

# Измерение фракционного резерва кровотока для выбора тактики лечения пациентов с многососудистым и многоуровневым поражением коронарного русла

В. М. Миронов, Е. В. Меркулов, А. С. Терещенко, А. Н. Самко, В. В. Соломянный, Н. Р. Тагиева, И. В. Сергиенко, Ю. А. Карпов  
ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва

## Абстракт

**Цель.** Оценить роль измерения фракционного резерва кровотока (ФРК) в комплексной диагностике и лечении многососудистого поражения коронарного русла.

**Материалы и методы.** 162 пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС) были рандомизированы на 2 группы: ангиографического контроля ( $n=82$ ) и ФРК-контроля ( $n=80$ ). В дальнейшем, каждая из групп была разделена на подгруппы консервативного лечения и выполненного вмешательства. В группе ФРК-контроля вмешательство выполнялось при значении ФРК  $< 0,80$ .

**Результаты.** При анализе первичной конечной точки (смерть от всех причин, сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда) выживаемость больных без ССО в группе ФРК-контроля была выше на 7,5%, по сравнению с группой ангиографического контроля, 73 (94,8%) против 69 (87,3%),  $p=0,04$ . При анализе вторичной конечной точки, которая включала в себя ССО и либо рецидив, либо прогрессирование стенокардии напряжения, было выявлено, что выживаемость больных без сопутствующих ССО и стенокардии в группе ФРК-контроля выше на 23,5%, чем в группе ангиографического контроля: 62 (80,6%) против 45 (57%), ( $p=0,0005$ ).

**Заключение.** Измерение ФРК у больных с многососудистым или многоуровневым поражением коронарного русла сопровождается не только снижением затрат на лечение пациента, но также положительным влиянием на прогноз.

**Ключевые слова:** фракционный резерв кровотока, ишемия миокарда, пограничный стеноз коронарной артерии, функционально значимый стеноз, хроническая ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения.

## Fractional flow reserve measurement for decision making in multivessel and diffuse coronary artery disease

V. M. Mironov, E. V. Merkulov, A. S. Tereschenko, A. N. Samko, V. V. Solomyanniy, N. R. Tagieva, I. V. Sergienko, Y. A. Karpov  
Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** This study was undertaken to evaluate the role of fractional flow reserve (FFR) measurement in the complex diagnosis and treatment of multivessel coronary artery disease (CAD).

**Materials and Methods.** 162 patients with CAD were randomized into 2 groups: control angiography ( $n=82$ ) and FFR-control ( $n=80$ ). Subsequently, each group was divided into deferred and performed percutaneous coronary intervention (PCI) subgroups. In FFR-control group PCI was performed if FFR was less than 0.80.

**Results.** In the analysis of the primary endpoint (all-cause mortality, cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, revascularization): the survival of patients without major adverse cardiac events (MACE) in the FFR-control group was significantly higher by 7.5% than in the angiography-control group, 73 (94.8%) vs. 69 (87.3%),  $p = 0.04$ . In the analysis of the secondary endpoint, which included the MACE and relapse or progression of angina was found that the survival rate without

angina and MACE of patients in FFR-control group was significantly higher by 23.5% than in the angiography-control group, 62 (80.6%), versus 45 (57%),  $p = 0.0005$ .

**Conclusion.** FFR measurement in patients with multivessel disease not only reduces the cost of treatment (reducing the number of stents), with a comparable exposure time and total time of intervention, but also has a positive effect on prognosis in this group of patients.

**Keywords:** fractional flow reserve, myocardial ischemia, coronary artery, intermediate stenosis, functionally significant stenosis, chronic ischemic heart disease, angina.

## Введение

У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), присутствие индуцируемой ишемии миокарда является важным фактором риска развития неблагоприятных клинических исходов [1–4]. Объем и тяжесть ишемии миокарда может использоваться для стратификации риска [5].

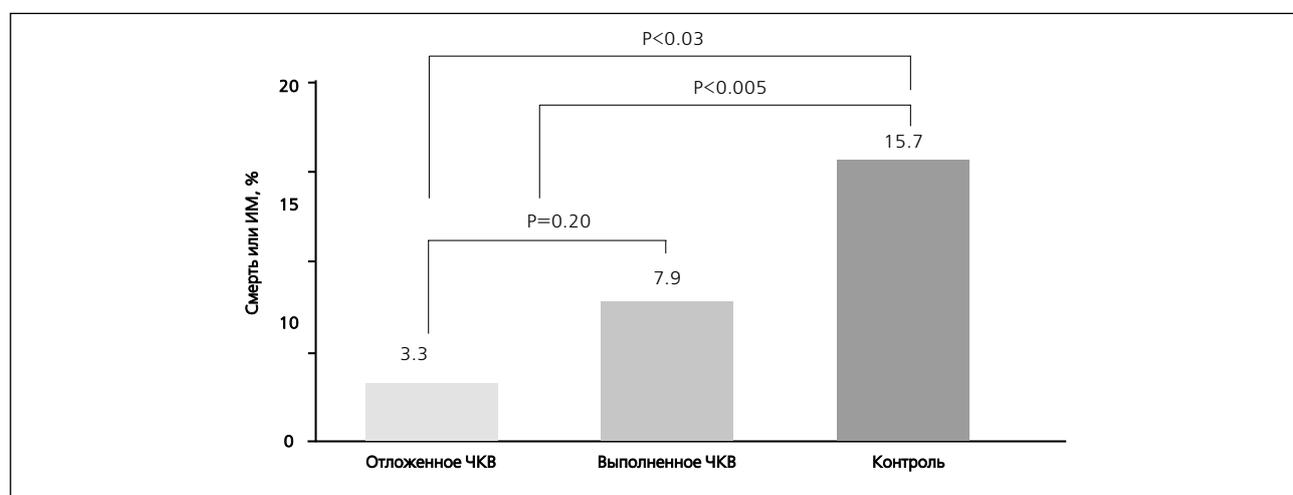
Чем легче вызывается ишемия миокарда, тем выше риск смерти и инфаркта миокарда. Медикаментозное лечение, уменьшая объем ишемизированного миокарда, может облегчить симптомы и улучшить прогноз заболевания, замедлить прогрессирование болезни (вторичная профилактика), и предотвратить осложнения, связанные с атеросклерозом. Однако у пациентов со значительным объемом ишемизированного миокарда, реваскуляризация в большей мере способствует уменьшению его ишемии, чем медикаментозная терапия [4]. Реваскуляризация миокарда полностью купирует ангинозные приступы у большого числа пациентов [6–9]. Кроме того, у пациентов с ишемией миокарда, в нескольких исследованиях показан лучший прогноз при реваскуляризации миокарда по сравнению с медикаментозной терапией [4, 10, 11].

Однако у пациентов со стенозами в коронарных артериях, не вызывающими ишемию миокарда, польза от реваскуляризации миокарда сомнительна. После 5 лет наблюдения за больными с одичными, не вызывающими ишемию миокарда стенозами, не было показано преимуществ реваскуляризации по сравнению с медикаментозной терапией (рисунок 1) [5, 12]. Более важно то, что пациентам без гемодинамически значимых стенозов не проводилось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), и они имели хороший прогноз с низким процентом осложнений (менее 1% в год), если они находились на оптимальной медикаментозной терапии.

Согласно действующим рекомендациям по лечению ИБС, наличие ишемии миокарда, должно играть ключевую роль в процессе принятия решений о коронарной реваскуляризации [13].

В повседневной практике возникают сложности в принятии решения о гемодинамической значимости поражения коронарных сосудов у пациентов с «пограничными» стенозами (от 50% до 70%), а также у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла. Измерение фракционного резерва кровотока (ФРК) является современным методом диагностики, позволяющим оценить функциональ-

**Рисунок 1.** Сердечно-сосудистая смертность и частота ИМ через 5 лет наблюдения у пациентов с однососудистым поражением коронарного русла, данные исследования DEFER [12].



Примечание: ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ФРК – фракционный резерв кровотока.

ную значимость стенотического поражения, а также проконтролировать оптимальную имплантацию стентов у пациентов с гемодинамически значимым поражением коронарного русла. ФРК отражает градиент между дистальным средним коронарным давлением и средним аортальным давлением, определяемый при помощи измерительного датчика на высоте пробы с гиперемией.

Крайне важным является вопрос влияет ли использование ФРК на результаты эндоваскулярного лечения пациентов с пограничными стенозами коронарных артерий.

В отделе рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ИКК им. А.Л. Мясникова проведено рандомизированное исследование целью которого была оценка ФРК в комплексной диагностике и лечении многососудистого поражения коронарного русла у больных с хронической ИБС и его влияние на прогноз. В исследование было включено 162 пациента с хронической ИБС. Наблюдение продолжалось на протяжении всего периода госпитализации и в течение 2,8 года после выписки пациента. В процессе наблюдения пациенты вызывались для амбулаторного обследования. Больные были рандомизированы на 2 группы: группа ангиографического контроля (82 пациента) и группа контроля ФРК (80 пациентов). Группы были сопоставимы по основным клиническим параметрам.

В большинстве случаев, по данным коронарографии у больных выявлялось либо многососудистое, либо многоуровневое поражение коронарных артерий. В дальнейшем каждая из групп была разделена на подгруппы консервативного лечения и выполненного ЧКВ. В группе ангиографического контроля решение о выполнении вмешательства принималось консилиумом, состоящим из врачей-кардиологов и научных сотрудников клинических отделений и отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения. В группе контроля ФРК вмешательство выполнялось только при функционально значимом поражении, т.е. при значении ФРК < 0,80.

По данным коронарной ангиографии (КАГ) у больных, включенных в исследование, был выявлен 441 стеноз, суживающий просвет артерии > 50%: 212 в группе ангиографического контроля и 229 в группе ФРК-контроля. При этом в группе ангиографического контроля было имплантировано большее количество стентов, чем в группе контроля ФРК: 76 (1,95 стент на больного) и 63 (1,5 стент на больного), соответственно. Время рентгеноскопии при КАГ было достоверно выше в группе ФРК, в связи с необходимостью проведения дополнительной манипуляции, связанной с установкой проводника с датчиком давления для измерения ФРК. В то же время, при стентировании

**Таблица 1.** Характеристика чрескожных коронарных вмешательств в группах сравнения.

|   | Ангио-контроль<br>(n=82)  |                          | ФРК-контроль<br>(n=80)    |                          | p    |
|---|---------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|------|
|   | Выполненное<br>ЧКВ (n=39) | Отложенное<br>ЧКВ (n=43) | Выполненное<br>ЧКВ (n=42) | Отложенное<br>ЧКВ (n=38) |      |
| <b>Среднее количество стентов на пациента в группах стентирования</b> | 1,95 (1–4)                | –                        | 1,5 (1–3)                 | –                        | 0,04 |
| <b>Время рентгеноскопии во время диагностической КАГ, мин</b>         | 1,4(0,8–5,8)              | 1,5 (0,9–5,2)            | 3,7 (1,2–8,6) *           | 3,6 (1,3–6,9)#           | 0,05 |
| <b>Время вмешательства, мин</b>                                       | 45,3 ± 10,1               | 15,8±4,6                 | 49,9±8.9*                 | 18±5.6#                  | нд   |
| <b>Средний объем введенного контрастного вещества, мл</b>             | 203 ± 86                  | 67±45                    | 191± 74*                  | 75 ± 43#                 | нд   |

Примечание: ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; нд – различия недостоверны; \* – по сравнению с группой выполненного ЧКВ при ангио-контроле; # – по сравнению с отложенным ЧКВ

в группах сравнения время рентгеноскопии и вмешательства, значимо не различалось (таблица 1). При проведении измерения ФРК у 1 пациента возник пароксизм желудочковой тахикардии после введения папаверина в левую коронарную артерию, купировавшийся самостоятельно в течение 30 секунд.

За время наблюдения скончалось 6 больных в группе ангиографического контроля. Из них сердечная смерть была констатирована в 2 случаях: в одном случае причиной смерти стал инфаркт миокарда, в другом случае – декомпенсация сердечной недостаточности. Остальные случаи смерти имели внесердечные причины (онкологические заболевания). Таким образом, смертность от всех причин составила 3,8%, сердечно-сосудистая смертность 1,3%. У 5 больных из 162 произошел ИМ – 4 случая в группе ангиографического контроля и один случай в группе контроля ФРК. В одном случае ИМ привел к смерти больного. В двух случаях проводилась экстренная реваскуляризация инфаркт связанной артерии (по 1 случаю в каждой группе). Ещё в двух случаях в группе ангиографического контроля при развитии нефатального ИМ реваскуляризация миокарда не проводилась в связи с поздними сроками госпитализации.

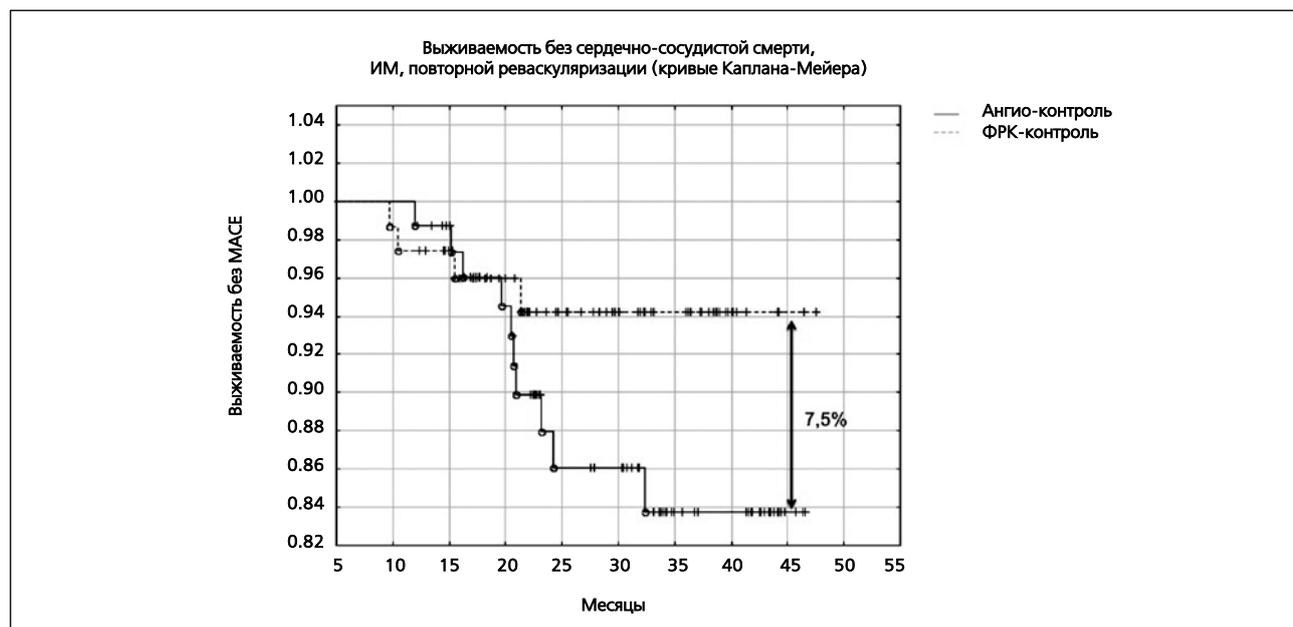
Помимо выполнения экстренной реваскуляризации у двух больных с ИМ, реваскуляризация в отдаленном периоде наблюдения была проведена у 6 пациентов в связи с возобновлением или прогрессированием стенокардии на фоне оптимальной медикаментозной терапии. В 3-х случаях реваскуляризация проводилась в группе ФРК, а именно, в подгруппе консервативного лечения.

Во всех случаях была проведена реваскуляризация целевого сегмента коронарной артерии в связи с прогрессированием атеросклероза. Значимость стеноза и целесообразность стентирования была подтверждена измерением ФРК.

Рецидив или прогрессирование стенокардии напряжения в общей когорте больных был отмечен в 40 случаях. При этом чаще всего было выявлено либо возобновление приступов, либо повышение функционального класса (ФК) стенокардии. В группе ангиографического контроля рецидивы и прогрессирование клинических проявлений хронической ИБС были выявлены у 26 больных (32,9%), в то время как в группе контроля ФРК только у 14 больных (18,1%). В группе ангиографического контроля в подгруппе с выполненным вмешательством повышение ФК стенокардии отмечалось чаще по сравнению с подгруппой консервативного лечения: 36,8% и 29,3% соответственно ( $p=0,014$ ). В группе контроля ФРК достоверных различий по динамике ФК в подгруппах вмешательства и консервативной терапии не наблюдалось (17,1% против 19,4%, соответственно,  $p=0,89$ ). Нами была выявлена тенденция к более частому возникновению или прогрессированию стенокардии напряжения в группе ангиографического контроля по сравнению с группой ФРК-контроля: 32,9% и 18,1% соответственно ( $p=0,06$ ).

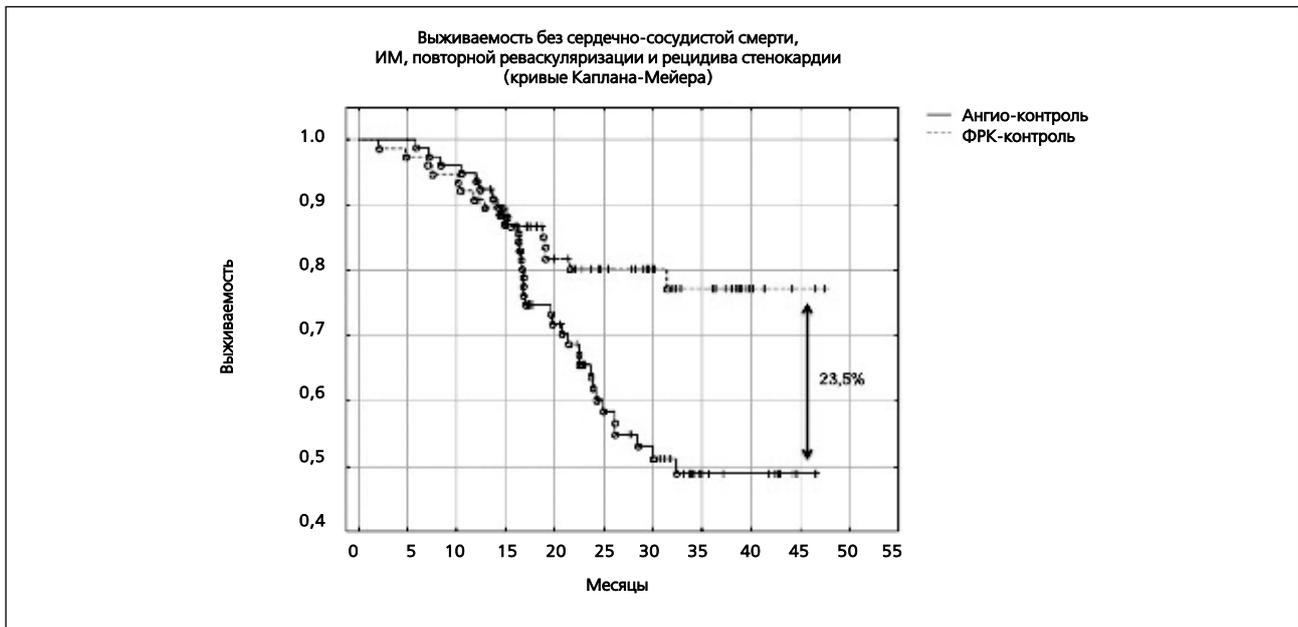
В отдаленном периоде были оценены две комбинированные конечные точки. Первая комбинированная конечная точка включала: смерть от всех причин, сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда и реваскуляризацию миокарда в отдаленном периоде. Второй

**Рисунок 2.** Выживаемость без сердечно-сосудистых осложнений в группах сравнения в отдаленном периоде.



Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; MACE – большие неблагоприятные сердечные события.

**Рисунок 3.** Выживаемость без сердечно-сосудистых осложнений в группах сравнения в отдаленном периоде.



Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; MACE – большие неблагоприятные сердечные события.

комбинированной конечной точкой исследования была частота развития ССО, а также рецидив или прогрессирование стенокардии.

При анализе первичной конечной точки: выживаемость больных без ССО в группе контроля ФРК была выше на 7,5% по сравнению с группой ангиографического контроля – 73 (94,8%) против 69 (87,3%),  $p=0,04$  (рисунок 2).

При анализе вторичной конечной точки, которая включала в себя ССО и рецидив, либо прогрессирование стенокардии напряжения, было выявлено, что выживаемость больных без ССО и стенокардии в группе контроля ФРК была выше на 23,5%, по сравнению с группой ангиографического контроля: 62 (80,6%), против 45 (57%),  $p=0,0005$  (рисунок 3).

## Заключение

Полученные результаты говорят о том, что применение дополнительного метода определения функциональной значимости стеноза в коронарной артерии с помощью оценки ФРК у больных с много-сосудистым или многоуровневым поражением дает возможность более четко поставить показания к проведению ЧКВ со стентированием, снизить частоту осложнений процедуры ангиопластики в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения

и уменьшить затраты на лечение пациента (за счет уменьшения количества устанавливаемых стентов).

В группе контроля ФРК за весь период наблюдения не было зарегистрировано случаев сердечно-сосудистой смерти; инфаркт миокарда развился в одном случае, что в 6 раз реже, чем в группе ангиографического контроля. Реваскуляризация в группе контроля ФРК проводилась в связи с прогрессированием атеросклероза, в том числе и в целевых участках коронарных артерий, в которых ранее проведение ФРК показало наличие функционально незначимого стеноза.

Введение папаверина в качестве агента, вызывающего гиперемию, эффективно и относительно безопасно при определении ФРК. Единственным осложнением, которое наблюдалось в настоящем исследовании, был пароксизм полиморфной желудочковой тахикардии, который самостоятельно купировался через 30 секунд.

## Конфликт интересов

Работа выполнена в рамках реализации Гранта Президента РФ по поддержке Ведущей научной школы НШ-5035.2014.7 «Гибридные технологии лучевой медицины в сердечно-сосудистой хирургии».

## Список литературы

1. Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;101:1465-78.
2. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium- 99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:57-62.
3. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2004;11:171-85.
4. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al; COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischaemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117:1283-91.
5. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:535-43.
6. Komarov AL, Iliusbenko TA, Shakhmatova OO, et al. Comparative efficacy of conservative and invasive treatment of patients with stable form of ischemic heart disease (according to results of five year prospective study)]. *Kardiologiya*. 2012;52(8):4-14. Russian (Комаров АЛ, Илющенко ТА, Шахматова ОО, с соавт. Сравнительная эффективность консервативного и инвазивного лечения больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения). *Кардиология*. 2012;8:4-14).
7. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503-16.
8. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al. Second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2) Trial Participants. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1161-70.
9. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med*. 1992;326:10-6.
10. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, et al. Asymptomatic Cardiac Ischaemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation*. 1997;95:2037-43.
11. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischaemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297:1985-91.
12. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manobaran G et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2105-11.
13. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. 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). *Eur Heart J*. 2010;31:2501-55.