doi: 10.17116/kardio201710133-37

Роль внутрисосудистых методов исследования в «экспертной» диагностике ИБС

Д.м.н., проф. З.Х. ШУГУШЕВ[1,2], О.А. ВОЛКОВА[1], к.м.н., доц. Д.А. МАКСИМКИН[1,2], к.м.н., доц. А.Г. ФАЙБУШЕВИЧ[1]

[1]ФГАО ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; [2]НУЗ «Центральная клиническая больница №2 им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД», Москва, Россия

Цель исследования — определить роль внутрисосудистых методов исследования в «экспертной» диагностике ИБС. **Материал и методы.** В исследование вошли 100 «экспертных» пациентов. После выполнения коронароангиографии (КАГ) все пациенты были разделены на две группы: 1-я (*n*=30) — с «неизмененными» коронарными артериями (КА) и 2-я (*n*=70) — с пограничными поражениями коронарного русла. Всем пациентам проводили измерение фракционного резерва кровотока (ФРК) в артериях диаметром более 2,5 мм. 2-я группа по результатам измерения ФРК была условно разделена на две подгруппы: 2А — с положительным значением ФРК (≤0,8) и 2Б — с отрицательным значением ФРК. Всем пациентам подгруппы 2А выполнено стентирование коронарных артерий (СКА) под контролем внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ). В подгруппе 2Б после измерения ФРК дополнительно выполняли ВСУЗИ КА. При выявлении нестабильности бляшки принималось решение о выполнении таким больным стентирования, и они автоматически переходили в подгруппу 2А. **Результаты.** Измерение ФРК проводили в 262 артериях: 62 артерии у пациентов 1-й группы и 200 — у пациентов 2-й. В 1-й группе у всех больных значение ФРК оказалось отрицательным (≥0,8). Всем больным из подгруппы 2А выполнено стентирование с использованием стентов с лекарственным покрытием. При оценке морфологии бляшки с помощью ВСУЗИ в подгруппе 2Б у 5,3% больных выявлены признаки нестабильности бляшки, в связи с чем они перешли в подгруппу 2А для выполнения планового чрескожного вмешательства (ЧКВ). Сердечно-сосудистых осложнений после диагностических и лечебных манипуляций на этапе госпитализации не отмечено, соответственно выживаемость пациентов составила 100%. Отдаленные результаты прослежены у всех больных в срок от 12 до 14 мес (средний период наблюдения составил 13,1±0,5 мес). Показатели выживаемости, свободной от серьезных кардиальных событий и повторных госпитализаций, достоверно не различались в 1-й группе и подгруппе 2Б и составили 100 и 94,7% соответственно (*p*>0,05). При сравнении данного показателя в подгруппах 2А и 2Б также не выявлено достоверных различий (96,9 и 94,7% соответственно; *p*>0,05). **Заключение.** Отрицательный результат ФРК при наличии стабильной бляшки по данным ВСУЗИ можно рассматривать в качестве ключевого критерия при проведении экспертизы трудоспособности работников железнодорожного транспорта, связанных с движением поездов, позволяющего им продолжать работу. Алгоритм «экспертного» обследования больных с ангиографически неизмененными КА может быть завершен выполнением КАГ, а измерение ФРК в артериях с пограничными поражениями совместно с оценкой морфологии атеросклеротической бляшки позволяет достоверно судить о диагнозе ИБС.

Ключевые слова: внутрисосудистые методы исследования, диагностика ИБС.

The role of intravascular examination in «expert» diagnosis of coronary artery disease

Z.KH. SHUGUSHEV[1,2], O.A. VOLKOVA[1], D.A. MAKSIMKIN[1,2], A.G. FAYBUSHEVICH[1]

[1]Russian University of Peoples' Friendship; Semashko Central Clinical Hospital №2, [2]OAO «Russian Railways», Moscow, Russia

Aim. To determine the role of intravascular methods in "expert" diagnosis of coronary artery disease. **Material and methods.** The study included 100 «expert» patients. All patients were divided into two groups after coronary angiography (CAG). Group I consisted of patients with «unchanged» coronary arteries (n=30) and Group II — with borderline lesion of coronary arteries (n=70). All patients underwent measurement of fractional flow reserve (FFR) in the arteries with the diameter over 2.5 mm. According to these data group II was conditionally divided into two subgroups: IIa — with a positive FFR value (≤0,8) and IIb — with a negative FFR value. All patients in IIa subgroup underwent coronary stenting under ultrasonic intravascular (IVUS) control. In subgroup IIb IVUS of coronary arteries was additionally performed after FFR measurement. Stenting was performed if unstable plaques were revealed and these patients were automatically moved into IIa subgroup. **Results.** FFR measurement was performed in 262 arteries: 62 arteries in group I and 200 arteries in group II. In group I all patients had negative FFR value (≥0.8). All patients in IIa subgroup underwent coronary stenting with drug-eluting stents. IVUS revealed unstable plaques in 5.3% of patients of subgroup IIb and they were transferred into IIa subgroup for elective PCI. In-hospital cardiovascular complications of diagnostic and therapeutic procedures were not observed. Survival was 100%. Long-term results were followed in all patients within 12—14 months (mean follow-up was 13.1±0.5 months). Major cardiac events and readmissions free survival was not significantly different in both groups (100 and 94.7%, respectively; p>0.05). Significant differences were also absent in subgroups IIa and IIb (96.9 and 94.7%, respectively; p>0.05). **Conclusion.** Negative FFR and stable plaque according to IVUS may be considered as a key criterion in earning capacity examination in railway workers. Algorithm of «expert» examination of patients with angiographically unchanged coronary arteries may be completed by coronary angiography while FFR measurement in arteries with borderline lesion combined with plaque morphology can reliably judge the diagnosis of coronary artery disease.

Keywords: intravascular examination, diagnosis of coronary artery disease.

© Коллектив авторов, 2017

e-mail: wolkova.o@gmail.com

Во всех экономически развитых странах ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы, которой страдают преимущественно мужчины. Частота встречаемости заболевания у мужчин в возрасте 20—44 года составляет 5—8% и в возрасте 45—69 лет — 18—24,5%. Распространенность ИБС у женщин несколько меньше, а в старшей возрастной группе обычно не превышает 13—15% [3].

В Российской Федерации, по сравнению со странами Европы, отмечается высокая распространенность ИБС и смертность населения от данного заболевания. По данным статистического сборника «Здравоохранение в России», в 2014 г. с диагнозом ИБС находились под наблюдением врачей 7 651 000 больных. Среди них у 984 000 диагноз был установлен впервые. Смертность от осложнений ИБС составляет около 52,3% в структуре российской сердечно-сосудистой смертности (342,3 человек на 100 000 населения) и 26,2% — в общей структуре смертности [1]. При этом у мужчин в возрасте до 65 лет показатели смертности в 3 раза выше, чем у женщин, но в старшей возрастной группе уровень этих показателей выравнивается как у мужчин, так и у женщин.

Высокая социально-экономическая значимость ИБС обусловлена относительно ранней потерей трудоспособности и инвалидизацией больных, что особенно актуально для представителей различных отраслей промышленности. Не исключением являются и работники железной дороги, связанные с движением поездов.

Благодаря усилиям Открытого акционерного общества «Российские железные дороги» (РЖД), работникам проводится около 1,3 млн обязательных медицинских осмотров в год. По данным корпоративного социального отчета ОАО «РЖД» за 2013 г., уровень профессиональной непригодности — число случаев признания профнепригодности на 100 проведенных врачебно-экспертных комиссий, у работников, обеспечивающих движение поездов, составляет около 0,8. При этом почти 50% отстранений приходится на болезни системы кровообращения, среди которых лидирует ИБС [1].

Ежегодно в профильные отделения Центральных клинических больниц ОАО «РЖД» госпитализируются более 150 пациентов, связанных с движением поездов, у которых впервые выявлен диагноз ИБС, для проведения экспертной диагностики. При этом отмечается неуклонный рост числа таких пациентов.

Большое социально-экономическое значение проблемы состоит в том, что при установленном диагнозе ИБС работник отстраняется от высокооплачиваемой работы, связанной с движением поездов, и переходит на менее оплачиваемую работу (социальная проблема), а работодатель лишается высококвалифицированного обученного специалиста, затрачивает материальные средства на выплату пенсии и подготовку нового специалиста (экономическая проблема).

В большинстве случаев при наличии соответствующих клинических проявлений диагностика ИБС не вызывает трудностей, но иногда рутинные неинвазивные методы обследования не позволяют подтвердить или исключить данный диагноз. У работников железной дороги во время ежегодных профосмотров с целью верификации диагноза ИБС выполняют электрокардиограмму (ЭКГ) — нагрузочные пробы, в частности велоэргометрия, результаты которой часто бывают сомнительными. В таких случаях для подтверждения или исключения ИБС требуется проведение инвазивных методов диагностики.

На протяжении долгого времени «золотым стандартом» диагностики ИБС считалась коронарография (КГ). Однако с развитием рентгеноэндоваскулярной хирургии стало очевидным, что при выполнении КГ часто возникают ситуации, когда ангиографические данные бывают пере- или недооценены специалистами. Разрешить эту ситуацию стало возможным с помощью внедрения дополнительных методов диагностики, таких как измерение фракционного резерва кровотока (ФРК), позволяющего оценить функциональную значимость стеноза коронарной артерии (КА), ответственного за ишемию, и внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ), позволяющего определить морфологическую структуру бляшки, и, как результат, судить о ее стабильности. Диагностическая значимость ФРК доказана в исследованиях FAME и FAME 2 [5, 8].

В реальной клинической практике решение об объеме операции часто основывается на ангиографических данных, что не всегда тактически правильно, вследствие того, что визуально значимый стеноз функционально может быть гемодинамически незначимым, и наоборот.

Сравнение результатов чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), выполненного с учетом оценки функциональной значимости поражения, с результатами реваскуляризации, выполненной на основании данных цифровой ангиографии (ЦАГ), демонстрирует выраженное превосходство тактики вмешательства исключительно на гемодинамически значимых стенозах. При этом судить о гемодинамической значимости стеноза только лишь по данным ЦАГ не совсем корректно.

Согласно данным исследования FAME, за 2 года наблюдения в группе реваскуляризации, выполненной по результатам ЦАГ, смерть, инфаркт миокарда (ИМ) и повторные вмешательства встречались у 22,4% больных, тогда как в группе реваскуляризации, выполненной на основании данных функциональной оценки стеноза (стентированию подвергались поражения со значением ФРК $\leqslant$0,80), сердечно-сосудистые осложнения встречались у 17,9% больных (p=0,08) [8].

По данным исследования FAME 2, у пациентов со стабильным течением ИБС и функционально значимым стенозом КА выполнение ЧКВ с учетом оценки ФРК в сочетании с оптимальной лекарственной терапией (группа ЧКВ + ОЛТ), по сравнению с группой больных, которые получали только ОЛТ (группа ОЛТ), отмечается достоверное уменьшение частоты экстренных повторных вмешательств (1,6 и 11,1% соответственно; ОР 0,13 при 95% ДИ от 0,06 до 0,30; p<0,001). Также наблюдались статистически значимые различия по частоте сердечно-сосудистых осложнений. Так, в группе ЧКВ+ОЛТ и группе ОЛТ такие исходы развились у 4,3 и 12,7% больных соответственно (p<0,001). При отсутствии функционально значимых стенозов КА прогноз больных ИБС был более благоприятным в группе ОЛТ [5].

Данные работы ставят под сомнение стандарт выполнения реваскуляризации миокарда, основанной на визуальной оценке результатов ангиографии. Возможность совмещения визуального и функционального способов

оценки поражения коронарного русла для выбора объема операции позволяет избежать реваскуляризации клинически незначимых стенозов, тем самым улучшить прогноз таких больных, за счет сокращения частоты рестенозов в имплантируемых стентах, что в целом отражается на экономических показателях общей стоимости лечения больного ИБС.

Таким образом, появление в клинической практике возможности измерения ФРК пошатнуло позиции КГ в качестве «золотого стандарта» диагностики ИБС и способствовало расширению показаний для выполнения данной процедуры у различных групп больных ИБС.

Появляется все больше доказательств относительно диагностической несостоятельности КГ, преимущественно в случае с пограничными поражениями КА, которые не исключают проведение данного метода исследования, а требуют использования дополнительных методов диагностики, таких как ВСУЗИ и ФРК.

ВСУЗИ, так же как и измерение ФРК, позволяет получить более точную информацию о степени поражения КА, по сравнению с коронарной ангиографией (КАГ). Тем не менее ВСУЗИ не может использоваться для определения функциональной значимости поражения.

В ранее проведенных исследованиях, посвященных оценке тяжести пограничных поражений, гемодинамически значимым считался стеноз с минимальной площадью просвета (МПП) менее 4 мм² [4]. Однако в настоящее время не существует значения МПП для определения гемодинамической значимости стенозирования коронарного русла.

По данным S. Kang и соавт. [6], наиболее точным предиктором наличия ишемии является значение МПП, равное 2,4 мм², при этом диагностическая точность составляет 68%, а специфичность 60%.

Напротив, B. Koo и соавт. [7] пограничным значением МПП считают 3 мм² для стенозов проксимального сегмента передней нисходящей артерии (ПНА) и 2,75 мм² — для поражений, локализованных в среднем сегменте ПНА ниже уровня отхождения второй диагональной ветви.

Исследование FIRST [9] также подтверждает, что диагностическая точность МПП при использовании ВСУЗИ для определения функциональной значимости пограничных стенозов не является оптимальной и составляет 70%. МПП имеет среднюю корреляцию со значением ФРК и составляет менее 2,4 мм² для референсного диаметра сосуда менее 3 мм; 2,7 мм² для сосуда диаметром 3—3,5 мм и 3,6 мм² для сосуда диаметром более 3,5 мм.

Таким образом, основной точкой приложения ВСУЗИ на этапе диагностики является томографическая поперечная визуализация сосуда с оценкой площади просвета, размера и дефекта бляшки, а также определение морфологии бляшки, которые позволяют судить о том, является ли она нестабильной. Во время ЧКВ ВСУЗИ позволяет правильно определить размеры стента и способствует оптимизации процедуры стентирования.

Учитывая изложенное, представляется целесообразным проведение исследований, направленных на оценку роли комплексного использования ФРК и ВСУЗИ в «экспертной» диагностике ИБС и разработку стандартного протокола обследования данной категории пациентов.

Материал и методы

В отделении рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения Центральной клинической больницы №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД», которая является клинической базой кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии РУДН, с 2014 г. проводится проспективное сравнительное исследование, в которое вошли 100 «экспертных» пациентов.

После выполнения КАГ все пациенты были разделены на две группы: 1-я — пациенты с «неизмененными» КА (n=30) и 2-я — пациенты с пограничными поражениями коронарного русла (n=70). Всем пациентам проводили измерения ФРК в артериях диаметром более 2,5 мм. По результатам измерения ФРК 2-я группа была условно разделена на две подгруппы: 2А (45,7%) — с положительным значением ФРК (⩽0,8), при котором поражение считали функционально значимым и ответственным за ишемию, и 2Б (54,3%) — с отрицательным значением ФРК. Всем пациентам с положительным результатом ФРК в дальнейшем выполнено стентирование КА под контролем ВСУЗИ с целью оптимальной оценки результатов имплантации стента.

В подгруппе 2Б с целью определения морфологической структуры бляшки и выявления признаков ее нестабильности, в дополнение к измерению ФРК выполнено ВСУЗИ. При выявлении нестабильности бляшки (тонкая фиброзная покрышка, некротическое ядро более 10% от объема атеросклеротической бляшки (АСБ), эрозии интимы непосредственно над покрышкой, диссекции и надрыв покрышки АСБ, поверхностно расположенные узелки кальция, положительное ремоделирование артерии в зоне локализации АСБ) принималось решение о выполнении таким больным стентирования, и они автоматически переходили в группу 2А.

Техническое обеспечение процедуры измерения ФРК включало в себя использование «непроточных» направляющих катетеров, проводника диаметром 0,014 с манометрическим датчиком Pressure Wire («RadiMedical Systems Inc», Уппсала, Швеция) и медикаментозной поддержки — раствор папаверина гидрохлорида (16—20 мг в левую КА и 10—12 мг в правую КА), гепарин 5000 ЕД.

ВСУЗИ выполняли с помощью аппарата Polaris Imaging System («Boston Scientific», США) и внутрисосудистого ультразвукового датчика Atlantis SR Pro (с частотой 45 МГц) с функцией виртуальной гистологии (ВГ). Количественная оценка полученных изображений была осуществлена в «серой шкале», а объемы всех четырех компонентов АСБ (мм³) и их процентное отношение от общего объема бляшки были определены с помощью ВГ.

Критерии включения: клиническая картина стенокардии напряжения I—II ФК с положительными результатами нагрузочных проб; клиническая картина стенокардии напряжения I—II ФК с сомнительными результатами нагрузочных проб; пограничные поражения КА (50—70%) по данным цифровой ангиографии; «неизмененные» КА по данным цифровой ангиографии; согласие пациентов на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие по данным ЦАГ КА субтотальных стенозов, окклюзий, стенозов ствола левой коронарной артерии более 50%; острый коронарный син-

дром; тяжелая сердечная недостаточность; отказ больного от участия в исследовании.

В предоперационном периоде всем пациентам проводили суточное мониторирование ЭКГ (по Холтеру), нагрузочные тесты (велоэргометрия), трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), эзофагогастродуоденоскопию (ЭФГДС).

Антиагрегантная терапия включала в себя назначение кардиомагнила в дозе 75 мг/сут и клопидогрела в дозе 75 мг/сут не менее чем за 4 дня до операции.

На госпитальном этапе после выполненного ЧКВ всем пациентам выполняли контрольную нагрузочную пробу и трансторакальную ЭхоКГ.

После выписки из стационара всем пациентам рекомендована оптимальная медикаментозная терапия ИБС. Больным после ЧКВ назначали двойную антиагрегантную терапию (кардиомагнил в дозе 75 мг/сут + клопидогрел в дозе 75 мг/сут) на период не менее 12 мес.

Непосредственные результаты стентирования считали успешными в случае отрицательных нагрузочных тестов и отсутствия кардиальных событий (смерть, ИМ, экстренные повторные вмешательства).

Отдаленные результаты у пациентов без ЧКВ оценивали по частоте серьезных кардиальных событий (смерть, ИМ) и повторных госпитализаций по поводу проявлений ИБС в течение 12 мес после выписки из стационара путем амбулаторного осмотра и телефонного опроса. У стентированных пациентов в отдаленном периоде помимо кардиальных осложнений (смерть, ИМ, повторные вмешательства) оценивали частоту рестеноза и тромбоза стента по данным ЦАГ.

Для оценки отдаленных результатов все стентированные пациенты были повторно госпитализированы с целью проведения комплексного обследования, включавшего выполнение нагрузочной пробы и КАГ.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы MS Statistica 7.0.

Результаты

Измерение ФРК проводили в 262 артериях: в 62 артериях у пациентов 1-й группы и в 200 — у пациентов 2-й группы. В 1-й группе у всех больных значение ФРК оказалось отрицательным ($\geqslant$0,8).

Больным из подгруппы 2А выполнено стентирование с использованием стентов с лекарственным покрытием. Всего имплантированы 45 стентов, среди которых покрытых паклитакселом — 17, эверолимусом — 16 и биолимусом — 12.

При оценке морфологии бляшки с помощью ВСУЗИ в подгруппе 2Б, несмотря на отрицательное значение ФРК, у 5,3% больных выявлены признаки нестабильности бляшки, в связи с чем они перешли в подгруппу 2А для выполнения планового ЧКВ.

В ходе измерения ФРК у одного пациента из 2-й группы возникли симптомы артериальной гипотензии (падение давления ниже 90/60 мм рт.ст., повышенное потоотделение, сонливость), которые были купированы медикаментозно (внутривенная инфузия 0,9% раствора хлорида натрия, дексаметазон 8 мг внутривенно).

ЧКВ успешно выполнено у всех пациентов из подгруппы 2А. Каждая операция завершалась постдилатацией имплантированного стента низкокомплаенсным (NC) баллонным катетером высокого давления с последующим ВСУЗИ-контролем. Критерии оптимальности имплантации стента по данным ВСУЗИ у 96,6% пациентов соответствовали критериям MUSIC, а у 3,4%, ввиду неполной аппозиции стента к стенкам сосуда, потребовалась дополнительная дилатация NC баллонным катетером высокого давления.

Сердечно-сосудистых осложнений после диагностических и лечебных манипуляций на этапе госпитализации не отмечено, соответственно выживаемость пациентов составила 100%.

У стентированных пациентов результаты ЭКГ-нагрузочных тестов, выполненных перед выпиской из стационара, были отрицательными, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по данным ЭхоКГ достоверно не различалась с исходными данными.

Отдаленные результаты прослежены у всех больных в срок от 12 до 14 мес (средний период наблюдения составил 13,1$\pm$0,5 мес).

Показатели выживаемости, свободной от серьезных кардиальных событий и повторных госпитализаций, достоверно не различались в 1-й группе и подгруппе 2Б и составили 100 и 94,7% соответственно (p>0,05). При сравнении данного показателя в подгруппах 2А и 2Б также не выявлено достоверных различий (96,9 и 94,7% соответственно; p>0,05). Частота рестеноза в подгруппе 2А, потребовавшего повторного вмешательства, составила 3,1%, что соответствует данным, встречающимся в литературе. Поздних тромбозов стентов не выявлено.

Выводы

Отрицательное значение ФРК в артериях с пограничными поражениями сопоставимо с аналогичным показателем в «неизмененных» КА. Выживаемость, свободная от серьезных кардиальных событий и повторных госпитализаций, в отдаленном периоде не отличается в группах с «неизмененными» КА и пограничными поражениями при наличии ФРК отрицательного результата и стабильной бляшки по данным ВСУЗИ. У больных, которым выполнено стентирование КА по результатам измерения ФРК, и неоперированных больных с отрицательным результатом ФРК и стабильной бляшкой по данным ВСУЗИ, выживаемость, свободная от серьезных кардиальных событий и повторных госпитализаций, также достоверно не различается. Отрицательный результат ФРК при наличии стабильной бляшки по данным ВСУЗИ можно рассматривать в качестве ключевого критерия при проведении экспертизы трудоспособности работников железнодорожного транспорта, связанных с движением поездов, позволяющего им продолжать работу. Алгоритм «экспертного» обследования больных с ангиографически неизмененными КА может быть завершен выполнением КАГ, а измерение ФРК в артериях с пограничными поражениями совместно с оценкой морфологии атеросклеротической бляшки позволяет достоверно судить о диагнозе ИБС.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демографический ежегодник России 2015. Статистический сборник. Росстат. М. 3-46. 2015;21.

   Доступно по: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2015/demo15.pdf

   Ссылка активна на 06.03.2016

2. Корпоративный социальный отчет ОАО «РЖД» — 2013;138-139.

   Доступно по: http://rzd.ru/static/public/ru?STRUCTURE_ID=5085/

   Ссылка активна на 06.03.2016

3. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. *Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система*. М.: Бином. 2007;346.

4. Briguori C, Anzuini A, Airoldi F, et al. Intravascular ultrasound criteria for the assessment of the functional significance of intermediate coronary artery stenoses and comparison with fractional flow reserve. *Am J Cardiol*. 2001;87:136-141.

   doi: 10.1016/S0002-9149(00)01304-7

5. Kang SJ, Lee JY, Ahn JM, et al. Validation of intravascular ultrasound-derived parameters with fractional flow reserve for assessment of coronary stenosis severity. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:65-71.

   doi: 10.1161/circinterventions.110.959148

6. Kang SJ, Lee JY, Ahn JM, et al. Validation of intravascular ultrasound-derived parameters with fractional flow reserve for assessment of coronary stenosis severity. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:65-71.

   doi: 10.1161/circinterventions.110.959148

7. Koo BK, Yang HM, Doh JH, et al. Optimal intravascular ultrasound criteria and their accuracy for defining the functional significance of intermediate coronary stenoses of different locations. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2011;4:803-811.

   doi: 10.1016/s0735-1097(11)61677-x

8. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrøm T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, De Bruyne B; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jul 13;56(3):177-184.

   doi: 10.1016/j.jacc.201004/012

9. Waksman R, Legutko J, Singh J, et al. FIRST: Fractional Flow Reserve and Intravascular Ultrasound Relationship Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:917-923.

   doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.012