

Neměli bychom zatím ještě odložit slávu FFR?

MUDr. Michal Rezek

I. interní kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

Interv Akut Kardiol 2011; 10(5–6): 265–266

Frakční průtoková rezerva jako metoda k potvrzení ischemie myokardu za stenózou začíná slávu vycházející z poslední randomizované studie hodnotící používání metody jako takové – studie FAME (anglický překlad – sláva, dobrá pověst, věhlas, proslulost). Tato sláva by asi nedosáhla takového výsluní, pokud by nebyla posvěcena zařazením do nových evropských guidelines pro revaskularizaci. A to ne jen tak s ledajakým puntcem – hned na počátku s doporučením I-A. Jistě pro někoho zadostiučinění – tam, kde metodu užívají často a jsou přesvědčeni o jejím významu. Naopak pro ty, kteří si doposud k širšímu užití cestu nenašli, ať už z jakýchkoliv důvodů, jsou nová doporučení poněkud překvapivá, a to zejména v našich vodách. A tím nechci hned na počátku vyjádřit názor, že jsem proti metodě jako takové. Jen doporučení o rutinním používání, a to prakticky téměř u všech pacientů se stabilní formou ICHS, respektive tam, kde se jedná o pacienty s postižením více tepen. A hned jako doporučení I-A mě opravdu překvapilo v kontextu důkazů vyplývajících z doposud provedených klinických studií. Ve svém komentáři si dovoluji nabídnout svůj pohled na celou problematiku s komentářem zveřejněných randomizovaných studií s metodou FFR.

Na začátku se zamyslím nad tím, co tedy přináší nové doporučené postupy? V případě stabilní anginy pectoris či němé ischemie v doporučení o revaskularizaci je doporučeno použít FFR všude tam, kde není doložena ischemie. Tedy v jedné části guidelines jen tam, kde chceme revaskularizaci indikovat z důvodu zlepšení prognózy, ne zlepšení symptomů. V podskupině specifických situací se pak objevuje doporučení „FFR guided“, PCI je doporučena k detekci stenóz provokujících ischemii tam, kde není k dispozici objektivní důkaz o ischemii spojené s danou aretrií (stenózou)“ (5). Toto doporučení je taktéž ocejchováno známkou I-A, nejvíce pravděpodobně vycházející ze studie FAME. Toto nutně vede k několika otázkám. Co je objektivní průkaz ischemie vázaný na jednu arterii, stenózu? Máme možnost prokázat takovou ischemii neinvazivně?

1. Je možné něco takového odečíst z EKG, ať už získaného při monitoraci, běžném natočení či při zátěžovém testu?
2. Poskytne takovou informaci třeba zátěžové echo srdce?

3. Poskytne SPECT více informací (obzvláště v ČR)?

Jistě na tyto otázky neexistuje jednotná odpověď, můžeme předpokládat průkaz ischemie z neinvazivního testování, pokud se jedná o onemocnění jedné tepny a pozitivní test. U onemocnění více tepen je však interpretace neinvazivních testů vztažená na jednu stenózu značně problematická. A proto si myslím, že takto formulované doporučené postupy navádějí k tomu, aby u každého pacienta s MVD byla stenóza mimo angiografie ještě ohodnocena metodou FFR. Jak v guidelines, tak v publikacích FFR studií je opakovaně zmiňován, že samotná angiografie a oko angiografisty není dostatečné k tomu určit významnost stenózy. Dochází k nadhodnocování i podhodnocování stenóz při jejich percentuálním hodnocení ve vztahu ke skutečné ischemii za danou stenózou. Abychom mohli pokračovat v rozvaze, je třeba zmínit 2 klinické studie, o které se doporučení pro užití FFR opírají, které má tato metoda jako pilíře své slávy. Pro doporučení I-A v guidelines se obecně ve vysvětlivkách uvádí, že pro třídu I je nutno mít jasný důkaz, či panuje obecná shoda o efektivnosti a prospěšnosti metody a hladina A se potom přiřazuje tam, kde postup či metoda či léčba jsou doloženy minimálně 2 velkými randomizovanými studiemi s jejich jasným výsledkem ve smyslu prospěšnosti. Tak jak jsem snad doposud neměl nikdy vážnou pochybnost o doporučených postupech ESC, tak tentokrát s tímto doporučením nebo aslepoň na této úrovni nemohu souhlasit.

Studie DEFER publikovaná poprvé v r. 2001 (4, 6) si dala za cíl zjistit, zda je opodstatněný stenting funkčně nevýznamných stenóz. Pacienti referovaní k angioplastice bez jasně doložené ischemie byli vyšetřeni koronarograficky a poté metodou FFR. Tam, kde výsledek byl pozitivní ve smyslu ischemie, tedy poměr tlaku za stenózou po vazodilataci k referenčnímu tlaku v klidu byl pod 0,75, byli všichni pacienti ošetřeni angioplastikou – skupina Reference (144 pac.). Tam, kde byl výsledek nad 0,75, byli pacienti randomizováni do skupiny Performance (90 pac.), kde byla i přes negativní výsledek taktéž angioplastika provedena a do skupiny Defer (91 pac.), kdy byla intervence odložena. Follow up dosud publikovaný pokračo-

val až do doby 5 let. Nebyl prokázán žádný statistický rozdíl mezi oběma randomizovanými skupinami i po 5 letech. Skupina s pokázanou ischemií měla po 5 letech signifikantně více endpointů, mortalita se nelišila významně. Při pročitání prvních publikovaných výsledků studie z roku 2001 mě nakonec nejvíc zaujalo procento stentovaných pacientů v intervenčních skupinách. Skupina Reference 59% stentovaných pacientů, skupina Performance 46% stentovaných pacientů. Tedy 41% respektive 54% prostých angioplastik? A v tu chvíli mi bylo jasné, že hodnotit výsledky v dnešní době je naprosto nesmyslné a zbytečné, že studie patří na smetiště dějin. Nicméně pokud se nepletu, je to jedna ze dvou randomizovaných studií, která tvoří jeden z podkladů doporučení I-A v nových guidelines.

Jenom krátké shrnutí – studie byla jednoznačně malá, randomizováno bylo celkem 181 pacientů. Cca 50% angioplastik bylo bez stentu, z angiografického hodnocení průměrná stenóza ve skupině s negativním výsledkem FFR byla 45%, ve skupině s pozitivním výsledkem 64%. Jednou z mnoha interpretací, které se nabízí by mohlo být také, že balonová angioplastika bez stentu na nevýznamné stenóze nezhoršuje významně pacientovu prognózu. Zcela jednoznačně by studie naprosto neměla být brána v potaz při tvorbě doporučených postupů.

Studie FAME byla publikována v r. 2009, ve 20 centrech byli randomizováni stabilní pacienti s multi vessel disease (nemoc alespoň 2 hlavních tepen) (2). Otázkou bylo, zda standardní měření FFR může zlepšit prognózu pacientů. Randomizováni byli pacienti poté, co vyšetřující lékař navrhl intervenci podle angiografického nálezu (stenózy angiograficky minim. 50% dle oficiální publikace).

Průměrně bylo takto indikováno k intervenci 2,7 lézí na pacienta ve skupině angiografické a 2,8 lézí ve FFR skupině. Počet stentů byl na pacienta 2,7 v angiografické skupině a 1,9 ve skupině FFR. Ve skupině s použitím FFR byly selektivně stentovány pouze léze, kde výsledek FFR byl pod 0,8 – tedy jen „FFR významné stenózy“. Tento postup tedy vedl ke snížení počtu implantovaných stentů ze 3 na 2 pacienty. Přitom byly ve studii použity pouze lékové stenty. Po prvním roce došlo ve FFR skupině ke statisticky nižšímu ($p = 0,02$) výskytu kombinovaného endpointu (úmrtí, nefa-

tální IM, revaskularizace). Ve skupině angiografické bylo celkem 18,3 % příhod (91 pacientů) zatímco ve skupině FFR celkem 13,2 % (67 pacientů). Tento rozdíl přetrvával i po 2 letech v obou skupinách. Hladina významnosti 0,02 označuje již o výsledek statisticky významný, první takovýto dosažení v randomizovaném souboru pacientů hodnotící metodu. Při samostatném hodnocení jednotlivých endpointů nebylo dosaženo žádného statisticky významného rozdílu, pouze trendy k nižšímu výskytu infarktů, revaskularizací i úmrtí. Výsledek studie je prezentován tak, že rutinní použití FFR u pacientů s MVD, kteří jsou revaskularizováni pomocí lékových stentů významně snižuje výskyt kombinovaného endpointu – nefatálního IM, revaskularizace a úmrtí. Průměrná stenóza ve studii FAME byla angiograficky 62 %.

Nejčastější komentáře této studie byly opakované ve smyslu, že v běžné praxi se nestentují takto málo významné stenózy. Protiargumentem studijního týmu bylo, že ve skupině stenóz mezi 50–70 % tímto postupem pomineme cca 40 % stenóz, které jsou funkčně (tedy dle FFR) významné. A stenting si tímto jednoznačně zaslouží. Nicméně neexistuje žádná studie dokládající profit ze stentingu FFR významně, ale přitom angiograficky jen hraniční stenózy, obráceně možno říci, že neexistuje studie dokládající postup odložení stentingu FFR významné stenózy jako špatný. Argumenty proč stentovat léze, které jsou funkčně významné, jsou potom dokládány s odkazem na starší studie, které obecně posuzují revaskularizaci a profit z ní, například u němé ischemie. Dalším citovaným argumentem je odkaz na nukleární podstudii COURAGE study, nicméně tato podstudie využívala však zcela jiný průkaz ischemie. Pomocí opakovaného vyšetřování SPECT prokázala, že snížení celkové ischemie srdce revaskularizací jednotlivého pacienta alepoň o 5 % nebo více vede k výraznému pozitivnímu profitu pacientů, než tam, kde tomu není (1). Nemáme však žádná data o srovnání positivity SPECTu ve studii Courage a positivity FFR u hraničních lézí. A pokud zůstaneme ještě krátce u studie COURAGE. Zde byli randomizováni pacienti s minim. 70 % stenózou a doloženou ischemií z neinvazivního testování, respektive s 80 % stenózou na nejméně jedné z velkých epikardiálních tepen. Bylo opakovaně diskutováno, že se jednalo o velice silně selektovanou populaci, nicméně se nedá zpochybnit, že se jednalo o pacienty nemocné. Z této studie existuje srovnání efektu optimální medikamentózní terapie a OMT + intervence na stenotické tepně. Jistě je zajímavé si připomenout efekt samotné OMT, která umožňuje u 52 % pacientů dosáhnout vymizení ischemických symptomů a ve zmiňované nukleární podstudii

dosažení stejného efektu redukce ischemie, zatímco PCI + OMT toto umožňuje v 78 % (1, 4). A při delším sledování se tyto 2 skupiny k sobě přibližují. A to u ischemiků se spíše významnou stenózou. Jaký by byl efekt u pacientů se stenózou hraniční bez stanovování FFR?

Při zamyšlení nad znalostmi komplikací intervencí ať už časných či pozdějších není překvapení, že pacient se 3 stenty má v takovém souboru více endpointů než pacient se 2 stenty.

Existuje zcela jistě více pohledů na celou problematiku. Z mého pohledu argumenty, že nestentováním hraničních stenóz, které teoreticky mohou být i FFR významné, se dopouštíme chyby, nejsou prokázány v doposud provedených studiích. Ve studii FAME byli smíšeni pacienti se stenózami jak více či méně významnými tak hraničními. Myslím si, že stejně tak racionální postup je jen parciální revaskularizace stenóz jasně významných (i postaru, angiograficky) a vyčkání klinického efektu či eventuálně doplněním neinvazivního testování u dalších hraničně významných stenóz. Myslím, že na podkladě dnešních znalostí mohou mít intervenční kardiologové courage nestentovat takovéto stenózy všechny a hned. Tento postup by pravděpodobně ve stejné skupině pacientů vedl buď ke stejné nebo dokonce nižší spotřebě stentů a možná také k zajímavým výsledkům ve srovnání s „FFR skupinou“. Stejně tak v dnešní době zcela jistě můžeme opustit koncept nutnosti úplné revaskularizace jako něčeho řádově lepšího než revaskularizace parciální, selektivní.

Frakční průtoková rezerva a její stanovení jako metoda však zcela jistě má svůj význam a místo v cathlabu. Studie FAME nám ukázala, že nám pod rukama prochází pacienti, kteří mají angiograficky významné stenózy, které však nemusí být zdrojem ischemie. A stejně tak ukázala, že máme pacienty se stenózami angiograficky podle nás méně či hraničně významnými a přesto ischemii provokujícími. Tedy opět další připomenutí, že angiografie není metoda, která nám objasní a ukáže všechno. To by mělo vést k obezřetnosti v indikaci stanovení správného postupu léčby pacienta a tato metoda může zcela jistě u stabilních pacientů podpořit jak postup konzervativní tak intervenci. Jsem ale přesvědčen o tom, že si zatím nezaslouží doporučení I-A v doporučených postupech u a to u velké části či dokonce všech pacientů. Nakonec i její další rozšíření v budoucnu ukáže, zdali tomu tak je anebo není. Opakovaně mě napadá srovnání s užitím tromboaspiračních katétrů, které také tím, že byly smíšeny s ostatními tromboektomickými postupy, v minulosti v mnoha studiích neobstály. V reálné praxi se však dnes již delší dobu tromboaspirace užívá u velkého procenta pacientů se STEMI, jistě více

než by odpovídalo dlouhodobě zakotvenému doporučení II-B. A to jsou výsledky studie TAPAS dle mého soudu daleko jednoznačnější a nakonec i se statisticky významným mortalitním benefitem. Z mého pohledu nesrovnatelně silnější a vážnější, než jsou výsledky studie FAME. Přesto tento úspěšný výsledek vedl v nynějších guidelines k posunu pouze z doporučení II-B do II-A. Pravděpodobně to v tomto případě odpovídá kritériím pro guidelines stanoveným. Další srovnání si může jistě udělat každý sám, jak lehkou či těžkou měla metoda stanovení FFR cestu k současnému doporučení ve srovnání s dalšími metodami a postupy, které se dnes nacházejí ve třídě I-A, jako je například primární angioplastika či používání betablokátorů ať už v jakékoliv indikaci. Se zájmem očekávám, jak se k tomuto problému postaví nová doporučení České kardiologické společnosti.

Literatura

1. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1503–1516.
2. Tonino PA, de Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, McCarthy PA, Fearon WF. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360: 213–224.
3. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, Weintraub WS, O'Rourke RA, Dada M, Spertus JA, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller GV, Germano G, Gosselin G, Berger P, Kostuk WJ, Schwartz RG, Knudtson M, Veledar E, Bates ER, McCallister B, Teo KK, Boden WE. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008; 117: 1283–1291.
4. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, Bar F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns W, de Bruyne B. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2105–2111.
5. Wijns W, Kohl P, Danchin N, Di-Mario C, Falk V, Folliquet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli M, Pirlat ChL, Polmar J, Reiffart N, Ribichini F, Schalij M, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization, The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *European Heart Journal* doi: 10.1093/eurheartj/ehq277.
6. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, de Munck ED, Hoorntje JC, Escaned J, Stella PR, Boersma E, Bartunek J, Koolen JJ, Wijns W. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation*. 2001; 103: 2928–2934.

MUDr. Michal Rezek

I. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
rezek@fnusa.cz