

CZU: 616.132.2-007.271-07:616.127-005.8

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.16>

ROLUL REZERVEI DE FLUX CORONARIAN (CFR) ŞI A REZERVEI FRAȚIONALE DE FLUX (FFR) ÎN SINDROMUL CORONARIAN ACUT – REVIZUIRE SISTEMATICĂ

TĂRÎȚĂ Dumitru, medic specialist în Cardiologie Intervențională și Chirurgie Cardiovasculară, Spitalul NOVAMED

DANIȚA Tatiana, medic cardiolog, doctorand

CIOBANU Lucia, doctor habilitat în științe medicale, conf. cercetător

POPOVICI Ion, profesor, doctor habilitat în Științe Medicale, Cardiolog Intervenționist

e-mail: taritadumitru@yahoo.com

Rezumat

Metodele de apreciere obiectivă a gradului de stenoză coronariană așa ca CFR și FFR vin să completeze pe cea angiografică și ajută medicul intervenționist în timpul angioplastiei coronariene. Mai mult, CFR și FFR măsurate imediat după reperfuzie, la pacienții cu SCA, pot avea rol de prognostic al evoluției după infarct miocardic.

Modificările ce apar la nivelul microcirculației coronariene la pacienții cu SCA și NSTEMI se traduc prin gradul și extinderea proceselor de liză tisulară.

La moment, există puține date care relevă gradul injuriei patului microvascular și a capacității vasodilatatoare la pacienții cu infarct miocardic acut. În articolul dat vom face referință la câteva studii în domeniu.

Cuvinte cheie: Rezerva de flux coronarian (CFR), Rezerva fracțională de flux (FFR), Sindrom Coronarian Acut (SCA), Infarct miocardic fără elevare de segment ST (NSTEMI).

Summary. The role of coronary flow reserve (CFR) and fractional flow reserve (FFR) in acute coronary syndrome - systematic review.

The methods used to appreciate the degree of coronary stenosis such as CFR and FFR, come to complement the coronary angiography and help the interventional physician during PCI. Furthermore, CFR and FFR measured immediately after reperfusion, in patients with ACS, may act as a prognosis factor for myocardial infarction.

Changes in coronary microcirculation in patients with ACS and NSTEMI correlate to the degree and extent of tissue lysis processes.

So far, there are few data revealing the degree of microvascular bed injury and vasodilator capacity in patients with acute myocardial infarction. In this article, we will refer to some studies in the field.

Key words: Coronary flow reserve (CFR), Fractional flow reserve (FFR), Acute coronary Syndrome (ACS), NSTEMI Myocardial Infarction.

Резюме. Роль резерва коронарного потока (CFR) и фракционного резерва потока (FFR) при острым коронарном синдроме - систематический обзор.

Методы объективной оценки степени коронарного стеноза как CFR и FFR дополняют ангиографию и помогают интервенционному врачу во время коронарной ангиопластики. Кроме того, CFR и FFR, измеренные сразу после реперфузии, у пациентов с ИМ, могут иметь прогностическую ценность.

Изменения коронарной микроциркуляции у пациентов с ОКС и NSTEMI определяют степени процессов лизиса тканей.

В настоящее время мало данных, раскрывающих степень повреждения микрососудистого русла и сосудорасширяющую способность у пациентов с острым инфарктом миокарда. В этой статье мы обратимся к некоторым исследованиям в этой области.

Ключевые слова: Резерв коронарного кровотока (CFR), Фракционный резерв кровотока (FFR), Острый коронарный синдром (ACS), Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (NSTEMI).

Dezvoltarea ghidurilor Doppler ultra-subțiri la debutul anilor 90^o, a permis măsurarea vitezei și presiunilor în arterele coronariene cu evaluarea importanței leziunilor stenozante. Indexul de flux Doppler a fost pentru prima dată descris ca viteza sanguină într-un vas ocluzat cu balon, raportat

la viteza sângelui în vasul patent. Respectiv, s-a propus și aprecierea presiunii coronariene pentru a evalua fluxul epicardic într-un anumit pat coronarian. Ambele metode se bazează pe premiza că fluxul sanguin este proporțional vitezei și presiunii când aria suprafeței vasului rămâne constantă.

După administrarea de anticoagulant, ghidul Doppler se avansează aproximativ 2 cm distal de leziunea apreciată angiografic. Sistemul se conectează la un analizator spectral în timp real care măsoară viteza fluxului coronarian.

Un ghid 0.014" capabil de a măsura viteza fluxului coronarian permite evaluarea rezistenței arterelor epicardice și a patului microvascular. Această evaluare ne ajută în determinarea importanței hemodinamice a unei leziuni stenotice coronariene de grad moderat (i.e. 30-70%). Raportul între fluxul hiperemic și cel bazal este cunoscut ca Rezerva de flux coronarian (CFR) și se apreciază prin administrarea intracoronariană a unui agent vasodilatator (așa ca adenzina – 36-64 μg sau papaverina 10-12 mg). CFR normal variază între 3.0 și 5.0. Un CFR <2.0 se consideră anormal și corespunde unei leziuni stenozante cu limitarea fluxului coronarian sau un tonus microvascular crescut.

Efectul patului microvascular poate fi eliminat prin măsurarea CFR în 2 vase: cel cu leziune stenotică și unul aparent sănătos. Aceasta permite calcularea rezervei de flux relative ($rCFR = CFR_{target} / CFR_{ref}$). O leziune stenozantă neimportantă măsoară un rCFR <0.8 și are valoare prognostică egală unui stres-test negativ. Spre deosebire de rezerva de flux fracționată (FFR), CFR depinde de schimbările produse la nivelul patului microvascular. În general, FFR reprezintă modalitatea diagnostică de referință în aprecierea importanței hemodinamice a unei stenoze coronariene.

Rezerva fracțională de flux (FFR) – reprezintă o metodă invazivă de apreciere a severității leziunilor stenozante coronariene bazate pe măsurarea diferenței de presiune sanguine proximal și distal de nivelul stenozei. Avansarea unui ghid de angioplastie ce conține un transductor de presiune, distal de nivelul stenozei coronariene, poate măsura gradientul translezional. Aceasta permite calcularea FFR care reprezintă raportul presiunii sanguine distal de leziune la presiunea din aortă, în timpul unei hiperemii maxime. Se utilizează de vasodilatatori așa ca adenzina (i/v - 140 μg/kg/min sau intracoronarian 36-64 μg). O arteră coronariană fără leziune obstructivă înregistrează un FFR de 1.0, iar FFR <0.8 descrie o stenoză hemodinamic importantă și corespunde unei ischemii miocardice. Spre deosebire de CFR, rezerva fracțională de flux apreciază doar leziunile vaselor epicardice.

Metoda aprecierii CFR are aplicabilitate clinică restrânsă, cu importanță inferioară FFR. Rezerva fracțională de flux și CFR reprezintă tehnici prețioase pentru a ghida revascularizarea la pacienții cu angină stabilă. Importanța lor în cazul pacienților cu Sindrom Coronarian Acut rămâne controversată.

La moment, există puține date care relevă gradul injuriei patului microvascular și a capacității vasodilatatoare la pacienții cu infarct miocardic acut. Vom face referință la câteva studii în domeniu, în cele ce urmează.

Takahashi, T., Hiasa, Y. și colab. au studiat rolul predictiv al CFR în dezvoltarea evenimentelor cardiace adverse după angioplastia coronariană în IMA. Studiul se bazează pe faptul că măsurarea CFR, imediat după reperfuzie, reflectă gradul de afectare microvasculară și poate prezice recuperarea funcțională a VS după infarct miocardic acut. Folosind ghidul Doppler, s-a apreciat CFR la 118 pacienți consecutivi, imediat după efectuarea angioplastiei primare. S-a urmărit dezvoltarea evenimentelor cardiace adverse (moarte subită, infarct miocardic recurent și insuficiența cardiacă congestivă) pentru o perioadă de 62 +/- 32 luni.

După analiza rezultatelor, CFR ≤1.3 a devenit un predictor puternic pentru dezvoltarea evenimentelor cardiace adverse (sensibilitate 86%, specificitate 70%). Pacienții au fost divizați în 2 grupuri: cei cu CFR ≤1.3 (n=50) și cei cu CFR >1.3 (n=68). Pacienții din primul grup au prezentat nivel crescut de CK, fracție de eiecție mai redusă și volume de VS mai mari. CFR a corelat semnificativ cu fracția de eiecție a VS, precum și cu volumul telediastolic la distanța de 4 săptămâni.

Bax M., de Winter R.J. și colab. compară valoarea predictivă a mai multor criterii așa ca gradul TIMI, indexul TIMI corectat (cTfc), gradul de blush miocardic, ECG și viteza Doppler a fluxului coronarian (CFR) în recuperarea funcției VS la pacienții după revascularizare primară. Studiul include 73 de pacienți după revascularizare primară, la care s-a evaluat funcția regională și globală a VS prin metoda ecocardiografică. Examenul EchoCG s-a efectuat înainte de PCI, după 24h, la o săptămână și la distanța de 6 luni. Imediat după PCI, s-au studiat măsurătorile CFR, cTfc, gradul TIMI și blush-ul miocardic.

Analiza multifactorială a datelor obținute, confirmă faptul că CFR reprezintă unicul parametru cu valoare predictivă importantă în nivelul de recuperare a funcției VS la distanța de 6 luni după infarct.

Layland J., Carrick D. și colab., au evaluat importanța FFR la pacienții cu infarct NSTEMI. Cu acest scop s-a efectuat un studiu pentru a aprecia capacitatea vasodilatatoare a microcirculației coronariene la pacienți cu NSTEMI, comparativ cu modelul de microcirculație prezervată (angină stabilă) și în situația disfuncției microcirculatorii acute (STEMI).

Studiul a inclus 140 de pacienți supuși PCI pe un singur vas coronarian (50 Angină stabilă; 50 NSTEMI; 40 STEMI). S-au efectuat măsurările de

FFR, IMR (indexul rezistenței microvasculare) și CFR pe vasul afectat înainte de stentare, urmate de aceleași evaluări pe un vas angiografic normal. Indexul rezistenței microvasculare (IMR) reiese din formula matematică a câtorva parametri. În momentul aprecierii FFR, aprox. 3 ml de soluție salină se injectează intracoronarian pentru a genera 3 curbe de termodiluție. Media acestor 3 valori constituie timpul de tranzit bazal (Tmn_{Base}). După administrarea de vasodilatator, se poate măsura timpul de tranzit hiperemic (Tmn_{Hyp}). Astfel $IMR = Pd_{Hyp} \times Tmn_{Hyp}$ (Pd – presiunea coronariană distală).

Pentru a cuantifica modificările produse la nivelul microcirculației, se utilizează de paramentul – BR (rezistența bazală) care reflectă tonusul microcirculației coronariene în repaus și reiese din ecuația: $BR = Pa_{Base} \times Tmn_{Base} (Pd_{Base} - Pw) / (Pa_{Base} - Pw)$, unde Pd – presiunea distală, Pa – presiunea în aortă, Pw – presiunea de inclavare în a. coronară (presiunea distală pe vas după ocluzia proximală cu balon pentru 30 sec.).

Abilitatea microcirculației coronariene de a se dilata ca răspuns la un stimul hiperemic farmacologic este dat de Rata rezervei de rezistență (RRR): $RRR = BR/IMR$. Astfel, RRR reprezintă un marker esențial în evaluarea abilității patului microcirculator de a trece din stare bazală (de repaus) la una de rezistență minimă (abilitatea de răspuns hiperemic). Paralel cu măsurările funcționale, s-a prelevat nivelul de Tropoină la 12-24 ore după PCI.

Astfel, rezultatele obținute au fost următoarele: Rata rezervei de rezistență (RRR) este mult mai mică la pacienții cu STEMI comparativ cu pacienții cu Angina Stabilă (STEMI 1.7 vs. AS 2.46; $p \leq 0.001$) și cu NSTEMI (NSTEMI 2.46; $p \leq 0.001$). RRR a fost similară în AS și NSTEMI ($p=0.6$). IMR pre-PCI a fost semnificativ mai mare în STEMI comparativ cu AS și NSTEMI (IMR STEMI, 36.51 vs. IMR NSTEMI 22.73 vs. IMR AS 18.26 [$p < 0.0001$]).

În concluzie, s-a constatat o rezervare a capacității vasodilatatorii a microcirculației coronariene la pacienții cu NSTEMI.

Importanța metodei de apreciere a IMR pentru evaluarea microcirculației la pacienții cu infarct miocardic acut STEMI este demonstrată în studiul amplu elaborat de Sezer M., Umman B. și colab. în 2007, iar comparația IMR versus CFR – de Clarke JR., Kennedy R. și colab. în 2019.

Există metode non-invasive de apreciere a rezervei de flux coronarian (CFR). Prin utilizarea Ecocardiografiei transtoracice Doppler, se poate aprecia viteza fluxului sanguin pe anumite teritorii coronariene cu măsurarea CFR. Fezabilitatea și reproducibilitatea acestor date, comparativ cu metoda invazivă de apreciere a CFR, au fost demonstrate în mai multe studii de specialitate.

Astfel, Montisci R., Chen L. și colab. studiază corelarea între CFR non-invaziv și integritatea microvasculară la pacienții cu infarct miocardic acut. Utilizând ecocardiografia transtoracică simplă și cu contrast la 48h după procedura de angioplastie primară la pacienții cu IMA pe teritoriul arterei LAD, s-au efectuat măsurări de CFR și evaluarea viabilității miocardice.

Studiul pe 24 de pacienți cu IMA anterior, a demonstrat un raport între CFR și viabilitatea miocardului în teritoriul afectat, după revascularizare. Ca rezultat, s-a stabilit că CFR păstrat (>2.5) corelează cu un grad scăzut de miocard neperfuzat (no-reflow), față de un CFR redus (<2.5) (11% vs. 55%, $p < 0.001$). Gradul de reperfuzie evaluat prin ecocardiografic cu contrast (MCE) a fost unul mai înalt la pacienții cu CFR păstrat (8/12), decât la cei cu CFR redus (1/12, $p < 0.05$). La efectuarea ecocardiografiei cu dobutamină, s-a constatat un raport invers între nivelul CFR și indexul de motilitate a miocardului (WMSI), același raport invers păstrându-se între MCE și WMSI și la ecocardiografiile de follow-up.

În concluzie, s-a stabilit că nivelul CFR corelează invers cu gradul de disfuncție microvasculară apreciat prin MCE la 2 zile după revascularizare primară. CFR și gradul de reperfuzie MCE precoce după revascularizare corelează cu viabilitatea miocardică la distanță.

Un studiu de comparare a rezultatelor CFR măsurate prin ecocardiografia Doppler și metoda invazivă a fost efectuat de către Lethen H., Tries HP. și colab. încă în 2003. Au fost evaluați 42 de pacienți suspecți cu patologie aterosclerotică coronariană, unde s-a efectuat măsurări de CFR prin metoda ecocardiografică cu 24 ore înainte de efectuarea coronarografiei și aprecierea CFR invazive. Înregistrarea vitezei fluxului sanguin coronarian s-a efectuat în repaus și în timpul hiperemiei (după administrarea i/v de adenosină 140 μ g/kg/min), iar media cifrelor pentru trei cicluri cardiace s-a utilizat pentru calcularea CFR.

În rezultatul analizei datelor s-a stabilit că CFR mediu ecocardiografic a fost de 2.54, iar cel invaziv – 2.66. Corelarea dintre CFR non-invaziv și cel invaziv a fost semnificativă ($r=0.85$, $p < 0.0001$).

O descriere a metodelor actuale de apreciere obiectivă a ischemiei miocardice și importanța lor practică, vom găsi în articolul publicat în 2021 de către Ozan M. Demir, H. Rahmaan și colab. Autorii dau apreciere metodelor intra-coronariene și celor non-invazive în raport cu acuratețea și ușurința aplicării lor în practică.

Astfel, suplimentar metodelor descrise deja, se discută despre o corelare importantă între valorile CFR și a modificărilor de perfuzie apreciate prin CT cu emisie de fotoni (SPECT). Încă din 2012, există metoda simplificată de apreciere a FFR care elimină

necesitatea folosirii unui agent vasodilatator. Astfel, rezultă iFR, iar rezultatele FFR și iFR corespund în aprox. 80% din cazuri.

Mai mult, în practica medicală se folosesc metodele non-invasive de calculare a FFR așa ca CT-FFR (evaluarea digitală a FFR în timpul coronarografiei prin CT). Acuratețea acestei metode ajunge la 81-97%, conform unor studii.

În concluzie, utilizarea metodelor obiective de apreciere a gradului de ischemie miocardică așa ca CFR și FFR este în continuă creștere în majoritatea laboratoarelor de cateterism cardiac. Conceptul măsurării gradientului de presiune și de flux coronarian stă la baza multor metode noi de evaluare fiziopatologică a arterelor epicardice și a patului microvascular.

Paralel, metodele digitale (iFR, CT-FFR, PET și SPECT) cunosc o dezvoltare constantă în ultimele 2 decenii și importanța lor crește în practica medicală, atât în sindromul coronarian cronic, cât și stările acute.

Bibliografie:

1. Brian P. Griffin, Thomas D. Callahan, Venu Menon et al., *Manual of Cardiovascular Medicine* 4th edition, 2012
2. Mukherjee Debabrata, Anthony A. Bavry, *Interventional Cardiology Essential Clinician's Guide*, Oxford American Cardiology Library, 2010
3. Matthijs Bax, Robbert J de Winter, Carl E Schotborgh, Karel T Koch, Martijn Meuwissen, Michiel Voskuil, Rob Adams, Karla J J Mulder, Jan G P Tijssen, Jan J Piek, Short- and long-term recovery of left ventricular function predicted at the time of primary percutaneous coronary intervention in anterior myocardial infarction, *J Am Coll Cardiol.* 2004;18;43(4):534-41
4. Harald Lethen, Hans P Tries, Stefan Kersting , Heinz Lambertz, Validation of noninvasive assessment of coronary flow velocity reserve in the right coronary artery: A comparison of transthoracic echocardiographic results with intracoronary Doppler flow wire measurements *European Heart Journal*, 2003;24:17
5. Jamie Layland, MBChB, David Carrick, MBChB, Margaret McEntegart, MBChB, PhD, et al., Vasodilatory Capacity of the Coronary Microcirculation is Preserved in Selected Patients with Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction, *Circulation: Cardiovascular Interventions.*2013;6:3
6. A. Prasad, B. J. Gersh, Management of microvascular dysfunction and reperfusion injury, *Heart.* 2005;91:1530–1532
7. Murat Sezer, Berrin Umman, Irem Okcular, Yilmaz Nisanci, Sabahattin Umman, *J Interv Cardiol.* 2007;20(5):340-50
8. R. Montisci, L. Chen, M. Ruscazio, P. Colonna, C. Cadeddu, C. Caiati, M. Montisci, L. Meloni, S. Iliceto, Non-invasive coronary flow reserve is correlated with microvascular integrity and myocardial viability after primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Heart.* 2006; 92(8):1113-8
9. Francesco Pizzuto 1, Paolo Voci, Enrica Mariano, Paolo Emilio Puddu, Patrizia Spedicato, Francesco Romeo, Coronary flow reserve of the angiographically normal left anterior descending coronary artery in patients with remote coronary artery disease, *Am J Cardiol.* 2004;1;94(5):577-82
10. Takefumi Takahashi 1, Yoshikazu Hiasa, Yoshikazu Ohara, Shin-Ichiro Miyazaki, Riyo Ogura, Hitoshi Miyajima, Ken-Ichiro Yuba, Naoki Suzuki, Shinobu Hosokawa, Koichi Kishi, Ryuji Ohtani, Usefulness of coronary flow reserve immediately after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction in predicting long-term adverse cardiac events. *Am J Cardiol.* 2007;100(5):806-11;
11. John-Ross D. Clarke, Randol Kennedy, Freddy Duarte Lau, Gilead I. Lancaster and Stuart W. Zarich, Invasive Evaluation of the Microvasculature in Acute Myocardial Infarction: Coronary Flow Reserve versus the Index of Microcirculatory Resistance. *J. Clin. Med.*, 2020; 9:86.
12. Ozan M. Demir, Haseeb Rahman, Tim P. van de Hoef, Javier Escaned, Jan J. Piek, Sven Plein, Divaka Perera, Invasive and non-invasive assessment of ischaemia in chronic coronary syndromes: translating pathophysiology to clinical practice, *European Heart Journal.* 2022;43, 105–117