

Optymalne leczenie wielonaczyniowej choroby wieńcowej na podstawie pomiarów czynnościowych zwężeń nasierdziowych. Czy tak zwana pełna rewaskularyzacja zawsze jest korzystna dla chorego?

Multivessel coronary disease's optimal treatment based on fractional flow reserve. Is 'full revascularisation' always positive for the patient?

Tomasz Pawłowski¹, Tomasz Kulawik¹, Robert J. Gil^{1, 2}

¹Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa

²Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej, Polska Akademia Nauk, Warszawa

Kardiol Pol 2010; 68, 5: 584–587

Rozpoznanie wielonaczyniowej choroby wieńcowej (MVD, *multi vessel disease*) ustala się w ponad 1/3 wszystkich koronarografii, wykonywanych zarówno w trybie planowym, jak i pilnym [1]. Stwierdzenie takiego obrazu angiograficznego wymusza na lekarzu prowadzącym określone działania związane z zaleceniami zawartymi w wytycznych uznanych towarzystw kardiologicznych. Jednak opublikowanie w ciągu ostatniego roku wyników kilku dużych badań, które oceniały populację pacjentów z MVD, zmusza do dokonania pewnych zmian w sposobie myślenia o tej populacji chorych [2, 3].

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie nowoczesnego podejścia do MVD, wykorzystujące ocenę czynnościową istotności zwężenia wieńcowego przed ostateczną kwalifikacją do rewaskularyzacji, wsparte prezentacją przypadku klinicznego.

Poniższy opis dotyczy 77-letniej chorej przyjętej do Kliniki, w której pracują autorzy niniejszej pracy, w celu planowej koronarografii. Pacjentka ponad 10 lat temu przeżyła zawał serca ściany przedniej i przez kolejne lata była leczona zachowawczo przez lekarza rodzinnego. W ciągu ostatnich kilku miesięcy przed obecną hospitalizacją kobieta zgłaszała w trakcie wizyt kontrolnych pogorszenie tolerancji wysiłku i niespecyficzne dolegliwości stenokardialne. Test wysiłkowy nie był diagnostyczny (niska wydolność fizyczna chorej, bóle kończyn), natomiast w badaniu echokardiograficznym stwierdzono hipokinezę części przegrody międzykomorowej i koniuszka lewej komory.

Ze względu na udokumentowaną chorobę wieńcową pacjentkę zakwalifikowano do koronarografii, która wykaza-

ła wielopoziomowe zmiany miażdżycowe we wszystkich pierwszorzędowych naczyniach wieńcowych [w ocenie angiografii ilościowej: gałąź przednia zstępująca (GPZ) 75%, gałąź okalająca (GO) 45%, prawa tętnica wieńcowa (PTW) 80% redukcji średnicy] (ryc. 1). W trakcie wstępnej rozmowy na temat opcji leczenia rewaskularyzacyjnego pacjentka kategorycznie odmówiła poddania się ewentualnemu pomostowaniu aortalno-wieńcowemu (CABG, *coronary artery bypass grafting*), dlatego też chorą wstępnie zakwalifikowano do zabiegu angioplastyki z implantacją stentu uwalniającego lek antyproliferacyjny (DES, *drug eluting stent*) w zakresie PTW oraz GPZ. Jednak jak zawsze w takich przypadkach, gdy zwężenia wieńcowe nie należą do tzw. „bardzo ciasnych”, w pierwszym etapie postanowiono wykonać pomiar cząstkowej rezerwy wieńcowej (FFR, *fractional flow reserve*) we wszystkich pierwszorzędowych tętnicach wieńcowych chorej, zakładając, że uzyskane wyniki będą podstawą do końcowej decyzji dotyczącej zakresu zabiegu angioplastyki wieńcowej.

Po podaniu 3 bolusów 120 μ g adenozyliny do PTW uzyskano wartości FFR w przedziale 0,92–0,94, natomiast w GO w przedziale 0,96–0,98. Do oceny GPZ użyto zarówno jw. bolusa adenozyliny, jak i 30 mg papaweryny, nie stwierdzając istotności obecnych tam zwężeń (FFR 0,91–0,92) w pomiarach pojedynczych i podczas wyciągania (*pull-back*) prowadnika ciśnieniowego po podaniu papaweryny. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki FFR, odstąpiono od planowanej wstępnie rewaskularyzacji i następnego dnia chorą wypisano do domu.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Tomasz Pawłowski, Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, ul. Wołoska 137, 02–507 Warszawa, e-mail: pawtom@gmail.com; scorpig@fiber.net.pl

Praca wpłynęła: 15.09.2009 r. Zaakceptowana do druku: 16.09.2009 r.



Rycina 1. Obraz angiograficzny 77-letniej chorej kwalifikowanej początkowo do operacji pomostowania aortalno-wieńcowego

Chorą poddano typowej farmakoterapii i znajduje się ona pod opieką Poradni Przyklinikowej. W okresie ostatnich 6 miesięcy pacjentka nie zgłaszała żadnych dolegliwości stenokardialnych ani ograniczeń związanych z codziennym funkcjonowaniem.

Angiografia ilościowa, którą stosuje się na co dzień podczas kwalifikacji pacjentów do procedur rewaskularyzacyjnych ma wiele ograniczeń. Po pierwsze, metoda ta dostarcza licznych parametrów geometrycznych (najważniejszy to minimalna średnica zwężenia), które odzwierciedlają jedynie światło naczyń (tzw. lumenogram), a jak potwierdza fachowe piśmiennictwo, wiele prób podejmowanych w przeszłości w celu uzyskania z angiografii ilościowej informacji o znaczeniu czynnościowym jego zwężenia zakończyło się niepowodzeniem [4]. Nieinwazyjna ocena czynnościowa (np. EKG wysiłkowe) w przypadku stwierdzenia w koronarografii MVD, zwłaszcza gdy stopień zwężenia światła naczyń jest różny w poszczególnych tętnicach, nie spełnia pokładanych w niej nadziei. Wiąże się to z lokalną dystrybucją przepływu wieńcowego w każdym z obszarów ukrwienia pojedynczej tętnicy wieńcowej. W MVD dochodzi często do zmian przepływu w poszczególnych segmentach drzewa wieńcowego (m.in. poprzez regulację tonusu tętniczek oporowych), prowadzących niejako do jego przestawienia na niższy poziom, co znacznie utrudnia wykazanie niedokrwienia w którymś z obszarów mięśnia sercowego. Podobny efekt daje obecność krążenia obocznego, zwłaszcza wówczas gdy choroba wieńcowa charakteryzuje się stosunkowo wolną dynamiką rozwoju. Z tego powodu wyniki testów wysiłkowych oraz badań perfuzyjnych (SPECT) są w dużej części przypadków niediagnostyczne i nie pozwalają na szybkie zdiagnozowanie chorego [5–7]. Bardzo często ekwiwalentem wspomnianego ograniczenia przepływu niepotwierdzanym w powyższych testach jest jedynie upośledzenie tolerancji wysiłku.

W aspekcie oceny krążenia wieńcowego można mówić o pojęciu rezerwy wieńcowej (CFR, *coronary flow reserve*) wprowadzonym przez Wilsona, a propagowanym przez Goulda i wsp. [8]. Jednym z urządzeń stosowanych do oceny CFR

jest mikroprowadnik dopplerowski [9], który jednak ze względu na swoje ograniczenia (duża zależność od stanu hemodynamicznego pacjenta oraz szeroki zakres wartości uznawanych za prawidłowe), utracił swoje miejsce w pracowniach kardiologii inwazyjnej na rzecz prowadnika ciśnieniowego, umożliwiającego pomiar FFR.

Rozpoznanie MVD zawsze stanowi problem dla lekarza, który musi podjąć decyzję o skierowaniu pacjenta na leczenie zabiegowe, czyli na zabieg wielonaczyniowej angioplastyki wieńcowej lub na CABG. Warto tu wspomnieć, że ryzyko zabiegowe (operacji czy angioplastyki), oprócz tzw. czynników obciążających (np. cukrzyca, niewydolność nerek czy niska frakcja wyrzutowa lewej komory), zależy również od stopnia zaawansowania procesu miażdżycowego. W tej ostatniej kwestii najlepiej jest kierować się skalą SYNTAX. Jak wspomniano, zdecydowana większość wytycznych obecnie zobowiązuje zarówno pacjenta, jak i lekarza do konsultacji kardiologicznej. Życie uczy, że w przypadku dodatnich wyników testów obciążeniowych pacjent zostaje najczęściej poddany CABG. Problemem pozostają ci chorzy, którzy mają niejednoznaczne wyniki testów obciążeniowych lub nie mają ich wcale w chwili wykonywanej koronarografii (!).

Jak wiadomo z opublikowanych wyników badania DEFER, dotyczących 1-naczyniowej choroby wieńcowej, odroczenie zabiegu rewaskularyzacyjnego po uzyskaniu wartości powyżej 0,75 wiąże się z dobrym rokowaniem pacjenta, zarówno w okresie rocznej, jak i 5-letniej obserwacji [10]. Jedną z pierwszych prób wykorzystania FFR do oceny populacji chorych z MVD podjęli Chamuleau i wsp. [11], w grupie 107 pacjentów, u których stwierdzono 1 zmianę pośrednią w naczyniu, w którym nie było także ubytków perfuzji w badaniu SPECT z tego regionu oraz co najmniej 1 zwężenie zakwalifikowane do angioplastyki w innym naczyniu. Spośród naczyń, które były pierwotnie oceniane za pomocą FFR, w 14% zmian wyniki FFR wskazywały na konieczność wykonania angioplastyki wieńcowej. Spośród pozostałych naczyń, w przypadku których odroczone angioplastykę, jedynie 11% zmian wywołało poważne incydenty sercowo-naczyniowe po upływie rocznej obserwacji.

Następne badania kliniczne z wykorzystaniem FFR do oceny MVD pokazały, że w przypadku starannego pomiaru gradientu przezżwężeniowego w każdym zwężonym naczyniu odsetek konwersji (zmiany poprzedniej kwalifikacji) sięga nawet 42% i u tych pacjentów zamiast CABG z powodzeniem wykonywano zabieg angioplastyki. W omawianym badaniu Botman i wsp. [12] wykazali, że po 2-letniej obserwacji odsetek zdarzeń niepożądanych był niemal identyczny u chorych poddanych CABG oraz u osób poddanych angioplastyce w naczyniach, w których FFR wynosiło poniżej 0,75 (odpowiednio 18,4 v. 19,1%). Jeżeli zestawimy te wyniki z rezultatami uzyskanymi w ciągu 3-letniej obserwacji w badaniach ARTS I i II (pacjenci po PCI odpowiednio: 34% i 19,3%), to okazuje się, że nie zawsze trzeba implantować stent, nawet lekowy, aby uzyskać ten sam wynik odległy.

Kolejne dowody na skuteczność takiego postępowania przyniosło badanie przeprowadzone przez Wongpraparut i wsp. [13], którzy porównali grupę 137 pacjentów z MVD leczonych z tego powodu za pomocą angioplastyki pod kontrolą angiograficzną bądź FFR. Po 30 miesiącach przeżycie bez żadnego incydentu sercowo-naczyniowego wyniosło 89% w grupie FFR oraz 53% w grupie konwencjonalnej angioplastyki ($p < 0,01$). Ponadto okazało się, że wykonanie zabiegu pod kontrolą FFR jest istotnie tańsze niż wielonaczyniowa angioplastyka wieńcowa.

Wyniki kolejnego badania dotyczącego populacji osób z MVD opublikowali w 2005 roku Berger i wsp. [14]. Autorzy ci badali pacjentów z co najmniej 2-naczyniową chorobą wieńcową. W przypadku wartości powyżej 0,75 odraczano zabieg angioplastyki. Było to możliwe w przypadku 52,9% naczyń ocenianych za pomocą FFR. Po 12- i 36-miesięcznej obserwacji poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły odpowiednio u 9% i 13% pacjentów, przy czym w pewnej części przypadków dotyczyły one naczyń leczonych angioplastyką, a nie odraczanych pierwotnie od zabiegu.

Należy tu wspomnieć o polskich doświadczeniach w tym zakresie. W 2005 roku Reczuch i wsp. [15] opublikowali dane z 3,5-letniej obserwacji kilkunastu pacjentów, u których za pomocą FFR oceniono 34 zmiany pośrednie. Po upływie okresu obserwacji tylko u 9% chorych stwierdzono incydent wieńcowy lub zaistniała konieczność rewaskularyzacji. Gdy analizie poddano jedynie zmiany uprzednio zakwalifikowane do leczenia zachowawczego, to odsetek ten wyniósł 6%.

Bardzo interesującym badaniem, które także dowiodło skuteczności metody FFR w podejmowaniu decyzji leczniczych u chorych z MVD, była praca zrealizowana w kooperacji kardiologiczno-kardiochirurgicznej. Davidavicius i wsp. [16] założyli, że wszystkie zmiany w gałęzi przedniej zstępującej będą leczone za pomocą MIDCAB, a inne zwężenia będą zaopatrywane pomostami wieńcowymi w zależności od wyniku FFR. Po wykonaniu badań FFR w tętnicy okalającej i prawej tętnicy wieńcowej okazało się, że w 33% przypadków można zrezygnować z pomostowania tych naczyń.

Cytowane powyżej wyniki badań stały się podstawą do rozpoczęcia badania FAME, pierwszej tego typu próby z randomizacją, dotyczącej tak dużej populacji. Opublikowane w 2009 roku wyniki rocznej obserwacji pokazują, że poprzednie obserwacje nie były przypadkowe [17]. W grupie 1005 pacjentów z MVD dokonywano randomizacji do grupy zabiegów kierowanych angiografią, w której implantowano stenty lekowe (DES), lub też do grupy, w której wykonywano pierwotnie badanie FFR i w której stenty lekowe były implantowane jedynie, gdy wartość FFR wynosiła poniżej 0,80.

Analiza wyników obserwacji odległej pokazała, że złożony punkt końcowy (zgon, zawał serca, ponowna rewaskularyzacja) występował istotnie rzadziej u chorych poddanych FFR niż w grupie kierowanej angiografią (odpowiednio: 13,3 v. 18,3%, $p = 0,02$). Odrębna analiza konieczności ponownej rewaskularyzacji pokazała zbliżony odsetek takich zdarzeń w obu grupach, natomiast łączne zestawienie przypadków zgonu i zawału serca pokazało, że użycie FFR wiązało się 32-procentową redukcją wystąpienia poważnych powikłań, takich jak zgon czy zawał serca.

Ostatnim aspektem, który nie był oceniany dotychczas w badaniach klinicznych, jest ocena rokowania drożności pomostów aortalno-tętnicznych w przypadku naczyń, w których obecne zwężenie nie było istotne czynnościowo. Można sobie wyobrazić, że w naczyniu, w którym nie ma istotnego gradientu ciśnień wywołanego zwężeniem tętnicy wieńcowej, jest zachowany przepływ podstawowy i wysiłkowy. Wszycie pomostu aortalnego-wieńcowego poniżej tego zwężenia sprawia, że wartość ciśnienia w jego dystalnej części jest taka sama lub nawet niższa niż w naczyniu natywnym. Taka sytuacja wręcz wywołuje tzw. kompetycję przepływów, w której bardzo często naczynie natywne, mając wyższe ciśnienie, niejako podtrzymuje swój przepływ, znamiennie upośledzając przepływ we wszczepionych pomostach. Jest to szczególnie częste w pomostach żylnych, zwłaszcza, że przepływ w nich nie ma charakteru pulsacyjnego [18, 19]. W efekcie taka sytuacja prowadzi do zamknięcia się takiego pomostu.

Już kilka lat temu Shimizu i wsp. [19] udowodnili, że przepływ wieńcowy przez pomost tętniczy lewej tętnicy piersiowej wewnętrznej (LIMA, *left internal mammary artery*) jest odwrotnie proporcjonalny do wielkości przedoperacyjnego zwężenia naczynia natywnego. Wiadomo także, że wszycie pomostu LIMA do prawidłowej tętnicy zstępującej przedniej [20] wiąże się z 70-procentową redukcją przepływu przez pomost tętniczy. Dodatkowym czynnikiem prowokującym powstanie gradientu pomost–naczynie natywne jest obecność zmiany w miejscu wszycia [21], co może dodatkowo zwiększać opisywany gradient (a to może wynikać z warunków anatomicznych lub techniki operacyjnej). Idąc tokiem myślenia autorów badania FAME, że nie wszystkie angiograficznie istotne zwężenia wymagają rewaskularyzacji, może należałoby się pokusić o przeprowadzenie badania klinicznego u chorych zakwalifikowanych do CABG przed ostateczną decyzją dotyczącą licz-

by pomostów aortalno-wieńcowych i kwalifikować tylko te, w których stwierdzi się wartość FFR poniżej 0,75.

Mogłoby się wydawać, że wielonaczyniowe badanie FFR jest stosunkowo czasochłonne i kosztowne. Z obserwacji własnych autorów wynika, że doświadczonemu operatorowi, który wykonał już kilkanaście badań FFR, pomiar gradientu przezwęzłowego nie sprawia większych trudności. Czas potrzebny do przeprowadzenia badania jest istotnie krótszy niż w przypadku na przykład angioplastyki 2-naczyniowej. W ośrodku, w którym pracują autorzy niniejszej pracy, średni czas wykonania 3-naczyniowej oceny FFR wynosi około 60 minut. Podobne obserwacje potwierdzają wyniki badania FAME [17]. Dodatkowym atutem jest ograniczenie ilości środka kontrastowego podawanego podczas procedury. Ponadto wiadomo, że badanie jest bezpieczne i wiąże się z bardzo niskim odsetkiem powikłań (< 2%), głównie związanych z reakcją na leki wywołujące hiperemię oraz czasami wynikających z manipulacji przewodnikiem.

PODSUMOWANIE

Analizując wyniki wszystkich dostępnych badań oceniających metodę FFR w aspekcie wielonaczyniowej choroby wieńcowej, należy stwierdzić, że jest to bardzo użyteczna metoda, która pozwala na bezpieczną zmianę pierwotnej kwalifikacji do zabiegu angioplastyki lub CABG. Dzięki niej można uniknąć wielu niepotrzebnych rewaskularyzacji (a tym samym i powikłań z nią związanych), co pokazał przykład przedstawionej pacjentki.

Wyniki wielu wcześniejszych badań i badania FAME pokazały, że pomiar FFR jest bezpieczny, skuteczny i zajmuje operatorowi niewiele czasu. Przytoczone wyniki innych badań, w których udało się uniknąć kwalifikacji pacjentów do CABG, pozwalają sądzić, że nawet brak pełnej rewaskularyzacji tętniczej nie wiąże się z gorszym rokowaniem dla pacjenta.

Autorzy niniejszej pracy są przekonani, że w sytuacji wzrastającej na całym świecie popularności koronarografii oraz angioplastyki wieńcowej, powinno się popularyzować FFR jako metodę referencyjną. Stosunkowa łatwość badania, proste algorytmy wyniku dodatniego/ujemnego pozwalają na nadanie tej metodzie bardzo ważnego statusu w codziennej praktyce klinicznej, w tym wreszcie i w naszym kraju.

Piśmiennictwo

1. SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002; 360: 965–970.
2. Serruys P, Ong A, Morice MC et al. Arterial Revascularisation Therapies Study Part II: sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *EuroInterv*, 2005; 1: 147–156.
3. Serruys P, Morice MC, Kappetein P et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009; 360: 961–972.
4. Tron C, Kern MJ, Donohue TJ et al. Comparison of quantitative angiographically derived and measured translesion pressure and flow velocity in coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1995; 75: 111–117.
5. Lima R, Watson D, Goode A et al. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 64–70.
6. Aarnoudse WH, Botman KJ, Pijls NH. False-negative myocardial scintigraphy in balanced three-vessel disease, revealed by coronary pressure measurement. *Int J Cardiovasc Intervent*, 2003; 5: 67–71.
7. Ragosta M, Bishop A, Lipson L et al. Comparison between angiography and fractional flow reserve versus single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging for determining lesion significance in patients with multivessel coronary disease. *Am J Cardiol*, 2007; 99: 896–902.
8. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 15: 459–474.
9. Gil R, Di Mario C, Serruys PW, Kornacewicz-Jach Z, Kaźmierczak J. Mikrosonda dopplerowska umożliwia ocenę krążenia wieńcowego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. *Kardiologia Pol*, 1993; 11: 376–382.
10. 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.
11. Chamuleau SA, Meuwissen M, Koch KT i wsp. 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.
12. Botman KJ, Pijls NH, Bech JW et al. Percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multivessel disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement. *Cathet Cardiovasc Intervent*, 2004; 63: 184–191.
13. Wongpraparut N, Yalamanchili V, Pasnoori V et al. Thirty-month outcome after fractional flow reserve-guided versus conventional multivessel percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 2005; 96: 877–884.
14. Berger A, Botman KJ, MacCarthy PA et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 438–442.
15. Reczuch K, Jankowska E, Szajn G et al. Pomiar cząstkowej rezerwy przepływu u pacjentów z chorobą wielonaczyniową i zwężeniami granicznymi chroni przed niepotrzebnymi zabiegami rewaskularyzacji: wyniki 3,5-letnich obserwacji. *Post Kardiologia Int*, 2005; 1: 44–50.
16. Davidavicius G, Van Prast F, Mansour S et al. Hybrid revascularization strategy. a pilot study on the association of robotically enhanced minimally invasive direct coronary artery bypass surgery and fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2005; 112 (suppl. I): I-317–I-327.
17. Tonino P, De Bruyne B, Pijls N et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*, 2009; 360: 213–224.
18. Berger A, MacCarthy Ph, Siebert U et al. Long-term patency of internal mammary artery bypass grafts relationship with preoperative severity of the native coronary artery stenosis. *Circulation*, 2004; 110 (suppl. II): II-36–II-40.
19. Shimizu T, Hirayama T, Suesada H et al. effect of flow competition on internal thoracic artery graft: postoperative velocimetric and angiographic study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000; 120: 459–465
20. Pagni S, Storey J, Ballen J et al. Factors affecting internal mammary artery graft survival : how is competitive flow from a patent native coronary vessel a risk factor? *J Surg Res*, 1997; 71: 172–178.
21. Aqel R, Zoghbi G, Hage F, Dell'Italia L, Iskandrian A. Hemodynamic evaluation of coronary artery bypass graft lesions using fractional flow reserve. *Cathet Cardiovasc Interv*, 2008; 72: 479–485.