



**Ocena cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego
(*fractional flow reserve, FFR*) w zwężeniach naczyń
wieńcowych typu *non-culprit*
u chorych z zawałem serca**

Ilek. Grzegorz Żuk

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Dr hab. n. med. Miłosz Jaguszewski

Promotor pomocniczy: Dr n. med. Dariusz Ciećwierz

I Katedra i Klinika Kardiologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
Gdańsk 2017

Pragnę podziękować przede wszystkim moim promotorom
Dr hab. n. med. Miłoszowi Jaguszewskiemu i Dr n. med. Dariuszowi Ciećwierzowi
za wszechstronną pomoc, nieocenione wsparcie, poświęcony czas oraz uwagi, bez
których ta praca nie mogłaby powstać.

Dziękuję Koleżankom i Kolegom – Lekarzom, Pielęgniarkom i Technikom
Pracowni Kardiologii Inwazyjnej I Katedry i Kliniki Kardiologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za
stworzenie przyjaznej i zespołowej atmosfery pracy.

Szczególne podziękowania składam Najbliższym:
Mamo i Tato - bez Waszej miłości i trudu nie byłoby mnie tu gdzie jestem teraz.
Marysiu - dziękuję za cierpliwość, wyrozumiałość oraz
wsparcie.

SPIS TREŚCI

1.	Wstęp	8
1.1.	Uniwersalna definicja zawału serca.....	8
1.2.	Zawał serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI).....	11
1.3.	Zawał serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (NSTEMI).....	14
1.4.	Fizjologia krążenia wieńcowego.....	16
1.5.	Farmakologiczna hiperemia.....	17
1.5.1.	Adenozyna	17
1.5.2.	Inne metody indukujące farmakologiczną hiperemię.....	18
1.6.	Ocena FFR w zawale serca.....	19
1.7.	Zalety i wady oceny FFR w zawale serca.....	21
1.6.	Przeciwwskazania do FFR	22
2.	Cel badania i hipotezy badawcze	23
2.1.	Cele badania.....	23
2.2.	Hipotezy badawcze.....	23
3.	Materiał i metody	24
3.1.	Grupa badana	24
3.2.	Metodologia wykonywanych pomiarów FFR.....	26
3.3.	Protokół badania.....	27
4.	Analiza statystyczna	30
5.	Wyniki	31
5.1.	Wyjściowa charakterystyka pacjentów	31
5.2.	Hospitalizacja w trakcie zawału serca.....	31
5.3.	Ocena angiograficzna i pomiary FFR zwężeń typu <i>non-culprit</i>	34

5.3.1. Porównanie pomiarów spoczynkowych gradientów Pd/Pa w fazie ostrej MI i w 3-miesięcznej obserwacji.	35
5.3.2. Adenozyna i papaweryna w pomiarach FFR.....	36
5.3.3. Powikłania po pomiarach FFR z zastosowaniem adenozyny i papaweryny.....	42
5.4. Strategia postępowania terapeutycznego po wykonaniu pomiarów FFR w zwężeniach typu <i>non-culprit</i>	42
5.5. Obserwacja kliniczna pacjentów poddanych pomiarom FFR zwężeń typu <i>non-culprit</i>	43
6. Dyskusja	44
6.1. Miejsce FFR w ostrej fazie MI w literaturze światowej.....	45
6.2. Wiarygodność pomiarów FFR w ostrej fazie MI – porównanie wyników dotychczasowych badań z wynikami badania będącego podstawą niniejszej rozprawy doktorskiej.....	47
6.3. W poszukiwaniu optymalnego punktu odcięcia dla pomiaru FFR w ostrej fazie MI	51
6.4. FFR w ostrej fazie MI a bezpieczeństwo pacjentów.....	53
7. Podsumowanie i wnioski	54
8. Streszczenie	56
9. Summary	63
10. Piśmiennictwo	69

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AL- gałąź pośrednia (ang. *anterolateral branch*)

ANOVA- analiza wariancji (ang. *analysis of variance*)

AUC- pole powierzchni pod krzywą (ang. *area under the curve*)

BES- stent uwalniający biolimus (ang. *biolimus eluting stent*)

BRS- rusztowanie naczyniowe bioresorbowalne (ang. *bioresorbable scaffold*)

CABG- pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. *coronary artery bypass graft*)

CAD- choroba wieńcowa (ang. *coronary artery disease*)

CFR- rezerwa wieńcowa (ang. *coronary flow reserve*)

CK-MB- izoenzym sercowy kinazy kreatynowej (ang. *creatine kinase MB*)

Cx- gałąź okalająca (ang. *circumflex branch*)

Dg- gałąź diagonalna (ang. *diagonal branch*)

DS- średnica zwężenia (ang. *diameter stenosis*)

EES- stent uwalniający ewerolimus (ang. *everolimus eluting stent*)

EKG- elektrokardiogram

ESC- Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *European Society of Cardiology*)

FFR- cząstkowa rezerwa przepływu wieńcowego (ang. *fractional flow reserve*)

FMC- pierwszy kontakt medyczny (ang. *first medical contact*)

FU- okres obserwacji (ang. *follow up*)

GFR- wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *glomerular filtration rate*)

GP IIb/IIIa- receptor glikoproteinowy IIb/IIIa

Hb- hemoglobina

ic.- dowieńcowo (ang. *intracoronary*)

IMR- indeks oporu mikrokrażenia (ang. *index of microcirculatory resistance*)

IRA- tętnica dozawałowa (ang. *infarct related artery*)

iv.- dożylnie (ang. *intravenous*)

LAD- gałąź przednia zstępująca (ang. *left anterior descending*)

LBBB- blok lewej odnogi pęczka Hisa (ang. *left bundle branch block*)

LCA- lewa tętnica wieńcowa (ang. *left coronary artery*)

LDL- lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*)

LPL- gałąź tylnoboczna lewa (ang. *left posterolateral branch*)

LVEDP- ciśnienie późnorozkurczowe w lewej komorze (ang. *left ventricular end-diastolic pressure*)

LVEF- frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*)

LM- pień lewej tętnicy wieńcowej (ang. *left main*)

MACE- poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular events*)

MI- zawał serca (ang. *myocardial infarction*)

MLD- minimalna średnica naczynia w miejscu zwężenia (ang. *minimal lumen diameter*)

MRI- rezonans elektromagnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*)

MVO- obstrukcja mikrokrażenia (ang. *microvascular obstruction*)

NIR- najmniejsza istotna różnica

NS- nieistotny statystycznie (ang. *not significant*)

NSTEMI- zawał serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (ang. *non-ST-segment elevation myocardial infarction*)

NSTE-ACS- ostry zespół wieńcowy bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (ang. *non-ST-segment elevation acute coronary syndrome*)

OM- gałąź brzegu tępego (ang. *obtuse marginal branch*)

OMT- optymalna farmakoterapia (ang. *optimal medical therapy*)

OZW- ostry zespół wieńcowy

Pa- średnie ciśnienie w aorcie (ang. *aortic pressure*)

PCI- przezskórna interwencja wieńcowa (ang. *percutaneous coronary intervention*)

Pd- średnie ciśnienie za miejscem zwężenia (ang. *distal pressure*)

Pw- ciśnienie zaklinowania (ang. *wedge pressure*)

Pv- ciśnienie żyłne (ang. *venous pressure*)

QCA- ilościowa angiografia wieńcowa (ang. *quantitative coronary angiography*)

RCA- prawa tętnica wieńcowa (ang. *right coronary artery*)

ROC (ang. *receiver operating characteristic*)

RPL- gałąź tylnoboczna prawa (ang. *right posterolateral branch*)

SD- odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

SES- stent uwalniający sirolimus (ang. *sirolimus eluting stent*)

SPECT- tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (ang. *single-photon emission computed tomography*)

SR- restenoza w stencie (ang. *stent restenosis*)

ST- zakrzepica w stencie (ang. *stent thrombosis*)

STEMI- zawał serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (ang. *ST-segment elevation myocardial infarction*)

TIMI- skala skuteczności trombolizy w zawale serca na podstawie przepływu (ang. *trombolysis in myocardial infarction*)

Tn I- troponina I

TVR- rewaskularyzacja badanego naczynia (ang. *target vessel revascularization*)

UA- niestabilna choroba wieńcowa (ang. *unstable angina*)

ZES- stent uwalniający zotarolimus (ang. *zotarolimus eluting stent*)

1. WSTĘP

1.1. Uniwersalna definicja zawału serca

Zawał serca (ang. *myocardial infarction*, MI) stanowi jedną z głównych przyczyn zgonów i niepełnosprawności na świecie. MI można rozpoznać na podstawie: obrazu klinicznego, w tym zmian elektrokardiograficznych (EKG), podwyższonych wartości markerów martwicy mięśnia sercowego, badań obrazowych lub badania histopatologicznego. MI może być pierwszą manifestacją choroby wieńcowej (ang. *coronary artery disease*, CAD), może również wystąpić u pacjentów z wcześniej rozpoznaną CAD.¹ Zgodnie z uniwersalną definicją, kryteria rozpoznania MI obejmują:

- I) obligatoryjnie: wzrost i/lub spadek wartości biomarkera sercowego [najlepiej troponiny sercowej (cTn)], przy co najmniej jednej wartości powyżej 99. centyla górnej granicy wartości referencyjnej (URL)
- II) oraz co najmniej jedno z następujących:
 - a) objawy niedokrwienia;
 - b) nowe lub przypuszczalnie nowe diagnostyczne zmiany ST-T lub blok lewej odnogi pęczka Hisa (ang. *left bundle branch block*, LBBB) w 12-odprowadzeniowym EKG;
 - c) nowe patologiczne załamki Q w zapisie EKG;
 - d) nowe lub przypuszczalnie nowe odcinkowe zaburzenia kurczliwości bądź upośledzenie żywotnego miokardium w badaniach obrazowych;
 - e) skrzeplina w naczyniu wieńcowym potwierdzona w badaniu angiograficznym bądź sekcyjnym;¹

Dodatkowo, zgodnie z najaktualniejszymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology*, ESC) dotyczącymi postępowania w zawałe serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (ang. *ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI), u pacjenta z objawami klinicznymi niedokrwienia obecność bloku prawej odnogi pęczka Hisa (ang. *right bundle branch block*, RBBB), podobnie jak LBBB, stanowi wskazanie do wyboru strategii reperfuzyjnej.²

Trzecia uniwersalna definicja zawału serca wyróżnia pięć typów MI.¹ Pierwszy typ to samoistny zawał serca, który jest wynikiem pęknięcia blaszki miażdżycowej i w konsekwencji zakrzepu w świetle naczynia wieńcowego, co prowadzi do zmniejszenia przepływu krwi w mięśniu sercowym lub powstania dystalnych zatorów i w rezultacie do martwicy miocytów. U jego podłoża leży najczęściej zaawansowana CAD. Możliwy jest również wariant, w którym CAD jest nieznacznie nasiloną, a MI występuje w wyniku pęknięcia niestabilnej blaszki miażdżycowej nieistotnie zwężającej światło naczynia wieńcowego.

Drugi typ zawału serca jest wynikiem braku równowagi pomiędzy podażą tlenu a zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen, gdy powód jest inny niż niestabilna blaszka miażdżycowa. Do najczęstszych przyczyn należą: dysfunkcja śródbłonna wieńcowego, skurcz tętnicy wieńcowej, zator tętnicy wieńcowej, tachy-/bradyarytmie, niedokrwistość, niewydolność oddechowa, hipotonia oraz nadciśnienie tętnicze.

Trzeci typ to nagły zgon sercowy, kiedy objawy wskazują na niedokrwienie mięśnia sercowego i występują najprawdopodobniej nowe zmiany niedokrwienne w EKG lub nowe LBBB, podczas gdy zgon nastąpił zanim doszło do znamiennego wzrostu biomarkerów sercowych lub gdy biomarkery w ogóle nie były oznaczone.

Czwarty typ zawału serca jest następstwem przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. *percutaneous coronary intervention*, PCI). Do rozpoznania podtypu 'a' konieczny jest wzrost wartości troponiny powyżej 5x 99. percentyla górnej granicy wartości referencyjnych dla pacjentów z wcześniej prawidłowymi wartościami lub wzrost powyżej 20% wartości wyjściowych, jeśli początkowe oznaczenia były podwyższone. Dodatkowo wymagane jest spełnienie jednego z poniższych kryteriów:

- objawy niedokrwienia mięśnia sercowego;
- nowe zmiany niedokrwienne w zapisie EKG bądź nowy LBBB;
- angiograficzne cechy utrudnionego przepływu lub braku przepływu w naczyniu wieńcowym;
- nowe odcinkowe zaburzenia kurczliwości bądź nowe upośledzenie żywego miokardium w badaniach obrazowych;

Podtyp 'b' jest wynikiem zakrzepicy w stencie rozpoznanej w badaniu angiograficznym lub sekcyjnym. Co najmniej jedno oznaczenie biomarkerów sercowych musi być powyżej 99. percentyla górnej granicy wartości referencyjnych.

Piąty typ zawału serca jest związany z pomostowaniem naczyń wieńcowych (ang. *coronary artery bypass graft*, CABG). Obligatoryjnie, do rozpoznania MI, konieczny jest wzrost poziomu biomarkerów sercowych powyżej 10x 99. percentyla górnej granicy wartości referencyjnych dla pacjentów z prawidłowymi wartościami wyjściowymi. Ponadto konieczne jest spełnienie jednego z poniższych kryteriów:

- nowe patologiczne załamki Q lub nowe LBBB;
- nowe zamknięcie graftu bądź natywnego naczynia wieńcowego stwierdzone w badaniu angiograficznym;
- nowe odcinkowe zaburzenia kurczliwości bądź nowe upośledzenie żywego miokardium w badaniach obrazowych;

Klasyfikacja MI zawarta w trzeciej uniwersalnej definicji opiera się przede wszystkim na wyjaśnieniu patogenezy. W rutynowej praktyce, zwykle posługujemy się innym podziałem MI na podstawie zapisu EKG. Wyróżniamy wówczas zawał serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI) oraz zawał serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (ang. *non-ST-segment elevation acute myocardial infarction*, NSTEMI). Z klinicznego punktu widzenia, podział ten jest szczególnie istotny, gdyż implikuje dalsze postępowanie z pacjentem i sposób jego leczenia^{2,3} oraz istotnie wpływa na rokowanie.⁴

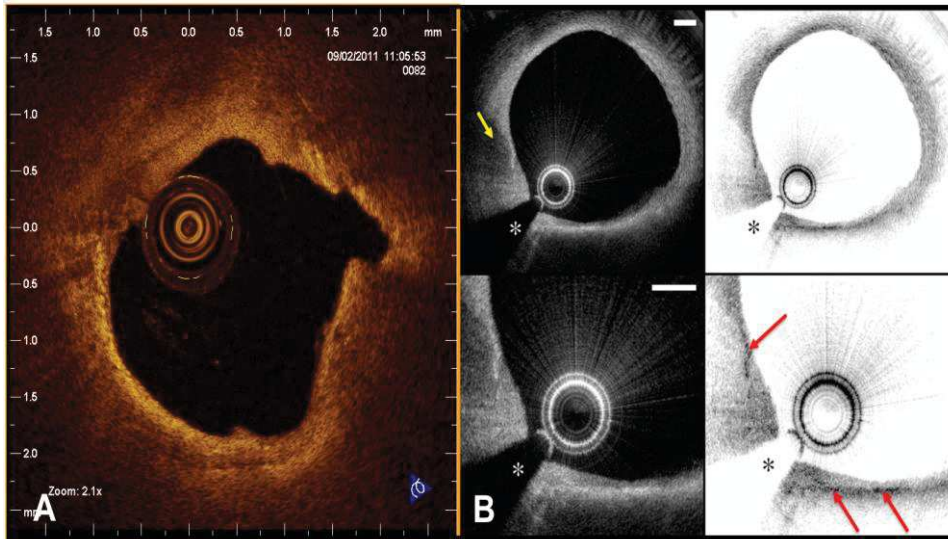
1.2. Zawał serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI)

Zawał serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI) związany jest najczęściej z ostrym, całkowitym zamknięciem tętnicy wieńcowej. Na przestrzeni ostatnich lat spada częstość występowania STEMI w krajach rozwiniętych.⁵ Zmniejsza się również śmiertelność zarówno w fazie ostrej choroby jak i w obserwacji odległej.⁶⁻⁹ Fakt ten wynika przede wszystkim z zastosowania na szeroką skalę pierwotnej PCI (ang. *primary PCI*, pPCI) oraz odpowiedniego leczenia w prewencji wtórnej.⁶⁻⁹ Śmiertelność w STEMI jest zależna od wielu czynników, w tym od: wieku pacjenta, sposobu leczenia, czasu, który upłynął od wystąpienia objawów do wdrożenia terapii, klasy Killipa-Kimballa przy przyjęciu, MI w wywiadzie, frakcji wyrzutowej lewej komory serca (ang. *left ventricle ejection fraction*, LVEF), stopnia zaawansowania choroby wieńcowej, współwystępowania chorób towarzyszących tj. cukrzycy czy niewydolności nerek. Kluczowym w postępowaniu z chorym z STEMI jest jak najszybsze postawienie rozpoznania i wdrożenie odpowiedniego leczenia. Obecnie złotym standardem w terapii chorych z STEMI jest pPCI, czyli rewaskularyzacja naczynia odpowiedzialnego za MI (ang. *culprit vessel*).² W wytycznych ESC za jedną z najważniejszych kwestii uznaje się

czas jaki mija pomiędzy pierwszym kontaktem medycznym chorego (ang. *first medical contact*, FMC) a leczeniem reperfuzyjnym (ang. *wire crossing*), który nie powinien być dłuższy niż 90 minut, a w szpitalach wyposażonych w pracownię kardiologii inwazyjnej - powinien wynosić maksymalnie 60 minut.² Rewaskularyzacja naczynia dozawałowego (ang. *infarct related artery*, IRA) jest wskazana u wszystkich pacjentów, u których od początku objawów minęło do 12h z nadal utrzymującymi się dolegliwościami i zmianami w EKG. Czas ten można wydłużyć do 24h, u niektórych pacjentów, jeśli nadal utrzymują się cechy niedokrwienia lub u chorych, u których dolegliwości ustępowały i nawracały. Obok preferowanej pPCI alternatywną metodą leczenia chorych z STEMI jest fibrynoliza. Stosuję się wówczas, gdy czas do wykonania PCI przez doświadczony zespół wyniósłby powyżej 120 minut. Jeśli fibrynoliza okazuje się skuteczna, wtedy PCI jest wskazana w czasie od 2 do 24h, natomiast, gdy fibrynoliza nie przynosi oczekiwanych rezultatów, należy wykonać jak najszybciej tzw. ratunkową PCI.

W związku z tym, iż CAD jest przewlekłą chorobą zapalną, zwykle nie ogranicza się do jednego naczynia wieńcowego.¹⁰ Niemal połowa chorych z STEMI ma zwężenia w innych naczyniach wieńcowych poza IRA - są to tzw. zmiany typu *non-culprit*. Często, są to tzw. blaszki niestabilne, posiadające cienkie czapeczki włókniste, masywne pola lipidowe oraz nasilony naciek zapalny w postaci licznych agregatów makrofagów (**Rycina 1**). Wobec powyższego, istotnym problemem, który pojawia się podczas hospitalizacji chorych z STEMI jest zaplanowanie optymalnej strategii postępowania. Aktualnie obowiązujące wytyczne ESC² dopuszczają możliwość, aby podczas pierwotnej hospitalizacji leczyć również istotne zwężenia typu *non-culprit* u chorych w stabilnym stanie, co w poprzednich wytycznych było zarezerwowane jedynie dla pacjentów we wstrząsie kardiogennym.² Aktualnym problemem jest możliwość wiarygodnej oceny istotności stwierdzonych w ostrej fazie zwężeń typu *non-culprit*. Jedną z metod, które są

brane pod uwagę w tym zastosowaniu jest pomiar cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (ang. *fractional flow reserve*, FFR).



Rycina 1. Niestabilne blaszki miażdżycowe; na pierwszy plan wysuwa się pęknięta czapeczka blaszki miażdżycowej (A) oraz naciek zapalny w postaci makrofagów (B, strzałki); * zacielenie części blaszki przez przewód wieńcowy umieszczony wewnątrz naczynia; *J Am Coll Cardiol* 2012 Mar 20;59(12):1058-72.

Wiele aktualnie prowadzonych bądź niedawno zakończonych badań klinicznych starało się poszerzyć wiedzę w tym zakresie, porównując dwie strategie postępowania, czyli kompletną rewaskularyzację w trakcie pierwotnej hospitalizacji z tradycyjnym postępowaniem, które ogranicza się do leczenia początkowo jedynie IRA. Jedną z podstawowych metod diagnostycznych wykorzystywanych w tych badaniach do oceny istotności stopnia zwężenia jest FFR. Jednakże metoda ta nie jest jeszcze wystarczająco dobrze przebadana i nie ma dostatecznych dowodów na wiarygodność pomiarów dokonywanych u chorych z STEMI w ostrej fazie choroby. W związku z tym ocena FFR nie znalazła jak dotąd ugruntowanego miejsca w strategii postępowania w wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z STEMI.

1.3. Zawał serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (NSTEMI)

Zawał serca NSTEMI może manifestować się w zapisie EKG przemijającymi uniesieniami odcinka ST, obniżeniami odcinka ST, odwróceniem, spłaszczeniem bądź pseudonormalizacją załamków T. Możliwy jest też wariant, w którym zapis EKG jest zupełnie prawidłowy.³ Częstość występowania NSTEMI w przeciwieństwie do STEMI w ostatnich latach nieznacznie wzrasta i łącznie z niestabilną chorobą wieńcową (ang. *unstable angina*, UA) stanowi około 2/3 wszystkich przypadków ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Podstawowym sposobem leczenia chorych z NSTEMI, podobnie jak w przypadku STEMI jest postępowanie interwencyjne. Pacjentów klasyfikujemy na podstawie objawów i obrazu klinicznego do jednej z czterech grup. Grupa pierwsza dotyczy chorych bardzo wysokiego ryzyka, u których postępowanie inwazyjne powinno być wdrożone jak najszybciej, tj. w czasie do 2h. Należą do nich pacjenci niestabilni hemodynamicznie, w tym ci we wstrząsie kardiogennym, pacjenci z nawracającym lub utrzymującym się bólem w klatce piersiowej opornym na leczenie zachowawcze, pacjenci z zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu serca lub po zatrzymaniu krążenia, pacjenci z powikłaniami mechanicznymi MI, z ostrą niewydolnością serca, z nawracającymi dynamicznymi zmianami odcinka ST-T, zwłaszcza z przemijającym uniesieniem odcinka ST. Do grupy drugiej zaliczamy pacjentów wysokiego ryzyka, tj. tych u których stwierdzamy wzrost i obniżenie stężenia troponin sercowych, dynamiczne zmiany odcinka ST lub załamka T (objawowe lub nieme klinicznie), punktacja w skali GRACE >140. W tej grupie pacjentów należy wdrożyć tzw. wczesną strategię inwazyjną i konieczność wykonania koronarografii w pierwszej dobie, tj. w ciągu 24 godzin od przyjęcia do szpitala. Kolejna kategoria to chorzy bez nawrotu objawów, lecz spełniający przynajmniej jedno kryterium umiarkowanego ryzyka, tj. cukrzyca, niewydolność nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²), frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. *left ventricular*

ejection fraction, LVEF) <40% lub zastoinowa niewydolność serca, wczesna dławica pozawałowa, przebyta PCI, przebyte CABG, punktacja w skali GRACE 109–140. U tych pacjentów, badanie inwazyjne należy wykonać w czasie do 72h. Ostatnią grupę stanowią pacjenci z niskim ryzykiem zdarzeń niedokrwienych, u których przed podjęciem decyzji o postępowaniu inwazyjnym należy wykonać nieinwazyjne testy obciążeniowe.³ Podobnie jak w przypadku pacjentów z STEMI, trwa obecnie dyskusja dotycząca ewentualnej, jednoczasowej i kompletnej rewaskularyzacji w trakcie hospitalizacji indeksowej w grupie pacjentów przyjętych z rozpoznaniem NSTEMI. W tej grupie również poszukujemy wiarygodnej metody oceny stopnia zwężenia, którą można zastosować w ostrej fazie choroby i tym samym zaplanować już na początku strategię postępowania terapeutycznego. Jednym z głównych narzędzi, z którym wiązane są nadzieje w tym zakresie jest ponownie FFR. Wytyczne ESC po raz kolejny poddają jednak w wątpliwość wiarygodność zastosowania FFR w zawale serca podnosząc możliwość zawyżonych wyników pomiarów i tym samym niedoszacowania stopnia zwężenia.³ W związku z tym potrzebne są kolejne badania oceniające przydatność pomiarów FFR w tej grupie chorych.

Dodatkowo FFR u chorych z NSTEMI mogłoby mieć szersze zastosowanie niż w przypadku pacjentów z STEMI. Wynika to z faktu, iż u chorych z NSTEMI naczynie odpowiedzialne za epizod wieńcowy jest najczęściej drożne, co więcej, często trudne do identyfikacji z powodu podobnego nasilenia zmian miażdżycowych w różnych naczyniach w obrazie angiograficznym. Ponadto około 25% pacjentów z NSTEMI ma w ocenie angiograficznej zmiany graniczne bądź nieistotne hemodynamicznie.^{11–13} Zwężenia te mogłyby być poddawane dodatkowej weryfikacji, dzięki czemu można by zamienić subiektywną ocenę operatora na obiektywny pomiar z wykorzystaniem niezależnego narzędzia. Wobec tych faktów poszukiwanie obiektywnej metody oceny istotności stopnia

zwężenia u chorych z NSTEMI jest niezmiernie ważnym kierunkiem rozwoju badań w zakresie kardiologii inwazyjnej.

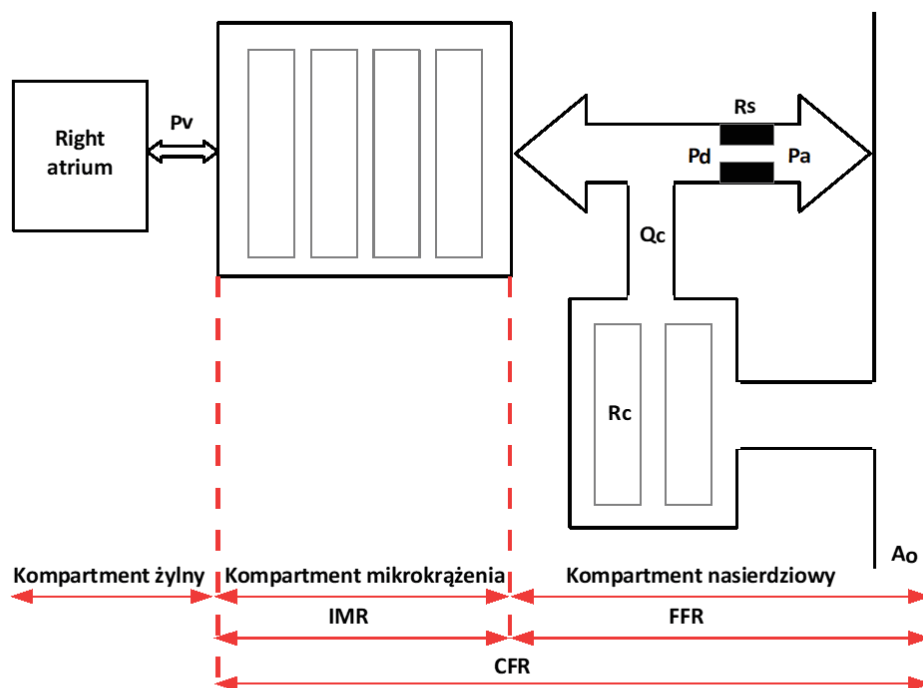
1.4. Fizjologia krążenia wieńcowego

Podstawowymi parametrami opisującymi fizjologię krążenia wieńcowego są: rezerwa wieńcowa (ang. *coronary flow reserve*, CFR) oraz indeks oporu mikrokrążenia (ang. *index of microcirculatory resistance*, IMR). CFR mierzymy jako stosunek średniego czasu przepływu (ang. *transit time*) w spoczynku i podczas hiperemii. Natomiast IMR mierzymy jako iloczyn średniego ciśnienia mierzonego dystalnie ze średnim czasem przepływu podczas hiperemii.¹⁴ Jednakże najważniejszym narzędziem w ocenie krążenia wieńcowego, które znalazło zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej jest FFR.

FFR definiujemy jako stosunek średniego ciśnienia mierzonego dystalnie za miejscem zwężenia (P_d) do średniego ciśnienia panującego w aorcie (P_a) w warunkach maksymalnej hiperemii.^{15,16} Za punkt odcięcia dla zwężenia uznawanego za istotne uważa się obecnie FFR o wartości ≤ 0.80 .^{17,18} Należy pamiętać, iż wynik FFR jest tylko jednym z elementów podczas podejmowania decyzji o leczeniu inwazyjnym chorego, obok badania podmiotowego pacjenta, obrazu klinicznego i zakresu potencjalnego obszaru niedokrwienia mięśnia sercowego.

Dodatkowymi parametrami, które mają wpływ na wartość FFR są ciśnienie zaklinowania w tętnicach wieńcowych (P_w) będące pochodną przepływu w kolateralach i naczyniach żylnych serca oraz ciśnienie żyłne (P_v) wynikające z ciśnienia w prawym przedsionku.¹⁶ Stosowany w codziennej praktyce tzw. *myocardial* FFR wyliczany powinien być z uwzględnieniem ciśnienia żylnego (P_v) wg wzoru: $FFR_{myo} = [P_d - P_v] / [P_a - P_v]$, jednakże wartości P_v są pomijalne i w większości przypadków pozostają bez

istotnego wpływu na ostateczny wynik FFR.¹⁶ Parametry te nie były również uwzględniane w dużych badaniach klinicznych dotyczących oceny przydatności FFR w rewaskularyzacji wieńcowej^{19,20} (**Rycina 2**).



Rycina 2. Czynniki wpływające na pomiar FFR. Ao, ciśnienie w aorcie; Pa, ciśnienie tętnicze proksymalnie do zwężenia; Pd, ciśnienie wieńcowe dystalnie do zwężenia; Pv, ciśnienie żylnie; Qc, przepływ w kolateralach; Rc, opór kolaterali; Rs, zwężenie w naczyniu wieńcowym; FFR, cząstkowa rezerwa przepływu wieńcowego; IMR, indeks oporu mikrokrążenia; CFR, rezerwa wieńcowa; (zmodyfikowane na podstawie: Pijls NH., *Circulation* 1993 Apr;87(4):1354-67 i Zuk G. et al., *Cardiol J* 2017 24, 4: 426–435).

1.5. Farmakologiczna hiperemia

1.5.1. Adenozyna

Najlepiej przebadanym i najpowszechniej stosowanym lekiem w indukowaniu hiperemii podczas oceny FFR jest adenozyna²¹ podawana dożylnie (ang. *intravenous*, iv.) lub dowieńcowo (ang. *intracoronary*, ic.). W badaniach nie wykazano istotnych różnic w wartościach FFR w zależności od drogi podania adenozyny.^{22,23} Stosowanie iv. leku daje dłuższy czas na dokonanie wiarygodnego pomiaru oraz związane jest z mniejszą ilością działań niepożądanych, głównie zaburzeń rytmu serca.^{24–26} Adenozyna w ocenie

FFR stosowana jest iv. najczęściej we wlewie ciągłym w dawce 140µg/kg/min, jednakże dopuszczalne są również wyższe dawki.²¹ W przypadku podawania leku ic., stosuje się bolus od 100 do nawet 500µg. Optymalną hiperemię osiąga się zazwyczaj przy podaniu ok. 200µg adenozyiny do lewej tętnicy wieńcowej (ang. *left coronary artery*, LCA) i ok. 100-150µg do prawej tętnicy wieńcowej (ang. *right coronary artery*, RCA).²⁷ Bolus można powtarzać zwiększając jednocześnie dawkę leku.²¹

Podstawowe problemy podczas pomiarów FFR wynikają ze stosowanych do wywołania hiperemii leków, najczęściej adenozyiny, która powoduje przede wszystkim przejściowe zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz dużo rzadziej arytmie komorowe, przy czym należy zaznaczyć, że częściej dotyczy to podania leku ic.^{21,22} Samo podanie leku wiąże się również u wielu chorych z niegroźnym dyskomfortem w klatce piersiowej, który szybko ustępuje, nie pozostawiając żadnych negatywnych konsekwencji dla kondycji chorego.

Ważnym aspektem przy stosowaniu adenozyiny może okazać się spożywanie przez chorego kofeiny, która jest antagonistą receptora adenozyiny i może wpływać na wyniki FFR. Matsuomo i wsp.²⁸ udowodnili, że chorzy, którzy w ciągu ostatnich 24h spożywali kofeinę mieli zawyżone wartości FFR pomimo zwiększanych dawek adenozyiny w porównaniu do chorych, którzy unikali kofeiny >24h. Punktem odniesienia prawidłowej wartości FFR w tym badaniu był pomiar wykonywany przy wykorzystaniu papaweryny jako leku powodującego hiperemię.

1.5.2. Inne metody indukujące farmakologiczną hiperemię

Innymi substancjami stosowanymi w celu wywołania hiperemii w ocenie FFR są:

- a) regadenoson (agonista receptora adenozyinowego A_{2A})²⁹

b) nitroprusydek sodu,³⁰

c) nikorandil,³¹

d) nitraty³²

e) papaweryna^{22,33,34}

Zaznaczyć należy jednakże, że są to substancje dużo rzadziej stosowane i nie często pojawiające się w protokołach dużych badań klinicznych. Ich zastosowanie w celu wywołania hiperemii daje odpowiedni i porównywalny efekt.²³

W tym miejscu warto wspomnieć, iż podanie samej soli fizjologicznej lub kontrastu ic. również indukuje hiperemię. Jednakże nie są to metody wystandaryzowane do stosowania w rutynowej praktyce podczas oceny FFR.

1.6. Ocena FFR w zawale serca

W przeciwieństwie do pacjentów ze stabilną postacią choroby wieńcowej, u których kluczowa rola FFR w procesie diagnostyczno-terapeutycznym^{35,36} jest jednoznacznie udokumentowana, sens zastosowania oceny FFR u chorych z zawałem serca w ostrej fazie podlega powszechnej dyskusji.^{19,20}

Uzyskanie prawidłowych wartości w pomiarach FFR jest nieodłącznie związane z możliwością stworzenia warunków maksymalnej hiperemii, tak aby osiągnąć liniową zależność pomiędzy ciśnieniem i przepływem.³⁷ Maksymalna hiperemia w pomiarach FFR jest symulacją pracy serca podczas wysiłku fizycznego wywołaną za pomocą leków.¹⁵ Podczas OZW może być to utrudnione z powodu dysfunkcji mikrokrążenia.^{38,39} Nadal niewiele jest danych dotyczących wykonywania FFR u chorych z OZW.³⁶ Ponadto, informacje uzyskiwane z małych badań są bardzo rozbieżne. Jedne z nich udowadniają,

że ocena FFR u chorych z OZW jest wiarygodna, szczególnie u pacjentów z NSTEMI.^{40,41} Inne natomiast wykazują różnice pomiędzy wartościami FFR uzyskanymi w ostrej fazie OZW w porównaniu z pomiarami w tych samych zwężeniach u chorych ze stabilną postacią choroby wieńcowej po paru tygodniach lub miesiącach.¹⁴

Ocena FFR w OZW może być mniej wiarygodna z powodu ograniczonej zdolności mikrokrążenia do farmakologicznej wazodylatacji, co bezpośrednio prowadzi do fałszywie ujemnych wyników i niedoszacowania stopnia zwężenia w naczyniu wieńcowym.^{42,43} Dysfunkcja mikrokrążenia dotyczy najczęściej obszaru mięśnia serca unaczynionego przez IRA, jednakże może ona dotyczyć całego mięśnia sercowego, wówczas pomiar FFR również w naczyniach typu *non-culprit* jest niewiarygodny w ostrej fazie choroby.^{44,45}

Podstawową kwestią sporną przy próbie określenia wiarygodności FFR w OZW jest ustalenie, czy dysfunkcja mikrokrążenia jest ograniczona tylko do jego części bezpośrednio dotkniętej niedokrwieniem.¹⁴ Eksperymenty na zwierzętach pokazują, że nekroza i zaburzenia metabolizmu dotyczą również strefy *non-culprit*.^{44,45} Badania z użyciem pozytronowej tomografii emisyjnej,³⁸ angiografii (ang. *corrected TIMI frame count*)⁴⁶ i Dopplera⁴⁷ również sugerują rozszerzoną dysfunkcję mikrokrążenia zarówno w obszarze *culprit* jak i *non-culprit* u chorych z zawałem STEMI. Jako podłoże tych procesów wskazuje się na rozległe niedokrwienie przyległego obszaru mięśnia sercowego, wazokonstrykcję spowodowaną przez lokalne reakcje neurohormonalne⁴⁸ oraz wzrost późnorozkurczowego ciśnienia w lewej komorze (ang. *left ventricular end-diastolic pressure*, LVEDP).⁴⁷ Kolejne badania pokazują, że nawet izolowane niedokrwienie podwiersiowe (występujące u chorych z NSTEMI) może powodować istotną dysfunkcję mikrokrążenia mięśnia sercowego jako całości.^{38,49–53}

Kolejną wątpliwość budzi okres, po którym mikrokązenie mięśnia sercowego odzyskuje prawidłową funkcję po MI. Czas ten określany jest w literaturze na 7 dni do 3^{38,54} lub nawet 6 miesięcy.¹⁴

1.7. Zalety i wady oceny FFR w zawale serca

Pomiar FFR, niezależnie od tego czy jest uzasadniony w ostrej fazie MI, ma również swoje wady. Przede wszystkim przedłuża procedurę, związany jest także z potrzebą zastosowania dodatkowej ilości kontrastu oraz promieniowania, co może mieć istotne znaczenie w ostrej fazie MI. W przypadku oceny FFR u chorych z MI należy pamiętać, podobnie jak u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, o możliwych powikłaniach i działaniach niepożądanych stosowanych leków. Szczególnie niebezpieczne jest mechaniczne uszkodzenie ściany naczynia wieńcowego przez prowadnik wykorzystywany do pomiaru FFR. Zdarza się to niezmiernie rzadko, ale może powodować dyssekcję naczynia, a w skrajnych przypadkach nawet jego perforację.

Aktualnym standardem w funkcjonalnej ocenie granicznych zwężeń typu *non-culprit* są testy nieinwazyjne przeprowadzane w pierwszych dniach lub tygodniach po MI. Jednakże często przedłużają one hospitalizację, są drogie, a ich interpretacja w krótkim okresie po ostrym incydencie jest niejednoznaczna w związku z czym chorzy i tak wymagają kolejnego badania inwazyjnego.⁵⁵ Ciekawą alternatywą dla tych testów może okazać się właśnie FFR wykonywany w trakcie pierwotnej procedury w OZW. Głównymi zaletami pomiaru FFR jest to, iż jest on powtarzalny i wysoce specyficzny. Dodatkowo, w doświadczonych ośrodkach, czas pomiaru FFR wynosi zaledwie kilka minut.⁵⁶

Ocena FFR w OZW może okazać się szczególnie przydatna w przypadku chorych z wielonaczyniową chorobą wieńcową, w momencie, gdy operator musi zdefiniować,

które naczynie jest IRA, a które zwężenia nie wymagają rewaskularyzacji w ostrej fazie i/lub w trakcie hospitalizacji indeksowej. Ponadto, pomiar FFR pomógłby odpowiedzieć operatorowi na pytanie, czy pozostałe zwężenia są hemodynamicznie istotne i czy wymagają zaplanowanych interwencji. Obecnie standardem w tego typu sytuacjach jest subiektywna ocena wzrokowa dokonywana przez kardiologa inwazyjnego, który na podstawie obrazu angiograficznego, kierując się swoim doświadczeniem, planuje sposób postępowania z danym chorym.^{57,58} W łatwy sposób może to prowadzić do niedoszacowania lub przeszacowania stopnia zwężenia, co w konsekwencji może skutkować wyborem suboptymalnego sposobu terapii.⁵⁷⁻⁵⁹

Wczesna ocena obszarów mięśnia serca zagrożonych niedokrwieniem może przyczynić się do lepszej stratyfikacji ryzyka i skuteczniejszej kwalifikacji chorych do ewentualnej, dalszej rewaskularyzacji.

1.8. Przeciwwskazania do FFR

Jednocześnie należy pamiętać że sam zawał serca, dużo częściej niż stabilna choroba wieńcowa, wiąże się z różnymi czynnikami, które mogą uniemożliwiać pomiar FFR, stanowiąc istotne przeciwwskazanie do wykonania procedury - są to przede wszystkim bradykardia, hipotensja, niestabilność hemodynamiczna czy ciężkie zaburzenia rytmu serca.⁶⁰

Innym istotnym przeciwwskazaniem do wykonywania pomiarów FFR z użyciem adenozyliny jest astma oskrzelowa. Lek ten może wywołać u tych chorych silny spazm oskrzeli. Zjawisko to może wystąpić również u pacjentów bez wcześniejszego wywiadu chorób układu oddechowego.⁶¹

2. CEL BADANIA I HIPOTEZY BADAWCZE

2.1. Cele badania

Celem badania jest:

- I) porównanie wyników pomiarów FFR w zwężeniach naczyń wieńcowych typu *non-culprit* wykonywanych w ostrej fazie MI oraz w obserwacji 3-miesięcznej;
- II) ocena skuteczności papaweryny podawanej ic. jako substancji indukującej hiperemię w fazie ostrej MI i fazie stabilnej choroby wieńcowej;
- III) ocena ewentualnych działań niepożądanych i powikłań związanych z podawanymi lekami.

2.2. Hipotezy badawcze

Główna hipoteza zakłada, że pomiar FFR w zwężeniach naczyń wieńcowych typu *non-culprit* podczas badania w ostrej fazie MI może być istotnie zawyżony z powodu dysfunkcji mikrokrążenia i braku możliwości uzyskania optymalnych warunków dla dokonania pomiarów. W związku z tym możliwe jest, że dla chorych z MI istnieje potrzeba wyznaczenia innego punktu odcięcia dla istotności hemodynamicznej zwężenia niż ten znany z badań przeprowadzonych w grupie pacjentów ze stabilną postacią choroby wieńcowej. Ponadto zakładamy, iż papaweryna może być równie skutecznym lekiem jak adenozyzna w indukcji hiperemii niezbędnej do wykonania pomiarów FFR.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Grupa badana

Grupę badaną stanowi 33 pacjentów z rozpoznaniem zawału serca STEMI oraz NSTEMI hospitalizowanych w Klinicznym Centrum Kardiologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku w okresie od marca do września 2016 roku. U chorych wykonano w ramach standardowego postępowania koronarografię, następnie zabieg PCI IRA oraz w kolejnym etapie pomiar FFR w zwężeniach naczyń wieńcowych typu *non-culprit*. Po okresie około 3 miesięcy wykonano kontrolne badania angiograficzne z pomiarami FFR w tych samych naczyniach i w ten sam sposób jak podczas pierwotnej interwencji. Postępowanie względem obserwacji klinicznej oraz angiograficznej zostało przeprowadzone w zgodzie z powszechnie stosowanymi procedurami, aktualnymi wytycznymi ESC oraz wynikami dużych badań klinicznych.^{2,3,36,42}

Kryteria włączenia do badania:

- świadoma zgoda pacjenta na wzięcie udziału w badaniu
- stabilność hemodynamiczna
- STEMI zakwalifikowane do pPCI lub NSTEMI zakwalifikowane do diagnostyki inwazyjnej i PCI zwężenia typu *culprit*
- rozpoznana w koronarografii wielonaczyniowa choroba wieńcowa, gdzie poza zmianą odpowiedzialną za zawał serca, stwierdzono przynajmniej jedno zwężenie typu *non-culprit*
- technicznie możliwy pomiar FFR w zwężeniu typu *non-culprit*

Jako zwężenia typu *non-culprit*, które włączano do badania i w których wykonywano pomiar FFR traktowano zmiany ocenione w pomiarze ilościowym (ang.

Quantitative Coronary Angiography, QCA) w zakresie 50-90% średnicy zwężenia (ang. *diameter stenosis*, DS).

Kryteria wyłączenia z badania:

- brak świadomej zgody pacjenta
- pacjenci niestabilni hemodynamicznie, u których nieznaczne przedłużenie zabiegu w ostrym stanie wiązałoby się z niepotrzebnym, dodatkowym ryzykiem
- chorzy zakwalifikowani po koronarografii do CABG lub chorzy bez istotnych zwężeń zakwalifikowani do leczenia zachowawczego

Chorzy przed włączeniem do badania zostali poinformowani o wszystkich aspektach badania i podpisali stosowny formularz zgody (NKBBN/37/2016)

Jedna pacjentka, pomimo stosownej informacji, nie zgłosiła się na kontrolną hospitalizację w związku z czym analizie statystycznej poddano 32 chorych.

Wśród pacjentów poddanych analizie było 5 kobiet (15.6%) i 27 mężczyzn (84.4%). Poza wynikami uzyskanymi z samych pomiarów FFR analizowano także choroby współistniejące, badania laboratoryjne, aspekty techniczne zabiegów PCI oraz poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiac events*, MACE) takie jak: nieplanową rewaskularyzację badanego naczynia (ang. *target vessel revascularization*, TVR), ewentualną zakrzepicę oraz restenozę w stencie (ang. *stent thrombosis*, ST; *stent restenosis*, SR), kolejny MI oraz zgon.

3.2 Metodologia wykonywanych pomiarów FFR

Badanie FFR polega na wprowadzeniu do światła naczynia wieńcowego dedykowanego przewodnika bądź mikrocewnika z czujnikiem ciśnienia i umieszczeniu go w 1/3 dystalnej części naczynia za zwężeniem widocznym w angiografii. Wynik FFR to iloraz średniego ciśnienia w naczyniu wieńcowym mierzonego dystalnie za zwężeniem (P_d) do średniego ciśnienia panującego w aorcie (P_a) w warunkach maksymalnej hiperemii. Obydwie krzywe ciśnienia zapisywane są w postaci jednoczasowych wykresów w trakcie pomiaru, po czym urządzenie wyznacza punkt, w którym różnica wyników była najwyższa i wylicza wynik FFR. Operator ma za zadanie przeanalizować uzyskane wykresy i w razie potrzeby zoptymalizować położenie markera tak, aby wyeliminować ewentualne błędy automatycznego pomiaru związane choćby z zaburzeniami rytmu serca w trakcie badania.

Badanie FFR przedłuża tylko nieznacznie całą procedurę koronarografii i angioplastyki (5-10 minut), wymaga nieco większej ilości promieniowania i ok. 5-10ml dodatkowego kontrastu. Badanie jest bezpieczne dla pacjenta i wykonywane przez doświadczony zespół nie zwiększa istotnie ryzyka dla chorego. Procedura jest uznana i standardowo wykonywana w pracowniach kardiologii inwazyjnej na całym świecie.

3.3. Protokół badania (Rycina 3)

Koronarografię wykonywano po podaniu nitratów ic. u wszystkich pacjentów. Identyfikacji zwężenia *culprit* dokonywano na podstawie obrazu angiograficznego i elektrokardiograficznego oraz danych klinicznych. Angioplastyka IRA była wykonywana przez doświadczonych operatorów zgodnie z aktualnymi zaleceniami ESC oraz wynikami dużych badań klinicznych. Decyzję co do sposobu leczenia przeciwplatekowego, ewentualnej trombektomii aspiracyjnej, podania blokera receptora glikoproteinowego IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) i implantowanego stentu podejmował za każdym razem operator. Po zabiegu dokonywano dokładnej analizy zwężenia typu *non-culprit* na podstawie obrazu angiograficznego z pomiarem minimalnej średnicy naczynia w miejscu zwężenia (ang. *minimal lumen diameter*, MLD) i %DS z użyciem ilościowej angiografii wieńcowej QCA (ACOM PC 5.01, Siemens Medical Systems, Inc., Malvern, Pennsylvania) oraz określeniem przepływu w skali TIMI (ang. *trombolysis in myocardial infarction*). Wszystkie parametry angiograficzne były oceniane przez dwóch niezależnych operatorów. Po podaniu kolejnej dawki nitratów ic. (diazotan izosorbidu- 200µg) prowadnik FFR (Pressure-Wire AeriS, St. Jude Medical, Plymouth, USA) umieszczano za miejscem zwężenia typu *non-culprit* w 1/3 dystalnej części naczynia. Badania wykonywano przy użyciu cewników prowadzących bądź diagnostycznych co najmniej 6F. Położenie prowadnika w naczyniu rejestrowano u każdego chorego tak, aby operator podczas kontrolnego badania mógł umieścić czujnik ciśnienia dokładnie w tej samej pozycji. Podczas pomiaru FFR do wywołania hiperemii podawano 250µg adenozyiny ic. do LCA i 200µg ic. do RCA, następnie cewnik przepłukiwano solą fizjologiczną (10ml). W związku z podawaniem leku ic. wykonywano dwa pomiary i zapisywano wynik, który był średnią z obu pomiarów. W kolejnym etapie, po uzyskaniu spoczynkowego gradientu ciśnień na poziomie wartości wyjściowych, wykonywano pomiar FFR z papaweryną (20mg ic. do

LCA i 15mg ic. do RCA). Po podaniu leku, pomiar rozpoczynano, z racji specyfiki działania papaweryny, po około 15 sekundach po przepłukaniu cewnika solą fizjologiczną (10ml).

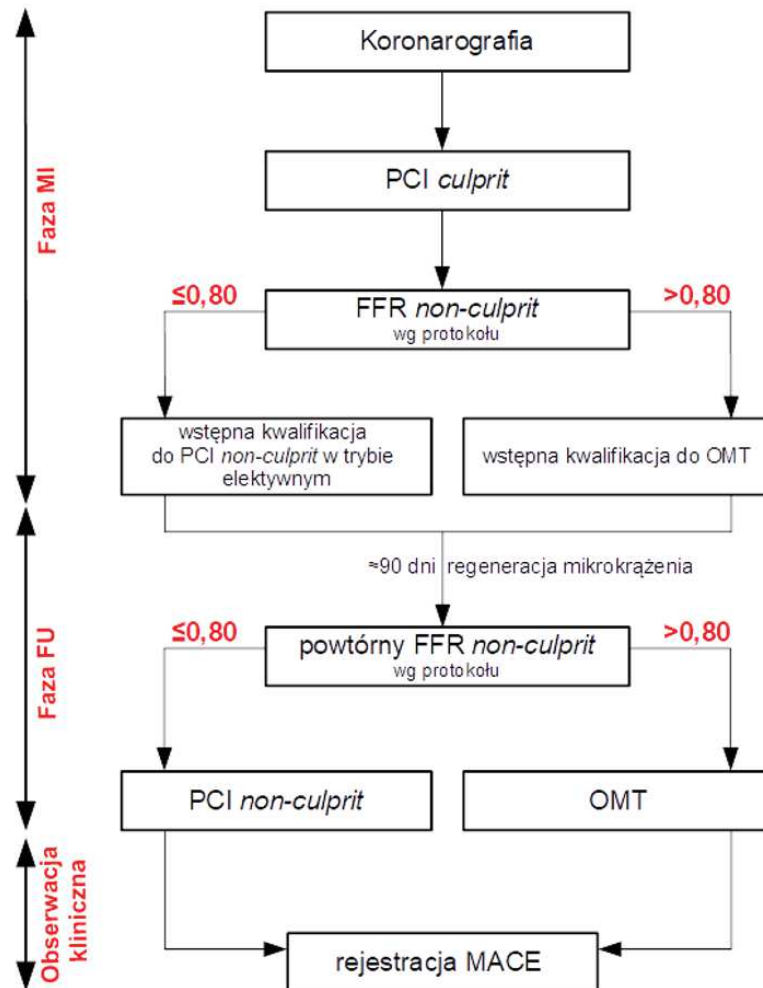
Wyrównywanie ciśnień i pomiar FFR wykonywano po usunięciu igły z zastawki i przepłukaniu systemu solą fizjologiczną (10ml). Po wykonanych pomiarach czujnik ciśnienia umieszczano ponownie na końcu cewnika, aby zweryfikować właściwe wyrównanie ciśnień i tym samym wyeliminować zjawisko tzw. *driftu*.⁶² Jeśli wyrównanie ciśnień było nieodpowiednie pomiary powtarzano.

Podawanie papaweryny ic. dawało możliwość wykonania tzw. *pullback* FFR, czyli wycofania przewodnika z czujnikiem ciśnienia w trakcie hiperemii tak, aby na wykresie ciśnień móc obserwować zmienność krzywej i przez to dokładniej lokalizować miejsce istotnego zwężenia w naczyniu. Podobne możliwości daje również stosowanie adenozyliny iv. w przeciwieństwie do podawania ic. kiedy to jej czas działania jest bardzo krótki i wynosi około 10 sekund.

Wszyscy chorzy mieli również w trakcie pierwszej hospitalizacji wykonywane badanie echokardiograficzne oraz badania laboratoryjne takie jak: poziom kreatyniny ze wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (ang. *glomerular filtration rate*, GFR), stężenie hemoglobiny (Hb), markerów martwicy mięśnia sercowego (troponina I, TnI oraz izoenzym sercowy kinazy kreatynowej- *creatine kinase MB*, CK-MB), cholesterol całkowity oraz stężenie lipoprotein niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*, LDL).

Kontrolne badanie angiograficzne, po podaniu nitratów ic., wykonywano po około 3 miesiącach od pierwszego badania. W koronarografii uwidaczniano zarówno efekt zabiegu w IRA, jak również zwężenia typu *non-culprit* w projekcjach analogicznych do pierwotnego badania. W kolejnym etapie wykonywano pomiar FFR w zwężeniach typu *non-culprit* ze szczególnym uwzględnieniem umiejscowienia czujnika ciśnienia w tej samej pozycji. Protokół pomiaru FFR, kolejność i dawki podawanych leków były takie

samo jak podczas badania w trakcie MI. Operator, mając do dyspozycji całokształt obrazu klinicznego i wynik FFR, podejmował za każdym razem indywidualnie decyzję co do ewentualnego leczenia inwazyjnego zwężeń typu *non-culprit*.



Rycina 3. Algorytm postępowania w badaniu. PCI, przezskórna interwencja wieńcowa; FFR, cząstkowa rezerwa przepływu wieńcowego; OMT, optymalne leczenie zachowawcze; MI, zawał serca; FU, okres obserwacji; MACE, poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe

4. ANALIZA STATYSTYCZNA

Zmienne o charakterze ciągłym przedstawiono za pomocą średniej \pm odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*, SD), a zmienne jakościowe za pomocą proporcji. Zgodności rozkładu zmiennych ciągłych z rozkładem normalnym sprawdzano z użyciem testu Kołmogorowa-Smirnowa. Istotność statystyczną różnic między średnimi zmiennych ciągłych niezależnych o rozkładzie normalnym oceniano testem t-Studenta, a zmiennych ciągłych niezależnych o rozkładzie niezgodnym z rozkładem normalnym testem U Manna-Whitneya. Zmienne kategoryczne porównano za pomocą testu χ^2 Pearsona. Celem porównania wyników z trzech grup zastosowano analizę wariancji (ang. *analysis of variance*, ANOVA) z testem post-hoc (test najmniejszej istotnej różnicy, NIR) lub testem Kruskala-Waliisa adekwatnie do rozkładu zmiennych. Do oznaczenia czułości i specyficzności metod skonstruowano krzywe ROC (ang. *receiver operating characteristic*). Korelacje, w zależności od rozkładu zmiennych, oceniano testem korelacji Pearsona lub testem korelacji Spermmana. Na podstawie dostępnej literatury liczebność grupy badanej, przy mocy statystycznej równej 0.80, powinna wynosić $n=31$. Za istotność statystyczną przyjęto $p<0.05$. Wszystkie obliczenia zostały wykonane przy pomocy programu SPSS software (v. 21, SPSS Inc, Chicagao, Illionois, USA).

5. WYNIKI

5.1. Wyściowa charakterystyka pacjentów

Analizie statystycznej poddano 50 zwężeń naczyń wieńcowych typu *non-culprit* u 32 pacjentów w tym 5 kobiet (15.6%) i 27 mężczyzn (84.4%). W fazie ostrej i na etapie kontrolnego badania (ang. *follow-up*, FU) wykonano łącznie 200 pomiarów FFR. Średni wiek pacjentów wynosił 64.4 ± 10.6 lata (**Tabela 1**).

Tabela 1	Charakterystyka grupy badanej
Wiek	64.4 ± 10.6
Płeć żeńska	5 (15.6%)
MI w wywiadzie	6 (18.8%)
Nadciśnienie tętnicze	26 (82.3%)
Cukrzyca	6 (18.8%)
Hiperlipidemia	19 (57.4%)
Nikotynizm czynny	12 (37.5%)
Nikotynizm w wywiadzie	10 (31.4%)
Migotanie przedsionków	5 (15.6%)
Miażdżyca tętnic obwodowych	5 (15.6%)
Udar mózgu w wywiadzie	3 (9.4%)
Przewlekła choroba nerek	5 (15.6%)

5.2. Hospitalizacja w trakcie zawału serca (MI)

W grupie badanej, przy przyjęciu, u 10 pacjentów (31.25%) rozpoznano STEMI, a u 22 (68.75%) NSTEMI. Czas trwania objawów od początku dolegliwości do momentu leczenia inwazyjnego wynosił średnio 13.9 ± 17.6 h. Długość pierwszej hospitalizacji

związanej z MI wynosiła średnio 7.7 ± 11.3 dni, średnia LVEF w okresie okołozawałowym (tzn. w pierwszych 2 dniach hospitalizacji) wynosiła $48.3 \pm 8.9\%$. Najważniejsze wyniki przedstawiono poniżej (**Tabela 2**).

Tabela 2	Parametry laboratoryjne- hospitalizacja w trakcie MI
Tnl przy przyjęciu (ng/ml)	5.7 ± 12.8
CK-MB przy przyjęciu (ng/ml)	20.6 ± 38.9
Tnl maksymalna wartość (ng/ml)	26.3 ± 91.1
CK-MB maksymalna wartość (ng/ml)	47.4 ± 61.6
Hb przy przyjęciu (g/dl)	14.7 ± 1.4
Hb przy wypisie (g/dl)	13.7 ± 1.6
Kreatynina przy przyjęciu (mg/dl)	1.4 ± 1.9
Kreatynina przy wypisie (mg/dl)	1.4 ± 2.1
GFR przy przyjęciu (ml/min/1,73m ²)	69.3 ± 22.9
GRF przy wypisie (ml/min/1,73m ²)	71.2 ± 20.4
Cholesterol całkowity (mg/dl)	188.9 ± 39.9
LDL cholesterol (mg/dl)	115.7 ± 39.4

Naczyniem typu *culprit*, najczęściej występującym, zarówno u chorych z rozpoznaniem STEMI jak i NSTEMI, była gałąź przednia zstępująca (ang. *left anterior descending*, LAD) (**Tabela 3**). W związku z tym, że u chorych z STEMI naczynie odpowiedzialne za zawał jest najczęściej zamknięte lub krytycznie zwężone, procentowy stopień zwężenia był u tych chorych istotnie wyższy.

Tabela 3

Naczynie IRA- podział

	STEMI (n=10)	NSTEMI (N=22)	P
%DS	99.2 ± 1.6	87.9 ± 10.3	p<0.05
LM	0	1 (4.5%)	p=NS
LAD	4 (40%)	8 (36.4%)	p=NS
Cx	2 (20%)	3 (13.6%)	p=NS
AL	0	1 (4.5%)	p=NS
OM	1 (10%)	1 (4.5%)	p=NS
Dg	1 (10%)	1 (4.5%)	p=NS
LPL	0	2 (9%)	p=NS
RCA	2 (20%)	5 (22.7%)	p=NS

Stosowanie trombektomii aspiracyjnej i podawanie blokera GP IIb/IIIa z racji specyfiki MI udokumentowano u 2 pacjentów z STEMI. W obu grupach najczęściej stosowano stenty DES uwalniające ewerolimus (ang. *everolimus-eluting stent*, EES) i sirolimus (ang. *sirolimus-eluting stent*, SES) (**Tabela 4**).

Tabela 4Leczenie inwazyjne *culprit*

	STEMI (n=10)	NSTEMI (N=22)	P
Trombektomia aspiracyjna	2 (20%)	0	p<0.05
Bloker GP IIb/IIIa	7 (70%)	0	p<0.05
Predylatacja	9 (90%)	17 (77.3%)	p=NS
Ciśnienie predylatacji (atm.)	16.9 ± 3.9	17.2 ± 6.3	p=NS
<i>Direct stenting</i>	1 (10%)	5 (22.7%)	p=NS

Stent EES	5 (50%)	12 (42.9%)	p=NS
Stent ZES	0	0	p=NS
Stent BES	1 (10%)	6 (21.4%)	p=NS
Stent SES	4 (40%)	10 (35.7%)	p=NS
Długość stentu (mm)	22.5 ± 5.9	22 ± 8.4	p=NS
Średnica stentu (mm)	3.3 ± 0.8	3.1 ± 0.5	p=NS
Ciśnienie- stent (atm.)	15.2 ± 3.7	17 ± 3.6	p=NS
Postdylatacja	1 (10%)	10 (45.5%)	p<0.05
Ciśnienie postdylatacji (atm.)	20	21 ± 8.4	p=NS
Efekt PCI w skali TIMI	2.9 ± 0.3	3	p=NS

Najczęstszym dostępem naczyniowym wykorzystywanym u chorych w badaniu była tętnica promieniowa, zarówno w fazie ostrej jak i w 3-miesięcznej obserwacji (**Tabela 5**).

Tabela 5

Dostęp naczyniowy w fazie MI i FU

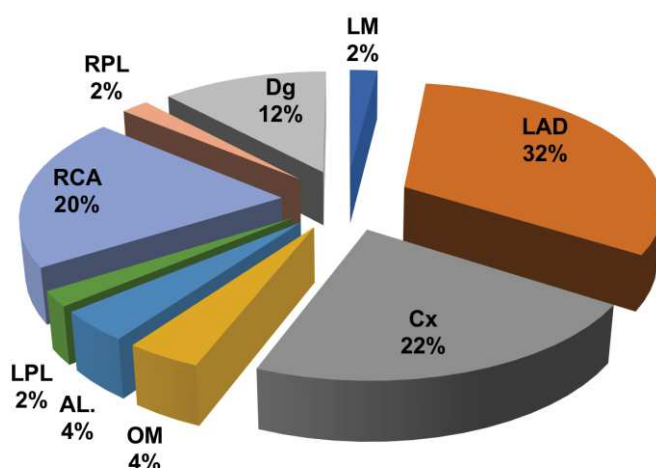
	Koronarografia MI	Koronarografia FU	P
Tętnica promieniowa	30 (93.8%)	31 (96.9%)	p=NS
Tętnica udowa	1 (3.1%)	0	p=NS
Tętnica ramienna	1 (3.1%)	1 (3.1%)	p=NS

5.3. Ocena angiograficzna i pomiary FFR zwężeń typu *non-culprit*

Czas pomiędzy badaniem w fazie ostrej a kontrolnym pomiarem FFR wynosił średnio 99.4 ± 28.6 dni. Jedynie 5 chorych miało ten czas krótszy niż 90 dni w zakresie 61-89 dni.

Zwężenia typu *non-culprit*, podlegające pomiarowi FFR zlokalizowane były najczęściej w LAD. W dalszej kolejności dotyczyły one gałęzi okalającej (ang. *circumflex artery*, Cx) i RCA, istotnie rzadziej występowały w pozostałych naczyniach (**Rycina 4**).

Średni stopień zwężenia typu *non-culprit* wynosił $66.43 \pm 8.78\%$ w trakcie MI i $65.92 \pm 10.34\%$ w fazie stabilnej ($p=NS$). Zdecydowaną większość stanowiły zmiany graniczne od 50 do 70 (%DS). Jedynie 12 zwężeń spośród 50 było ≥ 70 (%DS).



Rycina 4. Lokalizacja zwężeń naczyń wieńcowych typu *non-culprit* ocenianych w badaniu

5.3.1. Porównanie pomiarów spoczynkowych gradientów Pd/Pa w fazie ostrej MI i w 3-miesięcznej obserwacji

Spoczynkowy gradient Pd/Pa w zwężeniach typu *non-culprit* wynosił średnio 0.92 ± 0.06 w trakcie MI i 0.93 ± 0.06 w kontrolnym badaniu ($p<0.05$). Zarówno procentowy stopień zwężenia (%DS) jak i minimalna średnica naczyń w miejscu zwężenia (ang. *minimal lumen diameter*, MLD) nie wykazywały istotnej zmienności w czasie. Nie obserwowano progresji stopnia zwężenia u żadnego pacjenta, co mogłoby mieć istotny wpływ na ewentualną różnicę w uzyskanych wartościach FFR pomiędzy fazą ostrą i fazą FU (**Tabela 6**).

Tabela 6

Porównanie %DS, gradientu spoczynkowego i MLD

	Koronarografia MI	Koronarografia FU	P
%DS	66.43 ± 8.78	65.92 ± 10.34	p=NS
Pd/Pa	0.92 ± 0.06	0.93 ± 0.06	p<0.05
MLD (mm)	1.58 ± 0.54	1.6 ± 0.56	p=NS

5.3.2. Adenozyna i papaweryna w pomiarach FFR

Średnia wartość FFR mierzona w fazie ostrej wynosiła dla adenozyny i papaweryny odpowiednio 0.83 ± 0.09 i 0.82 ± 0.10 (p=NS). Średni FFR mierzony w trakcie angiografii kontrolnej wynosił dla adenozyny i papaweryny odpowiednio 0.81 ± 0.10 i 0.79 ± 0.11 (p=NS, **Tabela 7**). Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy wynikami FFR uzyskanymi w trakcie MI w porównaniu z rezultatami pomiarów z fazy FU, zarówno po zastosowaniu adenozyny (FFR MI vs. FFR FU: 0.83 ± 0.09 vs. 0.81 ± 0.10 ; p<0.05) jak i papaweryny (FFR MI vs. FFR FU: 0.82 ± 0.10 vs. 0.79 ± 0.11 ; p<0.05, **Tabela 7**).

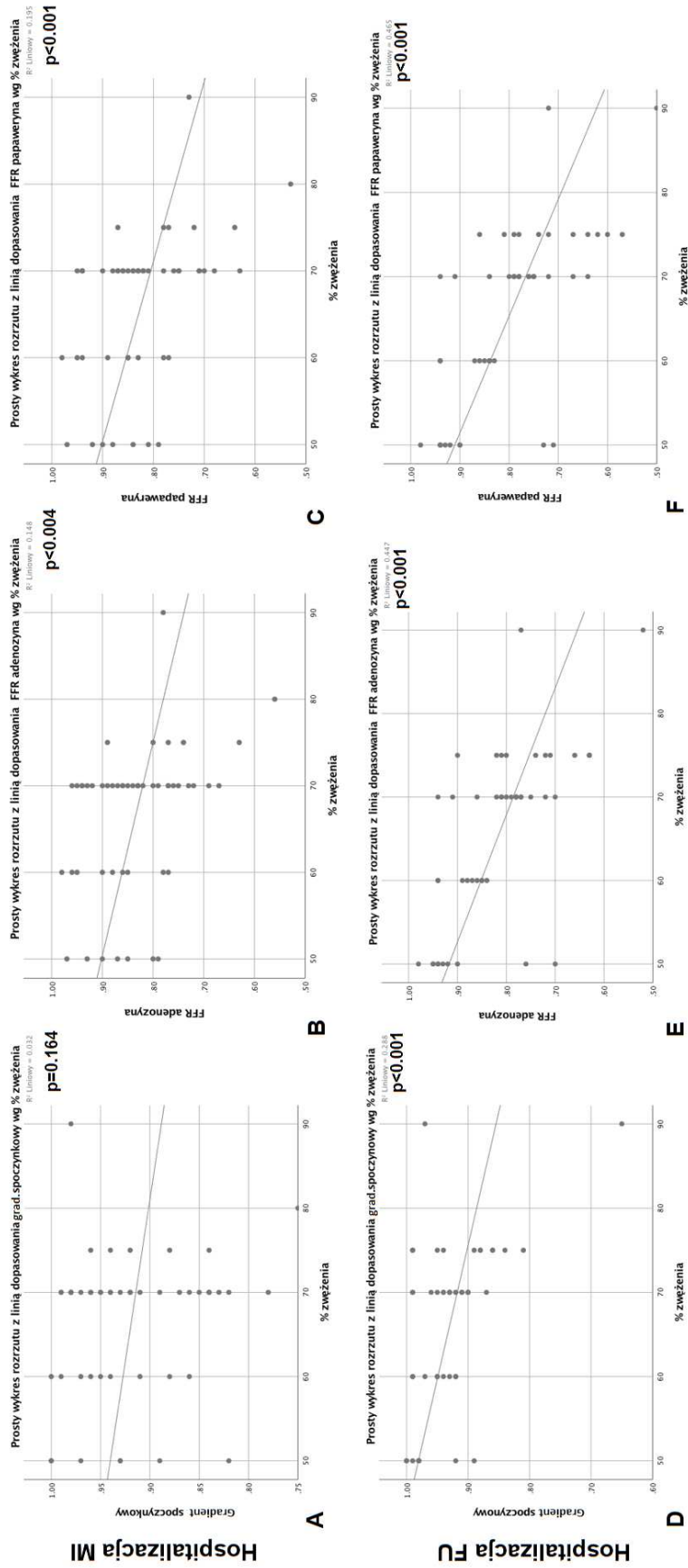
Tabela 7

Porównanie skuteczności adenozyny i papaweryny w indukcji hiperemii w fazie MI i FU

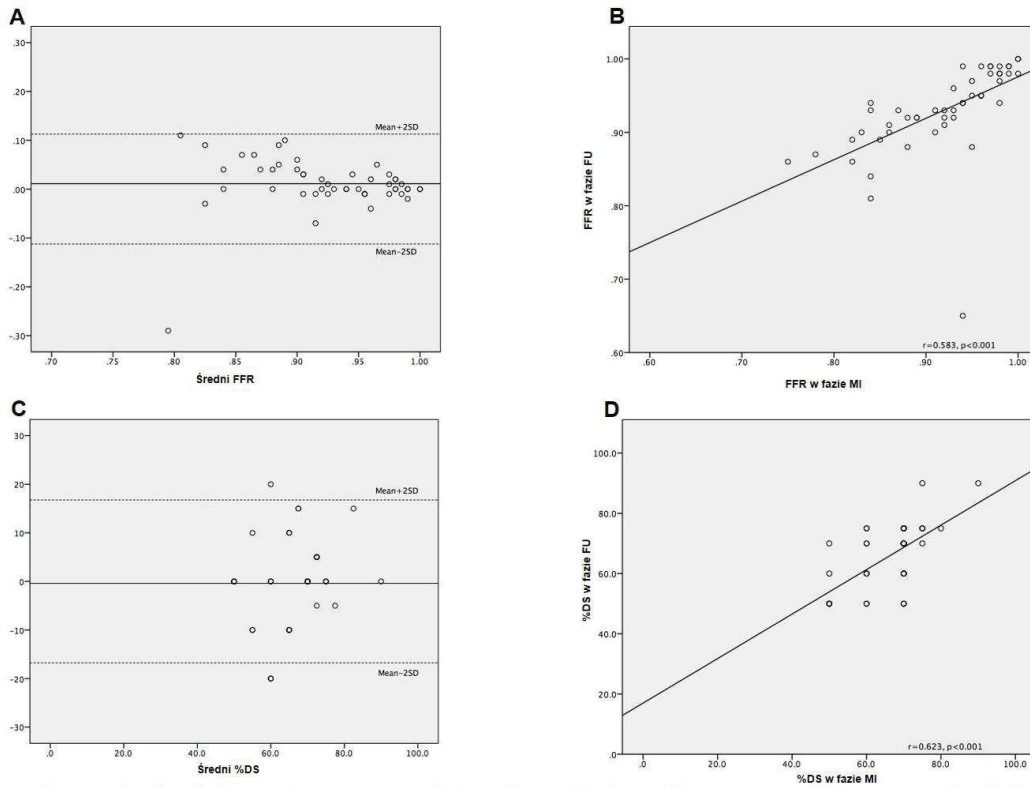
	FFR adenozyna	FFR papaweryna	P
Koronarografia MI	0.83 ± 0.09	0.82 ± 0.10	p=NS
Koronarografia FU	0.81 ± 0.10	0.79 ± 0.11	p=NS
P	<0.05	<0.05	

Na **Rycinie 5** przedstawiono korelacje między %DS i gradientem spoczynkowym/FFR po podaniu adenozyiny i papaweryny w fazie ostrej MI oraz w 3-miesięcznej obserwacji. Na **Rycinie 6** umieszczono plot Blanda-Altmana obrazujący zmiany FFR oraz %DS między fazą MI a fazą FU w stosunku do średniego pomiaru FFR. Średnia różnica między pomiarami FFR w fazie MI oraz w fazie FU wynosiła 0.011 (zakres od -0.29 do 0.11). Ponadto, wyniki badania wskazują, iż powtarzalność pomiarów FFR wykonywanych w fazie ostrej i w fazie FU była niższa w stosunku do powtarzalności %DS (odpowiednio: $r=0.583$, $p<0.001$; $r=0.623$, $p<0.001$, **Rycina 6**)

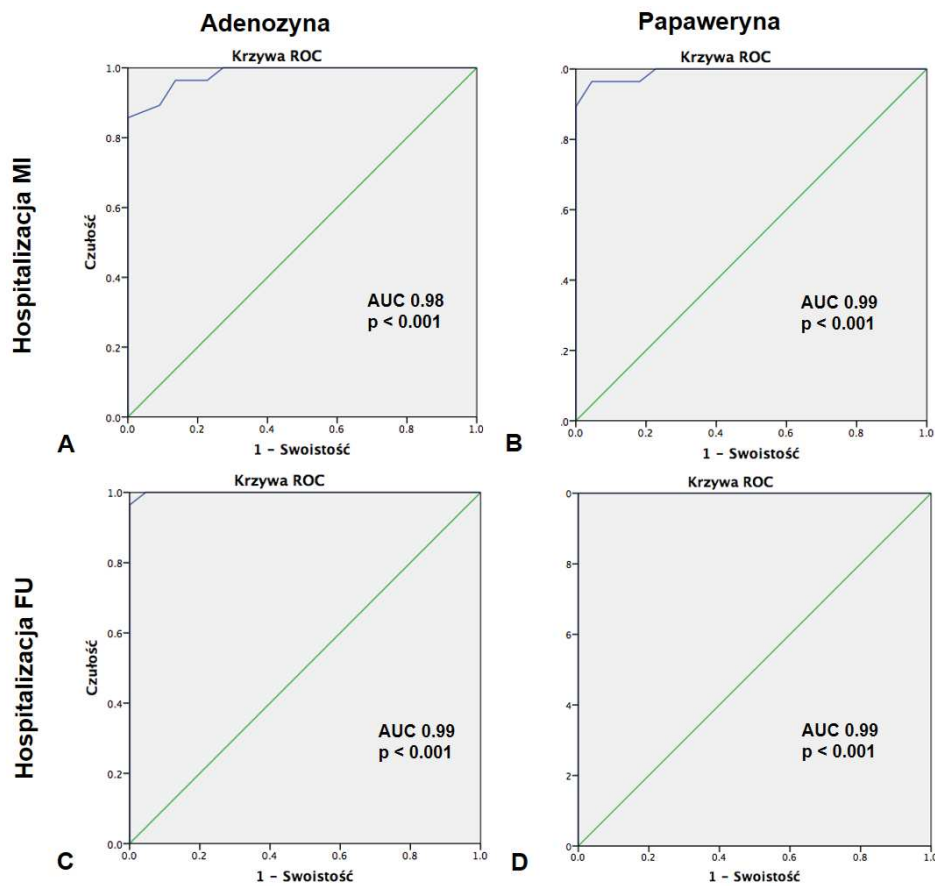
Rycina 7 przedstawia krzywe ROC skuteczności FFR jako testu diagnostycznego po zastosowaniu adenozyiny i papaweryny w hospitalizacji indeksowej (odpowiednio: AUC 0.98, 95%CI 0.95-1.00, $p<0.001$; AUC 0.99, 95%CI 0.99-1.00, $p<0.001$) oraz w obserwacji 3-miesięcznej (odpowiednio: AUC 0.99, 95%CI 0.99-1.00, $p<0.001$; AUC 0.99, 95%CI 0.99-1.00, $p<0.001$). W **Tabeli 8** przedstawiono punkty odcięcia dla pomiarów FFR oraz ich czułość i swoistość po podaniu adenozyiny i papaweryny w fazie MI i w fazie FU. Największą moc predykcyjną w fazie MI miał FFR <0.85 dla adenozyiny i <0.84 dla papaweryny.



Rycina 5. Korelacje między %DS i gradientem spoczynkowym w fazie ostrej MI (**A**), po podaniu adenozyjny w fazie ostrej MI (**B**), po podaniu papaweryny w fazie ostrej MI (**C**); korelacja między %DS i gradientem spoczynkowym w 3-miesięcznej obserwacji (**D**), po podaniu adenozyjny w 3-miesięcznej obserwacji (**E**), po podaniu papaweryny w 3-miesięcznej obserwacji (**F**)



Rycina 6. Plot Blanda-Altmana obrazujący zmiany FFR między fazą MI a fazą FU vs. średni pomiar FFR (A); korelacja między pomiarem FFR w fazie MI i fazie FU (B); zmiany %DS między fazą MI a fazą FU vs. średni %DS (C); korelacja między %DS w fazie MI i fazie FU (D)



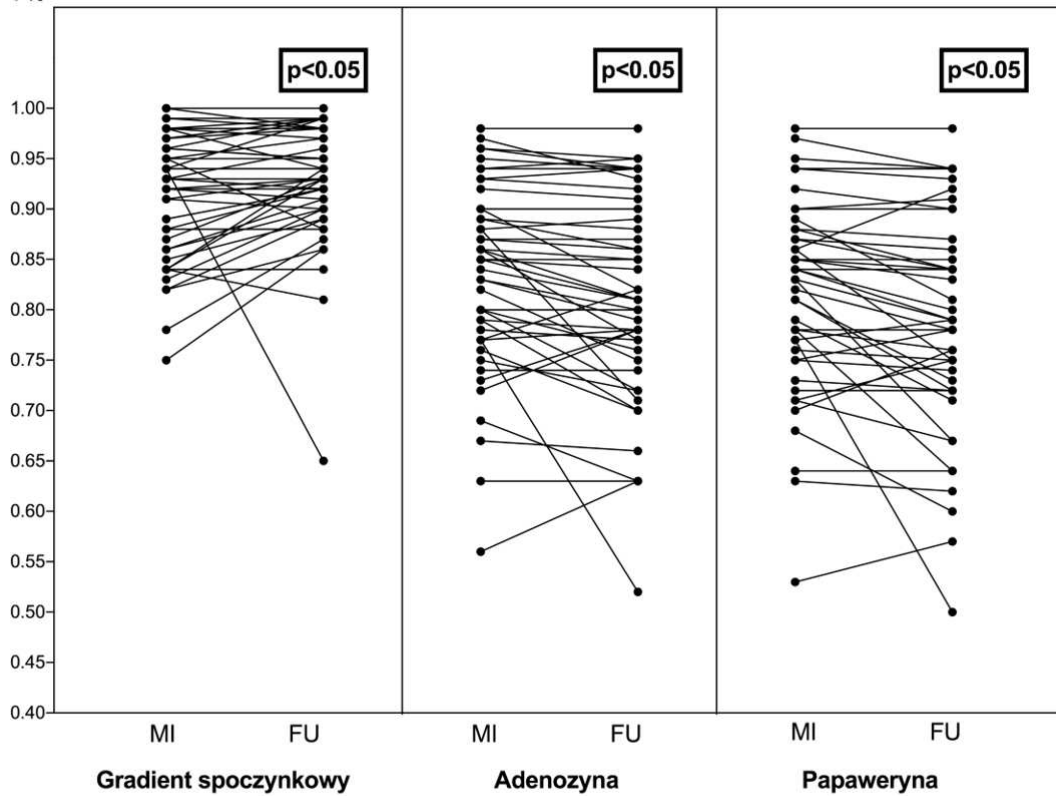
Rycina 7. Krzywe ROC dla pomiarów FFR po podaniu adenozyny i papaweryny w ostrej fazie MI (odpowiednio, A i B) oraz w obserwacji 3-miesięcznej (odpowiednio, C i D)

Tabela 8

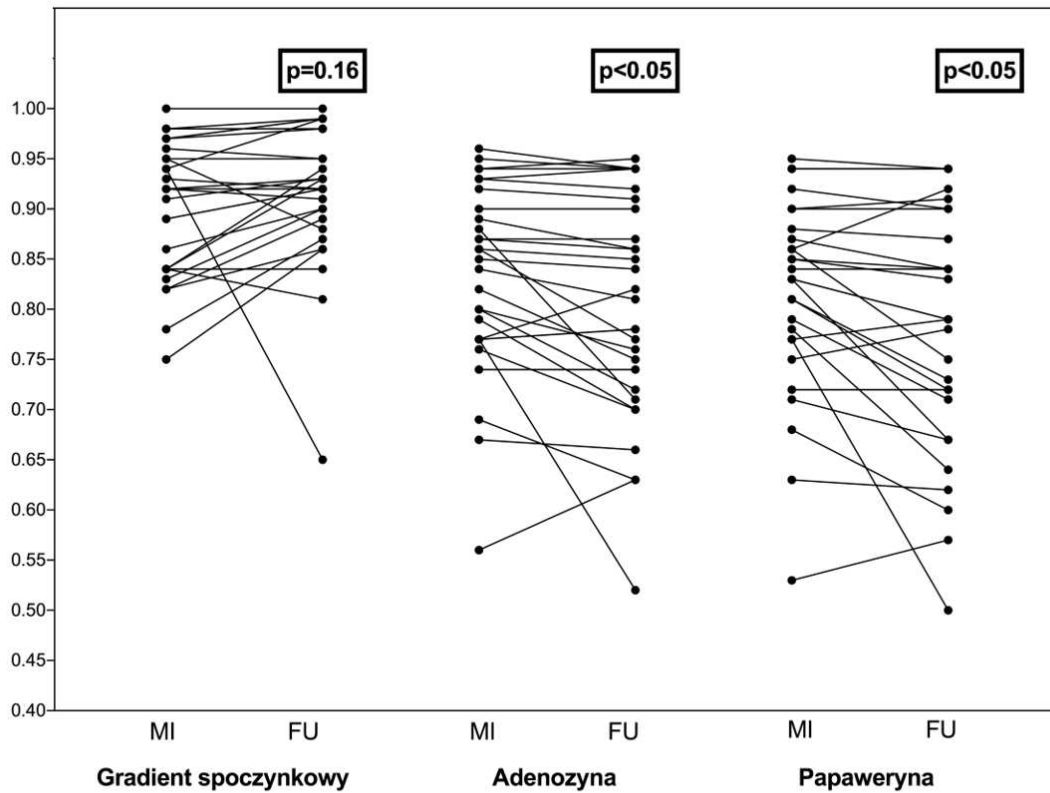
Czułość i swoistość pomiarów FFR w fazie MI i fazie FU

	Wartość FFR	Czułość	Swoistość
FFR adenozyna MI	FFR <0.80	84%	97%
	FFR <0.85	100%	84%
FFR papaweryna MI	FFR <0.80	95%	100%
	FFR <0.84	100%	81%
FFR adenozyna FU	FFR <0.80	77%	100%
FFR papaweryna FU	FFR <0.80	96%	100%

Wyniki obrazujące wartości FFR mierzone w zmianach typu *non-culprit* w fazie ostrej MI oraz w 3-miesięcznej obserwacji przedstawione zostały na **Rycinie 8**. Dodatkowo przedstawiono wyniki pomiarów FFR i ich kształtowanie się w czasie dla subpopulacji pacjentów z obniżoną LVEF (LVEF<50%, **Rycina 9**). W przypadku 9 zwężeń, nieistotny wynik FFR (FFR >0.80) w fazie MI zmienił się istotnie dając rezultaty ≤ 0.80 , wskazujące na konieczność rewaskularyzacji. Ma to kluczowe znaczenie, bo zmienia strategię postępowania w danym przypadku. W tej podgrupie zmian (n=9) maksymalną wartością FFR mierzoną w ostrej fazie był wynik 0.84.



Rycina 8. Ploty obrazujące wartości FFR mierzone w zmianach typu *non-culprit* w fazie ostrej MI oraz w 3-miesięcznej obserwacji (FU)



Rycina 9. Ploty obrazujące wartości FFR mierzone w zmianach typu *non-culprit* w fazie ostrej MI oraz w 3-miesięcznej obserwacji (FU) dla subpopulacji pacjentów z obniżoną LVEF (LVEF $<50\%$)

5.3.3. Powikłania po pomiarach FFR z zastosowaniem adenozyiny i papaweryny

W trakcie wykonywania pomiarów FFR nie zaobserwowano żadnych istotnych powikłań zarówno mechanicznych wynikających z uszkodzenia naczynia przez cewnik czy prowadnik FFR, jak również powikłań związanych z podawaniem adenozyiny czy papaweryny, tj. bradykardia, bloki przedsionkowo-komorowe, nadkomorowe i komorowe arytmie. Rejestrowano jedynie niegroźne przemijające uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej związane z podawaniem adenozyiny ic.

5.4. Strategia postępowania terapeutycznego po wykonaniu pomiarów FFR w zwężeniach typu *non-culprit*

Decyzja co do leczenia inwazyjnego zwężeń typu *non-culprit* była za każdym razem podejmowana indywidualnie przez operatora podczas kontrolnej koronarografii. Niespełna połowa zmian typu *non-culprit* (n=22) została zakwalifikowanych do PCI (**Tabela 9**). Pozostałe zmiany (n=28) zaliczono do grupy optymalnego leczenia zachowawczego (ang. *optimal medical therapy*, OMT).

Tabela 9	Leczenie inwazyjne zwężeń typu <i>non-culprit</i>
Predylatacja	12 (48%)
Ciśnienie predylatacji (atm.)	17.3 ± 2.5
Direct stenting	13 (52%)
Stent EES	15 (55.6%)
Stent ZES	2 (7.4%)
Stent BES	5 (18.5%)
Stent SES	4 (14.8%)
BRS	1 (3.7%)

Długość stentu (mm)	22.2 ± 10.5
Średnica stentu (mm)	2.8 ± 0.5
Ciśnienie- stent (atm.)	17 ± 4.1
Postdylatacja	10 (40%)
Ciśnienie postdylatacji (atm.)	22.8 ± 5.6
Efekt PCI w skali TIMI	3

W przypadku czterech zwężeń typu *non-culprit* zdecydowano o konieczności leczenia inwazyjnego pomimo negatywnego wyniku FFR. Wszystkie te sytuacje dotyczyły zmian zlokalizowanych w RCA, w dużych dominujących tętnicach wieńcowych. Kwalifikacja do leczenia interwencyjnego była za każdym razem podyktowana utrzymującymi się typowymi dolegliwościami chorego i obrazem angiograficznym.

5.5. Obserwacja kliniczna pacjentów poddanych pomiarom FFR zwężeń typu *non-culprit*

W 12-miesięcznej obserwacji udokumentowano 2 przypadki istotnej restenozy w stentach implantowanych podczas hospitalizacji indeksowej w zmianach typu *culprit* i związaną z tym konieczność wykonania powtórnej PCI. U jednego pacjenta udokumentowano restenozę w dwóch zwężeniach typu *non-culprit* po 188 dniach od kontrolnego badania, leczonych pierwotnie PCI z implantacją stentów EES. W związku z powyższym zastosowano stenty SES w trakcie jednej procedury i skontrolowano po 6 miesiącach z potwierdzeniem dobrego efektu zabiegu. W trakcie okresu obserwacji nie zanotowano innych poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

6. DYSKUSJA

Tabela 10

Ocena FFR u chorych z MI⁶³

(zmodyfikowane na podstawie: Zuk G. i wsp., *Cardiol J* 2017 24, 4: 426–435)

Badanie	Rok	Liczba pacjentów (n)	Cel	Wnioski
Samady H. i wsp. ⁶⁴ JACC	2006	48 STEMI NSTEMI	Ocena FFR w IRA wcześniej po MI jako użyteczne narzędzie w identyfikacji niedokrwienia	FFR IRA może być użytecznym narzędziem w identyfikacji odwracalnego niedokrwienia u chorych z MI
Ntalianis A. i wsp. ⁴² JACC	2010	101 STEMI NSTEMI	Ocena wiarygodności pomiarów FFR w zwężeniach typu <i>non-culprit</i> w fazie ostrej MI	Istotność zwężeń typu <i>non-culprit</i> może być wiarygodnie oceniana z wykorzystaniem FFR
Cuculi F. i wsp. ¹⁴ JACC	2014	82 STEMI	Ocena FFR, IMR i CFR w zwężeniach <i>culprit</i> u pacjentów poddawanych pierwotnej PCI w STEMI	Mikrokrążenie wieńcowe zaczyna się regenerować 24h po MI i proces ten trwa nawet do 6 miesięcy. Pomiędzy fazą ostrą i fazą FU następuje istotna redukcja wartości FFR
Engstrøm T. i wsp. ⁶⁵ Lancet	2015	627 STEMI	Porównanie kompletnej rewaskularyzacji z użyciem FFR do pierwotnej PCI jedynie naczyń <i>culprit</i> u chorych z STEMI	Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w śmiertelności i kolejnych MI
Layland J. i wsp. ⁴¹ Eur Heart J	2015	350 NSTEMI	Porównanie postępowania opartego na ocenie FFR z kwalifikacją opartą o obraz angiograficzny u chorych z NSTEMI	U chorych leczonych na podstawie oceny angiograficznej zanotowano wyższą częstość kolejnych interwencji wieńcowych
Layland J. i wsp. ⁴³ Circ Cardiovasc Interv	2015	106 NSTEMI	Ocena diagnostycznej przydatności FFR w porównaniu z 3.0-T MRI perfuzyjnym u chorych NSTEMI	Wykazano wysoką zgodność oceny FFR z obszarami niedokrwienia ujawnionymi w 3.0-T MRI perfuzyjnym
Hakeem A. i wsp. ⁶⁶ JACC	2016	206 STEMI NSTEMI	Ocena użyteczności stosowania FFR u pacjentów z MI zakwalifikowanych do leczenia zachowawczego na podstawie negatywnego wyniku FFR	Odroczenie PCI na podstawie negatywnego wyniku FFR u chorych z MI jest związane z gorszymi wynikami w porównaniu do pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. U pacjentów z MI wskazana jest ostrożność w stosowaniu punktu odcięcia istotności zwężenia w FFR

				zaczepniętego z badań na chorych ze stabilną chorobą wieńcową
Ahmed N. i wsp. ⁶⁶ Int J Cardiol	2016	648 STEMI NSTEMI	Ocena bezpieczeństwa pomiarów FFR i IMR z użyciem adenozyiny u chorych z IM	Ocena FFR i IMR u chorych z MI jest bezpieczną metodą diagnostyczną
Smits PC. i wsp. ⁶⁷ N Engl J Med	2017	885 STEMI	Porównanie kompletnej rewaskularyzacji opartej o ocenę FFR z pierwotną PCI IRA u chorych z STEMI	Wykazano przewagę kompletnej rewaskularyzacji z użyciem FFR w porównaniu z pierwotną PCI IRA

6.1. Miejsce FFR w ostrej fazie MI w literaturze światowej

Ocena FFR u chorych w ostrej fazie MI jest aktualnym tematem a wyniki badań, które dotychczas przeprowadzono w tym zakresie są istotnie rozbieżne (**Tabela 10**). Jednym z pierwszych wieloośrodkowych, randomizowanych badań dotyczących oceny FFR u chorych z MI było badanie FAMOUS-NSTEMI.^{40,41} W badaniu porównano ocenę angiograficzną vs. ocenę FFR jako punkt odniesienia do dalszego postępowania z chorym. Do badania włączono stabilnych hemodynamicznie chorych z NSTEMI (n=350). Po ocenie angiograficznej chorych sklasyfikowano do jednej z trzech grup postępowania (CABG + OMT, PCI + OMT, lub tylko OMT). Następnie wykonano pomiar FFR we wszystkich naczyniach wieńcowych, w których stwierdzono zwężenie co najmniej 30% (%DS). Badacze wykazali, iż większy odsetek chorych był leczony wyłącznie OMT po zastosowaniu FFR w stosunku do oceny angiograficznej (22.7% vs. 13.2%; p=0.022). Tym samym, wykazano, iż użycie FFR zmniejsza istotnie odsetek zabiegów rewaskularyzacji, a ocena FFR zmieniła strategię postępowania terapeutycznego w stosunku do trzydziestu ośmiu pacjentów (21.6%). Na 350 chorych (n=704 zwężenia) zanotowano jedynie dwa przypadki dyssekcji naczynia przewodnikiem FFR, jednocześnie nie zarejestrowano poważnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem adenozyiny. Wynika z tego, że używanie FFR do oceny istotności

zwężeń w naczyniach wieńcowych u chorych z OZW jest metodą bezpieczną. Nie zanotowano istotnych różnic między grupami w odniesieniu do twardych punktów końcowych. Badanie FAMOUS-NSTEMI^{40,41} zostało zaprojektowane podobnie do badania FAME,¹⁹ z tą różnicą, że do FAMOUS-NSTEMI włączano pacjentów z NSTEMI oraz innym stopniem zwężenia. W FAME były to zwężenia $\geq 50\%$, w badaniu FAMOUS-NSTEMI $\geq 30\%$,^{40,41} dzięki czemu uzyskano więcej informacji na temat wyników FFR w zmianach granicznych. Dodatkowym badaniem w FAMOUS-NSTEMI^{40,41} było porównanie wyników FFR z oceną w perfuzyjnym rezonansie magnetycznym (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI), które potwierdziło diagnostyczną wartość FFR u stabilnych chorych z NSTEMI.⁴³ Na podstawie danych uzyskanych z badania ustalono optymalny punkt odcięcia dla wartości FFR reprezentujący niedokrwienie w MRI na poziomie ≤ 0.805 . Najbardziej istotnym wnioskiem płynącym z tego badania jest wysoka wartość diagnostyczna pomiarów FFR vs. MRI w naczyniach z istotnym hemodynamicznie zwężeniem w porównaniu do nieprawidłowości ujawnionych w perfuzyjnym MRI.

Zbliżone założenia mieli w swojej pracy Samady i wsp.,⁶⁴ gdzie u stabilnych hemodynamicznie chorych ze świeżo przebyłym MI (n=48) porównano wartości FFR w IRA z danymi uzyskanymi z tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów (ang. *single-photon emission computed tomography*, SPECT) oraz echokardiografii z użyciem kontrastu. Średni czas od angiografii do oceny nieinwazyjnej wynosił 3.7 dnia, a 73% chorych stanowili pacjenci z STEMI. Wykazano, że wartość FFR ≤ 0.75 miała 91% czułości, 93% specyficzności oraz dokładność diagnostyczną na poziomie 92% dla wykrywania odwracalnego niedokrwienia. Według wykonanej analizy optymalny punkt odcięcia wartości FFR dla wykrywania niedokrwienia wynosi ≤ 0.78 .

Dwa inne badania oceniały skuteczność kompletnej rewaskularyzacji opartej o ocenę FFR u chorych z STEMI. W badaniu COMPARE-ACUTE⁶⁷ porównywano grupę pacjentów poddanych kompletnej rewaskularyzacji podczas pierwotnej hospitalizacji (n=295) z chorymi, u których leczono jedynie IRA w trakcie MI (n=590). W ramieniu kompletnej rewaskularyzacji PCI wszystkich naczyń wykonywano w trakcie pierwotnej interwencji lub w ciągu 72h od przyjęcia do szpitala. Jako istotne zwężenie typu *non-culprit* traktowano zmianę $\geq 50\%$. W okresie 12-miesięcznej obserwacji wykazano przewagę kompletnej rewaskularyzacji w odniesieniu do punktów końcowych (7.8% vs. 20.5%; $p < 0.001$). Na uwagę zasługuje fakt, iż nie odnotowano istotnych różnic w śmiertelności i częstości MI. U chorych z grupy, w której pierwotnie leczono jedynie zwężenie typu *culprit* zanotowano istotnie więcej nieplanowych PCI (17.5% vs. 6.1%; $p < 0.001$). Podobne rezultaty odnotowano w badaniu DANAMI-3-PRIMULTI,⁶⁵ w którym pacjentów z STEMI (n=627) randomizowano w stosunku 1:1 do grupy kompletnej rewaskularyzacji i grupy, w której pierwotnie leczono interwencyjnie jedynie zwężenie typu *culprit*. Uzyskane wyniki po 27 miesiącach obserwacji były bardzo zbliżone. Po raz kolejny zaobserwowano niższą częstość konieczności dodatkowych interwencji wieńcowych w grupie chorych z całkowitą rewaskularyzacją.

6.2. Wiarygodność pomiarów FFR w ostrej fazie MI – porównanie wyników dotychczasowych badań z wynikami badania będącego podstawą niniejszej rozprawy doktorskiej

Wszystkie powyższe randomizowane badania odnoszą się do wyników odległych u pacjentów, u których wykonywano FFR w ostrej fazie MI w zwężeniach typu *non-culprit*. Jednakże żadne z nich nie oceniało bezpośrednio wiarygodności pomiarów FFR w zmianach typu *non-culprit* mając na uwadze możliwe suboptymalne warunki dla

dokonywania pomiarów w trakcie MI. Pierwszym istotnym badaniem oceniającym wiarygodność FFR w ostrej fazie MI była praca Ntalianis i wsp.,⁴² w której u pacjentów (n=101) z STEMI (n=75) i NSTEMI (n=26) udokumentowano w sumie 112 zwężeń typu *non-culprit* w zakresie (%DS) 30-90%, w których wykonywano ocenę FFR w trakcie pierwotnej procedury. Po średnio 35 ± 4 dniach ponownie przeprowadzono ocenę FFR w tych samych zwężeniach wg szczegółowego protokołu. Jednocześnie ocenie w fazie ostrej i przewlekłej poddano LVEF, QCA, przepływ w skali TIMI oraz u części chorych IMR (n=14). Wartość FFR nie zmieniła się istotnie pomiędzy fazą ostrą a pomiarem kontrolnym (0.77 ± 0.13 vs. 0.77 ± 0.13 ; p=NS). Jedynie u dwóch chorych wartość FFR była >0.80 w czasie MI i wynosiła <0.75 podczas FU. LVEF wzrosła istotnie u chorych z STEMI (od $54 \pm 13\%$ do $57 \pm 13\%$; p=0.03). W pozostałych mierzonych parametrach nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami. Na podstawie otrzymanych wyników, autorzy wnioskowali, iż ocena FFR w zwężeniach typu *non-culprit* u chorych z MI jest możliwa w sposób wiarygodny w ostrej fazie choroby.

Badanie Ntalianis i wsp.⁴² jest bardzo zbliżone do badania będącego podstawą niniejszej rozprawy. Badanie miało kilka istotnych ograniczeń, które mogły wpłynąć na uzyskane wyniki. Podstawowym problemem był czas po jakim wykonywano kontrolną angiografię z pomiarem FFR. Choć w założeniu badania Ntalianis i wsp.⁴² planowali kontrolny pomiar FFR po 3 miesiącach, został on istotnie przyspieszony do średnio 35 ± 4 dni. Oznacza to, że pomiary wykonywane teoretycznie w stabilnej fazie choroby mogły być przeprowadzone w okresie, w którym mikrokązenie nie odzyskało prawidłowej funkcji. W takim przypadku, możliwość wywołania odpowiedniej hiperemii mogła być niemożliwa. Finalnie, wyniki FFR w fazie FU mogły być istotnie zawyżone przez co zbliżone do tych uzyskanych w fazie ostrej. Kolejnym ograniczeniem badania była zbyt niska dawka adenozyiny stosowanej do wywołania hiperemii - u większości chorych lek podawano ic. (n=87) w dawce $50\mu\text{g}$.²⁷

W protokole badania będącego podstawą niniejszej rozprawy staraliśmy się wyeliminować najważniejsze z powyższych ograniczeń. Czas pomiędzy pomiarami FFR wynosił średnio 99.4 ± 28.6 dni, w związku z czym zdolność do indukcji hiperemii w fazie stabilnej była zachowana.^{40,56} Wg protokołu podawaliśmy chorym adenozyne ic. w dawce 250µg, równoważnej z podawaniem leku iv.^{22,23} Jednocześnie pomiary we wszystkich zmianach typu *non-culprit* były wykonywane z użyciem papaweryny ic. co przy dużej zbieżności uzyskanych wyników po podaniu obu leków potwierdzało odpowiednie dawkowanie adenozyne.

Istotna różnica w protokołach badania opublikowanego przez grupę Ntalianis i wsp.⁴² oraz badania będącego podstawą do niniejszej rozprawy jest najprawdopodobniej przyczyną rozbieżności w uzyskanych wynikach. W naszym badaniu, w przeciwieństwie do pracy Ntalianis i wsp.⁴² uzyskaliśmy istotną statystycznie różnicę pomiędzy wynikami FFR w fazie ostrej MI w porównaniu z pomiarami kontrolnymi zarówno po podaniu adenozyne jak i papaweryny. Te kluczowe dla naszego badania wyniki jasno wskazują, iż należy być bardzo ostrożnym w interpretacji wyników FFR w fazie ostrej MI i podejmowaniu decyzji co do strategii inwazyjnej. Tym bardziej, iż w przypadku 9 zwężeń różnice w pomiarze wpłynęły na strategię postępowania inwazyjnego.

Istotnym ograniczeniem naszego badania w porównaniu do pracy Ntalianis i wsp.⁴² była liczebność grupy badanej i ilość zakwalifikowanych do badania zwężeń typu *non-culprit*. Obecnie kontynuujemy włączanie pacjentów do badania, celem weryfikacji wyników pilotażowych będących podstawą niniejszej rozprawy doktorskiej.

Wyniki poniekąd zbliżone do tych uzyskanych w naszym badaniu otrzymali Cuculi i wsp.¹⁴ Badanie miało na celu ocenę dynamiki zmian CFR, IMR oraz FFR u pacjentów (n=82) poddawanych pierwotnej PCI w STEMI. Pomiar FFR wykonywano jedynie w IRA po uprzednio przeprowadzonym zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej. Ponowną

inwazyjną ocenę wykonano w pierwszym dniu po PCI (n=61; 74%) oraz po sześciu miesiącach (n=46; 56%). Ponadto MRI z kontrastem wykonano w pierwszym dniu po PCI (n=45; 55%) oraz po sześciu miesiącach (n=41; 50%). Na podstawie uzyskanych wyników grupę podzielono na dwie subpopulacje pod kątem obstrukcji mikrokrążenia (ang. *microvascular obstruction*, MVO) mięśnia sercowego stwierdzonego na podstawie MRI (n=21; 47% z MVO). Wyniki FFR były istotnie niższe po sześciu miesiącach w porównaniu do tych uzyskanych podczas pierwotnej PCI (p=0.008), głównie dotyczyło to chorych, u których stwierdzono MVO (p=0.006), u pozostałych chorych ta redukcja była nieistotna statystycznie (p=0.21). Jeśli chodzi o pozostałe parametry pacjenci z MVO mieli niższe wartości CFR (p<0.05) i wyższe IMR (p=0.07) w pierwszych pomiarach (pierwotna PCI i pierwszy dzień) w porównaniu do chorych bez MVO. W obserwacji sześciomiesięcznej nie obserwowano istotnych różnic w wynikach CFR i IMR pomiędzy tymi grupami. Z badania wynika, że przynajmniej u części chorych z STEMI dochodzi do czasowej dysfunkcji mikrokrążenia mięśnia sercowego, a proces jego powrotu do pełnej sprawności może trwać nawet do kilku miesięcy. Obecność MVO powoduje istotną dysfunkcję mikrokrążenia oraz związaną z nią ograniczoną odpowiedź na adenozyne i tym samym niedoszacowane wartości FFR uzyskane w trakcie MI.

Podstawową różnicą pomiędzy badaniem opublikowanym przez Cuculi i wsp.¹⁴ a badaniem będącym podstawą niniejszej rozprawy doktorskiej jest naczynie, w którym dokonywano pomiarów (*culprit vs. non-culprit*) oraz grupa badana (STEMI vs. STEMI i NSTEMI). Inną istotną kwestią jest czas po jakim wykonywano kontrolne pomiary FFR (6 miesięcy vs. 3 miesiące). W naszym badaniu pomiar FFR w okresie 3 miesięcy od fazy ostrej MI zaplanowano w oparciu o liczne publikacje dotyczące oceny regeneracji funkcji mikrokrążenia po MI.^{38,54} Co ważne, w obydwu badaniach uzyskane wyniki opisujące wartości FFR pomiędzy okresem MI a fazą FU są zbieżne. Wyniki te można porównywać, ponieważ, jak wskazują doniesienia naukowe w tym zakresie, dysfunkcja mikrokrążenia

w trakcie MI może dotyczyć zarówno strefy *culprit* jak i *non-culprit* nie tylko u chorych z STEMI, ale również u pacjentów z NSTEMI.^{38,44–53}

6.3. W poszukiwaniu optymalnego punktu odcięcia dla pomiaru FFR w ostrej fazie MI

W związku z tym, iż w naszym badaniu wykazaliśmy istotną statystycznie różnicę wyników FFR w zwężeniach naczyń wieńcowych typu *non-culprit* pomiędzy okresem MI a fazą FU, należy się zastanowić, czy nie trzeba wyznaczyć innego punktu odcięcia niż $FFR \leq 0.80$ dla istotności hemodynamicznej zwężenia właśnie dla pacjentów, u których dokonujemy pomiaru w fazie ostrej MI. Problem ten porusza także publikacja Hakeem i wsp.,⁶⁶ w której porównano pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (ang. *non-ST-segment elevation acute coronary syndrome*, NSTEMI-ACS) (n=206; 262 zwężenia) z chorymi ze stabilną chorobą wieńcową (n=370; 528 zwężeń), z granicznymi zwężeniami w tętnicach wieńcowych, u których odraczano leczenie inwazyjne po uzyskaniu wyniku $FFR > 0.75$. W badaniu porównywano częstość MI i TVR w okresie 3.4 roku obserwacji. Okazało się, że częstość MI i TVR była wyższa w grupie NSTEMI-ACS (25% vs. 12%; $p < 0.0001$), co udowodniono również w innych próbach klinicznych.^{68,69} Na podstawie uzyskanych danych, najoptymalniejszym punktem istotności zwężenia był $FFR \leq 0.80$ dla chorych ze stabilną chorobą wieńcową oraz ≤ 0.84 dla pacjentów z NSTEMI-ACS. W związku z uzyskanymi wynikami wnioskowano, iż u chorych z NSTEMI-ACS, u których uzyskano wynik FFR w ostrej fazie pomiędzy 0.75 a 0.85 należy rozważyć wykonywanie obrazowania wewnątrznaczyniowego. W tym miejscu należy wspomnieć o kilku ograniczeniach powyższego badania. Po pierwsze badacze nie opisują położenia przewodnika podczas dokonywania pomiarów, co ma znaczenie dla uzyskanych wyników. Przy zbyt proksymalnym położeniu przewodnika

wyniki mogą być istotnie zawyżone. W prawidłowo wykonanym pomiarze FFR czujnik ciśnienia powinien być zlokalizowany w jednej trzeciej dalszej części badanego naczynia.⁷⁰ Ponadto u co najmniej połowy chorych adenozyne podawano ic. w dawce tylko 130 μ g, u niektórych nawet 60 μ g, co mogło skutkować suboptymalną hiperemią. Do badania włączano jedynie chorych z NSTEMI-ACS, którzy mieli tylko zwężenia granicznie istotne, bez zmiany typu *culprit*, które wymagałyby natychmiastowej PCI, co także bardzo zawężyło badaną grupę. Podsumowując wyniki powyższego badania, autorzy podkreślili, iż FFR oceniany w ostrej fazie NSTEMI-ACS może wiązać się z większą liczbą negatywnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji odległej w stosunku do grupy pacjentów, w której pomiaru FFR dokonywano w przypadku stabilnej choroby wieńcowej.

Zbliżone wnioski można wyciągnąć analizując wyniki uzyskane w naszym badaniu. W przypadku 9 zwężeń typu *non-culprit* negatywny wynik FFR uzyskany w trakcie MI, w kontrolnym pomiarze FFR w stabilnej fazie choroby miał wartość ≤ 0.80 . Maksymalny pomiar FFR, który z początkowo negatywnego dla istotności hemodynamicznej zwężenia zmieniał się po około 3 miesiącach na dodatni, wynosił 0.84. Z analizy statystycznej badania będącego podstawą niniejszej rozprawy wynika, iż optymalny punkt odcięcia wartości FFR dla istotności hemodynamicznej zwężenia w fazie ostrej MI wynosi < 0.85 po podaniu adenozyiny i < 0.84 po podaniu papaweryny. W związku z tym, iż wyniki oparte są na małej ilości pomiarów, wymagają walidacji w dalszej części badania. Nie ulega jednak wątpliwości, iż chorzy z wynikiem FFR negatywnym dla istotności hemodynamicznej zwężenia, ale jednocześnie zbliżonym do punktu odcięcia w zakresie od 0.80 do 0.85, mierzonym w trakcie MI, wymagają dodatkowej weryfikacji, gdyż uzyskany wynik może być istotnie niewiarygodny.

Analizując pomiary FFR na obydwu etapach badania warto zwrócić uwagę na kwestie ewentualnej progresji zwężeń w czasie pomiędzy. Jak zobrazowano w **Tabeli 6**

zarówno gradient spoczynkowy (Pd/Pa), jak i średni stopień zwężenia (%DS) oraz MLD nie zmieniły się pomiędzy badaniami w sposób, który mógłby świadczyć o większym zaawansowaniu choroby w fazie stabilnej w zwężeniach typu *non-culprit* i tym samym niższym wyniku FFR. Pomiedzy badaniami w sposób istotny zmieniła się zdolność do indukcji hiperemii i stąd wynikają różnice w pomiarach.

6.4. FFR w ostrej fazie MI a bezpieczeństwo pacjentów

Ważną kwestią, którą warto poruszyć analizując wykonywanie pomiarów FFR jest bezpieczeństwo samej procedury, gdyż, jak każde działanie inwazyjne, wiąże się ona z pewnymi powikłaniami oraz działaniami niepożądanymi w zakresie stosowanych leków. A jak wiadomo chorzy z MI to szczególna grupa pacjentów, którzy z racji ostrego stanu należą do grupy wysokiego ryzyka. Dobrym punktem odniesienia do rozważań na ten temat jest praca Ahmed i wsp.,⁷¹ która oceniała bezpieczeństwo pomiarów FFR i IMR u chorych z STEMI (n=298) i NSTEMI (n=350). U 2 chorych z grupy badanej ($\leq 0.3\%$) doszło do dyssekcji naczynia związanej z prowadnikiem FFR. Miało to miejsce w grupie chorych z NSTEMI i wynikało najpewniej z faktu, że prowadnik FFR umieszczano w naczyniu przed PCI, w przeciwieństwie do chorych z STEMI. W związku z czym istniało większe prawdopodobieństwo niewłaściwego przeprowadzenia prowadnika. Nie zanotowano natomiast, zarówno w grupie STEMI jak i NSTEMI, poważnych zdarzeń związanych z podawaniem adenozyiny. Występowały jedynie przejściowe, niegroźne bóle w klatce piersiowej. Podobnie w badaniu będącym podstawą niniejszej rozprawy doktorskiej nie zarejestrowano żadnych powikłań mechanicznych związanych z pomiarami FFR. Nie odnotowano również istotnych klinicznie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem adenozyiny ic. i papaweryny ic.

7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

- 1) Pomiar FFR w zwężeniach naczyń wieńcowych typu *non-culprit* wykonywane w fazie ostrej MI i w obserwacji 3-miesięcznej różnią się istotnie. Uzyskane wyniki mogą świadczyć o tym, iż warunki do indukcji hiperemii w ostrej fazie MI nie są optymalne, a ocena pomiarów FFR może nie być wiarygodna. Pomiar w tych zwężeniach uzyskane w trakcie MI należałoby powtórzyć w fazie stabilnej po około 3 miesiącach, gdyż u części chorych może okazać się, iż kolejne oznaczenie FFR zmieni istotnie strategię postępowania i dalsze decyzje terapeutyczne.
- 2) Papaweryna ic. jest równie skutecznym lekiem jak adenozyne ic. w indukcji hiperemii niezbędnej do pomiarów FFR. Podawanie leku ic. w dawce 20mg do LCA i 15mg do RCA jest bezpieczne i nie wiąże się z dodatkowym ryzykiem dla pacjenta, nawet w przypadku chorych z MI. Dodatkowo papaweryna w tym zastosowaniu, z racji przede wszystkim czasu swojego działania, daje większą szansę na wykonanie stabilnej rejestracji krzywych ciśnienia. Jednocześnie papaweryna ic. daje możliwość wykonania tzw. *pullback* FFR co dotychczas było podkreślane w literaturze jako duża zaleta wykonywania FFR z wykorzystaniem wlewu adenozyne iv.
- 3) Podawanie adenozyne ic. jak i papaweryne ic. nie wiązało się z wystąpieniem istotnych klinicznie działań niepożądanych tj. bradykardia, bloki A-V, nadkomorowe i komorowe zaburzenia rytmu.
- 4) Z przeprowadzonej analizy wynika, iż optymalny punkt odcięcia wartości FFR dla istotności hemodynamicznej zwężenia w fazie ostrej MI wynosi <0.85 po podaniu adenozyne i <0.84 po podaniu papaweryne. W związku

z tym, iż wyniki oparte są na małej ilości pomiarów, wymagają walidacji w dalszej części badania. Nie ulega jednak wątpliwości, iż chorzy z wynikiem FFR negatywnym dla istotności hemodynamicznej zwężenia, ale jednocześnie zbliżonym do punktu odcięcia w zakresie od 0.80 do 0.85, mierzonym w trakcie MI, wymagają dodatkowej weryfikacji, gdyż uzyskany wynik może być niewiarygodny.

Na podstawie przeprowadzonego badania i przytoczonej literatury możemy zaobserwować, iż ocena FFR u chorych z MI wymaga kolejnych prób klinicznych celem wypracowania odpowiednich standardów postępowania w tej grupie pacjentów.

Przedstawione w niniejszej rozprawie doktorskiej badanie jest kontynuowane w celu zwiększenia grupy badanej, tak aby w przyszłości poszerzyć literaturę w tym zakresie i tym samym pomóc w stworzeniu nowych rekomendacji postępowania w grupie chorych z MI, u których właściwa ocena FFR w ostrej fazie mogłaby przyczynić się do wytyczenia właściwej strategii inwazyjnej.

8. STRESZCZENIE

8.1. Cel pracy

Celem badania jest:

- I) porównanie wyników pomiarów FFR w zwężeniach naczyń wieńcowych typu *non-culprit* wykonywanych w ostrej fazie MI oraz w obserwacji 3-miesięcznej;
- II) ocena skuteczności papaweryny podawanej ic. jako substancji indukującej hiperemię w fazie ostrej MI i fazie stabilnej choroby wieńcowej;
- III) ocena ewentualnych działań niepożądanych i powikłań związanych z podawanymi lekami.

8.2. Materiał i metody

Grupę badaną stanowi 33 pacjentów z rozpoznaniem zawału serca STEMI oraz NSTEMI hospitalizowanych w Klinicznym Centrum Kardiologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku w okresie od marca do września 2016 roku. U chorych wykonano w ramach standardowego postępowania koronarografię, następnie zabieg PCI IRA oraz w kolejnym etapie wykonano pomiar FFR w zwężeniach naczyń wieńcowych typu *non-culprit*. Po okresie około 3 miesięcy wykonano u chorych kontrolne badania angiograficzne z pomiarami FFR w tych samych naczyniach, z zastosowaniem tej samej metodologii jak w trakcie hospitalizacji indeksowej. Postępowanie względem obserwacji klinicznej oraz angiograficznej zostało przeprowadzone w zgodzie z powszechnie stosowanymi procedurami, aktualnymi wytycznymi ESC oraz wynikami dużych badań klinicznych.

Poza wynikami uzyskanymi z samych pomiarów FFR analizowano także choroby współistniejące, badania laboratoryjne, aspekty techniczne zabiegów PCI oraz poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) takie jak: nieplanową potrzebę rewaskularyzacji badanego naczynia, ewentualną zakrzepicę, restenozę w stencie, kolejny MI oraz zgon.

Protokół badania narzucał ujednolicony sposób wykonywania pomiarów FFR, tak aby w wiarygodny sposób można było porównywać wyniki z fazy MI z wynikami z fazy FU. Jedna chora nie wyraziła zgody na kontrolne badanie angiograficzne w związku z czym analizie statystycznej poddano 32 pacjentów. W celu indukcji hiperemii stosowano adenozyne ic. (250µg do LCA i 200µg do RCA) i papawerynę ic. (20mg do LCA i 15mg do RCA).

Kryteria włączenia i wyłączenia:

Kryteria włączenia:

- pacjent przytomny, który jest w stanie wyrazić świadomą zgodę na udział w badaniu
- stabilność hemodynamiczna
- STEMI zakwalifikowane do pierwotnej PCI lub NSTEMI zakwalifikowane do diagnostyki inwazyjnej i PCI zwężenia typu *culprit*
- rozpoznana w koronarografii wielonaczyniowa choroba wieńcowa, gdzie poza zmianą odpowiedzialną za zawał serca, stwierdzono przynajmniej jedno zwężenie typu *non-culprit* w zakresie 50-90% (%DS).
- technicznie możliwy pomiar FFR w zwężeniu typu *non-culprit*

Kryteria wyłączenia:

- brak świadomej zgody pacjenta
- pacjenci niestabilni hemodynamicznie, u których nieznaczne przedłużenie zabiegu w ostrym stanie wiązałoby się z niepotrzebnym, dodatkowym ryzykiem
- chorzy zakwalifikowani po koronarografii do CABG lub chorzy bez istotnych zwężeń zakwalifikowani do leczenia zachowawczego

8.3. Wyniki

Analizie statystycznej poddano 50 zwężeń naczyń wieńcowych typu *non-culprit* u 32 pacjentów w tym 5 kobiet (15.6%) i 27 mężczyzn (84.4%). W fazie ostrej i na etapie kontrolnego badania wykonano łącznie 200 pomiarów FFR. Średni wiek pacjentów wynosił 64.4 ± 10.6 lata.

W grupie badanej, przy przyjęciu, u 10 pacjentów rozpoznano STEMI (31.25%), a u 22 pacjentów NSTEMI (68.75%). Czas trwania objawów od początku dolegliwości do momentu leczenia inwazyjnego wynosił średnio 13.9 ± 17.6 h. Długość pierwszej hospitalizacji związanej z MI wynosiła średnio 7.7 ± 11.3 dni, średnia LVEF w okresie okołozawałowym (tzn. w pierwszych 2 dniach hospitalizacji) wynosiła $48.3 \pm 8.9\%$.

Najczęściej występującym naczyniem typu *culprit*, zarówno u chorych z rozpoznaniem STEMI jak i NSTEMI, była LAD. Najczęściej ocenianymi zwężeniami typu *non-culprit* były zmiany zlokalizowane również w LAD. W dalszej kolejności dotyczyły one Cx i RCA.

Najczęstszym dostępem naczyniowym wykorzystywanym u chorych w niniejszym badaniu była tętnica promieniowa, zarówno w fazie ostrej jak i w okresie FU (93.8% vs. 96.9%; p=NS).

Czas pomiędzy badaniem w fazie ostrej a kontrolnym pomiarem FFR w okresie stabilnym wynosił średnio 99.4 ± 28.6 dni. Jedynie u 5 chorych udokumentowano krótszy niż 90 dni czas od pomiaru w fazie MI do pomiaru w fazie FU, w zakresie 61-89 dni.

Średni stopień zwężenia typu *non-culprit* wynosił $66.43 \pm 8.78\%$ w trakcie MI i $65.92 \pm 10.34\%$ w fazie FU (p=NS). Zdecydowaną większość stanowiły zmiany graniczne od 50 do 70 (%DS). Jedynie 12 zwężeń spośród 50 było ≥ 70 (%DS).

Średnia wartość FFR mierzona w fazie ostrej wynosiła dla adenozyiny i papaweryny odpowiednio 0.83 ± 0.09 i 0.82 ± 0.10 (p=NS). Średni FFR mierzony w trakcie angiografii kontrolnej wynosił dla adenozyiny i papaweryny odpowiednio 0.81 ± 0.10 i 0.79 ± 0.11 (p=NS). Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy wynikami FFR uzyskanymi w trakcie MI w porównaniu z rezultatami pomiarów z fazy FU, zarówno po zastosowaniu adenozyiny (FFR MI vs. FFR FU: 0.83 ± 0.09 vs. 0.81 ± 0.10 ; p<0.05) jak i papaweryny (FFR MI vs. FFR FU: 0.82 ± 0.10 vs. 0.79 ± 0.11 ; p<0.05). Średnia różnica między pomiarami FFR w fazie MI oraz w fazie FU wynosiła 0.011 (zakres od -0.29 do 0.11). Ponadto, wyniki badania wskazują, iż powtarzalność pomiarów FFR wykonywanych w fazie ostrej i w fazie FU była niższa w stosunku do powtarzalności %DS (odpowiednio: r=0.583, p<0.001; r=0.623, p<0.001).

Największą moc predykcyjną w fazie MI miał FFR <0.85 dla adenozyiny (czułość 100%, swoistość 84%) i <0.84 dla papaweryny (czułość 100%, swoistość 81%).

W przypadku 9 zwężeń, nieistotny wynik FFR (FFR >0.80) w fazie MI zmienił się istotnie dając rezultaty ≤ 0.80 , wskazujące na konieczność rewaskularyzacji. W tej podgrupie zmian (n=9) maksymalną wartością FFR mierzoną w ostrej fazie był wynik 0.84.

W trakcie wykonywania pomiarów FFR nie zaobserwowano żadnych istotnych powikłań zarówno mechanicznych wynikających z uszkodzenia naczynia przez cewnik czy prowadnik FFR, jak również powikłań związanych z podawaniem adenozyliny czy papaweryny, tj. bradykardia, bloki przedsionkowo-komorowe, nadkomorowe- i komorowe arytmie. Rejestrowano jedynie niegroźne przemijające uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej związane z podawaniem adenozyliny ic.

Decyzja co do leczenia inwazyjnego zwężeń typu *non-culprit* była za każdym razem podejmowana indywidualnie przez operatora podczas kontrolnej koronarografii. Niespełna połowa zmian typu *non-culprit* (n=22) została zakwalifikowana do PCI. Pozostałe zmiany (n=28) zaliczono do OMT.

W 12-miesięcznej obserwacji udokumentowano 2 przypadki restenozy w zwężeniu odpowiadającym za zawał serca w hospitalizacji indeksowej i konieczność wykonania PCI. U jednego pacjenta udokumentowano restenozę w dwóch zwężeniach typu *non-culprit* po 188 dniach od kontrolnego badania, leczonych pierwotnie PCI z implantacją stentów EES. W związku z powyższym zastosowano stenty SES w trakcie jednej procedury i skontrolowano po 6 miesiącach z potwierdzeniem dobrego efektu. W trakcie okresu obserwacji nie zanotowano innych poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

8.4. Wnioski

- 1) Pomiar FFR w zwężeniach naczyń wieńcowych typu *non-culprit* wykonywane w fazie ostrej MI i w obserwacji 3-miesięcznej różnią się istotnie. Uzyskane wyniki mogą świadczyć o tym, iż warunki do indukcji hiperemii w ostrej fazie MI nie są optymalne, a ocena pomiarów FFR może nie być wiarygodna. Pomiar w tych zwężeniach uzyskane w trakcie MI należałoby powtórzyć w fazie stabilnej po około 3 miesiącach, gdyż u części chorych może okazać się, iż kolejne oznaczenie FFR zmieni istotnie strategię postępowania i dalsze decyzje terapeutyczne.
- 2) Papaweryna ic. jest równie skutecznym lekiem jak adenozyne ic. w indukcji hiperemii niezbędnej do pomiarów FFR. Podawanie leku ic. w dawce 20mg do LCA i 15mg do RCA jest bezpieczne i nie wiąże się z dodatkowym ryzykiem dla pacjenta, nawet w przypadku chorych z MI. Dodatkowo papaweryna w tym zastosowaniu, z racji przede wszystkim czasu swojego działania, daje większą szansę na wykonanie stabilnej rejestracji krzywych ciśnienia. Jednocześnie papaweryna ic. daje możliwość wykonania tzw. *pullback* FFR, co dotychczas było podkreślane w literaturze jako duża zaleta wykonywania FFR z wykorzystaniem wlewu adenozyne iv.
- 3) Podawanie adenozyne ic. jak i papaweryne ic. nie wiązało się z wystąpieniem istotnych klinicznie działań niepożądanych tj. bradykardia, bloki A-V, nadkomorowe- i komorowe zaburzenia rytmu.
- 4) Z przeprowadzonej analizy wynika, iż optymalny punkt odcięcia wartości FFR dla istotności hemodynamicznej zwężenia w fazie ostrej MI wynosi <0.85 po podaniu adenozyne i <0.84 po podaniu papaweryne. W związku

z tym, iż wyniki oparte są na małej ilości pomiarów, wymagają walidacji w dalszej części badania. Nie ulega jednak wątpliwości, iż chorzy z wynikiem FFR negatywnym dla istotności hemodynamicznej zwężenia, ale jednocześnie zbliżonym do punktu odcięcia w zakresie od 0.80 do 0.85, mierzonym w trakcie MI, wymagają dodatkowej weryfikacji, gdyż uzyskany wynik może być niewiarygodny.

9. SUMMARY

8.1. Objective of the work

The purpose of the study was to provide:

- I) a comparison of FFR measurements in *non-culprit* coronary stenoses performed during an acute MI and a 3-month follow-up;
- II) an assessment of the efficacy of papaverine administered ic. as a substance inducing hyperemia during acute MI and in the FU phase;
- III) evaluation of possible side effects and complications related to the medicinal products given during the procedure.

8.2. Material and methods

The study group consisted of 33 patients diagnosed with STEMI or NSTEMI hospitalized in the Clinical Center of Cardiology at the University Clinical Center in Gdańsk from March to September 2016. Patients underwent standard coronary angiography, followed by PCI of IRA and afterwards, FFR measurement of *non-culprit* coronary lesions. After a period of about 3 months, patients underwent control angiographic examinations with FFR measurements performed in the same vessels and using the same standard operative procedures. The approach to clinical and angiographic observations were carried out in accordance with commonly used procedures, current ESC guidelines and the results of large clinical trials.

Along with the results obtained from FFR measurements, analysis of the following was also performed: coexisting diseases, laboratory tests, technical aspects of PCI as well as major adverse cardiovascular events (MACE) comprising: unplanned need for

revascularization of the test vessel, possible thrombosis and stent restenosis, subsequent MI and/or death.

The study protocol imposed a unified way of performing FFR measurements so that the results from the MI phase could be reliably compared with the results from the FU phase. One patient did not agree to a follow-up angiographic examination, so only 32 patients were considered for statistical analysis. To induce hyperemia, adenosine ic. (250µg to LCA and 200µg to RCA) and papaverine ic. (20mg to LCA and 15mg to RCA) were used.

Inclusion and exclusion criteria:

Inclusion criteria:

- a conscious patient who is able to express informed consent
- hemodynamic stability
- STEMI qualified for primary PCI or NSTEMI qualified for invasive diagnostics and PCI of *culprit* artery
- multi-vessel coronary artery disease identified in coronary angiography, where, apart from the lesion responsible for myocardial infarction, at least one *non-culprit* stenosis is confirmed, i.e. with quantitative measurement in the range of 50-90% DS
- FFR measurement possible in *non-culprit* stenosis

Exclusion criteria:

- lack of informed consent of the patient
- hemodynamically compromised patients in whom a slight prolongation of the procedure during the acute state would result in unnecessary additional risk
- patients qualified after coronary angiography to CABG or patients without significant stenoses qualified for conservative treatment

8.3. Results

Statistical analysis of 50 *non-culprit* coronary stenoses were performed in 32 patients, including 5 women (15.6%) and 27 men (84.4%). During the acute phase and in the follow-up control phase, a total of 200 FFR measurements were performed. The mean age of the patients was 64.4 ± 10.6 years.

In the study group, upon initial admission, 10 patients (31.25%) were diagnosed with STEMI and 22 patients (68.75%) with NSTEMI. The duration of symptoms from the symptom onset to the time of invasive treatment was on average 13.9 ± 17.6 h. However, the duration of first hospitalization due to MI was on average 7.7 ± 11.3 days, and the mean LVEF in the perioperative period (i.e. in the first 2 days of hospitalization) was $48.3 \pm 8.9\%$.

The most common *culprit* vessel in both STEMI and NSTEMI patients was the LAD. The most commonly evaluated *non-culprit* stenoses, were lesions also located in the LAD. Subsequent lesions were localized in the Cx and RCA.

The most common vascular access used in the study was the radial artery, both in the acute phase and in the FU period (93.8% vs. 96.9%; p=NS).

The time between the acute phase and the control FFR during the FU period was on average 99.4 ± 28.6 days. Only 5 patients had a time less than 90 days ranging from 61-89 days.

The mean extent of *non-culprit* stenosis was $66.43 \pm 8.78\%$ during MI and $65.92 \pm 10.34\%$ in the stable phase ($p=NS$). The majority were borderline lesions from 50 to 70 (% DS). Only twelve of the 50 stenoses were ≥ 70 (% DS).

Mean FFR measured in the acute phase for adenosine and papaverine was 0.83 ± 0.09 and 0.82 ± 0.10 ($p=NS$), respectively. The mean FFR measured during control angiography for adenosine and papaverine amounted to 0.81 ± 0.10 and 0.79 ± 0.11 ($p=NS$), respectively. There was a statistically significant difference between the FFR scores obtained during MI compared to the results from the stable phase, both with adenosine (FFR MI vs. FFR FU: 0.83 ± 0.09 vs. 0.81 ± 0.10 ; <0.05) as well as papaverine (FFR MI vs. FFR FU: 0.82 ± 0.10 vs. 0.79 ± 0.11 ; $p < 0.05$). The mean FFR change between an acute phase and FU phase was 0.011 (range, from -0.29 to 0.11). Moreover, the reproducibility of FFR measured during the acute phase and FU phase was essentially lower as compared to reproducibility of %DS ($r=0.583$, $p<0.001$; $r=0.623$, $p<0.001$, respectively).

Areas under the receiver-operator characteristics curve (AUC) on a per-vessel level for significant stenosis by FFR 0.80 was 0.98 for adenosine and 0.99 for papaverine in the acute MI and 0.99 for both drugs in the FU phase. The FFR cut-off value for adenosine was 0.85 (sensitivity 100%, specificity 84%) and 0.84 for papaverine (sensitivity 100%, specificity 81%) had the best predictive accuracy in the acute-phase-measurement.

In the case of 9 stenoses, an insignificant FFR result (FFR >0.80) in the MI phase decreased significantly, giving results ≤ 0.80 indicating the need for revascularization. In this subgroup of lesions (n=9), the maximum FFR measured in the acute phase was 0.84.

During FFR measurements, no clinically significant complications were observed, nor any mechanical complications resulting from vascular damage by the catheter or FFR guidewire, as well as complications related to adenosine or papaverine use, i.e. bradycardia, atrioventricular block, supraventricular and ventricular arrhythmias. Only a mild transient chest discomfort associated with administering adenosine i.v. was noted.

The decision to invasively treat a *non-culprit* stenosis was undertaken each time individually by the operator during the control coronary angiography. Less than half of the *non-culprit* lesions (n = 22) were qualified for PCI. The remaining lesions (n = 28) were included in OMT.

In the 12-month follow-up, 2 cases of restenosis were reported in the stenoses responsible for the MI, and required PCI. In one patient, restenosis in two *non-culprit* lesions were documented 188 days after the control study, initially treated by PCI with EES stent implantation. Consequently, SES stents were used during one procedure and were checked after 6 months with confirmation of good effect. There were no other serious cardiovascular events during the follow-up period.

8.4. Conclusions

- 1) FFR measurements of *non-culprit* coronary artery stenoses performed in the acute phase of MI and in 3-month follow-up are significantly different. Obtained results may indicate that the conditions for induction of hyperemia in acute MI are not optimal and, thus, the assessment of FFR measurements might not be

reliable. Measurements of these stenoses during MI should be repeated during the stable phase after approximately 3 months, as some patients may find that further FFR measurements will change the management strategy and further therapeutic decisions.

- 2) Papaverine ic. is equally as effective as adenosine ic. to induce the hyperemia necessary for FFR measurements. Administration of the drug ic. in a dose of 20mg to the LCA and 15mg to the RCA is safe and is not related to any additional risk to the patient, even in the case of patients with MI. Additionally, papaverine, due primarily to its time of action, gives a better chance of executing stable recordings of the pressure curves. At the same time, papaverine ic. provides the opportunity to make *pullback* FFR which so far has been highlighted in the literature as a great advantage of performing FFR using an adenosine infusion iv.
- 3) Administration of adenosine ic. as well as papaverine ic. was not associated with clinically relevant adverse events, i.e. bradycardia, A-V blocks, supraventricular and ventricular arrhythmias.
- 4) The conducted analysis showed that the optimal cutoff point for FFR to discover significant lesions in acute MI is <0.85 after adenosine administration and <0.84 after papaverine administration. Nevertheless, the results are based on a very small number of measurements, and thus, they require further validation. There is no doubt however, that patients with FFR-negative values, that fall near the cut-off range of 0.85 to 0.80 when measured during MI, require additional verification as the obtained result may be unreliable.

10. PIŚMIENICTWO

1. Thygesen, K. *et al.* Third universal definition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.* **33**, 2551–2567 (2012).
2. Ibanez, B. *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* (2017). doi:10.1093/eurheartj/ehx393
3. Roffi, M. *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* **37**, 267–315 (2016).
4. García-García, C. *et al.* Long-term prognosis of first myocardial infarction according to the electrocardiographic pattern (ST elevation myocardial infarction, non-ST elevation myocardial infarction and non-classified myocardial infarction) and revascularization procedures. *Am. J. Cardiol.* **108**, 1061–1067 (2011).
5. Roger, V. L. *et al.* Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* **125**, 188–197 (2012).
6. Widimsky, P. *et al.* Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur. Heart J.* **31**, 943–957 (2010).
7. McManus, D. D. *et al.* Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am. J. Med.* **124**, 40–47 (2011).
8. Jernberg, T. *et al.* Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* **305**, 1677–1684 (2011).
9. Fox, K. A. A. *et al.* Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA* **297**, 1892–1900 (2007).

10. Jia, H. *et al.* In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, 1748–1758 (2013).
11. Mehta, S. R. *et al.* Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* **360**, 2165–2175 (2009).
12. Thiele, H. *et al.* Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: the Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary Intervention trial in NSTEMI (LIPSIA-NSTEMI Trial). *Eur. Heart J.* **33**, 2035–2043 (2012).
13. Montalescot, G. *et al.* Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* **369**, 999–1010 (2013).
14. Cuculi, F. *et al.* Impact of microvascular obstruction on the assessment of coronary flow reserve, index of microcirculatory resistance, and fractional flow reserve after ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **64**, 1894–1904 (2014).
15. Pijls, N. H., van Son, J. A., Kirkeeide, R. L., De Bruyne, B. & Gould, K. L. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* **87**, 1354–1367 (1993).
16. De Bruyne, B. *et al.* Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation* **89**, 1013–1022 (1994).
17. Toth, G. *et al.* Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur. Heart J.* **35**, 2831–2838 (2014).
18. Pijls, N. H. *et al.* Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N. Engl. J. Med.* **334**, 1703–1708 (1996).
19. Tonino, P. A. L. *et al.* Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* **360**, 213–224 (2009).
20. De Bruyne, B. *et al.* Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* **367**, 991–1001 (2012).

21. Layland, J., Carrick, D., Lee, M., Oldroyd, K. & Berry, C. Adenosine: physiology, pharmacology, and clinical applications. *JACC Cardiovasc. Interv.* **7**, 581–591 (2014).
22. De Bruyne, B. *et al.* Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation* **107**, 1877–1883 (2003).
23. Lim, W.-H. *et al.* Variability of fractional flow reserve according to the methods of hyperemia induction. *Catheter. Cardiovasc. Interv. Off. J. Soc. Card. Angiogr. Interv.* **85**, 970–976 (2015).
24. Seto, A. H., Tehrani, D. M., Bharmal, M. I. & Kern, M. J. Variations of coronary hemodynamic responses to intravenous adenosine infusion: implications for fractional flow reserve measurements. *Catheter. Cardiovasc. Interv. Off. J. Soc. Card. Angiogr. Interv.* **84**, 416–425 (2014).
25. Echavarría-Pinto, M. *et al.* Fractional flow reserve and minimum Pd/Pa ratio during intravenous adenosine infusion: very similar but not always the same. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* **11**, 1013–1019 (2016).
26. Tarkin, J. M. *et al.* Hemodynamic response to intravenous adenosine and its effect on fractional flow reserve assessment: results of the Adenosine for the Functional Evaluation of Coronary Stenosis Severity (AFFECTS) study. *Circ. Cardiovasc. Interv.* **6**, 654–661 (2013).
27. Adjedj, J. *et al.* Intracoronary Adenosine: Dose-Response Relationship With Hyperemia. *JACC Cardiovasc. Interv.* **8**, 1422–1430 (2015).
28. Matsumoto, H. *et al.* Effect of caffeine on intravenous adenosine-induced hyperemia in fractional flow reserve measurement. *J. Invasive Cardiol.* **26**, 580–585 (2014).
29. van Nunen, L. X. *et al.* Single bolus intravenous regadenoson injection versus central venous infusion of adenosine for maximum coronary hyperaemia in fractional flow reserve measurement. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* **11**, 905–913 (2015).
30. Rudzinski, W. *et al.* Comparison of efficacy and safety of intracoronary sodium nitroprusside and intravenous adenosine for assessing fractional flow reserve. *Catheter. Cardiovasc. Interv. Off. J. Soc. Card. Angiogr. Interv.* **81**, 540–544 (2013).

31. Jang, H.-J. *et al.* Safety and efficacy of a novel hyperaemic agent, intracoronary nicorandil, for invasive physiological assessments in the cardiac catheterization laboratory. *Eur. Heart J.* **34**, 2055–2062 (2013).
32. Martin-Reyes, R. *et al.* The use of the acute Pd/Pa drop after intracoronary nitroglycerin infusion to rule out significant FFR: CANICA (Can intracoronary nitroglycerin predict fractional flow reserve without adenosine?) multicenter study. *Catheter. Cardiovasc. Interv. Off. J. Soc. Card. Angiogr. Interv.* **87**, 262–269 (2016).
33. Wilson, R. F., Wyche, K., Christensen, B. V., Zimmer, S. & Laxson, D. D. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* **82**, 1595–1606 (1990).
34. Kern, M. J. *et al.* Intravenous adenosine: continuous infusion and low dose bolus administration for determination of coronary vasodilator reserve in patients with and without coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **18**, 718–729 (1991).
35. Task Force Members *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* **34**, 2949–3003 (2013).
36. Authors/Task Force members *et al.* 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* **35**, 2541–2619 (2014).
37. Spaan, J. A. E., Piek, J. J., Hoffman, J. I. E. & Siebes, M. Physiological basis of clinically used coronary hemodynamic indices. *Circulation* **113**, 446–455 (2006).
38. Uren, N. G. *et al.* Reduced coronary vasodilator function in infarcted and normal myocardium after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* **331**, 222–227 (1994).
39. Ragosta, M. *et al.* Relationship between extent of residual myocardial viability and coronary flow reserve in patients with recent myocardial infarction. *Am. Heart J.* **141**, 456–462 (2001).

40. Berry, C. *et al.* Fractional flow reserve versus angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-elevation myocardial infarction (FAMOUS-NSTEMI): rationale and design of a randomized controlled clinical trial. *Am. Heart J.* **166**, 662–668.e3 (2013).
41. Layland, J. *et al.* Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur. Heart J.* **36**, 100–111 (2015).
42. Ntalianis, A. *et al.* Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc. Interv.* **3**, 1274–1281 (2010).
43. Layland, J. *et al.* Assessment of Fractional Flow Reserve in Patients With Recent Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Comparative Study With 3-T Stress Perfusion Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circ. Cardiovasc. Interv.* **8**, e002207 (2015).
44. Wyatt, H. L. *et al.* Functional abnormalities in nonoccluded regions of myocardium after experimental coronary occlusion. *Am. J. Cardiol.* **37**, 366–372 (1976).
45. Corday, E. *et al.* Consequences of coronary arterial occlusion on remote myocardium: effects of occlusion and reperfusion. *Am. J. Cardiol.* **36**, 385–394 (1975).
46. Sorajja, P. *et al.* Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* **28**, 1709–1716 (2007).
47. Van Herck, P. L. *et al.* Coronary microvascular dysfunction after myocardial infarction: increased coronary zero flow pressure both in the infarcted and in the remote myocardium is mainly related to left ventricular filling pressure. *Heart Br. Card. Soc.* **93**, 1231–1237 (2007).
48. Gregorini, L. *et al.* Alpha-adrenergic blockade improves recovery of myocardial perfusion and function after coronary stenting in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* **99**, 482–490 (1999).
49. Sambuceti, G. *et al.* Global alteration in perfusion response to increasing oxygen consumption in patients with single-vessel coronary artery disease. *Circulation* **90**, 1696–1705 (1994).

50. Wu, J. C. *et al.* Severe regional ischemia alters coronary flow reserve in the remote perfusion area. *J. Nucl. Cardiol. Off. Publ. Am. Soc. Nucl. Cardiol.* **7**, 43–52 (2000).
51. Pacella, J. J. & Villanueva, F. S. Effect of coronary stenosis on adjacent bed flow reserve: assessment of microvascular mechanisms using myocardial contrast echocardiography. *Circulation* **114**, 1940–1947 (2006).
52. Nichols, W. W. *et al.* Attenuation of coronary flow reserve and myocardial function after temporary subtotal coronary artery occlusion and increased myocardial oxygen demand in dogs. *J. Am. Coll. Cardiol.* **24**, 795–803 (1994).
53. Marques, K. M. *et al.* Hyperaemic microvascular resistance is not increased in viable myocardium after chronic myocardial infarction. *Eur. Heart J.* **28**, 2320–2325 (2007).
54. Kramer, C. M. *et al.* Remote noninfarcted region dysfunction soon after first anterior myocardial infarction. A magnetic resonance tagging study. *Circulation* **94**, 660–666 (1996).
55. Leesar, M. A. *et al.* Use of fractional flow reserve versus stress perfusion scintigraphy after unstable angina. Effect on duration of hospitalization, cost, procedural characteristics, and clinical outcome. *J. Am. Coll. Cardiol.* **41**, 1115–1121 (2003).
56. De Bruyne, B. & Sarma, J. Fractional flow reserve: a review: invasive imaging. *Heart Br. Card. Soc.* **94**, 949–959 (2008).
57. White, C. W. *et al.* Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N. Engl. J. Med.* **310**, 819–824 (1984).
58. Tonino, P. A. L. *et al.* Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **55**, 2816–2821 (2010).
59. Selby, J. V. *et al.* Variation among hospitals in coronary-angiography practices and outcomes after myocardial infarction in a large health maintenance organization. *N. Engl. J. Med.* **335**, 1888–1896 (1996).
60. Díez-delhoyo, F. *et al.* Coronary physiology assessment in the catheterization laboratory. *World J. Cardiol.* **7**, 525–538 (2015).

61. Coli, S. *et al.* Adenosine-induced severe bronchospasm in a patient without pulmonary disease. *Am. J. Emerg. Med.* **30**, 2082.e3-5 (2012).
62. Pijls, N. H. & Bruyne, B. D. Fractional Flow Reserve, Coronary Pressure Wires, and Drift. *Circ. J. Off. J. Jpn. Circ. Soc.* **80**, 1704–1706 (2016).
63. Zuk, G., Cieciewicz, D., Cwalina, N., Gruchala, M. & Cuculi, F. Fractional flow reserve (FFR) - based therapy in patients presenting with acute coronary syndrome: current data and everyday practice. *Cardiol. J.* (2017). doi:10.5603/CJ.a2017.0072
64. Samady, H. *et al.* Fractional flow reserve of infarct-related arteries identifies reversible defects on noninvasive myocardial perfusion imaging early after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **47**, 2187–2193 (2006).
65. Engstrøm, T. *et al.* Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* **386**, 665–671 (2015).
66. Hakeem, A. *et al.* Long-Term Prognosis of Deferred Acute Coronary Syndrome Lesions Based on Nonischemic Fractional Flow Reserve. *J. Am. Coll. Cardiol.* **68**, 1181–1191 (2016).
67. Smits, P. C. *et al.* Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* **376**, 1234–1244 (2017).
68. Morrow, D. A. Cardiovascular risk prediction in patients with stable and unstable coronary heart disease. *Circulation* **121**, 2681–2691 (2010).
69. Mahaffey, K. W. *et al.* Comparison of clinical trial outcome patterns in patients following acute coronary syndromes and in patients with chronic stable atherosclerosis. *Clin. Cardiol.* **37**, 337–342 (2014).
70. Rodés-Cabau, J. *et al.* Importance of diffuse atherosclerosis in the functional evaluation of coronary stenosis in the proximal-mid segment of a coronary artery by myocardial fractional flow reserve measurements. *Am. J. Cardiol.* **108**, 483–490 (2011).

71. Ahmed, N. *et al.* Safety of guidewire-based measurement of fractional flow reserve and the index of microvascular resistance using intravenous adenosine in patients with acute or recent myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* **202**, 305–310 (2016).