

TIPY A TRIKY MĚŘENÍ FRAKČNÍ PRŮTOKOVÉ REZERVY

Martin Mates¹, Jan Kováč²

¹Pilgrim Hospital, ULH NHS Trust. Boston, Velká Británie

²Glenfield Hospital, University Hospitals Leicester, Velká Británie

Autoři uvádějí několik poznámek vztahených k metodice a hodnocení výsledku měření frakční průtokové rezervy.

Klíčová slova: koronární rezerva, ischemická choroba srdeční, frakční průtoková rezerva.

MYOCARDIAL FRACTIONAL FLOW RESERVE – TIPS AND TRICKS FOR CLINICAL PRACTICE

Authors present some comments relating to the methods of measurement and evaluation of results of myocardial Fraction Flow Reserve (FFR_{myo}).

Key words: coronary reserve, coronary heart disease, myocardial fractional flow reserve.

Interv Akut Kardiolog 2006;5:33–36

Měření frakční průtokové rezervy myokardu (FFR) si během posledních několika let na některých pracovištích našlo pevné místo v každodenním klinickém rozhodování lékařů pracujících v katetrizační laboratoři. Důvodů rozšíření této metody je jistě celá řada, patří mezi ně zejména relativní metodologická nenáročnost metody, dále snadná interpretovatelnost výsledků a zejména možnost zcela jiného tzv. funkčního pohledu na významnost postižení koronárních tepen. Určitou výhodou je i to, že získaný výsledek je oproštěn od subjektivního hodnocení katetrizujícím lékařem. Vše výše uvedené platí pouze za předpokladu dodržení a respektování zásad měření FFR a znalostí faktorů, které mohou negativně ovlivnit přesnost měření. Poznámky uvedené dále v textu se soustřeďují především na metodiku a hodnocení výsledku testu.

1. Navození hyperemie

Navození maximální hyperemie je zásadní podmínkou měření FFR a získání klinicky validního výsledku. Níže je uveden přehled farmak používaných v této indikaci včetně novějších postupů, jako je intrakoronární infuze adenosinu nebo kombinace adenosinu a alfa-1 blokád.

Alfa-adrenergická blokáda

- Zcela novou skupinou farmak použitou pro měření FFR jsou alfa-1 blokátory. Intrakoronárně podaný fentolamin a urapidil dosáhly dalšího snížení hodnoty FFR⁽¹⁾. Autoři však uzavřeli, že toto snížení nebylo klinicky významné. Přesto stojí za pozornost, že u 6 pacientů z celkového počtu 88 došlo ke změně hodnoty FFR z rozmezí <0,75 do hodnot FFR ≥ 0,75. U žádného však nebyla změna hodnoty FFR na 0,80 a více z původních <0,75.

Papaverin

- dříve zlatý standard k indukci hyperemie
- dosažení efektu během 30–60 sekund, následuje individuálně dlouhý, přibližně 20 sekund trvající stav vyrovnané maximální hyperemie, umožňující kontinuální měření při pomalém vytahování mikromanometrického vodiče

- vedlejší efekt: prodloužení QT intervalu na elektrokardiografu, vzácně je popisován vznik polymorfní komorové tachykardie
- doporučováno použití pouze s neionickými kontrastními látkami
- dávkování: doporučené dávky 12–20 mg do levé koronární tepny a 8–15 mg pravé koronární tepny lze podle našich i jiných publikovaných zkušeností překročit na 20 mg.

Adenosin – intravenózní kontinuální infuze

- v současnosti je považován na zlatý standard v navození hyperemie
- podle některých autorů u části nemocných účinnější v navození maximální hyperemie než intrakoronární bolus adenosinu⁽²⁾, jiná studie však tento rozdíl neprokázala⁽³⁾
- tradiční způsob podání je do centrální žíly; byla publikována práce popisující bezpečné podání do periferní žíly⁽³⁾
- podání dávky 140 µg/kg/min vede během 1 minuty k maximální hyperemii, vyrovnaný stav nastává po 2. minutě
- výhodný způsob pro hodnocení ostiálních lézí a měření FFR při pomalém vytahování mikromanometrického katétru (tzv. FFR pull-back), možné použití zaváděcích katétrů s postranními otvory.

Nevýhody:

- podle některých autorů nutná punkce centrální žíly
- u velké části nemocných se vyskytly vedlejší účinky (přes 80 % z registrovaných více než 9000 nemocných), které však byly dobře tolerovány, bez trvalých následků
- větší spotřeba adenosinu, a tím i vyšší cena výkonu
- kontinuální podání je provázeno poklesem systémového krevního tlaku a vzestupem srdeční frekvence (o 10–15 %), dále může být přechodně přítomna pálivá bolest na hrudi a v krku, která však není ischemické etiologie.

Adenosin – intrakoronární bolus

- pravděpodobně méně účinný než intravenózní podání adenosinu; provedené studie prokázaly buď stejnou⁽³⁾ nebo menší účinnost^(2, 4, 5)

doc. MUDr. Martin Mates, CSc. FESC

Pilgrim Hospital, Dept. of Cardiology, Sibsey Road, Boston, PE21 9NZ, Velká Británie
e-mail: mates@bon.cz

Článek přijat redakcí: 17. 10. 2005
Článek přijat k publikaci: 21. 12. 2005

- maximální efekt během 10–20 sekund po podání, není přítomný vyrovnaný stav maximální hyperemie
- velmi krátký poločas (kratší než 10 sekund)
- vedlejší efekt: u malé části přechodné atrioventrikulární blokády, mizející během několika sekund (vyskytuje se především při podání vysokých bolusových dávek)
- u pacientů s astma bronchiale možná provokace astmatického záchvatu (antidotum: intravenózně podaný theophyllin)
- dávkování: první práce používaly dávku 15 µg pro levou koronární tepnu, 12 µg pro pravou koronární tepnu, v současné době existuje určitá nejednotnost, používají se dávky 40 µg až 80 µg. Bylo publikované bezpečné podání až 150 µg⁽⁴⁾.

Nevýhody:

- problematické hodnocení stenózy lokalizované v ostiu levé nebo pravé koronární tepny, zvláště tehdy, pokud intubovaný zaváděcí katétr zaklihuje
- nelze provést měření při vytahování katétru
- pravděpodobně menší účinnost
- důležité je kontrolovat pozici zaváděcího katétru ve smyslu jeho správné intubace, aby se předešlo úniku adenosinu do systémové cirkulace, a tím nedostatečné intrakoronární dávce nutné k vyvolání maximální hyperemie

Adenosin – intrakoronární kontinuální infuze

- recentně publikovaná práce prokázala stejnou účinnost intrakoronární kontinuální infuze adenosinu v dávce 240 µg/min jako intravenózní infuze v dávce 140 µg/kg/min; oba postupy byly účinnější než intrakoronární podání 40 nebo 80 µg bolusu adenosinu⁽⁵⁾.
- Nevýhodou je limitace použití u ostiálních lézí.

Dobutamin

- Srovnávací studie u 22 nemocných s chorobou jedné tepny nenalezla rozdíl mezi podáním infuze dobutaminu (v dávkách 10 až 40 µg/kg/min) a intrakoronárním bolusovým podáním adenosinu. Hodnoty FFR se nelišily ($0,68 \pm 0,18$ vs. $0,68 \pm 0,17$, $p = \text{ns}$). Ani podání bolusu adenosinu na vrcholu farmakologické zátěže nepřineslo významný rozdíl⁽⁶⁾.

Zásady farmakologické indukce hyperemie pro měření FFR

- katétr bez postranních otvorů (neplatí pro intravenózní infuzi adenosinu)
- při pochybách případně zvyšovat dávky intrakoronárního bolusu adenosinu až do 150 µg nebo použít kontinuální infuzi adenosinu intravenózně nebo intrakoronárně.
- pro pull-back měření a stanovení aortoostiálních stenóz použít intrakoronární papaverin nebo kontinuální intravenózní infuze adenosinu
- tři po sobě jdoucí výsledky FFR po intrakoronárním podání by se neměly lišit o více než 5%. Větší kolísání svědčí pro nedosažení maximální hyperemie (výjimkou je dynamická stenóza – například s nasedajícím spazmem, kdy se mohou hodnoty FFR výrazně lišit, většinou jsou však patrné i angiografické změny).

2. Hodnocení výsledku měření FFR

Významnost stenózy

Hodnota FFR < 0,75 indikuje přítomnost vyvolatelné ischemie, hodnota FFR > 0,80 indukovanou ischemii správně vyloučí v 90 % případů. Rozsah šedé zóny výsledků tohoto testu je velmi malý, což je z hlediska klinického rozhodování

vání o individuálních pacientech velmi důležité⁽⁷⁾. V současnosti je za „šedou zónu“ považováno rozmezí hodnot FFR 0,75–0,80. Hodnoty FFR nad 0,80 znamená odložení intervence, hodnota pod 0,75 svědčí pro významnost nebo nevýznamnost koronární stenózy.

Abnormální rezistence angiograficky minimálně postižených tepen

Měření FFR u tepen, které jsou podle angiografie difúzní, ale nevýznamně ateroskleroticky postižené, hodnotili De Bruyne a spolupracovníci⁽⁸⁾. Porovnali hodnoty FFR v průběhu celé tepny. Do studie bylo zařazeno 62 nemocných, u kterých bylo změřeno 106 tepen. Důvodem pro katetrizaci byla intervence jiné tepny. Kontrolním souborem bylo 37 tepen u 10 subjektů s normálním koronogramem. Autoři zjistili, že při difúzním postižení tepny, bez jednoznačně určité fokální stenózy, je hodnota FFR významně nižší než u kontrol ($0,89 \pm 0,08$ vs. $0,97 \pm 0,02$, $p < 0,001$).

Tato práce prokázala, že difúzní aterosklerotický proces způsobí během hyperemie přes absenci fokální stenózy postupný a kontinuální pokles tlaku v průběhu celé délky tepny. U 8 % tepen byla hodnota FFR dokonce pod hranici hemodynamické významnosti.

Změna rezistence může hrát roli při rozhodování na základě změření FFR, případně při hodnocení výsledku intervence.

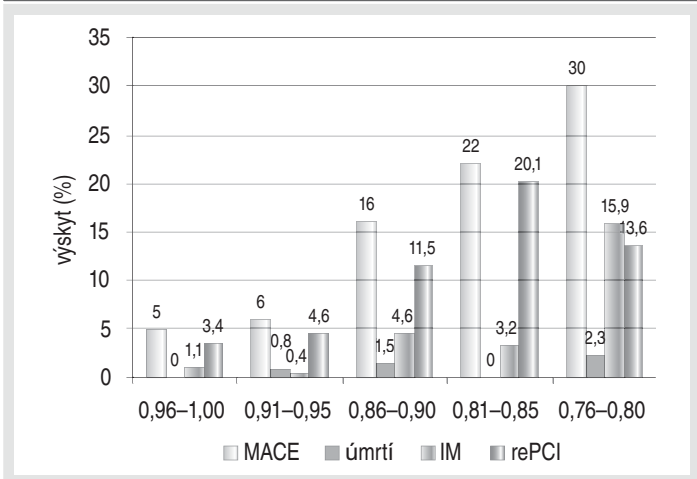
Klinický význam abnormální rezistence u tepen, které jsou podle angiografie pouze nevýznamně postižené: příčina ischemie myokardu u některých pacientů, důvod pro „falešně pozitivní“ výsledky neinvazivních diagnostických testů a nebo ovlivnění výsledku hodnocení intervence pomocí FFR

Hodnocení implantace koronárního stentu

Pro hodnocení implantace koronárního stentu je za standard považováno splnění určitých kritérií při intrakoronárním ultrazvukovém vyšetření. Měření FFR neposkytuje jednoznačnou informaci. Ve studii Fearona a spolupracovníků u 84 nemocných se stabilní ICHS a izolovanou koronární stenózou byla při porovnání standardních IVUS kritérií optimální implantace stentu senzitivita FFR 80 % a specifita 30 %. Hodnota FFR menší než 0,96 spolehlivě předpovídala suboptimální výsledek implantace stentu podle IVUS kritérií, ale hodnota 0,96 spolehlivě optimální implantaci neznamenala⁽⁹⁾.

Výsledky multicentrického registru u 750 nemocných prokázaly vztah mezi hodnotou FFR po implantaci stentu a stavem nemocných během 6měsíčního sledování. Čím vyšší byla hodnota FFR, tím nižší byl výskyt komplikací⁽¹⁰⁾ (obrázek 1).

Obrázek 1. Výskyt komplikací v jednotlivých podskupinách rozdělených podle hodnoty FFR po implantaci stentu (MACE – kombinace úmrtí, infarktu myokardu a nutnosti reintervence cílové tepny)



Při hodnocení výsledku intervence může být v některých případech nedosažitelná hodnota FFR znamenající optimální výsledek. Důvodem může být tlakový gradient v důsledku difuzního postižení tepny i v jiných segmentech než v segmentu intervenovaném. Difuzní aterosklerotické postižení tepny může způsobit nález postupného a kontinuálního snížení hodnoty FFR v celém jejím průběhu⁽⁸⁾.

Po intervenci může být hodnota FFR naopak falešně nadhodnocená v důsledku nedostatečného poklesu periferní rezistence. Možnou příčinou je přechodné postižení mikrocirkulace, například jako následek mikroembolizace aterosklerotických hmot během intervence.

Stentem překrytá postranní větev

Další možností je měření FFR v postranních větvích, poté co byl jejich odstup překryt stentem s následnou angiograficky významnou stenózou. Pouze ve 22 % byla hodnota FFR nižší než 0,75. U většiny větví nebylo postižení ostia hemodynamicky významné⁽¹¹⁾.

Odložení intervence

Nedávno publikovaná data 5letého sledování nemocných po odložení intervence angiograficky hraničně významné stenózy (studie DEFER) doložila bezpečnost a výhodnost tohoto postupu. U nemocných s angiograficky hraničně významnou stenózou a hodnotou FFR 0,75 a vyšší byly výsledky sledování stejné, pokud byla provedena intervence nebo nikoliv⁽¹²⁾. Koncept odložení intervence na podkladě měření FFR podpořila i další publikovaná data^(13; 14).

Tradičně byla používána hodnota 0,75 a vyšší, jako hranice pro odložení intervence. Přesto by mohl být rozdíl v prognóze nemocných po odložení intervence u stenóz s hodnotou 0,75–0,80 a nemocných s FFR >0,80⁽¹⁵⁾.

Podobně nedávno publikovaná guidelines Evropské kardiologické společnosti doporučují odložení intervence u FFR >0,80 a provedení u FFR <0,75⁽¹⁶⁾.

FFR angiograficky hraničně významné stenózy kmene levé koronární tepny

Pro hodnocení významnosti postižení kmene levé koronární tepny existuje pouze malé množství publikovaných dat. Za hranici významnosti je považována hodnota FFR 0,75. Práce z roku 2001 prokázala, že u nemocných s angiograficky hraničně významnou stenózou kmene levé koronární tepny je odložení chirurgické revaskularizace na podkladě výsledku FFR $\geq 0,75$ bezpečné⁽¹⁷⁾. Dále bylo potvrzeno, že u tohoto typu postižení není angiografie včetně kvantitativní koronární analýzy spolehlivou metodou. Průměrná doba sledování byla 29 ± 15 měsíců (rozmezí 12–63 měsíců). Přechytání bylo 100 % u konzervativně léčených nemocných a 97 % u chirurgicky léčených nemocných.

3. Limitace stanovení FFR

Při měření FFR a hodnocení nálezu se nesmí zapomínat na nedostatky a limitace této metody. Zde uvádím několik možných zdrojů nepřesností, limitací a problematických situací, které mohou během měření FFR nastat.

Zvýšený tlak v pravé síni

Vzorec pro výpočet hodnoty FFR pro zjednodušení zanedbává hodnotu tlaku v pravé síni (resp. považuje ji za nulovou). Proto při vyšetření nemocných, u kterých je podezření na výrazně zvýšený tlak v pravé síni, by měl být tlak v pravé síni změřen a hodnota kalkulována podle vzorce s uvedením tlaku v pravé síni. To je důležité zejména při nálezů hodnoty FFR okolo hraniční hodnoty 0,75.

Nedostatečný pokles mikrovaskulární rezistence

Dalším možným zdrojem chyby a falešně nadhodnoceného výsledku FFR je nedocílení maximálního poklesu kapilární rezistence – k tomu může dojít při použití zaváděcího katétru s postranními otvory, kdy část farmaka při intrakoronárním podání vůbec nedosáhne koronární tepny. Neúplnému poklesu mikrovaskulární rezistence rovněž brání výraznější hypertrofie levé komory, stavy spojené s přítomností vysokého endiastolického tlaku v levé komoře a také to, že adenosin selektivně dilatuje pouze část arteriol s průměrem <150 µm, s maximem účinku na arterioly s průměrem <50 µm. Možným, ale ne zcela jednoznačně prokázaným omezením, je měření tepen, jejichž povodí je z větší části neviabilní jizvou po předchozím infarktu myokardu.

Ve srovnání s intrakoronárním dopplerovským měřením (nejčastěji prezentovaným jako stanovení rychlosti koronární průtokové rezervy) je při postižení mikrovaskulárního řečiště měření FFR více specifické pro lézi epikardiální tepny s nesrovnatelně menší citlivostí na postižení mikrocirkulace. Přesto u části nemocných nelze vzhledem k postižené mikrocirkulaci docílit její maximální vazodilatace, a tím snížit odpor na minimum. U těchto nemocných může dojít k falešnému nadhodnocení FFR. Možným řešením je současně měřit FFR a CFR pomocí intrakoronárního dopplerovského vyšetření nebo koronární termodiluce.

Aortoostiólní stenózy

Při přítomnosti ostiální stenózy je třeba vyloučit možnost zaklíňování zaváděcího katétru, přes který je měřen proximální tlak. Adenosin je nutné podat intravenózně a zaváděcí katétr umístit do aorty tak, aby nezaklíňoval.

Mnohočetné stenózy

Při přítomnosti více stenóz na jedné tepně nelze funkční významnost jednotlivých stenóz jednoznačně odlišit. Je možno určit pouze funkční významnost celého postiženého segmentu.

Difuzní postižení epikardiální tepny

V difuzním postižení tepny je přítomný gradient mezi proximálním a distálním segmentem. Na to je nutné (zejména při FFR hodnocení výsledku koronární intervence) myslet v případech, kdy nelze dosáhnout cílové hodnoty FFR. Možným vysvětlením je přítomnost difuzního postižení mezi zaváděcím katétre a místem intervence, které je důvodem přetrvávajícího gradientu. Další možností je difuzní postižení distálně od měřené stenózy, kdy je hodnota FFR měřená mezi ostiemi a periferním segmentem tepny nižší než mezi ostiemi a úsekem těsně za proximálně umístěnou stenózou.

Dynamické koronární stenózy

U malé části nemocných je námaha stimulem, který vede ke spasmům na stenózách epikardiálních tepen, při vyšetření FFR hemodynamicky nevýznamné.

Technické obtíže

Během vyšetření dochází k posunu tlaku. Výrobci instrumentária uvádějí maximální posun o tlaku o 5 mmHg za hodinu. Proto je třeba po ukončení měření zkontrolovat k jak velkému posunu tlaku došlo.

Klinické studie

Přestože roste počet publikací zabývajících se problematikou měření FFR, tak počty nemocných zařazených do multicentrických randomizovaných studií jsou ve srovnání s jinými studiemi, které v kardiologii probíhají, o jeden či více řádů nižší, což přináší i menší robustnost statistických dat.

Literatura

1. Barbato E, Bartunek J, Aarnoudse W, Vanderheyden M, Staelens F, Wijns W, et al. Alpha-adrenergic receptor blockade and hyperaemic response in patients with intermediate coronary stenoses [In Process Citation]. *Eur Heart J* 2004; 25: 2034–2209.
2. 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: 651–57.
3. 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 66. *Circulation* 2003; 107: 1877–83.
4. Casella G, Leibig M, et al. Are high doses of intracoronary adenosine an alternative to standard intravenous adenosine for the assessment of fractional flow reserve? *Am Heart J* 2004; 148: 590–55.
5. Koo BK, Kim CH, Na SH, Youn TJ, Chae IH, Choi DJ, et al. Intracoronary continuous adenosine infusion 231. *Circulation*. 2005; 69(8): 908–912.
6. Bartunek J, Marwick TH, Rodrigues AC, Vincent M, Van Schuerbeeck E, Sys SU, et al. Dobutamine-induced wall motion abnormalities: correlations with myocardial fractional flow reserve and quantitative coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27(6): 1429–1436.
7. Pijls NH. Is it time to measure fractional flow reserve in all patients? *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(7): 1122–1124.
8. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, Bartunek J, Bech JW, Heyndrickx GR, et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but „Normal“ coronary angiography. *Circulation* 2001; 104: 2401–2406.
9. Fearon WF, Luna J, Samady H, et al. Fractional flow reserve compared with intravascular ultrasound guidance for optimizing stent deployment. *Circulation* 2001; 104: 1917–1922.

10. Pijls NH, Klauss V, Siebert U, Powers E, Takazawa K, Fearon WF, et al. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry *Circulation*. 2002; 105(25): 2950–2954.
11. Koo BK, Kang HJ, Youn TJ, Chae IH, Choi DJ, Kim HS et al. Physiologic assessment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(4): 633–637.
12. Van Schaardenburgh P, Bech JW, De Bruyne B, Hoorntje J, Michels HR, Koolen JJ, et al. It is necessary to stent non-ischaemic stenoses? Five year follow-up of the DEFER study. *European Heart Journal* 2005; 26: Abstract suppl. 638.
13. Mates M, Hrabos V, Hajek P, Rataj O, Vojacek J. Long-term follow-up after deferral of coronary intervention based on myocardial fractional flow reserve measurement 215. *Coron Art Dis*. 2005; 16(3): 169–174.
14. Bech GJ, De Bruyne B, Bonnier HJ, Bartunek J, Wijns W, Peels K, et al. Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31(4): 841–847.
15. Arslan F, Kaya MG, Van der Heijden, Doevendans PA, Timurkaynak T, CA. Deferral of PTCA on basis of fractional flow reserve in patients at high risk for coronary artery disease *Eur Heart J* 2005; 26: Abstract suppl. 638.
16. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26: 804–847.
17. Bech GJ, Droste H, Pijls NH, De Bruyne B, Bonnier JJ, Michels HR, et al. Value of fractional flow reserve in making decisions about bypass surgery for equivocal left main coronary artery disease. *Heart* 2001; 86: 547–552.