

Inwazyjna ocena istotności czynnościowej zwężeń w tętnicach wieńcowych u pacjentów ze stenozą aortalną

Invasive functional assessment of coronary artery lesions in patients with aortic stenosis

Martyna Zaleska¹,
Olga Możeńska¹, Jacek Bil²

¹Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego,
CSK MSWiA, Warszawa

²Klinika Kardiologii Inwazyjnej,
CSK MSWiA, Warszawa

STRESZCZENIE

W przypadku zmian, określanych jako angiograficznie graniczne, przed ewentualną rewaskularyzacją wskazana jest ocena czynnościowa. Narzędziami do tego służącymi są pomiary cząstkowej rezerwy przepływu i ocena wskaźnika iFR. W przypadku chorych ze stenozą zastawki aortalnej często mamy do czynienia z przerostem mięśnia sercowego, który to może doprowadzać do zaburzeń mikrokrążenia wieńcowego, a zatem wpływać na wyniki stosowanych testów. W tej krótkiej pracy przeglądowej analizujemy najnowsze dane dotyczące możliwości oceny istotności hemodynamicznej zmiany w grupie chorych ze stenozą zastawki aortalnej.

Słowa kluczowe: zwężenie zastawki aortalnej, pomiar cząstkowej rezerwy przepływu, iFR, zaburzenia mikrokrążenia
Kardiol. Inwazyjna 2017; 12 (5), 7–10

ABSTRACT

In case of angiographically intermediate lesions one should evaluate its hemodynamic significance. The tools are fractional flow reserve measurements and instantaneous wave-free ratio. In case of patients with aortic stenosis we usually deal with myocardial hypertrophy, which may lead to coronary microvascular dysfunction, and as a consequence the influence on the lesion's physiological evaluation. In this short review, we analyze current data regarding possibility of lesions' hemodynamic significance evaluation in patients with aortic stenosis.

Key words: aortic stenosis, fractional flow reserve, iFR, microvascular dysfunction

Kardiol. Inwazyjna 2017; 12 (5), 7–10

Wstęp

Ocena cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR, *fractional flow reserve*) jest szeroko stosowaną metodą oceny czynnościowej zwężeń w tętnicach wieńcowych [1]. Jednak coraz częściej sugeruje się, że FFR może mieć ograniczone zastosowanie w grupie pacjentów z ciężką stenozą zastawki aortalnej (AS, *aortic stenosis*). Spowodowane jest to głównie zaburzeniami mikrokrążenia wieńcowego związanego z tą wadą zastawkową, które powodują, że trudno jest osiągnąć maksymalną hiperemię [2]. Co więcej w piśmiennictwie znajdujemy również dane sugerujące, że rezerwa wieńcowa w grupie chorych z AS jest zaburzona nawet w przypadku braku zwężeń w nasierdziowych tętnicach wieńcowych [3]. Zmiany kompensacyjne zachodzące w hemodynamice lewej komory znajdują swoje odbicie również w hemodynamice krążenia wieńcowego [4].

Wiegerinck i wsp. wykazali, że podstawowa prędkość przepływu wieńcowego jest wyższa, a podstawowy opór mikrokrążenia niższy w grupie chorych z AS kwalifikowanych do zabiegu przezskórnej implantacji zastawki aortalnej (TAVI, *transcatheter aortic valve implantation*). Co więcej w tej grupie chorych przed-

kość przepływu wieńcowego w trakcie maksymalnego przekrwienia była istotnie niższa w porównaniu z grupą kontrolną. Również opór mikrokrążenia był wyższy w trakcie przekrwienia w porównaniu do grupy kontrolnej, jednak różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej [4]. W podsumowaniu swojej pracy Wiegerinck i wsp. zauważają, że zdolność rozszerzania się mikrokrążenia wieńcowego pod wpływem wazodylatorów jest obniżona w grupie chorych z AS. Ponadto autorzy zaobserwowali szybką poprawę w rezerwie wazodylatacyjnej krążenia wieńcowego po przeprowadzeniu zabiegu TAVI [4].

Z uwagi na wyżej opisane zaburzenia krążenia wieńcowego dyskusji poddano zasadność wykonywania pomiarów FFR i wskaźnika iFR (*instantaneous wave-free ratio*) — jednej z możliwości pomiaru spoczynkowego gradientu ciśnień [5].

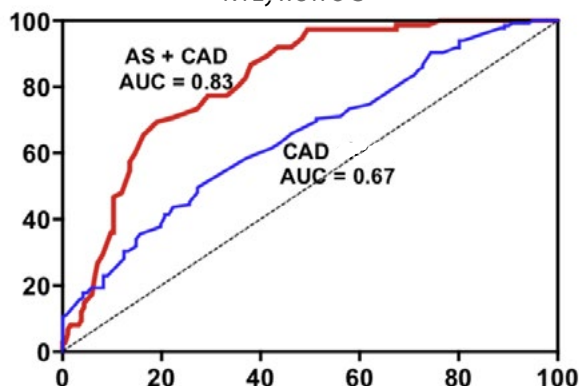
Ocena cząstkowej rezerwy przepływu u pacjentów ze stenozą aortalną

Di Gioia i wsp. jako jedni z pierwszych poddali analizie ocenę możliwości wykonania pomiarów FFR u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką AS oraz ocenę wpływu decyzji podejmowanych na ich podstawie na rokowanie w tej grupie chorych. Do retrospektywnej analizy włączyli 106 pacjentów z AS i minimum jedną angiograficznie graniczną zmianą w tętnicach wieńcowych, w której wykonano pomiar FFR oraz 212 chorych z AS, u których decyzje co do rewaskularyzacji podejmowane były wyłącznie na podstawie koronarografii. Grupy te dopasowane były pod względem charakterystyki klinicznej i nie różniły się istotnie pod względem ciężkości wady zastawkowej serca. W wynikach pracy autorzy donoszą, że w grupie chorych, u których wykonano ocenę istotności hemodynamicznej zmiany więcej osób zakwalifikowano do przezskórnej interwencji wieńcowej (24 vs 13%, $p = 0,019$), podczas gdy w grupie, gdzie decyzje podejmowano wyłącznie na podstawie obrazów angiograficznych była tendencja do częstszej kwalifikacji chorych do operacji pomostowania aortalno-wieńcowego. Co więcej, mimo iż nie było istotnych statystycznie różnic co do liczby zwężonych naczyń pomiędzy grupami, gdy dokonywano oceny tylko na podstawie angiografii, to po wykonaniu oceny czynnościowej zwężeń obserwowano istotnie statystycznie mniejszą liczbę naczyń poddawanych rewaskularyzacji FFR ($z 1,85 \pm 0,97$ do $1,48 \pm 1$; $p < 0,01$). Redukcja ta była także istotna, kiedy porównano dane między grupami ($1,48 \pm 1,0$ vs $1,8 \pm 0,97$; $p < 0,01$). Co ciekawe w grupie, w której wykonano pomiar FFR, wykonano również istotnie mniej zespożeń ($0,61 \pm 0,85$ vs $0,94 \pm 1$, $p = 0,032$) oraz występował trend w kierunku rzadszego wykonywania operacji wymiany zastawki aortalnej (46% vs 57%, $p = 0,056$). Jako pierwszorzędowny punkt końcowy badacze przyjęli odsetek poważnych

powikłań sercowo-naczyniowych (MACE, *major adverse cardiac events*) definiowanych jako zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał mięśnia sercowego i ponowna rewaskularyzacja w okresie do 5 lat. Autorzy nie stwierdzili istotnych statystycznie różnic, biorąc pod uwagę odsetek MACE (38 vs 39%, $p = 0,98$) a pojedynczych składowych, to jest zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (32 vs 31%, $p = 0,68$), zawału (2 vs 2%, $p = 0,79$) czy też ponownej rewaskularyzacji (8 vs 7%, $p = 0,76$). Podczas analizy w podgrupach u pacjentów z ciężką AS otrzymano podobne wyniki. W ograniczeniach swojej pracy badacze przypominają, że z uwagi na fakt, iż większość pacjentów z AS ma również przerost mięśnia lewej komory, co może zaburzać mikrokrążenie wieńcowe i prowadzić do zaburzonej odpowiedzi na adenozyne, nie mogą oni wykluczyć, że część istotnych zmian została niedoszacowana w trakcie wykonywania pomiaru FFR. Podsumowując badacze zauważają, że pomiar FFR, pomimo istotnego wpływu na decyzje podejmowane u pacjentów, nie wiązał się z ich gorszym rokowaniem w dalszej obserwacji [6].

Co więcej, w piśmiennictwie znajdziemy również badania oceniające bezpieczeństwo stosowania adenozyne w grupie chorych z ciężką AS. Mimo iż w trakcie wykonywania pomiaru FFR obserwowano istotne statystycznie obniżenie zarówno skurczowego, rozkurczowego, jak i średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości rytmu serca, nie zaobserwowano istotnych klinicznie powikłań związanych ze stosowaniem wlewu adenozyne. Autorzy tej pracy sugerują, że wykonywanie pomiarów FFR może pomóc dokładnie określić stopień zaawansowania choroby niedokrwiennej serca, poprzez co może zwiększyć możliwość wykonywania procedury przezskórnej implantacji zastawki aortalnej [7].

Zespół naukowców, ponownie pod przewodnictwem Di Gioia, w bieżącym roku opublikował dane dotyczące korelacji pomiędzy angiograficzną i fizjologiczną oceną zwężeń w naczyniach wieńcowych w grupie chorych z AS. Do analizy retrospektywnie włączono 163 pacjentów z AS i chorobą wieńcową (CAD, *coronary artery disease*) oraz 163 pacjentów z CAD, dopasowanych pod względem płci i wieku, jako grupę kontrolną. Badacze donoszą, że znaleziono umiarkowaną korelację pomiędzy zwężeniem średnicy tętnicy, a wartościami FFR, która była jednak istotnie statystycznie silniejsza w grupie z AS i CAD. Co więcej, również korelacja pomiędzy minimalną średnicą światła tętnicy a wartościami FFR była silniejsza w grupie pacjentów z wadą zastawkową serca. Ponadto analiza krzywych ROC wykazała, że zwężenie średnicy naczynia było lepszym czynnikiem predykcyjnym istotnych hemodynamicznie zmian w grupie chorych z AS i CAD (ryc. 1). Autorzy podkreślają również fakt, że zwężenie średnicy naczynia miało lepszą wartość diagnostyczną co do przewidywania istotności zmiany w przypadku



Rycina 1. Analiza krzywych ROC (receiver operating characteristic) dla wartości diagnostycznej średnicy zwężenia w przewidywaniu wartości $FFR < 0,8$ u chorych ze stenozą aortalną (AS, aortic stenosis) i chorobą wieńcową (CAD, coronary artery disease) versus u chorych tylko z chorobą wieńcową (CAD), test Hanleya-McNeila, z $p < 0,01$ (na podstawie [8]). AUC (area under curve) — pole pod krzywą

oceny prawej tętnicy wieńcowej lub gałęzi okalającej niż w przypadku, kiedy ocena dotyczyła gałęzi przedniej zstępującej. W podsumowaniu swojej pracy badacze podkreślają, że korelacja pomiędzy angiograficzną a hemodynamiczną oceną istotności zmian w tętnicach wieńcowych jest raczej słaba [8].

Oceniono również, czy wartości FFR zmieniają się po zabiegu TAVI. Co ciekawe Pesarini i wsp. zauważyli odwrotny trend w przypadku zmian istotnych i nieistotnych hemodynamicznie. Jeśli przed TAVI dana zmiana była istotna czynnościowo ($FFR \leq 0,80$), to od razu po zabiegu zmiana oceniana była jako bardziej indukująca niedokrwienie. Jeśli natomiast wyjściowy FFR osiągał wartości powyżej 0,80, to po implantacji zastawki jego wartości były jeszcze wyższe. Badacze nie zaobserwowali istotnych statystycznie zmian co do wartości FFR przed zabiegiem TAVI i po nim, podkreślają jednak, że u nielicznej grupy pacjentów zmiany mogą dotyczyć przekroczenia punktu odcięcia ustalonego jako 0,80 [9].

Ocena wskaźnika iFR u pacjentów ze stenozą aortalną

W trakcie pomiaru wskaźnika iFR nie ma konieczności stosowania farmakologicznych środków rozszerzających naczynia [10]. Z uwagi na brak konieczności wywoływania przekrwienia w celu oceny iFR sugeruje się w piśmiennictwie, że pomiar ten może być alternatywą dla FFR w grupie chorych z AS i angiograficznie granicznymi zmianami w tętnicach wieńcowych.

Scarsini i wsp. przeanalizowali przypadki 66 pacjentów z ciężką objawową AS, u których wykonano pomiar FFR i iFR, 145 zmian zarówno przed zabiegiem TAVI, jak i po nim. Co ciekawe, w przypadku pomiaru iFR nie obserwowano podobnych trendów co do zmian wartości parametru, jakie obserwowano w przypadku FFR. Zgodność pomiarów iFR i FFR co

do rozpoznawania zmian istotnych hemodynamicznie, uznając za punkt odcięcia iFR 0,89 była dobra zarówno przed implantacją zastawki, jak i po niej. Dokładność diagnostyczna iFR, co do przewidywania wyniku $FFR \leq 0,80$ przed TAVI, wynosiła 76,5%, a po zabiegu 82,3%. U 11,5% pacjentów, którzy wyjściowo mieli $iFR > 0,89$, po TAVI wynik zmienił się na wartości wykazujące niedokrwienie. Co więcej u 18,9% chorych, którzy początkowo mieli wskazania do rewaskularyzacji zmiany, po TAVI wynik iFR wynosił $> 0,89$, co sugerowało brak konieczności interwencji. Większa zmienność wartości iFR przed TAVI i po niej obserwowana była wśród chorych z wyższym wyjściowym średnim gradientem ciśnień przez zastawkę aortalną oraz wyższym spadkiem ciśnień przez tę zastawkę po interwencji. Autorzy podkreślają również, że zanotowano mniejszą liczbę zwężeń, co do których po TAVI przy pomiarach FFR zmieniono decyzję co do konieczności rewaskularyzacji [11].

Co więcej, Scarsini i wsp. przeprowadzili również badanie mające na celu ocenę zgodności decyzji podejmowanych na podstawie iFR i FFR w grupie chorych z AS. Do analizy włączono 85 pacjentów (179 zmian) z AS i CAD, a grupę kontrolną stanowiło 167 pacjentów (290 zmian) z CAD. Określając punkt odcięcia dla iFR na 0,89 zgodność diagnostyczna dwóch omawianych parametrów była istotnie niższa w grupie chorych z AS niż osób ze stabilną CAD (76,3 vs 86,1; $p = 0,009$). **W trakcie analizy krzywych ROC zaobserwowano, że w grupie chorych z AS punkt odcięcia dla iFR, dla którego będzie najwyższa zgodność diagnostyczna dla przewidywania wartości $FFR \leq 0,80$, jest niższy, niż w grupie pacjentów z izolowaną CAD, i powinien wynosić 0,83.** Autorzy podkreślają, że dokładność diagnostyczna iFR była istotnie niższa w grupie pacjentów z AS [12].

Podsumowanie

Mimo iż wykazano dobrą zgodność pomiarów iFR i FFR w grupie chorych z AS oraz dobrą zgodność pomiarów FFR i iFR przed TAVI i po nim należy pamiętać, że AS może wpływać na wyniki pomiarów tych parametrów. Ocena funkcjonalna zmian w naczyniach wieńcowych może się zmieniać po implantacji zastawki aortalnej, co sugeruje, że pomiary istotności zwężeń wykonywane przed leczeniem wady zastawkowej mogą prowadzić zarówno do niedoszacowania zmian, jak i do zbędnych interwencji w obrębie tętnic wieńcowych.

Piśmiennictwo

1. Bil J, Gil R. Bifurkacja okiem iFR. Kardiologia Inwazyjna. 2015; 10(4): 25–27.
2. Rajappan K. Mechanisms of Coronary Microcirculatory Dysfunction in Patients With Aortic Stenosis and Angio-

- graphically Normal Coronary Arteries. *Circulation*. 2002; 105(4): 470–476, doi: [10.1161/hc0402.102931](https://doi.org/10.1161/hc0402.102931).
3. Davies JE, Sen S, Broyd C, et al. Arterial Pulse Wave Dynamics After Percutaneous Aortic Valve Replacement: Fall in Coronary Diastolic Suction With Increasing Heart Rate as a Basis for Angina Symptoms in Aortic Stenosis. *Circulation*. 2011; 124(14): 1565–1572, doi: [10.1161/circulationaha.110.011916](https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.011916).
 4. Wiegerinck EM, van de Hoef TP, Rolandi MC, et al. Impact of Aortic Valve Stenosis on Coronary Hemodynamics and the Instantaneous Effect of Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015; 8(8): e002443, doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002443](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002443), indexed in Pubmed: [26245891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26245891/).
 5. Bil J, Gil R. Pomiar przezczwężeniowego gradientu ciśnień w fazie rozkurczowej cyklu pracy serca (iFR): alternatywne narzędzie do oceny czynnościowej zwężeń w tętnicach wieńcowych. *Kardiologia Inwazyjna*. 2015; 10(4): 20–24.
 6. Di Gioia G, Pellicano M, Toth GG, et al. Fractional Flow Reserve-Guided Revascularization in Patients With Aortic Stenosis. *Am J Cardiol*. 2016; 117(9): 1511–1515, doi: [10.1016/j.amjcard.2016.02.023](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.02.023), indexed in Pubmed: [26976789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26976789/).
 7. Stanojevic D, Gunasekaran P, Tadros P. Intravenous Adenosine Infusion is Safe and Well Tolerated During Coronary Fractional Flow Reserve Assessment in Elderly Patients With Severe Aortic Stenosis. *J Invasive Cardiol*. 2016; 28(9): 357–361, indexed in Pubmed: [27315577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27315577/).
 8. Di Gioia G, Scarsini R, Strisciuglio T, et al. Correlation between Angiographic and Physiologic Evaluation of Coronary Artery Narrowings in Patients With Aortic Valve Stenosis. *Am J Cardiol*. 2017; 120(1): 106–110, doi: [10.1016/j.amjcard.2017.03.250](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.03.250), indexed in Pubmed: [28483203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28483203/).
 9. Pesarini G, Scarsini R, Zivelonghi C, et al. Functional Assessment of Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation: Influence of Pressure Overload on the Evaluation of Lesions Severity. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016; 9(11), doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004088](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004088), indexed in Pubmed: [27803040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27803040/).
 10. Sen S, Escaned J, Malik IS, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(15): 1392–1402, doi: [10.1016/j.jacc.2011.11.003](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.003), indexed in Pubmed: [22154731](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22154731/).
 11. Scarsini R, Pesarini G, Zivelonghi C, et al. Physiologic Evaluation of Coronary Lesions Using Instantaneous Wave-free Ratio (iFR) in Patients with Severe Aortic Stenosis Undergoing Trans-catheter Aortic Valve Implantation. *EuroIntervention*. 2017; EIJ-D-17-00542, doi: [10.4244/EIJ-D-17-00542](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00542), indexed in Pubmed: [28846545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28846545/).
 12. Scarsini R, Pesarini G, Zivelonghi C, et al. Coronary physiology in patients with severe aortic stenosis: Comparison between fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio. *Int J Cardiol*. 2017; 243: 40–46, doi: [10.1016/j.ijcard.2017.05.117](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.117), indexed in Pubmed: [28610962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28610962/).

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jacek Bil
Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa
Spraw Wewnętrznych i Administracji
ul. Wołoska 137, 02–507 Warszawa
e-mail: biljacek@gmail.com