

Frakční průtoková rezerva myokardu

Martin Mates

Kardiologické oddělení, Komplexní kardiovaskulární centrum Nemocnice Na Homolce, Praha

Měření frakční průtokové rezervy je v současnosti jedinou metodou rutinně používanou v katetizační laboratoři k hodnocení funkční významnosti stenóz koronárních tepen. V průběhu minulých 20 let byla publikována celá řada prací, která metodu validovala a dále testovala v různých klinických situacích. Recentně publikovaná studie FAME obhájila u relativně neselektované populace se stabilní ICHS koncept funkční revaskularizace, kdy byla provedena intervence pouze u lézí, které byly funkčně významné. Mimo přehledu důležitých publikovaných prací je cílem tohoto článku podat přehled metodologie, limitací a indikací provádění FFR.

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

Myocardial fractional flow reserve

Myocardial fractional flow reserve has become the only method used routinely to assess functional significance of coronary stenosis in the cardiac catheter laboratory. It has been extensively studied and validated in different clinical situation over last 20 years. A recent large multicenter study FAME found that a physiologically – guided coronary intervention was superior to the standard angiography-guided approach in patients with multi-vessel disease. This review informs about methodology, limitations a clinical indication of fractional flow reserve use.

Key words: fractional flow reserve, coronary artery disease, percutaneous coronary intervention.

Interv Akut Kardiol 2011; 10(Suppl. D): 24–30

Úvod

Intrakoronární měření tlaků a stanovení tlakového gradientu na stenóze prováděl již Andreas Grünzig, nicméně pro četné limitace a nízkou výpovědní hodnotou nedošlo k dalšímu rozvoji této metody (1). Částečně i díky rostoucímu množství dat o limitacích angiografie, zejména v hodnocení angiograficky hraničních lézí, kdy při hodnotách 40–75 % stenózy průměru lumen se může jednat o funkčně významnou ale i nevýznamnou lézi (2), dochází v 90. letech k růstu zájmu o alternativní metody hodnotící postižení koronárních tepen. Vedle morfologii posuzujícího intravaskulárního ultrazvuku se rozvíjí i metody tzv. koronární fyziologie, tedy postupy hodnotící funkční postižení makro i mikrocirkulace. Po přechodné vlně zájmu se intrakoronární dopplerovské vyšetření postupně vytrácí z klinické praxe (3). Naopak hodnocení intrakoronárních tlaků podle konceptu frakční průtokové rezervy myokardu (FFR) se postupně rozšiřuje a stává se rutinní metodou používanou v každodenní klinické praxi. Intrakoronární mikromanometrické vodiče a koncept měření při farmakologicky navozené hyperemii jsou dva základní faktory, které umožnily rozvoj metody. Značnou měrou se na tom podílela i neúnavná publikační a přednášková aktivita týmů, které vedli Bernard De Bruyne a Nico Pijls. V prvních pracích metodu validovali pro běžnou klinickou praxi a následně zahájili studie, které změnily pohled na hodnocení významnosti koronárního

postižení a indikaci provedení nebo odložení intervence (4, 5). Pozice měření FFR se během let upevnila, což se odrazilo i v recentně publikovaných doporučených postupech (6, 7).

Diskuze o tom, zda je nutné provádět funkční hodnocení koronárního postižení, by měly být vedeny na pozadí následujících faktorů:

1. rozhodnutí o intervenci koronární stenózy se má opírat o znalost její funkční významnosti a vztahu k obtížím nemocného případně k ovlivnění prognózy
2. angiografie je relativně málo spolehlivou metodou v hodnocení funkční významnosti koronárního stenózy, zejména pro léze o významnosti v rozmezí 30 až 80 %
3. neinvazivních testy pro detekci ischemie nejsou u velké části katetrizovaných nemocných provedené nebo jejich výsledky nejsou konkluzivní

Cílem tohoto přehledu je podat základní informace o tom, proč, jak a v jakých indikacích lze provádět měření FFR.

Měření FFR

Reaktivní hyperemie a minimální koronární rezistence

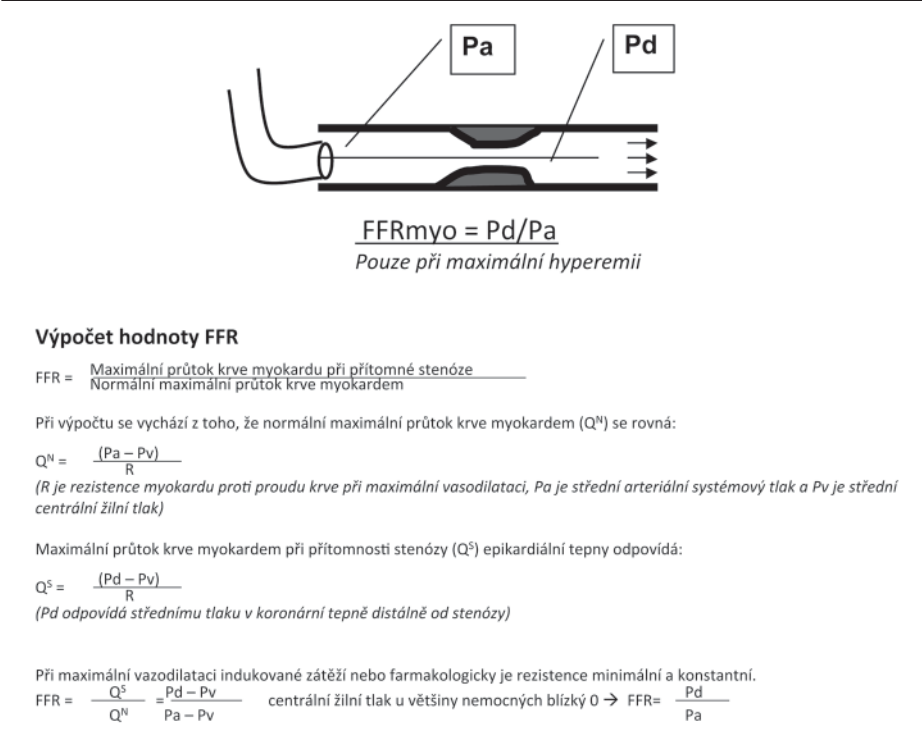
Koronární tepny se arbitrárně rozdělují do dvou skupin. Prvními jsou velké tepny, jejichž průměr je od několika milimetrů do 400 μm a které se větví na malé tepny a dále arterioly (druhá skupina tepen s průměrem menším než

400 μm). Některé práce považují tepny mikrocirkulace za takové s průměrem pod 300 μm (8). Velké neboli epikardiální tepny většinou probíhají po epikardiálním povrchu, výjimku tvoří septální větve, které se zanořují a probíhají intramyokardiálně v interventrikulárním septu. Za normálních okolností nevytvářejí epikardiální tepny žádný významný odpor proudu krve a jsou proto nazývány konduity. Na této skutečnosti je založena koncepce FFR.

Druhou skupinou jsou tepny o průměru menším než 400 μm , které jsou zodpovědné za vlastní odpor, který kladou koronární tepny krevnímu proudu. Jsou nazývané jako mikrocirkulace nebo odporové tepny. Ty jsou schopné za určitých fyziologických nebo farmakologických podmínek vazodilatace, a tím i minimalizace arteriálního odporu krevnímu proudu. Následné zvýšení průtoku ve srovnání s bazálními podmínkami je popisované jako koronární rezerva. Odporové cévy jsou děleny do dvou skupin. Tonus proximální, pre-arteriální skupina o průměru 100–400 μm , je kontrolován koronární průtokem, rozpínacím tlakem a modulovaný autonomním nervovým systémem a endoteliální funkcí. Distální část je tvořena arterioly o průměru menším než 100 μm , které jsou ovlivňovány zejména perfuzním tlakem a metabolismem myokardu. Jedním z mediátorů dilatace arteriol je adenosin.

Přechodná okluze koronární tepny vede díky relaxaci buněk hladké svaloviny malých tepen a arteriol k poklesu až vymizení koronární a myo-

Obrázek 1. Schéma výpočtu hodnoty FFR



Tabulka 1. Postup měření FFR

Postup měření FFR	
1.	Vynulování měřicí jednotky
2.	Kalibrace FFR vodiče na nulový tlak
3.	Zavedení vodiče 0,014" cca 3 cm do tepny, aby senzor byl umístěn na konci zaváděcího katétru
4.	Vyrovnaní tlaků z katétru a FFR vodiče – v tomto okamžiku by měly být křivky stejné a hodnota FFR 1,0
5.	Zavedení vodiče do tepny, tak aby se mikromanometr nacházel distálně od měřené stenózy
6.	Intrakoronární bolus nitrátu (k omezení případných spasmů epikardiální tepny)
7.	Indukce hyperemie a měření FFR
8.	Stažení vodiče částečně zpět do zaváděcího katétru (identická s polohou v bodě 3) a vyloučení posunu tlakových křivek (hodnota FFR by měla být opět 1,00)

Tabulka 2. Charakteristika nejčastěji podávaných léků k indukci hyperemie

	Výhody	Nevýhody	Vedlejší účinky
Adenozin i. v. infuze	zlatý standard stabilní hyperemie „pull-back“ měření aortoostální léze kmen levé věnčité tepny	centrální žilní přístup nebo silná kanyla v předloketní žíle logisticky a ekonomicky náročnější	tlak, pálení na hrudi pokles TK
Adenozin i. c. bolus	snadnost, nižší náklady	nelze pull-back obtížné měření aortoostálních lézí nelze zaváděcí katétr s postranními otvory	přechodná atrioventrikulární blokáda
Papaverin	možný pullback nízká cena	omezená dostupnost v ČR	prodloužení QT intervalu, možný vznik komorových arytmií včetně fibrilace komor

kardiální rezistence s následnou hyperemií. Výsledek je přechodné troj- až pětinasobnému zvýšení koronárního průtoku. Mechanismus není přesně znám, jistě se na něm vedle uvolnění adenosinu podílejí další faktory, jako jsou střížné síly, přímý vliv kyslíku a uvolnění oxidu dusnatého.

Bylo prokázáno, že u nemocných po úspěšné angioplastice nebyl rozdíl ve zrychlení koronárního průtoku po přechodné okluzi koronární tepny a po intrakoronárním podání papaverinu. Maximální koronární průtok při minimální koronární a myokardiální rezistenci nastává

za celé řady podmínek, z nichž mezi klinicky využitelné patří fyzická námaha, tachykardie při stimulaci síní, krátkodobá koronární okluze a v neposlední řadě při měření FFR používaná farmakologická indukce.

Je nutné zdůraznit, že měření FFR se omezuje na kompartment epikardiálních tepen. Měření koronární rezervy (tedy makro i mikrocirkulace) je doménou intrakoronárního doppleru, intrakoronární termodiluce a neinvazivních testů.

Výpočet FFR

Za podmínek farmakologicky navozené hyperemie dochází distálně od stenózy epikardiální koronární tepny ke snížení průtoku, jehož stupeň závisí na významnosti stenózy, hodnotě periferní rezistence (během hyperemie by měla být blízká nule) a hodnotě centrálního žilního tlaku. Hodnota FFR je poměr průtoků ve stenotické tepně a průtoku ve stejné tepně při hypotetické absenci stenózy. Protože při hyperemii je hodnota rezistence konstantně zcela minimální u „obou“ kalkulovaných tepen a hodnota centrálního žilního tlaku se u většiny nemocných blíží nule, je vzorec upraven, jak dokumentuje obrázek 1, a hodnota FFR se počítá z poměru středních tlaků distálně a proximálně od stenózy během farmakologicky indukované hyperemie. Hodnota FFR vyjadřuje to, jak je limitován maximální průtok při přítomnosti stenózy epikardiální tepny.

Metodika

K měření FFR se používá jeden ze dvou komerčně dostupných systémů – Pressurewire (Radi, St. JudeMedical) a VolcanoWavewire (Volcano Inc.), které online stanovují hodnotu FFR během kontinuálního záznamu dvou tlakových křivek. Měření vyžaduje určitou přípravu celého systému podle pokynů výrobce.

Pro vlastní měření se doporučuje standardní zaváděcí katétr o průměru 6F nebo 5F, i když byly popsány zkušenosti s použitím i 4F diagnostického katétru (9). Přes katétr je do koronární tepny zaveden FFR vodící drát o průměru 0,014 palce, který má cca 3 cm od jeho distálního konce umístěný mikromanometr, který musí být umístěn distálně od měřené stenózy. Pokud je v plánu měření po podání intrakoronárního bolusu adenosinu, neměl by být použit zaváděcí katétr s postranními otvory. Jednotlivé kroky měření jsou uvedené v tabulce 1.

Během vyšetření je třeba dodržet správný postup celé procedury s vědomím toho, že **do-sažení maximální hyperemie je zcela kritickým momentem**. Pokud k tomu nedojde, je hodnota

FFR falešně vyšší, a tím je funkční významnost stenózy podhodnocena.

Adenozin ve formě intravenózní infuze nebo intrakoronárních bolusů (obrázek 2) je v současnosti nejpoužívanějším lékem k navození hyperemie. Alternativou je dříve relativně často používaný papaverin a případně ATP (tabulka 2).

Existuje celá řada protokolů pro dávkování adenozinu, které se mnohdy značně liší, v tabulce 3 uvádím protokol používaný na našem pracovišti. Byla rovněž publikována celá řada prací porovnávající různé režimy a případně i kombinace léků ve srovnání se současným zlatým standardem, kterým je intravenózní (do centrální žíly) infuze adenozinu v dávce 140 µg/kg/min (10–16).

Při infuzi je nutné počkat minimálně 1 až 2 minuty na dosažení stabilního stavu hypereemie.

Při bolusovém podání je doporučené měřit minimálně dvakrát s tím, že hodnoty by neměly být odlišné o více jak 0,01.

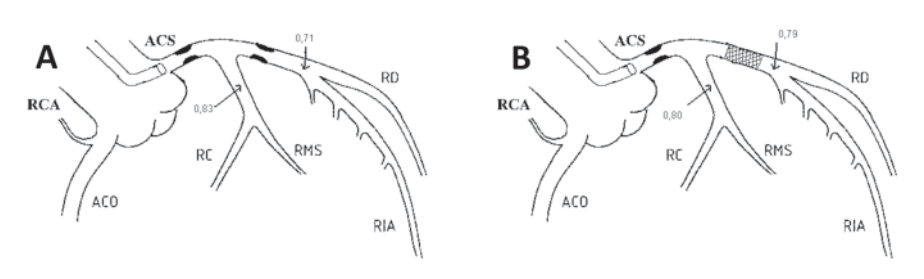
Pokud hodnoty FFR při intrakoronárním podání kolísají, je nutné ověřit nejčastější příčiny tohoto stavu, kterými jsou nedostatečná intubace zavaděcího katétru (část adenozinu uniká do aorty), nestabilní poloha vodiče a posun mikromanometru mezi jednotlivými měřeními a vodičem indukovaný spasmus. Pokud existují pohybnosti o správnosti výsledku, zejména pokud se blíží hodnotě 0,80 je výhodnější změna na intravenózní podání adenozinu. V tabulce 4 jsou uvedené nejčastější situace, které vedou ke chybnému měření.

Hodnotu FFR je potřeba vždy vztahovat k reziduálnímu lumen tepny v místě stenózy, délce stenózy, příspěvku kolaterál a k mase viabilního myokardu, který je postiženou tepnou zásobován. Tyto parametry často obtížně hodnotitelné prostou koronární angiografií bývají nejčastějšími důvody pro nález neočekávaně nízkých nebo naopak vysokých hodnot FFR oproti očekávání katetrizujícího lékaře.

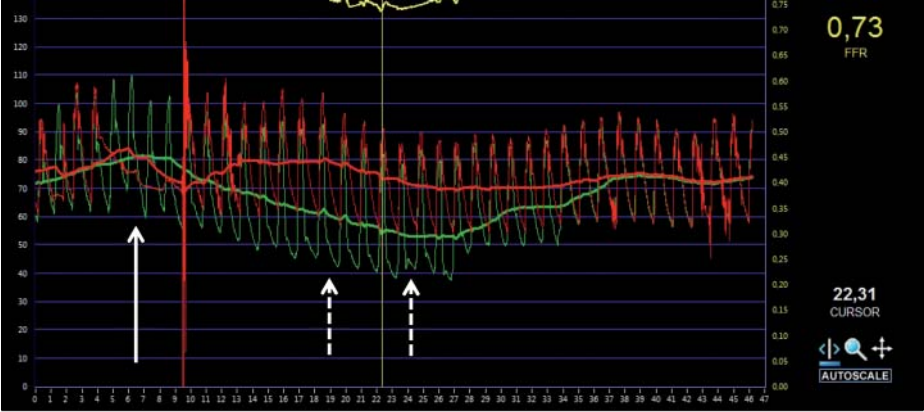
Klinické využití
Hodnocení významnosti
koronární stenózy

V hodnocení významnosti koronární stenózy pomocí FFR je klasickou prací studie, kterou publikovali v roce 1996 Pijls a De-Bruyne (17). Na souboru 45 pacientů s 50% stenózou proximální části velké epikardiální koronární tepny, s námahovou anginou pectoris a normální funkcí levé komory provedli testy na průkaz ischemie a jejich výsledky srovnali s hodnotami FFR. Provedené testy zahrnovaly bicyklovou

Obrázek 2. Schéma demonstruje ovlivnění hodnoty FFR kmene v přítomnosti významné stenózy proximálního segmentu jedné z hlavních tepen (v tomto případě RIA). Hodnota FFR měřená v RCx před intervencí RIA (A) poklesne po úspěšné PCI RIA (B). Pokud by byla stenóza na RIA v jejím distálním segmentu (s menším množstvím zásobovaného myokardu), tak by změna FFR kmene byla minimální



Obrázek 1. Záznam měření FFR po intrakoronárním podání bolusu adenozinu. Hodnota 0,73 svědčí pro hemodynamickou významnost vyšetřované stenózy. Červená tlaková křivka je ze zavaděcího katétru (proximální tlak), zelená s mikromanometrického vodiče distálně od stenózy. Plná šipka ukazuje okamžik podání adenozinu. Přerušované šipky označují maximální hyperemii, během které je možné pozorovat i změnu tvaru tlakové křivky distálně od stenózy. Po hyperemii následuje postupný návrat k bazálnímu stavu, kdy je přítomný zcela minimální tlakový gradient



Tabulka 3. Příprava a dávkování adenozinu pro intrakoronární a intravenózní podání adenozinu

Adenozin intrakoronární bolus		
Příprava:	6 mg (1 amp. Adenocoru®) do 500 ml FR	
Podání – levá koronární tepna	10 ml (120 µg adenozinu)	
Podání – pravá koronární tepna	5 ml (60 µg adenozinu)	
Pozn.: V případě, že měřené hodnoty FFR mají větší odchylku než 0,01 a nejedná se o technicky chybné měření, je pravděpodobným důvodem nedostatečná hyperemie a bolusová dávka adenozinu by měla být zvýšena až na 200–250 µg pro levou koronární tepnu a 150 µg pro tepnu pravou.		
Adenozin intravenózní infuze		
Příprava: 36 mg adenozinu (6 amp Adenocoru®) doplnit do 20 ml FR (případně 9 amp do 30 ml FR nebo 12 amp do 40 ml FR) – podle doby trvání infuze (minimálně 2 minuty)		
Hmotnost nemocného (kg)	Rychlost infuze – ml/hod (nutný vysokorychlostní perfuzor/pumpa s maximální rychlostí 999 ml/hod)	
	centrální žíla (140 µg/kg/min)	antekubitální žíla (180 µg/kg/min)
50	233	300
60	280	360
70	327	420
80	373	480
90	420	540
100	467	600
Pozn.: O dosažení maximální hyperemie svědčí stabilní hodnota FFR a tedy skutečný „steadystate“. V případě, že hodnota FFR kolísá, je doporučeno zvýšit rychlost infuze až do dávky 180–200 µg/kg/min.		

ergometrii, dobutaminovou echokardiografii a zátěžovou thaliovou scintigrafii. Za průkaz ischemie byl považován jasně pozitivní výsledek alespoň jednoho z výše uvedených neinvazivních testů. Podmínkou byla normalizace pro provedení revaskularizace postižené tepny. Pro hodnotu FFR 0,75 jako hranice hemodynamicky nevýznamné a významné stenózy byla pro

Tabulka 4. Možné příčiny chybného výsledku měření FFR

■ Zaklínění zaváděcího katétru, v kterékoliv fázi kalibrace nebo měření
■ Vzduch/kontrast v tlakových hadičkách
■ Posun tlakových křivek
■ Otevřený Y konektor, zaváděcí jehla Y konektoru
■ Odpojení a připojení FFR vodiče
■ Nedostatečná hyperemie
■ Problém s IV kanylou
■ Nedostatečná intrakoronární dávka adenosinu (intubace katétru, katétr s postranními otvory)
■ Změna tvaru křivky
■ Posun vodiče uvnitř tepny
■ Kontakt senzoru se stěnou tepny
■ Zalamování, indukce spazmu nebo harmonika efekt po zavedení vodiče

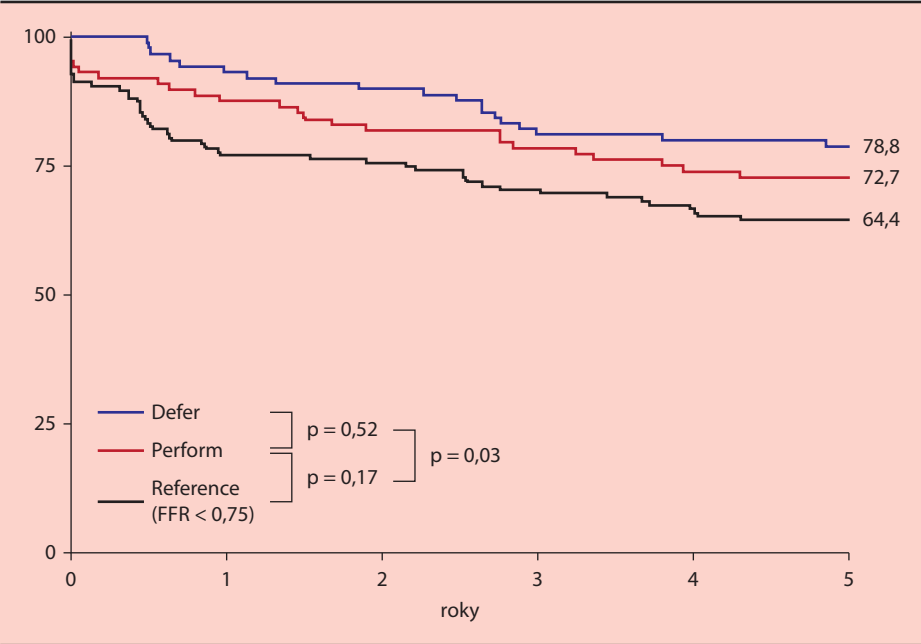
Pokud měřené hodnoty kolísají, nelze dosáhnout spolehlivého tlakového signálu atd., je nutná výměna FFR vodiče.

Tabulka 5. Výsledky FFR a neinvazivních testů

	Neinvazivní test	Angiografie	N	Hodnota FFR
De Bruyne, et al. (1995) (18)	bicyklová ergometrie	1VD	60	0,72*
Pijls, et al. (1995) (19)	bicyklová ergometrie	1 VD před a po PCI	60	0,74*
Pijls, et al. (1996) (17)	bicyklová ergometrie + thaliová scintigrafie + dobutaminová echokardiografie	1 VD – hraničně významné stenoza	45	0,75*
Bartunek, et al. (1996) (20)	dobutaminová echokardiografie	1 VD	75	0,78*
Chamuleau, et al. (2001) (21)	MIBI Spect	MVD	127	0,74+
Abe, et al. (2000) (22)	thaliová scintigrafie	1 VD	46	0,75*
De Bruyne, et al. (2001) (23)	MIBI Spect	Po IM	47	0,75–0,80*

1 VD – choroba jedné tepny; MVD – choroba více tepen; *100% specifita; +optimální hodnota prahu

Graf 1. Studie DEFER. Kaplan-Meierovy křivky přežívání – výskyt kardiálních nežádoucích příhod během 5letého sledování. Skupina Defer: hodnota FFR ≥ 0,75 + PCI odložená (n = 91). Skupina Perform: hodnota FFR ≥ 0,75 + PCI provedená (n = 90). Skupina Reference: hodnota FFR < 0,75 + PCI (n = 144)



Převzato a upraveno z Pijls, NHJ, et al. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 2105

metodou FFR zjištěna senzitivita 88 %, specifita 100 %, pozitivní prediktivní hodnota 100 % a negativní prediktivní hodnota 88 % a diagnostická přesnost 93 %. Následovala celá řada prací publikovaných v druhé polovině 90. let minulého století, které porovnávaly měření FFR s výsledky neinvazivních zátěžových testů (tabulka 5). Byla

rovněž hodnocena a popsána nezávislost měření FFR na aktuálních fyziologických podmínkách, jako tepová frekvence a krevní tlak. Na základě jejich výsledků byla zvolena hodnota FFR 0,75 za indikátor hemodynamicky významné stenózy. Hodnoty 0,76 až 0,80 byly považované za „šedou“ zónu.

V současnosti se na podkladě výsledků studie FAME považuje hodnota 0,80 za prahovou z hlediska indikace intervence. Pokud je hodnota FFR v rozmezí 0,76–0,80, je nutné velmi pečlivě posoudit a individuálně rozhodnout podle konkrétního nemocného, jeho symptomů a rizika revaskularizace.

Výhody stanovení FFR pro hodnocení významnosti stenózy koronární tepny lze shrnout do několika následujících bodů:

- nezávislost na srdeční frekvenci, systémovém krevním tlaku a kontraktilitě
- specifita pro stenózu koronární tepny (relativní nezávislost na postižení mikrocirkulace)
- normální hodnota FFR je 1,0 pro každého pacienta a pro každou koronární tepnu
- měření FFR může být využito u nemocných s postižením jedné nebo více tepen (není nutná přítomnost referenční „normální“ tepny)
- výsledek FFR bere současně v úvahu i případné kolaterální zásobení a přítomnost graftů
- reprodukovatelnost

Přes výše zmíněné výhody má FFR i limitace v určitých stavech, kdy může být hodnota FFR nepřesná:

Hypertrofie levé komory

Při významné hypertrofii levé komory je množství svaloviny neadekvátně zvýšené ve srovnání s cévním zásobením a metoda FFR nebyla validována v této populaci nemocných. Je možné, že ischemická hodnota FFR je vyšší než 0,75, pro to ale nejsou v současnosti žádná data. Rovněž pacienti s významnou hypertrofií levé komory (rozměr interventrikulárního septa > 13 mm) nejsou zařazováni do studií, jak je tomu například v probíhající FAME2.

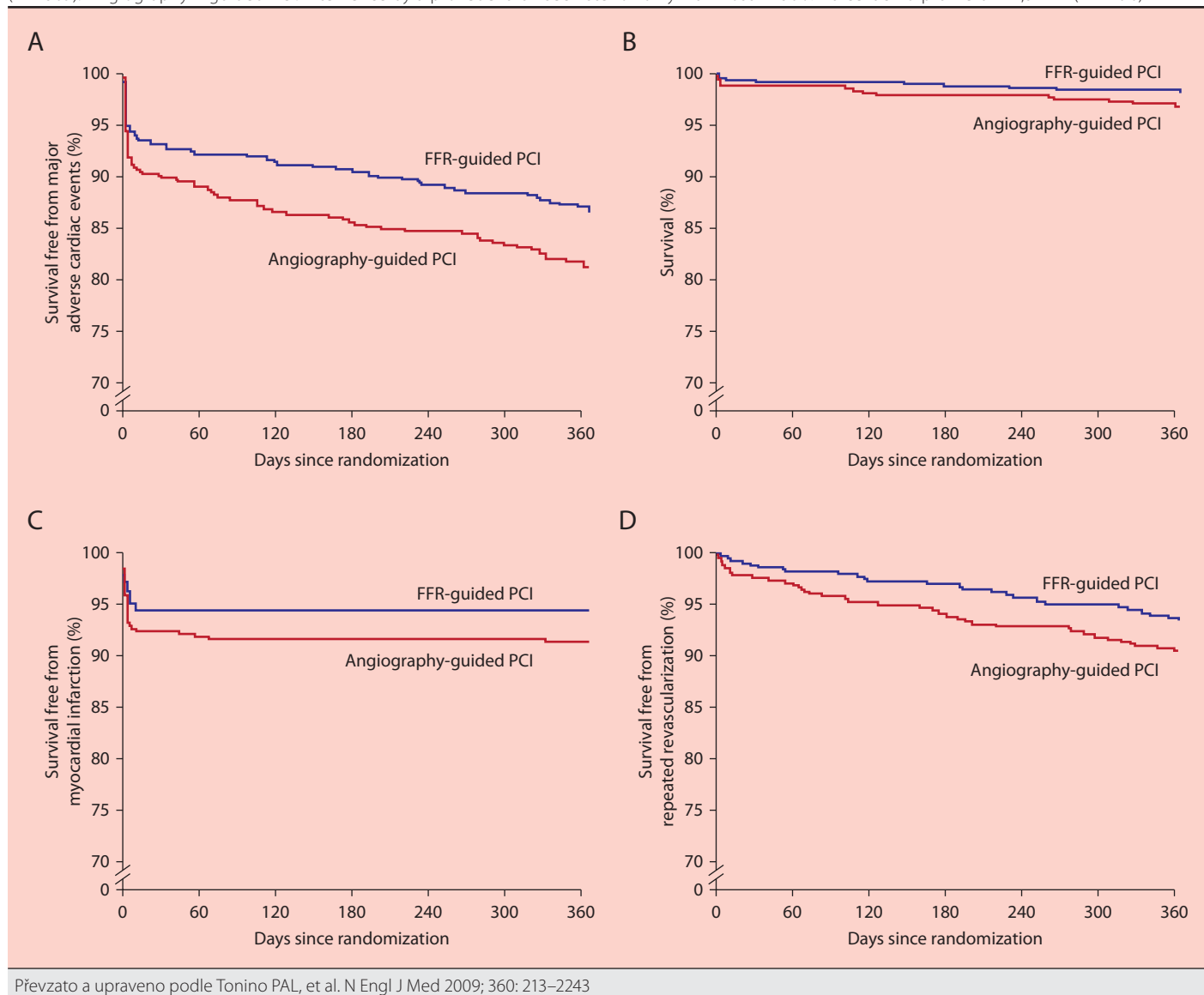
Akutní infarkt myokardu s elevacemi ST segmentu

Porucha funkce nebo poškození mikrocirkulace vede k přechodnému snížení schopnosti maximální vazodilatace, což by vedlo k falešně vyšším hodnotám FFR. Podle současných doporučení by nemocní měli být vyšetřeni nejdříve 5 dní po infarktu.

Onemocnění mikrocirkulace

Donedávna bylo významné postižení mikrocirkulace považováno za jednu z limitací měření FFR pro nemožnost dosažení maximální hyperemie tak, jak ji známe u většiny pacientů. V současnosti je však FFR i u těchto stavů validně

Graf 2. Studie FAME – Kaplan-Meierovy křivky přežívání v jednoročním sledování. (A) Významný rozdíl v přežívání bez kombinovaného cílového ukazatele (úmrtí, infarkt myokardu, opakovaná revaskularizace), $p = 0,02$. Nebyl zjištěn významný rozdíl v celkové mortalitě (B), výskytu infarktu myokardu (C) a nutnosti revaskularizace (D) FFR – guided PCI: intervence byla provedena u všech stenóz o významnosti $> 50\%$ na cévách o průměru $> 2,5$ mm a $\text{FFR} \leq 0,80$ ($n = 509$). Angiography – guided PCI: intervence byla provedena u všech stenóz o významnosti $> 50\%$ na cévách o průměru $> 2,5$ mm ($n = 496$)



Převzato a upraveno podle Tonino PAL, et al. N Engl J Med 2009; 360: 213–2243

měřena s výsledky odpovídající hodnotě maximálně možné hyperemie pro daného pacienta. S výhodou je možné použít kombinaci měření frakční a koronární rezervy nebo indexu myokardiální rezistence.

Zvýšený tlak v pravé síni

Zjednodušený vzorec pro výpočet předpokládá hodnotu tlaku v pravé síni blízkou nule. Pokud jsou u nemocného známky významně vyššího tlaku v pravé síni, je nutné tento tlak změřit a provést upravený výpočet.

Dekompensované srdeční selhání

Metoda nebyla validovaná pro nemocné s dekompenzovaným srdečním selháním, u kterých je přítomný zvýšený plnicí tlak levé komory.

Indikace intervence podle FFR vyšetření

Po prvních pozitivních zkušenostech z retrospektivního sledování nemocných, u kterých byla intervence hraničně významné stenózy odložena na podkladě vyšetření FFR a hodnoty $\geq 0,75$, byla navržena randomizovaná studie DEFER. Je nutné zdůraznit, že byla koncipována v době, kdy nebylo jisté, zda odložení PCI hraničně významné stenózy nemocné nepoškodí. Proto obsahovala i rameno, kdy nemocní s nevýznamnou stenózou prodělali PCI. Výsledky 5letého sledování dokládají, že odložení PCI u nemocných s chorobou jedné tepny dle angiografie a funkčně nevýznamné podle FFR je bezpečné. Přesto, že nebyla provedena PCI, nemocní udávali pokles intenzity obtíží (24). Podobná zkušenost byla potvrzena i v jiných publikacích (25–27).

Recentně zveřejněná studie FAME, která porovnávala výsledky úplné revaskularizace podle anatomických nebo funkčních (FFR) kritérií (28–29). Jednalo se o skupinu nemocných s postižením více tepen (alespoň dvě tepny s průměrem nad 2,5 mm a stenózou nad 50%, léčeni PCI), kteří byli plně revaskularizováni buď podle angiografie nebo podle měření FFR – zde byla použita hodnota FFR 0,80 a nižší jako práh pro PCI. Publikované výsledky jedno- a dvouletého sledování prokázaly významný rozdíl v kombinovaných cílových ukazatelích (graf 2). Nemocní ve větvi funkční revaskularizace měli v průměru o jednu intervenovanou tepnu méně. Snížení rizika časných a pozdních komplikací je možným vysvětlením zjištěné výhodnosti funkční revaskularizace. PCI byla odložena u celkem 531 lézí, během sledování byla pouze jedna

z nich příčinou akutního infarktu myokardu, revaskularizace pro progresi postižení byla nutná ve 2 %. Nebyl významný rozdíl ve funkčním stavu nemocných jako nepřítomnost syndromu anginy pectoris, nutnost antianginózní medikace, kvalita života podle dotazníku.

Tuto studii lze považovat za přelomovou, protože potvrdila správnost konceptu funkční revaskularizace, kdy rozhodnutí o indikaci intervence bylo provedeno podle výsledku FFR. To vedlo k dalšímu rozšíření a vlně zájmu o tuto metodu a zároveň i posílení její pozice v recentně publikovaných doporučených postupech.

Před téměř 10 lety Chamuleau a spolupracovníci v zajímavé práci na malém počtu nemocných prokázali, že neprovedení PCI u stenózy s hodnotou $FFR < 0,75$ bylo spojeno s vyšším výskytem nežádoucích příhod během 12měsíčního sledování ve srovnání se skupinou $FFR \geq 0,75$ (73 % vs. 91 %, $p < 0,05$). Všichni nemocní (jak ve skupině s $FFR < 0,75$ tak i $FFR \geq 0,75$) měli negativní SPECT myokardu v povodí zkoumané hraničně významné stenózy. Jako nejlepší hranici pro předpověď komplikací během sledování byla hodnota $FFR 0,79$ (30). Porovnání nemocných s $FFR \leq 0,80$, u kterých je provedena nebo odložena PCI, přinese probíhající studie FAME2.

Proximální postižení ramus interventricularis anterior (RIA) je považováno za prognosticky významné a odložení intervence hraničně významné stenózy v této lokalizaci bylo vždy spojené s určitými obavami o osud těchto nemocných. Observační práce odložení nebo provedení intervence hraniční izolované stenózy proximálního RIA prokázala příznivou prognózu s 5letým přežíváním 93 % v konzervativní větvi ve srovnání s 87 % ve větvi s PCI při $FFR < 0,80$ (Abstrakt – O. Muller, et al., www.pcronline.com).

Hodnocení stenózy kmene ACS

Při hodnocení hraničně významných stenóz kmene levé koronární tepny se velmi často naráží na obecné limitace angiografie. Vedle použití intravaskulárního ultrazvuku lze při znalosti a respektování určitých limitací (viz níže) použít FFR ke stanovení funkční významnosti postižení kmene levé koronární tepny. Množství dat dokládající využití FFR v této indikaci je však relativně limitované.

Do první publikované studie bylo zařazeno 54 nemocných s angiograficky hraničně významnou stenózou levé koronární tepny (40–60 % stenóza při vizuálním odhadu) (31). U 24 nemocných (44 %) byla hodnota $FFR \geq 0,75$ a tito nemocní byli léčeni konzervativně, u zbývajících 30 nemocných (56 %) byla indikována

chirurgická revaskularizace pro naměřenou $FFR < 0,75$. Podle výsledků kvantitativní koronární analýzy nebyl ve skupině s $FFR < 0,75$ rozdíl ve významnosti stenózy kmene (43 ± 10 % vs. 42 ± 9 %, $p = ns$). V průměru 2,5roční přežívání bylo 100 % u konzervativně léčených nemocných a 97 % u chirurgicky léčených nemocných.

V další práci Hamilose, a spol. měli nemocní s angiograficky hraničně významnou stenózou kmene ACS podobné 5leté přežívání, pokud byli revaskularizováni při $FFR < 0,80$ ($n = 73$), nebo byli léčeni konzervativně při $FFR \geq 0,80$ ($n = 136$) (85,4 vs. 89,9 %; $p = 0,48$). V podskupině nemocných s izolovanou stenózou kmene a $FFR \geq 0,80$ bylo 5leté přežívání 100 %, v chirurgické větvi 75 %. Angiografické hodnocení významnosti kmene podle kvantitativní koronarografie nebo podle vizuálního odhadu neodhalilo přibližně u třetiny nemocných významnou stenózu. Součástí práce bylo i porovnání dvou invazivních kardiologů ve vizuálním odhadu významnosti stenózy kmene, kteří se neshodli ve 34 % případů a pokud se shodli, tak měli pravdu pouze v 70 % případů (32). Nejenom na základě této studie je evidentní, že hodnocení hraničně významných stenóz kmene ACS vyžaduje komplexní přístup s použitím více zobrazovacích modalit.

Limitace FFR při hodnocení stenózy kmene levé koronární tepny

Obecně je preferováno použití intravenózní infuze adenosinu se stažením vodícího katétru do aorty v průběhu měření. Alternativně lze použít katétr s postranními otvory.

Pokud je přítomné postižení i dalších tepen distálně od kmene, je nutné považovat tyto léze jako sériové a FFR by mělo být měřeno distálně od nejdálší stenózy. Interakce mezi stenózou kmene a stenózou (stenózami) distální větve při měření FFR je tím větší, čím proximálnější jsou umístěné léze sekundární větve (obrázek 3).

Sériové stenózy a difúzní postižení

I když je to teoreticky možné, v klinické praxi nelze odlišit individuální významnost jednotlivých stenóz při vícečetném postižení koronární tepny. Při hodnocení takové léze, lze zvolit dva přístupy:

Pokud nás zajímá funkční významnost celého postiženého segmentu, lze měřit FFR distálně od nejdálší léze i při použití bolusu adenosinu.

Alternativně lze po aplikaci i.v. adenosinu provést kontinuální měření při plynulém vytahování FFR vodiče. Pokud se rozhodujeme, kterou ze stenóz intervenovat jako první podle

její významnosti, nelze podle FFR získat přesnou informaci, jako vodičko lze použít změny gradientu na jednotlivých stenózách spolu s informací z angiografie.

V některých případech je epikardiální tepna difúzně postižena v celém jejím průběhu a hodnota FFR měřená při vytažení katétru, ukazuje postupný nárůst, bez lokalizované skokové změny gradientu. Angiograficky nemusí být patrná významná stenóza (33). V tomto případě lze jen velmi obtížně nalézt cílovou lézi k intervenci.

Ostiální postižení

Pokud je odstup postranní větve překryt stentem, lze podle Koo, a kol. použít FFR jako vodičko pro další postup (34, 35). Jejich práce přinesla zajímavé poznatky: u 97 tepen v průměru nad 2 mm a stenózou nad 50 % nebylo v rozmezí stenózy 50 až 75 % ani jednou FFR pozitivní. V podskupině 73 lézí o stenóze ≥ 75 % bylo pouze 20 lézí (27 %) funkčně významných. Pokud byla provedena intervence ostia postranní větve, tak výsledek $FFR > 0,75$ byl spojen (přes reziduální stenózu 69 ± 10 %) se stejným počtem pozdních příhod jako intervence ostia „jailed“ postranní větve vedená pouze angiografií.

Hodnocení výsledku intervence

Hodnota FFR po provedené prosté balonkové angioplastice nebo po implantaci koronárního stentu predikuje dlouhodobé výsledky, přesto se v této indikaci FFR systematicky nepoužívá (36, 37). Role FFR spočívá především v rozhodnutí indikace provedení revaskularizace, pro vedení PCI a hodnocení výsledku se jeví jako výhodnější použít intravaskulární ultrazvuk.

Nemocní s akutním koronárním syndromem

U nemocných s recentním akutním koronárním syndromem přináší FFR úsporu nákladů ve srovnání se SPECT vyšetřením u nemocných s hraničně významnou stenózou. I další práce potvrdili bezpečnost odložení intervence u těchto nemocných. Hodnocení neinfarktové tepny lze provést již během intervence akutního koronárního syndromu. Hodnota FFR během iniciační procedury se nelišila od hodnoty FFR získané v průměru o 30 dní později (38). To nepotvrdilo spekulace o postižení mikrocirkulace i v neinfarktových povodích a nutnosti provádět FFR vyšetření odloženě.

Jak je již zmíněno výše v limitacích FFR, nelze provádět FFR infarktové tepny při intervenci v akutní fázi.

Závěr

Během poslední dekády rostl počet dat podporujících provádění FFR v různých klinických situacích. Byl zaznamenán i nárůst výkonů a změna pozice v doporučených postupech.

Jedná se o velmi spolehlivou, snadno proveditelnou a reprodukovatelnou metodu, která je přímo na katetrizačním sále schopna podat informace, které z angiografie u velké části případů při nejlepší snaze získat nelze. Rozhodnutí o provedení nebo odložení intervence na podkladě FFR je podloženo robustními daty a nelze pochybovat o tom, že provedení intervence na funkčně (nejen podle FFR) nevýznamné lézi nezlepšuje prognózu nemocných, ale je tomu přesně naopak. V tomto spočívá hlavní indikace pro provedení FFR – detekce lézí, u kterých je správné indikovat intervenci a podstoupit případná rizika s ní spojená.

Literatura

1. Gruentzig A, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1979; 301: 61–68.
2. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med.* 1994; 330: 1782–1788.
3. Serruys PW, di Mario C, Pieck J, et al. Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter stenosis in assessing the short- and long-term outcomes of coronary balloon angioplasty: the DEBATE Study (Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe). *Circulation.* 1997; 96: 3369–3377.
4. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* 1993; 87: 1354–1367.
5. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation.* 1994; 89: 1013–1022.
6. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 2205–2241.
7. Wijn W, Kohl P, Danchin N. 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.* 2010; 31: 2501–2555.
8. Komaru T, Kantsuka H, Shirato K. Coronary microcirculation. Physiology nad pharmacology. *Pharmacology Therapeutics.* 2000; 86: 217–261.
9. Legarey P, Seronde MF, Meneveau N, Schiele F, Bassand JP. Measuring pressure-derived fractional flow reserve through four French diagnostic catheters. *Am J Cardiol.* 2003; 91: 1075–1078.
10. De Bruyne B, Pijls NH, Barbato E, et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation.* 2003; 107: 1877–1883.
11. Parham WA, Bouhasin A, Ciaramita JP, Khoukaz S, Herrmann SC, Kern MJ. Coronary hyperemic dose responses of intracoronary sodium nitroprusside. *Circulation.* 2004; 109: 1236–1243.
12. Barbato E, Bartunek J, Aarnoudse W, et al. Alpha-adrenergic receptor blockade and hyperaemic response in patients with intermediate coronary stenoses. *Eur Heart J.* 2004; 25: 2034–2039.
13. Lindstaedt M, Bojara W, Holland-Letz T, et al. Adenosine-induced maximal coronary hyperemia for myocardial fractional flow reserve measurements: comparison of administration by femoral venous versus antecubital venous access. *Clin Res Cardiol.* 2009; 98: 717–723.
14. Casella G, Leibig M, Schiele TM, 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: 590–595.
15. van der Voort PH, van Hagen E, Hendrix G, van Gelder B, Bech JW, Pijls NH. Comparison of intravenous adenosine to intracoronary papaverine for calculation of pressure-derived fractional flow reserve. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1996; 39: 120–125.
16. Yoon MH, Tahk SJ, Yang HM, et al. Comparison of the intracoronary continuous infusion method using a microcatheter and the intravenous continuous adenosine infusion method for inducing maximal hyperemia for fractional flow reserve measurement. *Am Heart J.* 2009; 157: 1050–1056.
17. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med.* 1996; 334: 1703–1708.
18. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation.* 1995; 92: 39–46.
19. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation.* 1995; 92: 3183–3193.
20. Bartunek J, Marwick TH, Rodrigues AC, et al. Dobutamine-induced wall motion abnormalities: correlations with myocardial fractional flow reserve and quantitative coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 1429–1436.
21. Chamuleau SA, Meuwissen M, van Eck-Smit BL, et al. Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to the results of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography in patients with two-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 1316–1322.
22. Abe M, Tomiyama H, Yoshida H, Doba N. Diastolic fractional flow reserve to assess the functional severity of moderate coronary artery stenoses: comparison with fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve. *Circulation.* 2000; 102: 2365–2370.
23. De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, et al. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation.* 2001; 104: 157–162.
24. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 2105–2111.
25. Bech GJ, De Bruyne B, Bonnier HJ, 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: 841–847.
26. Rieber J, Jung P, Schiele TM, et al. Safety of FFR-based treatment strategies: the Munich experience. *Z Kardiol.* 2002; 91(Suppl 3): 115–119.
27. 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. *Coron Artery Dis.* 2005; 16: 169–174.
28. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009; 360: 213–224.
29. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 2816–2821.
30. Chamuleau SA, Meuwissen M, Koch KT, et al. Usefulness of fractional flow reserve for risk stratification of patients with multivessel coronary artery disease and an intermediate stenosis. *Am J Cardiol.* 2002; 89: 377–380.
31. Bech GJ, Droste H, Pijls NH, 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.
32. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation.* 2009; 120: 1505–1512.
33. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but „Normal“ coronary angiography. *Circulation.* 2001; 104: 2401–2406.
34. Koo BK, Kang HJ, Youn TJ, et al. Physiologic assessment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 633–637.
35. Koo BK, Park KW, Kang HJ, et al. Physiological evaluation of the provisional side-branch intervention strategy for bifurcation lesions using fractional flow reserve. *Eur Heart J.* 2008; 29: 726–732.
36. Bech GJ, De Bruyne B, Akasaka T, et al. Coronary pressure and FFR predict long-term outcome after PTCA. *Int J Cardiovasc Intervent.* 2001; 4: 67–76.
37. Pijls NH, Klauss V, Siebert U, et al. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. *Circulation.* 2002; 105: 2950–2954.
38. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, et al. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010; 3: 1274–1281.

doc. MUDr. Martin Mates, CSc.

Kardiologické oddělení, Komplexní kardiologické centrum Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5
mates@bon.cz