

**Latvijas Universitāte**

**Medicīnas fakultāte**

**Sarežģītu sirds vainagartēriju  
bojājumu ārstēšana ar perkutāno  
koronāro intervenci un restenoze**

**Promocijas darbs**

**Andrejs Ērglis**

**Rīga**

**2006. gads**

Promocijas darbs izstrādāts Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcā, Latvijas Kardioloģijas centrā, Latvijas Kardioloģijas institūtā.

**Promocijas darba vadītājs:**

LZA korespondētājloceklis, Asoc. Profesors, Dr.med.

**Uldis Kalniņš†**

LU Medicīnas fakultāte

Latvijas Kardioloģijas centrs

**Promocijas darba konsultants:**

MRACP, FRACP, FACC

**Andris Saltups**

Cabrini Medical Centre, Melbourne, Australia

**Zinātniskā konsultante:**

LZA īstenā locekle, Professore, Dr.hab.med.

**Vera Rudzīte**

LU Latvijas Kardioloģijas institūts

**Oficiālie recenzenti:**

Profesore, Dr.hab.med.

**Renāte Ligere**

LU Medicīnas fakultāte

Profesors, Dr.hab.med.

**Ivars Siliņš**

RSU Medicīnas fakultāte

Dr.med., FESC, FACC

**Jan Kovac**

University Hospitals of Leicester, UK

*Veltīts manam skolotājam profesoram  
Uldim Kalniņam un manai mammai Asjai,  
manai ģimenei, kolēģiem un maniem  
skolniekiem, kuri tieši ir bijuši mani lielākie  
skolotāji.*

*Kuries  
slīpā lietū, mana uguns,  
kuries.*

*Buries  
pāri senču kauliem,  
mana sirdsapziņa,  
buries.*

*Kur ies  
mana tauta,  
mana dūša  
tur ies.*

*Turies  
debesīs un zemē,  
mana nolemtība,  
turies.*

*/O. Vācietis/*

## Pateicības

Paldies visiem, kas palīdzēja šī darba tapšanā.

Pirmkārt, paldies manam pirmajam skolotājam un darba vadītājam, nu jau aizsaulē aizgājušam profesoram Uldim Kalniņam. Mūsu neskaitāmajās diskusijās un arī strīdos par Latvijas kardioloģijas un, īpaši, invazīvās kardioloģijas attīstību dzima pārliecība ne tikai par to, ko darām, bet arī šaubas – kā. Pateicoties profesora neatlaidībai un pedantiskumam mēs spējām uzņemt risku un, plecu pie pleca strādājot, arī vairumu ideju realizēt. Joprojām apbrīnoju profesora gudrību un tālredzību, kā arī lielo uzņēmību un spēju celt un veidot tur, kur citi to nav spējuši. Gribētu uzskatīt, ka promocijas darbs ir arī apliecinājums, ka profesora aizsāktais turpināsies un Latvijas kardioloģiju sagaida stabila izaugsme.

Tāpat gribu apliecināt manu cieņu un pateikties pasaules latviešiem – kardiologiem Andrim Saltupam un Edvīnam Blumbergam, angiķirurgam Kristapam Zariņam, kuri vienmēr centās atbalstīt Latvijas medicīnas un kardioloģijas attīstību. Šo kolēģu profesionālais, emocionālais un arī materiālais atbalsts bija nenovērtējams deviņdesmito gadu sākumā, kad invazīvā kardioloģija Latvijā bija vēl tikai šūpulī un kad nākotnes vīzijas reizēm bija neskaidras un pat visai pesimistiskas. Par Andri Saltupu vispār ir īpašs stāsts. Viņa un Vitas Saltupas devums manā personīgajā attīstībā gan profesionālā, gan pasaules redzējumā nav pārvērtējams. Paldies.

Paldies Hansam, Rutai un Filipam, lai viņiem veicas.

Paldies manam skolotājam Žakam Kūlenam (*Jacques J. Koolen*).

Pateicība arī visiem Latvijas Kardioloģijas centra un Latvijas Kardioloģijas institūta kolēģiem par ieguldīto darbu rezultātu tapšanā. Paldies maniem labiem draugiem, kolēģiem un balstiem Ivetai Mintālei, Iljam Zakkem. Paldies maniem skolotājiem un draugiem Jurim Jansonam un Andim Dombrovskim. Paldies maniem pirmajiem skolniekiem, palīgiem un draugiem Indulim Kumsāram un Kārlim Trušinskim. Paldies Aigaram Lismanim, Artim Kalniņam, Vilnim Dzērvem un visiem, visiem citiem. Liels paldies arī visām mūsu centra medicīnas māsām.

Paldies Arnoldam Atim Veinbergam.

Liels paldies par neatlaidību, iedrošinājumu un atbalstu profesorei Verai Rudzītei, kā arī par uzmundrinājumu un atbalstu profesorei Renātei Ligerei.

Īpaši lielu mīlestības pilnu paldies par pacietību, sapratni, atbalstu un mīlestību gribu teikt manai ģimenei: Mārai, Kristapam un Mārtiņam, kā arī Markam, kuriem ar mani neklājas pārāk viegli. Paldies manai mammai Asjai un mātai Janai, kā arī tētim un abām vecmāmiņām.

Paldies maniem brīnišķīgajiem, talantīgajiem, mīļajiem, slavenajiem draugiem aktieriem, režisoriem, mūziķiem un māksliniekiem, kuri man ļāvuši dzīvi un manu darbu saredzēt citādi.

Finansiāls atbalsts bija no LZP grantiem Nr. 01.0409 un 05.1815, kā arī Latvijas Invazīvās Kardioloģijas attīstības biedrības un no industrijas, kas bieži atbalstīja mūsu centienus (Boston Scientific (Ilsanta) – A. Eglītis, Cordis (J&J) – I. Toka, Biotronik – R. Cimdiņš, Medtronic – J. Siliņš, Sanofi-Aventis – V. Dobelim un A. Čakšai un daudziem citiem). Personīgs paldies Andrim Eglītim un Ilzei Tokai, kuri bieži dara manā labā vairāk nekā prasa viņu tiešie darba pienākumi.

Paldies visiem, kas palīdzēja, paldies arī tiem, kas netraucēja šī darba tapšanā.

Un neizmērojama pateicība manām skolniecēm, kolēģēm un labajiem gariem – gudrajām dakterēm Ingai Narbutei un Sandai Jēgerei, bez kurām šis darbs visticamāk nekad nebūtu sakārtots.

## Izmantotie saīsinājumi

AKS – akūts koronārs sindroms

Atm – atmosfēras

BMS – parasts tērauda stents (angl. *bare metal stent*)

CB – griezošais balons (angl. *cutting balloon*)

CK-MB – kreatīnkināzes MB frakcija

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

DES – ar zālēm pildīts stents (angl. *drug eluting stent*)

GMŠ – gludās muskuļšūnas

GP IIb/IIIa – glikoproteīnu receptoru IIb/IIIa blokatori

IL-1B – interleikīna-1 beta gēns

IL-1RN – interleikīna-1 receptora antagonista gēns

IVUS – intravaskulārā ultraskaņa

KAŠ – koronāro artēriju šuntēšanas operācija

KG – koronārā angiogrāfija

“*kissing*” postdilatācija – inflāciju veic vienlaicīgi ar diviem baloniem: vienu galvenajā zarā, bet otru sānu zarā (angl. *kiss* – skūpstīties)

KSS – koronārā sirds slimība

LAD – kreisās koronārās artērijas priekšējais lejupejošais zars (angl. *left anterior descending artery*)

LCX – kreisās koronārās artērijas apļiecošais zars (angl. *left circumflex artery*)

LM – kreisās koronārās artērijas kopējais stumbrs (angl. *left main*)

MB – galvenais zars (angl. *main branch*)

MI – miokarda infarkts

MLD – minimālais lūmena diametrs

MSA – minimālais šķērsriezuma laukums (angl. *minimal square area*)

NC – (angl. *non-compliant*) balons, kura materiāls ļauj palielināt inflācijas spiedienu, nepalielinot balona nominālo izmēru, tādējādi uzlabojot stenta ģeometriju artērijas iekšienē bez artērijas sienas papildu iestiepuma

OM – trulās malas zars (angl. *obtus marginalis*)

PB – parasts balons (angl. *plain balloon*)

PCI – perkutānā koronārā intervence (angl. *percutaneous coronary intervention*)

POBA – parasta balonangioplastija (angl. *plain old balloon angioplasty*)

PTCA – perkutānā transluminālā koronārā angioplastija (angl. *percutaneous transluminal coronary angioplasty*)

QCA – kvantitatīvā koronārā analīze (angl. *quantitative coronary angiography*)

RCA – labā koronārā artērija (angl. *right coronary artery*)

SB – sānu zars (angl. *side branch*)

SC – (angl. *semi-compliant*) balons, kura izmērs mainās atkarībā no inflācijas spiediena, tādējādi radot arī artērijas sienas iestiepumu

SD – standartdeviācija

TLR – mērķa bojājuma revaskularizācija (angl. *target lesion revascularisation*)

TVR – mērķa asinsvada revaskularizācija (angl. *target vessel revascularisation*)

# Satura rādītājs

1 IEVADS.....	9
2 LITERATŪRAS APSKATS.....	12
2.1. Vēsture.....	12
2.2. Restenoze.....	14
2.2.1. Restenozes pamatmehānismi.....	14
2.2.1.1. Elastiskā atpakaļsaraušanās (angl. elastic recoil).....	14
2.2.1.2. Tromba formācija.....	15
2.2.1.3. Neointīmas veidošanās.....	15
2.2.1.4. Remodelācija.....	16
2.2.2. Restenozes riska faktori.....	18
2.2.3. Stenta implantācija un restenoze.....	18
2.2.3.1. Pārklātie stenti.....	19
2.2.3.2. Ar zālēm pildītie stenti.....	19
2.2.4. Angiogrāfiskā restenoze.....	20
2.2.5. Klīniskā restenoze.....	21
2.3. Koronārā angiogrāfija (KG) un tās ierobežojumi.....	22
2.4. Intravaskulārās ultraskaņas metode (IVUS).....	24
2.5. Kvantitatīvie mērījumi un restenozes novērtēšana.....	26
2.6. Artērijas sašaurinājumu dilatācijas mehānismi.....	27
2.6.1. Semi-compliant un non-compliant baloni.....	27
2.6.2. Griezošais balons.....	27
2.6.2.1. Griezošā jeb cutting balona īpašības un uzbūve.....	28
2.6.2.2. Indikācijas cutting balona izmantošanai.....	29
2.6.2.3. Pētījumi ar cutting baloniem.....	29
2.7. IVUS kontrolētas PCI.....	30
2.8. Bifurkācijas bojājumi.....	31
2.9. Hroniska totāla oklūzija un gari difūzi bojājumi.....	34
2.10. Kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra aterosklerotiski bojājumi.....	36
3 PAMATOJUMS.....	38
4 PAMATMĒRĶIS.....	41
5 DARBA UZDEVUMI.....	42
6 DARBA MATERIĀLS.....	45
7 METODE.....	47
7.1. Pētījumi ar <i>non-compliant</i> baloniem.....	47
7.1.1. Dizains.....	47
7.1.2. PCI procedūra.....	47
7.1.3. Stenta implantācija.....	48
7.1.4. Medikamentu lietošana.....	48
7.1.5. Pārbaude.....	49
7.1.6. Pētījuma beigu kritēriji.....	49
7.1.7. Angiogrāfija un QCA.....	49
7.1.8. IVUS protokols.....	49
7.2. Pētījumi ar <i>cutting</i> baloniem.....	50
7.2.1. CARVING PĒTĪJUMS: intravaskulārās ultraskaņas vadīta aterosklerotiskās plāksnes modifikācija pirms stentu implantācijas garu kalcinētu koronāro bojājumu vai hroniskas totālas oklūzijas gadījumā.....	50
7.2.1.1. Medikamenti.....	51
7.2.1.2. Angiogrāfija.....	51
7.2.1.3. IVUS pieraksts un analīze.....	51
7.2.1.4. Cutting balona lietošana.....	52
7.2.1.5. Stentu implantācija.....	52
7.2.1.6. Sešu mēnešu pārbaude.....	53
7.2.2. el-CARVING pētījums.....	53
7.2.2.1. Pētījuma dizains.....	53
7.2.2.2. Medikamentu lietošana un stentu implantācijas tehnika.....	54
7.2.3. Kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra perkutānās koronārās intervences	

reģistrs.....	54
7.2.4. Bifurkācijas bojājumi.....	54
7.3. Pētījumi ar pārklātajiem stentiem.....	55
7.3.1. Ar silīcija karbīdu pārklāto stentu pētījums.....	55
7.3.2. COAST pētījums.....	56
7.3.3. CARBOSTENT pētījums.....	56
7.4. Interleikīna-1 gēnu polimorfisms un restenoze.....	56
8 STATISTIKA.....	58
9 REZULTĀTI.....	59
9.1. Pētījumi ar <i>non-compliant</i> baloniem.....	59
9.1.1. Pētījumu RĪGA NCB un RĪGA I NCB pacientu raksturojums.....	59
9.1.2. Pētījumu RĪGA NCB un RĪGA I NCB angiogrāfiskie un IVUS rezultāti.....	61
9.2. Pētījumi ar <i>cutting</i> baloniem.....	68
9.2.1. CARVING pētījums.....	68
9.2.1.1. CARVING pētījuma IVUS rezultāti.....	70
9.2.2. el-CARVING pētījums.....	72
9.2.2.1. <i>el-CARVING</i> pētījuma IVUS rezultāti.....	73
9.2.3. Kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra perkutānās koronārās intervences reģistrs.....	74
9.2.3.1. Kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra perkutānās koronārās intervences reģistra IVUS rezultāti.....	76
9.2.4. Bifurkācijas bojājumi.....	77
9.3. Pētījumi ar pārklātajiem stentiem.....	79
9.2.1. Ar silīcija karbīdu pārklāto stentu pētījums.....	79
9.2.2. COAST pētījums.....	81
9.2.3. CARBOSTENT pētījums.....	83
9.4. Interleikīna-1 gēnu polimorfisms un restenoze.....	84
10 DISKUSIJA.....	87
11 SECINĀJUMI.....	92
12 ORIĢINĀLDARBU ZIŅOJUMI UN PUBLIKĀCIJAS.....	96
13 LITERATŪRA.....	103



# 1 Ievads

Koronārā sirds slimība (KSS) ir nozīmīga veselības aprūpes problēma Latvijā un visā pasaulē. Pēc Pasaules Veselības organizācijas datiem katru gadu pasaulē no KSS mirst apmēram 7,2 miljoni cilvēku un 2020.gadā šis skaitlis sasniegs 11,1 miljonu (Mackay and Mensah, 2004). Pēc Latvijas Veselības statistikas un medicīnas tehnoloģiju aģentūras datiem 2004. gadā nāves iemesls 55,9% gadījumu bija sirds un asinsvadu slimības (Veselības statistikas departaments, 2005).

KSS pamatā ir aterosklerotiskas pārmaiņas sirds vainagartērijās. Lielo epikardiālo koronāro artēriju hroniska ateromatoza sašaurināšanās vismaz par 50 – 70% rada neadekvātu miokarda metabolo nodrošinājumu palielinātu miokarda prasību gadījumā, izraisot stabilu slodzes stenokardiju (Marso et al., 2000) Akūtu koronāru sindromu (AKS) rašanos nosaka akūta vai subakūta miokarda skābekļa apgādes samazināšanās, ko izraisījusi aterosklerotiskās plāksnes erozija, fisūra vai plīsums, ko pavada iekaisums, tromboze, vazokonstrikcija un mikroembolizācija (Bertrand et al., 2002).

KSS diagnoze lielā mērā balstās uz anamnēzi un slimnieku klīnisko izmeklēšanu, kā arī neinvazīviem izmeklējumiem – elektrokardiogrāfiju (EKG), ehokardiogrāfiju (EhoKG), fiziskās slodzes testiem, miokarda perfūzijas scintigrāfiju, kā arī stresa ehokardiogrāfiju. Atkarībā no šo izmeklējumu rezultātiem ir indicēta koronāro artēriju invazīva izmeklēšana – koronārā angiogrāfija.

Koronārā angiogrāfija (KG) pašlaik ir precīzākā un objektīvākā koronāro artēriju izmeklēšanas metode jeb “zelta standarts”, ar kuru var redzēt koronārās artērijas, to anomālijas un precizēt diagnozi, kā arī lielā mērā nosaka turpmāko terapijas stratēģiju. Tomēr KG ne vienmēr sniedz pilnīgu priekšstatu par koronārā bojājuma smaguma pakāpi, jo nespēj diagnosticēt aterosklerozi artērijas sienā. Tādēļ dažkārt ir jāizmanto papildu izmeklēšanas metodes, piemēram, intravaskulārā ultraskaņa (IVUS), kuras pašlaik sniedz visprecīzāko informāciju par aterosklerozes procesu artērijas sienā.

KSS ārstēšanas galvenie mērķi ir aizkavēt koronārās aterosklerozes progresēšanu, uzlabot prognozi, mazināt mirstību, likvidēt vai vismaz samazināt

simptomus, tādējādi uzlabojot slimnieka dzīves kvalitāti. KSS galvenie terapijas virzieni:

- medikamentozā terapija
- perkutānā koronārā intervence (PCI, *percutaneous coronary interevention*)
- ķirurģiskā ārstēšana - koronāro artēriju šuntēšanas operācijas (KAŠ)

Tomēr vairumā gadījumu tie nav krasi nošķirami un optimālu rezultātu sasniegšanai ir savstarpēji kombinējami.

Arvien lielāku vietu gan stabilas slodzes stenokardijas, gan arī akūtu koronāru sindromu ārstēšanā ieņem PCI.

Perkutānā koronārā intervence ir salīdzinoši jauna ārstēšanas metode, un par tas pamatlicēju uzskata *A. Gruentzig*, kurš 1977. gadā veica pirmo balonangioplastiju (POBA, *plain old balloon angioplasty*). Tas bija apvērsums KSS ārstēšanā, jo tādējādi bez koronārās šuntēšanas operācijām varēja izārstēt pacientus ar smagām koronāro artēriju stenozēm, mazinot pacienta rehabilitācijas laiku un ārstēšanas izmaksas. Tomēr līdz ar ieguvumiem šī metode radīja arī ar jaunas problēmas. Galvenā no tām ir restenoze - invazīvi ārstētā artērijas segmenta atkārtota sašaurināšanās. Restenozes galvenais patoģenētiskais mehānisms ir artērijas sienas bojājums (barotrauma) koronārās intervences laikā, kas ir cēlonis neointīmas hiperplāzijai intervences vietā. Pēc sekmīgas PCI restenoze ir 12 - 48% pacientu un tā būtiski ietekmē gan slimības rādītājus, gan veselības aprūpes izdevumus (Serruys et al., 1988).

Turpmākajos gados PCI tehnoloģijas strauji attīstījās, balonangioplastijai sekoja stentu implantācijas ēra, sāka arī izmantot brahiterapijas metodi un nejonizējošo starojumu. Revolucionārā zālēm pildīto stentu (DES, *drug eluting stent*) ieviešana klīniskajā praksē radīja sākotnēji mērniegu iespaidu par pilnīgu uzvaru pār restenozi. Vienkāršu koronāro bojājumu gadījumā, pateicoties iepriekš minētajām tehnoloģijām, restenoze tiešām ievērojami mazinājās. Tomēr grūtības joprojām rada sarežģīti bojājumi, piemēram, gari, difūzi, kalcinēti bojājumi, totālas oklūzijas, bojājumi, kas lokalizēti artēriju bifurkācijās, mazo artēriju slimība, kā arī vairāku artēriju slimība u.c., kas ir šodienas PCI metodes izaicinājums. Tādēļ visu jauno tehnoloģiju attīstības un pētījumu protokolu būtiskākais uzdevums ir restenozes

mazināšana. Daudzos farmakoloģiskajos pētījumos vērtēta trombocītu un trombīna inhibitoru, statīnu, steroīdu, ACE inhibitoru, pretiekaisuma līdzekļu, gēnu terapijas u.c. spēja inhibēt gludo muskuļu šūnu proliferāciju (Hillegass et al., 1994). Neskatoties uz progresu gan invazīvajās tehnoloģijās un aprīkojumā, gan farmakoterapijā, restenoze joprojām ir perkutānās koronārās intervences Ahilleja papēdis.

Mūsu pētījumu objekts ir restenoze, kā arī agrīnie un vēlīnie rezultāti pēc perkutānas koronārās intervences pacientiem ar koronāru sirds slimību un sirds vainagartēriju sarežģītiem bojājumiem. Pētījumos izmantotas gan ikdienas darbā pieejamās jaunākās ārstēšanas iespēja, gan radīti un ieviesti dažādi jauni perkutānās koronārās intervences tehniskā izpildījuma varianti, izmantojot *non-compliant* balonus, speciālus griezošos balonus, pārklātos stentus un ar zālēm pildītos stentus. Rezultāti tika novērtēti kā klīniska, tā arī izmantojot intravaskulārās ultraskaņas mērījumus. Darbā analizēta arī ģenētisko faktoru ietekme uz restenozes attīstības procesu.

## 2 Literatūras apskats

### 2.1. Vēsture

1926. gadā Vācijā, Ebersvaldē *Forssmans*, meklējot drošāko veidu, kā intrakardiāli ievadīt medikamentus, pats sev ievadīja katetru labajā ātrijā (Myler and Stertzer, 1990). Tādējādi, neskatoties uz kolēģu neslēpto kriticismu un ilgo gadu ignoranci, *Forssman* bija kļuvis par intervencionālās kardioloģijas aizsācēju.

1941. gadā *Cournand* un *Richards* vēlreiz “atklāja” intrakardiālo katetru, ko pirmo reizi izmantoja diagnostikā. 60. un 70. gados *Sones*, *Judkins* un *Abrams* pielāgoja šo katetru tieši koronāro artēriju izmeklēšanai.

1964. gadā *Dotter*, lai uzlabotu asins plūsmu, izmantojot koaksiālu katetru sistēmu, veica pirmo ārstniecisko procedūru pacientam ar perifēro artēriju aterosklerozi, ko nosauca par “transluminālo angioplastiju”. Diemžēl šai manipulācijai bija daudz komplikāciju, tādēļ arī *Dotter* tika izsmiets un ASV šo metodi praksē neieviesa. Eiropā *Gruentzig*, modificējot *Dotter* tehniku, izveidoja divu lūmenu katetru, kura distālajā galā bija pievienots polivinilhlorīda balons – šo ierīci veiksmīgi izmantoja perifēro asinsvadu angioplastijās.

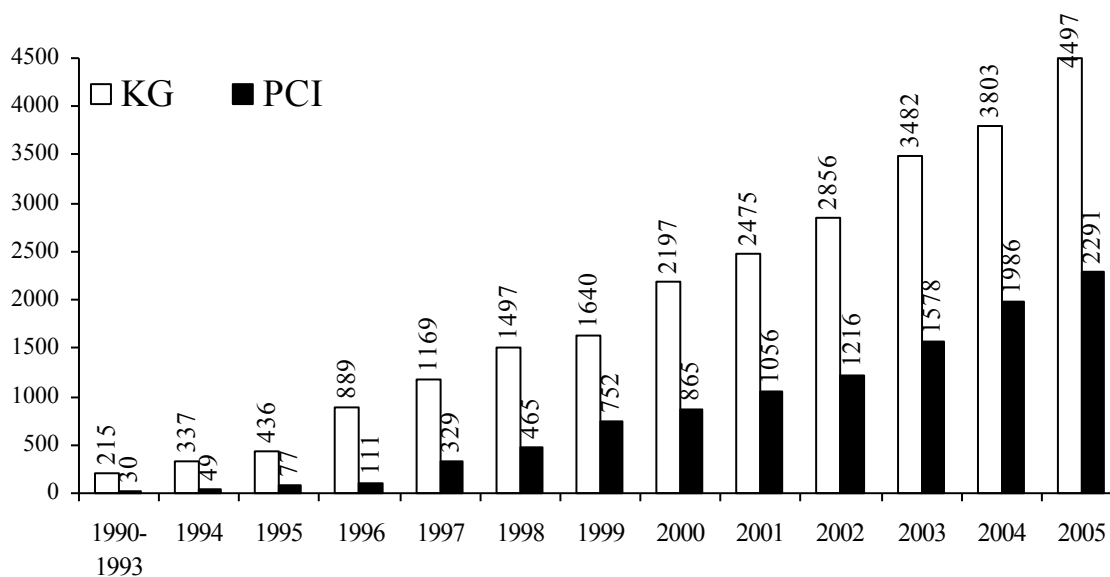
1977. gada maijā Cīrihē *Gruentzig* veica pirmo koronāro balonangioplastiju dzīvam pacientam.

Sākotnēji koronārajā angioplastijā izmantotā tehnika bija ļoti primitīva, bet gadu gaitā to pilnveidoja, kā arī ieviesa jaunas tehnoloģijas.

Lai mazinātu akūto komplikāciju risku (disekcija, artēriju plīsumi u.c.) un restenozes veidošanos, pēc balonangioplastijas izveidoja stentus – metāliskas intrakoronārās protēzītes. Vārda “stents” etimoloģija nav skaidra. Tomēr uzskata, ka tas radies no angļu zobārsta *Charles Tomas Stent* vārda, kas izgudrojis īpašu *Stenta masu* zobu nospiedumu noņemšanai protezēšanā. Otrs variants ir angļu vārds “*to stint*”, kas nozīmē “ierobežot” (Kutryk and Serruys, 1999). 1987. gadā *Sigwart* publicēja datus par pirmo veiksmīgo stenta implantāciju cilvēkam.

Stentu implantācijas klīniskajā praksē ieviesa tikai 90. gadu vidū, un tas bija apvērsums invazīvajā kardioloģijā, jo uzskatīja, ka tādējādi varēs atrisināt visas ar restenozi saistītās problēmas. Vēlākos gados cīņai ar restenozi sāka izmantot arī brahiterapijas metodi un nejonēto starojumu, tika pilnveidota arī farmakoterapija (antikoagulanti un antiagreganti). Mūsdienās par neatņemamu PCI sastāvdaļu kļuvuši 2002. gadā klīniskajā praksē ieviestie ar zālēm pildītie stenti (DES, *drug eluting stents*), kuri nomāc vai bloķē gludo muskuļšūnu proliferāciju. Gadu gaitā pilnveidots ne tikai PCI tehniskais izpildījums, bet arī indikāciju noteikšana un procedūras kļuvušas ievērojami sarežģītākas. Tādēļ pēdējā laikā viens no biežākajiem diskusiju tematiem ir jautājums par koronārās šuntēšanas operāciju nākotni. Tomēr katras jaunas tehnoloģijas ieviešana rada arī jaunus sarežģījumus un komplikācijas – disekciju, artērijas atpakaļsaraušanos (*recoil*), akūtu oklūziju, distālu embolizāciju, artērijas remodelāciju, subakūtu trombozi, instenta restenozi, vēlīnu stenta trombozi, galu (*edge*) restenozi.

Latvijā invazīvā koronārās sirds slimības ārstēšana sākta 1990. gada 4. aprīlī, kad Andrejs Ērglis kopā ar Andi Dombrovski pacientei ar stabilu slodzes stenokardiju un labās koronārās artērijas proksimālu stenozi  $\geq 75\%$  izdarīja pirmo balonangioplastiju. 1996. gadā Latvijas Kardioloģijas centrā veikta arī pirmā PCI ar stenta implantāciju. Kopš tā laika procedūru skaits ar katru gadu ir strauji pieaudzis (skatīt 1. attēlu).



1. attēls. Latvijas Kardioloģijas centrā veikto KG un PCI skaits.

## 2.2. Restenoze

Restenoze ir invazīvi ārstētas artērijas segmenta atkārtota sašaurināšanās. Pēc sekmīgas perkutānas koronāras intervences restenoze ir 12 – 48% pacientu, un tas būtiski ietekmē gan slimību, gan veselības aprūpes izdevumus (Serruys et al., 1988). Veicot perkutāno koronāro intervenci plūsmu ierobežojošas koronārās artērijas stenozes ārstēšanai, izmanto augsta spiediena angioplastijas balonu, kas iestiepj koronārās artērijas sienīgu un rezultātā rodas plīsums aterosklerotiskajā plāksnē, iekšējā elastiskajā membrānā, media un adventīcijas struktūrās. Artērija tūlīt sāk dzīt, rezultātā atjaunojas normāla koronārās artērijas funkcija. Tomēr 30 – 40% pacientu normālā atbildes reakcija – dzīšana ir pārspīlēta un veidojas restenoze.

Šī procesa pamatā ir šādi mehānismi – agrīna elastiskā atpakaļsarašanās (*elastic recoil*), murālā tromba veidošanās, neointīmas veidošanās un arteriālā remodelācija.

### 2.2.1. Restenozes pamatmehānismi

#### 2.2.1.1. Elastiskā atpakaļsarašanās (angl. *elastic recoil*)

Elastiskā atpakaļsarašanās ir artērijas šķērsriezuma laukuma starpība balona inflācijas laikā un īsi pēc tās. Labu ilgtermiņa rezultātu nosaka lūmena šķērsriezuma laukums pēc procedūras, bet elastiskā atpakaļsarašanās samazina šķērsriezuma laukumu jau tūlīt pēc procedūras. Elastiskā atpakaļsarašanās notiek pirmo 30 minūšu laikā pēc PCI, bet tā var parādīties arī līdz 24 stundām pēc procedūras. Tās dēļ asinsvada šķērsriezuma laukums var samazināties pat par 50%. Biežāk elastisko atpakaļsarašanos sastop pēc PCI ekscentriskām un ostiālām stenozēm. Apmēram 15% gadījumu 24 stundu laikā pēc veiksmīgas angioplastijas rodas > 0,5 mm lūmena zudums tieši agrīnas atpakaļsarašanās dēļ, kas var veicināt restenozes rašanos (Nobuyoshi et al., 1988). Stentu implantācija aizkavē agrīno elastisko atpakaļsarašanos, tomēr izteikti kalcinētu un fibrotisku bojājumu gadījumā vērojama pat agrīna atpakaļsarašanās stenta implantācijas vietā (15 – 30%).

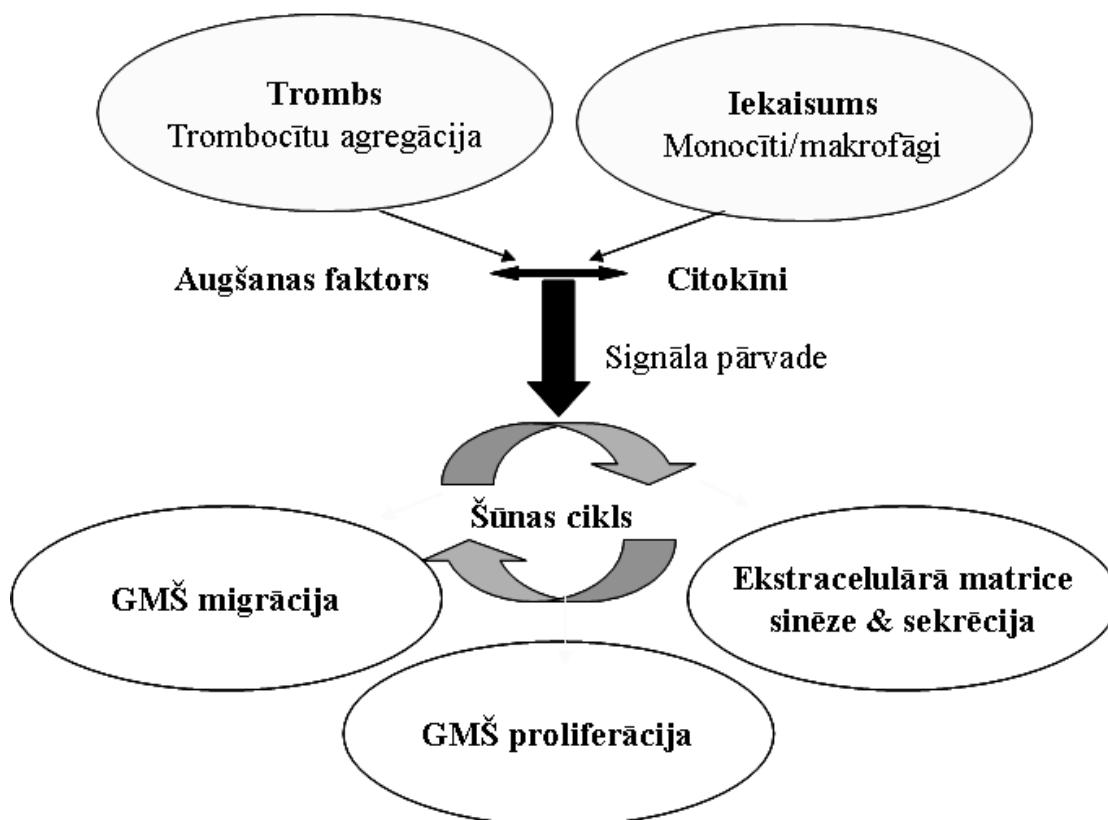
### 2.2.1.2. Tromba formācija

Tromba veidošanās parasti seko PCI, bet tā reti izraisa klīniskus simptomus pēkšņa asinsvada slēguma dēļ. Neokluzīva murāla tromba apjoms parasti ir proporcionāls asinsvada bojājuma pakāpei un parādās, neskatoties uz agresīvu antitrombotisko terapiju un antitrombīna līdzekļu lietošanu. Veselā artērijā endotēlija slānis regulē trombocītu aktivāciju un tromba veidošanos, atbrīvojot slāpekļa oksīdu, prostaciklīnu, antitrombīnu III. Mehāniskais bojājums angioplastijas laikā izraisa endotēlija bojājumu, atsedz augsti trombogēno subendoteliālo matriksu un kolagēnu un atbrīvo audu tromboplastīnu, kas piesaista VII/VIIa asinsreces faktoru un izraisa trombīna aktivāciju un fibrīna depoziāciju. Asinsvada sienas bojājuma vietā notiek vazokonstrikcija, trombocītu adhēzija bojātā asinsvada subendoteliālajās struktūrās un trombocītu agregācija. Rezultātā no trombocītiem atbrīvojas alfa granulu saturs – serotonīns, tromboksāns  $A_2$  un citas vielas. Trombocītu aktivācija izraisa arī pārmaiņas trombocītu GP IIb/IIIa receptoru struktūrā, rezultātā veidojas trombocītu – fibrīna trombs, kas spēcīgi stimulē neointīmas veidošanos. Trombīns, fibrīna degradācijas produkti, trombocītu substances un citokīni, kas atbrīvojas no iekaisuma šūnām, izraisa neointīmas šūnu migrāciju un proliferāciju. Iespējams, ka murālā tromba degradācijas produkti organizējas neointīmā.

### 2.2.1.3. Neointīmas veidošanās

Intīma ir artērijas sienīgas iekšējā slāņa daļa no iekšējās elastiskās membrānas līdz artērijas lūmenam. Cilvēka piedzimšanas brīdī tā sastāv tikai no endotēlija šūnām un iekšējās elastiskās membrānas. Ar gadiem intīmā sāk parādīties gludās muskulatūras šūnas, kur to orientācija ir longitudināla atšķirībā no cirkulārās orientācijas media. Koronārās sirds slimības gadījumā lipīdu depoziāti nogulsnejas tieši šajos rajonos, paātrinot intīmas sabiezēšanas procesu. Pēc perkutānās koronārās intervences notiek tās laikā radušos mikrotraumu dzīšana, kas izraisa intīmas sabiezējumu un veidojas neointīma. Tās veidošanās laikā notiek intramurālu trombu veidošanās, miofibroblastu un gludo muskuļšūnu proliferācija un migrācija. Endotēlija bojājums ir sākotnējais posms neointīmas veidošanās procesā. Endotēlija šūnas maksimāli ātri cenšas atjaunot nepārtrauktu endotēlija slāni. Pat pēc pilnīgas endotelizācijas tā funkcija vēl vairākus mēnešus nav pilnvērtīga. Endotēlija bojājums rada subendotēlija kolagēna šķiedru un cirkulējošo trombocītu un trombīnu saskari.

Bojāta endotēlija gadījumā izdalītais endotelīns I izraisa artērijas sienīgas zemākesošo slāņu gludo muskuļšūnu proliferāciju un ekstracelulārās matricē rašanos. Tas nosaka gludo muskuļšūnu migrāciju. Neointīmas proliferācija ir komplekss process, tās palaidējmehānisms ir vaskulārs bojājums, kas rodas procedūras laikā ar sekojošu iekaisuma atbildes reakciju un gludo muskuļšūnu proliferāciju (skatīt 2. attēlu).



**2. attēls. Neointīmas veidošanās.** Stenta implantācijas radītā trauma artērijas sienīgai darbojas kā palaidējmehānisms trombocītu agregācijai un iekaisuma faktoru aktivācijai, ar sekojošu gludomuskuļšūnu (GMŠ) migrāciju un proliferāciju, un ekstracelulārās matricē sekrēciju, kas ir neointīmas proliferācijas un restenozes veidošanās procesa galvenie mehānismi.

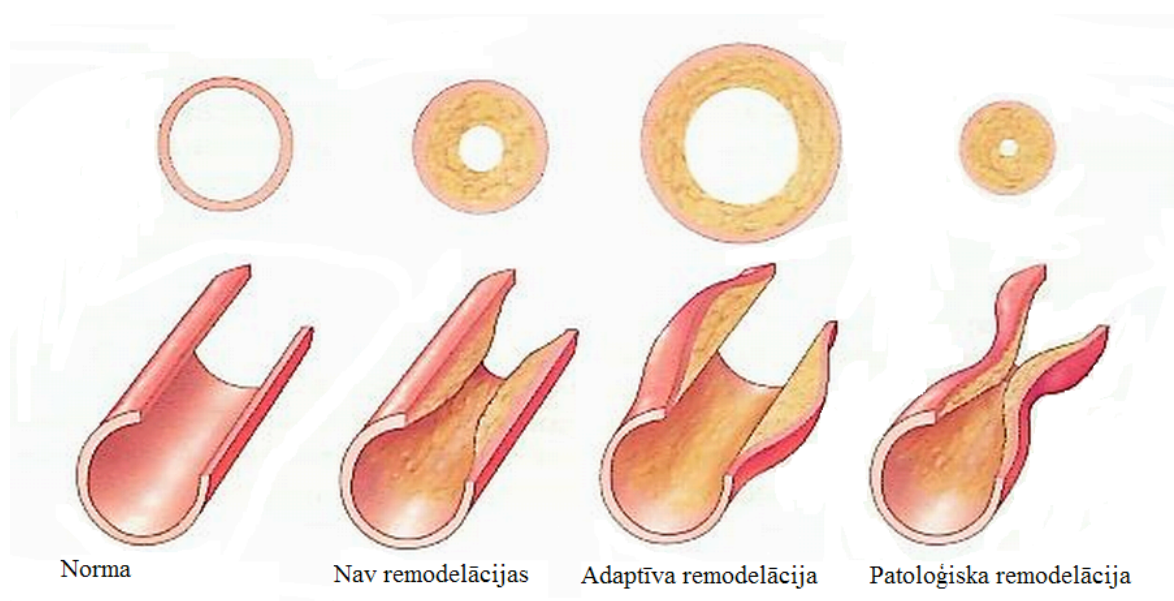
#### 2.2.1.4. Remodelācija

Remodelācija ir artērijas izmēra pārmaiņas laika gaitā, mērot iekšējās vai ārējās elastiskās membrānas laukumu (Schwartz et al., 1998). Ekstracelulārā matricē remodelācijas laikā, producējoties kolagēnam, notiek asinsvada ģeneralizēta ģeometriskā pārveidošanās tam vai nu paplašinoties, vai sašaurinoties. Labvēlīga jeb adaptīva remodelācija ir artērijas paplašināšanās uz āru, bet nelabvēlīga jeb



patoloģiska remodelācija ir artērijas sarukums uz lūmena pusi. Adaptīvu remodelāciju novēro agrīnas koronārās sirds slimības gadījumā. Tomēr ar laiku aterosklerotiskās plāksnes tilpums sāk pārsniegt remodelācijas kapacitāti un sākas artērijas stenozēšanās. Tas notiek tad, ja aterosklerotiskās plāksnes tilpums aizņem 40% no asinsvada lūmena (Glagov et al., 1987).

Pēc angioplastijas remodelācija var būt gan labvēlīga, gan nelabvēlīga (skatīt 3. attēlu).



### 3. attēls. Labvēlīga un nelabvēlīga remodelācija. (Altman et al., 2001)

Tomēr bieži remodelācija ir nelabvēlīga un var radīt līdz 80% lūmena zuduma. Izdarot autopsiju pētījumos slimniekiem, kuriem kādreiz dzīves laikā veikta angioplastija, vērtēta remodelācijas loma restenozes procesā. Artērijas lielums, kas mērīts pēc ārējās elastiskās membrānas laukuma, restenotisku bojājumu gadījumā bija samazināts un palielināts bojājumiem bez nozīmīgas lūmena sašaurināšanās, bet neointīmas biezums restenotiska bojājuma un nerestenotiska bojājuma gadījumā bija gandrīz identisks ( $1,74 \pm 1,0 \text{ mm}^2$  pret  $1,70 \pm 0,9 \text{ mm}^2$ ), tādējādi apstiprinot centrālo remodelācijas lomu restenozē. Mintz un līdzautori intravaskulārās ultraskaņas pētījumos pēc koronārās angioplastijas pētīja 2 slimnieku grupas 6 mēnešus pēc PCI. Vienā slimnieku grupā novēroja kompensatoru lūmena palielināšanos, bet otrā grupā novēroja artērijas lūmena samazināšanos ārstētajā segmentā. Labvēlīgā remodelācija saistījās ar daudz mazāku restenozes biežumu 6 mēnešu laikā nekā nelabvēlīgā

remodelācija (28% pret 60%) un 87% lūmena zuduma 1 līdz 6 mēnešu laikā pēc PCI novēroja artērijas lūmena sarūkuma dēļ (Mintz et al., 1996).

### 2.2.2. Restenozes riska faktori

Restenozes galvenie riska faktori iedalāmi vairākās apakšgrupās (skatīt 1. tabulu) (Klugherz et al., 2000).

#### 1. tabula. Restenozes riska faktori.

I No pacienta slimības atkarīgi:	
1. Klīniski:	Cukura diabēts u.c. smagas blakusorgānu saslimšanas
2. Angiogrāfiski:	Garš bojājums >20mm Vairāku artēriju bojājumi Hroniska totāla oklūzija Ostiāls bojājums Bifurkācijas bojājums <i>v.saphena</i> šunta bojājums
II No procedūras atkarīgi:	
	Atlieku stenoze pēc PCI > 30% MLD, MSA Inflācijas stiprums (atm)

### 2.2.3. Stenta implantācija un restenoze

Pasaulē apmēram 80% gadījumu PCI laikā tiek veikta stenta implantācija. Latvijas Kardioloģijas centra praksē 91% gadījumu tiek implantēts vismaz viens stents un tikai 9% gadījumu tiek veikta angioplastija bez stenta implantācijas.

Koronārie stenti ierobežo agrīno elastisko atpakaļsaraušanos, palielina veiksmīga procedūras rezultāta biežumu, kā arī palielina pēcprocedūras artērijas lūmena diametru un samazina kopējo restenozes biežumu. Stenta šķērsriezuma laukums laika gaitā būtiski nemainās. Ne labvēlīga, ne nelabvēlīga remodelācija stentā nenotiek. Tomēr stenta malās un savienojumu vietās tā ir iespējama. Pēc parastu stentu implantācijām angiogrāfisko restenozi konstatē 15 – 20 % gadījumu,

klīniski un anatomiski nelabvēlīgākās grupās šis skaitlis ir pat lielāks un svārstās no 30 līdz 50% (Holmes et al., 1998).

Pirmoreiz stentu implantācijas priekšrocības parādīja divi lieli pētījumi BENESTENT I un STRESS. Tie pierādīja, ka stenta implantācijai, salīdzinot ar balonangioplastiju, ir labāks procedūras tūlītējais, kā arī vēlīnais klīniskais un angiogrāfiskais rezultāts – 7 mēnešu restenoze samazinājās vidēji par 10% stentu implantācijas grupās (Fischman et al., 1994; Goldberg et al., 1994; Serruys et al., 1994). Tomēr pēc parasta metāla stenta implantācijas 6 mēnešu pārbaudes laikā restenozi konstatē no 8% līdz pat 80% gadījumu, tas gan atkarīgs gan no anatomiskiem, gan klīniskiem faktoriem (Costa et al., 2002).

Tā kā kļuvis skaidrs, ka stentu implantācija ievērojami samazina restenožu skaitu, tomēr pilnīgi to nenovērš, ir izdarīti jauni mēģinājumi stentus uzlabot. Pēdējās dekādes laikā bijuši vairāki mēģinājumi radīt dažāda dizaina stentus, kas samazinātu gan akūtās, gan subakūtās trombozes, kā arī restenozes biežumu (Edelman and Rogers, 1999).

#### 2.2.3.1. Pārklātie stenti

Medicīnas literatūras dati liecina, ka ar bioloģiski aktīvām vielām pārklāti stenti aizkavē stentu trombozi un restenozi pēc koronāras angioplastijas (Carrie et al., 2001; Heldman et al., 2001). Tādēļ stenti tika pārklāti ar īpašām vielām, kuru mērķis bija vēl vairāk mazināt restenozi. Stentu pārklājumi sākotnēji bija pasīvas vielas (zelts, heparīns, fosforilholīns, ogleklis, silīcija karbīds). Ir veikti daudzi pētījumi ar šādiem pārklātiem stentiem (COAST, CARBO, HOPE, Hepacoat u.c). Tomēr to nozīme restenozes mazināšanā pārlicinoši netika pierādīta (Sick et al., 2004). Vēlāk stentus sāka pildīt ar aktīvām vielām, un sākās, tā sauktā, ar “zālēm pildīto stentu (DES, angl.val. *drug eluting stent*) ēra”.

#### 2.2.3.2. Ar zālēm pildītie stenti

Salīdzinoši nesen (2000. gadā) klīniskajā praksē ieviestie ar zālēm pildītie stenti (DES – angl. *drug eluting stents*) ievērojami mazinājuši restenozes risku gandrīz visu koronārajo bojājumu gadījumā (Sousa et al., 2003; Sousa et al., 2003).

Šo stentu pildījumam izmanto aktīvas vielas (citostatiskas, antibakteriālas vielas), kas, bloķējot šūnas ciklu dažādās fāzēs, kavē neointīmas veidošanos un līdz ar to arī restenozes rašanos. Nozīmīgu DES stentu pētījumi gan ar sirolimus (RAVEL un SIRIUS), gan ar paklitakselu (TAXUS sēriju pētījumi) pildītiem stentiem pierādījuši ievērojamu restenoze samazināšanos pat augsta riska pacientu grupās (Morice et al., 2002; Grube et al., 2003; Holmes et al., 2004). Tomēr šie stenti ir radījuši arī jaunus sarežģījumus, piemēram, vēlīna stenta tromboze, aneirismu veidošanās *cach-up* (angl. val. *noķert*) fenomens, kas vēl pilnīgi nav novērsts (Virmani et al., 2002). DES stentu implantācijas indikācijas, balstoties uz jauniem pierādījumiem, arvien paplašinās. Tomēr šo stentu implantācijas galvenais ierobežojošais faktors ir to salīdzinoši augstās izmaksas. Tādēļ vēl joprojām ļoti svarīgi ir izveidot tādu parastu metāla stentu implantācijas tehniku, kas, bremzējot restenozes veidošanās mehānismu, pat šodienas DES stentu ērā ļautu samazināt restenožu skaitu.

#### 2.2.4. Angiogrāfiskā restenoze

Visbiežāk pieņemtā angiogrāfiskās restenozes definīcija ir  $\geq 50\%$  lūmena diametra sašaurināšanās, ko pierāda kontroles angiogrāfiskā pārbaudē (Holmes et al., 1984) un tās biežums svārstās no 30 līdz 50%. Restenoze rodas galvenokārt pēc PCI, kas veikta garu bojājumu, hronisku totālu oklūziju, ostiālu bojājumu un leņķveida bojājumu ( $>45^\circ$ ), kā arī proksimālu v. *saphena* šuntu gadījumā (Miller et al., 1999). Asimptomātisku angiogrāfisku restenozi sastop līdz 15% pacientiem, kam izdarīta angiogrāfija. Tomēr klusās restenozes nozīme vēl nav īsti zināma.

Pastāv uzskats, ka restenoze ir relatīvi agrīns fenomens un tā rodas apmēram 6 mēnešu laikā pēc angioplastijas. Ļoti reti to sastop pēc 12 mēnešiem. Nobuyoshi ar līdzautoriem prospektīvā 546 pacientu pētījumā, kuriem veikta veiksmīga PCI, izdarīja kontroles angiogrāfiju 229 pacientiem pēc dienas, pēc mēneša, pēc 3 mēnešiem, pēc 6 mēnešiem un pēc gada. 24 stundas pēc procedūras lūmena zudumu  $> 0,5$  mm novēroja 16% pacientu, ko saistīja ar elastisko atpakaļsaraušanos vai tromba veidošanos. Lietojot restenozes diagnozi, tad, ja  $\geq 50\%$  lūmena zuduma pēc 1, 3, 6 un 12 mēnešiem, restenozes biežums bija attiecīgi 12,7%, 43%, 49,4% un 52% attiecīgi. Lielākās pārmaiņas novēroja laikā no pirmā līdz trešajam mēnesim (Nobuyoshi et al., 1988).

Tomēr minētie apgalvojumi attiecināmi tikai uz parastiem metāla stentiem. Mūsdienās arvien biežāk lieto ar zālēm pildītus stentus, šajā gadījumā medikamentu citostatiskās darbības dēļ ir novēlots stenta endotelizācijas process, tādēļ restenoze var veidoties arī vēlāk.

### 2.2.5. Klīniskā restenoze

Par *klīnisko restenozi* uzskata angiogrāfiski pierādītu restenozi un klīnisku simptomu atkārtēšanos pēc PCI, kuru dēļ tiek veikta mērķa asinsvada (TVR) vai mērķa bojājuma (TLR) atkārtota intervence vai koronārās šuntēšanas operācija (Feeney and Faxon, 2001).

Klīniskā restenoze jāizvērtē precīzi, jo tā saistāma ar klīnisko notikumu biežumu, kas var novest pie atkārtotas revaskularizācijas. Lai novērtētu koronārās angioplastijas klīniskos rezultātus, pētījumos tiek izmantoti vienādi kopējie beigu kritēriji – nāve, miokarda infarkts, mērķa bojājuma un mērķa asinsvada revaskularizācija (TLR – angl. *target lesion revascularization*, TVR – angl. *target vessel revascularization*). TLR definē kā mērķa bojājuma atkārtotu revaskularizāciju vai nu izmantojot PCI vai arī ķirurģiskas metodes – koronārās šuntēšanas operāciju. Savukārt par TVR uzskata mērķa asinsvada revaskularizāciju vai nu izmantojot PCI metodes, vai arī koronārās šuntēšanas operāciju, kas veikta jauna (*de novo*), vai restenotiska bojājuma gadījumā, šajā pašā artērijā, bet ne mērķa segmentā. *Emory* Universitātes datu retrospektīva analīze parādīja, ka pacientiem ar restenozi salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem nav restenozes, biežāk novēroja stenokardiju (71% pret 39%), mērķa asinsvada revaskularizāciju (pēc 6 mēnešiem 56% pret 4%), īsāku no miokarda infarkta brīvo periodu (pēc 6 mēnešiem 0,88 pret 0,93), īsāku no aortokoronārās šuntēšanas brīvo periodu (pēc 6 mēnešiem 0,94 pret 0,99 un pēc 6 gadiem 0,78 pret 0,91) un īsāku dzīvi (pēc 6 mēnešiem 0,93 pret 0,95) (Weintraub et al., 1993).

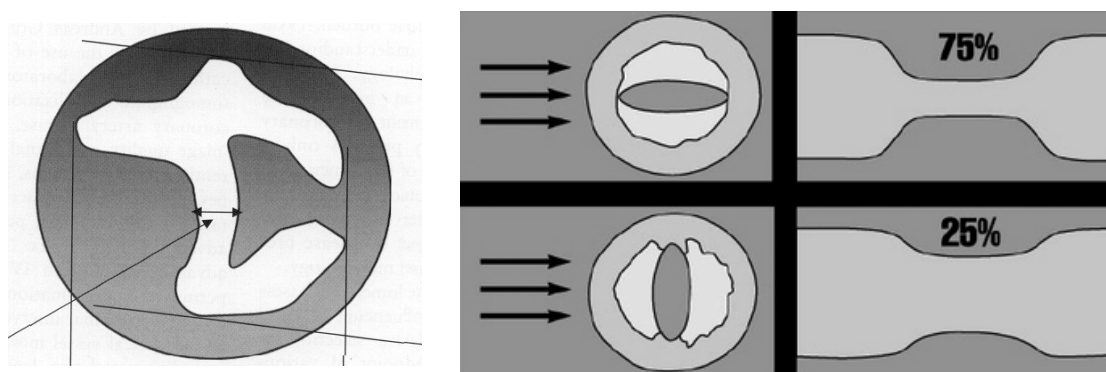
Sāpes krūtīs pēc PCI 6 mēnešu laikā atjaunojās 25% līdz 93% gadījumu (pēc dažādiem medicīnas literatūras avotiem). Vidēji tas ir apmēram 50% gadījumu (Miller et al., 1999).

Vairumam pacientu, kuriem veidojas simptomātiska restenoze, pakāpeniski atgriežas tipiskie stenokardijas simptomi, tāpat kā pirms PCI. 56% pacientu ar stenokardiju pēc angioplastijas angiogrāfiski pierāda restenozi. Divām trešdaļām pacientu ar angiogrāfisku restenozi ir angīnālas sūdzības. Tomēr 14% pacientu nav simptomi, neskatoties uz angiogrāfiski pierādītu restenozi (Holmes et al., 1984).

Kluso jeb asimptomātisko restenozi skaidro ar variablajām angiogrāfiskās restenozes diagnozēm, angiogrāfisko rezultātu dažādajām analīzes metodēm, kontroles angiogrāfijas laiku, kolaterāļu esamību, antianginālo terapiju, pacientu atšķirību pēc iepriekšējās anamnēzes datiem (piemēram, cukura diabēts).

### 2.3. Koronārā angiogrāfija (KG) un tās ierobežojumi

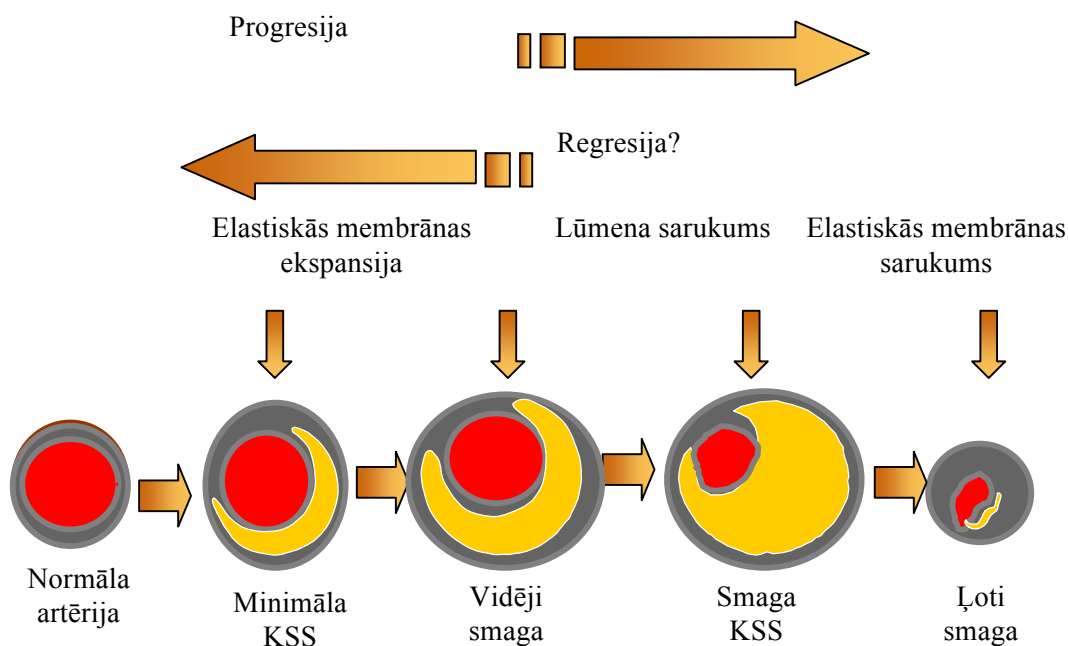
Koronārā angiogrāfija pašlaik ir precīzākā un objektīvākā koronāro artēriju izmeklēšanas metode jeb “zelta standarts”, ar kuras palīdzību iespējams redzēt koronārās artērijas, to anomālijas un precizēt diagnozi, kā arī lielā mērā noteikt turpmāko ārstēšanas stratēģiju. Tomēr angiogrāfiskais attēls ne vienmēr sniedz precīzu informāciju, īpaši gadījumos, kad aterosklerotiskā plāksne lokalizēta nevis koncentriski, bet ekscentriski. Tādēļ dažās projekcijās stenoze maldinoši var izskatīties nenozīmīga (skatīt 4. attēlu).



**4.attēls.** Ja koronārās artērijas stenoze veidota nevis koncentriski, bet gan ekscentriski, dažos angiogrāfiskajos attēlos to var kļūdaini uzskatīt par nenozīmīgu vai pat neievērot.

Izvērtējot stenozes smaguma pakāpi angiogrāfiski, bojāto vietu salīdzina ar „veselas artērijas” referenci, tomēr gadījumos, ja asinsvads ir bojāts difūzi un garā segmentā, par referenci var pieņemt jau bojāto segmentu, nepamatoti domājot, ka artērija ir neliela diametra.

Angiogrāfiski ir ļoti grūti noteikt asinsvada patieso izmēru, jo tā ir lūmenogramma, kas nesniedz informāciju par artērijas sienīnā notiekošo aterosklerotisko procesu (skatīt 5. attēlu). Uzkrājoties aterosklerotiskajām masām artērijas sienīnā, lai saglabātu lūmena laukumu, artērija kompensatori palielinās uz ārpusi, notiek pozitīvā remodelācija. Tāpēc šādus aterosklerotiskus bojājumus angiogrāfiski grūti konstatēt, kamēr tie lūmenā nesasniedz apmēram 40 - 50% no iekšējās elastiskās membrānas šķērsriezuma laukuma. Pretējs ir negatīvās remodelācijas modelis, kad aterosklerotiskās masas izgulsnējoties artērijas sienīnā iztīlpst uz artērijas lūmena pusi, tādējādi jau radot hemodinamiski jūtamus sašaurinājumus (Glagov et al., 1987). Skatīt 5. attēlu.



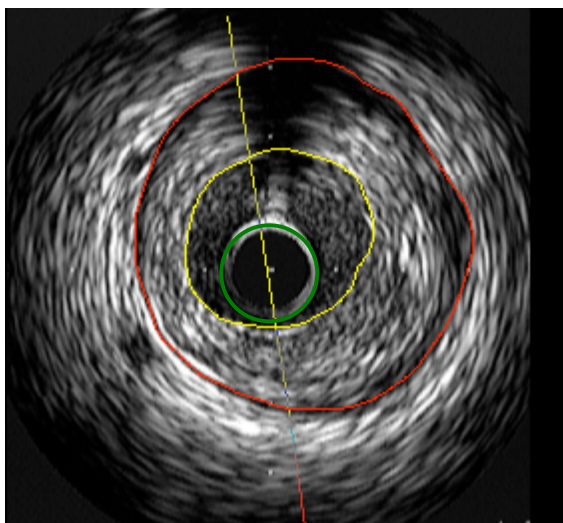
**5. attēls. Koronāro artēriju remodelācija. (Schoenhagen et al., 2001)**

## 2.4. Intravaskulārās ultraskaņas metode (IVUS)

Metode ir salīdzinoši jauna, pirmos intravaskulārās ultraskaņas eksperimentālos katetru paraugus konstruējis *dr. Bom* no Roterdamas 1960. gadu beigās. Mūsdienās lietojamos IVUS katetrus izstrādāja 1980. gadu vidū ASV *Paul G.Yock*.

IVUS iekārtu veido katetrs, kura galā novietots pjezoelektriskā kristāla elements, kas darbojas kā ultraskaņas staru kūļa avots, motorizēta vadītājierīce un attēla apstrādes un analīzes sistēma.

IVUS radītais attēls sniedz informāciju par artērijas sieniņu un lūmenu šķērsgriezumā un garengriezumā vietā, kur atrodas katetra gals ar ultraskaņas avotu. Izmantojot IVUS, iespējams labāk izziņāt artērijas lūmena izmēru, ģeometriju un artērijas sieniņas audu īpatnības (aterosklerotiskās plāksnes struktūru, kalcinātu klātbūtni). Skatīt 6.attēlu.

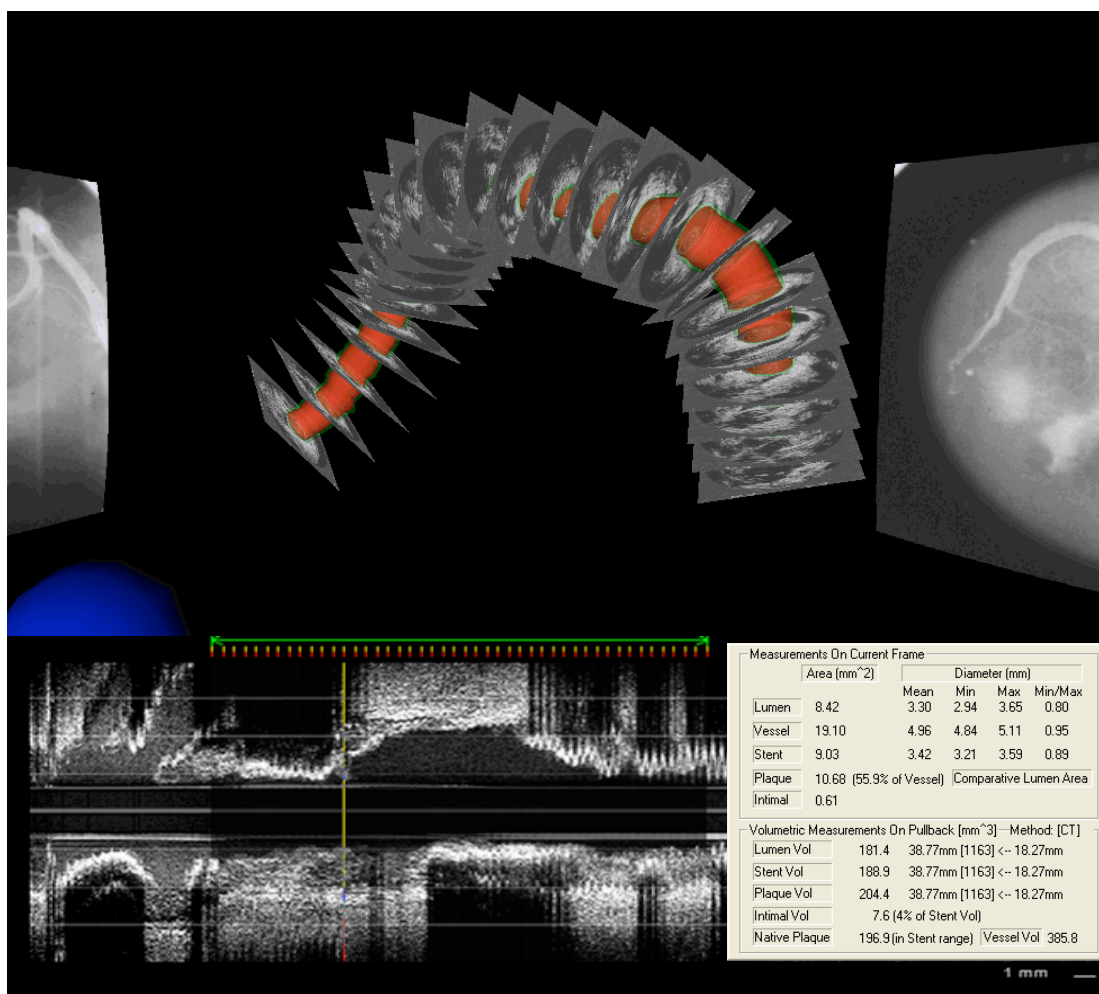


**6. attēls. IVUS artērijas šķērsgriezuma attēls vietā, kur atrodas ultraskaņas signāla raidītājs.** Sarkanā kontūra – artērija (ārējā elastiskā membrāna), dzeltenā – lūmens (intīma), zaļā – IVUS katetrs

Pašlaik primārais praktiskais metodes mērķis ir novērtēt koronāro artēriju stenozes smaguma pakāpi, noteikt bojājuma garumu, asinsvada references diametru, noteikt komplikācijas, optimizēt rezultātu un izvērtēt restenozi. Tomēr ar IVUS palīdzību iespējama ne tikai bojājuma kvalitatīva analīze (bojātā segmenta



identifikācija, aterosklerotiskās plāksnes analīze, anatomisko struktūru analīze), bet arī kvantitatīva analīze. Šie mērījumi koronārās intervences laikā ļauj precīzāk izvēlēties balona/stenta izmēru/garumu, kā arī izvērtēt atlieku stenozi, disekcijas lokalizāciju, stenta apozīciju un ģeometriju, to, vai nepieciešama papildu intervence. Atsevišķu analizēto šķērsriezuma attēlu datu datorizēta apstrāde, ļauj iegūt asinsvada garengriezuma divdimensiju attēlu un veikt tilpuma mērījumus, mērot lūmena, asinsvada, aterosklerotiskās plāksnes, neointīmas tilpumu. Mūsdienās ir pieejamas dažādas pusautomātiskās analīzes metodes, kas būtiski samazina analīzes laiku (skatīt 7. attēlu).



**7. attēls.** Atsevišķi analizēto šķērsriezuma attēlu datu datorizēta apstrāde, analizējot katru 8., 16. vai 32. attēlu.

IVUS un angiogrāfijas metožu koncepti ir identiski, bet IVUS sniedz daudzkārt precīzāku anatomisko informāciju par asinsvada segmentu.

Tomēr IVUS metodei ir arī trūkumi un ierobežojumi:

- robežu identifikācijas grūtības, kas ietekmē IVUS mērījumu precizitāti. Ārējās elastiskās membrānas robežas identifikācija ir apgrūtināta, ja bojājumam blakus atrodas lielie sānu zari un bifurkācijas vietas, ir intensīva kalcifikācija (radot akustisku aizēnojumu), kā arī izmantojot dažus stenta dizaina veidus;
- IVUS katetra pozicionēšana notiek paralēli asinsvada gareniskajai asij un šķērsriezuma attēlu sērija modelē taisnu asinsvadu, neievērojot artēriju dabiskos izliekumus;
- apgrūtināta bojājuma segmenta identifikācija atkārtotos pierakstos, traucētas telpiskās orientācijas dēļ – nav zināma precīza IVUS katetra atrašanās vieta;
- kvantitatīvā analīze ir laikietilpīga.

## 2.5. Kvantitatīvie mērījumi un restenozes novērtēšana

Agrīnais ieguvums (angl. val. *acute gain*) ir minimālas lūmena diametra (MLD) pārmaiņas, salīdzinot to pirms PCI un tūlīt pēc PCI. Vēlīnais zudums (angl.val. *late loss*) ir starpība starp MLD tūlīt pēc procedūras un pēc 6 mēnešiem (kontroles apsekošanas laikā). Vēlīnā zuduma indekss (angl.val. *loss index*) rāda procentuālo attiecību starp vēlīno zudumu un akūto ieguvumu.

Apkopojot vairāku reģistru datus, pierādīts, ka intravaskulārās ultraskaņas (IVUS) mērījumi ir daudz precīzāki par kvantitatīvās koronārās angiogrāfijas (QCA) mērījumiem, īpaši nosakot references asinsvada diametru sīkajos asinsvados (bet tieši šiem asinsvadiem raksturīgs lielāks restenozes risks). Artērijām, kuru references diametrs ir 4,0 mm, QCA un IVUS mērījumi ir praktiski vienādi. Tādējādi angioplastijas laikā iespējams izmantot lielāka izmēra ierīces, drošāk lietojot „no medias līdz mediai” ārstēšanas principu, tādējādi iegūstot lielāku beigu lūmena diametru.

## 2.6. Artērijas sašaurinājumu dilatācijas mehānismi

Balonangioplastijas laikā, nodrošinot koronārās artērijas stenozeētā segmenta paplašināšanu, notiek artērijas iestiepums (barotrauma), aterosklerotiskās plāksnes saspiešana, nobīde un mikroembolizācija, kā arī medijas disekcija.

Apmēram 30 % gadījumu pēc balonangioplastijas rodas plašas, grūti kontrolējamās disekcijas. Intrakoronārā stenta implantācija nodrošina lielāku lūmena laukumu, kavē agrīno atpakaļsaraušanos, kas ir viens no būtiskākajiem restenozes veidošanās faktoriem un novērš disekciju izplatību.

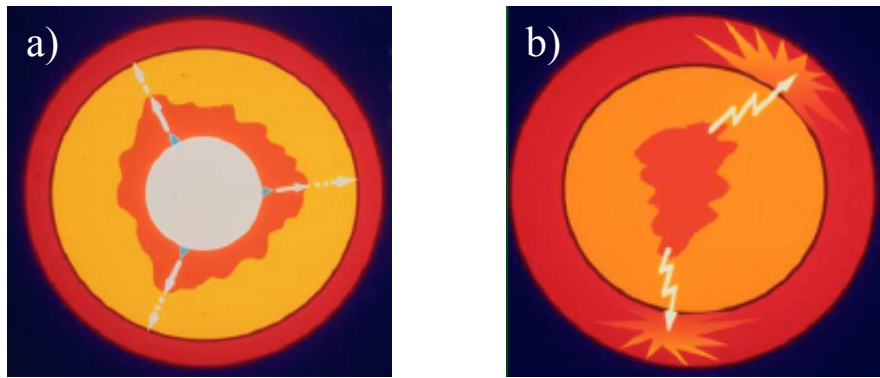
### 2.6.1. *Semi-compliant* un *non-compliant* baloni

Praksē tiek izmantoti dažādi baloni. SC – *semi-compliant* balona izmērs mainās atkarībā no inflācijas spiediena, tādējādi radot arī artērijas sienas iestiepumu. NC - *non-compliant* balona materiāls ļauj palielināt inflācijas spiedienu, nepalielinot balona nominālo izmēru, tādējādi uzlabojot stenta ģeometriju artērijas iekšienē bez artērijas sienas papildu iestiepuma.

### 2.6.2. Griezošais balons

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

Griezošā un konvencionālā balona darbības mehānismi balondilatācijas laikā atspoguļoti 8. attēlā.



### 8. attēls. Artērijas sašaurinājumu dilatācijas mehānismi.

a) griezošā balona intervences laikā uz balona virsmas iestrādātie mikroasmenīši vienmērīgi iegriež aterosklerotisko plāksni. Maksimālais spiediens darbojas tikai asmenīšu vietā, tādējādi mazinās artērijas sienas barotrauma. Disekcija ir mazāka, viegli kontrolējama.

b) konvencionālā balona intervences laikā maksimālais spiediens darbojas radiāli uz visu artērijas sienas, to plēšot. Tādēļ var rasties plaša, grūti kontrolējama disekcija.

#### 2.6.2.1. Griezošā jeb cutting balona īpašības un uzbūve

*Cutting* balons ir pirmā un pagaidām vienīgā ierīce, kurā kombinēti parastās (konvencionālās) balonangioplastijas elementi un mikroķirurģijas potenciālās iespējas. *Cutting* balonu 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 sienas. Parastās angioplastijas laikā dilatācijas spēks uz asinsvada sienas darbojas 360°, augstais spiediens rada nekontrolējamus plīsumus (disekcijas), radot labus apstākļus neointīmas hiperplāzijai un atkārtotai restenozei. Turpretī *cutting* balona asmenīši rada dilatācijas spēku tikai 3 - 4 asinsvada sienas vietās, tādējādi ievērojami samazinot asinsvada sienas barotraumu (Skatīt 9. attēlu).



**9. attēls. Cutting balona uzbūve.** Griezošais balons parasti ir 6, 10, 15 mm garš, tā virsmā izvietoti 3 - 4 asmenīši, kas daudzkārt asāki pat par jaunu ķirurģisko skalpeli.

#### 2.6.2.2. Indikācijas cutting balona izmantošanai

- bifurkācijas stenozes,
- ostiāli bojājumi,
- izteikti kalcinēti bojājumi,
- kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra stenozes,
- venozo šuntu stenozes.

#### 2.6.2.3. Pētījumi ar cutting baloniem

Restenozes biežums ir tieši atkarīgs no stenta garuma un minimālā šķērsriezuma laukuma (MSA) pēc intervences.

Nepieciešamā implantējamā stenta garums ir grūti ietekmējams rādītājs. Garu, kalcinētu, difūzu bojājumu gadījumā, totālas oklūzijas stenta garumu iespējams samazināt veicot “spot” (*angļu val. – vieta*) stentēšanu – implantējot īsākus stentus (arī vairākus), vairāk traumatizētājās “vietās“. Šāda taktika var labvēlīgi ietekmēt ilgtermiņa rezultātus (Colombo et al., 2001). Palielināt MSA iespējams, izmantojot lielāku inflācijas spiedienu vai izmantojot lielāka diametra balonus. Tomēr paaugstinātais spiediens (papildu barotrauma) var būt par iemeslu neointīmas hiperplāzijai, kas ir proporcionāla artērijas sieniņas iestiepumam un izspiestās plāksnes laukumam.

Metodes, kas ļauj samazināt media bojājumu un izvairīties no pārāk lielu diametru balonu lietošana, var samazināt restenozes biežumu (Farb et al., 1999).

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 modifikācija ar mazu inflācijas spiedienu un mazāku artērijas sienas barotraumu.

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 trial) (Mauri et al., 2002) un instenta restenozēm (RESCUT) (Albiero et al., 2004), CB pārkums restenožu skaita ziņā netika pierādīts. Tomēr pētījums REDUCE III pierādīja, ka, izmantojot CB plāksnes modifikācijai pirms stenta implantācijas, ir statistiski ticams koronāro notikumu skaita samazināšanās 6 mēnešu pārbaudes periodā salīdzinot ar konvencionālā balona izmantošanu.

## 2.7. IVUS kontrolētas PCI

Sekmīgs PCI agrīnais un vēlīnais rezultāts, kā arī restenozes veidošanās lielā mērā ir atkarīga no PCI rezultāta. Digitālā angiogrāfija neļauj pilnīgi izvērtēt PCI rezultātu un nepietiekami ekspandētās (izplestās) stenta vietas var nepamanīt (Colombo and Kobayashi, 1998; de Feyter et al., 1999). Izmantojot IVUS, šīs zonas, kā arī nelielas dissekcijas vietas viegli atrast un koriģēt. Piemēram, 40 - 70% angiogrāfiski apmierinoša rezultāta gadījumos IVUS konstatē zonas, kurās stents nav pietiekami izplests. Vairāki pētījumi pierādījuši, ka IVUS noteiktais minimālais stenta šķērsriezuma laukums ir daudzārt svarīgāks restenozi veicinošs faktors, nekā daudzi citi angiogrāfiski faktori (Albiero et al., 1997; Hoffmann et al., 1998; Fitzgerald et al., 2000). MUSIC pētījums arī pierādīja IVUS kontrolētas stentu implantācijas priekšrocības, un to, ka, palielinot MSA (minimālo šķērsriezuma laukumu), samazinās restenozes risks (de Jaegere et al., 1998; Serruys and Deshpande, 1998). Izstrādāts pat modelis, kur salīdzināts restenozes biežums atkarībā no MSA. Pie tam *Hong et al* savos darbos to papildinājis ar stenta garumu, secinot, ka, implantējot stentus, kas >20 mm, restenoze ir iespējami biežāk nekā <20mm

stentiem. Tā, analizējot datus par 285 pacientiem (304 bojājumiem) konstatēts, ka angiogrāfiskas restenozes biežums, ja  $MSA \leq 5,0\text{mm}^2$  – 54,8% (īsiem stentiem 37,5% vs gariem 73,3%,  $p=0,049$ ), ja  $MSA 5,0\text{mm}^2 - 7,0\text{mm}^2$  – 27,4% (īsiem stentiem 24,1% vs gariem 31,7%,  $p=0,409$ ), ja  $MSA 7,0\text{mm}^2 - 9,0\text{mm}^2$  – 10,5% (īsiem stentiem 10,0% vs gariem 12,5%,  $p=0,772$ ), ja  $MSA \geq 9,0\text{mm}^2$  – 11,4% (īsiem stentiem 10,4% vs gariem 13,3%,  $p=0,767$ ) (Hong et al., 2000).

Šādus rezultātus grūti vai neiespējami sasniegt maza kalibra artērijās un/vai izteikti kalcinētu bojājumu gadījumos. Vairāku pētījumu metaanalīze (MUSIC, ERASER, ESSEX, TRAPIST), kuros veikta IVUS kontrolēta stentu implantācija, pierādīja, ka restenozes rašanās risku galvenokārt nosaka implantētā stenta garums un MSA (de Feyter et al., 1999).

Piemēram, pētījums CRUISE pierādīja 9 mēnešu TVR (angl. *target vessel revascularization* – mērķa asinsvada revaskularizācija) samazināšanos, bet pētījums TULIP 6 mēnešu angiogrāfiskā un 12 mēnešu klīniskā rezultāta uzlabošanos IVUS kontrolētas stentu implantācijas grupās (Fitzgerald et al., 2000; Oemrawsingh et al., 2003). Tomēr vairākos pētījumos (SIPS, BEST, OPTICUS) IVUS priekšrocības stentu implantācijā skaidri netika pierādītas (Frey et al., 2000; Mudra et al., 2001; Schiele et al., 2003).

## 2.8. Bifurkācijas bojājumi

Stentu implantācija kļuvusi par salīdzinoši vienkāršu koronāro bojājumu ārstēšanas izvēles metodi, ko ar labiem tūlītējiem un ilgtermiņa rezultātiem lieto ikdienā. Tomēr dažu specifisku bojājumu gadījumā, t.sk., bifurkācijas bojājumos vienots tehniskais risinājums vēl nav izveidots. Bifurkācijas bojājumus sastop diezgan bieži - vidēji 15 - 20% gadījumu (Meier et al., 1984). Sākotnēji arī bifurkācijas bojājumus ārstēja ar balonangioplastijas metodi, tomēr rezultāti nebija pārāk labi, pastāvēja liels risks, ka varētu slēgties galvenais vai sānu zars, kā arī salīdzinoši bieži veidojās restenoze. Pašlaik arī bifurkācijas gadījumos izmanto stentus, kas ievērojami mazinājuši galvenā asinsvada slēgšanās draudus. Lai mazinātu restenožu skaitu, izmēģinātas dažādas stentu implantācijas tehnikas. Tomēr pilnībā nav skaidrs vai

stents jāimplantē tikai galvenajā zarā, vai arī sānu zarā. Kā arī kādā tehnikā (Y, T utt.) jāveic divu stentu implantācija, vai jāizmanto speciālie bifurkācijas dizaina stenti.

Atkarībā no aterosklerotisko plāksņu izvietojuma bifurkācijā, izveidota šo bojājumu klasifikācija. Ņemot vērā leņķi, kas veidojas starp galveno un sānu zaru, bifurkācijas iedala Y veida (leņķis  $<70^{\circ}$ , vieglāka pieeja sānu zaram, toties daudz izteiktāka plāksnes nobīde pēc inflācijas galvenajā zarā) un T veida (leņķis  $>70^{\circ}$ , grūtāka pieeja sānu zaram, bet salīdzinoši nenozīmīga plāksnes nobīde).

Ņemot vērā bifurkācijas bojājumu salīdzinoši sarežģīto klasifikāciju un to dažādību, ir grūti izvēlēties pareizo stentu implantācijas tehniku, lai procedūras laikā neveidotos aterosklerotiskās plāksnes nobīde, kā arī lai nemazinātu asins plūsmu sānu zarā, kas var pacientam radīt ne Q miokarda infarktu.

Pašlaik izmantojamās stentu bifurkācijas bojājumu PCI tehnikas var apvienot divās grupās:

- **stentu implantācijas gan galvenajā zarā, gan sānu zarā (stenta/stenta grupa)** – izmanto *crush*, *Culotte*, *V* vai *T* tehnikas.

**Crush** tehnika – implantē stentu sānu zarā tā, lai tā proksimālā daļa protrudētu galvenajā zarā vismaz par  $\frac{1}{2}$  no references asinsvada diametra, pie tam galvenajā zarā atrodas neinflēts stents vai balons. Tad, veicot galvenā zara stenta inflāciju, sānu zara protrudētā daļa tiek piespiesta artērijas sienīņai.

**Culotte** tehnika – implantē stentu galvenajā zarā. Ievieto koronāro stīgu sānu zarā un implantē stentu tajā caur galvenā zara stenta stratu. Atkārtoti ievieto koronāro stīgu galvenajā zarā un veic atkārtotu balona inflāciju.

**V tehnika** – stentus galvenajā un sānu zaros implantē tā, lai galvenajā zarā veidotos stentu starpsieniņa.

**T tehnika** – implantē stentu galvenajā zarā un tad caur tā stratu stentu sānu zarā, tā, lai tas nosegtu sānu zara ostiju, bet neprotrudētu galvenajā zarā.



Stentu implantācijas optimizēšanu parasti panāk procedūru beidzot ar **“kissing” postdilatāciju** – inflāciju veicot vienlaicīgi ar diviem baloniem: vienu galvenajā zarā, bet otru sānu zarā.

- **stenta implantācija galvenajā zarā, bet sānu zarā tikai vajadzības gadījumā (stenta/PTCA grupa)** - pašlaik šis ir viens no populārākajiem bifurkācijas problēmas risinājumiem. Pēc stenta implantācijas veic “kissing” balona postdilatāciju, tādējādi optimizējot rezultātu, izvairoties no aterosklerotiskās plāksnes nobīdes un koriģējot stenta deformāciju. Stenta implantāciju sānu zarā veic tikai, tad ja tajā TIMI plūsma ir 0, ir lielas hemodinamiku ierobežojošas disekcijas vai atlieku stenoze.

Otrā stratēģija izmantojama, jo sānu zara oklūzijas vai sašaurinājuma klīniskā nozīme pagaidām nav zināma.

Agrāk, kad ikdienas praksē vēl neizmantoja ar zālēm pildītos stentus, implantējot stentus abos zaros, novēroja lielāku restenožu skaitu nekā grupās, kur stentu implantēja tikai galvenajā zarā, pie kam restenoze galvenokārt lokalizējās sānu zarā.

Tā piemēram, Al Suwaidi ziņotajos datos par viena centra pieredzi 131 bifurkāciju bojājuma ārstēšanā koronāros notikumus konstatēja 26,8% Stentu/PTCA grupā un 47,7% Stentu/Stentu grupā (Al Suwaidi et al., 2000).

Citā bifurkācijas bojājumu sērijā konstatēts, ka intrahospitālo komplikāciju skaits 13% gadījumu novērots stenta/ stenta grupā, turpretī stenta/PTCA grupā tas bija 0%. Tāpat arī angiogrāfiskā restenoze 48,1% gadījumu bija stenta/PTCA grupā, bet stenta/stenta grupā ievērojami lielāka 61,6%, galvenajā zarā 33,3% un 38,5% (attiecīgi stenta/PTCA vs stenta/stenta grupās) un sānu zarā 33,3% un 51,5% (attiecīgi stenta/PTCA vs stenta/stenta grupās) (Yamashita et al., 2000).

Pašlaik pētījumos ar zālēm pildītiem stentiem rezultāti ievērojami uzlabojušies, tomēr restenoze sānu zarā joprojām ir būtiska problēma, pie kam paaugstinās subakūto stenta trombožu skaits. Piemēram, vienā no pēdējiem

ziņojumiem par ar zālēm pildīto stentu implantāciju bifurkācijas bojājumos novērots, ka pēc stentu implantācijas abos zaros problēmas mērķa asinsvadā atkārtoti novēro 19% gadījumu un stenta trombozi 4,7% gadījumu, bet stenta/PTCA grupā 13,6% gadījumu un 0% stenta trombozes (Colombo et al., 2004).

No iepriekš minētā varam secināt, ka arī bifurkācijas bojājumu gadījumā ar zālēm pildītu stentu implantācija būtiski samazinājusi restenozes risku, tomēr restenoze joprojām ir būtiska problēma sānu zaros. Tāpat arī to, ka, implantējot vairākus ar zālēm pārklātos stentus jau tā sarežģītajos bifurkācijas bojājumos, ievērojami pieaug stentu trombozes risks, tādēļ gadījumos, kad tas iespējams, būtu jāizvairās no stenta implantācijas sānu zarā.

## **2.9. Hroniska totāla oklūzija un gari difūzi bojājumi**

Pat vairāk nekā 20 gadus pēc PCI ieviešanas klīniskajā praksē hroniskas totālas oklūzijas (CTO – angl. *chronic total occlusion*) ir tehniski sarežģīta bojājumu grupa.

Pēc dažādiem medicīnas literatūras avotiem, 30% pacientu, kam veic koronāro angiogrāfiju, konstatē vienu vai pat vairāku artēriju CTO. Tās sastāda 10 - 20% no visiem PCI gadījumiem (Delacretaz and Meier, 1997).

CTO parasti definē kā koronārās artērijas oklūziju, kura ir ilgāka par 3 mēnešiem, pie tam TIMI plūsma tajā ir 0.

Diemžēl gan tūlītējie (Suero et al., 2001), gan vēlīnie rezultāti (restenožu skaits un mērķa bojājumu revaskularizācija) šai bojājumu grupai ir salīdzinoši slikti (Sirnes et al., 1996; Rubartelli et al., 2003).

Labu tūlītējo rezultātu galvenokārt nosaka tas, vai iespējams oklūziju šķērsot ar intrakoronāro stīgu (penetrēt proksimālo fibrozo kapsulu un vadīt to pa īsto lūmenu). Pateicoties progresīvām tehnoloģijām (jaunu modeļu intrakoronārām stīgām un u.c.), rekanalizācijas iespējas ir ļoti augstas. To, vai oklūziju izdosies šķērsot,

ietekmē oklūzijas vecums, tās garums, kalcifikācija, kolaterālā plūsma un daudzi citi faktori (Sallam et al., 2001).

Rekanalizācijas un visas procedūras veiksmīgs rezultāts panākams 50 - 70% gadījumu (dažādas definīcijas, dažādas revaskularizācijas tehnoloģijas, dažāda operatoru pieredze). Joprojām valda domstarpības par to vai hroniska totāla oklūzija vispār ir jāatver. Tomēr vairāki klīniski pētījumi pierādījuši “atvērtās artērijas” hipotēzi, demonstrējot labāku ilgdzīvi un kreisā kambara funkcijas uzlabošanos pacientiem, kam veikta CTO revaskularizācija (Sirnes et al., 1998; Suero et al., 2001).

Agrāk veiktie CTO pētījumi (TOSCA, SICCO, STOP, GISSOC) (Rubartelli et al., 2003) pierādījuši, ka arī CTO gadījumos stentu implantācija mazina restenozes, reoklūzijas un mērķa bojājuma revaskularizācijas skaitu.

Pašlaik pārliecinoši pierādīts, ka neokluzīvu bojājumu gadījumā ar zālēm pildītu stentu implantācija ievērojami samazinājusi restenozes veidošanos. Jācer, ka šos apbrīnojami labos rezultātus varēs ekstrapolēt arī uz sarežģītākiem bojājumiem, piemēram, CTO (Hoye et al., 2004; Nakamura et al., 2005).

Toties labs ilgtermiņa rezultāts joprojām ir nepieļaujami mazs (Olivari et al., 2003). Faktori, kas determinē jeb nosaka ilgstošu labu rekanalizācijas rezultātu, nav noskaidroti.

Tomēr viens no faktoriem varētu būt rezistentā aterosklerotiskā plāksne, kas var sekmēt stenta nepilnīgu ekspansiju (izplešanos), kas paaugstina stenta trombozes un restenozes risku. Pirms stenta implantācijas šādus kompleksus bojājumus var sagatavot ar augsta spiediena balonangioplastiju, bet ne vienmēr tā ir sekmīga. Suboptimāla dilatācija, aterosklerotiskās plāksnes nobīde, agrīna atpakaļsaraušanās, disekcijas – tā ir tikai daļa no komplikācijām, kas var rasties. Lai atrisinātu šīs problēmas, radītas jaunas metodes, kas palīdz sagatavot aterosklerotisko plāksni pirms stenta implantēšanas – aterektomija (direkts, rotācijas) un *cutting* balons.

## 2.10. Kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra aterosklerotiski bojājumi

Vēl nesen par standarta ārstēšanas metodi kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra bojājumu gadījumā uzskatīja koronārās šuntēšanas operāciju (Caracciolo et al., 1995). 20 - 25 % koronāro šuntēšanu gadījumu veic kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra slimības dēļ. Pēdējos gados PCI ir kļuvusi par alternatīvu ārstēšanas metodi kopējā stumbra bojājumu gadījumā. Tomēr to joprojām uzskata par augsta riska procedūru ar salīdzinoši augstu restenozes risku un sekojošu mērķa bojājuma revaskularizācijas nepieciešamību. Stenta trombozes un restenozes veidošanās kopējā stumbrā var manifestēties ļoti bīstamās klīniskās situācijās, piemēram, smaga kreisā kambara disfunkcija vai pēkšņa nāve. Tāpēc šiem pacientiem jāveic ļoti rūpīga un savlaicīga pārbaude. Restenozes biežums pēc parastu metāla stentu implantācijas svārstās no 9,5 - 34% (Ellis et al., 1998; Park et al., 1998).

2004. gada ESC perkutānās koronārās intervences vadlīnijās teikts, ka ķirurģiskai ārstēšanai joprojām ir priekšroka, jo prognostiski ir pierādītas tās priekšrocības. PCI kopējā stumbra bojājuma gadījumā uzskatāma par alternatīvu, kad nav iespējama cita veida revaskularizācija. Pacientiem ar stabilu stenokardiju un kopējā stumbra bojājumu PCI ietilpst IIBc klases rekomendācijās (Kelley et al., 2003).

Vairāku centru reģistru datu apkopojums pierādījis, ka kopēja stumbra PCI ir gan ar labiem tūlītējiem, gan ilgtermiņa rezultātiem. Piemēram, *Park et al* ziņojis par 42 kopēja stumbra PCI gadījumiem, kad visiem slimniekiem izdarīta sekmīga stentu implantācija un hospitalizācijas laiks bijis bez komplikācijām. Gada laikā miruši 2,5% pacientu, bet 17% atjaunojušās koronārās sūdzības, kuru dēļ 5 pacientiem veikta koronārās šuntēšanas operācija, bet diviem atkārtota PCI (Park et al., 1998).

*Wong et al* ziņojis par 55 sekmīgi ar PCI ārstētiem kopējā stumbra bojājuma pacientiem. Ilgtermiņa rezultāts – viena vēlīna nāve, 7 pacientiem veikta koronārās šuntēšanas operācija, bet 2 atkārtota PCI (Wong et al., 1999).

Līdzīgus rezultātus aprakstījuši arī citi autori (Silvestri, Kosuga).

Vēl lielāks uzlabojums panākts ar zālēm pildīto stentu grupās. Šo stentu implantācijas sākotnējie rezultāti kopējā stumbrā šķiet daudzsolāši un varbūt mainīs rekomendācijas nākotnē (Arampatzis et al., 2003; Park et al., 2005).

Kopējā stumbra PCI laba rezultāta panākšanai ļoti liela nozīme ir arī IVUS kontrolei (Fassa et al., 2005).

### 3 Pamatojums

Latvijas Kardioloģijas centrs pēdējo gadu laikā iesaistījies daudzos zinātniskos pētījumos, kuru galvenais mērķis ir restenozes samazināšana koronāro artēriju dažādu bojājumu veidiem (kalcinēti bojājumi; gari, difūzi kalcinēti bojājumi; totāla oklūzija; kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra; bifurkācijas bojājumi u.c.). Pētniecība notiek gan piedaloties multicentru starptautiskos pētījumos, gan arī realizējot pašmāju oriģinālprojektus. Piemēram, pētījumos RĪGA NCB un RĪGA I NCB analizēta *non-compliant* (NC) balona postdilatācijas loma, IVUS kontrolētas angioplastijas laikā kalcinētu koronāru bojājumu gadījumos. Pētījumi RĪGA NCB un RĪGA I NCB bija pirmie oriģinālpētījumi, kuri veikti Latvijas Kardioloģijas centrā intervencionālās kardioloģijas jomā. Tie bija radīti, lai pētītu un samazinātu vienu no galvenajām PCI metožu problēmām - restenozes veidošanos un mazinātu atkārtotu mērķa bojājumu revaskularizāciju skaitu kalcinētiem bojājumiem. Pētīta īpaša angioplastijas tehnika, kurā pēc stenta implantācijas izmantota postdilatācija ar *non-compliant* balonu. PCI rezultāti atkarīgi no optimāla procedūras rezultāta, galvenokārt, adekvātām stenta dimensijām. Optimālu stenta ekspansiju var panākt, izmantojot liela diametra balonus vai veicot augsta spiediena inflāciju (Colombo et al., 1995; Stone et al., 1997). Taču augsta spiediena inflācija var provocēt neointīmas veidošanos, kas ir proporcionāla sienas iestiepumam un izspiestās plāksnes laukumam (Bermejo et al., 1998). Neointīmas veidošanās rodas kā atbildes reakcija uz barotraumu, kas neapšaubāmi rodas jebkuras angioplastijas laikā. Jo lielāka diametra balons vai lielāks inflācijas spiediens, jo lielāka barotrauma. Šajos pētījumos izmantotā *non-compliant* balona materiāls ļauj palielināt inflācijas spiedienu, nepalielinot balona nominālo izmēru, tādējādi uzlabojot stenta ģeometriju artērijas iekšpusē bez artērijas sienas papildu iestiepuma. Tādējādi stentu implantācijas tehnika, kas samazinātu medijas bojājumu un pārmērīgi nepalielinātu stenta izmērus, var samazināt neointīmas hiperplāziju un instenta restenozes veidošanos (Farb et al., 1999; Erglis et al., 2003).

Vienlaikus ar jaunu stentu implantācijas tehniku izpēti Latvijas Kardioloģijas centrs piedalījies arī pētījumos, kur analizēta īpaša dizaina ar dažādām vielām pārklātu (silīcija karbīds, heparīns, ogleklis) stentu lietošana un nozīme klīniskajā praksē. Tie bijuši gan multicentru, kur darba autors piedalījies ne tikai pētījuma realizācijā, bet arī pētījuma protokola izstrādes diskusijās, gan arī viena centra

pētījums ar silīcija karbīdu pārklātiem stentiem. Arī šo pētījumu mērķis bija ar īpašo stentu pārklājumu (silikona karbīds, heparīns un ogleklis) mazināt restenozes veidošanos. Pētījumos COAST un CARBO analizēta pārklāto stentu (attiecīgi ar heparīnu un oglekli) loma koronārajā intervencē. Kā zināms, metāla virsmām piemīt trombogēnas īpašības, bet 90% konvencionālo stentu veidoti no nepārklāta, nerūsējoša tērauda. Silikona karbīds mazina trombocītu un leikocītu saistīšanos, kā arī to šūnu aktivāciju (Bolz and Schaldach, 1991). Tāpēc jādomā, ka ar amorfo silikona karbīdu pārklātie stenti varētu uzlabot metāla un audu saderību.

Stentu implantācijas nozīme bija pierādīta lielajos asinsvados, kuru diametrs >3,0 mm (BENESTENT, STRESS). Tomēr 35 - 67% gadījumu aterosklerotiskie bojājumi lokalizēti tieši artērijās, kuru diametrs ir < 3,0 mm, un šādu bojājumu gadījumā, parastās balonangioplastijas tūlītējie un ilgtermiņa rezultāti nav pārāk labi (Foley et al., 1994). Stentu implantācijas nozīme mazajos asinsvados nebija pilnīgi skaidra. Vairāki pētījumi pierādījuši, ka labākus tūlītējos rezultātus iespējams sasniegt implantējot stentus mazajos asinsvados, bet ilgtermiņa rezultāti, arī restenozes veidošanās nav pilnīgi viennozīmīgi (Koning et al., 2001). Ar heparīnu pārklātiem stentiem vajadzētu mazināt subakūtas stentu trombozes veidošanos, īpaši kombinācijā ar sistemātisku tienopiridīnu grupas preparātu lietošanu augsta riska pacientiem (Moer et al., 2001). Tērauda stentu pārklājums ar oglekli varētu aizkavēt smago metāla jonu nokļūšanu apkārtējos audos un tādējādi inhibēt hipersensitīvās iekaisuma reakcijas, kas var sekmēt trombocītu adhēziju, trombu veidošanos un reaktīvu neointīmas hiperplāziju, tādējādi mazinot restenozes rašanos.

Mēģinājumos maksimāli samazināt artērijas traumu, panākot iespējami labvēlīgāko rezultātu, izmanto arī griezošos (CB – *cutting balloon* angl.) balonus. Ar mērķi modificēt aterosklerotisko plāksni, mazinot barotraumu un restenozes risku radīts CARVING pētījums, kura izpētēs objekts bija gari, difūzi, kalcinēti koronārie bojājumi un totālas oklūzijas.

Pētījumā *el*-CARVING analizēta ar zālēm pildīta stenta (TAXUS) nozīme hronisku totālu oklūziju ārstēšanā, pirms tam aterosklerotisko plāksni modificējot ar griezošo vai ar parasto balonu.

Pasaulē joprojām valda dalīts viedoklis par to, vai tādu sarežģītu koronāro bojājumu gadījumā kā bifurkāciju bojājumi un kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra bojājumi jāizdara perkutānā koronārā intervence vai jāveic koronārās šuntēšanas operācija. Tādēļ, lai piedalītos optimālas šo bojājumu ārstēšanas tehnikas izveidošanā veikti bifurkāciju un kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra bojājumu PCI reģistri.

Pēdējos gados tiek pētīta ne tikai klīnisko un angiogrāfisko, bet arī ģenētisko faktoru nozīme restenozes attīstībā pēc PCI. Neointīmas proliferācija stenta implantācijas vietā ir primārais restenozes patoģenētiskais mehānisms. Tās veidošanos izraisa asinsvada bojājums angioplastijas laikā ar sekojošu iekaisuma atbildes reakciju un gludās muskulatūras šūnu proliferāciju. Iekaisuma reakcija artērijas sienā reaģējot uz ievainojumu, tagad arvien biežāk tiek uzskatīta par nozīmīgu patoģenētisku mehānismu. Iekaisuma reakcija artērijas sienā reaģējot uz ievainojumu, tagad arvien biežāk tiek uzskatīta par nozīmīgu patoģenētisku mehānismu (Ross, 1999). Interleikīns-1 bēta un interleikīna-1 receptora antagonists ir iekaisuma mediatoru, citokīnu, kam, iespējams, ir nozīme restenozes patoģenēzē. Iekaisuma citokīns Interleikīns-1 uzkrājas artērijas sienā pēc tās bojājuma ar balonu (Chamberlain et al., 1999). Pētījumos ir novērots, ka polimorfisms IL-1 gēnu (interleikīna-1 receptora antagonista) klasterī nosaka vienas koronārās artērijas slimības iespējamību (Francis et al., 1999). Arī mēs analizējam interleikīna-1 bēta (IL-1B) un interleikīna-1 receptora antagonista (IL-1RN) gēnu polimorfisma lomu restenozes attīstībā.



## 4 Darba pamatmērķis

*Šī darba pamatmērķis ir pētīt dažādu perkutāno koronāro intervenču veidu ietekmi uz sarežģītu koronāro artēriju bojājumu ārstēšanu, restenozes attīstību un tās samazināšanas iespējas, kā arī restenozes radīto klīnisko notikumu (mērķa bojājuma un mērķa asinsvada revaskularizācija, miokarda infarkts un nāve) novēršana. Mērķa sasniegšanai radīti vai ieviesti dažādi jauni perkutānās koronārās intervences tehniskā izpildījuma varianti, analizēta to, kā arī ģenētisko faktoru ietekme uz restenozes attīstības procesu.*

## 5 Darba uzdevumi

Kopš pirmās koronārās angioplastijas, pēdējos 25 gados pasaulē, PCI ir mainījies gan tehniski, gan ideoloģiski. Mūsu centrs 15 gadus veic PCI un aktīvi piedalās šajos pētījumos, kuru galvenie virzieni ir jaunu metožu un PCI ierobežojošo faktoru, galvenokārt restenozes izpēte. Tādējādi mūsu darba galvenais, kopējais uzdevums ir jaunu metožu izstrāde un restenozes samazināšana koronāro artēriju bojājumiem pēc perkutānās koronārās intervences. Izpētes objekti bija sekojoši sarežģīti koronāro artēriju bojājumi: kalcinēti bojājumi; gari, difūzi kalcinēti bojājumi; totālas oklūzijas; kreisās koronārās artērijas kopējais stumbrs; bifurkāciju bojājumi. Galvenā restenozes samazināšanas ideja dažādiem augšminēto bojājumu veidiem bija vērsta uz barotraumas samazināšanu, kas panākta aterosklerotisko plāksni pirms vai pēc stenta implantācijas ietekmējot (modificējot), un artērijas ārstēšana no medijas līdz medijai.

Uzdevuma veikšanai izmantotas dažādas, arī novatoriskas, tehnikas, realizējot pašmāju oriģinālprojektus un izmantoti atsevišķi rezultāti no multicentru starptautiskiem pētījumiem, kuros mūsu centrs devis ievērojamu ieguldījumu.

1. **Novērtēt īpaša materiāla *non-compliant* (NC) balona postdilatācijas ietekmi uz stenta dimensijām un artērijas sienas barotraumu ar tai sekojošu neointīmas proliferāciju. Tās ietekmi uz klīnisko notikumu biežumu 6 mēnešu pārbaudes laikā. (Pētījumos *RĪGA NCB* un *RĪGA I NCB* analizēta NC balona nozīme aterosklerotiskās plāksnes modifikācijai pēc stenta implantācijas, kalcinētiem koronāro artēriju bojājumiem).**

- Sasniegt maksimālu minimālā šķērsriezuma laukumu (MSA) (pēc “*bigger is better*” angl. val. “jo lielāks, jo labāk” principa) izmantojot vidēji lielu inflācijas spiedienu stentētā segmenta vietā,
- izvērtēt *non-compliant* (NC) balona drošību,
- novērtēt, vai *semi-compliant* (SC) balona postdilatācijai sekojoša postdilatācija ar NC balonu, izmantojot vienāda izmēra balonus ar tādu pašu inflācijas spiedienu, uzlabo stenta dimensijas (MLD, MSA, kā arī tilpuma rādītājus),
- novērtēt, vai NC balona postdilatācija samazina artērijas sienas barotraumu un tai sekojošas neointīmas proliferācijas samazināšanos,
- novērtēt šīs metodes klīnisko nozīmi.

2. **Radīt metodoloģiju un noskaidrot griezošā balona (CB) nozīmi – drošumu un efektivitāti aterosklerotiskās plāksnes destrukturizācijā pirms stentu implantācijas gariem kalcinētiem bojājumiem un hroniskām totālām oklūzijām. (Pētījums CARVING).**
  - Šī darba uzdevums ir noskaidrot, par cik un vai notiek aterosklerotiskās plāksnes modifikācija IVUS mērījumos, lietojot CB pirms stenta implantācijas. Vai tādējādi tiek samazināta barotrauma, un proporcionāli samazinās 6 mēnešu neointīmu stentētajā segmentā lietojot IVUS.
  
3. **Salīdzināt griezošā balona un parastā balona drošību, efektivitāti un nozīmi aterosklerotiskās plāksnes modifikācijai hroniskām totālām oklūzijām pirms ar zālēm pildītu stentu implantācijas. (Pētījums el-CARVING).**
  - Noskaidrot, vai CB ir efektīvāks par PB aterosklerotiskās plāksnes destrukturēšanai,
  - sasniegt maksimālu minimālo šķērsriezuma laukumu (MSA) ar samazinātu artērijas sienīgas barotraumu, lietojot CB pirms stenta implantācijas
  - novērtēt 9 mēnešu klīnisko, angiogrāfisko un IVUS rezultātu.
  
4. **Pārbaudīt perkutānās koronārās intervences drošību un efektivitāti klīniski sarežģītu un neizpētītu koronāro aterosklerotisko bojājumu (kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra slimības) gadījumos, izmantojot iepriekšminēto pētījumu pieredzi ar griezošo balonu. Novērtēt klīniskos, angiogrāfiskos un IVUS rezultātus intrahospitāli, kā arī pārbaudes laikā. (Izveidots Latvijas Kardioloģijas centra Kreisās koronārās artērijas bojājumu reģistrs).**
  
5. **Pārbaudīt perkutānās koronārās intervences drošību un efektivitāti klīniski sarežģīto un neizpētīto bifurkācijas bojājumu gadījumos, izmantojot iepriekšminēto pētījumu pieredzi ar griezošo balonu. Novērtēt klīniskos, angiogrāfiskos un IVUS rezultātus intrahospitāli, kā arī pārbaudes laikā. (Izveidots Latvijas Kardioloģijas centra Bifurkāciju bojājumu reģistrs).**

6. **Pārbaudīt pieņēmumu, ka arī stenta pārklājums ar dažādām neaktīvām vielām (piem., heparīnu un oglekli) veicina labāku biosaderību un rezultātā samazina neointiomas veidošanos un restenozes skaitu 6 mēnešu pārbaudes laikā. (Pētījumi COAST, CARBO un ar silīcija karbīdu parklātiem stenti).**
- Pētījuma ar silīcija karbīdu parklātiem stentiem uzdevums bija salīdzināt klīniskos rezultātus slimniekiem ar koronāru sirds slimību pēc konvencionālas PTCA (bez stenta implantācijas) un pēc stenta implantācijas, lietojot parastos nerūsējoša tērauda stentus un īpašos *Tenax* stentus, kas parklāti ar amorfo silīkona karbīdu.
  - pētījumā CARBO veikts randomizēts parasto tērauda stentu un ar oglekli parklāto stentu (*CarboStent*) salīdzinājums
  - pētījuma COAST galvenais mērķis bija izvērtēt ar heparīnu parklāto stentu implantācijas nozīmi mazajās koronārajās artērijās (2,0 - 2,6 mm).
7. **Noskaidrot iekaisuma mediatoru nozīmi restenozes attīstībā – īpaši interleikīna-1 bēta (IL-1B) un interleikīna-1 receptora antagonista (IL-1RN) gēnu polimorfismu lomu.**

## 6 Darba materiāls

Lai izstrādātu jaunas metodes sarežģītu koronāro artēriju bojājumu ārstēšanai ar perkutāno koronāro intervenci un pētītu to ietekmi uz restenozi, Latvijas Kardioloģijas centra komanda izstrādāja dizainu vairākiem oriģinālpētījumiem, kas laikā no 2000. gada veikti Latvijas Kardioloģijas centrā.

Pētījumus RIGA NCB un RIGA I NCB veicām, lai noskaidrotu non-compliant balona postdilatācijas nozīmi uz restenozes attīstību kalcinētiem koronāro artēriju bojājumiem. Šajos oriģinālprojektos iekļāvām pacientus, kas vecāki par 18 gadiem un kuriem diagnosticēta koronārā sirds slimība (stabila vai nestabila stenokardija) ar angiogrāfiski pierādītiem *de novo* sašaurinājumiem natīvajās koronārajās artērijās. Kopā pētījumos iekļāvām 99 pacientus ar 107 kalcinētiem (vidēji vai izteikti kalcinēti bojājumi, kas pierādīti IVUS) (Mintz et al., 2001) B un C tipa bojājumiem (*ACC/AHA klasifikācija*), kuriem bija indikācijas stentu implantācijai. Pētījumā RIGA NCB iekļāva 43 pacientus (vai 51 stenozi), bet pētījumā RIGA I NCB – 46 pacientus (vai 56 stenozes).

*Cutting* balona efektivitāti aterosklerotiskās plāksnes modifikācijai pirms stenta implantācijas tika veikti CARVING, *e*CARVING pētījumi, kā arī izveidoti un analizēti kreisās koronārās artērijas stumbra un bifurkāciju bojājumu reģistri. CARVING pētījumā iekļāvām 64 pacientus, kas vecāki par 18 gadiem un kuriem angiogrāfiski konstatēti gari, kalcinēti bojājumi vai totālas oklūzijas (65 B2 un C tipa koronārie bojājumi pēc ACC/AHA klasifikācijas), kam bija nepieciešams un iespējams veikt PCI. *e*CARVING pētījumā iekļāvām 79 pacientus, kas vecāki par 18 gadiem un kuriem diagnosticēta koronārā sirds slimība ar angiogrāfiski pierādītu *de novo* hronisku totālu oklūziju natīvajās koronārajās artērijās, kuru diametrs > 2,5 mm un kam bija indikācijas stentu implantācijai (koronāras sāpes vai persistējoša koronārās artērijas oklūzija pēc miokarda infarkta). Kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra reģistrā iekļauti 171 pacienti, bet bifurkāciju reģistrā 414 pacienti, kam veikta PCI attiecīgajiem koronārajiem bojājumiem.

Lai pārbaudītu, vai stenta pārklājums ar dažādām neaktīvām vielām (piem., heparīnu un oglekli) veicina labāku biosaderību un rezultātā samazina neointīmas veidošanos un restenozes skaitu 6 mēnešu pārbaudes laikā tika veikti ar silīcija

karbīdu pārklāto stentu pētījums, kurā bija iekļauti 300 pacienti, COAST pētījums – 588 pacienti un CARBOSTENT pētījums – 420 pacienti.

Arī gēnu polimorfismam restenozes attīstībā varētu būt nozīmīga lomā. Interleikīna-1 bēta (IL-1B) un interleikīna-1 receptora antagonista (IL-1RN) gēnu polimorfismi tika analizēti 100 pacientiem, kam veikta IVUS kontrolēta perkutānā koronārā intervence .

## 7 Metode

### 7.1. Pētījumi ar *non-compliant* baloniem

Latvijas Kardioloģijas centrā veikti pētījumi RĪGA NCB un RĪGA I NCB, lai novērtētu postdilatācijas ar non-compliant balonu ietekmi uz 6 mēnešu instenta neointimas proliferāciju. Projekti veikti kā prospektīvi, nerandomizēti viena centra pilotpētījumi. RĪGA NCB un RĪGA I NCB pētījumu protokolus apstiprinājusi Latvijas Kardioloģijas Institūta Ētikas komisija. Pacienti savu piekrišanu piedalīties apliecinājuši ar rakstiski.

#### 7.1.1. Dizains

Pētījumā RĪGA NCB stenta implantāciju veica pēc predilatācijas, bet pētījumā RĪGA I NCB izdarīja direktu stenta implantāciju bez predilatācijas. Pēc stenta implantācijas veica postdilatāciju ar SC balonu un tai sekojošu postdilatāciju ar NC balonu, izmantojot vienāda diametra balonus un vienādu inflācijas spiedienu. Izvirzītais mērķis bija sasniegt pētījuma MUSIC kritēriju  $MSA \geq 9.0 \text{ mm}^2$  un/vai angiogrāfiski apmierinošu rezultātu (ko definēja kā vizuāli noteiktu atlieku stenozi < 10% no references diametra) pēc NC balona inflācijas. Ja šie kritēriji sasniegti jau pēc stenta implantācijas vai SC balona postdilatācijas, procedūru beidza attiecīgajā posmā.

#### 7.1.2. PCI procedūra

Pēc 6 vai 7 vadītājslūžu ievietošanas femorālajā artērijā, ievadīja 10 000 IU nefrakcionēta heparīna. Pēc vadītājkatetra ievietošanas koronārajā artērijā ievadīja 200 mkg nitroglicerīna, veica angiogrāfijas uzņēmumus 2 ortogonālās projekcijās ar sekojošu IVUS pierakstu.

Katrai procedūrai bija šādi posmi:

- sākotnējie angiogrāfiskie uzņēmumi, QCA un IVUS pirms intervences;
- predilatācija ar SC balonu (tikai RĪGA NCB grupas pacientiem), angiogrāfija un IVUS;

- zema spiediena stenta implantācija, angiogrāfija un IVUS (procedūru beidza, ja MSA  $\geq 9,0$  mm<sup>2</sup>);
- postdilatācija ar SC balonu, angiogrāfija un IVUS (procedūru beidza, ja MSA  $\geq 9,0$  mm<sup>2</sup>),
- postdilatācija ar tāda paša diametra NC balonu, izmantojot tādu pašu inflācijas spiedienu, angiogrāfija, QCA un IVUS;
- pārbaudes angiogrāfija, QCA un IVUS pēc 6 mēnešiem.

### **7.1.3. Stenta implantācija**

Lai samazinātu artērijas sienīgas barotraumu veica zema spiediena (8 - 10 atm) stenta implantāciju, izmantojot parasta metāla stentu, kas pieejami ikdienā kateterizācijas laboratorijā (Nirelite, Niroyal, Tenax, Jostent, Bestent, Express). Stenta izmēru izvēlējas pēc šāda principa: aprēķināja vidējo lielumu no proksimālā un distālā references MLD, tā izmēru izvēloties tuvāku proksimālās references diametram (piem. proksimālais MLD 3,7 mm, bet distālais MLD 3,4 mm, izvēlējas 3,5 mm stentu, kas pēc inflācijas sasniedz 3,6 mm diametru). Postdilatācijai izmantoja stenta piegādes sistēmas SC balonu un nepieciešamības gadījumā tāda paša diametra NC balonu, postdilatāciju veica tikai stenta ietvaros. Procedūras laikā IVUS pierakstu veica pēc katras balona inflācijas, lai izvērtētu stenta ģeometrijas uzlabošanos katrā posmā. Pirms katra IVUS pieraksta intrakoronāri ievadīja 100 vai 200 mkg nitroglicerīna. Tādējādi katrai stenozei veica 3 - 5 IVUS pierakstus, atkarā no tā, cik ātri sasniedz izvērsto mērķi – MUSIC pētījuma kritēriju MSA  $\geq 9,0$  mm<sup>2</sup>.

### **7.1.4. Medikamentu lietošana**

Pirms procedūras pacientiem ordinē klopidogrela piesātinošo devu 300 mg un aspirīnu 100 mg. Pēc procedūras pacienti turpināja lietot tiklopidīnu (250 mg x 2 divas nedēļas un 250 mg x 1 vēl divas nedēļas) vai klopidogrelu (75 mg x 1 četras nedēļas ilgi). Nepieciešamības gadījumā procedūras laikā un pēc tās pacienti saņēma arī mazmolekulāro heparīnu vai GPIIb/IIIa receptoru blokatorus.



### **7.1.5. Pārbaude**

Pacientu stāvokli izvērtēja pēc 30 dienām un 6 mēnešiem. Pēc 30 dienām izvērtēja pacientu klīnisko stāvokli, veicot slodzes testu. Pēc 6 mēnešiem veica arī angiogrāfisko un IVUS kontroli.

### **7.1.6. Pētījuma beigu kritēriji**

*Primāri beigu kritēriji:* IVUS noteiktas stenta dimensijas (MLD, MSA) procedūras laikā, pēc procedūras un sešu mēnešu pārbaudes laikā. Neointīmas iesaistīšana un MSA un MLD vēlīnie zudumi.

*Sekundārie beigu kritēriji:* binārā angiogrāfiskā restenoze, lieli kardiāli notikumi (angl.val. MACE – *major adverse cardiac events*), jebkura iemesla izraisīta nāve, Q miokarda infarkts, klīniski noteikta mērķa asinsvada un mērķa bojājuma revaskularizācija.

### **7.1.7. Angiogrāfija un QCA**

Koronārā angiogrāfija veikta vismaz divās ortogonāli pretējās projekcijā pirms un pēc procedūras, kā arī 6 mēnešu pārbaudes laikā izmantojot tās pašas projekcijas.

QCA mērījumus veica 2 neatkarīgi eksperti tajos pašos procedūras posmos, kā IVUS, izmantojot apstiprinātu QCA sistēmu (CMS 4,0 MEDIS). Veicot QCA mērījumus vadītājkatru izmantoja kā kalibrācijas faktoru. Veicot QCA analīzi, izmantoja divas pretējas projekcijas, izmantojot attēlus diastolē, kur vislabāk redzama sašaurinājuma vieta. QCA beigu kritērijs bija binārā restenoze, ko definēja kā diametra stenozi, kas > 50%.

### **7.1.8. IVUS protokols**

Pētījumos izmantots CVIS/Boston Scientific Corp un INDEC sistēma, Inc Mountain view CA IVUS aparatūra. Izmantotas trīs veidu sistēmas 2,9 un 3,0 F ar 30 MHz vadītāju un 3,0 F ar 40 MHz vadītāju (Atlantis SR). IVUS pieraksts veikts izmantojot automātisku atvilkējierīci ar ātrumu 0,5 mm/s. Visus IVUS attēlus ierakstīja augstas rezolūcijas Super VHS videolentēs, lai varētu veikt rūpīgu to analīzi

pēc procedūras. Analīze ietvēra stentēto segmentu – stentu un 5 mm proksimāli un distāli no tā. IVUS standarta un tilpuma mērījumus veica 2 neatkarīgi eksperti.

## **7.2. Pētījumi ar *cutting* baloniem**

### **7.2.1. *CARVING* PĒTĪJUMS: intravaskulārās ultraskaņas vadīta aterosklerotiskās plāksnes modifikācija pirms stentu implantācijas garu kalcinētu koronāro bojājumu vai hroniskas totālas oklūzijas gadījumā**

CARVING STUDY: intravascular ultrasound guided cutting balloon coronary intervention followed by stenting for long calcified lesions and chronic total occlusions

Laika posmā no 2001. gada oktobra līdz 2004. gada janvārim P. Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Kardioloģijas centrā analizēti dati par pacientiem ar gariem, kalcinētiem bojājumiem vai totālām oklūzijām, kam veikta IVUS kontrolēta perkutānā koronārā intervence, pirms stentu implantācijas veicot plāksnes modifikāciju ar CB. PCI mērķis bija sasniegt stenta tūlītējās dimensijas atbilstoši MUSIC pētījuma kritērijiem  $MSA \geq 9,0 \text{ mm}^2$  vai optimālu stenta apozīcija pēc IVUS datiem (kā jau iepriekš minēts, pie šāda MSA vismazākā restenozes iespējamība), un angiogrāfiski pieņemamu rezultātu (atlieku stenoze < 10% no references asinsvada MLD, vērtējot vizuāli). Ja šādu rezultātu neizdevās sasniegt pēc stenta implantācijas, veica postdilatāciju ar stenta sistēmas balonu vai arī ar īpaša materiāla *non-compliant* (NC) balonu.

Visiem pacientiem veikta standartizēta PCI procedūra ar šādiem posmiem:

- Sākotnējie angiogrāfijas dati,

- IVUS mērījumi (totālas oklūzijas gadījumā, pirms IVUS predilatācija ar mazu balonu, iespējami mazām atmosfērām, tikai tāpēc, lai varētu šķērsot bojājumu ar IVUS katetru);
- CB intervence;
- IVUS mērījumi;
- stentu implantācija;
- IVUS mērījumi (ja MSA  $\geq$  9,0 mm<sup>2</sup>, vai ja rezultāts optimāls, procedūru beidz);
- ja nav sasniegti minētie kritēriji vai vizuāli nepieņemams angiogrāfiskais rezultāts - atlieku stenoze >10%, postdilatācija ar sekojošu IVUS;
- 6 mēnešu klīniska, angiogrāfiska un IVUS kontrole;
- IVUS mērījumu pilna analīze.

#### **7.2.1.1. Medikamenti**

Papildus pastāvīgi lietotajiem medikamentiem pirms PCI visi pacienti saņēma klopidogrela piesātinošo devu (300 mg) un 100 mg aspirīna. Pēc artērijas punkcijas ievadīts 10 000 IU heparīna bolā. Indikāciju gadījumos GP IIb/IIIa receptoru blokatori. Pēc PCI pacientiem ordinēja ticlopidīnu (250 mg x 2 - 2 nedēļas, tad 250mg x 1 - vēl 2 nedēļas ilgi) vai klopidogrelu (75 mg x 1 - 4 nedēļas).

#### **7.2.1.2. Angiogrāfija**

Koronārās angiogrāfijas uzņēmumi veikti pirms intervences, pēc katra intervences soļa, intervences beigās, kā arī 6 mēnešu pārbaudes laikā. Visi uzņēmumi veikti pēc nitrātu intrakoronāras ievadīšanas vismaz 2 ortogonālās projekcijās, lai maksimāli precīzi saskatītu bojājumu.

#### **7.2.1.3. IVUS pieraksts un analīze**

Datu pierakstam un analīzei izmantots CVIS/Boston Scientific Corp un INDEC Systems, Inc Mountain View CA IVUS aprīkojums. Izmantoti trīs veidu IVUS katetri 2,9 un 3,2 Fr ar 30 MHz transdjuseru un 3,0 Fr ar 40 MHz transdjuseru (Atlantis SR). IVUS attēls pierakstīts ar 0,5 mm/s ātrumu, izmantojot motorizētu atvilcējierīci. Visi IVUS attēli ierakstīti “*half-inch*” augstas rezolūcijas Super-VHS

videokasetēs, lai varētu veikt *off-line* kvantitatīvo analīzi. Procedūras laikā veikti standarta mērījumi (asinsvada, lūmena un stenta MSA, MLD), lai optimizētu procedūras rezultātu, bet pēc procedūras arī volumetriskie mērījumi (aterosklerotiskas plāksnes tilpums, neointīmas tilpums).

Veicot šķērsriezumu analīzi, atzīmējot artērijas sieniņas elementu robežas – minimālais diametrs un laukums – izmantoti šādi marķieri:

- intīmas kontūra – lūmens ;
- stenta kontūra – stents;
- ārējā elastīgās mebrānas kontūra – artērijas kontūra.

Volumetrisko aprēķinu modelēšanai analizēts katrs 16. šķērsriezuma attēls.

Bojātā segmenta analīze ietvēra: 5 mm proksimālo referenci, bojājumu un 5 mm distālajā referencē. (proksimālā un distālā references – vizuāli “vesels” asinsvads proksimāli un distāli no bojājuma).

#### **7.2.1.4. Cutting balona lietošana**

*Cutting* balona garumu 10 - 15 mm izvēlējās attiecīgi pēc bojājuma garuma, izmantojot “no medijas līdz medijai” ārstēšanas principu, izņemot gadījumus, kad artērijas diametrs bija lielāks par pieejamo lielākā diametra CB=4,0 mm. CB intervence veikta tā, lai pilnībā nosegtu visu bojāto segmentu, katrā tā zonā inflējot balonu trīs reizes ar pieaugošu inflācijas spiedienu. (Skat. pielikumā 9. zīm.)

#### **7.2.1.5. Stentu implantācija**

Pēc CB intervences tika veikts IVUS pieraksts, katetru novietoja orientējoties pēc bioloģiskajiem marķieriem (mazi sānu zari, izliekumi), turpat, kur pirms intervences. Pēc IVUS attēla izvērtēšanas noteica stenta diametru un garumu, bet tā, lai stents nosegtu tikai vietas, kur veidojušās disekcijas vai oklūzijas vietu, bet ne visu segmentu ( angl. “*spot*”stentu princips).

Pēc stenta implantācijas atkārtoti veikts IVUS pieraksts, lai novērtētu stenta apozīciju artērijas sieniņā, atlieku stenozi, un to, vai nepieciešama postdilatācija. Sasniedzot pētījumā noteiktos kritērijus, procedūru beidza vai veica postdilatāciju.

#### **7.2.1.6. Sešu mēnešu pārbaude**

Pēc sešiem mēnešiem visiem pacientiem izvērtēja klīnisko stāvokli, veica kontroles koronāro angiogrāfiju un IVUS pierakstu, lai izvērtētu neointīmas rādītājus (tilpumu, laukumu, lūmena diametra un laukuma vēlīno zudumu).

### **7.2.2. *el*-CARVING pētījums**

#### **7.2.2.1. Pētījuma dizains**

Pētījums *el*-CARVING veikts kā prospektīvs, nerandomizēts viena centra pilotpētījums. Pēc randomizācijas veikšanas katru procedūru veica šādā secībā:

1. sākotnējie angiogrāfiskie uzņēmumi, IVUS pieraksts pirms intervences;
2. aterosklerotiskās plāksnes sagatavošana ar PB vai CB atbilstoši randomizācijas rezultātam, angiogrāfija un IVUS pieraksts;
3. ar zālem pildīta stenta implantācija, izdarīta tā, lai nosegtu visu ar CB vai PB veito intervences zonu, angiogrāfija un IVUS pieraksts;
4. ja rezultāts angiogrāfiski vizuāli neapmierinošs (atlieku stenoze >30% no references diametra), postdilatācija ar stenta sistēmas balonu vai kādu citu balonu (pēc operatora ieskatiem), angiogrāfija un IVUS pieraksts;
5. klīniska, angiogrāfiska un IVUS pārbaude pēc 9 mēnešiem.

IVUS pieraksts veikts pēc katra procedūras posma un 9 mēnešu pārbaudes laikā, bet IVUS mērījumu analīze tikai pēc procedūras. Visus procedūrā izmantotos materiālus izvēlējās operators pēc vizuāla angiogrāfisko datu vērtējuma.

Angiogrāfisko datu un IVUS datu apstrāde veikta pēc iepriekš aprakstītā QCA un IVUS protokola.

### **7.2.2.2. Medikamentu lietošana un stentu implantācijas tehnika**

Visi pacienti pirms procedūras saņēma aspirīnu 100 mg un klopidogrela piesātinošo devu vismaz 24 stundas pirms PCI. Procedūras laikā pacientiem ievadīts 10 000 IU heparīna šķīduma vai mazmolekulārie heparīni atbilstoši svaram. Tāpat nepieciešamības gadījumā lietoti GP IIb/IIIa receptoru blokatori. Pēc procedūras pacientiem 3 - 6 mēnešus rekomendēts lietot klopidogrelu vai tiklopidīnu, kā arī pastāvīgi aspirīnu.

Sagatavojot totālo oklūziju vai nu ar CB, vai PB atbilstoši randomizācijas rezultātam, tas izdarīts tā, lai intervences zona nosegtu visu bojājuma garumu.

Pēc tam implantēti TAXUS (*Paclitaxel*) stenti, tā, lai nosegtu visu balona intervences zonu. Nepieciešamības gadījumā izmantoti vairāki stenti, bet, implantējot tā, lai tie pārklātos un neveidotu atstarpi.

Gan balonu, gan stentu izmērs noteikts pret artērijas izmēru kā 1:1.

### **7.2.3. Kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra perkutānās koronārās intervences reģistrs**

Latvijas Kardioloģijas centrā kopš 2002. gada izveidots kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra perkutānās koronārās intervences reģistrs, kurā iekļauti pacienti, kam veikta plānota PCI. Pašlaik reģistrā iekļauts 171 pacients.

Reģistra galvenais mērķis noteikt PCI efektivitāti un drošību pacientiem ar kopējā stumbra aterosklerotisku bojājumu, kā arī izvērtēt intrahospitālo rezultātu, kā arī 6 mēnešu pārbaudes laikā novērtēt klīnisko, angiogrāfisko un IVUS rezultātu.

### **7.2.4. Bifurkācijas bojājumi**

Lai izveidotu optimālu bifurkācijas bojājumu ārstēšanas tehniku Latvijas Kardioloģijas centrs piedalījies Ziemeļeiropas valstu (Norvēģija, Zviedrija, Somija,

Dānija) bifurkāciju pētījuma dizaina izveidē – *The Nordic Bifurcation Study*. Darba autors piedalās arī šī pētījuma rīcības (angl. *steering*) komitejā. Šis ir randomizēts pētījums, kura mērķis salīdzināt ar zālēm pildīto stentu implantāciju abos bifurkācijas bojājuma zaros (galvenajā un sānu zarā) ar stenta implantāciju tikai galvenajā zarā. Šī pētījuma ietvaros mūsu centrā iekļauti 70 pacienti.

Kopumā pētījumā iekļauti 414 pacienti. Pašlaik apkopotu dati par pirmajiem 200 pacientiem – analizēta miokarda bojājuma marķieru paaugstināšanās abās grupās. 91 pacients no tiem ārstēts, stentus implantējot abos zaros (MB angl. *main branch* – galvenais zars un SB angl. *side branch* – sānu zars), 89 pacientiem stents implantēts tikai galvenajā zarā, bet 20 pacienti izslēgti, jo nav noteikti biomarķieri. Analizējot CK-MB masas un Troponīna T un I paaugstināšanos pēc procedūras, nav noteikta statistiski ticama atšķirība, bet novērota biomarķieru paaugstināšanās tendence pacientu grupā, kur stenti implantēti abos zaros 45% pret 36% pacientu grupā, kur stents implantēts tikai galvenajā zarā. Arī lielie kardiālie notikumi (kardiāla nāve, stentu tromboze, MI, mērķa asinsvada revaskularizācija) vairāk bijuši abu zaru stentu implantācijas grupā 13% pret 7%  $p=0,216$ . Tomēr, lai izdarītu viennozīmīgus secinājumus, nepieciešama pilnīgs visu pētījumā iekļauto pacientu datu apkopojums.

Mūsu centrā kopš 2004. gada novembra uzsākts arī bifurkācijas bojājumu reģistrs. Pašlaik tajā iekļauti 134 pacienti. Galvenā ārstēšanas koncepcija – pirms stenta implantācijas aterosklerotisko plāksni gan galvenajā, gan sānu zarā sagriežot modificēt ar CB palīdzību, tā mazinot tās nobīdi un izvairoties no papildus stenta implantācijas sānu zarā.

### **7.3. Pētījumi ar pārklātajiem stentiem**

#### **7.3.1. Ar silīcija karbīdu pārklāto stentu pētījums**

Pētījumā iekļauti 300 slimnieki ar koronāru sirds slimību, kuriem veikta invazīva ārstēšana Latvijas Kardioloģijas centrā laikā no 1998. līdz 2000. gadam.

Slimnieki randomizēti 3 grupās. Iekļauti 100 pacienti, kam veikta PTCA ar īpašā Tenax® (BIOTRONIK, Vācija) stenta implantāciju un atbilstoši katram *Tenax* grupas pacientam nejaušināti iekļauts viens pacients, kam veikta angioplastija bez stenta implantācijas (PTCA grupa) un vēl viens pacients pēc koronāras angioplastijas ar parasta stenta implantāciju (*Ne-Tenax* grupa).

Pētījuma primārais mērķis bija noskaidrot kopējo koronāro notikumu skaitu – nestabila stenokardija, akūts Q miokarda infarkts, atkārtota PTCA intervences vietā un nāve 30 dienu, 3 mēnešu un 6 mēnešu laikā pēc invazīvas ārstēšanas. Analizējam arī ST segmenta pārmaiņas slodzes testa (VEM) laikā 30 dienas, 3 mēnešus un 6 mēnešus pēc koronāras angioplastijas.

### **7.3.2. COAST pētījums**

Pētījumā iekļauti 588 pacienti ar stabilu vai nestabilu stenokardiju, kuru aterosklerotiskais bojājums bija lokalizēts natīvā koronārajā artērijā, kuras diametrs bija robežās no 2.0-2.6 mm. Pacientus randomizēja trīs grupās: 1 – balonangioplastijas grupā (n=195), 2 - parasta stenta grupā (n=196) un 3 – ar heparīnu pārklātu stentu grupā (n=197).

### **7.3.3. CARBOSTENT pētījums**

Pētījumā iekļauti 420 pacienti ar koronāro sirds slimību, kam nepieciešams veikt vienas artērijas de novo bojājuma PCI ar stenta implantāciju. No tiem 210 pacienti randomizēti CarboStent grupā, bet 210 pacienti parasto tērauda stentu grupā. Abu grupu pacienti bija līdzīgi pēc to sākotnējiem vispārējiem klīniskiem un angiogrāfiskiem datiem, kā arī QCA datiem.

## **7.4. Interleikīna-1 gēnu polimorfisms un restenoze**

Šajā pētījumā 100 pacientiem, kam bija plānota intravaskulārās ultraskaņas (IVUS) kontrolēta PCI ar BMS stenta implantāciju, tika paņemti DNS paraugi. Mēs



analizējām DNS polimorfismu IL-1 gēnu klasterī: IL-1B (-511), IL-1B (+3954) un IL-1RN (VNTR). Pēc 6 mēnešiem visiem pacientiem veica klīnisko, angiogrāfisko un IVUS pārbaudi. Neointīmas proliferācijas novērtēšanai izmantojām IVUS mērījumus, salīdzinot minimālo lūmena diametru (MLD) un minimālo lūmena laukumu (MSA, *minimal square area*) pēc PCI un pēc sešiem mēnešiem (vēlīnais zudums). Pētījumā tika salīdzināti reto allēļu nēsātāji (heterozigoti un homozigoti) ar biežāko allēļu homozigotiem. Pacientu grupas tika salīdzinātas, izmantojot ANOVA testu.

## 8 Statistika

Datus apstrādāja ar SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) programmu. Visi QCA un IVUS dati uzrādīti, kā vidējas vērtības  $\pm$ SD (standartdeviācija) izmantojot *Student's* pāru *t* testu. Statistiskā nozīmība definēta kā  $p < 0,05$ .

## 9 Rezultāti

### 9.1. Pētījumi ar *non-compliant* baloniem

#### 9.1.1. Pētījumu RĪGA NCB un RĪGA I NCB pacientu raksturojums

28 iekļaušanas mēnešos (no 2000. gada marta līdz 2002. gada jūnijam) pētījumos iekļauti 99 pacienti (107 B un C tipa koronāro artēriju bojājumi (pēc ACC/AHA klasifikācijas)). No tiem 43 pacienti (51 stenoze) iekļauti konvencionālās stentu implantācijas grupā (RĪGA NCB) un 46 pacienti (56 stenozes) direkto stentu implantācijas grupā. Pamata klīniskās un angiogrāfiskās pazīmes bija apmēram vienādas abās grupās, un tās parādītas 2. un 3. tabulā. Vidējais balonu diametrs un garums, kā arī inflācijas spiediens parādīts 4. un 5. tabulā. Vidējais stenta garums un diametrs bija attiecīgi  $16,68 \pm 3,77$  mm un  $3,46 \pm 0,33$  mm RĪGA NCB grupā un  $17,38 \pm 4,21$  mm un  $3,61 \pm 0,34$  mm RĪGA I NCB grupā.

**2. tabula. Pētījumu RĪGA NCB un RĪGA I NCB pacientu klīniskais raksturojums.**

	Konvencionāla stentēšana		Direkta stentēšana	
	RĪGA NCB		RĪGA I NCB	
	Pacienti n=43	Bojājumi n=51	Pacienti n=46	Bojājumi n=56
Vecums, g	60,8±21,8	59,1±9,5	59,0±9,5	58,9±9,6
Vīrieši (n, %)	31 (72%)	35 (69%)	33 (72%)	40 (71%)
Smēķētāji (n, %)	11 (26%)	11 (22%)	13 (28%)	15 (27%)
Anamnēze (n, %)				
- Cukura diabēts	3 (7%)	3 (6%)	6 (13%)	8 (14%)
- Hipertensija	19 (44%)	22 (43%)	22 (48%)	25 (45%)
- Dislipidēmija	35 (81%)	43 (84%)	22 (48%)	27 (48%)
- Vecs miokarda infarkts	29 (67%)	35 (69%)	30 (65%)	38 (68%)
- Nestabila stenokardija	21 (49%)	23 (45%)	17 (37%)	21 (38%)
- Slodzes stenokardija II	10 (23%)	12 (24%)	12 (26%)	14 (25%)
- Slodzes stenokardija III	12 (28%)	16 (31%)	18 (39%)	22 (39%)

**3. tabula. Pētījumu RĪGA NCB un RĪGA I NCB pacientu angiogrāfiskais raksturojums.**

	Konvencionāla stentēšana		Direkta stentēšana	
	RĪGA NCB		RĪGA I NCB	
	Pacienti n=43	Bojājumi n=51	Pacienti n=46	Bojājumi n=56
Artērija (n, %)				
LAD		23 (45%)		29 (52%)
LCX		10(20%)		19(34%)
RCA		18 (35%)		8 (14%)
References diametrs (mm) pirms procedūras		2,95±0,75		2,75±0,50
MLD (mm)		1,33±0,72		1,20±0,37
Bojājuma garums (mm)		19,53±6,63		17,21±5,42
References diametrs (mm) apsekošanā		2,69±0,73		2,77±0,58

LAD apzīmē priekšējo lejupejošo artēriju, LCX, kreiso apliecošo artēriju, RCA, labo koronāro artēriju, un MLD, minimālo lūmena diametru.

**4. tabula. Vidējais balonu izmērs un spiediens pētījumā RĪGA NCB.**

	Balona vai stenta garums (mm)	Balona vai stenta diametrs (mm)	Inflācijas spiediens (atm)
Predilatācija	21,03±3,07	3,41±0,46	9±3
Stents	16,68±3,77	3,46±0,33	11±1
Postdilatācija ar SC balonu	20,91±3,12	3,43±0,32	14±2
Postdilatācija ar NC balonu	10,0±0,00*	3,35±0,23	14±2

\* Postdilatāciju ar NC balonu izdarīja 2 - 3 reizes – atkarā no stenta garuma – lai pilnīgi nosegtu stentu; SC apzīmē *semi-compliant* balonu; un NC, *non-compliant* balonu.

## 5. tabula. Vidējais balonu izmērs un spiediens pētījumā RĪGA I NCB.

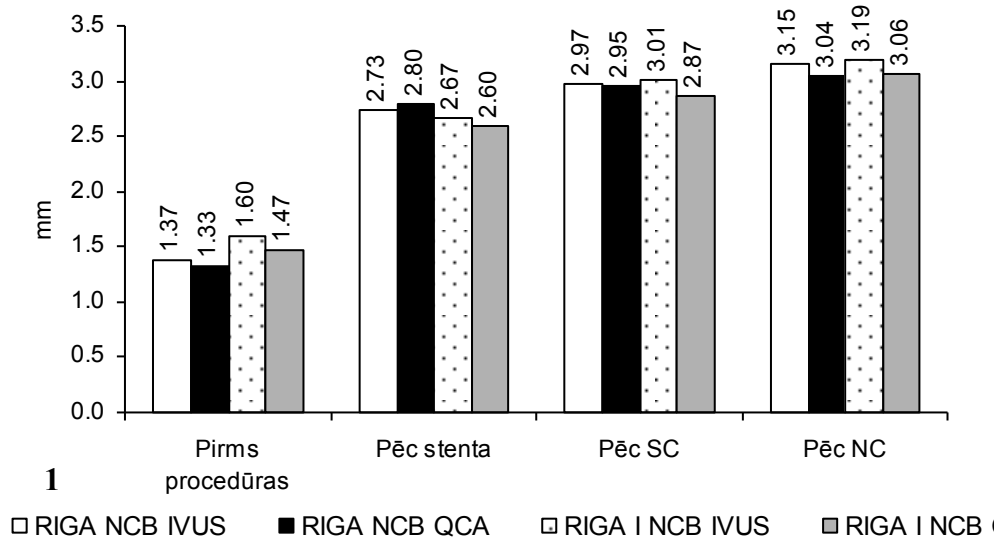
	Balona vai stenta garums (mm)	Balona vai stenta diametrs (mm)	Inflācijas spiediens (atm)
Stents	17,38±4,21	3,61±0,34	11±2
Postdilatācija ar SC balonu	19,02±4,41	3,55±0,34	15±2
Postdilatācija ar NC balonu	10,0±0,00*	3,49±0,31	15±2

\* Postdilatāciju ar NC balonu izdarīja 2 - 3 reizes – atkarā no stenta garuma – lai pilnīgi nosegtu stentu. SC apzīmē *semi-compliant* balonu; un NC, *non-compliant* balonu.

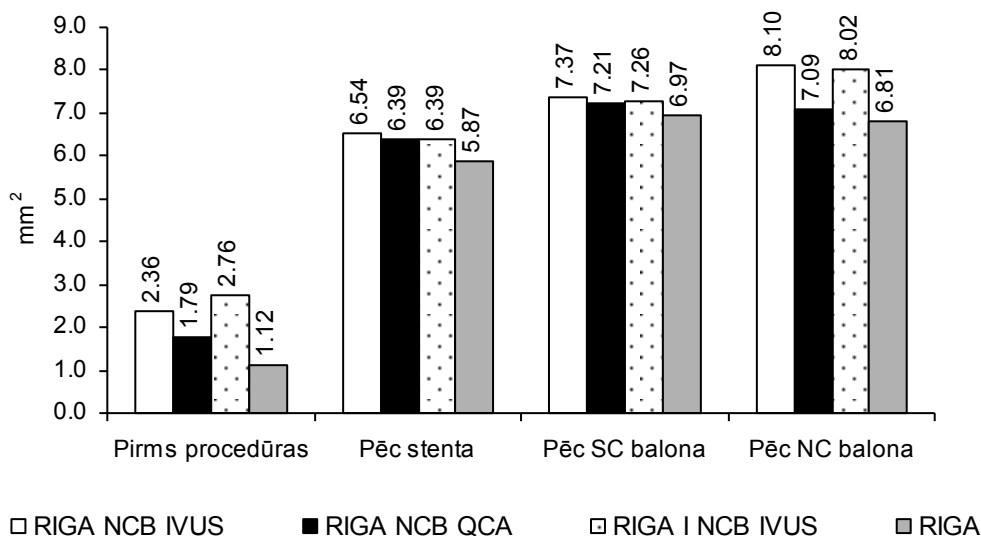
### 9.1.2. Pētījumu RĪGA NCB un RĪGA I NCB angiogrāfiskie un IVUS rezultāti

Procedūras tehniskā izpildījuma ziņā sekmīgu rezultātu sasniedza 100% gadījumu. References asinsvada diametrs pēc QCA datiem bija 2,86±0,64 mm (2,95±0,75 mm RĪGA NCB grupā un 2,75±0,50 mm RĪGA I NCB grupā), bet bojājuma garums 18,40±6,14 mm (19,53±6,63 RĪGA NCB grupā un 17,21±5,42 RĪGA I NCB grupā). Vidējais NC balona diametrs bija 3,43±0,32 mm. Lai sasniegtu izvīzīto kritēriju NC balona postdilatācija bija jāveic 75 (70%) no 107 procedūrām. Tikai pēc 32 stentu implantācijas sasniegts MUSIC pētījuma kritērijs MSA > 9,0 mm<sup>2</sup> bez NC postdilatācijas (10 gadījumos RĪGA NCB un 22 gadījumos RĪGA I NCB grupā). Pārējos 75 gadījumos pēc SC balona postdilatācijas veikta arī postdilatācija ar NC balonu, tādējādi panākot uzlabojumu visās stenta dimensijās MLD (par 6,4%), MSA (par 10,2%) un lūmena tilpumam (par 12,7%). Salīdzinot IVUS mērījumus pēc postdilatācijas ar SC balonu un postdilatācijas ar NC balonu, nozīmīgs pieaugums konstatēts gan MLD, gan arī MSA (MLD : 2,98±0,31 mm vs 3,17±0,32 mm;  $P<0,001$  un MSA : 7,32±1,19 mm vs 8,07±1,31 mm;  $P<0,001$ ).

Detalizētāks pārskats par lūmena dimensiju pārmaiņām pēc katra intervences posma skatāms 10. un 11. attēlos, kā arī 6. tabulā.



**10. attēls. MLD novērtējums ar QCA & IVUS pētījumos RĪGA NCB un RĪGA I NCB (vērtēti bojājumi, kam izdarīta NC postdilatācija).** Salīdzinot IVUS mērījumus, MLD pēc postdilatācijas ar SC balonu un pēc postdilatācijas ar NC balonu, statistiski ticami atšķīrās gan Rīga NCB pētījumā ( $2,97 \pm 0,33$  mm vs  $3,15 \pm 0,37$  mm;  $P < 0,001$ ;  $n=41$ ), gan Rīga I NCB pētījumā ( $3,01 \pm 0,28$  mm vs  $3,19 \pm 0,25$  mm;  $P < 0,001$ ;  $n=34$ ).



**11.attēls. MSA novērtējums ar QCA & IVUS pētījumos RĪGA NCB un RĪGA I NCB (vērtēti bojājumi, kam izdarīta NC postdilatācija).** Salīdzinot IVUS mērījumus, MSA pēc postdilatācijas ar SC balonu un pēc postdilatācijas ar NC balonu, statistiski ticami atšķīrās gan Rīga NCB pētījumā ( $7,37 \pm 1,22$  mm<sup>2</sup> vs  $8,10 \pm 1,42$  mm<sup>2</sup>;  $P < 0,001$ ;  $n=41$ ), gan Rīga I NCB pētījumā ( $7,26 \pm 1,16$  mm<sup>2</sup> vs  $8,02 \pm 1,19$  mm<sup>2</sup>;  $P < 0,001$ ;  $n=34$ ).

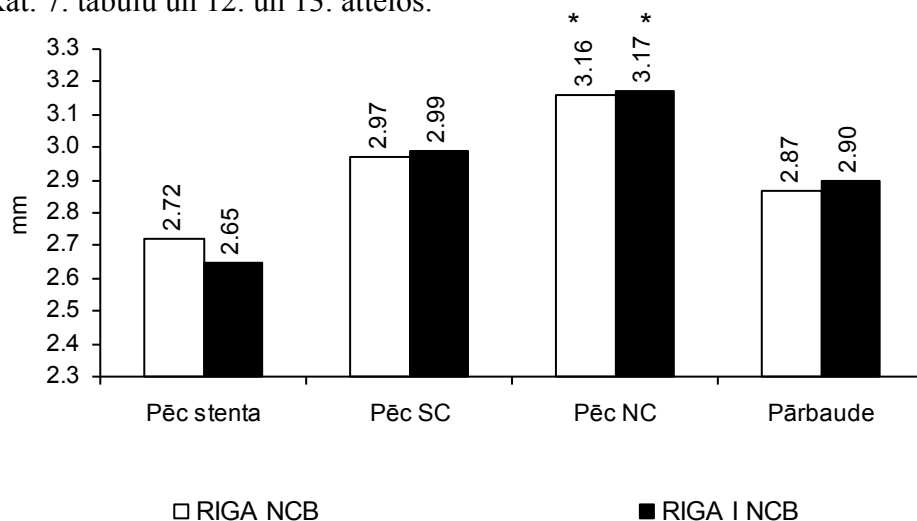
**6. tabula. Akūtais ieguvums – IVUS mērījumi pētījumos RĪGA NCB un RĪGA I NCB.**

	<b>RĪGA</b>	<b>RĪGA I</b>	<b>Kopā (RĪGA+RĪGA I)</b>
<b>Visi bojājumi</b>	<b>n=51</b>	<b>n=56</b>	<b>n=107</b>
MLD pirms PCI	1,22±1,05	1,80±0,78	1,52±0,96
MLD pēc PCI	3,24±0,39	3,39±0,38	3,32±0,39
Akūtais ieguvums MLD	2,02±1,06	1,59±0,77	1,80±0,94
MSA pirms PCI	2,09±1,90	3,17±1,58	2,66±1,81
MSA pēc PCI	8,52±1,55	9,09±1,81	8,82±1,71
Akūtais ieguvums MSA	6,42±2,16	5,92±1,95	6,16±2,06
<b>Ar NC postdilatāciju</b>	<b>n=41</b>	<b>n=34</b>	<b>n=75</b>
MLD pirms PCI	1,37±1,02	1,60±0,86	1,47±0,95
MLD pēc SC	2,97±0,33	3,01±0,28	2,98±0,31
<i>P vērtība (pēc SC-pēc NC)</i>	<i>P&lt;0,001</i>	<i>P&lt;0,001</i>	<i>P&lt;0,001</i>
MLD pēc PCI (pēc NC)	3,15±0,37	3,19±0,25	3,17±0,32
Akūtais ieguvums MLD	1,78±0,95	1,59±0,85	1,69±0,90
MSA pirms PCI	2,36±1,89	2,76±1,64	2,54±1,78
MSA pēc SC	7,37±1,22	7,26±1,16	7,32±1,19
<i>P vērtība (pēc SC-pēc NC)</i>	<i>P&lt;0,001</i>	<i>P&lt;0,001</i>	<i>P&lt;0,001</i>
MSA pēc PCI (pēc NC)	8,10±1,42	8,02±1,19	8,07±1,31
Akūtais ieguvums MSA	5,74±1,69	5,26±1,92	5,53±1,80
<b>Bez NC postdilatācijas</b>	<b>n=10</b>	<b>n=22</b>	<b>n=32</b>
MLD pirms PCI	0,60±0,97	2,10±0,52	1,63±0,98
MLD pēc PCI	3,60±0,22	3,71±0,32	3,68±0,30
Akūtais ieguvums MLD	3,00±0,97	1,61±0,63	2,04±0,99
MSA pirms PCI	1,00±1,63	3,81±1,25	2,93±1,89
MSA pēc PCI	10,21±0,64	10,74±1,29	10,58±1,14
Akūtais ieguvums MSA	9,20±1,60	6,94±1,55	7,65±1,87

MLD apzīmē minimālo lūmena diametru; MSA, minimālo šķērsriezuma laukumu; NC, *non-compliant* balonu; un SC, *semi-compliant* balonu.

Visiem pacientiem veica klīnisko pārbaudi, kas ietvēra arī slodzes testu. Angiogrāfisko un IVUS pārbaudi veica 87 (88%) pacientu vai 91 (85%) stenozēm. Atlikušos 16 bojājumus nepārbaudījā šādu iemeslu dēļ: 4 mērķa segmentus nevarēja šķērsot ar IVUS katetru (oklūzija, restenoze, izteikti izlocīta artērija), 8 pacienti (12 stenozes) atteicās no angiogrāfiskās un IVUS pārbaudes.

Sešu mēnešu pārbaudes references asinsvada diametrs pēc QCA datiem bija  $2,69\pm 0,66$  mm ( $2,69\pm 0,73$  RĪGA NCB grupā un  $2,77\pm 0,58$  mm RĪGA I NCB grupā). Vidējais MLD un MSA bija atbilstoši  $3,01\pm 0,45$  un  $7,30\pm 2,14$  mm<sup>2</sup> vēlīnais lūmena diametra zudums  $0,30\pm 0,41$  mm (vēlīnā zuduma indekss  $0,19\pm 0,33$ ), bet vēlīnais lūmena laukuma zudums bija  $1,47\pm 1,63$  mm<sup>2</sup> (vēlīnā zuduma indekss  $0,26\pm 0,32$ ). Vēlīno zudumu definēja kā starpību starp MLD vai MSA pēc procedūras un MLD vai MSA 6 mēnešu pārbaudes laikā. Vēlīnā zuduma indeksu aprēķināja vēlīno zudumu dalot ar tūlītējo ieguvumu (tūlītējo ieguvumu definēja kā starpību starp MLD vai MSA pirms un pēc procedūras). Stenozēm, kam veica postdilatāciju ar NC balonu, bija vērojams mazāks vēlīnais lūmena diametra un laukuma zudums, nekā stenozēm, kas sasniedza pētījuma MUSIC kritēriju MSA > 9 mm<sup>2</sup> bez NC balona postdilatācijas. Skat. 7. tabulu un 12. un 13. attēlos.



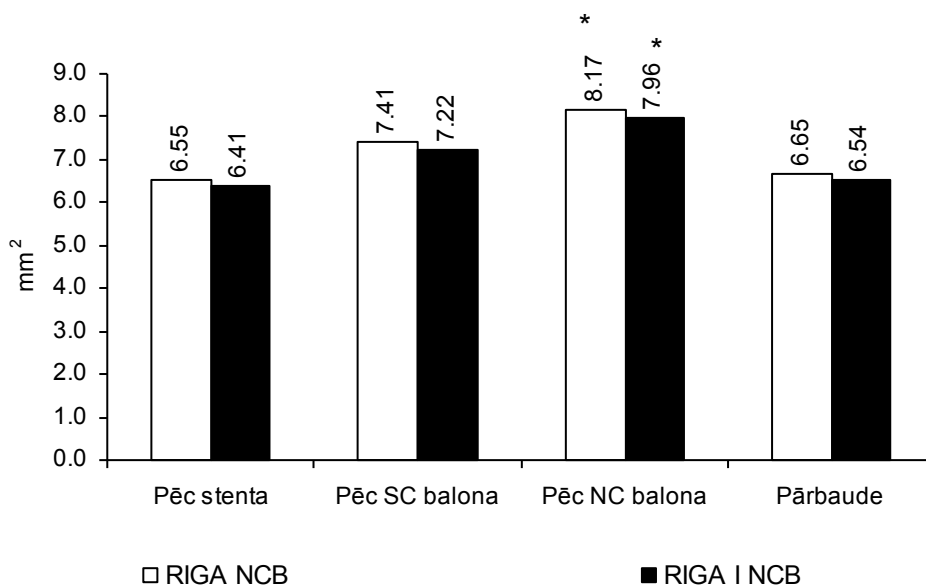
**12. attēls. MLD pēc procedūras (IVUS) pētījumos RĪGA NCB un RĪGA I NCB (bojājumiem, kam izdarīta postdilatācija ar NC balonu un veikta 6 mēnešu pārbaude).** Statistiski ticamas MLD atšķirības pēc postdilatācijas ar SC balonu un postdilatācijas ar NC balonu novēroja Rīga NCB pētījumā ( $2,97\pm 0,29$  mm vs  $3,16\pm 0,34$  mm;  $P<0,001$ ;  $n=36$ ) un Rīga I NCB pētījumā ( $2,99\pm 0,29$  mm vs  $3,17\pm 0,26$  mm;  $P<0,001$ ;  $n=29$ ). \* norāda  $P<0,001$ .



7. tabula. Pētījumu RĪGA NCB un RĪGA I NCB IVUS rezultāti apsekošanas laikā.

	RĪGA NCB		RĪGA I NCB		Kopā	
	MLD (mm)	MSA (mm <sup>2</sup> )	MLD (mm)	MSA (mm <sup>2</sup> )	MLD (mm)	MSA (mm <sup>2</sup> )
<i>Visi</i>	<i>n=45</i>	<i>n=45</i>	<i>n=46</i>	<i>n=46</i>	<i>n=91</i>	<i>n=91</i>
<b><i>bojājumi</i></b>						
PēcPCI	3,24±0,36	8,56±1,47	3,38±0,39	8,98±1,83	3,31±0,38	8,77±1,67
<i>Follow-up</i>	2,93±0,42	7,01±1,86	3,09±0,46	7,58±2,37	3,01±0,45	7,30±2,14
Vēlīnais zudums	0,31±0,41	1,55±1,61	0,28±0,42	1,40±1,67	0,30±0,41	1,47±1,63
Zuduma indekss	0,20±0,34	0,25±0,29	0,18±0,32	0,26±0,34	0,19±0,33	0,26±0,32
<i>Ar NC</i>	<i>n=36</i>	<i>n=36</i>	<i>n=29</i>	<i>n=29</i>	<i>n=65</i>	<i>n=65</i>
Pēc PCI	3,16±0,34	8,17±1,36	3,17±0,26	7,96±1,24	3,16±0,31	8,07±1,30
<i>Follow-up</i>	2,87±0,37	6,65±1,64	2,90±0,38	6,54±1,84	2,88±0,37	6,60±1,72
Vēlīnais zudums	0,29±0,39	1,52±1,54	0,27±0,37	1,41±1,57	0,28±0,38	1,47±1,54
Zuduma indekss	0,22±0,37	0,27±0,31	0,21±0,31	0,31±0,36	0,22±0,34	0,29±0,33
<i>Bez NC</i>	<i>n=9</i>	<i>n=9</i>	<i>n=17</i>	<i>n=17</i>	<i>n=26</i>	<i>n=26</i>
Pēc PCI	3,57±0,21	10,13±0,64	3,72±0,35	10,72±1,28	3,67±0,31	10,52±1,13
<i>Follow-up</i>	3,18±0,52	8,48±2,06	3,41±0,42	9,34±2,14	3,33±0,46	9,04±2,12
Vēlīnais zudums	0,40±0,52	1,66±1,97	0,30±0,51	1,38±1,88	0,34±0,50	1,47±1,88
Zuduma indekss	0,11±0,17	0,16±0,21	0,12±0,35	0,19±0,30	0,12±0,30	0,18±0,26

MLD apzīmē minimālo lūmena diametru; MSA, minimālo šķērsriezuma laukumu; un NC, *non-compliant* balonu.



**13. attēls. MSA pēc procedūras (IVUS) pētījumos RĪGA NCB un RĪGA I NCB (bojājumiem, kam izdarīta postdilatācija ar NC balonu un veikta 6 mēnešu pārbaude).** Statistiksi ticamas MSAD atšķirības pēc postdilatācijas ar SC balonu un postdilatācijas ar NC balonu novēroja Rīga NCB pētījumā ( $7,41 \pm 1,16 \text{ mm}^2$  vs  $8,17 \pm 1,36 \text{ mm}^2$ ;  $P < 0,001$ ;  $n=36$ ) un Rīga 1 NCB pētījumā ( $7,22 \pm 1,20 \text{ mm}^2$  vs  $7,96 \pm 1,24 \text{ mm}^2$ ;  $P < 0,001$ ;  $n=29$ ). \* norāda  $P < 0,001$ .

Analizētie 91 stenozes tilpummērījumi pierādīja niecīgu neointimas hiperplāziju  $19,71 \pm 17,68 \text{ mm}^3$ , kas ir tikai 29,28% no intervences laikā izspiestās aterosklerotiskās plāksnes.

Stenozēm, kam veikta postdilatācija ar NC balonu intervences laikā izspiestās plāksnes tilpums bija statistiski ticami lielāks nekā bez NC balona  $92,75 \pm 8,10$  vs  $74,83 \pm 18,98$   $p < 0,001$ . Skat 8. tabulu.

Sešu mēnešu binārā restenoze bija 14%, klīniski noteikta mērķa bojājuma revaskularizācija 8% un mērķa asinsvada revaskularizācija 14%. Sešu mēnešu laikā netika novēroti atkārtoti Q miokarda infarkti vai nāves gadījumi.

8. tabula. Plāksnes volumetriskie mērījumi IVUS pārbaudes laikā pētījumos RĪGA NCB un RĪGA I NCB.

	RĪGA NCB	RĪGA I NCB	Kopā
	Plāksne (mm <sup>3</sup> )	Plāksne (mm <sup>3</sup> )	Plāksne (mm <sup>3</sup> )
<i>Visi bojājumi</i>	<i>n=45</i>	<i>n=46</i>	<i>n=91</i>
Pirms PCI	198,15±11,68	199,36±13,83	198,84±12,87
Pēc PCI	108,60±14,40	114,97±15,70	111,82±15,32
Saspiestā plāksne	95,89±8,79	81,38±14,99	87,66±14,53
Intāma pārbaudē	26,42±17,66	23,67±18,14	25,03±17,86
	<i>n=36</i>	<i>n=29</i>	<i>n=65</i>
<i>Ar NC balona postdilatāciju</i>			
Pirms PCI	197,60±14,81	199,50±14,77	198,47±13,06
Pēc PCI	106,48±14,81	108,99±14,03	107,59±14,41
Saspiestā plāksne	97,09±7,61	87,61±5,20	92,75±8,10
Intāma pārbaudē	27,74±17,81	26,43±17,65	27,16±17,61
<i>Bez NC balona postdilatācijas</i>	<i>n=9</i>	<i>n=17</i>	<i>n=26</i>
Pirms PCI	202,93±13,35	199,18±12,90	199,77±12,67
Pēc PCI	117,16±8,82	125,17±13,18	122,40±12,98
Saspiestā plāksne	85,50±13,32	72,83±19,53	74,83±18,98
Intāma pārbaudē	21,13±16,97	18,95±18,51	19,71±17,68

NC apzīmē *non-compliant* balonu.

## 9.2. Pētījumi ar *cutting* baloniem

### 9.2.1. *CARVING* pētījums

Pacientu vispārējais klīniskais raksturojums parādīts 9. tabulā, angiogrāfiskais raksturojums 10. tabulā.

**9. tabula. *CARVING* pētījuma pacientu klīniskais raksturojums.**

	Pacienti n=64
Vecums gados	58,53±9,9
Vīrieši (n,%)	47 (73,4%)
Smēķētāji (n,%)	11 (17,2%)
Agrāk smēķējuši (n,%)	23 (35,9%)
Anamnēze (n,%)	
- Cukura diabēts	10 (15,6%)
- Hipertensija	31 (48,4%)
- Dislipidēmija	49 (76,6%)
- Iepriekšēji MI	39 (60,9%)
- Nestabila stenokardija	6 (9,4%)
- Slodzes stenokardija	
II	26 (40,6%)
III	23 (35,9%)
Bojāto artēriju skaits (n,%)	
- Viena	44 (68,8%)
- Divas	14 (21,9%)
- Trīs	6 (9,4%)

**10. tabula. Angiogrāfiskais raksturojums *CARVING* pētījumā.**

Bojājumi	N=65
Dilatētā artērija (n,%)	
LAD	40 (61,5%)
LCX	10 (15,4%)
RCA	14 (21,5%)
LM	1 (1,5%)
ACC/AHA bojājumu klasifikācija (n, %)	
B2	32 (49,2%)
C	33 (50,78%)
Leņķis <45 <sup>0</sup> (n,%)	11 (16,9%)
Kalcifikācija (n,%)	65 (100%)
Izlocījumi (n,%)	17 (26,2%)
Ekscentrisks bojājums (n,%)	40 (61,5%)
Totāla oklūzija (n,%)	26 (40%)
Subtotāla oklūzija (n,%)	7 (10,8%)
Bifurkācijas (n,%)	15 (23,1%)
References segmenta diametrs (mm)	2,85±0,61
Bojājuma garums (mm)	34,70±9,8
Vidējais <i>cutting</i> balona garums (mm)	13,69±2,21
Vidējais <i>cutting</i> balona diametrs (mm)	3,82±0,24
Vidējais stenta garums (mm)	16,64±4,42
Vidējais stenta diametrs(mm)	3,86±0,30
Stentu skaits segmentā	1,15

PCI procedūras sekmīgi veiktas 98% gadījumu. Vidējais artērijas diametrs pēc QCA datiem bija 2,85±0,61 mm, bet labotā segmenta garums 34,70±9,8 mm. IVUS mērījumu veikšanai pirms CB intervences 22 gadījumos veica predilatāciju ar maza izmēra balonu (diametrs 2,34±0,35 mm, garums 21,5±3,62mm) inflācijas lielums 7,65±2,69 atm.

Vidējais balonu, stentu izmērs, kā arī inflācijas spiediens norādīts 11. tabulā.

**11.tabula. Vidējais balona un stenta izmērs, inflācijas spiediens  
CARVING pētījumā.**

	Garums (mm)	Diametrs (mm)	Inflācijas spiediens (atm)
Predilatācija N=40	21,5±3,62	2,34±0,35	7,65±2,69
<i>Cutting</i> balons	13,69±2,21	3,82±0,24	7,68±0,74
Stents	16,64±4,62	3,86±0,30	11,82±1,90
Postdilatācija N=22	13,18±4,35	3,77±0,34	12,74±0,92

Vidējais *cutting* balona izmērs bija: diametrs 3,82±0,24 mm, bet garums 13,69±2,21mm, inflācijas spiediens visu segmentu garumā 7,68±0,74 atm, vidējais maksimālais inflācijas spiediens 9,83±1,46 atm.

Vidējais stentu daudzums katrā labotajā segmentā bija 1,15, to vidējie izmēri: diametrs 3,86±0,30 mm un garums 16,64±4,62mm, vidējais implantācijas spiediens bija 11,82±1,90 atm. Lai sasniegtu sākotnēji izvirzīto mērķi, ka PCI beigu rezultātam jābūt MSA  $\geq$  9,0 mm<sup>2</sup> pēc IVUS datiem (kā jau iepriekš minēts, pie šāda MSA vismazāka restenozes iespējamība), un angiogrāfiski pieņemamu rezultātu (atlieku stenoze < 10% no references asinsvada MLD, vērtējot vizuāli), pēc stenta implantācijas postdilatāciju bija jāveic 22 gadījumos.

Sešu mēnešu pārbaude bija iespējams veikt 59 (92%) pacientiem (60 stenozēm), vidējais pārbaudes laiks 6,88 mēneši. Angiogrāfiskā restenoze konstatēta 22 % pacientu, no tiem, klīnisku simptomu noteikta mērķa bojājuma revaskularizācija veikta tikai 10% slimnieku un mērķa asinsvada revaskularizācija 16,9% gadījumu.

#### **9.2.1.1. CARVING pētījuma IVUS rezultāti**

Sešu mēnešu IVUS pārbaudi bija iespējams veikt 54 pacientiem. 14. tabulā attēloti IVUS standarta un volumetriskie mērījumi visos PCI posmos, kā arī 6 mēnešu apsekošanas laikā.

Visiem mērijumu parametriem pirms CB lietošanas (MSA, MLD, lūmena tilpums) bija statistiski ticams ievērojams pieaugums pēc intervences ar *cutting* balonu  $p > 0,0001$ . Analizējot rezultātus pēc CB un sekojošas stentu implantācijas, šī atšķirība pilnībā saglabājas  $p > 0,0001$ . Sešu mēnešu IVUS pārbaudes mērijumu dati parāda ļoti labu rezultātu un vēlīnais zudums MLD ir tikai  $0,40 \pm 0,33$  mm, bet MSA  $1,71 \pm 1,59$  mm<sup>2</sup>. Arī analizējot tilpuma mērijumus vērojams ekselents 6 mēnešu pārbaudes rezultāts, lūmena tilpums saglabājas liels  $172,30 \pm 40,80$  mm<sup>3</sup> un stentā izaugušās neointīmas tilpums beidzot procedūru aizņem tikai  $29,29 \pm 30,81$  mm<sup>3</sup> jeb 14,6% no artērijas lūmena. (Skat. 12. tabulu)

**12.tabula. Tūlītējie un 6 mēnešu IVUS rezultāti CARVING pētījumā.**

	MLD (mm)	MSA (mm <sup>2</sup> )	Artērijas tilpums (mm <sup>3</sup> )	Plāksnes tilpums (mm <sup>3</sup> )	Lūmena tilpums (mm <sup>3</sup> )	Neointīmas tilpums 6 mēnešos (mm <sup>3</sup> )
Pirms intervences	$1,99 \pm 0,43$	$3,39 \pm 0,88$	$302,68 \pm 27,73$	$198,44 \pm 15,15$	$104,25 \pm 17,07$	
	*	*	*	*	*	
Pēc <i>cutting</i> balona intervences	$2,48 \pm 0,29$	$5,44 \pm 0,71$	$309,71 \pm 27,70$	$164,54 \pm 15,67$	$145,18 \pm 24,70$	
	**	**	**	**	**	
Pēc intervences	$3,28 \pm 0,30$	$8,97 \pm 0,64$	$320,60 \pm 28,25$	$119,55 \pm 13,41$	$201,05 \pm 27,59$	
	***	***	***	***	***	
Pēc 6 mēnešiem	$2,88 \pm 0,52$	$7,28 \pm 1,97$	$330,02 \pm 29,72$	$157,71 \pm 40,05$	$172,30 \pm 40,80$	$29,29 \pm 30,81$
Vēlīnais zudums	$0,40 \pm 0,33$	$1,71 \pm 1,59$				

\* un \*\*  $p \leq 0,001$

\*\* un \*\*\*  $p \leq 0,001$

### 9.2.2. *el*-CARVING pētījums

Piecpadsmit iekļaušanas mēnešos (no 2003. gada aprīļa līdz 2004. gadam jūlijam) randomizēti 79 pacienti ar hroniskām totālām oklūzijām. Astoniem no viņiem totālo oklūziju ar intrakoronāro stīgu šķērsot neizdevās, tādēļ procedūra uzskatāma par neveiksmīgu. Pamata klīniskās un angiogrāfiskās pazīmes bija apmēram vienādas abās randomizācijas grupās, un tās attēlotas 13. tabulā.

**13. tabula. *el*-CARVING pētījuma pacientu vispārējais raksturojums.**

	CB grupa n=36	PB grupa n=35	p vērtība
Vecums gados	57,69±10,70	59,26±9,04	0,51
Vīrieši (n,%)	30 ( 83 %)	25 (71%)	0,23
Smēķētāji (n,%)	5 (14%)	8 (23%)	0,33
Agrāk smēķējuši (n,%)	18 (50%)	12 (34%)	0,18
Anamnēze (n,%)			
- Cukura diabēts	6 (17%)	7 (20%)	0,72
- Dislipidēmija	21 (58%)	18 (51%)	0,56
- Hipertenzija	19 (53%)	17 (49%)	0,72
- Iepriekšēji MI	29 (81%)	28 (80%)	0,95
Ģimenes anamnēze (n,%)	15 (42%)	13 (37%)	0,70
Bojātā artērija (n,%)			
LAD	19 (53%)	14 (40%)	0,28
RCA	16 (44%)	16 (46%)	0,91
LCX	1(3%)	5 (14%)	0,11

Vidējais oklūzijas vecums bija 23,35±37,36 mēneši (19,77±27,26) CB grupā un 26,83±28,61 PB grupā, p=0,059). Vidējais bojājuma garums 29,72±10,71 mm (28,83±11,07 CB grupā un 30,71±10,38 mm PB grupā, p=0,48).

Vidējais stenta garums un diametrs bija attiecīgi 27,23±4,54 mm un 3,28±0,32 mm (CB grupā 26,97±4,64 mm un 3,34±0,30 mm, bet PB grupā 27,49±4,48 mm un 3,21±0,33 mm, p=0,637 un p=0,095).



Oklūzijas šķērsošanai vidēji izmantotas 1,2 intrakoronārās stīgas, bet katrai oklūzijai izmantoti vidēji 1,3 stenti.

Hospitalizācijas laikā nenovēroja lielos kardiālos notikumus (MI, nāve, akūtas vai subakūtas stentu trombozes).

Klīnisku, angiogrāfisku un IVUS pārbaudi veica 68 pacientiem. Vidējais pārbaudes ilgums bija 9 mēneši.

Angiogrāfisku restenozi konstatēja 15 gadījumos (21%), attiecīgi 9 (13%) PB un 6 (8%) CB grupās.

Mērķa asinsvada revaskularizāciju bija jāveic 4 gadījumos attiecīgi 1 PB un 2 CB grupās, bet mērķa bojājuma revaskularizācija veikta 10 (14%) gadījumos, attiecīgi 8% PB un 6% CB grupās.

Reoklūziju skaits bija 8, no tām 4 CB grupā un 4 PB grupā.

Pārbaudes laikā neviens pacients nebija miris.

#### **9.2.2.1. *el*-CARVING pētījuma IVUS rezultāti**

No 35 PB grupā iekļautajiem pacientiem IVUS analīzi bija iespējams izdarīt 25 pacientiem, bet no 36 CB grupā iekļautajiem pacientiem – 32. Bojājuma segmenta garums abās pacientu grupās statistiski neatšķīrās un bija  $30,71 \pm 10,38$  mm PB grupā un  $28,83 \pm 11,07$  mm CB grupā,  $p=0,48$ . PB grupā novēroja lielāku MLD vēlino zudumu salīdzinājumā ar CB grupu, lai gan atšķirība nebija statistiski ticama ( $0,31 \pm 0,36$  vs  $0,14 \pm 0,17$ ,  $p=0,061$ ). MSA vēlīnais zudums bija statistiski ticami mazāks nekā PB grupā, salīdzinot ar CB grupu ( $1,37 \pm 1,56$  vs  $0,53 \pm 0,63$ ,  $p=0,027$ ). Neointīmas tilpums abās grupās pārbaudes laikā būtiski neatšķīrās ( $22,32 \pm 15,11$  PB vs  $22,26 \pm 18,86$  CB,  $p=0,990$ ). Galvenie IVUS rezultāti atspoguļoti 14. tabulā.

**14. tabula. *el*-CARVING pētījuma tūlītējie un 9 mēnešu IVUS rezultāti.**

	PB grupa	CB grupa	p
MLD pēc PCI, mm	3,03±0,44	2,98±0,49	0,710
MLD pārbaudē, mm	2,69±0,49	2,68±0,55	0,946
MLD vēlīnais zudums, mm	0,31±0,36	0,14±0,17	0,061
MSA pēc PCI, mm <sup>2</sup>	7,31±2,03	7,04±2,25	0,655
MSA pārbaudē, mm <sup>2</sup>	5,81±2,04	5,85±2,30	0,941
MSA vēlīnais zudums, mm <sup>2</sup>	1,37±1,56	0,53±0,63	0,027
Lūmena tilpums pēc PCI, mm <sup>3</sup>	271,75±94,36	238,20±85,22	0,197
Lūmena tilpums pārbaudē, mm <sup>3</sup>	245,78±93,23	234,33±108,01	0,675
Lūmena tilpuma vēlīnais zudums, mm <sup>3</sup>	21,02±16,23	14,62±14,62	0,205
Intīmas tilpums, mm <sup>3</sup>	22,31±15,11	22,26±18,86	0,990

### **9.2.3. Kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra perkutānās koronārās intervences reģistrs**

Reģistra galvenais mērķis noteikt PCI efektivitāti un drošību pacientiem ar kopējā stumbra aterosklerotisku bojājumu, kā arī izvērtēt intrahospitālo rezultātu un 6 mēnešu pārbaudes laikā novērtēt klīnisko, angiogrāfisko un IVUS rezultātu.

Tālāk sīkāk analizēti rezultāti par pirmajiem 150 pacientiem.

67 % no PCI procedūrām bija IVUS kontrolētas. Lai optimizētu stenta izmēra izvēli, kā arī tā apozīciju artērijā 89% gadījumu pirms stenta implantācijas veica aterosklerotiskās plāksnes modifikāciju ar CB, kas palīdz mazināt barotraumu artērijas sienīnai panākot lielāku MSA pēc stenta implantācijas ar mazākām atmosfērām. 97 % no PCI veica ar stenta implantāciju, tai skaitā 79 gadījumos izmantoja parasta metāla stentus (BMS, *bare metal stent*), bet 67 ar zālēm pārklātus stentus (DES).

Pacientu vidējais vecums bija 60,75±10,66 gadi, 82 % pacientu bija vīrieši. Salīdzinot pacientus ar BMS un DES implantāciju, DES grupā bija vairāk cukura diabēta pacientu, citādi to vispārējais klīniskais raksturojums būtiski neatšķīrās. Skat. 15. tabulu.

**15. tabula. Kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra perkutānās koronārās intervences reģistra pacientu vispārējais klīniskais raksturojums.**

	BMS grupa n=79	DES grupa n=67	p vērtība
Vecums gados	61,28±11,03	60,13±10,27	0,520
Vīrieši (n,%)	66 (84%)	53 (79%)	0,49
Smēķētāji (n,%)	22 (28%)	23 (34%)	0,40
Anamnēze (n,%)			
- Cukura diabēts	6 (8%)	2 (3%)	0,29
- Hipertensija	43 (54%)	41 (61%)	0,41
- Iepriekšēji MI	31 (39%)	29 (43%)	0,62
Ģimenes anamnēze (n,%)	22 (28%)	20 (30%)	0,79

PCI sekmīgi veikta visos 100% gadījumos, hospitalizācijas laikā nenovēroja būtiskas komplikācijas un nāvi. Pacientu hospitalizācijas laiks bija tikai 3,3 dienas.

Pašlaik 6 mēnešu pārbaude veikta 65% pacientu. Miruši 3 pacienti, viens miris no ļaundabīga audzēja, viens no miokarda infarkta, bet vienam pacientam izveidojusies subakūta stenta tromboze. Kopā konstatētas 10 angiogrāfiskas restenozes (8 no tām BMS grupā, bet 2 DES grupā). Klīnisko simptomu indicēta

mērķa bojājuma revaskularizācija bija nepieciešama 3 pacientiem BMS grupā un tikai 1 pacientam DES grupā. Mērķa asinsvada revaskularizācijas veiktas 3 un 1 pacientam attiecīgi BMS un DES grupās.

**9.2.3.1. Kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra perkutānās koronārās intervences reģistra IVUS**

No 150 pacientiem PCI laikā IVUS pieraksts izdarīts 100 pacientiem (2 ar POBA, 47 ar BMS implantāciju, 51 ar DES stenta implantāciju), no tiem 107 izdarīta 6 mēnešus ilga pārbaude, t.sk., 84 pacientiem veikta IVUS kontrole (3 ar POBA, 45 ar BMS, 36 ar DES). Tā kā pēc POBA pacientu skaits ir mazs, tad salīdzināti IVUS mērījumu rezultāti pacientiem pēc BMS un DES implantācijas.

Galvenie IVUS rezultāti atspoguļoti 16. tabulā.

**16. tabula. Kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra perkutānās koronārās intervences reģistra tūlītējie un 6 mēnešu IVUS rezultāti.**

	DES grupa	BMS grupa	p
MLD pēc PCI, mm	3,25±0,26	3,29±0,33	0,614
MLD pārbaudē, mm	3,05±0,31	2,98±0,51	0,469
MLD vēlīnais zudums, mm	0,20±0,14	0,41±0,28	0,002
MSA pēc PCI, mm <sup>2</sup>	8,64±1,32	9,13±1,49	0,148
MSA pārbaudē, mm <sup>2</sup>	7,62±1,48	7,58±2,39	0,936
MSA vēlīnais zudums, mm <sup>2</sup>	0,88±0,56	1,84±1,17	0,001
Intīmas tilpums, mm <sup>3</sup>	13,13±13,87	22,03±14,79	0,007

DES grupā novēroja gan statistiski mazāku MLD vēlino zudumu salīdzinājumā ar BMS grupu ( $0,20 \pm 0,14$  vs  $0,41 \pm 0,28$ ,  $p=0,002$ ), gan statistiski ticami mazāku MSA vēlino zudumus nekā BMS grupā ( $0,88 \pm 0,56$  vs  $1,84 \pm 1,17$ ,  $p=0,001$ ). Neointīmas tilpums pēc sešiem mēnešiem bija ievērojami mazāks DES grupā ( $13,13 \pm 13,87$  DES vs  $22,03 \pm 14,79$  BMS,  $p=0,007$ ).

#### 9.2.4. Bifurkācijas bojājumi

Kopumā pētījumā iekļauti 414 pacienti. Pašlaik apkopoti dati par pirmajiem 200 pacientiem – analizēta miokarda bojājuma marķieru paaugstināšanās abās grupās. 91 pacients no tiem ārstēts, stentus implantējot abos zaros (MB angl. *main branch* – galvenais zars un SB angl. *side branch* – sānu zars), 89 pacientiem stents implantēts tikai galvenajā zarā, bet 20 pacienti izslēgti, jo nav noteikti biomarķieri. Analizējot CK-MB masas un Troponīna T un I paaugstināšanos, pēc procedūras nav noteikta statistiski ticama atšķirība, bet novērota biomarķieru līmeņa paaugstināšanās tendence pacientu grupā, kur stenti implantēti abos zaros 45% pret 36% pacientu grupā, kur stents implantēts tikai galvenajā zarā. Lielie kardiālie notikumi (kardiāla nāve, stentu tromboze, MI, mērķa asinsvada revaskularizācija) biežāk bijuši abu zaru stentu implantācijas grupā 13% pret 7%  $p=0,216$ . Tomēr, lai izdarītu viennozīmīgus secinājumus, nepieciešams pilnīgs visu pacientu datu apkopojums.

Mūsu centrā kopš 2004. gada novembra uzsākts arī bifurkāciju bojājumu reģistrs. Pašlaik tajā iekļauti 134 pacienti. Galvenā ārstēšanas koncepcija – pirms stenta implantācijas aterosklerotisko plāksni gan galvenajā, gan sānu zarā sagriežot modificēt ar CB palīdzību, tā mazinot tās nobīdi un izvairoties no papildus stenta implantācijas sānu zarā.

Pacientu vidējais vecums bija  $60,67 \pm 9,19$  gadi, 71% pacientu bija vīrieši. Vidējā kreisā kambara izsviedes frakcija bija  $57 \pm 9\%$  pēc ehokardiogrāfijas datiem.

101 gadījumā bojājums lokalizēts LAD – diagonālā zara bifurkācijā, 18 - LCX- OM bifurkācijā, 8 - RCA distālajā bifurkācijā, bet 7 gadījumos LM bifurkācijā.

CB aterosklerotiskās plāksnes modifikācijai izmantots 60 gadījumos (45%), 55 gadījumos (41%) galvenajā zarā un 28 gadījumos (21%) sānu zarā. Abos zaros stenti implantēti 38% gadījumu, tikai galvenajā zarā stents implantēts 67,5 % gadījumu, bet 1,5 % gadījumu bifurkācijas bojājums ārstēts tikai ar balonangioplastijas metodi. Galvenokārt stents implantēts tikai galvenajā zarā 60% gadījumu, 39% arī sānu zarā, bet divos gadījumos veikta tikai balonangioplastija, bez stenta implantācijas. Divu stentu implantācijas gadījumos “Crush” tehnika lietota 23, *Culotte* 4, T-stentēšana 14 pacientiem. Pavisam implantēti 38 parasta metāla stenti un 148 ar zālēm pildīti stenti. Miokarda bojājuma marķieru (CK-MB masas un Troponīna I) nozīmīgu paaugstināšanos pēc procedūras novēroja 21 pacientam.

Visiem pacientiem pēc mēneša veikta klīniskā pārbaude. Subakūta stentu tromboze konstatēta 4 slimniekiem, no kuriem 3 veikta mērķa bojājuma revaskularizācija, divi pacienti pēkšņi miruši, jādome, arī no subakūtas stentu trombozes. Vienam pacientam veikta arī mērķa asinsvada revaskularizācija.

Visiem pacientiem pēc 9 mēnešiem plānota angiogrāfiskā apsekošana.

### 9.3. Pētījumi ar pārklātajiem stentiem

#### 9.3.1. Ar silīcija karbīdu pārklāto stentu pētījums

Pētījuma trīs slimnieku grupas būtiski neatšķīrās pēc pacientu vidējā vecuma, kā arī anamnēzes datiem, tikai stenta implantācija biežāk tika izdarīta pacientiem ar nestabilu stenokardiju (skat. 17. tabulu).

**17. tabula. Ar silīcija karbīdu pārklāto stentu pētījuma pacientu raksturojums.**

	PTCA I n=100	p I-II	Ne-Tenax II n=100	p II-III	Tenax III n=100	p I-III
Vecums	57,08 ± 10,04	0,785	57,46 ± 9,60	0,298	58,90 ± 9,90	0,198
Sievietes	11	0,221	17	0,852	18	0,160
Arteriāla hipertensija	45	0,157	55	0,263	52	0,322
Cukura diabēts	9	0,637	11	0,637	9	1,000
Akūts miokarda infarkts	10	0,651	12	0,651	10	1,000
Vecs miokarda infarkts	68	0,550	64	0,467	59	0,186
Nestabila stenokardija	15	0,149	23	0,741	25	0,077
Smēķētāji	63	0,067	75	0,631	72	0,174
Dislipidēmija	58	0,017	74	0,217	66	0,244
1 artērijas slimība	30	0,232	38	0,884	39	0,181
2 artēriju slimība	48	0,671	45	0,776	43	0,478
3 artēriju slimība	22	0,315	17	0,852	18	0,235

Vērtības dotas kā vidējas ± SD vai n (%).

Agrīnos koronāros notikumus nedaudz biežāk novēroja konvencionālās PTCA grupā (11; 11%), salīdzinot ar ne-Tenax grupu (10; 10%) un Tenax grupu (7; 7%), lai gan atšķirības nebija statistiski ticamas. Agrīnos koronāros notikumus subakūtas stenta trombozes dēļ Tenax stentu grupā novēroja 1% slimnieku, nepārklāto stentu grupā – 2% slimnieku, bet konvencionālās angioplastijas grupā – 3% slimnieku (skat. 18. tabulu).

**18. tabula. Ar silīcija karbīdu pārklāto stentu pētījuma agrīnie klīniskie rezultāti.**

	<b>PTCA I n=100</b>	<b>p I-II</b>	<b>Ne-Tenax II n=100</b>	<b>p II-III</b>	<b>Tenax III n=100</b>	<b>p I-III</b>
Nestabila stenokardija	7	1,000	7	0,552	5	0,552
Miokarda infarkts	0	1,000	1	1,000	0	-
Atkārtota PTCA	1	1,000	1	1,000	1	1,000
Nāve	3	0,621	1	1,000	1	0,621
<b>Koronāro komplikāciju kopējais skaits</b>	<b>11</b>	<b>0,818</b>	<b>10</b>	<b>0,447</b>	<b>7</b>	<b>0,323</b>
Pozitīvs slodzes tests	6	0,149	2	1,000	1	0,118

Vērtības dotas kā *n* (%).

Vēlīnos koronāros notikumus daudz biežāk reģistrēja PTCA grupā, salīdzinot ar ne-*Tenax* stentu grupu (32% vs 20%;  $p=0,053$ ) un *Tenax* stentu grupu (32% vs 14%;  $p=0,002$ ). Nepārklāto stentu grupā 6 mēnešus pēc invazīvas ārstēšanas novēroja vairāk koronāro komplikāciju nekā *Tenax* stentu grupā (20% vs 14%;  $p=0,259$ ), lai gan atšķirības nebija statistiski ticamas (skat. 19. un 20. tabulu).

**19. tabula. Ar silīcija karbīdu pārklāto stentu pētījuma vēlīnie klīniskie rezultāti (3 mēnešus pēc invazīvas ārstēšanas).**

	<b>PTCA I n=100</b>	<b>p I-II</b>	<b>Ne-Tenax II n=100</b>	<b>p II-III</b>	<b>Tenax III n=100</b>	<b>p I-III</b>
Nestabila stenokardija	16	0,301	11	0,469	8	0,082
Miokarda infarkts	0	0,497	2	0,497	0	-
Atkārtota PTCA	2	1,000	2	1,000	2	1,000
Nāve	3	0,621	1	1,000	1	0,621
<b>Koronāro komplikāciju kopējais skaits</b>	<b>21</b>	<b>0,363</b>	<b>16</b>	<b>0,301</b>	<b>11</b>	<b>0,054</b>
Pozitīvs slodzes tests	17	0,015	6	0,774	7	0,030

Vērtības dotas kā *n* (%).



**20. tabula. Ar silīcija karbīdu pārklāto stentu pētījuma vēlinie klīniskie rezultāti (6 mēnešus pēc invazīvas ārstēšanas).**

	<b>PTCA I n=100</b>	<b>p I-II</b>	<b>Ne-Tenax II n=100</b>	<b>p II-III</b>	<b>Tenax III n=100</b>	<b>p I-III</b>
Nestabila stenokardija	23	0,066	13	0,366	9	0,007
Miokarda infarkts	0	0,497	2	0,497	0	-
Atkārtota PTCA	6	0,516	4	1,000	4	0,516
Nāve	3	0,621	1	1,000	1	0,621
<b>Koronāro komplīkāciju kopējais skaits</b>	<b>32</b>	<b>0,053</b>	<b>20</b>	<b>0,259</b>	<b>14</b>	<b>0,002</b>
Pozitīvs slodzes tests	21	0,269	15	0,841	14	0,193

Vērtības dotas kā *n (%)*.

### **9.3.2. COAST pētījums**

Pētījumā iekļauti 588 pacienti ar stabilu vai nestabilu stenokardiju, kuru aterosklerotiskais bojājums bija lokalizēts natīvajā koronārajā artērijā, kuras diametrs bija robežās no 2,0 - 2,6 mm. Pacientus randomizēja trīs grupās: 1 – balonangioplastijas grupā (n=195), 2 - parasta stenta grupā (n=196) un 3 – ar heparīnu pārklātu stentu grupā (n=197).

Primārais beigu kritērijs bija MLD pēc 6 mēnešiem. Pacientu vispārīgie klīniskie un angiogrāfiskie dati visās trīs grupās bija līdzīgi. Sekmīgs procedūras rezultāts panākts 72,8% slimnieku balonangioplastijas grupā, 97,9% slimnieku parasto stentu implantācijas grupā un 97,9% slimnieku ar heparīnu pārklāto stentu grupā. Balonangioplastijas grupā 27,2% gadījumu tomēr bija nepieciešama stenta implantācija. Abās stentu implantācijas grupās bija panākts lielāks MLD un mazāka atlieku stenoze pēc procedūras.

Astoņdesmit procentiem pacientu veikta 6 mēnešu pārbaudes koronārā angiogrāfija, kas parādīja statistiski ticami lielāku MLD un mazāka diametra stenozi abās stentu grupās (MLD = 1,34±0,48 mm un DS = 42±20% balonangioplastijas

grupā, MLD =  $1,47 \pm 0,48$  mm un DS =  $36 \pm 20\%$  parasto stentu grupā, un MLD =  $1,45 \pm 0,54$  mm un DS =  $38 \pm 23\%$  ar heparīnu pārklāto stentu grupā; attiecīgi  $p=0,049$  un  $p=0,038$ ). Tomēr restenožu skaits nebija atšķirīgs (32%, 25% un 30%). Trombozi novēroja 1% balonangioplastijas grupā un attiecīgi 0,5% abās stentu grupās. Pēc 250 dienām no koronāriem notikumiem brīvi (bez MI un mērķa asinsvada un mērķa bojājuma revaskularizācijas) bija 84,6% slimnieku (balonangioplastijas grupā), 88,3% slimnieku (parasto stentu grupā) un 88,3% slimnieku (ar heparīnu pārklāto stentu grupā) pacientu ( $p=0,39$ ).

### **9.3.3. CARBOSTENT pētījums**

Pētījumā iekļauti 420 pacienti ar koronāro sirds slimību, kam nepieciešams veikt vienas artērijas *de novo* bojājuma PCI ar stenta implantāciju. No tiem 210 pacienti randomizēti *CarboStent* grupā, bet 210 pacienti parasto tērauda stentu grupā. Abu grupu pacienti bija līdzīgi pēc to sākotnējiem vispārējiem klīniskiem un angiogrāfiskiem datiem, kā arī QCA datiem.

Abās grupās pirms PCI references diametrs un MLD statistiski ticami neatšķīrās, vienīgi ar statistiski ticamu tendenci aterosklerotiskā bojājuma garums bija nedaudz lielāks *CarboStent* grupā ( $10,5 \pm 3,1$  mm vs  $9,9 \pm 3,1$  mm  $p=0,047$ ). Pēc procedūras QCA kvantitatīvajos dators statistiski ticamas atšķirības nenovēroja.

Sešu mēnešu angiogrāfiskā apsekošana veikta 183 pacientiem *CarboStent* grupa un 182 pacientiem parasto stentu grupā. Arī šajos rezultātos abās grupās statistiski ticamas atšķirības nenovēroja, ne MLD (*CarboStent* grupā  $1,86 \pm 0,78$  mm vs parasto stentu grupa  $1,95 \pm 0,70$  mm,  $p=0,68$ ), ne vēlīnā zudumā (*CarboStent* grupā  $1,00 \pm 0,72$  vs parasto stentu grupā  $0,93 \pm 0,62$ ,  $p=0,95$ ), ne restenožu skaita ziņā (*CarboStent* 23,5% vs 15,9% parastiem stentiem  $p=0,07$ ).

Lielo kardiālo notikumu skaita ziņā sešos mēnešos arī nenovēroja atšķirības: nāve (0,5% *CarboStent* grupā un 0% parasto stentu grupā,  $p=1,00$ ), stenta tromboze (2,0% *CarboStent* grupā un 1,0% parasto stentu grupā  $p=0,68$ ), MI (3,9% *CarboStent* grupā un 1,5% parasto stentu grupā  $p=0,22$ ), koronārā šuntēšana (1,5% *CarboStent* grupā un 2,9% parasto stentu grupā  $p=0,51$ ), mērķa bojājuma revaskularizācija (17,6% *CarboStent* grupā un 12,7% parasto stentu grupā  $p=0,21$ ). Kopējais lielo

kardiālo notikumu skaits abās grupās arī statistiski ticami neatšķīrās (20,1% *CarboStent* grupā un 13,7% parasto stentu grupā  $p=0,11$ ).

#### 9.4. Interleikīna-1 gēnu polimorfisms un restenoze

Pacientu raksturojums atspoguļots 21. tabulā.

**21. tabula. Klīniskais un angiogrāfiskais raksturojums pacientiem, kam veikta Interleikīna-1 gēnu polimorfisma analīze.**

Pacientu skaits	100
Vecums	59,44±9,67 gadi
Vīrieši	70%
Smēķētāji	26%
Agrāk smēķējuši	16%
Anamnēze	
Stabila slodzes stenokardijas II	30%
Stabila slodzes stenokardija III	51%
Nestabila stenokardija	19%
Vecs MI	61%
Iepriekšēja PCI	6%
Arteriāla hipertensija	53%
Dislipidēmija	71%
Labotā artērija:	
LAD	59%
LCX	15%
RCA	26%

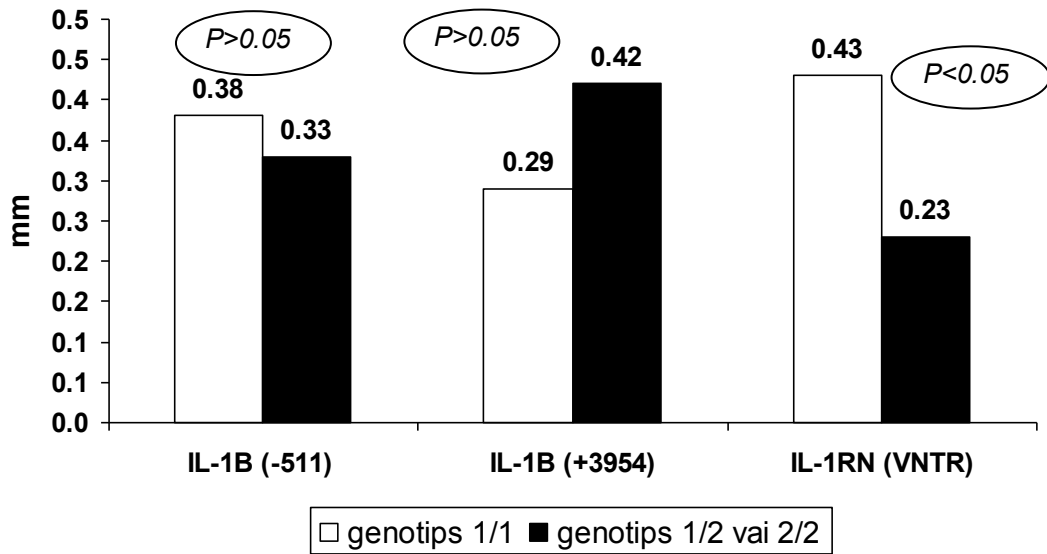
Pētījuma populācijā novēroja šādus genotipus: IL-1B (-511) CC genotips bija 50 pacientiem (50%), CT – 40 (40%) un TT – 10 pacientiem (10%), IL-1B (+3954) CC genotips bija 50 pacientiem (50%), CT – 42 (42%) un TT – 8 pacientiem (8%) un IL-1RN (VNTR) 1/1 genotips bija 63 pacientiem (63%), 1/2 – 31 (31%) un 2/2 – 6 (6%).

Hospitalizācijas laikā nozīmīgus koronārus notikumus nenovēroja, bet pārbaudes perioda laikā novēroja 5 (5%) TLR un 2 (2%) TVR.

Galvenie IVUS rezultāti apkopoti 22. tabulā un 14. un 15. attēlos.

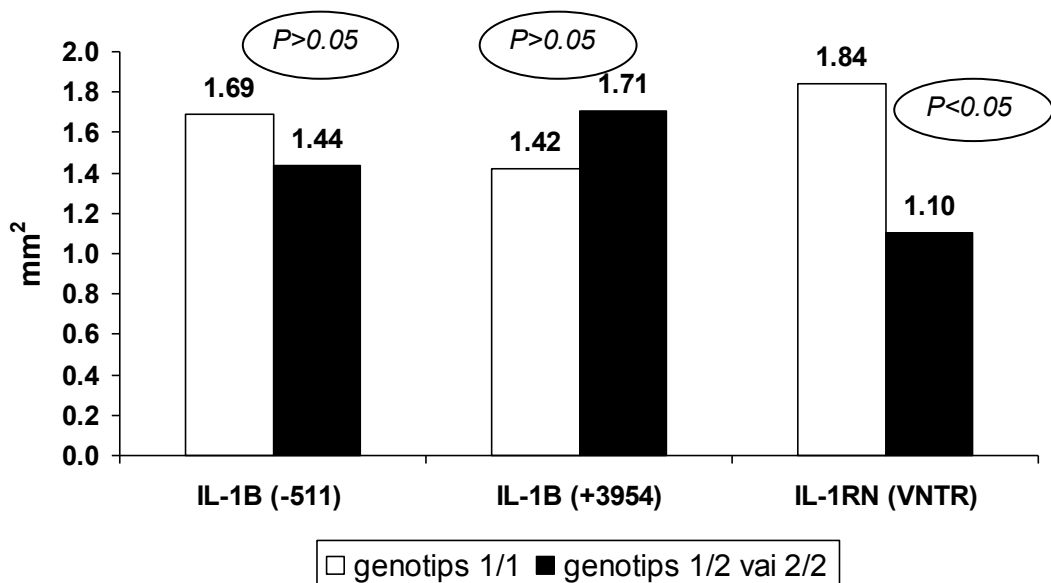
**22. tabula. IVUS 6 mēnešu rezultāti pacientiem, kam veikta Interleikīna-1 gēnu polimorfisma analīze.**

	IL-1B (-511) CT vai TT (n=50)	IL-1B (-511) CC (n=50)	<i>p</i>
MLD vēlīnais zudums, mm	0,33±0,36	0,38±0,35	0,48
MSA vēlīnais zudums, mm <sup>2</sup>	1,44±1,46	1,69±1,43	0,40
	IL-1B (+3954) CT vai TT (n=50)	IL-1B (+3954) CC (n=50)	<i>p</i>
MLD vēlīnais zudums, mm	0,42±0,34	0,29±0,35	0,10
MSA vēlīnais zudums, mm <sup>2</sup>	1,71±1,46	1,42±1,42	0,35
	IL-1RN (VNTR) 1/2 vai 2/2 (n=37)	IL-1RN (VNTR) 1/1 (n=63)	<i>p</i>
MLD vēlīnais zudums, mm	0,23±0,31	0,43±0,35	0,01
MSA vēlīnais zudums, mm <sup>2</sup>	1,10±1,05	1,84±1,57	0,02



IL-1B (+3954)  $I=C; 2=T$ , IL-1B (-511)  $I=C; 2=T$

14. attēls. Vēlīnais MLD zudums pacientiem, kam veikta Interleikīna-1 gēnu polimorfisma analīze. 6 mēnešu rezultāti.



IL-1B (+3954)  $I=C; 2=T$ , IL-1B (-511)  $I=C; 2=T$

15. attēls. Vēlīnais MSA zudums pacientiem, kam veikta Interleikīna-1 gēnu polimorfisma analīze. 6 mēnešu rezultāti.

## 10 Diskusija

Restenoze un sarežģīti koronāro artēriju bojājumi vēl joprojām, ir būtiskākais limitējošais perkutānās koronārās intervences faktors. Visas PCI attīstības laikā radot jaunas tehnoloģijas, tās bija vērstas uz iespējami labākā tūlītējā rezultāta iegūšanu un restenozes samazināšanu. Jau vairākus gadus invazīvajā kardioloģijā valda tā sauktā ar zālēm pildīto stentu (DES, *drug eluting stent*) “eiforija”, kas sākotnēji radīja mānīgu iespaidu par pilnīgu uzvaru vismaz pār restenozi. Anatomiski sarežģītu koronāro artēriju bojājumu gadījumos viennozīmīgi labs rezultāts vēl nav panākts. Tādēļ visu jauno tehnoloģiju attīstības un pētījumu protokolu būtiskākais uzdevums bez laba tūlītējā rezultāta panākšanas, ir restenozes samazināšana.

Lai arī restenozes veidošanos nosaka daudzi faktori (Hoffmann et al., 1996), neointimas hiperplāzija ir galvenais, kas nosaka in-stenta lumena zudumu un tās attīstību. Ikdienas praksē joprojām izteiciens “the bigger is better” (angl. “jo lielāks, jo labāk”) ir nozīmīgs un jācenšas panākt tik lielu artērijas pēcintervences lumena šķērsriezuma laukumu, lai neointimas proliferācija neietekmētu hemodinamiku (Ellis et al., 1998).

Ar Latvijas Kardioloģijas centra līdzdalību un iniciāciju veikti vairāki pētījumi, kuru galvenais izpētes objekts ir restenoze, kā arī tūlītējie un vēlīnie rezultāti pēc perkutānām koronārām intervencēm pacientiem ar sirds vainagartēriju sarežģītiem bojājumiem. Pētījumi atspoguļo gandrīz visus PCI evolūcijas etapus sākot no parasta tērauda metāla stentiem līdz pat ar zālēm pildītiem, kā arī dažādām jaunām tehnoloģijām (IVUS, griezošais balons). Visas šīs tehnoloģijas tagad pieejamas un ieviestas izmantošanai ikdienas darbā Latvijas Kardioloģijas centrā.

Lai arī tikai nedaudzi pētījumi pierādījuši IVUS kontrolētas stentu implantācijas pārkumu (Fitzgerald et al., 2000; Oemrawsingh et al., 2003), nav šaubu, ka IVUS attēls sniedz precīzāku informāciju par patieso artērijas sieniņas un lūmena izmēru un ir daudzkārt pārkams par QCA mērījumiem. Mūsu centrā IVUS kontrolētu koronāru intervenci veic gan klīnisko pētījumu ietvaros un pierādoties tās priekšrocībām arī ikdienas klīniskajā praksē (gadā vidēji 250 - 300 gadījumiem).

Neskatoties, ka mūsu veiktajos pētījumos izmantotas dažādas tehnoloģijas, visu to vienojošais moments ir pētījumu dizains, kas nosaka galveno ārstēšanas

konceptiju – “no medijas līdz medijai”. Pateicoties IVUS kontrolei, ārstējot aterosklerotisko bojājumu un ietekmējot to līdz pat medijai, sasniegta stenta iespējami ideāla ģeometrija un pozīcija attiecībā pret artērijas sienīņu. To varēja panākt vai nu veicot postdilatāciju, vai arī aterosklerotisko plāksni destrukturējot pirms stenta implantācijas, piemēram, stenta vietu sagatavojot ar griezošo balonu.

Tā pētījumos RĪGA NCB un RĪGA I NCB atklāts, ka NC balona postdilatācija neietekmē MSA angiogrāfiski (QCA mērījumos), bet ievērojami palielina MSA intravaskulārās ultraskaņas (IVUS) mērījumos, tādējādi to panākot bez artērijas sienīņas papildus iestiepuma. Šajos pētījumos pierādīts arī, ka IVUS kontrolēta NC balona postdilatācija uzlabo stenta stenta ģeometriju un lumena dimensijas. *P.J.de Feyter* IVUS kontrolētu intervenču apkopojums attiecināms galvenokārt un vecās paaudzes stentiem (de Feyter et al., 1999), turpretim mūsu pētījumos, lai arī nelielā skaitā, bet izmantoti jaunākas paaudzes stenti (Express, Nirelite, Niroyal, Tenax, Jostent, Benestent). RĪGA pētījumos salīdzinot ar CRUISE pētījumu, tādi paši rezultāti sasniegti mazāka diametra artērijās ar mazāka diametra baloniem un mazāku inflācijas spiedienu. Tikai 32 no 107 stenozēm MUSIC pētījuma kritēriju ( $MSA > 9 \text{ mm}^2$ ) sasniedz jau pēc SC balona postdilatācijas. Pārējām 75 stenozēm stenta ģeometriju, appozīciju, MLD un MSA, kā arī tilpumarādītāju uzlabšanai bija nepieciešama NC balona postdilatācija. Tā kā postdilatācijai ar SC un NC baloniem izmantots vienāds inflācijas spiediens, jāsecina, ka NC balona fizikālajām īpašībām un materiālam ir nozīme implantētā stenta dimensiju uzlabošanai. Postdilatācija ar NC balonu uzlaboja gan MLD, gan MSA attiecīgi par 6,4% un 10,2%, ko pierādīja IVUS mērījumi. Sešu mēnešu apsekošanas rezultāti uzrādīja niecīgu neointimas ieaugšanu stentā, salīdzinot ar citu pētījumu datiem. Minimālā neointimas hiperplāzija ( $26.16 \pm 17.61 \text{ mm}$ ) pamato hipotēzi par samazinātu barotraumu artērijas sienīņai postdilatācijai izmantojot NC balonu. Vēl vairāk nelielais lumena diametra un laukuma vēlīnais zudums IVUS mērījumos salīdzināms ar to, kads vērojams pat pēc ar zālēm pildīto stentu implantācijas (Virmani et al., 2002).

Tāpat mūsu interesējošai pētniecības virziens bija arī hipotēze par to, ka uzlabojot materiālu hemosaderību, varētu mazināt stentu trombozēšanās risku un tādējādi ietekmēt vēlīnas restenozes attīstību (Kutryk and Serruys, 1999). Tomēr stentu pasīvie pārklājumi neparādīja pārliecinošu pārākumu restenozes samazināšanas



ziņā pēc parastiem nerūsējošiem tērauda stentiem. Lai gan analizēto pacientu grupas ir samērā mazas un agrīno trombotisko notikumu atšķirības starp grupām nav statistiski ticamas, tomēr atklājām zināmu tendenci samazināties akūtiem un subakūtiem trombotiskiem notikumiem slimniekiem ar implantētu pasīvā pārklājuma stentiem (Heublein et al., 1998; Monnink et al., 1999; Fournier et al., 2001).

Garu kalcinētu bojājumu un hronisku totālu oklūziju gadījumos pēc PCI joprojām ir salīdzinoši slikts ilgtermiņa rezultāts. Pētījumiem CARVING un *el*-CARVING mēs paši radījām to dizainu un izstrādājām oriģinālu procedūras metodoloģiju, izmantojot griezošo balonus aterosklerotiskās plāksnes modifikācijai pirms stenta implantācijas. Garu, kalcinētu bojājumu gadījumos aktuāls ir jautājums cik garā segmentā no bojātā segmenta ir jāimplantē stents, jo kā zināms pieaugot stenta garumam pieaug arī restenozes risks. Carving pētījumā pateicoties griezošā balona intervencei panākts stenta implantācijai līdzīgs rezultāts pat bez tā implantācijas. Tas ļāva izvairīties no garu stentu lietošanas, ar tiem nosedzot tikai "izteiktākās" disekcijas un oklūzijas vietas, jeb zonas, kur MSA bija nepietiekams. Šī oriģinālā metode ļāva panākt to, ka neskatoties uz bojātā segmenta ievērojamo garumu  $34.70 \pm 9.8$  mm, vidējais stentētā segmenta garums bija tikai  $16.64 \pm 4.42$  mm. Tāpat iepriekš destrukturizējot kalcinētō artērijas sašaurinājumu stentu implantāciju varēja veikt ar salīdzinoši mazu inflācijas spiedienu vidēji  $11.82 \pm 1.90$  atm, un samazināt barotraumu. Tas savukārt noteica sešu mēnešu apsekošanas rezultātu, kad, lūmena tilpums stentētājā segmentā saglabājās pietiekoši liels  $172.30 \pm 40.80$  mm<sup>3</sup>. Stentā ieaugušās neointimas tilpums aizņēma tikai  $29.29 \pm 30.81$  mm<sup>3</sup> jeb 14.6% no artēriju stentētā segmenta lūmena. Tā panākot nenozīmīgu instenta neointimas hiperplāziju, tieši samazinājās restenozes biežums, kas arī bija mūsu mērķis.

Ja CARVING pētījumā apstiprināja, ka griezošais balons ir efektīvs aterosklerotiskās plāksnes modifikācijai, tad pētījumā *el*-CARVING turpinājām noskaidrot tā efektivitāti un aterosklerotiskās plāksnes destrukturēšanas nozīmi pie hroniskām totālām oklūzijām, pirms ar zālēm pildītu stentu implantācijas. Pētījuma dizains paredzēja pacientu randomizāciju divās grupās, kurās tika salīdzināts parastais balons un griezošais balons pirms ar zālēm pildītu stentu implantācijas. Deviņu mēnešu apsekošanas rezultātos konstatēts, salīdzinot ar parasto balonu, mazāks mērķa bojājuma revaskularizācijas daudzums grupā, kur aterosklerotiskās plāksnes

modifikācijai izmantots CB 6%, salīdzinot ar PB grupu 8%. Arī angiogrāfiskās restenozes biežums mazāks bija CB grupā. Reoklūziju skaits abās grupās bija vienāds. Tomēr vislabāk CB priekšrocības demonstrē IVUS mērījumu rezultāti pēc 9 mēnešiem. Lūmena tilpums stentētajā segmentā saglabājās pietiekami liels abās grupās  $234.33 \pm 108.01 \text{ mm}^3$  (CB grupā) un  $245.78 \pm 93.23$  (PB grupā), to acīmredzami noteica ar zālēm pildīto stentu citostatiskās īpašības. Arī stentā ieaugušās neointimas tilpums bija niecīgs abās grupās tikai  $22.31 \pm 15.11 \text{ mm}^3$  PB grupā un  $22.26 \pm 18.86 \text{ mm}^3$  CB grupā. Tomēr statistiski ticama atšķirība parādījās MSA 9 mēnešu vēlētajā zudumā PB grupā tas bija  $1.37 \pm 1.56 \text{ mm}^2$ , bet CB grupā tikai  $0.53 \pm 0.63 \text{ mm}^2$  ( $p=0.027$ ). Tas liek mums secināt, ka aterosklerotiskās plāksnes sagatavošana ar CB t.i. destruklizācija, pirms ar zālēm pildītu stentu implantācijas var labvēlīgi ietekmēt ilgtermiņa rezultātu veicot PCI hroniskām totālām oklūzijām. Līdzīgus sistematizētus rezultātus pieejamajā pasaules literatūrā pašreiz atrast nav izdevies.

Tas veicinājis uzsākt jaunu līdzīga dizaina starptautisku multicentru pētījumu CALCUT, kurā piedalās vairāk kā 10 Eiropas valstis, un kurā esam uzaicināti, kā dizaina veidotāji un izpildītāji.

Griezošā balona priekšrocības izmantotas vēl divos Latvijas Kardioloģijas centrā veiktajos reģistros – bifurkāciju bojājumu reģistrā un kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra bojājuma reģistrā. Bifurkāciju bojājumu galvenā problēma ir tā, ka stentu implantācija galvenajā un sānu zarā (divu stentu tehnika) asociējas ar biežāku ne Q MI skaitu nekā tad, ja stents implantēts tikai vienā zarā. Mūsu centrā šo bojājumu ārstēšanai bieži izmanto griezošo balonu pirms stentu implantācijas, kas mazina aterosklerotiskās plāksnes nobīdi un tādējādi iespējams izvairīties no divu stentu implantācijas.

Pašreiz lielākais izaicinājums invazīvajā kardioloģijā ir vairāku artēriju slimība un kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra bojājumi. Kreisās koronārās artērijas kopēja stumbra ārstēšanai stenta implantācijas vietu sagatavojot ar griezošo balonu, panāk to, ka stenta implantāciju var izdarīt ar salīdzinoši mazu inflācijas spiedienu, kā arī panākt labu stenta apozīciju artērijā un optimālu MSA, novēršot aterosklerotiskās plāksnes iespiešanos, biežāk, kreisās koronārās artērijas apliecošajā zarā. Tā rezultātā angiogrāfiskās restenozes skaits ir salīdzinoši niecīgs ne tikai ar

zālēm pildītu stentu grupā, bet arī parasta tērauda metāla stentiem. Tomēr sīkāk pētot IVUS rezultātus pierādīja statistiski ticamu DES pārākumu 6 mēnešu apsekošanas laikā. DES grupā novēroja gan statistiski mazāku MLD vēlino, gan statistiski ticami mazāku MSA vēlino zudumus. Arī neointīmas tilpums pēc sešiem mēnešiem bija ievērojami mazāks DES grupā ( $13.13 \pm 13.87$  DES pret  $22.03 \pm 14.79$  BMS,  $p=0.007$ ). Ņemot vērā mūsu darba iepriekšējo pieredzi tikām izvēlēti starp pasaules 40 centriem, kuri aicināti piedalīties randomizētā multicentru pētījumā (SYNTAX), kas salīdzina perkutānās un ķirurģiskās ārstēšanas metodes pacientiem ar trīsartēriju un/vai kopējā stumbra slimību.

Līdz ar to apkopojot pēdējo 10-15 gados veikto darbu rezultātus, jaunu koronāro intervenču metožu ieviešanā un analizē, varam teikt, ka mūsu pētījumu rezultāti palīdz pierādīt IVUS neaizstājamo lomu, izpratnē par koronāro artēriju aterosklerozi, kā arī PCI tūlītējo un vēlino rezultātu izvērtējumam. Šie pētījumi snieguši daudz jaunu informāciju par griezošā balona izmantošanas iespējām garu kalcinētu bojājumu, hronisku totālu oklūziju, bifurkāciju un kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra bojājumu gadījumos. Barotrauma ir viens no svarīgākajiem neointīmas hiperplāzijas un restenozes veidošanās faktoriem. To mazināt var dažādi, gan veicot postdilatāciju ar NC balonu pēc stenta implantācijas (pētījumi RĪGA NCB un RĪGA I NCB), tomēr vieglāk un efektīvāk kalcinētu aterosklerotisko plāksni sagatavot pirms stenta implantācijas ar griezošā balona palīdzību. To varētu skaidrot tādējādi, ka nevienu neizbrīna tas, ka operējot vēdera dobumu vai kādus citus orgānus, tiek lietots skalpelis nevis plēsts ar kādu trulu priekšmetu, kam šajā gadījumā varētu tikt pielīdzināts parastais balons. Kalcinēto artēriju bojājumu sagatavošanas rezultātā stentu iespējams implantēt ar zemu inflācijas spiedienu, kā arī panākt pareizu tā ģeometriju attiecībā pret artērijas sienīņu. Izpildot šos nosacījumus iespējams panākt ievērojamu restenozes samazinājumu un izmantot PCI metodes arī ļoti sarežģītu koronāro bojājumu gadījumos. Savukārt, tas nosaka pacientu dzīves kvalitāti, atkārtotu koronāro notikumu skaita ziņā un tieši ietekmē valsts patērētos līdzekļus.

## 11 Secinājumi

1. Oriģinālpētījumi Rīga NCB un Rīga I NCB pierādīja IVUS kontrolētas stentu implantācijas ar sekojošu NC balona postdilatāciju drošību un efektivitāti:
  - Pēc stenta implantācijas veicot postdilatāciju ar *semi-compliant* balonu un tai sekojošu postdilatāciju ar *non-compliant* balonu, izmantojot vienāda diametra balonus un vienādu inflācijas spiedienu. Minimālā lumena diantera un minimālā šķērsriezuma laukuma pieaugums pēc *non-compliant* balona postdilatācijas bija ievērojami lielāks nekā pēc *semi-compliant* balona postdilatācijas, kas norāda uz stenta dimensiju uzlabojumu.
  - Postdilatācija ar *non-compliant* balonu mazina artērijas sienas barotraumu, ko pierāda niecīgā neointīmas hiperplāzija pēc 6 mēnešiem, kas bija 4 reizes mazāka nekā pēc intervences izspiestā aterosklerotiskā plāksne,
  - Klīnisko notikumu skaits šādai pacientu grupai ar kalcinētiem bojājumiem izmantojot *non-compliant* balona postdilatācijas tehniku bija ievērojami mazs.

*RĪGA pētījumi apstiprina, ka NC balona postdilatācijai pēc stenta implantācijas kalcinētās koronārajās stenozēs ir ievērojamas priekšrocības.*

2. CARVING pētījums pierādīja *cutting* balona drošību un efektivitāti, izmantojot to aterosklerotiskās plāksnes sagatavošanai pirms nerūsējoša tērauda stenta implantācijas garās, izteikti kalcinētās koronāro artēriju stenozēs un hroniskās totālās oklūzijās:
  - Tā rezultātā var implantēt salīdzinoši īsus stentus ar zemu inflācijas spiedienu, iegūstot labu stenta apozīciju artērijas sienai,
  - Tādējādi tiek mazināta barotrauma, kā rezultātā 6 mēnešu neointīmas proliferācija un klīnisku simptomu noteikta mērķa bojājuma revaskularizācija, šai ļoti sarežģītu bojājumu grupai, ir niecīga, salīdzinot ar iepriekšējiem literatūras datiem.

*CARVING pētījums apstiprina, ka griezošā jeb cutting balona izmantošanas nozīme aterosklerotiskās plāksnes sagatavošanai pirms parastā tērauda stentu implantācijas*

*garās, izteikti kalcinētās koronāro artēriju stenozēs un hroniskās totālās oklūzijās ir ievērojamas priekšrocības.*

3. *el-CARVING* pētījums salīdzināja *cutting* balona un parastā balona drošību un efektivitāti, izdarot aterosklerotiskās plāksnes modifikāciju totālām oklūzijām pirms ar zālēm pildīta stenta implantācijas:

- Statistiski ticama CB priekšrocība bija vērojama 9 mēnešu MSA zuduma ziņā,
- Arī 9 mēnešu klīnisko notikumu skaits CB pacientiem ar sarežģītajiem koronāro artēriju bojājumiem bija ļoti mazs.

*El-CARVING pētījums apstiprina, ka cutting balona izmantošanai aterosklerotiskās plāksnes sagatavošanai pirms zālēm pildīta stenta implantācijas hroniskās totālās oklūzijās salīdzinājumā ar parastiem baloniem ir ievērojamas priekšrocības.*

4. Neskatoties uz to, ka pasaulē PCI vadlīnijās nav noteiktu indikāciju, Latvijas Kardioloģija centra kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra reģistra dati apliecināja, ka kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra perkutānās koronārās intervences procedūras ir drošas un efektīvas. Tām ir salīdzinoši zems mērķa bojājumu revaskularizāciju skaits gan BMS, gan DES grupās. IVUS rezultāti pierādīja statistiski ticamu DES pārākumu 6 mēnešu apsekošanas laikā.

*Kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra reģistrs apstiprina, ka perkutānās koronārās intervence, t. sk., aterosklerotiskās plāksnes modifikācija pirms stenta implantācijas ir droša un efektīva šo sarežģīto bojājumu ārstēšanas metode.*

5. Bifurkāciju pētījumu analīze parādīja, ka divu stentu implantācija gan galvenajā, gan sānu zarā asociējas ar miokarda bojājuma marķieru biežāku paaugstinājumu nekā tad, ja stents implantēts tikai vienā zarā. Aterosklerotiskās plāksnes modifikācija ar griezošo balonu pirms stentu implantācijas mazina tās nobīdi un tādējādi iespējams izvairīties no divu stentu implantācijas.

*Bifurkāciju bojājumu reģistrs apstiprina, ka perkutānās koronārās intervence, t. sk., aterosklerotiskās plāksnes modifikācija pirms stenta implantācijas ir droša un efektīva šo sarežģīto bojājumu ārstēšanas metode.*

6. Pētījumi, kuros tikai izmantoti dažāda pārklājuma stenti (silīcija karbīds, heparīns, ogleklis) parādīja:

- Stentiem ar amorfo silikona karbīda pārklājumu piemīt protektīvas īpašības, kas mazina agrīno un vēlīno koronāro komplikāciju biežumu. Šis pārklājums uzlabo stenta hemosaderību, kas ir viens no samērā reto akūto un subakūto trombotisko notikumu iemesliem. Tomēr statistiski ticamu pārākumu restenozes mazināšanas ziņā pētījums nepierāda,
- Ar heparīnu pārklātu stentu nozīme mazo artēriju ārstēšanā ir apšaubāma. Salīdzinot abas stentu grupas, nav vērojamas atšķirības, ne trombozes, ne restenozes mazināšanas ziņā.
- *CarboStent* nav vērā ņemamu priekšrocību instenta restenozes un koronāro notikumu mazināšanā 6 mēnešu laikā, salīdzinājumā ar parastajiem tērauda stentiem.

*Dažādu stentu pārklājumu pētījumi neapstiprināja pārklāto stentu priekšrocības vēlīno klīnisko notikumu vai restenozes mazināšanā salīdzinājumā parastiem nerūsējoša metāla tērauda stentiem. Tomēr pārklāto stentu grupā bija vērojama tendence samazināties stenta trombožu riskam.*

7. DNS polimorfisma analīzē novērojām, ka IL-1RN (VNTR) 2. allēles nēsētājiem novēroja statistiski ticami mazāku MLD un MSA zudumu stentētajā artērijas segmentā, kas liecina par mazāku neointīmas proliferācijas pakāpi.

*Gēnu polimorfisma analīze apstiprināja IL-1RN (VNTR) 2. allēles nozīmi in-stenta restenozes kavēšanā.*

Nobeigumā jāatzīmē, ka Latvijas Kardioloģijas centrā veikto pētījumu galvenais objekts bija restenoze pēc perkutānas koronāras intervences. Analizējām ikdienas darbā pieejamo jaunāko ārstēšanas iespēju. To drošību un efektivitāti

neointimas proliferācijas novēršanā pacientiem ar koronāru sirds slimību un sirds vainagartēriju sarežģītiem bojājumiem.

Latvijas Kardioloģijas centrā veikto pētījumu analīze pierādīja, ka visas mūsu pētītās ārstēšanas metodes ir drošas un ar labiem tūlītējiem klīniskajiem un angiogrāfiskajiem rezultātiem. Tomēr analizējot vēlīno klīnisko notikumu biežumu, kā arī novērtējot neointimas proliferāciju un restenozes lielumu ar intravaskulārās ultraskaņas metodi, pārlicinošus ieguvumus novērojām gadījumos, kad veikta predilatācija ar griezošo balonu, implantēti ar zālēm pildīti stenti vai veikta postdilatācija ar *non-compliant* balonu. Pārklātie stenti nemazināja ne vēlīnos klīniskos notikumus, ne neointimas proliferācijas pakāpi.

*Iegūtie rezultāti vēlreiz apliecinājuši perkutānās koronārās intervences nozīmīgumu un parādījuši ceļu tālākiem, iespējams pašlaik pilnīgi neiedomājamiem pētījumiem, kas vērsti uz, aterosklerotiskās plāksnes eliminēšanu un pilnīgu koronāro artēriju atjaunošanu (piemēram, izmantojot bioabsorbējošos stentus).*

## 12 Oriģināldarbu ziņojumi un publikācijas

### Pētījumi RĪGA NCB un RĪGA I NCB

*Par minētiem pētījumiem ziņots Honkongā, Ķīnā (The 1st WHF Global Conference of Cardiovascular Clinical Trials, November 21-23, 2001), Parīzē, Francijā (EuroPCR, May 21-24, 2002), Maskavā, Krievijā (Pirmais Viskrievijas kongress endovaskulārajā ķirurģijā, 5.-8. jūnijs, 2002), Kobē, Japānā (Complex Catheter Therapeutics, October 20 - November 1, 2002), Odensā, Dānijā (XIX Nordic Congress of Cardiology, June 4-6, 2003), Vašingtonā, ASV (Fifteenth Annual Symposium TCT 2003, September 15-17), Prāgā, Čehijā (XIV Prague Workshop on Interventional Cardiology Intercath, April 22–24, 2004).*

*Pētījumu rezultāti publicēti žurnālos *Seminars in Cardiology, Proceedings of the Latvian Academy of Sciences, Pteridines.**

**A. Erglis**, U. Kalnins, A. Saltups, I. Kumsars, I. Dinne, D. Arbidane, I. Narbutē, S. Jegere, U. Jaspers. The influence of balloon material on stent geometry and acute gain during intravascular ultrasound guided stenting. Findings of RĪGA NCB pilot study. *Abstr. The 1st WHF Global Conference of Cardiovascular Clinical Trials, HongKong SAR, China, 21-23 Nov., 2001, p. 45, FPAC06.*

**A. Erglis**, U. Kalnins, A. Saltups, I. Kumsars, I. Dinne, I. Narbutē, D. Sondore, S. Jegere, U. Jaspers. Relationships between balloon material, procedure evolution and acute gain during aggressive IVUS guided stenting. RĪGA NCB study 6 month follow-up. *Tēzes. Pirmais Viskrievijas kongress endovaskulārajā ķirurģijā, Maskava, Krievija, 2002. gads, 5-8. jūnijs, 29. lpp.*

**A. Erglis**, U. Kalnins, A. Saltups, I. Kumsars, I. Narbutē, D. Sondore, I. Dinne, S. Jegere, U. Jaspers. RĪGA I NCB study: Relationship between acute gain in vessel dimension, and late lumen loss. *Abstr. XIX Nordic Congress of Cardiology, Odence, Denmark, June 4–6, 2003, 91; P 93.*

**A. Erglis**, U. Kalnins, A. Saltups, I. Kumsars, I. Narbutē, D. Sondore, I. Dinne, S. Jegere, U. Jaspers. Does Barotrauma Simple Reduction During Stenting Reduces 6-month Neointimal Proliferation? RĪGA NCB and RĪGA I NCB Studies. *Abstr.*



*Fifteenth Annual Symposium TCT 2003; Washington, USA, Sept. 15-17, 2003. Am J Cardiol* 2003, Suppl.,92:6, TCT-495, P 206L,

**A. Erglis**, I. Kumsars, I. Narbute, S. Jegere, I. Dinne, I. Zakke, U. Strazdins, U. Kalnins. Plaque modification before left main intervention with regular and drug-eluting stent placement. XIV Prague Workshop on Interventional Cardiology Intercath, Prague, Czech Republic, April 22–24, 2004.

**A. Erglis**, U. Kalnins, A. Saltups, I. Kumsars, I. Dinne, D. Sondore, I. Narbute, S. Jegere, U. Jaspers. The influence of balloon material on stent geometry and acute gain during intravascular ultrasound guided stenting. **Seminars in Cardiology**, 2003; 9(2): 38-45.

Frick B., Rudzite V., Schröcksnadel K., Kalnins U., **Erglis A.**, Trusinskis K., Fuchs D. Homocysteine, B vitamins and immune activation in coronary heart disease. **Pteridines**, 2003; 14: 82–87.

Rudzite V., Jurika E., Fuchs D., Wirteiter B., Kalnins U., **Erglis A.**, Trusinskis K. Serum concentration of C-reactive protein, neopterin and phospholipids in patients with coronary artery disease. **Pteridines**, 2003; 14: 56–57.

**A. Ērglis**, U. Kalniņš, A. Saltups, I. Kumsārs, I. Narbute, S. Jēgere, I. Dinne, D. Sondore, U. Jaspers. Simple barotrauma reduction during coronary stenting: Effect on six-month neointimal proliferation. Rīga non-compliant balloon study. **Proceedings of the Latvian Academy of Sciences**, Section B, 2004;58(3/4): 120-125.

Rudzite V., Jurika E., Schroecksnadel K., Kalniņš U., **Erglis A.**, Trusinskis K. Fuchs D. Usefulness of neopterin, C-reactive protein, homocysteine, pyridoxal-5-phosphate, and phospholipid determination in coronary artery disease. **Pteridines**, 2005, Volume 16, No.1: 15-21.

Rudzite V., Jurika E., Fuchs D., Kalnins U., **Erglis A.**, Trusinskis K. Inflammation, homocysteine, pyridoxal-5-phosphate, and lipids in patients with coronary artery disease before and six month after coronary angioplasty followed by stent implantation. **Pteridines**, 2005, Volume 16, No. 4: 170-175.

## **CARVING pētījums**

*Par pētījumu ziņots Vašingtonā, ASV (Transcatheter Cardiovascular Therapeutics, September 24-29, 2002), Oslo, Norvēģijā (Norwegian Cutting Balloon Meeting, December 7, 2002), Vašingtonā, ASV (Fifteenth Annual Symposium TCT 2003, September 15-17, 2003), Vašingtonā, ASV (Sixteenth Annual Symposium TCT 2004, September 27-October 01, 2004).*

**A. Erglis, I. Kumsars, I. Narbutė, S. Jegere, I. Dinne, I. Zakke, A. Saltups, U. Kalnins.** Carving Study: Intravascular Ultrasound-Guided Cutting Balloon Coronary Intervention Followed by Stenting for Long Calcified Lesions. *Abstr. Fifteenth Annual Symposium TCT 2003; Washington, USA, Sept. 15-17, 2003. Am J Cardiol* 2003, Suppl.,92:6, TCT-390, P 166L.

**A. Erglis, I. Kumsars, I. Narbutė, S. Jegere, I. Dinne, I. Zakke, A. Saltups, U. Kalnins.** Carving Study: Plaque Modification with Cutting Balloon Before Stent Deployment for Long Calcified Lesions. *Abstr. Sixteenth Annual Symposium TCT 2004; Washington, USA, Sept. 30, 2004, Am J Cardiol., Suppl.,94:6, TCT-378, P 174E.*

## **Kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra reģistrs**

*Par rezultātiem ziņots Francijā (Emerging Technologies Symposium, March 16-19, 2004), Kolorado, ASV (19th Annual Interventional Cardiology Symposium, March 24-28, 2004), Prāgā (XIV Prague Workshop on Interventional Cardiology Intercath, April 22-24, 2004), Orlando, ASV (ACC Annual Scientific Session 2005, March 6-9, 2005), Parīzē, Francijā (EuroPCR 2005, May 24-27, 2005), Stokholmā (ESC Congress 2005, September 3-7, 2005), Krakovā, Polijā (6<sup>th</sup> Interventional Cardiology Workshop „New Frontiers in Interventional Cardiology”, December 1-4, 2005) un Atlantā, ASV (ACC Annual Scientific Session 2006, March 11-14, 2006).*

**A. Erglis.** Left main interventions. Single centre experience. Emerging Technologies Symposium, Courchevel, France, March 16-19, 2004.

**A. Erglis, I. Kumsars, I. Narbutė, S. Jegere, I. Dinne, I. Zakke, U. Strazdins, A. Saltups, U. Kalnins.** Experience on LM intervention: cutting balloon plaque

modification followed by regular and drug eluting stenting. 19th Annual Interventional Cardiology Symposium, Colorado, USA, March 24-28, 2004.

**A. Erglis**, I. Kumsars, I. Narbute, S. Jegere, I. Dinne, I. Zakke, U. Strazdins, U. Kalnins. Plaque modification before left main intervention with regular and drug-eluting stent placement. XIV Prague Workshop on Interventional Cardiology Intercath, Prague, Czech Republic, April 22–24, 2004.

**A. Erglis**, Kumsars I., Narbute I., Jegere S., Dinne I., Zakke I., Strazdins U., Kalnins U. One hundred consecutive unprotected left main interventions: Latvian centre experience. *Abstr. ACC Annual Scientific Session 2005*. Orlando, USA, March 6-9, 2005, **JACC** 2005; Volume 45, No.3 (Supplement A):52A.

**A. Erglis**. Distal LM interventions and plaque modification with cutting balloon. Euro PCR 2005, Paris, France, May 24-27, 2005.

**A. Erglis**, I. Kumsars, I. Narbute, S. Jegere, I. Dinne, I. Zakke. Plaque modification with cutting balloon before left main interventions. The single center experience. *Abstrs. ESC Congress 2005*, Stockholm, Sweden, September 3-7, 2005. **Eur Heart J**, 2005; Volume 26, Abstract Supplement: 348-349.

**A. Erglis**, Narbute I., Kumsars I., Jegere S., Mintale I., Zakke I., Strazdins U., Saltups A. Unprotected Left Main PCI: Bare Metal Stent Versus Drug Eluting Stent Randomized Study. *Abstr. ACC Annual Scientific Session 2006*. Atlanta, USA, March 11-14, 2006, **JACC** 2006; Volume 475, No.4 (Supplement B):14B-15B.

### **Bifurkāciju bojājumu reģistrs**

Par bifurkāciju bojājumu reģistra rezultātiem ziņots Vašingtonā, ASV (*Seventeenth Annual Symposium TCT 2005, October 16-21, 2005*), Bordo, Francijā (*EBC First European Bifurcation Club Meeting, September 15-16, 2005*) un Krakovā, Polijā (*6<sup>th</sup> Interventional Cardiology Workshop „New Frontiers in Interventional Cardiology”, Krakow, Poland, December 1-4, 2005*).

K. Nikus, S. Vikman, M. Niemelä, S. James, J. F. Lassen, **A. Erglis**, J. S. Jensen, T. Steigen, P. Gunnes, J. Aaroe, A. Ylitalo, S. Helqvist, I. Sjögren, O. Meyerdieks, L. Thuesen, for the Nordic Bifurcation Study Group. Cardiac Troponin T and I and Creatine Kinase-MB as markers of myocardial injury following routine stenting of both main vessel and side branch versus optional side branch stenting in bifurcation lesions. *Abstr. 17<sup>th</sup> Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2005*, **Am J Cardiol.** 2005; 96(suppl 7A): 82H, Washington DC, USA, October 16-21, 2005.

**A. Erglis**. Bifurcation lesions. Experience of Latvian Centre of Cardiology. EBC First European Bifurcations Club Meeting, Bordeaux, France, September 15-16, 2005.

**A. Erglis**, I. Kumsars, D. Sondore, I. Narbute, S. Jegere, A. Dombrovskis, A. Lismanis, G. Kucika. Bifurcation lesion registry – mid – term results. Latvian Centre of Cardiology experience. 6<sup>th</sup> Interventional Cardiology Workshop „New Frontiers in Interventional Cardiology”, Krakow, Poland, December 1-4, 2005.

#### **Ar silīcija karbīdu pārklāto stentu pētījums**

Par pētījumu ar silīcija karbīdu pārklātiem stentiem ziņots Rīgā, Latvijā (*The International Conference on Cardiovascular Diseases – 10 years of coronary angioplasty in Latvia, 2000*), Rīgā, Latvijā (*Pasaules latviešu ārstu kongress, 2001*), Honkongā, Ķīnā (*The 1st WHF Global Conference of Cardiovascular Clinical Trials, November 21-23, 2001*).

*Pētījuma rezultāti publicēti žurnālā Medical Science of Monitors.*

**A. Ērglis**, U. Kalnins, I. Kumsars, I. Dinne, S. Jegere. Clinical experience with Tenax stents coated with biologically active substance. *Abstract book of the International Conference on Cardiovascular Diseases – 10 years of coronary angioplasty in Latvia, Rīga, 2000*; 46.

U. Kalnins, **A. Erglis**, I. Dinne, I. Kumsars, S. Jegere. Clinical outcome of silicon carbide coated stents in patients with coronary artery disease. *Abstr. The 1st WHF Global Conference of Cardiovascular Clinical Trials, HongKong SAR, China, 21-23 Nov., 2001*, p. 45, FPAC05.

U. Kalniņš, A. Ērglis, I. Dinne, I. Kumsārs, S. Jēgere. Clinical outcomes of silicon carbide coated stents in patients with coronary artery disease. **Med. Sci. Monit.**, 2002; 8 (2) 16-20.

### **COAST pētījums**

Par pētījumu ziņots Čikāgā, ASV (*AHA Scientific Sessions, November 17-20, 2002*).

Pētījuma rezultāti publicēti žurnālā *Circulation*.

M. Haude, T. Konorza, U. Kalnins, A. Ērglis, K. Saunamäki, H. Glogar, R. Müller, R. Gil, A. Serra, H.G. Richardt, P. Sick, R. Erbel. Heparin-coated stents in patients with high risk for major adverse cardiac events: a subgroup analysis of the COAST trial. *Abstr. AHA Scientific Sessions 2002, Chicago, USA, Nov. 17-20, 2002. Circulation*, 2002; 106 (9) Suppl., II-365, 1777.

M. Haude, T.F.M. Konorza, U. Kalnins, A. Ērglis, K. Saunamäki, H.D. Glogar, E. Grube, R. Gil, A. Serra, H.G. Richard, P. Sick, R. Erbel for the heparin - COAted STents in small coronary arteries (COAST) trial investigators. Heparin-coated stent placement for treatment of stenoses in small coronary arteries of symptomatic patients. **Circulation** 2003; 107:1265-1270.

### **CARBO pētījums**

Pētījuma rezultāti publicēti 2004. gadā žurnālā *American Journal of Cardiology*.

Sick PB, Gelbrich G., Kalnins U., Erglis A., Bonan R., Aengevaeren W., et al. Comparison of early and late results of a Carbofilm-coated stent versus a pure high-grade stainless steel stent (the Carbosten-Trial). **Am J Cardiol** 2004; 93:1351-1356

### **Interleikīna – 1 receproru polimorfisms**

Par pētījumu ziņots Vašingtonā, ASV (*The Sixteenth Annual Symposium TCT 2004, September 27-October 01, 2004*), Orlando, ASV (*ACC Annual Scientific Session 2005, March 6-9, 2005*), Stokholmā (*ESC Congress 2005, September 3-7,*

2005) un Krakovā, Polijā (6<sup>th</sup> Interventional Cardiology Workshop „New Frontiers in Interventional Cardiology”, December 1-4, 2005).

**A. Erglis**, U. Kalnins, N. Licis, I. Narbute, S. Jegere, G. Latkovskis. The Association of Interleukin-1 Receptor Antagonist Gene Polymorphism and Restenosis after Percutaneous Coronary Intervention. *Abstr. The American Journal of Cardiology. Sixteenth Annual Symposium TCT 2004*; Suppl.,94:6, TCT-389, P 180E, Washington, USA, Sept. 30, 2004.

**A. Erglis**, Kalnins U., Licis N., Narbute I., Jegere S., Latkovskis G. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism and restenosis after percutaneous coronary intervention. *Abstr. ACC Annual Scientific Session 2005. Orlando, USA*, March 6-9, 2005. **JACC 2005**; Volume 45, No.3 (Supplement A):46A,

**A. Erglis**, N. Licis, I. Narbute, S. Jegere, G. Latkovskis. Interleukin 1 genes cluster polymorphisms and the degree of neointimal proliferation after percutaneous coronary intervention. *Abstr. ESC Congress 2005. Stockholm, Sweden*, September 3-7, 2005. **Eur Heart J 2005**; Volume 26, Abstract Supplement:153.

**A. Erglis**, N. Licis, I. Narbute, S. Jegere, G. Latkovskis. Interleukin 1 cluster variants and neointimal proliferation after percutaneous coronary intervention. 6<sup>th</sup> Interventional Cardiology Workshop „New Frontiers in Interventional Cardiology”, Krakow, Poland, December 1-4, 2005.

## 13 Literatūra

1. Al Suwaidi, J., Berger, P. B., Rihal, C. S., Garratt, K. N., Bell, M. R., Ting, H. H., Bresnahan, J. F., Grill, D. E., Holmes, D. R., Jr. (2000) Immediate and long-term outcome of intracoronary stent implantation for true bifurcation lesions. *J Am Coll Cardiol*, **35**(4), 929-936.
2. Albiero, R., Rau, T., Schluter, M., Di Mario, C., Reimers, B., Mathey, D. G., Tobis, J. M., Schofer, J., Colombo, A. (1997) Comparison of immediate and intermediate-term results of intravascular ultrasound versus angiography-guided Palmaz-Schatz stent implantation in matched lesions. *Circulation*, **96**(9), 2997-3005.
3. Albiero, R., Silber, S., Di Mario, C., Cernigliaro, C., Battaglia, S., Reimers, B., Frasheri, A., Klauss, V., Auge, J. M., Rubartelli, P., Morice, M. C., Cremonesi, A., Schofer, J., Bortone, A., Colombo, A. (2004) 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*, **43**(6), 943-949.
4. Altman, J. D., Bayes-Genis, A., Schwartz, R. S. (2001) Pathophysiology of restenosis. In: *Restenosis: A guide to therapy*. Faxon, D. P. (ed.). Martin Dunitz Ltd, London, pp. 9-19.
5. Arampatzis, C. A., Lemos, P. A., Tanabe, K., Hoye, A., Degertekin, M., Saia, F., Lee, C. H., Ruiter, A., McFadden, E., Sianos, G., Smits, P. C., van der Giessen, W. J., de Feijter, P., van Domburg, R., Serruys, P. W. (2003) Effectiveness of sirolimus-eluting stent for treatment of left main coronary artery disease. *Am J Cardiol*, **92**(3), 327-329.
6. Bermejo, J., Botas, J., Garcia, E., Elizaga, J., Osende, J., Soriano, J., Abeytua, M., Delcan, J. L. (1998) Mechanisms of residual lumen stenosis after high-pressure stent implantation: a quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound study. *Circulation*, **98**(2), 112-118.
7. Bertrand, M. E., Simoons, M. L., Fox, K. A., Wallentin, L. C., Hamm, C. W., McFadden, E., De Feyter, P. J., Specchia, G., Ruzyllo, W. (2002) Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, **23**(23), 1809-1840.
8. Bolz, A., Schaldach, M. (1991) Amorphous silicon carbide. A semiconducting coating with superior hemocompatibility. *Artif Organs*, **14** (S4), 151-160.
9. Caracciolo, E. A., Davis, K. B., Sopko, G., Kaiser, G. C., Corley, S. D., Schaff, H., Taylor, H. A., Chaitman, B. R. (1995) Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation*, **91**(9), 2325-2334.
10. Carrie, D., Khalife, K., Citron, B., Izaaz, K., Hamon, M., Juiliard, J. M., Leclercq, F., Fourcade, J., Lipiecki, J., Sabatier, R., Boulet, V., Rinaldi, J. P., Mourali, S., Fatouch, M., El Mokhtar, E., Aboujaoude, G., Elbaz, M., Grolleau, R., Steg, P. G., Puel, J. (2001) Comparison of direct coronary stenting with and without balloon predilatation in patients with stable angina pectoris. BET (Benefit Evaluation of Direct Coronary Stenting) Study Group. *Am J Cardiol*, **87**(6), 693-698.
11. Chamberlain, J., Gunn, J., Francis, S., Holt, C., Crossman, D. (1999) Temporal and spatial distribution of interleukin-1 beta in balloon injured porcine coronary arteries. *Cardiovasc Res*, **44**(1), 156-165.

12. Colombo, A., De Gregorio, J., Moussa, I., Kobayashi, Y., Karvouni, E., Di Mario, C., Albiero, R., Finci, L., Moses, J. (2001) Intravascular ultrasound-guided percutaneous transluminal coronary angioplasty with provisional spot stenting for treatment of long coronary lesions. *J Am Coll Cardiol*, **38**(5), 1427-1433.
13. Colombo, A., Hall, P., Nakamura, S., Almagor, Y., Maiello, L., Martini, G., Gaglione, A., Goldberg, S. L., Tobis, J. M. (1995) Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation*, **91**(6), 1676-1688.
14. Colombo, A., Kobayashi, Y. (1998) Intravascular ultrasound-guided PTCA. *Eur Heart J*, **19**(2), 196-198.
15. Colombo, A., Moses, J. W., Morice, M. C., Ludwig, J., Holmes, D. R., Jr., Spanos, V., Louvard, Y., Desmedt, B., Di Mario, C., Leon, M. B. (2004) Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation*, **109**(10), 1244-1249.
16. Costa, M. A., Foley, D. P., Serruys, P. W. (2002) Restenosis: the problem and how to deal with it. In: *Practical interventional cardiology. 2nd*. Grech, E. D., Ramsdale, D. R. (eds). Martin Dunitz, London
17. pp. 279-294.
18. de Feyter, P. J., Kay, P., Disco, C., Serruys, P. W. (1999) Reference chart derived from post-stent-implantation intravascular ultrasound predictors of 6-month expected restenosis on quantitative coronary angiography. *Circulation*, **100**(17), 1777-1783.
19. de Jaegere, P., Mudra, H., Figulla, H., Almagor, Y., Doucet, S., Penn, I., Colombo, A., Hamm, C., Bartorelli, A., Rothman, M., Nobuyoshi, M., Yamaguchi, T., Voudris, V., DiMario, C., Makovski, S., Hausmann, D., Rowe, S., Rabinovich, S., Sunamura, M., van Es, G. A. (1998) Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC Study). *Eur Heart J*, **19**(8), 1214-1223.
20. Delacretaz, E., Meier, B. (1997) Therapeutic strategy with total coronary artery occlusions. *Am J Cardiol*, **79**(2), 185-187.
21. Edelman, E. R., Rogers, C. (1999) Stent-versus-stent equivalency trials : are some stents more equal than others? *Circulation*, **100**(9), 896-898.
22. Ellis, S. G., Brown, K. J., Ellert, R., Howell, G. L., Miller, D. P., Flowers, N. M., Ott, P. A., Keys, T., Loop, F. D., Topol, E. J. (1998) Cost of cardiac care in the three years after coronary catheterization in a contained care system: critical determinants and implications. *J Am Coll Cardiol*, **31**(6), 1306-1313.
23. Ellis, S. G., Hill, C. M., Lytle, B. W. (1998) Spectrum of surgical risk for left main coronary stenoses: benchmark for potentially competing percutaneous therapies. *Am Heart J*, **135**(2 Pt 1), 335-338.
24. Erglis, A., Kalnins, U., Saltups, A., Kumsars, I., Narbute, I., Sondore, D., Dinne, I., Jegere, S., Jaspers, U. (2003) Does Barotrauma Simple Reduction During Stenting Reduces 6-Month Neointimal Proliferation? RIGA NCB and RIGA I NCB Studies. *Am J Cardiol*, **92**(6 (Supplement 1)), 206L.
25. Farb, A., Sangiorgi, G., Carter, A. J., Walley, V. M., Edwards, W. D., Schwartz, R. S., Virmani, R. (1999) Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation*, **99**(1), 44-52.
26. Fassa, A. A., Wagatsuma, K., Higano, S. T., Mathew, V., Barsness, G. W., Lennon, R. J., Holmes, D. R., Jr., Lerman, A. (2005) Intravascular ultrasound-



- guided treatment for angiographically indeterminate left main coronary artery disease: a long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol*, **45**(2), 204-211.
27. Feeney, T., Faxon, D. P. (2001) Defining the clinical problem. In: *Restenosis: A guide to therapy*. Faxon, D. P. (ed.). Martin Dunitz, London, pp. 1-7.
  28. Fischman, D. L., Leon, M. B., Baim, D. S., Schatz, R. A., Savage, M. P., Penn, I., Detre, K., Veltri, L., Ricci, D., Nobuyoshi, M., et al. (1994) A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*, **331**(8), 496-501.
  29. Fitzgerald, P. J., Oshima, A., Hayase, M., Metz, J. A., Bailey, S. R., Baim, D. S., Cleman, M. W., Deutsch, E., Diver, D. J., Leon, M. B., Moses, J. W., Oesterle, S. N., Overlie, P. A., Pepine, C. J., Safian, R. D., Shani, J., Simonton, C. A., Smalling, R. W., Teirstein, P. S., Zidar, J. P., Yeung, A. C., Kuntz, R. E., Yock, P. G. (2000) Final results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE) study. *Circulation*, **102**(5), 523-530.
  30. Foley, D. P., Melkert, R., Serruys, P. W. (1994) Influence of coronary vessel size on renarrowing process and late angiographic outcome after successful balloon angioplasty. *Circulation*, **90**(3), 1239-1251.
  31. Fournier, J. A., Calabuig, J., Merchan, A., Auge, J. M., Melgares, R., Colman, T., Martin De Dios, R., Insag, L., Santos, I. (2001) [Initial results and 6 month clinical follow-up after implantation of a silicon carbide coated coronary stent]. *Rev Esp Cardiol*, **54**(5), 567-572.
  32. Francis, S. E., Camp, N. J., Dewberry, R. M., Gunn, J., Syrris, P., Carter, N. D., Jeffery, S., Kaski, J. C., Cumberland, D. C., Duff, G. W., Crossman, D. C. (1999) Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and coronary artery disease. *Circulation*, **99**(7), 861-866.
  33. Frey, A. W., Hodgson, J. M., Muller, C., Bestehorn, H. P., Roskamm, H. (2000) Ultrasound-guided strategy for provisional stenting with focal balloon combination catheter: results from the randomized Strategy for Intracoronary Ultrasound-guided PTCA and Stenting (SIPS) trial. *Circulation*, **102**(20), 2497-2502.
  34. Glagov, S., Weisenberg, E., Zarins, C. K., Stankunavicius, R., Kolettis, G. J. (1987) Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*, **316**(22), 1371-1375.
  35. Goldberg, S. L., Colombo, A., Nakamura, S., Almagor, Y., Maiello, L., Tobis, J. M. (1994) Benefit of intracoronary ultrasound in the deployment of Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol*, **24**(4), 996-1003.
  36. Grube, E., Silber, S., Hauptmann, K. E., Mueller, R., Buellfeld, L., Gerckens, U., Russell, M. E. (2003) TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation*, **107**(1), 38-42.
  37. Heldman, A. W., Cheng, L., Jenkins, G. M., Heller, P. F., Kim, D. W., Ware, M., Jr., Nater, C., Hruban, R. H., Rezai, B., Abella, B. S., Bunge, K. E., Kinsella, J. L., Sollott, S. J., Lakatta, E. G., Brinker, J. A., Hunter, W. L., Froehlich, J. P. (2001) Paclitaxel stent coating inhibits neointimal hyperplasia at 4 weeks in a porcine model of coronary restenosis. *Circulation*, **103**(18), 2289-2295.
  38. Heublein, B., Ozbek, C., Pethig, K. (1998) Silicon carbide-coated stents: clinical experience in coronary lesions with increased thrombotic risk. *J Endovasc Surg*, **5**(1), 32-36.

39. Hillegass, W. B., Ohman, E. M., Califf, R. M. (1994) Restenosis: the clinical issues. In: *Textbook of interventional cardiology*. 2nd. Topol, E. J. (ed.). Saunders, Philadelphia, pp. 415-435
40. Hoffmann, R., Mintz, G. S., Dussaillant, G. R., Popma, J. J., Pichard, A. D., Satler, L. F., Kent, K. M., Griffin, J., Leon, M. B. (1996) Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation*, **94**(6), 1247-1254.
41. Hoffmann, R., Mintz, G. S., Mehran, R., Pichard, A. D., Kent, K. M., Satler, L. F., Popma, J. J., Wu, H., Leon, M. B. (1998) Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis in lesions treated with Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol*, **31**(1), 43-49.
42. Holmes, D. R., Jr., Hirshfeld, J., Jr., Faxon, D., Vlietstra, R. E., Jacobs, A., King, S. B., 3rd (1998) ACC Expert Consensus document on coronary artery stents. Document of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*, **32**(5), 1471-1482.
43. Holmes, D. R., Jr., Leon, M. B., Moses, J. W., Popma, J. J., Cutlip, D., Fitzgerald, P. J., Brown, C., Fischell, T., Wong, S. C., Midei, M., Snead, D., Kuntz, R. E. (2004) Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation*, **109**(5), 634-640.
44. Holmes, D. R., Jr., Vlietstra, R. E., Smith, H. C., Vetrovec, G. W., Kent, K. M., Cowley, M. J., Faxon, D. P., Gruentzig, A. R., Kelsey, S. F., Detre, K. M., et al. (1984) Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol*, **53**(12), 77C-81C.
45. Hong, M. K., Park, S. W., Mintz, G. S., Lee, N. H., Lee, C. W., Kim, J. J., Park, S. J. (2000) Intravascular ultrasonic predictors of angiographic restenosis after long coronary stenting. *Am J Cardiol*, **85**(4), 441-445.
46. Hoye, A., Tanabe, K., Lemos, P. A., Aoki, J., Saia, F., Arampatzis, C., Degertekin, M., Hofma, S. H., Sianos, G., McFadden, E., van der Giessen, W. J., Smits, P. C., de Feyter, P. J., van Domburg, R. T., Serruys, P. W. (2004) Significant reduction in restenosis after the use of sirolimus-eluting stents in the treatment of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol*, **43**(11), 1954-1958.
47. Kelley, M. P., Klugherz, B. D., Hashemi, S. M., Meneveau, N. F., Johnston, J. M., Matthai, W. H., Jr., Banka, V. S., Herrmann, H. C., Hirshfeld, J. W., Jr., Kimmel, S. E., Kolansky, D. M., Horwitz, P. A., Schiele, F., Bassand, J. P., Wilensky, R. L. (2003) One-year clinical outcomes of protected and unprotected left main coronary artery stenting. *Eur Heart J*, **24**(17), 1554-1559.
48. Klugherz, B. D., Meneveau, N. F., Kolansky, D. M., Herrmann, H. C., Schiele, F., Matthai, W. H., Jr., Groh, W. C., Untereker, W. J., Hirshfeld, J. W., Jr., Bassand, J. P., Wilensky, R. L. (2000) Predictors of clinical outcome following percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Am J Cardiol*, **85**(12), 1427-1431.
49. Koning, R., Eltchaninoff, H., Commeau, P., Khalife, K., Gilard, M., Lipiecki, J., Coste, P., Bedossa, M., Lefevre, T., Brunel, P., Morice, M. C., Maillard, L., Guyon, P., Puel, J., Cribier, A. (2001) Stent placement compared with balloon angioplasty for small coronary arteries: in-hospital and 6-month clinical and angiographic results. *Circulation*, **104**(14), 1604-1608.

50. Kutryk, M. J. B., Serruys, P. W. (1999) *Coronary Stenting: Current Perspectives. A Companion to the Handbook of Coronary Stents*. Martin Dunitz Ltd, London pp.
51. Kutryk, M. J. B., Serruys, P. W. (1999) Historical Overview. In: *Coronary Stenting: Current Perspectives. A Companion to the Handbook of Coronary Stents*. Kutryk, M. J. B., Serruys, P. W. (eds). Martin Dunitz Lts, London, pp. 1-14.
52. Mackay, J., Mensah, G. (2004) Atlas of Heart Disease and Stroke. From [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/resources/atlas/en/index.html](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/index.html).
53. Marso, S. P., Griffin, B. P., Topol, E. J. (2000) *Manual of cardiovascular medicine*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. xviii, 878 p. pp.
54. Mauri, L., Bonan, R., Weiner, B. H., Legrand, V., Bassand, J. P., Popma, J. J., Niemyski, P., Prpic, R., Ho, K. K., Chauhan, M. S., Cutlip, D. E., Bertrand, O. F., Kuntz, R. E. (2002) Cutting balloon angioplasty for the prevention of restenosis: results of the Cutting Balloon Global Randomized Trial. *Am J Cardiol*, **90**(10), 1079-1083.
55. Meier, B., Gruentzig, A. R., King, S. B., 3rd, Douglas, J. S., Jr., Hollman, J., Ischinger, T., Aueron, F., Galan, K. (1984) Risk of side branch occlusion during coronary angioplasty. *Am J Cardiol*, **53**(1), 10-14.
56. Miller, J. M., Ohman, E. M., Moliterno, D. J., Califf, R. M. (1999) Restenosis: the clinical issues. In: *Textbook of interventional cardiology*. 3rd. Topol, E. J. (ed.). Saunders, Philadelphia, pp. 379-415.
57. Mintz, G. S., Nissen, S. E., Anderson, W. D., Bailey, S. R., Erbel, R., Fitzgerald, P. J., Pinto, F. J., Rosenfield, K., Siegel, R. J., Tuzcu, E. M., Yock, P. G. (2001) American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*, **37**(5), 1478-1492.
58. Mintz, G. S., Popma, J. J., Pichard, A. D., Kent, K. M., Satler, L. F., Wong, C., Hong, M. K., Kovach, J. A., Leon, M. B. (1996) Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation*, **94**(1), 35-43.
59. Moer, R., Myreng, Y., Molstad, P., Albertsson, P., Gunnes, P., Lindvall, B., Wiseth, R., Ytre-Arne, K., Kjekshus, J., Golf, S. (2001) Stenting in small coronary arteries (SISCA) trial. A randomized comparison between balloon angioplasty and the heparin-coated beStent. *J Am Coll Cardiol*, **38**(6), 1598-1603.
60. Monnick, S. H., van Boven, A. J., Peels, H. O., Tigchelaar, I., de Kam, P. J., Crijns, H. J., van Oeveren, W. (1999) Silicon-carbide coated coronary stents have low platelet and leukocyte adhesion during platelet activation. *J Investig Med*, **47**(6), 304-310.
61. Morice, M. C., Serruys, P. W., Sousa, J. E., Fajadet, J., Ban Hayashi, E., Perin, M., Colombo, A., Schuler, G., Barragan, P., Guagliumi, G., Molnar, F., Falotico, R. (2002) A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*, **346**(23), 1773-1780.
62. Mudra, H., di Mario, C., de Jaegere, P., Figulla, H. R., Macaya, C., Zahn, R., Wennerblom, B., Rutsch, W., Voudris, V., Regar, E., Henneke, K. H., Schachinger, V., Zeiher, A. (2001) Randomized comparison of coronary stent

- implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS Study). *Circulation*, **104**(12), 1343-1349.
63. Myler, R., Stertz, S. (1990) Coronary and Peripheral Angioplasty: Historic Perspective. In: *Textbook of interventional cardiology*. Topol, E. J. (ed.). Saunders, Philadelphia, pp. 187-199.
  64. Nakamura, S., Muthusamy, T. S., Bae, J. H., Cahyadi, Y. H., Udayachalerm, W., Tresukosol, D. (2005) Impact of sirolimus-eluting stent on the outcome of patients with chronic total occlusions. *Am J Cardiol*, **95**(2), 161-166.
  65. Nobuyoshi, M., Kimura, T., Nosaka, H., Mioka, S., Ueno, K., Yokoi, H., Hamasaki, N., Horiuchi, H., Ohishi, H. (1988) Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol*, **12**(3), 616-623.
  66. Oemrawsingh, P. V., Mintz, G. S., Schalij, M. J., Zwinderman, A. H., Jukema, J. W., van der Wall, E. E. (2003) Intravascular ultrasound guidance improves angiographic and clinical outcome of stent implantation for long coronary artery stenoses: final results of a randomized comparison with angiographic guidance (TULIP Study). *Circulation*, **107**(1), 62-67.
  67. Olivari, Z., Rubartelli, P., Piscione, F., Etori, F., Fontanelli, A., Salemme, L., Giachero, C., Di Mario, C., Gabrielli, G., Spedicato, L., Bedogni, F. (2003) Immediate results and one-year clinical outcome after percutaneous coronary interventions in chronic total occlusions: data from a multicenter, prospective, observational study (TOAST-GISE). *J Am Coll Cardiol*, **41**(10), 1672-1678.
  68. Park, S. J., Kim, Y. H., Lee, B. K., Lee, S. W., Lee, C. W., Hong, M. K., Kim, J. J., Mintz, G. S., Park, S. W. (2005) Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol*, **45**(3), 351-356.
  69. Park, S. J., Park, S. W., Hong, M. K., Cheong, S. S., Lee, C. W., Kim, J. J., Hong, M. K., Mintz, G. S., Leon, M. B. (1998) Stenting of unprotected left main coronary artery stenoses: immediate and late outcomes. *J Am Coll Cardiol*, **31**(1), 37-42.
  70. Ross, R. (1999) Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, **340**(2), 115-126.
  71. Rubartelli, P., Verna, E., Niccoli, L., Giachero, C., Zimarino, M., Bernardi, G., Vassanelli, C., Campolo, L., Martuscelli, E. (2003) Coronary stent implantation is superior to balloon angioplasty for chronic coronary occlusions: six-year clinical follow-up of the GISSOC trial. *J Am Coll Cardiol*, **41**(9), 1488-1492.
  72. Sallam, M., Spanos, V., Briguori, C., Di Mario, C., Tzifos, V., Dharmadhikari, A., Albiero, R., Colombo, A. (2001) Predictors of re-occlusion after successful recanalization of chronic total occlusion. *J Invasive Cardiol*, **13**(7), 511-515.
  73. Schiele, F., Meneveau, N., Gilard, M., Bosch, J., Commeau, P., Ming, L. P., Sewoke, P., Seronde, M. F., Mercier, M., Gupta, S., Bassand, J. P. (2003) Intravascular ultrasound-guided balloon angioplasty compared with stent: immediate and 6-month results of the multicenter, randomized Balloon Equivalent to Stent Study (BEST). *Circulation*, **107**(4), 545-551.
  74. Schoenhagen, P., Ziada, K. M., Vince, D. G., Nissen, S. E., Tuzcu, E. M. (2001) Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, **38**(2), 297-306.

75. Schwartz, R. S., Topol, E. J., Serruys, P. W., Sangiorgi, G., Holmes, D. R., Jr. (1998) Artery size, neointima, and remodeling: time for some standards. *J Am Coll Cardiol*, **32**(7), 2087-2094.
76. Serruys, P. W., de Jaegere, P., Kiemeneij, F., Macaya, C., Rutsch, W., Heyndrickx, G., Emanuelsson, H., Marco, J., Legrand, V., Materne, P., et al. (1994) A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*, **331**(8), 489-495.
77. Serruys, P. W., Deshpande, N. V. (1998) Is there MUSIC in IVUS guided stenting? Is this MUSIC going to be a MUST? Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study. *Eur Heart J*, **19**(8), 1122-1124.
78. Serruys, P. W., Luijten, H. E., Beatt, K. J., Geuskens, R., de Feyter, P. J., van den Brand, M., Reiber, J. H., ten Katen, H. J., van Es, G. A., Hugenholtz, P. G. (1988) Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months. *Circulation*, **77**(2), 361-371.
79. Sick, P. B., Gelbrich, G., Kalnins, U., Erglis, A., Bonan, R., Aengevaeren, W., Elsner, D., Lauer, B., Woinke, M., Brosteanu, O., Schuler, G. (2004) Comparison of early and late results of a Carbofilm-coated stent versus a pure high-grade stainless steel stent (the Carbostent-Trial). *Am J Cardiol*, **93**(11), 1351-1356, A1355.
80. Sirnes, P. A., Golf, S., Myreng, Y., Molstad, P., Emanuelsson, H., Albertsson, P., Brekke, M., Mangschau, A., Endresen, K., Kjekshus, J. (1996) Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol*, **28**(6), 1444-1451.
81. Sirnes, P. A., Myreng, Y., Molstad, P., Bonarjee, V., Golf, S. (1998) Improvement in left ventricular ejection fraction and wall motion after successful recanalization of chronic coronary occlusions. *Eur Heart J*, **19**(2), 273-281.
82. Sousa, J. E., Serruys, P. W., Costa, M. A. (2003) New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part I. *Circulation*, **107**(17), 2274-2279.
83. Sousa, J. E., Serruys, P. W., Costa, M. A. (2003) New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part II. *Circulation*, **107**(18), 2383-2389.
84. Stone, G. W., Hodgson, J. M., St Goar, F. G., Frey, A., Mudra, H., Sheehan, H., Linnemeier, T. J. (1997) Improved procedural results of coronary angioplasty with intravascular ultrasound-guided balloon sizing: the CLOUT Pilot Trial. Clinical Outcomes With Ultrasound Trial (CLOUT) Investigators. *Circulation*, **95**(8), 2044-2052.
85. Suero, J. A., Marso, S. P., Jones, P. G., Laster, S. B., Huber, K. C., Giorgi, L. V., Johnson, W. L., Rutherford, B. D. (2001) Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary arteries: a 20-year experience. *J Am Coll Cardiol*, **38**(2), 409-414.
86. Veselības statistikas departaments (2005) *Latvijas iedzīvotāju veselības un veselības aprūpes pārskats, 2004*. Veselības statistikas un medicīnas tehnoloģiju valsts aģentūra, Veselības statistikas departaments, Rīga. 95 pp.
87. Virmani, R., Liistro, F., Stankovic, G., Di Mario, C., Montorfano, M., Farb, A., Kolodgie, F. D., Colombo, A. (2002) Mechanism of late in-stent restenosis

- after implantation of a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system in humans. *Circulation*, **106**(21), 2649-2651.
88. Weintraub, W. S., Ghazzal, Z. M., Douglas, J. S., Jr., Liberman, H. A., Morris, D. C., Cohen, C. L., King, S. B., 3rd (1993) Long-term clinical follow-up in patients with angiographic restudy after successful angioplasty. *Circulation*, **87**(3), 831-840.
89. Wong, P., Wong, V., Tse, K. K., Chan, W., Ko, P., Wong, C. M., Leung, A. W., Fong, P. C., Cheng, C. H., Tai, Y. T., Leung, W. H., Liu, M. L. (1999) A prospective study of elective stenting in unprotected left main coronary disease. *Catheter Cardiovasc Interv*, **46**(2), 153-159.
90. Yamashita, T., Nishida, T., Adamian, M. G., Briguori, C., Vaghetti, M., Corvaja, N., Albiero, R., Finci, L., Di Mario, C., Tobis, J. M., Colombo, A. (2000) Bifurcation lesions: two stents versus one stent--immediate and follow-up results. *J Am Coll Cardiol*, **35**(5), 1145-1151.