

Κλασματική εφεδρεία ροής (Fractional Flow Reserve-FFR) για την εκτίμηση των στεφανιαίων στενώσεων στο αιμοδυναμικό εργαστήριο

ΣΤΕΛΙΟΣ ΠΕΤΟΥΣΗΣ¹
 ΜΙΧΑΛΗΣ ΧΑΜΗΛΟΣ¹
 ΕΜΜ. ΣΚΑΛΙΔΗΣ¹
 ΑΘ. ΤΡΙΚΑΣ²
 Γ. ΚΟΧΙΑΔΑΚΗΣ¹

¹ Καρδιολογική Κλινική,

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

² Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο Ελπίς, Αθήνα

Λέξεις ευρετηρίου

Κλασματική εφεδρεία ροής, εκτίμηση στενώσεων

Μιχάλης Χαμηλός

Καρδιολόγος

Διεύθυνση επικοινωνίας

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

E-mail: xammix@hotmail.com

Τηλ.: 2810 375253

Η κλασματική εφεδρεία ροής (FFR) εισήγαγε την επεμβατική καρδιολογία σε μία νέα εποχή, καθώς μετέφερε το κέντρο βάρους της απόφασης της θεραπείας από αγγειογραφικά/ανατομικά κριτήρια, σε κριτήρια φυσιολογίας, στοχεύοντας την επαναγγείωση στις βλάβες οι οποίες προκαλούν τεκμηριωμένα ισχαιμία του μυοκαρδίου. Η μέθοδος αυτή μπορεί να εκτιμήσει ενδιάμεσες στενώσεις των στεφανιαίων αγγείων, όταν μία αναίμακτη δοκιμασία ισχαιμίας είναι μη διαθέσιμη ή μη διαγνωστική. Αρκετές μελέτες καθιέρωσαν το FFR ως τον πλέον αξιόπιστο δείκτη εκτίμησης των στενώσεων στο αιμοδυναμικό εργαστήριο.

Από τα πρώιμα χρόνια της επεμβατικής καρδιολογίας έγινε αντιληπτή η σημασία της κλίσης πίεσης διαμέσου των στεφανιαίων στενώσεων. Η έλευση ειδικών συρμάτων και η χρήση αγγειοδιασταλτικών παραγόντων επέτρεψαν την πρόοδο στην μεθοδολογία των μετρήσεων, ενώ η έρευνα των Pijls και DeBruyne έκανε κατανοητή την σημασία της κλίσης πίεσης υπό μέγιστη υπεραίμια.

Ορισμός-Χαρακτηριστικά

Η κλασματική εφεδρεία ροής (FFR) ορίζεται ως το κλάσμα της μέγιστης ροής που μπορεί να επιτευχθεί περιφερικά της στένωσης ενός αγγείου, προς τη μέγιστη ροή που θα υπήρχε στο αγγείο αυτό, εάν δεν υπήρχε η στένωση. Μετά από κάποιες θεωρητικές παραδοχές, το FFR υπολογίζεται από το πηλίκο (Pd/Pa) της πίεσης περιφερικά της στενώσεως (Pd) προς την πίεση κεντρικά αυτής (Pa) υπό συνθήκες μέγιστης υπεραίμιας.

Στενώσεις με τιμές $FFR < 0,75$ είναι σχεδόν πάντα ισχαιμικές (ειδικότητα 100%, ευαισθησία 88%) ενώ στενώσεις με $FFR > 0,80$ δεν είναι σχεδόν ποτέ ισχαιμικές. Η ζώνη 0,75–0,80 περιλαμβάνει το 6-7% του συνόλου των μετρήσεων του FFR. Πλέον η τιμή 0,80 αποτελεί το όριο κάτω από το οποίο μια στένωση θεωρείται λειτουργικά σημαντική, καθώς κρίθηκε ασφαλέστερο η

μέθοδος να έχει ευαισθησία 100% και λίγο χαμηλότερη ειδικότητα παρά το αντίστροφο. Το FFR λαμβάνει υπόψη το ποσοστό της στένωσης, το ποσό του αρδευόμενου μυοκαρδίου, την βιωσιμότητά του αλλά και την παράπλευρη κυκλοφορία ενώ οι μετρήσεις έχουν υψηλή αναπαραγωγιμότητα.¹

Πρακτικά στοιχεία στη μέτρηση του FFR

Για να προχωρήσουμε στη μέτρηση του FFR χρειάζονται κατάλληλοι καθετήρες, πλήρης αγγειοδιαστολή τόσο σε επίπεδοεπικαρδιακού στεφανιαίου δικτύου, όσο και σε επίπεδο μικροκυκλοφορίας, και κάποιο ειδικό σύρμα μικροκαθετήρα με αισθητήρα πίεσης. Αναγκαία είναι η αντιπηκτική αγωγή όπως στην αγγειοπλαστική.

Καθετήρες

Χρησιμοποιούνται καθετήρες αγγειοπλαστικής καθώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν άμεσα σε περίπτωση που ο ασθενής χρειαστεί αγγειοπλαστική ή αντιμετωπίσουμε επιπλοκή κατά την διάρκεια της μέτρησης. Οι καθετήρες αγγειοπλαστικής με πλάγιες τρύπες δεν συνιστώνται, καθώς το σήμα της πίεσης μπορεί να αλλοιωθεί. Επιπλέον όταν χορηγείται ενδοστεφανιαία αδενοσίνη, ένα μέρος από αυτήν θα διαφύγει από τις πλάγιες τρύπες και οι μετρήσεις δε θα είναι αξιόπιστες.

Αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες

Η πλήρης αγγειοδιαστολή του επικαρδιακού στεφανιαίου δικτύου επιτυγχάνεται χορηγώντας ενδοστεφανιαία διάλυμα νιτρογλυκερίνης (100-200 mg).

Σε επίπεδο μικροκυκλοφορίας χρησιμοποιείται η αδενοσίνη, είτε ενδοστεφανιαία (100 μg για την δεξιά στεφανιαία αρτηρία και 200 μg για την αριστερή) είτε σε ενδοφλέβια χορήγηση (140 μg/kg/min). Η ενδοφλέβια χορήγηση προτιμάται για την εκτίμηση στομιακών βλαβών ή βλαβών σε σειρά. Άλλοι παράγοντες οι οποίοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν, είναι η νικορανδίνη, το νιτροπρωσσικό νάτριο, η δοβουταμίνη, η παπαβερίνη και η ρεγαδενοσίνη. Η ρεγαδενοσίνη (0,4 mg ενδοφλέβια σε 10 δευτερόλεπτα),

ένας εκλεκτικός A2 ανταγωνιστής, παρουσιάζει λιγότερες παρενέργειες και επιτυγχάνει σταθερή υπεραιμία σε 30 περίπου δεύτερα και για 2-3 λεπτά.

Σύρματα-μικροκαθετήρες μέτρησης

Υπάρχουν τέσσερα εμπορικά διαθέσιμα σύρματα 0.014". Δύο από αυτά διαθέτουν πιεζοηλεκτρικούς αισθητήρες, το Abbott Pressure guide wire και το Philips-Volcano pressure guide wire. Τα άλλα δύο είναι το Comet (Boston Scientific) και το Optowire (Opsens Medical) τα οποία χρησιμοποιούν οπτικές ίνες με ανάλογους αισθητήρες, έχοντας βελτιωμένη κατευθυντικότητα και ευελιξία σε σχέση με τα συμβατικά σύρματα και μεγαλύτερη σταθερότητα σήματος.

Εκτός από τα σύρματα, υπάρχουν και μικροκαθετήρες (Navvus και Navvus II της ACIST, True Physiotes EUKON) οι οποίοι διαθέτουν αισθητήρα πίεσης στο άκρο τους και μπορούν να χρησιμοποιηθούν πάνω σε οποιοδήποτε σύρμα αγγειοπλαστικής.

Κλινικές εφαρμογές – Μελέτες

Σταθερή στεφανιαία νόσος

Η βασική εφαρμογή του FFR είναι η εκτίμηση ενδιάμεσων στεφανιαίων στενώσεων με αμφίβολη αιμοδυναμική σημασία.

Σε μία μελέτη με 45 ασθενείς, αναδείχθηκε η υψηλή διαγνωστική ακρίβεια του FFR σε σχέση με το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου αλλά και το δυναμικό υπερηχογράφημα όσον αφορά στην λειτουργική εκτίμηση των στενώσεων.² Το 2001 η μελέτη DEFER, έδειξε ότι ασθενείς με σταθερή στηθάγχη και ενδιάμεσες στενώσεις με FFR>0,75 μπορούν να αντιμετωπιστούν συντηρητικά, έχοντας άριστη πρόγνωση, με ετήσιο κίνδυνο εμφράγματος ή θανάτου περίπου 1%, παρόμοιο με αυτόν που είχαν άρρωστοι που υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική με FFR >0,75, αποτέλεσμα το οποίο παρέμεινε στην 15ετία.³ Στη συνέχεια το 2009 η μελέτη FAME συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της αγγειοπλαστικής καθοδηγούμενης από το FFR ή από την αγγειογραφική μόνο εικόνα, σε 1.005 ασθενείς με πολυαγγειακή νόσο

και στενώσεις $\geq 50\%$.⁴ Το συμπέρασμα ήταν ότι μια στρατηγική αγγειοπλαστικής βασιζόμενη στο FFR σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση. Έτσι, στην πολυαγγειακή νόσο- όπου η αξία των αναίμακτων μεθόδων εκτίμησης της ισχαιμίας είναι περιορισμένη- η μέτρηση του FFR σε αμφίβολες αγγειογραφικά στενώσεις, είναι ο καλύτερος τρόπος λήψης μιας τεκμηριωμένης θεραπευτικής απόφασης.

Η FAME2 το 2012, συνέκρινε τη φαρμακευτική θεραπεία με την αγγειοπλαστική σε ενδιάμεσες στενώσεις με $FFR \leq 0,80$. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η αγγειοπλαστική καθοδηγούμενη από το FFR συν την φαρμακευτική αγωγή υπερτερεί έναντι της φαρμακευτικής αγωγής μόνο, κυρίως λόγω λιγότερων εισαγωγών των ασθενών για επείγουσα επαναγγείωση,⁵ εύρημα το οποίο διατηρήθηκε και στην πενταετή παρακολούθηση.⁶

Σε ασθενείς με έμφραγμα του Μυοκαρδίου

Η μέτρηση με FFR της ένοχης βλάβης στην οξεία φάση εμφράγματος του μυοκαρδίου δεν έχει καμία αξία, όμως μετά από κάποιες ημέρες (>6) είναι αξιόπιστη όσον αφορά την σημασία της στένωσης⁷ και προβλέπει εν μέρει τη βιωσιμότητα του μυοκαρδίου που αρδεύεται μέσω αυτής. Αυτό συμβαίνει γιατί η νέκρωση ενός τμήματος του μυοκαρδίου που αρδεύεται από μία δεδομένη στένωση, ελαττώνει τη λειτουργική σημασία της ίδιας της στένωσης.

Επόμενες μελέτες ερεύνησαν την σημασία της επαναγγείωσης καθοδηγούμενης από το FFR των μη ένοχων αρτηριών, σε πολυαγγειακούς ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η DANAMI-3-PRIMULTI έδειξε ότι μια στρατηγική σταδιακής πλήρους επαναγγείωσης βασιζόμενη στο FFR, πριν από την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο, σχετίζεται με σημαντικά μειωμένη ανάγκη για επαναγγείωση στο έτος συγκριτικά με την στρατηγική της αντιμετώπισης της ένοχης μόνο βλάβης στην οξεία φάση. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν και οι ερευνητές της COMPAREACUTE. Στην πρόσφατη FLOWERMI δεν βρέθηκε υπεροχή της επαναγγείωσης με αγγειοπλαστική βασιζόμενη στο FFR σε σχέση με την αγγειογραφική μόνο εικόνα, σε ασθενείς με πολυαγγειακή νόσο και STEMI.

Ειδικές κλινικές καταστάσεις

Νόσος στελέχους

Στη νόσο του στελέχους της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, η αγγειογραφική εικόνα έχει μειωμένη διαγνωστική ακρίβεια ενώ συνήθως υποεκτιμά τις στενώσεις. Η μέτρηση του FFR σε νόσο του στελέχους θεωρείται σήμερα η καλύτερη μέθοδος εκτίμησης της βλάβης. Όταν το $FFR > 0,80$, οι ασθενείς μπορεί να αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά με εξαιρετική πρόγνωση.⁸ Περιορισμός της μεθόδου είναι η ύπαρξη σημαντικών στενώσεων περιφερικά του στελέχους, με συνέπεια την υποεκτίμηση της μέτρησης του FFR στο στέλεχος. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά το ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα (IVUS).

Διχασμοί

Η μέτρηση του FFR για την εκτίμηση του δευτερεύοντος κλάδου του διχασμού τόσο πριν όσο και μετά από τη τοποθέτηση stent στο κύριο αγγείο, μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στη στρατηγική της αγγειοπλαστικής που θα ακολουθηθεί.⁹

Αορτοστεφανιαία παράκαμψη-Μοσχεύματα

Η αορτοστεφανιαία παράκαμψη καθοδηγούμενη από FFR συγκριτικά με την αγγειογραφική καθοδήγηση δεν φαίνεται να έχει όφελος στην βατότητα των μοσχευμάτων η στα κλινικά συμβάματα.¹⁰ Η χρήση του FFR σε μοσχεύματα δε διαφέρει από αυτή στα γηγενή αγγεία ενώ τα έως τώρα στοιχεία από μελέτες που υπάρχουν είναι θετικά, αλλά περιορισμένα. Κατά συνέπεια, η χρήση του FFR σε μοσχεύματα πρέπει να γίνεται με επιφύλαξη.

Μετά από αγγειοπλαστική με stent

Σε πολλές μελέτες φαίνεται ότι οι τιμές του FFR μετά την τοποθέτηση του stent σχετίζονται με την κλινική έκβαση προβλέποντας μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα.¹¹

Διάχυτη αθηρωμάτωση-στενώσεις σε σειρά

Η αθηρωματική νόσος είναι συνήθως πιο εκτεταμένη από όσο φαίνεται αγγειογραφικά.

Αποτέλεσμα αυτού είναι ότι πάνω από τις μισές αρτηρίες χωρίς αγγειογραφικά σημαντική στένωση έχουν αυξημένη αντίσταση στην αιματική ροή (σε 8% από αυτές το FFR είναι κάτω από 0,75 περιφερικά). Σε περίπτωση στενώσεων σε σειρά οι μετρήσεις του FFR μπορεί να μην είναι αξιόπιστες, καθώς κάθε στένωση επηρεάζει την υπεραιμική ροή και κατά συνέπεια την κλίση πίεσης της άλλης στένωσης. Έχουν προταθεί πρακτικές λύσεις όπως η αντιμετώπιση της βλάβης με την μεγαλύτερη κλίση πίεσης και η εκ νέου εκτίμηση των παραμένουσων βλαβών. Πρόσφατα, η τεχνική του FFR με μηχανική απόσυρση (motorizedpullback) φαίνεται να αποτελεί ελπιδοφόρο μέθοδο για τον καθορισμό της κατανομής της επικαρδιακής στεφανιαίας αντίστασης.¹²

Συμπέρασμα

Η κλασματική εφεδρεία ροής (FFR) αποτελεί μία αξιόπιστη, ασφαλή και πολύ καλά μελετημένη μέθοδο εκτίμησης της λειτουργικής σημασίας των στενώσεων στο αιμοδυναμικό εργαστήριο. Συνδυαστικά με την στεφανιογραφία, βοηθά στην ολοκληρωμένη προσέγγιση των ασθενών καθώς προσφέρει άμεσα τη λειτουργική μαζί με την ανατομική εκτίμηση μιας στένωσης.

Πίνακας 1.		
Σύνοψη Βασικών τυχαίοποιημένων μελετών του FFR.		
	Ερώτημα	Συμπέρασμα
DEFER (2001)	Συντηρητική αντιμετώπιση (PCIdeferral) ή αγγειοπλαστική σε στενώσεις με FFR ≥ 0.75 .	Άριστη πρόγνωση ασθενών με FFR ≥ 0.75 που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά.
FAME 1 (2009)	Καθοδηγούμενη με FFR ή αγγειογραφικά καθοδηγούμενη αγγειοπλαστική σε ασθενείς με πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο.	Η αγγειοπλαστική βασιζόμενη στην εκτίμηση των στενώσεων με FFR σε ασθενείς με πολυαγγειακή νόσο συνδέεται με καλύτερη πρόγνωση.
FAME 2 (2012)	Αγγειοπλαστική με Φαρμακευτική αγωγή η Φαρμακευτική αγωγή μόνο σε στενώσεις με FFR ≤ 0.80 , σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο.	Υπεροχή αγγειοπλαστικής με φαρμακευτική αγωγή έναντι φαρμακευτικής αγωγής μόνο, σε ασθενείς με FFR ≤ 0.80 .
DANAMI 3 PRIMULTI (2015) COMPARE ACUTE (2017)	Πλήρης επαναγγείωση με αγγειοπλαστική καθοδηγούμενη από το FFR σε ασθενείς με STEMI και πολυαγγειακή νόσο ή αγγειοπλαστική μόνο της ένοχης βλάβης.	Σε ασθενείς με STEMI και πολυαγγειακή νόσο, η πλήρης σταδιακή επαναγγείωση καθοδηγούμενη από το FFR συνδέεται με καλύτερη πρόγνωση.
GRAFFITI (2020)	Καθοδηγούμενη με FFR έναντι αγγειογραφικά καθοδηγούμενης αορτοστεφανιαία παράκαμψη.	Καμία διαφορά στην βατότητα των μοσχευμάτων η στα κλινικά συμβάματα σε επίσης έλεγχο. Λιγότερος αριθμός αναστομώνσεων για την ομάδα του FFR.
FLOWER-MI (2021)	Καθοδηγούμενη με FFR η αγγειογραφικά καθοδηγούμενη πλήρης επαναγγείωση με αγγειοπλαστική σε ασθενείς με STEMI	Χωρίς διαφορές σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, θάνατο η ανάγκη για επείγουσα επαναγγείωση σε διάστημα παρακολούθησης ενός έτους.

PCI; Percutaneous Coronary Intervention, FFR; Fractional Flow Reserve, STEMI; ST Elevation Myocardial infarction

Βιβλιογραφία

1. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, et al. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation*. 1996;94:1842-9.
2. 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.
3. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J*. 2015;36(45):3182-3188.
4. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3): 213-224.
5. De Bruyne B, Fearon WF, PijlsNH, et al. FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1208-17
6. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. FAME 2 Investigators. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med*. 2018;379(3):250-259.
7. De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, et al. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation*. 2001;104: 157-62.
8. 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;120:1505-12.
9. 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(6): 726-732.
10. Toth GG, De Bruyne B, Kala P, et al. Graft patency after FFR-guided versus angiography-guided coronary artery bypass grafting: the GRAFFITI trial. *EuroIntervention*. 2019; 15(11): e999-e1005.
11. Hakeem A, Uretsky BF. Role of Postintervention Fractional Flow Reserve to Improve Procedural and Clinical Outcomes. *Circulation*. 2019; 139(5): 694-706.
12. Sonck J, Collet C, Mizukami T, et al. Motorized fractional flow reserve pullback: Accuracy and reproducibility. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;96(3): E230-E237.