

Többszörös coronarialaesiók és diffúz coronariabetegség funkcionális értékelése

Fülöp Gábor dr. ■ Csanádi Bettina dr.
Fülöp Dávid dr. ■ Piróth Zsolt dr.

Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Budapest

A coronariabetegség diagnosztikájában az elmúlt évtizedekben egyre fontosabb szerep jut a koronarográfia során használt invazív funkcionális vizsgálómódszereknek. A hagyományos, csak anatómiai értékekkel számoló koronarográfiai vizsgálat nem nyújt információt arról, hogy az intermedier laesiók okoznak-e vérellátási zavart, illetve gyakran nem áll rendelkezésre a vizsgálat előtt elvégzett, ischaemiát igazoló és lokalizáló, megfelelő szenzitivitású és specifitású noninvazív vizsgálómódszer. Számos tanulmány rávilágított a funkcionális invazív vizsgálómódszerek használata során szerzett klinikai előnyökre. Revascularisatio hiányában a koszorúér-betegség funkcionális súlyossága fordított arányban áll a nemkívánatos cardiovascularis eseményekkel. Lényeges pontja a szív vérellátásának javításakor azoknak az eltéréseknek a kiválasztása, amelyek az ischaemiáért a leginkább okolhatók. A diffúz betegség és többszörös szűkületek invazív funkcionális vizsgálata egyelőre még nincs teljes mértékben tisztázva. A klinikai vizsgálatokkal igazolt módszereken túl új eljárásokat dolgoztak ki az utóbbi időben, mint például a 'pullback pressure gradient' alkalmazása vagy az 'instantaneous wave-free ratio intensity'. Így lehetőség nyílt az adott coronarián belül a funkcionálisan súlyos, az éren belüli ischaemiáért, illetve tünetekért elsősorban felelős laesiók kiválasztására és revascularisatiójára vagy diffúz betegség, egyértelműen nem kijelölhető laesio esetén a gyógyszeres kezelés optimalizálására. *Orv Hetil.* 2022; 163(48): 1902–1908.

Kulcsszavak: percutan coronariaintervenció

Functional assessment of serial coronary lesions and diffuse coronary disease

Functional assessment performed during diagnostic coronary angiography has gained an increasing role during the last few decades. Traditional coronary angiography using only anatomical data cannot provide information whether intermediate lesions cause ischaemia or not, and frequently there is no evidence from non-invasive functional tests with appropriate sensitivity and specificity to guide us regarding the localization and severity of ischaemia. Several studies proved the clinical benefit of the use of invasive functional tests. The functional severity of unrevascularized coronary artery disease is correlated with prognosis. It is important to precisely define the lesions causing ischaemia when we plan to improve the blood supply to the heart. The functional assessment of diffuse or serial lesions is not well established. New investigations and methods have been developed such as pullback pressure gradient or instantaneous wave-free ratio intensity besides the well-established and studied functional tests. This could help us find and revascularize the lesions within a coronary vessel primarily responsible for ischaemia and symptoms or, in the case of diffuse disease and no obvious target, to optimize medical therapy.

Keywords: percutaneous coronary intervention

Fülöp G, Csanádi B, Fülöp D, Piróth Zs. [Functional assessment of serial coronary lesions and diffuse coronary disease]. *Orv Hetil.* 2022; 163(48): 1902–1908.

(Beérkezett: 2022. július 12.; elfogadva: 2022. szeptember 4.)

Rövidítések

CABG = (coronary artery bypass graft) koszorúér-áthidalás; CFR = (coronary flow reserve) coronariaáramlási tartalék; CT = (computed tomography) komputertomográfia; DFR = (diastolic hyperemia-free ratio); DPR = (diastolic pressure ratio) a diastolés nyomás aránya; FFR = (fractional flow reserve) frakcionális áramlási tartalék; iFR = (instantaneous wave-free ratio); IMR = (index of microcirculatory resistance) mikrokerin-gési ellenállási index; MACE = (major adverse cardiovascular events) major adverz cardiovascularis események; NHPR = (non-hyperemic pressure ratio); OCT = (optical coherence tomography) optikaikoherencia-tomográfia; PCI = (percutaneous coronary intervention) percutan coronariaintervenció; Pd/Pa = (distal pressure/aortic pressure) a nyugalmi teljes ciklus distalis coronaria/aorta középnyomási aránya; PPG = (pull-back pressure gradient) 'pullback' nyomásgradiens; QCA = (quantitative coronary angiography) kvantitatív koszorúér-angiográfia; Qnmax = normális (betegségmentes) körülmények között mért maximális áramlás; Qsmax = hyperaemiában mért maximális áramlás; RFR = (resting full-cycle ratio); RRR = (resistive reserve ratio); TVF = (target vessel failure) a kezelt érrel összefüggő, nemkívánatos esemény

A koszorúér-betegség vezető morbiditási és mortalitási ok világszerte, így hazánkban is [1, 2]. A coronariabetege-ség diagnosztizálásában mind noninvazív, mind inva-zív módszereknek szerepük van. A szívet ellátó erek álla-potát koronarográfiával mint invazív módszerrel mérhetjük fel. Ez a beavatkozás anatómiai lelethez juttat minket, nem nyújt azonban egyértelmű információt ar-ról, hogy a látott kép milyen áramlásbeli akadályt, vérel-látási zavart okoz. Ebből a szempontból egyrészt a szív-katéteres vizsgálat előtt elvégzett noninvazív, ischaemiát kutató vizsgálatok adhatnak támpontot. A funkcionális szignifikancia azért fontos, mert a koszorúér-betegség tüneteit és prognózisát elsősorban azoknak a laesióknak a revascularisatiója javítja az optimális gyógyszeres keze-lés mellett, amelyek ischaemiát okoznak. Az angina pec-toris miatt koszorúérfestésre kerülő betegek nagyobb hányadánál azonban ezek a leletek nem állnak rendelkezésre, így szükség volt egy olyan vizsgálómódszerre, amely gyorsan és megfelelő szenzitivitással, valamint spe-

cificitással elvégezhető a szívkatéterezés során, hogy a funkcionálisan jelentős eltéréseket diagnosztizálhassuk, illetve kezelhessük.

Hyperaemiás invazív funkcionális vizsgálat

A 'fractional flow reserve' (FFR) meghatározása segíthet bennünket a fent említett problémák megoldásában. Az FFR az érintett érben hyperaemiában mért maximális áramlás (Qsmax) aránya a normális (betegségmentes) vi-szonyok mellett elvileg elérhető maximális áramláshoz (Qnmax) mérten. Mivel a coronariaáramlás mérése *in vivo* nehezen oldható meg, ezt az aortában és a koszorú-ér distalis részébe vezetett nyomásmérő drót segítsé-gével, szimultán történő nyomásméréssel helyettesítjük. Az ellenállás minimalizálásával (maximális hyperaemia létrehozásával) az áramlás a perfúziós nyomással egye-nesen arányos. Az elvégzett nagyszámú vizsgálat igazolta az FFR validitását, jó korrelációját a noninvazív ischae-miakereső vizsgálatokkal, valamint jó reprodukálhatósá-gát, klinikai használhatóságát és előnyét a csak angiográ-fiával elvégzett percutan coronariaintervencióval (PCI) szemben. Így a jelenleg hatályos, az Európai Kardioló-gus Társaság által jegyzett, revascularisatióra vonatkozó irányelvekben alkalmazását IA indikációval jelölik [3]. Emellett a tanulmányok rávilágítottak arra, hogy revas-cularisatio nélkül, csak gyógyszeresen kezelt laesiók ese-tén a mért FFR és az adott laesióval összefüggő nemkí-vánatos cardiovascularis események között szignifikáns, fordított összefüggés van [4]. Azt is igazolták, hogy a PCI-t követően mért FFR-érték is prognosztikai érték-kel bír: minél magasabb értéket mérünk, annál jobb ki-menetelre számíthatunk [5–7].

Nyugalmi (nonhyperaemiás) invazív funkcionális vizsgálatok

Körülbelül 10 évvel ezelőtt kezdték el vizsgálni olyan co-ronariaindexek klinikai hasznosíthatóságát, amelyeket nem hyperaemiában, hanem „nyugalomban” határoznak meg, vagyis vasodilatator szerek beadása nélkül (non-

1. táblázat | Invazív funkcionális indexek

Hyperaemiás index	
FFR – 'fractional flow reserve'	A distalis coronarianyomás az aortanyomáshoz viszonyítva maximális hyperaemia során.
Nonhyperaemiás indexek	
Pd/Pa 'distal pressure/aortic pressure'	A distalis coronarianyomás az aortanyomáshoz viszonyítva hyperaemia nélkül.
iFR – 'instantaneous wave-free ratio'	A distalis coronarianyomás az aortanyomáshoz viszonyítva a diastole speciális szakaszában ('wave-free' periódus).
RFR – 'resting full-cycle ratio'	A legalacsonyabb pillanatnyi Pd/Pa a teljes szív ciklus során.
DFR – 'diastolic hyperemia-free ratio'	Átlagos Pd/Pa mérése a diastole azon szakaszán belül, ahol az aktuális Pa alacsonyabb, mint az átlag-Pa, és értéke csökkenő.
dPR – 'diastolic pressure ratio'	A teljes diastolés ciklus során mért Pd/Pa hányados.

hyperaemic pressure ratio, NHPR). Ezzel a hyperaemiás mérésekhez képest potenciálisan lerövidíthető a beavatkozás ideje, csökkennek a költségek, és kiküszöbölhetők a vasodilatator okozta mellékhatások. Ezek a funkcionális indexek a szív ciklus különböző szakaszain mérik a nyomásviszonyokat, akár a teljes ciklust figyelembe véve vagy a diastolés fázis egész vagy egyes részein. Az 1. táblázat tartalmazza a gyakrabban használt hyperaemiás és nonhyperaemiás indexek összefoglalását.

Egyszerűsége miatt ezek közül kiemelkedik a Pd/Pa (a nyugalmi teljes ciklus distalis coronaria/aorta közepnyomás aránya), amelyet minden, FFR-t mérő konzollal meghatározhatunk. Általánosságban elmondható, hogy diagnosztikus pontossága 80% körüli az FFR-hez képest $\leq 0,91$ vágóértéket figyelembe véve [8].

Az 'instantaneous wave-free ratio' (iFR) a diastole azon speciális szakaszán belül méri a Pd/Pa hányadost, amikor teoretikusan minimális és stabil a microvascularis rezisztencia. Az iFR gyakorlati alkalmazhatóságát, 1 éves major adverz cardiovascularis események (MACE) tekintetében FFR-hez képest noninferior voltát két nagy betegszámú klinikai vizsgálatban igazolták (IFR-SWEDEHEART, DEFINE-FLAIR [9, 10]. Vágóértéke 0,89; az FFR-hez képest diagnosztikus pontossága kb. 80%-ra tehető, meghatározásához a diastole speciális szakaszának megfelelő kiválasztása szükséges [11]. Az Európai Kardiológus Társaság 2019. évi ajánlása szerint a krónikus coronaria szindrómában 50–90% stenosis funkcionális megítélésére az iFR és az FFR egyformán IA ajánlással rendelkezik [3].

A 'resting full-cycle ratio' (RFR) a teljes szív ciklusra vonatkozó, filter igénybevételével meghatározott legalacsonyabb pillanatnyi Pd/Pa. A 'diastolic pressure ratio' (dPR) a teljes diastolés ciklusra vonatkozóan méri az átlagos Pd/Pa hányadost. A 'diastolic hyperemia-free ratio' (DFR) az átlagos Pd/Pa mérése a diastole azon szakaszán belül, ahol az aktuális Pa alacsonyabb, mint az átlag-Pa, és értéke csökkenő. Az RFR, a dPR és a DFR alkalmazhatóságát, az iFR-rel való egyezését vizsgálatokkal igazolták (cut-off $\leq 0,89$), használhatóságukat azonban a klinikai kimenetel szempontjából még nem vizsgálták [12].

Nehéz a döntés olyan esetekben, amikor a kétféle (hyperaemiás és nonhyperaemiás) mérési módszer (például FFR és iFR) ugyanazon az éren vagy szűkületen mérve eltérő eredményt ad. Nem tisztázott teljes mértékben, hogy ennek mi az élettani háttere, és arra nézve is korlátozott az információ, hogy milyen prognózissal számolhatunk ilyen esetekben. A microvasculatura állapota, hyperaemiás reakciója szerepet játszhat az eltérő mérési eredményekben. Egy vizsgálatban a szimultán mért iFR- és FFR-értékek alapján alacsony/magas csoportokra osztották egy vizsgálat résztvevőit, illetve a coronariafiziológia alapján az egyes csoportok közötti különbségeket vizsgálták [13]. Meghatározták a 'coronary flow reserve' (CFR), a 'resistive reserve ratio' (RRR) és az 'index of microcirculatory resistance' (IMR) értékeit

a betegeknek. A CFR a koszorúérben mért maximális áramlás aránya a nyugalmi állapothoz képest, lényegében a terhelés hatására fokozódó coronariakeringés mértéke. Mind az epicardialis régió betegsége, mind a microvasculatura állapota, de a kontraktilitás és az előterhelés is befolyásolja az értékét. Az IMR mérése a nyomást és a hőmérsékletet szimultán mérő coronariadróttal lehetséges, értékét a distalis coronarianyomásból és a hyperaemiás átlagos tranzitidőből (mely az abszolút áramlással arányos) lehet kiszámolni. Az epicardialis szűkületek, illetve a hemodinamikai változások (például szívfrekvencia, vérnyomás) nem befolyásolják jelentősen az értékét. Az RRR a microvascularis rezisztencia változásának képességét méri fel hyperaemiás ágens hatására (az alap és a hyperaemiás microvascularis rezisztencia aránya). Az alacsony iFR/magas FFR csoportban volt a legalacsonyabb a vasodilatációs kapacitás (a legmagasabb pedig a magas iFR/alacsony FFR csoportban). A klinikai kimenetelben nem láttak lényeges különbséget 5 éves utánkövetés során a konkordáns (magas iFR és FFR) csoporthoz képest egyik diszkordáns csoportban sem (alacsony iFR/magas FFR, illetve magas iFR/alacsony FFR), míg a mindkét mérési eredmény tekintetében alacsony értéket mutató csoport klinikai kimenetele rosszabb volt [13].

Diffúz és többszörös coronariastenosisok funkcionális értékelése

A koszorúér-betegség mind fokális, mind diffúz betegséget jelenthet az érrendszerben, akár a kettő kombinációjával. Koronarográfia során intravascularis képalkotással vagy CT-vel összevetve alulbecsüljük a koszorúér-betegség súlyosságát, illetve jelentős variabilitás lehetséges a szűkületek súlyosságának és az érbetegség eloszlásának (fokális vagy diffúz) vizuális értékelését illetően a vizsgálok között [14, 15]. A koronarográfia során észlelt szűkület súlyossága (amit az átmérő százalékában adunk meg vizuális becsléssel vagy szoftveranalízissel) nem korrelál egyértelműen a funkcionális jelentőséggel, a látványra jelentős betegség nem biztos, hogy vérellátási zavart okoz [16]. A fokális szűkület nélküli, diffúz epicardialis vagy microvascularis coronariabetegség is rontja a prognózist, amelynél körülírt laesiót angiográfiával nem tudunk azonosítani annak ellenére, hogy egyéb vizsgálómódszerrel ischaemia esetleg igazolható [17, 18]. A fokális betegség magasabb transstenoticus gradienssel jár, intervenciója jobban javítja a PCI után mért FFR-értéket és a betegek kevésbé maradnak tünetesek, míg diffúz betegség esetén az intervenció kevésbé előnyös mind a post-PCI FFR, mind a klinikai kimenetel és a tünetek csökkentése szempontjából [19–21].

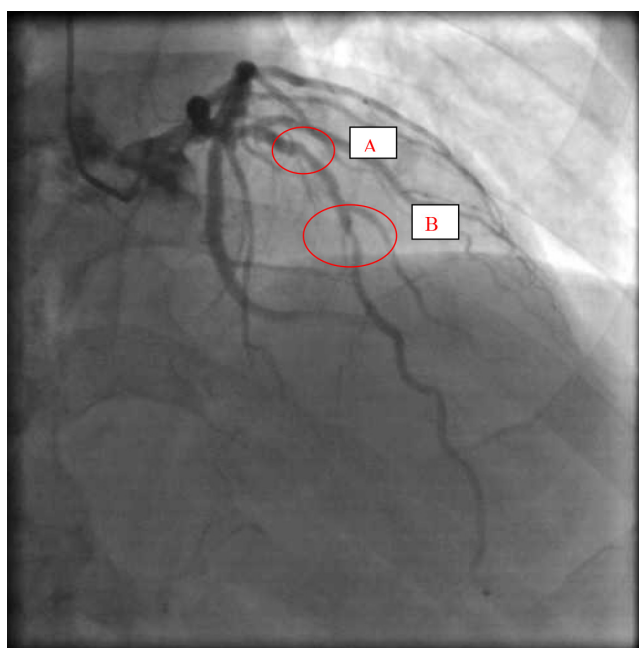
Előnyös egy olyan invazív diagnosztikai vizsgálat koronarográfia során az intervenció előtt, amellyel felmérhetjük a coronariabetegség funkcionális eloszlását (fokális vagy diffúz), illetve tandem laesiók (több, angiográfiásan szignifikáns stenosis, melyeket normális érszakasz választ el) esetén azok funkcionális jelentő-

ségét külön-külön is tudjuk értékelni, és revascularisatio esetén a várható funkcionális eredményt megjósolva a prognózis javulását is elérhetnénk. Mindez már a beavatkozás előtt pontos kezelési tervet adhatna, lehetőséget teremtve arra, hogy megválasszuk az ideális revascularisatiós stratégiát, illetve PCI esetén még pontosabban megválaszthatjuk a sztenttel fedésre kerülő szakasz hosszát. Ezek a megfontolások szerves részei a revascularisatióval kapcsolatos „precision medicine”-nek.

Hyperaemiás mérési lehetőségek – FFR-pullback, PPG, FFR-gradiens

a) 'Fractional flow reserve', FFR-'pullback'

Az FFR-mérés korlátozott információt ad önmagában diffúz betegség esetén, illetve egy éren észlelt többszörös (tandem) szűkület mellett az egyes laesiók szignifi-



1. ábra

A)

$$\frac{Pd - (Pm / Pa)Pw}{Pa - Pm + Pd - Pw}$$

A proximalis laesio becsült FFR-értéke, ha a B-szűkület nincs jelen.

B)

$$\frac{1 - (Pa - Pw) (Pm - Pd)}{Pa (Pm - Pw)}$$

A distalis laesio becsült FFR-értéke, ha az A-szűkület nincs jelen.

FFR = frakcionális áramlási tartalék; Pa = aortanyomás; Pd = distalis nyomás; Pm = két szűkület között mért nyomás; Pw = elzárt coronaria mellett 'wedge' nyomás maximális hyperaemia mellett

kanciáját nem lehet egyértelműen megbecsülni, vagy komplikált, a mindennapi gyakorlatban nehezen használható algoritmussal lehet a funkcionális jelentőséget felmérni – például az adott szűkületben ballonos occlusiót kellene alkalmazni a 'wedge' nyomás (éknyomás) meghatározásához, annak minden lehetséges következményével [22] (1. ábra).

Ha az FFR-értéket a két szűkület alatt határozzuk meg, az mindkét szűkület hatását összegzi. Hyperaemia során a két szűkület között mért FFR-érték azonban alulbecsülheti a proximalis szűkület mértékét, mivel az áramlást a distalis szűkület befolyásolja. Amennyiben jelentős oldalág ered a két szűkület között, annak is van hatása a funkcionális mérésre. Ha PCI-vel megszüntetjük a distalis laesiót, akkor a proximalis stenosis ismételt FFR-mérése már pontos funkcionális mérést tesz lehetővé. Többszörös stenosis esetén az FFR-'pullback' során a nagyobb nyomásváltozást okozó laesiót kezelve is pontosabban értékelhető(k) az ág további szűkülete(i) ismételt FFR-méréssel, a PCI-t követő FFR-eredmény azonban nem jósolható meg biztonsággal [23].

b) 'Pullback' nyomásgradiens (PPG)

A fokális, illetve diffúz betegség elkülönítésében a hyperaemiás 'pullback' használata során meghatározott speciális érték, a 'pullback' nyomásgradiens (PPG – pullback pressure gradient) segíthet.

Egy multicentrikus, prospektív vizsgálatba olyan betegek kerültek, akiknél az angiográfiás kép alapján 30–70%-os stenosist igazoltak vizuális megítélés alapján. Összesen 100 érben történt FFR-mérés. Referencialaboratóriumban két független, a klinikai és a funkcionális eredményeket nem ismerő vizsgáló értékelt a coronaria-betegséget anatómiai szempontból (fokális, diffúz vagy a kettő kombinációja), és emellett kvantitatív, funkcionális értékelést végeztek PPG-index (2. ábra) meghatározásával. A PPG-index kiszámításához szükséges a maximális nyomásgradiens 20 mm hosszúságú érszakaszon mérve, az ér ostiuma és a legdistalisabb ponton mért FFR-érték különbsége, illetve annak az epicardialis koszorúér-szegmensnek a meghatározása, ahol FFR-csökkenést észlelünk. Az utóbbit a 'pullback' értékelése során lehet meghatározni: a funkcionálisan érintett coronariaszakaszt a $\geq 0,0015/\text{mm}$ FFR-csökkenés alapján definiálták (ezt a határértéket a betegséget nem mutató szegmensekben mért görbék elemzése alapján határozták meg). A PPG-index 0 és 1 közötti, folyamatos változó: minél magasabb (1-hez közelítő) a PPG-index, annál fokálisabb a betegség, és minél alacsonyabb (0-hoz közelítő), annál

$$\left\{ \frac{\text{MaxPPG}_{20\text{mm}}}{\Delta\text{FFR}_{\text{cr}}} + \left[1 - \frac{\text{Funkcionálisan érintett érszakasz (mm)}}{\text{Teljes vizsgált érszakasz (mm)}} \right] \right\} / 2$$

2. ábra

PPG-index

MaxPPG = maximális 'pullback' nyomásgradiens 20 mm-es szakaszon; ΔFFR = FFR-különbség az ér eredése és a legdistalisabbban mért érték között; FFR = frakcionális áramlási tartalék

diffúzabb. A PPG-index átlaga 0,57 lett, amellyel jól elkülöníthető volt a fokális és a diffúz betegség ($p < 0,001$). Angiográfia alapján a betegek 62%-a fokális, 27%-a diffúz és 11%-a kombinált csoportba került, a két független vizsgáló értékelése közepes mértékben egyezett (Cohen-féle kappá-együttható: 0,39). A funkcionális mérés értékelésével a betegek jelentős részét (36%) a betegség eloszlását illetően reklasszifikálták; a fokális betegek kb. 30%-ánál diffúz vagy kombinált betegséget, míg a diffúzban érintett betegek 13%-ánál fokális betegséget vélelmeztek. Emellett PPG-index-meghatározással jelentősen jobb interobszerver variabilitást detektáltak (Cohen-féle kappá-együttható: 0,75). A 72 betegből 40-nél történt PCI. Az ezt követő kb. 4 hónapos utánkövetés során a magasabb PPG-indexű (funkcionálisan fokálisabb coronaria) betegekben kevesebb major adverz cardiovascularis eseményt észleltek, de ez nem volt statisztikailag szignifikáns. Technikai szempontból megemlítendő, hogy a PPG-index meghatározásához motorizált 'pullback'-et használtak folyamatos hyperaemia mellett, ez azonban csak 63%-ban eredményezett értékelhető PPG-indexet (a 'pullback'-kel kapcsolatos problémákat leszámítva a mérés eredményessége 81% volt), illetve többszörös fokális szűkületek esetén a PPG-index számítása további vizsgálatokat igényelt [24].

Egy másik vizsgálatban manuális és motorizált 'pullback' alkalmazásával végzett PPG-meghatározással kiváló egyezést észleltek, így elvileg technikailag könnyebben kivitelezhető ez a speciális funkcionális mérés [25].

A PPG-index használata segíthet bennünket a revascularisatiós stratégia megválasztásában, és a jövő kutatásai kijelölhetik szerepét a döntéshozatalban. Diffúz betegség fennállásakor PCI-vel, sőt még CABG-vel is kevésbé valószínű, hogy optimális klinikai eredményt érünk el, míg fokális betegség esetén a kimenetel várhatóan jobb [6, 26]. Más vizsgálatban azt is igazolták, hogy motorizált 'pullback' során mért PPG-indexszel jobban megbecsülhető az érintett coronariaszegmens hossza, ez OCT-vel jól korrelál (míg QCA-val nem), az optimális sztenthosszúság jobban megválasztható, és így javul a post-PCI mért FFR-érték is [27].

c) FFR-gradiens

Manuális FFR-'pullback'-kel időegységre számított FFR-gradienst ($dFFR(t)/dt$) határozhatunk meg, ez a coronariabetegség klasszifikációjára és a várható revascularisatiós eredményre is hatással volt egy vizsgálatban. A magasabb érték (cut-off $\geq 0,035/s$, a stenosison mért FFR-gradiens > 15 Hgmm) fokális jelentős betegséget igazolt, az alacsony érték pedig diffúz betegséget (cut-off $< 0,015/s$, FFR-gradiens < 5 Hgmm). PCI történt $\leq 0,80$ FFR-érték esetén. A PCI előtt magas FFR-gradiensű csoportban volt a legkritikább a szuboptimális PCI (post-PCI FFR $< 0,84$ és FFR-változás a PCI előttihez képest $\leq 15\%$), azaz a PCI előtt elvégzett 'pullback' alapján előre „megjósolható” volt az intervenció funkcionális eredménye; emellett a 2 éves utánkövetés során ebben

a csoportban fordult elő a legkritikább a kezelt érrel összefüggő, nemkívánatos esemény (TVF – target vessel failure) [28].

Nonhyperaemiás mérési lehetőségek – iFR-intenzitás, RFR-'pullback'

A koszorúér-keringés autoregulációja lehetővé teszi, hogy szubtotális vagy kritikus proximális laesiók hiányában a coronaria 'flow' nyugalmi állapotban ne károsodjon. Hyperaemia során az áramlás progresszíven romlik 40% vagy nagyobb szűkület esetén, ugyanakkor a nyugalmi áramlás nem változik jelentősen, amikor a szűkület mértéke 80% vagy kisebb. A nyugalmi áramlást minimálisan befolyásolja a többszörös, nem szubtotális szűkületek megléte. Így egy laesio nyugalmi (nonhyperaemiás) mérési eredményeit sem befolyásolja érdemben az éren látható további, nem szubtotális szűkületek megléte elvileg. Így lehetőség nyílik tandem szűkületek individuális funkcionális értékelésére, az éren belül funkcionálisan jelentős területek kijelölésére, sőt számítógépes elemzéssel PCI után a várható javulás megítélésére is. Nemcsak az FFR esetében van lehetőség 'pullback' alkalmazására, hanem a nyugalmi indexek esetében is. Itt különféle idő vagy távolság alatti változások alapján kategorizálhatjuk a coronariabetegséget.

a) iFR-intenzitás

Az iFR-értékeket folyamatos 'pullback' során, számítógépes elemzéssel értékelhetjük, és az angiográfias képpel összevetve kiszámolhatjuk az iFR-változást egységnyi hosszúságú érszakaszon, amely a nyomásesés intenzitásának markere ($iFR\text{-intenzitás} = \Delta iFR / \text{távolság}$). Így lehetőségünk nyílik arra, hogy a nyomásesést leginkább befolyásoló szakaszokat kijelöljük, az angiográfias képpel integráljuk (funkcionális angiográfias kép), ezzel egyben a hosszukat is megbecsüljük, és így elvileg optimális hosszúságú sztentet válasszunk, és még az intervenció előtt a PCI utáni hemodinamikai hatást megbecsülhesük számítógépes elemzéssel (virtuális PCI) [29]. Egy, az iFR-t kifejlesztő munkacsoport által végzett tanulmányban a számítógéppel tervezett PCI utáni becslített iFR szoros korrelációt mutatott a PCI után mért valós iFR-értékkel [30].

b) RFR-'pullback'

Egy prospektív magyar regiszterben krónikus coronaria szindrómás betegekben az adott laesiókat vizuálisan értékelik, illetve összehasonlítják az RFR-'pullback' manuális meghatározása során kapott értékekkel. A látvány, illetve a mért értékek alapján fokális, diffúz vagy kombinált (mixed) betegségkategóriákat állítanak fel. A vizsgálat része az FFR-meghatározás is, és egy alvizsgálat részeként a microvascularis betegséget is felméri különféle funkcionális módszerekkel, aminek elsősorban az FFR alapján nonischaemiás csoport kimenetelének felmérésében lehet jelentősége. Másodlagos végpont a te-

rapiás eredmények összehasonlítása a vizuálisan vs. funkcionálisan értékelt csoportban. Funkcionálisan fokálisnak definiálják a coronariabetegséget $\Delta RFR > 0,05 < 25$ mm hosszúságú szegmens esetében ($> 0,002/\text{mm}$) és diffúz-nak $\Delta RFR > 0,05 > 25$ mm hosszúságú szegmensnél [31].

Folyamatban vannak klinikai vizsgálatok is, melyekben a PCI funkcionális optimalizálását értékelik a fent részletezett vizsgálómódszerekkel. Ilyen a PICIO (Pullback with Resting Full-Cycle Flow ratio or Fractional Flow Reserve for the Prediction of Post-PCI Hemodynamic Outcomes, NCT04417634), melyben azt vizsgálják, hogy a pre-PCI RFR vagy az FFR-'pullback' jósolja-e meg jobban a PCI után elért hemodinamikai eredményt diffúz coronariabetegség esetén.

Következtetés

A coronariabetegség súlyossága és eloszlása (fokális/többszörös/diffúz) befolyásolja a revascularizációs lehetőségeket. Diffúz betegség esetén rosszabb a prognózis, intervenció esetén kevésbé határozható meg a PCI-vel sikeresen kezelhető laesio, többszörös szűkületek esetében pedig fontos tudni, hogy melyek intervenciója javíthatja a tüneteket, illetve prognózist. A funkcionális vizsgálatokkal lehetőségünk van arra, hogy az ischaemiát okozó ereket, illetve laesiókat objektíven kiválasszuk a klinikai adatok, a noninvasív vizsgálómódszerek és az angiográfias kép ismeretében. Így jobb klinikai eredményt érhetünk el, mint csak angiográfias vezérlést alkalmazva.

Mára a klinikai coronariafiziológia messze több, mint „első generációs” dichotom döntéshozatali vizsgálómódszer. A hyperaemiás FFR mellett megjelentek a nem hyperaemiás, nyugalmi indexek. A coronariafiziológias indexekkel nemcsak egy ponton történhet meghatározás, hanem megfelelő 'pullback' technikával kétdimenziós funkcionális térkép készíthető a coronariáról, amely lehetővé teszi nemcsak a megfelelő, precíziós diagnosztikát (kell-e, és ha igen, hova sztentet implantálnunk), hanem prognosztikus értékkel is bír: megjósolható a PCI korai, funkcionális eredménye, ennek segítségével pedig a hosszú távú klinikai kimenetel is [32].

Jelenlegi kórházi gyakorlatunkban elsősorban a hyperaemiás indexet használjuk (FFR), többszörös szűkület vagy diffúz betegség esetén 'pullback'-et alkalmazva. A speciális hyperaemiás vagy nonhyperaemiás 'pullback' technikák elvégzésére vonatkozóan még nincs egyöntetű ajánlás, hogy mikor és melyiket alkalmazzuk.

A jövő kutatásai választ adhatnak arra a kérdésre, hogy mi az optimális, a klinikai kimenetelt javító, akár kombinált funkcionális vizsgálati módszer a diffúz és a fokális betegség elkülönítésére, illetve többszörös laesiók esetén miként tudjuk optimálisan kiválasztani a kezelendő eltéréseket.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása és az ahhoz tartozó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Irodalomkutatás, a cikk megírása: F. G., P. Zs. Kritikai észrevételek: Cs. B., F. D. A cikk végleges formáját valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Németh N, Endrei D, Elmer D, et al. Epidemiological disease burden and annual health insurance treatment cost of acute myocardial infarction in Hungary. [A heveny szívinfarktus okozta országos epidemiológiai és egészségbiztosítási betegségekter Magyarországon.] *Orv Hetil.* 2021; 162(Suppl 1): 6–13. [Hungarian]
- [2] János A, Pach FP, Erdős G, et al. Management of patients treated for myocardial infarction in different regions of Hungary and patient survival for 10 years. [Szívinfarktus miatt kezelt betegek ellátása Magyarország különböző régióiban és a betegek 10 éves túlélése.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 1438–1450. [Hungarian]
- [3] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020; 41: 407–477.
- [4] 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: 2247–2255.
- [5] Fournier S, Ciccarelli G, Toth GG, et al. Association of improvement in fractional flow reserve with outcomes, including symptomatic relief, after percutaneous coronary intervention. *JAMA Cardiol.* 2019; 4: 370–374.
- [6] Piroth Z, Toth GG, Tonino PA, et al. Prognostic value of fractional flow reserve measured immediately after drug-eluting stent implantation. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017; 10: e005233.
- [7] Johnson NP, Toth GG, Lai D, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64: 1641–1654.
- [8] Jeremias A, Maehara A, Généreux Puyne B, et al. Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve: the RESOLVE study. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 1253–1261.
- [9] Götzberg M, Christiansen EH, Gudmundsdóttir IJ, et al. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1813–1823.
- [10] Davies JE, Sen S, Dehbi HM, et al. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1824–1834.
- [11] Maini R, Moscona J, Katigbak P, et al. Instantaneous wave-free ratio as an alternative to fractional flow reserve in assessment of moderate coronary stenoses: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Cardiovasc Revasc Med.* 2018; 19: 613–620.
- [12] Van't Veer M, Pijls NH, Hennigan B, et al. Comparison of different diastolic resting indexes to iFR: are they all equal? *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 3088–3096.
- [13] Lee SH, Choi KH, Lee JM, et al. Physiologic characteristics and clinical outcomes of patients with discordance between FFR and iFR. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019; 12: 2018–2031.
- [14] Butler J, Shapiro M, Reiber J, et al. Extent and distribution of coronary artery disease: a comparative study of invasive versus noninvasive angiography with computed angiography. *Am Heart J.* 2007; 153: 378–384.

- [15] Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Limitations of angiography in the assessment of plaque distribution in coronary artery disease: a systematic study of target lesion eccentricity in 1446 lesions. *Circulation* 1996; 93: 924–931.
- [16] Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, et al. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med*. 1994; 330: 1782–1788.
- [17] Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, et al. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation* 2015; 131: 19–27.
- [18] Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation* 2011; 124: 2215–2224.
- [19] Collet C, Sonck J, Vandeloos B, et al. Measurement of hyperemic pullback pressure gradients to characterize patterns of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74: 1772–1784.
- [20] Lee JM, Choi G, Koo BK, et al. Identification of high-risk plaques destined to cause acute coronary syndrome using coronary computed tomographic angiography and computational fluid dynamics. Correction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 2288–2289. Erratum for: *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 1032–1043.
- [21] Sonck J. Clinical validation of a virtual coronary interventions planner. Presented at: Euro PCR 2021. May 18–20, 2021, virtual presentation.
- [22] De Bruyne B, Pijls NH, Heyndrickx GR, et al. Pressure-derived fractional flow reserve to assess serial epicardial stenoses: theoretical basis and animal validation. *Circulation* 2000; 101: 1840–1847.
- [23] Kim HL, Koo BK, Nam CW, et al. Clinical and physiological outcomes of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with serial stenoses within one coronary artery. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012; 5: 1013–1018.
- [24] Collet C, Sonck J, Vandeloos B, et al. Measurement of hyperemic pullback pressure gradients to characterize patterns of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74: 1772–1784.
- [25] Sonck J, Mizukami T, Johnson NP, et al. Development, validation, and reproducibility of the pullback pressure gradient (PPG) derived from manual fractional flow reserve pullbacks. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022; 99: 1518–1525.
- [26] Shiono Y, Kubo T, Honda K, et al. Impact of functional focal versus diffuse coronary artery disease on bypass graft patency. *Int J Cardiol*. 2016; 222: 16–21.
- [27] Lodi Rizzini M, Nagumo S, Gallo D, et al. Mismatch between morphological and functional assessment of the length of coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2021; 334: 1–9.
- [28] Lee SH, Shin D, Lee JM, et al. Automated algorithm using pre-intervention fractional flow reserve pullback curve to predict post-intervention physiological results. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020; 13: 2670–2684.
- [29] Nijjer SS, Sen S, Petraco R, et al. The instantaneous wave-free ratio (iFR) pullback: a novel innovation using baseline physiology to optimise coronary angioplasty in tandem lesions. *Cardiovasc Revasc Med*. 2015; 16: 167–171.
- [30] Nijjer SS, Sen S, Petraco R, et al. Pre-angioplasty instantaneous wave-free ratio pullback provides virtual intervention and predicts hemodynamic outcome for serial lesions and diffuse coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014; 7: 1386–1396.
- [31] Kőszegi Z, Berta B, Tóth GG, et al. Anatomical assessment vs. pullback resting full-cycle ratio (RFR) measurement for evaluation of focal and diffuse coronary disease: rationale and design of the “READY Register”. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 784220.
- [32] Johnson NP, Piróth Z. 2-dimensional fractional flow reserve: depth and distribution. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020; 13: 1651–1654.

(Fülöp Gábor dr.,
Budapest, Haller u. 29., 1096
e-mail: gabor.fulop@gokvi.hu)

„Nihil magis aegris prodest, quam ab eo curari, a quo volunt.” (Seneca)
(Semmi sem segít jobban a betegen, mint ha az kezeli, akit ő választ.)