

Spoczynkowy gradient ciśnień w ocenie istotności czynnościowej zwężeń w tętnicach wieńcowych – czy tylko iFR?

Resting pressure gradient in the assessment of the functional significance of lesions located in coronary arteries – do we have only iFR?

Jacek Bil

Klinika Kardiologii Inwazyjnej,
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

STRESZCZENIE

Ocena cząstkowej rezerwy przepływu (FFR) wymaga maksymalnego i stabilnego przekrwienia, które zwykle uzyskuje się poprzez dożylnie lub dowieńcowe podanie adenozy. Ostatnio ponownie zainteresowano się wskaźnikami opartymi na pomiarach gradientu ciśnienia przez zwężenie w warunkach spoczynkowych. W aktualnych wytycznych rewaskularyzacji mięśnia sercowego zarówno FFR, jak i iFR są rekomendowane w przypadku braku innych dowodów niedokrwienia w celu oceny hemodynamicznej istotności zwężenia pośredniego stopnia. W poniższej pracy omówiono nowe wskaźniki oceniające gradient ciśnienia przez zwężenie, takie jak RFR oraz DPR.

Słowa kluczowe: RFR, DPR, VOCCO

Kardiol. Inwazyjna 2019, 14 (1), 3–7

ABSTRACT

Fractional flow reserve (FFR) requires maximal and stable hyperemia, which is mainly obtained by intravenous or intracoronary adenosine infusion. Recently, indexes based on measurement of pressure gradient through the stenosis at rest have been revisited. In the newest guidelines on myocardium revascularization both FFR and iFR are recommended in order to assess the hemodynamic significance of intermediate lesions when no other proofs for ischemia are available. In the present paper new indexes assessing the pressure gradient through the lesion, i.e. RFR and DPR, have been discussed.

Key words: RFR, DPR, VOCCO

Kardiol. Inwazyjna 2019, 14 (1), 3–7

Wstęp

Ocena cząstkowej rezerwy przepływu (FFR, *fractional flow reserve*) wymaga maksymalnego i stabilnego przekrwienia, które zwykle uzyskuje się poprzez dożylnie lub dowieńcowe podanie adenozy. Ostatnio ponownie zainteresowano się wskaźnikami opartymi na pomiarach gradientu ciśnienia przez zwężenie w warunkach spoczynkowych. W dwóch ostatnich randomizowanych dużych badaniach klinicznych uzyskano podobne wyniki strategii rewaskularyzacji opartych na pomiarach FFR i iFR (*instantaneous wave-free ratio*) u pacjentów ze zwężeniem pośredniego stopnia. W obu próbach klinicznych rewaskularyzacja była wskazana w przypadku FFR ≤ 0.80 lub iFR ≤ 0.89 . W badaniu *Define Functional Lesion Assessment of Intermediate Stenosis to Guide Revascularization* (DEFINE-FLAIR) główny punkt końcowy wystąpił w ciągu roku u 6,8% pacjentów zrandomizowanych losowo do strategii rewaskularyzacji opartej na pomiarach iFR oraz u 7% pacjentów zrandomizowanych do strategii rewaskularyzacji opartej na pomiarach FFR (HR [*hazard ratio*] 0,95, 95% CI [*confidence interval*] 0,68–1,33; $p = 0,78$) [1]. W badaniu *Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based Care in Heart Disease Evaluated According*

to Recommended Therapies (iFR-SWEDEHEART) częstość występowania głównego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny, MI niezakończone zgonem oraz nieplanowane rewaskularyzacje wyniosła 6,7% w grupie pacjentów ze strategią rewaskularyzacji opartej na pomiarach iFR oraz 6,1% w grupie pacjentów ze strategią rewaskularyzacji opartej na pomiarach FFR (HR 1,12, 95% CI 0,79–1,58; $p = 0,53$) [2].

W aktualnych wytycznych rewaskularyzacji mięśnia sercowego zarówno FFR, jak i iFR są rekomendowane w przypadku braku innych dowodów niedokrwienia w celu oceny hemodynamicznej istotności zwężenia pośredniego stopnia [3]. Obecnie proponuje się jednak nowe wskaźniki oceniające gradient ciśnienia przez zwężenie.

Wskaźnik dPR

Jedną z propozycji przedstawili van't Veer i wsp. [4], którzy analizie poddali kilka różnych wskaźników obliczanych w fazie rozkurczu wykorzystując dane zgromadzone w badaniu *Comparative Study of Resting Coronary Pressure Gradient, Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve in an Unselected Population Referred for Invasive Angiography* (VERIFY-2). Wskaźnik dPR (*diastolic pressure ratio*) obliczano jako średnią wartość Pd/Pa w ciągu całego okresu rozkurczu. Dodatkowo, zaproponowano także wiele wskaźników pochodnych, takich, jak:

- dPR_{25-75} , czyli wskaźnik liczony z 2. i 3. kwartyła rozkurczu (od 25% do 75%),
- dPR_{mid} , czyli wskaźnik liczony w środkowym punkcie rozkurczu,
- iFR_{matlab} , czyli wskaźnik iFR obliczony z wykorzystaniem oprogramowania Matlab,
- iFR_{-50ms} , czyli wskaźnik iFR ze skróconym okresem tzw. *wave-free period* o 50 ms,
- iFR_{-100ms} , czyli wskaźnik iFR ze skróconym okresem tzw. *wave-free period* o 100 ms.

Mediana wartości iFR zmierzonego u 197 pacjentów i w 257 naczyniach wynosiła 0,91 (IQR [*interquartile*

range] 0,87–0,95). Różnice między iFR a poszczególnymi wskaźnikami były niewielkie i wynosiły: dla dPR $0,006 \pm 0,011$, dla dPR_{25-75} $0,001 \pm 0,007$, dla dPR_{mid} $0,001 \pm 0,008$, dla iFR_{matlab} $0,005 \pm 0,009$, dla iFR_{-50ms} $0,003 \pm 0,008$, a dla iFR_{-100ms} $0,001 \pm 0,009$. Korelacje dla wszystkich wskaźników z iFR wynosiły $> 0,99$ ($p < 0,001$). Pola powierzchni pod krzywą wartości predykcyjnej iFR wynosiły $> 0,99$ także dla wszystkich wskaźników. Dokładność diagnostyczna w porównaniu z FFR wynosiła zaś 76–77% dla wszystkich wskaźników, w tym dla iFR. Szczegóły przedstawiono w tabeli 1.

Wyniki powyższego badania wskazują, że wszystkie spoczynkowe wskaźniki mierzone w rozkurczu były niemal identyczne z iFR zarówno pod względem liczbowym, jak i ich zgodności względem FFR. Tym samym liczbowa zgodność wartości z iFR można uzyskać, nie tylko ograniczając się to tak zwanego okresu *wave-free period*.

Wskaźnik RFR

Z kolei wskaźnik RFR przedstawia maksymalną względną różnicę ciśnienia w cyklu serca całkowicie niezależnie od krzywej EKG oraz fazy skurczu i rozkurczu, tym samym stanowiąc niepoddającą się wpływom metodę oceny zwężeń w tętnicach wieńcowych. Aby wyliczyć wskaźnik RFR, dokonywano pomiaru chwilowych wartości Pd/Pa w sposób ciągły przez 4–5 całych cykli serca. W celu wyeliminowania artefaktów zakłócających sygnał zastosowano filtr dolnoprzepustowy. Wskaźnik RFR (*resting full-cycle ratio*) zdefiniowano jako punkt, w którym stosunek Pd/Pa był najniższy w ciągu całego cyklu serca [4].

Walidacji wskaźnika RFR dokonano badaniem VALIDATE-FRF będącego analizą *post-hoc* indywidualnych danych pacjentów [5]. Na pierwszym etapie zidentyfikowano optymalny punkt odcięcia dla RFR względem FFR ($\leq 0,80$) na podstawie analizy 633 zapisów krzywych ciśnienia pochodzących z dwóch badań: *Verification of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve for the Assessment of Coronary Artery Stenosis Severity in Eve-*

Tabela 1. Korelacje wskaźników mierzonych w rozkurczu z iFR

Wskaźnik	Mediana (IQR)	Różnica z iFR	Rho Spearmana	R ²	AUC
dPR	0,92 (0,88–0,96)	$0,0059 \pm 0,0108$	0,993	0,984	0,997
dPR_{25-75}	0,915 (0,87–0,95)	$0,0012 \pm 0,0065$	0,997	0,994	0,999
dPR_{mid}	0,915 (0,87–0,95)	$0,0012 \pm 0,0081$	0,993	0,990	0,997
iFR_{matlab}	0,915 (0,875–0,955)	$0,0054 \pm 0,0088$	0,993	0,989	0,995
iFR_{-50ms}	0,915 (0,870–0,950)	$0,0026 \pm 0,0083$	0,996	0,990	0,998
iFR_{-100ms}	0,915 (0,870–0,960)	$0,0009 \pm 0,0086$	0,996	0,990	0,998

Objaśnienia skrótów w tekście

Tabela 2. Porównanie wartości FFR z wartościami wskaźników mierzonych w spoczynku

Wartość FFR	< 0,70	0,71–0,75	0,76–0,80	0,81–0,85	0,86–1,00
N	97	53	99	156	619
Pd/Pa	0,82 ± 0,01	0,90 ± 0,01	0,93 ± 0,01	0,95 ± 0,01	0,99 ± 0,01
iFR	0,75 ± 0,01	0,85 ± 0,01	0,91 ± 0,01	0,94 ± 0,01	0,98 ± 0,01
RFR	0,74 ± 0,01	0,84 ± 0,01	0,90 ± 0,01	0,92 ± 0,01	0,97 ± 0,01
dPR	0,75 ± 0,01	0,85 ± 0,01	0,91 ± 0,01	0,93 ± 0,01	0,98 ± 0,01

Objaśnienia skrótów w tekście

Tabela 3. Wartości wskaźników mierzonych w spoczynku w zależności od średnicy zwężenia

%DS	< 20%	20–30%	30–40%	40–50%	50–60%	60–70%	70–80%	> 80%
N	77	162	184	217	187	109	63	25
Pd/Pa	0,99 ± 0,01	0,98 ± 0,01	0,97 ± 0,01	0,97 ± 0,01	0,95 ± 0,01	0,93 ± 0,01	0,90 ± 0,01	0,80 ± 0,01
iFR	0,99 ± 0,01	0,98 ± 0,01	0,96 ± 0,01	0,95 ± 0,01	0,93 ± 0,01	0,90 ± 0,01	0,86 ± 0,01	0,73 ± 0,02
RFR	0,97 ± 0,01	0,97 ± 0,01	0,95 ± 0,01	0,94 ± 0,01	0,91 ± 0,01	0,89 ± 0,01	0,84 ± 0,01	0,73 ± 0,02
dPR	0,98 ± 0,01	0,97 ± 0,01	0,96 ± 0,01	0,95 ± 0,01	0,92 ± 0,01	0,90 ± 0,01	0,86 ± 0,01	0,73 ± 0,02

Objaśnienia skrótów w tekście

rydaY Practice (VERIFY) oraz *Can Contrast Injection Better Approximate FFR Compared to Pure Resting Physiology?* (CONTRAST) [6, 7]. Następnie, ocenę zgodności RFR i iFR ($\leq 0,89$) dokonano na podstawie 651 zapisów krzywych ciśnienia pochodzących z dwóch innych badań, tj. VERIFY-2 oraz *Interventional Cardiology Research Incooperation Society Fractional Flow Reserve* (IRIS-FFR) [8, 9].

Na podstawie analizy krzywych ROC (*receiver operating characteristic*) (AUC [*area under the curve*] 0,86, 95% CI 0,83–0,89, $p < 0,001$) optymalna wartość punktu odcięcia dla RFR w odniesieniu do FFR wynosiła 0,89. Wartość ta cechowała się 78-procentową dokładnością diagnostyczną, 84-procentową czułością oraz 69-procentową swoistością. Wykazano także bardzo wysoką korelację z iFR ($r^2 = 0,99$, $p < 0,001$) ze średnią różnicą wynoszącą $-0,002$ (95% CI $-0,023$ – $0,02$). W porównaniu z iFR wskaźnik RFR cechował się 97,4-procentową dokładnością diagnostyczną, 98,2-procentową czułością, 96,9-procentową swoistością, 94,5-procentową dodatnią wartością predykcyjną oraz 99-procentową ujemną wartością predykcyjną. Co ciekawe, wskaźnik RFR tylko w 12,2% wszystkich cyklów serca nie został zlokalizowany w rozkurczu i w 32,4% cyklów serca analizowanych w prawej tętnicy wieńcowej, gdzie czułość iFR w porównaniu z FFR była najniższa (40,6%) [2].

RFR, dFR i iFR w badaniach klinicznych

Jako podsumowanie rozważań nad nowymi wskaźnikami oceny istotności zwężenia warto omówić badanie, które zostało niedawno opublikowane w *Circulation*. Autorzy w niezależnej populacji ocenili zgodność RFR lub dPR z innymi wskaźnikami, jak iFR oraz FFR, a także poddali analizie czułość RFR lub dPR w anatomicznej lub hemodynamicznej ocenie stopnia zwężenia. Dodatkowo, celem autorów była analiza implikacji prognostycznych RFR lub dPR w porównaniu z iFR [10].

Łącznie analizie poddano 1024 tętnic u 435 chorych. Zmiany w spoczynkowych wskaźnikach w zależności od średnicy zwężenia (%DS) porównano z wartościami iFR, RFR oraz dPR. Dodatkowo, u 115 chorych, u których wykonano pozytonową tomografię emisyjną (PET, positron emission tomography), porównano te wskaźniki w zależności od wyjściowego oporu zwężenia, jak i w warunkach hipere-mii, a także bezwzględnego przepływu krwi przez miokardium w warunkach hiperemii. W przypadku 864 naczyń, w których odroczone rewaskularyzację analizie poddano związek pomiędzy spoczynkowymi wskaźnikami a ryzykiem zdarzeń niepożądanych obejmujących zgon sercowy, zawał serca związany z danym naczyniem oraz rewaskularyzację kierowaną niedokrwieniem związaną z danym naczyniem

(VOCO, *vessel-oriented composite outcome*) w obserwacji dwuletniej.

Zarówno wskaźnik RFR, jak i dPR wykazały istotną korelację z iFR (odpowiednio, $r = 0,979$, $p < 0,001$ oraz $r = 0,985$, $p < 0,001$) i była ona wyższa niż w przypadku FFR (odpowiednio, $r = 0,822$, $p < 0,001$ oraz $r = 0,819$, $p < 0,001$). Porównanie wartości FFR z poszczególnymi wskaźnikami przedstawiono w tabeli 2. RFR i dPR cechowały się bardzo wysokim odsetkiem zgodności z iFR (C-index 0,987 oraz 0,993). Wszystkie analizowane wskaźniki także istotnie korelowały ze średnicą zwężenia, tj. iFR $r = -0,42$, $p < 0,001$, RFR $r = -0,42$, $p < 0,001$, dPR $r = -0,413$, $p < 0,001$). Szczegółowe zestawienie przedstawiono w tabeli 3.

Skuteczność diagnostyczna iFR, RFR oraz dPR nie różniły się w przewidywaniu niedokrwienia miokardium zdefiniowanego przez zarówno niski przepływ krwi w warunkach hiperemii, jak i niską rezerwę wieńcową zobrażowaną w badaniu PET.

Co ważne, wszystkie spoczynkowe wskaźniki cechowały się istotnym związkiem z dwuletnim ryzykiem

VOCO w naczyniach z odroczonej rewaskularyzacją (wzrost iFR o 0,1 — HR 0,514, 95% CI 0,370–0,715, $p < 0,001$; wzrost RFR o 0,1 — HR 0,524, 95% CI 0,378–0,725, $p < 0,001$, wzrost dPR o 0,1 — HR 0,587, 95% CI 0,436–0,791, $p < 0,001$). Szczegółowe zestawienie przedstawiono w tabeli 4.

Podsumowanie

Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że wszystkie spoczynkowe wskaźniki oparte na gradiencie ciśnień (iFR, RFR oraz dPR) mogą zostać wykorzystane jako inwazyjne narzędzia diagnostyczne w celu opracowania strategii leczenia i rewaskularyzacji u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową.

Piśmiennictwo:

- Davies JE, Sen S, Dehbi HM, et al. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *New England J Med.* 2017; 376(19): 1824–1834.
- Götberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, et al. iFR-SWEDEHEART Investigators. Instantaneous Wave-free Ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med.* 2017; 376(19): 1813–1823, doi: [10.1056/NEJMoa1616540](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1616540), indexed in Pubmed: [28317438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28317438/).
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC Scientific Document Group, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Kardiologia Polska.* 2018; 76(12): 1585–1664.
- Van't Veer M, Pijls NHJ, Hennigan B, et al. Comparison of different diastolic resting indexes to ifr: are they all equal? *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(25): 3088–3096. doi: [10.1016/j.jacc.2017.10.066](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.066).
- Svanerud J, Ahn JM, Jeremias A, et al. Validation of a novel non-hyperaemic index of coronary artery stenosis severity: the Resting Full-cycle Ratio (VALIDATE RFR) study. *EuroIntervention.* 2018; 14(7): 806–814, doi: [10.4244/EIJ-D-18-00342](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-00342), indexed in Pubmed: [29790478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29790478/).
- Berry C, van't Veer M, Witt N, et al. VERIFY (VERification of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve for the Assessment of Coronary Artery Stenosis Severity in EverydaY Practice): a multicenter study in consecutive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(13): 1421–1427, doi: [10.1016/j.jacc.2012.09.065](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.065), indexed in Pubmed: [23395076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23395076/).
- Johnson NP, Jeremias A, Zimmermann FM, et al. Continuum of vasodilator stress from rest to contrast medium to adenosine hyperemia for fractional flow reserve assessment. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016; 9(8): 757–767, doi: [10.1016/j.jcin.2015.12.273](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.12.273), indexed in Pubmed: [27101902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27101902/).
- Hennigan B, Johnson N, McClure J, et al. Discordance between resting and hyperemic indices of coronary stenosis severity: the VERIFY 2 Study (A Comparative Study of Resting Coronary Pressure Gradient, Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve in an Unselected Population Referred for Invasive Angiography). *Circ Cardiovasc Interv.* 2016; 9(11): 991–997, doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004016](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004016), indexed in Pubmed: [27834663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27834663/).
- Ahn JM, Park DW, Shin ES, et al. IRIS-FFR Investigators†. Fractional flow reserve and cardiac events in coronary artery disease: data from a prospective IRIS-FFR Regis-

Tabela 4. Występowanie VOCO w zależności od wartości poszczególnych wskaźników

	Wartość wysoka > 0,89	Wartość niska ≤ 0,89	p
iFR			
Zgon sercowy	0,8%	1,4%	0,594
MI	0,8%	1,4%	0,488
TVR	1,4%	8,1%	< 0,001
VOCO	2,1%	9,5%	< 0,001
RFR			
Zgon sercowy	0,8%	0,8%	0,954
MI	0,8%	0,8%	0,942
TVR	1,4%	5,5%	< 0,001
VOCO	2,2%	6,4%	< 0,001
dPR			
Zgon sercowy	0,8%	1,1%	0,778
MI	0,8%	1,1%	0,678
TVR	1,4%	6,4%	< 0,001
VOCO	2,2%	7,5%	< 0,001

MI — zawał serca; TVR — ponowna rewaskularyzacja leczonego wcześniej naczynia; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście