



LATVIJAS UNIVERSITĀTE

Medicīnas fakultāte

Inga Narbute

**KREISĀS KORONĀRĀS ARTĒRIJAS KOPĒJĀ
STUMBRA PERKUTĀNĀS INTERVENCES
PĒTNIECĪBAS ASPEKTI LATVIJĀ**

Promocijas darbs

Rīga

2021. gads

**Darbs veikts Latvijas Kardioloģijas centrā, Paula Stradiņa Klīniskās
Universitātes Slimnīcā, Latvijas Universitātes Kardioloģijas un
Reģeneratīvās medicīnas institūtā**

Darba vadītājs: Prof. Dr.med. Andrejs Ērglis
Latvijas Universitātes Medicīnas fakultāte
Latvijas Kardioloģijas Centrs

Recenzenti: 1.
2.
3.

Anotācija

Ievads

Perkutānas koronāras intervences (PCI) loma kreisās koronārās artērijas stumbra (LM) bojājumu ārstēšanā pasaulē pēdējās 2 dekādēs ir būtiski mainījies un lielu pienesumu tajā ir devusi arī Latvijas pieredze un pētījumi. Šī darba mērķis ir salīdzināt LM perkutānas koronāras intervences (PCI) ar zālēm pārklāta (DES) un parasta metāla (BMS) stentu drošību un efektivitāti ilgtermiņā, apkopot “reālas dzīves” LM PCI reģistra datus un pētīt jaunas PCI stratēģijas drošību un efektivitāti īstu LM bifurkācijas ārstēšanā, tādējādi demonstrējot LM PCI kā drošu un efektīvu ārstēšanas metodi tūlītēji un ilgtermiņā un vienlaicīgi arī apkopojot Latvijas pieredzi LM PCI veikšanā.

Darba metodes

Lai analizētu LM PCI metodes drošību un efektivitāti tūlītēji un ilgtermiņā, papildus izmantojot attēldiagnostikas un citas koronārās angioplastijas modernās ierīces, tika izmantoti 3 Latvijā veikti pētījumi, kas katrs pārstāv būtisku mūsdienu pētniecības sadaļu:

1. Randomizēts LM pētījums ar iekļautiem 103 pacientiem ar neprotektētu LM bojājumu, kam tika veikta IVUS kontrolēta PCI un plāksnes pirmssagatavošana ar griezošo balonu.
2. LM PCI “reālas dzīves” datu analīze no Latvijas Kardioloģijas centra LM PCI reģistra ar 965 pacientiem, kam veikta LM PCI un veikti 1 un 3 gadu apsekojumi.
3. LM DES-BDS pilotpētījums ar iekļautiem 46 pacientiem ar stabilu slodzes stenokardiju ar īstu LM bifurkācijas bojājumu, kam tika pielietota inovatīva intervences stratēģija ar DES stenta implantāciju LM/LAD zarā un bioabsorbējošas platformas implantāciju sānu zarā, izmantojot Mini-crush vai T-stent implantācijas tehniku.

Darba secinājumi

Pēc LM randomizētās grupas pētījuma datiem tika secināts, ka IVUS vadīta LM PCI ar bojājama pirmssagatavošanu ar CB ir droša un efektīva taktika. Gan īstermiņa 6 mēnešu, gan ilgtermiņa 3 gadu apsekojumā DES bija pārāks par BMS, veicot IVUS analīzi liela diametra LM artērijām, kā arī klīniski salīdzinot TLR un MACE biežumu. Pēc LM PCI reģistra datiem tika secināts, ka akūts koronārs sindroms ir saistīts ar augstāku kardiovaskulāras nāves un lielāku MACE risku 1 gada apsekojumā pacientiem pēc LM PCI veikšanas. Savukārt, viena stenta tehnika bija pārāka par divu stentu tehniku 1 gada klīniskajā apsekojumā pacientiem pēc PCI veikšanas LM bifurkācijas bojājumam. Analizējot LM DES-BDS pilotpētījuma 1 un 4 gadu apsekojumu datus, tika secināts, ka inovatīvā tehnika ir droša metode LM bifurkāciju bojājumu ārstēšanai.

Anotācija angļu valodā (abstract)

Background

The role of percutaneous coronary intervention (PCI) in treatment of left main (LM) lesion has changed impressively over last two decades also in part because of the involvement of Latvian experience and research in its development. Aim of this data set is to compare long-term efficacy and safety of LM PCI with drug eluting stent (DES) versus bare metal stent (BMS), to analyze real life data in the LM PCI Registry of Latvian Center of Cardiology and to analyze efficacy and safety of an innovative stenting technique for “true” LM bifurcation in order to show LM PCI as a safe and effective treatment for LM lesion shortly after intervention as well in a long run especially focusing on research data from Latvia.

Methods

Three studies from Latvian Center of Cardiology were analyzed:

1. After cutting-balloon (CB) pre-treatment for LM lesion 103 patients were randomly assigned to receive BMS (n=50) or DES (n=53) implantation in the LM study. All interventions were IVUS guided. Six-month and 3-year follow-up were performed.
2. Data from the real life LM PCI Registry of Latvian Center of Cardiology with unprotected LM PCI patients (n=965) were analyzed for 1 year and 3 year clinical follow-up.
3. 103 patients with stable angina and true unprotected LM bifurcation lesion scheduled for PCI with two-stent technique were included in LM DES-BDS pilot study. An innovative interventional technique with DES implantation in LM/LAD and implantation of biovascular scaffold in side branch was performed for all patients using CB pre-treatment and Mini-crush or T-stent two-stent implantation techniques. One and 4 year clinical follow-up was performed.

Conclusions

The LM study demonstrates that LM PCI with IVUS guidance and CB pre-treatment is safe and effective. Findings demonstrate that implantation of DES may be superior to BMS in the large-diameter LM vessel at 6 months and 3 year follow-up according to IVUS analysis and clinical TLR and MACE data. Data from the LM PCI Registry of Latvian Center of Cardiology demonstrate that acute coronary syndrome is related to higher risk of cardiovascular death and MACE rate after 1 year for patients with LM PCI and one-stent technique is superior to two-stent technique after 1 year for patients with LM bifurcation PCI. The LM DES-BDS pilot study demonstrates that the innovative technique for LM bifurcation PCI is safe according to 1 and 4 year follow-up data.

Pateicības

Gribu pateikt paldies saviem vecākiem un ģimenei, Jūs esat mans patvērums un miera osta.

Paldies manam darba vadītājam profesoram Andrejam Ērglim, profesionālajam un dzīves

Skolotājam.

Darba kolēģiem, ar kuriem esam kopā jau vairāk kā divdesmit gadus.

Marī Klode Morīsei (Marie Claude Morice), Īvam Luvāram (Yves Louvard), Ingvaram

Mirengam (Yngvar Myreng), Žakam Kūlenam (Jacques Coolen) – par to, ka dalījāties ar

saviem invazīvās kardioloģijas profesionālajiem noslēpumiem.

Īpašs paldies kolēģiem Agnesei Štrengēi un Kārlim Griķim, bez Jūsu atbalsta darbs

nematerializētos.

Sandai Jēgerei – es zinu, ka vienmēr varu uz Tevi paļauties!

Izmantotie saīsinājumi

ASV – Amerikas Savienotās Valstis

AAOLCA – anomāla kreisās koronārās artērijas atiešana no cita aortas sinusa (*anomalous aortic origin of the left coronary artery*)

AKS – akūtu koronāru sindromu

ALCAPA – anomāla kreisās koronārās artērijas atiešana no pulmonālās artērijas stumbra (*anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery*)

AOCA – anomāla koronāro artēriju atiešana (*anomalous origin of coronary artery*)

AP-1 – aktivētājproteīns-1

Atm – atmosfēras

BDS – bioabsorbējošs (biodegradējošs) stents (*bioabsorbable scaffold*)

BMS – parasta metāla stenti (*bare metal stent*)

BSTEMI – bez ST-segmenta-elevāciju miokarda infarkts

CB – griezošais balons (*cutting balloon*)

CD – cukura diabēts

CT – kompjūtertomogrāfija (*multislice computed tomography*)

CTO – hroniska totāla oklūzija (*chronic total occlusion*)

DK – dubult-„kissing” (*double-kissing*)

DEB – zālēm pārklāts balons (*drug eluting balloon*)

DES – zālēm pārklāts stents (*drug eluting stent*)

DV – darbības vienība

Dyne – dins

EBS – endoteliālais bīdes spriegums (*endothelial shear stress*)

EEM – ārējā elastīgā membrāna (*external elastic membrane*)

EES – ar everolimus pārklāts DES (*everolimus eluting stent*)

EF – izsviedes frakcija (*ejection fraction*)

eNOS – endotēlija slāpekļa oksīda sintētāze (*endothelial nitric oxide synthase*)

ESC – Eiropas Kardiologu Biedrības (*European Society of Cardiology*)

FFR – frakcionētā plūsmas rezerve (*fractional flow reserve*)

Fr – frenči

GZ – galvenais zars

IVUS – intravaskulārā ultraskaņa (*intravascular ultrasound*)

IABP – intraaortāla kontrapulsatora sistēma (*intraaortic balloon pump*)

KAŠ – koronāro artēriju šuntēšanas operācija

KK – kreisais kambaris

KSS – koronārā sirds slimība

LAD – kreisā priekšējā lejupejošā koronārā artērija (*left anterior descending artery*)

LCx – kreisā apliecošā koronārā artērija (*left circumflex artery*)

LM – kreisās koronārās artērijas kopējais stubrs (*left main*)

MACCE – nozīmīgs nelabvēlīgs kardiāls vai cerebrovaskulārs notikums (*major adverse cardiac or cerebrovascular event*)

MACE – nozīmīgs nelabvēlīgs kardiāls notikums (*major adverse cardiac event*)

MAPKs pathway – mitogēna aktivēto proteīnkināžu ceļš (*mitogen-activated protein kinases pathway*)

MI – miokarda infarkts

MLA – minimālais lūmena laukums (*minimum lumen area*)

MLD – minimālais lūmena diametrs

mm – milimetrs
 MR – magnētiskā rezonanse
 mRNA – mesindžera ribonukleīdskābe (*messenger ribonucleic acid*)
 MVD – minimālais asinsvada diametrs (*minimal vessel diameter*)
 n – skaits
 NADPH – nikotīnamīda adenine dinukleotīda fosfāts (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*)
 NC balons – augsta spiediena balons (*non compliant balloon*)
 NF-κβ – nukleārais faktors kappa-beta
 NO – slāpekļa oksīds (*nitric oxide*)
 ns – nenozīmīgs (*non-significant*)
 OCT – optiskās koherences tomogrāfija (*optical coherence tomography*)
 PECAM-1 – trombocīta endotēlija šūnu adhēzijas molekula-1 (*platelet endothelial cell adhesion molecule-1*)
 PES – ar paklitakselu pārklāts DES (*paclitaxel eluting stent*)
 PI3K-Akt pathway – fosfoinositīda-3-kināzes-Akt ceļš
 PCI – perkutāna koronāra intervence
 PLDLA – poli-L-pienskābe (*poly-D-L-lactic acid*)
 PLGA – poli-pienskābe-glikolskābe (*poly-lactide-co-glycolide*)
 PLLA – poli-L-pienskābe (*poly-L-lactic acid*)
 POT – proksimālā optimizācijas tehnika (*proximal optimisation technique*)
 RCT – randomizēts kontrolēts pētījums (*randomized controlled trial*)
 RI – intermediārais koronārais zars (*ramus intermedianus*)
 RK – rekomendāciju klase
 RK-L – rekomendāciju klase un pierādījumu līmenis
 ROS – reaktīvā skābekļa suga (*reactive oxygen species*)
 RRR – relatīvā riska redukcija
 SCA – vienīgā koronārā artērija (*single coronary ostium*)
 SD – standarta deviācija
 SES – ar sirolimus pārklāts DES (*sirolimus eluting stent*)
 SSREs – bīdes sprieguma atbildes elementi (*shear stress-responsive elements*)
 STEMI – ST-segmenta-elevāciju miokarda infarkts
 SZ – sāna zars
 TAP – T un protrūzija (*T and protrusion*)
 TFs – transkripcijas faktori (*transcription factors*)
 t.i. – tas ir
 TKRs – tirozīna kināzes receptori (*tyrosine kinase receptors*)
 TLR – mērķa bojājuma revaskularizācija (*target-lesion revascularization*)
 t.sk. – tajā skaitā
 TVR – mērķa artērijas revaskularizācija (*target vessel revascularization*)
 ULMCA – neprotektēts kreisās koronārās artērijas kopējais stubrs (*unprotected left main coronary artery*)
 VE cadherin – asinsvada endotēlija kadherīns
 VH – virtuālā histoloģija
 ZBLH – zema blīvuma lipoproteīna holesterīns
 ZES – ar zotarolimus pārklāts DES (*zotarolimus eluting stent*)
 QCA – kvantitatīva koronāro artēriju angiogrāfija (*quantitative coronary angiography*)
 Q-MI – miokarda infarkts ar Q
 XO – ksantīna oksidāze (*xanthine oxidase*)

Satura rādītājs

Anotācija.....	iii
Anotācija angļu valodā (<i>abstract</i>).....	iv
Pateicības.....	v
Izmantotie saīsinājumi.....	vi
Satura rādītājs.....	viii
Tabulu saraksts.....	x
Attēlu saraksts.....	xii
1. Ievads.....	1
2. Literatūras apskats.....	3
2.1. Kreisās koronārās artērijas stumbra anatomija, klasifikācija un ateroskleroze.....	3
2.2. LM bojājuma invazīva ārstēšana.....	12
2.2.1. Indikācijas revaskularizācijai pacientiem ar LM bojājumu	12
2.2.2. Invazīva ārstēšana vai koronāro artēriju šuntēšanas operācija.....	13
2.2.2.1. Akūts miokarda infarkts.....	13
2.2.2.2. Stabila slodzes stenokardija.....	15
2.2.3. Invazīvās ārstēšanas materiāli.....	20
2.2.3.1. Koronārie baloni.....	20
2.2.3.2. BMS.....	21
2.2.3.3. DES.....	21
2.2.3.4. BMS vs DES pacientiem ar LM bojājumu.....	22
2.2.3.5. Griezošais balons.....	24
2.2.3.6. Biodegradējošais stents (BDS).....	27
2.2.3.7. Speciāli bifurkāciju stenti.....	28
2.2.4. LM bojājumu invazīvās ārstēšanas tehnikas.....	29
2.2.5. Invazīvās palīgdiagnostikas metodes.....	35
2.2.5.1. Frakcionētā plūsmas rezerve (FFR).....	35
2.2.5.2. Intravaskulārā ultraskaņa (IVUS).....	37
2.2.5.3. Optiskās koherences tomogrāfija (OCT).....	39
3. Darba pamatojums un hipotēze.....	41
4. Darba aktualitāte un novitāte.....	43
5. Darba mērķis un uzdevumi.....	44

6. Darba struktūra un apjoms.....	45
7. Darba metodes.....	46
7.1. Randomizētā LM pētījuma darba metodes.....	46
7.2. LM PCI Reģistra pētījuma darba metodes.....	50
7.3. LM DES-BDS stratēģijas pētījuma darba metodes.....	52
8. Rezultāti.....	57
8.1. Randomizētā LM pētījuma rezultāti.....	57
8.2. LM PCI Reģistra pētījuma rezultāti.....	66
8.3. LM DES-BDS stratēģijas pētījuma rezultāti.....	81
9. Diskusija.....	89
10. Secinājumi.....	95
11. Darba praktiskais pielietojums.....	96
Publikāciju un ziņojumu saraksts.....	97
Izmantotās literatūras saraksts.....	103

Tabulu saraksts

Tabula 2.2.1.1. Indikācijas revaskularizācijai pacientiem ar stabilu slodzes stenokardiju vai „klusu” išēmiju.	13
Tabula 2.2.2.2.1. Indikācijas KAŠ un PCI pacientiem.....	16
Tabula 2.2.2.2.2. Indikācijas KAŠ un PCI pacientiem.....	16
Tabula 2.2.2.2.3. RCT apkopojums - PCI vs KAŠ pacientiem ar ULMCA slimību.....	19
Tabula 2.2.3.6. Pieejamie bioabsorbējošie stenti.....	28
Tabula 8.1.1. Pacientu pamata klīnisko datu raksturojums.....	58
Tabula 8.1.2. Pamata angiogrāfisko datu raksturojums.....	59
Tabula 8.1.3. Angiogrāfiskie rezultāti sākuma procedūrā un 6 mēnešu apsekojumā.....	60
Tabula 8.1.4. IVUS rezultāti uzreiz pēc pamata PCI un 6 mēnešus pēc PCI.	61
Tabula 8.1.5. Sešu mēnešu un 3 gadu apsekošanas IVUS analīzes dati.....	62
Tabula 8.1.6. Sešu mēnešu klīnisko iznākumu rezultāti.....	63
Tabula 8.1.7. Kumulatīvie klīniskie 3 gadu apsekošanas rezultāti.....	65
Tabula 8.2.1. Analizētās populācijas raksturojošie rādītāji.....	66
Tabula 8.2.2. Koronāro artēriju slimības un procedūras raksturojums.....	67
Tabula 8.2.3. Divu stentu tehnikā ārstēto bojājumu un PCI tehniskie aspekti.....	68
Tabula 8.2.4. Intrahospitālie klīniskie iznākumi.....	68
Tabula 8.2.5. Viena gada klīniskie iznākumi.....	69
Tabula 8.2.6. Viena gada kardiālas nāves saistība ar citiem faktoriem.....	69
Tabula 8.2.7. Viena gada TLR saistība ar citiem faktoriem.....	71
Tabula 8.2.8. Viena gada MACE saistība ar citiem faktoriem.....	73
Tabula 8.2.9. Analizētās pacientu subgrupas ar distālu LM bojājumu raksturojošie rādītāji...75	
Tabula 8.2.10. Koronārās anatomijas un procedūras rādītāji pacientiem ar bifurkācijas bojājumu.....	75
Tabula 8.2.11. PCI tehniskie aspekti pacientiem ar LM bifurkācijas bojājumu.....	76
Tabula 8.2.12. Viena gada kardiāla nāve pacientiem ar bifurkācijas bojājumu.....	77
Tabula 8.2.13. Viena gada TLR pacientiem ar bifurkācijas bojājumu.....	77
Tabula 8.2.14. Viena gada TVR pacientiem ar bifurkācijas bojājumu.....	78
Tabula 8.2.15. Viena gada MACE pacientiem ar bifurkācijas bojājumu.....	78
Tabula 8.2.16. Īstas bifurkācijas salīdzinājumā ar neīstām bifurkācijām pēc MEDINA klasifikācijas.....	79
Tabula 8.2.17. Trīs gadu klīniskie iznākumi.....	80
Tabula 8.3.1. Analizētās populācijas raksturojošie rādītāji (n=46).....	82

Tabula 8.3.2. Perkutānās koronārās intervences procedūras raksturojums (n=46).....	83
Tabula 8.3.3. Pirmā gada apsekojuma iznākumi (n=46).....	84
Tabula 8.3.4. 4 gadu apsekojuma klīniskie iznākumi (n=46).....	85
Tabula 8.3.5. 1 un 4 gadu apsekojuma kopējais MACE iznākums apakšgrupās.....	85
Tabula 8.3.6. Pirmā un 4.gada apsekojuma procedurālo faktoru analīze (n=46).....	87
Tabula 8.3.7. Pacientu bez un ar TLR apakšgrupu analīze 4 gadu apsekojuma laikā.....	88

Attēlu saraksts

2.1.1.attēls. a. Sirds un koronārās artērijas. b. LM anatomija.....	4
2.1.2.attēls. a. LM ostiāla stenoze. b. PCI ostiālai LM stenozei. c. LM bifurkācijas bojājums. d. PCI LM bifurkācijas bojājumam.....	4
2.1.3.attēls. Medina bifurkāciju klasifikācija.....	5
2.1.4.attēls. LM bojājumu klasifikācija.....	6
2.1.5.attēls. Morfometriska bifurkāciju analīze.....	8
2.1.6. attēls. Pulsatīla, zema un svārstīga EBS atspoguļojums bifurkācijā.....	9
2.1.7. attēls. EBS loma aterosklerozes procesā.....	11
2.2.3.5.1. attēls. Artērijas sašaurinājumu dilatācijas mehānismi.....	25
2.2.3.5.2. attēls. Griezošā balona uzbūve.....	25
2.2.4.1.attēls. A. Mini-crush stentēšanas tehnika. B. Culotte stentēšanas tehnika.....	32
2.2.4.2.attēls. A. Modificētā T stentēšanas tehnika. B. POT tehnika.....	33
2.2.5.3.1.attēls. a. IVUS šķērsriezuma attēls. b. OCT šķērsriezuma attēls.....	40
7.3.1.attēls. Pacientu plūsma LM DES-BVS pētījumam.....	53
8.1.1.attēls. Pacientu plūsma pētījuma garumā.....	57
8.1.2.attēls. Kaplan-Meier līkne: 6 mēnešu izdzīvošana bez MACE (<i>MACE – free survival</i>)..	64
8.1.3.attēls. Kaplan-Meier līkne: 2 gadu izdzīvošana bez MACE (<i>MACE – free survival</i>)....	65
8.2.1.attēls. Viena gada izdzīvošana pacientiem ar akūtu koronāru sindromu un stabilu slodzes stenokardiju.....	70
8.2.2.attēls. Viena gada izdzīvošana pacientiem ar viena un divu stentu tehniku.....	71
8.2.3.attēls. Viena gada izdzīvošana bez TLR pacientiem ar viena un divu stentu tehniku.	72
8.2.4.attēls. Viena gada izdzīvošana bez MACE pacientiem ar akūtu koronāru sindromu un stabilu slodzes stenokardiju	73
8.2.5.attēls. Viena gada izdzīvošana bez MACE pacientiem ar viena un divu stentu tehniku..	74
8.3.1.attēls. 4 gadu apsekojuma pacientu izdzīvošana bez MACE notikumiem.....	86

1. Ievads

Koronārā sirds slimība (KSS) ir nozīmīga veselības aprūpes problēma Latvijā un visā pasaulē. Kardiovaskulāro notikumu biežums pasaulē atšķiras atkarībā no demogrāfiskās, sociālās, politiskās un ekonomiskās situācijas katrā valstī. Tomēr kardiovaskulāro slimību īpatsvars ir nozīmīgs visās valstīs un ar sabiedrības "novecošanos" paliek arvien aktuālāks. Pasaulē kopumā 2016.g. visbiežākais nāves iemesls neinfekciozām slimībām bija kardiovaskulāra patoloģija (17,9 milj. nāves)(1). Amerikas Savienotajās Valstīs (ASV) 2017.gadā pēc vecuma adaptēta kardiovaskulārā mirstība bija 233,1 gadījumos uz 100,000 iedzīvotāju un kardiovaskulāras slimības prevalence ir palielinājusies par 28,5 % kopš 2007.gada (2). Latvijā kopumā kopš 2012.gada kardiovaskulārās mirstības biežums saglabājas nemainīgs, bet joprojām ir kā galvenais nāves iemesls cilvēkiem Latvijā (817,7 gadījumiem uz 100,000 iedzīvotājiem 2018.g.) (3).

KSS pamatā ir aterosklerotiskas pārmaiņas sirds vainagartērijās (koronārajās artērijās). KSS ārstēšanas galvenie mērķi ir aizkavēt koronārās aterosklerozes progresēšanu, mazināt mirstību, likvidēt vai vismaz samazināt simptomus, tādējādi uzlabojot slimnieka dzīves kvalitāti. KSS galvenie terapijas virzieni ir medikamentoza terapija, perkutāna koronāra intervence (PCI) un ķirurģiska ārstēšana - koronāro artēriju šuntēšanas operācija (KAŠ). PCI ir salīdzinoši jauna ārstēšanas metode, un par tās pamatlicēju uzskata A. Gruentzig, kurš 1977. gadā veica pirmo balonangioplastiju. Tas bija apvērsums KSS ārstēšanā, jo tādējādi bez koronārās šuntēšanas operācijām varēja ārstēt pacientus ar koronāro artēriju stenozēm (sašaurinājumiem) ne tikai plānveida, bet it īpaši akūtos gadījumos, padarot laika ziņā ātrāku un pieejamāku KSS ārstēšanu, vienlaicīgi mazinot pacienta rehabilitācijas laiku un ārstēšanas izmaksas. Turpmākajos gados PCI tehnoloģijas strauji attīstījās, balonangioplastijai sekoja stentu implantācijas ēra. Sākumā tika izmantoti parasta metāla stenti (BMS, *bare metal stent*), kam sekoja zālēm pārklāto stentu ēra (DES, *drug eluting stents*), kas nozīmīgi samazināja restenozes (atkārtotas asinsvada sašaurināšanās) biežumu un uzlaboja gan īstermiņa, gan arī ilgtermiņa prognozi. Savukārt pēdējā desmitgadē ir sākusies jauna ēra koronāro artēriju stentēšanā, kuras ārstēšanā ir pieejami nemetāla stenti jeb platformas, kas ar laiku organismā sadalās un izzūd – bioabsorbējošie (biodegradējošie) stenti (BDS, *bioabsorbable scaffolds*).

Kopumā kreisās koronārās artērijas kopējais stumbrs (LM, *left main*) atšķiras no citām koronārajām artērijām ar lielāku sienas elasticitāti, kas var izskaidrot LM bojājumu augstāku tūlītējas atkārtotas sašaurināšanās (recoil) un restenozes risku. Vēl nesen par standarta

ārstēšanas metodi LM bojājumu gadījumā uzskatīja KAŠ operāciju. Joprojām 20 - 25 % KAŠ gadījumu veic LM slimības dēļ. Pēdējos gados PCI ir kļuvusi par alternatīvu ārstēšanas metodi LM bojājumu gadījumā. Tomēr to joprojām uzskata par augsta riska procedūru ar biežāku sekojošu mērķa bojājuma revaskularizācijas nepieciešamību, neskatoties uz DES un citu jauno tehnoloģiju ieviešanu praksē. Stenta trombozes un restenozes veidošanās LM var manifestēties ļoti bīstamās klīniskās situācijās, piemēram, smaga kreisā kambara disfunkcija vai pēkšņa nāve, kādēļ šie pacienti sastāda īpaši augsta riska grupu.

Pieejamie randomizētie-kontrolētie pētījumi un metaanalīzes, kas analizē DES pret KAŠ pacientiem ar LM bojājumu, parāda līdzvērtīgus un drošus rezultātus 5 gadu griezumā atiecībā uz nāvi, MI un insultu, it īpaši pacientiem ar vienkāršu un vidēji komplikētu asinsvadu anatomiju un, izņemot atsevišķas klīniskās situācijas, PCI mūsdienās ir atzīta kā līdzvērtīga revaskularizācijas metode (75). Latvijas kardioloģijas centrā LM PCI tiek veikta jau kopš 2002. gada un patreiz ir sekmīgi izdarītas jau vairāk kā 2200 LM PCI. Kamēr lielākajā daļā pasaules valstīs neprotektētu LM bojājumu ārstēšanā dominēja ķirurģiskā terapijas metode, invazīvie kardiologi Latvijā aktīvi attīstīja PCI terapijas metodi un jau no šīs metodes pirmsākumiem veidoja LM reģistru, dodot iespēju analizēt datus un dalīties metodes efektivitātes un nepieciešamības atspoguļošanā. Latvijas Kardioloģijas centra pieredze un labie rezultāti LM bojājumu ārstēšanā tiek atzīti visā pasaulē un ārsti no Latvijas tiek aicināti kā eksperti šajā jomā, regulāri daloties savā pieredzē dažādos starptautiskos pasākumos kā konferencēs, simpozijos, kā arī praktiskās demonstrācijās.

Darba hipotēze ir, ka LM PCI ir droša un efektīva ārstēšanas metode tūlītēji un ilgtermiņā un, izmantojot attēldiagnostikas un citas koronārās angioplastijas modernās ierīces, panākami teicami klīniskie rezultāti. Tādēļ šī darba mērķis ir salīdzināt LM perkutānas koronāras intervences (PCI) ar zālēm pārklāta (DES) un parasta metāla (BMS) stentu drošību un efektivitāti ilgtermiņā, apkopot "reālas dzīves" LM PCI reģistra datus un pētīt jaunas PCI stratēģijas drošību un efektivitāti īstu LM bifurkācijas ārstēšanā, tādējādi demonstrējot LM PCI kā drošu un efektīvu ārstēšanas metodi tūlītēji un ilgtermiņā un vienlaicīgi arī apkopojot un atspoguļojot Latvijas pieredzi LM PCI veikšanā un pētniecībā. Veicinot attīstību LM bojājumu invazīvajā terapijā būtu iespējams samazināt LM pacientu mirstības, restenozes un revaskularizāciju biežumu, vienlaicīgi uzlabojot artērijas sadzīšanas un turpmākas fizioloģiskākas funkcionēšanas iespējas.

2. Literatūras apskats

2.1. Kreisās koronārās artērijas stumbra anatomija, klasifikācija un ateroskleroze

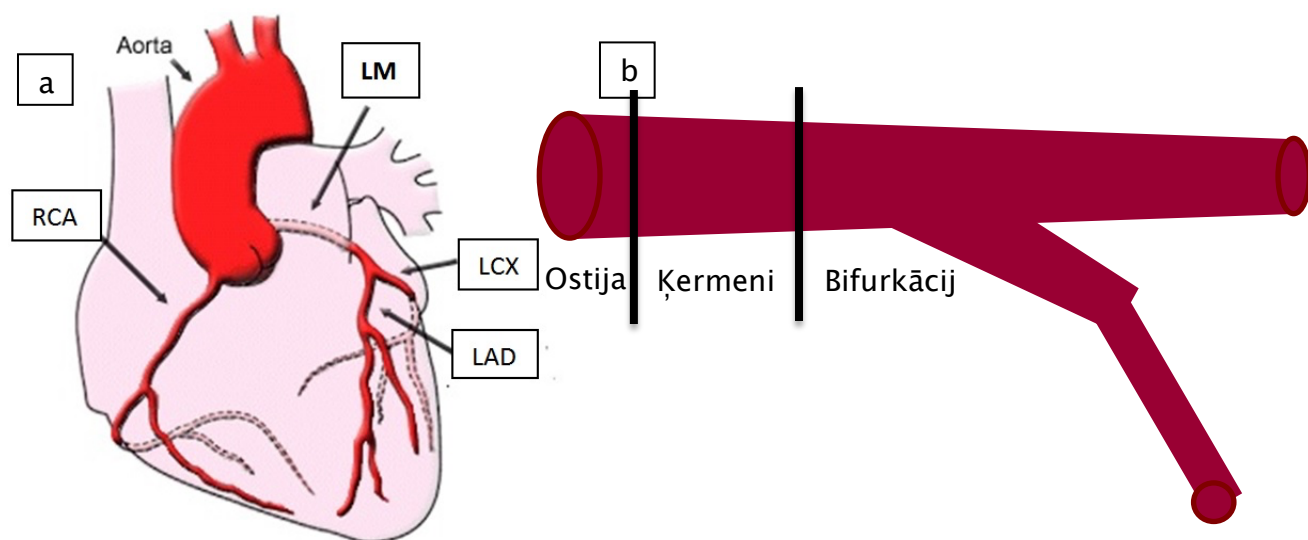
Kreisās koronārās artērijas stumbrs visbiežāk atiet no aortas sīnusa virs aortālās vārstules kreisās koronārās viras (2.1.1.a. attēls). Apmēram 1 % cilvēku vispārējā populācijā koronārās artērijas var atiet no nepareizā sinusa vai no pulmonālās artērijas, tad šo patoloģiju sauc par anomālu koronāro artēriju atiešanu (AOCA, *Anomalous origin of coronary artery*) un tā ietver arī anomālu kreisās koronārās artērijas atiešanu no cita aortas sinusa (AAOLCA, *anomaous aortic origin of the left coronary artery*) un vai no pulmonālās artērijas stumbra (ALCAPA, *anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery*). Vēl retāk abas koronārās artērijas (kreisā koronārā artērija un labā koronārā artērija) var atiet no viena kopēja stumbra, tad to sauc par vienīgo koronāro artēriju (SCA, *single coronary ostium*) (4-7). Šīs koronāro artēriju atiešanas anomālijas ir ļoti reti sastopamas un tām ir cita patofizioloģiskā un klīniskā nozīme, tāpēc tās šajā darbā netiks apskatītas.

Parasti LM ir 1 – 25 mm garš, kas tālāk dalās par kreiso priekšējo lejupejošo koronāro artēriju (LAD, *left anterior descending artery*) un kreiso apliecošo koronāro artēriju (LCx, *left circumflex artery*). Šīs artērijas un to zari apasiņo lielāko daļu miokarda: kreiso kambari, kambaru starpsienu, priekšējo-laterālo papildāro muskuli, kā arī dod zarus uz kreiso ātriju un tikai nedaudz mazāk kā pusei populācijas apasiņo sīnusa mezglu. Aptuveni ceturtajai daļai gadījumu no LM atzarojas arī intermediānais koronārais zars (RI, *ramus intermedianus*), un retos gadījumos pat divi intermediānie zari (8).

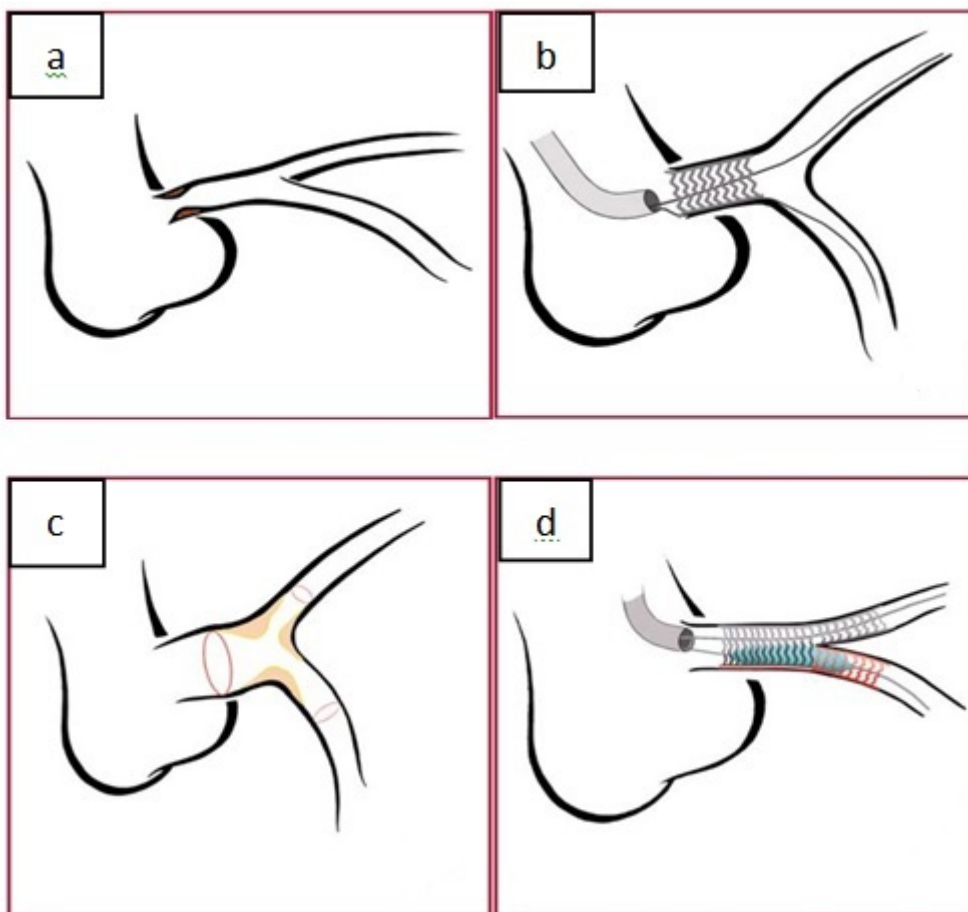
No histoloģiskā skatu punkta LM ir muskuļu tipa artērija, kas sākas tieši no aortas. LM ostija daļā trūkst adventīcijas slāņa un šajā daļā mēdijas slānī ir daudz muskuļu šūnas un elsatīgie audi, kā arī ostiju ietver aortas muskuļu šūnas. Šajā vietā elastiskais komponents ir vairāk kā jebkurā citā koronāro artēriju segmentā.

LM bojājuma PCI iznākumus būtiski ietekmē LM anatomija. Ja bojājums ir lokalizēts ostiāli vai ķermenī (2.1.1.b. attēls), neskarot LM bifurkācijas zonu, tad LM PCI ilgtermiņa iznākumi ir labāki, bet ja LM stenoze ir lokalizēta bifurkācijas zonā, tad PCI risks ir augstāks (9-14) (2.1.2.attēls). Tādēļ īpaša uzmanība jāpievērš definējot, aprakstot un ārstējot LM bifurkācijas. Pēc Eiropas Bifurkācijas Kluba definīcijas bifurkācijas bojājums ir koronārās artērijas sašaurinājums, kas atrodas pie nozīmīga sānu zara (SZ) vai ietver nozīmīgu SZ. Savukārt, nozīmīgs SZ plašākā nozīmē ir koronārās artērijas zars, kura zaudēšana jeb oklūzija

būtu klīniski nozīmīga, ņemot vērā simptomātiku, išēmijas lokalizāciju un plašumu, išēmijas zonas “dzīvotspēju” (*viability*), kolaterāles un kreisā kambara funkciju (15-17).



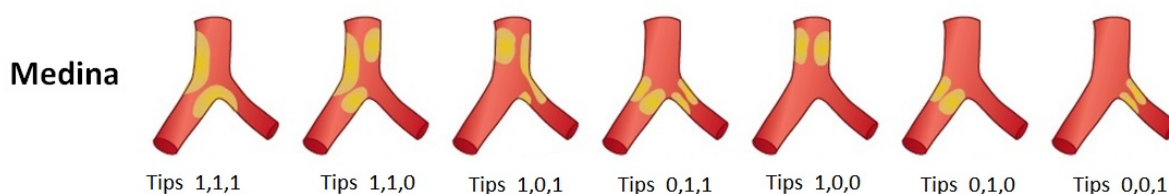
2.1.1.attēls. a. Sirds un koronārās artērijas. b. LM anatomija.



2.1.2.attēls. a.LM ostiāla stenozē. b.PCI ostiālai LM stenozēi. c.LM bifurkācijas bojājums. d.PCI LM bifurkācijas bojājumam. (17).

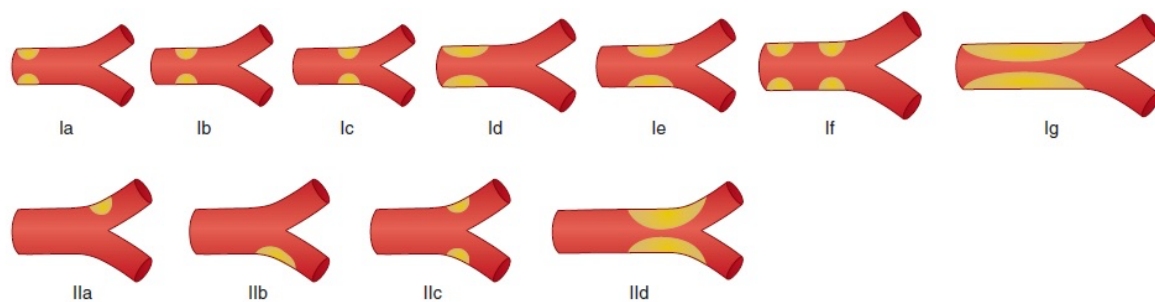
Tā kā LCx un LAD artērijas vienmēr apasiņo nozīmīgu miokarda daļu, tad komplikāciju rezultātā var rasties liela išēmijas zona, kas var būtiski ietekmēt kreisā kambara funkciju, kā arī rezultēties tūlītējā vai vēlākā fatālā iznākumā.

Visvecākā klasifikācija, kas iedala koronārās artērijas stenozes pēc to sarežģītības pakāpes, attiecināma uz visām koronārajām artērijām un tā pirmo reizi tika publicēta 1988.gadā Amerikas kardiologu koledžas un Amerikas sirds asociācijas (ACC/AHA) PCI vadlīnijās un vēlāk tika vēl nedaudz modificētas, iedalot koronāro artēriju bojājumus A, B (B1 un B2) un C tipā attiecīgi pēc sarežģītības pakāpes (18, 19). Lai precīzāk varētu plānot terapijas taktiku, ir izveidotas klasifikācijas arī atsevišķiem koronāro artēriju bojājumu veidiem. Literatūrā ir aprakstītas vairākas bifurkāciju bojājumu klasifikācijas (20-26), kas lielākoties ir līdzīgas un dažreiz grūti iegaumējamas. Vispopulārākā ir Medina klasifikācija (2.1.3.attēls), kas ir vienkārša un praktiska, taču tā neņem vērā bifurkācijas leņķi un proksimālā segmenta izmērus (27).



2.1.3.attēls. Medina bifurkāciju klasifikācija (17).

LM bifurkācijas klasifikācija ir būtiska, ņemot vērā paša bojājuma un komplikāciju augsto mortalitāti. Salīdzinot ar bifurkācijām, kas neietver LM, LM bifurkācijas bieži ir ar lielāku bifurkācijas leņķi. Ļoti būtisks ir fakts, ka, zaudējot vienu no zariem (LAD vai LCx), klīniskais iznākums var rezultēties ar nāvi, kamēr citai bifurkācijai sekas var būt daudz maznozīmīgākas. Salīdzinot ar citām bifurkācijām, lielāka reziduālā stenoze LAD vai LCx osijā var rezultēties ar biežākām mērķa bojājuma revaskularizācijām (TLR - *target-lesion revascularization*) vai nozīmīgiem nelabvēlīgiem kardiāliem notikumiem (MACE - *major adverse cardiac events*). 2009.gadā tika aprakstīta jauna LM bojājumiem paredzēta klasifikācija, kas apraksta gan LM ostija, stumbra, gan bifurkācijas bojājumus (28) (2.1.4. attēls).



2.1.4.attēls. LM bojājumu klasifikācija (17).

Šajā klasifikācijā pirmā tipa (Tipes I) bojājumi ietver tikai LM ostiju, vai ķermeni, neietverot LAD vai LCx ostijas, attiecīgi: Ia tipa bojājumi ietver tikai LM ostiju, Ib tipa – tikai LM ķermeni, Ic – distālu ķermeņa bojājumu, neiekļaujot bifurkāciju, Id – proksimāls bojājums, kas ietver Ia un Ib variantus, Ie – distāls bojājums, kas ietver Ib un Ic variantus, Ig tipa – ietver visu LM neiekļaujot bifurkāciju. Otrā tipa bojājumi ietver vienu vai abas (LAD un/vai LCx) SZ ostijas, attiecīgi: IIa tipa – ietver ostiālu LAD vai LCx stenozi, IIb tipa - ietver garāku stenozi no LAD vai LCx ostijas, kas pāriet uz LM distālo daļu, IIc tipa – ietver LAD un LCx ostijas, neiekļaujot proksimālo LM daļu, IId – iekļauj gan distālo LM daļu, gan LAD un LCx ostijas (28).

LM tiek definēts kā “protektēts”, ja uz vismaz vienu no abām atejošajām artērijām (LAD vai LCx) ir labi funkcionējošs šunts. Ja šāda labi funkcionējoša šunta nav, tad LM tiek definēts kā “neprotektēts” t.i. neprotektēta LM koronārā artērija (*ULMCA, unprotected left main coronary artery*) (29). Šajā darbā analizētas un pētītas tieši ULMCA, jo to klīniskā nozīme ir daudz lielāka. Nozīmīgas LM stenozes ir sastopamas aptuveni 5-7 % pacientu, kam tiek veikta koronārā angiogrāfija (30, 31), kā arī ir aprakstīta LM slimības sastopamība ģimenēs (32). Izolēta LM slimība ir sastopama reti, un īsāks LM stumbra garums ir saistīts ar LM stenozes biežāku sastopamību bifurkācijā (33). Visbiežāk LM bojājums skar bifurkāciju zonu - aptuveni 70 % gadījumu un aptuveni 1/4 gadījumu ir skarts LM ostijs (34).

Koronāro artēriju slimība ir gandrīz vienmēr saistīta ar aterosklerozes izraisītu asinsvada sašaurināšanos (stenoze) un/vai slēgšanos. Aterosklerozes process asinsvadu sienā sākas jau cilvēka jaunībā, kad jau var veidoties ateroma, kas, savukārt, tālāk attīstās par nobriedušu aterosklerotisku plāksni. Nobriedušu aterosklerotisku plāksni veido 2 galvenās sastāvdaļas, kurām katrai ir raksturīgs celulārais sastāvs. Lipīdu kodols galvenokārt ir veidojies no nekrotiskiem monocītiem, ko sauc par „putu šūnām”, un kas migrējot iekšā intīmā, pārstrādā

tur esošos lipīdus. Savukārt, saistaudu matrikss ir veidojies no gludās muskulatūras šūnām, kas migrējušas no mēdijas slāņa uz intīmu, proliferējušas un pārveidojušās par fibrotisko kapsulu apkārt lipīdu kodolam (35).

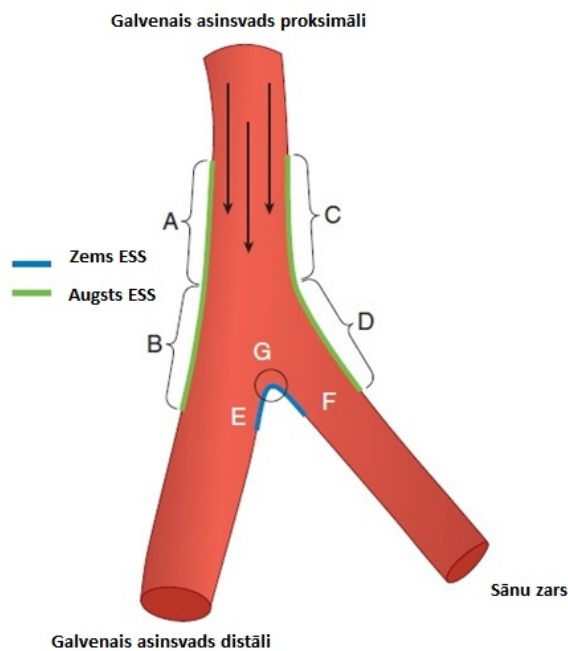
LM bifurkācijas bojājumu ateroskleroze īpatnības

Tā kā lielāka daļa LM bojājumu skar tieši bifurkāciju, ir būtiski izprast šo bojājumu veidošanās mehānismus un īpatnības. Ņemot vērā pulsātilos apstākļus, koronāro artēriju izlocījumus, miokarda kontrakcijas un relaksāciju, kā arī izteiktu koronāro artēriju dalīšanos jaunos zaros, asins plūsma koronārajās artērijās ir kompleksa. Visi šie apstākļi noved pie dažādas intensitātes asinsvada sienīgas endoteliālā bīdes sprieguma (EBS, ESS, *endothelial shear stress*). Bifurkāciju komplekso hemodinamisko plūsmu izmaiņas ietekmē ateromas lokalizāciju un progresēšanu (36-38).

Gan autopsiju materiālā, gan pētījumos ar intravaskulāro ultraskaņu (IVUS, *intravascular ultrasound*) ir dokumentēts, ka ateroskleroze koronārajās bifurkācijās visbiežāk izveidojas abu zaru, t.i. galvenā zara (GZ) un sānu zara, laterālajās sienās un mazāk, kā arī retāk artēriju sadalīšanās vietā jeb karīnā (2.1.5. attēls) (39-46). Pētījumā, kur tika izmantota kompjūtera tomogrāfijas metode, aterosklerotiska plāksne bifurkācijas karīnā tika konstatēta 31 % gadījumos. Visos šajos gadījumos ateroskleroze bija arī pārējās bifurkācijas daļās (47).

Endoteliālais bīdes spriegums

Asins plūsmu izmaiņas koronāro artēriju bifurkācijās, kas manifestējas kā dažāda veida ESS, ietekmē ateroskleroze attīstību un lokalizāciju bifurkācijā. ESS ir tangenciāls spēks, kas iedarbojas uz asinsvada sienīgas endotēlija virsmas tādējādi radot asins plūsmas berzi. EBS aprēķina izmantojot asins viskozitāti (μ) un aksiālā asins plūsmas ātruma radiālo komponenti (dv/dy), kas iedarbojas uz sienīgas endotēlija virsmu ($ESS = \mu \times dv/dy$), un tiek matemātiski izteikts spēks vienībās uz iedarbības laukumu (piem. N/m^2 vai Paskāls/ m^2 vai Dins (*dyne*)/ cm^2 , kur $1 N/m^2 = 1 Paskāls = 10 dyne/cm^2$) (17, 48).



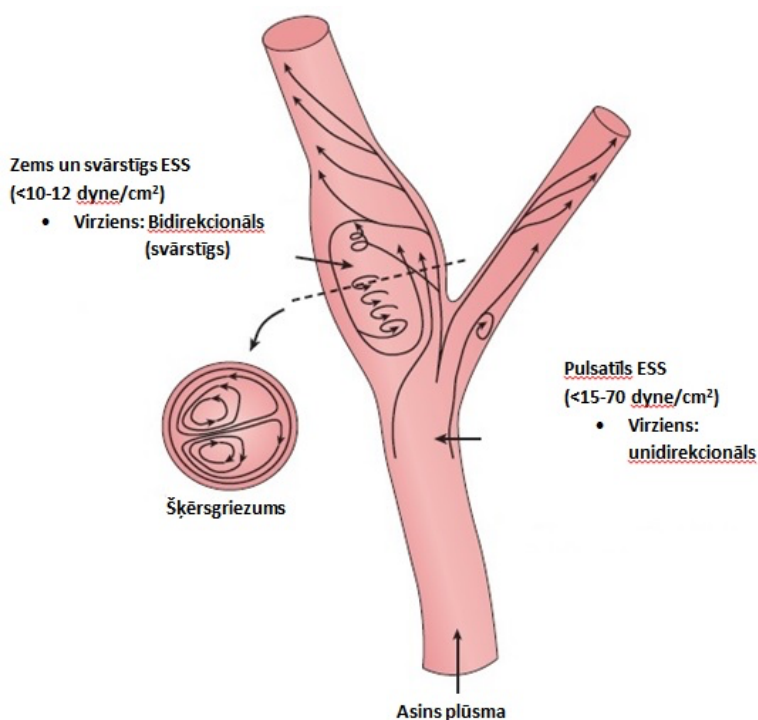
2.1.5.attēls. Morfometriska bifurkācijas analīze (46). Attēls demonstrē kā nestentētiem aterosklerotiskiem bojājumiem bifurkācijas zonas tika iedalītas pēc lokalizācijas: A – galvenais zars proksimāli; B – galvenā zara distālās daļas laterālā siena; C – galvenā zara siena sānu zara pusē; D – sānu zara laterālā siena; E – galvenais zars distāli karīnas pusē; F – sānu zars karīnas pusē; G – karīna.

Asins plūsmas modeļi

Asins plūsmas pulsatīlais raksturs kombinācijā ar koronāro artēriju kompleksām ģeometriskām konfigurācijām nosaka EBS veidošanās modeļi, ko raksturo plūsmas virziens un lielums (36, 49, 50). Relatīvi taisnā artērijas posmā EBS ir pulsatīls un vienvirziena ar lielumu, kas sirds cikla robežās variē no 15 līdz 70 dyne/cm² un veido pozitīvu vidējo rādītāju laika vienībā (2.1.6. attēls). Pretēji ir ģeometriski neregulāros posmos, kur laminārā plūsma sadalās un pulsatīlā plūsma ģenerē zemu un/vai svārstīgu EBS (51-53). Zems EBS tipiski veidojas izlocījumu iekšējās malās un kā arī pirms stenozes (54). Svārstību EBS saksturojas ar nozīmīgām izmaiņām gan plūsmas virzienā (bidirekcionāla), gan plūsmas lielumā sistoles un diastoles laikā, kas, savukārt, rezultējas ļoti zemā vidējā rādītājā laika vienībā (*time-average*), kas bieži ir tuvu nullei (2.1.6 attēls) (51-53). Svārstību EBS veidojas galvenokārt pēc stenozes, bifurkāciju laterālajās sienās un zaru dalīšanās vietu tuvumā (36, 38, 53, 54). Paralēli temporālām (*temporal*) svārstībām, EBS ir pakļauts arī nozīmīgam telpiskām (*spatial*) svārstībām ļoti īsā posmā, it īpaši ģeometriski neregulāros asinsvada posmos, kas, savukārt,

rezultējas ar augstu telpisko gradientu (*spatial gradients*), kam ir nozīme aterosklerozes veidošanās procesā (38, 55-57).

Artēriju bifurkācija vai zaru sadalīšanās vieta rada anatomisko substrātu traucētas plūsmas attīstībai. Tas notiek, jo daļa asins plūsmas pēkšņi ir pakļauta virziena maiņai no pilnīgi taisnas plūsmas, mainoties sānu zaru virzienā. Tā rezultātā notiek plūsmas sadalīšanās un attīstās sekundārs plūsmas modelis, kas bieži manifestējas kā virpulis. Šīs izmaiņas veido zemu un svārstīgu EBS, kā arī zemu sienas spiediena gradientu galvenā zara un sānu zaru laterālā sienā (2.1.5. attēls un 2.1.6. attēls) (46, 58-61). Savukārt, augsts EBS veidojas karīnas rajonā (62). Šīs EBS variāciju modeļi atspoguļojas arī anatomiskai aterosklerozes izplatībai koronāro artēriju bifurkācijās (17).

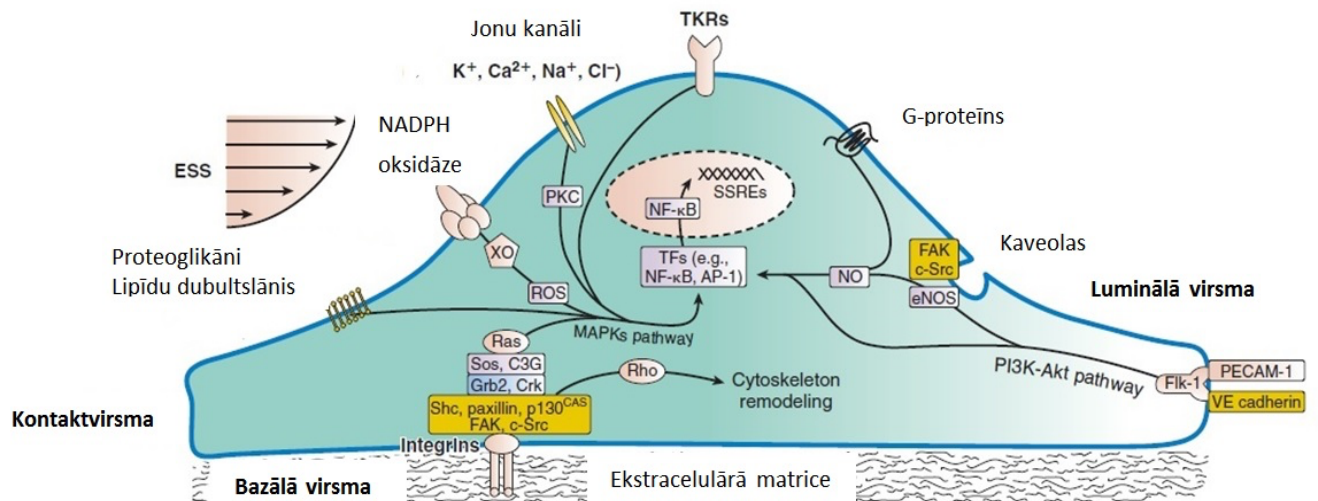


2.1.6. attēls. Pulsatīla, zema un svārstīga EBS atspoguļojums bifurkācijā (17).

Endoteliālais bīdes spriegums un arteriālas pangas veidošanās

Artērijas posmos ar traucētu plūsmu zems EBS, samazinot endotēlija slāpekļa oksīda sintēzes (eNOS) mesindžera ribonukleīdskābes (mRNA) un proteīnu ekspresiju, samazina slāpekļa oksīda (NO) biopieejamību, tādējādi pakļaujot endotēliju aterogēnam efektam, ko veido lokālie un sistēmiskie riska faktori (2.1.7. attēls.) (63-66).

Papildus, zems ESS samazina (*downregulates*) prostaciklīnu (endotēliju vazodilatējoša viela) veidošanos (39, 51), vienlaicīgi palielinot (*upregulating*) endotelīna-1 produkciju (51, 65, 66), tādējādi veicinot aterosklerozi. Zems EBS veicina asinvada permeabilitāti un zema blīvuma lipoproteīna holesterīna (ZBLH) uzņemšanu šūnā, tādējādi paaugstinot oksidatīvo stresu, kas, savukārt, veicina iekaisuma procesu. Zems EBS veicina arī asinsvada sieniņas gludo muskuļšūnu migrāciju, diferencēšanos un proliferāciju, kā arī asinsvada sieniņas un plāksnes fibrozās cepurītes (*cap*) ekstracelulārās matricēs degradāciju (61). Sērijveida intravaskulārās ultraskaņas un imūnhistoķīmiskās analīzes rezultāti ar diabētu un aterosklerozi slimo cūku modeļos demonstrēja, ka zems EBS bija neatkarīgs riska faktors plāksnes lokalizācijai, attīstībai un progresijai līdz augsta riska pangai ar raksturojošām komponentēm, kā intensīva lipīdu uzkrāšanās, iekaisums, plāna fibrozā cepurīte, iekšējās elastīgās membrānas fragmentācija, mēdijas jeb muskuļu slāņa samazināšanās un izteikta remodelācija (61). Vēl vairāk, zema EBS bazālajam lielumam bija nozīmīga saistība ar augsta riska pangas raksturojošo faktoru smaguma pakāpi apsekošanas laikā. Zema EBS vietās, kurās bija attīstījusies augsta riska aterosklerotiskā plāksne, tika novērota arī izteikta ekspansīva remodelācija, kas tālāk nodrošināja zema EBS apstākļus pat neskatoties uz to, ka notika nepārtraukta plāksnes augšana. Tādējādi tika veicināts līdzīgi kā “apburtais loks” starp zemu EBS, izteiktu ekspansīvu remodelāciju un augsta riska plāksnes rādītājiem (61). Proksimālā asinsvada sieniņa bifurkācijā, kas atrodas pretēji karīnas lokalizācijai, ir vieta ar viszemāko EBS un vislielāko risku augsta riska plāksnes attīstībai un ruptūrai. Svarīgi zināt, ka tieši šajā vietā gadījumā, ja tiek veikta PCI ar 2 stentiem, var veidoties vairāki stratu slāņi ar iespējamu nepilnīgu stenta apozīciju un nevienmērīgu stratu ekspansiju. Šī atradne var daļēji izskaidrot sliktākus klīniskos iznākumus bifurkāciju angioplastijām, neskatoties uz izmantoto PCI tehniku (67). Pašlaik visdaudzsološākā metode pētītu attiecību starp EBS un asinsvada patobioloģiju ir metode, ko sauc par vaskulāro profilēšanu (*vascular profiling*), kas izmantojot IVUS un koronāro angiogrāfiju, var veidot precīzu trīsdimencionālu modeli tālākai datu analīzei. EBS diagnostika paliek populāra arī izmantojot tādas diagnostikas metodes, kā kompjūtertomoģrafija (CT) un magnētiskā rezonanse (MR) (17).



2.1.7. attēls. ESS loma aterosklerozes procesā (17). TKRs – tirozīna kināzes receptori; NADPH - nikotīnamīda adenine dinukleotīda fosfāts; XO – ksantīna oksidāze; PECAM-1 – trombocīta endotēlija šūnu adhēzijas molekula-1; MAPKs pathway – mitogēna aktivēto proteīnkināžu ceļš; ROS – reaktīvā skābekļa suga; PKC – proteīnkināze C; NO – slāpekļa oksīds; eNOS – endotēlija slāpekļa oksīda sintetāze; PI3K-Akt pathway – fosfoinositīda-3-kināzes-Akt ceļš; TFs – transkripcijas faktori; NF-κβ – nukleārais factors kappa-beta; AP-1 - aktivētājproteīns-1; SSREs – bīdes sprieguma atbildes elementi; VE cadherin – asinsvada endotēlija kadherīns; Cytoskeleton remodeling – citoskeleta remodelācija; Integrin – integrīni; EBS – endoteliālais bīdes spriegums

2.2. LM bojājuma invazīva ārstēšana

Pacientiem ar stabilu slodzes stenokardiju 5-9% gadījumu konstatē nozīmīgu LM bojājumu. Šiem pacientiem ir augsts mortalitātes risks, ja slimība tiek ārstēta tikai medikamentozi (68, 69) un mūsdienās jau zināms, ka ārstējot ar PCI metodi vai KAŠ metodi pacientiem izdzīvošanas iespējas ir būtiski lielākas kā ārstējot tikai medikamentozi (70). Arī akūtā situācijā, piemēram, pacientiem ar bez ST-segmenta-elevāciju miokarda infarktu (NSTEMI) nozīmīgu LM bojājumu atrod apmēram 5-10 % gadījumu (71-73) un kopumā ar akūtu koronāru sindromu 12 % gadījumu (NSTEMI un ST-segmenta-elevāciju miokarda infarkts – STEMI) (74).

2.2.1. Indikācijas revaskularizācijai pacientiem ar LM bojājumu

Eiropas revaskularizācijas vadlīnijās norādīts, ka revaskularizācija (PCI vai KAŠ) var būt indicēta pacientiem ar plūsmu limitējošu koronārās artērijas stenozi ar mērķi samazināt miokarda išēmiju un tās nelabvēlīgu klīnisko manifestāciju, tādējādi uzlabojot pacienta prognozi. Kopumā indikācijas revaskularizācijai pacientiem ar stabilu slodzes stenokardiju vai „klusu” išēmiju norādītas Tabulā 2.2.1.1. Ir svarīgi atdalīt divas būtiski atšķirīgas klīniskas situācijas t.i. revaskularizācija pacientam ar stabilu slodzes stenokardiju vai pacientam akūtā situācijā – STEMI vai NSTEMI. Attiecīgi indikācijas un rekomendācijas revaskularizācijai akūtā situācijā un hroniska koronāra sindroma gadījumā būtiski atšķiras. Atšķiras arī apsvērumi un rekomendācijas revaskularizācijas metodes izvēlei abās klīniskajās situācijās izvēloties PCI vai KAŠ ārstēšanas metodes. Kā arī būtiski ir uzsvērt, ka abu metožu salīdzināšana tiek veikta tikai tiem pacientiem, kam ir iespējams veikt ķirurģisku iejaukšanos. Pacientiem, kam klīnisku vai citu apsvērumu, kā, piemēram, reliģiskas piederības (piemēram, Jehovas liecinieki) vai citu klīnisku apsvērumu dēļ ķirurģiska iejaukšanās paredz daudz lielāku mortalitātes risku, izvērtējot individuālo gadījumu, priekšroka tiek dota mazāk invazīvai metodei t.i. PCI.

Tabula 2.2.1.1 Indikācijas revaskularizācijai pacientiem ar stabilu slodzes stenokardiju vai „klusu” išēmiju (75).

KSS apjoms (anatomiski un/vai funkcionāli)		RK	Līmenis ^d
Prognozes uzlabošanai	LM ar stenozi >50 % ^a	I	A
	Proksimāla LAD stenoze >50 % ^a	I	A
	Divu vai trīs artēriju slimība ar stenozi >50 % ar samazinātu KK funkciju (KK EF <35 %) ^a	I	A
	Liela išēmijas zona (>10 % no KK) vai slikts FFR mērījums ^b	I	B
	Atlikušas vienas funkcionējošas koronārās artērijas stenoze >50 % ^a	I	C
Simptomu mazināšanai	Jebkura koronāro artēriju stenoze >50 % ^a pacientam ar stabilu slodzes stenokardiju vai tās ekvivalentu, kas nepakļaujas medikamentozai terapijai ^c	I	A

KSS – Koronāra sirds slimība; FFR – frakcionālā plūsmas rezerve (*Fractional flow reserve*); KK – Kreisais kambaris; EF – izsviedes frakcija (*Ejection fraction*); RK – Rekomendāciju klase

^a ar dokumentētu išēmiju vai FFR ≤0,80 vai iwFR ≤0,89 pie diametra stenozes <90%, vai >90% stenoze nozīmīgā artērijā

^b FFR ≤0,75

^c ņemot vērā pacienta līdzestību un vēlmi lietot antianginālu terapiju

^d Pierādījumu līmenis

2.2.2. Invazīva ārstēšana vai koronāro artēriju šuntēšanas operācija

2.2.2.1. Akūts miokarda infarkts

Aptuveni 12 % pacientu, kas tiek stacionēti ar akūtu koronāru sindromu jeb akūtu miokarda infarktu (MI) ir nozīmīga kreisās koronārās artērijas stumbra stenoze (74). Pacienti ar akūtu MI dēļ ULMCA trombozes vai kritiskas stenozes ir salīdzinoši neliela, bet kritiski slima pacientu apakšgrupa, kurai bieži ir raksturīgs kardiogēns šoks iestāšanās brīdī, reanimācijas pasākumi sirds apstāšanās dēļ prehospitalā etapā un augsts intrahospitalo nelabvēlīgo kardiālo notikumu risks (76, 77). Šādiem kritiski slimiem pacientiem, ātra un pilnīga artērijas nosprostošanas likvidēšana un reperfūzija ir būtisks faktors, kas uzlabo pacienta prognozi. Kamēr galvenās PCI priekšrocības akūta MI gadījumā ir ātrāk pieejama un izpildāma galvenā asinsvada bojājuma revaskularizācija un zemāks insulta risks, izmantojot KAŠ biežāk iespējama pilna revaskularizācija, ar iespēju vienlaicīgi koriģēt visu koronāro asinsvadu nozīmīgus bojājumus. Savukārt, akūta MI gadījumā jāreķinās ar augsto kaitīguma risku KAŠ gadījumā, ko rada pielietotā ekstrakorporālā asinsrite jau išēmijā esošam miokardam (73).

Retrospektīvā, 2 centru, starptautiskā novērojuma pētījumā tika analizēti 48 pacienti, kuriem tika veikta neatliekama PCI dēļ ULMCA bojājuma, 45 % no šiem pacientiem bija kardiogēns šoks. Neskatoties uz to, ka šajā pētījumā bija smagi slimi pacienti, rezultātu analīzē konstatētais nelabvēlīgo kardiālo notikumu biežums bija pieņemams. Pēc angiogāfiskajiem

kritērijiem procedūra tika veikta veiksmīgi 92 % pacientu. Kopējā intrahospitālā mirstība bija 21 %, kam par iemeslu visos gadījumos bija noturīga multiorgānu mazspēja. Nelabvēlīgus kardiālus notikumus konstatēja 25 % pacientu, kas tika definēti kā nāve, miokarda infarkts, stenta tromboze, un mērķa artērijas revaskularizācija. Pacienti, kas tika stacionēti ar kardiogēnu šoku, stacionārā mirstība bija 32 %. Viena gada apsekojumā stacionārā izdzīvojušo pacientu mirstības rādītājs bija 10,5 %, bet 18,4 % pacientu piedzīvoja turpmākus nelabvēlīgus kardiālus notikumus. Stacionārā izdzīvojušiem pacientiem ilgtermiņa prognoze bija lieliska ar aprēķināto 1 gada izdzīvošanu 89,5 % (78).

Ir pieejams ierobežots datu daudzums par akūtām KAŠ operācijām pacientiem ar akūtu MI dēļ nozīmīgas ULMCA slimības. Pēc viena pētījuma datiem tika ziņots par 19% intrahospitālo mirstību pacientiem ar AKS un nozīmīgas ULMCA slimību, kuriem tika veikta KAŠ. Apakšgrupu analīzē tika konstatēts, ka pacientiem ar kardiogēnu šoku pirms operācijas, un kuriem attīstījās zems sirds izsviedes stāvoklis un multiorgānu mazspēja pēc operācijas, intrahospitālās mirstības līmenis bija daudz augstāks, proti 75 % (79). Citā pētījumā tika ziņots par 13 pacientiem ar akūtu MI un nozīmīgu ULMCA stenozi, kuriem tika veikta KAŠ operācija (80). Šajā pētījumā perioperatīvā mirstība visai pacientu grupai kopumā bija 46 %, savukārt, kardiogēnā šoka apakšgrupā, tas bija augstāks par 53 %.

Mūsdienu vadlīnijas visiem pacientiem ar STEMI un pacientiem ar nestabilu klīniku BSTEMI gadījumā, paredz primāru PCI kā izvēles revaskularizācijas metodi, ja to var veikt vadlīnijās norādītajā laikā un attiecīgi primāra vai akūta KAŠ metode tiek pielietota atsevišķos gadījumos, kad PCI metode nevar tikt pielietota (75, 81). Savukārt, ņemot vērā randomizētu pētījumu neesamību BSTEMI situācijās, kad ir iespējams panākt pacienta klīnisku stabilizāciju, esošie dati un vadlīnijas norāda, ka revaskularizācijas metodes izvēlē jāvadās pēc stabila koronāra sindroma vadlīnijām un lēmumu pieņemšanas aspektiem. Tai skaitā pacientiem ar LM vai vairāku artēriju slimību, ņemot vērā nesenu datu analīzi, kas apkopojā 1246 BSTEMI pacientus no BEST, PRECOMBAT un SYNTAX pētījumiem, kas demonstrēja mazāku primāro iznākumu (nāve, MI, Insults) skaitu KAŠ grupā (attiecīgi, 13,4 % KAŠ un 18 % PCI grupās, $p=0,036$) (82). Anatomiski sarežģītos gadījumos vadlīnijas rekomendē izmantot Syntax score kā papildus palīg līdzekli lēmumu pieņemšanā pacientiem ar vairāku artēriju slimību. Vairāku artēriju slimību kā būtisks faktors ir pacientiem ar cukura diabētu, kur neseni dati norāda iespējams KAŠ metodes pārkumu par PCI (83).

2.2.2.2. Stabila slodzes stenokardija

Vairākus gadu desmitus KAŠ operācija bija standarta izvēles metode pacientiem ar nozīmīgu LM bojājumu un iespējamu operatīvu terapiju. Šāds uzskats lielākoties pastāvēja balstoties uz CASS reģistra (*Coronary Artery Surgery Study registry*) (84) datiem, kas norādīja uz 2 būtiskām patofizioloģiskām īpašībām, kas iespējams samazina PCI efektivitāti LM bojājumu gadījumā. Pirmkārt, līdzpat 80 % gadījumu LM bojājumā iesaistīta LM bifurkācija, kas, ir zināms, ir saistīts ar lielāku restenozes risku. Otrkārt, līdz pat 80 % LM pacientu bojājums ir asociēts ar bojājumiem arī citās artērijās vai difūzu vairāku koronāro artēriju slimību, kad KAŠ piedāvā pilnu revaskularizāciju un labākus izdzīvošanas rādītājus neatkarīgi no tā vai iesaistīts LM bojājums (31, 85-87). Šie uzskati sakņojas arī senākos datos, kad 1980-os gados pirmie ULMCA balona angioplastijas mēģinājumi bija saistīti ar sliktiem agrīniem rezultātiem, jo diezgan bieži bija novērojamas koronāras disekcijas, pēkšņas artērijas slēgšanās, un restenozes (88-90). Agrīnie PCI reģistri ar parasto metāla stentu izmantošanu ULMCA bojājumiem arī uzrādīja augstu mirstību, it īpaši augsta riska pacientiem, piemēram, pacientiem ar akūtu koronāro sindromu (68, 91-95). Ar zālēm pārklāto stentu parādīšanās samazināja restenožu biežumu (60, 96, 97), kas potenciāli deva iespēju uzlabot ilgtermiņa rezultātus šai sarežģītajai pacientu daļai, un ir veicinājis tālāku attīstību, lai veidotu PCI kā līdzvērtīgu metodi ULMCA slimības ārstēšanā.

Salīdzinājumā ar iepriekšējām vadlīnijām (Tabula 2.2.2.2.1.) (98), 2014.gada ESC revaskularizācijas vadlīnijās attiecībā uz PCI un KAŠ, ņemot vērā rekomendāciju klasi un pierādījumu līmeni, abas metodes tika atainotas jau līdzvērtīgākas (Tabula 2.2.2.2.2.). Mūsdienu vadlīnijas 2018. gadā ietver jau zināmo lielo randomizēto pētījumu datus un augstāku pierādījumu līmeni rekomendācijās atspoguļo ne tikai PCI veikšanai, bet arī KAŠ metodei. Jaunākās vadlīnijas (75, 99) LM PCI paredz kā līdzvērtīgu ārstēšanas metodi ar augstāko pierādījumu līmeni pacientiem ar LM bojājumu un mazāk sarežģītu kopējo koronāro artēriju anatomiju (Syntax skaitlis 0-22). Savukārt pārējās situācijās KAŠ metodei ir lielāks pierādījumu līmenis, bet vadlīnijas paredz, ka lēmumu pieņemšanā būtiskai lomai jābūt vairākiem faktoriem, tai skaitā ķirurģiskā riska izvērtēšanai, pilnas revaskularizācijas iegūšanai, pacienta dzīves kvalitātei, kā arī paša pacienta vēlmei tālākās terapijas izvēlē.

Tabula 2.2.2.2.1. Indikācijas KAŠ un PCI pacientiem - vadlīnijas (98).

KSS anatomija	KAŠ	PCI
	2010	2010
	RK-L ^a	RK-L ^a
LM (izolēts vai +1 AS ^b)	I A	IIa B
LM bifurkācijā (izolēts vai +1 AS ^b)	I A	IIb B
LM (2 vai 3 AS ^b ar SYNTAX ≤32)	I A	IIb B
LM (2 vai 3 AS ^b ar SYNTAX ≥33)	I A	III B

^a RK-L – rekomendāciju klase un pierādījumu līmenis.

^b AS – artērijas slimība.

Tabula 2.2.2.2.2. Indikācijas KAŠ un PCI pacientiem – vadlīnijas (31, 75).

KSS anatomija	KAŠ		PCI	
	2014	2018	2014	2018
	RK-L ^a	RK-L ^a	RK-L ^a	RK-L ^a
LM bojājums ar SYNTAX punktu skaitu ≤22	I B	I A	I B	I A
LM bojājums ar SYNTAX punktu skaitu 23-32	I B	I A	IIa B	IIa A
LM bojājums ar SYNTAX punktu skaitu >32	I B	I A	III B	III B

^a RK-L – Rekomendāciju klase un pierādījumu līmenis.

Lielāku reģistru dati, kā arī lielu randomizētu pētījuma dati apstiprina, ka LM PCI ir līdzvērtīga ārstēšanas metode salīdzinot ar KAŠ pacientiem ar ULMCA stenozi (13, 87, 100-109) (Tabula 2.2.2.2.3.). Protams būtiski ir uzsvērt, ka šie labie rezultāti ir sasniegti PCI veikšanai izmantojot jaunākas paaudzes DES un KAŠ veikšanā izmantojot maksimāli daudz arteriālos graftus (31). Ir publicēti vairāki randomizēti kontrolēti pētījumi (RCT), kas salīdzina KAŠ un PCI pie ULMCA slimības. Šie pētījumi apkopoti tabulā 2.2.2.2.3. No šiem pētījumiem EXCEL (*Evaluation of Xience versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization*) (110) un NOBLE (*Coronary Artery Bypass Grafting Vs Drug Eluting Stent Percutaneous Coronary Angioplasty in the Treatment of Unprotected Left Main Stenosis vai Nordic-Baltic-British left main revascularization study*) (111, 112) pētījumos, kuros aktīvi piedalījās arī Latvijas Kardioloģijas centrs, tika salīdzināti jau jaunākās paaudzes DES ar KAŠ un jau publicēti ilgtermiņa rezultāti.

EXCEL pētījumā tika randomizēti 1905 pacienti ar zemas vai vidējas pakāpes LM bojājuma anatomisko kompleksitāti (SYNTAX rezultātu ≤32) perkutānai koronārai intervencei izmantojot everolimus izdalošu stentu (EES) pret aortokoronāru šuntēšanu. Pētījums tika plānots ar pietiekamu statistisku spēku, lai secīgi izsekotu „ne-sliktāk” (*non-inferiority*) un „pārāk” (*superiority*) kritērijiem attiecībā uz nāves, MI vai insulta kopējiem primārajiem

galapunktiem. Kā primārais iznākums tika definēts MACCE, ko veidoja visu cēloņu nāve, insults vai miokarda infarkts 3 gadu apsekošanā. Pētījumam bija pietiekams statistiskais spēks (*powered*) „ne-sliktāk” (*non-inferiority*) analīzei ar *non-inferiority* robežu 4,2 procentpunkti. Sekundārie iznākumi ietvēra 30 dienu MACCE, ko veidoja visu cēloņu nāve, insults vai miokarda infarkts, kā arī 3 gadu MACCE, visu cēloņu nāve, insults vai miokarda infarkts un, būtiski, arī išēmijas balstītu revaskularizāciju. Šajā pētījumā tika konstatēts, ka primārais iznākums ar 3 gadu MACCE atbilda statistiski noteiktajiem „ne-sliktāk” (*non-inferiority*) kritērijiem ($p=0,02$), parādot PCI ar EES un KAŠ kā līdzvērtīgu LM bojājumu ārstēšanas metodi 3 un 5 gadu apsekojumos (attiecīgi, PCI 15,4 % vs KAŠ 14,7 %, $p=0,98$ 3 gados un 22 % vs 19,2 %, $p=ns$). Interesanti, ka arī sekundārais iznākums 3 gadu apsekojumā, kas ietvēra arī revaskularizāciju, neatšķīrās abās grupās (attiecīgi, 23,1 % vs 19,1 %, $p=0,10$), bet 5 gadu apsekojumā tomēr labvēlīgāku rezultātu KAŠ grupā (attiecīgi, 31,3 % vs 24,9 %, OR 1.39 (95% CI 1.13 to 1.71)). Pētījumā tika novēroti mazāk 30 dienu MACCE PCI grupā salīdzinot ar KAŠ grupu (attiecīgi, 4.9 % vs. 7.9 %; $p=0.008$) ar zemu mirstību abās grupās (attiecīgi, 1 % vs. 1.1 %; $p=0.82$), norādot uz agrīnu procedūras drošību PCI grupā. Savukārt, 5 gadu apsekojumā PCI grupā novēroja vairāk visu iemeslu nāvi (attiecīgi, 13 % vs 9,9 %, OR 1.38 (95% CI 0.2 to 6.1)) un išēmijas vadītu revaskularizācijas biežumu (attiecīgi, 16,9 % vs 10 %, OR 1.84 (95% CI 1.39 to 2.44)), bet MI un Insultu biežums abās grupās būtiski neatšķīrās. Jāņem, protams, vērā, ka sekundārie iznākumi EXCEL pētījumā nebija ar pietiekamu statistisko nozīmīgumu, jo nebija iekļauti pietiekami daudz pacientu sekundāro notikumu analīzei.

NOBLE pētījumā tika randomizēts 1201 pacients ar ULMCA perkutāna koronāra intervencei ar biolimus izdalošu DES pret aortokoronāru šuntēšanu. Vidējais SYNTAX skaitlis iekļautajiem pacientiem bija 22.1 +/- 7.7 punkti. Kā primārais iznākums tika definēts MACCE, ko veidoja visu cēloņu nāve, insults vai miokarda infarkts, kā arī jebkura revaskularizācija 5 gadu apsekošanā. Piecu gadu apsekojumā tika konstatēts, ka primārais iznākums MACCE ne tikai sasniedza statistiski noteikto „ne-sliktāk” (*non-inferiority*) kritēriju, bet arī to pārsniedza, parādot CABG pārkāpumu pār PCI grupu (attiecīgi, 19 % vs 28 %, $p=0,0002$). Apakšgrupu analīzē līdzīgi kā EXCEL pētījumā 30 dienu mirstību PCI grupā bija mazāka kā KAŠ grupā. Piecu gadu apsekojumā no sekundārajiem iznākumiem mirstības un insultu biežums neatšķīrās abās grupās. Savukārt, ne-periproceduālie miokarda infarkti un jebkuru revaskularizāciju biežums bija lielāks PCI grupā, kas arī noteica CABG pārkāpumu pār PCI grupu 5 gadu apsekojumā.

Kā pirmais lielais pētījums, kas randomizēja PCI pret KAŠ bija SYNTAX (*The Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery*) pētījums, kurā tika iekļauti "visi pacienti" (*all-comers*) ar 3 artēriju vai ULMCA slimību, tikai kā DES tika izmantots vecākās paaudzes stents – ar paklitakselu pārklāts stents, kuru mūsdienās vairs neizmanto. Tika arī iepriekš definēta un plānota apakšgrupu analīze ar ierobežotu statistisko spēku, iekļaujot tajā 705 pacientus ar, galvenokārt, distālu ULMCA slimību. Šim pētījumam kopumā pagaidām ir būtiska klīniskā nozīme, jo pētījumā jau publicēti 10 gadu apsekošanas rezultāti. SYNTAX bija multicentru pētījums, kurā aktīvi piedalījās arī Latvijas Kardioloģijas centrs. SYNTAX pētījuma 1 gada apsekošanas ULMCA pacientu apakšgrupas analīze (105) parādīja ka PCI grupā MACCE, nāves, miokarda infarkta vai insulta 12 mēnešu risks bija līdzīgs kā pacientiem pēc KAŠ (KAŠ 13,7% vs PCI 15,8 %; $p=0,53$). PCI grupā tika novērota biežāka TVR nepieciešamība, kam pretī bija nostādāms paaugstināts insultu biežums ķirurģijas pacientiem. *Post hoc* analīzē PCI pacientiem ar ULMCA un divu vai trīs artēriju slimību bija ievērojami vairāk primāro iznākumu, nekā tiem, kam bija izolēta ULMCA slimība vai kombinācijā ar vienas artērijas slimību (attiecīgi, 19,8 % un 19,3 % vs 7,1 % un 7,5 %). Analizējot 5 gadu apsekošanas rezultātus (113, 114), nāves biežums (KAŠ 14,6 % vs PCI 12,8 %; $p=0,53$) un MI biežums (KAŠ 4,8 % vs PCI 8,2 %; $p=0,10$) nebija būtiski atšķirīgs abām grupām, kamēr KAŠ grupā biežāk novēroja insulta attīstību (KAŠ 4,3 % vs PCI 1,5 %; $p=0,03$). Savukārt, PCI grupā tika novēroti biežāk TVR (KAŠ 15,5 % vs PCI 26,7 %; $p<0,001$). Būtiski neatšķirās arī MACCE biežums abām grupām gan zemas sarežģītības LM bojājuma grupā – SYNTAX punktu skaitu ≤ 22 (PCI 30,4 % vs KAŠ 31,5 %; $p=0,74$), gan vidējas sarežģītības LM bojājuma grupā – SYNTAX punktu skaitu 23-32 (PCI 32,7 % vs KAŠ 32,3 %; $p=0,88$). Apakšgrupā ar SYNTAX punktu skaitu ≥ 33 pacientiem pēc PCI novēroja biežāku TVR nepieciešamību (KAŠ 11,6 % vs PCI 34,1 %; $p<0,001$), kas arī veidoja nozīmīgāku MACCE biežumu PCI grupā (KAŠ 29,7 % vs PCI 46,5 %; $p=0,003$). Šī pētījuma ietvaros, ņemot vērā iesaistīto koronāro artēriju apmēru un bojājumu sarežģītības pakāpi, tika izveidota SYNTAX riska izvērtēšanas skala, kuras pielietojums iekļauts arī vadlīnijās un tiek plaši pielietots arī klīniskajā praksē (Tabula 2.2.2.2.1. un 2.2.2.2.2.). Analizējot 10 gadu apsekošanas rezultātus, LM pacientu apakšgrupā pacientiem pēc KAŠ bija lielāka mirstība kā PCI grupā (attiecīgi, 28 % vs 26 %, $p=0,019$).

Kopumā pieejamie randomizētie-kontrolētie pētījumi un metaanalīzes, kas analizē DES pret KAŠ pacientiem ar LM bojājumu parāda līdzvērtīgus un drošus rezultātus 5 gadu griezumā

atiecībā uz nāvi, MI un Insultu, it īpaši pacientiem ar vienkāršu un vidēji komplikētu asinsvadu anatomiju (115). Pagaidām tiek novērota ieguvumu atšķirība tieši laika aspektā, jo īstermiņa rezultāti norāda ieguvumus vairāk PCI grupā saistībā ar miokarda infarktu un periprocedurālu insultu, bet ilgtermiņa apsekojumos novērojot vairāk MI tieši PCI grupā. Ilgtermiņā arī atkārtota revaskularizācija tiek novērota biežāk PCI grupā (75).

Tabula 2.2.2.2.3. RCT apkopojums - PCI vs KAŠ pacientiem ar ULMCA slimību.

Pētījums	n	Stenta veids	Apsekojums, gadi (publicēts)	Gala iznākums	Rezultāti, %		p vērtība
					PCI	KAŠ	
1. SYNTAX Trial (105, 113, 116)	705	PES	1 (2011. g.)	MACCE	15,8	13,6	ns
				Nāve	4,2	4,4	ns
				MI	4,3	4,1	ns
				Insults	0,3	2,7	0,009
				Revaskularizācija	12,0	6,7	0,02
			5 (2014.g.) Syntax ≤22 Syntax 23-32 Syntax ≥ 33	MACCE	36,9	31,0	ns
				Nāve	12,8	14,6	ns
				MI	8,2	4,3	ns
				Insults	1,5	4,3	0,03
				TVR	26,7	15,5	<0,001
				MACCE	31,3	32,1	ns
				MACCE	32,3	32,7	ns
				MACCE	46,5	29,7	0,003
				Nāve	20,9	14,1	ns
				Insults	1,6	4,9	ns
TVR	34,1	11,6	<0,001				
			10 (2019.g.)	Nāve	27	24	ns
2. PRECOMBAT Trial (117, 118)	600	SES	1 (2011. g.)	MACCE ar TVR	8,7	6,7	ns (non-inferiority)
				MACCE bez TVR	3,3	4,0	ns (non-inferiority)
				Nāve	2,0	2,7	ns
				MI	1,3	1,0	ns
				Insults	0	0,3	ns
			5 (2015. g.)	MACCE	17,5	14,3	ns
				Nāve			ns
				MI			ns
				Insults			ns
				TVR	11,4	5,5	0,012
3. LEMANS Trial 2008 (106)	158		1 (2008.g.)	EF uzlabošanās	3,3	0,5	0,047
				MACCE-brīva izdzīvošana	71,2	75,5	ns
4. Boudriot et al 2011 (109)	201	SES	1 (2011.g.)	MACCE	1,0	13,9	ns (non-inferiority)
				Revaskularizācija	14,0	5,9	ns (non-inferiority)

Pētījums	n	Stenta veids	Apsekojums, gadi (publicēts)	Gala iznākums	Rezultāti, %		p vērtība
					PCI	KA Š	
5. EXCEL Trial (110, 119)	1905	EES	3 (2016.g.)	MACCE (primārais)	15,4	14,7	0,02 (non-inferiority) ns (superiority)
				MACCE ar Revaskularizāciju (sekundārais)	23,1	19,1	0,01 (non-inferiority) ns (superiority)
				Nāve	8,2	5,9	ns
				MI	8,0	8,3	ns
				Insults	2,3	2,9	ns
				TVR	10,9	7,2	0,006
				Revaskularizācija	12,9	7,6	<0,001
			5 (2019.g.)	MACCE (primārais)	22	19,2	ns
				MACCE ar Revaskularizāciju (sekundārais)	31,3	24,9	-
				Nāve	13	9,9	-
				MI	10,6	9,1	ns
				Insults	2,9	3,7	ns
				Revaskularizācija	16,9	10	-
6. NOBLE Trial (111, 112)	1201		5 (2016.g. un 2020.g.)	MACCE	28,0	19,0	0,0002
				Nāve	9	9	ns
				MI	8	3	0,0002
				Insults	4	2	ns
				Revaskularizācija	17	10	0,0009

2.2.3. Invazīvās ārstēšanas materiāli

2.2.3.1. Koronārie baloni

Perkutāna koronāra intervence, izmantojot tikai koronāros balonus ir visnenākā no metodēm jaunu koronāro bojājumu ārstēšanā un tiek izmantota reti atsevišķos gadījumos, jo PCI ar BMS un DES ir atzītas par izvēles metodēm ar mazāku komplikāciju un atkārtotu revaskularizāciju risku (120). Arī stenta restenožu situācijā intervence ar tikai balonu ir zaudējusi izvēles metodes statusu, kopš par pārākām atzītas metodes ar DES un zālēm pārklātu balonu (DEB, *drug eluting balloon*) (121). Šī metode tomēr ir noderīga atsevišķās klīniskās situācijās, kad stenta implantācija tehniski nav iespējama vai diametrā maziem asinsvadiem (< 2 mm), kā arī īpašās situācijās ar kritiski nozīmīgām stenozēm pacientiem, kam nepieciešama steidzīga operācija (31). Minēto iemeslu dēļ perkutāna koronāra intervence, izmantojot tikai koronāros balonus, nav aktuāla pacientiem ar nozīmīgu LM bojājumu un koronārie baloni galvenokārt izmantoti kā palīgmateriāli pirms vai pēc stentu vai citu metožu izmantošanas.

2.2.3.2. BMS

Koronārie stenti ir ļoti efektīvi ārstējot koronārās artērijas disekciju un ir būtiski samazinājuši akūtas KAŠ nepieciešamību, jo piedāvā būtiski mazāku pēkšņas asinsvada obstrukcijas risku, salīdzinot ar PCI ar balonu. Pārklātie BMS var būt dzīvību glābjoša metode tādās retās situācijās kā asinsvada ruptūra. Salīdzinot ar PCI ar balonu, PCI ar BMS piedāvā par 30 % mazāku restenozes risku (120). Kaut arī bijuši daudzi mēģinājumi uzlabot BMS dizainu, lai uzlabotu klīniskos rezultātus, stratu biezuma samazināšana pagaidām ir bijusi vienīgā metode, kas spēj nedaudz samazināt BMS restenožu biežumu (122, 123). Ņemot vērā 20-30 % angiogrāfiskās restenozes biežumu 6-9 mēnešu laikā pēc PCI, restenoze bieži tiek dēvēta par BMS „Ahileja papēdi” (120). Ņemot vērā pacientu klīniskās īpašības, kā arī dažādus koronāro bojājumu veidus, nav perkutānas intervences indikāciju, kas dotu priekšroku BMS stentiem, salīdzinājumā ar jaunākās paaudzes DES. Tāpat arī nav drošu klīnisko datu, kas norādītu būtisku atšķirību stenta trombozes biežumā pēc neplānotas vai nerekomendētas duālās antitrombotiskās terapijas pārtraukšanas (31, 124).

Ņemot vērā iepriekš minēto un potenciāli katastrofālo iznākumu in-stent restenozes gadījumā pacientiem pēc LM stentēšanas, LM bojājumu ārstēšanā priekšroka tiek dota PCI ar DES.

2.2.3.3. DES

Vecākās paaudzes DES

Ar BMS saistītais restenozes risks veicināja tālāku stenta dizaina attīstību un tika radīti stenti, kas veidoti no metāliskas stenta platformas, kas pārklāta ar polimēru, nodrošinot kontrolētu antiproliferatīvas vielas izdali – DES. Vecākās paaudzes DES izdala tādas antiproliferatīvas vielas kā sirolimus (piemēram, Cypher stents) vai paklitakselu (piemēram, Taxus stents). Samazinot neointīmas proliferāciju gan natīvajos koronārajos asinsvados, gan venozajos graftos, DES samazina gan angiogrāfiski, gan išēmijas indicētas restenozes mērķa asinsvada revaskularizāciju biežumu (125, 126). Tādējādi klīniskās restenozes risks, izmantojot vecās paaudzes DES, tika samazināts par 50-70 % salīdzinājumā ar BMS. Analizējot vairākus RCT, netika iegūti dati par būtisku ilgtermiņa atšķirību klīniskajos rezultātos, kā nāve un miokarda infarkts, salīdzinot vecās paaudzes DES un BMS (125, 127). Neskatoties uz labajiem rezultātiem restenozes riska mazināšanā, vecās paaudzes DES ir novērota tendence uz biežāku

vēlīnas stenta trombozes veidošanos (128-130), tāpēc šos stentus mūsdienās izmanto retāk un to vietu klīniskajā praksē ir ieņēmuši jaunākās paaudzes DES (131).

Jaunākās paaudzes DES

Jaunākās paaudzes DES raksturīga plānu stratu metāliska stenta platforma, kas izdala limus-bāzētu (*limus-based*) antiproliferatīvu vielu no izturīga polimēra ar uzlabotu biosaderību un zemāku polimēra masu, biodegradējošu polimēru vai no DES virsmas, kas nesatur polimēru. Jaunākie pētījumi ziņo jaunākās paaudzes DES pārākumu pār vecās paaudzes DES ne tikai efektivitātes, bet arī drošības ziņā (132-135). Jaunākās paaudzes DES nav lielāks vēlīno stenta trombožu risks un ilgtermiņa apsekojumā novērots, ka šajā ziņā tie ir vismaz tikpat droši kā BMS (31). Ņemot vērā jaunākās paaudzes DES efektivitāti un drošumu, to lietošana koronāro artēriju slimības ārstēšanā ir neierobežota. Līdz ar to indikācijas to lietošanai ir ne tikai vienkāršas PCI, bet arī PCI pacientiem ar cukura diabētu, ar difūzu koronāro artēriju slimību, akūtu miokarda infarktu, venozo koronāro graftu slimību, bojājumiem ar restenozi, hroniskām totālām oklūzijām (CTO, *chronic total occlusion*), kā arī pacientiem ar nozīmīgu LM slimību (131). Tāpēc jaunākās paaudzes DES ir jāuzskata un jālieto kā pamata terapijas metode, perkutāni ārstējot koronāru sirds slimību jebkurā klīniskā situācijā vai anatomiskā variantā. Jaunākās datu analīzes un pētījumi rāda, ka uzmanība un atturība attiecībā uz duālās antitrombotiskās terapijas ilgumu un tās pārtraukšanas risku pacientiem, kuriem jālieto jaunie perorālie antikoagulanti, kuriem nepieciešama nekardiāla ķirurģiska iejaukšanās, ir bijušas komplikācijas ar asiņošanu, vai zināma vai paredzama nelīdzestība medikamentu lietošanā, nav vairs pamatota un neierobežo jaunākās paaudzes DES lietošanas indikācijas (31, 124, 136).

2.2.3.4. BMS vs DES pacientiem ar LM bojājumu

Būtiski trūkumi lielākajai daļai iepriekšējās sadaļās minēto pētījumu, salīdzinot dažādu revaskularizācijas metožu izmantošanu, ir nepietiekama vai neesoša jaunāko paaudžu DES lietošana. Dažas randomizētu kontrolētu pētījumu meta-analīzes, kas salīdzina vecākas paaudzes DES ar BMS, apraksta vienādu kopējās nāves, kardiālas nāves un nefatāla miokarda infarkta risku, bet vienlaicīgi arī 50-70 % relatīvā riska redukciju (RRR) nepieciešamībai uz atkārtotu mērķa asinsvada revaskularizāciju, ja izmantots DES (125, 137). Jaunāko paaudžu DES ar plānu stratu stentu platformām, biokompatiblu (*biocompatible*) izturīgu vai

biodegradējošu (*biodegradable*) polimēru un limus-bāzētu (*limus-based*) antiproliferatīvo vielu ir efektīvāki un drošāki salīdzinājumā ar vecākas paaudzes DES un BMS (31). Izmantojot vecās paaudzes DES, atkārtotas revaskularizācijas bija jāveic par 10-20 % retāk kā pielietojot BMS (132, 133, 138, 139). Jaunākas paaudzes DES uzrāda vēl labākus rezultātus. Vairāki pētījumi ziņo aptuveni par 50 % zemāku risku stenta trombozēm, salīdzinot ar vecākas paaudzes DES (132, 133, 140, 141), kā arī zemāku stenta trombožu risku un par 20-30 % zemāku miokarda infarkta risku, salīdzinot ar BMS (137, 141, 142). Trīs RCT meta-analīze, kas iekļāva 4989 pacientus un salīdzināja jaunākas paaudzes t.i. everolimus DES ar vecākas paaudzes t.i. paklitaksel DES, ziņoja jaunākas paaudzes DES grupā zemāku nāves risku (attiecīgi, 3,2 % vs. 5,1 %; $P = 0.003$), zemāku kardiālas nāves un miokarda infarkta risku (attiecīgi, 4,4 % vs. 6,3 %; $P = 0.005$), kā arī zemāku stenta trombozes risku (attiecīgi, 0,7 % vs. 1,7 %; $P = 0.003$) trīs gadu apsekojumā (138). Savukārt, 26 RCT meta-analīze, kas iekļāva 11557 sievietes, ziņoja zemāku kopējās nāves vai miokarda infarkta incidenci, salīdzinot PCI ar jaunākas paaudzes DES, vecākas paaudzes DES un BMS (attiecīgi, 9,2 % vs. 10,9 % vs. 12,8 %; $p=0,001$) (133).

Ņemot vērā vairākkārt iepriekš minēto un potenciāli katastrofālo iznākumu stenta restenozes gadījumā pacientiem pēc LM stentēšanas, LM bojājumu ārstēšanā priekšroka tiek dota PCI ar DES un it īpaši ar jaunākās paaudzes DES. Meta-analīzē, kas iekļāva 44 pētījumus un 10342 pacientus, tika konstatēts zemāks mortalitātes, miokarda infarkta un revaskularizācijas risks pacientiem, kuriem LM terapijā izmantoja DES, salīdzinājumā ar BMS (102).

Līdz šim nav veidoti randomizēti kontrolēti pētījumi, kas tieši salīdzinātu jaunākās un vecākās paaudzes DES pacientiem ar LM bojājumu, bet ir pieejami netieši dati no meta-analīzēm. Mehilli et al. pētnieciskā komanda izveidoja 2 randomizētos pētījumus, kur vispirms tika salīdzināti savā starpā vecākās paaudzes DES un nākamajā pētījumā savukārt savā starpā salīdzinot jaunākās paaudzes DES.

Pētījumā ISAR-LEFT MAIN (*Drug-Eluting-Stents for Unprotected Left Main Stem Disease*) tika randomizēti 607 pacienti, kuriem LM ārstēšanā lietoja PES pret SES (87). Viena gada apsekojumā tika konstatēts, ka nav būtiskas atšķirības starp abiem stentiem attiecībā uz kopējo galamērķi nāvei, MI un TVR (attiecīgi, PES grupā 13,6 % vs SES grupā 15,8 %; $p=0,44$). Nebija arī būtiskas atšķirības drošas stenta trombozes biežumā (attiecīgi, PES grupā 0,3 % vs SES grupā 0,87 %; $p=0,57$) un angiogrāfiskās restenozes biežumā (attiecīgi, PES grupā 16,0 % vs SES grupā 19,4 %; $p=0,30$) abās grupās. Savukārt, jaunāks Song et al.

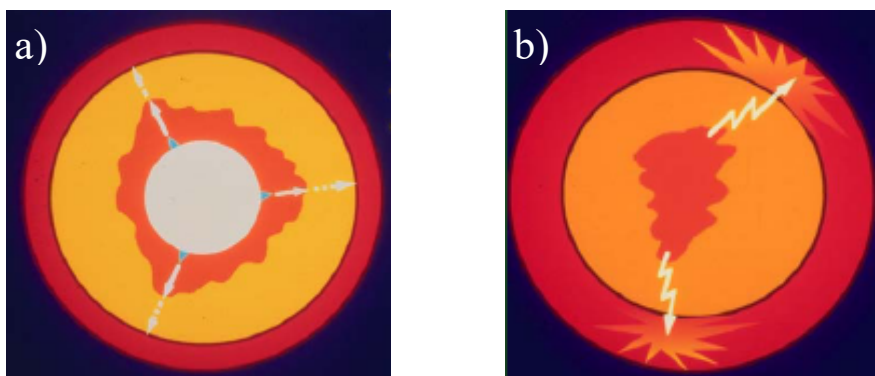
komandas nerandomizēts pētījums izvērtēja SES un PES izmantošanu tieši LM bifurkāciju ārstēšanā un ziņoja mazāku MACE un *Late loss* risku SES grupā (143).

Izvērtējot jaunākas paaudzes DES pacientiem ar LM slimību, ISAR-LEFT MAIN 2 pētījumā tika iekļauti 650 pacienti un randomizēti ārstēšanai ar zotarolimus pārklātu DES (ZES) un ar everolimus pārklātu DES (EES) (144). Arī šajā pētījumā viena gada apsekojumā tika konstatēts, ka nav būtiskas atšķirības starp abiem stentiem attiecībā uz kopējo galamērķi nāvei, miokarda infarktam un TVR (attiecīgi, ZES grupā 17,5 % vs EES grupā 14,3 %; $p=0,25$). Nebija arī būtiskas atšķirības drošas vai iespējamās stenta trombozes biežumā (attiecīgi, ZES grupā 0,9 % vs EES grupā 0,6 %; $p > 0,99$) un angiogrāfiskās restenozes biežumā (attiecīgi, ZES grupā 21,5 % vs EES grupā 16,8 %; $p=0,24$) abās grupās. Šī pētījuma pētnieciskā komanda secināja, ka jaunākas paaudzes DES atspoguļo līdzīgus efektivitātes rādītājus kā vecākās paaudzes DES ISAR-LEFT MAIN pētījumā. Savukārt, apkopojot un analizējot datus no abiem ISAR-LEFT MAIN pētījumiem, tika secināts, ka ilgtermiņa 3 gadu apsekojumā (145) efektivitātes dati starp vecākās paaudzes DES un jaunākas paaudzes DES ir līdzīgi attiecībā uz drošību un efektivitāti. Trīs gadu MACCE (nāve, miokarda infarkts, TLR un insults) bija līdzīgs abās grupās (attiecīgi, ZES un EES grupā 28,2 % vs PES un SES grupā 27,5 %; $p=0,86$). Apzinoties, ka šie dati iegūti no 2 RCT apkopojuma nevis no RCT, pārsteidzoši bija rezultāti, ka nozīmīgs riska faktors ilgtermiņa efektivitātei attiecībā uz MACE bija pacientiem jaunās paaudzes DES grupā. Šie dati būtu vēl jāapstiprina vai jānoliedz veicot RCT.

2.2.3.5. Griezošais balons

Griezošais balons (CB, cutting balloon), atšķirībā no parastā balona, pateicoties tā asmenīšiem, mazāk traumē artērijas sienīņu, bet vairāk modificē pašu aterosklerotisko plāksni. Rezultātā iespējams panākt lielāku artērijas lūmenu un samazināt disekcijas risku. CB radītās disekcijas ir mazākas un arī vieglāk kontrolējamas.

Griezošā un konvencionālā balona darbības mehānismi balondilatācijas laikā atspoguļoti 2.2.3.5.1.attēlā. Attēlā 2.2.3.5.1.A. attēlots, kā CB intervences laikā uz balona virsmas iestrādātie mikroasmenīši vienmērīgi iegriež aterosklerotisko plāksni. Maksimālais spiediens darbojas tikai asmenīšu vietā, tādējādi mazinās artērijas sienīņas barotrauma. Disekcija ir mazāka, viegli kontrolējama. Savukārt, attēlā 2.2.3.5.1.B. attēlots, kā konvencionālā balona intervences laikā maksimālais spiediens darbojas radiāli uz visu artērijas sienīņu, to plēšot. Tādēļ var rasties plaša, grūti kontrolējama disekcija.



2.2.3.5.1. attēls. Artērijas sašaurinājumu dilatācijas mehānismi.

Griezošais balons ir pirmā un pagaidām vienīgā ierīce, kurā kombinēti parastās (konvencionālās) balonangioplastijas elementi un mikroķirurģijas potenciālās iespējas. Griezošā balona virsmā izvietoti 3 - 4 asmenīši, kas ir 5 reizes asāki par jaunu ķirurģisko skalpeli. Asmeņu garums ir 10 vai 15 mm, bet augstums 0,010". Radiāli izvietotie asmenīši, veicot inflāciju angioplastijas laikā, incidē aterosklerotisko plāksni un asinsvada sieniņu. Savukārt, parastās angioplastijas laikā dilatācijas spēks uz asinsvada sieniņu darbojas 360°, augstais spiediens rada nekontrolējamus plīsumus (disekcijas), radot labus apstākļus neointīmas hiperplāzijai un atkārtotai restenozei. Turpretī CB asmenīši rada dilatācijas spēku tikai 3 - 4 asinsvada sieniņas vietās, tādējādi ievērojami samazinot asinsvada sieniņas barotraumu (skatīt 2.2.3.5.2. attēlu). Indikācijas CB lietošanai, ārstējot koronāros asinsvadus, ir bifurkācijas stenozes, ostiāli bojājumi, izteikti kalcinēti bojājumi, kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra stenozes un venozo šuntu stenozes.



2.2.3.5.2. attēls. Griezošā balona uzbūve.

Metodes, kas ļauj samazināt asinsvada mēdijas bojājumu un izvairīties no pārāk lielu diametru balonu lietošana, var samazināt restenozes biežumu. Radot CB dizainu domāts par to, lai tā virsmā iemontētie asmenīši pirmie radiāli incidētu aterosklerotisko plāksni, pirms balons

ir pilnīgi izpleties. Aterosklerotiskā plāksne tiek mikroķirurģiski sagriezta, pretēji parastajai, konvencionālajai balona inflācijai, kad tā tiek vienkārši plēsta. Tā panākama aterosklerotiskās plāksnes izplešana ar mazāku inflācijas spiedienu un mazāku artērijas sienas barotraumu. Šo metodi mūsdienās sauc par aterosklerotiskās plāksnes sagatavošanu jeb modifikāciju. Izmantojot aterosklerotiskās plāksnes modifikāciju ar CB pirms stenta implantācijas, tas iespējams samazina artērijas traumatismu un sekojošo neointīmas proliferāciju, tādējādi iespējams samazinot restenozes veidošanos. Mūsu centra nostāja ir, ka griezošie baloni pirms stenta implantācijas samazina plāksnes nobīdi tādā būtiskā klīniskā situācijā kā nozīmīgs ULMCA bifurkācijas bojājums, tādējādi palīdzot izvairīties no 2 stentu tehnikas pielietošanas, kā arī panākot labāku stenta apozīciju vienlaicīgi samazinot inflācijas spiedienu pat izmantojot arī garus stentus (146, 147).

Pēc vairāku klīnisko pētījumu datiem, šķita, ka šī teorētiskā CB priekšrocība klīniskajā praksē nerealizēsies, jo, salīdzinot CB ar konvencionālo balonu pacientiem ar jauniem bojājumiem *Global Randomized* pētījumā (148) un stenta restenozēm RESCUT pētījumā (149), CB pārākums restenožu skaita ziņā netika pierādīts. Tomēr REDUCE III pētījums pierādīja, ka, izmantojot CB plāksnes modifikācijai pirms stenta implantācijas, ir statistiski ticams koronāro notikumu skaita samazināšanās 6 mēnešu apsekošanā, salīdzinot ar konvencionālā balona izmantošanu. Sekojošās publikācijas parādīja, ka IVUS vadīta CB izmantošana kombinācijā ar BMS ir līdzvērtīga PCI ar DES (150). Savukārt, Latvijas kardioloģijas centrā veiktā viena centra pētījuma subgrupas analīzē (Nordic I, II+ Rīgas bifurkāciju reģistrs) ar mērķi parādīt plāksnes modifikācijas drošību un efektivitāti, izmantojot CB pirms galvenā zara stentēšanas un/vai sānu zara intervences bifurkāciju bojājumiem (147), tika salīdzinātas bifurkācijas bojājuma intervences taktikas ar CB (209 pacienti) un bez CB izmantošanas (347 pacienti). Primārie gala iznākumi bija kardiāla nāve, miokarda infarkts, stenta tromboze, TLR un TVR 8 mēnešu apsekojumā. Tika konstatēts, ka TLR bija retāk grupā, kurā tika izmantoti CB (attiecīgi, ar CB 5,3 % vs bez CB 11,0 %; $p=0,021$).

2.2.3.6. Bioabsorbējamo (biodegradējamo) stents

Biodegradējamie (bioabsorbējamie) stenti (BDS) ir jaunākās paaudzes stenti, kas radīti ar mērķi samazināt esošo metāla stentu trūkumus. Metāla stenti nodrošina tūlītēju PCI iznākumu, mazinot iespēju asinsvadam slēgties atkārtoti pēc PCI. Tomēr metāla stenta atrašanās asinsvada sienā ilgstoši ir saistīta ar vairākām komplikācijām un nepilnībām, kas var tikt mazinātas izmantojot BDS.

Metāla izzušanai no asinsvada sienas ir vairākas priekšrocības. Tiek samazināta vai pavisam novērsta vēlīnas un ļoti vēlīnas stenta trombozes iespējamība, uzlabota attēlu diagnostikas iespējamība bojājuma vietā, izmantojot kompjūtertomogrāfiju vai magnētisko rezonansi, tiek atvieglotas atkārtotas PCI vai ķirurģiskas iejaukšanās iespējas bojājuma vietā, atjaunojas asinsvada sienas kustības un vazoaktīvās atbildes reakcijas iespējas, mazinās ar stenta stratām saistīta sānu zara obstrukcijas iespēja, kā arī mazinās restenozes veidošanās stenta lūzuma vietās (151). BDS ir būtiska loma un potenciāls arī perkutānai intervencei pediatrijā, jo tie ļauj asinsvadam augt un attīstīties, izslēdzot nepieciešamību iespējamai ķirurģiskai stenta evakuācijai (152, 153). Vēlīna restenoze pēc 7 – 10 gadiem tiek saistīta ar hronisku iekaisumu asinsvada sienā apkārt metāla stenta stratām, kas iespējams var tikt novērsta izmantojot BDS (154). Nepermanenta stenta ievietošana ir pacientiem psiholoģiski pieņemamāka terapijas metode, salīdzinot ar pastāvīgu metāla stenta ievietošanu asinsvada sienā.

Pilnīgi bioabsorbējami stenti, kas izzūd no asinsvada sienas, kad tie veikuši savu funkciju kombinācijā ar antiproliferatīvas vielas izdalošu funkciju, ir uzlabojuši šo ierīču efektivitāti. Mūsdienās stenta bioabsorbējamo platformas var būt veidotas 2 veidu tehnoloģiskajiem virzieniem: veidoti no bioabsorbējamo medikamentu izdaloša polimēra platformas vai no bioabsorbējamo medikamentu izdalošas metāliskas (magnijs) platformas (155).

Uzsūkšanās process, kamēr stenta platforma sadalās un izzūd no asinsvada sienas, var ilgt no 4 mēnešiem līdz 2 gadiem atkarībā no stenta korpusa materiāla. Līdz šim klīniskos pētījumos visvairāk pārbaudīto BDS korpusu var būt veidots no Poli-L-pienskābes (PLLA jeb „*Poly-L-lactic acid*”) (156-159), tirozīna polikarbonāta polimēra („*tyrosine-derived polycarbonate polymer*”) (*REVA BDS, Boston Scientific*), salicilāta polimēra (*BTI BDS, Bioabsorbable Therapeutics*) vai no biodegradējama metāla - magnija (*Magnija BDS, Biotronik* (160, 161)).

BDS var būt pārklāti ar antiproliferatīvu medikamentu līdz ar to sasniedzot DES efektivitāti restenozes biežuma mazināšanā vienlaicīgi saglabājot augstāk minētās biodegradējošā stenta priekšrocības (157, 159).

BDS drošība un efektivitāte ir pierādīta jau vairākos klīniskos pētījumos (154, 156, 159, 160, 162), kā arī tiek veidoti jauni pētījumi lielākām cilvēku populācijām. Līdz šim dati par BDS ir parādījuši, ka laika gaitā tie spēj pilnībā uzsūkties, atjaunojot asinsvada sienīgas kustības un vazoaktīvās atbildes reakcijas iespējas ārstētajā segmentā, kā arī veicinot pozitīvu remodelāciju ar sekojošu asinsvada lūmena palielināšanos. Salīdzinoši mazos pacientu pētījumos ar relatīvi vienkāršiem bojājumiem agrīnie rezultāti ir daudzsolāši un ar tendenci uz līdzīgiem efektivitātes rezultātiem kā ar jaunās paaudzes DES (157, 159, 161). Tomēr šos datus, kā arī to lietošanas indikācijas, nepieciešams apstiprināt arī lielākos RCT (31).

Pētījumi šajā jomā nepārtraukti turpinās un tiek veidoti jauni korpusa materiāli, polimēri un medikamenti stenta pārklāšanai, tāpēc iespējams nākotnē sagaidīt uzlabotus BDS ar vēl labākiem klīniskajiem rezultātiem.

Tabula 2.2.3.6. Pieejamie bioabsorbējošie stenti (31).

Irīce	Platforma	Polimērs	Antiproliferatīvā Viela
Absorb BVS (157, 159)	PLLA	PLDLA	Everolimus
DESolve (163)	PLLA	PLLA	Novolimus
DREAMS (161)	Magnijs	PLGA	Paklitaksels vai Sirolimus

PLLA - Poli-L-pienskābe (*Poly-L-lactic acid*); PLDLA - Poli-L-pienskābe (*Poly-D-L-lactic acid*); PLGA – Poli-pienskābe-glikolskābe (*Poly-lactide-co-glycolide*)

2.2.3.7. Speciāli bifurkāciju stenti

Pēdējās desmitgades laikā tika izveidoti un pētīti vairāki specializētie bifurkāciju stenti, tomēr neviens no tiem nav guvis atzinību klīniskajā praksē, tie tiek pielietoti reti. Pirmais lielais multicentru RCT, kas analizēja bifurkācijām specializētu stentu, bija TRYTON pētījums (164). TRYTON pētījumā 704 pacienti ar īstu ne-LM bifurkācijas bojājumu tika randomizēti perkutānai koronārai intervencei ar Tryton pētījuma modificētu culotte tehniku, izmantojot bifurkācijām specializētu stentu, vai intervencei ar provizionālo tehniku, izmantojot EES. Specializētā stenta grupā 9 mēnešu apsekojumā bija vairāk primāri iznākumi, nesasniedzot „ne-

sliktāk” (*non-inferiority*) robežu. Pētījuma pētnieki secināja, ka provizionālā bifurkāciju stentēšana ar vienu stentu ne-LM bifurkācijām ir joprojām izvēles metode.

Nemot vērā LM bifurkāciju anatomiskās īpatnības, 2016.gada Eiropas Bifurkāciju Kluba nolēmumā tiek izteikts specializēto bifurkācijas stentu pētniecību un attīstību turpmāk novirzīt tieši LM bifurkāciju intervences uzlabošanai. Pašlaik ir publicētas dažādas pieredzes šajā jomā (165-167), tomēr vēl nepieciešami dati no rūpīgi dizainētiem pētījumiem (168).

2.2.4. LM bojājumu invazīvās ārstēšanas tehnikas

Kā jau iepriekš minēts, līdzpat 80 % gadījumu LM bojājumā iesaistīta LM bifurkācija. Tās lieākoties ir situācijas, kur bojājums sastopams vismaz vienā no bifurkācijas daļām. Savukārt īsta bifurkācija, ko definē kā ≥ 50 % stenozi visos 3 bifurkācijas segmentos t.i. distālā LM daļā, proksimālā LAD daļā (visbiežāk ietverot zonu 5 mm no bifurkācijas karīnas) un proksimālā LCX daļā un atbilst Medina klasifikācijai 1,1,1, sastopama retāk un sastāda aptuveni 40 % no visiem LM bojājumiem (169, 170). Kopumā bifurkāciju bojājumi ir saistīti ar augstāku komplikāciju risku un sliktākiem ilgtermiņa iznākumiem (17). To var attiecināt arī uz LM bojājumiem (169). Savukārt, atšķirībā no citu asinsvadu bifurkāciju bojājumiem, komplikācijām pēc LM bojājumu ārstēšanas ir klīniski nozīmīgākas sekas. Tāpēc analizējot un pētot LM bojājumu ārstēšanas tehnikas, visbūtiskāk ir apskatīt tieši bifurkāciju bojājumus. LM bifurkāciju invazīvā ārstēšanā priekšroka tiek dota DES, pievēršot īpašu uzmanību adekvātai stenta diametra izvēlei un stenta atspiešanai pret asinsvada sienīņu (98). Kaut arī DES ieviešana būtiski uzlaboja LM bojājumu perkutānas ārstēšanas klīniskos rezultātus (101, 171-175), joprojām ir nepilnības, kas asociētas ar LM bojājumu stentēšanu (176, 177).

LM bifurkāciju bojājumu intervences tehnikas

Lai mazinātu restenožu skaitu, izmēģinātas dažādas stentu implantācijas tehnikas. Ir skaidrs, ka nav viena ideāla tehnika visām anatomiskajām bifurkāciju variācijām, tāpēc ir būtiski zināt, vērtēt un attīstīt dažādas tehnikas un iespējams izmantot speciāli dizainētus bifurkāciju stentus, lai varētu izmantot visoptimālāko stentu vai tehniku katrai bifurkāciju anatomijai.

LM bifurkācija ir lielākā no epikardiālo koronāro artēriju bifurkācijām un tai ir vairākas unikālas īpašības, kas attiecīgi bieži vien nosaka savādāku vai modificētu intervences tehniku pielietojumu salīdzinājumā ar ne-LM bifurkācijām (168, 178). Visbūtiskākās atšķirības:

1. LM lielākoties apasiņo >50 % no sirds muskuļa masas;
2. Sāna zars visbiežāk ir LCX, kas ir ar lielāku diametru un tai mēdz būt apgrūtināta pieeja. Kā arī nav pieļaujama LCX zaudēšana (oklūzija), jo tas lielākoties rezultēsies ar lielu infarktu un var veidot akūtu mitrālu regurgitāciju;
3. LM bifurkācija ir vienīgā bifurkācija, kurai proksimālā bifurkācijas daļa sākas tieši no aortas;
4. Proksimālais asinsvada references diametrs lielākoties 4,5-5,5 mm, kas ir tuvu maksimālajam pieejamajam pieejamo koronāro stentu diametram;
5. Apmēram 10 % gadījumos sastop trifurkācijas anatomiju (179, 180);
6. Bifurkācija leņķis ir visbiežāk T-veida, kas ietekmē intervences tehnikas izvēli, kā arī prognozi pēc stentēšanas (181, 182).

Tāpat kā ne-LM bifurkācijām arī LM bifurkācijām provizionālā sāna zara stentēšana ir rekomendētākā tehnika lielākajā daļā intervences gadījumu. Ar to domāta viena stenta implantācijas izmantošana, ja iespējams, un sāna zaru stentēšana, tikai, ja no tā nevar izvairīties. Specifiskas tehniskās problēmas, kas raksturīgas tieši LM bifurkācijām, var tikt risinātas sistēmiski izmantojot 2 vai 3 stīgas jau procedūras sākumā, pareizi izvēloties stenta izmēru un stenta pozīciju, un bieži izmantojot proksimālo optimizācijas tehniku (*Proximal Optimisation Technique - POT*). Palīgtehnika POT tiek izmantota kā viens no beigu soļiem bifurkācijas stentēšanas tehnikām, uzpūšot balonu bifurkācijas proksimālajā daļā, lai nodrošinātu LM proksimālās daļas stenta labu apozīciju un fizioloģiskāku bifurkācijas anatomiju (attēls 2.2.4.2.B.). LM bifurkācijas bojājumi var tikt laboti izmantojot viena stenta (provizionālā stentēšanas tehnika) vai divu stentu tehniku. Tā kā LM bifurkācijas bieži sastopamas ar T-veida leņķi, tad šajā gadījumā tiek rekomendēta divu stentu T- tehnika vai T un protrūzijas tehnika (*TAP, T and protrusion*) (168). Tomēr LM bifurkācijām sastop arī cita veida anatomiskās variācijas un nepieciešams izmantot arī cita veida 2 stentu tehnikas. Ir vispāratzītas vairākas 2 stentu tehnikas bifurkāciju intervencēm (17, 183):

1. Crush tehnikas variācijas

- *Crush* tehnika sastāv no viena stenta novietošanas galvenajā asinsvadā un otra sānu zarā,

kur galvenā asinsvada stents pozicionēts proksimālāk, lai pilnībā nosegtu proksimālo daļu no sāna zara stenta. Pēc sāna zara stenta implantācijas tiek implantēts stents galvenajā asinsvadā ar augstām atmosfērām, un rezultātā tiek piespiestas sānu asinsvada stenta stratas. Tādēļ šī tehnika tiek saukta par “*crush*” tehniku. Tālāk seko atkārtotas vadītājstīgas ievadīšana sānu asinsvadā un beigu “*kissing*” balona dilatācija. Beigu “*kissing*” balona dilatācija ir palīgtechnika, ko izmanto pie 2 stentu implantācijas kā beigu soli, uzpūšot abos zaros un proksimālajā daļā vienlaicīgi balonus, lai nodrošinātu optimālu bifurkācijas karīnas pozīciju (skatīties attēla 2.2.4.1. subattēlu 6). Šīs metodes trūkumi ir saistīti ar nepieciešamību atkārtoti vadītājstīgai šķērsot cauri abu stentu stratu kārtām un reziduālā stenoze sānu zara ostijā.

- Mini-crush tehnikas modifikācija sastāv no mazāk izvirzīta sāna zara stenta materiāla galvenajā zarā, kā rezultātā atvieglo atkārtotas vadītājstīgas šķērsošanu cauri stratām. Crush tehnikas lietošanai tiek izmantotas 7 Fr vai 8 Fr vadītājzondes. Pilnveidojot balona crush tehnikas, kur SZ stents sākotnēji tiek piespiests ar balonu, nevis stentu galvenajā zarā rada iespēju izmantot 6 Fr vadītājzondi un veikt crush tehniku caur radiālo pieeju (attēls 2.2.4.1.A.).
- *Double kissing crush* tehnika (*DK crush*) – šajā tehnikā kissing balona inflāciju veic pēc sāna zara stenta piespiešanas ar balonu. Šis paņēmiens atvieglo piekļuvi sāna zaram un optimizē stenta apozīciju sāna zara ostijas daļā.

2. Culotte tehnika

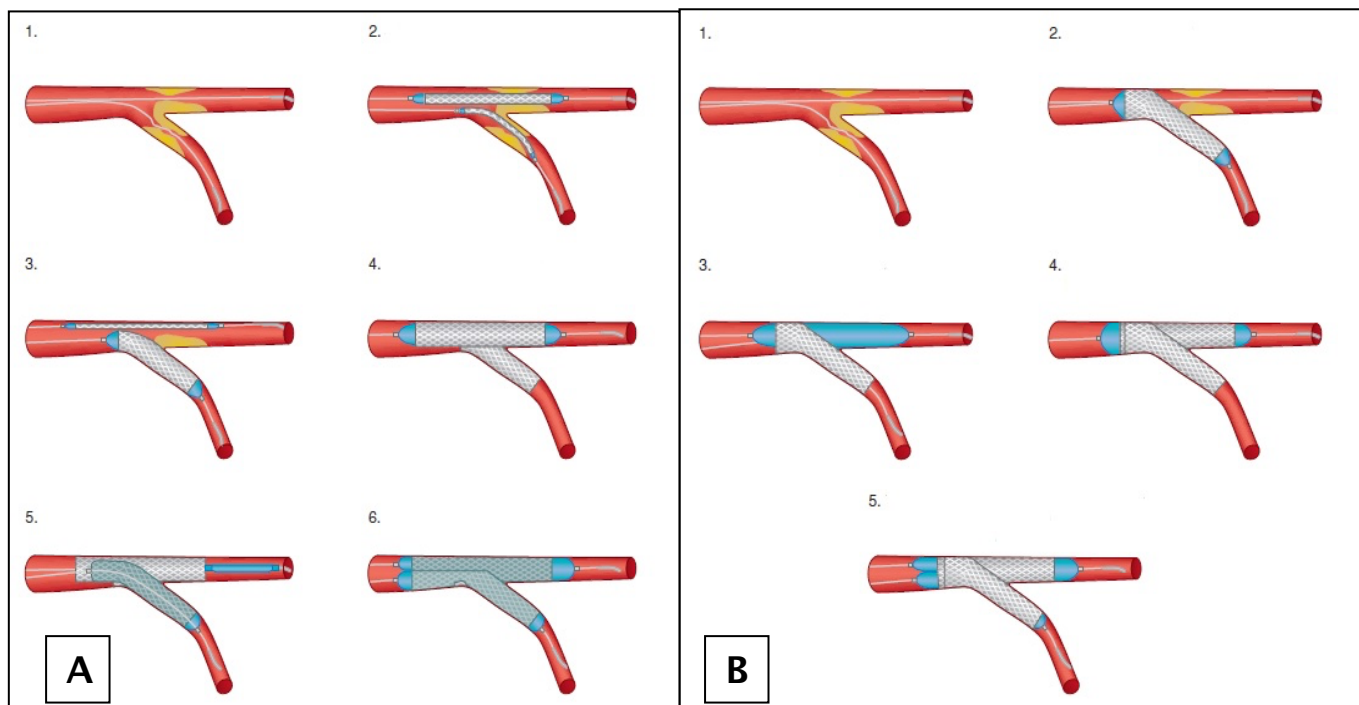
Culotte tehnika sastāv no divu stentu izvietojuma asinsvados ar līdzīgu luminālo diametru, tas rada pilnīgu bifurkācijas pārklājumu proksimālā segmentā. Pēc balona predilatācijas abās artērijās pirmais stents jāievada zarā ar lielāku leņķi, kā rezultātā atvieglojot piekļuvi otrajam asinsvadam. Pēc stratu atvēršanas otrais stents tiek izvadīts caur tām un novietots, pārklājot pirmā stenta proksimālo daļu. Procedūra tiek pabeigta ar beigu “*kissing*” balona dilatāciju. Culotte tehnika nodrošina lielisku sāna zara ostijas pārklāšanu. Līdzīgi kā crush tehnikā, tas rada dubult-metāla stratu pārklājumu karīnas līmenī un proksimālajā bifurkācijas daļā. Lielākās grūtības šajā tehnikā ir vadītājstīgas atkārtota šķērsošana abos zaros cauri stratām, kas var būt sarežģīti paveicams un patērē vairāk laika (attēls 2.2.4.1.B.).

3. Klasiskā un modificētā T stentēšanas tehnika

- Orģinālā T stentēšanas tehnika sastāv no pirmā stenta pozicionēšanas SZ ostijā bez tā

protūzijas galvenajā zarā. Pēc stenta implantēšanas, balona un vadītājstīgas izņemšanas, otrais stents tiek novietots galvenajā zarā. Ar vadītājstīgu atkārtoti nošķēro SZ un veic beigu „kissing” balona dilatāciju.

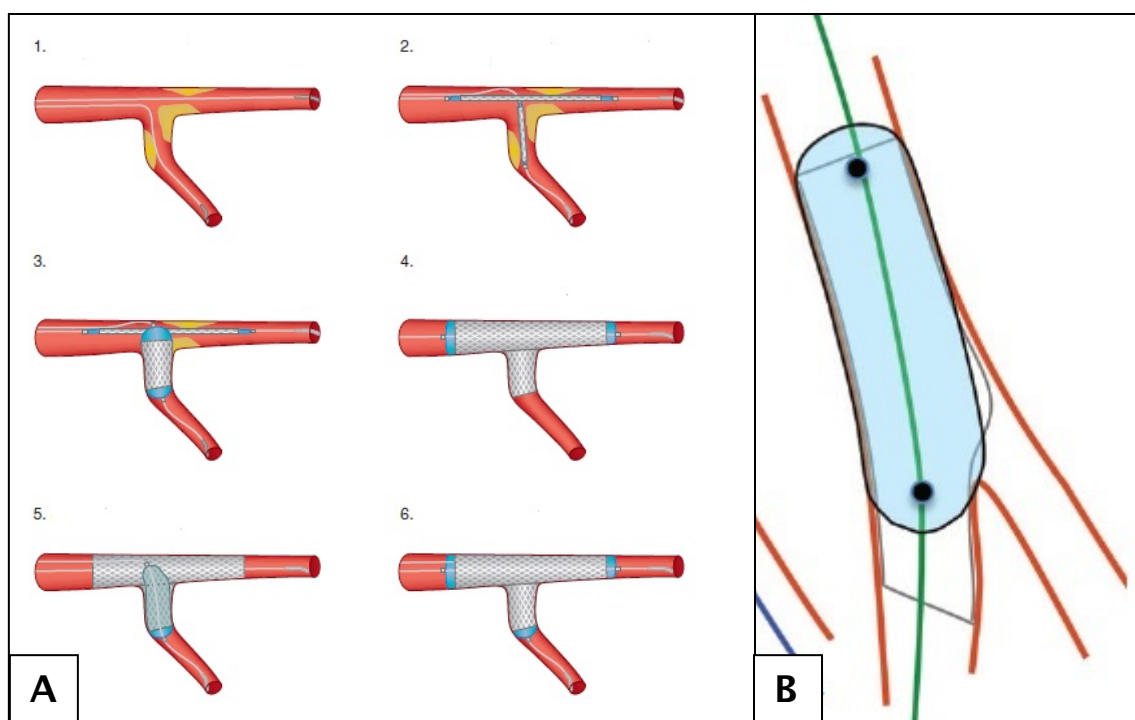
- Modificēta T stentēšana tiek veikta vienlaicīgi pozicionējot stentus GZ un SZ. Sānu zara stentu implantē pirmo, tad pēc balona un vadītājstīgas izņemšanas otrais stents tiek implantēts. Šī tehnika vislabāk ir piemērota 90 grādu leņķa bifurkācijai (attēls 2.2.4.2.A.).
- Reversā T stentēšanas tehnika tiek plaši izmantota, jo to izmanto pie provizionālās stentēšanas kā glābjošu (*bail-out*) tehniku, ja tomēr nepieciešams izmantot iepriekš neplānotu 2 stentu tehniku. Ja sānu zarā ir suboptimāls rezultāts pēc galvenā zara stentēšanas, tad no jauna jāvairē sānu zars cauri stentam, kas ielikts uz galveno zaru, un jāveic stenta implantācija sānu zarā līdz ostijam. Jāņem vērā, ka stenta pozicionēšana cauri stratām var būt apgrūtināta. Beigu „kissing” balonu dilatācija tiek rekomendēta.
- TAP tehnika domāta, lai uzlabotu sānu zara ostijas noseģšanu ar stentu. Arī šī tehnika tiek lielākoties lietota kā glābjoša (*bail-out*) tehnika, ja tomēr nepieciešams izmantot iepriekš neplānotu 2 stentu tehniku. Tikai salīdzinājumā ar reverso T tehniku, stents tiek pozicionēts nedaudz pāri sānu zara ostijam. Beigu „kissing” balonu dilatācija tiek rekomendēta.



2.2.4.1.attēls. A. Mini-crush stentēšanas tehnika. B. Culotte stentēšanas tehnika (17).

Pētījumi

Dažādas bifurkāciju bojājumu ārstēšanas stratēģijas ir balstītas uz aterosklerotiskās plāksnes īpašībām un lokalizācijas, kā arī skartās bifurkācijas leņķa. Ir bijuši vairāki randomizēti pētījumi (176, 184-194), kā arī meta-analīzes, nerandomizēti pētījumi un reģistri (9, 186, 191, 195-199), kas pētījuši un publicējuši datus, kas salīdzina dažādas bifurkācijas bojājumu ārstēšanas tehnikas un stentus. Šie dati rāda, ka, kaut arī DES lietošanai tiek dota priekšroka bifurkāciju ārstēšanā salīdzinājumā ar BMS, plānotai divu DES lietošanai nav papildus ieguvuma. Pašlaik visvairāk atzītā un pielietotā taktika ar vislabākajiem klīniskajiem rādītājiem ir provizionālā stentēšanas taktika - viena stenta pielietošana, implantējot DES galvenajā zarā un pielietojot iespējamās sānu zara terapijas taktiku (stentēšanu vai balondilatāciju), kad sānu zaru ārstē tikai, ja no tā nav iespējams izvairīties. Šo taktiku jāizmanto bifurkācijās ar vidēja lieluma sānu zara diametru ($\geq 2-2.75$ mm), implantējot stentu sāna zarā tikai suboptimālā angiogrāfiskā rezultāta gadījumā, tai skaitā plūsmu limitējoša disekcija, reziduāla stenoze $>70\%$ vai TIMI plūsma <2 (184, 189, 190). Savukārt, ja abi zari ir lieli (≥ 2.5 to >2.75 mm), it īpaši ar izteiktu aterosklerozi no zara distālās daļas līdz ostijam, un ja zari veido šauru leņķi, tad plānota 2 stentu tehnika var būt vispiemērotākā (200).



2.2.4.2. attēls. A. Modificētā T stentēšanas tehnika. B. POT tehnika (17, 168).

Tā kā lieli randomizēti pētījumi tieši LM bifurkāciju ārstēšanas tehniku izvērtēšanai nav vēl veikti, tad kopējie bifurkāciju ārstēšanas principi tiek pielietoti arī LM bojājumu ārstēšanai. Šie jautājumi ir adresēti arī LM bojājumu novērojumu pētījumos un lielāku pētījumu subgroupu analizēs.

Palmerini et al pētnieciskās grupas 2009. gadā publicēja datus no novērojuma pētījuma (170), kas iekļāva datus par 1111 pacientiem ar ULMCA stenozi, kas ārstēta ar DES, no 19 augstas pacientu plūsmas centriem Itālijā. Šajā pētījumā 334 (30 %) pacientiem bija ostiāls vai LM vidusdaļas bojājums un 777 (70 %) pacientiem bija bifurkācijas bojājums. Tika konstatēts lielāks 2 gadu MACE risks pacientiem ar LM bifurkācijas bojājumu salīdzinājumā ar bojājumiem, kas bifurkāciju neskāra ($p=0,024$). Autori novēroja vēl nozīmīgāku MACE risku pacientiem, kas tika ārstēti ar 2 stentiem bifurkācijas bojājumā salīdzinājumā ar pacientiem bez bifurkācijas bojājuma ($p=0,001$). Savukārt, nebija būtiskas atšķirības starp pacientiem, kuriem bifurkācijas ārstēšanā izmantoja tikai 1 stentu salīdzinājumā ar pacientiem bez bifurkācijas bojājuma ($p=0,38$). Šī pētījuma rezultāti rāda, ka ne visas LM bifurkācijas ir vienādas un tās jāizvērtē individuāli, bet pie iespējamības jāizmanto labāk 1 stenta tehnikas.

Arī jaunāki pētījumi apstiprina augstāku MACE risku 2 stentu tehnikai salīdzinājumā ar 1 stenta tehniku pacientiem ar LM bifurkācijas bojājumu (201, 202). ISAR LEFT MAIN pētījuma subgroupu analizē 3 gadu apsekojumā (169) īsts bifurkācijas bojājums (Medina 1,1,1) bija 39 % pacientu un bija asociēts ar biežāku vairāku stentu lietošanu (attiecīgi, 72 % vs 37 %; $p<0,001$). Īsts bifurkācijas bojājums bija nozīmīgs stenta restenozes (attiecīgi, 23 % vs 14 %; $p=0,008$), kā arī TLR riska faktors (attiecīgi, 18 % vs 9 %; $p<0,001$). Vairāku stentu lietošana bija asociēta ar lielāku stenta restenozes risku (attiecīgi, 22 % vs 13 %; $p=0,005$) un lielāku TLR risku (attiecīgi, 16 % vs 9 %; $p=0,005$). Tika konstatēts arī augstāks TLR risks pacientiem ar aprēķināto Syntax skaitli >23 ($p=0,008$). Culotte bifurkācijas stentēšanas tehnikai bija labāki rezultāti nekā T-stentēšanas tehnikai attiecībā uz in-stent restenozi (attiecīgi, 21 % vs 56 %; $p=0,02$) un uz TLR (attiecīgi, 15 % vs 56 %; $p<0,001$).

Protams, jāņem vērā, ka visi šie pētījumi nav randomizēti un rezultāti iespējams nozīmē to, ka 2 stentu tehnikas pacientu grupa atspoguļo nopietnāku un tehniski grūtāk ārstējamu bojājumu grupu, kas arī var būt par iemeslu sliktākam klīniskam rezultātam.

Vislabākā 2 stentu revaskularizācijas tehnika LM bifurkācijas bojājumu ārstēšanā nav vēl noskaidrota vai pat vēl atklāta. Pretēji Crush un Culotte tehnikām simultānai Kissing-stentēšanas tehnikai nav nepieciešams revairēt sāna zaru, lai veiktu beigu Kissing-balondilatāciju. *Siota et al* pētījumu komandas publicētā pētījumā 150 pacientiem ar LM

bojājumu tika veikta simultāna kissing-stentēšana un konstatēta išēmijas provocēta TLR 1 gada apsekojumā 4,3 % pacientu un 2 gadu apsekojumā 6,2 % pacientu (203). Pētījumā DKCRUSH III (*Double Kissing Crush Versus Culotte Stenting for the Treatment of Unprotected Distal Left Main Bifurcation Lesions*) (204) tika salīdzinātas Culotte un *Double-Kissing* (DK) Crush tehnikas LM bifurkāciju ārstēšanai un pēc 1 gada apsekojuma ziņoja retāku atkārtotu revaskularizācijas risku DK Crush tehnikas grupā ($p=0,04$). Viena gada MACE risks bija mazāks DK Crush grupā salīdzinājumā ar Culotte tehniku (attiecīgi, 2,4 % vs 6,7 %; $p=0,001$).

2.2.5. Invazīvās palīgdiagnostikas metodes

Angiogrāfiska LM bojājuma nozīmīguma izvērtēšana, pat izmantojot kvantitatīvo koronāro angiogrāfiju (QCA), var būt neprecīza un var rezultēties nepareizā LM bojājuma pakāpes izvērtēšanā (205, 206). Dažas invazīvās ārstēšanas palīgmetodes ir klīniski atzītas LM bojājumu anatomiskai un hemodinamiskai robežbojājumu izvērtēšanai, lai palīdzētu lēmumu pieņemšanā attiecībā uz revaskularizācijas taktiku (207). Ņemot vērā visu iepriekšminēto, diagnostiskās palīgmetodes ir īpaši informatīvas bifurkāciju bojājumu diagnostikā, jo visoptimālākās stentēšanas stratēģijas izvēle ir ļoti svarīga, lai sasniegtu labu klīnisko efektu. Tā kā pašlaik pieejamās bifurkāciju klasifikācijas metodes ir balstītas uz angiogrāfisko bojājuma izvērtēšanu, tas ierobežo precīzāku un adekvātu ateromas izplatības, tilpuma un nestandarta īpatnību izvērtēšanu bifurkācijā, kas savukārt var ietekmēt komplikāciju veidošanos un klīnisko intervences rezultātu. Papildu izmeklēšanas metodes var sniegt tādu svarīgu informāciju kā precīza stenozes sarežģītības pakāpe, asinsvada diametrs, bojājuma garums un izplatība galvenajā un sānu zarā, plāksnes morfoloģiskos rādītājus kā plāksnes kalcifikācijas pakāpe, lipīdu sastāvs un fibrozās kapsulas biezums (17).

2.2.5.1. Frakcionētā plūsmas rezerve (*Fractional Flow Reserve - FFR*)

Pēdējo gadu laikā klīniskajā praksē paralēli ar koronāro artēriju angiogrāfijas metodei plaši tiek pielietota FFR mērīšanas metode, ar kuras palīdzību ir iespējams efektīvi konstatēt koronārās artērijas sašaurinājuma (stenozes) nozīmību un ietekmi uz koronārās artērijas plūsmas hemodinamiku. Šīs metodes pielietošanai ir nepieciešama invazīva, endolumināla

piekļuve izmeklējamajai koronārajai artērijai, tādēļ FFR mērīšanas metodi var izmantot tikai kā papildus metodi invazīvajai angiogrāfijai (208).

FFR mērīšana ir metode, ar kuras palīdzību var precīzi izmērīt arteriālo spiedienu un asins plūsmu kādā noteiktā koronārās artērijas daļā. FFR tiek veikta ar speciālu standarta diagnostisko katetru koronarogrāfijas laikā. Veicot FFR, procedūras laikā koronārajā artērijā tiek ievadīta speciāla FFR stīga, kuras galā ir iemontēta datu uztvērējierīce, kas mēra spiedienu un plūsmu, lai precīzi noteiktu artērijas bojājuma pakāpi. Mērījumus veic t.s. “maksimālās hiperēmijas” (maksimālās vazodilatācijas) laikā, ko panāk ar i/v ievadītu adenozīnu (vai papaverīnu). FFR mērījums ir skaitlisks lielums, diapazonā no 0 līdz 1. Tā ir asinsspiediena attiecība starp asinsspiedienu artērijā aiz sašaurinājuma (stenozes) vietas, kura tiek attiecināta pret centrālo asinsspiedienu aortā. FFR mērījuma rezultāts 0,5 norāda, ka asinsspiediens aiz sašaurinājuma (stenozes) vietas ir divas reizes mazāks par asinsspiedienu aortā.

Šī metode ir ļoti nozīmīga t.s. “robežstenožu” izvērtēšanā, lai izlemtu tālāko ārstēšanas virzienu - veikt angioplastiju vai pielietot konservatīvu terapiju. Ja šis funkcionālais tests norāda, ka plūsma artērijā nav ievērojami reducēta, tad mehāniska revaskularizācija nav nepieciešama, un pacientu var ārstēt ar racionālu medikamentozu terapiju. Pacientiem, kuriem veicot FFR mērījumu koronārajās artērijās tā lielums ir zem 0,8, ir sliktāka prognoze un šiem pacientiem ir nepieciešams veikt koronāro artēriju revaskularizāciju. FFR rezultāts zem 0,75 ir 100% specifisks koronārās artērijas nozīmīgas išēmijas noteikšanai (98, 209, 210). Tomēr FFR 0,8 robežlielums ir mūsdienās visplašāk pieņemtais kritērijs stenozes pakāpes izvērtēšanai (31).

Mūsdienās FFR ir standarta diagnostikas metode koronāra bojājuma funkcionālai izvērtēšanai. DEFER (209, 211) un FAME (*Fractional Flow Reserve Vs. Angiography for Multivessel Evaluation*) (210, 212, 213) pētījumi parādīja, ka, lietojot klīniskajā praksē FFR metodi, ir iespējams izvairīties no hemodinamiski nenozīmīgu stenožu stentēšanas. FAME II pētījums (214, 215) demonstrēja, ka pacientiem ar koronāro artēriju slimību, FFR vadīta perkutāna koronāra intervence ar DES nodrošināja retāku nepieciešamību veikt akūtu revaskularizāciju kā pacientu grupā ar tikai medikamentozu terapiju. 2014.gadā tika sākts randomizēts pētījums (216), kas salīdzinās FFR vadītu PCI ar DES un KAŠ pacientiem ar difūzu koronāro artēriju slimību, taču šajā pētījumā, kā izslēgšanas kritērijs, ir nozīmīgs LM bojājums. Pirmie pētījumu dati, kas validēja FFR arī pacientiem ar LM bojājumu, tika publicēti 2001.gadā (217). Savukārt, lielākais klīniskais pētījums, kas izvērtēja pacientus ar LM bojājumu, izmantojot FFR, salīdzināja KAŠ terapijas metodi ar tikai medikamentozu ārstēšanu un apsekoja pacientus 5 gadu garumā (205). Šim pētījumam FFR robežvērtība nozīmīgai

stenozei bija 0,8. Ķirurģijas grupā tika iekļauti pacienti ar izmērīto FFR vērtību <0.80 , savukārt medikamentozās terapijas grupā ar $FFR \geq 0.80$. Mirstības rādītāji abās grupās 5 gadu apsekojumā būtiski neatšķīrās (attiecīgi, 85,4% vs 89,8%; $P=0,48$). Nesen publicētā meta-analīzē (218), kas apskatīja 2612 pacientus, kuriem bija konstatēta nozīmīga LM stenoze un veikta revaskularizācija ar PCI vai KAŠ. Tika analizēta FFR vadītas revaskularizācijas ietekme abu metožu veikšanā un parādīja PCI klīnisko iznākumu uzlabošanos pacientiem, kuriem terapijas lēmumu pieņemšanā tika izmantota FFR metode.

Tā kā FFR metodes veikšanai ir nepieciešams panākt pilnu hiperēmiju, izmantojot adenozinu, tiek atklātas un pētītas vienkāršākas un ātrākas pielietošanas metodes. Viena no šādām metodēm ir *instantaneous wave-free ratio (iFR)* metode (219), kuras veikšanai nav jāpanāk maksimāla hiperēmija. FFR var tikt izvērtēta arī netieši visās koronārajās artērijās, izmantojot kompjūtertomoģrafijas metodi (220, 221). Šīm abām metodēm ir nepieciešami vēl papildus pētījumi, lai tās pilnībā varētu ieviest rutīnas klīniskajā praksē.

2.2.5.2. Intravaskulārā ultraskaņa

Koronāro artēriju angiogrāfija nevar vizualizēt aterosklerozes izplatību artērijas sienā. IVUS atļauj vizualizēt tomogrāfisku asinsvada lūmena un plāksnes kompozīciju, izmēru un izplatību reālajā laikā (Attēls 2.2.5.3.1.a.). Pie difūzas koronāro sienu aterosklerozes un remodelācijas, salīdzinot ar IVUS, koronārā angiogrāfija par zemu novērtē slimības izplatību un izteiktību (31). Kaut arī invazīva metode, tomēr IVUS nodrošina standartizētu un precīzu mērījumu veikšanu pētīt un izvērtējot aterosklerotiskās plāksnes izteiktību. IVUS tiek regulāri izmantots, lai izvērtētu dažādu medikamentu ietekmi uz plāksnes attīstību un regresiju (222, 223). Lielākā daļa RCT orientējās uz stenta ekspansijas optimizēšanu, izmantojot IVUS metodi.

Dati no vairākām meta-analīzēm liecina par labāku klīnisko un angiogrāfisko rezultātu, ja PCI vadīšanai izmantota IVUS metode (224-226). Pacientiem ar ULMCA slimību novērojuma pētījumos konstatēts, ka IVUS vadīta PCI ar stenta implantāciju ir asociēta labākiem izdzīvošanas rādītājiem ilgtermiņa apsekošanā (227). Multicentru nerandomizētā pētījumā, kurā sekojoši tika iekļauti visi pacienti (*all-comers*), kuriem tika veikta PCI ar DES implantāciju, kopumā iekļaujot 8583 pacientus, specificētā sub-analīzē salīdzināja IVUS vadītu un tikai angiogrāfiski vadītu PCI iznākumus (228). IVUS vadīta DES implantācija tika veikta 3349 (39 %) no iekļautajiem pacientiem. IVUS vadīta PCI bija asociēta ar zemāku noteiktu un iespējamu stenta trombozes risku, zemāku MI un MACE risku 1 gada apsekojumā. Protams,

būtiski šī pētījuma trūkumi ir neveiktā randomizācija un nedefinēta vienota PCI taktika, ņemot vērā IVUS datus (31).

Analizējot reģistru datus, jāmin Hur et al. grupas publicētie dati par iekļautajiem 8371 pacientu, kuriem tika veikta vai nu IVUS vadīta (4627 pacientiem), vai tikai angiogrāfiski vadīta (3744 pacientiem) PCI. Trīs gadu apsekojumā mirstības risks bija mazāks IVUS vadītai PCI (attiecīgi, 0,3 % vs 0,4 %, $p < 0,001$). Interesnati, ka mortalitāte tika mazināta IVUS grupā pacientiem, kuriem tika veikta PCI ar DES nevis ar BMS (229). Savukārt, MATRIX reģistrā tika analizēti 1504 pacienti, kuriem labojot kompleksus koronāro asinsvadu bojājumus tika izmantoti SES. No šiem pacientiem 631 gadījumā (42 %) tika pielietota IVUS palīgmetode un šīs metodes pielietošana samazināja kardiovaskulāros notikumus 30 dienu un divu gadu apsekojumā ar nozīmīgu mortalitātes mazināšanu IVUS grupā (230).

IVUS ir izvēles papildus diagnostikas metode, lai izvērtētu koronāro bifurkāciju bojājumus, it īpaši ar angiogrāfiski neskaidru vai atipisku LM slimību. Labāka bifurkācijas vizualizācija un informācija par aterosklerotiskās plāksnes struktūru var samazināt nepieciešamību izmantot 2-stentu tehniku. Šādējādi ir iespējams atšķirt īstu stenozi no pseidostenozes, ko var izraisīt artefakti, koronāro artēriju spazms vai kalcinoze sānu zarā. Sānu zariem, kas ar IVUS metodi redzami kā difūza plāksne cirkulāri ap ostiju un ar > 50 % stenozi, ir lielāks risks procedūras laikā okludēties (231). Bifurkāciju anatomijas vizualizācija ar IVUS metodi palīdz labākai un visatbilstošākai stentēšanas tehnikas izvēlei, samazina 2-stentu tehnikas nepieciešamību un uzlabo procedūras rezultātu (17).

IVUS var samazināt ilgtermiņa mortalitāti pēc PCI, it īpaši, izmantojot DES LM bojājumu angioplastijai (232, 233). IVUS metode piedāvā arī vienu no objektīviem kritiskas LM stenozes kritērijiem. Ar IVUS metodi noteikts minimālais asinsvada lūmena diametrs (MLD) zem 2,8 mm un minimālais lūmena laukums (MLA, *minimum lumen area*) zem 5,9 mm² ar augstu metodes specifitāti un sensitivitāti parāda fizioloģiski nozīmīgu LM stenozi. Šie rādītāji labi korelē ar FFR mērījumu zem 0,75 (234).

Pētījumā, kas izvērtēja IVUS vadītas PCI ilgtermiņa efektus (233), tika iekļauti 758 pacienti ar jaunu ne-LM bifurkācijas bojājumu un dalīti 2 grupās, kur PCI bija vai nu IVUS vadīta, vai angiogrāfijas vadīta. Rezultāti rādīja, ka IVUS vadīta stenta implantācija nozīmīgi samazināja mortalitātes risku pacientiem ar DES implantāciju 4 gadu apsekojumā. Ilgtermiņa izdzīvošanas ieguvums IVUS vadītām PCI ar DES implantāciju bija lielākoties pateicoties ļoti vēlu stenta trombožu riska mazināšanai (233). Ir zināms, ka vēlīna stenta tromboze ir nozīmīgs ilgtermiņa mortalitātes faktors pēc DES implantācijas. Faktori, kas visticamāk iespaido DES

trombozi, kā stenta nepietiekama izplešana (*under-expansion*), bojājuma nepietiekama noklāšana, disekcija implantētā stenta galos un longitudināla plāksnes pārbīdīšanās, tiek bieži nepamanīti angiogrāfiski, bet ir ļoti labi redzami izmantojot IVUS. Liels MAIN-COMPARE (*In the Revascularisation for unprotected left MAIN coronary artery stenosis: COMparison of Percutaneous coronary Angioplasty vs. surgical Revascularization*) multicentru reģistrs, kas iekļāva 975 pacientus ar veiktu ULMCA PCI. IVUS vadīta procedūra tika veikta 77,5 % pacientu. Datu apkopojumā (227) tika konstatēta tendence uz zemāku mortalitātes risku IVUS vadītām PCI 3 gadu apsekojumā, tomēr nesasniedzot statistisko ticamības robežu (attiecīgi, 6 % vs. 13.6 %; $p = 0,063$) (17).

IVUS virtuālā histoloģija (VH)

Papildus IVUS metodei, citas uz ultraskaņas tehnikas balstītas metodes var dot papildus informāciju aterosklerotiskās plāksnes vai bojājuma izvērtēšanai. IVUS virtuālajā histoloģijā izmantotā radiofrekvences signāla analīze dod papildus informāciju par plāksnes sastāvu (31).

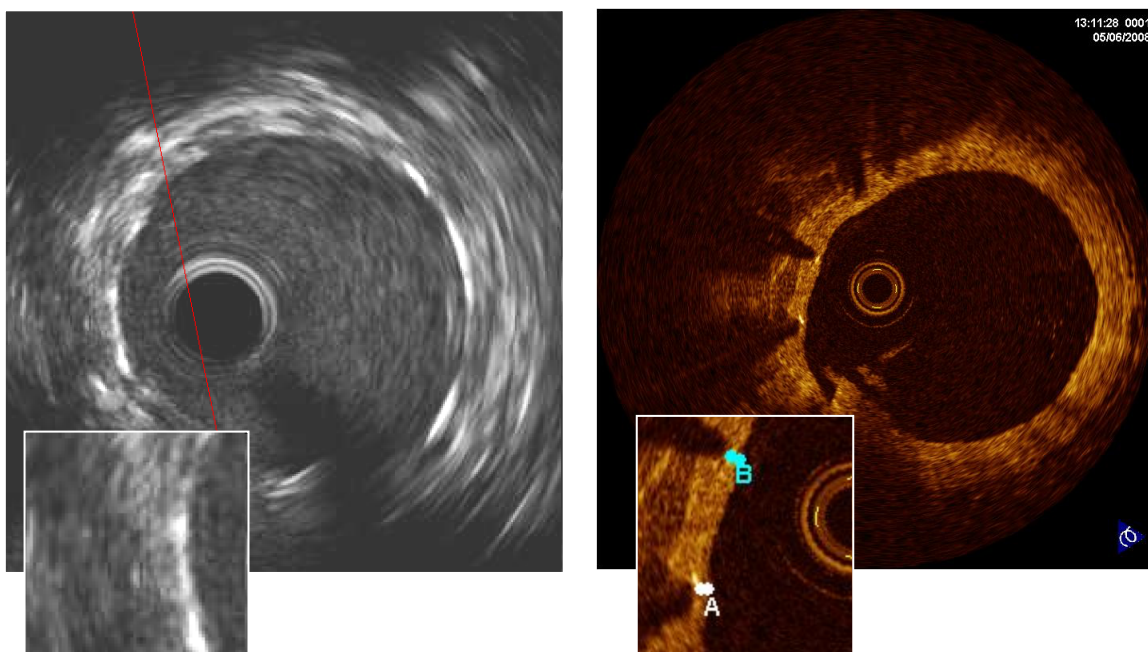
IVUS-VH pētījums, kas tika dizainēts, lai izvērtētu bifurkāciju aterosklerotiskās plāksnes sastāvu, parādīja, ka LM bifurkācijā uz LAD vairāk nekrotiskais kodols un kalcijs ir vairāk bifurkācijas distālajā daļā. Pretēji tam, Ne-LM bifurkācijās nekrotiskais kodols tika konstatēts vairāk tieši proksimālajos segmentos. Šie dati iespējams parāda ateroskleroze dažādību starp LM un ne-LM bifurkācijām, kas var būt attiecināms uz savādāku anatomiju un savādāku endotēlija bīdes sprieguma sadalījumu bifurkācijā (235).

2.2.5.3. Optiskās koherences tomogrāfija

Optiskās koherences tomogrāfija (OCT, *optical coherence tomography*) (attēls 2.2.5.3.1.b.) ir unikāla ļoti augstas izšķirtspējas uz gaismas bāzēta vizualizācijas metode, kas koronārajās artērijās dod iespēju izvērtēt struktūras ar mikroskopisku precizitāti, ļaujot analizēt pat stenta stratu biezumu, pozīciju un pārklājumu. OCT metodei ir augstāka izšķirtspēja kā IVUS metodei (15 vs 150 μm). Var vizualizēt plāksnes uzbūvi, it īpaši, lipīdu klātbūtni, kā arī noteikt intraluminālu trombu esamību. Būtiski minēt, ka šī ir vienīgā metode, kas var dot precīzus mērījumus aterosklerotiskās plāksnes fibrozās cepurītes biezumam un ieraudzīt pat mazāko plāksnes ruptūru (236, 237). OCT metodei ir nepieciešama pilnīga asinsvada asiņu aizstāšana ar kontrastvielu izmeklējuma laikā, kas var būt apgrūtināši tieši LM bojājumu

vizualizācijai. Kā arī šai metodei ir ierobežota penetrācija asinsvadu sieniņā, tāpēc tā ne vienmēr var vizualizēt visu aterosklerotisko plāksni. Ņemot vērā metodes augsto izšķirtspēju, tā bieži tiek lietota, lai noskaidrotu stenta restenozes vai trombozes mehānismus (238). Tā kā ULMCA PCI ir augsta riska intervence, stenta stratu apozīcijas izvērtējums uzreiz pēc procedūras, kā arī stratu pārklājuma izvērtēšana gadījumā, ja nepieciešams veikt kontroles izmeklējumu, ir būtiski it īpaši bifurkācijām, kalcificētiem un kompleksiem bojājumiem.

Fujino et al. publicēja rezultātus salīdzinājumam OCT ar IVUS pacientiem ar LM Bojājumu pirms un pēc PCI. Tika konstatēts, ka MLA vērtības abām metodēm bija vienādas, secinot, ka abas metodes ir pielietojamas LM PCI terapijas taktikas vadīšanai (239).



2.2.5.3.1.attēls. a. IVUS šķērsriezuma attēls. b. OCT šķērsriezuma attēls.

3. Darba pamatojums un hipotēze

Perkutānas koronāras intervences (PCI) metodei LM bojājumu ārstēšanā ir būtiska loma. PCI metodei LM koronāro artēriju ārstēšanā ir vairākas priekšrocības salīdzinājumā ar KAŠ metodi. PCI ir mazāk invazīva metode, kuru veicot, pacienta uzturēšanās laiks slimnīcā pēc intervences veikšanas ir būtiski mazāks un neeksistē ilgais funkcionāli cilvēkam ierobežojošais atkopšanās laiks pēc intervences, kā tas ir ķirurģiskai metodei. Pēc PCI veikšanas vajadzības gadījumā nākotnē pacientam iespējama arī KAŠ metodes pielietošana. Pieejamie randomizētie-kontrolētie pētījumi un metaanalīzes, kas analizē PCI ar DES pret KAŠ pacientiem ar LM bojājumu, parāda līdzvērtīgus un drošus rezultātus 5 gadu griezumā atiecībā uz nāvi, MI un insultu, it īpaši pacientiem ar vienkāršu un vidēji komplicētu asinsvadu anatomiju un, izņemot atsevišķas klīniskās situācijas, PCI mūsdienās ir atzīta kā līdzvērtīga revaskularizācijas metode LM bojājumu ārstēšanā (75). Bija vajadzīgas gandrīz divas dekādes, lai līdz minētajām atziņām medicīnā varētu nonākt un LM PCI būtu ikdienā lietojama pacientiem droša ārstēšanas metode, un tajā būtisku pienesumu ir devusi arī Latvijas pieredze un pētījumi.

Latvijas Kardioloģijas centrs ir viens no pasaulē atzītiem intervencionālās kardioloģijas ekspertu centriem ar LM intervencionālas ārstēšanas aizsākumu no 2000. gada un aktuāli jau iekļautiem vairāk par 2200 pacientiem Latvijas Kardioloģijas centra LM PCI Reģistrā. Tādēļ šī darba ietvaros ir būtiski atspoguļot Latvijas Kardioloģijas centra datus, pieredzi un pienesumu LM PCI pētniecībā, demonstrējot 3 Latvijā veiktus pētījumus, kas katrs pārstāv būtisku mūsdienu pētniecības sadaļu. Viens no pasaulē pirmajiem randomizētajiem LM pētījumiem tika veikts tieši Latvijā un analizēja DES nozīmi LM bojājumu ārstēšanā, sniedzot jau skaidrākas atbildes uz tā laika būtiskiem jautājumiem. Neatsverams ir arī klīniskās pieredzes, slimības, kā arī intervences klīnisko iznākumu atspoguļojums ikdienas klīniskajā praksē jeb “reālā dzīvē”, kas vislabāk demonstrējams analizējot klīnisko reģistru datus un attiecīgi analizējot Latvijas Kardioloģijas centrā izveidoto LM PCI Reģistru. Joprojām ir būtiski turpināt attīstīt jaunas tehnoloģijas un ārstēšanas metodes, lai uzlabotu PCI klīnisko sniegumu ar vislabākajiem iespējamajiem rezultātiem, tāpēc Latvijas Kardioloģijas centrā tika veikts jaunas LM PCI stratēģijas pilot-pētījums īstu LM bojājumu bifurkācijas ārstēšanā, lai pārbaudītu metodes drošību. Veicinot attīstību LM bojājumu invazīvajā terapijā, būtu iespējams samazināt LM pacientu mirstības, restenozes un revaskularizāciju biežumu, vienlaicīgi uzlabojot artērijas sadzišanas un turpmākas fizioloģiskākas funkcionēšanas iespējas. Ir būtiski analizēt iegūtos

datumus un dalīties ar informāciju starptautiski, lai celtu PCI metodes pieredzi un klīnisko efektivitāti kopumā.

Darba Hipotēze:

Kreisās koronārās artērijas stumbra perkutāna koronāra intervence ir droša un efektīva ārstēšanas metode tūlītēji un ilgtermiņā. Izmantojot attēldiagnostikas un citas koronārās angioplastijas modernās ierīces, panākami teicami klīniskie rezultāti.

4. Darba aktualitāte un novitāte

Stenta trombozes un restenozes veidošanās kreisās koronārās artērijas kopējā stumburā (LM) var manifestēties ļoti bīstamās klīniskās situācijās kā smaga kreisā kambara disfunkcija vai pēkšņa nāve. Tas skaidrojams ar salīdzinoši lielo miokarda apasiņošanas apjomu, ko nodrošina LM – līdz pat 75 % no kreisā kambara miokarda, tādēļ šie pacienti sastāda īpaši augsta riska grupu. Kreisās koronārās artērijas stumbura stenoze ir sastopama aptuveni 4-8 % gadījumu, veicot koronāro angiogrāfiju pacientiem ar stabilu slodzes stenokardiju (8, 30, 31, 240, 241) un 12 % gadījumu pacientiem ar akūtu koronāru sindromu (74). Savukārt, bifurkācijas stenozes sastāda līdz pat 80 % no visām LM stenozēm un “īstu” bifurkāciju bojājumi sastopami aptuveni 1/2 - 2/3 no visiem LM bifurkāciju bojājumiem. Ārstējot pacientu ar LM bojājumu, izdzīvošanas iespējas būtiski palielinās, ārstējot perkutāni vai ar koronāro artēriju šuntēšanas metodi salīdzinājumā ar tikai medikamentozu terapiju (70). Veicinot attīstību LM bojājumu invazīvajā terapijā, būtu iespējams samazināt LM pacientu mirstības, restenozes un revaskularizāciju biežumu, vienlaicīgi uzlabojot artērijas sadzīšanas un turpmākas fizioloģiskākas funkcionēšanas iespējas.

Tā kā pirmās divas darba rezultātu sadaļas atspoguļo jau publicētus datus ar mērķi parādīt šīs jomas attīstību, aktualitāti un pieredzi Latvijā, tad darba inovatīvais aspekts ir atspoguļots rezultātu trešajā sadaļā. Trešajā rezultātu daļā tiek prezentēti dati no prospektīva nerandomizēta viena centra pilotpētījuma, kas analizē inovatīvu divu stentu stratēģiju intervencionālai “īstu” LM bifurkācijas bojājumu ārstēšanai, izmantojot everolimus izdalošu DES galvenajā zarā un BDS sāna zarā Mini-crush vai T-stenta tehnikā pēc aterosklerotiskās plāksnes pirmssagatavošanas ar griezošo balonu. Procedūras bija veiktas izmantojot IVUS metodi procedūras vadīšanai un OCT metodi rezultāta optimizēšanai. Šīs tehnikas izvēle pamatojas uz jau starptautiski atzītām rekomendācijām bifurkāciju bojājumu ārstēšanā atstāt koronārajā artērijā pēc iespējas mazāk metāla materiāla, vienlaicīgi uzlabojot artērijas sadzīšanas un turpmākas fizioloģiskākas funkcionēšanas iespējas.

5. Darba mērķis un uzdevumi

Darba mērķis

1. Salīdzināt kreisās koronārās artērijas kopējā stumbrā (LM) perkutānas koronāras intervences (PCI) ar zālēm pārklāta (DES) un parasta metāla (BMS) stentu drošību un efektivitāti ilgtermiņā.
2. Demonstrēt Latvijas Kardioloģijas centra klīnisko pieredzi un LM bojājumu daudzveidību pacientiem, kuriem veikta LM perkutāna ārstēšana Latvijas Kardioloģijas centrā.
3. Pētīt PCI LM īstu bifurkācijas stenožu inovatīvas ārstēšanas drošību, divu stentu tehnikā galvenajā zarā implantējot DES, bet sānu zarā BDS.

Darba uzdevumi

1. A. Noskaidrot, vai IVUS vadīta LM PCI pirms stenta implantācijas, bojājumu sagatavojot ar griezošo balonu (CB), ir droša.
1. B. Noskaidrot, vai ar paklitakselu pārklāts DES ir pārkāps par BMS PCI veikšanai pacientiem ar neprotektētu LM bojājumu īstermiņā, gan arī ilgtermiņa apsekošanā.
2. Demonstrēt “reālas dzīves” Latvijas LM PCI reģistra datus, atspoguļojot LM intervences dažādību, specifiku un klīniskos iznākumus reālā klīniskā praksē, koncentrējoties uz:
 - A. akūta koronāra sindroma riska izvērtēšanu;
 - B. analizējot vienas- vai divu stentu tehnikas pārkāpumu 1 gada apsekojumā pacientiem ar LM bifurkācijas bojājumu.
3. Pētīt neprotektētu LM īstu bifurkācijas bojājumu ārstēšana inovatīvu ārstēšanas stratēģiju: implantējot everolimus izdalošu platīna-hroma koronāro stentu (Synergy) LM/LAD zarā un bioabsorbējošo platformu (Absorb) LCX artērijas ostijā, 2 stentu implantācijas tehnikā (Mini-crush vai T-stent), pirms tam bojājumu sagatavojot ar CB:
 - A. noskaidrot metodes drošību;
 - B. analizēt Mini-Crush vai T-stenta tehnikas pārkāpumu 1 un 4 gadu apsekojumā, analizējot klīniskos iznākumus.

6. Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā, tā apjoms ir 117 lapaspuses. Promocijas darbs sastāv no 12 nodaļām: ievads, literatūras apskats, darba pamatojums, aktualitāte un novitāte, darba mērķis un uzdevumi, darba struktūra un apjoms, darba metodes, rezultāti, diskusija, secinājumi, publikāciju un ziņojumu saraksts, izmantotās literatūras saraksts. Darbs satur 36 tabulas un 22 attēlus.

Literatūras apskatā tiek sniegts ieskats par LM koronārās artērijas anatomiju, aterosklerozes attīstības specifiku pacientiem ar LM bojājumu, PCI metodes līdzšinējo tehniku un materiāliem, kā arī aprakstīti starptautiskajā literatūrā pieejamie dati par līdzšinējo pieredzi un pierādījumu līmeni neprotektētu LM bojājumu perkutānā un ķirurģiskā ārstēšanā.

Nodaļās darba metodes, rezultāti un diskusija tiek aprakstīti lielākie pētījumi un pieredze, kas veidota Latvijā sākot ar 2000.gadu, kad tika uzsākta LM bojājumu perkutāna ārstēšana. Šajās nodaļās tiek aprakstīti un analizēti 3 lielākie un nozīmīgākie pētījumi par LM bojājumiem, kas veikti Latvijas Kardioloģijas centrā.

7. Darba metodes

7.1. Randomizētā LM pētījuma darba metodes

Laika posmā no 2004.gada janvāra līdz 2006.gada janvārim Latvijas Kardioloģijas centrā 103 pacienti ar ULMCA bojājumu tika iekļauti pētījumā un randomizēti 2 grupās: BMS vai ar paklitakselu pārklāta DES jeb PES grupā. 50 pacienti tika randomizēti BMS grupā un tika veikta PCI ar Express (*Boston Scientific Corp.*) vai Liberte (*Boston Scientific Corp.*) BMS stentu. PES grupā bija 53 pacienti, kuriem tika veikta PCI ar Taxus Express stentu (*Boston Scientific Corp.*). Taxus Express stents ir ar paklitakselu pārklāts medikamentu stents. Visi pacienti bija labi KAŠ kandidāti. Visi pacienti parakstīja informētās piekrišanas formas pirms randomizācijas. Visas PCI bija veiktas IVUS kontrolē un pēc aterosklerotiskās plāksnes pirmsstentēšanas sagatavošanas ar griezošo balonu. Pētījumā tika iekļauti pacienti ar klīniski simptomātisku LM bojājumu, kuriem angiogrāfiski konstatēts lūmena sašaurinājums (stenoze) >50 %, un kuriem var veikt PCI. LM koronārā artērija tika uzskatīta par neprotektētu, ja gan uz LAD, gan LCX vai to zariem nebija funkcionējošu šuntu. Izslēgšanas kritēriji bija: funkcionējošs šunts uz LAD vai LCX, vai to zariem, sagaidāmā pacienta dzīvildze mazāka par vienu gadu un plānota nekardiāla ķirurģiska procedūra tuvāko 6 mēnešu laikā.

PCI procedūra

Medikamentozā terapija.

Visi pacienti pirms PCI saņēma antitrombotisko terapiju ar 100 mg aspirīna un klopidogrela 300 mg piesātinošo devu (ne vairāk kā 24 stundas pirms PCI). Visiem pacientiem bija obligāta uzturošā terapija ar klopidogrelu 75 mg vienu reizi dienā vismaz 6 mēnešus pēc PCI un aspirīna uzturošā deva 100 mg vienu reizi dienā ilgstoši. Procedūras laikā visi pacienti saņēma 10 000 DV nefrakcionēto heparīnu vai uz pacienta svaru aprēķinātu mazmolekulārā heparīna devu. Glikoproteīna IIb/IIIa receptoru inhibitori tika lietoti pēc operatora brīvas izvēles.

Angiogrāfija.

Koronārā angiogrāfija tika veikta pēc 0,2 mg nitroglicerīna intrakoronāras ievades. Kvantitatīvā koronārā angiogrāfija tika analizēta darba stacijā pēc procedūras veikšanas, izmantojot datorizētu QCA-CMS sistēmas versiju 4.0 (*Medis Medical Imaging Systems, Leiden, the*

Netherlands). Procentuālā diametra stenoze un minimālais lūmena diametrs (MLD) tika mērīts diastolē pirms un pēc PCI, kā arī 6 mēnešu un 3 gadu apsekojumā. Angiogrāfiskā restenoze tika definēta kā ≥ 50 % diametra stenoze apsekojuma laikā.

IVUS protokols.

IVUS izmeklējumi tika veikti ar Galaxy II IVUS sistēmu (Boston Scientific Corporation, Natick, Mass, USA), veicot automātisko atvilkšanu (*motorized pull-back*) ar ātrumu 0,5 mm/s. Pirms-PCI un pēc-PCI IVUS kontrole tika veikta 46 pacientiem BMS grupā un 44 pacientiem DES grupā. Apsekošanā IVUS tika veikts pēc 6 mēnešiem un 3 gadiem. IVUS ierakstu longitudināla rekonstrukcija un analīze tika veikta darba stacijā, izmantojot datorizētu QCU-CMS kvantitatīvās analīzes sistēmas versiju 4.14 (Medis Medical Imaging Systems). Pēc digitalizētas IVUS mērījumu ierakstīšanas ar attēlu fiksācijas biežumu (*frame rate*) 30 attēli/s, tika automātiski izvērtēts segmentu longitudināls attēlojums. Izmantojot pirms-PCI ierakstus, tika definēts mērķa bojājuma segments, kurā ietilpst arī 5 mm proksimālās un distālās references segmenti. Identisks segments PCI etapos, pēc-PCI ierakstos un apsekošanas ierakstos tika noteikti, izmantojot peri- un intravaskulāros marķierus (sānu zari, kalcinēti segmenti, perivaskulāras struktūras) longitudinālajās asinsvada rekonstrukcijās. Asinsvada, stenta un lūmena kontūras tika automātiski noteiktas un manuāli koriģētas, izmantojot 6 kadru analizēšanas intervālu. Interpolētie mērījumi no pārējiem kadriem tika automātiski ģenerēti. Stenta lūmena diametram (vai lūmena laukumam) vēlīnais zudums (*late loss*) tika aprēķināts no pēc-PCI MLD vai minimāla lūmena laukuma (MLA) atņemot apsekošanas MLD vai MLA. Papildus standarta IVUS mērījumiem (MLD, MLA un vēlīnais zudums), mērķa vietai tika aprēķinātas arī neointīmas, lūmena, stenta, asinsvada un plāksnes tilpumi. Neointīmas tilpuma indekss tika aprēķināts kā neointīmas tilpuma un segmenta garuma dalījums. Procentuālā neointīmas tilpuma obstrukcija tika definēta kā attiecība starp neointīmas hiperplāzijas tilpumu un stenta tilpumu pareizināta ar 100. IVUS un QCA mērījumus veica neatkarīgas personas, nezinot pacienta piederību konkrētai grupai.

OCT protokols.

OCT izmeklējumi tika veikti ilgtermiņa 3 gadu apsekošanā. Kvantitatīvā analīze tika veikta darba stacijā pēc procedūras veikšanas. Stenta laukuma un diametra, kā arī neointīmas hiperplāzijas mērījumi un stratu analīze tika veikti ar 1 mm intervālu stenta robežās.

Griezošā balona angioplastija.

CB angioplastija tika veikta ar balona-asinsvada attiecību 1:1, lai sasniegtu mērķi pēc IVUS kritērijiem ar MLA ≥ 9.0 mm². Asinsvada lielums tika mērīts mērķa bojājuma vietā no asinsvada mēdijas līdz mēdijai, izmantojot IVUS metodi. CB angioplastija tika veikta visā mērķa bojājuma garumā. Balona inflācija tika veikta 3 reizes, palielinot inflācijas atmosfēras.

Stenta implantācija.

Pēc CB angioplastijas tika veikts IVUS, lai izvērtētu stenta garumu un diametru. Visi bojājumi, kas bija ostijā vai LM ķermenī, tika ārstēti ar viena stenta implantāciju. Ja bojājums bija LM distālajā daļā vai bifurkācijā, tad tika izmantota sekojoša terapijas stratēģija. Lielākajā daļā gadījumu stents tika likts pāri LCX ostijai vai tika izmantota provizionālā T stentēšana (*provisional T stenting*) (ja LCX ostija un/vai bifurkācijas proksimālā daļa pēc stenta implantācijas nebija optimāla). Beigu „*kissing*” balonu dilatācija tikai veikta gadījumos ar suboptimālu rezultātu LCX ostijā. Citos gadījumos labs rezultāts tika sasniegts uzreiz pēc stenta implantācijas, vai atverot stenta stratas uz LCX ar maza diametra balonu. Pēc stenta implantācijas atkārtoti tika veikts IVUS, lai izvērtētu stenta apozīciju un reziduālo stenozi. Ja nebija sasniegts vēlamais PCI rezultāts, tad tika veiktas papildus implantācijas ar augsta spiediena balonu (NC balonu, *non compliant balloon*).

Apsekošana

Lai izvērtētu nevēlamos notikumus, visiem pacientiem tika nozīmēta klīniskā apsekošana ar slodzes testa veikšanu 1, 3, 6 un 12 mēnešus pēc iekļaušanas, kā arī reizi gadā turpmāk. Visiem pacientiem, kam netika veikta mērķa artērijas revaskularizācija pirmo 6 mēnešu laikā, tika veikta angiogrāfiskā un IVUS kontroles apsekošana pēc 6 mēnešiem un 3 gadiem. Pacientiem, kas parakstīja attiecīgo piekrišanas formu, 3 gadu apsekošanā papildus tika veikta OCT kontrole.

Definīcijas

Pētījuma primārais gala mērķis bija izdzīvošana bez nozīmīgiem nelabvēlīgiem kardiāliem notikumiem (MACE) (*MACE – free survival*). Nozīmīgs nelabvēlīgs kardiāls notikums

(MACE) tika definēts kā jebkura nāve, miokarda infarkts vai mērķa bojājuma revaskularizācija (TLR). Ja pacientam tika konstatēts vairāk kā 1 MACE, tad pacients tika iedalīts nozīmīgākā notikuma grupā. Nāve tika definēta kā jebkura iemesla nāve. Visas nāves tika uzskatītas par kardiālām, ja netika diagnosticēts nekardiāls iemesls. Miokarda infarkts tika definēts kā miokarda bojājuma marķieru palielināšanās: 3 reizes, ja Troponīns I, vai 5 reizes, ja CK-MB masa. Miokarda infarkts ar Q (Q-MI) tika definēts kā jauns miokarda infarkts ar jaunu dokumentētu Q zobu elektrokardiogrammā pēc iekļaušanas PCI. TLR tika definēta kā atkārtota revaskularizācija (PCI vai KAŠ) luminālai stenozei stentā vai 5 mm segmentā pirms un/vai pēc stenta t.sk. LAD un/vai LCX ostijā. Procedūra tika uzskatīta par veiksmīgu, ja rezultātā mērķa bojājuma segmentā bija sasniegts vismaz viens no diviem sekojošiem kritērijiem: ar IVUS mērīta MLA $\geq 9,0$ mm² vai angiogrāfiski noteikta reziduala stenoze < 10 % (ja minimālais luminālais references asinsvads ir $< 9,0$ mm², mērot ar IVUS).

Statistiskā datu analīze

Iegūtie dati tika statistiski apstrādāti ar SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) programmas 12.0 versiju (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Lineārie mainīgie tika demonstrēti kā vidējais rādītājs \pm standartnovirze (SD, *Standard deviation*). Kategorisko mainīgo analīzei tika izmantots Pīrsona (Pearson) χ^2 tests. Atkarīgi no mainīgo sadalījuma lineāro mainīgo analīzei tika izmantots *Student t* tests vai *Wilcoxon rank-sum* tests. Visi statistiskie testi bija divpusēji (*2-sided*) un par statistiski ticamiem rezultātiem tiks uzskatīti dati ar p vērtību $< 0,05$. Izdzīvošanas līknes tika veidotas izmantojot *Kaplan-Meier* metodi un salīdzinātas izmantojot *log rank* testu.

7.2. LM PCI reģistra pētījuma darba metodes

Visi pacienti, kuriem Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Kardioloģijas centrā tika veikta ULMCA PCI, tika iekļauti prospektīvā Latvijas LM PCI reģistrā. LM PCI

reģistrs ir prospektīvs un tā datu vākšana un ievade, kā arī analīze turpinās nepārtraukti. Šī darba analīzei tika izmantoti Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Kardioloģijas centra LM PCI reģistra dati no 2002.gada janvāra līdz 2011.gada 31.decembrim. Tika analizēti dati par pacientiem, kas minētajā laikā tika sasnieguši vismaz 1 gada apsekošanas periodu.

PCI procedūra

LM PCI tika veiktas gan pēc neatliekamām, gan plānveida indikācijām. LM PCI tehniski tika veiktas pēc invazīvā kardiologa ieskatiem. Visi tehniskie aspekti sākot ar arteriālās pieejas vietu, slūžu izmēru (6 vai 7 Fr), vadītājzondi, koronāro stīgu, predilatācijas materiālu un stratēģijas izvēli, stentu tehnikas, izmēru, postdilatācijas un IVUS lietošana bija operējošā invazīvā kardiologa brīva izvēle. LM PCI tehniskie, klīniskie un anatomiskie aspekti tika detalizēti apkopoti un dati tika ievadīti elektroniskajā datu bāzē.

Medikamentozā terapija.

Visi pacienti pirms PCI saņēma antitrombotisko terapiju, sekojot attiecīgā laika posma vadlīnijām. Visiem pacientiem tika rekomendēta uzturošā antitrombotiskā terapija pēc PCI veikšanas. Ja pacienti netika saņēmuši antikoagulantu terapiju, tad procedūras laikā visi pacienti saņēma uz pacienta svaru aprēķinātu nefrakcionēto heparīnu vai mazmolekulāro heparīnu. Glikoproteīna IIb/IIIa receptoru inhibitori tika lietoti pēc operatora brīvas izvēles.

Definīcijas

Nozīmīgs nelabvēlīgs kardiāls vai kardiovaskulārs notikums (MACE) tika definēts kā jebkura nāve, Q miokarda infarkts vai TLR apsekošanas laikā. Ja pacientam tika konstatēts vairāk kā 1 notikums, tad pacients tika iedalīts nozīmīgākā notikuma grupā. Nāve tika definēta kā jebkura iemesla nāve. Visas nāves tika uzskatītas par kardiālām, ja netika diagnosticēts nekardiāls iemesls. Miokarda infarkts tika definēts kā miokarda bojājuma marķieru palielināšanās: 3 reizes, ja Troponīns I, vai 5 reizes, ja CK-MB masa. Miokarda infarkts ar Q tika definēts kā jauns miokarda infarkts ar jaunu dokumentētu Q zobu elektrokardiogrammā pēc iekļaušanas PCI. TLR tika definēta kā atkārtota revaskularizācija (PCI vai KAŠ) luminālai stenozei stentā vai 5 mm segmentā pirms un/vai pēc stenta t.sk. LAD un/vai LCX ostijā.

Statistiskā datu analīze

Iegūtie dati tika statistiski apstrādāti ar SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) programmas 17.0 versiju (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Lineārie mainīgie tika demonstrēti kā vidējais rādītājs \pm standartnovirze (SD, *Standard deviation*). Kategorisko mainīgo analīzei tika izmantots Pīrsona (Pearson) χ^2 tests. Atkarīgi no mainīgo sadalījuma lineāro mainīgo analīzei tika izmantots *Student t* tests vai *Wilcoxon rank-sum* tests. Visi statistiskie testi bija divpusēji (*2-sided*) un par statistiski ticamiem rezultātiem tiks uzskatīti dati ar p vērtību $<0,05$. Izdzīvošanas līknes tika veidotas izmantojot *Kaplan-Meier* metodi un salīdzinātas izmantojot *log rank* testu.

Atsevišķi tika izdalīti pacienti ar distālu LM bojājumu (LM bifurkācijas iesaistīšanos) un pacienti ar stabilu slodzes stenokardiju. Tika veikta 1 un 3 gadu apsekojuma datu analīze.

Apsekošana

Klīniskais apsekojums tika veikts vienu un trīs gadus pēc LM PCI. Tika apkopoti tādi dati kā atkārtots miokarda infarkts, atkārtotas revaskularizācijas, nāve un tās iemesls. Visiem notikumiem tika noskaidrots precīzs datums. Tika apkopoti dati par medikamentu lietošanu un klīniku.

7.3. LM DES-BDS stratēģijas pētījuma darba metodes

Pētījums tika veikts Latvijas Kardioloģijas centrā laika posmā no 2012.gada novembra līdz 2015.gada decembrim. Kopā 46 pacienti ar klīniski stabilu slodzes stenokardiju un īstu ULMCA bifurkācijas bojājumu, kuriem tika plānota PCI izmantojot 2 stentu tehniku, tika iekļauti LM DES-BDS pētījumā.

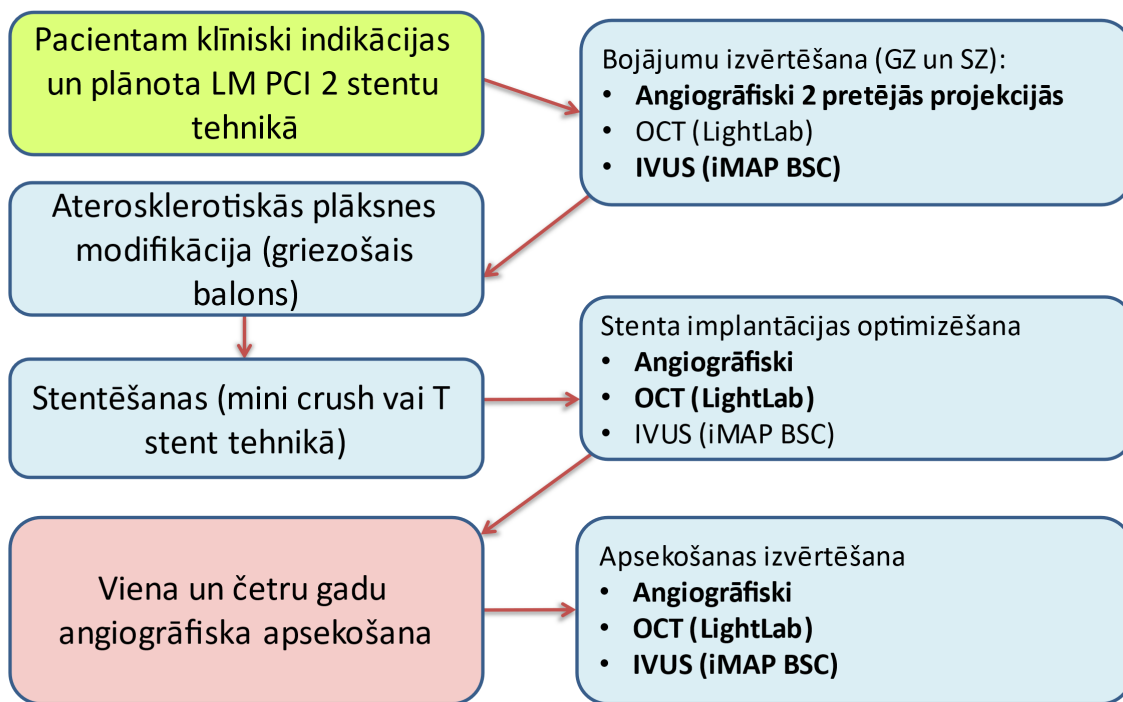
Pacientu iekļaušana pētījumā

Iekļaušanas brīdī pacientiem bija jābūt sasniegušiem 18 gadu vecumu. Kā papildus nosacījums bija pacienta piekrišana piedalīties 1 un 4 gadu klīniskā un angiogrāfiskā apsekošanā, izmantojot intrakoronārās attēlagnostiskos izmeklējumus (IVUS, OCT). Ja patients nespēja ierasties stacionārā norādītajā laika periodā uz angiogrāfisko apsekošanu, tad tika veikta telefoniska apsekošana, veicot aptauju par klīniskiem notikumiem. Pētījuma protokolā bija

iespējams iekļaut pacientus ar vairāku koronāro artēriju bojājumiem, kuru ārstēšanu veica operatora izvēlētā secībā. Pētījuma plūsmas diagramma ir parādīta 7.3.1. attēlā. Pētījumā tika iekļauti pacienti ar klīniski simptomātisku LM bojājumu un/vai pozitīvu slodzes testu, kuriem angiogrāfiski konstatēts lūmena sašaurinājums (stenoze) >50 % un anatomiski atbilda “īsta” bifurkācijas bojājuma kritērijiem. Kā “īsts” bifurkācijas bojājums tika definēts bifurkācijas bojājums, kas anatomiski atbilda Medina klasifikācijai 1,1,1, 1,0,1 vai 0,1,1. LM koronārā artērija tika uzskatīta par neprotektētu, ja gan uz LAD, gan LCx vai to zariem nebija funkcionējošu šuntu.

Izslēgšanas kritēriji:

1. Pacients atsakās piedalīties pētījumā;
2. Akūts miokarda infarkts vai insults pēdējās 1 nedēļas laikā;
3. Pacienti ar zināmu medikamentu nepanesamību anamnēzē (piem. aspirīns, heparīns, klopidogrels, tikagrelols, everolimus vai kontrastviela);
4. Pacienti ar smagu slimību, kuras dēļ prognozējamais dzīves ilgums var būt mazāks par vienu gadu;
5. Grūtniecība;
6. Anēmija ar hemoglobīnu <9 g/dL;
7. Vārstuļu patoloģija, kurai rekomendēta ķirurģiska korekcija;
8. Plānota nekardiāla ķirurģiska procedūra tuvāko 6 mēnešu laikā.



7.3.1. attēls. Pacientu plūsma LM DES-BDS pētījumam.

PCI procedūra

Medikamentozā terapija.

Ja pacientam pirms PCI nebija jau uzsākta duāla antiagregantu terapija, tad pacienti pirms PCI saņēma antitrombotisko terapiju ar 325 mg aspirīna un klopidogrela 300 mg vai tikagrelora 180 mg piesātinošās devas (ne vairāk kā 24 stundas pirms PCI). Ja pacients jau ikdienā lietoja duālu antiagregantu terapiju, tad papildus bolus devas nelietoja. Visiem pacientiem bija obligāta uzturošā terapija ar klopidgrelu 75 mg vienu reizi dienā vai ar tikagreloru 90 mg divas reizes dienā vismaz 12 mēnešus pēc PCI. Aspirīna uzturošā deva 100 mg vienu reizi dienā tika rekomendēta ilgstošai terapijai. Procedūras laikā visi pacienti saņēma 60-100 IU/kg nefrakcionēto heparīnu. Glikoproteīna IIb/IIIa receptoru inhibitori tika lietoti pēc operatora brīvas izvēles.

Stenta implantācija.

Perkutānā artērijas pieejas vieta (femorālā vai radiālā), kā arī ievadslūžas (6 Fr vai 7 Fr) un vadītājzondes (6 Fr vai 7 Fr) tika lietoti pēc operatora brīvas izvēles.

Pētījuma pilnais protokols paredzēja sekojošu intervences stratēģiju. Pēc aterosklerotiskās plāksnes modifikācijas ar griezošā balona (CB, FlexTome Cutting Balloon Dilatation Device, Boston Scientific Corp.) inflāciju abos zaros (GZ un SZ), galvenajā zarā tika implantēts everolimus izdalošs DES (Synergy stents, Boston Scientific Corp.) un sāna zarā tika implantēts everolimus izdalošs BDS (Absorb BVS, Abbott Vascular) Mini-crush vai T-stent implantācijas tehnikā. Pēc stentu implantācijas tika veikta NC balona un/vai beigu „kissing” balondilatācija. Pētījuma protokols paredzēja pirms un pēc angioplastijas veikt intravaskulārus izmeklējumus (IVUS/OCT), materiālu izmēra korektai izvēlei, kā arī stenta/bioabsorbējošās platformas implantācijas rezultāta optimizācijai. IVUS izmeklējums tika rekomendēts pirms predilatācijas ar griezošo balonu abos zaros (GZ un SZ), bet OCT izmeklējums tika rekomendēts rezultāta izvērtēšanai procedūras beigās.

Koronārā angiogrāfija.

Koronārā angiogrāfija tika veikta pēc 0,2 mg nitroglicerīna intrakoronāras ievades. Angiogrāfiskā restenoze tika definēta kā $\geq 50\%$ diametra stenoze apsekojuma laikā.

IVUS protokols.

IVUS izmeklējumi tika veikti ar Galaxy II IVUS sistēmu (Boston Scientific Corporation, Natick, Mass, USA), veicot automātisko atvilkšanu (*motorized pull-back*) ar ātrumu 0,5 mm/s. IVUS tika veikts pirms un pēc PCI, kā arī viena gada angiogrāfiskajā apsekošanā. IVUS ierakstu longitudināla rekonstrukcija un analīze tika veikta darba stacijā, izmantojot datorizētu QCU-CMS kvantitatīvās analīzes sistēmas versiju 4.14 (Medis Medical Imaging Systems). Pēc digitalizētas IVUS mērījumu ierakstīšanas ar attēlu fiksācijas biežumu (*frame rate*) 30 attēli/s, tika automātiski izvērtēts segmentu longitudināls attēlojums. Izmantojot pirms-PCI ierakstus, tika definēts mērķa bojājuma segments, kurā ietilpst arī 5 mm proksimālās un distālās references segmenti. Identisks segments PCI etapos, pēc-PCI ierakstos un apsekošanas ierakstos tika noteikti, izmantojot peri- un intravaskulāros marķierus (sānu zari, kalcinēti segmenti, perivaskulāras struktūras) longitudinālajās asinsvada rekonstrukcijās. Asinsvada, stenta un lūmena kontūras tika automātiski noteiktas un manuāli koriģētas, izmantojot 6 kadru analizēšanas intervālu. Interpolētie mērījumi no pārējiem kadriem tika automātiski ģenerēti. Stenta lūmena diametram (vai lūmena laukumam) vēlīnais zudums (*late loss*) tika aprēķināts no pēc-PCI MLD vai minimāla lūmena laukuma (MLA) atņemot apsekošanas MLD vai MLA.

OCT protokols.

OCT izmeklējumi tika veikti stenta izvērtēšanai pēc stenta implantācijas. Kvantitatīvā analīze tika veikta darba stacijā pēc procedūras veikšanas. Stenta laukuma un diametra, kā arī neointīmas hiperplāzijas mērījumi un stratu analīze tika veikti ar 1 mm intervālu stenta robežās.

Griezošā balona angioplastija.

CB angioplastija tika veikta ar balona-asinsvada attiecību 1:1, lai sasniegtu mērķi pēc IVUS kritērijiem ar $MLA \geq 9.0$ mm². Asinsvada lielums tika mērīts mērķa bojājuma vietā no asinsvada mēdijas līdz mēdijai, izmantojot IVUS metodi. CB angioplastija tika veikta visā mērķa bojājuma garumā. Balona inflācija tika veikta 3 reizes, palielinot inflācijas atmosfēras.

Pētījuma apakšgrupas

Ne visiem pacientiem šajā pētījumā procedūra tika veikta ievērojot protokolu pilnībā. Pacienti, kuriem procedūra tika veikta ievērojot visus pētījuma protokola posmus (pilnais pētījuma protokols), tika iedalīti pētījuma “protokola” apakšgrupā. Vairākos gadījumos operatori izvēlējās neveikt kādu no protokolā rekomendētajām darbībām un daļai pacientu tika veikta sānu zaru predilatācija ar CB, bet netika veikta CB predilatācija galvenajā zarā un/vai netika implantēti Synergy stents, kā arī daļai pacientu netika veikta predilatācija ar CB sānu zarā. Lai pilno protokolu salīdzinātu ar procedūrām, kurām iztrūka kāds no pilnā protokola stratēģijas elementiem, tika izdalīta “ne-protokola” apakšgrupa.

Definīcijas

Nozīmīgs nelabvēlīgiem kardiāls notikumiem (MACE) tika definēts kā jebkura nāve, kardiāla nāve, miokarda infarkts, stenta tromboze vai mērķa bojājuma revaskularizācija (TLR) viena gada apsekošanas laikā. Viena gada apsekošana tika pieņemta kā 12 mēneši \pm 2 mēneši pēc PCI beigšanas laika. Nāve tika definēta kā jebkura iemesla nāve. Visas nāves tika uzskatītas par kardiālām, ja netika diagnosticēts nekardiāls iemesls. Miokarda infarkts tika definēts kā miokarda bojājuma marķieru palielināšanās: 3 reizes, ja Troponīns I, vai 5 reizes, ja CK-MB masa. TLR tika definēta kā atkārtota revaskularizācija (PCI vai KAŠ) luminālai stenozei stentā vai 5 mm segmentā pirms un/vai pēc stenta t.sk. LAD un/vai LCX ostijā.

Apsekojums

Visiem pacientiem bija paredzēts klīniskais un angiogrāfiskais (izmantojot IVUS un OCT) apsekojums pēc 1 un 4 gadiem. Atkārtota koronārā angiogrāfija ārpus noteiktā apsekojuma laika tika veikta, ja tā bija indicēta klīnisku simptomu dēļ vai miokarda išēmija tika konstatēta funkcionālajos slodzes testos. Ja pacients nevarēja ierasties uz angiogrāfisko apsekojumu, tad tas tika veikta, sazinoties telefoniski.

Statistiskā datu analīze

Iegūtie dati tika statistiski apstrādāti ar SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) programmas 17.0 versiju (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Lineārie mainīgie tika demonstrēti kā vidējais rādītājs \pm standartnovirze (SD, *Standard deviation*). Kategorisko mainīgo analīzei tika izmantots Pīrsona (Pearson) χ^2 tests. Atkarīgi no mainīgo sadalījuma lineāro mainīgo analīzei tika izmantots *Student t* tests vai *Wilcoxon–Mann–Whitney* tests. *Fischer exact* tests tika izmantots, ja kādā no analizējamo mainīgo grupām tika konstatēts skaits ≤ 5 . Visi statistiskie testi bija divpusēji (*2-sided*) un par statistiski ticamiem rezultātiem tiks uzskatīti dati ar p vērtību $<0,05$. Izdzīvošanas līknes tika veidotas izmantojot *Kaplan–Meier* metodi un salīdzinātas izmantojot *log rank* testu.

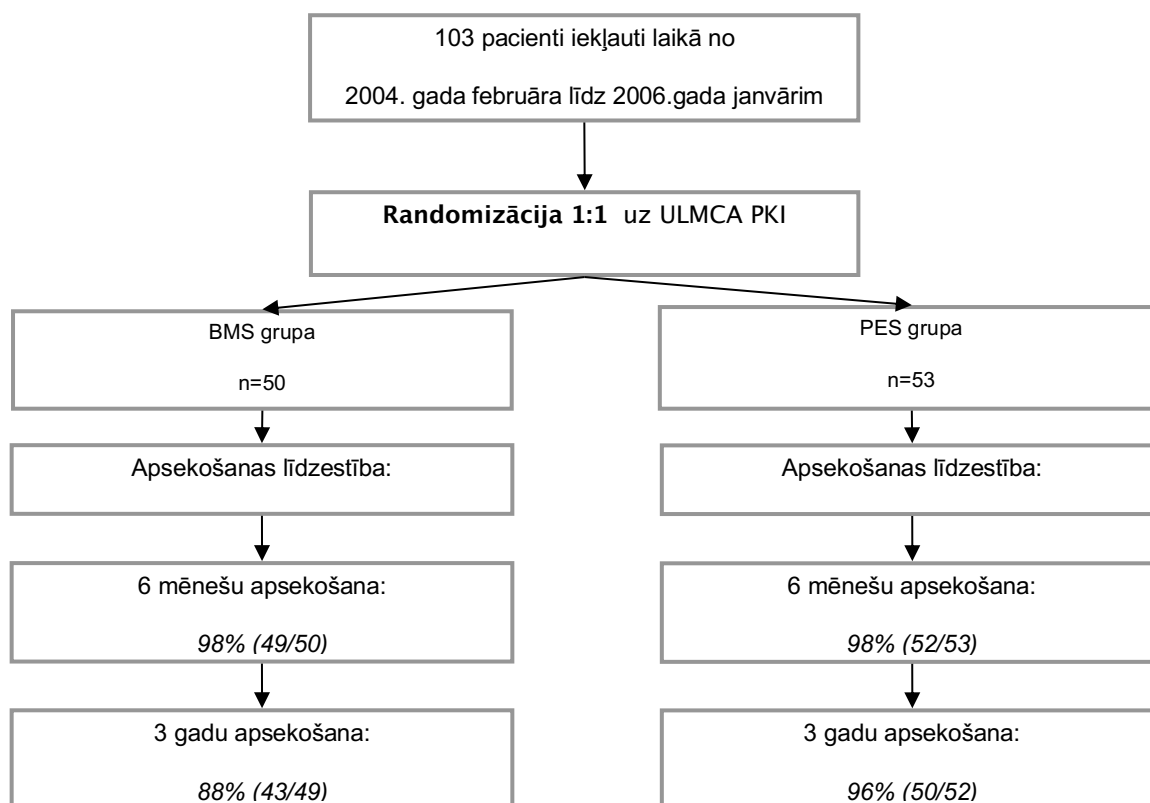
8. Rezultāti

8.1. Randomizētā LM pētījuma rezultāti (242, 243)

Pacientu raksturojums

Laika posmā no 2004.gada janvāra līdz 2006.gada janvārim Latvijas Kardioloģijas centrā 103 pacienti ar ULMCA bojājumu tika iekļauti pētījumā un randomizēti 2 grupās: BMS vai PES grupā. 50 pacienti tika randomizēti BMS grupā, kuriem tika veikta PCI ar Express (*Boston Scientific Corp.*) vai Liberte (*Boston Scientific Corp.*) BMS stentu. DES grupā bija 53 pacienti, kuriem tika veikta PCI ar Taxus Express paklitakselu izdalošu stentu (*Boston Scientific Corp.*). Pētījuma pacientu plūsmas shēma attēlota 8.1.1. attēlā.

Pacientu pamata klīnisko datu raksturojums atspoguļots Tabulā 8.1.1. Kopumā nebija nozīmīgu atšķirību starp abām grupām pamata pacientu klīniskajos datos. Vidējais pacientu vecums bija $61,80 \pm 10,84$ gadi. Lielākā daļa pacientu bija vīrieši (83 %). Hiperholesterinēmijas biežums bija liels abās grupās, attiecīgi 68 % pacientu BMS grupā un 81 % pacientu DES grupā ($p=0,173$).



8.1.1.attēls. Pacientu plūsma pētījuma garumā.

Tabula 8.1.1. Pacientu pamata klīnisko datu raksturojums.

Rādītājs	BMS grupa (n = 50)	PES grupa (n = 53)	P vērtība
Vidējais vecums, gadi (vidējais ± SD)	62,56 ± 11,45	61,08 ± 10,28	0,490 (ns)
Vīrieši, n (%)	41 (82)	46 (86)	0,793 (ns)
Smēķēšana, n (%)			
Aktīvi smēķētāji	11 (22)	14 (26)	0,661 (ns)
Bijušie smēķētāji	12 (24)	15 (28)	0,660 (ns)
Slimību anamnēze, n (%)			
Cukura diabēzes	6 (12)	6 (11)	>0,99 (ns)
Arteriāla hipertensija	25 (50)	31 (59)	0,432 (ns)
Hiperlipidēmija	34 (68)	43 (81)	0,173 (ns)
MI anamnēzē	20 (40)	30 (57)	0,116 (ns)
PCI indikācijas, n (%)			
Stabila slodzes stenokardija	41 (82)	43 (81)	>0,99 (ns)
Akūts koronārs sindroms	8 (16)	10 (19)	0,798 (ns)
“klusā” išēmija	1 (2)	0 (0)	0,116 (ns)
PCI anamnēzē, n (%)	21 (42)	19 (36)	0,550 (ns)
KAS anamnēzē, n (%)	4 (8)	2 (4)	0,428 (ns)
LV EF, % (vidējais ± SD)	53 ± 10,64	56,33 ± 11,23	0,377 (ns)

Pamata bojājuma un procedurālo faktoru raksturojums

Pamata angiogrāfisko datu raksturojums ir apkopots Tabulā 8.1.2. Procedūra bija veiksmīga 100 % pacientu abās grupās, kaut arī bija viena intraprocedurāla komplikācija – artērijas perforācija pēc griezošā balona intervences. Komplikācija tika veiksmīgi novērsta ar BMS stenta implantāciju. 50 pacientiem (49 %) tika veikta papildus PCI citam lielam koronāro artēriju segmentam. Vērojama tendence, ka DES grupā bija lielāks pre-procedurālais asinsvada diametrs salīdzinājumā ar BMS grupu, attiecīgi 3,38±0,63 mm un 3,13±0,74 mm (p=0,070). Vidējais labotā segmenta garums bija salīdzinoši līdzīgs abās terapijas grupās, attiecīgi 11,49±4,07 mm DES grupā un 11,64±4,10 mm BMS grupā (p=0,960). Lai šķērsotu bojājumu ar IVUS katetru, predilatācija ar mazu balonu bija nepieciešama 13 pacientiem (26 %) BMS grupā (vidējais diametrs 2,50±0,46 mm, vidējais garums 21,23±4,04 mm, vidējās atmosfēras 11,69±3,99 atm) un 6 pacientiem (11 %) DES grupā (vidējais diametrs 2,33±0,41 mm, vidējais garums 21,33±9,69 mm, vidējās atmosfēras 12,83±4,12 atm), bet šīs atšķirības nebija statistiski nozīmīgas. 2 stentu stratēģija tika pielietota 1 gadījumā (2 %) BMS grupā un 1 gadījumā (2 %) DES grupā (p=0,99). Lai uzlabotu stenta apozīciju, postdilatācija ar lielāku balonu vai augsta spiediena balonu bija nepieciešama 26 gadījumos (52 %) BMS grupā un 36 gadījumos (68 %) DES grupā (p=0,111). Nebija nozīmīgu atšķirību klīniskajos vai IVUS datos, salīdzinot postdilatāciju „kissing” tehnikā ar sāna zara stratu atvēršanu, izmantojot mazu balonu. Netika

konstatēta neviena nāve, Q-miokarda infarkts, stenta tromboze vai steidzama KAŠ operācija intrahospitālajā periodā nevienā grupā. Koronārā bojājuma sarežģītība, mērot SYNTAX skaitli, bija līdzīga abās grupās (attiecīgi vidējais SYNTAX skaitlis 31,4±14,5 BMS grupā un 32,6±11,7 DES grupā, p=0,718).

Tabula 8.1.2. Pamata angiogrāfisko datu raksturojums.

Rādītājs	BMS grupa (n = 50)	DES grupa (n = 53)	P vērtība
LM bojājuma lokalizācija, n (%)			
Ostiāli	7 (14)	2 (4)	0,087 (ns)
Ķermenī	9 (18)	8 (15)	0,793 (ns)
Distāli (bifurkācija)	34 (68)	43 (81)	0,173 (ns)
CB diametrs, mm (vidējais ± SD)	3,87 ± 0,23	3,78 ± 0,57	0,313 (ns)
Maksimālais CB inflācijas spiediens, atm (vidējais ± SD)	10,06 ± 2,39	9,69 ± 2,52	0,453 (ns)
Stentu skaits, n (vidējais ± SD)	1,02 ± 0,14	1,02 ± 0,14	0,967 (ns)
Pacienti ar > 1 stenta implantāciju, n (%)	1 (2)	1 (2)	>0,99 (ns)
T-stentu tehnika, n (%)	1 (2)	1 (2)	>0,99 (ns)
Stenta garums, mm (vidējais ± SD)	14,02 ± 6,24	20,98 ± 7,73	<0,001
Stenta diametrs, mm (vidējais ± SD)	3,96 ± 0,14	3,49 ± 0,25	<0,001
Maksimālais stenta implantācijas spiediens, atm (vidējais ± SD)	11,82 ± 2,50	13,23 ± 3,23	0,016
Postdilatācija, n (%)	26 (52)	36 (68)	0,111 (ns)
Maksimālais postdilatācijas spiediens, atm (vidējais ± SD)	13,50 ± 2,53	14,83 ± 2,54	0,038
Kissing-balonu tehnika, n (%)	3 (6)	10 (19)	0,074 (ns)
Atvērtas stratas uz LCx, n (%)	4 (8)	13 (25)	0,033
GP IIb/IIIa inhibitoru lietošana, n (%)	36 (72)	43 (81)	0,352
IABP lietošana, n (%)	0 (0)	0 (0)	-

Angiogrāfiskie rezultāti

6 mēnešu apsekošanas angiogrāfiskie rezultāti apkopoti Tabulā 8.1.3. 6 mēnešu angiogrāfiskā apsekošana un QCA analīze tika veikta visiem 103 pacientiem (100 %). Apsekošanas analīzē tika konstatēta bināra restenoze (ar QCA mērīta ≥ 50 % diametra stenoze) 11 gadījumos (22 %) BMS grupā un 3 gadījumos (6 %) DES grupā (p=0,0021). Netika konstatētas atšķirības, salīdzinot bojājumus LM ostijā, ķermenī vai bifurkācijā.

Ilgtermiņa 3 gadu angiogrāfiskā apsekošana tika veikta 74 pacientiem. No 93 izdzīvojušajiem pacientiem 3 gadu angiogrāfiskā apsekošana netika veikta 6 pacientiem, kam tika veikta TLR jau 6 mēnešu apsekošanas laikā, un 10 pacientiem, kas atteicās veikt koronarogrāfiju.

Tabula 8.1.3. Angiogrāfiskie rezultāti sākuma procedūrā un 6 mēnešu apsekojumā.

Rādītājs	BMS grupa (n = 50)	PES grupa (n = 53)	P vērtība
Bojājuma garums, mm (vidējais ± SD)	11,49 ± 4,07	11,64 ± 4,10	0,960 (ns)
Pirms PCI (vidējais ± SD)			
MLD, mm	1,14 ± 0,51	1,23 ± 0,56	0,737 (ns)
References diametrs, mm	3,13 ± 0,74	3,38 ± 0,63	0,070 (ns)
Stenoze, %	63,80 ± 15,63	62,75 ± 17,97	0,762 (ns)
Pēc PCI (vidējais ± SD)			
MLD, mm	3,01 ± 0,45	3,05 ± 0,40	0,639 (ns)
References diametrs, mm	3,56 ± 0,53	3,56 ± 0,42	0,963 (ns)
Stenoze, %	14,00 ± 10,44	13,82 ± 8,36	0,731 (ns)
6 mēnešu apsekojumā (vidējais ± SD)			
MLD, mm	2,52 ± 0,67	2,74 ± 0,45	0,086 (ns)
References diametrs, mm	3,20 ± 0,54	3,23 ± 0,46	0,804 (ns)
Stenoze, %	21,81 ± 15,52	15,80 ± 9,43	0,037
Angiogrāfiskās restenozes biežums, n (%)	11 (22)	3 (6)	0,021

IVUS rezultāti

IVUS rezultāti pēc 6 mēnešiem tika analizēti 90 pacientiem (87 %), attiecīgi 46 pacientiem (92 %) BMS grupā un 44 pacientiem (83 %) PES grupā. IVUS rezultāti uzreiz pēc pamata PCI un 6 mēnešus pēc PCI apkopoti Tabulā 8.1.4. 6 mēnešu apsekošanā PES grupā tika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības analizējot MLD vēlīno zudumu (*late loss*), MLA vēlīno zudumu (*late loss*) un neointīmas tilpumu salīdzinājumā ar BMS grupu. PES grupā bija mazāks MLD vēlīnais zudums (*late loss*) un MLA vēlīnais zudums (*late loss*), attiecīgi MLD vēlīnais zudums (*late loss*) bija $0,22 \pm 0,22$ PES grupā un $0,66 \pm 0,33$ BMS grupā ($p=0,001$). MLA vēlīnais zudums (*late loss*) bija $1,07 \pm 0,85$ PES grupā un $2,70 \pm 1,54$ BMS grupā ($p=0,001$). Arī neointīmas tilpums bija nozīmīgi mazāks PES grupā, attiecīgi $17,22 \pm 17,10$ mm³ PES grupā un $25,98 \pm 21,84$ mm³ BMS grupā ($p=0,014$).

Ilgtermiņa 3 gadu apsekošanā sakarā ar nepietiekumu attēla kvalitāti IVUS analīze netika veikta 2 pacientiem. IVUS analīze tika veikta 72 pacientiem. IVUS analīzes rezultātā tika konstatēta laba inplantēto stentu apozīcija. 3 gadu apsekošanā tika konstatēta nozīmīga atšķirība BMS un PES grupās, analizējot MLD vēlīno zudumu (*late loss*) un MLA vēlīno zudumu (*late loss*). Salīdzinājumā ar PES grupu BMS grupā bija lielāks MLA vēlīnais zudums (*late loss*), attiecīgi $1,1 \pm 0,9$ mm PES grupā un $3,4 \pm 1,6$ BMS grupā ($p<0,001$). BMS grupā bija lielāks MLD vēlīnais zudums (*late loss*), attiecīgi $0,2 \pm 0,2$ mm PES grupā un $0,5 \pm 0,2$ BMS grupā ($p<0,001$). Arī neointīmas tilpuma indekss un neointīmas tilpuma procentuālā obstrukcija 3 gadu apsekošanā bija mazāka PES grupā salīdzinājumā ar BMS grupu, attiecīgi neointīmas

tilpuma indekss bija $1,2 \pm 1,0$ mm³/mm PES grupā un $2,0 \pm 0,9$ mm³/mm BMS grupā ($p=0,015$), un neointīmas tilpuma procentuālā obstrukcija bija $10,0 \pm 5,4$ % PES grupā un $18,1 \pm 8,7$ % BMS grupā ($p < 0,001$). Salīdzinot 6 mēnešu un 3 gadu neointīmas tilpuma procentuālā obstrukcijas datus PES grupā, novēro neointīmas hiperplāzijas progresiju, attiecīgi $9,8 \pm 8,7$ % 6 mēnešu apsekošanā un $10,0 \pm 5,4$ % 3 gadu apsekošanā ($p=0,001$). BMS grupā neointīmas tilpuma procentuālās obstrukcijas atšķirības 6 mēnešu un 3 gadu apsekošanā nebija statistiski nozīmīgas, attiecīgi $16,9 \pm 10,7$ % 6 mēnešu apsekošanā un $18,1 \pm 8,7$ % 3 gadu apsekošanā ($p=0,261$). 3 gadu apsekošanas IVUS analīzes dati atspoguļoti Tabulā 8.1.5.

Tabula 8.1.4. IVUS rezultāti uzreiz pēc pamata PCI un 6 mēnešus pēc PCI.

Rādītājs	BMS grupa (n = 46)	PES grupa (n = 44)	P vērtība
Pēc PCI			
MVD, mm (vidējais ± SD)	4,55 ± 0,51	4,47 ± 0,53	0,528 (ns)
EEM laukums, mm ² (vidējais ± SD)	18,10 ± 3,72	16,66 ± 3,37	0,535 (ns)
MLD, mm (vidējais ± SD)	3,33 ± 0,36	3,26 ± 0,31	0,414 (ns)
MLA, mm ² (vidējais ± SD)	9,28 ± 1,56	8,68 ± 1,59	0,100 (ns)
Malapozīcija, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
6 mēnešu apsekojumā			
MVD, mm (vidējais ± SD)	4,83 ± 0,50	4,68 ± 0,50	0,149 (ns)
EEM laukums, mm ² (vidējais ± SD)	20,20 ± 3,91	17,71 ± 3,10	0,001
MLD, mm (vidējais ± SD)	2,90 ± 0,54	3,04 ± 0,40	0,154 (ns)
MLA, mm ² (vidējais ± SD)	7,36 ± 2,55	7,57 ± 1,91	0,665 (ns)
Lūmena diametra late loss, mm (vidējais ± SD)	0,60 ± 0,33	0,22 ± 0,22	<0,001
Lūmena laukuma late loss, mm ² (vidējais ± SD)	2,70 ± 1,54	1,07 ± 0,85	<0,001
Neointīmas tilpums, mm ³ (vidējais ± SD)	25,98 ± 21,84	17,22 ± 17,10	0,014
Neointīmas tilpuma indekss, mm ³ /mm (vidējais ± SD)	1,83 ± 1,20	0,86 ± 0,62	<0,001
Procentuālā neointīmas tilpuma obstrukcija, % (vidējais ± SD)	25,20 ± 22,02	16,60 ± 17,25	0,023
Malapozīcija, n (%)	0 (0)	0 (0)	-

Klīniskie iznākumi

Intrahospitāli ne-Q-miokarda infarkts tika konstatēts 6 pacientiem (12 %) BMS grupā un 4 pacientiem (8 %) DES grupā ($p=0,518$). Klīniskie apsekošanas dati bija pieejami visiem 103 pacientiem (100 %). 6 mēnešu klīniskajā apsekošanā tika konstatēta viena (2%) nekardiāla nāve BMS grupā un viena (2 %) kardiāla nāve DES grupā ($p=0,99$). Nebija atšķirības abās grupās Q-miokarda infarkta biežumā, attiecīgi viens (2%) Q-MI BMS grupā un viens (2 %) Q-MI DES grupā ($p=0,99$). Netika konstatēta neviena stenta tromboze 6 mēnešu apsekošanā.

TLR tika veikta biežāk BMS grupā, attiecīgi 8 pacientiem (16 %) BMS grupā un 1 pacientam (2 %) DES grupā ($p=0,014$). Visām TLR bija pamatotas klīniskās indikācijas, balstoties vai nu uz tipisku klīniku vai pozitīvu slodzes testu. Tabulā 8.1.6. detalizēti atspoguļoti 6 mēnešu klīnisko iznākumu rezultāti. 6 mēnešu izdzīvošana bez MACE (*MACE – free survival*) bija 70 % BMS grupā un 87% DES grupā ($p=0,036$) (skat.Attēls 8.1.2).

Tabula 8.1.5. Sešu mēnešu un 3 gadu apsekošanas IVUS analīzes dati.

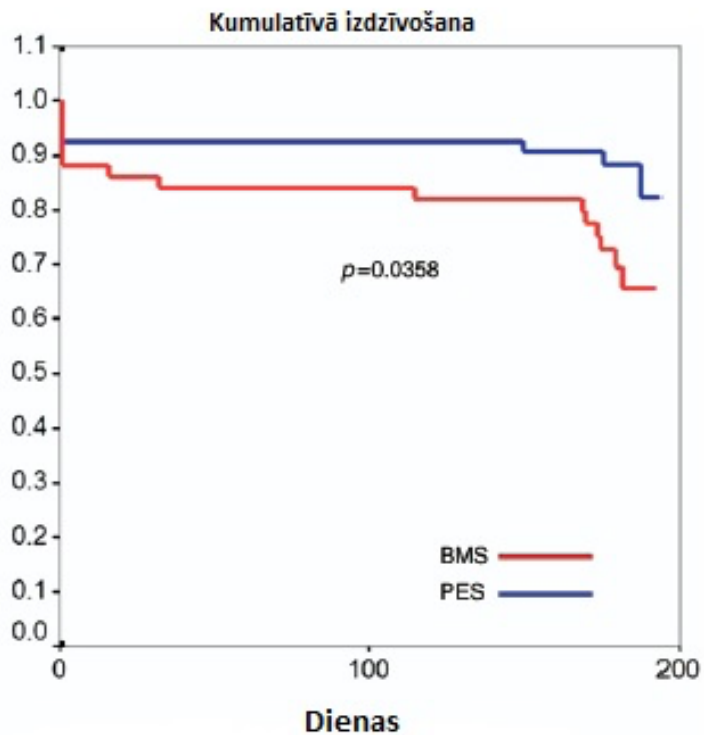
Rādītājs	BMS grupa (n = 35)	PES grupa (n = 37)	P vērtība
Pēc PCI			
MVD, mm (vidējais ± SD)	4,7 ± 0,5	4,5 ± 0,5	0,291 (ns)
EEM laukums, mm ² (vidējais ± SD)	19,4 ± 4,3	16,8 ± 3,4	0,035
MLD, mm (vidējais ± SD)	3,2 ± 0,4	3,2 ± 0,3	0,900 (ns)
MLA, mm ² (vidējais ± SD)	9,4 ± 1,7	8,5 ± 1,5	0,078 (ns)
Malapozīcija, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
6 mēnešu apsekojumā			
MVD, mm (vidējais ± SD)	4,8 ± 0,5	4,7 ± 0,5	0,521 (ns)
EEM laukums, mm ² (vidējais ± SD)	19,7 ± 4,0	18,0 ± 3,4	0,096 (ns)
MLD, mm (vidējais ± SD)	2,9 ± 0,6	3,0 ± 0,4	0,501 (ns)
MLA, mm ² (vidējais ± SD)	7,2 ± 2,8	7,3 ± 2,0	0,892 (ns)
Lūmena diametra late loss, mm (vidējais ± SD)	0,5 ± 0,3	0,2 ± 0,3	0,012
Lūmena laukuma late loss, mm ² (vidējais ± SD)	3,0 ± 1,4	1,3 ± 1,2	<0,001
Neointīmas tilpuma indekss, mm ³ /mm (vidējais ± SD)	1,9 ± 1,2	1,0 ± 0,8	0,002
Procentuālā neointīmas tilpuma obstrukcija, % (vidējais ± SD)	16,9 ± 10,7	9,8 ± 8,7	0,011
Malapozīcija, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
3 gadu apsekojumā			
MVD, mm (vidējais ± SD)	4,8 ± 0,5	4,9 ± 0,5	0.644 (ns)
EEM laukums, mm ² (vidējais ± SD)	18,4 ± 4,0	18,9 ± 4,0	0.642 (ns)
MLD, mm (vidējais ± SD)	2,8 ± 0,5	3,0 ± 0,4	0.108 (ns)
MLA, mm ² (vidējais ± SD)	6,6 ± 2,5	7,5 ± 1,7	0.153 (ns)
Lūmena diametra late loss, mm (vidējais ± SD)	0,5 ± 0,2	0,2 ± 0,2	<0,001
Lūmena laukuma late loss, mm ² (vidējais ± SD)	3,4 ± 1,6	1,1 ± 0,9	<0,001
Neointīmas tilpuma indekss, mm ³ /mm (vidējais ± SD)	2,0 ± 0,9	1,2 ± 1,0	0.015
Procentuālā neointīmas tilpuma obstrukcija, % (vidējais ± SD)	18,1 ± 8,7	10,0 ± 5,4	<0,001
Malapozīcija, n (%)	0 (0)	0 (0)	-

Tabula 8.1.6. Sešu mēnešu klīnisko iznākumu rezultāti.

Rādītājs	BMS grupa (n = 50)	PES grupa (n = 53)	P vērtība
Intrahospiālie iznākumi			
Nāve, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Kardiāla nāve, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Miokarda infarkts (kopā) n (%)	6 (12)	4 (8)	0,518 (ns)
Q-miokarda infarkts, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Ne-Q-miokarda infarkts, n (%)	6 (12)	4 (8)	0,518 (ns)
Stenta tromboze, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
TLR (kopā), n (%)	0 (0)	0 (0)	-
TLR-PCI, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
TLR-KAŠ, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
MACE, n (%)	6 (12)	4 (8)	0,518 (ns)
6 mēnešu kumulatīvie iznākumi			
Nāve, n (%)	1 (2)	1 (2)	>0,99 (ns)
Kardiāla nāve, n (%)	0 (0)	1 (2)	>0,99 (ns)
Miokarda infarkts (kopā) n (%)	7 (14)	5 (9)	0,548 (ns)
Q-miokarda infarkts, n (%)	1 (2)	1 (2)	>0,99 (ns)
Ne-Q-miokarda infarkts, n (%)	6 (12)	4 (8)	0,518 (ns)
TLR (kopā), n (%)	8 (16)	1 (2)	0,014
TLR-PCI, n (%)	8 (16)	1 (2)	0,014
TLR-KAŠ, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
MACE, n (%)	15 (30)	7 (13)	0,054

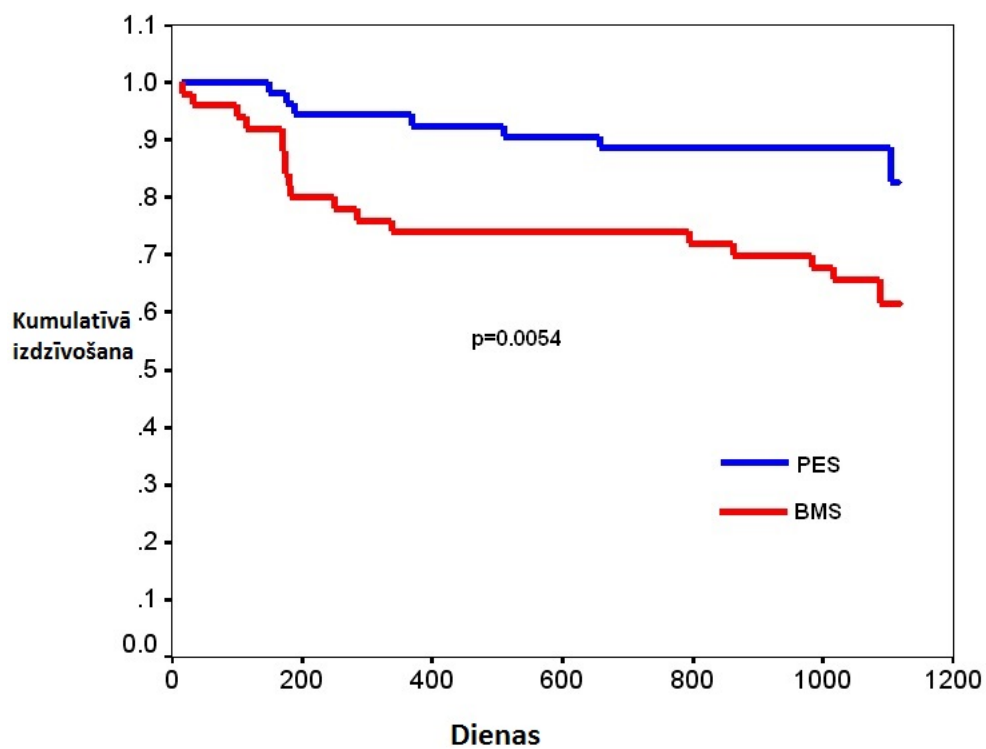
Ilgtermiņa klīniskā apsekošana

Pacientu plūsma pētījuma garumā atspoguļota 8.1.1. attēlā. Kopumā 93 pacientiem tika veikta ilgtermiņa klīniskā apsekošana. Šajā periodā (906±346 dienas) nāve tika konstatēta 7 pacientiem (14,0 %) BMS grupā un 3 pacientiem (5,7 %) DES grupā (p=0,193). Kardiāla nāve bija 4 pacientiem (8,0 %) BMS grupā un 3 pacientiem (5,7 %) DES grupā (p=0,710). Nekardiālas nāves iemesli BMS grupā bija - plaušu audzējs, kuņģa audzējs un ne-Hodžkina limfoma. Ilgtermiņa apsekojumā tika iegūti dati par visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem. Apsekojuma periodā Q-MI piedzīvoja 1 pacients (2,0 %) BMS grupā un 3 pacienti (5,7 %) DES grupā (p=0,618). Netika konstatēta neviena droša vai iespējama stenta tromboze. 3 gadu apsekošanā TLR tika veikta biežāk BMS grupā, attiecīgi 10 pacientiem (20,0 %) BMS grupā



8.1.2.attēls. Kaplan-Meier likne: 6 mēnešu izdzīvošana bez MACE.

(9 PCI un 1 KAŠ) un 3 pacientiem (5,7 %) DES grupā tika veikta PCI ($p=0,038$). Visām TLR bija pamatotas klīniskās indikācijas, balstoties vai nu uz tipisku klīniku vai pozitīvu slodzes testu. MACE tika konstatēti biežāk BMS grupā, attiecīgi 18 pacientiem (36,0 %) BMS grupā un 7 pacientiem (13,2 %) DES grupā ($p=0,011$). Kumulatīvie klīniskie 3 gadu apsekošanas rezultāti apkopoti tabulā 8.1.7. un attēlā 8.1.3.



8.1.3.attēls. Kaplan-Meier līkne: 2 gadu izdzīvošana bez MACE.

Tabula 8.1.7. Kumulatīvie klīniskie 3 gadu apsekošanas rezultāti.

Rādītājs	BMS grupa (n = 50)	PES grupa (n = 53)	P vērtība
Nāve, n (%)	7 (14,0)	3 (5,7)	0,193 (ns)
Kardiāla nāve, n (%)	4 (8,0)	3 (5,7)	0,710 (ns)
Q-miokarda infarkts, n (%)	1 (2,0)	3 (5,7)	0,618 (ns)
TLR (kopā), n (%)	10 (20,0)	3 (5,7)	0,038
TLR-PCI, n (%)	9 (18,0)	3 (5,7)	0,067
TLR-KAŠ, n (%)	1 (2,0)	0 (0)	0,485 (ns)
MACE, n (%)	18 (36,0)	7 (13,2)	0,011

8.2. LM PCI Reģistra pētījuma rezultāti

Apsekojums - visa populācija

Tika analizēti dati no ULMCA PCI reģistra par pacientiem, kas tika iekļauti reģistrā laika posmā no 2002.gada janvāra līdz 2011.gada 31. decembrim. Šajā laika periodā no visiem ULMCA PCI reģistrā iekļautajiem pacientiem 1 gada apsekošanas periodu tika sasnieguši 965 pacienti. Analizētās populācijas (965 pacienti) raksturojošie rādītāji ir parādīti 8.2.1.tabulā. Pacientu vidējais vecums bija $64,6 \pm 10,4$ gadi, no kuriem 3/4 bija vīrieši. Vairumam pacientu bija arteriālā hipertensija un dislipidēmija, kā arī vairāk kā puse pacientu bija aktīvi smēķētāji. Akūts koronārs sindroms bija 27,8 % pacientu. Gandrīz pusei pacientu bija anamnēzē miokarda infarkts un PCI. Analizētajiem pacientiem vidēji bija laba kreisā kambara izsviedes frakcija.

Tabula 8.2.1. Analizētās populācijas raksturojošie rādītāji

Rādītājs	Vērtība
Vecums, gadi (vidējais \pm SD)	$64,6 \pm 10,4$
Dzimums	
Vīrieši, n (%)	704 (73,0)
Sievietes, n (%)	261 (27,0)
Arteriāla hipertensija, n (%)	759 (79,0)
Cukura diabēts, n (%)	138 (14,5)
Dislipidēmija, n (%)	728 (75,9)
Smēķēšana	
Aktīvi smēķētāji, n (%)	490 (53,0)
Bijušie smēķētāji, n (%)	270 (29,2)
Nekad nav smēķējuši, n (%)	165 (17,8)
Miokarda infarkts anamnēzē, n (%)	439 (45,4)
KSS ģimenes anamnēzē, n (%)	278 (30,3)
PCI anamnēzē, n (%)	436 (45,6)
KAS anamnēzē, n (%)	11 (1,1)
Miokarda infarkts bez Q, n (%)	158 (16,3)
Nestabila stenokardija, n (%)	111 (11,5)
Stabila stenokardija, n (%)	689 (71,2)
Vidējais hospitalizācijas ilgums, dienas (vidējais \pm SD)	$4,7 \pm 3,7$
Izsviedes frakcija, % (vidējais \pm SD)	$56,1 \pm 9,9$
Kopējais holesterīns, mmol/l (vidējais \pm SD)	$4,7 \pm 1,4$
Zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns, mmol/l (vidējais \pm SD)	$2,7 \pm 1,1$

Koronāro artēriju slimības un procedūras raksturojums atspoguļots 8.2.2.tabulā. Izolēta LM stenoze bija sastopama tikai 4,9 % pacientu. Vairumam pacientu LM slimība kombinējās

ar visu trīs koronāro artēriju nozīmīgu slimību, ko atspoguļo arī augstais SYNTAX skaitlis. Vairāk kā pusei pacientu SYNTAX skaitlis bija ≥ 30 . Vairumam pacientu (61,6 % gadījumu) bija distāla LM slimība ar bifurkācijas iesaistīšanos. Trešdaļai pacientu PCI laikā tika lietota intravaskulārā ultraskaņa, bet optiskās koherences tomogrāfija un frakcionētās plūsmas rezerves mērīšana tika lietota reti. GP IIB/IIIa blokatori tika lietoti vairumam pacientu LM intervences laikā. Divas trešdaļas LM PCI tika veiktas izmantojot femorālo pieejas vietu un divām trešdaļām pacientu tika lietots griezošais balons galvenā zara predilatācijai, bet sānu zara predilatācijai griezošais balons tika lietots reti. Vairumam pacientu tika implantēts zālēm pārklāts stents. “Kissing” balonu tehnika, procedūru beidzot, tika lietota salīdzinoši reti - 15,6 % gadījumu.

Tabula 8.2.2. Koronāro artēriju slimības un procedūras raksturojums.

Rādītājs	Vērtība
LM stenoze, % (vidējais \pm SD)	80,5 \pm 10,5
Izolēta LM slimība, n (%)	47 (4,9)
LM bojājums un 1 asinsvada slimība, n (%)	173 (17,9)
LM bojājums un 2 asinsvadu slimība, n (%)	289 (29,9)
LM bojājums un 3 asinsvadu slimība, n (%)	440 (45,5)
LM bifurkācijas slimība, n (%)	596 (61,6)
SYNTAX skaitlis, vidējais \pm SD	30,7 \pm 11,7
SYNTAX skaitlis ≥ 30 , n (%)	488 (50,4)
EUROscore, vidējais \pm SD	3,8 \pm 5,0
Intravaskulārā ultraskaņa, n (%)	294 (30,4)
Optiskās koherences tomogrāfija, n (%)	11 (1,1)
Frakcionētā plūsmas rezerve, n (%)	6 (0,6)
GP IIB/IIIa blokatoru lietošana, n (%)	732 (87,1)
Intraaortālā kontrapulsācija, n (%)	49 (5,1)
Vaskulārās pieejas vieta	
Radiālā artērija, n (%)	298 (30,8)
Femorālā artērija, n (%)	651 (67,3)
Predilatācija, n (%)	247 (25,5)
Griezošā balona lietošana galvenajam zaram, n (%)	615 (63,5)
Griezošā balona lietošana sānu zaram, n (%)	61 (6,3)
Postdilatācija, n (%)	691 (72,3)
“Kissing” balonu tehnika, n (%)	151 (15,6)
DES, n (%)	801 (82,7)
Divu stentu bifurkācijas tehnika, n (%)	51 (5,3)
LM stenta diametrs, mm (vidējais \pm SD)	3,8 \pm 0,4
LM stenta garums, mm (vidējais \pm SD)	18,2 \pm 7,4

Divu stentu bifurkācijas tehnikā ārstēto pacientu grupa atspoguļota 8.2.3. tabulā. Divu stentu bifurkācijas tehnikā tika ārstēti 51 pacients (5,3 %), no kuriem gandrīz pusei pacientu tika lietota “Crush” tehnika. “Kissing” balonu tehnika šajā pacientu grupā tika lietota vairāk kā

pusei pacientu. Griezošā balona tehnika galvenajam zaram tika lietota retāk, bet sānu zaram biežāk kā kopējai pacientu grupai.

Tabula 8.2.3. Divu stentu tehnikā ārstēto bojājumu un PCI tehniskie aspekti.

Rādītājs	Vērtība
Divu stentu tehnika	
“Culotte” tehnika, n (%)	15 (29,4)
“Crush” tehnika, n (%)	24 (47,1)
T stenta tehnika, n (%)	12 (23,5)
“Kissing” balonu tehnika, n (%)	28 (54,9)
Griezošā balona lietošana galvenajam zaram, n (%)	23 (45,1)
Griezošā balona lietošana sānu zaram, n (%)	14 (27,5)
Radiālā pieeja, n (%)	11 (21,6)
DES, n (%)	46 (90,2)

Intrahospitālie iznākumi atspoguļoti 8.2.4. tabulā. Agrīna stenta tromboze tika konstatēta 0,8 % pacientu, tik pat pacientiem notika miokarda infarkts ar Q, bet divreiz vairāk pacientiem notika miokarda infarkts bez Q. Kardiāla nāve tika konstatēta 6 pacientiem, bet nekardiāla nāve - 2 pacientiem.

Tabula 8.2.4. Intrahospitālie klīniskie iznākumi.

Rādītājs	Vērtība
TLR, n (%)	7 (0,7)
TVR, n (%)	9 (0,9)
Miokarda infarkts	
Miokarda infarkts ar Q, n (%)	8 (0,8)
Miokarda infarkts bez Q, n (%)	16 (1,7)
Kardiāla nāve, n (%)	6 (0,6)
Visas nāves, n (%)	8 (0,8)
Stenta tromboze, n (%)	8 (0,8)

Viena gada iznākumi

Viena gada iznākumi ir parādīti 8.2.5.tabulā. Kardiāla nāve tika konstatēta 3,8 % pacientu, TLR tika veikts 4,3 % pacientu, bet MACE (kardiovaskulāra nāve, ne fatāls miokarda infarkts, TLR) – 8,1 % pacientu.

Tabula 8.2.5. Viena gada klīniskie iznākumi.

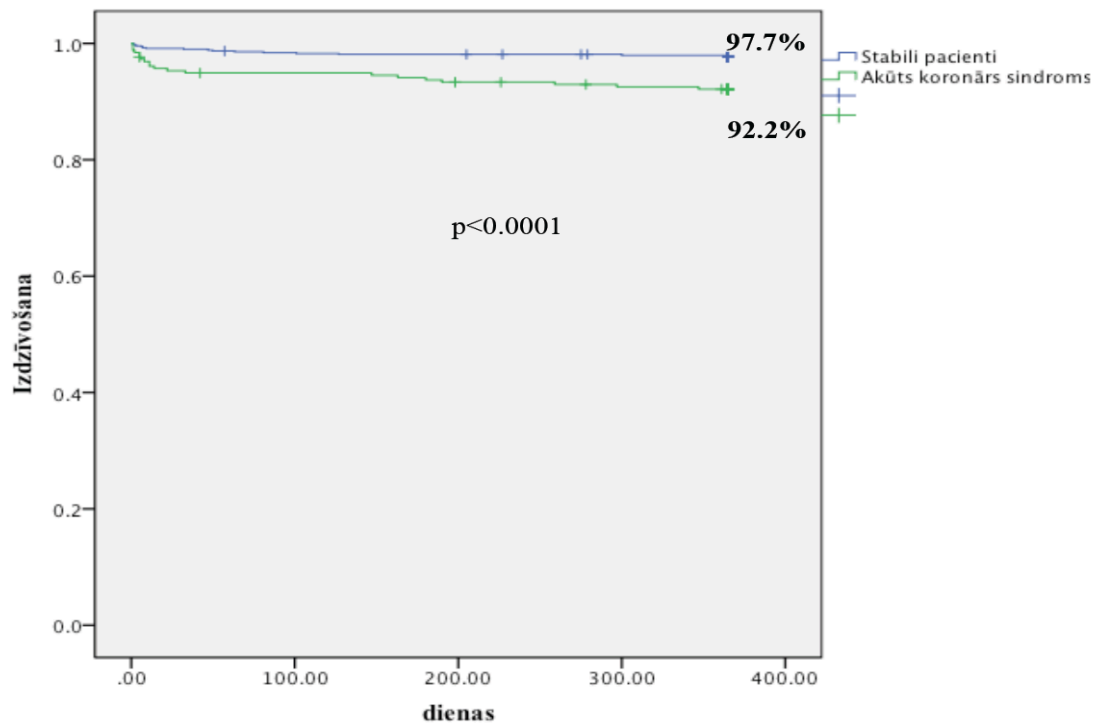
Rādītājs	Vērtība
TLR, n (%)	41 (4,3)
TVR, n (%)	122 (12,8)
Ne fatāls miokarda infarkts, % (n)	8 (0,8)
Kardiāla nāve, n (%)	36 (3,8)
Kopējā nāve, n (%)	48 (5,0)
MACE (Kardiovaskulāra nāve, ne fatāls miokarda infarkts, TLR), n (%)	85 (8,1)

Viena gada kardiālas nāves saistība ar riska un procedūras faktoriem ir atspoguļota 8.2.6. tabulā. Kardiāla nāve 1 gada laikā bija saistīta ar cukura diabētu, akūtu koronāru sindromu, divu stentu bifurkācijas tehniku un vecumu virs 75 gadiem. Savukārt, salīdzinot dažādas grupas, viena gada kardiāla mirstība pacientiem ar akūtu koronāru sindromu un stabilu stenokardija attēlota 8.2.1. attēlā un rāda par 5,5 %-punktiem lielāku kardiālu mirstību pacientiem ar akūtu koronāru sindromu PCI laikā ($p < 0,0001$). Viena gada mirstība pacientiem ar viena un divu stentu tehniku attēlota 8.2.2. attēlā un rāda par 6,4 %-punktiem lielāku mirstību pacientiem, kam PCI bifurkāciju bojājumu labošanai tika izmantota divu stentu tehnika ($p = 0,017$).

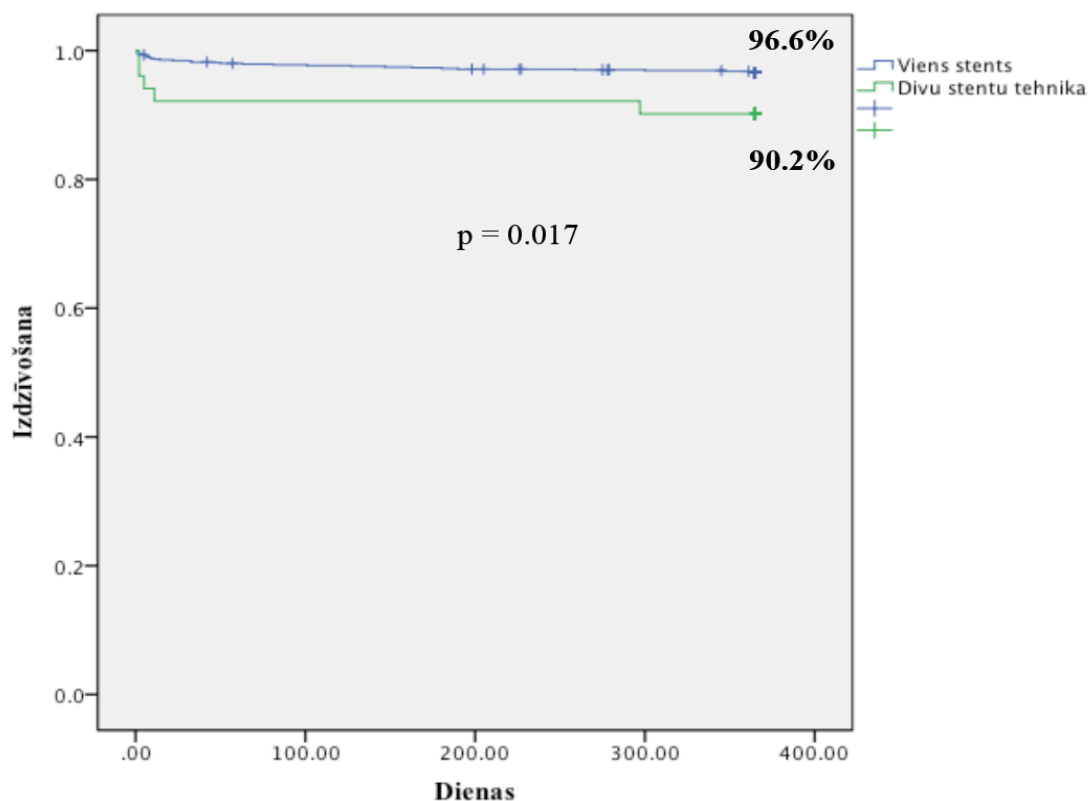
Viena gada TLR saistība ar riska un procedūras faktoriem ir atspoguļota 8.2.7. tabulā. Kardiāla nāve 1 gada laikā bija saistīta ar divu stentu bifurkācijas tehniku un BMS stenta lietošanu. Viena gada TLR atšķirība pacientiem ar viena un divu stentu tehniku attēlota 8.2.3. attēlā un rāda par 9,9 %-punktiem biežāku TLR divu stentu grupā ($p < 0,0001$).

Tabula 8.2.6. Viena gada kardiālas nāves saistība ar citiem faktoriem.

Rādītājs	Kardiāla nāve	Pārējie	p-vērtība
Vīrieši, n (%)	24 (66,7)	675 (73,5)	0,344
Cukura diabēts, n (%)	12 (33,3)	126 (13,3)	0,003
Hipertensija, n (%)	28 (77,8)	726 (79,6)	0,833
Dislipidēmija, n (%)	26 (72,2)	692 (76,0)	0,557
Radiāla pieeja, n (%)	8 (22,2)	290 (32,2)	0,273
Akūts koronārs sindroms, n (%)	20 (55,6)	236 (26,0)	<0,0001
Intravaskulārā ultraskaņa, n (%)	8 (22,2)	286 (31,2)	0,277
Griezošā balona lietošana galvenajam zaram, n (%)	18 (50,0)	596 (65,6)	0,073
Griezošā balona lietošana sānu zaram, n (%)	1 (2,8)	60 (6,7)	0,725
DES, n (%)	27 (75,0)	769 (84,9)	0,154
LM bifurkācija, n (%)	25 (69,4)	562 (61,2)	0,384
Divu stentu tehnika, n (%)	5 (13,9)	46 (5,0)	0,038
“Kissing” balonu tehnika, n (%)	5 (13,9)	146 (15,9)	1,000
SYNTAX skaitlis ≥ 30 , n (%)	23 (63,9)	456 (50,3)	0,127
Vecums > 75 gadiem, n (%)	14 (38,9)	165 (18,0)	0,004
LM stenta diametrs ≥ 4.0 mm, n (%)	11 (40,7)	484 (59,2)	0,073



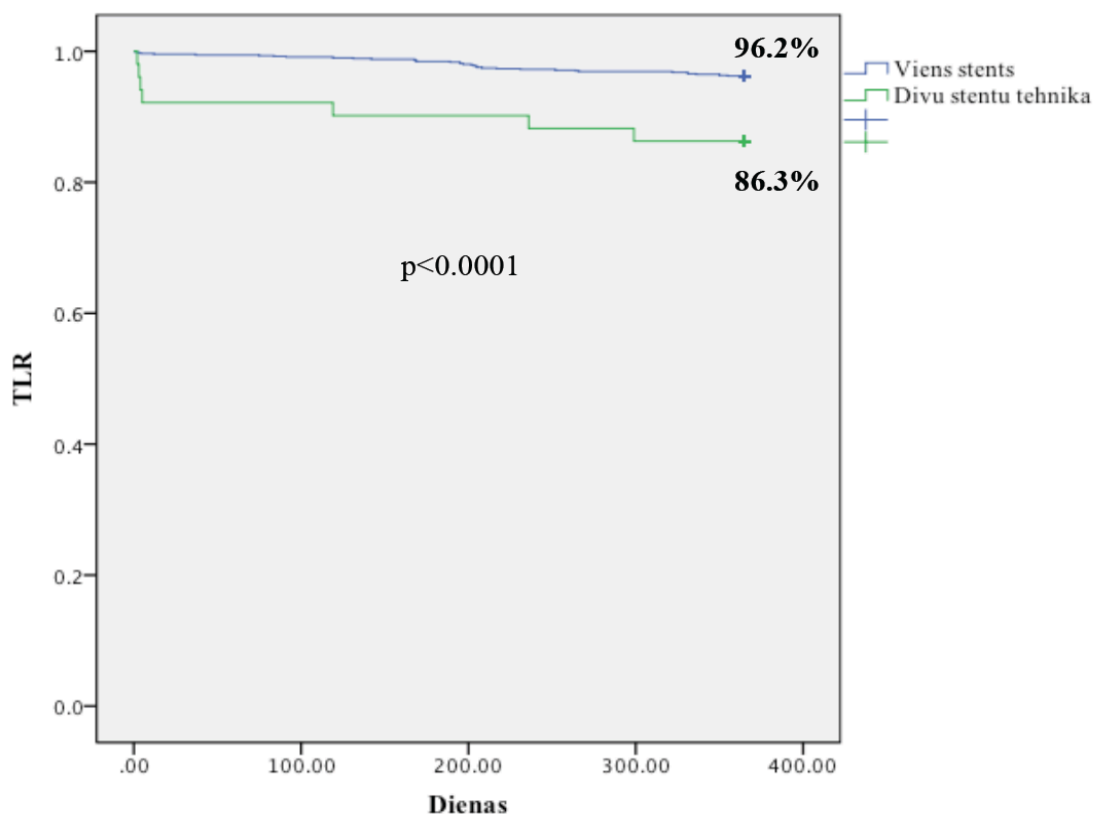
8.2.1.attēls. Viena gada izdzīvošana pacientiem ar akūtu koronāru sindromu un stabilu slodzes stenokardiju.



8.2.2.attēls. Viena gada izdzīvošana pacientiem ar viena un divu stentu tehniku.

Tabula 8.2.7. Viena gada TLR saistība ar citiem faktoriem.

Rādītājs	TLR	Pārējie	p-vērtība
Vīrieši, n (%)	34 (82,9)	665 (72,8)	0,206
Cukura diabēts, n (%)	6 (14,6)	132 (14,5)	1,000
Hipertensija, n (%)	30 (73,2)	724 (79,8)	0,322
Dislipidēmija, n (%)	32 (78,0)	686 (75,8)	0,853
Radiālā pieeja, n (%)	9 (25,0)	289 (32,1)	0,466
Akūts koronārs sindroms, n (%)	15 (37,5)	241 (26,7)	0,146
Intravaskulārā ultraskaņa, n (%)	17 (42,5)	277 (30,4)	0,116
Griezošā balona lietošana galvenajam zaram, n (%)	25 (62,5)	589 (65,1)	0,737
Griezošā balona lietošana sānu zaram, n (%)	3 (7,7)	58 (6,5)	0,737
DES, n (%)	29 (72,5)	767 (85,0)	0,043
LM bifurkācija, n (%)	24 (58,5)	563 (61,6)	0,744
Divu stentu tehnika, n (%)	7 (17,1)	44 (4,8)	0,005
“Kissing” balonu tehnika, n (%)	6 (14,6)	145 (15,9)	1,000
SYNTAX skaitlis ≥ 30 , n (%)	23 (56,1)	456 (50,6)	0,526
Vecums > 75 gadiem, n (%)	4 (9,8)	175 (19,2)	0,155
LM stenta diametrs ≥ 4.0 mm, n (%)	19 (51,4)	476 (59,0)	0,395

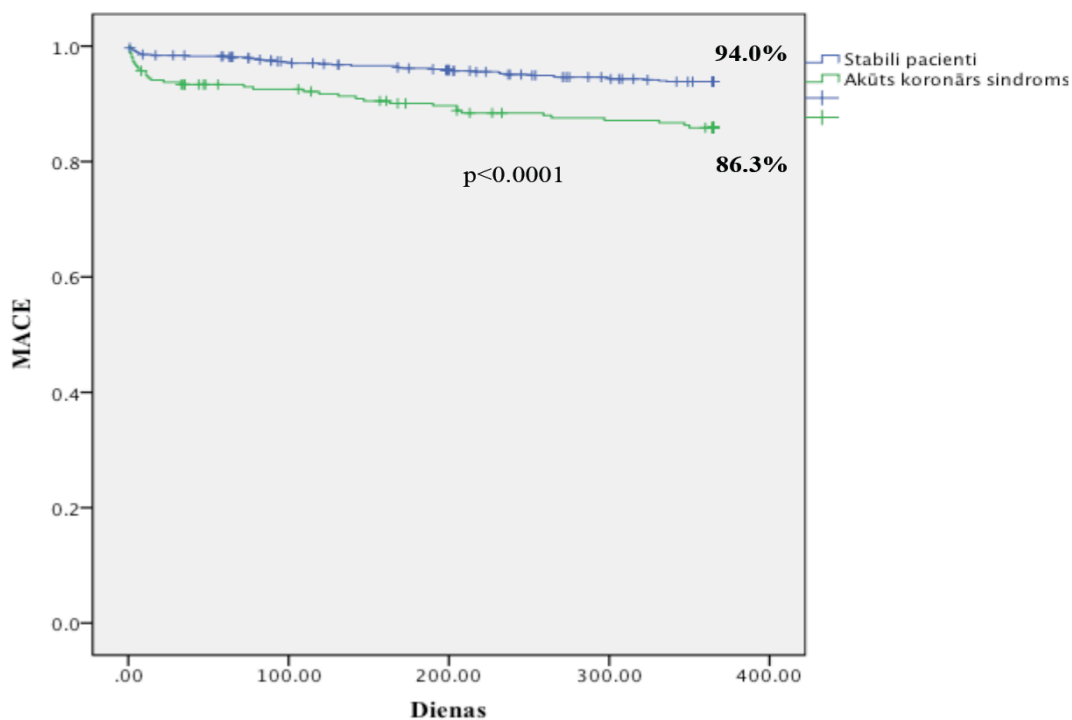


8.2.3.attēls. Viena gada izdzīvošana bez TLR pacientiem ar viena un divu stentu tehniku.

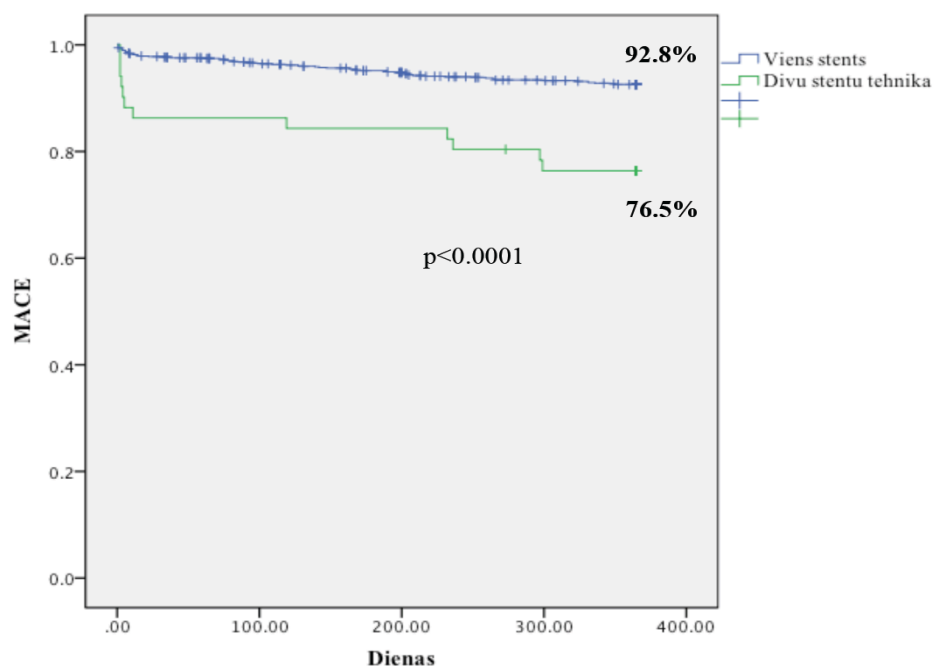
Viena gada MACE (kardiovaskulāra nāve, TLR, miokarda infarkts, stenta tromboze) saistība ar riska un procedūras faktoriem ir atspoguļota 8.2.8.tabulā. MACE 1 gada laikā bija saistīta ar akūtu koronāru sindromu, divu stentu bifurkācijas tehniku un BMS lietošanu. Viena gada MACE pacientiem ar akūtu koronāru sindromu un stabilu stenokardiju attēlota 8.2.4. attēlā un rāda par 7,7 %-punktiem lielāku MACE risku pacientiem ar akūtu koronāru sindromu PCI laikā ($p < 0,0001$). Viena gada MACE pacientiem ar viena un divu stentu tehniku redzama 8.2.5. attēlā un rāda par 16,3 %-punktiem lielāku MACE divu stentu tehnikas grupā ($p < 0,0001$).

Tabula 8.2.8. Viena gada MACE saistība ar citiem faktoriem.

Rādītājs	MACE	Pārējie	p-vērtība
Vīrieši, n (%)	57 (74,0)	624 (73,2)	1,000
Cukura diabēts, n (%)	17 (22,1)	121 (13,9)	0,062
Hipertensija, n (%)	59 (76,6)	695 (79,8)	0,555
Dislipidēmija, n (%)	58 (75,3)	660 (75,9)	0,890
Radiālā pieeja, n (%)	18 (25,0)	280 (32,4)	0,236
Akūts koronārs sindroms, n (%)	35 (46,1)	221 (25,5)	<0,0001
Intravaskulārā ultraskaņa, n (%)	26 (34,2)	268 (30,6)	0,519
Griezošā balona lietošana galvenajam zaram, n (%)	44 (57,9)	570 (65,6)	0,210
Griezošā balona lietošana sānu zaram, n (%)	5 (6,7)	56 (6,5)	1,000
DES, n (%)	56 (73,7)	740 (85,5)	0,012
LM bifurkācija, n (%)	49 (63,6)	538 (61,3)	0,716
Divu stentu tehnika, n (%)	12 (15,6)	39 (4,4)	<0,0001
“Kissing” balonu tehnika, n (%)	11 (14,3)	140 (15,9)	0,870
SYNTAX skaitlis ≥ 30 , n (%)	46 (59,7)	433 (50,0)	0,122
Vecums > 75 gadiem, n (%)	18 (23,4)	161 (18,4)	0,287
LM stenta diametrs ≥ 4.0 mm, n (%)	31 (47,7)	464 (59,6)	0,067



8.2.4.attēls. Viena gada izdzīvošana bez MACE pacientiem ar akūtu koronāru sindromu un stabilu slodzes stenokardiju.



8.2.5.attēls. Viena gada izdzīvošana bez MACE pacientiem ar viena un divu stentu tehniku.

Viena gada apsekojums pacientiem ar distālu LM bojājumu

No 596 pacientiem ar distālu LM bojājumu, detalizēta analīze tika veikta 449 pacientiem. Analizētās pacientu grupas ar distālu LM bojājumu raksturojošie rādītāji ir apkopoti 8.2.9. tabulā. Pacientu vidējais vecums bija $63,8 \pm 10,2$ gadi, līdzīgi kā kopējai analizētajai populācijai. Līdzīgi ar kopējo analizēto populāciju 3/4 bija vīrieši un vairumam pacientu bija arteriālā hipertensija un dislipidēmija. Akūts koronārs sindroms bija 22,5 % pacientu. Gandrīz pusei pacientu anamnēzē bija PCI.

Koronārās anatomijas un procedūras rādītāji pacientiem ar bifurkācijas bojājumu apkopoti 8.2.10. tabulā. LM stenoze un 3 artēriju slimība bija vairāk kā pusei pacientu ar bifurkācijas bojājumu. MEDINA klasifikācija (1,1,1) atbilda 40,1 % pacientu, apzīmējot aterosklerotisko bojājumu visos bifurkācijas segmentos. Intravaskulārā ultraskaņa tika lietota 40,5 % bifurkāciju gadījumos, kas ir par 10% biežāk nekā visai analizētajai pacientu kopai. Pārējās intravaskulārās izmeklēšanas metodes tika lietotas reti, bet vairumam pacientu PCI laikā tika lietoti GP IIb/IIIa blokatori.

Tabula 8.2.9. Analizētās pacientu subgrupas ar distālu LM bojājumu raksturojošie rādītāji.

Rādītājs	Vērtība
Vecums, gadi (vidējais ± SD)	63,8 ± 10,2
Vīrieši, n (%)	339 (75,5)
Riska faktori:	
Arteriāla hipertensija, n (%)	363 (81,9)
Cukura diabēts, n (%)	62 (14,0)
Dislipidēmija, n (%)	338 (76,8)
Revaskularizācijas anamnēze:	
PCI anamnēzē, n (%)	217 (49,5)
KAS anamnēzē, n (%)	5 (1,1)
Klīnika:	
Miokarda infarkts bez Q, n (%)	45 (10,2)
Nestabila stenokardija, n (%)	54 (12,3)
Stabila stenokardija, n (%)	329 (76,2)
Vidējais hospitalizācijas ilgums, dienas (vidējais ± SD)	4,2 ± 2,7

Tabula 8.2.10. Koronārās anatomijas un procedūras rādītāji pacientiem ar bifurkācijas bojājumu.

Rādītājs	Vērtība
LM stenoze, % (vidējais ± SD)	80,1 ± 10,4
LM stenoze un 1 asinsvada slimība, n (%)	79 (18,1)
LM stenoze un 2 asinsvadu slimība, n (%)	128 (29,3)
LM stenoze un 3 asinsvadu slimība, n (%)	222 (50,8)
SYNTAX skaitlis, (vidējais ± SD)	31,0 ± 11,8
EUROscore, (vidējais ± SD)	3,2 ± 5,6
MEDINA klasifikācija, n (%):	
1,1,1	174 (40,1)
1,1,0	244 (56,2)
1,0,0	5 (1,2)
1,0,1	7 (1,6)
0,1,1	1 (0,2)
0,0,1	0
0,1,0	3 (0,7)
Intravaskulārā ultraskaņa, n (%)	182 (40,5)
Optiskā koherences tomogrāfija, n (%)	5 (1,1)
Frakcionētā plūsmas rezerve, n (%)	4 (0,9)
Virtuālā histoloģija, n (%)	3 (0,7)
GP IIb/IIIa blokatoru lietošana, n (%)	392 (89,7)
Intraaortālā kontrapulsācija, n (%)	3 (0,7)

PCI tehiskie aspekti pacientiem ar LM bifurkācijas bojājumu atspoguļoti 8.2.11. tabulā. 91,2 % pacientu bifurkāciju bojājumi tika laboti 1 stenta tehnikā. Lielākoties stents tika likts uz LAD, reti uz LCX, ja distāls LM bojājums tika labots viena stenta tehnikā. Vairumā gadījumu stents tika implantēts uz visciešāko un visgarāko bojājumu, bet reti uz visvairāk izlocīto asinsvadu. Divu stentu tehnikā tika ārstēti 8,5 % gadījumu ar distālu LM bojājumu un visbiežāk lietotā 2 stentu tehnika bija Crush tehnika. Par 16 gadījumiem nav zināms kādā stentu tehnikā tie tika ārstēti. “Kissing” balonu tehnika tika lietota ievērojami biežāk gadījumos, kad tika lietota divu stentu tehnika.

Tabula 8.2.11. PCI tehniskie aspekti pacientiem ar LM bifurkācijas bojājumu.

Rādītājs	Vērtība
Viena stenta tehnika	396 (91,2)
Stents uz LAD, n (%)	390 (98,5)
Stents uz LCX, n (%)	6 (1,5)
Stents uz visvairāk izlocīto asinsvadu, n (%)	18 (4,5)
Stents uz visciešāko bojājumu, n (%)	381 (96,2)
Stents uz visgarāko bojājumu, n (%)	395 (99,7)
“Kissing” balonu tehnika, n (%)	123 (31,1)
Divu stentu tehnika	37 (8,5)
“Culotte” tehnika, n (%)	10 (27,0)
“Crush” tehnika, n (%)	17 (45,9)
T stenta tehnika, n (%)	10 (27,0)
“Kissing” balonu tehnika, n (%)	28 (75,7)
Viena un divu stentu tehnika (n=449)	
Predilatācija, n (%)	120 (27,3)
Griezošais balons galvenajam zaram, n (%)	339 (76,9)
Griezošais balons sānu zaram, n (%)	51 (11,4)
Radiālā pieeja, n (%)	140 (32,2)

Viena gada kardiāla nāve analizētajai pacientu grupai ar bifurkāciju bojājumu apkopota 8.2.12. tabulā. Cukura diabēts un ne Q miokarda infarkts bija saistīts ar biežāku kardiālu nāvi 1 gada klīniskajā apsekojumā, kamēr īsts bifurkāciju bojājums pēc MEDINA klasifikācijas un divu stentu tehnika nebija saistīta ar kardiālu nāvi.

Tabula 8.2.12. Viena gada kardiāla nāve pacientiem ar bifurkācijas bojājumu.

Rādītājs	Kardiāla nāve	Pārējie	p-vērtība
Vīrieši, n (%)	5 (38,5)	105 (24,1)	0,322
Cukura diabēts, n (%)	6 (46,2)	56 (13,0)	0,005
Hipertenzija, n (%)	11 (84,6)	351 (81,6)	1,00
Dislipidēmija, n (%)	10 (76,9)	327 (76,6)	1,00
PCI anamnēzē, n (%)	4 (30,8)	213 (50,1)	0,260
Ne Q miokarda infarkts, n (%)	8 (61,5)	91 (21,3)	0,002
Intravaskulārā ultraskaņa, n (%)	3 (23,1)	179 (41,3)	0,256
Predilatācija, n (%)	6 (46,2)	114 (26,8)	0,202
Griezošais balons galvenajam zaram, n (%)	7 (53,8)	332 (77,6)	0,086
IVUS un griezošais balons, n (%)	3 (23,1)	168 (38,5)	0,386
Divu stentu tehnika, n (%)	2 (5,4)	35 (94,6)	0,307
Postdilatācija, n (%)	10 (76,9)	318 (74,8)	1,00
“Kissing” balonu tehnika, n (%)	5 (38,5)	146 (33,6)	0,769
Stenta stratu uz sānu zaru atvēršana, n (%)	7 (58,3)	276 (65,7)	0,759
Īsta bifurkācija pēc MEDINA, n (%)	23 (12,6)	159 (87,4)	0,765
DES, n (%)	11 (84,6)	373 (88,0)	0,664

Viena gada TLR analizētajai pacientu grupai ar bifurkāciju bojājumu ir atspoguļota 8.2.13. tabulā. DES lietošana bija saistīta ar retāku TLR biežumu viena gada apsekojumā, kamēr citi statistiski ticami rādītāji saistībā ar viena gada TLR netika atrasti, tomēr augstāks SYNTAX skaitlis un ne Q miokarda infarkts korelēja ar biežāku TLR viena gada apsekojumā.

Tabula 8.2.13. Viena gada TLR pacientiem ar bifurkācijas bojājumu.

Rādītājs	TLR	Pārējie	p-vērtība
Vīrieši, n (%)	16 (76,2)	322 (75,4)	1,00
Cukura diabēts, n (%)	2 (9,5)	60 (14,2)	0,752
Hipertenzija, n (%)	15 (71,4)	347 (82,2)	0,244
Dislipidēmija, n (%)	17 (81,0)	320 (76,4)	0,794
PCI anamnēzē, n (%)	8 (40,0)	209 (50,0)	0,494
Ne Q miokarda infarkts, n (%)	8 (40,0)	91 (21,7)	0,094
SYNTAX skaitlis ≥ 30 , n (%)	15 (6,6)	6 (2,7)	0,072
Intravaskulārā ultraskaņa, n (%)	11 (55,0)	171 (40,1)	0,244
Predilatācija, n (%)	8 (42,1)	112 (26,7)	0,185
Griezošais balons galvenajam zaram, n (%)	14 (70,0)	325 (77,2)	0,426
IVUS un griezošais balons, n (%)	9 (42,9)	162 (37,9)	0,651
Divu stentu tehnika, n (%)	3 (8,1)	34 (91,9)	0,170
Postdilatācija, n (%)	12 (63,2)	316 (75,4)	0,277
“Kissing” balonu tehnika, n (%)	6 (28,6)	145 (34,0)	0,814
Stenta stratu uz sānu zaru atvēršana, n (%)	9 (50,0)	274 (66,2)	0,204
Īsta bifurkācija pēc MEDINA, n (%)	9 (52,9)	173 (41,5)	0,453
DES, n (%)	14 (70,0)	370 (88,7)	0,024

Viena gada TVR analizētajai pacientu grupai ar bifurkāciju bojājumu ir atspoguļota 8.2.14. tabulā. SYNTAX skaitlis ≥ 30 bija saistīts ar biežāku TVR viena gada apsekojumā.

Tabula 8.2.14. Viena gada TVR pacientiem ar bifurkācijas bojājumu.

Rādītājs	TVR	Pārējie	p-vērtība
Vīrieši, n (%)	49 (84,5)	289 (74,1)	0,102
Cukura diabēts, n (%)	7 (12,3)	55 (14,2)	0,839
Hipertenzija, n (%)	44 (77,2)	318 (82,4)	0,360
Dislipidēmija, n (%)	39 (69,6)	298 (77,6)	0,236
PCI anamnēzē, n (%)	23 (41,1)	194 (50,8)	0,199
Ne Q miokarda infarkts, n (%)	17 (30,9)	82 (21,3)	0,121
SYNTAX skaitlis ≥ 30, n (%)	39 (17,1)	19 (8,6)	0,008
Predilatācija, n (%)	16 (28,6)	104 (27,2)	0,873
Griezošais balons galvenajam zaram, n (%)	44 (77,2)	295 (76,8)	1,00
Postdilatācija, n (%)	39 (69,6)	289 (75,7)	0,327
“Kissing” balonu tehnika, n (%)	16 (27,6)	135 (34,6)	0,372
Stenta stratu uz sānu zaru atvēršana, n (%)	31 (56,4)	252 (66,8)	0,132
Īsta bifurkācija pēc MEDINA, n (%)	8 (4,4)	174 (95,6)	0,163
DES, n (%)	47 (83,9)	337 (88,5)	0,378

Viena gada MACE (kardiāla nāve, TVR, miokarda infarkts un stenta tromboze) analizētajai pacientu grupai ar bifurkāciju bojājumu attēloti 8.2.15. tabulā. MACE bija saistīts ar ne Q miokarda infarktu un divu stentu tehniku.

Tabula 8.2.15. Viena gada MACE pacientiem ar bifurkācijas bojājumu.

Rādītājs	MACE	Pārējie	p-vērtība
Vīrieši, n (%)	11 (31,4)	99 (24,0)	0,313
Cukura diabēts, n (%)	8 (22,9)	54 (13,1)	0,127
Hipertenzija, n (%)	27 (77,1)	335 (82,1)	0,494
Dislipidēmija, n (%)	28 (80,0)	309 (76,3)	0,835
PCI anamnēzē, n (%)	14 (41,2)	203 (50,2)	0,373
Ne Q miokarda infarkts, n (%)	17 (50,0)	82 (20,2)	<0,0001
Intravaskulārā ultraskaņa, n (%)	15 (44,1)	167 (40,5)	0,719
Predilatācija, n (%)	13 (39,4)	107 (26,4)	0,109
Griezošais balons galvenajam zaram, n (%)	22 (64,7)	317 (77,9)	0,091
IVUS un griezošais balons, n (%)	13 (37,1)	158 (38,2)	1,000
Divu stentu tehnika, n (%)	6 (16,2)	31 (83,8)	0,039
Postdilatācija, n (%)	23 (69,7)	305 (75,3)	0,531
“Kissing” balonu tehnika, n (%)	11 (31,4)	140 (33,9)	0,854
Stenta stratu uz sānu zaru atvēršana, n (%)	18 (58,1)	265 (66,1)	0,433
Īsta bifurkācija pēc MEDINA, n (%)	18 (58,1)	164 (40,7)	0,088
DES, n (%)	57 (83,8)	327 (88,6)	0,310

Tabula 8.2.16. Īstas bifurkācijas salīdzinājumā ar neīstām bifurkācijām pēc MEDINA klasifikācijas.

Rādītājs	Ne-īstas bifurkācijas (n=252)	Īstas bifurkācijas (n=182)	p-vērtība
Predilatācija, n (%)	61 (24,7)	55 (30,9)	0,185
Balona diametrs, n (%)	2,76 ± 0,49	2,69 ± 0,43	0,432
Balona garums, n (%)	16,79 ± 5,10	15,59 ± 3,97	0,168
Maksimālais spiediens, atmosfēras (vidējais±SD)	13,46 ± 3,22	13,94 ± 3,94	0,478
Griezošais balons, n (%)	198 (75,9)	137 (77,4)	0,730
Balona diametrs, n (%)	3,55 ± 0,36	3,43 ± 0,49	0,010
Balona garums, n (%)	11,16 ± 3,55	10,21 ± 3,78	0,021
Maksimālais spiediens, atmosfēras (vidējais ± SD)	9,42 ± 2,37	9,44 ± 2,47	0,956
Griezošais balons sānu zaram (Lcx), n (%)	7 (2,9)	42 (23,7)	0,001
Divu stentu tehnika, n (%)	5 (2,0)	32 (17,8)	0,001
DES, n (%)	223 (90,7)	153 (86,4)	0,210
Stenta diametrs, n (%)	3,79 ± 0,37	3,72 ± 0,47	0,101
Stenta garums, n (%)	20,86 ± 7,06	19,94 ± 6,97	0,182
Maksimālais spiediens, atmosfēras (vidējais ± SD)	12,99 ± 2,79	12,91 ± 3,20	0,785
Postdilatācija, n (%)	189 (76,5)	134 (75,7)	0,908
Balona diametrs, n (%)	4,04 ± 0,53	4,03 ± 1,09	0,875
Balona garums, n (%)	13,08 ± 4,22	12,54 ± 3,47	0,219
Maksimālais spiediens, atmosfēras (vidējais ± SD)	14,60 ± 3,91	14,87 ± 4,06	0,565
“Kissing” balonu tehnika, n (%)	66 (26,6)	78 (44,1)	0,001
Vecums, gadi (vidējais ± SD)	63,3 ± 9,8	65,1 ± 10,3	0,067
Vīrieši, n (%)	199 (79,0)	127 (69,8)	0,033
Miokarda infarkts anamnēzē, n (%)	112 (44,8)	83 (46,6)	0,768
PCI anamnēzē, n (%)	123 (49,8)	89 (50,6)	0,922
KAŠ anamnēzē, n (%)	1 (0,4)	3 (1,7)	0,312
Hipertenzija, n (%)	205 (81,7)	151 (85,3)	0,360
Cukura diabēts, n (%)	37 (14,7)	24 (13,5)	0,780
Dislipidēmija, n (%)	193 (77,5)	134 (76,1)	0,815
Smēķētāji (aktīvi un anamnēzē), n (%)	116 (48,1)	86 (51,2)	0,548
KSS ģimenes anamnēzē, n (%)	106 (48,8)	55 (36,9)	0,025
Akūts koronārs sindroms, n (%)	47 (19,0)	48 (27,0)	0,059
Stabila stenokardija, n (%)	193 (79,8)	125 (71,4)	0,062
Vidējais hospitalizācijas laiks, dienas (vidējais ± SD)	4,3 ± 3,0	4,0 ± 2,1	0,485

Īstas bifurkācijas salīdzinājumā ar neīstām bifurkācijām pēc MEDINA klasifikācijas analizētajai pacientu grupai ar distālu LM bojājumu apkopotas 8.2.16. tabulā. Īstu bifurkāciju ārstēšanai tika lietoti nedaudz īsāki un mazāki pēc diametra griezošie baloni. Biežāk tika lietots griezošais balons sānu zaram, divu stentu bifurkācijas tehnika un “kissing” balonu tehnika pacientiem ar īstu bifurkāciju bojājumu pēc MEDINA klasifikācijas.

3 gadu klīniskie apsekojuma rezultāti

Laika posmā līdz 2011.gada 31.decembrim no visiem ULMCA PCI reģistrā iekļautajiem pacientiem 3 gada apsekošanas periodu tika sasnieguši 666 pacienti. Visiem pacientiem tika iegūti dati par mirstību un tās iemesliem. Savukārt, citu klīnisko datu apsekošanā netika iegūti pilnīgi klīniskie dati par 43 pacientiem (7,4 %). Trīs gadu klīniskie iznākumi ir atspoguļoti 8.2.17. tabulā. Kardiāla nāve tika konstatēta 14,1 % pacientu, TLR tika veikts 23,9 % pacientu, bet MACE (kardiovaskulāra nāve, ne fatāls miokarda infarkts, TLR) - 22,7 % pacientu.

Tabula 8.2.17. Trīs gadu klīniskie iznākumi.

Rādītājs	Vērtība
TLR, n (%)	61 (23,9)
TVR, n (%)	149 (22,7)
Ne fatāls miokarda infarkts, % (n)	17 (3,7)
Kardiāla nāve, n (%)	94 (14,1)
Kopējā nāve, n (%)	143 (21,5)
MACE (Kardiovaskulāra nāve, ne fatāls miokarda infarkts, TLR), n (%)	151 (22,7)

8.3. LM DES-BDS stratēģijas pētījuma rezultāti

Pacientu raksturojums

Pētījums tika veikts Latvijas Kardioloģijas centrā laika posmā no 2012.gada novembra līdz 2015.gada decembrim. Kopā 46 pacientiem ar klīniski stabilu slodzes stenokardiju un īstu ULMCA bifurkācijas bojājumu tika veikta PCI. Visiem pacientiem procedūras bija veiksmīgas ar labu angiogrāfisko rezultātu. Hospitalizācijas laikā nozīmīgas komplikācijas netika konstatētas un visi pacienti tika izrakstīti apmierinošā klīniskā stāvoklī. Pacientu klīnisko datu raksturojums atspoguļots tabulā 8.3.1. Vidējais pacientu vecums bija $66,1 \pm 8,9$ gadi. Lielākā daļa pacientu bija vīrieši (73,9 %). Dominējošie kardiovaskulārie riska faktori bija arteriālā hipertensija (95,7 %) un dislipidēmija (87,0 %). Smēķēšana tika konstatēta 28,3 % gadījumu. Diagnosticēts cukura diabēts (neinsulinējams) bija 13 % pacientu, KSS ģimenes anamnēzē bija 26,1 % pacientu. Lielākai daļai pacientu (63 %) bija hroniska sirds mazspēja ar saglabātu kreisā kambaru izsviedes frakciju. Dati par statīnu terapiju pirms pētījumu nav pieejami, bet iekļaušanas brīdī vidējais ZBLH bija 2,24 mmol/l. Anamnēzē miokarda infarkts bija 30,4 % pacientu un 45,7 % pacientu anamnēzē bija PCI. Perifēro artēriju slimība bija 13 % pacientu. Salīdzinot apakšgrupas, statistiski nozīmīga atšķirība bija vērojama tikai attiecībā uz pacientu vecumu – protokola grupā pacientu vidējais vecums bija lielāks (69,2 vs 62,4 gadi, $p < 0,001$).

Perkutānas koronārās intervences raksturojums

Perkutānās koronārās intervences procedūras raksturojums ir atspoguļots tabulā 8.3.2. No 46 procedūrām vairākumā gadījumu, kā vaskulārā pieeja tika izmantota a. femoralis (65,2 %), kā arī izmantota 7 Fr ievadslūža (73,9 %). Gandrīz visiem pacientiem (93,5 %) pirms predilatācijas tika veikta IVUS diagnostika galvenajā zarā (GZ) un sānu zarā (SZ), bet pēc IVUS vizuālas analīzes, predilatācija ar griezošo balonu (CB) tika veikta mazāk pacientiem, attiecīgi, GZ 84,7% gadījumu ar vidējo CB diametru $3,36 \pm 0,29$ mm un sānu zarā CB predilatācija veikta 82,6 % gadījumu ar vidējo CB diametru $3,17 \pm 0,34$ mm. Mini-crush tehnika tika pielietota biežāk kā T-stenta tehnika (attiecīgi, 69,6 % vs 30,4 %). Pētījumā galvenā zara stentēšanai galvenokārt tika izmantoti Synergy stenti (91,3%), tomēr nepieciešamā stenta izmēru neatbilstības gadījumā retos gadījumos tika izvēlēti arī citi jaunākās paaudzes DES. Vienam pacientam bija izmantots everolimus izdalošs Promus Element (*Boston Scientific Corp.*) stents, 1 pacientam tika izmantots everolimus izdalošs Promus premiere (*Boston Scientific Corp.*)

stents, 1 pacientam tika izmantots biolimus izdalošs Biofreedom (*Biosensors International*) stents un vēl 1 pacientam tika implantēts everolimus izdalošs Xience V (*Abbott Vascular*) stents. Kopumā galvenajā zarā implantēto stentu vidējais stenta garums bija $22,52 \pm 7,34$ mm un vidējais diametrs $3,80 \pm 0,28$ mm. Sāna zarā Absorb stents tika implantēts visiem pacientiem ar vidējo stenta garumu $15,83 \pm 4,83$ mm un vidējo diametru $3,11 \pm 0,37$ mm. Beigu “kissing” balonu dilatācija tika veikta 91,3 % gadījumos. Pēc stenta implantācijas PCI rezultāta optimizācijai nepieciešamā vizualizācija tika veikta ar IVUS metodi GZ un SZ 89,1 % gadījumu, bet ar OCT metodi GZ 91,3 % gadījumu un SZ 86,9 % gadījumu.

Tabula 8.3.1. Analizētās populācijas raksturojošie rādītāji (n=46).

Rādītājs	Visi pacienti (n=46)	Protokola grupa (n=25)	Ne-protokola grupa (n=21)	p vērtība
Vecums, gadi (vidējais \pm SD)	66,1 \pm 8,9	69,2 \pm 7,3	62,4 \pm 9,5	<0,01
KH, mmol/l (vidējais \pm SD)	4,0 \pm 0,94	3,9 \pm 0,8	4,2 \pm 1,0	0,29
ZBLH, mmol/l (vidējais \pm SD)	2,24 \pm 0,82	2,1 \pm 0,7	2,3 \pm 0,9	0,15
Kreisā kambara IF, % (vidējais \pm SD)	57,07 \pm 9,2	57,7 \pm 8,9	56,4 \pm 9,9	0,72
Syntax I skaitlis (vidējais \pm SD)	23,22 \pm 0,77	23,1 \pm 5,4	23,4 \pm 5,2	0,85
Vīrieši, n (%)	34 (73,9)	18 (72)	16 (76,2)	0,75
Arteriāla hipertensija, n (%)	44 (95,7)	25 (100)	19 (90,5)	0,16
Dislipidēmija, n (%)	40 (87,0)	22 (88,0)	18 (85,7)	0,82
Cukura diabēts, n (%)	6 (13)	4 (16)	2 (9,5)	0,53
Smēķēšana, n (%)	13 (28,3)	8 (32)	5 (23,8)	0,55
KSS ģimenes anamnēzē, n (%)	12 (26,1)	7 (28)	5 (23,8)	0,75
Miokarda infarkts anamnēzē, n (%)	14 (30,4)	9 (36)	5 (23,8)	0,38
PCI anamnēzē, n (%)	21 (45,7)	11 (44)	10 (47,6)	0,81
KAS anamnēzē, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Hroniska sirds mazspēja, n (%)	29 (63,0)	16 (64)	13 (65,9)	0,89
Perifēro artēriju slimība, n (%)	6 (13,0)	3 (12)	3 (14,3)	0,82

KH – Kopējais holesterīns; ZBLH – Zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns; IF - izsviedes frakcija

Procedūru laikā tika novērotas 5 komplikācijas, no kurām bija 2 disekcijas pēc CB izmantošanas. Viena disekcija pēc Synergy stenta implantācijas tika piesegta ar papildus Synergy stentu. Savukārt, otra disekcija netika piesegta ar stentu. Tika novērotas 2 cirkšņa hematomas, kur veiktas sekmīgas manuālas punkcijas vietas kompresijas un asins pārļiešana nebija nepieciešama. Veiksmīgs iznākums tika novērots visām procedūrām. Iekļaušanas procedūras stacionēšanas laikā nenovēroja nozīmīgas ar vai bez procedūru saistītas komplikācijas.

Tabula 8.3.2. Perkutānās koronārās intervences procedūras raksturojums (n=46).

Rādītājs	Visi pacienti (n=46)	Protokola grupa (n=25)	Ne-protokola grupa (n=21)	p vērtība
Vaskulārā pieeja a. radialis, n (%)	16 (34,8)	11 (44,0)	5 (23,8)	0,15
Vaskulārā pieeja a. femoralis, n (%)	30 (65,2)	14 (56,0)	16 (76,2)	
7 Fr ievadslūža, n (%)	34 (73,9)	19 (76,0)	15 (71,4)	0,73
IVUS GZ pirms PCI, n (%)	43 (93,5)	25 (100)	18 (85,7)	0,25
IVUS SZ pirms PCI, n (%)	43 (93,5)	25 (100)	18 (85,7)	0,25
OCT GZ pirms PCI, n (%)	4 (8,7)	3 (12,0)	1 (4,8)	0,40
OCT SZ pirms PCI, n (%)	4 (8,7)	3 (12,0)	1 (4,8)	0,40
CB predilatācija GZ (LM-LAD), n (%)	39 (84,7)	25 (100)	14 (66,7)	<0,01
CB diametrs, mm (vidējais ± SD)	3,36 ± 0,29	3,37 ± 0,30	3,38 ± 0,28	0,89
CB predilatācija SZ (LCX), n (%)	38 (82,6)	25 (100)	13 (61,9)	<0,01
CB diametrs, mm (vidējais ± SD)	3,17 ± 0,34	3,23 ± 0,31	3,06 ± 0,38	0,14
Stentu implantācijas tehnika:				
T-stenta tehnika, n (%)	14 (30,4)	8 (32,0)	6 (28,6)	0,81
Mini-Crush tehnika, n (%)	32 (69,6)	17 (68,0)	15 (71,4)	
Stenta veids GZ (LM-LAD):				
Synergy, n (%)	42 (91,3)	25 (100)	17 (81,0)	0,030
Promus Element, n (%)	1 (2,2)	0 (0)	1 (4,8)	
Promus Premiere, n (%)	1 (2,2)	0 (0)	1 (4,8)	
Biofreedom, n (%)	1 (2,2)	0 (0)	1 (4,8)	
Xience V, n (%)	1 (2,2)	0 (0)	1 (4,8)	
Stenta garums GZ, mm (vidējais ± SD)	22,52 ± 7,34	23,84 ± 7,77	20,95 ± 6,65	0,19
Stenta diametrs GZ, mm (vidējais ± SD)	3,80 ± 0,28	3,80 ± 0,29	3,81 ± 0,30	0,91
Absorb stenta garums SZ (LCX), mm (vidējais ± SD)	15,83 ± 4,83	15,88 ± 5,70	15,76 ± 3,69	0,94
Absorb stenta diametrs SZ (LCX), mm (vidējais ± SD)	3,11 ± 0,37	3,10 ± 0,38	3,12 ± 0,38	0,87
Beigu “kissing” balonu dilatācijas tehnika, n (%)	42 (91,3)	23 (92,0)	19 (90,5)	0,86
IVUS GZ pēc PCI, n (%)	41 (89,1)	25 (100)	15 (71,4)	0,01
IVUS SZ pēc PCI, n (%)	41 (89,1)	25 (100)	15 (71,4)	0,01
OCT GZ pēc PCI, n (%)	42 (91,3)	25 (100)	17 (81,0)	0,04
OCT SZ pēc PCI, n (%)	40 (86,9)	25 (100)	17 (81,0)	0,04
Visas procedūras komplikācijas, n (%)	5 (11,1)	5 (20,0)	0 (0)	0,02
Koronāra disekcija, stentēta, n (%)	2 (2)	2 (8,0)	0 (0)	
Koronāra disekcija, nav stentēta, n (%)	1 (1)	1 (4,0)	0 (0)	
Cirkšņa hematoma, n (%)	2 (2)	2 (8,0)	0 (0)	
Veiksmīgs procedūras iznākums, n (%)	46 (100)	25 (100)	21 (100)	n/a

GZ – Galvenais zars; SZ – Sānu zars

Pacientu apsekojuma rezultāti

1 gada apsekojums

Vidējais apsekojuma laiks bija $12,1 \pm 3,1$ mēneši jeb 380 ± 93 dienas. Angiogrāfiskais apsekojums tika veikts 41 pacientam (89,1 %) un telefoniski tika apsekoti 5 pacienti (10,9 %), kuri nevarēja ierasties uz angiogrāfisko apsekojumu. Duālo antitrombotisko terapiju rekomendētos 12 mēnešus bija lietojuši visi pacienti (100 %), no kuriem klopidogrelu lietoja 28 pacienti (60,9 %) un tikagrelolu lietoja 18 pacienti (39,1 %).

Veicot viena gada apsekojuma analīzi, tika konstatēti 7 MACE notikumi (15,2 %), no kuriem lielākā daļa gadījumu bija klīniski nepieciešama mērķa bojājuma revaskularizācija (TLR). Angiogrāfiski sānu zarā restenoze konstatēta 9 gadījumos (19,6 %), bet galvenajā zarā restenoze netika konstatēta. Vienīgā stenta tromboze (2,2 %) tika konstatēta akūti, 26 dienas pēc stentu implantācijas sānu zarā, Absorb stentā, kam sekoja akūta atkārtota revaskularizācija, bet iznākumā pacientam attīstījās Q miokarda infarkts. Pirmā gada apsekojuma iznākumi atspoguļoti tabulā 8.3.3.

Tabula 8.3.3. Pirmā gada apsekojuma iznākumi (n=46).

Rādītājs	Vērtība
Angiogrāfiskais apsekojums, n (%)	41 (89,1)
Telefoniskais apsekojums, n (%)	5 (10,9)
Mirstība, n (%)	0 (0)
Kardiāla nāve, n (%)	0 (0)
Miokarda infarkts, n (%)	1 (2,2)
Angiogrāfiskā restenoze, n (%)	9 (19,6)
Klīniski nepieciešama TLR, n (%)	7 (15,2)
Galvenā zara (LM-LAD DES) restenoze, n (%)	0 (0)
Sānu zara (LCX BDS) restenoze, n (%)	7 (15,2)
Stenta tromboze, n (%)	1 (2,2)
MACE, n (%)	7 (15,2)

4 gadu apsekojums

Veicot pacientu apsekojumu pēc 4 gadiem, vidējais apsekojuma laiks bija $4,1 \pm 0,4$ gadi jeb 1532 ± 126 dienas. 33 pacientiem (71,7 %) tika veikts angiogrāfiskais apsekojums, bet 13 pacienti (28,2 %), kuri nevarēja ierasties uz angiogrāfisko apsekojumu, tika apsekoti telefoniski. 4 gadu apsekojuma klīniskie iznākumi atspoguļoti tabulā 8.3.4.

Apsekojot pacientus šajā laika periodā, kopumā tika konstatēti 9 MACE notikumi (19,6 %), no kuriem 7 gadījumos (15,2 %) bija klīniski nozīmīga sānu zara (LCX BDS) restenoze, ar sekojošu mērķa bojājuma revaskularizāciju. Galvenā zara (LM-LAD DES) restenoze tika

konstatēta 1 gadījumā (2,2 %). Citi nozīmīgi nelabvēlīgi notikumi šajā apsekojuma periodā netika konstatēti.

Tabula 8.3.4. 4 gadu apsekojuma klīniskie iznākumi (n=46).

Rādītājs	Vērtība
Angogrāfiskais apsekojums, n (%)	33 (71,7)
Telefoniskais apsekojums, n (%)	13 (28,2)
Mirstība, n (%)	0 (0)
Kardiāla nāve, n (%)	0 (0)
Miokarda infarkts, n (%)	1 (2,2)
Angiogrāfiskā restenoze, n (%)	11 (23,9)
Klīniski nepieciešama TLR, n (%)	9 (19,6)
Galvenā zara (LM-LAD DES) restenoze, n (%)	1 (2,2)
Sānu zara (LCX BDS) restenoze, n (%)	7 (15,2)
Stenta tromboze, n (%)	1 (2,2)
MACE, n (%)	9 (19,6)

MACE apakšgrupu analīze

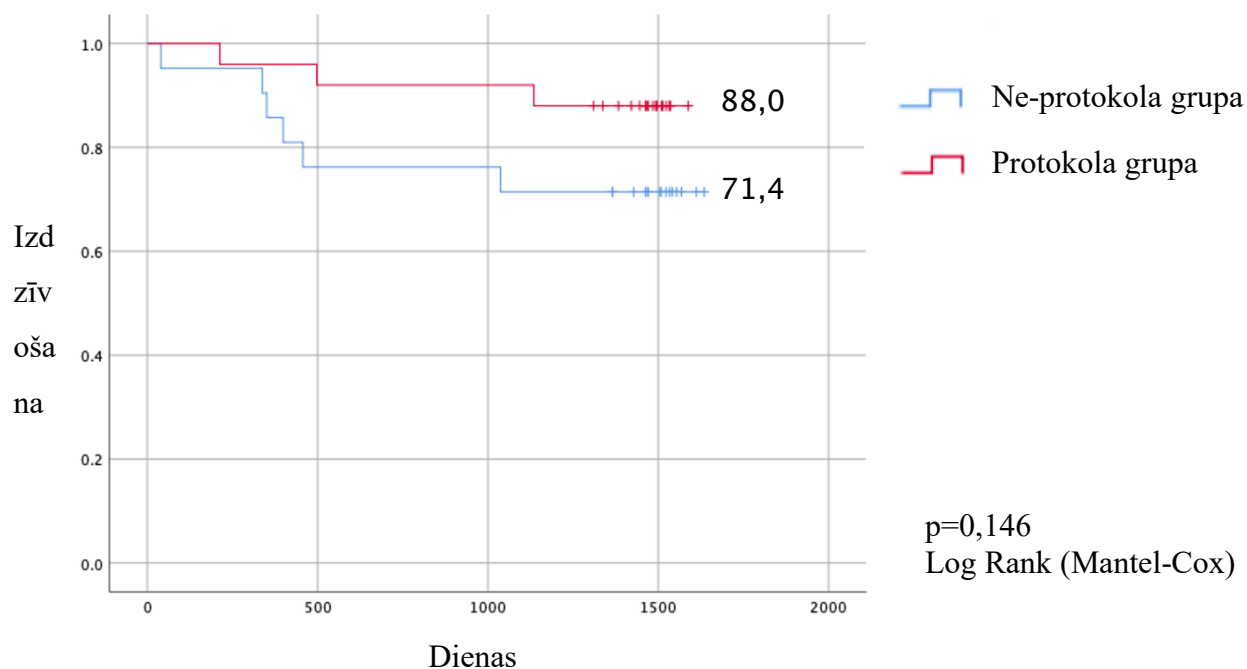
Pacientu grupā, kur procedūra tika veikta pēc pilnā protokola (“protokola” grupā), 1 gada MACE biežums bija 8,0 %, kas statistiski ticami neatšķirās no ne-protokola grupas pacientiem jeb pacientiem, kuriem netika veikta CB predilatācija un/vai Synergy stenta implantācija GZ un netika veikta CB predilatācija SZ (attiecīgi, 8,0 % vs 23,8 %, p=0,220). Pacientu apsekojuma kopējie MACE iznākumi definētajās apakšgrupās atspoguļoti tabulā 8.3.5.

Tabula 8.3.5. 1 un 4 gadu apsekojuma kopējais MACE iznākums apakšgrupās.

Rādītājs	Protokola apakšgrupa (n=25)	Ne-protokola apakšgrupa (n=21)	p vērtība
MACE 1 gada laikā, n (%)	2 (8,0)	5 (23,8)	0,220*
MACE 4 gadu laikā, n (%)	3 (12,0)	6 (28,6)	0,264*

*izmantots *Fisher exact tests*

4 gadu apsekojumā MACE biežums pacientiem protokola grupā bija 12,0 %, kas nebija statistiski nozīmīgi atšķirīgs attiecībā pret ne-protokola grupas pacientiem (12,0 % vs 28,6 %, p=0,264). Pēc 4 gadu apsekojuma neviens nozīmīgs nelabvēlīgs notikums netika konstatēts 88,0 % pacientiem protokola grupā un 71,4 % pacientu ne-protokola grupā (p=0,146; skat. attēlu 8.3.1.).



Attēls 8.3.1. 4 gadu apsekojuma pacientu izdzīvošana bez MACE notikumiem.

Procedurālo faktoru analīze

Salīdzinot stentu implantācijas tehnikas, nebija atšķirības mērķa bojājuma revaskularizāciju (TLR) biežumā 1 un 4 gadu apsekojumos (attiecīgi, 28,6 % T-stent tehnikai vs 9,4 % Mini-crush tehnikai, $p=0,176$, un 28,6 % T-stent tehnikai vs 15,6 % Mini-crush tehnikai, $p=0,423$). Analizējot CB predilatācijas pielietošanu sānu zara aterosklerotiskās plātnes modifikācijai, viena gada apsekojumā vēro, ka pacientu grupā, kur bija veikta CB predilatācija SZ, tika konstatēti statistiski ticami mazāk TLR nekā pacientu grupā, kur netika veikta CB predilatācija SZ (attiecīgi 5,6 % vs 50 %, $p=0,003$), ko vēro arī 4 gadu apsekojumā (attiecīgi, 11,1 % vs 50 %, $p=0,015$).

Lai izvērtētu iespējamo Absorb stenta diametra ietekmi uz TLR biežumu, tika izdalītas divas apakšgrupas, balstoties uz implantētā Absorb stenta diametra lielumu. Viena gada apsekojumā nebija atšķirības starp pacientu grupām ar Absorb diametru $\leq 2,5$ mm un ar Absorb diametru $> 2,5$ mm attiecībā uz TLR biežumu (attiecīgi, 33,3 % vs 10,8 %, $p=0,124$). Savukārt 4 gadu apsekojumā vērojama tendence biežāk veikt TLR pacientu grupā, kur Absorb izmērs bija lielāks t.i. $> 2,5$ mm (attiecīgi, 44,4 % vs 13,5 % , $p=0,058$). Procedurālo faktoru datu analīze ir atspoguļota tabulā 8.3.6.

Tabula 8.3.6. Pirmā un 4.gada apsekojuma procedurālo faktoru analīze (n=46),

Rādītājs	Procedurālais faktors		p vērtība
	T-stenta tehnika (n=14)	Mini-crush tehnika (n=32)	
TLR 1 gada laikā, n (%)	4 (28,6)	3 (9,4)	0,176*
TLR 4 gadu laikā, n (%)	4 (28,6)	5 (15,6)	0,423*
	CB predialatācija SZ (LCX) (n=36)	Nav CB predialatācija SZ (LCX) (n=10)	
TLR 1 gada laikā, n (%)	2 (5,6)	5 (50)	0,003*
TLR 4 gadu laikā, n (%)	4 (11,1)	5 (50)	0,015*
	Absorb stenta diametrs $\leq 2,5$ mm (n=9)	Absorb stenta diametrs $> 2,5$ mm (n=37)	
TLR 1 gada laikā, n (%)	3 (33,3)	4 (10,8)	0,124*
TLR 4 gadu laikā, n (%)	4 (44,4)	5 (13,5)	0,058*

*izmantots *Fisher exact tests*

Analizējot sīkāk pacientu apakšgrupas attiecībā uz TLR biežumu, pacientiem, kam bija nepieciešamība veikt atkārtotu bojājuma revaskularizāciju, kopumā vēroja augstāku kopējā holesterīna un ZBLH līmeni nekā pacientiem, kam TLR netika veikta (attiecīgi, kopējais holesterīns $4,75 \pm 1,22$ vs $3,8 \pm 0,79$ mmol/l; $p=0,021$ un ZBLH $2,96 \pm 1,0$ vs $2,07 \pm 0,68$ mmol/l; $p=0,009$). Pacientu bez un ar TLR apakšgrupu analīze 4 gadu apsekojuma laikā atspoguļota tabulā 8.3.7. IVUS izmantošana pēc stenta implantācijas, angioplastijas rezultāta novērtēšanai un optimizācijai galvenajā un sānu zarā ir būtisks procedūras posms. Pacientu grupā, kuriem apsekošanas periodā tika veikts TLR, retāk bija veikts IVUS izmeklējums pēc stenta implantācijas iekļaušanas PCI laikā nekā pacientiem, kuriem TLR nebija veikta (attiecīgi, 55,6 % vs 94,6 %, $p=0,009$).

Tabula 8.3.7. Pacientu bez un ar TLR apakšgrupu analīze 4 gadu apsekojuma laikā.

Rādītājs	Pacientu apakšgrupa		p vērtība
	TLR (n=9)	Nav TLR (n=37)	
Vecums, gadi (vidējais ± SD)	67,44 ± 10,9	65,78 ± 8,5	0,679
Vīrieši, n (%)	7 (77,7%)	27 (73%)	0,568
Syntax skaitlis (vidējais ± SD)	22,56 ± 5,1	23,38 ± 5,3	0,675
Hiperholesterinēmija, n (%)	7 (77,8%)	33 (89,2%)	0,333
Arteriāla hipertensija, n (%)	9 (100%)	35 (94,6%)	0,643
Cukura diabēts, n (%)	1 (11,1%)	5 (13,5%)	0,667
Smēķēšana, n (%)	4 (44,4%)	9 (24,3%)	0,211
Hroniska sirds mazspēja, n (%)	7 (77,8%)	22 (59,5%)	0,268
Kopējais holesterīns, mmol/l (vidējais ± SD)	4,75 ± 1,22	3,8 ± 0,79	0,021
ZBLH, mmol/l (vidējais ± SD)	2,96 ± 1,0	2,07 ± 0,68	0,009
CB predilatācija sānu zarā, n (%)	4 (44,4%)	32 (86,5%)	0,015
Absorb stenta diametrs, mm (vidējais ± SD)	2,94 ± 0,46	3,14 ± 0,35	0,243
Absorb stenta diametrs ≤ 2.5 mm, n (%)	4 (44,4%)	5 (13,5%)	0,048
IVUS GZ un SZ pirms PCI	8 (88,9%)	34 (91,9%)	0,595
IVUS GZ un SZ pēc PCI	5 (55,6%)	35 (94,6%)	0,009
OCT SZ pēc PCI	9 (100%)	33 (89,2%)	0,405
OCT GZ pēc PCI	9 (100%)	33 (89,2%)	0,405

9. Diskusija

Perkutānas koronāras intervences (PCI) loma kreisās koronārās artērijas stumbra (LM) bojājumu ārstēšanā pasaulē pēdējās 2 dekādēs ir būtiski mainījusies un lielu pienesumu tajā ir devusi arī Latvijas pieredze un pētījumi. LM stenoze ir sastopama aptuveni 4-8 % gadījumu, veicot koronāro angiogrāfiju pacientiem ar stabilu slodzes stenokardiju (8, 30, 31, 240, 241) un 12 % gadījumu pacientiem ar akūtu koronāru sindromu (74). Ārstējot pacientu ar LM bojājumu, izdzīvošanas iespējas būtiski palielinās, ārstējot perkutāni vai ar koronāro artēriju šuntēšanas metodi salīdzinājumā ar tikai medikamentozu terapiju (70). Nozīmīga LM bojājuma neārstēšana vai LM stenta trombozes un restenozes veidošanās var manifestēties ļoti bīstamās klīniskās situācijās, kā smaga kreisā kambara disfunkcija vai pēkšņa nāve. Tas skaidrojams ar salīdzinoši lielo miokarda apasiņošanas apjomu, ko nodrošina LM - līdz pat 75 % no kreisā kambara miokarda, tādēļ šie pacienti sastāda īpaši augsta riska grupu. Pieejamie randomizētie kontrolētie pētījumi un metaanalīzes, kas analizē PCI ar DES pret KAŠ pacientiem ar LM bojājumu, parāda līdzvērtīgus un drošus rezultātus 5 gadu griezumā attiecībā uz nāvi, MI un insultu, it īpaši pacientiem ar vienkāršu un vidēji komplikētu asinsvadu anatomiju un, izņemot atsevišķas klīniskās situācijas, PCI mūsdienās ir atzīta kā līdzvērtīga revaskularizācijas metode KAŠ metodei pacientiem ar LM bojājumu (75).

Pasaules kontekstā Latvijas intervencionālie kardiologi bija vieni no pirmajiem, kas drosmīgi sāka neprotektētas LM perkutānu ārstēšanu un lika pamatus pētniecības attīstībai, veidojot pacientu reģistrus un veicot klīniskos pētījumus pierādījumu bāzes veidošanai. Samazinot neointīmas proliferāciju pēc asinsvada sienas traumas, DES būtiski samazina restenozes veidošanās biežumu un palielina izdzīvošanu bez nozīmīgiem klīniskiem notikumiem salīdzinājumā ar BMS pacientiem ar nekompleksu bojājumu un stabilu slodzes stenokardiju. Tomēr randomizētu datu, kas atspoguļotu DES lietošanu LM bojājumiem 2007.gadā vēl nebija. Ne tikai Latvijas kontekstā, bet arī pasaules mērogā pirmais randomizētais pētījums, kas salīdzināja tajā laikā pieejamos pirmās paaudzes DES pret BMS neprotektētu LM bojājumu ārstēšanā stabilas slodzes stenokardijas pacientiem, tika veikts Latvijas Kardioloģijas centrā un tika publicēts 2007.gadā (242, 244). Tajā laikā jau citos pētījumos bija demonstrēts, ka IVUS ir noderīga metode terapijas taktikas vadīšanai pacientiem ar LM bojājumu, ļaujot precīzi noteikt asinsvada izmērus un sienas struktūru (92, 245, 246). Latvijas Kardioloģijas centra randomizētā pētījumā papildus IVUS vadītai procedūrai tika izmantota plāksnes modifikācijas un pirmsgatavošanas tehnika ar griezošo balonu (CB) pirms stenta implantācijas. Līdz pētījuma publicēšanai 2007. gadā nebija pieejami prospektīvi

pētījumi, kas analizētu CB lietošanu plāksnes pirmsstentēšanas sagatavošanai un tā ietekmi uz īstermiņa un ilgtermiņa iznākumiem. Nebija arī droši zināms kādu stentu (DES vai BMS) lietot bojājumiem, kuriem ar IVUS metodes palīdzību ir apstiprināta laba lūmena izmēru iegūšana pēc bojājuma pirmsgatavošanas. Kaut arī mūsdienās tādus stentus vairs neizmanto, mūsu pētījumā (242, 243) tajā laikā tika izmantoti pirmās paaudzes DES ar paklitaksela pārklājumu jeb PES, tāpat kā plaši zināmajā SYNTAX pētījumā, kura 10 gadu rezultāti tika nesen publicēti (105, 113, 116). Mūsu pētījumā visu veidu nāves, miokarda infarkta un TLR iznākumi 6 mēnešu apsekošanā (attiecīgi, nāve 2 %, MI 5 %, TLR 1 %) bija līdzvērtīgi vai labāki kā SYNTAX pētījumā 1 gada apsekojumā (attiecīgi, nāve 4,2 %, MI 4,3 %, Revaskularizācija 12 %). Vēl vairāk, iznākumi ilgtermiņa 3 gadu apsekojumā mūsu pētījumā bija pārliecinoši labāki (attiecīgi, nāve 3 %, MI 5 %, TLR 3 %) kā kopumā SYNTAX pētījuma ilgtermiņa 5 gadu apsekojumā (attiecīgi, nāve 12,8 %, MI 8,2 %, TVR 26,7 %). Protams, tas nav tiešs šo pētījumu datu salīdzinājums, kā arī SYNTAX pētījumā pacientu ārstēšana nebija IVUS vadīta lielākajā daļā pacientu, bet netieši var secināt, ka IVUS vadīta LM PCI ar bojājuma pirmsstentēšanas sagatavošanu ar CB, ir droša un efektīva intervences taktika. Mūsdienās LM bojājumu ārstēšanā ar PCI metodi tiek izmantoti tikai DES, jo to pārkums ir pārliecinoši pierādīts (247, 248). Mūsu pētījuma dati šajā jomā bija vieni no pirmajiem demonstrējot, ka PES ir pārkums par BMS LM bojājumu ārstēšanā ar PCI metodi, attiecīgi parādot, ka primārie gala iznākumi (MACE), ko veidoja visu veidu nāve, miokarda infarkts un TLR bija mazāk PES grupā gan 6 mēnešu (attiecīgi, 7 % PES vs 15 % BMS, $p=0,054$), gan 3 gadu apsekojumā (attiecīgi, 7 % PES vs 18 % BMS, $p=0,011$). Šo pārkumu lielākoties veidoja tieši TLR atšķirība abās grupās, attiecīgi 6 mēnešu (attiecīgi, 1 % PES vs 8 % BMS, $p=0,014$) un 3 gadu apsekojumā (attiecīgi, 3 % PES vs 10 % BMS, $p=0,038$). Arī analizējot IVUS datus, PES bija pārkums par BMS liela izmēra LM MLD, MLA vēlīnā zuduma un neointīmas tilpuma rezultātos gan 6 mēnešu (attiecīgi, vidējais MLD vēlīnais zudums mm 0,22 vs 0,60, $p<0,001$ un vidējais MLA vēlīnais zudums mm² 1,07 vs 2,70, $p<0,001$), gan 3 gadu apsekojumā (attiecīgi, vidējais MLD vēlīnais zudums mm 0,2 vs 0,5, $p<0,001$ un vidējais MLA vēlīnais zudums mm² 1,1 vs 3,4, $p<0,001$). Tā kā mūsdienās LM bojājumu ārstēšanā tiek lietoti tikai DES, šis pētījums publicēšanas laikā deva lielu pienesumu tālākai pētniecībai un klīniskai praksei, tai skaitā bifurkāciju un to tehniku pētniecībā un klīniskā pielietojumā.

Mūsdienās arvien pieaug reģistru datu nozīme klīnisko notikumu izvērtēšanā, jo atšķirībā no randomizētiem kontrolētiem pētījumiem, kur rūpīgi tiek atlasītas pēc iespējas vienveidīgākas pacientu grupas, reģistros visbiežāk ir lielāks pacientu skaits un dati atspoguļo

“reālas dzīves” situācijas un rezultātus. Reģistru esamība atsevišķos medicīnas centros ļauj veikt regulāru efektivitātes paškontroli. Arī Latvijā no 2002.gada janvāra tika izveidots Latvijas neprotektētu LM PCI reģistrs, kura datu analīze atspoguļota šajā darbā ar mērķi demonstrēt “reālas dzīves” Latvijas LM PCI reģistra datus, atspoguļojot LM intervences dažādību, specifiku un klīniskos iznākumus reālā klīniskā praksē pacientiem, kuriem veikta LM invazīva ārstēšana Latvijas Kardioloģijas centrā. Datu analīzes rezultātā tika atspoguļoti līdzīgi klīniskie un angiogrāfiskie pamatdati kā citos lielos LM reģistros (247), tādējādi parādot, ka mūsu LM bojājumu populācija būtiski neatšķiras no citām valstīm un mūsu dati ir līdzvērtīgi salīdzināmi. Dziļāka mūsu reģistra datu analīze parādīja, ka pacientiem ar akūtu koronāru sindromu ir augstāks kardiovaskulāras nāves risks (attiecīgi, mazāka 1 gada izdzīvošana 92,2 % vs 97,7 %, $p=0,0001$) un biežāk vēro MACE (kardiovaskulāra nāve, TLR, miokarda infarkts, stenta tromboze – attiecīgi, 46,1 % vs 25,2 %, $p=<0001$) viena gada apsekojumā nekā pacientiem ar stabilu slodzes stenokardiju, norādot, ka akūts koronārs sindroms ir saistīts ar augstāku kardiovaskulāras nāves un lielāku MACE risku viena gada apsekojumā pacientiem pēc PCI veikšanas kreisās koronārās artērijas stumbram. Līdzīgi arī DELTA-2 reģistra daudzfaktoru regresijas datu analīze norādīja akūtu pacienta stāvokli kā riska faktoru primāriem gala notikumiem, ko veidoja nāve, MI un insults mediānā apsekojuma laikā – 501 diena (248). Tāpat kā citos lielos reģistros un pētījumos, arī mūsu reģistrā lielākai daļai pacientu iekļaušanas brīdī tika konstatēts distāls LM jeb LM bifurkācijas bojājums (attiecīgi, LKC 61,6 %, DELTA-2 Reģistrā 84,6 %, SYNTAX pētījumā 64,1 %, NOBLE pētījumā 81 %), tāpēc ir būtiski analizēt bifurkāciju PCI efektivitāti un drošību. Mūsu reģistrā divu stentu bifurkācijas labošana bija saistīta ar sliktākiem viena gada klīniskajiem iznākumiem viena gada apsekojumā nekā viena stenta PCI, attiecīgi divu stentu tehnikai vēroja lielāku mirstību (attiecīgi, 1 gada izdzīvošana 96,6 % vs 90,2 %, $p=0,017$), biežāku TLR (attiecīgi, 1 gada izdzīvošana bez TLR 96,2 % vs 86,3 %, $p=0,0001$) un lielāku MACE (attiecīgi, 1 gada izdzīvošana bez MACE 92,8 % vs 76,5 %, $p=0,0001$) viena gada apsekojumā. Jāatzīmē, ka pacientiem visbiežāk pielietotā divu stentu tehnika bija “crush” tehnika, kura tika veikta 47,1 % gadījumos no visām 2 stentu tehnikām. Kopumā mūsu reģistra datus pārliecinoši vēro viena stenta bifurkāciju labošanas metodes pārākumu par divu stentu metodi viena gada klīniskajā apsekojumā pacientiem pēc perkutānas koronāras intervences veikšanas kreisās koronārās artērijas stumbram.

Kaut arī vairākos pētījumos un arī mūsu reģistra rezultātu analīzē ir pārliecinoši dati par viena stenta tehnikas pārākumu ne tikai LM bifurkācijas, bet arī citu bifurkāciju bojājumu labošanai, tomēr mēdz būt bifurkāciju anatomiskie varianti, kuru gadījumā no divu stentu

tehnikas nevar izvairīties. Tādi bojājumi ir “īsti” bifurkāciju bojājumi, kur nozīmīgs bojājums ir abos zaros un to sastop aptuveni 1/2 - 2/3 no visiem LM bifurkāciju bojājumiem, kā piemēram, mūsu reģistrā īstu bifurkācijas bojājumu sastop 40,1 % pacientu, kamēr kopējais bifurkāciju bojājumu biežums ir 61,1 %. Savukārt, Delta-2 Registry datu publikācijā īstus bifurkācijas bojājumus konstatē 39,3 % gadījumu, kamēr kopējais bifurkāciju bojājumu biežums ir 84,6 %. Tā kā LM bifurkācijas bieži sastopamas ar T-veida leņķi, tad šajā gadījumā tiek rekomendēta divu stentu T-tehnika vai T un protrūzijas tehnika (TAP, *T and protrusion*) (168). Tomēr LM bifurkācijām sastop arī cita veida anatomiskās variācijas, kad ir nepieciešams izmantot cita veida 2 stentu tehnikas no kurām pēdējā laikā vairāk tiek rekomendēta “DK crush” tehnika (249). Pēdējo gadu laikā vairāku reģistru dati ir demonstrējuši LM bifurkāciju ārstēšanu ar PCI metodi kā lietderīgu “reālas dzīves” situācijās medicīnas centros ar lielu pieredzi. Tomēr joprojām bifurkāciju bojājumu PCI ir saistītas ar sliktākiem klīniskiem iznākumiem kā PCI, kas veiktas LM ostijā vai LM ķermenā daļai (248, 250). Tāpēc ir būtiski pētīt un noskaidrot vislabāko un visdrošāko tehniku īstu LM bifurkācijas bojājumu ārstēšanai.

LM DES-BDS stratēģijas pilot-pētījumā tika izveidota inovatīva 2 stentu bifurkāciju ārstēšanas PCI tehnika, galvenajā zarā implantējot jaunākās paaudzes everolimus izdalošu DES (Synergy stents, Boston Scientific Corp.) un sānu zarā implantējot everolimus izdalošu BDS (Absorb BVS, Abbott Vascular). Procedūra tika veikta Mini-crush vai T-stent divu stentu implantācijas tehnikā. Neskatoties uz salīdzinoši lielāku BDS stratu biezumu (150 μm) nekā lielākai daļai jaunākās paaudzes DES (piemēram, 74 μm Synergy stentam), šīs tehnikas izvēle pamatojas uz jau starptautiski atzītām rekomendācijām bifurkāciju bojājumu ārstēšanā atstāt koronārajā artērijā pēc iespējas mazāk metāla materiāla (249). Šīs tehnikas pielietošanas rezultātā BDS pēc savas funkcijas veikšanas, koriģējot sašaurinājumu sānu zarā, pilnībā biodegradējas 3-4 gadu laikā (251), neatstājot sānu zarā reziduālu metāla materiālu. Tādējādi sānu zars atgūst savas fizioloģiskās funkcijas un dabisko asinsvada gultni un ir pieejamāks turpmākām PCI sānu zarā, ja tas būtu nepieciešams, kas pēc klasiskām 2 stentu tehnikām nereti vairs nav iespējams.

Pētījumā viena gada klīniskajā apsekojumā netika konstatēts neviens nāves gadījums (0 %), 1 stenta tromboze (2,2 %), 1 miokarda infarkts (2,2 %) un TLR bija 15,2 % gadījumu ar kopumā 15,2 % MACE (visu iemeslu nāve, kardiovaskulāra nāve, miokarda infarksts stenta tromboze, TLR) gadījumu. Līdzīgi rezultāti tika konstatēti arī 4 gadu klīniskajā apsekojumā (attiecīgi, nāve 0 %, stenta tromboze 2,2 %, MI 2,2 %, TLR 19,6 %) ar 19,6 % MACE gadījumu. DES-BDS stratēģija viena un 4 gadu apsekojumā parādīja metodes drošumu, neuzrādot nevienu nāves gadījumu, ko tomēr konstatē nesenu publicētā lielākā randomizētā 2 stentu tehnikas

DKCRUSH-V pētījumā, kur arī tika iekļauti pacienti ar īstu LM bifurkācijas bojājumu (visu iemeslu nāve 2,9 %, kardiovaskulāra nāve 1,2%). Tomēr, vērtējot jaunās stratēģijas tehniskos aspektus, TLR un mērķa artērijas miokarda infarkts, par kādiem jāuzskata visi mūsu pētījumā konstatētie infarkti, mūsu pētījumā tika konstatēti biežāk kā DKCRUSH-V pētījumā divu stentu tehnikas grupā (attiecīgi, TLR 5,0 %, mērķa artērijas miokarda infarkts 0,4 %). Jāatzīmē, ka DKCRUSH-V pētījumā provizionālās stentēšanas grupā mērķa artērijas miokarda infarkts bija nedaudz biežāk kā mūsu pētījumā (attiecīgi, 2,9 %). Bez šaubām, šo pētījumu tieša salīdzināšana nav iespējama, bet netieši var norādīt uz mūsu stratēģijas nepilnībām, ko nākotnē varētu pilnveidot. Īpaši ņemot vērā, ka mūsu pētījumā vienu no mērķa artērijas miokarda infarktiem veidoja BDS tromboze, kas pēc atkārtotiem ziņojumiem jādama raksturīga pētījumā pielietotajam BDS un varētu būt būtiski mazāk, nākotnē pielietojot jaunākas paaudzes BDS. Mūsu pētījumā netika konstatēts statistiski ticams pārākums kādai no divām pielietotajām 2 stentu implantācijas tehnikām (Mini-Crush vs T-stenta) viena un četru gadu apsekojumā. Tomēr, analizējot CB predilatācijas pielietošanu sānu zara aterosklerotiskās plātnes modifikācijai, viena gada apsekojumā ir pārliecinoši redzams, ka pacientu grupā, kur bija veikta CB predilatācija sānu zarā, tika konstatēti statistiski ticami mazāk TLR nekā pacientu grupā, kur netika veikta CB predilatācija sānu zarā (attiecīgi 5,6 % vs 50 %, $p=0,003$), ko vēro arī 4 gadu apsekojumā (attiecīgi, 11,1 % vs 50 %, $p=0,015$). Tikai angiogrāfiska LM bojājuma izvērtēšana var būt apgrūtināša un citreiz neprecīza it īpaši, ja bojājums ir izteikti kalcinēts vai ir iesaistīta bifurkācija, jo var nebūt objektīvu datu references izmēra novērtēšanai un bifurkācijas bojājumi var būt divdimencionāli grūtāk izvērtējami sarežģītas anatomijas dēļ. Nepareizi novērtējot bojājuma kalcinozes apjomu un anatomiju, var palielināt risku uz nepietiekamu bojājuma sagatavošanu pirms stenta implantācijas un attiecīgi arī stenta nepietiekamu izplešanu. Savukārt nepietiekama stenta izplešana ir saistīta ar lielāku atkārtotas revaskularizācijas un stenta trombozes risku (252). IVUS vadīta LM PCI ar mazāku nevēlamo notikumu un mirstības risku (253). Līdzīgi kā citos pētījumos (254, 255) mūsu pētījumā atkārtoti tika demonstrēta IVUS vizuālās diagnostikas nozīme LM PCI laikā, vērojot retāku IVUS lietošanu pēc stenta implantācijas iekļaušanas grupā, kur apsekojumā tika konstatēti TLR (attiecīgi, 55,6 % vs 94,6 %, $p=0,009$). Mūsu pētījuma tehniskie un angiogrāfiskie faktori vēl dziļāk jāanalizē, bet tas nav šī darba pamatuzdevums un šie dati tiks turpmāk analizēti detalizētāk.

Kopumā pētījumā tika konstatēts, ka PCI stratēģija, ārstējot neprotektētu LM īstu bifurkāciju bojājumus ar platīna-hroma koronāriem stentiem ar bioabsorbējošu polimēra

pārklājumu (Synergy) LM-LAD un bioabsorbējošām platformām (Absorb) LCX artērijā izmantojot divu stentu tehniku (Mini-crush vai T-stent), ir droša. Pārlicinoši tika demonstrēta CB un IVUS izmantošanas nozīme procedūras laikā. Bet kā analizētā pilotpētījuma trūkumus var minēt mazu iekļauto pacientu skaitu, un to, ka pacienti netika randomizēti pret citām bifurkāciju tehnikām. Tomēr šī pilotpētījuma mērķis bija parādīt metodes drošību, lai tālāk varētu plānot jau randomizētu pētījumu ar lielākām pacientu grupām. Metodes drošība tika atspoguļota arī 4 gadu apsekojumā, neskatoties uz izmantotā BDS atsaukšanu izmantošanai klīniskajā praksē dēļ biežākiem ilgtermiņa klīniskiem notikumiem (75). Tālākiem pētījumiem ir nepieciešama lielāka pacientu grupa un metodes salīdzināšana ar citu divu stentu tehniku pēc pacientu randomizācijas, kā arī izmantojot jaunākas paaudzes BDS un pieturoties pie principiem, kur IVUS kontrolē tiek rūpīgi sagatavota asinsvadu gultne, izmantots adekvāts DES un bioabsorbējošās platformas izmērs un precīza postdilatacija, beigu rezultātu optimizējot OCT kontrolē.

Kreisās koronārās artērijas stumbra perkutāna koronāra intervence ir droša un efektīva ārstēšanas metode tūlītēji un ilgtermiņā, ja tiek izmantoti DES, kā arī izmantojot arī citas ar zālēm pārklātas bioabsorbējošas platformas. Izmantojot attēldiagnostikas un citas koronārās angioplastijas modernās ierīces, kā, piemēram, IVUS diagnostika PCI vadīšanai un CB lietošana pirms stenta implantācijas, panākami teicami klīniskie rezultāti.

10. Secinājumi

1. A. IVUS vadīta kreisās koronārās artērijas stumbra perkutāna koronāra intervence ar bojājuma pirmsstentēšanas sagatavošanu ar CB ir droša un efektīva taktika.

1. B. Gan īstermiņa 6 mēnešu apsekošanā, gan ilgtermiņa 3 gadu apsekošanā PES bija pārāks par BMS liela izmēra kreisās koronārās artērijas stumbrā IVUS analīzē, kā arī klīniski salīdzinot TLR un MACE biežumu.

2. A. Akūts koronārs sindroms ir saistīts ar augstāku kardiovaskulāras nāves un lielāku MACE risku viena gada apsekojumā pacientiem pēc perkutānas koronāras intervences veikšanas kreisās koronārās artērijas stumbram.

2. B. Viena stenta tehnika ir pārāka par divu stentu tehniku viena gada klīniskajā apsekojumā pacientiem pēc perkutānas koronāras intervences veikšanas kreisās koronārās artērijas stumbram.

3.A. Nепrotēktētu LM īstu bifurkācijas bojājumu ārstēšana ar everolimus izdalošu platīna-hroma koronāro stentu (Synergy) LM/LAD zarā un bioabsorbējošo platformu (Absorb) LCX artērijas ostijā, izmantojot 2 stentu implantācijas tehniku (Mini-crush vai T-stent), ir droša metode.

3.B. Nav statistiski ticamu priekšrocību starp Mini-Crush vai T-stenta implantācijas tehnikām viena un četru gadu apsekojumā.

11. Darba praktiskais pielietojums

Stenta trombozes un restenozes veidošanās kreisās koronārās artērijas kopējā stumbrā (LM) var manifestēties ļoti bīstamās klīniskās situācijās kā smaga kreisā kambara disfunkcija vai pēkšņa nāve. LM bojājumu ārstēšanas uzlabošana veicina mirstības mazināšanos LM pacientu populācijā, kā arī mazina sirds mazspējas attīstīšanos izdzīvojušiem pacientiem. Sirds mazspēja var būtiski samazināt pacienta slodzes toleranci, tāpēc nereti šiem pacientiem tiek atzīta invaliditāte, ko var novērst vai mazināt, pacientus pareizi un laicīgi ārstējot.

Kaut arī Randomizētais LM pētījums tika veikts salīdzinoši nesen – 2007.g., tā mūsdienu praktiskais pielietojums atspoguļojas ikdienas darbā katrā kardioloģijas centrā visā pasaulē, LM bojājumu ārstēšanā ar PCI metodi tiek izmantoti tikai DES, jo to pārkums ir pārliecinoši pierādīts.

Pēdējo gadu laikā vairāku reģistru dati, t.s. Latvijas neprotektētu LM PCI reģistrs, ir demonstrējuši LM bifurkāciju ārstēšanu ar PCI metodi kā lietderīgu “reālas dzīves” situācijās medicīnas centros ar lielu pieredzi un ir pārliecinoši dati par viena stenta tehnikas pārkumu LM bifurkāciju ārstēšanā. Tomēr joprojām bifurkāciju bojājumu PCI ir saistītas ar sliktākiem klīniskiem iznākumiem kā PCI, kas veiktas LM ostijā vai LM ķermeņa daļai un būtisks iemesls tam ir kompleksas anatomijas bifurkācijas kā “īstas” bifurkācijas, kuru vispareizākā ārstēšanas tehnika katrā anatomiskā vai klīniskā situācijā pasaulē joprojām tiek pētītas un aktualitāte šajā jomā nav mazinājusies neatrisināto medicīnisko problēmu un slimības anatoiskās lokalizācijas nozīmīguma dēļ. LM DES-BDS stratēģijas pilot-pētījuma datu analīze parāda stratēģiju, kā drošu metodi, ļaujot tālāku BDS pielietošanas pētniecību LM bifurkāciju ārstēšanā, izmantojot iepriekš aprakstīto stratēģiju.

Publikāciju un ziņojumu saraksts

1. Trusinskis K, Lapsovs M, Paeglite S, Knoka E, Caunite L, Mazule M, Briede I, Jegere S, Kumsars I, **Narbutē I**, Konrade I, Erglis A, Lejnieks A. Plasma circulating microRNAs in patients with stable coronary artery disease – Impact of different cardiovascular risk profiles and glomerular filtration rates. *J Clin Transl Res.* 2021 Apr 16;7(2):270-276. PMID: 34104831; PMCID: PMC8177841
2. D.Jagielak, R.Targonski, T.Schmidt, C.Frerker, M. Abdel-Wahab, J. Wilde, M.Lauterbach, J.Leick, M.Grygier, M.Misterski,A.Erglis, **I.Narbutē**, A.Witkowski. Complete Cerebral Protection via Left Radial Approach During Transcatheter Aortic Valve Replacement: Results From the PROTEMBO C Trial. *Journal of the American Coll Cardiol.*, Vol 78, No.19, Suppl B, 2021
3. Erglis A, **Narbutē I**, Strenge A, Greene SE.(2020) The ARTO Transcatheter Mitral Valve Repair System (pp 209-217). In Waksman R, Rogers T (Eds). *Transcatheter mitral valve therapies.* Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell, 2020; (pp 1-377) ISBN 978-620-0-50596-5
4. Use of intravascular imaging in managing coronary artery disease (pp 88-101). In: Erglis A (ed), Dzerve V, Jegere S, **Narbutē I**, Briede I (2020). *Cardiology in transition: Latvian experience.* (pp 1-152) LAP Lambert Academic Publishing (2020-07-07). ISBN 978-6200505965
5. Kumsars I, Holm NR, Niemelä M, Erglis A, Kervinen K, Christiansen EH, Maeng M, Dombrovskis A, Abraitis V, Kibarskis A, Trovik T, Latkovskis G, Sondore D, **Narbutē I**, Terkelsen CJ, Eskola M, Romppanen H, Laine M, Jensen LO, Pietila M, Gunnes P, Hebsgaard L, Frobert O, Calais F, Hartikainen J, Aarøe J, Ravkilde J, Engstrøm T, Steigen TK, Thuesen L, Lassen JF; Nordic Baltic bifurcation study group. Randomised comparison of provisional side branch stenting versus a two-stent strategy for treatment of true coronary bifurcation lesions involving a large side branch: the Nordic-Baltic Bifurcation Study IV. *Open Heart.* 2020 Jan 19;7(1):e000947. doi: 10.1136/openhrt-2018-000947. PMID: 32076558; PMCID: PMC6999681.
6. Knoka E, Trusinskis K, Mazule M, Briede I, Crawford W, Jegere S, Kumsars I, **Narbutē I**, Sondore D, Lejnieks A, Erglis A. Circulating plasma microRNA-126, microRNA-145, and microRNA-155 and their association with atherosclerotic plaque characteristics. *J Clin Transl Res.* 2020 Jan 13;5(2):60-67. PMID: 32377580; PMCID: PMC7197049.

7. Briede I, **Narbute I**, Kumsars I, Sondore D, Trushinskis K, Jegere S, Latkovskis G, Strengs K, Rudzitis A, Erglis A. Two-year clinical outcomes after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold (Absorb) in stable angina and acute coronary syndrome patients. Single-centre real-life registry data. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*. 2018;14(2):144-148. WOS:000438840300006 doi: 10.5114/aic.2018.76405. Epub 2018 Jun 19. PubMed PMID: 30008766; PubMed Central PMCID: PMC6041844
8. Erglis A, **Narbute I**, Poupineau M, Hovasse T, Kamzola G, Zvaigzne L, Erglis M, Erglis K, Greene S, Rogers JH. Treatment of Secondary Mitral Regurgitation in Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Dec 5;70(22):2834-2835. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1110. PubMed PMID: 29191334.
9. Capodanno D, Gargiulo G, Buccheri S, Chieffo A, Meliga E, Latib A, Park SJ, Onuma Y, Capranzano P, Valgimigli M, **Narbute I**, Makkar RR, Palacios IF, Kim YH, Buszman PE, Chakravarty T, Sheiban I, Mehran R, Naber C, Margey R, Agnihotri A, Marra S, Leon MB, Moses JW, Fajadet J, Lefèvre T, Morice MC, Erglis A, Alfieri O, Serruys PW, Colombo A, Tamburino C; DELTA Investigators.. Computing Methods for Composite Clinical Endpoints in Unprotected Left Main Coronary Artery Revascularization: A Post Hoc Analysis of the DELTA Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Nov 28;9(22):2280-2288. doi: 10.1016/j.jcin.2016.08.025. PubMed PMID: 27884354.
10. Pyxaras SA, Hunziker L, Chieffo A, Meliga E, Latib A, Park SJ, Onuma Y, Capranzano P, Valgimigli M, **Narbute I**, Makkar RR, Palacios IF, Kim YH, Buszman PP, Chakravarty T, Sheiban I, Mehran R, Margey R, Agnihotri A, Marra S, Capodanno D, Leon MB, Moses JW, Fajadet J, Lefevre T, Morice MC, Erglis A, Tamburino C, Alfieri O, Serruys PW, Colombo A, Naber CK. Long-term clinical outcomes after percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for acute coronary syndrome from the DELTA registry: a multicentre registry evaluating percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for left main treatment. *EuroIntervention*. 2016 Aug 5;12(5):e623-31. doi: 10.4244/EIJV12I5A102. PubMed PMID: 27497362.
11. Erglis A, Thomas M, Morice MC, **Narbute I**, Zabunova M, Hovasse T, Poupineau M, Rudzitis A, Kamzola G, Zvaigzne L, Greene S, Rogers JH. The Arto transcatheter mitral valve repair system. *EuroIntervention*. 2015 Sep;11 Suppl W:W47-8. doi:

- 10.4244/EIJV11SWA12. PubMed PMID: 26384189.
12. Rogers JH, Thomas M, Morice MC, **Narbute I**, Zabunova M, Hovasse T, Poupineau M, Rudzitis A, Kamzola G, Zvaigzne L, Greene S, Erglis A. Treatment of Heart Failure With Associated Functional Mitral Regurgitation Using the ARTO System: Initial Results of the First-in-Human MAVERIC Trial (Mitral Valve Repair Clinical Trial). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015 Jul;8(8):1095-104. doi: 10.1016/j.jcin.2015.04.012. Epub 2015 Jun 24. PubMed PMID: 26117461
 13. Erglis A, **Narbute I**, Jegere S, Sondore D, Kumsars I, Briede I, Dombrovkis A, Grave A, Knipse A, Mintale I. TCT-230 Distal LMCA Lesions Treated with DES and Absorb. The Novel Technique. 30 Day Follow-up. *Abstract (poster). The 26th Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) Symposium.* September 12-17, 2014, Washington, USA. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(11_S):B67-B68. ScienceDirect
 14. Erglis A, Jegere S, **Narbute I**. Intravascular Ultrasound-based Imaging Modalities for Tissue Characterisation. *Interv Cardiol.* 2014 Aug;9(3):151-155. doi: 10.15420/icr.2014.9.3.151. PubMed PMID: 29588794; PubMed Central PMCID: PMC5808655.
 15. Jegere S, **Narbute I**, Erglis A. Use of intravascular imaging in managing coronary artery disease. *World J Cardiol.* 2014 Jun 26;6(6):393-404. doi: 10.4330/wjc.v6.i6.393. Review. PubMed PMID: 24976911; PubMed Central PMCID: PMC4072829.
 16. Buchanan GL, Chieffo A, Meliga E, Mehran R, Park SJ, Onuma Y, Capranzano P, Valgimigli M, **Narbute I**, Makkar RR, Palacios IF, Kim YH, Buszman PP, Chakravarty T, Sheiban I, Naber C, Margey R, Agnihotri A, Marra S, Capodanno D, Allgar V, Leon MB, Moses JW, Fajadet J, Lefevre T, Morice MC, Erglis A, Tamburino C, Alfieri O, Serruys PW, Colombo A. Comparison of percutaneous coronary intervention (with drug-eluting stents) versus coronary artery bypass grafting in women with severe narrowing of the left main coronary artery (from the Women-Drug-Eluting stent for Left main coronary Artery disease Registry). *Am J Cardiol.* 2014 Apr 15;113(8):1348-55. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.01.409. Epub 2014 Jan 31. PubMed PMID: 24581924
 17. Kervinen K, Niemelä M, Romppanen H, Erglis A, Kumsars I, Maeng M, Holm NR, Lassen JF, Gunnes P, Stavnes S, Jensen JS, Galløe A, **Narbute I**, Sondore D, Christiansen EH, Ravkilde J, Steigen TK, Mannsverk J, Thayssen P, Hansen KN, Helqvist S, Vikman S, Wiseth R, Aarøe J, Jokelainen J, Thuesen L; Nordic PCI Study Group. Clinical outcome after crush versus culotte stenting of coronary artery

- bifurcation lesions: the Nordic Stent Technique Study 36-month follow-up results. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013 Nov;6(11):1160-5. doi: 10.1016/j.jcin.2013.06.009. PubMed PMID: 24262616.
18. Maeng M, Holm NR, Erglis A, Kumsars I, Niemelä M, Kervinen K, Jensen JS, Galløe A, Steigen TK, Wiseth R, **Narbute I**, Gunnes P, Mannsverk J, Meyerdierks O, Rotevatn S, Nikus K, Vikman S, Ravkilde J, James S, Aarøe J, Ylitalo A, Helqvist S, Sjögren I, Thayssen P, Virtanen K, Puhakka M, Airaksinen J, Christiansen EH, Lassen JF, Thuesen L; Nordic-Baltic Percutaneous Coronary Intervention Study Group. Long-term results after simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: Nordic Bifurcation Study 5-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jul 2;62(1):30-4. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.015. Epub 2013 May 1. PubMed PMID: 23644088.
 19. Kumsars I, **Narbute I**, Thuesen L, Niemelä M, Steigen TK, Kervinen K, Sondore D, Holm NR, Lassen JF, Christiansen EH, Maeng M, Jegere S, Juhnevisa D, Erglis A; Nordic-Baltic PCI study group. Side branch fractional flow reserve measurements after main vessel stenting: a Nordic-Baltic Bifurcation Study III substudy. *EuroIntervention.* 2012 Feb;7(10):1155-61. doi: 10.4244/EIJV7I10A186. PubMed PMID: 22334314.
 20. Erglis A, **Narbute I**, Jegere S. Left main coronary artery disease in 2011: CABG or PCI? *Minerva Med.* 2011 Oct;102(5):381-90. Review. PubMed PMID: 22193348.
 21. **Narbute I**, Jegere S, Kumsars I, Mintale I, Zakke I, Bumeistere K, Sondore D, Grave A, Erglis A. Are paclitaxel-eluting stents better in unprotected left main coronary artery disease? Three-year clinical and intravascular imaging results from a randomized study. *Medicina (Kaunas).* 2011;47(10):536-43. PubMed PMID: 22186117.
 22. **Narbute I**, Jegere S, Kumsars I, Juhnevisa D, Knipse A, Erglis A. Real-life bifurcation - challenges and potential complications. *Intervent Cardiol Rev* 2011;6(2):145-9.
 23. Erglis A, **Narbute I**, Juhnevisa D, Kumsars I, Jegere S. Lessons for the treatment of bifurcation lesions: From nowadays to the future. *Intervent Cardiol* 2011;3(1):55-65.
 24. Erglis A, Kumsars I, Niemelä M, Kervinen K, Maeng M, Lassen JF, Gunnes P, Stavnes S, Jensen JS, Galløe A, **Narbute I**, Sondore D, Mäkikallio T, Ylitalo K, Christiansen EH, Ravkilde J, Steigen TK, Mannsverk J, Thayssen P, Hansen KN, Syvänne M, Helqvist S, Kjell N, Wiseth R, Aarøe J, Puhakka M, Thuesen L; Nordic PCI Study Group. Randomized comparison of coronary bifurcation stenting with the crush versus the culotte technique using sirolimus eluting stents: the Nordic stent technique study.

Circ Cardiovasc Interv. 2009 Feb;2(1):27-34. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.804658. Epub 2009 Feb 10. PubMed PMID: 20031690.

25. Jegere S, **Narbute I**, Kumsars I, Mintale I, Zakke I, Juhneviča D, Tručiņskis K, Sondore D, Lismanis A, Latkovskis G, Grave A, Dombrovskis A, Erglis A. Comparison of intravascular imaging and quantitative coronary angiography to evaluate neointimal proliferation after complex lesion stenting. *Proc Latv Acad Sci , Sect B Nat Exact Appl Sci* 2009;63(4-5):168-73.
26. **Narbute I**, Jegere S, Kumsars I, Mintale I, Zakke I, Juhneviča D, Tručiņskis K, Sondore D, Lismanis A, Latkovskis G, Grave A, Dombrovskis A, Erglis A. Long-term clinical results for randomised comparison of paclitaxel-eluting versus bare-metal stents in unprotected left main coronary artery disease. *Proc Latv Acad Sci , Sect B Nat Exact Appl Sci* 2009;63(4-5):243-8.
27. Mintale I, **Narbute I**, Jegere S, Zabunova M, Luriņa D, Zakke I, Dzerve V, Erglis A. Importance of the exercise test follow-up programme for patients with coronary artery disease who underwent percutaneous coronary intervention. *Proc Latv Acad Sci , Sect B Nat Exact Appl Sci* 2009;63(4-5):151-5
28. Jegere S, **Narbute I**, Kumsars I, Trusinskis K, Sondore D, Grave A, Erglis A. Comparison of quantitative angiographic and intravascular ultrasound parameters after left main stenting. *Abstr. XXII Nordic-Baltic Congress of Cardiology, June 3-5, 2009, Reykjavik, Iceland. Cardiology* 2009;113 (Suppl. 1):105
29. Jensen JS, Galløe A, Lassen JF, Erglis A, Kumsars I, Steigen TK, Wiseth R, **Narbute I**, Gunnes P, Mannsverk J, Meyerdierks O, Rotevatn S, Niemelä M, Kervinen K, Nikus K, Vikman S, Ravkilde J, James S, Aarøe J, Ylitalo A, Helqvist S, Sjögren I, Thayssen P, Virtanen K, Puhakka M, Airaksinen J, Thuesen L; Nordic-Baltic PCI Study Group. Safety in simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions. The nordic bifurcation study 14-month follow-up results. *EuroIntervention.* 2008 Aug;4(2):229-33. PubMed PMID: 19110788.
30. Erglis A, **Narbute I**, Kumsars I, Jegere S, Mintale I, Zakke I, Strazdins U, Saltups A. A randomized comparison of paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents for treatment of unprotected left main coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Aug 7;50(6):491-7. Epub 2007 Jul 23. PubMed PMID: 17678730.

31. Jegere S, Erglis A, Kumsars I, **Narbute I**, Sondore D, Dinne I, Kalnins U. Riga NCB and Riga I NCB studies: The effect of barotrauma reduction on neointimal proliferation after regular and direct stenting. Abstr. 75th Congress of the European Atherosclerosis Society, Apr 23-26, 2005, Prague, Czech Republic. *Atheroscler Suppl.* 2005;6(1):156-157.
32. **I.Narbute**, A.Erglis, U.Kalnins. Transradial approach for coronary procedures – the experience of Latvian Centre of Cardiology. Abstr. 75th Congress of the European Atherosclerosis Society, Apr 23-26, 2005, Prague, Czech Republic. *Atheroscler Suppl.* 2005;6 (1):143-144.
33. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, Erglis A, Kumsars I, **Narbute I**, Gunnes P, Mannsverk J, Meyerdierks O, Rotevatn S, Niemelä M, Kervinen K, Jensen JS, Galløe A, Nikus K, Vikman S, Ravkilde J, James S, Aarøe J, Ylitalo A, Helqvist S, Sjögren I, Thayssen P, Virtanen K, Puhakka M, Airaksinen J, Lassen JF, Thuesen L; Nordic PCI Study Group. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation.* 2006 Oct 31;114(18):1955-61. Epub 2006 Oct 23. PubMed PMID: 17060387.

Izmantotās literatūras saraksts

1. World Health O. World health statistics 2020: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2020 2020.
2. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596.
3. BALTĀNE Z BA, LIEPIŅA E, MAĻKEVIČA I, MAURIŅA A, MISIŅŠ J, PAŠEVSKA M, ONIŠČUKA M, SKRULE J, SMILGA A, ZARIŅA B, ZĪLE I. *Latvijas Veselības Aprūpes Statistikas Gadagrāmata*. 2019(ISBN 978-9934-514-60-9).
4. Brothers JA, Frommelt MA, Jaquiss RDB, Myerburg RJ, Fraser CD, Jr., Tweddell JS. Expert consensus guidelines: Anomalous aortic origin of a coronary artery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2017;153(6):1440-57.
5. Jacobs ML. Anomalous aortic origin of a coronary artery: The gaps and the guidelines. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2017;153(6):1462-5.
6. Poynter JA, Williams WG, McIntyre S, Brothers JA, Jacobs ML. Anomalous aortic origin of a coronary artery: a report from the Congenital Heart Surgeons Society Registry. *World journal for pediatric & congenital heart surgery*. 2014;5(1):22-30.
7. Van Hare GF, Ackerman MJ, Evangelista JA, Kovacs RJ, Myerburg RJ, Shafer KM, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 4: Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2015;132(22):e281-91.
8. Tamburino C. *Left Main Coronary Artery Disease. A Practical Guide for the Interventional Cardiologist*. Compostudio, Cernusco s/N (Milan), Italy: Springer-Verlag 2009 28.12.2009.
9. Hoye A, Iakovou I, Ge L, van Mieghem CA, Ong AT, Cosgrave J, et al. Long-term outcomes after stenting of bifurcation lesions with the "crush" technique: predictors of an adverse outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(10):1949-58.
10. Valgimigli M, Malagutti P, Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Polad J, Tsuchida K, et al. Distal left main coronary disease is a major predictor of outcome in patients undergoing percutaneous intervention in the drug-eluting stent era: an integrated clinical and angiographic analysis based on the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) and Taxus-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registries. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8):1530-7.
11. Lemos PA, Hoye A, Goedhart D, Arampatzis CA, Saia F, van der Giessen WJ, et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation*. 2004;109(11):1366-70.
12. Tanabe K, Hoye A, Lemos PA, Aoki J, Arampatzis CA, Saia F, et al. Restenosis rates following bifurcation stenting with sirolimus-eluting stents for de novo narrowings. *Am J Cardiol*. 2004;94(1):115-8.
13. Mylotte D, Meftout B, Moynagh A, Vaquerizo B, Darremont O, Silvestri M, et al. Unprotected left main stenting in the real world: five-year outcomes of the French Left Main Taxus registry. *EuroIntervention*. 2012;8(8):970-81.

14. Teirstein PS, Price MJ. Left main percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(17):1605-13.
15. Louvard Y, Thomas M, Dzavik V, Hildick-Smith D, Galassi AR, Pan M, et al. Classification of coronary artery bifurcation lesions and treatments: time for a consensus! *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;71(2):175-83.
16. Jorgensen E, Helqvist S. Stent treatment of coronary artery bifurcation lesions. *Eur Heart J.* 2007;28(4):383-5.
17. Price MJ. *Coronary Stenting: A companion to Topol's Textbook of Interventional Cardiology.* 1st ed. ed. Philadelphia, PA 19103-2899: Saunders, an imprint of Elsevier Inc; 2014. 238 p.
18. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation.* 1990;82(4):1193-202.
19. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB, 3rd, Loop FD, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation.* 1988;78(2):486-502.
20. Spokojny A, Sanborn, TM. *The Bifurcation Lesion.* Ellis SG. HD, editor. MD, USA: Williams and Wilkins 1996.
21. Lefevre T, Louvard Y, Morice MC, Dumas P, Loubeyre C, Benslimane A, et al. Stenting of bifurcation lesions: classification, treatments, and results. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000;49(3):274-83.
22. Safian RD. *Bifurcation Lesions.* Safian RD, Freed M, editor. MI,USA: Physician's Press; 2001.
23. Popma JJ, Leon MB, Ej T. *Strategic approaches in coronary intervention.* PA,USA: WB Saunders Company; 1994.
24. Medina A, Suarez de Lezo J, Pan M. [A new classification of coronary bifurcation lesions]. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(2):183.
25. Movahed MR, Stinis CT. A new proposed simplified classification of coronary artery bifurcation lesions and bifurcation interventional techniques. *J Invasive Cardiol.* 2006;18(5):199-204.
26. Shams YH, Lindroos MC, Sylven C. A Novel Descriptive, Intelligible and Ordered (DINO) classification of coronary bifurcation lesions. Review of current classifications. *Circ J.* 2010;75(2):299-305.
27. Legrand V, Thomas M, Zelisko M, De Bruyne B, Reifart N, Steigen T, et al. Percutaneous coronary intervention of bifurcation lesions: state-of-the-art. Insights from the second meeting of the European Bifurcation Club. *EuroIntervention.* 2007;3(1):44-9.
28. Chen SL, Louvard Y, Runlin G. Perspective on bifurcation PCI. *J Interv Cardiol.* 2009;22(2):99-109.
29. Colombo A, Stankovic G. *Problem oriented approaches in interventional cardiology.* Abingdon, Oxon, UK; Boca Raton, FL: Informa Healthcare ; Distributed in North and South America by Taylor & Francis; 2007.
30. Proudfit WL, Shirey EK, Sones FM, Jr. Distribution of arterial lesions demonstrated by selective cinecoronary arteriography. *Circulation.* 1967;36(1):54-62.
31. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European

- Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.
32. Fischer M, Mayer B, Baessler A, Riegger G, Erdmann J, Hengstenberg C, et al. Familial aggregation of left main coronary artery disease and future risk of coronary events in asymptomatic siblings of affected patients. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2432-7.
 33. Gazetopoulos N, Ioannidis PJ, Karydis C, Lolas C, Kiriakou K, Tountas C. Short left coronary artery trunk as a risk factor in the development of coronary atherosclerosis. Pathological study. *British heart journal*. 1976;38(11):1160-5.
 34. Cameron A, Kemp HG, Jr., Fisher LD, Gosselin A, Judkins MP, Kennedy JW, et al. Left main coronary artery stenosis: angiographic determination. *Circulation*. 1983;68(3):484-9.
 35. Grech ED. *ABC of Interventional Cardiology*. London: BMJ Publishing Group Ltd.; 2004.
 36. Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, Glagov S. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis*. 1985;5(3):293-302.
 37. Friedman MH, Barger CB, Deters OJ, Hutchins GM, Mark FF. Correlation between wall shear and intimal thickness at a coronary artery branch. *Atherosclerosis*. 1987;68(1-2):27-33.
 38. Soulis JV, Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Farmakis TM, Giannakoulas GA, Parcharidis GE, et al. Spatial and phasic oscillation of non-Newtonian wall shear stress in human left coronary artery bifurcation: an insight to atherogenesis. *Coron Artery Dis*. 2006;17(4):351-8.
 39. Toggweiler S, Urbanek N, Schoenenberger AW, Erne P. Analysis of coronary bifurcations by intravascular ultrasound and virtual histology. *Atherosclerosis*. 2010;212(2):524-7.
 40. Svindland A. The localization of sudanophilic and fibrous plaques in the main left coronary bifurcation. *Atherosclerosis*. 1983;48(2):139-45.
 41. Grottum P, Svindland A, Walloe L. Localization of atherosclerotic lesions in the bifurcation of the main left coronary artery. *Atherosclerosis*. 1983;47(1):55-62.
 42. Fox B, James K, Morgan B, Seed A. Distribution of fatty and fibrous plaques in young human coronary arteries. *Atherosclerosis*. 1982;41(2-3):337-47.
 43. Oviedo C, Maehara A, Mintz GS, Araki H, Choi SY, Tsujita K, et al. Intravascular ultrasound classification of plaque distribution in left main coronary artery bifurcations: where is the plaque really located? *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3(2):105-12.
 44. Colombo A, Al-Lamee R. Bifurcation lesions: an inside view. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3(2):94-6.
 45. Medina A, Martin P, Suarez de Lezo J, Amador C, Suarez de Lezo J, Pan M, et al. Vulnerable carina anatomy and ostial lesions in the left anterior descending coronary artery after floating-stent treatment. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(11):1240-9.
 46. Nakazawa G, Yazdani SK, Finn AV, Vorpahl M, Kolodgie FD, Virmani R. Pathological findings at bifurcation lesions: the impact of flow distribution on atherosclerosis and arterial healing after stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(16):1679-87.
 47. van der Giessen AG, Wentzel JJ, Meijboom WB, Mollet NR, van der Steen AF, van de Vosse FN, et al. Plaque and shear stress distribution in human coronary bifurcations: a multislice computed tomography study. *EuroIntervention*. 2009;4(5):654-61.
 48. Giannoglou GD, Antoniadis AP, Koskinas KC, Chatzizisis YS. Flow and atherosclerosis in coronary bifurcations. *EuroIntervention*. 2010;6 Suppl J(6):J16-23.

49. Feldman CL, Stone PH. Intravascular hemodynamic factors responsible for progression of coronary atherosclerosis and development of vulnerable plaque. *Curr Opin Cardiol.* 2000;15(6):430-40.
50. Papaioannou TG, Karatzis EN, Vavuranakis M, Lekakis JP, Stefanadis C. Assessment of vascular wall shear stress and implications for atherosclerotic disease. *Int J Cardiol.* 2006;113(1):12-8.
51. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *Jama.* 1999;282(21):2035-42.
52. Stone PH, Coskun AU, Yeghiazarians Y, Kinlay S, Popma JJ, Kuntz RE, et al. Prediction of sites of coronary atherosclerosis progression: In vivo profiling of endothelial shear stress, lumen, and outer vessel wall characteristics to predict vascular behavior. *Curr Opin Cardiol.* 2003;18(6):458-70.
53. Gimbrone MA, Jr., Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardena G. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;902:230-9; discussion 9-40.
54. Ku DN. Blood Flow in Arteries. *ANNUAL REVIEW OF FLUID MECHANICS.* 1997;29:399-434.
55. Nagel T, Resnick N, Dewey CF, Jr., Gimbrone MA, Jr. Vascular endothelial cells respond to spatial gradients in fluid shear stress by enhanced activation of transcription factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(8):1825-34.
56. Giannoglou GD, Soulis JV, Farmakis TM, Farmakis DM, Louridas GE. Haemodynamic factors and the important role of local low static pressure in coronary wall thickening. *Int J Cardiol.* 2002;86(1):27-40.
57. Buchanan JR, Jr., Kleinstreuer C, Truskey GA, Lei M. Relation between non-uniform hemodynamics and sites of altered permeability and lesion growth at the rabbit aorto-celiac junction. *Atherosclerosis.* 1999;143(1):27-40.
58. Sharma SK, Sweeny J, Kini AS. Coronary bifurcation lesions: a current update. *Cardiol Clin.* 2010;28(1):55-70.
59. Richter Y, Groothuis A, Seifert P, Edelman ER. Dynamic flow alterations dictate leukocyte adhesion and response to endovascular interventions. *J Clin Invest.* 2004;113(11):1607-14.
60. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003;349(14):1315-23.
61. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(25):2379-93.
62. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;350(3):221-31.
63. Gambillara V, Chambaz C, Montorzi G, Roy S, Stergiopoulos N, Silacci P. Plaque-prone hemodynamics impair endothelial function in pig carotid arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290(6):H2320-8.
64. Cheng C, van Haperen R, de Waard M, van Damme LC, Tempel D, Hanemaaijer L, et al. Shear stress affects the intracellular distribution of eNOS: direct demonstration by a novel in vivo technique. *Blood.* 2005;106(12):3691-8.
65. Ziegler T, Bouzourene K, Harrison VJ, Brunner HR, Hayoz D. Influence of oscillatory and unidirectional flow environments on the expression of endothelin and nitric oxide synthase in cultured endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18(5):686-92.

66. Qiu Y, Tarbell JM. Interaction between wall shear stress and circumferential strain affects endothelial cell biochemical production. *J Vasc Res.* 2000;37(3):147-57.
67. Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, Regar E, Barlis P, Wentzel J, Onuma Y, et al. In vivo assessment of high-risk coronary plaques at bifurcations with combined intravascular ultrasound and optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(4):473-82.
68. Tan WA, Tamai H, Park SJ, Plokker HW, Nobuyoshi M, Suzuki T, et al. Long-term clinical outcomes after unprotected left main trunk percutaneous revascularization in 279 patients. *Circulation.* 2001;104(14):1609-14.
69. Takaro T, Peduzzi P, Detre KM, Hultgren HN, Murphy ML, van der Bel-Kahn J, et al. Survival in subgroups of patients with left main coronary artery disease. Veterans Administration Cooperative Study of Surgery for Coronary Arterial Occlusive Disease. *Circulation.* 1982;66(1):14-22.
70. Bittl JA, He Y, Jacobs AK, Yancy CW, Normand SL. Bayesian methods affirm the use of percutaneous coronary intervention to improve survival in patients with unprotected left main coronary artery disease. *Circulation.* 2013;127(22):2177-85.
71. Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Buttner HJ, et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2008;359(7):688-96.
72. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;360(21):2165-75.
73. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2015.
74. D'Ascenzo F, Presutti DG, Picardi E, Moretti C, Omedè P, Sciuto F, et al. Prevalence and non-invasive predictors of left main or three-vessel coronary disease: evidence from a collaborative international meta-analysis including 22 740 patients. *Heart.* 2012;98(12):914-9.
75. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165.
76. de Feyter PJ, Serruys PW. Thrombolysis of acute total occlusion of the left main coronary artery in evolving myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1984;53(11):1727-8.
77. Quigley RL, Milano CA, Smith LR, White WD, Rankin JS, Glower DD. Prognosis and management of anterolateral myocardial infarction in patients with severe left main disease and cardiogenic shock. The left main shock syndrome. *Circulation.* 1993;88(5 Pt 2):II65-70.
78. Pappalardo A, Mamas MA, Imola F, Ramazzotti V, Manzoli A, Prati F, et al. Percutaneous coronary intervention of unprotected left main coronary artery disease as culprit lesion in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(6):618-26.
79. Nagaoka H, Ohnuki M, Hirooka K, Shimoyama T. [Emergency coronary artery bypass grafting for left main coronary artery disease]. *Kyobu Geka.* 1999;52(8 Suppl):634-8.
80. Nakanishi K, Oba O, Shichijo T, Nakai M, Sudo T, Kimura K. [Study on risk factors and late results of coronary artery bypass grafting for acute myocardial infarction]. *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi.* 1997;45(7):950-7.
81. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77.

82. Chang M, Lee CW, Ahn JM, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y, et al. Comparison of Outcome of Coronary Artery Bypass Grafting Versus Drug-Eluting Stent Implantation for Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol.* 2017;120(3):380-6.
83. Ramanathan K, Abel JG, Park JE, Fung A, Mathew V, Taylor CM, et al. Surgical Versus Percutaneous Coronary Revascularization in Patients With Diabetes and Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(24):2995-3006.
84. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet.* 1994;344(8922):563-70.
85. Thiele H, Oettel S, Jacobs S, Hambrecht R, Sick P, Gummert JF, et al. Comparison of bare-metal stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: a 5-year follow-up. *Circulation.* 2005;112(22):3445-50.
86. Taggart DP, Kaul S, Boden WE, Ferguson TB, Jr., Guyton RA, Mack MJ, et al. Revascularization for unprotected left main stem coronary artery stenosis stenting or surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(9):885-92.
87. Mehilli J, Kastrati A, Byrne RA, Bruskina O, Iijima R, Schulz S, et al. Paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(19):1760-8.
88. O'Keefe JH, Jr., Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Giorgi LV, et al. Left main coronary angioplasty: early and late results of 127 acute and elective procedures. *Am J Cardiol.* 1989;64(3):144-7.
89. Stertz SH, Myler RK, Insel H, Wallsh E, Rossi P. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in left main stem coronary stenosis: a five-year appraisal. *Int J Cardiol.* 1985;9(2):149-59.
90. Tommaso CL, Vogel JH, Vogel RA. Coronary angioplasty in high-risk patients with left main coronary stenosis: results from the National Registry of Elective Supported Angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1992;25(3):169-73.
91. Takagi T, Stankovic G, Finci L, Toutouzas K, Chieffo A, Spanos V, et al. Results and long-term predictors of adverse clinical events after elective percutaneous interventions on unprotected left main coronary artery. *Circulation.* 2002;106(6):698-702.
92. Park SJ, Hong MK, Lee CW, Kim JJ, Song JK, Kang DH, et al. Elective stenting of unprotected left main coronary artery stenosis: effect of debulking before stenting and intravascular ultrasound guidance. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(4):1054-60.
93. Silvestri M, Barragan P, Sainsous J, Bayet G, Simeoni JB, Roquebert PO, et al. Unprotected left main coronary artery stenting: immediate and medium-term outcomes of 140 elective procedures. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(6):1543-50.
94. Lopez JJ, Ho KK, Stoler RC, Caputo RP, Carrozza JP, Kuntz RE, et al. Percutaneous treatment of protected and unprotected left main coronary stenoses with new devices: immediate angiographic results and intermediate-term follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(2):345-52.
95. Black A, Cortina R, Bossi I, Choussat R, Fajadet J, Marco J. Unprotected left main coronary artery stenting: correlates of midterm survival and impact of patient selection. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(3):832-8.
96. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation.* 2003;108(7):788-94.
97. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002;346(23):1773-80.

98. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2010;31(20):2501-55.
99. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77.
100. Onuma Y, Girasis C, Piazza N, Garcia-Garcia HM, Kukreja N, Garg S, et al. Long-term clinical results following stenting of the left main stem: insights from RESEARCH (Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital) and T-SEARCH (Taxis-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital) Registries. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(6):584-94.
101. Seung KB, Park DW, Kim YH, Lee SW, Lee CW, Hong MK, et al. Stents versus coronary-artery bypass grafting for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2008;358(17):1781-92.
102. Pandya SB, Kim YH, Meyers SN, Davidson CJ, Flaherty JD, Park DW, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in unprotected left main coronary artery stenosis a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(6):602-11.
103. Chieffo A, Magni V, Latib A, Maisano F, Ielasi A, Montorfano M, et al. 5-year outcomes following percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation versus coronary artery bypass graft for unprotected left main coronary artery lesions the Milan experience. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(6):595-601.
104. Naik H, White AJ, Chakravarty T, Forrester J, Fontana G, Kar S, et al. A meta-analysis of 3,773 patients treated with percutaneous coronary intervention or surgery for unprotected left main coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(8):739-47.
105. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation*. 2010;121(24):2645-53.
106. Buszman PE, Kiesz SR, Bochenek A, Peszek-Przybyla E, Szkrobka I, Debinski M, et al. Acute and late outcomes of unprotected left main stenting in comparison with surgical revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(5):538-45.
107. Valgimigli M, van Mieghem CA, Ong AT, Aoki J, Granillo GA, McFadden EP, et al. Short- and long-term clinical outcome after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: insights from the Rapamycin-Eluting and Taxis Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital registries (RESEARCH and T-SEARCH). *Circulation*. 2005;111(11):1383-9.
108. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Moretti C, Meliga E, Agostoni P, Valgimigli M, et al. A collaborative systematic review and meta-analysis on 1278 patients undergoing percutaneous drug-eluting stenting for unprotected left main coronary artery disease. *Am Heart J*. 2008;155(2):274-83.
109. Boudriot E, Thiele H, Walther T, Liebetrau C, Boeckstegers P, Pohl T, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(5):538-45.
110. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Genereux P, Puskas J, et al. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(23):2223-35.

111. Makikallio T, Holm NR, Lindsay M, Spence MS, Erglis A, Menown IB, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;388(10061):2743-52.
112. Holm NR, Mäkikallio T, Lindsay MM, Spence MS, Erglis A, Menown IBA, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in the treatment of unprotected left main stenosis: updated 5-year outcomes from the randomised, non-inferiority NOBLE trial. *Lancet*. 2020;395(10219):191-9.
113. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *Circulation*. 2014;129(23):2388-94.
114. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381(9867):629-38.
115. Giacoppo D, Colleran R, Cassese S, Frangieh AH, Wiebe J, Joner M, et al. Percutaneous Coronary Intervention vs Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Left Main Coronary Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA cardiology*. 2017;2(10):1079-88.
116. Thuijs D, Kappetein AP, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *Lancet*. 2019;394(10206):1325-34.
117. Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2011;364(18):1718-27.
118. Ahn JM, Roh JH, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee PH, et al. Randomized Trial of Stents Versus Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease: 5-Year Outcomes of the PRECOMBAT Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2198-206.
119. Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, Pocock SJ, Morice MC, Puskas J, et al. Five-Year Outcomes after PCI or CABG for Left Main Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1820-30.
120. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2003;138(10):777-86.
121. Dibra A, Kastrati A, Alfonso F, Seyfarth M, Perez-Vizcayno MJ, Mehilli J, et al. Effectiveness of drug-eluting stents in patients with bare-metal in-stent restenosis: meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):616-23.
122. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schuhlen H, Neumann FJ, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation*. 2001;103(23):2816-21.
123. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Dotzer F, Hausleiter J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(8):1283-8.
124. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzenbichler B, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013;382(9906):1714-22.

125. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9591):937-48.
126. Mehilli J, Pache J, Abdel-Wahab M, Schulz S, Byrne RA, Tiroch K, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in saphenous vein graft lesions (ISAR-CABG): a randomised controlled superiority trial. *Lancet*. 2011;378(9796):1071-8.
127. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation*. 2009;119(25):3198-206.
128. Kalesan B, Pilgrim T, Heinemann K, Raber L, Stefanini GG, Valgimigli M, et al. Comparison of drug-eluting stents with bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(8):977-87.
129. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*. 2007;369(9562):667-78.
130. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, Kelbaek H, Schlij M, Thuesen L, et al. Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *Archives of internal medicine*. 2012;172(8):611-21; discussion 21-2.
131. Stefanini GG, Holmes DR, Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 2013;368(3):254-65.
132. Stefanini GG, Byrne RA, Serruys PW, de Waha A, Meier B, Massberg S, et al. Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials. *Eur Heart J*. 2012;33(10):1214-22.
133. Stefanini GG, Baber U, Windecker S, Morice MC, Sartori S, Leon MB, et al. Safety and efficacy of drug-eluting stents in women: a patient-level pooled analysis of randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9908):1879-88.
134. Planer D, Smits PC, Kereiakes DJ, Kedhi E, Fahy M, Xu K, et al. Comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients with acute and stable coronary syndromes: pooled results from the SPIRIT (A Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) and COMPARE (A Trial of Everolimus-Eluting Stents and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice) Trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(10):1104-15.
135. Park KW, Kang SH, Velders MA, Shin DH, Hahn S, Lim WH, et al. Safety and efficacy of everolimus- versus sirolimus-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of 11 randomized trials. *Am Heart J*. 2013;165(2):241-50 e4.
136. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA*. 2013;310(14):1462-72.
137. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012;125(23):2873-91.
138. Dangas GD, Serruys PW, Kereiakes DJ, Hermiller J, Rizvi A, Newman W, et al. Meta-analysis of everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease: final 3-year results of the SPIRIT clinical trials program (Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(9):914-22.

139. Baber U, Mehran R, Sharma SK, Brar S, Yu J, Suh JW, et al. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(15):1569-77.
140. Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, Heg D, Buszman P, Linke A, et al. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378(9807):1940-8.
141. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9824):1393-402.
142. Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, Fusaro M, Kumar S, Hannan EL, et al. Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013;347:f6625.
143. Song PS, Ryu DR, Song YB, Hahn JY, Choi JH, Choi SH, et al. Long-term outcomes of sirolimus-eluting stents vs. paclitaxel-eluting stents in unprotected left main coronary artery bifurcation lesions. *Clinical cardiology*. 2011;34(6):378-83.
144. Mehilli J, Richardt G, Valgimigli M, Schulz S, Singh A, Abdel-Wahab M, et al. Zotarolimus- versus everolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(22):2075-82.
145. Cassese S, Kufner S, Xhepa E, Byrne RA, Kreutzer J, Ibrahim T, et al. Three-year efficacy and safety of new- versus early-generation drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease insights from the ISAR-LEFT MAIN and ISAR-LEFT MAIN 2 trials. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2015.
146. Tsuchikane E, Aizawa T, Tamai H, Igarashi Y, Kawajiri K, Ozawa N, et al. Pre-drug-eluting stent debulking of bifurcated coronary lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(20):1941-5.
147. Erglis A. Arterial scoring: cosmetic or curative. Presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics. San Francisco, CA, USA, 21–25 September (2009).
148. Mauri L, Bonan R, Weiner BH, Legrand V, Bassand JP, Popma JJ, et al. Cutting balloon angioplasty for the prevention of restenosis: results of the Cutting Balloon Global Randomized Trial. *Am J Cardiol*. 2002;90(10):1079-83.
149. Albiero R, Silber S, Di Mario C, Cernigliaro C, Battaglia S, Reimers B, et al. Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT). *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(6):943-9.
150. Ozaki Y, Lemos PA, Yamaguchi T, Suzuki T, Nakamura M, Ismail TF, et al. A quantitative coronary angiography-matched comparison between a prospective randomised multicentre cutting balloon angioplasty and bare metal stent trial (REDUCE III) and the Rapamycin-Eluting Stent Evaluation At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *EuroIntervention*. 2010;6(3):400-6.
151. Ormiston JA, Serruys PW. Bioabsorbable coronary stents. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2(3):255-60.
152. Zartner P, Cesnjevar R, Singer H, Weyand M. First successful implantation of a biodegradable metal stent into the left pulmonary artery of a preterm baby. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;66(4):590-4.
153. Crystal MA, Ing FF. Pediatric interventional cardiology: 2009. *Curr Opin Pediatr*. 2009;22(5):567-72.

154. Kimura T, Abe K, Shizuta S, Odashiro K, Yoshida Y, Sakai K, et al. Long-term clinical and angiographic follow-up after coronary stent placement in native coronary arteries. *Circulation*. 2002;105(25):2986-91.
155. Garg S, Bourantas C, Serruys PW. New concepts in the design of drug-eluting coronary stents. *Nature reviews Cardiology*. 2013;10(5):248-60.
156. Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K, Kawashima A, Matsui S, et al. Initial and 6-month results of biodegradable poly-l-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation*. 2000;102(4):399-404.
157. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet*. 2008;371(9616):899-907.
158. Ormiston JA, Webster MW, Armstrong G. First-in-human implantation of a fully bioabsorbable drug-eluting stent: the BVS poly-L-lactic acid everolimus-eluting coronary stent. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;69(1):128-31.
159. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, Regar E, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet*. 2009;373(9667):897-910.
160. Erbel R, Di Mario C, Bartunek J, Bonnier J, de Bruyne B, Eberli FR, et al. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet*. 2007;369(9576):1869-75.
161. Haude M, Erbel R, Erne P, Verheye S, Degen H, Bose D, et al. Safety and performance of the drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS) in patients with de-novo coronary lesions: 12 month results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial. *Lancet*. 2013;381(9869):836-44.
162. Grube E, Sonoda S, Ikeno F, Honda Y, Kar S, Chan C, et al. Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. *Circulation*. 2004;109(18):2168-71.
163. Verheye S, Ormiston JA, Stewart J, Webster M, Sanidas E, Costa R, et al. A next-generation bioresorbable coronary scaffold system: from bench to first clinical evaluation: 6- and 12-month clinical and multimodality imaging results. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(1):89-99.
164. Genereux P, Kumsars I, Lesiak M, Kini A, Fontos G, Slagboom T, et al. A randomized trial of a dedicated bifurcation stent versus provisional stenting in the treatment of coronary bifurcation lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(6):533-43.
165. Magro M, Girasis C, Bartorelli AL, Tarantini G, Russo F, Trabattoni D, et al. Acute procedural and six-month clinical outcome in patients treated with a dedicated bifurcation stent for left main stem disease: the TRYTON LM multicentre registry. *EuroIntervention*. 2013;8(11):1259-69.
166. Briguori C, Visconti G, Donahue M, Focaccio A, Mitomo S, Kawamoto H, et al. The STENTYS(R) paclitaxel-eluting stent in the treatment of unprotected distal left main. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;86(3):E131-9.
167. Gil RJ, Bil J, Grundeken MJ, Inigo Garcia LA, Vassilev D, Kern A, et al. Long-term effectiveness and safety of the sirolimus-eluting BiOSS LIM(R) dedicated bifurcation stent in the treatment of distal left main stenosis: an international registry. *EuroIntervention*. 2016;12(10):1246-54.
168. Lassen JF, Holm NR, Banning A, Burzotta F, Lefevre T, Chieffo A, et al. Percutaneous coronary intervention for coronary bifurcation disease: 11th consensus document from the European Bifurcation Club. *EuroIntervention*. 2016;12(1):38-46.

169. Tiroch K, Mehilli J, Byrne RA, Schulz S, Massberg S, Laugwitz KL, et al. Impact of coronary anatomy and stenting technique on long-term outcome after drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(1):29-36.
170. Palmerini T, Sangiorgi D, Marzocchi A, Tamburino C, Sheiban I, Margheri M, et al. Ostial and midshaft lesions vs. bifurcation lesions in 1111 patients with unprotected left main coronary artery stenosis treated with drug-eluting stents: results of the survey from the Italian Society of Invasive Cardiology. *Eur Heart J.* 2009;30(17):2087-94.
171. Chieffo A, Stankovic G, Bonizzoni E, Tsagalou E, Iakovou I, Montorfano M, et al. Early and mid-term results of drug-eluting stent implantation in unprotected left main. *Circulation.* 2005;111(6):791-5.
172. Kim YH, Dangas GD, Solinas E, Aoki J, Parise H, Kimura M, et al. Effectiveness of drug-eluting stent implantation for patients with unprotected left main coronary artery stenosis. *Am J Cardiol.* 2008;101(6):801-6.
173. Meliga E, Garcia-Garcia HM, Valgimigli M, Chieffo A, Biondi-Zoccai G, Maree AO, et al. Longest available clinical outcomes after drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease: the DELFT (Drug Eluting stent for LeFT main) Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(23):2212-9.
174. Palmerini T, Marzocchi A, Marzocchini C, Ortolani P, Saia F, Bacchi-Reggiani L, et al. Preprocedural levels of C-reactive protein and leukocyte counts predict 9-month mortality after coronary angioplasty for the treatment of unprotected left main coronary artery stenosis. *Circulation.* 2005;112(15):2332-8.
175. Park SJ, Kim YH, Lee BK, Lee SW, Lee CW, Hong MK, et al. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(3):351-6.
176. Colombo A, Moses JW, Morice MC, Ludwig J, Holmes DR, Jr., Spanos V, et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation.* 2004;109(10):1244-9.
177. Chieffo A, Park SJ, Valgimigli M, Kim YH, Daemen J, Sheiban I, et al. Favorable long-term outcome after drug-eluting stent implantation in nonbifurcation lesions that involve unprotected left main coronary artery: a multicenter registry. *Circulation.* 2007;116(2):158-62.
178. Lefevre T, Girasis C, Lassen JF. Differences between the left main and other bifurcations. *EuroIntervention.* 2015;11 Suppl V:V106-10.
179. Ielasi A, Takagi K, Latib A, Basavarajiah S, Figini F, Carlino M, et al. Long-term clinical outcomes following drug-eluting stent implantation for unprotected distal trifurcation left main disease: the Milan-New Tokyo (MITO) registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83(4):530-8.
180. Kubo S, Kadota K, Sabbah M, Otsuru S, Hasegawa D, Habara S, et al. Clinical and angiographic outcomes after drug-eluting stent implantation with triple-kissing-balloon technique for left main trifurcation lesion: comparison of single-stent and multi-stent procedures. *J Invasive Cardiol.* 2014;26(11):571-8.
181. Girasis C, Farooq V, Diletti R, Muramatsu T, Bourantas CV, Onuma Y, et al. Impact of 3-dimensional bifurcation angle on 5-year outcome of patients after percutaneous coronary intervention for left main coronary artery disease: a substudy of the SYNTAX trial (synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery). *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(12):1250-60.
182. Amemiya K, Domei T, Iwabuchi M, Shirai S, Ando K, Goya M, et al. Impact of the bifurcation angle on major cardiac events after cross-over single stent strategy in unprotected left main bifurcation lesions: 3-dimensional quantitative coronary angiographic analysis. *American journal of cardiovascular disease.* 2014;4(4):168-76.

183. Rab T, Sheiban I, Louvard Y, Sawaya FJ, Zhang JJ, Chen SL. Current Interventions for the Left Main Bifurcation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(9):849-65.
184. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, Erglis A, Kumsars I, Narbutė I, et al. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation.* 2006;114(18):1955-61.
185. Jensen JS, Galloe A, Lassen JF, Erglis A, Kumsars I, Steigen TK, et al. Safety in simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions. The nordic bifurcation study 14-month follow-up results. *EuroIntervention.* 2008;4(2):229-33.
186. Yamashita T, Nishida T, Adamian MG, Briguori C, Vaghetti M, Corvaja N, et al. Bifurcation lesions: two stents versus one stent--immediate and follow-up results. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(5):1145-51.
187. Pan M, de Lezo JS, Medina A, Romero M, Segura J, Pavlovic D, et al. Rapamycin-eluting stents for the treatment of bifurcated coronary lesions: a randomized comparison of a simple versus complex strategy. *Am Heart J.* 2004;148(5):857-64.
188. Niemela M, Kervinen K, Erglis A, Holm NR, Maeng M, Christiansen EH, et al. Randomized comparison of final kissing balloon dilatation versus no final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting: the Nordic-Baltic Bifurcation Study III. *Circulation.* 2011;123(1):79-86.
189. Colombo A, Bramucci E, Sacca S, Violini R, Lettieri C, Zanini R, et al. Randomized study of the crush technique versus provisional side-branch stenting in true coronary bifurcations: the CACTUS (Coronary Bifurcations: Application of the Crushing Technique Using Sirolimus-Eluting Stents) Study. *Circulation.* 2009;119(1):71-8.
190. Hildick-Smith D, de Belder AJ, Cooter N, Curzen NP, Clayton TC, Oldroyd KG, et al. Randomized trial of simple versus complex drug-eluting stenting for bifurcation lesions: the British Bifurcation Coronary Study: old, new, and evolving strategies. *Circulation.* 2010;121(10):1235-43.
191. Gao Z, Yang YJ, Gao RL. Comparative study of simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions in daily practice in Chinese patients. *Clinical cardiology.* 2008;31(7):317-22.
192. Ferenc M, Gick M, Kienzle RP, Bestehorn HP, Werner KD, Comberg T, et al. Randomized trial on routine vs. provisional T-stenting in the treatment of de novo coronary bifurcation lesions. *Eur Heart J.* 2008;29(23):2859-67.
193. Erglis A, Kumsars I, Niemela M, Kervinen K, Maeng M, Lassen JF, et al. Randomized comparison of coronary bifurcation stenting with the crush versus the culotte technique using sirolimus eluting stents: the Nordic stent technique study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2(1):27-34.
194. Chen SL, Zhang JJ, Ye F, Chen YD, Patel T, Kawajiri K, et al. Study comparing the double kissing (DK) crush with classical crush for the treatment of coronary bifurcation lesions: the DKCRUSH-1 Bifurcation Study with drug-eluting stents. *Eur J Clin Invest.* 2008;38(6):361-71.
195. Ge L, Iakovou I, Cosgrave J, Agostoni P, Airolidi F, Sangiorgi GM, et al. Treatment of bifurcation lesions with two stents: one year angiographic and clinical follow up of crush versus T stenting. *Heart.* 2006;92(3):371-6.
196. Ge L, Airolidi F, Iakovou I, Cosgrave J, Michev I, Sangiorgi GM, et al. Clinical and angiographic outcome after implantation of drug-eluting stents in bifurcation lesions with the crush stent technique: importance of final kissing balloon post-dilatation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(4):613-20.
197. Tsuchida K, Colombo A, Lefevre T, Oldroyd KG, Guetta V, Guagliumi G, et al. The clinical outcome of percutaneous treatment of bifurcation lesions in multivessel coronary artery

- disease with the sirolimus-eluting stent: insights from the Arterial Revascularization Therapies Study part II (ARTS II). *Eur Heart J*. 2007;28(4):433-42.
198. Anzuini A, Briguori C, Rosanio S, Tocchi M, Pagnotta P, Bonnier H, et al. Immediate and long-term clinical and angiographic results from Wiktor stent treatment for true bifurcation narrowings. *Am J Cardiol*. 2001;88(11):1246-50.
199. Al Suwaidi J, Berger PB, Rihal CS, Garratt KN, Bell MR, Ting HH, et al. Immediate and long-term outcome of intracoronary stent implantation for true bifurcation lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(4):929-36.
200. Baber U, Kini AS, Sharma SK. Stenting of complex lesions: an overview. *Nature reviews Cardiology*. 2010;7(9):485-96.
201. Chen SL, Zhang Y, Xu B, Ye F, Zhang J, Tian N, et al. Five-year clinical follow-up of unprotected left main bifurcation lesion stenting: one-stent versus two-stent techniques versus double-kissing crush technique. *EuroIntervention*. 2012;8(7):803-14.
202. Ng W, Lundstrom R, McNulty E. Impact of stenting technique and bifurcation anatomy on long-term outcomes of PCI for distal unprotected left main coronary disease. *J Invasive Cardiol*. 2013;25(1):23-7.
203. Siotia A, Morton AC, Malkin CJ, Raina T, Gunn J. Simultaneous kissing drug-eluting stents to treat unprotected left main stem bifurcation disease: medium term outcome in 150 consecutive patients. *EuroIntervention*. 2012;8(6):691-700.
204. Chen SL, Xu B, Han YL, Sheiban I, Zhang JJ, Ye F, et al. Comparison of double kissing crush versus Culotte stenting for unprotected distal left main bifurcation lesions: results from a multicenter, randomized, prospective DKCRUSH-III study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(14):1482-8.
205. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, Ntalianis A, Chlouverakis G, Sarno G, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation*. 2009;120(15):1505-12.
206. de la Torre Hernandez JM, Hernandez Hernandez F, Alfonso F, Rumoroso JR, Lopez-Palop R, Sadaba M, et al. Prospective application of pre-defined intravascular ultrasound criteria for assessment of intermediate left main coronary artery lesions results from the multicenter LITRO study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):351-8.
207. Oyama J, Lee MS. Unprotected left main PCI: status report 2013. *J Invasive Cardiol*. 2013;25(9):478-82.
208. Bruyne BdPNHJ. *Coronary pressure*. Dordrecht; London: Kluwer Academic Publishers; 2000.
209. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(21):2105-11.
210. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3):213-24.
211. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, van Nunen LX, Escaned J, Albertsson P, 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):3182-8.
212. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, et al. 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;56(3):177-84.

213. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, Barbato E, Baumbach A, Engstrom T, 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.
214. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367(11):991-1001.
215. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1208-17.
216. Zimmermann FM, De Bruyne B, Pijls NH, Desai M, Oldroyd KG, Park SJ, et al. Rationale and design of the Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) 3 Trial: a comparison of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery in patients with multivessel coronary artery disease. *Am Heart J*. 2015;170(4):619-26 e2.
217. Bech GJ, Droste H, Pijls NH, De Bruyne B, Bonnier JJ, Michels HR, et al. Value of fractional flow reserve in making decisions about bypass surgery for equivocal left main coronary artery disease. *Heart*. 2001;86(5):547-52.
218. Ahn JM, Yoon SH, Roh JH, Lee PH, Chang M, Park HW, et al. Trends in Outcomes of Revascularization for Left Main Coronary Disease or Three-Vessel Disease With the Routine Incorporation of Fractional Flow Reserve in Real Practice. *Am J Cardiol*. 2015;116(8):1163-71.
219. Sen S, Escaned J, Malik IS, Mikhail GW, Foale RA, Mila R, 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):1392-402.
220. Nakazato R, Park HB, Berman DS, Gransar H, Koo BK, Erglis A, et al. Noninvasive fractional flow reserve derived from computed tomography angiography for coronary lesions of intermediate stenosis severity: results from the DeFACTO study. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2013;6(6):881-9.
221. Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, Jegere S, Kim HS, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(19):1989-97.
222. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(1):29-38.
223. Mintz GS, Garcia-Garcia HM, Nicholls SJ, Weissman NJ, Bruining N, Crowe T, et al. Clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound regression/progression studies. *EuroIntervention*. 2011;6(9):1123-30, 9.
224. Casella G, Klauss V, Ottani F, Siebert U, Sangiorgio P, Bracchetti D. Impact of intravascular ultrasound-guided stenting on long-term clinical outcome: a meta-analysis of available studies comparing intravascular ultrasound-guided and angiographically guided stenting. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;59(3):314-21.
225. Parise H, Maehara A, Stone GW, Leon MB, Mintz GS. Meta-analysis of randomized studies comparing intravascular ultrasound versus angiographic guidance of percutaneous coronary intervention in pre-drug-eluting stent era. *Am J Cardiol*. 2011;107(3):374-82.

226. Zhang Y, Farooq V, Garcia-Garcia HM, Bourantas CV, Tian N, Dong S, et al. Comparison of intravascular ultrasound versus angiography-guided drug-eluting stent implantation: a meta-analysis of one randomised trial and ten observational studies involving 19,619 patients. *EuroIntervention*. 2012;8(7):855-65.
227. Park SJ, Kim YH, Park DW, Lee SW, Kim WJ, Suh J, et al. Impact of intravascular ultrasound guidance on long-term mortality in stenting for unprotected left main coronary artery stenosis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2(3):167-77.
228. Witzenbichler B, Maehara A, Weisz G, Neumann FJ, Rinaldi MJ, Metzger DC, et al. Relationship between intravascular ultrasound guidance and clinical outcomes after drug-eluting stents: the assessment of dual antiplatelet therapy with drug-eluting stents (ADAPT-DES) study. *Circulation*. 2014;129(4):463-70.
229. Hur SH, Kang SJ, Kim YH, Ahn JM, Park DW, Lee SW, et al. Impact of intravascular ultrasound-guided percutaneous coronary intervention on long-term clinical outcomes in a real world population. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;81(3):407-16.
230. Claessen BE, Mehran R, Mintz GS, Weisz G, Leon MB, Dogan O, et al. Impact of intravascular ultrasound imaging on early and late clinical outcomes following percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(9):974-81.
231. Furukawa E, Hibi K, Kosuge M, Nakatogawa T, Toda N, Takamura T, et al. Intravascular ultrasound predictors of side branch occlusion in bifurcation lesions after percutaneous coronary intervention. *Circ J*. 2005;69(3):325-30.
232. Hahn JY, Song YB, Lee SY, Choi JH, Choi SH, Kim DK, et al. Serial intravascular ultrasound analysis of the main and side branches in bifurcation lesions treated with the T-stenting technique. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(2):110-7.
233. Kim SH, Kim YH, Kang SJ, Park DW, Lee SW, Lee CW, et al. Long-term outcomes of intravascular ultrasound-guided stenting in coronary bifurcation lesions. *Am J Cardiol*. 2010;106(5):612-8.
234. Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V, Wongpraparut N, Leesar MA. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation*. 2004;110(18):2831-6.
235. Han SH, Puma J, Garcia-Garcia HM, Nasu K, Margolis P, Leon MB, et al. Tissue characterisation of atherosclerotic plaque in coronary artery bifurcations: an intravascular ultrasound radiofrequency data analysis in humans. *EuroIntervention*. 2010;6(3):313-20.
236. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra HG, et al. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(12):1058-72.
237. Cassar A, Matsuo Y, Herrmann J, Li J, Lennon RJ, Gulati R, et al. Coronary atherosclerosis with vulnerable plaque and complicated lesions in transplant recipients: new insight into cardiac allograft vasculopathy by optical coherence tomography. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2610-7.
238. Alfonso F, Dutary J, Paulo M, Gonzalo N, Perez-Vizcayno MJ, Jimenez-Quevedo P, et al. Combined use of optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging in patients undergoing coronary interventions for stent thrombosis. *Heart*. 2012;98(16):1213-20.
239. Fujino Y, Bezerra HG, Attizzani GF, Wang W, Yamamoto H, Chamie D, et al. Frequency-domain optical coherence tomography assessment of unprotected left main coronary artery disease—a comparison with intravascular ultrasound. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(3):E173-83.

240. Taylor HA, Deumite NJ, Chaitman BR, Davis KB, Killip T, Rogers WJ. Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation*. 1989;79(6):1171-9.
241. El-Menyar AA, Al Suwaidi J, Holmes DR, Jr. Left main coronary artery stenosis: state-of-the-art. *Current problems in cardiology*. 2007;32(3):103-93.
242. Erglis A, Narbute I, Kumsars I, Jegere S, Mintale I, Zakke I, et al. A randomized comparison of paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents for treatment of unprotected left main coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(6):491-7.
243. Narbute I, Jegere S, Kumsars I, Mintale I, Zakke I, Bumeistere K, et al. Are paclitaxel-eluting stents better in unprotected left main coronary artery disease? Three-year clinical and intravascular imaging results from a randomized study. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2011;47(10):536-43.
244. Stone GW, Moses JW, Leon MB. Left main drug-eluting stents: natural progression or a bridge too far? *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(6):498-500.
245. Fassa AA, Wagatsuma K, Higano ST, Mathew V, Barsness GW, Lennon RJ, et al. Intravascular ultrasound-guided treatment for angiographically indeterminate left main coronary artery disease: a long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(2):204-11.
246. Abizaid AS, Mintz GS, Abizaid A, Mehran R, Lansky AJ, Pichard AD, et al. One-year follow-up after intravascular ultrasound assessment of moderate left main coronary artery disease in patients with ambiguous angiograms. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(3):707-15.
247. Chieffo A, Meliga E, Latib A, Park SJ, Onuma Y, Capranzano P, et al. Drug-eluting stent for left main coronary artery disease. The DELTA registry: a multicenter registry evaluating percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for left main treatment. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(7):718-27.
248. Chieffo A, Tanaka A, Giustino G, Briede I, Sawaya FJ, Daemen J, et al. The DELTA 2 Registry: A Multicenter Registry Evaluating Percutaneous Coronary Intervention With New-Generation Drug-Eluting Stents in Patients With Obstructive Left Main Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(23):2401-10.
249. Burzotta F, Lassen JF, Banning AP, Lefèvre T, Hildick-Smith D, Chieffo A, et al. Percutaneous coronary intervention in left main coronary artery disease: the 13th consensus document from the European Bifurcation Club. *EuroIntervention*. 2018;14(1):112-20.
250. Naganuma T, Chieffo A, Meliga E, Capodanno D, Park SJ, Onuma Y, et al. Long-term clinical outcomes after percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for ostial/midshaft lesions in unprotected left main coronary artery from the DELTA registry: a multicenter registry evaluating percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for left main treatment. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(4):354-61.
251. Cheng Y, Ferrone M, Wang Q, Perkins LEL, McGregor J, Redfors B, et al. Impact of Coronary Atherosclerosis on Bioresorbable Vascular Scaffold Resorption and Vessel Wall Integration. *JACC Basic to translational science*. 2020;5(6):619-29.
252. Nerlekar N, Cheshire CJ, Verma KP, Ithdayhid AR, McCormick LM, Cameron JD, et al. Intravascular ultrasound guidance improves clinical outcomes during implantation of both first- and second-generation drug-eluting stents: a meta-analysis. *EuroIntervention*. 2017;12(13):1632-42.
253. Case BC, Yerasi C, Forrestal BJ, Shlofmitz E, Garcia-Garcia HM, Mintz GS, et al. Intravascular ultrasound guidance in the evaluation and treatment of left main coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2021;325:168-75.
254. Tan Q, Wang Q, Liu D, Zhang S, Zhang Y, Li Y. Intravascular ultrasound-guided unprotected left main coronary artery stenting in the elderly. *Saudi medical journal*. 2015;36(5):549-53.

255. Liu XM, Yang ZM, Liu XK, Zhang Q, Liu CQ, Han QL, et al. Intravascular ultrasound-guided drug-eluting stent implantation for patients with unprotected left main coronary artery lesions: A single-center randomized trial. *Anatolian journal of cardiology*. 2019;21(2):83-90.