

## THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CORONARY FLOW RESERVE IN THE RISK STRATIFICATION OF PATIENTS WITH CHRONIC TOTAL OCCLUSION OF THE RIGHT CORONARY ARTERY AND THE INTERMEDIARY STENOSIS OF THE LEFT CORONARY ARTERY

### PROGNOSTIČKI ZNAČAJ KORONARNE REZERVE PROTOKA U STRATIFIKACIJI RIZIKA PACIJENATA SA HRONIČNOM TOTALNOM OKLUZIJOM DESNE KORONARNE ARTERIJE I INTERMEDIJARNOM STENOZOM LEVE KORONARNE ARTERIJE

Lara Hadži-Tanović<sup>1</sup>, Nikola Bošković<sup>1,2</sup>, Srđan Dedić<sup>1,2</sup>, Branko Beleslin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

**Correspondence:** [larahadzitanovic@gmail.com](mailto:larahadzitanovic@gmail.com)

#### Abstract

**Introduction:** Coronary Flow Reserve (CFR) is a clinically useful, non-invasive diagnostic method for assessing the functional ability of coronary arteries and it is important for their long-term follow-up in patients. However, CFR has not always been sufficiently investigated in previous studies.

**Objective:** To examine the prognostic significance of CFR in the risk stratification of patients with chronic total occlusion of the right coronary artery (RCA) and the intermediary stenosis of the left coronary artery (LAD).

**Material and Methods:** Number of 71 patients, mean age  $64 \pm 7$  years, (84%) patients male, having LAD stenosis, diameter 50-70%, and CTO of RCA, were referred for noninvasive estimation of functional significance of LAD stenosis. Transthoracic Doppler echocardiography was used to obtain coronary flow velocities in the distal segment of LAD. Patients were followed for the mean period of  $18.3 \pm 7.1$  months for the occurrence of composite end point including cardiovascular death, myocardial infarction, bypass surgery and PCI.

**Results:** During the follow-up period, there were a total of 23 adverse events (4 deaths, 2 myocardial infarction, 7 bypass surgeries and 10 PCI). Patients with  $CFR < 2$  had significantly more adverse events ( $n = 9$ ; 56.3% vs.  $n = 14$ ; 25.5%;  $p = 0.021$ ), they were significantly older ( $68 \pm 9$  vs.  $62 \pm 6$ ;  $p = 0.011$ ), with a higher incidence of a positive family history (14; 87.5% vs. 26; 47.3%;  $p = 0.039$ ), as well as a significantly higher frequency of three-dose coronary disease (14; 87.5% vs. 30; 54.5%;  $p = 0.017$ ). Using Kaplan-Meier estimator, we obtained that patients with  $CFR < 2$  have a significantly shorter average period without unwanted event ( $15.4 \pm 2.8$  months vs  $23.5 \pm 1.1$  months, Log Rank 7.407;  $p = 0.008$ ).

**Conclusion:** CFR plays an important role in stratifying the risk of patients with CTO of RCA and the intermediary stenosis of LAD.

#### Keywords:

CFR,  
coronary artery,  
occlusion,  
stenosis

## Sažetak

**Uvod:** Koronarna rezerva protoka (engl. *Coronary flow reserve* - CFR) predstavlja klinički korisnu, neinvazivnu dijagnostičku metodu za procenu funkcionalne sposobnosti koronarnih arterija i značajna je u njihovom dugoročnom praćenju kod pacijenata. Međutim, CFR jos uvek nije dovoljno istražena u prethodnim studijama.

**Cilj:** Ispitivanje prognostičkog značaja koronarne rezerve protoka u stratifikaciji rizika pacijenata sa hroničnom totalnom okluzijom desne koronarne arterije i intermedijarnom stenozom leve koronarne arterije.

**Materijal i metode:** Na neinvazivnu procenu funkcionalnog značaja stenozе LAD upućen je 71 pacijent, prosečne starosti  $64 \pm 7$  godina (84,5%) muškog pola, sa stenozom leve descendente koronarne arterije (LAD), prečnika 50-70% i sa hroničnom totalnom okluzijom desne koronarne arterije. Transtorakalna dopler-ehokardiografija je korišćena za dobijanje brzine koronarnog protoka (CFR). Pacijenti su praćeni tokom prosečnog perioda od 21 (18-24) meseca za pojavu neželjenih događaja, uključujući kardiovaskularnu smrt, infarkt miokarda, bajpas operaciju i perkutanu koronarnu intervenciju.

**Rezultati:** Tokom perioda praćenja bila su ukupno 23 neželjena događaja (4 smrtna ishoda, 2 infarkta miokarda, 7 bajpas operacija i 10 PKI). Pacijenti sa CFR < 2 imali su značajno više neželjenih događaja ( $n = 9$ ; 56,3% vs.  $n = 14$ ; 25,5%;  $p = 0,021$ ), bili su značajno stariji (CFR < 2;  $68 \pm 9$  vs. CFR > 2;  $62 \pm 6$ ;  $p = 0,011$ ), sa većom učestalošću pozitivne porodične anamneze (CFR < 2; 14; 87,5% vs. CFR > 2; 26; 47,3%;  $p = 0,039$ ), kao i značajno većom učestalošću trosudovne koronarne bolesti (CFR < 2; 14; 87,5% vs. CFR > 2; 30; 54,5%;  $p = 0,017$ ). Koristeći Kaplan-Majerovu (*Kaplan-Meier*) krivu, dobili smo da pacijenti sa CFR < 2 imaju značajno kraći prosečni period bez neželjenih događaja ( $15,4 \pm 2,8$  meseci vs.  $23,5 \pm 1,1$  mesec, *Log Rank* 7,407,  $p = 0,008$ ). Nezavisni prediktor neželjenih događaja bio je CFR < 2 ( $p = 0,012$ ,  $B = -0,180$  HR 0,340; 95% CI 0,146-0,788).

**Zaključak:** Koronarna rezerva protoka ima važnu ulogu u stratifikaciji rizika pacijenata sa hroničnom totalnom okluzijom desne koronarne arterije i intermedijarnom stenozom leve koronarne arterije.

### Ključne reči:

CFR,  
koronarna arterija,  
okluzija,  
stenozna

## Uvod

Koronarna rezerva protoka (CFR), merena transtorakalnom dopler-ehokardiografijom, predstavlja klinički korisnu, neinvazivnu metodu za procenu funkcionalne značajnosti intermedijarne stenozе leve descendente koronarne arterije (LAD) i značajna je u njenom dugoročnom praćenju kod pacijenata. Koncept CFR je regulisan razumevanjem da vaskularna korita perfundovana krvnim sudovima, sa ozbiljno smanjenim maksimalnim protokom i iscrpljenom koronarnom rezervom protoka, pokazuju znakove ishemije. Nasuprot tome, pojava znakova ishemije je malo verovatna u miokardu, koji je perfundovan krvnim sudovima koji pokazuju visok maksimalni protok ili visok CFR (1-3). Brzina koronarne rezerve protoka se smatra važnim dijagnostičkim indeksom funkcionalne značajnosti koronarnih suženja. Pored koronarnog protoka, CFR se definiše kao odnos maksimalne brzine protoka u hiperemiji i osnovne brzine protoka (4, 5). Smatra se da je koronarna rezerva protoka značajna za identifikaciju klinički značajnih abnormalnosti koronarnog protoka, posebno kod pacijenata izloženih riziku od neželjenih događaja (6). Klinička istraživanja su pokazala da je CFR smanjena kod pacijenata sa hipertenzijom i predstavlja nezavisni prediktor srčanog mortaliteta (7). Međutim, prognostička uloga CFR i promene koronarnog protoka kod asimptomatskih pacijenata, sa očuvanom

sistolnom funkcijom leve komore u mirovanju, mnogo je manje istraživana.

Hronična totalna okluzija (engl. *Chronic total occlusion* - CTO) koronarnih arterija predstavlja potpunu ili skoro potpunu blokadu koronarnih arterija, koja je prisutna minimum tri meseca (8). Prema najnovijim saznanjima *EuroCTO* kluba, lezije se klasifikuju kao CTO kada protok kroz okludirani segment koronarne arterije iznosi 0, a kada postoji klinički ili angiografski dokaz o trajanju okluzije  $\geq 3$  meseca (9). Pacijenti sa CTO obično imaju kolateralizaciju distalnog suda na koronarnoj angiografiji, ali ove kolaterale često nisu dovoljne da obezbede adekvatan protok krvi u miokard, što može da dovede do miokardne ishemije.

Cilj naše studije bio je da ispitamo prognostički značaj koronarne rezerve protoka u stratifikaciji rizika pacijenata sa hroničnom totalnom okluzijom desne koronarne arterije i intermedijarnom stenozom leve koronarne arterije.

## Materijal i metode

Ova studija predstavlja retrospektivnu studiju praćenja koja je sprovedena u Kabinetu za ergometriju, Klinike za kardiologiju, Kliničkog centra Srbije u periodu od februara 2012. godine do januara 2015. godine. Studija je obuhvatila pacijente sa okluzijom desne koronarne

arterije i intermedijarnom stenozom leve koronarne arterije. Pre testa su od svakog bolesnika intervjuom i uvidom u medicinsku dokumentaciju dobijeni opšti podaci (starost, telesna visina, telesna težina), podaci o faktorima rizika (pušenje, dijabetes, hipertenzija, hiperlipoproteinemija i postojanje kardiovaskularnog oboljenja kod bližih srodnika), podaci o postojanju nekog oblika ishemijske bolesti srca (angina pectoris, infarkt miokarda), medikamentoznoj terapiji, kao i podaci o prethodnim revaskularizacijama miokarda (perkutana koronarna intervencija, bajpas operacija). Svim bolesnicima je izvršena procena funkcionalne značajnosti stenoza, prethodno detektovanih koronarnom angiografijom putem transtorakalne dopler-ehokardiografske procene očuvanosti koronarne rezerve protoka (CFR) na izmenjenim koronarnim arterijama. Koronarna rezerva protoka se računa kao količnik između prosečne vrednosti brzina protoka pri maksimalnoj hiperemiji i prosečne vrednosti brzina koronarnog protoka u bazalnim uslovima. Za izazivanje hiperemije korišćen je i.v. adenzin, u koncentraciji od 140 µg/kg/min telesne mase. Pre davanja adenzina pacijent se postavlja u levi dekubitalni položaj i radi se merenje protoka kroz levu koronarnu arteriju. Nakon dobijenog protoka u mirovanju daje se i.v. adenzin sa kontinuiranim merenjem protoka. Kao vrednost protoka u hiperemiji uzeta je srednja vrednost tri najviša merenja. Praćenje samih pacijenata i beleženje pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, bajpas operacija, perkutana koronarna intervencija) obavljano je putem telefonskog intervjua, a u slučaju smrti pacijenta podaci su dobijeni od članova najuže porodice.

### Statistička analiza

Numeričke vrednosti obeležja posmatranja prikazane su kao aritmetička sredina ± standardna devijacija, dok su nominalne vrednosti obeležja posmatranja prikazane kao apsolutne učestalosti (%). Za testiranje značajnosti razlike numeričkih obeležja korišćen je dvosmerni t-test za nezavisne uzorke u slučaju normalnosti raspodele podataka, odnosno Man-Vitnijev (*Mann-Whitney*) test ukoliko raspodela podataka nije bila normalna. Za testiranje značajnosti razlike učestalosti nominalnih vrednosti obeležja posmatranja korišćen je  $\chi^2$  test.

Za analizu pojave neželjenih događaja korišćena je Kaplan-Majerova (*Kaplan-Meier*) kriva sa *Log Rank* testom. Sve varijable, koje su bile univarijabilni prediktori pojave događaja, naknadno su testirane Koksovom (*Cox*) regresionom analizom. Kao statistički značajni uzimani su oni testovi gde je verovatnoća nulte hipoteze (p-vrednost) bila manja od 0,05. U obradi podataka je korišćen statistički softverski paket *SPSS v21.0*.

### Rezultati

U studiju je bio uključen 71 pacijent. Pacijenti su podeljeni u dve grupe: prvu grupu su činili pacijenti sa CFR < 2 (n = 16; 22,5%), a drugu su činili pacijenti sa CFR > 2 (n = 55; 77,5%). Prosečna starost pacijenata bila je 64 ± 7

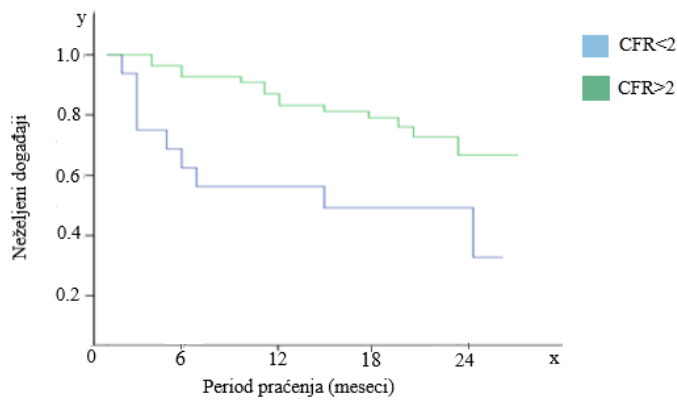
godina (muški pol 60; 84,5%). Ispitujući osnovne demografske i kliničke karakteristike, kao i parametre testa obe grupe pacijenata, nađena je statistički značajna razlika u starosti pacijenata (CFR < 2; 68 ± 9 vs. CFR > 2; 62 ± 6; p = 0,011) učestalosti pozitivne porodične anamneze (CFR < 2; 14; 87,5% vs CFR > 2; 26; 47,3%; p = 0,039), učestalosti trosudovne koronarne bolesti (CFR < 2; 14; 87,5% vs. CFR > 2; 30; 54,5%; p = 0,017), kao i učestalosti neželjenih događaja (CFR < 2; 9; 56,3% vs. CFR > 2; 14; 25,5%; p = 0,021) (tabela 1). Prosečno vreme praćenja pacijenata bilo je 21 mesec (18-24 meseca).

**Tabela 1.** Osnovne demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa CFR < 2 i CFR > 2

Varijabla	CFR* < 2 (n = 16; 22,5%)	CFR* > 2 (n = 55; 77,5%)	p	
Starost (godine života)	68 ± 9	62 ± 6	0,011****	
Muški pol	15 (93,8%)	45 (81,8%)	0,246	
Hereditet	14 (87,5%)	26 (47,3%)	0,039****	
Hipertenzija	12 (75%)	42 (76,4%)	0,587	
Hiperlipoproteinemija	6 (37,5%)	33 (60%)	0,141	
Pušenje	12 (75%)	47 (85,5%)	0,326	
Dijabetes	10 (62,5%)	31 (56,4%)	0,662	
Frekvencija u miru	67 ± 13,5	72 ± 11,1	0,279	
Sistolni krvni pritisak	138 ± 11	123,7 ± 27,9	0,273	
Dijastolni krvni pritisak	86 ± 9	81 ± 12,1	0,388	
Prethodni infarkt	10 (62,5%)	37 (67,3%)	0,965	
Ejeksiona frakcija	42,5 (20-53)	14 (46,5-	0,811	
Aspirin	12 (75%)	9 (70,9%)	0,458	
ACE** inhibitori	10 (62,5%)	42 (76,4%)	0,793	
Statini	11 (68,8%)	42 (76,4%)	0,365	
β-blokatori	11 (68,8%)	43 (78,1%)	0,324	
Diuretici	7 (43,8%)	22 (40%)	0,912	
Koronarna bolest	dvosudovna	2 (12,5%)	21 (38,2%)	0,053
	trosudovna	14 (87,5%)	30 (54,5%)	0,017****
Događaji***	9 (56,3%)	14 (25,5%)	0,021****	

\*CFR-koronarnarezervaprotoka,\*\*ACE-angiotenzinokvertujućenzim,  
\*\*\*Događaji - kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, bajpas operacija, perkutana koronarna intervencija (pPKI), \*\*\*\* p < 0,05

Tokom perioda praćenja bila su ukupno 23 (16,3%) neželjena događaja i to 4 smrtna ishoda, 2 nefatalna infarkta miokarda, 7 bajpas operacija i 10 PKI. Zabeležena su i 2 smrtna ishoda nesrčanog uzroka. Koristeći Kaplan-Majerovu krivu pojave neželjenih događaja, dobili smo da pacijenti sa CFR < 2 vs. CFR > 2 imaju značajno kraći period bez neželjenog događaja (15,4 ± 2,8 meseci vs. 23,5 ± 1,1 mesec, *Log Rank* 7,407, p = 0,008) (grafikon 1). Koristeći Koksovu regresionu analizu, dobili smo da je nezavisni prediktor pojave neželjenih događaja CFR < 2 (p = 0,012, B = -0,180 HR 0,340; 95%; CI 0,146-0,788).



**Grafikon 1.** Kaplan-Majerova kriva pojave neželjenih događaja kod pacijenata sa CFR < 2 vs. CFR > 2 (15,4 ± 2,8 meseci vs 23,5 ± 1,1 mesec, Log Rank 7,407, p = 0,008)

## Diskusija

Rezultati naše studije su pokazali da je vrednost CFR < 2 povezana sa statistički značajno većom učestalošću neželjenih događaja (CFR < 2; 9; 56,3% vs. CFR > 2; 14; 25,5; p = 0,021). Prethodne studije su pokazale da je smanjena vrednost CFR nakon infarkta miokarda imala značajno više nepovoljnih srčanih događaja u poređenju sa očuvanom vrednošću CFR (10). S druge strane, Studija o proceni koronarnog rizika sa neinvazivnim merenjem CFR (Naya et al.) pokazala je da je kod pacijenata sa intermedijarnom stenozom leve koronarne arterije CFR > 2 povezan sa odličnom negativnom prediktivnom vrednošću i daje dobre dugoročne rezultate (11), što je u skladu sa rezultatima naše studije. U našoj studiji pacijenti su, međutim, pored intermedijarne stenozе imali i hroničnu totalnu okluziju desne koronarne arterije. Prema našim najboljim saznanjima, prognostička vrednost CFR u ovoj grupi pacijenata nije još uvek nađena.

Kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću velikih krvnih sudova stepen redukcije CFR je direktno proporcionalan težini stenozе, dok kod osoba sa angiografski normalnim koronarnim arterijama predstavlja indikator mikrovaskularne disfunkcije (12).

Iako nije utvrđeno da je mikrovaskularna koronarna bolest nezavisna od makrovaskularnih (13-15), kliničke studije pokazuju da su one ipak nezavisni prediktor loših kliničkih ishoda kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda. Prethodna istraživanja su pokazala da je za teške lezije poželjna revaskularizacija okludirane koronarne arterije. Odluka o revaskularizaciji intermedijarnih stenozа se obično donosi uzimajući u obzir anatomske markere, ekstrahovane iz invazivne koronarne angiografije, kao što su smanjenje procenta prečnika lumena, veličina krvnog suda, klinička slika i rezultati neinvazivnih testiranja. Invazivna koronarna angiografija predstavlja zlatni standard u dijagnostici i lečenju koronarne arterijske bolesti (16,17). Subjektivna procena angiografski procenjene koronarne arterijske bolesti je, međutim, neadekvatna zbog visokog

stepena intraopservacije i njene varijabilnosti, kao i činjenice da koronarna angiografija određuje samo anatomske procene lezije, ali ne i njen funkcionalni značaj. S druge strane, merenje CFR omogućava selektivnu procenu funkcionalne ozbiljnosti intermedijarne koronarne lezije, što olakšava stratifikaciju rizika i smanjuje nepotrebne koronarne intervencije. Bez obzira na najznačajnije pokazatelje koronarne rezerve protoka, kao što su reaktivna hiperemija ili povećanje koronarnog protoka, kao odgovor na različite vazodilatatore, smanjenje koronarne rezerve protoka nastaje nakon totalne okluzije koronarne arterije i reperfuzije (18). Iako je većina studija koristila period od 1h trajanja koronarne arterijske okluzije kako bi se odredile promene u miokardnoj i vaskularnoj endotelnoj funkciji, kratki periodi koronarne arterijske okluzije takođe dovode do disfunkcije miokarda (19). Različiti mehanizmi, uključujući gubitak endotelne funkcije, oslobađanje vazokonstriktornih supstanci, izmenjeno oslobađanje prostaglandina i začepljenje mikrovaskularnih sudova leukocitima, predloženi su kao potencijalni mehanizmi smanjenja koronarne rezerve protoka (20-22). Smatra se da su niske vrednosti CFR povezane sa starošću, ženskim polom, hipertenzijom, dijabetesom i prethodnim infarktom miokarda (23).

Naša studija je pokazala statistički visoku značajnu razliku u odnosu na starost pacijanata, učestalost pozitivne porodične anamneze, trosudovne koronarne bolesti, dok kod pacijenata sa hipertenzijom, dijabetesom i prethodnim infarktom miokarda nisu dobijene statistički visoke značajne vrednosti CFR (tabela 1).

Pored CFR, nedavno je za procenu funkcionalne značajnosti lezije uveden funkcionalni indeks frakcione rezerve protoka (engl. *Fractional flow reserve* - FFR), a klinički se dobija upotrebom invazivnog, kateterskog mjerenja. Frakciona rezerva protoka se definiše kao odnos protoka u stenoziranoj grani pri hiperemiji, u stanju stresa, sa maksimalnim koronarnim protokom krvi, do hipotetičkog hiperemijskog toka u istoj grani, u bazalnim uslovima. Klinička procena frakcione rezerve protoka vrši se pod angiografskim uputstvima, korišćenjem katalizatora na bazi transduktora pritiska. Nakon više uspešnih kliničkih ispitivanja, koja su pokazala superiornost FFR metode (24), frakciona rezerva protoka se smatra zlatnim standardom u određivanju funkcionalne ozbiljnosti lezije (25,26). Uprkos prednostima koje nudi FFR, njegova upotreba je još uvek relativno neuobičajena (27) zbog dodatnih troškova, potrebe za davanjem lekova za indukciju hiperemije i invazivne prirode merenja (28).

Iako i CFR poseduje određena konceptualna ograničenja, uključujući zavisnost od bazalnog protoka, upotrebu skupe opreme i opsežnu obradu podataka (26), njegova neinvazivna priroda, odlična negativna prediktivna vrednost, kao i visokoznačajna korelacija sa FFR (29) čine ga vrednim neinvazivnim alatom za procenu intermedijarne stenozе koronarnih arterija.

Ograničenja naše studije bila su mali broj pacijenata, sprovođenje studije u jednom centru i dobijanje podataka telefonskim putem.

## Zaključak

Koronarna rezerva protoka, merena transtorakalnom dopler-ehokardiografijom, predstavlja pouzdanu i preciznu neinvazivnu metodu za procenu funkcionalne značajnosti lezija na levoj ascendentnoj koronarnoj arteriji, a obezbeđuje i prognostički značajne informacije u dugoročnom praćenju bolesnika sa hroničnom totalnom okluzijom desne koronarne arterije jer se ovi pacijenti smatraju ranjivom populacijom koja zahteva pouzdanu procenu funkcionalne značajnosti lezija.

## Literatura

1. Johnson NP, Gould KL. Integrating noninvasive absolute flow, coronary flow reserve, and ischemic thresholds into a comprehensive map of physiological severity. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5:430–40.
2. Van de Hoef TP, Echavarría-Pinto M, van Lavieren MA, Meuwissen M, Serruys P, Jan GP. Diagnostic and prognostic implications of coronary flow capacity: a comprehensive cross-modality physiological concept in ischemic heart disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015; 8:1670–80.
3. Johnson NP, Gould KL. Physiological basis for angina and ST-segment change PET-verified thresholds of quantitative stress myocardial perfusion and coronary flow reserve. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011; 4:990–8.
4. Bratkovsky S, Aasum E, Birkeland CH, Riemersma RA, Myhre ES, Larsen TS. Measurement of coronary flow reserve in isolated hearts from mice. *Acta physiologica Scandinavica*. 2004; 181:167–72.
5. Hartley CJ, Reddy AK, Madala S, Michael LH, Entman ML, Taffet GE. Effects of isoflurane on coronary blood flow velocity in young, old and ApoE (-/-) mice measured by Doppler ultrasound. *Ultrasound in medicine & biology*. 2007; 33:512–21.
6. Hartley CJ, Reddy AK, Madala S, Martin-McNulty B, Vergona R, Sullivan ME, et al. Doppler estimation of reduced coronary flow reserve in mice with pressure overload cardiac hypertrophy. *Ultrasound in medicine & biology*. 2008; 34:892–901.
7. Van de Hoef TP, Mauro Echavarría-Pinto, Javier Escaned, Jan J. Piek. Coronary flow capacity: concept, promises, and challenges. 2017; 33(7): 1033–9.
8. Stone GW, Kandzari DE, Mehran R, Colombo A, Schwartz RS, Bailey S, et al. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries. *Circulation*. 2005; 112:2364–72.
9. Sianos G, Werner GS, Galassi AR, Papafaklis MI, Escaned J, Hildick-Smith D, et al. Recanalisation of chronic total coronary occlusions. *EuroIntervention*. 2012; 8(1):139–45.
10. Shalman E, Barak C, Dgany E, Noskowitz H, Einav S, Rosenfeld M, et al. Pressure-based simultaneous CFR and FFR measurements: understanding the physiology of a stenosed vessel. *Comput Biol Med*. 2001; 31:353–63.
11. Naya M, Murthy VL, Foster CR, Hainer J, Gaber M, Di Carli G, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation*. 2011; 124:2215–24.
12. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007; 356(8):830–40.
13. Echavarría-Pinto M, Escaned J, Macías E, Medina M, Gonzalo N, Petraco R, et al. Disturbed coronary hemodynamics in vessels with intermediate stenoses evaluated with fractional flow reserve: a combined analysis of epicardial and microcirculatory involvement in ischemic heart disease. *Circulation*. 2013; 128:2557–66.
14. Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL. Is discordance of coronary flow reserve and fractional flow reserve due to methodology or clinically relevant coronary pathophysiology? *J Am Coll Cardiol Img*. 2012; 5:193–202.
15. Levin DC. Invasive evaluation (coronary arteriography) of the coronary artery disease patient: clinical, economic and social issues. 1982; 66:371–9.
16. Ryan TJ. The coronary angiogram and its seminal contributions to cardiovascular medicine over five decades. 2002; 106:752–756.
17. Melitta IL, Lawson DL, Nichols WW. Attenuated coronary relaxation after reperfusion: effects of superoxide dismutase and TxA2 inhibitor. 1989; 257:1240–6.
18. Bolli R, Triana F, Jerondi MO. Prolonged impairment of coronary vasodilation after reversible ischemia. Evidence for microvascular stunning. 1989; 67:332–43.
19. Engler RL, Schonbein GW, Pavelcc RS. Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog. *Am J Pathol*. 1983; 111:98–111.
20. Klein LW, Agarwal JB, Schneider RM, Hermann G, Weintraub WS, Helfant RH. Effects of previous myocardial infarction on measurements of reactive hyperemia and coronary vascular reserve. *J Ann Coll Cardiol*. 1986; 8:357–63.
21. Nichols WW, Mehta JL, Donnelly WH, Lawson D, Thompson L, ter Riet M. Reduction in coronary vasodilator reserve following coronary occlusion and reperfusion in anesthetized dog: role of endothelium-derived relaxing factor, myocardial neutrophil infiltration and prostaglandin. *J Mol Cell Cardiol*. 1988; 20:943–54.
22. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:2825–32.
23. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009; 360:213–24.
24. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association task force on practice guidelines, American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60:e44–e164.
25. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. Guidelines of myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2014; 46:517–92.
26. Petraco R, Park JJ, Sen S, Nijjer SS, Malik IS, Echavarría-Pinto M, et al. Hybrid iFR-FFR decision-making strategy: implications for enhancing universal adoption of physiology-guided coronary revascularisation. *EuroIntervention*. 2013; 8:1157–65.
27. Tu S, Bourantas CV, Nørgaard BL, Kassab GS, Koo BK, Reiber JH. Image-based assessment of fractional flow reserve. *EuroIntervention*. 2015; 11:550–4.
28. George JC, Loyd W. Fractional Flow Reserve: Physiological Basis, Advantages and Limitations, and Potential Gender Differences. *Curr Cardiol Rev*. 2015; 11(3):209–19.
29. Meimoun P, Sayah S, Luyckx-Bore A, Boulanger J, Elmekies F, Benali T, et al. Comparison between non-invasive coronary flow reserve and fractional flow reserve to assess the functional significance of left anterior descending artery stenosis of intermediate severity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011; 24:374–81.