึง 2 mm. เข้าไปใน ostium ของ left main coronary artery หรือ ostium ของ right coronary artery แล้วทำการ equalization pressure ระหว่าง tip ของ guiding catheter กับตัว pressure sensor ของ pressure wire ให้เรียบร้อย จึงจะเป็นการพร้อมที่จะทำการวัดค่า FFR ต่อไป

การวัดค่า FFR ของรอยตีบหลอดเลือดหัวใจ (stenotic lesion) เริ่มจากการสอด pressure wire นี้ให้ตัว pressure sensor อยู่เลย (distal) กว่า distal edge ของรอยตีบ ประมาณ 2 เซนติเมตร แล้วกระตุ้นให้มีการขยายตัวของเส้นเลือดฝอยในกล้ามเนื้อหัวใจอย่างเต็มที่ (maximal hyperemia) โดยการให้ intracoronary adenosine ในขนาด 50, 100, 150, 200 mcg intracoronary bolus ด้วยความรวดเร็วประมาณว่าให้ยา adenosine ผ่านเข้าไปใน guiding catheter ทั้งหมดใน 1 วินาที ตามด้วยการให้สารละลาย normal saline ประมาณ 10 cc. อย่างรวดเร็วเช่นกันเพื่อทำการไล่ adenosine ที่อาจยังคงเหลือค้างในสายสวนหัวใจแล้วนำค่า pressure distal to stenotic lesion (Pd) ที่วัดได้จาก pressure sensor ใน pressure wireหารด้วยค่า pressure of aorta (Pa) ที่วัดได้จากส่วนปลายของ guiding catheter ที่ระดับขนาด adenosine 4 ระดับดังกล่าวซึ่งจะได้ค่า Baseline Pd/Pa, Pd/Pa50, Pd/Pa100, Pd/Pa150, และ Pd/Pa200 ออกมาตามลำดับ โดยค่า Pd/Pa ที่วัดได้ค่าต่ำที่สุด (the lowest Pd/Pa) จากการให้ adenosine ขนาดต่างๆกันดังกล่าวข้างต้นก็คือ ค่า FFR ของรอยตีบหลอดเลือดหัวใจที่เราต้องการทราบนั่นเอง ขนาดเลือดอย่างมีนัยสำคัญ (significant or ischemic FFR)

โดยถ้าวัดค่า FFR ได้ > 0.80 ถือว่า รอยตีบหลอดเลือดหัวใจนั้นไม่ทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอันเกิดจากรอยตีบนั้น (nonsignificant or nonischemic FFR) แต่หากวัดได้ ≤ 0.80 จะถือว่า รอยตีบหลอดเลือดหัวใจนั้นทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจนิยาม (definition) ของ FFR นั้น คือ สัดส่วนของการไหลของเลือดที่มากที่สุด (maximal coronary blood flow) ในกรณีที่มียารอยตีบหลอดเลือดหัวใจ (in a presence of coronary stenosis) เทียบกับการไหลของเลือดที่มากที่สุด在线เลือดเส้นเดิมนั้นที่มีสมมุติฐานว่าไม่มีรอยตีบ (hypothetical absence of stenosis)

การตรวจวัด FFR ในรอยตีบที่ไม่ใช่ aorto-ostial lesion หรือ diffuse lesion สถาบันโรคทรวงอก นิยมใช้ intracoronary adenosine bolus เข้าสู่หลอดเลือด coronary artery ทั้งด้านซ้ายและขวา โดยตรงตั้งแต่ปีพ.ศ. 2554 เพื่อทำให้เกิด maximal hyperemia ซึ่งช่วยลดปริมาณการใช้ adenosine ลงมากเพราะใช้ adenosine ไม่เกินหนึ่งหลอดโดยโดย protocol ประมาณเกือบครึ่งหนึ่งจะให้ adenosine โดยตรงในหลอดเลือดโคโรนารีที่ระดับขนาดต่างๆกัน (50, 100, 150, 200 ไมโครกรัม) ทั้งหลอดเลือดหัวใจด้านซ้าย (left coronary artery) และหลอดเลือดหัวใจด้านขวา (right coronary artery) โดยการเตรียมยาฉีด adenosine ใช้ syringe ดูดยา adenosine จาก vial ยามา 1 cc (1 cc จะมี adenosine 3 mg) แล้วเจือจางด้วยน้ำเกลือ normal saline อีก 2 cc ทำให้ตอนนี้มีปริมาณยา adenosine 3 mg ต่อปริมาตรสารละลาย 3 cc จากนั้นใช้ syringe ดูดสารละลายนี้ออกมา 1 cc (ซึ่งจะมี adenosine อยู่ 1 mg) จากนั้นทำการเจือจางด้วยน้ำเกลือ normal saline อีก 19 cc ทำให้ตอนนี้มีปริมาณยา adenosine 1 mg ต่อปริมาตรสารละลาย 20 cc (คือ มีปริมาณยา 1,000 mcg ต่อปริมาตรสารละลาย 20 cc หรือ 50 mcg ต่อ

ปริมาตรสารละลาย 1 cc) เมื่อจะให้ intracoronary adenosine bolus ขนาด 50, 100, 150, 200 mcg ก็จะใช้สารละลายนี้มา 1, 2, 3, 4 cc ตามลำดับ แล้วทำให้เจือจางอีกครั้งด้วยน้ำเกลือ normal saline ที่ต่ออยู่กับ 3-way manifold ให้มีปริมาตรสารละลายเป็น 10 cc แล้วฉีดเข้าในหลอดเลือดหัวใจด้วยความรวดเร็วประมาณว่าฉีดหมด 10 cc ภายใน 1 วินาที จากนั้นทำการฉีดไล่ (flush) สายสวนหัวใจด้วยน้ำเกลือ normal saline อีก 10 cc ด้วยความรวดเร็วอีกเช่นกัน เพื่อให้มั่นใจว่า adenosine ที่ให้มันได้เข้าสู่หลอดเลือดหัวใจตามขนาดที่ให้โดยครบถ้วนแล้วโดยไม่มีตัวยา adenosine เหลือค้างอยู่ในสายสวนหัวใจอีก

การประเมินเปอร์เซ็นต์ความตีบของหลอดเลือดหัวใจด้วยสายตา

แพทย์ผู้ทำการฉีดสีตรวจดูหลอดเลือดหัวใจจะทำการบันทึกภาพเคลื่อนไหวโดยการฉีดสีอย่างน้อยสองภาพที่ทำมุมตั้งฉาก (orthogonal) หรือเกือบตั้งฉากกัน เพื่อไม่ให้พลาดหรือตรวจไม่พบรอยตีบหลอดเลือดหัวใจที่ไม่ได้ตีบบริเวณตรงกลางช่องหลอดเลือดหัวใจ (eccentric lesion) ในการศึกษาครั้งนี้ แพทย์จะทำการประเมินเปอร์เซ็นต์ความตีบของหลอดเลือดหัวใจด้วยสายตา (percent diameter stenosis by visual estimation) โดยแพทย์จะทำการเปรียบเทียบเส้นผ่านศูนย์กลางของรอยตีบตรงบริเวณที่ตีบแคบที่สุดเทียบกับเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นเลือดปกติในบริเวณข้างเคียงกับรอยโรค หากเทียบสัดส่วนด้วยสายตาแล้วตีบประมาณ 1/2, 3/4 ของเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นเลือดปกติที่นำมาอ้างอิงคือ ตีบ 50%, 75% ตามลำดับ²⁴

ดังนั้น รอยตีบที่ได้รับการประเมินว่าตีบ 70% ก็คือ รอยตีบที่ประเมินว่าตีบเกือบหรือใกล้เคียงกับ 3/4 ของเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นเลือดปกติที่นำมาอ้างอิง หรือรอยตีบที่ได้รับการประเมินว่าตีบมากกว่า 3/4 ของเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นเลือดปกติที่นำมาอ้างอิงก็จะได้รับการประเมินว่าตีบ 80% หรือ 90% หรือหากมีรอยตีบที่ได้รับการประเมินว่าตีบน้อยกว่า 1/2 ของเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นเลือดปกติที่นำมาอ้างอิง ก็จะได้การประเมินว่าตีบ 30% หรือ 40% เป็นต้น และจะถือว่าเส้นเลือดหัวใจที่ถือว่ามีความตีบอย่างมีนัยสำคัญคือ การมีเปอร์เซ็นต์ความตีบ (diameter stenosis) ที่ $\geq$ ร้อยละ 70 ในเส้นเลือดหัวใจส่วนอื่นที่ไม่ใช่ท่อเมน หรือมีเปอร์เซ็นต์ความตีบ (diameter stenosis) ที่ $\geq$ ร้อยละ 50 ในเส้นเลือดหัวใจส่วนที่เป็นท่อเมน⁴

การเก็บรวบรวมข้อมูล

การวิจัยครั้งนี้มีการเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยและบันทึกรายงานการสวนหัวใจของสถาบันโรคทรวงอก กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข โดยใช้แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (case record form) ที่สร้างจากการทบทวนเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง โดยผู้วิจัยจะดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลการวิจัย บันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูล ตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล จากนั้นจัดทำฐานข้อมูลไมโครซอฟท์เอกซ์เซล (Microsoft Excel) บันทึกข้อมูลและตรวจสอบความถูกต้องเพื่อให้พร้อมสำหรับการวิเคราะห์ในโปรแกรมสถิติต่อไป

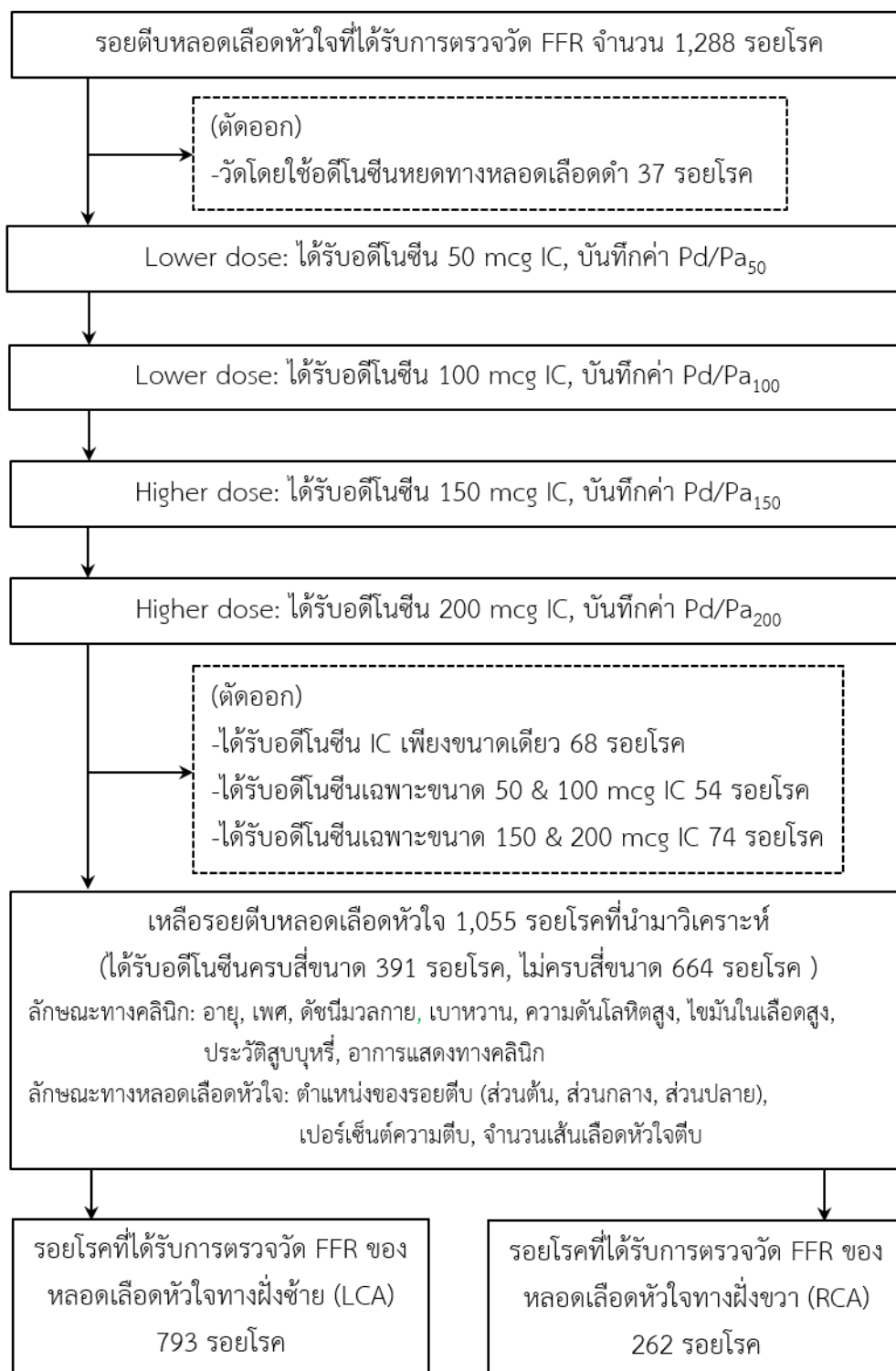
การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้

การพรรณนาข้อมูล โดยการวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่างโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ใช้การแจกแจงความถี่ที่นำเสนอเป็นจำนวนและร้อยละ สำหรับข้อมูลแจกแจง ส่วนข้อมูลต่อเนื่องใช้ค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

การเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานทางคลินิกและทางภาพฉีดสี angiogram ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการตรวจวัด FFR ของหลอดเลือดโคโรนารีด้านซ้าย (left coronary artery: LCA) กับกลุ่มที่ได้รับการตรวจวัด FFR ของหลอดเลือดโคโรนารีด้านขวา (right coronary artery: RCA) โดยใช้ t-test สำหรับตัวแปรต่อเนื่องและใช้ exact probability test สำหรับตัวแปรที่เป็นข้อมูลกลุ่ม โดยหากได้ค่า p-value < 0.050 จึงจะถือว่ามีความสำคัญทางสถิติ

การพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

การวิจัยนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ สถาบันโรคทรวงอก แล้วเมื่อวันที่ 24 ต.ค. 2563 เลขที่หนังสือรับรอง 011/2563 รหัสโครงการ สธ 0316/CID/648 การศึกษานี้ไม่มีผลกระทบต่อการรักษาของผู้ป่วย เนื่องจากเป็นการศึกษาย้อนหลัง และ ขณะทำการวิจัยข้อมูลส่วนบุคคล ข้อมูลทางคลินิก ผลทางห้องปฏิบัติการจากเวชระเบียนผู้ป่วยและผลการทำหัตถการสวนหัวใจจากรายงานบันทึกสวนหัวใจของตัวอย่างที่ศึกษาจะถูกปกปิดเป็นความลับและเก็บรักษาไว้ในสถานที่และระบบที่เข้าถึงได้เฉพาะผู้วิจัยและผู้ที่เกี่ยวข้องเท่านั้นและจะไม่มีการระบุชื่อบุคคลในรายงานการศึกษาวิจัย



รูปที่ 1 ผังการศึกษาแสดงการตรวจวัด FFR ในรอยตีบหลอดเลือดหัวใจ

FFR=fractional flow reserve, mcg=microgram, IC=intracoronary, Pd/Pa=ratio of pressure distal to coronary lesion divided by pressure of aorta

ผลการศึกษา

จากจำนวนรอยโรคที่ได้รับการตรวจวัดค่า FFR (the lowest Pd/Pa) ที่นำมาวิเคราะห์ทางสถิติต่อจำนวน 1,055 รอยโรค ในจำนวนนี้มีรอยโรคที่ได้รับบิตโนซินครบสี่ขนาดจำนวน 391 รอยโรค และรอยโรคที่ได้รับบิตโนซินไม่ครบ 4 ขนาด แต่เข้าเกณฑ์ที่จะนำมาวิเคราะห์ต่อจำนวน 664 รอยโรค เมื่อจำแนกตำแหน่งของรอยโรคที่ได้รับการวัด FFR (ตารางที่ 1) จะพบว่า มีการวัดที่รอยตีบหลอดเลือดหัวใจของเส้นเลือด LAD มากที่สุด คือ 625 รอยโรค (ร้อยละ 59.24) และส่วนใหญ่เป็นการวัดที่ส่วนต้น (proximal) และส่วนกลาง (mid) ของหลอดเลือดหัวใจ ในแง่อาการแสดงทางคลินิกส่วนใหญ่แล้วเป็นการวัด FFR ในรอยโรคในผู้ป่วยที่เป็น chronic coronary syndrome แต่ก็มีอาการวัดในรอยตีบที่ก่อให้เกิดอาการหรือไม่ก่อให้เกิดอาการ (culprit or

non-culprit lesion) ในผู้ป่วยที่เป็นกลุ่ม unstable angina และ non-STEMI ที่เป็นมานานไม่เกิน 3 เดือน จำนวน 24 และ 40 รอยโรคตามลำดับรวมทั้งส่วนใหญ่แล้วจะเป็นการวัด FFR ในรอยตีบที่ไม่เคยทำการถ่างขยายด้วยบอลลูนหรือขดลวดมาก่อนแต่ก็มีการวัด FFR ในรอยตีบที่เกิดการตีบกลับซ้ำหลังจากวางขดลวด (in-stent restenosis) 47 รอยโรค และเป็นการวัดทันทีหลังจากวางขดลวดเสร็จ (immediate FFR measurement after stenting) อีก 4 รอยโรค ทั้งนี้ทั้งนั้นกว่าร้อยละ 90 ของการวัด FFR เป็นการวัดโดยใช้สายสวนผ่านทางหลอดเลือดแดง femoral artery มีส่วนน้อยกว่า 10% ที่วัดโดยใช้สายสวนผ่านทางหลอดเลือดแดง radial artery

ตารางที่ 1 จำนวนรอยตีบหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับการตรวจวัดค่า FFR ที่ตำแหน่งต่าง ๆ กันของหลอดเลือดโคโรนารี

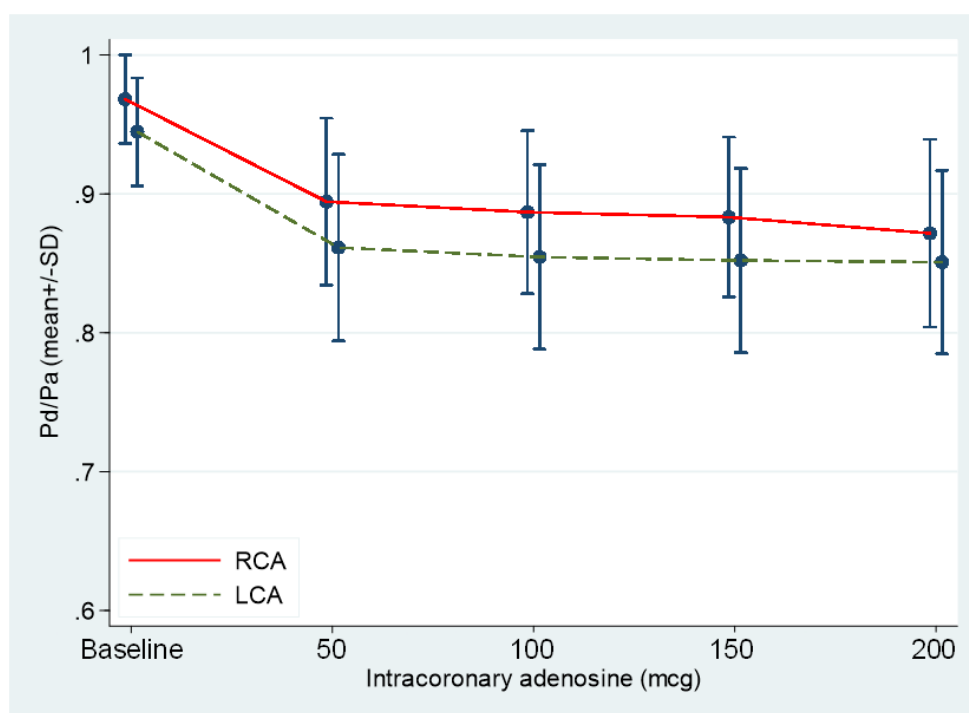
ตำแหน่งของรอยตีบหลอดเลือดหัวใจ		n (%)
LMCA		19 (1.80)
LAD	รวม	625 (59.24)
	ส่วนต้น	299 (28.34)
	ส่วนกลาง	314 (29.76)
	ส่วนปลาย	12 (1.14)
LCX	รวม	149 (14.13)
	ส่วนต้น	81 (7.68)
	ส่วนกลาง	62 (5.88)
	ส่วนปลาย	6 (0.57)
RCA	รวม	262 (24.83)
	ส่วนต้น	92 (8.72)
	ส่วนกลาง	142 (13.46)
	ส่วนปลาย	28 (2.65)

LMCA=left main coronary artery, LAD=left anterior descending artery, LCX=left circumflex artery,

RCA=right coronary artery

เมื่อพิจารณาลักษณะพื้นฐานทางคลินิกและทางหลอดเลือดหัวใจในรายตีบหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับการตรวจวัด FFR ของหลอดเลือดโคโรนารีด้านซ้ายเทียบกับ FFR ของหลอดเลือดโคโรนารีด้านขวา (ตารางที่ 2) จะพบว่า การวัด FFR ของหลอดเลือดโคโรนารีด้านขวามีรอยโรคที่ประกอบไปด้วยสัดส่วนของเพศชาย มีประวัติสูบบุหรี่ มาด้วยอาการ chronic coronary syndrome เป็นรอยโรคที่ส่วนกลางหรือส่วนปลาย (mid or distal) ของหลอดเลือดหัวใจและการมีเส้นเลือดหัวใจตีบ 3 เส้นที่สูงกว่าการวัด FFR ของหลอดเลือดโคโรนารีด้านซ้ายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

และจะพบว่าหากพิจารณาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่า Baseline Pd/Pa, Pd/Pa50, Pd/Pa100, Pd/Pa150, Pd/Pa200 อีกทั้งค่า Pd/Pa ที่วัดได้ค่าต่ำที่สุด (the lowest Pd/Pa ซึ่งก็คือค่า FFR ของรอยตีบหลอดเลือดหัวใจนั้น) รวมถึงสัดส่วนของรอยตีบหลอดเลือดหัวใจที่วัดค่า FFR ได้เป็น nonischemic FFR จะพบว่าค่าที่ได้จากการตรวจวัด FFR ของหลอดเลือดโคโรนารีด้านขวาจะมีค่าสูงกว่าค่าที่ได้จากการตรวจวัด FFR ของหลอดเลือดโคโรนารีด้านซ้ายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2) (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 ค่า Pd/Pa (ratio of pressure distal to coronary lesion divided by pressure of aorta) ที่เกิดขึ้นจากการใช้ intracoronary adenosine bolus ที่ระดับขนาดต่างๆ กันโดยเปรียบเทียบระหว่างรอยโรคที่ทำการตรวจวัด FFR ของหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีด้านซ้าย (FFR of LCA) จำนวน 793 รอยโรคและรอยโรคที่ทำการตรวจวัด FFR ของหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีด้านขวา (FFR of RCA) จำนวน 262 รอยโรค

ตารางที่ 2 ลักษณะพื้นฐานทางคลินิกและทางหลอดเลือดหัวใจของรอยตีบหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับการตรวจวัด FFR ของหลอดเลือดโคโรนารีด้านซ้ายเทียบกับ FFR ของหลอดเลือดโคโรนารีด้านขวา

ลักษณะพื้นฐาน	FFR ของหลอดเลือด โคโรนารีด้านซ้าย (LCA) 793 รอยโรค	FFR ของหลอดเลือด โคโรนารีด้านขวา (RCA) 262 รอยโรค	p-value
ทางคลินิก, n (%)			
อายุ (ปี, mean±SD)	63.67±10.49	63.43±10.33	0.744
เพศชาย	496 (62.55)	189 (72.14)	0.005
ดัชนีมวลกาย (kg/m ² , mean±SD)	25.28±4.10	24.78±4.05	0.087
เบาหวาน	281 (35.44)	95 (36.26)	0.824
ความดันโลหิตสูง	671 (84.62)	221 (84.35)	0.922
ไขมันในเลือดสูง	773 (97.48)	255 (97.33)	0.825
สูบบุหรี่	334 (42.12)	133 (50.76)	0.018
อาการแสดง			0.017
CCS	737 (92.94)	254 (96.95)	
UA/NSTEMI	56 (7.06)	8 (3.05)	
ทางหลอดเลือดหัวใจ, n (%)			
Baseline Pd/Pa (mean±SD)	0.94±0.04	0.97±0.03	<0.001
Pd/Pa ₅₀ (mean±SD)	0.86±0.07	0.89±0.06	<0.001
Pd/Pa ₁₀₀ (mean±SD)	0.85±0.07	0.89±0.06	<0.001
Pd/Pa ₁₅₀ (mean±SD)	0.85±0.07	0.88±0.06	<0.001
Pd/Pa ₂₀₀ (mean±SD)	0.85±0.07	0.87±0.07	<0.001
FFR (mean±SD)	0.84±0.07	0.87±0.07	<0.001
Ischemic vs. non-ischemic FFR			0.001
FFR ≤0.80	194 (24.46)	39 (14.89)	
FFR >0.80	599 (75.54)	223 (85.11)	
ตำแหน่งของรอยโรค			<0.001
ส่วนต้น	399 (50.32)	92 (35.11)	
ส่วนกลางหรือส่วนปลาย	394 (49.68)	170 (64.89)	
Percent stenosis (mean±SD)	61.41±11.25	62.37±10.71	0.229
Percent stenosis group			0.567
<70% non-LM, <50% LM	443 (55.86)	141 (53.82)	
≥70% non-LM, ≥50% LM	350 (44.14)	121 (46.18)	
เส้นเลือดหัวใจตีบ 3 เส้น	264 (33.29)	118 (45.04)	0.001

FFR=fractional flow reserve, CCS=chronic coronary syndrome, UA=unstable angina, NSTEMI=non-ST elevation myocardial infarction, Pd/Pa=ratio of pressure distal to coronary lesion divided by pressure of aorta, non-LM=non left main coronary artery, LM=left main coronary artery

ในการศึกษานี้ได้กำหนดให้ adenosine ขนาด 50 และ 100 mcg เป็น the lower dose และได้กำหนดให้ขนาด 150 และ 200 mcg เป็น the higher dose เมื่อพิจารณาจากรูปที่ 2 ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่า Pd/Pa ที่เกิดขึ้นจากการใช้ intracoronary adenosine bolus ที่ระดับขนาดต่างๆ กันโดยเปรียบเทียบระหว่างรอยโรคที่ทำการตรวจวัด FFR ของหลอดเลือดโคโรนารีด้านซ้ายและด้านขวาจะพบว่าการเปลี่ยนแปลงของค่า Pd/Pa ของหลอดเลือดโคโรนารีด้านซ้ายนั้นจะเกิดหลังจากได้รับ intracoronary adenosine ขนาด 50 mcg มากที่สุด จากนั้นเมื่อให้ adenosine ขนาด 100, 150, 200 mcg จะพบว่าค่า Pd/Pa ของหลอดเลือดโคโรนารีด้านซ้ายจะไม่ค่อยเปลี่ยนแปลง ส่วนการเปลี่ยนแปลงของค่า Pd/Pa ของหลอดเลือดโคโรนารีด้านขวานั้นจะเกิดหลังจากได้รับ intracoronary adenosine ขนาด 50 mcg มากที่สุดเช่นกันแต่หลังจากนั้นจะพบว่าทำให้ถึง the higher dose ในหลอดเลือดโคโรนารีด้านขวาจะยังคงทำให้มีการลดลงของค่า Pd/Pa ต่อไปได้อีก (Pd/Pa difference between the lower and the higher dose in FFR of LCA vs. Pd/Pa difference between the lower and the higher dose in FFR of RCA= 0.006 ± 0.022 vs 0.015 ± 0.034 , $p < 0.001$)

จากการศึกษานี้พบว่า ในรอยโรคที่ได้รับ อติโนซินครบ 4 ขนาด จำนวน 391 รอยโรค จะมีค่า FFR (the lowest Pd/Pa) เกิดขึ้นที่ adenosine ขนาด 50, 100, 150, 200 mcg เท่ากับ 111, 86, 82, 112 รอยโรคตามลำดับ และในรอยโรคที่ได้รับ อติโนซินไม่ครบ 4 ขนาด จำนวน 664 รอยโรคจะมีค่า FFR เกิดขึ้นที่ adenosine ขนาด the lower dose และขนาด the higher dose เท่ากับ 306 และ 358 รอยโรค ตามลำดับ โดยการเพิ่มขนาดของ intracoronary adenosine bolus จาก 50 ไปจนถึง 200 mcg จะเพิ่มความถี่ของการตรวจพบการที่ค่า FFR ของรอยตึบนั้นมีค่า ≤ 0.80 (ischemic FFR) ทั้งในกลุ่มที่ได้ adenosine bolus ครบทั้ง 4 ขนาดและกลุ่มที่ได้รับไม่ครบทั้ง 4 ขนาด (ตารางที่ 3)

การทำการตรวจ FFR นี้ถือว่าเป็นหัตถการที่มีความปลอดภัยสูงโดยไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่ร้ายแรงในระหว่างทำการตรวจวัดในรอยตึบหลอดเลือดหัวใจ 1,055 รอยโรค ภาวะแทรกซ้อนที่พบมีเพียงพบการเกิด transient complete heart block 13 ครั้ง การเกิด sinus arrest 6 ครั้ง การเกิดภาวะหัวใจห้องบนเต้นแบบสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) 3 ครั้งซึ่งสามารถหายได้เองเมื่อหยุดการให้ intracoronary bolus ในระหว่างทำการตรวจ

ตารางที่ 3 จำนวนรอยโรคและเปอร์เซ็นต์สะสม (cumulative frequency) ของการพบค่า FFR ≤ 0.80 เมื่อให้ adenosine ในขนาดที่สูงขึ้นในรอยตีบหลอดเลือดหัวใจที่ได้ adenosine

	FFR ของหลอดเลือด โคโรนารีด้านซ้าย(LCA)	FFR ของหลอดเลือด โคโรนารีด้านขวา(RCA)
รอยตีบที่ได้รับadenosineครบ 4 ขนาด*, n (%)		
50 mcg	40/288 (13.89%)	2/103 (1.94%)
100 mcg	50/288 (17.36%)	3/103 (2.91%)
150 mcg	56/288 (19.44%)	8/103 (7.77%)
200 mcg	61/288 (21.18%)	12/103 (11.65%)
รอยตีบที่ได้รับadenosineไม่ครบ 4 ขนาด**, n (%)		
50-100 mcg	112/505 (22.18%)	21/159 (13.21%)
150-200 mcg	133/505 (26.34%)	27/159 (16.98%)
รอยตีบหลอดเลือดหัวใจทั้งหมด***, n (%)		
50-100 mcg	162/793 (20.43%)	24/262 (9.16%)
150-200 mcg	194/793 (24.46%)	39/262 (14.89%)

*ครบทั้ง 4 ขนาด จำนวน 391 รอยโรค **ไม่ครบทั้ง 4 ขนาด จำนวน 664 รอยโรค ***รอยตีบหลอดเลือดหัวใจทั้งหมด 1,055 รอยโรค

สรุปและอภิปรายผล

โดยสรุปการวิจัยนี้ได้วิเคราะห์การตรวจวัดค่า FFR ในรอยโรคหลอดเลือดหัวใจที่ตีบ 30-90% diameter stenosis จากการประเมินด้วยสายตา จำนวน 1,055 รอยโรค พบผลการศึกษามากมาย ประการดังนี้ ประการที่หนึ่ง พบว่าผลตรวจมีค่า FFR ที่ ≤ 0.80 ที่เข้าได้กับการที่รอยตีบนี้มีผลทำให้กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดจำนวน 233 รอยโรค คิดเป็นร้อยละ 22.09 หรือประมาณหนึ่งในห้าของรอยโรคที่ได้รับการตรวจ ประการที่สอง การศึกษานี้พบว่าการตรวจวัด FFR ของหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีทางด้านซ้าย (LCA) มักจะพบมีค่า FFR ที่ต่ำกว่าการวัด FFR ของหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีทางด้านขวา (RCA) ทั้งๆที่จากตารางที่ 2 จะเห็นว่าเปอร์เซ็นต์ความตีบระหว่างรอยตีบหลอดเลือดหัวใจทางด้านซ้ายและขวา จากการประเมินด้วยสายตาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญซึ่งน่าจะอธิบายจากการที่รอยตีบหลอดเลือดหัวใจของหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีทางด้านซ้าย

(LCA) ในการศึกษาครั้งนี้มีค่า Baseline Pd/Pa ที่ต่ำกว่ารอยตีบหลอดเลือดหัวใจของหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีทางด้านขวา (RCA) เป็นจุดเริ่มต้นอยู่แล้วเมื่อได้ intracoronary adenosine bolus จึงพบว่าค่า Pd/Pa ในทุกขนาดของยา adenosine นั้นจึงมีค่าต่ำกว่าอยู่ตลอด ประการที่สาม พบว่าการลดลงของค่า Pd/Pa ของหลอดเลือดโคโรนารีด้านซ้ายนั้นจะเกิดหลังจากได้รับ intracoronary adenosine ขนาด 50 mcg มากที่สุด จากนั้นเมื่อให้ adenosine ขนาด 100, 150, 200 mcg จะพบว่าค่า Pd/Pa ของหลอดเลือดโคโรนารีด้านซ้ายจะไม่ค่อยเปลี่ยนแปลง ส่วนการลดลงของค่า Pd/Pa ของหลอดเลือดโคโรนารีด้านขวานั้นจะเกิดหลังจากได้รับ intracoronary adenosine ขนาด 50 mcg มากที่สุดเช่นกันแต่หลังจากนั้นจะพบว่า การให้ถึง the higher dose ในหลอดเลือดโคโรนารีด้านขวาจะยังคงทำให้มีการลดลงของค่า Pd/Pa ต่อไปได้อีกเล็กน้อย (รูปที่ 2)

ประการที่สี่ พบว่าค่า FFR (ซึ่งบ่งชี้ว่าหลอดเลือดฝอยในกล้ามเนื้อหัวใจกำลังขยายตัวอย่างเต็มที่หรืออยู่ในภาวะ maximal hyperemia) นั้นสามารถเกิดได้ใน adenosine ทั้ง 4 ขนาดในสัดส่วนใกล้เคียงกัน รวมทั้งเกิดใน the lower dose และ the higher dose ในสัดส่วนพอ ๆ กัน ประการที่ห้า พบว่า การให้อดีโนซีนในขนาดที่สูงขึ้นในแต่ละขนาดหรือการให้เพิ่มขึ้นจาก the lower dose เป็น the higher dose ก็จะมีเปอร์เซ็นต์โอกาสที่จะพบผล FFR ที่มีค่า ≤ 0.80 คือ พบ ischemic FFR ได้ทั้งในหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีทั้งฝั่งซ้ายและฝั่งขวาเพิ่มขึ้นด้วย (ตารางที่ 3) ข้อแตกต่างของงานวิจัยนี้ กับการวิจัยก่อนหน้ามีดังนี้ ประการที่หนึ่ง การวิจัยนี้พบว่าผลตรวจมีค่า FFR ที่ ≤ 0.80 ที่เข้าได้กับการที่รอยตีบนี้มีผลทำให้กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดจำนวน 233 รอยโรค คิดเป็นร้อยละ 22.09 หรือ ประมาณหนึ่งในห้าของรอยโรคที่ได้รับการตรวจซึ่งเมื่อเทียบกับการวิจัยร่วมสมัยที่ให้ intracoronary adenosine คล้ายกับการวิจัยของทางสถาบัน เช่น การวิจัยที่พบ FFR ที่ ≤ 0.80 ใน conventional dose¹⁹ (ตารางที่ 4) เท่ากับ ร้อยละ 34.60 เมื่อศึกษาดูรายละเอียดของการวิจัยพบว่า รอยตีบหลอดเลือดหัวใจที่ตีบ $\geq 50\%$ ขึ้นไปในการศึกษาของ Jong C-B. และคณะ¹⁹ นั้นมีจำนวนมากถึง 96% ในขณะที่การวิจัยของทางสถาบันเราพบแค่ 67% การที่ข้อมูลของเรามีรอยตีบหลอดเลือดหัวใจที่รุนแรงน้อยกว่าจึงน่าจะเป็นสาเหตุที่การวิจัยของเราพบ ischemic FFR ในเปอร์เซ็นต์ที่น้อยกว่า ประการที่สองเกี่ยวกับปริมาณของ direct intracoronary adenosine bolus ที่มีความแตกต่างกันมาตลอด ในแต่ละการวิจัยและควรใช้ระดับขนาดเท่าใดจึงจะเหมาะสมต้องเริ่มจากพื้นฐานที่ว่า การตรวจวัดค่า FFR ให้ได้ถูกต้อง

แม่นยำนั้น สิ่งสำคัญเหนืออื่นใด ในการให้ adenosine คือ การพยายามทำให้เส้นเลือดฝอยในหัวใจมีการขยายตัวอย่างเต็มที่ (maximal coronary hyperemia) ให้เลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจได้สูงสุด (maximal blood flow) โดยมาตรฐานในการให้ adenosine คือ การให้ทางหลอดเลือดดำใหญ่ (intravenous infusion via large central vein) ได้แก่ femoral, jugular หรือ subclavian vein ในขนาด 140 mcg/kg/min ซึ่งไม่สะดวกในทางปฏิบัติ เพราะต้องมีการใส่สายสวนที่หลอดเลือดดำใหญ่ รวมทั้งต้องใช้ปริมาณ adenosine ที่มากขึ้น ที่ผ่านมาจึงได้มีงานวิจัยในต่างประเทศ¹⁰⁻¹⁹ ที่พยายามศึกษาขนาดของ adenosine ที่ให้โดยตรงทางหลอดเลือดโคโรนารีเพื่อให้เกิด maximal coronary hyperemia สำหรับการตรวจวัด FFR (ตารางที่ 4) ส่วนการศึกษาวิจัยการให้ adenosine ที่ให้โดยตรงทางหลอดเลือดโคโรนารีในประเทศไทย²⁵⁻²⁷ นั้นยังมีวัตถุประสงค์การวิจัยเกี่ยวกับเรื่องอื่น ๆ (ตารางที่ 5) เมื่อย้อนกลับมาพิจารณาตารางที่ 4 จะเห็นว่า ในช่วงแรกของการวิจัยต่าง ๆ ของต่างประเทศนั้นจะให้ adenosine โดยตรงเข้าในหลอดเลือดโคโรนารีในขนาดที่น้อยมากดังเช่นในการวิจัยของ Wilson R. และคณะ¹⁰ ในปี ค.ศ. 1990 เมื่อเวลาผ่านไปพบว่าขนาดการให้จะเพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆจนกระทั่งในปี ค.ศ. 2005 ที่ Rioufol G. และคณะ¹⁴ มีการแนะนำให้ใช้ที่ขนาด 150 mcg ทั้งในหลอดเลือดหัวใจทางฝั่งซ้ายและฝั่งขวา ส่วนทางสถาบันโรคทรวงอกเริ่มมีการตรวจวัด FFR ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2011 ได้เลือกที่จะผสมยา adenosine ในความเข้มข้น 50 mcg/cc ตามที่ได้อธิบายไว้ในวิธีการศึกษา และส่วนใหญ่เลือกที่จะให้เป็น 4 ระดับขนาด คือ 50, 100, 150, 200 mcg มาตลอด

หลังจากนั้นมีการวิจัยที่ให้ adenosine ในระดับสูงถึง 720 mcg ดังในการวิจัยของ De Luca G. และคณะ¹⁵ จนกระทั่งปี ค.ศ. 2015 ที่ Adjedj J. และคณะ¹⁶ ที่ทำการ bolus intracoronary adenosine 9 dose (4, 12, 20, 60, 100, 160, 200, 300 และ 500 mcg) ร่วมกับการวัด doppler flow velocity ในหลอดเลือดหัวใจด้านซ้าย (left coronary artery) 20 เส้น และหลอดเลือดหัวใจด้านขวา (right coronary artery) 10 เส้นในผู้ป่วย 30 ราย ที่มีรอยตีบหลอดเลือดหัวใจที่มีเปอร์เซ็นต์ความตีบ (diameter stenosis) ไม่เกิน 20% ได้พบว่า dose 200 mcg สำหรับ left coronary artery และ dose 100 mcg สำหรับ right coronary artery ก็เพียงพอแล้วที่จะทำให้ได้ $>95\%$ maximal hyperemia โดยมีผลข้างเคียงจากการตรวจน้อยและให้ผลค่า FFR ที่ไม่ได้ต่างจาก intracoronary bolus ที่ dose สูงกว่านี้ ซึ่งขนาดยา adenosine ไม่เกิน 200 mcg สำหรับ left coronary artery และไม่เกิน 100 mcg สำหรับ right coronary artery ได้ถูกนำมาอ้างอิงในบทความ expert analysis บน website ของ American College of Cardiology ในหัวข้อ FFR in 2017: Current Status in PCI Management อีกด้วย²⁰ แต่ทั้งนี้ก็ยังไม่ได้มีคำแนะนำว่าควรให้เป็น single highest dose bolus ที่ 200 mcg สำหรับ left coronary artery และ 100 mcg สำหรับ right coronary artery ไปเลยหรือไม่หรือว่าควรเริ่ม dose ที่ต่ำกว่านี้มาก่อนแล้วค่อยๆ เพิ่ม dose ขึ้น หลังจากที่มีคำแนะนำขนาดของ adenosine ที่เหมาะสมออกมาในปี ค.ศ. 2017 แล้วนั้นก็ยังมีการศึกษาให้ adenosine ในหลอดเลือดโคโรนารีโดยตรงในขนาดที่สูงกว่าคำแนะนำ ดังเช่นการวิจัยของ Jong C-B. และคณะ¹⁹ ที่ให้ adenosine สูงถึงขนาด 800 mcg

ส่วนทางสถาบันโรคทรวงอกนั้น protocol ปริมาณเกือบครึ่งหนึ่งของการให้ intracoronary adenosine bolus ของทางสถาบัน คือ 4 increasing doses จาก 50 เป็น 100 เป็น 150 เป็น 200 mcg ทั้งทางหลอดเลือดโคโรนารีฝั่งซ้ายและฝั่งขวามาตลอด จะเห็นว่าถ้าพิจารณาข้อมูล 1,055 รอยโรค ของสถาบันโรคทรวงอกก็จะพบว่า การให้ intracoronary adenosine ในขนาด 150 และ 200 mcg จะทำให้ค่า Pd/Pa ในรอยตีบหลอดเลือดหัวใจด้านขวายังคงลดลงต่อไปได้อีก (ตารางที่ 3) ซึ่งถ้าลดลงจากเดิมที่ Pd/Pa50 และ Pd/Pa100 เคยมีค่า > 0.80 แล้วกลับกลายเป็นมีค่า ≤ 0.80 ก็จะแสดงว่า รอยตีบหลอดเลือดหัวใจนั้น มีผลทำให้เกิดภาวะหัวใจขาดเลือดจริงและสมควรได้รับการรักษาด้วยการทำ coronary revascularization ต่อไป คือถ้าให้ intracoronary adenosine เพียงแค่ 50 และ 100 mcg กับหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีด้านขวา (RCA) แล้วหยุดเพียงเท่านั้นก็จะทำให้ประเมินภาวะหัวใจขาดเลือด (myocardial ischemia) ได้ต่ำกว่าความเป็นจริง (underestimation) และทำให้ผู้ป่วยเสียโอกาสได้รับการทำ coronary revascularization (undertreatment) ได้ จากผลการศึกษาที่ผู้วิจัยเห็นด้วยกับทางสถาบันที่ให้ intracoronary adenosine ไปจนถึงขนาด 150 และ 200 mcg ในการตรวจวัด FFR ของหลอดเลือดโคโรนารีด้านขวา

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยเชิงพรรณนา (descriptive research) เป็นการเก็บข้อมูลเชิงสังเกต โดยเก็บข้อมูลจากงานที่ทำประจำวัน (routine daily practice) ได้ให้ข้อมูลที่น่าสนใจสามประการดังนี้ ประการที่ 1 เรื่องการตรวจวัด FFR โดยการให้ adenosine โดยตรงในหลอดเลือดโคโรนารีนั้นเป็นอีกทางเลือกหนึ่งนอกเหนือไปจากการใช้การใช้ adenosine หยดเข้าทางหลอดเลือดดำใหญ่โดยตรง โดยมีข้อดีคือ ใช้ adenosine ในปริมาณที่น้อยกว่า และไม่ต้องใส่สายสวนเข้าในหลอดเลือดดำใหญ่ ช่วยลดภาวะแทรกซ้อนจากการที่ต้องแทงและใส่สายสวน เข้าในหลอดเลือดดำใหญ่อีกด้วย ประการที่ 2 เนื่องจากการทำให้เส้นเลือดฝอยในกล้ามเนื้อหัวใจ ขยายตัวเต็มที่นั้นมีการให้ adenosine โดยการตอบสนองของเส้นเลือดฝอยในกล้ามเนื้อหัวใจต่อ adenosine นั้นมีลักษณะที่เป็น dose dependent คือหากให้ adenosine ในขนาดที่น้อยเกินไปอาจทำให้เส้นเลือดฝอยในกล้ามเนื้อหัวใจขยายตัวได้ไม่เต็มที่ ทำให้วัดค่า Pd/Pa ได้คลาดเคลื่อนสูงเกินความเป็นจริง ดังนั้นทำให้แพทย์ผู้ทำหัตถการสวนหัวใจ (interventionist) จึงมักคิดว่าหากให้ adenosine ในขนาดที่เพิ่มขึ้นไปเรื่อยๆ ก็น่าจะทำให้ค่า Pd/Pa ลดต่ำลงได้เรื่อยๆ หรือค่า Pd/Pa ที่ต่ำที่สุด (the lowest Pd/Pa หรือค่า FFR นั้นเอง) ควรจะเกิดขึ้นที่ adenosine ที่ขนาดที่สูงที่สุด แต่เมื่อมาพิจารณา ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยนี้จะพบว่า ค่า Pd/Pa ที่ต่ำที่สุด (the lowest Pd/Pa หรือค่า FFR) นั้นสามารถเกิดที่ adenosine ขนาด 50, 100, 150, 200 mcg หรือเกิดที่ the lower dose เทียบกับ the higher dose ได้ในกรณีที่พอๆ กัน นั่นคือจากข้อมูลที่เป็น observational study ของทางสถาบันพบว่า stage of maximal hyperemia สามารถเกิดได้ที่

adenosine 4 ระดับขนาดดังกล่าวในสัดส่วนความถี่ที่ใกล้เคียงกัน ประการที่สาม การวิจัยนี้พบว่าการให้ adenosine ในระดับขนาดที่สูงขึ้นในแต่ละระดับขนาดจะเพิ่มความถี่สะสมของการที่มี FFR ≤ 0.80 (the cumulative frequency of FFR ≤ 0.80) ที่ช่วยการวินิจฉัยว่ารอยตีบหลอดเลือดหัวใจนั้นทำให้เกิดภาวะหัวใจขาดเลือด (ischemic myocardium) ซึ่งมีผลต่อการตัดสินใจเลือกทำการรักษาโดยการทำการรักษาเพิ่มเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial revascularization) ไม่ว่าจะเป็นการทำการถ่างขยายหลอดเลือดหัวใจหรือทำผ่าตัดทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจที่เพิ่มขึ้น รวมทั้งพบการลดต่ำลงของค่า Pd/Pa เมื่อให้ adenosine ในขนาด 150 และ 200 mcg ทั้งในการตรวจ FFR ของหลอดเลือดโคโรนารีทั้งฝั่งซ้ายและฝั่งขวา ทั้งๆที่มีคำแนะนำขนาดของ adenosine ที่เหมาะสมออกมาในปี ค.ศ. 2017²⁰ ว่าการตรวจวัด FFR ของหลอดเลือดโคโรนารีด้านขวานั้นให้ใช้การฉีด adenosine ในขนาดไม่เกิน 100 mcg ก็เพียงพอแล้ว ดังกล่าวข้างต้น โดยที่มาของคำแนะนำนี้มาจากการศึกษาวัด FFR ในหลอดเลือดหัวใจที่เกือบปกติคือมีเปอร์เซ็นต์ความตีบไม่ถึง 20% โดยวัดจากหลอดเลือดด้านขวา (right coronary artery) 10 เส้นในผู้ป่วย 30 ราย¹⁶ ซึ่งข้อมูลที่ได้จากการศึกษาของสถาบันนั้นเป็นรอยโรคในผู้ป่วยที่มีเปอร์เซ็นต์ความตีบตั้งแต่ 30% ขึ้นไปกลับพบว่าการตรวจวัด FFR ของหลอดเลือดโคโรนารีด้านขวาโดยใช้การฉีด adenosine ในขนาด 150 และ 200 mcg นั้นมีการเพิ่มความถี่สะสมของการที่มี FFR ≤ 0.80 และเพิ่มความสามารถในการวินิจฉัยภาวะหัวใจขาดเลือดที่เกิดรอยตีบหลอดเลือดหัวใจนั้นได้ดีขึ้น

ตารางที่ 4 ตัวอย่างการศึกษาในต่างประเทศที่มีคำถกวิจยเพื่อศึกษาปริมาณยา adenosine ที่ให้ทางหลอดเลือดโคโรนารี โดยตรงเพื่อทำให้เกิดภาวะ maximal hyperemia ในระหว่างที่ทำการตรวจวัดค่า FFR

คศ.	ผู้วิจัย	ขนาด อดิโนซีนที่ใช้	จำนวนรอยโรค ที่วัด FFR	ผลการศึกษา
1990	Wilson R. ⁽¹⁰⁾	RCA 2, 4, 8, 12 mcg LCA 2, 4, 8, 12, 16 mcg	25	การให้ adenosine bolus 16 mcg ทางหลอดเลือดหัวใจด้านซ้ายและ 12 mcg ทางหลอดเลือดหัวใจด้านขวาสามารถทำให้เกิด maximal hyperemia
2000	Jeremias A. ⁽¹¹⁾	RCA 15, 20 mcg LCA 18, 24 mcg	61	การให้ adenosine เข้าทางหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีโดยตรงให้ผลเกือบเท่ากับการให้ทางหลอดเลือดดำ มีเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่ผลด้อยกว่าการให้ทางหลอดเลือดดำ
2003	Casella G. ⁽¹²⁾	Both 16,24,32,40 mcg	43	การให้ adenosine เข้าทางหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีโดยตรงโดยเพิ่มขนาดจนถึง 40 mcg นั้นมีความปลอดภัยและทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดฝอยในหัวใจได้มากกว่าการให้ในขนาดที่ต่ำกว่า
2004	Lopez-Palop R. ⁽¹³⁾	Both 0,15,30,60,9 0, 120,150,180 ,210 mcg	50	การให้ adenosine ขนาด 15-40 mcg เข้าในหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีด้านซ้ายและขนาด 10-30 mcg เข้าในหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีด้านขวาโดยตรง ไม่สามารถทำให้เกิด maximal hyperemia ได้ในรอยตีบหลอดเลือดหัวใจส่วนใหญ่
2005	Rioufol G. ⁽¹⁴⁾	Both 40, 100, 150 mcg	108	การให้ adenosine ขนาด 40 mcg เข้าในหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีทำให้ประเมินค่า FFR ได้คลาดเคลื่อนไปถึงหนึ่งในสี่ของรอยตีบหลอดเลือดหัวใจที่ตีบปานกลาง ส่วนการให้ขนาด 150 mcg นั้นจะให้ค่า FFR ที่ถูกต้องกว่า
2011	De Luca G. ⁽¹⁵⁾	Both 60, 120, 180, 360, 720 mcg	50	การให้ adenosine เข้าในหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีมาจนถึงขนาด 720 mcg นั้นทำให้ค่า FFR ลดลงอย่างต่อเนื่อง และเพิ่มเปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีค่า FFR<0.75
2015	Adjedj J. ⁽¹⁶⁾	Both 4, 12, 20, 60, 100, 160, 200, 300, 500 mcg	30	การให้ adenosine ขนาด 200 mcg ในหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีด้านซ้ายและขนาด 100 mcg ในหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีด้านขวาสามารถทำให้เกิด maximal hyperemia ได้โดยเกิดผลข้างเคียงน้อย

ตารางที่ 4 (ต่อ)

คส.	ผู้วิจัย	ขนาด อินโนซินที่ใช้	จำนวนรอยโรค ที่วัด FFR	ผลการศึกษา
2017	Rigattieri S. ⁽¹⁷⁾ (Meta-analysis IC vs. IV infusion)	Both low dose 15- 80 mcg high dose 120- 600 mcg	621	การให้ adenosine โดยตรงทางหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีทำให้เกิดภาวะ hyperemia ได้น้อยกว่าการให้ทางหลอดเลือดดำ โดยมีค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของค่า FFR ระหว่างทั้งสองวิธี=0.02, 95%CI 0.00-0.03, $p=0.020$
2018	Gili S. ⁽¹⁸⁾ (Meta-analysis IC vs. IV infusion)	Both low dose ≤ 60 mcg intermediate dose 61-149 mcg high dose 150- 720 mcg	781	การให้ adenosine โดยตรงทางหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีในขนาดที่น้อยกว่า 60 mcg จะได้ค่า FFR ที่สูงกว่าการให้ที่ขนาดสูงกว่า 60 mcg โดยมีค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของค่า FFR =0.02, 95%CI 0.01-0.03, $p<0.001$ ทั้งนี้การให้ที่ขนาดน้อยกว่า 60 mcg ยังตรวจพบรอยตีบที่มีนัยสำคัญทางคลินิกได้น้อยกว่าการให้ที่ขนาดมากกว่า 60 mcg ด้วย (OR 0.57, 95%CI 0.40-0.81, $p=0.002$)
2020	Jong C-B. ⁽¹⁹⁾	Conventional dose RCA 100 mcg LCA 100, 200 mcg High dose Both 400, 600, 800 mcg	1,163	ความถี่ของการตรวจพบค่า $FFR \leq 0.80$ ในการให้ conventional dose adenosine คือ 34.60% ซึ่งจะเพิ่มขึ้นเป็น 41.80% เมื่อให้ high dose adenosine เข้าทางหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีโดยตรง

LCA=left coronary artery, RCA=right coronary artery, Both=ทั้ง left และ right coronary artery

ผลของการเพิ่มปริมาณยา adenosine bolus สี่ระดับขนาดผ่านทางหลอดเลือดแดงโคโรนารี
ต่อการประเมินค่า fractional flow reserve

ตารางที่ 5 ตัวอย่างการศึกษาในประเทศไทยที่ไม่ได้มีคำถามวิจัยเพื่อศึกษาปริมาณยา adenosine ที่ให้ทางหลอดเลือดโคโรนารีโดยตรงเพื่อทำให้เกิดภาวะ maximal hyperemia แต่มีการให้ยา adenosine ทางหลอดเลือดโคโรนารีโดยตรงในระหว่างที่ทำการตรวจวัดค่า FFR

คศ.	ผู้วิจัย	ขนาด อดิโนซีนที่ใช้	จำนวนรอย โรค ที่วัด FFR	เนื้อหาของการวิจัย
2011	ธีรานันท์ อังคนานาญ ⁽²⁵⁾	RCA 18 ถึง 24 mcg LCA 36 ถึง 42 mcg	71	ศึกษาผู้ป่วยที่มีเปอร์เซ็นต์การตีบของหลอดเลือดหัวใจประมาณ 50-70% เทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้ FFR-guided กับกลุ่มที่ใช้ angiogram-guided PCI โดยติดตามผลการรักษาที่ 9 เดือนและค่าใช้จ่ายจากการทำหัตถการ
2015	กิตติกร วิชัยเรืองธรรม ⁽²⁶⁾	Both 60, 80, 120 mcg	8	ศึกษาการวัด FFR ใน jailed side branch หลังทำ stenting ใน main branch สำเร็จแล้ว โดยหากวัด FFR ใน jailed side branch ได้ ≥ 0.75 จะทำ PCI ใน jailed side branch ต่อ
2017	นพดล ชำนาญผล ⁽²⁷⁾	Both 100, 200 mcg	13	ศึกษาการวัด FFR ในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลันชนิด STEMI ที่ได้รับการรักษาด้วย fibrinolytic เป็นผลสำเร็จ โดยที่ไม่มีอาการเจ็บแน่นหน้าอกซ้ำอีก ไม่มีภาวะหัวใจวายหรือหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรง มีผลการทดสอบสมรรถภาพหัวใจด้วยการเดินสายพานได้ผลปกติ หากทำการฉีดสีพบว่าหลอดเลือดหัวใจตีบจากการประเมินด้วยสายตามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 ผู้ป่วยจะได้รับการวัด FFR ต่อไป

LCA=left coronary artery, RCA=right coronary artery, Both=ทั้ง left และ right coronary artery

ข้อเสนอแนะ/ข้อจำกัด

ข้อมูลจากการวิจัยนี้ชี้ให้เห็นว่าการตรวจวัด FFR ของหลอดเลือดโคโรนารีด้านขวานั้นในทางเวชปฏิบัติก็น่าจะให้ adenosine ไปจนถึงขนาด 150 และ 200 mcg เช่นเดียวกับการตรวจวัด FFR ของหลอดเลือดโคโรนารีด้านซ้ายเนื่องจากเพิ่ม diagnostic yield ของการตรวจพบ ischemic FFR ที่ ≤ 0.80 เพิ่มขึ้น

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ เป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนาเท่านั้นทำให้อาจมีข้อมูลบางส่วนที่บันทึกไว้ไม่ครบถ้วน ควรมีการศึกษาแบบ prospective และอาจศึกษาดูปัจจัยทำนายต่าง ๆ โดยใช้สถิติที่ให้รายละเอียดมากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณอ.พญ.สุตารัตน์ ต้นสุขสวัสดิกุล อ.นพ.เกรียงไกร เฮงรัศมี อ.นพ.วิรัช เคหสุขเจริญ ที่ให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยโดยสม่ำเสมอ รวมทั้งขอขอบพระคุณอาจารย์แพทย์รวมทั้งพยาบาลและนักเทคโนโลยีหัวใจประจำห้องสวนหัวใจสถาบันโรคทรวงอกที่ปฏิบัติงานด้วยความพากเพียรตลอดมา

REFERENCES

1. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J, Koolen JJ, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. N Engl J Med. 1996;334(26):1703-8.
2. Pijls NH, Sels JW. Functional measurement of coronary stenosis. J Am Coll Cardiol. 2012;59(12):1045-57.

3. Kolh P, Wijns W, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. Eur J Cardiothorac Surg. 2010;38 Suppl:S1-52.
4. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. J Am Coll Cardiol. 2011;58(24):e44-122.
5. Lotfi A, Jeremias A, Fearon WF, Feldman MD, Mehran R, Messenger JC, et al. Expert consensus statement on the use of fractional flow reserve, intravascular ultrasound, and optical coherence tomography: a consensus statement of the Society of Cardiovascular Angiography and Interventions. Catheter Cardiovasc Interv. 2014;83(4):509-18.
6. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40(2):87-165.

7. De Bruyne B, Pijls NH, Barbato E, Bartunek J, Bech JW, Wijns W, et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation*. 2003;107(14):1877-83.
8. McGeoch RJ, Oldroyd KG. Pharmacological options for inducing maximal hyperaemia during studies of coronary physiology. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71(2):198-204.
9. Vranckx P, Cutlip DE, McFadden EP, Kern MJ, Mehran R, Muller O. Coronary pressure-derived fractional flow reserve measurements: recommendations for standardization, recording, and reporting as a core laboratory technique. Proposals for integration in clinical trials. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2012;5(2):312-7.
10. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation*. 1990;82(5):1595-606.
11. Jeremias A, Whitbourn RJ, Filardo SD, Fitzgerald PJ, Cohen DJ, Tuzcu EM, et al. Adequacy of intracoronary versus intravenous adenosine-induced maximal coronary hyperemia for fractional flow reserve measurements. *Am Heart J*. 2000;140(4):651-7.
12. Casella G, Rieber J, Schiele TM, Stempfle HU, Siebert U, Leibig M, et al. A randomized comparison of 4 doses of intracoronary adenosine in the assessment of fractional flow reserve. *Z Kardiologie* 2003;92(8):627-32.
13. Lopez-Palop R, Saura D, Pinar E, Lozano I, Pérez-Lorente F, Picó F, et al. 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(1):95-6.
14. Rioufol G, Caignault JR, Finet G, Staat P, Bonnefoy E, de Gevigney G, et al. 150 microgram intracoronary adenosine bolus for accurate fractional flow reserve assessment of angiographically intermediate coronary stenosis. *EuroIntervention* 2005;1(2):204-7.
15. 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(10):1079-84.
16. Adgej J, Toth GG, Johnson NP, Pellicano M, Ferrara A, Floré V, et al. Intracoronary Adenosine: dose-response relationship with hyperemia. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(11):1422-30.

17. Rigattieri S, Biondi Zoccai G, Sciahbasi A, Di Russo C, Cera M, Patrizi R, et al. Meta-analysis of head-to-head comparison of intracoronary versus intravenous adenosine for the assessment of fractional flow reserve. *Am J Cardiol.* 2017;120(4):563-8.
18. Gili S, Barbero U, Errigo D, De Luca G, Biondi-Zoccai G, Leone AM, et al. Intracoronary versus intravenous adenosine to assess fractional flow reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2018;19(6):274-83.
19. Jong CB, Lu TS, Yan-Tyng Liu P, Hsieh MY, Meng SW, et al. High dose escalation of intracoronary adenosine in the assessment of fractional flow reserve: a retrospective cohort study. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240699.
20. Toth GG, Johnson NP, Jeremias A, Pellicano M, Vranckx P, Fearon WF, et al. Standardization of fractional flow reserve measurements. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(7):742-53.
21. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 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(24):e44-164.
22. Beard JR, Officer AM, Cassels AK. The world report on ageing and health. *Gerontologist.* 2016 ;56 Suppl 2:S163-6.
23. Patel KS, Christakopoulos GE, Karatasakis A, Danek BA, Nguyen-Trong PK, Amsavelu S, et al. Prospective evaluation of the impact of side-holes and guide-catheter disengagement from the coronary ostium on fractional flow reserve measurements. *J Invasive Cardiol.* 2016;28(8):306-10.

24. Walsh R, Fang J, Fuster V, O'Rourke R. Hurst's the Heart Manual of Cardiology. 13th ed. US: McGraw-Hill Professional; 2012.
25. Angkananard T, Wongpraparut N, Tresukosol D, Panchavinin P. Fractional flow reserve guided coronary revascularization in drug-eluting era in Thai patients with borderline multi-vessel coronary stenoses. J Med Assoc Thai. 2011;94 Suppl 1:S25-32.
26. Vichairuangthum K, Chotenopratpat P. Strategy of FFR-guided coronary intervention for jailed side branch offered better outcome in patients with coronary bifurcation lesions. Bangkok Med J 2015;9(1):12-5.
27. Chamnarnphol N, Cheewatanakornkul S, Suwan-ugsorn S. Coronary angiography (CAG) and fractional flow reserve (FFR) in asymptomatic patients with prior acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), who were successfully treated with fibrinolysis, and had normal post discharge exercise stress test. J Med Assoc Thai 2017; 100 (12):1261-5.