

**Univerzita Karlova  
1. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce



**UNIVERZITA KARLOVA  
1. lékařská fakulta**

Vliv aterosklerózy a polymorfismu vybraných genů  
(endoteliální NO syntázy a hemoxygenázy - 1) na vasodilataci  
koronárních tepen

MUDr. Štěpán Jeřábek

2022

**Doktorské studijní programy v biomedicině**  
*Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky*

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Otomar KITTNAR, MBA, CSc.

Školící pracoviště: II. interní klinika 1.LF UK a VFN

Školitel: Doc. MUDr. Tomáš Kovárník, Ph.D.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

## Obsah

Abstrakt .....	4
Abstract .....	5
1. Úvod .....	6
2. Hypotézy a cíle práce .....	8
3. Materiál a metodika .....	9
4. Výsledky .....	12
4.1 Hypotéza č. 1 .....	13
4.2 Hypotéza č. 2 .....	14
5. Diskuse .....	18
5.1 Diskrepance typu FFRp/iFRn .....	18
5.2 Diskrepance FFRn/iFRp .....	19
5.3 Srovnání diskrepancí typu FFRp/iFRn a FFRn/iFRp .....	21
6. Závěry .....	22
6.1 Limitace .....	23
Použitá literatura .....	24
Vlastní publikace .....	33

## Abstrakt

Základním předpokladem k provedení koronární angioplastiky je určení léze, která způsobuje myokardiální ischemii. Koronární angiografie selhává v diagnostice hemodynamické významnosti u hraničních lézí – stenóz omezující průsvit tepny v rozsahu 40-70%. Tuto limitaci je možné překonat změřením tlakového gradientu přítomného na stenóze. V současné klinické praxi k tomuto využíváme dvě metody: frakční průtokovou rezervu (FFR), která měří tlakový gradient při hyperemii a v průběhu celého srdečního cyklu; a tzv. klidové indexy (z nichž nejznámější je index iFR – instantaneous wave-free ratio), které hodnotí tlakový gradient bez farmakologicky navozené hyperemie v průběhu diastoly. Dostupnost hyperemických a klidových indexů přináší některé problémy. Za základě provedených studií víme, že korelace mezi FFR a iFR je kolem 80% a že je tato korelace výrazně nižší v oblasti prahových hodnot.

V naší studii jsme analyzovali léze a pacienty s diskordantními měření FFR a iFR na základě klinických, angiografických a laboratorních nálezů. Cílem bylo zjistit i dosud nezkoumaný vliv polymorfismu genů uplatňující se v endoteliálně-vázané vazodilataci na sníženou odpověď endoteliálních buněk na podání vazoaktivních farmak. Endoteliální NO syntáza (ENOS) a hemoxygenáza-1 (HO-1) jsou enzymy klíčové pro cévní homeostázu a porucha jejich funkce hraje roli v endoteliální dysfunkci a rozvoji aterosklerózy. Časté varianty obou genů jsou spojené s alterací enzymatické funkce. Protože jsou k dispozici pouze limitovaná data týkajících se genetických determinant koronární odpovědi na hyperemické stimuly, rozhodli jsme se zkoumat, zda Glu298Asp polymorfismus v exonu 7 genu ENOS a (GT)<sub>n</sub> polymorfismus promotoru genu HO-1 ovlivňují koronární tlakové indexy a jestli se tyto varianty podílí na výskytu FFR/iFR diskrepancí.

**Klíčová slova:** frakční průtoková rezerva, instantaneous wave-free ratio, koronární průtoková rezerva

## Abstract

An essential part of an indication for coronary revascularization is recognition of the lesion causing the myocardial ischemia. Coronary angiography fails in the diagnosis of lesions causing ischemia, primarily in so-called “borderline” lesions (lesions with a 40%–70% reduction in the lumen diameter). This problem is overcome by measuring the pressure gradient across the stenosis. In contemporary practice, we use 2 methods to measure such gradients: fractional flow reserve (FFR), which measures the pressure gradient during hyperemia and across the entire cardiac cycle; and the so-called resting indices (the most well-known of which is instantaneous wave-free ratio - iFR), which measure the pressure gradient without drug-induced hyperemia during mid-diastole. Unfortunately, having both hyperemic and resting indices also opens new problems. Based on previous trials, it is known that the correlation between FFR and iFR is around 80% and that this correlation is much lower when we compare only measurements at or near cutoff points.

Our trial was designed to analyze lesions and patients with discordant FFR and iFR findings using clinical, angiographic, and laboratory examinations. Moreover, one of the potential and so far untested reasons for the impaired reaction of endothelial cells to vasoactive drugs could be a genetic polymorphism in genes that play a role in endothelial-based vasodilatation. Endothelial nitric oxide synthase (ENOS) and heme oxygenase-1(HO-1) are enzymes that are crucial for vascular homeostasis, and alterations in their functions are implicated in endothelial dysfunction and development of atherosclerosis. Also, common variants in both genes have been shown to alter enzyme function. Because there are only limited data available concerning the genetic determinants of coronary artery response to hyperemic stimuli, we sought to investigate whether the Glu298Asp polymorphism—in exon 7 of the ENOS gene—and the (GT)<sub>n</sub> polymorphism in the HO-1 gene promoter influence coronary pressure-derived indexes and whether these variants contribute to the occurrence of iFR/FFR discordance.

**Key words:** fractional flow reserve, instantaneous wave-free ratio, coronary flow reserve

## 1. Úvod

Indikace k provedení koronární intervence je v současné době primárně založena na znalosti hemodynamického dopadu té konkrétní léze, u které je angioplastika zvažována. Pouze ošetření hemodynamicky významné koronární stenózy vede ke zlepšení prognózy pacienta a nezatěžuje jej riziky vyplývajících z možných periprocedurálních komplikací, z trombózy či restenózy ve stentu a z nutnosti následné duální antiagregační léčby (*Boden et al., 2007, Pijls et al., 2007*).

Selektivní koronarografie poskytuje optimální časové a prostorové rozlišení, má ale pouze omezenou výpovědní hodnotu v širokém pásmu tzv. hraničních lézí – tj. stenóz omezujících průsvit koronární tepny o 40-70%. Morfologický nález tedy nemůže být jediným kritériem k provedení angioplastiky a je nezbytné zhodnotit, zda koronární stenóza vede k myokardiální ischemii (*White et al., 1984*). Současně je nutné brát v potaz, že neexistuje korelace mezi klinickými symptomy a rozsahem ischemie. Tíže symptomů, typicky v podobě stenokardií, nereflektuje nutně velikost ischemického teritoria a jeho prognostickou závažnost, a ani při absenci obtíží nelze vyloučit tzv. němou ischemii myokardu. Ta je přitom spojená se stejně negativními dopady jako klinicky manifestní ischemická choroba srdeční.

Elektrokardiografie si zachovala zásadní roli v diagnostice akutních koronárních syndromů, limitovaný je ale přínos EKG v diagnostice chronické ischemické choroby srdeční. Klidový záznam velmi často nevykazuje známky patologie a zátěžové vyšetření je zatíženo velmi nízkou senzitivitou (45-50%) (*Montalescot, 2013*). Přesnější než zátěžová elektrokardiografie jsou metody nukleární kardiologie. Perfúzní scintigrafie myokardu (SPECT – jednofotonová emisní výpočetní tomografie) zobrazuje buněčnou perfúzi myokardu v klidové fázi a při zátěži. Senzitivita této metody dosahuje 85-90% a specificita 75-80% (*Al Moudi et al., 2011*). Za fyziologických podmínek je perfúze myokardu rovnoměrná, bez ložiskových defektů, intravenózně podané radiofarmakum emitující gama (nejčastěji Technecium-99m) záření rovnoměrně proniká do kardiomyocytů. V případě významné koronární stenózy dochází za stenózou ke snížení perfúze a na scintilační kameře je detekováno ischemické teritorium. SPECT srovnává perfúzi jednotlivých segmentů myokardu, limitací metody je tak možné podhodnocení závažného koronárního nálezu, pokud je perfúze rovnoměrně snižena (i distribuce radiofarmaka je v tomto případě rovnoměrně snižena). Jde o tzv. balancovanou ischemii, se kterou se setkáváme např. u těžkého

vícečetného koronárního postižení. Perfúzní defekt může být přítomný pouze při zátěži, tj. defekt je reverzibilní nebo není radiofarmakum akumulováno ani v klidové fázi vyšetření. Takový defekt označujeme jako fixní a bývá nejčastěji projevem myokardiální jizvy. V odlišení jizvy od hibernovaného myokardu lze využít nukleární magnetickou rezonanci, pozitronovou emisní tomografii nebo perfúzní scintigrafii s použitím Thalia-201. Z hlediska indikace koronární intervence je důležitý zejm. průkaz reverzibilní ischemie, ošetření tepny v povodí neviabilního myokardu není indikováno.

Zátěžová echokardiografie je další neinvazivní metodou, která umožňuje detekovat poruchy kontraktility, které se objevují během zátěže navozené farmakologicky (infúzí dobutaminu) nebo fyzickou aktivitou. Metoda dosahuje podobné specificity a senzitivity jako SPECT myokardu (*Marwick, 2003*), kvalita a výpovědní hodnota vyšetření je však vysoce dependentní na erudici vyšetřujícího. Nejvyšší senzitivita a specificita bývá ve studiích opakovaně potvrzena u zátěžového vyšetření pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) (*Al Moudi et al., 2011*), pro nízkou dostupnost je tato metoda, v kardiologii používána ale spíše jen okrajově.

Obě, v současnosti nejvíce využívané, neinvazivní metody – zátěžová echokardiografie i perfúzní scintigrafie, přes svoje nesporné výhody a nezastupitelnost, selhávají v bližším určení konkrétní koronární léze, přesnost diagnostiky je omezeno pouze na ischemické teritorium. Identifikace stenózy zodpovědné za myokardiální ischemii je přitom klíčové s ohledem na důsledky zmíněné v úvodu.

Koncept koronární fyziologie je historicky datován do stejného období jako první koronární intervence. Andreas Grüntzig již v 70. letech zkonstruoval balonkový katetr vybavený lumen pro měření proximálních a distálních tlaků (*Grüntzig et al., 1979*). Vzhledem k technickým komplikacím daných zejména velikostí instrumentaria ale metoda nenašla větší klinické uplatnění a k dalšímu rozvoji došlo až s příchodem intravaskulárních manometrů v 90. letech. Týmy kolem Pijlse a de Bruyna definovali index frakční průtokové rezervy (FFR), simplifikovaný surogátní ukazatel koronárního průtoku odvozený ze stanovení tlakového gradientu na koronární stenóze (*Pijls et al., 1993, De Bruyne et al., 1994, Pijls et al., 1995, Pijls et al., 1996*), který se díky výsledkům klinických studií (*Bech et al., 2001, Tonino et al., 2009, De Bruyne et al., 2012*) postupně stal referenčním standardem a rutinní klinickou metodou užívanou v hodnocení hemodynamické významnosti koronárních stenóz. Ve stejné době je vyvíjen i dopplerovský senzor umožňující přímé stanovení koronárního průtoku, pro horší reproduciibilitu a technickou náročnost zůstalo ale měření průtoku

vyhrazeno téměř výhradně pro výzkumné účely a nikdy nedošlo k jeho většímu uplatnění v klinické praxi. Až využití termodiluce vedlo v posledních letech k revizi klinických postupů a opětovnému, byť zatím omezenému, měření koronárního průtoku a z něho odvozeného indexu mikrocirkulární rezistence (IMR) i při rutinních vyšetřeních.

## 2. Hypotézy a cíle vědecké práce

V koronární tepně dochází distálně za stenózou ke změně laminárního proudění na turbulentní. Turbulentní proudění je akcelerováno při hyperemii indukované podáním adenosinu, tím dochází ke ztrátě energie a možnému nadhodnocení tlakového gradientu, který tak nemusí být proporcionální významnosti stenózy – hodnota FFR může za této situace nabývat falešně pozitivních hodnot.

**Hypotéza č. 1: Morfologie aterosklerotického plátu ovlivňuje koronární hemodynamiku ve vztahu k výskytu iFR/FFR diskordancí.**

Endoteliální dysfunkce způsobená alterovanou funkcí eNOS může vést ke snížené reakci na podání adenosinu. Následkem toho nedochází v koronárním řečišti k adekvátnímu hyperemickému průtoku nezbytnému pro validní stanovení FFR.

Zachovalá endoteliální funkce může být častější u pacientů s pozitivním výsledkem FFR při negativním iFR. Neadekvátní vazodilatace po podání adenosinu může vést k negativnímu výsledku FFR při pozitivním iFR.

**Hypotéza č. 2: Polymorfismy Glu298Asp v exonu 7 genu eNOS a (GT)<sub>n</sub> v promotoru genu HO-1 jsou příčinou neadekvátní reakce na adenosin a vedou k výskytu FFR<sub>neg</sub>/iFR<sub>poz</sub> diskrepance.**

### Cíle vědecké práce

1. Použitím optické koherenční tomografie identifikovat morfologické ukazatele aterosklerotického plátu (určením jeho plochy, excentricity, tvaru a objemu lumen) a analyzovat endoteliálního smykové tření u pacientů s diskrepančním měřením iFR/FFR.
2. Genetickou analýzou identifikovat polymorfismy Glu298Asp a (GT)<sub>n</sub> u pacientů s diskrepančním měřením iFR/FFR.



### 3. Materiál a metodika

Do studie byli zařazeni pacienti indikovaní k selektivní koronarografii pro stabilní anginu pectoris nebo akutní koronární syndrom a kteří současně podstoupili měření hemodynamické významnosti koronární stenózy metodou FFR a iFR. Zařazování pacientů probíhalo v pěti českých centrech (Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Nemocnice Na Homolce v Praze, Fakultní nemocnice Brno, Univerzitní nemocnice Ostrava, Nemocnice Trinec), v jednom japonském centru (Gifu Heart Center) a v jednom v Argentíně (Fundacion Favalaro, Buenos Aires). U pacientů s akutním koronárním syndromem bylo měření provedeno na lézi nezodpovídající za akutní ischemii. Zodpovědná léze byla identifikována podle přítomnosti trombu a/nebo u tepny zásobující ischemické teritorium podle EKG změn.

U některých pacientů byla funkčně hodnocena více než jedna léze. Všechna FFR/iFR měření byla zahrnuta do analýzy “podle léze” (“per-lesion”) za účelem identifikace specifických vlastností těchto lézí (lokalizace, hodnota CFR). Analýza “podle pacienta” (“per-patient”) byla užita pro vlastnosti vztahující se k pacientovi (demografie a typ polymorfismu). Do této analýzy bylo použito měření s nejvíce signifikantním nálezem (v případě že byla všechna měření FFR a iFR konkordantní) nebo diskrepantní měření (v případě že byla měření FFR a iFR konkordantní i diskordantní u měření více než jedné léze). V případě nálezu dvou různých typů diskrepance (situace která nastala pouze u 3 pacientů), byla zvolena diskrepance s nejvýznamnějším rozdílem mezi FFR a iFR.

Kritérií vylučujícími zařazení do studie byly hemodynamická nestabilita, kardiopulmonální resuscitace v den vyšetření, trombóza ve vyšetřované koronární tepně, pacient po aorto-koronárním bypassu, těžké asthma bronchiale, významná chlopenní vada a/nebo AV blokáda vyšší než I. stupně.

Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas se studií a studie byla schválena lokální etickou komisí v každém participujícím centru.

#### Měření FFR, iFR, CFR

Měření FFR/iFR bylo provedeno systémem Philips-Volcano s koronárním vodičem Verrata Plus. CFR bylo analyzováno přes vodič s dopplerovským senzorem Combo Wire a systém Combo Map (obojí Philips-Volcano). Měření koronární rezervy nebylo mandatorní, jeho provedení záviselo na rozhodnutí operátora.

Před zahájením měření byl aplikován intrakoronární bolus nitroglycerinu (200ug) jako prevence vasospasmů, pro každé vlastní měření byl aplikován intrakoronární bolus adenosinu v dávce 240ug, a to jak pro měření FFR, tak i CFR. Index iFR byl stanoven třikrát, index FFR dvakrát, do analýzy pak byly zahrnuty průměrné hodnoty těchto měření. Pro určení hemodynamické významnosti koronární léze byly použity prahové hodnoty pro iFR  $\leq 0.89$  a pro FFR  $\leq 0.80$ . V případě, že bylo provedeno měření CFR, hodnotila se průměrná hodnota ze tří měření s prahovou hodnotou  $< 2.0$ .

### Optická koherenční tomografie

U vybraných pacientů s diskrepancí byla po diagnostické angiografii a funkčním měření FFR/iFR provedena optická koherenční tomografie (OCT). Katétr Dragonfly (Abbott-St.Jude Medical, Saint Paul, MN) byl umístěn distálně za vyšetřovanou lézi. Podáním kontrastní látky (14-16ml) bylo spuštěno automatické stahování (pull-back) směrem od distální části k proximální (v intervalu 5 snímků/mm). Všechny OCT studie byly analyzovány na systému Ilumien (Abbott-St.Jude Medical, Saint Paul, MN) nezávislým hodnotitelem.

### Genetická analýza

DNA byla izolována z leukocytů periferní krve standardním postupem. Polymerázová řetězová reakce (PCR) byla provedena s použitím oligonukleotidových sond (primerů) navržených k amplifikaci exonu 7 genu pro ENOS. Amplifikace vzorků proběhla v termálním cykleru MJ Research DYAD 220 (Conquer Scientific, San Diego, CA) s primery ENOS7-sense, 5'-GAG ATG AAG GCA GGA GAC AGT-3' a reverzní ENOS7-anti, 5'-TCC ATC CCA CCC AGT CAA T-3'. Směs o objemu 25 $\mu$ l byla inkubována o teplotě 94°C po dobu 3 minut, následováno 30 cykly (každý 25s na 94°C, 40s na 59°C a 40s na 72°C) s finální extenzí na 72°C po dobu 10 minut. Restrikční analýza byla provedena inkubací 3 jednotek Mbol restrikčního enzymu (Promega, Madison, WI) s amplifikovanou DNA po dobu 12 hodin o teplotě 37°C. Produkty restrikce byly separovány elektroforézou na 3.8% agarózovém gelu, k analýze PCR produktů byl přidán ethidium bromid.

Oblast promotoru HO-1 genu obsahující (GT) $_n$  opakování byla amplifikována PCR s fluorescenčně značenými primery (HMOX1\_S 5-AGAGCCTGCAGCTTCTCAGA-3 a HMOX1\_AS 5-ACAAAGTCTGGCCATAGG AC-3). Všechny PCR produkty byly generovány v 25 $\mu$ l objemech obsahujících Plain Combi PP Master Mix (Top-

Bio, Prague, Czech Republic), 1.6pmol primeru, 1.6pmol reverzního primeru a 25ng templátové DNA. Amplifikace proběhla v termálním cyklu (BIORAD, Hercules, CA) s následujícím protokolem: 5minutová denaturace na 95°C následovaná 30 cykly (každý 30s na 95°C, 30s na 66°C a 30s na 72°C) s finální extenzí na 72°C po dobu 5 minut. PCR produkty byly určeny DNA sekvencery Li-cor 4200 (LI-COR Biosciences, Lincoln, NE) a ABI PRISM 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Carlsbad, CA). Primery značené IR700 byly použity pro Li-cor analýzu, primery značené 6-FAM pro ABI analýzu. Určení délky fragmentů proběhlo v SagaGT (LI-COR Biosciences) a Peak Scanner™ Software (Applied Biosystems). Vybrané vzorky byly sekvenovány v ABI PRISM 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystems) a poté použity jako velikostní standard v každém běhu elektroforézy. Alely jsme rozdělili podle počtu GT opakování do dvou tříd: S (short) s méně než 25 (GT)n a L (long) s 25 a více GT(n). Homozygotní a heterozygotní třídy S (protektivní varianty) byly porovnány s homozygotní třídou L (riziková varianta).

### Statistická analýza

Hodnoty FFR a iFR byly analyzovány jako spojité proměnné a jako kategorické proměnné (pozitivní a negativní) s ohledem na klinické prahové hodnoty obou metod.

Identifikovali jsme tři skupiny vyšetření: 1) FFR/iFR konkordantní, 2) FFRp/iFRn typ diskrepance a 3) FFRn/iFRp diskrepance. Analýza byla provedena ve třech kategoriích: 1) FFR/iFR konkordance vs. FFRp/iFRn diskrepance, 2) FFR/iFR konkordance vs. FFRn/iFRp diskrepance a 3) FFRp/iFRn diskrepance vs. FFRp/iFRn diskrepance.

Střední hodnoty se standardní odchylkou byly vypočteny pro všechny spojité proměnné. Rozdíly mezi spojitými proměnnými byly testovány pomocí Studentova t-testu. Pro kategorické proměnné, kontingenční tabulky byly použity k zobrazení frekvenční distribuce. Statistická významnost byla vypočtena pomocí Fisherova exaktního testu. Hodnota  $p=0.05$  určila práh statistické významnosti.

Prediktory s hodnotou  $p \leq 0.2$  byly zařazeny do multivariační regresní analýzy s cílem stanovení nezávislých prediktorů diskrepance mezi FFR a iFR na bázi demografických a biomedicinských proměnných. Pokusili jsme se identifikovat nejlepší prediktivní model pro oba typy FFR/iFR diskrepancí. K statistické analýze byl použit SPSS® software, verze 24 (SPSS Inc., Chicago, IL, US).

#### 4. Výsledky

Mezi listopadem 2015 a březnem 2020 bylo do studie zařazeno 1970 párů FFR a iFR vyšetření, které byly provedeny na následujících pracovištích:

- 1/ II. Interní klinika kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK v Praze
- 2/ Gifu Heart Center, Gifu, Japonsko
- 3/ Kardiologické oddělení nemocnice Třinec Podlesí, Třinec
- 4/ Kardiiovaskulární oddělení Fakultní nemocnice Ostrava
- 5/ Fakultní nemocnice Brno Bohunice, Masarykova Univerzita Brno
- 6/ Kardiologické oddělení Městské nemocnice Ostrava
- 7/ Fundacion Favalaro, Buenos Aires, Argentina
- 8/ Kardiologické oddělení Nemocnice Na Homolce Praha

Do finální analýzy bylo zařazeno 1884 párů od 1564 pacientů (201 nemocných – 12.9% - mělo akutní koronární syndrom). Celkem 86 párů vyšetření nebylo do studie zařazeno pro nedostatečnou technickou kvalitu křivek.

Poměr vyšetřovaných tepen byl následující: 1102 (58.5%) *ramus interventricularis anterior* (RIA), 395 (21%) *ramus circumflexus* (RCx), 362 (19.2%) *arteria coronaria dextra* (ACD) a 25 (1.3%) kmen levé věnčité tepny (LM).

Z celkového počtu 1884 párů FFR/iFR vyšetření bylo 393 (20.9%) diskrepantních. Z nich bylo 264 lézí (14%) diskrepantních typu FFRp/iFRn (FFR pozitivní a iFR negativní) a 129 lézí (6.8%) typu FFRn/iFRp (FFR negativní a iFR pozitivní). Obě vyšetření byla pozitivní u 683 lézí (36.3%) a obě byla negativní u 808 lézí (42.9%). Průměrná hodnota FFR byla  $0.79 \pm 0.12$  a iFR  $0.87 \pm 0.14$ . Celková korelace mezi FFR a iFR byla vysoká:  $R=0.81$ ,  $p<0.001$ . Nicméně v oblasti blízké hraniční hodnotě pro iFR (0.85-0.95) byla korelace s FFR horší:  $R=0.45$ ,  $p<0.0001$  a v oblasti blízké hraniční hodnotě pro FFR (0.75-0.85) byla korelace s iFR nejnižší:  $R=0.33$ ,  $p<0.0001$ .

Hodnota FFR byla vyšší u žen ( $0.8 \pm 0.12$ ) než u mužů ( $0.78 \pm 0.12$ ),  $p<0.0001$ . Hodnota iFR se na druhou stranu mezi pohlavími významně nelišila ( $0.87 \pm 0.14$  u žen vs.  $0.87 \pm 0.13$  u mužů),  $p=0.48$ . Pokud budeme srovnávat FFR a iFR dichotomicky (pozitivní vs. negativní), tak FFR bylo

častěji pozitivní u mužů než u žen (54.8% vs. 42.4%,  $p < 0.0001$ ) a iFR bylo opět bez významného rozdílu mezi muži a ženami 42.6% vs. 43.3,  $p = 0.74$ ).

## 4.1 Hypotéza č. 1

**Ruptura plátu, eroze na povrchu plátu a nepravidelnosti v geometrii plátu a lokalizace plátu v blízkosti bifurkace vedou k turbulentnímu proudění, akcelerovanému v průběhu hyperemie, což povede k častějšímu výskytu falešně pozitivního FFR nálezu.**

Analýza byla prováděna z obrazu optické koherentní tomografie. Základním parametrem byla nepravidelnost v povrchu plátu definovaná jako vzdálenost intimy od středu tepny hodnocená automatickým softwarem po celém obvodu každého příčného řezu. Další sledovaným parametrem byla síla plátu analyzovaná v celém zobrazeném segmentu tepny.

Nicméně, po analýze čtyřiceti pacientů (dvaceti ve skupině se souhlasnými a dvaceti s diskrepantními FFR/iFR nálezy nebyl nalezen žádný významný rozdíl. Pro jen malou šanci nalézt významný rozdíl při této velmi pracné a finančně nákladné analýze jsme se rozhodli v hodnocení této hypotézy dále nepokračovat. Důvodem pro nízké rozdíly ve sledovaných parametrech byla skutečnost, že pláty byly velmi podobné v obou skupinách, což je dáno zřejmě malým zastoupením nemocných s akutním koronárním syndromem, u kterých je mnohem větší četnost nálezu nepravidelných plátů. Ovšem zkušenosti z tohoto typu analýzy byly využity při tvorbě semi-automatického softwaru pro hodnocení OCT vyšetření, jehož popis byl publikován (*Chen et al., 2018*) a byl rovněž použit v analýze rozsahu kalcifikací v plátech srovnávající nálezy pacientů s diabetem a chronickou renální insuficiencí (*Weber et al., 2020*).

Jediným prediktorem výskytu FFR/iR diskrepancí z pohledu lokalizace plátů, byla jejich přítomnost v pravé koronární tepně (ACD), kde se diskrepance vyskytovaly ve 26.5%, v levé koronární tepně bylo diskrepantní měření zaznamenáno v 19.4%,  $p = 0.003$ . Zajímavým nálezem je, že v ACD se častěji vyskytovali diskrepance typu FFR<sub>p</sub>/iFR<sub>n</sub> (23.4% vs. 13.1%,  $p < 0.001$ ) a naopak diskrepance typu FFR<sub>n</sub>/iFR<sub>p</sub> se v ACD vyskytovaly méně často, než v levé koronární tepně (5% vs. 8.6%,  $p = 0.043$ ). Přičemž v levé koronární tepně šlo častěji o *ramus interventricularis anterior* než *ramus circumflexus* (9.9% vs 5.1%,  $p = 0.006$ ). Častější výskyt FFR/iFR diskrepance v ACD byl rovněž potvrzen v multivariační regresní analýze.

Dalším potenciálním prediktorem pro výskyt FFR/iFR diskrepancí je velikost smykového tření, tzv. wall shear stress (WSS). Jedná se o sílu,

kteřou proudící krev tangenciálně vyvíjí na endotelie. Buněčná membrána endotelií je vybavena řadou mechanoreceptorů, které citlivě reagují na charakter proudění krve. Změna fyziologického laminárního průtoku na turbulentní vede ke změně fenotypu endoteliálních buněk z vasodilatačního, anti agregačního a protizánětlivého na vasokonstrikční, pro agregaci a prozánětlivý. Tato změna se významně podílí na rozvoji nestabilního aterosklerotického plátu (*Wentzel et al., 2012*). Ve vztahu k výskytu FFR/iFR může docházet k tomu, že v místech s vysokou hodnotou WSS dochází ke ztrátě energie proudící krve a k výraznějšímu poklesu tlaku za stenózou (tedy nárůstu gradientu), než by odpovídalo samotnému rozměru stenózy. Děj je akcentován při hyperemii a lze tedy hypoteticky očekávat, že místa s vysokou úrovní WSS budou častěji generovat diskrepanci typu FFR<sub>p</sub>/iFR<sub>n</sub>.

Smykové tření bylo analyzováno pomocí dynamiky proudění kapalin (computational fluid dynamics - CFD), což je technika vysoce náročná na matematický popis charakteru proudění krve v koronární tepně. Jedním z důležitých parametrů pro jeho výpočet je znalost velikosti průtoku v koronární tepně, který jsme v naší studii neměřili a pro účely hodnocení jsme použili v literatuře uváděnou hodnotu 100 ml/min. Jedná se o způsob použitý i v jiných studiích. Dalším parametrem nutným pro výpočet WSS je viskozita krve. Zde jsme, ve shodě s jinými studiemi, opět použili v literatuře uváděnou hodnotu  $4 \times 10^{-6}$  m<sup>2</sup>/s. Příklad hodnocení smykové tření na obrázku č. 12.

Významnou limitací možnosti hodnocení WSS ovšem v naší studii byla absence užití dvou-rovinné angiografie, která umožňuje přesnou prostorou informaci tvaru tepny. Analýza dvou projekcí nebyla dostatečně přesná k vytvoření správného 3D geometrického tvaru tepny, což vnáší do hodnocení WSS nezanedbatelnou chybu. Rovněž se nepodařilo koregistraci OCT a angiografického vyšetření vyřešit problémem orientace tepny ve smyslu správné fúze prostorové orientace angiografického a OCT obrazu ve smyslu 360stupňové orientace v příčném řezu. Získaná WSS hodnota tak nemusí být prostorově správná. Pro tyto limitace jsme nezískali spolehlivou hodnotu WSS, která by byla s dostatečnou přesností použitelná pro výše uvedenou analýzu.

## 4.2 Hypotéza č. 2

**Polymorfismy Glu298Asp v exonu 7 genu eNOS a (GT)<sub>n</sub> v promotoru genu HO-1 jsou příčinou neadekvátní reakce na adenosin a vedou k výskytu FFR<sub>neg</sub>/iFR<sub>poz</sub> diskrepance.**

Měření FFR je velmi závislé na funkci endotelu, neboť základním předpokladem je relaxace prekapilárních sfinkterů (jedná se o endoteliálně dependentní relaxaci) a navození stavu maximální hyperemie v koronárním řečišti, umožňující odhadovat velikost koronární perfúze na základě tlakové gradientu (analogie Ohmova zákona). Metoda iFR je na endoteliálních funkcích závislá méně, neboť k měření se používá klidové stavu, kdy jsou na funkce endotelu kladeny menší nároky než na dosažení maximální hyperemie po podání adenosinu při měření FFR.

V prvním kroku jsem se zaměřili na testování, zda se endoteliální dysfunkce vyskytuje častěji u pacientů s nalezenou FFR/iFR diskrepancí než u nemocných s konkordantními výsledky. Pro testování endoteliálních funkcí jsme použili digitální pletysmografii, která registruje změny periferní tlakové křivky na prstech horní končetiny, na které je nejprve inflací tlakové manžety navozená ischemie a po jejím uvolnění nastává hyperemie, jejíž velikost je závislá na funkci endotelu. Při jejím porušení dochází k menšímu rozsahu hyperemií indukované vasodilatace a tím i k menším změnám v amplitudě periferní tlakové křivky. Odpověď na reaktivní hyperemii je vypočtena automaticky, porovnána s končetinou, která nebyla vystavena ischemii, a je vyjádřena jako tzv. reaktivní hyperemický index (RHI).

Oproti očekávání byl RHI index u pacientů s FFR/iFR diskrepancí vyšší, než u pacientů s konkordantními výsledky ( $1.73 \pm 0.79$  vs.  $1.48 \pm 0.50$ ,  $p=0.025$ ). Tento fakt je dán tím, že převažujícím typem diskrepance byl FFRp/iFRn, který je spojen s vysokým zvýšením průtoku v koronárních tepnách po podání adenosinu a svědčí pro velmi dobré endoteliální funkce. Vysoký průtok vede, ale k nárůstu gradientu a tím dochází ke vzniku pozitivního nálezu FFR, kdežto index iFR – měřený za klidových podmínek – není touto reakcí ovlivněn a zůstává negativní. Tyto výsledky jsme publikovali v samostatné impaktované publikaci (*Jeřábek et al., 2019*).

Prostřednictvím měření velikosti koronární průtokové rezervy – CFR (pomocí intrakoronárního měření dopplerovskou sondou), která se počítá jako poměr mezi koronárním průtokem po podání adenosinu a klidovým průtokem jsme skutečně zjistili, že u pacientů s FFRp/iFRn typem diskrepance můžeme nalézt vyšší CFR (tabulka 3). V této podstudii jsme měřili hodnotu CFR u 343 lézí.

Ve shodě s již dříve publikovanými údaji ve studii JUSTIFY (*Petraco et al., 2014*) je korelace mezi iFR a CFR ( $R=0.56$ ,  $p<0.0001$ ) vyšší, než mezi CFR a FFR ( $R=0.36$ ,  $p<0.0001$ ).

Vyšší hodnota CFR u lézí s FFRp/iFRn typem diskrepance může být vysvětlena faktem, že k podstatnému zvýšení koronárního průtoku po podání

adenosinu může dojít pouze u lézí, které nejsou hemodynamicky příliš významné. U lézí, které významně snižují koronární průtok dochází ke kompenzatorní vasodilataci, která snížením mikrovaskulární resistance kompenzuje snížení perfúzního tlaku a tím udržuje koronární průtok dlouho konstantní. U významných lézí tedy už nemůže dojít k podstatnému zvýšení koronárního průtoku, neboť možnosti této kompenzační reakce jsou již vyčerpány.

V naší studii byla diskrepance FFR<sub>p</sub>/iFR<sub>n</sub> častěji nalezena u mladších pacientů a ti mají obvykle lepší koronární průtokovou rezervu. Dále byla nalezena častěji u mužů, což zřejmě souvisí s tím, že u žen byla hodnota FFR v průměru vyšší než u mužů a hodnota iFR přitom byla stejná, z toho logicky vyplývá vyšší pravděpodobnost diskrepance typu FFR<sub>p</sub>/iFR<sub>n</sub> u mužů. Tyto rozdíly byly potvrzeny v multivariační regresní analýze.

Dalším důvodem častějšího výskytu FFR<sub>p</sub>/iFR<sub>n</sub> u lézí s vyšším CFR je skutečnost, že tlakový gradient na stenóze je závislý na průtoku. Čím vyšší je průtok danou tepnou, tím vyšší je i gradient. V případě, že daný pacient má dobře zachovanou koronární rezervu a je tedy schopen výrazně zvýšit svůj koronární průtok, může léze, která generuje jen nevýznamný gradient, po zásadním zvýšení průtoku generovat již gradient významný.

Snížení endoteliálních funkcí způsobené kouřením, či chronickou renální insuficiencí (CHRI) vede zřejmě ke zhoršení reakce na adenosin při ještě zachovaných bazálních funkcích, což pak vede k častějšímu výskytu FFR<sub>n</sub>/iFR<sub>p</sub> u těchto pacientů, což bylo v naší práci prokázáno při použití multivariační regresní analýze.

Právě tato příčiny pro FFR/iFR diskrepance, tedy nižší schopnost odpovídat na podání adenosinu je podstatou hypotézy č. 2. Tedy, že u nositelů rizikových polymorfismů v genech pro endoteliální syntázu oxidu dusnatého (ENOS) a pro hemoxygenázu 1 (HO-1) bude nalezen častěji FFR<sub>n</sub>/iFR<sub>p</sub> typ polymorfismu.

Genetické vyšetření bylo provedeno u 224 pacientů z ČR. Data od pěti nemocných nebyla zařazena do hodnocení pro nízkou kvalitu tlakových křivek. Pacienti byli rozděleni proto typu genového polymorfismu na skupiny nemocných s rizikovým (ENOS<sub>r</sub>) a protektivním typem (ENOS<sub>p</sub>) polymorfismu v genu pro ENOS a na skupiny s rizikovým (HO-1<sub>r</sub>) a protektivním polymorfismem genu pro HO-1 (HO-1<sub>p</sub>). Mezi skupinami s rizikový a protektivním polymorfismem nebyl statistický rozdíl v anamnestických datech až na vyšší výskyt HO-1<sub>r</sub> u žen a nižší výskyt HO-1<sub>r</sub> u pacientů s chronickou renální insuficiencí (tabulka č. 4).



Rizikový polymorfismus v genu pro ENOS byl nalezen u 112 pacientů (51.1%), u 60 nemocných (27.4%) v genu pro HO-1. Počet pacientů s oběma rizikovými polymorfismy byl 28 (12.8%) a počet pacientů bez jakéhokoliv rizikového polymorfismu pak 75 (34.2%).

Z celkového počtu 219 pacientů zařazených do genetické analýzy bylo u 67 (30.6%) nalezena FFR/iFR diskrepance a to u 34 pacientů (15.5%) typu FFRp/iFRn, u 33 nemocných (15.1%) FFRn/iFRp. U pacientů s FFRn/iFRp typem diskrepance více než u pacientů s FFRp/iFRn diskrepancí byli nalezeni – ovšem pouze nesignifikantně – jedinci s rizikovým typem polymorfismu jak pro ENOS: 19 (57.6%) vs. 18 pacientů (52.9%),  $p=0.7$ , tak pro HO-1: 12 (36.4%) vs. 9 nemocných (26.5%),  $p=0.38$ .

Již významný rozdíl jsme pro pacienty s FFRn/iFRp diskrepancí ve srovnání s FFRp/iFRn zaznamenali pro vyšší výskyt rizikového polymorfismu v obou genech: 8 pacientů (24.2%) vs. 2 pacienti (5.9%),  $p=0.03$ .

Jak hodnoty pro FFR tak pro iFR se nelišily pro nemocného s ENOSr a HO-1r ve srovnání s ENOSp a HO-1p. Pro FFR to byly hodnoty (ENOSr vs. ENOSp)  $0.81 \pm 0.09$  vs.  $0.82 \pm 0.09$ ,  $p=0.23$  a pro iFR  $0.89 \pm 0.1$  vs.  $0.89 \pm 0.09$ ,  $p=0.83$ , FFR hodnoty pro HO-1r vs. HO-1p  $0.82 \pm 0.09$  vs.  $0.81 \pm 0.09$ ,  $p=0.56$  a pro iFR  $0.89 \pm 0.08$  vs.  $0.89 \pm 0.1$ ,  $p=0.98$ . Nicméně zaznamenali jsme trend pro vyšší FFR hodnoty u pacientů s rizikovým polymorfismem v obou genech ve srovnání s pacienty s jedním nebo žádným rizikovým polymorfismem ( $0.84 \pm 0.06$  vs.  $0.81 \pm 0.09$ ,  $p=0.066$ ). Na rozdíl od FFR se hodnoty iFR při tomto typu srovnání nelišily ( $0.90 \pm 0.06$  vs.  $0.89 \pm 0.1$ ,  $p=0.58$ ).

Dále jsme analyzovali numerický rozdíl mezi iFR a FFR u pacientů s FFR/iFR diskrepancí. Důvodem této analýzy byl předpoklad, že pacienti s rizikovým typem polymorfismu nebudou schopni dosahovat vysoké vasodilatace po podání adenosinu a z tohoto důvodu pak budou obtížněji dosahovat nižších hodnot FFR. Rozdíl mezi iFR a FFR tak u nich bude nižší. Při hodnocení typu polymorfismu v genu pro ENOS byl tento rozdíl nesignifikantně vyšší pro pacienty s ENOSr ve srovnání s ENOSp ( $0.085 \pm 0.07$  vs.  $0.072 \pm 0.07$ ,  $p=0.19$ ) a prakticky bez rozdílu pro pacienty s HO-1r ve srovnání s HO-1p ( $0.074 \pm 0.07$  vs.  $0.08 \pm 0.07$ ,  $p=0.51$ ). Zaznamenali jsme pouze trend pro nižší FFR/FFR rozdíl u pacientů s oběma typy rizikových polymorfismů ve srovnání s pacienty s jedním nebo žádným rizikovým polymorfismem ( $0.059 \pm 0.05$  vs.  $0.082 \pm 0.07$ ,  $p=0.09$ ).

## 5. Diskuze

Analýzou dat z 1884 FFR/iFR měření u 1564 pacientů jsme shledali 79.1% shodu v diagnostické klasifikaci obou metod, což je výsledek dobře korelující se závěry obdobných studií (*Jeremias et al., 2014, Rosa et al., 2018*).

### 5.1 Diskrepance typu FFRp/iFRn

Hodnota CFR u FFRp/iFRn lézí byla významně vyšší ve srovnání s FFRp/iFRp i FFRn/iFRn lézemi. CFR blíže korelovalo s iFR než s FFR. Podobný výsledek byl zjištěn v práci Cooka (*Cook et al., 2017*) kde byla analyzována podobná skupina pacientů (301 pacientů, průměrný věk 60 let, 4% pacientů s akutním koronárním syndromem). Autoři prokázali vyšší hodnotu CFR u FFRp/iFRn lézí v porovnání s CFR u FFR/iFRp lézí. Na rozdíl od našich výsledků, zjistili shodnou hodnotu CFR u FFRp/iFRn a FFRn/iFRn lézí. Tento nesoulad může být způsoben nižší hodnotou CFR u FFRn/iFRn lézí v našem souboru ve srovnání s prací Cooka (1.8 vs. 2.41).

Nižší CFR u pacientů v naší studii může být vysvětleno vyšším věkem (68 vs. 60 let), vyšším výskytem diabetu (38.9% vs. 22%) a vyšším zastoupením pacientů s akutním koronárním syndromem (13.3% vs. 4%) než v souboru studie Cooka et al. Když jsme porovnali pacienty s negativním výsledkem FFR i iFR s pacienty s FFRp/iFRn typem diskrepance, zjistili jsme nižší věk ( $70.6 \pm 9.7$  vs.  $66.9 \pm 9.6$ ,  $P < 0.001$ ), vyšší zastoupení akutního koronárního syndromu (127, 19.8% vs. 5, 1.9%,  $P < 0.001$ ) a trend k vyšší incidenci diabetu (254, 39.6% vs. 86, 33.2%,  $P = 0.07$ ) v diskrepantní skupině. Všechny tyto faktory zvyšují mikrovaskulární rezistenci a ve výsledku snižují CFR.

Vyšší koronární průtok u FFRp/iFRn diskrepance byl rovněž zjištěn ve studii JUSTIFY-CFR (*Petraco et al., 2014*), kde Petraco et al. demonstrovali na analýze dat z 216 koronárních lézí bližší korelaci iFR a CFR oproti FFR a CFR. Hwang et al. (*Hwang et al., 2019*) zjistili vyšší senzitivitu a specifickou iFR proti FFR ve srovnání se „zlatým standardem“  $^{13}\text{N}$ -amoniem PET CFR.

Vyšší hodnoty CFR u FFRp/iFRn lézí mohou být vysvětleny stavem, kdy je koronární průtok po podání adenosinu významně zvýšen pouze o stenóz, které nelimitují průtok (*Uren et al., 1994, Sen et al., 2013*). CFR bere v potaz významnost epikardiální stenózy i funkci

mikrovaskulárního řečiště. Dobře zachovalé mikrovaskulární funkce jsou zásadní pro adekvátní odpověď na vasodilatační léky. Tlakový gradient na stenóze je závislý na velikosti koronárního průtoku a i nevýznamný tlakový gradient se může stát významným při velmi vysokém průtoku. Čím vyššího koronárního průtoku je dosaženo, tím větší tlakový gradient na stenóze je zjištěn.

Věk, mužské pohlaví a lokalizace léze v pravé věnčité tepně byly spojeny s FFRp/iFRn diskrepancí u modelů predikující tento typ diskrepance. Vyšší výskyt FFR/iFR diskrepance v pravé koronární tepně byl zjištěn i v jiných studiích (*Gore et al., 2018, Svanerud et al., 2018*). Vysvětlením může být odlišný mechanismus koronárního průtoku v pravé věnčité tepně. Maximum koronárního průtoku zde nastává v pozdní fázi systoly a časně diastole, zatímco iFR je měřeno v mid-diastole. Toto zjištění zatím nebylo blíže vysvětleno. Kobayashi et al. publikovali studii ukazující vyšší výskyt FFR/iFR diskrepancí v kmeni levé věnčité tepny a v proximální části ramus interventricularis anterior (*Kobayashi et al., 2016*).

Nižší věk – v porovnání se skupinou se souhlasnými měřeními – u pacientů s FFRp/iFRn typem diskrepance byl rovněž zjištěn v studiích Leeo (*Lee et al., 2017*) a Derimaye (*Derimay et al., 2019*). Toto je pravděpodobně spojeno s vyšším CFR u mladších jedinců. Derimay (*Derimay et al., 2019*) též prokázal častější výskyt FFRp/iFRn diskrepance u proximálních lézí, což jsme my nepotvrdili.

Diskrepance FFRp/iFRn byla častěji zjištěna u mužů. Vyšší hodnoty FFR u žen, spolu s podobnými hodnotami iFR a CFR u obou pohlaví, byly shledány ve studii Yonetsu et al. (*Yonetsu et al., 2020*). Autoři zjistili, že pozitivní FFR s negativním výsledkem měření diastolického gradientu (dPR) je méně časté u žen než u mužů (dPR – diastolic pressure gradient – je ekvivalentem iFR) (*Van't et al., 2017*). Naše zjištění častějšího výskytu FFRp/iFRn typu diskrepance u mužů též koreluje s výsledkem studie provedené skupinou Leeo (*Lee et al., 2017*). Vyšší hodnoty FFR u žen a podobné hodnoty iFR u žen i u mužů byly rovněž ukázány i v dalších studiích (*Kim CH et al., 2019, Kim HS et al., 2012, Hirata et al., 2001*).

## 5.2 Diskrepance typu FFRn/iFRp

FFRn/iFRp léze vykazovaly nižší hodnoty CFR než FFRn/iFRn léze a stejné hodnoty CFR jako léze, které měly konkordantní měření FFR a iFR. K podobnému zjištění dospěli i Cook et al. (*Cook et al., 2017*).

Zvýšená mikrovaskulární rezistence, která může identifikována nižší hodnotou CFR, vedla k relativně vyššímu FFR než iFR pro nižší odpověď na podaný adenosin. Tato skutečnost vedla k častějšímu nálezu FFRn/iFRp diskrepance u těchto pacientů (*Ge et al., 2020*).

Na rozdíl od FFRp/iFRn typu diskrepance, FFRn/iFRp diskrepance byla méně častá v pravé koronární tepně (18 lézí, 5.0%) než v levé koronární tepně (115 lézí, 8.6%),  $P=0.043$ , a současně byl tento typ diskrepance častěji nalezen v povodí ramus interventricularis anterior (RIA) ve srovnání s ostatními tepnami (97 lézí, 9.9% vs. 32 lézí, 5.1%,  $P=0.0006$ ). Dominance RIA u FFRn/iFRp typu diskrepance byla zjištěna i ve studii provedené Derimayem (*Derimay et al., 2019*).

Multivariační regresní analýza potvrdila asociaci mezi hladinou hemoglobinu, kouřením a přítomností chronického onemocnění ledvin u FFRn/iFRp typu diskrepance.

Možným vysvětlením FFRn/iFRp diskrepance u pacientů s nižší hladinou hemoglobinu je zvýšený krevní průtok, který bývá zaznamenán u nemocných s chronickou anémií. Tento zvýšený průtok způsobuje větší pokles tlaku na stenóze (zejména v diastole) a vede k více pozitivnímu iFR (*Muroya et al., 2020*). Ve studii provedené Östlund-Papadogeorgosem (*Östlund-Papadogeorgos et al., 2020*), byla u pacientů s nižší hladinou hemoglobinu shledána nižší intramyokardiální rezistence. Ve studiích publikovaných Katoem (*Kato et al., 2021*) a Muroyaou (*Muroya et al., 2020*) byl u těchto pacientů popsán častější výskyt FFRn/iFRp diskrepance.

Zjistili jsme vyšší výskyt FFRn/iFRp diskrepance u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Tato skupina pacientů se vyznačuje zhoršenou endoteliální funkcí, vyšším indexem mikrocirkulární rezistence a nižšími hodnotami FFR ve srovnání s pacienty s normálními renálními funkcemi (*Tebaldi et al., 2016, Sumida et al., 2017*). Horší korelace mezi FFR a myokardiální perfúzní scintigrafií byla zjištěna u pacientů s onemocněním ledvin (*Hirose et al., 2018*). Bazální koronární průtok pravděpodobně není ovlivněn do takové míry jako hyperemický průtok, což může být jednou z příčin výskytu FFRn/iFRp diskrepance u pacientů s renální insuficiencí. Toto bylo zjištěno i v dalších studiích (*Östlund-Papadogeorgos et al., 2020, Arashi et al., 2019*).

Nikotinismus je známým faktorem, který významně přispívá k endoteliální dysfunkci zejména přes sníženou dostupnost oxidu dusného (NO) (*Powel, Higman 1994*). Není tedy překvapivým zjištěním, že je nikotinismus asociován s FFRn/iFRp diskrepancí, která je primárně způsobena endoteliální dysfunkcí. Ve studiích provedených Leem (*Lee et al.,*

2017) a Derimayem (*Derimay et al., 2019*) se nicméně zastoupení kuřáků ve skupinách s FFR/iFR shodou a FFR/iFR diskrepancí významně nelišilo. Vztah mezi kouřením a FFRn/iFRp tedy zůstává neobjasněn.

Četnost FFR/iFR diskrepance se nelišila u pacientů s rizikovým nebo protektivním typem polymorfismu ENOS/HO-1 genu. Zjistili jsme ale častější výskyt FFRn/iFRp typu diskrepance ve srovnání s FFRp/iFRn typem u pacientů s rizikovým typem polymorfismu v obou genech. Rozdíl byl způsoben vyššími hodnotami FFR a následným nižším rozdílem iFR/FFR u pacientů s ENOS<sub>r</sub> a HO-1<sub>r</sub> ve srovnání s pacienty s protektivním polymorfismem jednoho či obou genů. Nižší rozdíl iFR/FFR u pacientů s rizikovým typem polymorfismu byl pravděpodobně způsoben zhoršenými endoteliálními funkcemi v této skupině pacientů.

U polymorfismu ENOS G894T byla prokázána asociace se sníženou produkcí oxidu dusného v endoteliálních buňkách za bazálních podmínek a při reakci na smykové tření (*Joshi et al 2007*). Naší hypotézou je, že endoteliální dysfunkce způsobená poruchou funkce ENOS vede ke snížené odpovědi na podání adenosinu.

Adenosinem indukovaná vazodilatace je, alespoň částečně, závislá na NO (*Jones et al., 1995*). Adenosin podporuje uvolnění NO z endoteliálních buněk přes 2A adenosinový receptor (*Li et al., 1998*). Naber et al. (*Naber et al., 2001*) zjistili dopplerovským měřením nesignifikantně nižší bazální a hyperemický průtok u pacientů s rizikovým polymorfismem genu ENOS. Nižší hyperemický průtok u pacientů s nižší aktivitou genu ENOS může snižovat endoteliální odpověď na podání adenosin. HO-1 podporuje aktivaci ENOS a zabraňuje jeho rozpojování, čímž se podílí na zachování adekvátní produkce NO a tím i endoteliální funkce (*Wu et al., 2019, Daiber et al., 2019*). Toto je možným vysvětlením častějšího výskytu FFRn/iFRp diskrepance u pacientů s oběma polymorfismy.

Než bude možné učinit klinické závěry, musí být tato zjištění potvrzena dalšími studiemi. V případě potvrzení je možné otevřít otázku preference iFR před FFR u pacientů s rizikovým typem polymorfismu ENOS genu. Více než implikace pro klinickou praxi ale tato zjištění ukazují komplexitu koronární cirkulace a podílejících se faktorů.

### **5.3 Srovnání diskrepancí typu FFRp/iFRn a FFRn/iFRp**

Při srovnání pacientů s diskrepancí typu FFRp/iFRn s pacienty s FFRn/iFRp diskrepancí jsme zjistili rozdíly podobné těm, které byly prokázány u srovnání skupiny s FFRn/iFRp diskrepancí se souhlasnou skupinou. Další

rozdíly byly: častější výskyt diabetu a vyšší počet pacientů užívajících betablokátor. Toto nicméně nebylo potvrzeno v multivariační regresní analýze.

Podle očekávání, diabetes mellitus – známý faktor spojený s mikrovaskulární dysfunkcí – byl častější u pacientů s FFRn/iFRn typem diskrepance. Derimay (*Derimay et al., 2019*) et al. i Arashi (*Arashi et al., 2019*) dospěli ke stejnému zjištění.

Častější užívání betablokátorů ve skupině s FFRn/iFRp diskrepancí v porovnání s pacienty s FFRp/iFRn diskrepancí je zajímavým nálezem. Ebihara (*Ebihara et al., 2020*) ukázali ve své práci negativní korelaci mezi kardiovaskulárním produktem (vypočteným jako součin systolického krevního tlaku a srdeční frekvence) a iFR, ale nikoliv s FFR. Znamená to, že pacienti s vysokým kardiovaskulárním produktem mají relativně nižší iFR ve srovnání s hodnotou FFR. Toto může být nepřímým ukazatelem diskrepance typu FFRn/iFRp. Vyšší frekvence u pacientů s FFRn/iFRp diskrepancí než u pacientů s diskrepancí FFRp/iFRn byla potvrzena ve studii Arashiho (*Arashi et al., 2019*). Pacienti zpravidla neužívají betablokátor v den výkonu. Při vysazení betablokátoru může dojít k mírnému rebound fenoménu, a tak tito pacienti mohou mít vyšší relativní krevní tlak a srdeční frekvenci ve srovnání s pacienty, kteří betablokátor chronicky neužívají. Bohužel, v naší studii jsme systolický krevní tlak a srdeční frekvenci neanalyzovali, takže tuto hypotézu nemůžeme potvrdit.

## 6. Závěr

Hlavním zjištěním studie je 21% neshoda mezi FFR a iFR měřením. Příčinou těchto neshod je zachovalá endoteliální funkce, která umožňuje významné zvýšení průtoku přes koronární stenózu ve skupině s FFRp/iFRn typem diskrepance a nedostatečná vazodilatace po podání hyperemických farmak ve skupině s FFRn/iFRp typem diskrepance. Diskrepance typu FFRp/iFRn je nacházena u lézí lokalizovaných v pravé koronární tepně, v koronárním teritoriu se zachovalou koronární průtokovou rezervou (CFR), u mladších pacientů a častěji u mužů než u žen.

Diskrepance typu FFRn/iFRp je pravděpodobně způsobena neadekvátní odpovědí endotelu na vazodilatační farmaka a je nacházena u nositelů rizikového typu polymorfismu genů ENOS a HO-1, u kuřáků a u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Tyto výsledky by měly být brány v potaz při hodnocení koronární fyziologie, zejména v případě nesouhlasných měření FFR a iFR.

## 6.1 Limitace

Hlavní limitací studie je nízký počet pacientů zahrnutých do genetické subanalýzy. Vztah mezi FFRn/iFRp typem diskrepance a genetickým polymorfismem genů ENOS a HO-1 je zjištěním, které musí být potvrzeno ve větší studii. Relativně nízký počet měření koronárního průtoku (v porovnání s celkovým počtem měření FFR/iFR) je srovnatelný s obdobnými studiemi. Hodnota CFR byla překvapivě nízká ve skupině s FFRn/iFRn typem diskrepance. Tato skupina pacientů vykazuje poměrně často mikrovaskulární dysfunkci a toto zjištění pravděpodobně reflektuje klinickou realitu pacientů s koronárním postižením.

Limitací je možný vliv tlakového posunu („*driftu*“). Přestože testování na posun tlakových křivek bylo doporučeno všem operatérům (opakování měření bylo požadováno v případech, že posun dosáhl hodnoty 0.05 a více), tento krok nebyl ve studii hlášen.

Ke zjištění vlivů na FFR/iFR diskrepanci byli v jedné kohortě analyzováni pacienti jak s chronickým koronárním postižením, tak s akutním koronárním syndromem. Tento přístup byl nicméně zvolen i u dalších studií porovnávajících FFR/iFR. (Davies *et al.*, 2017, Götberg *et al.*, 2017, Lee *et al.*, 2017, Derimay *et al.*, 2019). Další limitací je přítomnost 2 typů FFR/iFR diskrepance u 2 odlišných koronárních tepen. Takovéto léze byly analyzovány odděleně „podle léze“ („*per-lesion*“). Pro analýzu podle pacienta („*per-patient*“) jsme v takovém případě zvolili významnější diskrepanci, tato situace ale nastala pouze u 3 pacientů v celé kohortě.

## Použitá literatura

Aarnoudse W, van den Berg P, van de Vosse F, et al. Myocardial resistance assessed by guidewire-based pressure-temperature measurement: in vitro validation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004;62(1):56-63.

Al Moudi M, Sun Z, Lenzo N. Diagnostic value of SPECT, PET and PET/CT in the diagnosis of coronary artery disease: A systematic review. *Biomed Imaging Interv J.* 2011;7(2):e9.

Arashi H, Satomi N, Ishida I, et al. Hemodynamic and Lesion Characteristics Associated with Discordance between the Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve. *J Interv Cardiol.* 2019;2019:3765282.

Balligand JL, Feron O, Dessy C. eNOS activation by physical forces: from short-term regulation of contraction to chronic remodeling of cardiovascular tissues. *Physiol Rev.* 2009;89(2):481-534.

Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation.* 2001;103(24):2928-2934.

Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med.* 2007;356(8):830-840.

Candrea A, Gallinoro E, van 't Veer M, et al. Basics of Coronary Thermodilution. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(6):595-605. doi:10.1016/j.jcin.2020.12.037

Cook CM, Jeremias A, Petraco R, et al. Fractional Flow Reserve/Instantaneous Wave-Free Ratio Discordance in Angiographically Intermediate Coronary Stenoses: An Analysis Using Doppler-Derived Coronary Flow Measurements. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(24):2514-2524.

Daiber A, Xia N, Steven S, et al. New Therapeutic Implications of Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Function/Dysfunction in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(1):187.

Davies, J. E. *et al.* Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N. Engl. J. Med.* 376, 1824–1834 (2017).



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(19):1824-1834.

D'Ascenzo F, Barbero U, Cerrato E, et al. Accuracy of intravascular ultrasound and optical coherence tomography in identifying functionally significant coronary stenosis according to vessel diameter: A meta-analysis of 2,581 patients and 2,807 lesions. *Am Heart J.* 2015;169(5):663-673.

De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation.* 1994;89(3):1013-1022.

De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1208-1217.

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(11):991-1001.

Dérigny F, Johnson NP, Zimmermann FM, et al. Predictive factors of discordance between the instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;94(3):356-363.

Di Mario C, Krams R, Gil R, Serruys PW. Slope of the instantaneous hyperemic diastolic coronary flow velocity-pressure relation. A new index for assessment of the physiological significance of coronary stenosis in humans. *Circulation.* 1994;90(3):1215-1224.

Ebihara S, Otsuki H, Arashi H, Yamaguchi J, Hagiwara N. Rate Pressure Products Affect the Relationship between the Fractional Flow Reserve and Instantaneous Wave-Free Ratio. *J Interv Cardiol.* 2020;2020:6230153.

Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation.* 2003;107(25):3129-3132.

Fearon WF, Shah M, Ng M, et al. Predictive value of the index of microcirculatory resistance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(5):560-565.

Ge X, Liu Y, Yin Z, et al. Comparison of Instantaneous Wave-Free Ratio (iFR) and Fractional Flow Reserve (FFR) with respect to Their Sensitivities to Cardiovascular Factors: A Computational Model-Based Study. *J Interv Cardiol.* 2020;2020:4094121.

- Gore A, Ahn J, Veer M, et al. TCT-154 Diagnostic Accuracy of iFR Versus FFR in the Left Versus Right Coronary Artery. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Sep, 72 (13\_Supplement) B66.
- Göteborg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med*. 2017;376(19):1813-1823.
- Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(2):459-474.
- Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1979;301(2):61-68.
- Hadjiloizou N, Davies JE, Malik IS, et al. Differences in cardiac microcirculatory wave patterns between the proximal left mainstem and proximal right coronary artery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295(3):H1198-H1205.
- Hirata K, Shimada K, Watanabe H, et al. Modulation of coronary flow velocity reserve by gender, menstrual cycle and hormone replacement therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):1879-1884.
- Hirose K, Chikamori T, Hida S, et al. Application of pressure-derived myocardial fractional flow reserve in chronic hemodialysis patients. *J Cardiol*. 2018;71(1):52-58.
- Hwang D, Jeon KH, Lee JM, et al. Diagnostic Performance of Resting and Hyperemic Invasive Physiological Indices to Define Myocardial Ischemia: Validation With <sup>13</sup>N-Ammonia Positron Emission Tomography. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(8):751-760.
- Chen M, Zhou L, Ding H, et al. Short (GT) ( n ) repeats in heme oxygenase-1 gene promoter are associated with lower risk of coronary heart disease in subjects with high levels of oxidative stress. *Cell Stress Chaperones*. 2012;17(3):329-338.
- Chen Z, Pazdernik M, Zhang H, et al. Quantitative 3D Analysis of Coronary Wall Morphology in Heart Transplant Patients: OCT-Assessed Cardiac Allograft Vasculopathy Progression. *Med Image Anal*. 2018;50:95-105.
- Chilian WM, Eastham CL, Marcus ML. Microvascular distribution of coronary vascular resistance in beating left ventricle. *Am J Physiol*. 1986;251(4 Pt 2):H779-H788.

Jerabek S, Kovarnik T. Technical aspects and limitations of fractional flow reserve measurement. *Acta Cardiol.* 2019;74(1):9-16.

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 Cardiol.* 2020;75(4):323-328.

Jeremias A, Maehara A, Génereux P, et al. Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve: the RESOLVE study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(13):1253-1261.

Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL. Is discordance of coronary flow reserve and fractional flow reserve due to methodology or clinically relevant coronary pathophysiology?. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(2):193-202.

Jones CJ, Kuo L, Davis MJ, DeFily DV, Chilian WM. Role of nitric oxide in the coronary microvascular responses to adenosine and increased metabolic demand. *Circulation.* 1995;91(6):1807-1813.

Joshi MS, Mineo C, Shaul PW, Bauer JA. Biochemical consequences of the NOS3 Glu298Asp variation in human endothelium: altered caveolar localization and impaired response to shear. *FASEB J.* 2007;21(11):2655-2663.

Kajiya F, Matsuoka S, Ogasawara Y, et al. Velocity profiles and phasic flow patterns in the non-stenotic human left anterior descending coronary artery during cardiac surgery. *Cardiovasc Res.* 1993;27(5):845-850.

Kang DY, Ahn JM, Kim YW, et al. Impact of Coronary Lesion Geometry on Fractional Flow Reserve: Data From Interventional Cardiology Research In-Cooperation Society-Fractional Flow Reserve and Intravascular Ultrasound Registry. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(6):e007087.

Kato Y, Dohi T, Chikata Y, et al. Predictors of discordance between fractional flow reserve and resting full-cycle ratio in patients with coronary artery disease: Evidence from clinical practice. *J Cardiol.* 2021;77(3):313-319.

Kim CH, Koo BK, Dehbi HM, et al. Sex Differences in Instantaneous Wave-Free Ratio or Fractional Flow Reserve-Guided Revascularization Strategy. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(20):2035-2046.

Kim HS, Tonino PA, De Bruyne B, et al. The impact of sex differences on fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention: a FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) substudy. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(10):1037-1042.

Kishimoto Y, Kondo K, Momiyama Y. The Protective Role of Heme Oxygenase-1 in Atherosclerotic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):3628.

Kleiman NS. Bringing it all together: integration of physiology with anatomy during cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(12):1219-1221.

Knaapen P, Camici PG, Marques KM, et al. Coronary microvascular resistance: methods for its quantification in humans. *Basic Res Cardiol*. 2009;104(5):485-498.

Kobayashi Y, Johnson NP, Berry C, et al. The Influence of Lesion Location on the Diagnostic Accuracy of Adenosine-Free Coronary Pressure Wire Measurements. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(23):2390-2399.

Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation*. 2010;121(21):2317-2325.

Lee BK, Lim HS, Fearon WF, et al. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2015;131(12):1054-1060.

Lee JM, Jung JH, Hwang D, et al. Coronary Flow Reserve and Microcirculatory Resistance in Patients With Intermediate Coronary Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(10):1158-1169.

Lee JM, Shin ES, Nam CW, et al. Discrepancy between fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio: Clinical and angiographic characteristics. *Int J Cardiol*. 2017;245:63-68.

Li Jm, Fenton RA, Wheeler HB, et al. Adenosine A2a receptors increase arterial endothelial cell nitric oxide. *J Surg Res*. 1998;80(2):357-364.

Lim HS, Yoon MH, Tahk SJ, et al. Usefulness of the index of microcirculatory resistance for invasively assessing myocardial viability immediately after primary angioplasty for anterior myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2009;30(23):2854-2860.

Marwick TH. Stress echocardiography. *Heart*. 2003;89(1):113-118.

Menon M, Jaffe W, Watson T, Webster M. Assessment of coronary fractional flow reserve using a monorail pressure catheter: the first-in-human ACCESS-NZ trial. *EuroIntervention*. 2015;11(3):257-263.

Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003.

Mosher P, Ross J Jr, McFate PA, Shaw RF. Control of coronary blood flow by an autoregulatory mechanism. *Circ Res*. 1964;14:250-259.

Muroya T, Kawano H, Hata S, et al. Relationship between resting full-cycle ratio and fractional flow reserve in assessments of coronary stenosis severity. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;96(4):E432-E438.

Naber CK, Baumgart D, Altmann C, Siffert W, Erbel R, Heusch G. eNOS 894T allele and coronary blood flow at rest and during adenosine-induced hyperemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;281(5):H1908-H1912.

Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165.

Östlund-Papadogeorgos N, Ekenbäck CH, Jokhaji F, et al. Blood haemoglobin, renal insufficiency, fractional flow reserve and plasma NT-proBNP is associated with index of microcirculatory resistance in chronic coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2020;317:1–6.

Petraco R, Al-Lamee R, Gotberg M, et al. Real-time use of instantaneous wave-free ratio: results of the ADVISE in-practice: an international, multicenter evaluation of instantaneous wave-free ratio in clinical practice. *Am Heart J*. 2014;168(5):739-748.

Petraco R, van de Hoef TP, Nijjer S, et al. Baseline instantaneous wave-free ratio as a pressure-only estimation of underlying coronary flow reserve: results of the JUSTIFY-CFR Study (Joined Coronary Pressure and Flow Analysis to Determine Diagnostic Characteristics of Basal and Hyperemic Indices of Functional Lesion Severity-Coronary Flow Reserve). *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(4):492-502.

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;334(26):1703-1708.

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;49(21):2105-2111.

Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. 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;87(4):1354-1367.

Powell JT, Higman DJ. Smoking, nitric oxide and the endothelium. *Br J Surg*. 1994;81(6):785-787.

Rosa S, Polimeni A, Petraco R, Davies JE, Indolfi C. Diagnostic Performance of the Instantaneous Wave-Free Ratio: Comparison With Fractional Flow Reserve. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11(1):e004613.

Sen S, Escaned J, Malik IS, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(15):1392-1402.

Sen S, Asrress KN, Nijjer S, et al. Diagnostic classification of the instantaneous wave-free ratio is equivalent to fractional flow reserve and is not improved with adenosine administration. Results of CLARIFY (Classification Accuracy of Pressure-Only Ratios Against Indices Using Flow Study). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(13):1409-1420.

Spaan JA. Coronary diastolic pressure-flow relation and zero flow pressure explained on the basis of intramyocardial compliance. *Circ Res*. 1985;56(3):293-309.

Stegehuis VE, Wijntjens GW, Piek JJ, van de Hoef TP. Fractional Flow Reserve or Coronary Flow Reserve for the Assessment of Myocardial Perfusion : Implications of FFR as an Imperfect Reference Standard for Myocardial Ischemia. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(9):77.

Sumida H, Matsuzawa Y, Sugiyama S, et al. Pre-procedural peripheral endothelial function is associated with increased serum creatinine following percutaneous coronary procedure in stable patients with a preserved estimated glomerular filtration rate. *J Cardiol*. 2017;70(5):461-469.

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(7):806-814.

Tebaldi M, Biscaglia S, Fineschi M, et al. Fractional Flow Reserve Evaluation and Chronic Kidney Disease: Analysis From a Multicenter Italian Registry (the FREAK Study). *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;88(4):555-562.

Tiefenbacher CP, Chilian WM. Heterogeneity of coronary vasomotion. *Basic Res Cardiol*. 1998;93(6):446-454.

Tillmanns H, Steinhausen M, Leinberger H, Thederan H, Kübler W. Pressure measurements in the terminal vascular bed of the epimyocardium of rats and cats. *Circ Res*. 1981;49(5):1202-1211.

Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3):213-224.

Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med*. 1994;330(25):1782-1788.

van de Hoef TP, Nolte F, Rolandi MC, et al. Coronary pressure-flow relations as basis for the understanding of coronary physiology. *J Mol Cell Cardiol*. 2012;52(4):786-793.

van de Hoef TP, Meuwissen M, Escaned J, et al. Fractional flow reserve as a surrogate for inducible myocardial ischaemia. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(8):439-452.

van de Hoef TP, van Lavieren MA, 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(3):301-311.

Van't Veer M, Pijls NHJ, Hennigan B, et al. Comparison of Different Diastolic Resting Indexes to iFR: Are They All Equal?. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(25):3088-3096.

van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10006):1853-1860.

Warisawa T, Cook CM, Howard JP, et al. Physiological Pattern of Disease Assessed by Pressure-Wire Pullback Has an Influence on Fractional Flow Reserve/Instantaneous Wave-Free Ratio Discordance. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(5):e007494.

Weber JR, Martin B, Kassis N, et al. An optical coherence tomography comparison of coronary arterial plaque calcification in patients with end-stage renal disease and diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2020;17(5):1479164120958425.

Weisse AB, Regan TJ. A comparison of thermodilution coronary sinus blood flows and krypton myocardial blood flows in the intact dog. *Cardiovasc Res.* 1974;8(4):526-533.

Wentzel JJ, Chatzizisis YS, Gijzen FJ, Giannoglou GD, Feldman CL, Stone PH. Endothelial shear stress in the evolution of coronary atherosclerotic plaque and vascular remodelling: current understanding and remaining questions. *Cardiovasc Res.* 2012;96(2):234-243.

White CW, Wright CB, Doty DB, et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis?. *N Engl J Med.* 1984;310(13):819-824.

Wijns W, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2010;31(20):2501-2555.

Wu W, Geng P, Zhu J, et al. KLF2 regulates eNOS uncoupling via Nrf2/HO-1 in endothelial cells under hypoxia and reoxygenation. *Chem Biol Interact.* 2019;305:105-111.

Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med.* 2018;379(3):250-259.

Yonetsu T, Hoshino M, Lee T, et al. Impact of Sex Difference on the Discordance of Revascularization Decision Making Between Fractional Flow Reserve and Diastolic Pressure Ratio During the Wave-Free Period. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(5):e014790.

Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J.* 2015;36(45):3182-3188.



## **Vlastní publikace ve vztahu k tématu**

### V impaktovaných časopisech

Kovarnik T, **Jerabek S**, Chen Z, Wahle A, Zhang L, Dostalova G, et al. Non-invasive endothelial function assessment using digital reactive hyperaemia correlates with three-dimensional intravascular ultrasound and virtual histology-derived plaque volume and plaque phenotype. *Kardiol Pol.* 2016;74(12):1485-1491. (IF 3.108)

**Jerabek S**, Kovarnik T. Technical aspects and limitations of fractional flow reserve measurement. *Acta Cardiol.* 2019 Feb;74(1):9-16. (IF 1.718)

**Jerabek S**, Zemanek D, Pudil J, Bayerova K, Kral A, Kopriva K, et al. Endothelial dysfunction assessed by digital tonometry and discrepancy between fraction flow reserve and instantaneous wave free ratio. *Acta Cardiol.* 2020 Aug;75(4):323-328. (IF 1.718)

Kovarnik T, Hitoshi M, Kral A, **Jerabek S**, Zemanek D, Kawase Y, et al. Fractional Flow Reserve Versus Instantaneous Wave-Free Ratio in Assessment of Lesion Hemodynamic Significance and Explanation of their Discrepancies. International, Multicenter and Prospective Trial: The FiGARO Study. *J Am Heart Assoc.* 2022 May 3;11(9):e021490. (IF 5.501)

### V recenzovaných časopisech

Kovárník T, Horák J, **Jeřábek Š.** Stabilní formy ischemické choroby srdeční. *Patofyziologie, diagnostika a léčba. Medicína po promoci*, 2015, vol. 16, s. 205-213. ISSN 1212-9445.

**Jeřábek Š**, Kovárník T. Functional assessment of coronary stenosis by fractional flow reserve. *Cas Lek Cesk.* 2016;155(4):17-21.

Kovárník T, Kopriva K, **Jeřábek Š.** Suboptimální apozice stentu-korigovat, nebo ponechat? *Interv Akut Kardiol*, 2016; 15(3): 135-139

Kovarnik T, Navratil M, Belohlavek J, Mlcek M, Chval M, Chen Z, **Jerabek S**, Kittnar O, Linhart A. Validation of new marker of fluid responsiveness

based on Doppler assessment of blood flow velocity in superior vena cava in mechanically ventilated pigs. *Intensive Care Med Exp*. 2018; 24;6(1):36.

Kovárník T, **Jeřábek Š**, Kala P. Funkčně vedená revaskularizace myokardu. *Intervenční a akutní kardiologie*, 2020, vol. 19, s. 39-46.

Kovárník T, **Jeřábek Š**, Kopřiva K, Pudil J. Příčiny a možné dopady recentních negativních studií s frakční průtokovou rezervou. *Interv Akut Kardiol* 2022; 21(2): 101-107

### Abstrakta

Kovarnik T, Matsuo H, **Jerabek S**, et al. Coronary flow reserve can explain some of FFR and iFR discrepancies. Results from international, multicenter and prospective trial, *European Heart Journal*, Volume 41, Issue Supplement\_2, 2020, ehaa946.2489

Kovarnik T, **Jerabek S**, Chen Z et al. TCT-604 Non-invasive endothelial function assessment using digital reactive hyperemia correlates with 3D intravascular ultrasound and virtual histology derived plaque volume and plaque phenotype. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016. 68. B245-B246.

Wahle A., Chen Z., Wilk M., Downe R., Masiarova T., Skalicka H., Kral A., **Jerabek S.**, Sonka M., Lopez J, Kovarnik T. Vessel-based Binary classification of coronary remodeling as positive or non-positive does not fully reflect vessel behavior: a longitudinal 3-D IVUS/angiography study with three remodeling groups. *J Am Coll Cardiol*. 2014, 63 (12\_Supplement) A1603.

Kovarnik T, Chen Z, Wahle A, Skalicka H, Kral A, **Jerabek S**, Sonka M, Horak J, Linhart A. Pathologic Intimal Thickening Plaque Phenotype -Not As Innocent As We Thought. Study With 3D Intravascular Ultrasound And Virtual Histology. TCT-353. *J Am Coll Cardiol* 64(11), 2014. B103.

Spoluautor monografií

Linhart A a kol. Vyšetřovací postupy u kardiovaskulárních onemocnění.

Praha: Maxdorf, 2021, 690 stran. ISBN 978-80-7345-640-5.

Kapitola: Invazivní vyšetřovací metody koronárních tepen (str. 415-433)