

# iFR a FFR – současné možnosti stanovení funkční významnosti koronární stenózy

Jan F. Vojáček

I. interní kardiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Kardiologie na Bulovce, s. r. o., Praha

Teoreticky nejlepším vyjádřením korelujícím se vznikem ischemie myokardu je index odporu stenózy při navozené hyperémii (hyperemic stenosis resistance index), je přesnějším vyjádřením závažnosti koronární stenózy než FFR, podobně i CFR má vysokou prognostickou váhu. Principem iFR (instant wave-free ratio) je stanovení poměru distálního a aortálního tlaku během období bez vln u konsektivních srdečních cyklů. Vzhledem k minimálnímu mikrovaskulárnímu odporu v této fázi není nutné podání adenosinu. Přesnější výsledky iFR jdou především na vrub falešně pozitivních výsledků FFR u nevýznamných stenóz s normální mikrovaskulární funkcí a vysokým CFR. Studie iFR-SWEDEHEART a DEFINE-FLAIR ukázaly, že u nemocných s klinickou indikací pro fyziologicky vedené zhodnocení koronárního postižení iFR není inferiorní oproti FFR, pokud jde o výskyt úmrtí, IM a neplánované revaskularizace během 12 měsíců sledování. V následné souhrnné metaanalýze DEFINE-FLAIR a iFR-SWEDEHEART, byl prokázán vyšší výskyt úmrtí a infarktů myokardu ve skupině s iFR, rozdíly však nebyly statisticky významné a ačkoliv tedy nevyvracejí hypotézu non-inferiority iFR, definitivní posouzení, zda iFR není inferiorní oproti FFR při vedení revaskularizace myokardu bude vyžadovat další výzkum.

**Klíčová slova:** iFR, FFR, iFR-SWEDEHEART, DEFINE-FLAIR.

## iFR and FFR – present possibilities of establishing a functional significance of coronary stenosis

The hyperemic stenosis resistance index is the best parameter correlating with the induction of myocardial ischemia, it provides a more accurate assessment of the severity of coronary stenosis than FFR, similarly, the CFR has a high predictive value. The principle of the iFR (instant wave-free ratio) is the determination of the ratio of the distal and aortic pressure during the wave-free period in the consecutive cardiac cycles. Due to the minimal microvascular resistance in this period, administration of adenosine is not required. More accurate results of iFR are mainly due to false positive results of FFR in nonsignificant coronary stenoses with normal microvascular function and a high CFR. iFR-SWEDEHEART and DEFINE-FLAIR studies showed that in patients with clinical indication for physiologically guided evaluation of coronary artery stenosis, iFR is not inferior to the FFR, as regards the incidence of death, MI and unplanned revascularization during the 12 months follow-up. In a subsequent meta-analysis of DEFINE-FLAIR and iFR-SWEDEHEART, a higher incidence of death and myocardial infarctions in the iFR group was, however, demonstrated, albeit the differences were not statistically significant. Thus, the iFR non-inferiority hypothesis was not denied, nevertheless the final assessment of whether the iFR is non-inferior compared to the FFR in the management of myocardial revascularization will require further research.

**Key words:** iFR, FFR, iFR-SWEDEHEART, DEFINE-FLAIR.

Koronární cirkulace ve svém větvení postupně zvyšuje plochu průsvitu 500–1 000krát. Plocha průsvitu koronárního řečiště v oblasti nejmenších arteriol je přímo úměrná hmotnosti perfundovaného myokardu. Srdce má ze všech

orgánů největší spotřebu kyslíku na 100 g tkáně, klidový průtok kolem 250 ml za minutu představuje přibližně 5 % minutového srdečního výdeje. Koronární arteriální saturace  $O_2$  je 97–99 %, koronární žilní saturace  $O_2$  (v sinus coronarius) je

20–28 %, další vzestup av extrakce  $O_2$  při průtoku krve myokardem je jen velmi omezený, proto při zvyšujících se nárocích myokardu na zásobení kyslíkem dochází ke zvýšení průtoku v důsledku snížení rezistence v oblasti koronárních arteriol.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Jan František Vojáček, DrSc., janvojacek@seznam.cz

I. interní kardiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2018; 17(2): 62–65

Koronární průtok (obrázek 1) je těsně svázán s požadavky myokardu na zásobení kyslíkem, protože myokard má ze všech tkání nejvyšší bazální spotřebu kyslíku v rozmezí 8–10 ml O<sub>2</sub>/min/100 g tkáně a nejvyšší a-v O<sub>2</sub> diferenci 10–13 ml/100 ml krve. Při vzestupu srdeční aktivity a požadavků myokardu na zásobení kyslíkem dochází k proporcionálnímu vzestupu průtoku krve myokardem. V rozmezí perfuzního tlaku v aortě mezi 60 až 200 mmHg je koronární průtok udržován autoregací na potřebné úrovni.

Za autoregulaci a spojení mezi požadavky myokardu na zásobení kyslíkem a koronárním průtokem je po metabolické stránce zodpovědný adenosin a NO.

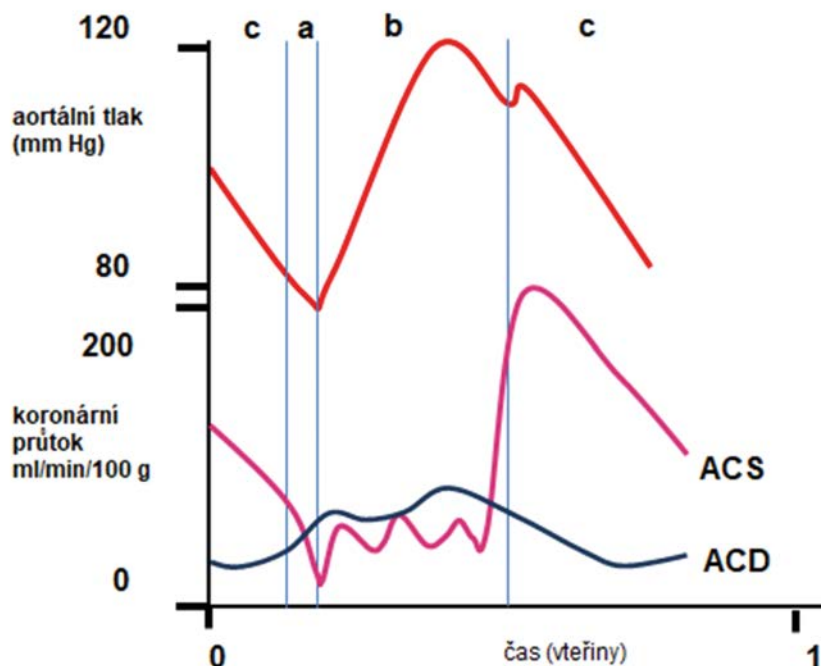
Aktivace sympatických nervových zakončení inervujících koronární tepny způsobují pouze tranzitní vazokonstrikci zprostředkovanou  $\alpha_1$ -adrenoreceptory. Tato krátká vazokonstrikční odpověď je následována vazodilatací způsobenou vzestupem produkce vazodilatačních metabolitů (reaktivní hyperémie) v důsledku zvýšené aktivity  $\beta_1$ -adrenoreceptorů.

FFR vyjadřuje maximální průtok v přítomnosti stenózy ve srovnání s maximálním průtokem v této tepně v hypotetickém případě bez stenózy. FFR je určeno jako poměr středního tlaku za a před stenózou za předpokladu maximální arteriální vazodilatace. Farmakologická vazodilatace zruší autoregulaci a vztah mezi distálním perfuzním tlakem a průtokem je lineární. Poměr mezi distálním a aortálním tlakem může sloužit jako náhražka vyjádření relativního omezení maximálního průtoku.

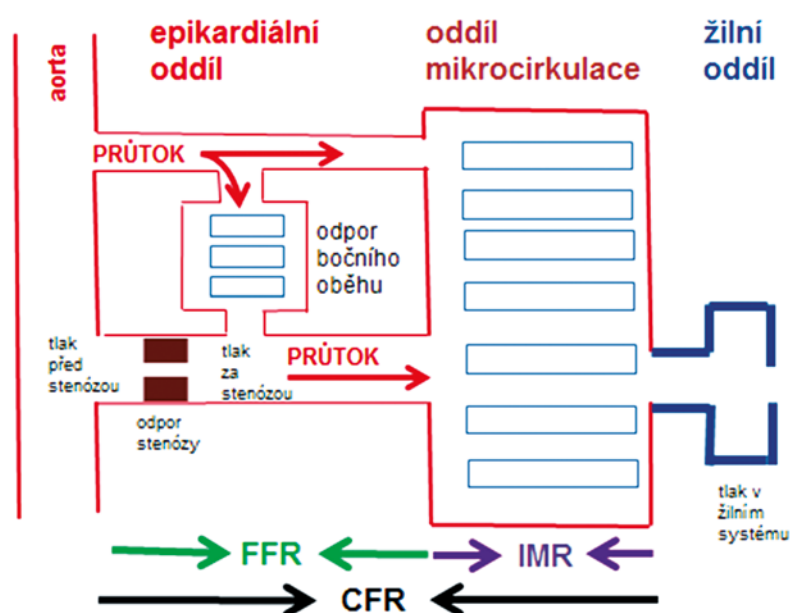
FFR však nemůže být považováno za zlatý standard vyvolatelné ischemie myokardu (obrázek 2). Má nezanedbatelnou vnitřní variabilitu (okolo 4 %), ani teoreticky nemusí vždy vyjadřovat ischemii myokardu, především u nemocných, u nichž dojde ke zvýšení průtoku měřitelným zvýšením CFR se současným zvýšením transstenotického gradientu (obrázek 3).

Teoreticky je nejlepším vyjádřením korelujícím se vznikem ischemie myokardu index odporu stenózy při navozené hyperémii (*hyperemic stenosis resistance index*), je přesnějším vy-

**Obr. 1.** Časové znázornění průtoku levou a pravou koronární tepnou



**Obr. 2.** Faktory ovlivňující FFR



FFR – frakční průtoková rezerva; IMR – index mikrovaskulární rezistence; CFR – koronární průtoková rezerva

jádřením závažnosti koronární stenózy než FFR, podobně i CFR má vysokou prognostickou váhu.

Analýza intenzity a směrů derivátů intrakoronárních tlaků a rychlosti proudění ukázala, že čela vln tvořených současnými změnami tlaků a rychlosti proudění putují v závislosti na řadě faktorů různými směry koronárním řečištěm (obrázek 4). Čela vln jsou tvořena současnými změnami tlaků a rychlosti proudění. Během střední a pozdní části diastoly nastává období,

kdy se krátce čela vln přestanou tvořit a pro toto období byl zaveden název „wave-free period“. Toto období nastává po proběhnutí 25 % trvání diastoly a končí 5 msec před začátkem další systoly. Během uvedeného období bez vln je mikrovaskulární odpor stabilní a je zcela lineární vztah mezi distálním tlakem a rychlostí průtoku koronárním řečištěm. Vzhledem k tomu, že během uvedeného období bez vln je mikrovaskulární odpor minimální, jsou jak

**Tab. 1.** Průtok krve myokardem člověka

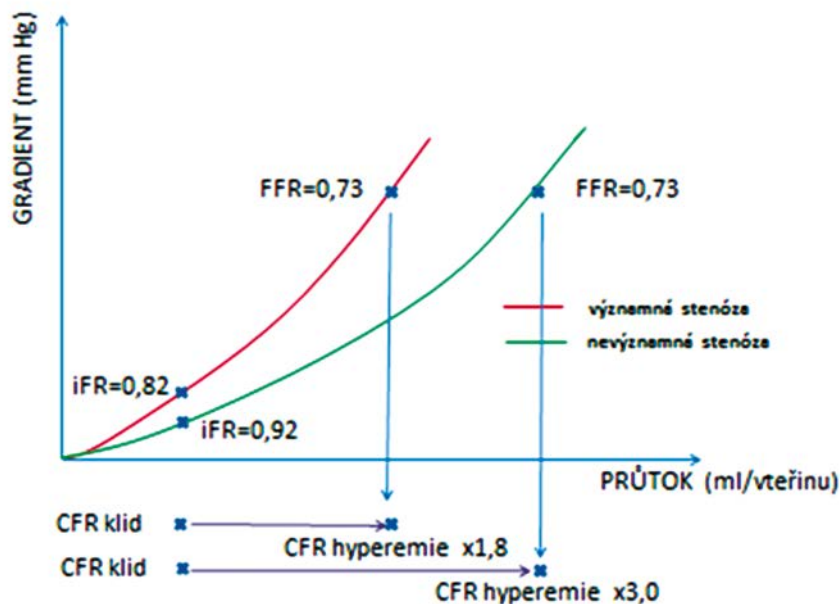
Průtok krve myokardem	
	Myokard 300 g
Klid	240 ml. min <sup>-1</sup>
0,8 ± 0,08 ml. min <sup>-1</sup> .g <sup>-1</sup>	
Zátěž	1 200–1 800 ml. min <sup>-1</sup>
4–6 ml. min <sup>-1</sup> .g <sup>-1</sup>	

rychlost proudění tak transstenotický gradient maximální.

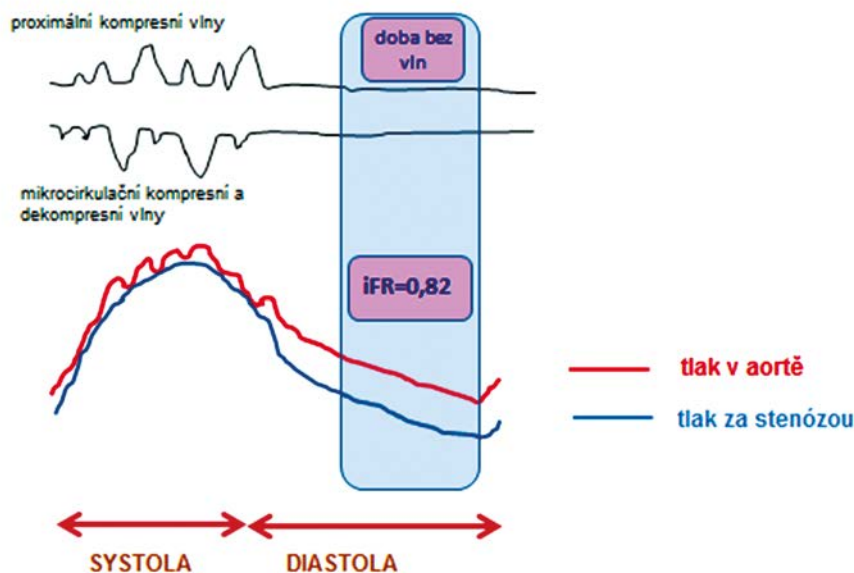
Principem iFR (instant wave-free ratio) je stanovení poměru distálního a aortálního tlaku během období bez vln u konsektivních pěti srdečních cyklů. Vzhledem k uvedenému

mu minimálnímu mikrovaskulárnímu odporu není nutné podání adenosinu (1). iFR hodnotí hemodynamickou závažnost stenózy zhodnocením, do jaké míry epikardiální stenóza spotřebovává mikrocirkulační autoregulační rezervu.

**Obr. 3.** Přesnější výsledky iFR jdou především na vrub falešně pozitivních výsledků FFR u nevýznamných stenóz s normální mikrovaskulární funkcí a vysokým CFR (zelená křivka). Vysoké CFR prakticky vylučuje vznik ischemie myokardu. U těchto stenóz zvýšený průtok při hyperemii po podání adenosinu zvýší gradient, v klidu však iFR zůstává v rozmezí normálních hodnot. Červeně je vyznačena křivka u významné stenózy s patologickými hodnotami iFR, CFR i FFR



**Obr. 4.** Teoretické předpoklady měření iFR. Během střední a pozdní části diastoly nastává období, kdy se krátce přestanou tvořit vlny způsobené okamžitými změnami tlaků a rychlosti proudění a pro toto období byl zaveden název „wave-free period“. Vzhledem k tomu, že během uvedeného období bez vln je mikrovaskulární odpor minimální, rychlost proudění a transstenotický gradient maximální a je lineární vztah mezi distálním tlakem a rychlostí průtoku koronárním řečištěm. Principem iFR (instant wave-free ratio) je stanovení poměru distálního a aortálního tlaku během období bez vln u konsektivních pěti srdečních cyklů. Vzhledem k uvedenému minimálnímu mikrovaskulárnímu odporu není nutné podání adenosinu



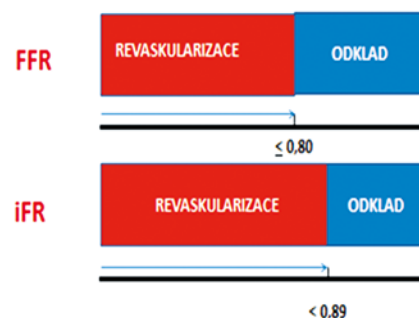
Ve studii CLAFIFY prokázalo iFR i FFR stejnou diagnostickou přesnost s indexem odporu stenózy při navozené hyperémii (hyperemic stenosis resistance index), stanoveném simultánním měřením rychlosti proudění dopplerem a transstenotického tlakového gradientu.

Přesnější výsledky iFR jdou především na vrub falešně pozitivních výsledků FFR u nevýznamných stenóz s normální mikrovaskulární funkcí a vysokým CFR (obrázek 3). U těchto stenóz zvýšený průtok při hyperemii po podání adenosinu zvýší gradient. V klidu dokáže iFR lépe posoudit významnost těchto stenóz s vysokým CFR a abnormálním FFR. V klidu je koronární průtok relativně pomalý, ztráty tlaku jsou malé a turbulence u výstupu z nevýznamných zúžení je minimální.

Studie FR-SWEDEHEART a DEFINE-FLAIR porovnávaly dlouhodobou předpovědní hodnotu iFR versus FFR pro vedení koronárních intervencí (2, 3).

Ve studii iFR vs. FFR-guided Coronary Intervention – iFR-SWEDEHEART byli zařazeni nemocní se stabilní i s nestabilní anginou pectoris nebo s NSTEMI a s klinickou indikací pro fyziologicky vedené zhodnocení koronární stenózy (30–80 %). Ve skupině s iFR bylo 1 019 a ve skupině s FFR 1 018 nemocných. Závěry studie ukázaly, že u nemocných s klinickou indikací pro fyziologicky vedené zhodnocení koronárního postižení iFR není inferiorní oproti FFR, pokud jde o výskyt úmrtí, IM a neplánované revaskularizace během 12 měsíců sledování. K podobným výsledkům dospěla i studie iFR vs. FFR for guiding coronary revascularization – DEFINE-FLAIR. Do velmi podobné studie DEFINE-FLAIR bylo zařazeno 1 242 nemocných léčených podle výsledků iFR a 1 250 nemocných, jejichž

**Obr. 5.** Limitní hodnoty pro FFR a iFR ve studiích FR-SWEDEHEART a DEFINE-FLAIR. Studie FR-SWEDEHEART a DEFINE-FLAIR porovnávaly dlouhodobou předpovědní hodnotu iFR versus FFR pro vedení koronárních intervencí (2, 3)



léčba byla vedena pomocí FFR, byli ale zařazováni nejen nemocní se stabilním onemocněním (cca 80 %), ale i nemocní s akutním koronárním syndromem či nemocní více než 48 hodin po STEMI s intervencí na neinfarktové tepně. I v této

studii iFR nebylo inferiorní oproti FFR, pokud jde o výskyt MACE během 12 měsíců sledování.

V následné souhrnné metaanalýze DEFINE-FLAIR a iFR-SWEDEHEART, byl prokázán vyšší výskyt úmrtí a infarktů myokardu ve skupině

s iFR, rozdíly však nebyly statisticky významné a tedy nevyvracejí hypotézu non-inferiority iFR. Definitivní posouzení, zda iFR není inferiorní oproti FFR při vedení revaskularizace myokardu bude vyžadovat další výzkum (4).

## LITERATURA

1. de Waard GA, di Mario C, Lerman A, Serruys PW, van Royen N. Instantaneous wave-free ratio to guide coronary revascularization: physiological framework, validation and differences with fractional flow reserve. *EuroIntervention*. 2017 Feb 14. pii: EIJ-D-16–00456. doi: 10.4244/EIJ-D-16–00456. [Epub ahead of print].
2. Vojáček J. Zpráva ze 66. výroční konference American Co-

- llege of Cardiology. *Interv Akut Kardiol* 2017; 16(1): 37–38.
3. Götzberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, Olsson SE, Öhagen P, Olsson H, Omerovic E, Calais F, Lindroos P, Maeng M, Tödt T, Venetsanos D, James SK, Kåregren A, Nilsson M, Carlsson J, Hauer D, Jensen J, Karlsson AC, Panayi G, Erlinge D, Fröbert O iFR-SWEDEHEART Investigators. Instantaneous wave-free ratio

- versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1813–1823. doi: 10.1056/NEJMoa1616540.
4. Berry C, McClure JD, Oldroyd KG. Meta-Analysis of Death and Myocardial Infarction in the DEFINE-FLAIR and iFR-SWEDEHEART Trials. *Circulation*. 2017; 136(24): 2389–2391. Published online 2017 Dec 11. doi: 10.1161/CIRCULATIONHA.117.030430 PMID: 28972006.