

lek. Martyna Zaleska

**Zastosowanie ilościowego współczynnika przepływu wieńcowego
(QFR) w ocenie granicznych zmian w tętnicach wieńcowych.**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Janusz Kochman

Promotor pomocniczy: Dr hab. n. med. Łukasz Kołtowski

Klinika: I Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Łukasz Kołtowski

Warszawa 2021

Janusz Kochman

Martyna Zaleska

Streszczenie w języku polskim

Podstawowym badaniem w diagnostyce pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym jest koronarografia, która umożliwia morfometryczną ocenę zmiany miażdżycowej, ale nie uwzględnia jej znaczenia czynnościowego. Trudności interpretacyjne dotyczą zwłaszcza zwężeń granicznych, które obejmują szerokie spektrum zmian w zakresie 30-90%. W takich przypadkach decyzje terapeutyczne nie powinny być podejmowane jedynie na podstawie anatomii zmiany, a raczej w oparciu o ocenę stopnia niedokrwienia wywołwanego przez nią. Wykazano bowiem, że implantacja stentu w obrębie zwężenia, które jest nieistotne hemodynamicznie, nie przynosi korzyści i może wiązać się z ryzykiem wystąpienia powikłań zarówno okołozabiegowych, jak i odległych takich jak zakrzepica w stencie, restenoza czy zaburzenia wazomotoryki naczynia.

„Złotym standardem” weryfikacji stopnia nasilenia niedokrwienia jest pomiar cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (z ang. *Fractional Flow Reserve* - FFR). Jednak pomimo licznych badań potwierdzających korzyści płynące ze stosowania tej metody, posiada ona szereg ograniczeń (m.in. konieczność podania adenozyliny i dodatkowej instrumentacji naczynia wieńcowego), wskutek czego wykorzystywana jest jedynie w wybranych ośrodkach.

Metodą pozbawioną części wyżej wymienionych wad jest ilościowy współczynnik przepływu wieńcowego (z ang. *Quantitative Flow Ratio* – QFR), określane mianem „nieinwazyjnego” FFR. W oparciu o metodologię obliczeniowej mechaniki płynów i zastosowanie odpowiednich algorytmów możliwa jest symulacja przepływu przez naczynie wieńcowe, stanowiąca podstawę wyliczenia QFR. Wstępne doniesienia oceniające wartość diagnostyczną QFR wskazują na jego dobrą korelację z FFR. Ogromną zaletą tej metody jest fakt, że pomiaru możemy dokonać bez podawania adenozyliny oraz wprowadzania przewodnika do światła naczynia, co sprawia, że jest ona bezpieczniejsza i bardziej opłacalna w porównaniu do inwazyjnego pomiaru FFR.

Celem rozprawy, na którą składają się dwie prace oryginalne i jedna praca pogładowa, była ocena zastosowania pomiaru QFR w ocenie granicznych zmian w tętnicach wieńcowych.

Cykl rozpoczyna praca będąca jedną z pierwszych dostępnych w piśmiennictwie analiz zastosowania QFR w codziennej praktyce klinicznej. Badanie to miało na celu ocenę dokładności diagnostycznej QFR, w odniesieniu do obowiązującego standardu, jakim jest pomiar FFR. W pracy tej retrospektywnie wyliczono wskaźnik QFR w grupie chorych, u

których w przeszłości oznaczono FFR. Ilościowy współczynnik przepływu wieńcowego oceniano w oparciu o: fixed-flow QFR (fQFR – z ang. QFR w przypadku założenia stałej prędkości przepływu), vessel QFR (vQFR – z ang. QFR dla całego naczynia), lesion QFR (lQFR – z ang. QFR dla zmiany), index QFR (iQFR – z ang. QFR w danym punkcie). Grupę badaną stanowiło 268 pacjentów, u których obliczono wskaźnik QFR w obrębie 306 granicznych zmian w tętnicach wieńcowych. Najsilniejszą korelacją z FFR charakteryzował się iQFR. Wykazano ponadto, że przyjęcie wartości iQFR $\leq 0,74$ dla zmian istotnych i $> 0,83$ dla zmian nieistotnych cechowała bardzo wysoka czułość i swoistość ($> 95\%$). Przyjęcie takich punktów odcięcia pozwoliłoby na podjęcie właściwej decyzji terapeutycznej u 2/3 pacjentów, co znacząco ograniczyłoby konieczność wykonywania inwazyjnej oceny czynnościowej.

W kolejnej pracy poszukiwano czynników mogących wpływać na obserwowaną u części chorych niezgodność pomiarów FFR i QFR. Grupę badaną stanowiło 196 pacjentów, u których zebrano dane dotyczące występowania czynników ryzyka choroby wieńcowej, chorób współistniejących oraz wyniki badań laboratoryjnych. W oparciu o przeprowadzoną analizę wielo- i jednoczynnikową wykazano, że wcześniejsze rozpoznanie przewlekłej choroby nerek lub cukrzycy w trakcie insulinoterapii wiązało się z istotnie statystycznie większą rozbieżnością pomiędzy uzyskiwanymi wartościami wyżej wymienionych parametrów. W przypadku osób z przewlekłą chorobą nerek różnica pomiędzy wartościami QFR, a FFR wynosiła średnio $-0,062 \pm 0,031$, natomiast u chorych bez tego rozpoznania $-0,025 \pm 0,068$; $p = 0,027$. Jeśli pacjent miał cukrzycę i wymagał insulinoterapii średnia różnica wynosiła $-0,059 \pm 0,07$, a u chorych bez takiego obciążenia $-0,027 \pm 0,074$; $p = 0,039$.

Spośród parametrów laboratoryjnych stwierdzono jedynie słabą korelację pomiędzy dokładnością pomiaru QFR, a stężeniem hemoglobiny i poziomem hematokrytu. Należy pamiętać, że konieczne są jednak dalsze prospektywne badania w celu określenia istotności klinicznej tych obserwacji.

Ostatnim artykułem z cyklu jest praca stanowiąca przegląd metod oceny czynnościowej zmian granicznych. W pracy tej omówione zostały zarówno metody wykorzystywane obecnie w codziennej praktyce klinicznej, jak i te pozostające w sferze badań naukowych.

Podsumowując, cykl prezentowanych prac dotyczy zastosowania parametru QFR u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym i granicznymi zmianami w naczyniach wieńcowych. Wykazano, że sam wskaźnik dobrze koreluje z pomiarem FFR i może być wyliczony w warunkach codziennej pracy klinicznej, poza dedykowanymi centrami

obliczeniowymi. Określono również wartości, które mogą stanowić punkty odcięcia w rozpoznawaniu zmian istotnych i nieistotnych czynnościowo. W tych przypadkach QFR może z powodzeniem zastąpić pomiar inwazyjny. Zauważono jednak, że w przypadku pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub cukrzycą wymagającą insulinoterapii należy z większą ostrożnością podchodzić do wyliczanych wartości QFR, ponieważ w tych grupach chorych występują pewne rozbieżności pomiędzy QFR i FFR.