

Vyšetření koronární fyziologie – rutinní metoda moderního katetrizačního centra

Kristýna Hlaváčová¹, Jan Kaňovský^{1,2}, Ivona Kask¹, David Pospíšil^{1,2}, Martin Hudec^{1,2}, Petr Kala^{1,2}

¹Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno

²Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Hemodynamické vyšetření koronárních lézí pomocí hyperemických a nehyperemických indexů je v současnosti běžnou součástí vyšetřovacích postupů katetrizačních laboratoří při ozřejmování funkční významnosti angiograficky hraničních lézí. Pomocí frakční průtokové rezervy se posuzuje míra funkčního postižení epikardiálních tepen. K popsání funkce koronárního a mikrocirkulárního řečiště lze využít koronární průtokové rezervy. Samotná mikrocirkulace je pak charakterizována indexem mikrovaskulární rezistence. Díky stále dynamičtějšímu rozvoji techniky a snaze o snížení nákladů a míry invazivity vyšetření dochází k vývoji nových moderních metod umožňujících dosáhnout funkční charakteristiky hraničních lézí pouze na základě obrazových dat, ať už angiografických, či např. dat CT koronarografie.

Klíčová slova: frakční průtoková rezerva, vyšetření mikrocirkulace, měřicí drát a katétr, angiografie.

Coronary physiology assessment: a routine method in a modern catheterization center

Hemodynamic examination of coronary lesions using both hyperemic and non-hyperemic indices is currently a routine part of invasive procedures in catheterization laboratories. The most frequent indication for hemodynamic assessment is to clarify the functional significance of angiographically borderline lesions. Fractional flow reserve is used to assess the degree of functional impairment of the epicardial arteries. Coronary flow reserve is used to describe the hemodynamic condition of the coronary vessels and microvasculature. The microcirculation itself is characterized by the index of microvascular resistance. Thanks to the dynamic development of technology and efforts to reduce the costs and the degree of invasiveness of the examination, new modern methods are being developed. They allow to achieve the functional characteristics of borderline lesions on the basis of imaging data only, whether derived from angiography or, for example, CT coronary angiography.

Key words: fractional flow reserve, microcirculation, pressure wire and microcatheter, angiography.

Úvod

Nejběžnějším vyšetřením v katetrizační laboratoři, řadícím se mezi 2D zobrazovací metody, je selektivní koronarografie. Katetrizující lékař tak může zhodnotit aktuální stav koronárních tepen a následně indikovat provedení perkutánní koronární intervence na angiograficky průkazné stenóze (arbitrálně nad 50 % redukce diametru). Jestliže je rozsah zúžení tepny pacienta dle angiografie hraniční (40–70 %), je indikováno dle současných Doporučených postupů ČKS provést funkční měření hemo-

dynamické významnosti léze pomocí hyperemických nebo nehyperemických indexů (1).

Historie

Funkční měření průtoku v koronárních tepnách se začalo dynamicky rozvíjet na počátku 90. let 20. století (2). Frakční průtoková rezerva (FFR) je definována jako poměr distálního tlaku za stenózou a aortálního tlaku při navození hyperémie. Hyperemický stav, při kterém dochází k překrvení srdce jako při fyzické zátěži, je vyvolán obvykle aplikací adenosinu (Adenocor).

Pro měření se využívá nejčastěji měřicího drátu s miniaturním senzorem umístěným 3 cm od konce vodiče, pracujícího na základě piezoelektrického jevu. Signál je možné přenášet do pracovní stanice také bezdrátově. Mezi novější měřicí instrumentarium z hlediska výrobní technologie patří měřicí drát nebo mikrokatétr vyrobený z optických vláken (3, 4).

Měření bylo nejprve porovnáváno s neinvazivními zátěžovými testy (bicyklová ergometrie, zátěžová dobutaminová echokardiografie, perfuzní thaliová scintigrafie) odhalujícími

myokardiální ischemii. Uvedené metody však mají menší přesnost u asymptomatických pacientů trpících atypickými bolestmi na hrudi nebo v případě hraničních lézí na koronárních tepnách. Při srovnání frakční průtokové rezervy s neinvazivními testy byly za funkčně nevýznamné léze označeny stenózy s hodnotou FFR větší než 0,75. Z tohoto důvodu se taková tepna neintervenovala a byla nasazena pouze medikamentózní léčba (2).

Na první pozitivní výsledky začala navazovat řada vědeckých prací, které potvrdily prospěšnost hemodynamických indexů. Výsledkem pilotní studie DEFER bylo ověření hranice pro intervenci nesignifikantních stenóz. U pacientů s hodnotami FFR $\geq 0,75$ byla angiograficky vedená perkutánní koronární intervence (PCI) odložena. Implantace stentu u pacientů s FFR pod hodnotou indexu vedla k podstatnému snížení rizika vzniku budoucího infarktu myokardu (4, 5).

Za zavedením FFR do rutinní péče a následně určením mezní hranice FFR na hodnotě 0,80 a menší u pacientů s onemocněním koronárních tepen stála studie FAME. Pacienti podstoupili PCI na základě angiografického zhodnocení nálezu nebo s ohledem na hodnotu indexu FFR. V důsledku intervence s rutinním funkčním měřením došlo v daných skupinách pacientů k prodloužení doby přežití, snížení vzniku infarktu myokardu a opakované revaskularizace (4, 6, 7).

Navazující studie FAME 2 srovnávala medikamentózní léčbu u pacientů se stabilním koronárním onemocněním a perkutánní intervencí vedenou FFR. Potvrdila se hypotéza předpokládající, že funkčně vedená PCI u pacientů s minimálně jednou lézí s následnou nejlepší dostupnou (optimálně vedenou) farmakoterapií dosahuje mnohem lepších výsledků než samotná medikamentózní léčba. Ve skupině FFR-vedené PCI byl významně nižší počet akutních revaskularizací, u neischemických pacientů bylo výhodnější podávání samotné medikamentózní terapie (4, 8).

Uvedené studie připravily cestu k rutinnímu použití funkčních vyšetřovacích metod v současné katetizační laboratoři, tak jak je známe dnes.

Frakční průtoková rezerva FFR – teoretický princip

Hemodynamický index myokardiální frakční průtokové rezervy FFR_{myo} je reprezentován jako poměr maximálního průtoku myo-

kardem při navození hyperémie v případě přítomnosti stenózy Q_s a předpokládaném maximálním průtoku myokardem zdravou tepnou bez přítomnosti stenózy Q_N .

$$FFR_{myo} = \frac{Q_s}{Q_N}$$

Měření průtoku však není rutinní metodou při vyšetření, proto se dále využívá poměru středního tlakového gradientu a myokardiální rezistence, kterými může být průtok pohodlně vyjádřen. V rovnici níže reprezentuje P_a střední arteriální tlak, P_v střední centrální žilní tlak a R_{myo} odpor myokardu vůči proudu krve v případě hyperemického stavu.

$$\frac{Q_s}{Q_N} = \frac{\frac{P_d - P_v}{R_{myo}}}{\frac{P_a - P_v}{R_{myo}}}$$

Při navození maximální hyperemie léčivem je myokardiální rezistence velmi nízká a konstantní, proto ji můžeme zanedbat. Střední centrální žilní tlak je v porovnání se systérovým krevním tlakem také zanedbatelný. Index myokardiální frakční průtokové rezervy je tedy vypočten jako poměr středních tlaků za a před stenózou.

$$R_{myo} \rightarrow 0 = konst.$$

$$P_v \rightarrow 0 = konst.$$

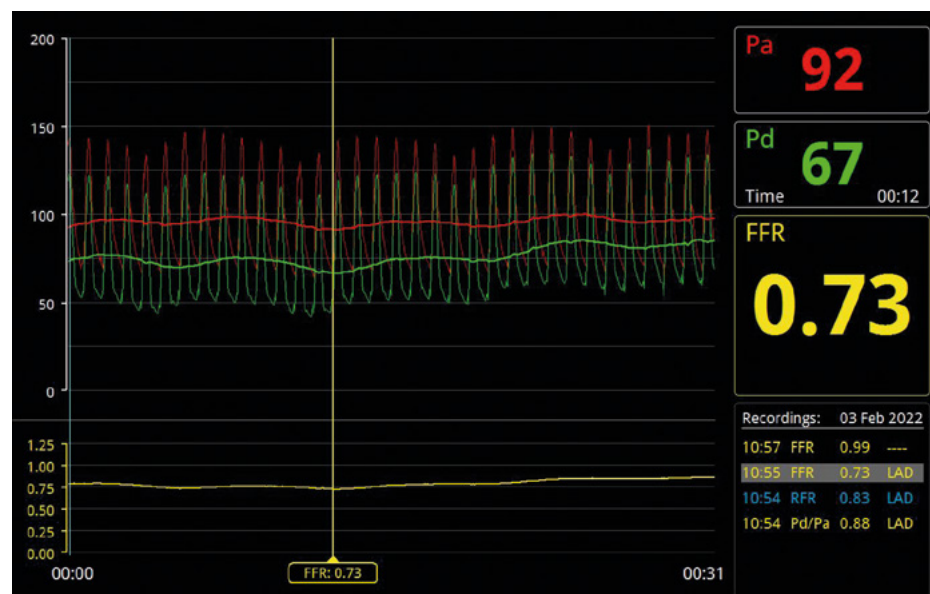
$$FFR_{myo} = \frac{P_d}{P_a}$$

V případě měření normální zdravé tepny, která není stenotická, je tento poměr roven číslu 1, což znamená, že tlak v proximální a distální části je stejný. Pokud však poměr poklesne za zúžením na hodnotu 0,80 a níže (tlak v proximální části je vyšší než tlak v distální části za stenózou) je v současnosti doporučeno provést perkutánní angioplastiku, jelikož tato hodnota již značí významné omezení průtoku krve myokardem při maximální hyperemii (9, 10, 11, 12).

Technický popis metody

Pro realizaci funkčního hemodynamického měření je nutné odpovídající vybavení katetizačního sálu. Hlavními komponentami systému pro funkční vyšetřování koronární cirkulace jsou měřicí vodič nebo měřicí katétr, jenž je spojen s přijímačem signálu pomocí drátu. Součástí měřicího drátu či katetru je zesilovač signálu a A/D převodník pro převod signálu do digitální podoby, která je signifikantní pro další zpracování počítačem. Dále jsou zaznamenávány také měřené hodnoty ze záznamového systému pro měření aortálního tlaku a hemodynamického záznamového systému. Konzole obsahuje software umožňující další zpracování dat, kdy dochází k přepočtu aktuálně měřených veličin dle určených vzorců. Na obrazovce přístroje tak pozorujeme měřené křivky požadovaných tlaků a výsledné hodnoty prováděného vyšetření. Ke všem přístrojům se dodává ovládací prvek, s nímž může proškolená osoba ovládat jed-

Obr. 1. Provedené měření hemodynamické funkční významnosti ozřejmující závažnost léze: aortální tlak (červená), distální tlak (zelená), měření FFR (žlutá)



notlivé kroky měření jako je např. kalibrace a záznam tlaků (13).

V dnešní době je často využíván radiofrekvenční přenos k bezdrátovému přenosu dat, vysílaných měřených hodnot mezi vysílačem a přijímačem. Momentálně se uplatňuje nejvíce zejména Bluetooth či Wi-Fi přenos využívající ve zdravotnictví stejné frekvenční pásmo 2,4 GHz. Výhodou bezdrátového připojení je omezení kabeláže, která může například svým pohybem způsobovat nepřesnosti v měření nebo omezovat intervenčního kardiologa v oblasti, kde pracuje. Důležité je však brát zřetel na ostatní přístroje a zařízení vyskytující se v blízkosti zařízení pro funkční měření hemodynamické léze, která pracují na stejné frekvenci, aby nedocházelo k rušení jinými signály.

Měřicí vodiče a katétr

Jednotlivé měřicí vodiče a katetry se liší mnoha vlastnostmi. Ať už jde o technologii výroby, fyzikální principy senzorů zaznamenávajících tlaky, velikost či specifické chování a postupy při manipulaci v místě měření atd. Níže jsou rozebrány vybrané vlastnosti, kterými se tato instrumentária mohou odlišovat.

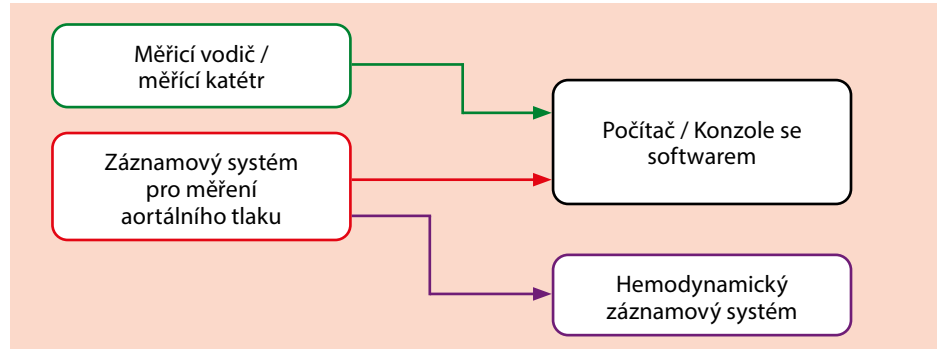
Měřicí vodič, o velikosti 0,014" s měřicím senzorem na konci, je zaveden do diagnostického nebo guiding katétru s rozměrem 4–6 F. Tvar špičky vodiče si pro snadnější zavedení může operátor přizpůsobit modulací do určitého úhlu. Na konci katétru je získáván aortální tlak. Snímání tlaku distálně (za stenózou) zajišťuje piezoelektrické nebo optické čidlo, které je součástí měřicího vodiče.

Zavedení měřicího katétru se realizuje po dříve zavedeném pracovním vodiči (0,014") umístěným v diagnostickém nebo guiding katétru s doporučenou velikostí 5–8 F. Hřídel měřicího katétru, která se nachází 26 cm od distálního hrotu, má eliptický tvar. Ve vzdálenosti 10 mm od konce špičky není velikost hřídele větší jak 2 F (0,020" × 0,025"). Největší profil, menší jak 3 F (0,036"), se nalézá v místě senzoru tlaku. Následně dochází k zužování průřezu až ke hrotu měřicího katétru (14).

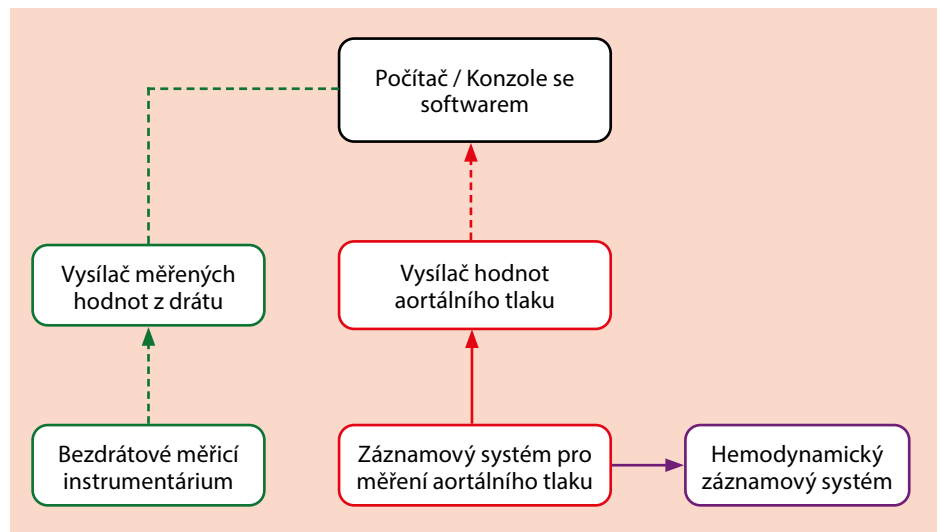
Piezoelektrické měřicí vodiče

Nejstarší a stále ještě nejčastěji používané měřicí vodiče obsahují křemíkový tlakový piezorezistivní senzor, který je umístěn na rozhraní radiopaktní a radiolucenční části, jejíž délka

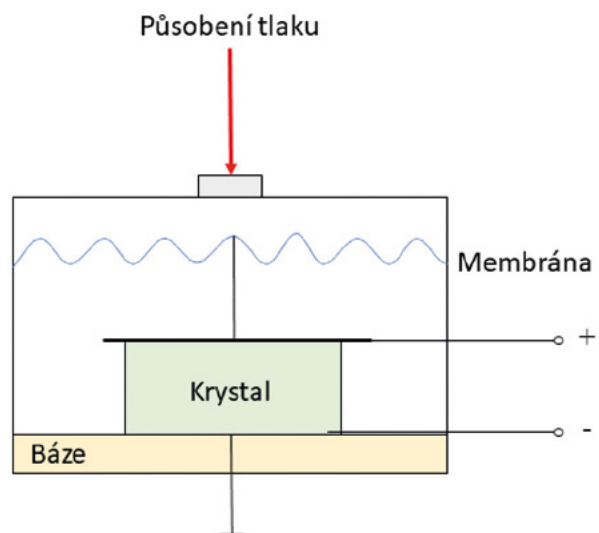
Obr. 2. Schéma nejjednoduššího připojení drátového přenosu: měřicí drát/měřicí katétr – konzole/počítač



Obr. 3. Schéma zapojení bezdrátového přenosu využívající Wi-Fi: bezdrátový přenos je naznačen přerušovanou čarou



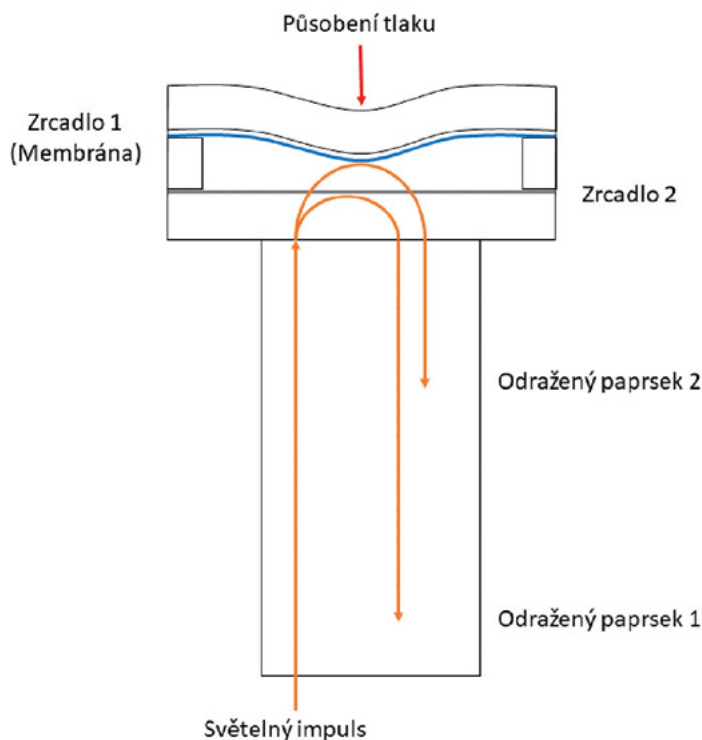
Obr. 4. Schéma piezoelektrického senzoru



je 3 cm od flexibilní špičky vodiče. Čidlo pracuje na základě piezoelektrického jevu a dokáže tak měřit dynamický tlak, teplotu a průtok určitého místa. Na tenkou membránu senzoru je vyvíjen tlak v jednom směru zapříčiňující deformaci krystalu. Vygenerovaný elektrický náboj způsobený deformací je dále veden

třemi vodiči uvnitř měřicího drátu. Výhodou tohoto principu jsou velké měřitelné rozsahy tlaků, robustnost a rychlá odezva. Jejich hlavním nedostatkem je rušení vytvořené vedeným elektrickým proudem na rozhraních, případně v místech spojů, a tím způsobené zašumění signálu (15, 16, 17).

Obr. 5. Schéma Fabry-Pérotova interferometru



Optické měřicí vodiče

Nejnovější vodiče určené k měření tlaků jsou vyrobeny technologií optických vláken a konektorů. Se zvyšujícím se krevním tlakem dochází k ohybu membrány optického senzoru dovnitř. Čidlo je opět umístěno zhruba 3 cm od špičky vodiče. Jedná se o tzv. Fabry-Pérotův interferometr modulující frekvenční obsah světelného signálu, na rozdíl od modulace intenzity světla. Vychýlení membrány tak způsobí fázové zpoždění mezi dvěma světelnými paprsky v soustavě. Takto mnohonásobně zesílený odražený paprsek putuje na konec optického vlákna přes optickou spojku, kde dochází k jeho zachytu fotodiodou nebo fototranzistorem. Optické senzory, na rozdíl od piezoelektrických, jsou odolnější vůči rušení, jelikož na optickém vlákne nedochází k vedení elektrického proudu. Konstrukce tohoto systému využívá různá lepidla, což však snižuje účinky teplotních změn tlaku (15, 18, 19).

Optické měřicí katétr

Další možností pro měření tlaků uvnitř tepen je měřicí optický katétr, který má optický senzor, stejně jako optické měřicí vodiče. Snímač tlaku je umístěn 5 mm od hrotu, ve vzdálenosti 2,5 mm od konce katétru se nachází rentgenkontrastní platinová značka.

Výhodou těchto měřicích katétrů je možnost kontroly hodnot tlaků za stenózou na dříve zavedeném pracovním vodiči. Není tak nutné měnit dříve zavedený pracovní vodič, čímž se snižuje potenciální riziko komplikací prováděného výkonu. Za negativní vlastnost by mohl být označen jejich eliptický tvar, který může mírně nadhodnocovat měřené hodnoty. (14, 15).

Používané měřicí systémy

I když je funkční měření tlaků v tepnách relativně novou metodou, je na trhu mnoho variant měřicích systémů. Systémy se liší v konstrukci jednotlivých komponent, softwaru, využitím měřicích vodičů a katétrů či možným dodatečným měřením nehyperemických indexů. Řada z nich je již kombinována se zobrazovacími technikami jako je intravaskulární ultrazvuk (IVUS) nebo optická koherentní tomografie (OCT). V následující části je uveden výčet nejčastěji používaných měřicích systémů v českém prostředí intervenční kardiologie.

Volcano (Volcano Corporation, San Diego, CA, US; Philips, Amsterdam, Nizozemsko)

Systém Volcano umožňuje měření funkční průtokové rezervy piezoelektrický měřicím drátem, který se vkládá do kanálu konektoru.

Po připojení EKG dokáže také měřit nehyperemický index iFR (instantaneous-wave Free Ratio). V případě nutnosti připojení zobrazovacího katétru poskytuje možnost ultrazvukového zobrazení tepen pomocí IVUS s možností postprocessingu pro analýzu virtuální histologie. Zobrazení tlakových křivek a interní pohled do tepen v rámci jednoho přístroje je pozitivním atributem v rámci využití prostoru na ovládací panel.

ACIST RXi System (ACIST Medical Systems, Eden Prairie, MN, US; Bracco Company, Milan, Itálie)

Konzole s dotykovým displayem se spojuje se speciálním měřicím optickým katétre, který je nasunut na pracovní vodič. Systém umožňuje měření nehyperemického indexu dPR (diastolic Pressure Ratio).

iLab, FFR Link (Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA, US)

Systém se skládá z měřicího optického drátu, který je propojen s přijímačem. Ten vysílá pomocí Bluetooth signál dále k pracovní stanici. Pracovní stanice obsahuje počítač a obrazovku na zobrazování měřených dat. Systém je kombinován se zobrazovací metodou IVUS.

Illumien Optis Mobile, Optis Integrated, Ultreon (St. Jude Medical, Saint Paul, MN, US; Abbott, Abbott Park, Illinois, US)

Illumien Optis využívá bezdrátového radiového přenosu dat z piezoelektrického měřicího drátu, který je zachycen přijímačem, a data jsou odeslána ke zpracování do počítače, na jehož obrazovce můžeme pozorovat hodnoty tlaků v reálném čase. Na trhu je tento systém dostupný se dvěma variantami softwaru – APTiVue a Ultreon 1.0. Systém umožňuje měření nehyperemického indexu RFR, analýzu pullbacku a kombinované použití zobrazovací techniky OCT.

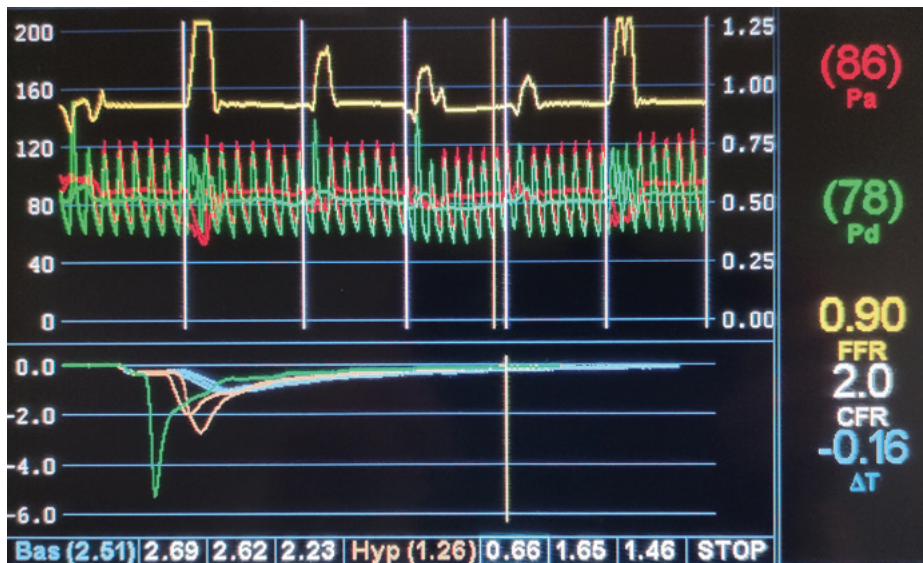
Použití funkčních vyšetřovacích metod koronárních tepen v ČR v letech 2020 a 2021

V České republice se v dnešní době věnuje vyšetření hraničních lézí pomocí frakční

Tab. 1. Přesný počet provedených PCI všech indikací a měření FFR/iFR na našem pracovišti (PIIK, FN Brno) a přibližný počet za celou ČR dle nahlášení jednotlivých pracovišť v letech 2020 a 2021

Funkční vyšetření koronárních tepen v porovnání s provedenými PCI		
Rok	2020	2021
PCI všechny indikace	1244	1236
Funkční vyš. FNB	223	232
Funkční vyš. FNB [% z PCI]	17,93	18,77
PCI všechny indikace ČR	21735	22141
Funkční vyš. ČR	2803	3337
Funkční vyš. ČR [% z PCI]	12,90	15,07

Obr. 6. Provedené měření koronární průtokové rezervy: aortální tlak (červená), distální tlak (zelená), měření FFR (žlutá), CFR (bílá)



průtokové rezervy 24 specializovaných intervenčních katetrizačních center. U více než poloviny těchto pracovišť došlo v posledních dvou letech k meziročnímu nárůstu měření hemodynamické významnosti nejasných lézí. Pokud vztáhneme celkový počet funkčních měření k celkovému PCI všech indikací tak zjistíme, že měření hemodynamiky koronárních cév v posledním roce v ČR tvořilo 15,07 %, což je o 2,17 % více oproti roku 2020 (12,90 %).

V případě pracoviště autorů představovalo v roce 2020 měření FFR 17,93 % ve vztahu k PCI všech indikací, v následujícím roce se počet provedených měření lehce zvýšil zhruba na 18,77 %.

K rostoucí tendenci počtů měření zajistě přispělo nynější doporučení Guidelines ČKS (1), jistota lékařů v jednotlivých krocích postupu i porozumění účelnosti měřicí techniky.

Novinky a trendy

Jak již bylo popsáno výše, pomocí frakční průtokové rezervy můžeme vyšetřit funkční postižení epikardiálních tepen myokardu.

K popisu rezistence celého krevního řečiště je však nutné také věnovat pozornost ještě nižším kompartmentům systému popisujícím mikrocirkulaci, které nejsou při angiografii viditelné. Bylo dokázáno, že přídatné vyšetření mikrocirkulace může přispět k včasnému odhalení koronární mikrovaskulární dysfunkce, i když se epikardiální tepny jeví být na první pohled v pořádku a pacienta nevysvětlitelně sužuje bolest na hrudi (20). Současná moderní farmakologická léčba následně může u pacienta zamezit vzniku a rozvoji ischemické choroby srdeční, anginy pectoris a akutního koronárního syndromu. Vyšetření mikrocirkulace může sloužit i jako kontrolní vyšetření po provedené PCI (21, 22).

Vyšetření mikrocirkulace – renesance metody

Porucha mikrocirkulace může způsobit nedostatečné zásobování myokardu supplemety, jako jsou kyslík a živiny, které jsou důležité pro jeho správnou funkci. K vyšetření celého krevního řečiště se proto dnes

v praxi začíná stále více využívat měření koronární průtokové rezervy – CFR (Coronary Flow Reserve) a index mikrocirkulární rezistence – IMR (Index of Microcirculatory Resistance).

Koronární průtoková rezerva – CFR

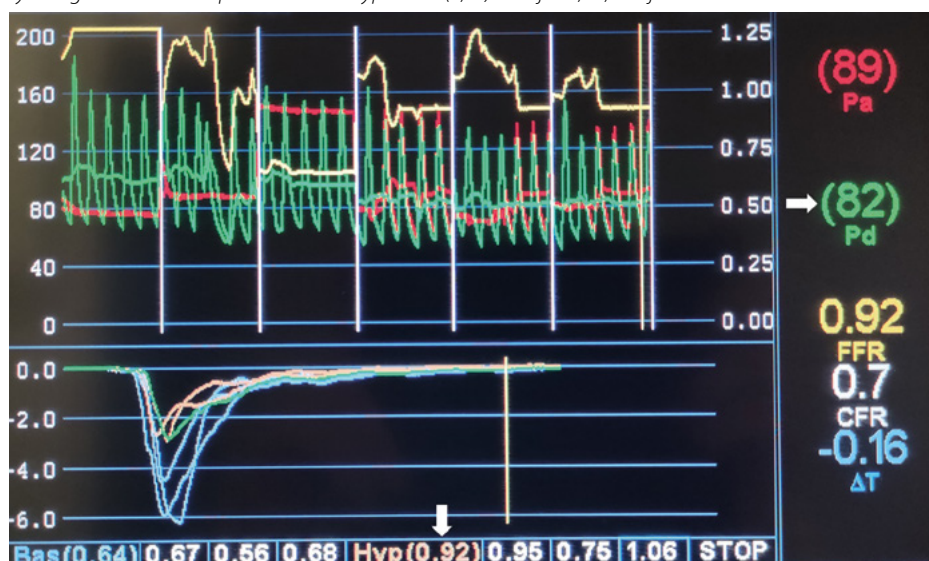
V případě nutnosti ověřit si, zda je závažné hraniční zúžení epikardiálních tepen a zároveň i poškození mikrocirkulace je možné využít měření CFR. Pro měření koronární průtokové rezervy lze využít měření rychlosti proudění erytrocytů na základě Dopplerova jevu nebo měření průtoku pomocí termodiluční metody. Přívetivější z hlediska použitého instrumentária je rozhodně princip měření termodiluce, kdy miniaturní senzor tlaku měřicího vodiče dokáže snímat i teplotu a není tak nutné přidávat další intrakoronární vodič, jak se tomu stává u dopplerovského měření (23).

CFR je definována jako podíl průtoků krevním řečištěm v případě navození maximální hyperémie (obvykle pomocí intravenózní infuze kontinuálního adesoninu) a v klidovém stavu. Pokud nahradíme zmíněný průtok poměrem objemu (který je konstantní) a průměrným časem přechodu 3 ml bolusu fyziologického roztoku o známé teplotě T_{mn} v jednotlivých stavech (Mean transit time T_{mn} – vyjadřuje průměrný časový interval strávený částicí léčiva od jejího vstupu do sledovaného oddílu do jejího dalšího výstupu), kdy se zmíněný přechod registruje změnou teploty na distálním (senzor na měřicím drátu) a proximálním senzoru teploty (teplota zaznamenaná guidin-gem), pak lze rovnici pro výpočet upravit do jednoduššího tvaru, který vyhovuje měření CFR termodiluční metodou

$$CFR_{termo} = \frac{T_{mn_{klid}}}{T_{mn_{maxhyp}}}$$

Termodiluční koronární průtoková rezerva CFR_{termo} je dána poměrem průměrných časů přechodu fyziologického roztoku ve stavu klidu $T_{mn_{klid}}$ a při maximální hyperémii $T_{mn_{maxhyp}}$. Hraniční hodnota veličiny je $CFR \leq 2$, tzn. že průtok krevním řečištěm se může při zátěži zvýšit alespoň 2krát. Oblast šedé zóny byla definována jako $2,1 \geq CFR \leq 2,5$ (23, 24, 25, 26, 27).

Obr. 7. Určení hodnoty indexu mikrocirkulární rezistence: aortální tlak (červená), distální tlak (zelená), měření FFR (žlutá), CFR (bílá). IMR se vypočte jako součin distálního tlaku (82) a průměrného času přechodu fyziologického roztoku při maximální hyperémii (0,92). IMR je 75,44, což je nad hraniční hodnotou IMR



Index mikrocirkulární rezistence – IMR

K popisu samotné funkce mikrocirkulace bez zahrnutí epikardiálních tepen se používá index mikrocirkulární rezistence. IMR má tu kladnou vlastnost, že je považováno za neměnnou hodnotu, kterou nijak hemodynamicky neovlivňuje ani vznik epikardiální stenózy a lze ji snadno odvodit při měření koronární průtokové rezervy s použitím stejného měřicího vodiče.

Index mikrocirkulární rezistence je definován součinem průměrného distálního tlaku P_d a průměrného času přechodu fyziologického roztoku při maximální hyperémii $T_{mnmaxhyp}$. K tomuto závěru předcházela myšlenka Ohmova zákona, kdy průtok vaskulárním řečištěm lze vyjádřit podílem změny tlakových gradientů a vaskulární rezistencí. Tlakový gradient je rozdílem průměrného tlaku v distální části a centrálního tlaku venózního. Žilní tlak je v porovnání se systémovým krevním tlakem zanedbatelný a průměrný čas přechodu fyziologického roztoku lze vyjádřit jako inverzi průtoku. Díky těmto poznatkům je vzorec pro výpočet indexu mikrocirkulární rezistence stanoven jako (22, 28, 29)

$$IMR = P_d \times T_{mnmaxhyp}$$

Se zvyšujícím se průměrným distálním tlakem a delším průměrným časem přechodu fyziologického roztoku při překrvení myokardu dochází k nárůstu hodnoty IMR.

Za abnormální hodnotu indexu mikrocirkulární rezistence je považováno $IMR \geq 25$ (21, 27, 28).

Nové indexy

Jedním z řady nových indexů je poměr odporové rezervy – RRR (Resistive Reserve Ratio), který by mohl predikovat obstrukční onemocnění, krvácení do myokardu a rozsah akutního infarktu myokardu, která jsou způsobena pravděpodobně dysfunkcí mikrocirkulace (30, 31).

Pro určení fokálního a sériového postižení aterosklerotických tepen při funkčním vyšetření hemodynamické významnosti používal lékař vizuálního hodnocení hodnot FFR při pullbacku (stažení měřicího vodiče do katétru). Nyní je nově možné využít měření také difuzního postižení aterosklerotických tepen u stabilních pacientů pomocí hyperemického pullbacku tlakového gradientu – PPG (Pullback Pressure Gradient), který je založen na měření FFR. Tento index může být přínosem pro pacienty podstupující revaskularizaci a při kontrole po PCI, jelikož lidé s difuzním postižením tepen nemusí mít angiografický nález značící postižení, ale mají vyšší riziko rozvoje onemocnění koronárních cév (32).

Poměr odporové rezervy – RRR

Poměr klidové mikrovaskulární rezistence (BMR – Baseline Microcirculation Resistance)

a mikrovaskulární rezistence při hyperémii (HMR – Hyperemic Microcirculation Resistance) udává hodnotu poměru odporové rezervy RRR založeném na termodiluční metodě. Poměr vyjadřuje vazodilatační kapacitu mikrocirkulace a zahrnuje epikardiální i mikrovaskulární cirkulaci.

$$RRR = \frac{BMR}{HMR} = \frac{P_{d_{klid}} \times T_{mn_{klid}}}{P_{d_{maxhyp}} \times T_{mn_{maxhyp}}}$$

Studie zabývající se prognostickou implikací poměru odporové rezervy při koronárním onemocnění přinesla pozitivní výsledky. Cut-off byl zvolen na $RRR < 3,5$ při srovnání s hodnotami CFR a FFR. Byl dokázán prognostický význam u pacientů, kteří podstoupili elektivní PCI vedenou invazivním fyziologickým vyšetřením (33).

Další studie, u které byla hodnota $RRR < 2,62$ nastavena jako hraniční bylo prokázáno 1,6x zvýšené riziko úmrtí u pacientů s anginou pectoris nebo ischemie bez obstrukce koronárních tepen. Ve srovnání s CFR dokáže RRR lépe odlišovat schopnost zvýšení perfuze myokardu fyziologicky a po farmakologickém ovlivnění adenosinem. Výhodou RRR je, že není ovlivněn aortálním tlakem při navození stavu maximální hyperémie jako je tomu u CFR (30).

Posunem hraniční hodnoty ještě níže na hodnotu $RRR \leq 1,7$ se věnovala studie srovnávající invazivní měření mikrovaskulárního poškození při akutním infarktu myokardu s ST elevacemi. Výsledné hodnoty IMR a RRR odpovídaly predikci obstrukčního onemocnění, krvácení do myokardu a rozsahu akutního infarktu myokardu lépe než CFR (31).

Z provedených studií začíná být evidentní klinická užitečnost indexu v budoucnu. Předmětem dalšího zkoumání by mohlo být sjednocení určité hraniční hodnoty, která by jednoznačně popisovala stupeň mikrovaskulárního poškození.

Pullback tlakového gradientu – PPG

Jak již bylo zmíněno výše, tento nový index byl odvozen na základě měření frakční průtokové rezervy, kdy tepna s hodnotou $FFR \geq 0,95$ při kontinuální hyperémii byla

považována za zdravou. Maximální PPG bylo definováno jako maximální tlakový gradient při délce pullbacku 20 mm zobrazující velikost poklesu FFR. Změna FFR tepny je rozdíl hodnot FFR v jejím ostiu a v anatomicky nejdálším místě. Důležitým poznatkem je i délka epikardiálních koronárních segmentů, které vykazují velký pokles FFR. Z důvodu nutnosti znát jednotlivé délky segmentů přesně na jednotky mm, bylo zvoleno zapojení motorizované jednotky pro pullback modifikovanou pro zapojení měřicího drátu, která jej stahovala rychlostí 1 mm/s.

Rovnice pro určení PPG byla tedy stanovena jako

$$PPG = \frac{\frac{PPG_{20mm_{max}}}{\Delta FFR_{tepna}} + \left(1 - \frac{Délka funkčního postižení}{Celková délka tepny}\right)}{2}$$

Pokud je výsledné PPG co nejblíže 0, pak se jedná o difuzní postižení tepny, jestliže se jeho hodnota blíží 1, pak představuje fokální postižení zkoumané cévy. Škála hodnot tak umožňuje kvantitativní popis onemocnění koronárních cév (34).

Nová probíhající studie PPG Global má stanovit prediktivní spolehlivost indexu, ve spojitosti s hranicí pro FFR $\leq 0,80$, po provedení PCI a určit, co nejpřesnější dopad na rozhodování při revaskularizaci a klinických výsledcích (32, 35).

Alternativní způsoby získávání dat fyziologie

S rychlým technickým pokrokem a snahou o co největší bezpečí pacienta při vyšetření ve spojení s usnadněním práce intervenčního kardiologa dochází neustále k vývoji nových moderních přístrojů a softwarů redukcí počet použitého instrumentária na nezbytné minimum, bez nutnosti navození hyperemie a k tomu vedoucí zkrácení celkové doby intervenčních výkonů.

Snaha o měření hemodynamické významnosti lézí bez nutnosti navození hyperemického stavu a použití měřicího drátu při angiografickém vyšetření vedla k vývoji tzv. měření FFR založeného na angiografii. V současnosti je vytvořeno několik softwarů počítající hodnoty funkčního měření přímo

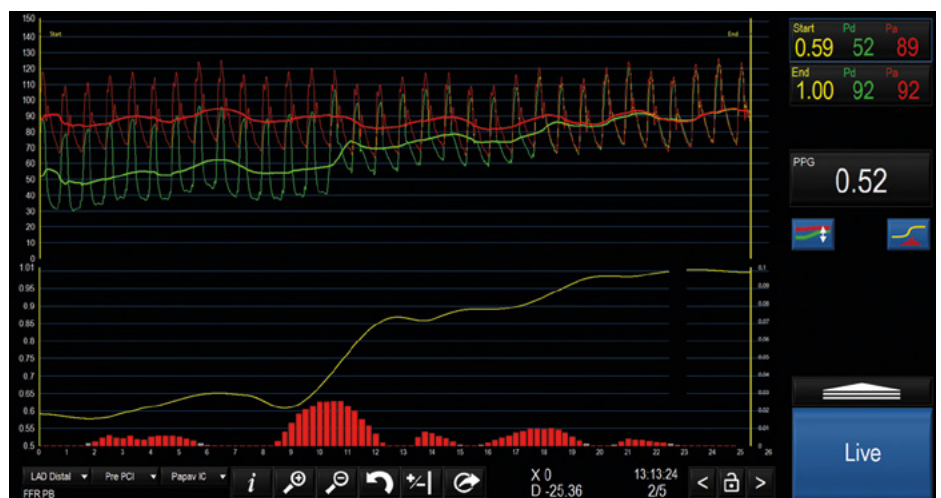
Obr. 8. Záznam PPG RCA Mid s fokálním postižením. Hodnota PPG je blízká hodnotě 1. Křivka pullbacku vykazuje náhlou změnu a strmý nárůst hodnot (36) (S laskavým svolením Carlos Collet, MD, PhD)



Obr. 9. Záznam PPG LAD Mid s difuzním postižením. Hodnota PPG je blízká hodnotě 0. Pozvolný nárůst hodnot svědčí o poškození dlouhého úseku tepny (36) (S laskavým svolením Carlos Collet, MD, PhD)



Obr. 10. Záznam PPG LAD Distal s vícečetnými sériovými stenózami na jedné tepně. Hodnota PPG je mezi dolní a horní hranicí. Pozvolný nárůst hodnot svědčí o difuzním poškození dlouhého úseku s jednou fokální stenózou v cca polovině měřeného úseku, o čemž svědčí prudký růst křivky (36) (S laskavým svolením Carlos Collet, MD, PhD)



z angiografického obrazu. Stupnice hodnot má většinou definovanou určitou barevnou škálu. Pro odlišení od běžného FFR i toho,

že jednotlivé systémy jsou různě modifikovány, ať výpočetními algoritmy, přístroji potřebnými pro vytvoření obrazových dat

nebo definováním barevné stupnice, došlo k diferenciaci mezi jejich názvy (37).

Virtual Fractional Flow Reserve Coronary Angiography Based – vFFR_{CAG}

První studie, která se zabývala virtuálním výpočtem FFR na základě koronární angiografie byla VIRTU-1. Záměrem byl vývoj počítačového modelu, který bude přesně předpovídat frakční průtokovou rezervu z angiografických snímků pacienta s koronárním onemocněním tepen offline bez navození hyperemie. Dvourozměrné snímky byly zpracovávány do 3D modelu s následným použitím CFD – Computational Fluid Dynamics, která umožňuje analýzu a simulaci proudění tekutin k výpočtu hodnoty FFR. Ve srovnání s běžným měřením FFR byla přesnost modelu signifikantních lézí 97 %. Tento projekt odstartoval výzkum metod funkčních měření bez použití měřicího instrumentária a stavu překrvení myokardu (38).

Quantitative Flow Ratio – QFR (Medis Medical Imaging Systems BV, Leiden, Nizozemsko)

Kvantitativní průtokový poměr QFR je novou efektivní metodou pro výpočet FFR z 3D kvantitativní koronární angiografie (QCA) v reálném čase. Prostorový model cévy, která je oblastí zájmu, je vytvořen segmentací kontur jejích 2 angiografických projekcí snímaných pod úhlem minimálně 25°. Dále se stanoví odhadovaná rychlost vyplavení kontrastní látky ve dvou místech, která je při klidovém stavu převedena na virtuální hyperemickou rychlost proudění kvadratickou rovnicí. Konečné QFR je získáno z poklesu tlaku podél snímané části tepny (39, 40). Nevýhodou tohoto postupu může být omezení pozornosti vyšetřujícího jen na jednu tepnu, případně na její určitou část. Prozatím není jasná úspěšnost predikce QFR v případě odstupujících tepen, kdy se jedná o bifurkační lézi (41). Firma Medis Medical Imaging Systems získala pro tento produkt značku a FDA Approved v roce 2021 na základě studie FAVOR III, která potvrdila zlepšení klinických výsledků při výběru lézí pro PCI s využitím indexu QFR (42).

Cardiovascular Angiographic Analysis Systems for vessel FFR – CAAS-vFFR (Pie Medical Imaging BV, Maastricht, Nizozemsko)

Výpočet tohoto druhu FFR neprobíhá v reálném čase, ale tzv. offline na pracovní stanici CAAS, což je uváděno jako výhoda nezávislosti měření na použitém zobrazovacím rentgenovém systému. Stejně jako QFR je s pomocí 2 projekcí vytvořen model určité oblasti zájmu s použitím QCA, tentokrát ale s projekcí pod minimálním úhlem alespoň 30°. Systém poskytuje informaci o funkčnosti a anatomii stenotické léze tepny (43, 44). vFFR je nyní hlavním zájmem probíhajících studií FAST III a LIPSIA STRATEGY zabývajících se její bezpečností a účinností při vedené revaskularizaci v případě hraničního nálezu na koronárních cévách (45, 46).

Angiography based FFR – FFRangio (CathWorks Ltd., Kefar Sava, Izrael)

Podmínkou systému je nasnímáním projekcí takovým způsobem, aby byl co nejpresněji vizualizován strom tepenného řečiště pro vytvoření 3D anatomie. Tepny musí být zachyceny v celé délce s dostatečným naplněním kontrastem minimálně ve 2 projekcích, bez sumace více cév, posunu stolu a bez změny umístění zesilovače obrazu. Jedná se o metodu funkčního měření, která na základě 3D rekonstrukce koronárního tepenného systému odhaduje rezistenci a průtok krve zúženým místem v koronární cévě. Do celkového odporu koronárního řečiště je nutné brát zřetel na všechny cévy, které by jej mohli ovlivnit. Na základě délky a průměru cévy se odhaduje její odpor. Délka cévy figuruje ještě spolu s objemem koronárního řečiště na určení průtoku. Poměrem maximální průtokové rychlosti ve stenotické cévě ku maximální průtokové rychlosti zdravé tepny je následně určena hodnota FFRangio.

Přesnost softwaru byla ověřena ve studii FAST-FFR, ve které se porovnávala spolehlivost FFRangio s běžným měřením FFR (47, 48, 49). Výhodou systému je měření všech tepen v celé délce, možnost pullbacku a volba rozměrů stentu na základě přidružené 3D analýzy

QCA. V roce 2018 získala firma CathWorks pro technologii FFRangio logo FDA Cleared. V Evropě již vlastní označení CE, Amar approval v Izraeli a v Japonsku PMDA-approval (50).

OCT based FFR – FFR_{OCT}

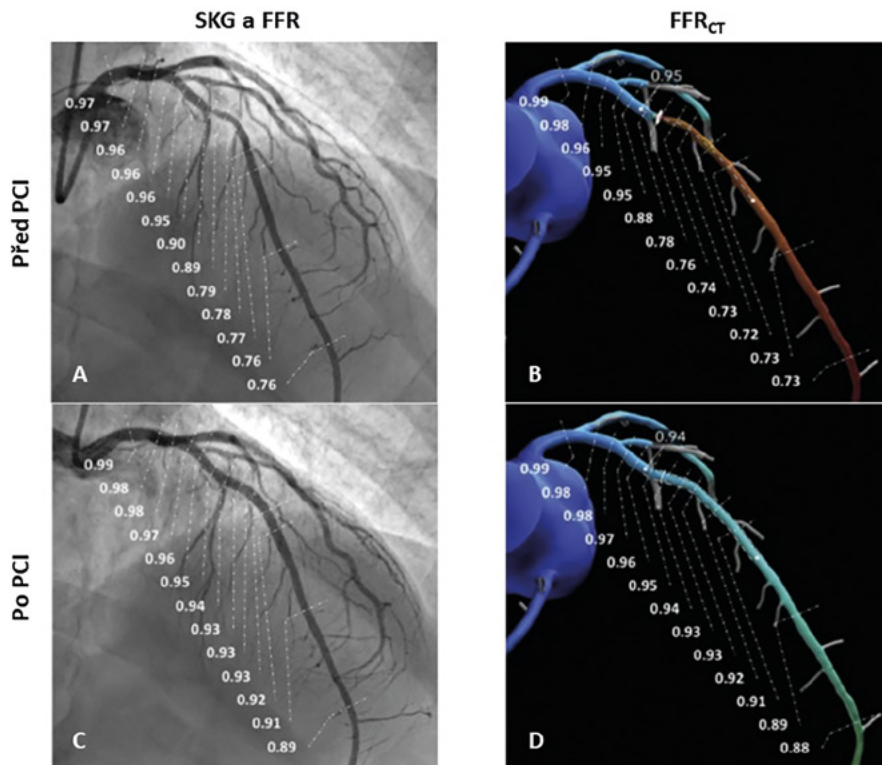
Nutným vybavením k získání obrazu OCT je vhodný zobrazovací katétr a kontrastní látka pro proplach cévy od krevních elementů pro dobrou viditelnost různých struktur. Hodnoty funkčního měření FFR_{OCT} jsou odhadovány na základě vytvoření 3D výpočetního geometrického modelu ze získaných kontur 2D obrazů lumen cévy při vyšetření OCT bez navození hyperemie. Pomocí numerické simulace, která řeší Navier-Stokesovy rovnice, byl modelován průtok krve zkoumané tepny. Krev byla definována jako nestlačitelná Nenewtonovská tekutina. Nakonec je FFR_{OCT} vypočteno jako poměr středních tlaků na výstupu a vstupu.

Tento způsob vyšetření hraničních lézí koronární tepen může být přínosný díky odhalování přesnější anatomie, hemodynamické funkce a identifikace struktur postižené cévní stěny jako je kalcium, fibrózní plát, lipidy, makrofágové částice a další. Bohužel díky použití zobrazovacího katétru není možné považovat tuto metodu za neinvazivní. Nevýhodou je zobrazení pouze určité délky segmentu jedné tepny, které je limitováno délkou pullbacku zvoleného systému. Za výhodu je považována možnost retrospektivního hodnocení OCT záznamů, pokud vyhovují daným kritériím (51).

FFR Computation from Coronary Computed Tomography Angiography – FFR_{CT} (HeartFlow Inc., Mountain View, Kanada)

Data z CT koronární angiografie tepen slouží k vytvoření modelu duplikátu anatomicky přesného geometrického modelu koronárních cév pacienta. Rekonstrukce 3D modelu dokáže vizualizovat současně hlavní 3 tepny a jejich další odstupující větve do určitého průměru. Díky CFD jsou řešeny výpočty průtoku krve pro získání rychlosti a tlaku při virtuální simulaci hyperemického stavu. Software HeartFlow se podílí na rozeznání kontury a objemu lumen. Dokáže také určit hmotnost myokardu díky principu umělé inteligence s hlubokým učním (52, 53).

Obr. 11. A) SKG s hodnotami invazivního měření FFR před PCI, B) FFR_{CT} v délce koronární tepny s využitím softwaru HeartFlow před PCI, C) SKG s měřenými hodnotami invazivního FFR po PCI, D) Předpokládaná hodnota FFR_{CT} koronární tepny s využitím softwaru HeartFlow Planner po PCI. Hodnota FFR_{CT} a invazivního FFR po PCI dosahuje velmi dobré shody. Převzato a upraveno se svolením vydavatele dle (54)



Ve studii PACIFIC byl prokázán potenciál FFR_{CT} pro objasnění anatomického a hemodynamického významu koronární léze. Dle precizně získaného výpočtu modelu by bylo možné rozhodovat se o postupech vhodně řízené revaskularizace (53). FFR_{CT} se softwarem HeartFlow Planner představuje prozatím jedinou skutečně neinvazivní metodu měření průtokové frakční rezervy s možností plánování PCI s velkou přesností v porovnání s invazivním měřením FFR před a po PCI (54). Toto vyšetření by mohlo být vstupní branou pro návštěvu pacienta na katetizačním sále, jelikož dokáže simulovat hemodynamiku všech tepen při virtuálním umístění stentu, což by mohlo ovlivnit přípravu revaskularizace. Značnou nevýhodou je prozatím vysoká cena vyšetření, výskyt různých artefaktů v obraze CT a radiační zátěž pro pacienta (55, 56, 57).

Vize dalšího vývoje – kombinace systémů

Od roku 2013 dochází k rozvoji metod měření frakční průtokové rezervy hraničních lézí na základě angiografického vyšetření bez nutnosti použití měřicího instrumentária a navození hyperemického stavu, což by mohlo vést k nižší ceně

a zkrácení celkového času provedeného výkonu, odhalení onemocnění koronárních tepen a možnosti simulace postupů i volby instrumentária při plánování provedené revaskularizace.

V současné době se dynamicky vyvíjí a ověřují zejména softwary kombinující měření OCT-FFR a IVUS-FFR s použitím dat z těchto zobrazovacích modalit získaných jedním instrumentáři – zobrazovacím katétre. Zobrazovací katétr musí být umístěn ve zdravé části tepny distálně za stenózou, aby byla pokryta co největší délka poškozeného úseku. Výpočet modifikovaného indexu FFR pak probíhá automaticky na bázi vytvoření 3D modelu ze získaných obrazových dat a simulací průtoku a tlaku krve v tepně. Vše probíhá v rámci post-processingu dat na základě hlubokého učení. Tyto nové softwary je ještě třeba podrobit ověření a zkoumání v randomizovaných klinických studiích.

Kombinace systému OCT-FFR – OFR (OCT based FFR, Shanghai Pulse Medical Technology Inc., Shanghai, China)

Firma Shanghai Pulse Medical Technology Inc. se zabývá vývojem nového indexu

OFR, který je počítán s využitím softwaru OctPlus z obrazových dat pullbacků OCT. OFR bylo počítáno z OCT dat získaných pomocí přístrojů C7-XR, ILUMIEN a OPTIS a zobrazovacího katétru Dragonfly firmy Abbott (Abbott Park, Illinois, US). Ve studii srovnávající měření frakční průtokové rezervy OFR a QFR s běžným FFR dosáhlo OFR velmi dobré shody s měřením lézí pomocí běžného FFR (58, 59, 60, 61).

Kombinace systému IVUS-FFR – UFR (Ultrasonic Flow Ratio, Shanghai Pulse Medical Technology Inc., Shanghai, China)

Objevení spojení modalit IVUS-FFR v tzv. index UFR s použitím jednoho zobrazovacího katétru představila firma Shanghai Pulse Medical Technology Inc. v roce 2020. Obrazová data byla získána z vyšetření IVUS přístroji OptiCross (Boston Scientific, Boston, MA) a AltaView (Terumo, Ueda, Nagano, Japan) se stejnojmennými zobrazovacími katétry a zpracována softwarem IvusPlus prototype. Index UFR je počítán podobným způsobem jako OFR. Kalkulace indexu UFR probíhá na základě geometrických modelů a poklesu tlaku při provedení pullbacku IVUS zobrazení s využitím hlubokého učení – deep learning. Segmentační síť se naučila, jak extrahovat lumen a médii z obrazů intrakoronárního ultrazvukového zobrazení. Lumen a intima byla odlišena pomocí po sobě jdoucích příčných IVUS řezů. Studiová data obsahovala pouze pacienty typické pro podstoupení PCI, tudíž se zatím nedají implikovat pro diagnostickou fázi. V budoucnosti by se měly zabývat studie ovlivněním zobrazovacích katétrů výpočtu indexu UFR, který má dobrou shodu s běžným měřením FFR (62, 63).

Závěr

V roce 2022 je funkční vyšetření koronárních tepen v naprosté většině katetizačních laboratoří standardní rutinní metodou, využívanou na každodenní bázi. Z našeho textu je nicméně zřejmé, že koronární fyziologie je velmi rozsáhlou oblastí intervenční kardiologie umožňující podrobnou analýzu zásobení myokardu na mnoha úrovních. V rukou zkušeného týmu katetizačního sálu (zahrnujícího mimo

intervenční kardiology, radiologické asistenty a sesterský personál, také zkušené biomedicínské inženýry) jde pak o mocný diagnostický nástroj k odhalení případné patologie. Současné

je zřejmé, že pod povrchem relativně dobře zavedených a standardizovaných metod probíhá rozsáhlý výzkum směřující jednak k menší invazivitě vyšetření, jednak k větší komplexnosti,

nejčastěji ve formě kombinace funkčních a vysoce podrobných morfologických vyšetření.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

LITERATURA

- Mates M, Kala P, Paleček T, et al. Doporučené postupy ESC pro diagnózu a léčbu chronických koronárních syndromů. 2019. Souhrn dokumentu vypracovaný Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa*. 2020;62(2):199-233. doi: 10.33678/cor.2020.028.
- Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med*. 1996 Jun 27;334(26):1703-8. doi: 10.1056/NEJM199606273342604. PMID: 8637515.
- Fearon WF, Chambers JW, Seto AH, et al; ACIST-FFR Study Investigators. ACIST-FFR Study (Assessment of Catheter-Based Interrogation and Standard Techniques for Fractional Flow Reserve Measurement). *Circ Cardiovasc Interv*. 2017 Dec;10(12):e005905. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005905. PMID: 29246917; PMCID: PMC5753822.
- Achenbach S, Rudolph T, Rieber J, et al. Performing and Interpreting Fractional Flow Reserve Measurements in Clinical Practice: An Expert Consensus Document. *Interv Cardiol*. 2017 Sep;12(2):97-109. doi: 10.15420/icr.2017.13.2. PMID: 29588737; PMCID: PMC5808579.
- Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 May 29;49(21):2105-11. doi: 10.1016/j.jacc.2007.01.087. Epub 2007 May 17. PMID: 17531660.
- Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009 Jan 15;360(3):213-24. doi: 10.1056/NEJMoa0807611. PMID: 19144937.
- Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jul 13;56(3):177-84. doi: 10.1016/j.jacc.2010.04.012. Epub 2010 May 28. PMID: 20537493.
- De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012 Sep 13;367(11):991-1001. doi: 10.1056/NEJMoa1205361. Epub 2012 Aug 27. Erratum in: *N Engl J Med*. 2012 Nov;367(18):1768. Möbius-Winckler, Sven [corrected to Möbius-Winkler, Sven]. PMID: 22924638.
- Mates M. Frakční průtoková rezerva myokardu. *Interv Akut Kardiolog*. 2011;10(Suppl. D):24-30. doi: 10.1007/kar.2011.034.
- Jeřábek Š, Kovárník T. Hodnocení hemodynamické významnosti koronárních stenóz metodou frakční průtokové rezervy [Functional assessment of coronary stenosis by fractional flow reserve]. *Cas Lek Cesk*. 2016;155(4):17-21. Czech. PMID: 27481197.
- Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, et al. 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*. 1993 Apr;87(4):1354-67. doi: 10.1161/01.cir.87.4.1354. PMID: 8462157.
- Hein R, Escaned J, Klaus V. Assessment of stenosis severity with intracoronary pressure and thermodilution measurements. *Coronary Stenosis Imaging, Structure and Physiology*. Europa Edition 2010; Escaned Javier and Serruys Patric W, Eds. Toulouse-France: Frédéric Doncieux, 2010: 355-376.
- Chalupa D, Chutný P, Kala P, et al. Měření frakční průtokové rezervy. *Interv Akut Kardiolog*. 2015;14(3):129-131.
- [Internet]. ACIST Medical Systems Inc. Návod k použití Navvus. 2017. [Cited Feb 14, 2022]. Available from: <https://eregpublicsecure.ksrzis.cz/Registr/RZPRO/ZdravotnickýProstředek/Detail/67408###>.
- [Internet]. Kern M. Comparing FFR Tools: New Wires and a Pressure Microcatheter. *Cath Lab Digest*. Available from: <https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/cathlab/article/comparing-ffr-tools-new-wires-pressure-microcatheter>. [Cited Feb 14, 2022].
- [Internet]. st. Jude Medical. Instruction For Use, PressureWire X, Guidewire. Jun. 2016. Available from: <https://eregpublicsecure.ksrzis.cz/Registr/RZPRO/ZdravotnickýProstředek/Detail/140333###>. [Cited Feb 14, 2022].
- [Internet]. Volcano Corporation. Návod k použití – Verrata Plus. Apr. 2021. Available from: <https://eregpublicsecure.ksrzis.cz/Registr/RZPRO/ZdravotnickýProstředek/Detail/219462>. [Cited Feb 14, 2022].
- [Internet]. Boston Scientific. Návod k použití – Comet Tlakový vodič drát. May 2018. Available from: <https://eregpublicsecure.ksrzis.cz/Registr/RZPRO/ZdravotnickýProstředek/Detail/107659>. [Cited Feb 14, 2022].
- [Internet]. OpSens Inc. Návod k použití – OpSens OptoWire III. Nov. 2020. Available from: <https://eregpublicsecure.ksrzis.cz/Registr/RZPRO/ZdravotnickýProstředek/Detail/213238>. [Cited Feb 14, 2022].
- Herscovici R, Sedlak T, Wei J, et al. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): What Is the Risk? *J Am Heart Assoc*. 2018 Sep 4;7(17):e008868. doi: 10.1161/JAHA.118.008868. PMID: 30371178; PMCID: PMC6201435.
- Ford TJ, Stanley B, Good R, et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Dec 11;72(23 Pt A):2841-2855. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.006. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30266608.
- Kobayashi Y, Fearon WF. Invasive coronary microcirculation assessment—current status of index of microcirculatory resistance. *Circ J*. 2014;78(5):1021-8. doi: 10.1253/circ.2014.0364. Epub 2014 Apr 16. PMID: 24739222.
- Kovárník T, Jeřábek Š, Kala P. Funkčně vedená revaskularizace myokardu. *Interv Akut Kardiolog*. 2020;19(1):39-46. doi: 10.36290/kar.2020.017.
- De Bruyne B, Pijls NH, Smith L, et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: experimental validation. *Circulation*. 2001 Oct 23;104(17):2003-6. doi: 10.1161/hc4201.099223. PMID: 11673336.
- Pijls NH, De Bruyne B, Smith L, et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. *Circulation*. 2002 May 28;105(21):2482-6. doi: 10.1161/01.cir.0000017199.09457.3d. PMID: 12034653.
- Ang DT, Berry C. What an Interventionalist Needs to Know About INOCA. *Interv Cardiol*. 2021 Aug 12;16:e32. doi: 10.15420/icr.2021.16. PMID: 34950239; PMCID: PMC8674629.
- [Internet]. Physiology Indices IMR and CFR. Available from: <https://www.cardiovascular.abbott/int/en/hcp/products/percutaneous-coronary-intervention/physiology-indices/imr-cfr.html>. [Cited Feb 14, 2022].
- Mangiacaipa F, Viscusi MM, Verolino G, et al. Invasive Assessment of Coronary Microvascular Function. *J Clin Med*. 2021 Dec 31;11(1):228. doi: 10.3390/jcm11010228. PMID: 35011968; PMCID: PMC8745537.
- Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation*. 2003 Jul 1;107(25):3129-32. doi: 10.1161/01.CIR.0000080700.98607.D1. Epub 2003 Jun 23. Erratum in: *Circulation*. 2003 Dec 23;108(25):3165. PMID: 12821539.
- Toya T, Ahmad A, Corban MT, et al. Risk Stratification of Patients With NonObstructive Coronary Artery Disease Using Resistive Reserve Ratio. *J Am Heart Assoc*. 2021 Jun;10(11):e020464. doi: 10.1161/JAHA.120.020464. Epub 2021 May 15. PMID: 33998253; PMCID: PMC8483554.
- Maznyczka AM, Oldroyd KG, Greenwood JP, et al. Comparative Significance of Invasive Measures of Microvascular Injury in Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020 May;13(5):e008505. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008505. Epub 2020 May 15. PMID: 32408817; PMCID: PMC7237023.
- [Internet]. Munhoz D, Sonck J, Collet C. Pullback Pressure Gradient: Discriminating Focal and Diffuse Coronary Artery Disease Using Coronary Physiology. Available from: <https://citoday.com/articles/2021-may-june/pullback-pressure-gradient-discriminating-focal-and-diffuse-coronary-artery-disease-using-coronary-physiology>. [Cited Feb 14, 2022].
- Lee SH, Lee JM, Park J, et al; International Collaboration of Comprehensive Physiologic Assessment Investigators. Prognostic Implications of Resistive Reserve Ratio in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2020 Apr 21;9(8):e015846. doi: 10.1161/JAHA.119.015846. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32306809; PMCID: PMC7428535.
- Collet C, Sonck J, Vandeloo B, et al. Measurement of Hyperemic Pullback Pressure Gradients to Characterize Patterns of Coronary Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Oct 8;74(14):1772-1784. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.072. PMID: 31582137.
- [Internet]. Pullback Pressure Gradient (PPG) Global Registry – Full Text View – ClinicalTrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04789317> [Cited Feb 14, 2022].
- Original pictures, Courtesy of Carlos Collet, MD, PhD, Daniel Munhoz, MD.
- Morris PD, Curzen N, Gunn JP. Angiography-Derived Fractional Flow Reserve: More or Less Physiology? *J Am Heart Assoc*. 2020 Mar 17;9(6):e015586. doi: 10.1161/JAHA.119.015586. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32157954; PMCID: PMC7335504.
- Morris PD, Ryan D, Morton AC, et al. Virtual fractional flow reserve from coronary angiography: modeling the significance of coronary lesions: results from the VIRTU-1 (VIRTUal Fractional Flow Reserve From Coronary Angiography) study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 Feb;6(2):149-57. doi: 10.1016/j.jcin.2012.08.024. PMID: 23428006.
- 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 Mar;11(3):e007107. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007107. PMID: 29555835; PMCID: PMC5895131.
- Xing Z, Pei J, Huang J, et al. Diagnostic Performance of QFR for the Evaluation of Intermediate Coronary Artery Stenosis Confirmed by Fractional Flow Reserve. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2019 Mar-Apr;34(2):165-172. doi: 10.21470/1678-9741-2018-0234. PMID: 30916126; PMCID: PMC6436789.
- Xu B, Tu S, Qiao S, et al. Diagnostic Accuracy of Angiography-Based Quantitative Flow Ratio Measurements for Online Assessment of Coronary Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Dec 26;70(25):3077-3087. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.035. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29101020.
- Xu B, Tu S, Song L, et al. FAVOR III China study group. Angiographic quantitative flow ratio-guided coronary inter-

- vention (FAVOR III China): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2021 Dec 11;398(10317):2149-2159. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02248-0. Epub 2021 Nov 4. PMID: 34742368.
43. Masdjedi K, van Zandvoort LJ, Balbi MM, et al. Validation of novel 3-dimensional quantitative coronary angiography based software to calculate fractional flow reserve post stenting. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021 Oct;98(4):671-677. doi: 10.1002/ccd.29311. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33022098; PMCID: PMC8519140.
44. [Internet]. vFFR: Pie medical imaging. Available from: <https://www.piemedicalimaging.com/product/caas-workstation/vffr>. [Cited Feb 14, 2022].
45. [Internet]. Comparison of Vessel-FFR Versus FFR in Intermediate Coronary Stenoses – Full Text View – ClinicalTrials.gov. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03497637>. [Cited Feb 14, 2022].
46. [Internet]. FAST III. Available from: <https://www.ecri-trials.com/studies/fast-iii>. [Cited Feb 14, 2022].
47. Fearon WF, Achenbach S, Engstrom Tet al; FAST-FFR Study Investigators. Accuracy of Fractional Flow Reserve Derived From Coronary Angiography. *Circulation*. 2019 Jan 22;139(4):477-484. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037350. PMID: 30586699.
48. Pellicano M, Lavi I, De Bruyne B, et al. Validation Study of Image-Based Fractional Flow Reserve During Coronary Angiography. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017 Sep;10(9):e005259. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.005259. PMID: 28916602.
49. Witberg G, De Bruyne B, Fearon WF, et al. Diagnostic Performance of Angiogram-Derived Fractional Flow Reserve: A Pooled Analysis of 5 Prospective Cohort Studies. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020 Feb 24;13(4):488-497. doi: 10.1016/j.jcin.2019. 10. 045. Epub 2020 Jan 29. PMID: 32007461.
50. [Internet]. Cathworks FFRangio – CathWorks. Available from: <https://www.cath.works/cathworks-ffrangio>. [Cited Feb 14, 2022].
51. Ha J, Kim JS, Lim J, et al. Assessing Computational Fractional Flow Reserve From Optical Coherence Tomography in Patients With Intermediate Coronary Stenosis in the Left Anterior Descending Artery. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016 Aug;9(8):e003613. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.003613. Erratum in: *Circ Cardiovasc Interv*. 2017 Jan;10 (1):e000022. PMID: 27502209.
52. Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 4;61(22):2233-41. doi: 10.1016/j.jacc.2012. 11. 083. Epub 2013 Apr 3. PMID: 23562923.
53. Driessen RS, Danad I, Stuijzand WJ, et al. Comparison of Coronary Computed Tomography Angiography, Fractional Flow Reserve, and Perfusion Imaging for Ischemia Diagnosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jan 22;73(2):161-173. doi: 10.1016/j.jacc.2018. 10. 056. PMID: 30654888.
54. Sonck J, Nagumo S, Norgaard BL, et al. Clinical Validation of a Virtual Planner for Coronary Interventions Based on Coronary CT Angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022 Jul;15(7):1242-1255. doi: 10.1016/j.jcmg.2022. 02. 003. Epub 2022 Apr 13. PMID: 35798401.
55. [Internet]. Transforming the Diagnosis & Management of Coronary Artery Disease. HeartFlow. Available from: <https://www.heartflow.com>. [Cited Feb 14, 2022].
56. Nørgaard BL, Fairbairn TA, Safian RD, et al. Coronary ct angiography-derived fractional flow reserve testing in patients with stable coronary artery disease: Recommendations on interpretation and reporting. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2019;1(5). doi: 10.1148/ryct.2019190050.
57. De Maria GL, Garcia-Garcia HM, Scarsini R, et al. Novel Indices of Coronary Physiology: Do We Need Alternatives to Fractional Flow Reserve? *Circ Cardiovasc Interv*. 2020 Apr;13(4):e008487. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008487. Epub 2020 Apr 16. Erratum in: *Circ Cardiovasc Interv*. 2020 Jun;13(6):e000071. PMID: 32295416.
58. Huang J, Emori H, Ding D, et al. Diagnostic performance of intracoronary optical coherence tomography-based versus angiography-based fractional flow reserve for the evaluation of coronary lesions. *EuroIntervention*. 2020 Sep 18;16(7):568-576. doi: 10.4244/EIJ-D-19-01034. PMID: 31951207.
59. Yu W, Huang J, Jia D, et al. Diagnostic accuracy of intracoronary optical coherence tomography-derived fractional flow reserve for assessment of coronary stenosis severity. *EuroIntervention*. 2019 Jun 20;15(2):189-197. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00182. PMID: 31147309; PMCID: PMC8130381.
60. [Internet]. OFR (OCT based FFR) – PULSE – Leading the Precise Diagnosis and Treatment of Pan-vascular Intervention. Available from: <http://en.pulse-imaging.com/ofr>. [Cited Feb 14, 2022].
61. Ding D, Yu W, Tauzin H, et al. Optical flow ratio for assessing stenting result and physiological significance of residual disease. *EuroIntervention*. 2021 Dec 17;17(12):e989-e998. doi: 10.4244/EIJ-D-21-00185. PMID: 34105514.
62. Yu W, Tanigaki T, Ding D, et al. Accuracy of Intravascular Ultrasound-Based Fractional Flow Reserve in Identifying Hemodynamic Significance of Coronary Stenosis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2021 Feb;14(2):e009840. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.009840. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33541105.
63. [Internet]. UFR (IVUS based FFR) – PULSE – Leading the Precise Diagnosis and Treatment of Pan-vascular Intervention. Available from: <http://en.pulse-imaging.com/ufr>. [Cited Feb 14, 2022].