

Pomiar cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego w praktyce klinicznej

Measurement of fractional flow reserve in clinical practice

Bartosz Bychowiec¹, Mieczysław Dziarmaga², Andrzej Wykrętowicz¹, Henryk Wysocki¹

¹Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej, SPSK Nr 2, Poznań

²Centralna Pracownia Diagnostyki Naczyniowej Chorób Układu Krążenia, SPSK Nr 2, Poznań

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej 2007; 3, 1 (7): 38-42

Słowa kluczowe: cząstkowa rezerwa przepływu wieńcowego – FFR, angioplastyka wieńcowa, przekrwienie

Key words: fractional flow reserve – FFR, coronary pressure, hyperaemia

Wstęp

Powszechnie wiadomo, iż koronarografia – uważana za „złoty standard” w badaniach naczyniowych – ma wiele ograniczeń. Dotyczą one przede wszystkim jakości uzyskiwanych obrazów, które informują jedynie o świetle naczynia, nie mówiąc nic np. o jego ścianie [1–3]. Powoduje to, że identyfikacja istotnego klinicznie zwężenia, a tym bardziej ocena wpływu stenozy na krążenie wieńcowe, bywa często niemożliwa. Jest to szczególnie istotne w wypadku tzw. zwężeń pośrednich (redukcja średnicy tętnicy o 40–70%). W takich sytuacjach podstawą decyzji o podjęciu interwencji powinna być ocena czynnościowa, a nie tylko ilościowa danego zwężenia. Niestety angiografia nie daje takiej możliwości, a zatem możemy założyć, iż przynajmniej część zabiegów przeszłonkowej angioplastyki wieńcowej (PTCA) jest wykonywana niepotrzebnie [4–7]. Wydaje się, że remedium na wspomniane wyżej problemy może być pomiar cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (ang. *fractional flow reserve* – FFR).

Podstawy FFR

Wskaźnik FFR jest definiowany jako stosunek maksymalnego przepływu wieńcowego przy obecności stenozy do maksymalnego przepływu w naczyniu bez zwężenia. Jest on wielkością specyficzną dla tętnic nasierdziejowych, pozwalającą określić czynnościową istotność zwężenia dla krążenia wieńcowego. Innymi słowy – dostarcza informacji, czy dana zmiana jest odpowiedzialna za dolegliwości pacjenta i powinna być poddana PTCA, czy też

zabieg nie jest konieczny. Należy dodać, że na wartość FFR nie wpływają zmiany ciśnienia tętniczego, częstotliwość pracy serca czy też kurczliwość mięśnia sercowego. Wpływ ma natomiast krążenie oboczne, co jest zrozumiałe, gdyż dopływ krwi do określonego obszaru mięśnia sercowego może odbywać się również przez kolaterale [1, 2, 4–6].

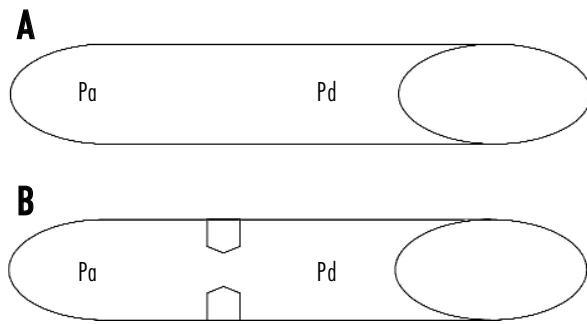
Pomiar FFR

Rozkwit opisywanej techniki pod koniec lat 90. był związany z rozwojem technologicznym i miniaturyzacją, dzięki którym udało się umieścić czujnik do pomiaru ciśnień na szczycie przewodnika angioplastycznego. Cząstkową rezerwę wieńcową wylicza się bowiem ze stosunku średniego ciśnienia mierzonego za stenozą (Pd), w dystalnej części naczynia, do średniego ciśnienia w aorcie (Pa) w warunkach maksymalnej hiperemii, czyli przekrwienia (ryc. 1.) [1, 2, 5].

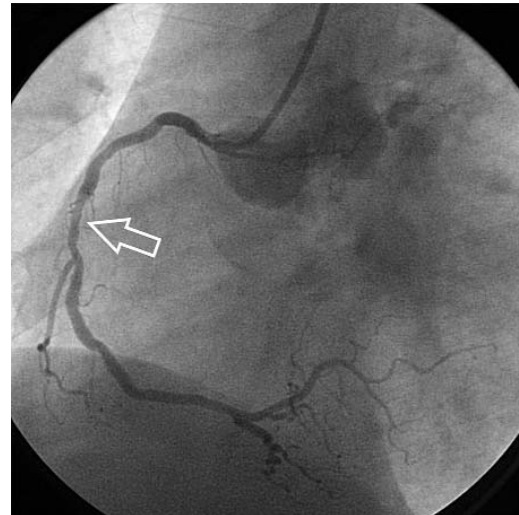
Przy nieobecności zwężenia oba ciśnienia będą sobie równe, a wartość FFR wyniesie 1 dla każdego pacjenta i każdej tętnicy wieńcowej (ryc. 1A). Z drugiej strony pojawienie się zmian miażdżycowych spowoduje redukcję przepływu, a więc i FFR (ryc. 1B) [1, 2, 6].

Aby oszacować FFR, przewodnik do pomiaru ciśnień wprowadza się przez cewnik do wybranej tętnicy (sensor ciśnieniowy zlokalizowany jest w odległości 3 cm od końca przewodnika – RADI Analizer). Należy pamiętać, aby czujnik do pomiaru ciśnień znajdował się dystalnie w stosunku do ocenianego zwężenia, co pozwala na ocenę gradientu. Pomiaru dokonujemy w „spoczynku” i po uzyskaniu

Adres do korespondencji/Corresponding author: lek. med. Bartosz Bychowiec, SPSK Nr 2, Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel. +48 61 869 18 20, +48 604 229 940; e-mail: dun@poczta.fm



Ryc. 1. Schematyczny rozkład ciśnień panujących w naczyniach wieńcowych: **A** – bez obecności zwężenia; **B** – w obecności stenozy
 Pa – ciśnienie panujące w aortalnym, Pd – ciśnienie w dystalnej części naczynia
Fig. 1. Schematic distribution of pressures in a coronary artery: **A** – without stenosis; **B** – with the presence of stenosis
 Pa – mean aortic pressure, Pd – distal coronary pressure



za pomocą środków farmakologicznych maksymalnego przekrwienia. Iloraz Pd do Pa określa się właśnie jako FFR [1, 2, 4–6]. Przykładowy angiogram oraz obraz z monitora do pomiaru FFR przedstawiono na ryc. 2.

Pomiar FFR nie wydłuża w znaczący sposób czasu procedury, gdyż używany przewodnik jest zarazem „normalnym” drutem angioplastycznym, a co za tym idzie – po identyfikacji zwężenia i jego ewentualnej kwalifikacji do PCI zabieg może być płynnie kontynuowany bez konieczności wymiany układu [1].

Kolejnym niezwykle istotnym zagadnieniem jest wyłączenie wpływu receptorów β -adrenergicznych na tętnice wieńcowe. Efekt ten uzyskuje się poprzez dowieńcowe podanie nitratów (200 μ g w 30-minutowych odstępach) [1].

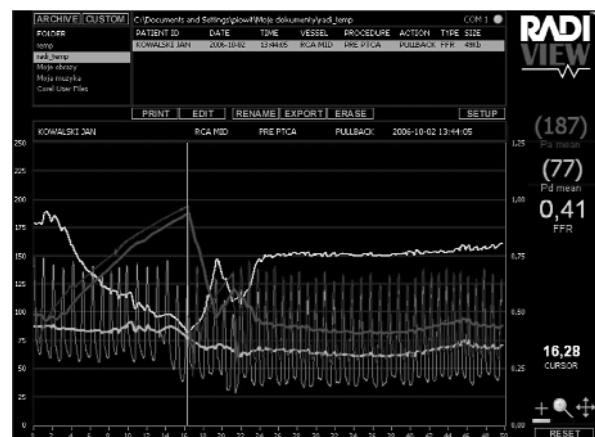
Wprowadzenie przewodnika powinno być także poprzedzone podaniem heparyny, którą pacjent i tak by otrzymał w momencie rozpoczęcia zabiegu PTCA [2].

Interpretacja wyników

Interpretacja wielkości FFR jest bardzo prosta. Gdy jego wartość wyniesie np. 0,7, oznacza to, że maksymalne zaopatrzenie mięśnia sercowego w utlenowaną krew osiąga tylko 70% wartości należącej dla zdrowego, niezmięzionego przez miażdżycę naczynia [1, 5, 6, 8].

Upřednio wspomniano, iż wyniki pomiaru FFR mogą być podstawą decyzji w kwestii wyboru najodpowiedniejszej dla danego pacjenta strategii leczniczej. Badanie DEFER ustaliło wartości, którymi należy się kierować, decydując o przeprowadzeniu bądź odroczeniu zabiegu PTCA (ryc. 3.) [1, 2, 4].

Punktem odciążenia dla FFR jest wartość 0,75. Wyniki niższe świadczą zazwyczaj o istotnym z punktu widzenia czynnościowego niedokrwieniu w warunkach obciążenia i o konieczności wykonania koronaroplastyki. W większości przypadków (specyficzność 100%, czułość 90%) wywo-



Ryc. 2. Angiogram prawej tętnicy wieńcowej (RCA) (zmiana graniczna w odcinku środkowym RCA) wraz z pomiarem ciśnienia i FFR

Fig. 2. Angiogram of right coronary artery (RCA) (borderline lesion in mid RCA) and pressure recordings and FFR



Ryc. 3. Wartości FFR, na podstawie których ustala się istotność zwężenia
Fig. 3. Cut-off value for FFR

łanie objawów stenokardialnych nie jest możliwe, gdy wartość FFR jest $>0,75$. Objawy niedokrwienia mogą wystąpić u około 10% pacjentów z prawidłowymi wartościami FFR. Powszechnie uważa się, że jest to związane z chorobami współistniejącymi, w tym z chorobą mikrokrążenia, a nie ze zmianami w głównych tętnicach wieńcowych. Ze względów „bezpieczeństwa” przyjęto istnienie tzw. szarej strefy (wartość FFR pomiędzy 0,75 a 0,8). W takich przypadkach podstawą decyzji operatora powinien być stopień nasilenia objawów dławicowych u chorego [1, 2, 4, 5, 8].

Uzyskanie maksymalnego przekrwienia

Jak wspomniano wyżej, aby właściwie oszacować FFR, niezbędne jest uzyskanie maksymalnego przekrwienia (hiperemii), które jest ekwiwalentem maksymalnego obciążenia fizycznego. Wykorzystuje się do tego wiele substancji o silnym działaniu wazodylatacyjnym. Najczęściej w praktyce klinicznej zastosowanie mają adenozy-na, papaweryna, a także adenozyntotrójfosforan (ATP). W fazie badań jest kilka innych leków, m.in. nitroprusydek sodu.

Idealny specyfik powinien być bezpieczny dla pacjenta i jednocześnie zapewniać długie i stabilne przekrwienie. Wymienione leki można podawać dożylnie (adenozy-na, ATP) lub doustnie (papaweryna, adenozy-na, ATP) (tab. 1.) [1, 2, 9, 10]. Przy wyborze drogi dożylnej preferowana jest żyła udowa. Możliwe jest również wykorzystanie dużej żyły w obrębie dołu łokciowego, należy jednak pamiętać, iż ta droga może się okazać zawodna ze względu na pozycję rąk pacjenta podczas koronarografii [1].

Jeżeli maksymalna wazodylatacja nie zostanie osiągnięta, gradient ciśnienia poprzez zwężenie będzie mniejszy od oczekiwanego, a tym samym wartość FFR będzie zaniżona. W konsekwencji stopień stenozы będzie niedoszacowany, co może spowodować rezygnację z zabiegu PCI mimo konieczności jego wykonania [1, 2].

Zastosowanie FFR

Wyniki wspomnianego wcześniej badania DEFER zdają się potwierdzać pokładane w FFR nadzieje. Okazało się, że tylko pacjenci z istotnymi pod względem czynnościowym i hemodynamicznym zwężeniami (FFR <0,75) odnoszą korzyści z zabiegów PTCA. Udowodniono, że chorzy bez wykładników istotności zwężenia mają gorsze wyniki odległe, gdy są poddawani procedurom inwazyjnym [1, 2, 4, 5, 7].

Użyteczność FFR w praktyce klinicznej potwierdzono także w wielu innych sytuacjach. Poza oceną izolowanych zwężeń w naczyniach serca, FFR sprawdza się tak-

że w chorobie wielonaczyniowej, kiedy to pojawia się naturalny problem lokalizacji zwężenia „winowajcy”. W takich sytuacjach pomiar FFR może się okazać kluczowy dla doboru optymalnej strategii postępowania. W życiu codziennym decyzja o sposobie rewaskularyzacji jest podejmowana na podstawie obrazu angiograficznego nawet wtedy, gdy testy nieinwazyjne nie potwierdzają niedokrwienia lub w ogóle nie zostały wykonane. Problem jest poważny, gdyż wiadomo, że implantacja kilku stentów zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań [8, 11, 12]. Tak więc w chorobie wielonaczyniowej czynnościowa ocena uwidocznionych zwężeń może zdecydować o zmianie strategii postępowania, np. z pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) na PTCA [13, 14].

W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia na temat zastosowania FFR w kwalifikacji do zabiegu metodą CABG w chorobie pnia lewej tętnicy wieńcowej [15, 16]. Udowodniono, że w grupie pacjentów z angiograficznie granicznym, izolowanym zwężeniem pnia głównego lewej tętnicy wieńcowej, pomiar FFR tylko w połowie przypadków potwierdza istotność kliniczną zwężenia. Zaniechanie interwencji w przypadku FFR $\geq 0,75$ jest bezpieczne i wiąże się z uzyskiwaniem dobrych wyników leczenia w obserwacji 2-letniej [15].

Także w innym badaniu, przeprowadzonym przez Becha, chorzy, u których wartość FFR była $>0,75$, kwalifikowani byli przez badaczy do leczenia zachowawczego, natomiast u pozostałych wykonano CABG. Średni okres obserwacji wynosił 29 miesięcy. Przeżywalność w grupie osób leczonych farmakologicznie i u pacjentów po operacji wynosiła odpowiednio 100 i 97%. W okresie obserwacji nie zanotowano żadnego zgonu ani zawału mięśnia sercowego u pacjenta, u którego zrezygnowano z postępowania kardiochirurgicznego na podstawie wyniku FFR [16].

Innym zastosowaniem pomiaru FFR jest pozabiegowa ocena rozprężenia stentu. O optymalnym wyniku świadczy FFR $>0,9$, co istotnie jest związane ze zmniejszeniem odsetka restenozы [17]. Należy dodać, że korelacja pomiędzy wynikami FFR i echokardiografii wewnątrzwieńcowej (IVUS) jest $>0,9$ [1, 18, 19].

Przydatność FFR nie ogranicza się tylko i wyłącznie do hemodynamiki. Opisana technika znajduje również zastosowanie w elektrofizjologii, gdzie jest wykorzystywana do optymalnego doboru parametrów stymulatora w terapii resynchronizacyjnej. Symultaniczna biwentrykularna stymulacja poprawia czynność lewej komory (LV) u pacjentów z niewydolnością serca i asynchronią. Odpowiednie ustawienie odstępów VV poprawia kurczliwość mięśnia sercowego, a co za tym idzie – odpowiedź hemodynamiczną. Uzyskuje się to poprzez umieszczenie czujnika do pomiaru FFR w LV i rejestrację ciśnień oraz zmian ciśnień w czasie w LV. Na podstawie tych danych dokonuje się zmian w ustawieniu stymulatora [20].

Tabela 1. Dawki i drogi podawania leków stosowanych podczas pomiaru FFR do wywołania maksymalnego przekrwienia

Table 1. Maximum vasodilating stimuli – dose and way of administration

Nazwa leku	Droga podania	Dawki
papaweryna	i.c.	RCA – 10 mg; LCA – 15–20 mg
adenozy-na	i.c.	RCA – 30 μ g; LCA – 40–80 μ g
ATP	i.c.	RCA – 30 μ g; LCA – 40–80 μ g
ATP	i.v.	140 μ g/kg/min
adenozy-na	i.v.	140 μ g/kg/min

RCA – prawa tętnica wieńcowa, LCA – lewa tętnica wieńcowa

RCA – right coronary artery, LCA – left coronary artery

Ograniczenia FFR

Jak każda technika stosowana w medycynie, tak i pomiar FFR, pomimo względnej prostoty, może prowadzić do uzyskiwania niedokładnych wyników lub do ich niewłaściwej interpretacji. Zagrożenia są na ogół związane ze stosowanym sprzętem (nieprawidłowa kalibracja urządzenia), z niewłaściwą indukcją przekrwienia (zbyt mała dawka leku, użycie cewnika z otworami bocznymi), a także ze specyficznymi warunkami fizjologicznymi i patofizjologicznymi, jak np. w wypadku choroby mikrokrążenia (częsty problem u cukrzyków), u osób z rozsiałą miażdżycą czy też w ciężkim przerostcie LV [1, 2, 21].

Inną i zasadniczą niedogodnością jest koszt procedury porównywalny z IVUS. W Stanach Zjednoczonych i w większości krajów Europy Zachodniej tego typu zabiegi podlegają jednak refundacji, gdyż ograniczają istotnie odsetek ponownych hospitalizacji i niepotrzebnych zabiegów.

Wielkości referencyjne dla pomiarów FFR ustalono dla stabilnej postaci dławicy piersiowej. Przydatność FFR u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi (OZW) nie została dotychczas dobrze udokumentowana. Dotyczy to na ogół zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI), kiedy to rzadko występuje całkowita okluzja tętnicy pozawałowej, oraz dusznicy bolesnej niestabilnej (UA). We wczesnym okresie pozawałowym może dochodzić do ostrych zaburzeń w obrębie mikrokrążenia i zmian w metabolizmie: zjawisko *no reflow*, ogłuszenie mięśniówki serca oraz uwalnianie mediatorów zapalenia, co może wpływać na osiągnięte przekrwienie i wielkość FFR. Powszechnie uważa się, że maksymalna hiperemia u pacjentów z OZW jest niższa niż u chorych stabilnych. Dlatego właśnie wartość FFR 0,75 może nie być miarodajna w tej grupie, a wpływ stenozy rezidualnej na krążenie wieńcowe może być niedoszacowany. Niskie wartości FFR w ostrych zespołach zawsze wskazują na istotność zwężenia, ale wartości prawidłowe niekoniecznie taki stan wykluczają. Należy pamiętać, że przepływ w naczyniach wieńcowych ulega poprawie w kolejnych dobach i wartości referencyjne FFR dla stabilnej formy dusznicy bolesnej mogą być bezpiecznie stosowane począwszy od 5. dnia po zawale serca. Wcześniej należy kierować się stanem pacjenta, objawami i obrazem EKG [1, 5, 6, 22–24].

Twórcy FFR – Pijls i De Bruyne – twierdzą, że błędów można łatwo uniknąć, jeśli tylko operator jest świadomy możliwości ich wystąpienia.

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)

1. Jeśli istnieją przeciwwskazania do próby obciążeniowej lub gdy nie można wykluczyć niedokrwienia wywołanego wysiłkiem w obszarze unaczynienia tętnicy wieńcowej z „pośrednim” zwężeniem, pomocny jest pomiar FFR.

2. FFR <0,75 jest bardzo swoistym wskaźnikiem indukowanego niedokrwienia i wskazaniem do PCI, FFR >0,8 wyklucza niedokrwienie mięśnia sercowego w 90%.

Rekomendacje American College of Cardiology (ACC) i American Heart Association (AHA) dla pomiarów FFR

1. Ocena fizjologicznego znaczenia zwężenia pośredniego (30–70%) u pacjentów z dolegliwościami dławicowymi. FFR stanowi alternatywę dla testów nieinwazyjnych (w sytuacji gdy nie były wykonane lub gdy ich wykonanie było niemożliwe) i uzasadnia potrzebę interwencji. Klasa IIa.
2. Ocena skuteczności PCI w przywróceniu rezerwy przepływu wieńcowego i ryzyka restenozy po zabiegu. Klasa IIb.
3. Ocena pacjentów z dolegliwościami dławicowymi bez uchwytneho angiograficznie zwężenia „winowajcy”. Klasa IIb.

Podsumowanie

Pomiar FFR jest techniką uznaną przez ESC i ACC/AHA, która może być stosowana w każdej pracowni naczyniowej w celu optymalizacji postępowania inwazyjnego. Wykorzystanie FFR pomaga w lokalizacji zwężenia odpowiedzialnego za dolegliwość pacjenta, pozwala ograniczyć liczbę implantowanych stentów, zmniejszyć koszt zabiegu, a przede wszystkim ograniczyć liczbę powikłań i poprawić wyniki odległe.

Piśmiennictwo

1. Pijls NH, De Bruyne B. Coronary pressure. Kluwer Academic Publishers, London 2000.
2. Pijls NH. Coronary Pressure Measurement and Fractional Flow Reserve. Japanese Circulation Society 2000.
3. Baim DS, Grossman W (eds). Grossman's cardiac catheterization, angiography, and intervention. 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000.
4. Gil RJ. Czynnościowe metody oceny istotności zwężenia wieńcowego: alternatywa czy uzupełnienie metod obrazujących. V Warsztaty Kardiologii Interwencyjnej. Szczecin 2001.
5. Pijls NH. Is it time to measure fractional flow reserve in all patients? J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1122-1124.
6. Hau WK. Fractional flow reserve and complex coronary pathologic conditions. Eur Heart J 2004; 25: 723-727.
7. Reczuch K, Jankowska E, Porada A i wsp. Long-term outcome of conservatively treated patients with borderline coronary lesions – role of the fractional flow reserve measurement. Kardiol Pol 2005; 62: 6-11.
8. Pijls NH. Optimum guidance of complex PCI by coronary pressure measurement. Heart 2004; 90: 1085-1093.
9. Barbato E, Bartunek J, Aarnoudse W i wsp. Alpha-adrenergic receptor blockade and hyperaemic response in patients with intermediate coronary stenoses. Eur Heart J 2004; 25: 2034-2039.
10. De Bruyne B, Pijls NH, Barbato E i wsp. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. Circulation 2003; 107: 1877-1883.
11. Lindstaedt M, Fritz MK, Yazar A i wsp. Optimizing revascularization strategies in patients with multivessel coronary disease: impact of intracoronary pressure measurements. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 129: 897-903.

12. Wongpraparut N, Yalamanchili V, Pasnoori V i wsp. Thirty-month outcome after fractional flow reserve-guided versus conventional multivessel percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2005; 96: 877-884.
13. Botman KJ, Pijls NH, Bech JW i wsp. Percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multivessel disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 184-191.
14. Reczuch K, Jankowska E, Telichowski A i wsp. Measurement of fractional flow reserve in patients with multi-vessel coronary artery disease and borderline lesions prevents unnecessary revascularisation procedures. *Kardiol Pol* 2004; 60: 311-319.
15. Legutko J, Dudek D, Rzeszutko Ł i wsp. Zastosowanie pomiaru cząstkowej rezerwy wieńcowej dla ustalenia wskazań do rewaskularyzacji serca u chorych z granicznym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej. *Kardiol Pol* 2005; 63: 499-506.
16. Bech GJ, Droste H, Pijls NH i wsp. Value of fractional flow reserve in making decisions about bypass surgery for equivocal left main coronary artery disease. *Heart* 2001; 86: 547-552.
17. Pijls NH, Klauss V, Siebert U i wsp. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. *Circulation* 2002; 105: 2950-2954.
18. Fearon WF, Luna J, Samady H i wsp. Fractional flow reserve compared with intravascular ultrasound guidance for optimizing stent deployment. *Circulation* 2001; 104: 1917-1922.
19. Hanekamp CE, Koolen JJ, Pijls NH i wsp. Comparison of quantitative coronary angiography, intravascular ultrasound, and coronary pressure measurement to assess optimum stent deployment. *Circulation* 1999; 99: 1015-1021.
20. van Gelder BM, Bracke FA, Meijer A i wsp. Effect of optimizing the VV interval on left ventricular contractility in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1500-1503.
21. Pijls NH, De Bruyne B. Coronary pressure measurement and fractional flow reserve. *Heart* 1998; 80: 539-542.
22. De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J i wsp. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 157-162.
23. Lee CW, Park SW, Cho GY i wsp. Pressure-derived fractional collateral blood flow: a primary determinant of left ventricular recovery after reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 949-955.
24. Leesar MA, Abdul-Baki T, Akkus NI i wsp. Use of fractional flow reserve versus stress perfusion scintigraphy after unstable angina. Effect on duration of hospitalization, cost, procedural characteristics, and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1115-1121.