

Ocena czynnościowa po przezskórnej angioplastyce wieńcowej. Dlaczego taka istotna?

Functional evaluation after percutaneous coronary intervention. Why so important?

Sylwia Iwańczyk, Maciej Lesiak,
Marek Grygier

I Klinika Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Cząstkowa rezerwa wieńcowa przepływu (FFR) lub spoczynkowy pomiar gradientu ciśnień (NHPR) stanowią uznaną metodę oceny istotności zwężenia tętnicy wieńcowej, jednak są nadal niedoceniane w ocenie skuteczności przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI). Obie metody umożliwiają identyfikację rezydualnego niedokrwienia po zabiegu PCI, które jest częstym zjawiskiem, zwłaszcza w przypadku rozsianych zmian miażdżycowych. Może ono być związane z suboptymalną implantacją stentu jak również obecnością innych zwężeń proksymalnie lub dystalnie do leczonej zmiany. Optymalizacja zabiegu pod kontrolą oceny czynnościowej poprawia bezpośredni wynik zabiegu oraz rokowanie odległe pacjentów.

Słowa kluczowe: cząstkowa rezerwa wieńcowa przepływu, choroba niedokrwienia serca, przezskórna angioplastyka wieńcowa

Kardiol. Inwazyjna 2021, 16 (1), 3–6

ABSTRACT

The fractional flow reserve (FFR) or the non-hyperemic Pressure Ratios (NHPR) are the recognized methods for assessing the significance of coronary stenosis, but still underestimated in the evaluation of the effectiveness of percutaneous coronary intervention (PCI). FFR / NHPR allow the identification of residual ischemia after PCI, which is a common phenomenon, especially in the case of diffuse atherosclerotic lesions. It may result from suboptimal stent implantation as well as the presence of stenosis proximal or distal to the target lesion. Optimization of the procedure under the control of functional assessment improves both the immediate outcome of the procedure as well as the long-term prognosis of patients.

Key words: fractional flow reserve, ischemic heart disease, percutaneous coronary intervention

Kardiol. Inwazyjna 2021, 16 (1), 3–6

Wstęp

Cząstkowa rezerwa wieńcowa przepływu (FFR, *fractional flow reserve*) stanowi ważne narzędzie diagnostyczne i prognostyczne w ocenie istotności zwężenia tętnicy wieńcowej, a tym samym określenia wskazań do zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) [1–4]. Ścisły związek FFR z niedokrwieniem oraz naturalnym przebiegiem choroby wieńcowej wykazano w wielu badaniach, w tym metaanalizach oraz subanalizie badania *Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation* (FAME II) [5, 6]. Jednoznacznie wykazano, że leczenie inwazyjne oparte na ocenie FFR poprawia długoterminowe wyniki leczenia pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwieniową serca (SIHD, *stable ischemic heart disease*) w porównaniu ze strategią opartą wyłącznie na angiografii [3, 7]. W związku z tym stosowanie FFR zostało włączone do wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2010 roku dotyczących

PCI (klasa I) [8]. Zalecenia wyraźnie jednak milczą na temat stosowania FFR po PCI w celu oceny skuteczności zabiegu.

W wielu badaniach wykazano, że pomiar FFR lub spoczynkowych pomiarów gradientu ciśnień (NHPR, *non-hyperemic pressure ratios*) po interwencji wieńcowej istotnie wpływają na rokowanie odległe [9–12]. Ocena czynnościowa umożliwia identyfikację dużego odsetka pacjentów z rezydualnym niedokrwieniem po PCI przeprowadzonym pod kontrolą angiografii. Co więcej, optymalizacja zabiegu w tej grupie pacjentów prowadzi do istotnego wzrostu FFR oraz poprawy rokowania odległego [13, 14]. W niniejszej pracy przeglądowej przedstawiono uzasadnienie i dowody na poparcie rutynowego stosowania FFR po PCI w celu poprawy bezpośrednich wyników czynnościowych zabiegu oraz wyników odległych.

Dostępne dane naukowe

Rozwój kardiologii interwencyjnej przyczynił się do istotnej redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych po zabiegu PCI w obserwacji odległej, w tym nawrotu zwężenia w stencie (ISR, *in-stent restenosis*). Pomimo to, nawet do 20% pacjentów wymaga powtórnej interwencji wieńcowej w leczonym naczyniu (TVR, *target vessel revascularization*) w ciągu 6 miesięcy od zabiegu [15–17]. Jedną z głównych przyczyn nawrotu zwężenia w stencie jest suboptymalny wynik zabiegu angioplastyki wieńcowej — często nieuchwytny w obrazie angiograficznym. W wyniku malapozycji stentu, protruzji blaszki miażdżycowej do światła naczynia lub rezydualnej blaszki miażdżycowej brzeźnie do implantowanego stentu, dochodzi do zaburzenia laminarnego przepływu krwi oraz nadmiernej proliferacji śródbłonna w tym miejscu [18–22]. Jedną z dodatkowych metod optymalizacji zabiegu jest ocena czynnościowa za pomocą FFR/NHPR, która umożliwia identyfikację zarówno rezydualnego gradientu ciśnień w leczonym segmencie, jak również pozostałych zmian w odcinkach przed i za stentem.

Hanekamp i wsp. [19] w grupie 30 pacjentów zaobserwowali istotną korelację (> 91%) pomiędzy FFR a optymalnym wynikiem zabiegu PCI w badaniu ultrasonografii wewnątrzwieńcowej (IVUS, *intravascular ultrasound*), określanym poprzez pełne przyleganie stentu, zadowalający wskaźnik symetrii i odpowiednie pole powierzchni stentu (> 90% minimalnego pola powierzchni odcinka referencyjnego naczynia) [19]. Według autorów najwyższą wartość predykcyjną dla optymalnego wyniku zabiegu PCI w ocenie IVUS, ma pozabiegowy FFR $\geq 0,94$. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy uznali post-PCI FFR za dobry marker optymalnej implantacji stentu. Podobne wyniki w większej grupie 84 pacjentów poddanych PCI z implantacją BMS uzyskał Fearon i wsp. [21]. Punkt odcięcia FFR, przy którym uzyskano

optymalny wynik zabiegu w badaniu IVUS określono na 0,96. Należy podkreślić, że techniki obrazowania wewnątrzwieńcowego umożliwiają ocenę prawidłowej apozycji stentu, jednak wyłącznie FFR/NHPR oceniają wpływ rezydualnej choroby wieńcowej na dystalny przepływ krwi oraz niedokrwienie mięśnia sercowego.

W wieloośrodkowym rejestrze liczącym 750 pacjentów, Pijls i wsp. [22] wykazali, że FFR zmierzony bezpośrednio po angioplastyce wieńcowej był odwrotnie proporcjonalny do częstości niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wyrażonych jako zgon z jakiegokolwiek przyczyny, ostry zawał serca lub TVR w obserwacji 6-miesięcznej [22]. U pacjentów z FFR > 0,95 (wartość referencyjna FFR we wcześniejszych badaniach), częstość złożonego punktu końcowego wynosiła 4,9%, podczas gdy w grupie z najniższym FFR (FFR $\leq 0,80$) ten odsetek wyniósł 29,5%. Ponadto, w analizie wieloczynnikowej FFR był niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia każdego ze zdarzeń.

W kolejnym badaniu obejmującym 574 pacjentów (w tym 664 zmian), ocena czynnościowa z FFR $\leq 0,81$ wskazująca na rezydualne niedokrwienie po PCI wystąpiła u 143 pacjentów (21%), pomimo zadowalającego efektu angiograficznego [13]. Optymalizacja zabiegu w tej grupie chorych doprowadziła do wzrostu FFR z $0,78 \pm 0,08$ do $0,87 \pm 0,06$ ($p < 0,0001$). U pacjentów, którzy osiągnęli końcowy FFR > 0,86, odnotowano istotnie niższą częstość MACE (*major adverse cardiac event*) w porównaniu z tymi z końcowym FFR $\leq 0,86$ (17% v. 23%, log-rank $p = 0,02$). Ostateczna wartość FFR $\leq 0,86$ miała większą wartość prognostyczną w porównaniu z parametrami klinicznymi i angiograficznymi w przewidywaniu MACE.

Punkty odcięcia dla FFR jako czynnika predykcyjnego wystąpienia MACE w obserwacji odległej różnią się w zależności od badania. Wydaje się jednak, że optymalny efekt zabiegu uzyskuje się przy końcowym FFR > 0,95, czyli wartości obserwowanej w niezmiennych angiograficznie naczyniach wieńcowych. W zgodzie z powyższą tezą pozostaje metaanaliza Johnsona i wsp. [5], która wskazuje, że im wyższy FFR po PCI, tym lepsze rokowanie.

Mechanizmy suboptymalnego FFR po skutecznym angiograficznie PCI

Suboptymalny wynik FFR po skutecznym angiograficznie zabiegu PCI jest dość częstym problemem w pracowni hemodynamiki. Jak pokazują wyniki badań FFR < 0,90 może dotyczyć nawet połowy zabiegów [5]. Oprócz suboptymalnej apozycji stentu wskazano kilka czynników, które mogą być odpowiedzialne za rezydualne niedokrwienie po zabiegu PCI.

Kimura i wsp. [14] na podstawie analizy przypadków 167 pacjentów stwierdził, że zmiana zlokalizowana w tętnicy zstępującej przedniej (LAD, *left anterior descending*) oraz wartość FFR przed PCI są niezależnymi predyktorami utrzymującego się po zabiegu z $FFR < 0,80$ [23]. Podobnie, Samady i wsp. [14] wykazali, że pacjenci z post-PCI $FFR < 0,90$ charakteryzowali się istotnie niższą wartością FFR przez zabiegiem i dodatkowo mniejszą średnicą stentu, jego większą długością oraz większą minimalną średnicą światła naczynia w porównaniu do chorych z post-PCI $FFR > 0,90$ [14]. Ponadto, istotnie częściej w grupie z końcowym $FFR < 0,90$ zmiana zlokalizowana była w LAD. W analizie wieloczynnikowej, wyższy wyjściowy pomiar FFR oraz większa średnica stentu były niezależnymi predyktorami post-PCI $FFR > 0,90$. Czynniki, które mogą istotnie upośledzać optymalny efekt zabiegu PCI i wymagają szczegółowego omówienia są rozsiane zmiany miażdżycowe oraz zmiany tandemowe.

Zmiany tandemowe

Podczas zabiegów angioplastyki wieńcowej często spotykamy się ze zmianami tandemowymi, czyli występowaniem dwóch zwężeń w jednym naczyniu. Powinniśmy pamiętać, że obie zmiany wzajemnie na siebie wpływają, co przekłada się na uzyskiwany wynik FFR. W warunkach hiperemii istotne zwężenie tętnicy wieńcowej powoduje znaczne zmniejszenie przepływu, a tym samym spadek ciśnienia za zwężeniem. Dlatego w zmianach tandemowych, pomiar FFR selektywnie dla każdego zwężenia nie jest możliwy. Po poszerzeniu zwężenia proksymalnego, dochodzi do wzrostu przepływu przez naczynie, tym samym wzrostu gradientu ciśnień przez zmianę dystalną oraz spadku FFR. Zalecane jest zatem wykonanie ciągłego zapisu FFR podczas wycofywania przewodnika, a następnie poszerzenie zwężenia bardziej istotnego, czyli powodującego większy spadek ciśnienia. Po skutecznej PCI wskazana jest ponowna ocena FFR pozostałego zwężenia. Rozwiązaniem stanowi również zastosowanie NHPR. Przepływ krwi przez tętnice wieńcowe w warunkach spoczynkowych, z wyłączeniem zmian krytycznych, nie zmienia się istotnie wraz z nasileniem zwężenia, co umożliwia selektywną ocenę zmian tandemowych. Ponadto, obecne systemy umożliwiają wykonanie zapisu ciągłego podczas wycofywania przewodnika z możliwością korejstracji angiograficznej oraz wirtualnej angioplastyki wieńcowej.

Rozsiane zmiany miażdżycowe

Rozsiana miażdżyca tętnic wieńcowych stanowi istotny problem przy podejmowaniu decyzji o revascularizacji, wyborze strategii i zakresu zabiegu. Wymagane jest najczęściej wszczęcie bardzo długich stentów, co nie zapewnia pokrycia całej zmiany. Jak

pokazał Baranauskas i wsp. [24], u większości chorych ze zmianami rozszanymi wynik FFR po PCI był niezadowolający [24]. Optymalny efekt zabiegu z $FFR > 0,90$ uzyskano tylko u 9 z 74 pacjentów (12,2%). U kolejnych 12 (16,2%) FFR mieścił się w przedziale od 0,91 do 0,95, a u 8 (10,8%) utrzymywało się rezydualne niedokrwienie. Ponadto, w grupie pacjentów, którym wszczepiono stent uwalniający lek antyproliferacyjny o długości ≈ 50 mm nikt nie uzyskał $FFR > 0,95$, a tylko w dwóch przypadkach osiągnięto FFR w przedziale między 0,91 a 0,95. Pomimo agresywnej post-dylatacji opisywanej przez autorów, wyniki są zdecydowanie gorsze w porównaniu do leczenia izolowanych, krótkich zmian. W obserwacji 9-miesięcznej częstość nawrotu zwężenia w angiografii wyniosła 4,7%, natomiast w ocenie czynnościowej aż 15,2%, co sugeruje, że w przypadku tak długich zmian ocena angiograficzna nie doszacowuje częstości ISR.

Wnioski

Ocena czynnościowa tętnic wieńcowych oprócz wyjściowej ewaluacji niedokrwienia powinna obejmować również ocenę skuteczności wykonanego zabiegu PCI. Na podstawie uzyskanego wyniku powinniśmy optymalizować zabieg, dążąc do redukcji rezydualnego niedokrwienia, co w bezpośredni sposób przekłada się na poprawę rokowania odległego. Niewątpliwym problem są rozsiane zmiany miażdżycowe, w przypadku których decyzje terapeutyczne bywają niekiedy bardzo trudne, a wyniki leczenia inwazyjnego najczęściej suboptymalne. Jednakże, również w tej grupie chorych uzasadnionym wydaje się wykorzystywanie oceny czynnościowej w celu optymalizacji leczenia i związanej z tym poprawy rokowania.

Piśmiennictwo

1. 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(26): 1703–1708, doi: 10.1056/NEJM199606273342604, indexed in Pubmed: 8637515.
2. Tonino PAL, Fearon WF, De Bruyne B, et al. FAME Study Investigators, FAME Study Investigators, FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009; 360(3): 213–224.
3. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, et al. FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012; 367(11): 991–1001, doi: 10.1056/NEJMoa1205361, indexed in Pubmed: 22924638.
4. Pijls N, Schaardenburgh Pv, Manoharan G, et al. Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Non-significant Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2007; 49(21): 2105–2111, doi: 10.1016/j.jacc.2007.01.087.

5. Johnson N, Tóth G, Lai D, et al. Prognostic Value of Fractional Flow Reserve. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 64(16): 1641–1654, doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.973.
6. Barbato E, Toth GG, Johnson NP, et al. A Prospective Natural History Study of Coronary Atherosclerosis Using Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(21): 2247–2255, doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.055, indexed in Pubmed: 27884241.
7. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PAL, et al. FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386(10006): 1853–1860, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00057-4, indexed in Pubmed: 26333474.
8. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. 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(20): 2501–2555, doi: 10.1093/eurheartj/ehq277.
9. Li SJ, Ge Z, Kan J, et al. Cutoff Value and Long-Term Prediction of Clinical Events by FFR Measured Immediately After Implantation of a Drug-Eluting Stent in Patients With Coronary Artery Disease: 1- to 3-Year Results From the DKCRUSH VII Registry Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017; 10(10): 986–995, doi: 10.1016/j.jcin.2017.02.012, indexed in Pubmed: 28456699.
10. Piroth Z, Toth GG, Tonino PAL, et al. Prognostic Value of Fractional Flow Reserve Measured Immediately After Drug-Eluting Stent Implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017; 10(8), doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.005233, indexed in Pubmed: 28790165.
11. Hakeem A, Uretsky BF. Role of Postintervention Fractional Flow Reserve to Improve Procedural and Clinical Outcomes. *Circulation*. 2019; 139(5): 694–706, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035837, indexed in Pubmed: 30689413.
12. Hakeem A, Ghosh B, Shah K, et al. Incremental Prognostic Value of Post-Intervention Pd/Pa in Patients Undergoing Ischemia-Driven Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019; 12(20): 2002–2014, doi: 10.1016/j.jcin.2019.07.026, indexed in Pubmed: 31648762.
13. Agarwal SK, Kasula S, Hacioglu Y, et al. Utilizing Post-Intervention Fractional Flow Reserve to Optimize Acute Results and the Relationship to Long-Term Outcomes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9(10): 1022–1031, doi: 10.1016/j.jcin.2016.01.046, indexed in Pubmed: 27198682.
14. Samady H, McDaniel M, Veledar E, et al. Baseline fractional flow reserve and stent diameter predict optimal post-stent fractional flow reserve and major adverse cardiac events after bare-metal stent deployment. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009; 2(4): 357–363, doi: 10.1016/j.jcin.2009.01.008, indexed in Pubmed: 19463450.
15. Koning R, Eltchaninoff H, Commeau P, et al. BESMART (BeStent in Small Arteries) Trial Investigators. Stent placement compared with balloon angioplasty for small coronary arteries: in-hospital and 6-month clinical and angiographic results. *Circulation*. 2001; 104(14): 1604–1608, doi: 10.1161/hc3901.096695, indexed in Pubmed: 11581136.
16. Mudra H, di Mario C, de Jaegere P, et al. OPTICUS (Optimization with ICUS to reduce stent restenosis) Study Investigators. Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS Study). *Circulation*. 2001; 104(12): 1343–1349, doi: 10.1161/hc3701.096064, indexed in Pubmed: 11560848.
17. Kasaoka S, Tobis JM, Akiyama T, et al. Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32(6): 1630–1635, doi: 10.1016/s0735-1097(98)00404-5, indexed in Pubmed: 9822089.
18. Fitzgerald PJ, Oshima A, Hayase M, et al. Final results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE) study. *Circulation*. 2000; 102(5): 523–530, doi: 10.1161/01.cir.102.5.523, indexed in Pubmed: 10920064.
19. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Intravascular ultrasound predictors of restenosis after percutaneous transcatheter coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27(7): 1678–1687, doi: 10.1016/0735-1097(96)00083-6, indexed in Pubmed: 8636553.
20. Hanekamp CE, Koolen JJ, Pijls NH, et al. Comparison of quantitative coronary angiography, intravascular ultrasound, and coronary pressure measurement to assess optimum stent deployment. *Circulation*. 1999; 99(8): 1015–1021, doi: 10.1161/01.cir.99.8.1015, indexed in Pubmed: 10051294.
21. Fearon WF, Luna J, Samady H, et al. Fractional flow reserve compared with intravascular ultrasound guidance for optimizing stent deployment. *Circulation*. 2001; 104(16): 1917–1922, doi: 10.1161/hc4101.097539, indexed in Pubmed: 11602494.
22. Pijls NHJ, Klauss V, Siebert U, et al. Fractional Flow Reserve (FFR) Post-Stent Registry Investigators. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. *Circulation*. 2002; 105(25): 2950–2954, doi: 10.1161/01.cir.0000020547.92091.76, indexed in Pubmed: 12081986.
23. Kimura Yo, Tanaka N, Okura H, et al. Characterization of real-world patients with low fractional flow reserve immediately after drug-eluting stents implantation. *Cardiovasc Interv Ther*. 2016; 31(1): 29–37, doi: 10.1007/s12928-015-0342-4, indexed in Pubmed: 26135607.
24. Baranauskas A, Peace A, Kibarskis A, et al. FFR result post PCI is suboptimal in long diffuse coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2016; 12(12): 1473–1480, doi: 10.4244/EIJ-D-15-00514, indexed in Pubmed: 27998839.

Adres do korespondencji:

Sylwia Iwańczyk
 I Klinika Kardiologii
 UM im. K. Marcinkowskiego
 ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
 tel.: +48 61 8549222, faks: +48 662 712 627
 e-mail: sylwia.iwanczyk@skpp.edu.pl