

TIPY A TRIKY MĚŘENÍ KORONÁRNÍ PRŮTOKOVÉ REZERVY

Petr Kala

Interní kardiologická klinika FN, Brno

Koronární průtoková rezerva (CFR) je bezpečnou, relativně jednoduchou a jedinou invazivní metodou vypovídající o hemodynamickém stavu celé koronární tepny. Vzhledem k jejím četným omezením je však určena pro výzkumné účely (syndrom X, zlepšení funkce levé srdeční komory po akutním infarktu myokardu a další) a četnost měření může zvýšit pouze využití kombinovaných vodičů umožňujících simultánní měření spolu s FFR.

Klíčová slova: koronární průtoková rezerva, koronární fyziologie, hemodynamické měření.

TIPS AND TRICKS FOR THE CORONARY FLOW RESERVE MEASUREMENT

Coronary flow reserve (CFR) is a safe, relatively easy and the only invasive method for assessment of the haemodynamic status of the whole coronary artery. Due its numerous limitations its use is focused on research (syndrome X, left ventricular improvement after acute myocardial infarction, etc.) and the only way to increase the number of CFR investigations is the simultaneously use of combined wires together with FFR.

Key words: coronary flow reserve, coronary physiology, hemodynamic assessment.

Interv Akut Kardiolog 2005;4:233–235

Úvod

Koronární cirkulace je tvořena dvěma hlavními koronárními tepnami – levou (arteria coronaria sinistra – ACS) a pravou (arteria coronaria dextra – ACD), které se následně dělí. V katetrizačních laboratořích se však běžně vyjadřujeme k postižení tří koronárních tepen, které vychází z větvení kmene levé věnčité tepny – na ramus interventricularis anterior (RIA) a ramus circumflexus (RC). Zároveň rozeznáváme dělení koronárních tepen podle jejich průměru na tepny tzv. velké (400 μ m – několik mm), které kromě septálních větví probíhají na povrchu srdce a tepny malé (<400 μ m) probíhající intramyokardiálně. Toto rozdělení je důležité především ze dvou důvodů: první je praktický a týká se možnosti revascularizace na tepnách o průměru minimálně 1 mm, druhý je spíše teoretický a odpovídá koronární fyziologii. V případě, že provedeme měření tlaku od odstupe koronární tepny distálním směrem, zjistíme, že tlak se prakticky nemění v tepně velké a ke změně dochází až v úplné periférii – v tepnách malých, které můžeme označit jako odporové. Tyto odporové tepny dále rozdělujeme na pre-arterioly s průměrem 100–400 μ m a arterioly s průměrem menším. V případě pre-arterioly je tonus regulován hlavně koronárním průtokem a napětím hladké svaloviny a modulován autonomním nervovým systémem a funkcí endotelu, arterioly jsou pak ovlivňovány hlavně perfúzním tlakem a metabolismem myokardu. Konečnými cévy v myokardu jsou, stejně jako v jiných orgánech, kapiláry o průměru cca 5 μ m. Toto podrobné dělení je důležité pro správné pochopení koronární fyziologie a především metod, které se touto problematikou zabývají.

Nejčastěji využívanou metodou pro posouzení koronární morfologie je angiografie, která

však nijak nevypovídá o vlastním hemodynamickém dopadu koronárního postižení na myokardiální perfuzi, jejíž významné snížení může vyvolávat ischemii myokardu a symptomy nemocných. Možnou chybovostí je zatíženo také posouzení angiografického nálezu, které je v praxi ve většině případů prováděno odhadem katetrizujícího lékaře. I při využití programu na automatickou detekci okrajů postiženého úseku tepny (kvantitativní koronární angiografie = QCA) však nemůžeme od angiografie očekávat více než hrubé morfologické posouzení. Přesnější techniky posuzující koronární morfologii (především intrakoronární ultrazvuk)^(6, 7) se využívají pouze u velmi omezeného počtu nemocných.

Jakým způsobem je tedy možné přesněji stanovit hemodynamický dopad koronárních lézí? Přímou na katetrizačním sále je možné využít techniky známé z koronárních intervencí (PCI = PTCA) a změřit koronární průtok a tlak. Oba tyto parametry jsme pochopitelně schopni změřit v klidu, avšak víme, že významné změny vytvářejí teprve angiograficky velmi významné koronární léze 80–85%. V těchto případech je však samotná angiografie zcela dostatečná a další došetřování není nutné. Naopak nejčastěji váháme se zvolením optimální léčby u lézí dle angiografie tzv. hraničních (40–70% dle QCA) nebo u vícečetných koronárních postižení. V těchto případech je měření za bazálních podmínek bezcenné a z výše uvedených poznatků o fyziologii koronárních tepen⁽¹⁾ vyplývá koncept měření **koronární** nebo také **myokardiální průtokové rezervy** spojený s měřením v klidu a při maximální hyperémii. Fyzická zátěž k dosažení hyperémie myokardu je jistě pro organizmus nejpřirozenější, na katetrizačním sále se však musíme spokojit s jejími

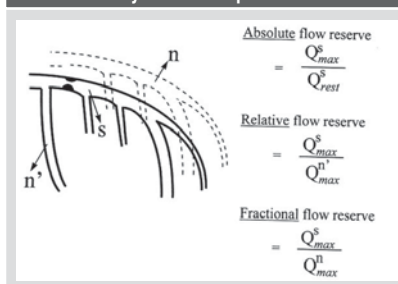
farmakologickými „náhražkami“, které budou probrány dále.

Z měření průtokové rezervy jsme schopni získat následující parametry (obrázek 1):

1. absolutní koronární průtokovou rezervu (absolute flow reserve = coronary flow reserve = CFR), která odpovídá poměru maximálního a klidového průtoku za stenózou (normální hodnota 4,0–6,0)
2. relativní koronární průtokovou rezervu (relative flow reserve = RFR), která odpovídá poměru maximálních průtoků jednak tepny za stenózou a jednak tepny nepostižené (normální hodnota 1,0)
3. frakční průtokovou rezervu (fractional flow reserve = FFR) se změřením středních tlaků, které odpovídají poměru maximálního průtoku za stenózou a maximálního průtoku stejnou tepnou za hypotetického předpokladu zcela normální tepny (normální hodnota 1,0).

Historicky nejstarší technikou je měření CFR, kterému je věnován tento článek^(8, 10), jednodušší a pro praxi důležitější je však měření tlaků se stanovením FFR⁽³⁾, které bude probíráno samostatně.

Obrázek 1. Myokardiální průtoková rezerva



Obrázek 2. Přístroj na dopplerovské měření CFR (Flow map, Volcano – starší generace)



Obrázek 3. Přístroj na simultánní měření FFR a CFR doppler (Combo map, Volcano)



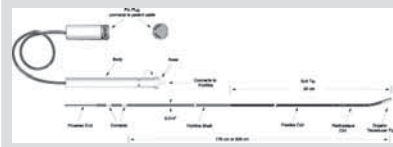
Obrázek 4. Přístroj na simultánní měření FFR a CFR thermo (Radi)



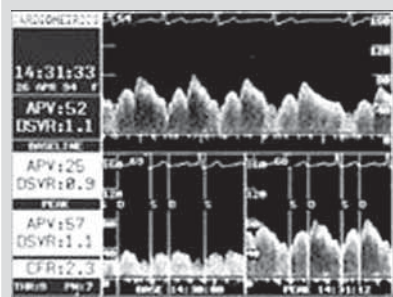
V následující části budou rozebrány některé praktické poznámky při stanovení CFR, které je v současnosti možné dvěma způsoby:

- měřením rychlostí průtoku krve dopplerovskou technikou (CFVR = coronary flow velocity reserve) – FlowWire a kombinovaným vodičem umožňujícím zároveň stanovení FFR - ComboWire a přístroj firmy Volcano (obrázky 2, 3) nebo
- nověji měřením průtoku termofiluční metodou (CFR thermo) kombinovaným Radi

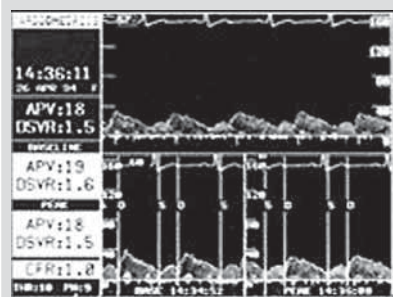
Obrázek 5. Vodič pro dopplerovské měření CFR



Obrázek 6. Doppler měření CFR (hodnota 2,3) nevyžadující revaskularizaci



Obrázek 7. Doppler měření CFR (hodnota 1,0) vyžadující revaskularizaci



wire napojeným na přístroj firmy Radi (obrázek 4).

V obou případech jsou k měření využívány speciálně upravené ultratenké koronární vodiče o standardní tloušťce 0,014", které je možné v případě potřeby využít i k provedení koronární intervence. Jedná se o floppy vodiče, se kterými se při znalosti jejich komplikovaného složení manipuluje až překvapivě dobře a na stupnici subjektivního hodnocení je řadím mezi průměr až lepší průměr (obrázek 5). V případě jednorázového měření (většinou u nevýznamného výsledku při měření „hraničních“ stenóz) je možné s vodiči zacházet zcela standardně, zcela jiná situace však nastává při potřebě opakovaných měření během intervenčního zákroku. V těchto případech je nutné přistupovat k proximálnímu

konci vodiče co nejšetrněji, a i přesto může dojít k jeho poškození, které znemožní další měření. Další možností je provedení komplikované PCI s využitím standardního instrumentária a doppler nebo termo vodič využívat pouze pro měření. V těchto případech musíme počítat s prodloužením výkonu a nutností opakovaného zavádění vodiče do periferie sledované tepny.

Pro správné stanovení koronární průtokové rezervy – CFR, je zcela zásadní dosažení maximální hyperémie minimálně po dobu 20 s – tzv. „steady-state“, ke kterému se rutinně využívá intravenózní (i. v.) infuzní aplikace adenosinu (případně adenosin-trifosfátu = ATP) nebo bolusové intrakoronární (i. c.) podání papaverinu. V případě papaverinu je steady-state dosaženo během cca 30 s a jeho trvání je 30–60 s. Při aplikaci adenosinu je interval potřebný k dosažení steady-state rozdílný dle zvolené přístupové cesty podání – cca 20–30 s u velké žíly (nejčastěji stehenní), 30–60 s u žil předloketních a naopak **chybějící hyperémií** může být provázena aplikace do drobných periferních žil na ruce. Délka trvání maximální hyperémie je určena trváním infuze. Výskyt vedlejších účinků po podání obou látek by dle literárních údajů měl být minimální, na základě vlastních zkušeností si však dovoluji jednoznačně doporučit využití adenosinu, které je sice finančně nákladnější, ale zcela bezpečné. Naopak po podání papaverinu jsme se opakovaně setkali s významným prodloužením QT intervalu a následně se vznikem maligních komorových arytmií ve smyslu komorových tachykardií typu torsade de point často degenerujících v komorový flutter a fibrilaci, které bylo nutné řešit elektrickým výbojem. Tato zkušenost vedla na našem pracovišti ke 100% využití i. v. adenosinu, stejně jako na pracovišti dr. Pijlse v Einthovenu – jednom z nejvýznamnějších evropských pracovišť zabývajících se koronární fyziologií. Nevýhodou i. v. adenosinu je nepochybně jeho cena, neboť pro dosažení steady-state je potřeba minimálně 3 a spíše 4 ampulí dle váhy pacienta. Levnější bolusové i. c. podání adenosinu, které je běžně používané pro měření FFR jednotlivých lézí, je vzhledem k jeho několika sekundovému efektu zcela nevhodné. Přesto je v některých studiích toto podání využíváno pro nepřímé stanovení CFR vycházející z angiografie. V literatuře jsou popsány také dobré zkušenosti s i. c. bolusovou aplikací nitroprusidu sodného, které navozuje steady-state po dobu cca 40–60 s. Ve výjimečných případech je možné navíc podat i urapidil jako specifický blokátor alfa-1 receptorů. Používané dávky jednotlivých farmak jsou uvedeny v tabulce 1.

Při aplikaci farmak je nutné zajistit, aby potřebná dávka farmaka opravdu dosáhla koronární tepny – tzn., že v případě i. c. podání je nutné použít katétry bez bočních otvorů, pro i. v. podání tato podmínka pochopitelně neplatí. Pro měření

Tabulka 1. Farmaka využívaná k dosažení maximální myokardiální hyperémie

Látka	Cesta podání	Dávka	Ředění
Adenosin (Adenocor)	intravenózní infuzní	140 µg/kg/min	4 amp = 4 ml s 24 mg Adenosinu + 16 ml FR
Papaverin	intrakoronární bolusové	20 mg do ACS 10–15 mg do ACD	1 amp = 1 ml s 50mg Papaverinu + 9 ml FR (! Bez heparinu)
Nitroprusid sodný (Nipride)	intrakoronární bolusové	0,6–0,9 mg	1 amp Nitroprusidu do 10 ml FR

FR = fyziologický 0,9% roztok

Obrázek 8. Simultánní měření FFR a CFR thermo (patologická hodnota FFR 0,73 a téměř normální hodnota CFR 3,9 pravděpodobně v důsledku technické chyby měření)



CFR se ve většině případů, z důvodů možné intervence, používají vodič katétry pro PCI, obecně je však možné využít i katétrů diagnostických.

Výhody CFR

- zahrnuje všechny aspekty koronární léze a fyziologické parametry (využitelná u difuzního typu poškození)
- odpovídá jak epikardiální, tak i myokardiální rezistenci a jako jediná invazivní metoda je využitelná při studiu myokardiální mikrocirkulace (využitelná u diabetiků, syndromu X, po primární PCI)
- již do oblasti historie patří její využití pro indikaci revaskularizace a kontrolu výsledku PCI (obrázky 6, 7)^(2, 4, 6, 9).

Nevýhody a limitace CFR:

- není specifická pro lézi
- je citlivá na aktuální stav hemodynamiky a myokardu (krevní tlak, srdeční frekvence, kontraktilita, hypertrofie myokardu)
- je citlivá na techniku vyšetření (obrázek 8)
- nebere v potaz přítomnost kolaterál
- není jasně stanovena hranice „normálních“ hodnot (většinou >2,5)
- chybí jasně stanovení hranice patologie vyžadující revaskularizaci (většinou 1,8–2,0).

Klinické využití CFR

Z praktického hlediska je nutné konstatovat, že se jedná o techniku zcela zanedbatelnou, mírně jiná je situace z hlediska výzkumu. Jak již bylo uvedeno výše, mezi nejdůležitější indikace měření CFR patří stavy, kde předpokládáme poškození mikrocirkulace. Zajímavou problematikou jsou pak nemocní s negativním angiografickým a ještě lépe ultrazvukovým nálezem na epikardiálních větvích tepnách. Po vyloučení dalších příčin způsobujících torakalgie jako jsou epikardiální spazmy, významná hypertrofie myokardu a nekardiální obtíže, musíme uvažovat o přítomnosti tzv. **mikrovasku-**

lární anginy = kardiálního syndromu X, který je způsoben endoteliální dysfunkcí s celkovým zvýšením koronárního tonu a neschopností adekvátní vazodilatace. Přítomnost endoteliální dysfunkce má mnoho příčin a jejich výčet dalece přesahuje rámec tohoto sdělení. Při koronarografii můžeme na tento syndrom nepřímo usuzovat z pomalejšího průniku kontrastní látky do periferie tepny, objektivní průkaz ischemie myokardu však často postrádáme. V praxi se v katetrizační laboratoři s těmito pacienty setkáváme pravděpodobně mnohem častěji, než se domníváme. V typickém případě se jedná o pacienty do 55 let (většinou ženy), kteří jsou indikováni ke koronarografii na základě angiografických symptomů a často tzv. klinické pozitivní ergometrického testu (s tímto termínem se setkáváme velmi často, ačkoliv neposkytuje žádný objektivní podklad myokardiální ischemie

a popisuje přítomnost zátěžových bolestí na hrudi bez ekg korelátu). Snižovaná hodnota CFR pod 4 (v případě technicky správného měření) nám v těchto případech poskytuje objektivní průkaz koronární patologie a podporuje základní diagnózu. V této souvislosti nelze zmínit ani stále se lepší možnosti neinvazivních metod jak pro detekci myokardiální ischemie, tak i endoteliální dysfunkce, jako jsou kardiální magnetická rezonance, SPECT (single-photon emission tomography) a jednoduché ultrazvukové měření reakce brachiální arterie na vazodilatační podnět. S neinvazivním měřením CFR RIA u angiograficky hraničních lézí jsme měli poměrně dobré vlastní zkušenosti^(11, 12).

Pravděpodobně ještě zajímavější jsou měření CFR v rámci primární PCI při mechanické reperfuze akutního infarktu myokardu s ST elevacemi. Ačkoliv zatím publikované soubory měly malé počty nemocných a výsledky v jednotlivých souborech nebyly konzistentní, je možné, že podle akutního měření CFR po výkonu budeme schopni predikovat následnou negativní remodelaci levé srdeční komory a tedy i vznik srdečního selhání. Tyto předpoklady však čekají na potvrzení ve větších studiích.

Závěr

Koronární průtoková rezerva CFR je v současnosti bezpečnou, relativně jednoduchou a hlavně jedinou invazivní metodou vypovídající o hemodynamickém stavu celé koronární tepny. Vzhledem k jejím četným omezením je však jednoznačně určena pro výzkumné účely a četnost měření může zvýšit pouze využití kombinovaných vodičů umožňujících simultánní měření spolu s FFR.

Literatura

1. Gould JC, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiological basis for assessing critical coronary stenosis: instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974; 33: 87–94.
2. Kern MJ, Donohue TJ, Aguirre FV, et al. Clinical outcome of deferring angioplasty in patients with normal transluminal pressure-flow velocity measurements. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 178–187.
3. Mates M, Hraščo V, Vojáček J, Hájek P, Malý M, Horák D, Fiedler J, Durdil V. Angiograficky hraničně významné koronární stenózy – odložení intervence na základě měření frakční průtokové rezervy myokardu. *Vnitřní lékařství* 2002; 47: 363–367.
4. Miller DD, Donohue TJ, Younis LT, et al. Correlation of pharmacological 99mTc-sestamibi myocardial perfusion imaging with post-stenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate coronary artery stenoses. *Circulation* 1994; 89: 2150–2160.
5. Mintz GS, Painter JA, Pichard AD, et al. Atherosclerosis in angiographically „normal“ coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1479–1485.
6. Moses JW, Shaknovich A, Kreps EM et al. Clinical follow-up of intermediate coronary lesions not hemodynamically significant by Doppler flow wire criteria. *Circulation* 1994; 90: 1–227.
7. Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, et al. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991; 84: 1087–1099.
8. Sibley DH, Millar HD, Hartley CJ, et al. Subselective measurement of coronary blood flow velocity using a steerable Doppler catheter. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1332–1340.
9. Wilson RF, Laughlin DE, Ackell PH, et al. Transluminal subselective measurement of coronary artery blood flow velocity and vasodilator reserve in man. *Circulation* 1985; 72: 82–92.
10. Wilson RF, Johnson MR, Marcus ML, et al. The effect of coronary angioplasty on coronary blood flow reserve. *Circulation* 1988; 71: 873–885.
11. Chaloupka V, Kala P, Elbl L. Echokardiografické hodnocení koronární rezervy u nemocných s hraniční stenózou RIA. Srovnání s výsledky zátěžové echokardiografie. *Cor et Vasa* 2003; 4: 35.
12. Kala P, Chaloupka V, Neugebauer P, Poloczek M, Boček O, Jeřábek P, Elbl L, Semrád B. Stanovení významnosti koronárních lézí: fikce nebo skutečnost? *Cor et Vasa* 2003; 4: 40.