

Funkčně vedená revaskularizace myokardu

Tomáš Kovárník¹, Štěpán Jeřábek¹, Petr Kala²

¹Il. interní klinika – kardiologie a angiologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK, Praha

²Fakultní nemocnice Brno a LF MU, Brno

Funkčně vedená revaskularizace myokardu je v současnosti široce akceptovaným konceptem léčby nemocných s ischemickou chorobou srdce. Přestože klinicky jsou nejvíce probádány stabilní formy ICHS, pevné místo získává tento koncept i v oblasti akutního koronárního syndromu. Vedle hodnot vyžadujících zavedení speciálních koronárních vodičů za koronární lézi: frakční průtokové rezervy myokardu (FFR_{myo}) založeném na poměru středních tlaků v aortě a za stenózou v průběhu maximální, farmakologicky navozené hyperemie, se v současnosti využívají i indexy klidové (iFR – instantaneous Free Ratio) aj., posuzující především diastolickou fázi tlakové křivky. Hodnoty $FFR_{myo} \leq 0,80$ či $iFR \leq 0,89$ značí funkčně významné koronární postižení, které je ve většině případů indikací k revaskularizaci. Funkční významnost koronárních stenóz je však možné posoudit i pomocí neinvazivních testů, od běžně používaných perfuzních zobrazovacích metod, jako jsou perfuzní scintigrafie, kardiovaskulární magnetická rezonance či pozitronová emisní tomografie, až po 3D modely koronárních tepen získaných z počítačové tomografie (FFR_{CT}) nebo invazivní koronární angiografie (QFR). Využití funkčně vedené revaskularizace je v praxi spojeno s významným snížením počtu koronárních intervencí a příznivou prognózou v případě nálezu funkčně nevýznamných lézí. Stávajícím cílem tedy není dosažení anatomicky, ale funkčně kompletní revaskularizace.

Klíčová slova: funkční revaskularizace, ischemie myokardu, FFR , revaskularizace, tlakový gradient.

Functional myocardial revascularization

The concept of functional revascularization has been broadly accepted. Although the best clinical evidence has been provided in patients with chronic coronary syndromes, recent data strongly advocate its use also in patients with acute coronary syndromes. Invasive pressure-derived indexes: hyperemic FFR_{myo} (myocardial fractional flow reserve) and resting iFR (instantaneous free ratio) or others require an interventional procedure by wiring the diseased vessel. Values of $FFR_{myo} \leq 0.80$ and of $iFR \leq 0.89$ are suggestive of functionally significant coronary disease mostly indicated for revascularization. Moreover there are several non-invasive functional tests that can be used in clinical practice: perfusion scintigraphy, cardiovascular magnetic resonance and positron emission tomography, and the recently introduced FFR_{CT} or quantitative flow ratio (QFR). In routine practice, the concept of functional revascularization avoids unnecessary coronary interventions and, in the case of functionally non-significant disease/stenoses, the patients may be treated conservatively with a very good prognosis. Currently, the „functionally complete revascularization“, instead of an anatomical one, should become our new target of treatment.

Key words: functional revascularization, myocardial ischemia, FFR , revascularization, pressure gradient.

Úvod

Termín funkčně vedená revaskularizace označuje situaci, kdy je indikace k revaskularizaci myokardu vedena průkazem ischemie. Platí to jak pro léčbu akutního koronárního syndromu (AKS), kde je léze zodpovědná za vznik ischemie většinou dobře rozpoznatelná již při angiografickém vyšetření, ale především pro stabilní for-

my ischemické choroby srdeční nyní nazývané chronický koronární syndrom (CHKS). K detekci ischemie myokardu můžeme použít jak metody neinvazivní (zátěžové EKG, zátěžová scintigrafie myokardu – SPECT, zátěžová echokardiografie, či pozitronová emisní tomografie – PET), tak metody invazivní, jakými jsou měření tlakového gradientu na stenóze, či měření průtoku postiženou tepnou.

Předmětem tohoto sdělení jsou invazivní metody pro diagnostiku ischemie myokardu a jejich využití k indikaci a vedení koronárních intervencí.

Měření tlakového gradientu na stenóze

Tento typ vyšetření byl popsán již mnohokrát, proto jen v krátkosti shrnujeme. Rozvoj využití

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Tomáš Kovárník, Ph.D., tomas.kovarnik@vfn.cz

Il. interní klinika – kardiologie a angiologie, VFN a 1. LF UK, U nemocnice 2, 128 08 Praha

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2020; 19(1): 39–46

měření tlakového gradientu vychází z poznatku, že narůstající aterosklerotický plát vede ke snížení průtoku (nejprve maximálního a poté i bazálního) v postižené tepně. Pro vztah mezi průtokem a tlakovým gradientem je možno použít analogie Ohmova zákona (velikost proudu je přímo úměrná napětí a nepřímo úměrná elektrickému odporu). Převědeme-li tento vztah do oblasti koronární fyziologie, tak bude vypadat následovně:

$$Q = P / R$$

Q je koronární průtok, P je tlakový gradient a R je mikrovaskulární rezistence.

V situaci, kde bude mikrovaskulární rezistence minimální, odpovídá průtok tlakovému gradientu. K minimalizaci intramyokardiální rezistence používáme silná vasodilatancia (adenosin, papaverin, regadenoson) podávaná intrakoronárně či intravenózně. Důležité ovšem je, že tento vztah nelze ve skutečnosti zdaleka vyjádřit takto jednoduše, a proto nelze říci, že průtok je roven tlakovému gradientu. Vztah mezi intrakoronárním tlakem a průtokem lze zjednodušeně vyjádřit přímkou, která se jen mírně zvedá ve své pravé polovině a vyjadřuje tak, že s nárůstem průtoku v koronární tepně dochází jen k mírnému nárůstu tlakového gradientu. V případě hemodynamicky významné léze je tento nárůst podstatně strmější a již malé zvýšení koronárního průtoku vede k výraznému nárůstu tlakového gradientu (způsobenému poklesem intrakoronárního tlaku za stenózou).

K výpočtu tlakového gradientu se v koronárních tepnách používá poměr mezi distálním tlakem – Pd (distal pressure, tj. tlak za stenózou) měřeným mikrosenzorem umístěným na intrakoronárním vodiči a aortálním tlakem – Pa (aortic pressure) měřeným standardně tlakovým převodníkem využívajícím změnu tlaku vodního sloupce. Poměr Pd/Pa středních tlaků za hypereemie a v klidu se nazývá frakční průtokové rezerva (FFR, Fractional Flow Reserve) (1).

Vyšetření FFR spočívá v zavedení intrakoronárního vodiče s miniaturizovaným tlakovým čidlem za stenózu a ve srovnání středního tlaku krve za stenózou vůči střednímu aortálnímu tlaku. Za fyziologických okolností je krevní tlak v koronární tepně stejný od ostia až do periferních arteriol, kde teprve dochází k jeho redukci. V případě přítomnosti významné stenózy v průběhu epikardiální tepny však dochází za stenózou k poklesu tlaku. Poměr mezi

distálním a aortálním tlakem 0,8 a méně svědčí o hemodynamicky významné stenóze.

Mikrovaskulární rezistenci však lze snížit i jinak než farmakologicky. Lze využít toho, že v průběhu střední části diastoly jsou hodnoty mikrovaskulární rezistence fyziologicky nízké a stabilní. Měření Pd/Pa v této fázi diastoly tak splňuje rovněž podmínku nízké mikrovaskulární rezistence, kdy intrakoronární gradient odpovídá intrakoronárnímu průtoku. Metodou, která tento princip využívá, je iFR (instantaneous wave-free ratio) (2), při které je Pd/Pa poměr měřen ve střední fázi diastoly. Ta začíná v 25 % trvání diastoly a končí 5 milisekund před koncem diastoly. Výhodou této metody (ve srovnání s FFR) je její rychlost (používá se analýza diastolických tlaků jen z pěti srdečních cyklů) a fakt, že není třeba podávat adenosin. Její nevýhodou jsou větší nároky na přesné provedení (tlakový gradient je menší než při hodnocení FFR a nehodnotí se střední tlak, ale diastolický). Ze studií srovnávajících FFR a iFR vyplývá, že se iFR shoduje s FFR přibližně v 80 %. V oblasti hraničních hodnot, které indikují provedení či neprovedení koronární intervence, je ale shoda výrazně nižší (cca 50%). Mimo tuto oblast dosahuje shoda naopak více než 90 % (3).

Na základě provedených studií, které prokázaly stejné dlouhodobé výsledky při indikaci ke koronární revaskularizaci, mají nyní jak FFR, tak iFR stejné doporučení pro indikaci provedení PCI, a to nejvyšší, tedy IA (4).

Měření iFR patří mezi takzvané nehypertenzivní, nebo též klidové indexy. Kromě iFR sem řadíme:

■ RFR (Resting Full Cycle Ratio)

Na rozdíl od ostatních zde uvedených klidových indexů vychází RFR z celého srdečního cyklu. Hodnocen je největší aktuální pokles tlaku, teoreticky tedy může nejnižší poměr Pd/Pa (tj. maximální tlakový gradient na stenóze) nastat

i ve fázi systoly. Reálně ale k této situaci nedochází a nejnižší hodnoty indexu budou prakticky výlučně spadat do průběhu diastoly (5).

■ DFR (Diastolic hyperemia-Free Ratio)

Index DFR je vypočten z poměru středních hodnot distálních a proximálních tlaků v části diastoly, definované dvěma kritérii: momentální Pa je nižší než střední hodnota Pa a momentální Pa se současně nachází v sestupné fázi křivky (6).

■ dPR (diastolic Pressure Ratio), někdy je též označován jako DPR

Index využívá poměr středních hodnot Pd a Pa z průběhu celé diastoly.

■ dPR (diastolic Pressure Ratio)

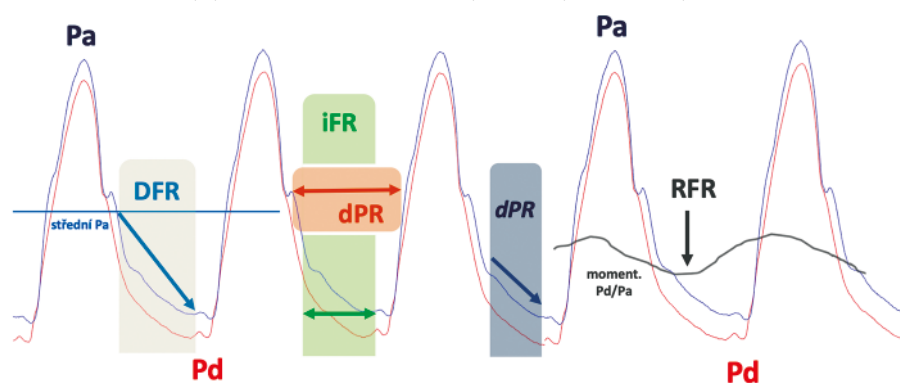
Index dPR se bohužel používá ve dvou variantách. Tento druhý dPR index je definicí podobný iFR. Vlastní interval, ze kterého je vypočten poměr Pd/Pa, je určen konstantní hodnotou dP/dT (tj. plochou fází dP/dT křivky). Měříme tak napřímo část cyklu s minimální a ustálenou rezistencí – „wave-free“ periodu, na rozdíl od iFR, kde je tato část diastoly předpokládána v předem určeném fixním časovém úseku (7).

■ Klidový poměr Pd/Pa

Princip měření tlakového gradientu v klidové fázi není novým konceptem, naopak se jedná o historicky první metodu posuzující hemodynamický dopad koronární léze. Již Gruntzig v 70. letech měřil balonkovým katétrex proximální a distální tlaky na stenóze. Vzhledem k velikosti instrumentária a nespolehlivým výsledkům se metoda ve své době ale příliš neujala. Dnes se Pd/Pa z klidových indexů používá nejméně.

Schéma měření klidových indexů je na obrázku 1.

Obr. 1. Schéma analýzy tlakového gradientu u různých klidových indexů (vysvětlení zkratk v textu)



Zdánlivá nepřehlednost mnoha nových klidových indexů je dána tím, že značka iFR je patentově chráněna a výrobci jsou tak nuceni vyvíjet alespoň minimálně odlišné indexy. Nicméně při srovnání jednotlivých indexů nejsou patrné žádné rozdíly a rovněž cut-off hodnota pro hemodynamicky významné léze: 0,89 je pro všechny klidové indexy stejná (7).

Mezi hyperemickými a klidovými indexy je dosti výrazný rozdíl při vyšetřování mnohočetného postižení. Základní rozdíl spočívá v tom, že klidový koronární průtok klesá až u velmi těsných stenóz (80–90%) (8), takže během vyšetřování vícečetného postižení koronární tepny pomocí klidových indexů se jednotlivé stenózy neovlivňují. Zatímco ve vztahu hyperemie dochází k ovlivňování stenóz navzájem a je mnohem obtížnější odlišit podíl konkrétní stenózy na výsledné hodnotě FFR, můžeme při použití klidových indexů naopak velmi dobře zmapovat průběh poklesu tlakového gradientu v koronární tepně. Charakter tohoto poklesu je velmi důležitý pro určení strategie léčby, neboť difúzní nárůst tlakového gradientu nelze řešit revaskularizací (perkutánní, ani chirurgickou). Naopak fokální pokles tlaku je pro revaskularizaci dobrou indikací (obrázek 2).

Měření intrakoronárního průtoku

Jak již bylo řečeno výše, koronární průtok je tou zásadní proměnnou, kterou bychom měli

hodnotit. Důvodem, proč je hodnocení hemodynamické významnosti orientováno na měření tlakového gradientu, je fakt, že měření intrakoronárních tlaků je technicky mnohem jednodušší, než měření intrakoronárního průtoku. Metody pro jeho měření vycházejí ze dvou principů. Prvním z nich je nepřímé hodnocení koronárního průtoku podle dopplerovskému hodnocené rychlosti proudění. Vyšetření je prováděno za pomoci intrakoronárního vodiče, který je na svém distálním konci (nebo 5 cm před distálním koncem) vybaven piezoelektrickým krystalem sloužícím jako vysílač i přijímač pulzního ultrazvukového signálu. Signál je emitován v krátkých pulzech, které se odrážejí od kolem proudících erytrocytů. Frekvence získaného signálu je díky Dopplerovu jevu nižší, neboť erytrocyty se pohybují směrem od vysílače. Pokud je ultrazvukový signál vyslán rovnoběžně s proudícími erytrocyty, je velikost dopplerovského posunu přímo úměrná rychlosti pohybu erytrocytů – tj. proudění krve. Pro získání kvalitního signálu je nutno vodič umístit do střední části lumen vyšetřované tepny.

Druhou možností, jak měřit intrakoronární průtok, je termodiluční technika. Její princip je stejný jako při měření srdečního výdeje termodilucí. Do koronární tepny aplikujeme známé množství roztoku o známé teplotě. V reálném čase sledujeme průběh změny teploty na distálním termistoru, ze kterého získáme čas, po

který tato změna probíhala (*mean transit time*). Čím vyšší je koronární průtok, tím kratší je tato doba. Takto lze měřit absolutní velikost intrakoronárního průtoku, který získáme jako inverzní hodnotu času *mean transit time*.

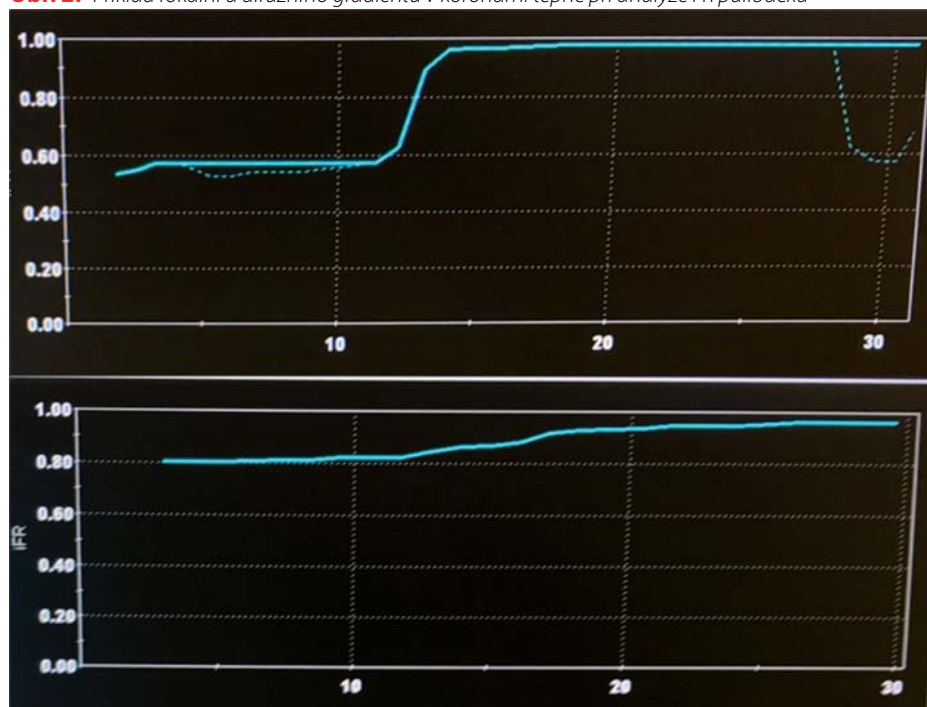
Obě techniky využíváme k měření koronární průtokové rezervy (CFR – Coronary Flow Reserve), která je dána poměrem mezi koronárním průtokem při maximální hyperemii a klidovým průtokem. Její normální hodnota je více než 2. Tj. krevní průtok koronárním řečištěm může být při námaze zvýšen alespoň dvakrát.

Vztah mezi FFR, iFR a CFR

Zjednodušeně se dá říci, že hodnoty FFR a iFR jsou dány zejména závažností epikardiálních stenóz, kdežto hodnota CFR je sumací epikardiálních stenóz a postižení mikrocirkulace. Výhradní index pro hodnocení mikrovaskulárního řečiště je IMR (Index Of Microvascular Resistance) (9), který je počítán jako $P_d/\text{transit mean time}$ v průběhu hyperemie a jeho normální hodnota se pohybuje v rozmezí 7–27 (10). Z důvodu toho, že hodnota vztahu mezi intrakoronárním průtokem a intrakoronárním tlakovým gradientem je mírně hyperbolická, dochází se vzrůstajícím koronárním průtokem k nárůstu tlakového gradientu (úměrně závažnosti stenózy, tj. více u významných stenóz). Může tedy dojít k tomu, že u nemocných s vysokou hodnotou CFR dochází ke vzniku tlakového gradientu vedoucího k významné hodnotě FFR, zatímco hodnota iFR (měřená za klidových podmínek je v normě). Otázkou pak je, jaký je prognostický význam takového diskrepantního měření. Van de Hoef a kol. zkoumali prognózu pacientů s diskrepantními nálezy FFR a CFR a zjistili, že pacienti s diskrepancí FFR pozitivní/CFR negativní mají lepší prognózu než pacienti s FFR negativní/CFR pozitivní diskrepancí (11).

V této souvislosti je zajímavé zjištění, že hodnoty iFR korelují s hodnotami CFR lépe než FFR s CFR (12), nicméně dvě velké randomizované studie srovnávající prognózu pacientů s indikací koronární intervence na základě FFR vs. iFR žádný klinický rozdíl neprokázaly (13, 14). Obecně lze říci, že zhruba ve 20% měření nacházíme diskrepanci mezi měřeními FFR a iFR. Tyto rozdíly nemají jednoduché vysvětlení a vyžadují od katetrizujících lékařů obezřetnost. Autoři spolupracují na studii, která se pokouší přispět k vysvětlení těchto diskrepancí. Z dosud provedených analýz

Obr. 2. Příklad fokální a difúzního gradientu v koronární tepně při analýze FR pullbacku



vyplývá, že pacienti s FFR_{pos}/iFR_{neg} mají lepší endoteliální funkce hodnocené pomocí digitální tonometrie (EndoPat) (15). Tento nálezní odpovídá hypotéze, že pacienti s tímto typem diskrepance mají dostatečnou kapacitu na zvýšení koronárního průtoku (vyšší CFR), a proto dochází ve fázi hyperemie k nárůstu gradientu, a tak k pozitivní hodnotě FFR, zatímco hodnota iFR zůstává v pásmu negativních hodnot. Naopak nemocní se zhoršenými endoteliálními funkcemi nejsou schopni reagovat na podaný adenosin výraznou vasodilatací a hodnota FFR tak dostatečně neklesá a dochází ke vzniku opačného typu diskrepance, tedy FFR_{neg}/iFR_{pos} .

Tyto složitější vztahy někdy vedou ke skepsi v používání tlakových a průtokových metod k hodnocení funkční významnosti koronárních stenóz. Tady však vyléváme s vaničkou i dítě, neboť je jednoznačně prokázáno, že tyto metody jsou jednoznačně přesnější v detekci ischemie myokardu než hodnocení angiografické. Otázka zatím není, kterou z invazivních technik používat (nejčastěji jde o FFR a rychle se zvyšuje používání klidových indexů, zejména iFR), ale jak zvýšit používání některé z výše uvedených metod k detekci ischemie myokardu a pak používat tu, která je pro dané pracoviště nejsnadněji zařaditelná do rutinní praxe.

Důvody pro používání funkčně vedené revaskularizace

Pro prognózu nemocného je výrazný rozdíl, zda je daná stenóza funkčně významná, tj. zda vede k rozvoji ischemie myokardu, či nikoliv. Nevědomě tento fakt akcentujeme i v názvosloví, kdy hovoříme o ischemické chorobě srdeční versus koronární ateroskleróze (tj. koronárním postižení, které nevede ke vzniku ischemie myokardu). Vznik tlakového gradientu na stenóze způsobuje akceleraci koronární aterosklerózy. Stenóza vede k urychlení průtoku a kolem rychle proudící kapaliny vzniká podtlak (tzv. Venturiho efekt), který má tendenci přibližovat cévní stěny k sobě. Navíc tak dochází ke stimulaci tvorby vasa vasorum (tzv. *vasa plaquorum*), které prorůstají do plátu. Zde jsou pak zdrojem buněk imunitního systému, které se podílejí na progresi aterosklerotického plátu a navíc jsou potenciálním rizikem vzniku krvácení do plátu, které vede k rychlé progresi stenózy. Turbulentní proudění krve s nízkou hodnotou smykového tření (endothelial shear stress) za stenózu vede ke změně

fenotypu endoteliálních buněk z vasodilatačního, antiagregačního, protizánětlivého na vasokonstrikčního, proagregačního a prozánětlivého, což dále zvyšuje riziko vzniku akutního koronárního syndromu. Stenóza, která vede ke změně průtoku v koronární tepně a tak k vytvoření tlakového gradientu, tak potencuje sama sebe k progresi a dochází ke zvýšení rizika vzniku AKS. Proto není překvapivé, že nízká hodnota FFR koreluje s výskytem morfologického prediktoru vzniku ACS – fibroateromu s tenkou fibrózní čepičkou (tzv. TCFA – Thin Cap FibroAtheroma) a FFR je tak prediktorem progresu aterosklerotického plátu (16, 17).

Naopak léze, které nevedou k ovlivnění koronárního průtoku, mají velmi dobrou prognózu a nízké riziko vzniku AKS. Ve studii DEFER bylo riziko vzniku AKS u lézí s $FFR > 0,75$ v průběhu 15letého sledování 2,2 % (18).

Tento fakt je v rozporu s historicky tradovanou hypotézou, že AKS vzniká na nevýznamných lézích, což bylo dáno jednak jejich angiografickým hodnocením, které už z povahy metody nemůže hodnotit velikost plátu, a také časovým odstupem, který mezi angiografií a vznikem AKS byl. Intervence nevýznamných lézí tak nejenže nevede ke zlepšení již tak dobré prognózy, ale naopak zatěžuje pacienta rizikem (byť nízkým) periprocedurálních komplikací a zejména pak rizikem vzniku restenózy či trombózy ve stentu, které spolu s rizikem vzniku krvácení při duální protidestičkové terapii nejsou vyváženy redukcí vzniku koronárních příhod.

Možnosti odhadu hodnoty FFR pomocí neinvazivních metod

Z praktického hlediska je zajímavý koncept neinvazivního měření funkční významnosti koronárních tepen, který může vycházet z CT (FFRCT) nebo koronární angiografie (QFR – Quantitative Flow Ratio). Jedná se o non-hyperemická měření využívající matematické modely stanovení průtoku po 3D rekonstrukci koronárních tepen (19, 20, 21).

První studie posuzující hodnotu QFR a FFR ve vztahu k zobrazovacím perfuzním zátěžovým testům (perfuzní scintigrafii – SPECT a magnetické rezonanci srdce – CMR) byla publikována v roce 2019 Sejr-Hansenem a kol. 176 pacientů se suspektuální ICHS dle CTA bylo následně randomizováno k provedení SPECT a CMR a stanovení FFR a QFR. Podobně jako v jiných studiích byla

prokázána velmi dobrá korelace mezi hodnotami získanými pomocí FFR a QFR. V porovnání s detekcí ischemie pomocí SPECT a CMR však byla korelace obou indexů slabší (61 % a 57 %; $p = 0,18$) (22).

Neinvazivní funkční posouzení pomocí FFRCT, které má stejnou cut-off hodnotu ischemie jako FFR, tzn. 0,80, bylo klinicky hodnoceno v mezinárodním prospektivním „real-world“ registru ADVANCE. Jednoroční sledování dokončilo 4288 nemocných, 2/3 nemocných s pozitivním a 1/3 s negativním FFRCT. Pacienti s hodnotou $FFRCT \leq 0,80$ podstoupili v průběhu jednoho roku významně častěji revaskularizaci (38,4 % vs 5,6 %; $p < 0,001$) a častěji se u nich vyskytlo úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo infarkt myokardu (0,8 % vs. 0,2 %; $p = 0,01$) (23).

Hemodynamické hodnocení významnosti stenóz u nemocných s akutním koronárním syndromem

Dlouhá léta byly doménou funkčního hodnocení koronárních stenóz stabilní formy ICHS. Existovala obava z rizika instrumentace v neinfarktové tepně a zejména obava z ovlivnění hodnocení hemodynamické významnosti během probíhajícího AKS. Zejména se diskutovalo o možném vlivu endoteliální dysfunkce, která neumožní adekvátní vasodilataci po podání adenosinu. Dále o systémové destabilizaci plátů vedoucí k možným změnám v morfologii lézí s následným ovlivněním hodnoty FFR. Dnes je možné FFR použít u pacientů s nestabilní anginou pectoris, infarktem myokardu bez ST elevací a u neinfarktové tepny u pacientů s infarktem myokardu s ST elevacemi (24). Data pro použití iFR u pacientů s AKS pocházejí ze studií DEFINE FLAIR, kde bylo nemocných s AKS 15 % (13), a ze studie iFR-SWEDEHEART (14), kde bylo pacientů s AKS 40 %.

Zhodnocení hemodynamického výsledku FFR po PCI

Hodnocení hemodynamického výsledku po provedení PCI je dalším krokem při funkčně vedené revaskularizaci myokardu. Cílem revaskularizace je normalizace koronárního průtoku, a tím i odstranění tlakového gradientu zjištěného před PCI. Ovšem při tomto hodnocení je třeba si uvědomit několik faktorů, které situaci komplikují. Jak je vysvětleno výše, vztah mezi koronárním průtokem

a tlakovým gradientem je mírně hyperbolický a s narůstajícím průtokem se bude zvyšovat rezi-duální tlakový gradient po intervenci. Koronární mikrocirkulace reaguje na těsnou stenózu maximální možnou vasodilatací, což vede ke zvýšení koronárního průtoku do periferie a kompenzaci sníženého průtoku daného stenózou. Tento děj se podílí na vysokém průtoku po revaskularizaci a přispívá tak k nárůstu tlakového gradientu (a tím nižší hodnotě FFR). Toto zvýšení průtoku po PCI rovněž komplikuje hodnocení iFR (a potažmo všech klidových indexů), neboť měření po intervenci neprobíhá za klidových podmínek, ale za větší či menší hyperemie vzniklé i bez podání adenosinu (navíc ještě stimulované kontrastní látkou, opakovanými krátkými ischemiemi při dilatacích a opakovanými proplachy koronárního řečiště fyziologickým roztokem, který má rovněž slabý vasodilatační efekt), proto jsou často hodnoty iFR nižší, než bychom po odstranění stenózy předpokládali. Tato situace vede často k frustraci intervenčního kardiologa, pokud si neuvědomí tyto principy.

Opačnou situaci způsobují mikroembolizace materiálu z aterosklerotického plátu či drobných intrakoronárních trombů, které během PCI mohou vznikat i přes plnou heparinizaci. Dochází tak ke snížení průtoku v mikrocirkulaci s redukcí kapacity pro hyperemii vedoucí ke snížení měřeného tlakového gradientu (a tím vyšší hodnotě FFR). Reakce mikrocirkulace na tyto děje je rovněž překážkou základní podmínky pro měření iFR a ostatních klidových indexů, neboť se o žádný klidový stav po PCI jednat nemůže.

Z těchto důvodů je měření intrakoronárního tlakového gradientu (jak hyperemického, tak klidového) mnohem komplikovanější než před provedením PCI. Výsledek po PCI by byl snáze interpretovatelný měřením intrakoronárního průtoku, které prokáže, jak velkému zvýšení průtoku po PCI došlo a eventuální kombinace s měřením distálního tlaku by umožnila hodnocení IMR, a tím i postižení mikrocirkulace drobnými embolizacemi. Tato měření se však rutinně neprovádějí pro svou vyšší technickou náročnost, která by rovněž vedla k prodloužení času výkonu a vyšší spotřebě kontrastu.

I přes neovlivnitelné limitace hodnocení tlakového gradientu po PCI existují data, která prokazují vztah mezi výsledným FFR a rizikem vzniku dalších příhod (25, 26, 27, 28).

Prognostický význam ischemie

Rozsah ischemie myokardu má prognostický význam, neboť dobře koreluje se vznikem koronárních příhod a výrazně ovlivňuje prognózu pacienta se stabilní anginou pectoris (29). Sajadieh a spol. dokonce prokázali, že rozsah ischemie myokardu koreluje se vznikem koronárních příhod i u asymptomatických pacientů bez kardiální anamnézy (30).

Tento fakt je podkladem pro poslední evropská doporučení pro revaskularizaci myokardu z roku 2018 (4), kde je zdůrazněno, že revaskularizace zlepšuje prognózu pacientů, kteří mají:

- hemodynamicky významnou stenózu kme-ne levé věnčité tepny,
- hemodynamicky významnou stenózu proximální části *ramus interventricularis anterior*,
- hemodynamicky významnou stenózu na dvou nebo třech tepnách v kombinaci se sníženou systolickou funkcí levé komory srdeční (ejekční frakce < 35 %),
- ischemii myokardu s rozsahem větším než 10 % myokardu, nebo abnormální nález při FFR.

Hemodynamicky významnou stenózou se přitom rozumí stenóza s hodnotou $FFR \leq 0,8$, nebo $iFR \leq 0,89$, nebo stenóza > 90 % při angiografickém hodnocení.

Z těchto důvodů je nutno zcela opustit názor, že prognóza pacientů s CHKS je dobrá a pro tyto pacienty zcela dostačuje symptomatická terapie, která je více či méně zbaví anginy pectoris. Na základě dnešních poznatků je třeba změnit tuto strategii léčby pacientů se stabilními formami ICHS a zaměřit se na odstranění či maximální možné snížení ischemie myokardu. Tento fakt dokumentuje studie z Duke University (31), která retrospektivně hodnotila 1 425 nemocných s angiograficky dokumentovanou ICHS a měli proveden SPECT před a po/ resp. při léčbě, která byla jak konzervativní, tak perkutánní či chirurgická. Progrese ischemie myokardu alespoň o více než 5 % myokardu byla nalezena v konzervativní větvi u 15,6 % nemocných, při perkutánní revaskularizaci u 6,2 % pacientů a 6,7 % po chirurgické revaskularizaci, tento rozdíl byl statisticky významný ($p < 0,001$). Nejdůležitějším nálezem této studie je zjištění, že tato progrese ischemie myokardu je spojena s horší prognózou pacientů ($HR 1,634$, $p = 0,002$). Ve studii BARI 2D byl rozsah ischemického myo-

kardu a myokardiální jizvy prediktorem úmrtí a výskytu infarktu myokardu. Dalším prediktorem nalezeným ve studii byla úroveň ejekční frakce levé komory srdeční (32).

Existují však i studie, kde tento vztah nebyl prokázán. Například ve studii STITCH (srovnávající chirurgickou či konzervativní terapii u pacientů s dysfunkcí levé komory srdeční definovanou jako ejekční frakce < 35 %) byla provedena podstudie zahrnující pacienty s prokázanou ischemií myokardu (pomocí SPECT, či dobutaminové echokardiografie). U celkem 399 pacientů nebyl prokázán rozdíl v prognóze nemocných léčených chirurgicky nebo konzervativně ve vztahu k ischemii myokardu (33).

U části nemocných ve studii COURAGE (34) byl prováděn SPECT myokardu před léčbou a po léčbě. Do této nerandomizované podstudie bylo bohužel zařazeno pouze 314 nemocných. Rozsah ischemie, který dnes považujeme za významný (tj. zasahující více než 10 % myokardu), byl nalezen pouze u jedné třetiny nemocných. Studie prokázala, že PCI vede k častější redukci ischemie myokardu alespoň o 5 % myokardu a právě takováto redukce ischemie byla spojena s redukcí mortality a výskytu infarktu myokardu. Nicméně v multivariální analýze tento výsledek nebyl potvrzen. Je ovšem v souladu s výše uvedenou studií z Duke University. Nicméně další analýza ze studie COURAGE analyzující výsledky PCI vs. konzervativní léčby u nemocných s kvantifikovaným rozsahem ischemie myokardu (SPECT před randomizací) neprokázala žádný vztah mezi rozsahem ischemie myokardu s výskytem kardiovaskulárních příhod mezi oběma větvemi.

Další zajímavou subanalýzou studie COURAGE je srovnání predikce významných kardiovaskulárních příhod podle rozsahu ischemie myokardu a podle rozsahu anatomického postižení na základě morfologického nálezu koronárních tepen hodnocením kvantitativních koronarografií. Rozsah koronárního postižení – na rozdíl od rozsahu ischemie – byl prediktorem výskytu úmrtí a infarktu. Byla ovšem patrna korelace mezi tíží koronárního postižení a rozsahem ischemie myokardu (35).

Významnou studií prokazující vliv hemodynamické významnosti stenózy na pacientovu prognózu je studie FAME-2 (36), které randomizovala nemocné s hemodynamicky významnou stenózou ($FFR \leq 0,8$) k PCI nebo konzervativní

léčbě. Nemocní se stenózami s hodnotou FFR $> 0,8$ byli sledováni v rámci registru. Studie byla předčasně ukončena po zařazení 1 220 pacientů (randomizovaných 888 pacientů) pro signifikantně vyšší výskyt primárního kombinovaného cíle (úmrtí, infarktu myokardu, urgentní revaskularizace) 4,3 % vs. 12,7 %, HR 0,32, $p < 0,001$. Výskyt úmrtí a infarktu myokardu se signifikantně nelišily, rozdíl v primárním cíli byl dán rozdílem ve výskytu nutnosti akutní revaskularizace (1,6 % vs. 11,1 %, $p < 0,001$, HR 0,13). Hodnocení definice akutního koronárního syndromu s nutností akutní revaskularizace byla provedeno nezávislou komisí. Polovina nemocných s akutní revaskularizací měla obraz ST depresí na EKG nebo elevaci Troponinu, nebo obojí. Je nutno zdůraznit, že průměrná hodnota FFR byla 0,68 v obou skupinách, což ukazuje na zařazení pacientů s lézemi způsobujícími výraznou ischemii myokardu. Tyto výsledky byly potvrzeny v pětiletém sledování, kdy výskyt primárního kombinovaného cíle byl 13,9 % vs. 27 %, HR 0,46, $p < 0,001$. U pacientů v registru byl výskyt primárního kombinovaného cíle 15,7 %, což bylo významně méně než v konzervativní větvi a stejně jako u pacientů s hemodynamicky významnou stenózou ošetřenou pomocí PCI. Celková mortalita byla stále stejná v obou skupinách (0,51 % vs. 0,52 %), ale velmi se zvýraznil výskyt infarktu myokardu (8,1 % vs. 12,0 %, HR 0,66). Rozdíl po Bonferoniho korekci však nebyl stále významný. Rozdíly ve výskytu primárního kombinovaného cíle mezi třetím a pátým rokem sledování již nebyly významné, ale během této doby již 51 % nemocných randomizovaných do konzervativní větve podstoupilo PCI (37).

V letošním roce byla prezentována dlouho očekávaná studie ISCHEMIA (38), která probíhala ve 320 centrech, v 37 zemích a která zasluhuje hlubší pozornost. Do studie bylo zařazeno 5 179 nemocných se stabilní anginou pectoris, s ejekční frakcí > 35 % a s prokázanou ischemií myokardu pomocí: SPECT, zátěžovou echokardiografií, magnetickou rezonancí nebo bicyklovou ergometrií. Tíže ischemie byla hodnocena jako těžká u 50 % pacientů, střední u 33 % a lehká či žádná u 12 % zařazených nemocných. Vylučovacími kritérii byla stenóza kmene > 50 % nalezená na zasklepené CT koronarografii, akutní koronární syndrom, PCI nebo CABG v předchozím roce. Pacienti byli randomizováni buď k invazivní strategii a podstoupili SKG s následnou revaskulari-

zací, pokud byla indikována, a to v kombinaci s optimální konzervativní léčbou (OMT), nebo k OMT bez angiografie. Typem revaskularizace byla perkutánní intervence (PCI) u 74 % (98 % PCI implantovaných stentů bylo lékových) a aorto-koronární bypass (CABG) u 26 % (92 % bypassů bylo typu *arteria thoracica interna* na *ramus interventricularis anterior*) nemocných randomizovaných k intervenční léčbě.

Celkem 73 % randomizovaných nemocných podstoupilo CT koronarografii (CTA), jejíž výsledky byly investigátorům zaslepeny. Na základě CTA byly ze studie vyřazeni pacienti se stenózou kmene levé věnčité tepny, nebo s nálezem „podobně významným“. Průměrná doba sledování pacientů byla 3,3 roky (2,2–4,4 roky). V invazivní skupině podstoupilo koronární revaskularizaci 80 % pacientů (t.j. 20 % nemocných, kteří měli být léčeni pomocí PCI, bylo léčeno konzervativně) a naopak, ve skupině konzervativní léčby bylo 25 % nemocných revaskularizováno.

Primární kombinovaný cíl ve studii byl kombinovaný: kardiovaskulární mortalita, nebo IM, který byl koncem studie rozšířen o hospitalizaci pro srdeční selhání, hospitalizaci pro nestabilní anginu a resuscitaci pro srdeční zástavu. Výskyt primárního cíle byl 13,3 % v invazivní skupině a 15,5 % v konzervativní skupině (HR 0,93). V konzervativní skupině bylo méně kardiovaskulárních příhod v prvních dvou letech a v intervenční v dalších dvou letech. Výskyt úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nebo IM byl 11,7 % v invazivní větvi a 13,9 % v konzervativní větvi (HR 0,9) a celková mortalita se nelišila (6,5 % vs. 6,4 %). Zajímavé je, že výskyt všech typů infarktu myokardu (tj. periprocedurálních i spontánních) byl v intervenční skupině nižší jen nevýznamně (HR 0,92, $p = 0,38$). Ovšem výskyt spontánního infarktu myokardu byl signifikantně nižší v intervenční skupině (HR 0,67, $p < 0,01$). Mezi těmito typy infarktu myokardu je ovšem zásadní rozdíl. Periprocedurální infarkt myokardu je jednorázová událost vzniklá v průběhu intervence, která vzniká embolizací aterosklerotických hmot do periferie, či uzavřením drobných sekundárních větví intervenované tepny. Výsledná elevace troponinu bývá výrazně nižší než u spontánního infarktu myokardu vzniklého uzavřením hlavní epikardiální tepny. Spontánní infarkt je výrazem významného aterosklerotického postižení koronárních tepen, kdy akutní koronární syndrom vede často k destabilizaci dalších

lézí. Z tohoto pohledu by bylo velmi vhodné, aby autoři publikovali velikost elevace hladiny troponinu u periprocedurálních a spontánních infarktů myokardu.

Pro pomalý nábor pacientů byla kritéria pro zařazení do studie snižována z rozsahu ischemie myokardu 10 % na 5 % a na EKG změny během zátěžového testu bez verifikace zobrazovací metodou. To sice vedlo k zařazení dostatečného počtu nemocných, ovšem došlo k ústupu od primárního zamýšleného cíle studie, tj. srovnat invazivní a konzervativní přístup k léčbě u nemocných s významnou ischemií myokardu. V obou skupinách pacientů byl výskyt nevýznamné či žádné ischemie 12 %. Tito pacienti by tedy vůbec neměli být do studie zařazení. Dále je nutno připomenout, že tyto výsledky neplatí pro pacienty se stabilní *anginou pectoris* a sníženou funkcí levé komory s ejekční frakcí < 35 % (průměrná ejekční frakce byla ve studii ovšem 60 %), s výraznými obtížemi (*anginou pectoris* 3.–4. stupně), pro pacienty se stenózou kmene a samozřejmě pro pacienty s akutním koronárním syndromem.

Jediným významným rozdílem mezi oběma skupinami bylo signifikantní snížení anginózních obtíží nemocných, což je v souladu s předchozími studiemi. V různých komentářích se právě zdůrazňuje zlepšení kvality života nemocných ve skupině léčené intervenčně. Pokud si ovšem připomeneme ischemickou kaskádu a poznatek, že porucha kontraktilní funkce myokardu předchází při ischemii vznik anginózních obtíží můžeme frekvenci stenokardií považovat částečně za projev ischemie myokardu (samozřejmě s tím omezením, že ne každá ischemie vede ke vzniku anginy a že ne každá stenokardie je projevem ischemie myokardu), tak není prognostického rozdílu mezi pacienty (ve smyslu kardiovaskulární mortality a výskytu IM), kteří mají častěji ischemii myokardu ve srovnání s těmi, kteří mají ataky ischemie méně časté. Toto by však zároveň naznačovalo, že ischemie je pro myokard benigní záležitostí, což je v příkrém rozporu se vším, co o ischemii myokardu víme.

Vzhledem k tomu, že studie nebyla zatím publikována, není známo, jaký byl vztah mezi rozsahem ischemie myokardu a vznikem koronárních příhod či srdečního selhání. Velkou limitací studie je, že nebylo provedeno kontrolní vyšetření rozsahu ischemie myokardu při konzervativní léčbě a po provedení revaskularizace.

Dále by pak bylo vhodná analýza vztahu mezi redukcí rozsahu ischemie a výskytem ischemických příhod.

To, co ze studie ovšem jednoznačně vyplývá, je fakt, že u pacientů se stabilní ICHS je revaskularizace nadužívána i pro nemocné s nízkým rizikem a dobrou prognózou.

Význam kompletní revaskularizace u nemocných s AKS na prognózu pacientů v poslední době jasně dokumentovala studie COMPLETE (39), ve které kompletní revaskularizace vedla ke snížení primárního kombinovaného cíle (kardiovaskulární mortalita a nový infarkt myokardu) i sekundárního kombinovaného cíle (kardiovaskulární mortalita, nový infarkt myokardu a ischemií indikovaná revaskularizace) ve srovnání s intervencí pouze infarktové tepny a s dalšími stenózami řešenými konzervativně. Intervence neinfarktové tepny byla prováděna jak v průběhu primárního ošetření AKS, tak odloženě do 45 dnů od primární intervence. Tato studie tedy jednoznačně prokázala benefit intervence hemodynamicky významných stenóz u nemocných s AKS nebo časné po AKS. Kritériem hemodynamicky významné léze ve studii COMPLETE byla více než 70% stenóza při angiografickém hodnocení, nebo stenóza v rozmezí 50–70% při $\text{FFR} \leq 0,8$ (těchto lézí bylo však ve studii méně než 1%). FFR vedená kompletní revaskularizace ve srovnání s intervencí jen infarktové tepny (ovšem se zaslepeným vyšetření FFR ostatních tepen) vedla ve studii COMPARE ACUTE (40) k signifikantní redukci MACCE (celková mortalita, nefatální IM, revaskularizace, či cerebrovaskulární příhoda). Hlavním rozdílem mezi oběma skupinami byla nutnost revaskularizace. Nicméně výskyt spontánního IM byl v revaskularizované skupině redukován o 41 % (1,7% vs. 2,9%, i když tento rozdíl nebyl, nejspíše v důsledku nízkého

výskytu infarktu myokardu statisticky významný, $p=0,29$). Pozitivní FFR ve skupině pouze s ošetřením infarktové tepny bylo nalezeno u 47,8% lézí. Ve FFR podstudii DANAMI PRIMULTI (41) byly nalezeny identické výsledky, a to výrazně nižší výskyt kombinovaného primárního cíle (celková mortalita, nefatální IM a revaskularizace indikovaná ischemií) ve skupině s FFR vedenou kompletní revaskularizací ve srovnání s léčbou pouze infarktové tepny. Rozdíl ve výskytu nového infarktu byl v této studii v intervenované skupině ještě více redukován, než ve studii COMPARE ACUTE, a to 4% vs. 8%, HR 0,39, ale výsledek opět nebyl statisticky významný, $p=0,28$ (nejspíše pro nízký počet pacientů ve studii (102 pacientů)).

Závěr

Funkčně vedená revaskularizace myokardu je způsobem léčby ICHS, který se zaměřuje na indikace k revaskularizaci jen těch lézí, které způsobují ischemii myokardu. Z dosud publikovaných studií vyplývá, že revaskularizace myokardu vede k výraznější redukci ischemie myokardu než konzervativní léčba. Otázkou tedy je, proč řada studií neprokázala benefit revaskularizace myokardu u nemocných s chronickými formami ICHS ve smyslu zlepšení mortality, či redukce výskytu infarktu myokardu. Ve studiích je opakovaně prokazována vyšší redukce anginy pectoris, což je ovšem nepřímý průkaz redukce ischemie myokardu. Důvody, proč vyšší redukce ischemie myokardu není spojena s očekávanou redukcí mortality a rozvoje infarktu myokardu, mohou být následující:

■ Do studií jsou zařazováni pacienti jen s malým rozsahem ischemie. I stěžejní studie ISCHEMIA, která si dala za cíl srovnat PCI a konzervativní léčbu u pacientů s ischemií

myokardu s rozsahem nad 10%, pro pomalý nábor pacientů změnila vstupní kritéria na 5% a umožnila zařazovat nemocné s pozitivním zátěžovým testem, o kterém je známo, že jeho specifita pro ischemii je kolem 50%.

- Jako vyřazující kritérium jsou často nálezy, kdy se považuje za neetické pacienty neinterventovat, tj. nálezy působící rozsáhlou ischemií myokardu (stenóza kmene levé věnčité tepny, mnohočetné postižení koronárních tepen), či koronární stenózy v kombinaci s již přítomnou dysfunkcí levé komory srdeční.
- Na stejnou úroveň jsou v hodnocení výsledků léčebných strategií postaveny spontánní infarkt myokardu a drobné periprocedurální myokardiální léze, i když jejich důsledky pro pacienta jsou zjevně nesouměřitelné.

Z provedených studií zároveň jednoznačně vyplývá to, že zejména revaskularizace pomocí PCI jsou poměrně často nadužívány. Koronární revaskularizace má být vyhrazena těm stabilním pacientům, kteří mají výrazné obtíže a/nebo rozsáhlou ischemii myokardu, kde existuje mnoho důkazů o tom, že revaskularizace přináší lepší výsledky než konzervativní léčba.

Funkčně vedená revaskularizace myokardu je rovněž výhodná v určení strategie léčby u nemocných s AKS, kde je možno identifikovat ty léze, které mají být – vedle léze zodpovědné za vznik AKS – indikovány k revaskularizaci. Dále je možno principy funkčně vedené revaskularizace myokardu použít i k optimalizaci výsledků po koronárních intervencích.

Tato práce byla podpořena grantem Agentury pro zdravotnický výzkum České republiky AZV 16–28525A a MH CZ – DRO (FNBr, 65269705).

LITERATURA

1. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995; 92: 3183–3193.
2. Sen S, Esaned J, Malik I, et al. Development and validation of a new adenosin-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis. *JACC* 2012; 59: 1392–1402.
3. Lee JM, Shin ES, Nam ChW, et al. Discrepancy between fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio: Clinical and angiographic characteristics. *International journal of cardiology* 2017; 245: 63–68.
4. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization *European Heart Journal* 2018; 00: 1–96.

5. Svanerud J, Ahn JM, Jeremias A, et al. Validation of a novel non-hyperaemic index of coronary artery stenosis severity: the Resting Full-cycle Ratio (VALIDATE RFR) study. *EuroIntervention* 2018; 14: 806–814.
6. Johnson NP, Li W, Chen X, et al. Diastolic pressure ratio: new approach and validation vs. the instantaneous wave-free ratio. *European Heart Journal* 2019; 40: 2585–2594.
7. Ligthart J, Masdjedi K, Witberg K, et al. Validation of Resting Diastolic Pressure Ratio Calculated by a Novel Algorithm and Its Correlation With Distal Coronary Artery Pressure to Aortic Pressure, Instantaneous Wave-Free Ratio, and Fractional Flow Reserve. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018; 11: e006911.
8. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, et al. Relation between myocar – dial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med.* 1994; 330: 1782–1788.

9. Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation* 2003; 107: 3129–3132.
10. Solberg OG, Ragnarsson A, Kvarnes A, et al. Reference interval for the index of coronary microvascular resistance. *Eurointervention* 2014; 9: 1069–1075.
11. Van de Hoef T, van Lavieren M, Damman P, et al. Physiological Basis and Long-Term Clinical Outcome of Discordance Between Fractional Flow Reserve and Coronary Flow Velocity Reserve in Coronary Stenoses of Intermediate Severity. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2014; 7: 301–311.
12. Petraco R, van de Hoef T, Nijjer S, et al. Baseline Instantaneous Wave-Free Ratio as a Pressure-Only Estimation of Underlying Coronary Flow Reserve. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2014; 7: 492–502.

13. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, et al. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *N Engl J Med* 2017; 376: 1824–1834.
14. Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, et al. iFR – SWEDEHEART Investigators. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1813–1823.
15. Jerabek S, Zemanek D, Pudil J, et al. Endothelial dysfunction assessed by digital tonometry and discrepancy between fraction flow reserve and instantaneous wave free ratio. *Acta Cardiologica* 2019; 4: 1–6.
16. Xaplanteris P, Ntalianis A, De Bruyne B, et al. Coronary lesion progression as assessed by fractional flow reserve (FFR) and angiography. *Eurointervention* 2018; 14: 907–914.
17. Ford T, Berry C, De Bruyne B, et al. Physiological predictors of acute coronary syndromes emerging insights from the plaque to the vulnerable patient. *JACC CVI* 2017; 10: 2539–2467.
18. Zimmermann F, Ferrara A, Johnson N, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Europena Heart J*. 2015; 36: 3182–3188.
19. Tu S, Westra J, Yang J, et al. Diagnostic accuracy of fast computational approaches to derive fractional flow reserve from diagnostic coronary angiography: the International Multicenter FAVOR Pilot Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 2024–2035.
20. Westra J, Tu S, Winther S, et al. Evaluation of coronary artery stenosis by quantitative flow ratio during invasive coronary angiography: the WIFI II Study (Wire-Free Functional Imaging II). *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018; 11: e007107.
21. Sejr-Hansen M, Westra J, Thim T, et al. Quantitative flow ratio for immediate assessment of nonculprit lesions in patients with ST-segment elevation myocardial infarction – an iSTE-MI substudy. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019; 94: 686–692.
22. Sejr-Hansen M, Westra J, Winther S, et al. Comparison of quantitative flow ratio and fractional flow reserve with myocardial perfusion scintigraphy and cardiovascular magnetic resonance as reference standard. A Dan-NICAD substudy. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 2019; Nov 19. doi: 10.1007/s10554–019–01737-z.
23. Patel MR, Nørgaard BL, Fairbairn TA, et al. 1-Year Impact on Medical Practice and Clinical Outcomes of FFRCT: The ADVANCE Registry. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13: 97–105.
24. Fearon W, De Bruyne B, Pijls H. Fractional Flow Reserve in Acute Coronary Syndromes. *JACC* 2016; 68: 1192–1194.
25. Kobayashi Y, Nam CW, Tonino PA, et al. FAME Study Investigators. The prognostic value of re-sidual coronary stenoses after functionally complete revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1701–1711.
26. Pijls NH, Klauss V, Siebert U, et al. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. *Circulation* 2002; 105: 2950–2954.
27. Nam CW, Hur SH, Cho YK, et al. Relation of fractional flow reserve after drug-eluting stent implantation to one-year outcomes. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1763–1767.
28. Doh JH, Nam CW, Koo BK, et al. Clinical relevance of post-stent fractional flow reserve after drug-eluting stent implantation. *J Invasive Cardiol* 2015; 27: 346–351.
29. Beller GA, Zaret B. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 10: 1465–1478.
30. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, et al. Prevalence and prognostic significance of daily-life silent myocardial ischaemia in middle-aged elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 1402–1409.
31. Farzaneh-Far A, Phillips HR, Shaw LK, et al. Ischemia change in stable coronary artery disease is an independent predictor of death and myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5: 715–724.
32. Shaw L, Cerqueira M, Brooks M, et al. Impact of left ventricular function and the extent of ischemia and scar by stress myocardial perfusion imaging on prognosis and therapeutic risk reduction in diabetic patients with coronary artery disease: Results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *J Nucl Cardiol*. 2012; 19: 658–669.
33. Panza JA, Holly TA, Asch FM, et al. Inducible Myocardial Ischemia and Outcomes in Patients with Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 1860–1870.
34. Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ, et al. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2012; 164: 243–250.
35. Mancini J, Hartigan P, Shaw L, et al. Predicting Outcome in the COURAGE Trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) Coronary Anatomy Versus Ischemia. *J Am Coll Cardiol Interv* 2014; 7: 195–201.
36. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 991–1001.
37. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls N, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *NEJM* 2018; 379: 250–259.
38. www.ischemiatrial.org.
39. Mehta S, Wood D, Storey R, et al. Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1411–1421.
40. Smits P, Abdel-Wahab M, Neumann F, et al. Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1234–1244.
41. Lønborg J, Engstrøm T, Kelbæk H, et al. Fractional Flow Reserve-Guided Complete Revascularization Improves the Prognosis in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction and Severe Nonculprit Disease. A DANAMI 3-PRIMULTI Substudy (Primary PCI in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease: Treatment of Culprit Lesion Only or Complete Revascularization). *Circulation CVI* 2017; 10: e004860.