

LATVIJAS UNIVERSITĀTE  
MEDICĪNAS FAKULTĀTE

**KARDIOVASKULĀRĀ RISKĀ IZVĒRTĒJUMS AR  
FFR-CT METODI  
PACIENTIEM AR PERIFĒRO ARTĒRIJU OKLUZĪVU  
SLIMĪBU  
PERIOPERATĪVAJĀ PERIODĀ**

DIPLOMDARBS

Autors: **Kristiāna Ulme**

Studenta apliecības Nr.: ku12016

Darba vadītājs: profesors Dr. med. Dainis Krieviņš

RĪGA 2018

# SATURS

SATURS .....	2
KOPSAVILKUMS .....	4
SUMMARY .....	6
APZĪMĒJUMU SARAKSTS .....	8
IEVADS .....	10
1. LITERATŪRAS APSKATS .....	12
1.1. Perifēro artēriju slimība .....	12
1.2. PAOS epidemioloģija .....	12
1.3. PAOS riska faktori .....	13
1.4. PAOS patoģenēze .....	15
1.5. PAOS ārstēšana .....	17
1.5.1. Medikamentozā terapija .....	17
1.5.2. Ķirurģiska revaskularizācija .....	18
1.6. PAOS komplikācijas .....	19
1.7. Perioperatīva PAOS pacientu izmeklēšana .....	20
1.8. Frakcionētā plūsmas rezerve .....	22
1.9. FFR aprēķināšana izmantojot datortomogrāfijas angiogrāfiju .....	23
2. METODES UN MATERIĀLI .....	27
2.1. Pacientu atlase .....	27
2.2. Datu ieguves metodes .....	27
2.3. Datu statistiskā apstrāde .....	28
3. REZULTĀTI .....	29
3.1. Vispārējs pacientu raksturojums .....	29
3.2. Aterosklerozes riska faktoru izvērtējums .....	31
3.3. Medikamentu lietošana .....	34
3.4. FFR-CT rezultātu izvērtējums .....	35

3.5. Kardiovaskulāro notikumu izvērtējums.....	37
4. DISKUSIJA .....	39
Pētījuma pacientu vispārējs raksturojums .....	39
Riska faktoru izplatība pacientu vidū .....	39
Riska faktoru medikamentoza kontrole .....	40
Līdzšinējā preoperatīvā pacientu izmeklēšana .....	40
Preoperatīva FFR-CT izmantošana kardiovaskulārā riska izvērtējumam .....	41
Pacienti ar izmaiņām koronārajās artērijās, turpmākā taktika un MACE izvērtēšana .....	42
Pētījuma priekšrocības un trūkumi .....	42
5. SECINĀJUMI .....	44
PATEICĪBAS .....	45
ZIŅOJUMI .....	46
LITERATŪRAS SARAKSTS .....	47
DOKUMENTĀRĀ LAPA .....	56

## KOPSAVILKUMS

**Ievads.** Perifēro artēriju okluzīva slimība (PAOS) ir aterosklerotiska saslimšana, kas raksturojas ar vienas vai vairāku perifēro artēriju stenozi vai oklūziju. Kopīgie riska faktori PAOS un koronāro artēriju slimībai (KAS) rezultējas ar to, ka pacientiem ar PAOS ir lielāka KAS incidence, kā arī risks jauniem koronāriem notikumiem. PAOS pacientu mirstība koronāro notikumu dēļ ir 6,6 reizes lielāka nekā pacientiem bez šīs slimības (Duran et al., 2010). Frakcionētās plūsmas rezerves aprēķināšana izmantojot datortomogrāfijas angiogrāfiju (FFR<sub>CT</sub>) ir metode, kas ļauj neinvazīvi izmeklēt vainagartērijas un diagnosticēt hemodinamiski nozīmīgas stenozes.

**Darba mērķis.** Atklāt nozīmīgas koronāro artēriju stenozes PAOS pacientiem bez KAS simptomiem izmantojot FFR<sub>CT</sub> metodi un uzsākt agrīnu terapiju.

**Metodes un materiāli.** Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas prospektīvā pētījumā asinsvadu ķirurģijas centrā tika iesaistīti 144 pacienti un sadalīti divās grupās – pētāmajā jeb FFR-CT grupā un kontroles grupā. Pētāmajā grupā preoperatīvi tika veikta DTA un iegūtie dati apstrādāti *HeartFlow* FFR<sub>CT</sub>, rezultātā iegūstot katra pacienta koronāro artēriju 3D modeli, kurā tika atspoguļots, vai pacientam ir hemodinamiski nozīmīgas stenozes. Kontroles grupā preoperatīvi netika veikta DTA. Starp abām grupām tika salīdzināti kardiovaskulāriem notikumi (MACE) perioperatīvi.

**Rezultāti.** Pētījumā tika iekļauti 144 pacienti, 67 pētāmajā grupā un 77 kontroles grupā. FFR-CT grupā 62% (n=42) pacienti bija smēķētāji, otrā grupā 80% (n=62), kas bija statistiski atšķirīgi (p=0,017). Hipertensija pētāmajā grupā bija 77% (n=52), bet kontroles grupā 74% (n=57). Dislipidēmija pirmajā grupā kopā bija 47% (n=32) pacientu un 37% (n=28) kontroles grupā. FFR-CT grupā 14% (n=10) un 22% (n=17) pacientu otrā grupā bija cukura diabēts. Antihipertensīvos medikamentus pirmajā grupā lietoja 59% (n=40) pacientu, bet kontroles grupā tie bija 37% (n=28), iegūtie dati bija statistiski atšķirīgi (p=0,008). Statīnus pētāmajā grupā lietoja 49% (n=33) pacientu, bet kontroles grupā 34% (n=26) pacientu. Antikoagulantus vai antiagregantus FFR-CT grupā lietoja 55% (n=37) un 41% (n=31) pacientu kontroles grupā. Pētāmajā grupā 70% (n=47) pacientu FFR bija ≤0,80, 47% (n=32) no šiem pacientiem tika veikta KG, bet tālāk 52% (n=18) tika veikta PKI, 11% (n=4) tika virzīti uz KAS un 29% (n=9) pacientu saņēma optimālu medikamentozu terapiju. Kardiovaskulāro notikumu (MACE) skaits statistiski atšķīrās starp abām pētījuma grupām (p=0,011).

**Secinājumi.** Lielākajai daļai PAOS slimnieku bez kardiāliem simptomiem ir hemodinamiski nozīmīgas izmaiņas koronārajos asinsvados (70%) un pacienti nesaņem

adekvātu terapiju, šo abu slimību koeksistence un paaugstinātais MACE risks, PAOS pacientiem, ir aprakstīts arī citos pētījumos. Izmantojot FFR<sub>CT</sub> ir iespējams neinvazīvi atklāt hemodinamiski nozīmīgas stenozes vainagartērijās.

**Atslēgas vārdi.** ateroskleroze, perifēro artēriju okluzīva slimība, koronāro artēriju slimība, kardiovaskulārais risks (MACE), perioperatīva izmeklēšana, FFR-CT

## SUMMARY

### **Perioperative cardiovascular risk evaluation using FFR-CT in patients with peripheral arterial occlusive disease**

**Author:** Kristiana Ulme, 6<sup>th</sup> year student, Faculty of Medicine, University of Latvia

**Supervisor:** Dainis Krievins, Professor, MD, Pauls Stradins Clinical University Hospital, University of Latvia

**Introduction.** Peripheral arterial occlusive disease (PAD) is an atherosclerotic disease which is characterized by occlusion or stenosis of one or more peripheral arteries. Common risk factors for PAD and coronary artery disease (CAD) leads to the fact that PAD patients have a higher incidence of CAD and new cardiovascular events. PAD patient mortality due to cardiovascular events is 6.6 times higher than in patients without PAD (Duran et al.2010). Fractional flow reserve derived from CTA scan (FFR<sub>CT</sub>) is a method that allows non-invasively examine coronary arteries and detect hemodynamically significant narrowings.

**Aim.** Detect significant coronary artery stenosis in PAD patients without CAD symptoms using FFR<sub>CT</sub> and start patient early treatment.

**Methods.** A prospective research that was conducted at Pauls Stradins Clinical University Hospital Department of vascular surgery altogether included 144 patients that were divided into two groups – study group and control group. In the study group patients preoperatively received CTA scan and acquired data was processed in *HeartFlow* FFR<sub>CT</sub> and as a result a patient-specific 3D coronary artery model was obtained which showed whether patient has hemodynamically significant stenosis. Control group did not receive CTA scan before surgery. Major adverse cardiac events (MACE) perioperatively were compared between both groups.

**Results.** 144 patients were included in the research, 67 in the study group and 77 in the control group. In the FFR-CT group 62% (n=42) patients were smokers and 80% (n=62) patients in the other group, there was statistically significant difference (p=0,017). Hypertension was present in 77% (n=52) patients in the study group but in control group 74% (n=57) had hypertension. Dyslipidemia was present together in 47% (n=32) patients in the study group and 37% (n=28) patients in other group had dyslipidemia. In the research group 59% (n=40) patients were using blood pressure medication but in control group 37% (n=28) patients and acquired data was statistically different (p=0,008). All together 49% (n=33) patients in FFR-CT group were using statins but 34% (n=26) patients in other group. Anticoagulants or

antiaggregants were using 55% (n=37) patients in study group and 41% (n=31) patients in control group. In the study group 70% (n=47) patients' FFR was  $\leq 0,80$ , and for 47% (n=32) of these patients invasive coronary angiography (ICA) was performed and for 52% (n=18) percutaneous coronary intervention (PCI) was done, 11% (n=4) were guided towards coronary artery bypass grafting (CABG) and for 29% (n=9) patients as best treatment optimal pharmacotherapy was decided. MACE was significantly different between both research groups (p=0,011).

**Conclusions.** Most of PAD patients without CAD symptoms have hemodynamically significant changes in coronary arteries (70%) and these patients do not receive adequate therapy and co-existence between both of these diseases and increased MACE risk for PAD patients have been studied in other research papers. Using FFR<sub>CT</sub> it is possible to non-invasively detect hemodynamically significant changes in coronary arteries.

**Keywords.** atherosclerosis, peripheral arterial occlusive disease, coronary artery disease, cardiovascular risk (MACE), perioperative investigation, FFR-CT

## APZĪMĒJUMU SARAKSTS

**ABL** – augsta blīvuma lipoproteīns

**AKEI** – angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitori

**AKS** – akūts koronārs sindroms

**BSTEMI** – bez ST segmenta elevāciju miokarda infarkts

**CD** – cukura diabēts

**CI** – cerebrāls insults

**CVS** – cerebrovaskulāra slimība

**DCA** – dziļā ciskas artērija (angļu val. – *deep femoral artery*)

**DSE** – dobutamīna stresa ehokardiogrāfija

**DTA** – datortomogrāfijas angiogrāfija

**EAE** - endarterektomija

**EKG** – elektrokardiogrāfija

**EKS** – elektrokardiostimulators

**FFR** – frakcionētās plūsmas rezerve

**FFR<sub>CT</sub>** – frakcionētās plūsmas rezerves aprēķināšana izmantojot datortomogrāfijas angiogrāfiju (angļu val. *CT-derived fractional flow reserve*)

**IF** – izviedes frakcija (angļu val. – *ejection fraction*)

**KAS** – koronāro artēriju slimība (angļu val. – *coronary artery disease*)

**KAŠ** – koronāro artēriju šuntēšana (angļu. val. – *coronary artery bypass grafting*)

**KCA** – kopējā ciskas artērija (angļu val. – *common femoral artery*)

**KG** - koronarogrāfija

**KK** – kreisais kambaris

**KKI** – kritiska kāju išēmija

**ĶMI** – ķermeņa masas indekss kg/m<sup>2</sup>

**MACE** – kardiovaskulārie notikumi (angļu val. *major adverse cardiac events*)

**MI** – miokarda infarkts

**mkmol/l** – mikromoli litrā

**MPS** – miokarda perfūzijas scintigrāfija

**PAOS** – perifēro artēriju okluzīva slimība

**PBI** – potītes – brahiālais indekss

**PKI** – perkutāna koronāra intervence (angļu. val. – *percutaneous coronary intervention*)

**SD** – standartdeviācija

**SF** – sirdadarbības frekvence

**SIS** – sirds išēmiska slimība

**SM** – sirds mazspēja

**TA** - asinsspiediens

**TG** – triglicerīdi

**TIL** – tranzitora išēmiska lēkme

**US** - ultrasonoskopija

**ZBL** – zema blīvuma lipoproteīns

## IEVADS

Perifēro artēriju okluzīva slimība (PAOS) ir aterosklerotiska saslimšana, kas raksturojas ar vienas vai vairāku perifēro artēriju stenozi vai oklūziju. Pasaulē vairāk nekā 200 miljonu cilvēku slim ar PAOS un simptomi variē no neeksistējošiem līdz smagiem. Riska faktori sevī ietver smēķēšanu, cukura diabētu, hipertensiju, dislipidēmiju (Criqui and Aboyans, 2015). Kopīgie riska faktori PAOS un koronāro artēriju slimībai (KAS) noved pie tā, ka pacientiem ar PAOS ir lielāka KAS incidence un risks jauniem koronāriem notikumiem. PAOS pacientiem mirstība koronāro notikumu dēļ ir 6,6 reizes lielāka (Duran et al., 2010). Nereti pacientiem, kuriem klīniski manifestējas PAOS ir ierobežotas fiziskās aktivitātes, tāpēc arī KAS simptomi ir neizteikti vai parādās vēlāk, jau pie izteiktām koronāro artēriju izmaiņām. PAOS bieži vien prasa ķirurģisku iejaukšanos, kas nozīmē, ka pacientiem būs nepieciešama anestēzija. Līdz šim pasaules vadlīnijās pacientiem ar PAOS preoperatīvi nav paredzēts rutīnas koronāro asinsvadu skrīnings, ja nav klīnisku KAS simptomu, turklāt koronarogrāfija (KG) ir invazīva metode ar saviem riskiem, kas arī paildzina pacienta uzturēšanos slimnīcā. Mūsdienās, strauji attīstoties medicīnai, ir pieejama neinvazīva metode, kas ļauj izvērtēt KG nepieciešamību pacientam, kā arī samazināt nepamatotu invazīvo diagnostiku.

Frakcionētās plūsmas rezerves aprēķināšana izmantojot datortomogrāfijas angiogrāfiju (FFR<sub>CT</sub>) ir metode, ar kuras palīdzību ir iespējams konstatēt koronārās artērijas stenozes un to ietekmi uz asinsrites plūsmu. Pacientiem tiek veikta datortomogrāfijas angiogrāfija (DTA), iegūtie dati pēc tam tiek apstrādāti, izmantojot speciālu programmu. Pēc datu apstrādes tiek iegūts individuāls pacienta koronāro asinsvadu 3D modelis, kurš nodrošina diagnostisku informāciju gan par anatomiju, gan funkciju.

Preoperatīva koronāro asinsvadu izmeklēšana, izmantojot FFR<sub>CT</sub> pacientiem ar PAOS, palīdzētu izvērtēt koronāros asinsvadus neinvazīvā veidā un izvērtēt nepieciešamību veikt papildus izmeklēšanu vai ārstēšanu pirms operācijas, pielāgot terapiju ilgtermiņā, tā mazinot kardiovaskulāro notikumu risku un mirstību perioperatīvajā periodā.

### **Pētījuma mērķis:**

1. Atklāt nozīmīgas koronāro artēriju stenozes PAOS pacientiem bez KAS simptomiem, izmantojot FFR<sub>CT</sub> metodi un uzsākt agrīnu terapiju.

**Darba uzdevumi:**

1. Iepazīties ar epidemioloģiskajiem un demogrāfiskajiem datiem par PAOS, veicot literatūras apskatu;
2. Noskaidrot pacienta aterosklerozes riska faktorus, ikdienā lietotos medikamentus un esošās blakusslimības, ievācot anamnēzes datus;
3. Veikt neinvazīvu preoperatīvu koronāro artēriju izmeklēšanu izmantojot FFR<sub>CT</sub> un lemt par tālāko ārstēšanas stratēģiju, mazinot perioperatīvu kardiovaskulāro risku;
4. Apkopot pētījuma datus un salīdzināt tos ar citu autoru veiktajiem pētījumiem.

**Darba hipotēze:**

1. PAOS ir ģeneralizētas aterosklerozes manifestācija un lielākajai daļai pacientu ir asimptomātiska KAS, kas nav adekvāti ārstēta.

# 1. LITERATŪRAS APSKATS

## 1.1. Perifēro artēriju slimība

Ateroskleroze ir sistēmiska slimība, kas skar liela un vidēja kalibra artērijas, kad tajās izgulsnējas lipīdi vai fibrozs materiāls starp asinsvada iekšējo un vidējo sienas slāni, kā rezultātā fokāli vai difūzi sašaurinās asinsvada lūmens. Ateroskleroze, kas neskar koronāros asinsvadus un aortu tiek dēvēta par perifēro artēriju okluzīvu slimību (PAOS) (Creager et al., 2012). PAOS visbiežāk skar apakšējo ekstremitāšu asinsvadus, tai skaitā iliālo, femorālo, popliteālo artēriju vai infrapopliteālos asinsvadus. Vissmagākā klīniskā slimības izpausme ir kritiska kāju išēmija, kas asociēta ar ekstremitātes amputāciju un mirstību kardiovaskulāro notikumu dēļ (Krishna et al., 2015).

Slimības pamatā ir ģeneralizēta ateroskleroze, tāpēc PAOS kalpo arī kā sistēmiskas aterosklerozes marķieris. Neskatoties vai PAOS ir klīniski manifesta, vērojams pulsa zudums vai ir abnormāls potītes – brahiālais indekss (PBI), PAOS ir asociēta ar vairāk nekā četras reizes lielāku kardiovaskulāro mirstību. Pacientiem ar mijklibošānu PAOS dēļ 50% koronarogrāfijā ir vērojama nozīmīga KAS (Hertzer et al., 1984, Burek et al., 1999).

## 1.2. PAOS epidemioloģija

PAOS prevalence ir noteikta izmantojot vairākus epidemioloģiskos pētījumus. Agrīnie pētījumi noteica PAOS prevalenci ņemot vērā simptomu esamību, kā, piemēram, mijklibošānu vai perifēru revaskularizāciju anamnēzē. Daudzi pacienti ar PAOS ir asimptomātiski un neinvazīvas diagnostikas metodes, sevišķi PBI mērīšana, ir sekmējusi vispārēju skaidrību par slimības izpaltību. Vairumā pētījumu PBI  $\leq 0.90$  tika izmantots, lai definētu PAOS (Criqui and Aboyans, 2015).

Pasaulē slimības prevalence ir starp trīs un 12% un 2010. gadā, 202 miljonu cilvēku slimoja ar PAOS (Fowkes et al., 2013, Norgren et al., 2007). Ievērojami lielāka slimības prevalence ir pieaugot pacienta vecumam. Vācijā veiktā pētījumā 16,8% sieviešu un 19,8% vīriešu vecākiem par 65 gadiem bija PAOS (Diehm et al., 2006). ASV veiktā pētījumā, pētot indivīdus vecākus par 70 gadiem, kā arī pacientus vecumā no 50 – 69 gadiem ar diabētu vai pozitīvu smēķēšanas anamnēzi, PAOS prevalence bija 29% (Hirsch et al., 2001). Aprēķināts, ka Eiropā un Ziemeļamerikā PAOS skar aptuveni 27 miljonus iedzīvotāju un katru gadu aptuveni 413 000 pacientu no jauna tiek atklāta PAOS. Vairums pacientu (70%) dzīvo zemu vai vidēju ienākumu reģionos, ieskaitot 55 miljonu cilvēku Dienvidaustrumāzijā un 46 miljonus rietumu Klusā okeāna reģionā. Pacientu skaits no 2000. gada līdz 2010. gadam ir palielinājies

par 29% zemu un vidēju ienākumu reģionos, un par 13% augstu ienākumu reģionos salīdzinot ar iepriekšējo dekādi (Fowkes et al., 2013).

PAOS ir nozīmīgs iemesls akūtai un hroniskai slimībai, tā ir asociēta ar invaliditāti un samazinātu dzīves kvalitāti. Neskatoties uz mobilitātes traucējumiem, sistēmiskie aterotrombotiskie procesi arī palielina kardiovaskulāro notikumu risku. Individīdi ar PAOS ir pakļauti lielākam išēmisku kardiovaskulāru notikumu riskam (Steg et al., 2007). Starptautiskais REACH (*REduction of Atherothrombosis for Continued Health*) reģistrs, kas sastāv no vairāk kā 68 000 pacientiem secināja, ka pacientiem ar dokumentētu PAOS bija lielāks pirmā gada kardiovaskulārā riska notikumu skaits (ieskaitot kardiovaskulāru nāvi, miokarda infarktu (MI), insultu vai hospitalizāciju aterotrombotisku notikumu dēļ), nekā pacientiem ar KAS (Steg et al., 2007). Pētījumā, kas norisinājās Kanādā secināja, ka aptuveni vienam no astoņiem pacientiem ar PAOS bija vaskulārs notikums vai bija nepieciešama hospitalizācija saistībā ar kardiovaskulāru notikumu sešu mēnešu laikā – rādītājs, kas ir ievērojami augstāks nekā pacientiem bez PAOS (Hackam et al., 2006). Itālijas pētījumā, kas tika veikts ģimenes ārstu praksēs, ziņoja, par četras reizes lielāku mirstību un gandrīz astoņas reizes lielāku kardiovaskulārās mirstības risku pacientiem ar PAOS (Brevetti et al., 2006). Pacientiem ar vairāk nekā vienu pastāvošu kardiovaskulāro slimību (polivaskulāru slimību) ir gandrīz divkārt lielāks risks, kas saistīts ar kardiovaskulāriem notikumiem, hospitalizāciju un nāvi salīdzinot ar tiem pacientiem, kuriem slimība skar tikai vienu asinsvadu gultni. Tādiem pacientiem ir augsts risks (>10%) attīstīties nozīmīgam kardiovaskulāram notikumam vienu gadu pēc diagnozes uzstādīšanas (Steg et al., 2007).

### **1.3. PAOS riska faktori**

Labi zināmie riska faktori, kas saistāmi ar koronāru aterosklerozi veicina arī aterosklerozi perifērajā cirkulācijā. Skotijā veiktā pētījumā PAOS un KAS kopīgi bija septiņi no deviņiem ASSIGN riska izvērtējuma kritērijiem – vecums, dzimums, ģimenes anamnēze, socioekonomiskais stāvoklis, cukura diabēts (CD), tabakas smēķēšana, sistoliskais asinsspiediens un četri bioķīmiskie marķieri. PAOS marķieri, kas asociēti ar iekaisumu un smēķēšanu bija visnozīmīgākie, bet kopējais holesterīns un ķermeņa masas indekss (KMI) bija mazāk svarīgi (Tunstall-Pedoe et al., 2017).

PAOS prevelance ievērojami palielinās pēc 40 gadu vecuma. Cilvēki pēc 70 gadu vecuma ir pakļauti lielākam riskam saslimt ar PAOS, ņemot vērā tikai vecumu (Savji et al., 2013), kamēr jaunākiem cilvēkiem ir citi riska faktori, visbiežāk, tabakas smēķēšana (Agarwal,

2009). Aptuveni pusei pacientu ir simptomātiska apakšējo ekstremitāšu PAOS, bet bieži vien citu blakus saslimšanu - artrīta, kardiālu slimību, pulmonālu slimību dēļ pacienti ir asimptomātiski (McDermott et al., 2003). Ierastie riska faktori var nebūt pacientiem, kuri ir vecāki par 80 gadiem, īpaši ja skarti infrapopliteālie asinsvadi (Hylton et al., 2014).

Vēsturiski ziņots, ka PAOS kopumā biežāk prevalē vīriešiem nekā sievietēm. Analizējot 133,750 sievietes un 71,996 vīriešus, kuri brīvprātīgi tika skrīnēti uz PAOS, sievietēm PBI  $\leq 0,90$  bija ievērojami biežāk (4.1% pret 2.6%) (Hiramoto et al., 2014). Risks pirmo reizi manifestēties PAOS starp vīriešiem un sievietēm, vīriešiem bija vecumā no 50 līdz 59 gadiem, turklāt manifestējās divas reizes biežāk nekā sievietēm. Pētījumā Zviedrijā, populācijā no 60 līdz 90 gadiem, izmantojot tikai PBI, sievietēm PAOS prevalence bija lielāka nekā vīriešiem. Šajā pašā pētījumā kritiska kāju išēmija vairāk prevalēja sievietēm – 13,2% un vīriešiem 4,3%. Atšķirība visticamāk saistāma ar ievērojami lielāku hiperholesterinēmijas (88,2% pret 73%), metabolā sindroma (78% pret 43%) un diabēta (67,6% pret 42,9%) incidenci sieviešu vidū (Sigvant et al., 2007).

Lielāks risks attīstīties PAOS ir, ja ģimenē agrīni ir vērojama aterosklerozes sākšanās, taču konkrēts ģenētisks marķieris nav atrasts (Valentine et al., 1996). Pētījumā, kas salīdzināja 2296 pacientus ar PAOS un 4390 kontroles pacientus, secināja, ka pozitīva ģimenes anamnēze ir vairāk sastopama pacientem ar PAOS nekā kontroles grupā. Sakarība bija izteiktāka gados jaunākiem pacientiem (< 68 gadiem), un lielāks skarto ģimenes locekļu skaits arī tika vairāk asociēts ar PAOS (Khaleghi et al., 2014).

Cigarešu smēķēšana izteikti korelē ar aterosklerozi. Mehānisms kā cigarešu dūmi sekmē aterosklerozes sākšanos un attīstību vēl nav līdz galam izprasts, taču patogēnēzē lomu spēlē tādi faktori kā endotēlija bojājums, gludo muskuļu proliferācija artērijās, trombofīlija, iekaisums, paaugstināts simpātiskās nervu sistēmas tonuss un citas metabolas izmaiņas (Rahman and Laher, 2007). NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) aptaujā noskaidrojās, ka saslimt ar PAOS bija palielināts aktīviem cigarešu smēķētājiem, citiem tabakas lietošanas veidiem šāda sakarība netika atrasta (Agarwal, 2009). Framingamas sirds pētījums (*The Framingham Heart Study*) secināja, ka risks attīstīties mijklibošanai bija tieši saistīts ar izsmēķēto cigarešu skaitu, kas palielinās 1,4 reizes par katrām 10 izsmēķētām cigaretēm dienā. Smēķēšana arī ietekmē postoperatīvos rezultātus un palielina risku amputācijai pēc ķirurģiskas asinsvadu rekonstrukcijas (Murabito et al., 1997).

Risks attīstīties PAOS simptomiem - mijklibošanai, pacientiem ar hipertensiju bija divreiz lielāks, nekā pacientiem bez hipertensijas (Murabito et al., 1997). NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) pētījumā tika secināts, ka pacientiem ar hipertensiju

ir lielāka asimptomātiska PAOS prevalence (Selvin and Erlinger, 2004), kā arī pacienti ar PAOS nesaņēma adekvātu antihipertensīvo terapiju salīdzinot ar tiem, kuriem bija kardiovaskulāra saslimšana (Selvin and Hirsch, 2008). Asociācija starp hipertensiju un PAOS starp pacientiem, kuri bija vecāki par 60 gadiem, īpaši izteikta pacientiem, kuriem ir neārstēta vai slikti kontrolēta hipertensija (Osthega et al., 2007). Sistoliskais spiediens, kas ir par 20 mmHg virs normas ir asociēts ar 63% lielāku risku attīstīties PAOS (Emdin et al., 2015).

Pacientiem ar diabētu slimība ir vairāk attīstījusies tās uzstādīšanas brīdī, nekā pacientiem bez CD (Jude et al., 2001). NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) pētījumā pierādīts, ka pacientiem ar CD ir paaugstināts risks PAOS attīstībai (Selvin and Erlinger, 2004). Prospektīvā kohortas pētījumā secināja, ka pacientiem ar CD un PAOS ir paaugstināts mortalitātes risks, nekā tiem, kuriem CD nav (Leibson et al., 2004). CD arī palielina risku attīstīties simptomātiskai PAOS (Murabito et al., 1997).

#### 1.4. PAOS patoģenēze

Ateroskleroze kā sistēmiska slimība vienlaicīgi skar asinsvadus vairākās lokalizācijās. Visbiežāk tiek skarti asinsvadi, kas piegādā asinis sirdij – koronārās artērijas, smadzenēm – miega, vertebrālās un cerebrālās artērijas, kājām – iliakālās un femorālās artērijas. Tā kā ateroskleroze ir sistēmiska saslimšana, tad slimības esamība kādā no iepriekšminētajām asinsvadu gultnēm palielina risku aterosklerozes attīstībai arī citās lokalizācijās (Viles-Gonzalez et al., 2004). AIRVAG (*Integral Attention to Global Vascular Risk*) pētījumā, izmeklējot ar ulstraskaņu (US) miega artērijas, sirdi vai abdominālo aortu, secināja, ka 21% pacientu ar PAOS bija asimptomātiska arī citu asinsvadu iesaiste (Lujan et al., 2005).

Ateroskleroze ir slimības pirmais posms, kas noved pie PAOS un tā attīstās tādā pašā veidā, kā pie koronāro artēriju slimības. Process skar koronārās, cerebrovaskulārās, augšējo un apakšējo ekstremitāšu, kā arī viscerālās artērijas. Vairāk nekā 90% gadījumu ateroskleroze rezultējas arī ar problēmām kāju artērijās (Cimminiello, 2002). Aterosklerozes attīstība parasti rezultējas ar ilgstošu lūmena sašaurinājumu abdominālajā aortā, iegurņa vai kāju artērijās. (Bartholomew and Olin, 2006). Slimība sevī ietver endotēlija disfunkciju, lipīdu traucējumus, trombocītu aktivāciju, trombozi un oksidatīvo stresu, iekaisums ir nozīmīgs faktors visās aterosklerozes stadijās (Levy, 2002).

Aterogēneses sākuma stadijās ir vērojams endotēlija bojājums un sekojoša endotēlija disfunkcija. Artērijas sieniņas iekšējais slānis sastāv no vienas endotēliju šūnu rindas, kas balstās uz iekšējās elastīgās membrānas. Endotēlija šūnas pie šīs membrānas ir saistītas ar kolagēnu, elastīnu, glikozaminoglikāniem, trombospondīnu, vitronektīnu un von Willebranda

faktoru. Dažas no subendotēlija vielām, perturbācijas rezultātā nonākot saskarē ar asinsriti var ekspresēt proaterogēniskus un protrombogēniskus faktorus. Endotēlija virsma var tikt bojāta dažādos veidos, tai skaitā ar mehāniskiem spēkiem – hipertensija, metaboliski faktori – hiperlipidēmija, diabēts, kā arī imūnie vai iekaisuma procesi. Bojājuma rezultātā palielinās endotēlija caurlaidība, kā arī tiek stimulētas adhēzijas molekulas, kā rezultātā tiek piesaistīti mononukleārie leukocīti (limfocīti un monocīti) (Levy, 2002). Kad trombocīti, holesterols un citi asins komponenti nonāk saskarē ar asinsvadu, tiek ierosināta šūnu mitoze un transformācija (Lewis, 2001). Endotēlija bojājums ir pirmais mehānisms, kas ierosina trombocītu, holesterola un citu asins komponentu saskari ar asinsvada sieniņu (McDermott, 2006).

Oksidatīvais stress arī ir iesaistīts PAOS attīstībā un progresijā. Palielināts superperoksīda anjonu radikāļu līmenis novērojams pacientiem ar CD, hiperholesterinēmiju un hipertensiju (Watson et al., 2006). Zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) oksidācija nodrošina to, ka šos lipoproteīnus atpazīst vairākums šūnu, kā arī nodrošina to, ka ZBL paliek šķīstoši asins plazmā (Cimminiello, 2002, Watson et al., 2006). Šis process atļauj ZBL daļiņām difundēt caur endotēliju, kā rezultātā tās piedalās aterosklerotiskās plāksnes attīstībā (Lewis, 2001). Oksidācija rosina aterosklerozes progresiju un noved pie iekaisuma, veicina trombocītu aktivāciju un vazokonstrikciju (Watson et al., 2006).

Tauku svītras sastāv no gludajām muskuļu šūnām, monocītiem, makrofāgiem, T un B šūnām, iekaisuma šūnu akumulācija ierosina iekaisuma procesu. (Bartholomew and Olin, 2006). Iekaisuma šūnas izdala hemokīnus, kas veicina makrofāgu migrāciju uz asinsvada sienīgas iekšējo slāni. Notiek gludo muskuļu proliferācija, kā rezultātā rodas lielākas plāksnes – ateromas (Lewis, 2001).

Fibroproliferatīvā ateroma attīstās bojājumā, kas sastāv no endotēlija un gludajām muskuļu šūnām, iekaisuma šūnām un lipīdu serdes, ko pārklāj fibroza cepure (Bartholomew and Olin, 2006). Aterosklerotiskās plāksnes sienas plīsums izraisa prokoagulantu, audu faktoru un von Villebranda faktora nokļūšanu asinsritē un stimulē tromba veidošanos (Watson et al., 2006). Ar laiku plāksne nogulsņējas un palielinās izmēros, sašaurinot artērijas lūmenu un izsaucot koronārus vai cerebrovaskulārus notikumus (Lewis, 2001, Watson et. al., 2006).

Klīniskās pazīmes ir atkarīgas no tā, kuri asinsvadi ir skarti. Koronārās artērijās par to liecina akūts koronārs sindroms (AKS), miokarda infarkts vai pēkšņa nāve. Par smadzeņu asinsvadu iesaisti liecina insults vai tranzitora išēmiska lēkme (TIL) un epizožu atkārtotāšanās var novest pie demences. Perifēro artēriju iesaiste izpaužas ar mijklibošanu vai akūtu kāju išēmiju. Simptomi ir hroniski, ja artērija ir stenozēta, kā stabilas stenokardijas vai mijklibošanas gadījumā, taču ja rupturē aterosklerotiskā panga un veidojas trombi simptomi ir akūti, kā AKS un išēmiska insulta gadījumā (Lahoz and Mostaza, 2007).

## 1.5. PAOS ārstēšana

### 1.5.1. Medikamentozā terapija

Visiem pacientiem ar PAOS ir nepieciešama agresīva riska faktoru novēršana, tai skaitā, pārtraukt smēķēt cigaretes, diabēta, hipertensijas un hiperholisterinēmijas kontrole, kā arī pareiza uztura uzņemšana, kas vērsta uz ZBL un savara samazināšanu. Papildus riska faktoru novēršanai, ārstēšanai ir nepieciešama arī medikamentozā terapija, kas sevī ietver antiagregantus tādus, kā aspirīns un klopidogrels (Counsell, 2002), vazodilatatorus kā cilostazols un pentoksifillīns. Pacientu ārstēšana pirms ķirurģiskas iejaukšanās vispirms būtu jāsāk ar medikamentiem. PAOS terapijas pamatā ir sistēmiska kardiovaskulāra terapija.

Antitrombotiskā terapija kavē PAOS progresijas ātrumu, samazina intervences nepieciešamību, kā arī samazina protēzes disfunkciju pēc revaskularizācijas operācijām. Meta analīze, kurā tika analizēti 195 placebo kontrolēti antiagregantu pētījumi, pierādīja samazinātu kardiovaskulārās nāves risku aptuveni 25% augsta riska pacientiem, tai skaitā pacientiem ar asimptomātisku PAOS (Counsell, 2002). CAPRIE (*The Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events*) pētījumā, kurā tika salīdzināts klopidogrels (75mg/dienā) ar aspirīnu (325mg/dienā) augsta riska pacientiem, tika ziņots par 8,7% relatīvu MI, insulta vai kardiovaskulāras nāves samazinājumu (Steering Committee, 1996). Aspirīns (75mg) ir indicēts visiem pacientiem ar PAOS, kamēr klopidogrelu (75mg) vajadzētu apsvērt augstāka riska pacientiem, īpaši tiem ar smagu sirds slimību vai diabētu (Counsell, 2002).

Lipīdu samazinošai terapijai visefektīvākie ir statīni, kuriem ir arī kardiovaskulāras priekšrocības - samazinot insulta, MI, kardiovaskulāras nāves risku un revaskularizācijas procedūras PAOS pacientiem ar palielinātu holesterīna līmeni (Group, 2002). Pašreizējās vadlīnijas nosaka simptomātiskiem PAOS pacientiem ZBL līmeni asinīs <2,59 mmol/l, ar mērķi samazināt līdz <1,81 mmol/l pacientiem ar vienlaikus citur lokalizētu vaskulāru slimību (Norgren et al., 2007). Kopā ar diētu, statīni ir pirmā medikamentu izvēle, atstājot fibrātus un/vai niacīnu pacientiem ar augstiem triglicerīdu (TG) un augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL) rādītājiem.

Hipertensijas kontrole PAOS pacientiem ilgtermiņā samazina kardiovaskulārās blakus saslimšanas (Yusuf et al., 2000). Visiem pacientiem ar hipertensiju, asinsspiedienam (TA) būtu jābūt kontrolētam līdz <140/90mmHg vai <130/80mmHg, ja pacientam ir diabēts vai nieru nepietiekamība. Tiazīdi un angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibītori (AKEI) ir sākuma antihipertensīvie medikamenti, kuri samazina KAS risku (Norgren et al., 2007) . AKEI PAOS pacientiem var uzlabot arī noieto distanci, bez izmaiņām PBI (Lane and Lip, 2009). Lai gan beta-blokatori neietekmē mijklibošanas distanci un pacientiem ar PAOS nav kontrindicēti, tie jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagākas norises PAOS (Radack and Deck, 1991).

Specifiska PAOS terapija sevī ietver cilostazolu, kuram piemīt antitrombotisks, vazodilatējošs, antimitogēniskais, kardiogēns efekts (Chapman and Goa, 2003). Metaanalīzē par cilostazolu, tika pierādīta tā efektivitāte uz sākuma mijklibošanas distanci un maksimālo iešanas distanci pacientiem ar vieglu, vidēju vai smagu mijklibošanu (Robless et al., 2008). Naftidrofurilam piemīt vazodilatējošs efekts, kā arī tas uzlabo audu oksigenāciju un muskuļu metabolismu (Norgren et al., 2007). Metaanalīzē 888 pacientiem ar mijklibošanu naftidrofurils palielināja noieta distanci bez sāpēm par 26% salīdzinot ar placebo (Lehert et al., 1994). Pentoksifillīns samazina asiņu viskozitāti un uzlabot eritrocītu elastīgumu, lai gan pentoksifillīns uzlabo iešanas distanci labāk nekā placebo, klīniskā efektivitāte nav skaidra (Norgren et al., 2007). No citām alternatīvām savu efektivitāti ir pierādījuši tiklodipīns un ginkgo biloba, kas ievērojami uzlabo bezsāpju distanci (Horsch and Walther, 2004, Balsano et al., 1989).

### 1.5.2. Ķirurģiska revaskularizācija

Endovaskulāro metožu parādīšanās ir izmainījusi PAOS ārstēšanu, taču pacientu izvēle, kuri varētu gūt labumu no revaskularizācijas, nav mainījusies. Klīniskā aina ir svarīgs faktors sākuma terapijas izvēlē vai tā būs primāri medikamentoza, vai primāra būs vaskularizācija, ko nosaka tas vai simptomi ir mijklibošana vai kristiska kāju išēmija. Līdz ko ir nolemts, ka revaskularizācija ir piemērotākais terapijas veids, optimālās stratēģijas noteikšana katram pacientam ir individuāla. Izvēli starp endovaskulāru vai atvērtu ķirurģiju ietekmē dažādi faktori, ieskaitot PAOS raksturu, anestēzijas risku, blakusslimību smagumu, intervences efekta ilgumu, iepriekš neizdevušās intervences u.c. Galvenie endovaskulārās intervences ieguvumi būtu samazināt pēc procedūras morbiditāti, samazināt uzturēšanās laiku slimnīcā, taču trūkumi ir mazāks hemodinamikas ieguvums, kā arī īsāks procedūras efekts salīdzinot ar šuntēšanu (Vartanian and Conte, 2015).

Endarerektomija (EAE) ir tieša obstruktīvās aterosklerozes plāksnes izņemšana no artērijas segmenta un vislabāk to lietot fokāliem bojājumiem liela izmēra asinsvados, īpaši bifurkācijas vietās. EAE priekšrocības ir procedūras autogēnā daba un nav nepieciešamība izveidot šuntu, taču trūkumi ir saistīti ar grūtībām nodrošināt asinsvada beigu galus (end point), kā arī trombogēnā, ko izraisa lēnā asins plūsma, kā arī artērijas sienas sabiezēšanās dzīšanas laikā, kas var novest pie atkārtotas stenozes (Vartanian and Conte, 2015). Angioplastijas un stentēšanas panākumi aortoiliakālā segmentā, īpaši fokālas slimības gadījumā, ir novedis pie tā, ka EAE šajā lokalizācijā pārsvarā neizmanto, tomēr femorāla EAE vēl joprojām ir svarīga procedūra PAOS gadījumā, nodrošinot veiksmīgu kopējās ciskas

artērijas (KCA) un dziļās ciskas artērijas (DCA) rekonstrukciju, kas ir svarīga kollaterāle kājas asins cirkulācijā (Vartanian and Conte, 2015).

Ķirurģiska šuntēšana ir daudzpusīga un elastīga metode, kas atļauj revaskularizāciju dažādās slimības pakāpēs sākot no aortas līdz pat pēdai. Liela izmēra artērijām un vietās, kur ir augsta spiediena plūsma aortoiliakālām rekonstrukcijām labāk izmantot protēzes. Pretstatā maza izmēra šunti parasti ir nepieciešami infraingvinālas šuntēšanas gadījumā. Šajā gadījumā ideāls šunta materiāls būtu autoartērija no paša pacienta ar antitrombotisku endoteliālu virsmu, fizioloģiskām un mehāniskām īpašībām, kādas piemīt artēriju sienai, kā arī rezistence uz infekciju un iekaisumu, kas varētu novest pie stenozes vai oklūzijas. Diemžēl autoarteriāli šunti kā pie KAS nav dzīvotspējīgs risinājums pacientiem ar PAOS, taču izmantot var virspusējās ekstremitāšu vēnas. Šodienas praksē visbiežāk izmantotais autovenoza šunts ir v. saphena magna (Vartanian and Conte, 2015).

### **1.6. PAOS komplikācijas**

Perifēro artēriju okluzīva slimība, koronāro artēriju slimība un cerebrovaskulāra slimība ir aterosklerozes izpausmes un nereti šīs slimības norisinās vienlaikus, lai gan pacientus visbiežāk satrauc amputācija, tieši kardiovaskulārie vai cerebrovaskulārie notikumi ir nopietnākās komplikācijas (E Norman et al., 2004, Norgren et al., 2007). Pacientiem ar PAOS ir augsta koronāro un cerebrovaskulāro notikumu incidence, tāpēc prognoze kopumā šiem pacientiem ir slikta (Dormandy, 2000, Dormandy and Mahir, 1986).

Starp pacientiem, kuriem pirmais slimības simptoms ir bijusi mijklibošana 30% nomirs, 20% būs ne-fatāls vaskulārs notikums un 2% būs nepieciešama apakšējo ekstremitāšu amputācija piecu gadu laikā. Šādi dati, kuri datējami vismaz 20 gadus atpakaļ, paredz, ka tikai viens no 10 pacientiem ar mijklibošānu būs dzīvs 15 gadus pēc diagnozes uzstādīšanas (Fiotti et al., 2003). Pacientiem ar izmainītu PBI ir divas līdz četras reizes lielāka iespējamība, ka anamnēzē ir bijis MI, stenokardija, sirds mazspēja (SM) vai cerebrovaskulāra išēmija (Hirsch et al., 2006, Norgren et al., 2007). Līdz šim biežākais nāves iemesls pacientiem ar PAOS ir KAS (40-60%), pēc tam seko cerebrālo artēriju slimība (10%-20%), citi vaskulārie iemesli, pārsvarā aortālo aneirismu plīsums, izraisa aptuveni 10% nāves gadījumu, līdz ar to tikai 20% - 30% nāves gadījumu pacientiem ar PAOS saistīti ar ne-kardiovaskulāriem notikumiem (Norgren et al., 2007).

Saistība starp PAOS un CVS nav tik izteiktā, kā ar KAS. Izmeklējot pacientu miega artērijas ar Duplex US tās bija skartas 26% - 50% pacientu ar mijklibošānu, taču tikai ap 5% PAOS pacientu anamnēzē ir cerebrovaskulārs notikums. Ir aprakstīta korelācija starp PBI un miega artērijas iekšējās sienas slāni un literatūrā ir aprakstīta arī cerebrālās, koronārās un

perifērās cirkulācijas slimības pārklāšanās (Norgren et al., 2007). REACH (*Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*) reģistrā 61,5% PAOS pacientu ir KAS, CVS vai abas slimības un PAOS pacientiem ir sliktāk kontrolēti riska faktori, nekā pacientiem bez PAOS (Cacoub et al., 2009).

Simptomu pasliktināšanās (miera sāpes, išēmiskas čūlas vai gangrēna) vērojama aptuveni 25% pacientu ar mijklibošanu. Klīniskie simptomi pirmajā gadā pacientiem ar mijklibošanu progresē no 7% līdz 9% pacientu (Hirsch et al., 2006, Norgren et al., 2007). PAOS pacientiem biežāk vērojams kustību zudums, nekā pacientiem bez PAOS, pat ja nav tipiskas mijklibošanas klīnika (McDermott et al., 2010). Smēķēšanas turpināšana, CD un zems sākuma PBI ir galvenie riska faktori, kas noved līdz amputācijai (Dormandy, 2000).

### **1.7. Perioperatīva PAOS pacientu izmeklēšana**

Ķirurģiskās procedūras rada risku dažādām komplikācijām, kuras var rasties perioperatīvajā periodā. Sirds išēmiskie notikumi un vaskulāras komplikācijas ir nozīmīgākie paaugstinātas morbiditātes un mortalitātes iemesli un tie biežāk vērojami pacientiem ar manifestu kardiovaskulāru saslimšanu, kas ir īpaši vērojama pacientiem ar PAOS, tāpēc PAOS pacientiem nepieciešama rūpīga preoperatīva izmeklēšana, tai skaitā izmeklējot funkcionālās spējas un iespējamu blakus esošu aterosklerotisku slimību (Poredos and Poredos, 2018).

Kritiska kāju išēmija (KKI) ir definēta kā hroniskas išēmiskas miera sāpes, čūlas vai gangrēna pierādītai PAOS. Parasti pacienti ar KKI ir gados veci pacientiem, ar lielāku hipertensijas, CD, cerebrovaskulāras un renovaskulāras slimības prevalenci, kā arī ar smēķēšanas saistītu respiratoru distresu. Tikai 8% ar PAOS nav koronāras patoloģijas un ap 60% ir nopietna KAS, taču kardiālie simptomi var neizpausties, jo pacientiem ir ierobežotas fiziskās aktivitātes mijklibošanas, artrīta, iepriekšējo amputāciju vai bezspēka dēļ (Thompson and Smith, 2000, Hertzner, 1987).

Perifērās revaskularizācijas ķirurģija ACC/AHA (*American College of Cardiology and American Heart Association*) vadlīnijās ir definēta kā augsta riska un kopējā kardiālas nāves un ne-fatālu MI incidence ir > 5% (Eagle et al., 2002). Trīsdesmit dienu mirstība pēc elektīvas apakšējo ekstremitāšu revaskularizācijas ir 5% – 8%, bet pacientiem ar akūtu dzīvības vai ekstremitātes apdraudošu išēmiju mirstība ir ievērojami lielāka (Thompson and Smith, 2000). Pašreiz vadlīnijās ir rekomendēta ne-invasīva kardioloģiska izmeklēšana pirms operācijas (Fleisher et al., 2014), bet pacientiem, kuriem nepieciešama infra-ingvināla asinsvadu

rekonstrukcija, nav kandidāti uz koronāro artēriju revaskularizāciju, tāpēc visticamāk nediagnosticētas išēmiskas KAS problēmas turpinās persistēt (Tovey and Thompson, 2005).

Funkcionālais stāvoklis ir labs rādītājs, kas palīdz izvērtēt perioperatīvos un ilgtermiņa kardiālos notikumus. Pacientiem ar samazinātu funkcionālo stāvokli preoperatīvi ir lielāks komplikāciju risks, turpretim pacientiem ar labu funkcionālo stāvokli preoperatīvi risks ir mazāks, turklāt asimptomātiski pacienti bieži vien tiek virzīti uz plānoto operāciju bez dziļākas kardiovaskulāras izmeklēšanas (Fleisher et al., 2014). Ja pacientam pirms ne-kardiālas operācijas nesēns nav veikts slodzes tests, funkcionālo stāvokli parasti var izvērtēt no ikdienas aktivitātes. Pētījumā ar 600 pacientiem, kuriem bija ne-kardiāla operācija, perioperatīva miokarda išēmija un kardiovaskulārie notikumi biežāk bija sastopami pacientiem ar sliktu funkcionālo stāvokli (definēts, kā nespēja noiet četrus kvartālus vai uzkāpt divus stāvus) (Reilly et al., 1999).

Pacientiem ar zināmu KAS miera 12 novadījumu elektrokardiogramma (EKG) sniedz prognostisku informāciju saistībā ar īsstermiņa un ilgtermiņa morbiditāti un mortalitāti. Papildus preoperatīva EKG var sniegt noderīgu izejas informāciju, ko var salīdzināt ar izmaiņām postoperatīvajā periodā. Šo abu iemeslu dēļ 12 novadījumu EKG svarīgums pieaug līdz ar ķirurģiskās procedūras risku, īpaši pacientiem ar zināmu KAS, aritmijām, PAOS, CVS un citām strukturāli nozīmīgām sirds slimībām (Jeger et al., 2006, Payne et al., 2011).

Saistība starp kreisā kambara (KK) miera sistolisko funkciju un perioperatīviem notikumiem ir pētīta vairākos pētījumos, kuri demonstrēja sakarību starp samazinātu KK sistolisko funkciju un perioperatīvām komplikācijām, īpaši postoperatīvu sirds mazspēju. Asociācija ir izteiktāka pacientiem, kuriem ir liels nāves risks. Perioperatīvi zema izsviedes frakcijai (IF) ir zema sensitivitāte, bet relatīvi augsta specifitāte, lai prognozētu kardiālos notikumus perioperatīvi (Fleisher et al., 2014).

Vairāki pētījumi ir apskatījuši slodzes testu lomu, lai identificētu riska pacientus perioperatīvajām komplikācijām. Gandrīz visi šie pētījumi tika veikti pacientiem, kuriem bija perifēro asinsvadu operācija, jo tiek uzskatīts, ka šiem pacientiem ir vislielākais risks (Sgura et al., 2000, Carliner et al., 1985, Leppo et al., 1987). Lai gan šo pētījumu dati tolaik bija svarīgs ieguvums, pacientu preventatīvā un perioperatīvā aprūpe mūsdienās ir ļoti mainījusies.

Farmakoloģiskie stresa testi, miokarda perfūzijas scintigrāfija (MPS) var tikt izmantoti pacientiem, kuriem plānota ne-kardiāla operācija, bet kuri nevar veikt slodzi, lai diagnosticētu slodzes izraisītu miokarda išēmiju un KAS. Vairāki pētījumi izmantojot dobutamīna stresa ehokardiogrāfiju (DSE) vai MPS ir pierādījuši, kā vidējas vai lielas miokarda išēmijas zonas ir asociētas ar lielāku perioperatīvu MI un/vai nāves risku, turpretim normāls izmeklējums ar lielāko varbūtību izslēdz MI vai kardiālas nāves risku (Fleisher et al., 2014).

Dati, lai rekomendētu visiem pacientiem veikt rutīnas koronarogrāfiju ir nepietiekoši, ieskaitot pacientus, kuriem paredzētas augsta riska operācijas. Indikācijas preoperatīvai KG ir līdzīgas, kā pie ne-operatīvām situācijām. Ņemot vērā, ka datortomogrāfijas angiogrāfijai ir mazāks risks nekā invazīvai angiogrāfijai to būtu saprātīgāk lietot pacientiem, lai preoperatīvi noteiktu KAS esamību un izplatību (Ahn et al., 2013). Izvērtējot pacientu risku pirms elektīvām ne-kardiālām procedūrām un, kuriem izvērtēšanas rezultātā ir rekomendācijas koronāro artēriju šuntēšanai (KAŠ) būtu nepieciešama revaskularizācija pirms paaugstināta riska operācijām (Hillis et al., 2011).

Kopumā būtu jāizvērtē mortalitātes un morbiditātes risks gan koronāro artēriju revaskularizācijas procedūrai, gan arī ne-kardiālās operācijas risks, ņemot vērā katra pacienta kopējo veselības stāvokli, funkcionālo stāvokli un prognozi.

Preoperatīvas perkutānas koronārās intervences (PKI) loma, samazināt perioperatīvas kardiālas komplikācijas balstoties uz pieejamajiem datiem, vēl joprojām ir neskaidra. Veikt PKI pirms ne-kardiālas operācijas būtu jāveic 1) pacientiem ar kreisās koronārās artērijas slimību, kuriem blakussaslimšanas rada nopietnu risku 2) pacientiem ar nestabilu KAS, kuri būtu piemēroti kandidāti neatliekamai vai stadzamai revaskularizācijai (Levine et al., 2011, Hillis et al., 2011). Pašreiz nav prospektīvu randomizētu kontrolētu pētījumu, kas pierādītu, ka koronāra revaskularizācija – PKI vai KAŠ pirms ne-kardiālas operācijas, lai samazinātu intraoperatīvas un postoperatīvas kardiālas komplikācijas ir indicēta (Fleisher et al., 2014).

### **1.8. Frakcionētā plūsmas rezerve**

Frakcionētā plūsmas rezerve (FFR - *Fraction flow reserve*) ir mērījums, ko nosaka invazīvās koronarogrāfijas laikā, kad maksimālas hiperēmijas apstākļos mēra ar stenozi saistītu spiediena kritumu distāli koronārajās artērijās. FFR mērījumus veic ar speciālu standarta diagnostisko katetru, kura galā ir ierīce, kas mēra spiedienu un plūsmu, mērījumi tiek veikti maksimālas hiperēmijas – maksimālas vazodilatācijas laikā, ko panāk ar intravenozi ievadītu adenozīnu. FFR raksturo skaitlisks lielums no 0 līdz viens. Ja, piemēram, FFR rezultāts ir 0,5, tas norāda, ka plūsma asinsvadā aiz stenozes vietas ir divas reizes mazāka nekā centrālais aortas spiediens. Neizmainītiem koronārajiem asinsvadiem, pat hiperēmijas laikā, ir minimāla rezistence, tāpēc plūsma koronārajos asinsvados nemainās un spiediens distāli asinsvadā ir tāds pats, kā centrālais aortas spiediens. Pie lokālas koronāras stenozes, hiperēmijas laikā distāli spiediens samazinās, atkarībā no tā, cik izteikta ir stenoze. Stenozes ar FFR <0.75 vai ≤0.80 inducē išēmiju un tāpēc tiek definētas kā funkcionāli nozīmīgas. Pacientiem ar FFR ≤0.80 prognoze ir sliktāka un nepieciešams veikt revaskularizāciju, turklāt FFR <0.75 norāda uz 100% nozīmīgu išēmiju koronārajās artērijās (Schelbert, 2012).

Noteikt miokarda išēmijas esamību un to, cik tā ir izteikta ir svarīgi gan simptomu izvētēšanai, gan KAS pacientu prognozei, kā arī tas palīdz izvērtēt turpmāko taktiku (Shaw and Iskandrian, 2004, Mancini et al., 2014). Lai gan koronāro artēriju vizualizācija turpina kalpot kā standartizmeklējums, lai diagnosticētu KAS, ir vērojama sakarība starp nevietā veiktu koronarogrāfiju un intervenci, kas liecina par to, ka lēmumi pieņemti balstoties tikai uz vizuālo diagnostiku, kurai ir arī savi ierobežojumi, un meklējot risinājumus šiem trūkumiem, tika ieviesta FFR mērīšana metode (Pothineni et al., 2016, Topol and Nissen, 1995, Mancini et al., 2014).

Kopumā trīs klīniskie pētījumi ir pierādījuši FFR lomu, lai lemtu par revaskularizācijas nepieciešamību. DEFER (*Deferral Versus Performance of Percutaneous Coronary Intervention of Non-Ischemia-Producing Stenoses*) pētījums pierādīja to, ka pacientiem ar stabilu KAS un hemodinamiski nenozīmīgām izmaiņām intervence neuzlaboja iznākumus (Bech et al., 2001). Pētījums FAME (*Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multivessel Evaluation*) randomizēja pacientus ar vairāku asinsvadu KAS ieskaitot pacientus ar stabilu sirds išēmisko slimību (SIS), nestablu stenokardiju, un bez ST elevāciju MI (BSTEMI), kuriem tika nozīmēta FFR vadīta PKI ( $FFR \leq 0.80$ ) vai arī tikai invazīvas angiogrāfijas vadīta PKI. Primārie iznākumi (nāve, ne fatāls MI un atkārtota revaskularizācija viena gada laikā) bija ievērojami zemāki pacientiem, kuriem tika nozīmēta FFR vadīta PKI. Sekojot piecu gadu laikā kardiovaskulārie notikumi jeb MACE (*major adverse cardiac events*) bija nedaudz mazāk FFR vadītajā PKI grupā, līdz ar to FAME pētījums bija spējīgs pierādīt to, ka FFR var izmantot rutīnā - PKI laikā, pacientiem ar vairāku asinsvadu KAS (Tonino et al., 2009). Sekojošais FAME 2 pētījums randomizēja pacientus, ar vienas vai vairāku artēriju KAS, FFR vadītai PKI ar optimālu medikamentozu terapiju ( $FFR \leq 0.80$ ) vai tikai optimālu medikamentozu terapiju. Kopumā FAME 2 pētījums demonstrēja to, ka revaskularizācija, kuras pamatā bija išēmija, potenciāli samazināja MI un steidzamās revaskularizācijas (De Bruyne et al., 2012).

Līdz ar šiem pētījumiem FFR mērīšana ir kļuvusi par standartu, kas ļauj izvērtēt koronārās stenozes, papildus angiogrāfijai. Kā demonstrēts FAME pētījumā, koronārā angiogrāfija viena pati ir ar saviem trūkumiem, lai identificētu fizioloģiski nozīmīgas stenozes (Tonino et al., 2010).

### **1.9. FFR aprēķināšana izmantojot datortomogrāfijas angiogrāfiju**

FFR<sub>CT</sub> (*CT-derived fractional flow reserve*) jeb frakcionētās plūsmas rezerves aprēķināšana izmantojot datortomogrāfijas angiogrāfiju ir neinvazīva attēlu apstrādes tehnika, kas palīdz noteikt koronārās artērijas stenozes fizioloģisko nozīmīgumu, izmantojot datus, kuri iegūti no rutīnas datortomogrāfijas angiogrāfijas izmeklējuma. Šāda metode ir priekšrocīga, jo

nav nepieciešamības iegūt papildus attēlus vai farmakoloģiski izraisīt stresu (Grunau et al., 2013, Sharma et al., 2012). DTA nevar noteikti to, cik hemodinamiski nozīmīgs ir koronārā asinsvada bojājums un bieži vien stenozes nozīmīgums tiek pārvērtēts. Starp nozīmīgām stenozēm, kas atrastas DTA un apstiprinātas ar angiogrāfiju, mazāk par pusi no šīm stenozēm izraisīja išēmiju, ja salīdzina ar FFR (Schuijf and Bax, 2008, Meijboom et al., 2008). Balstoties uz šo sakarību starp stenozes smaguma pakāpi un funkcionālo nozīmīgumu, ir radušās bažas, ka DTA izmantošana var rezultēties ar nevajadzīgu koronarogrāfijas un revaskularizācijas procedūrām (Nissen, 2008).

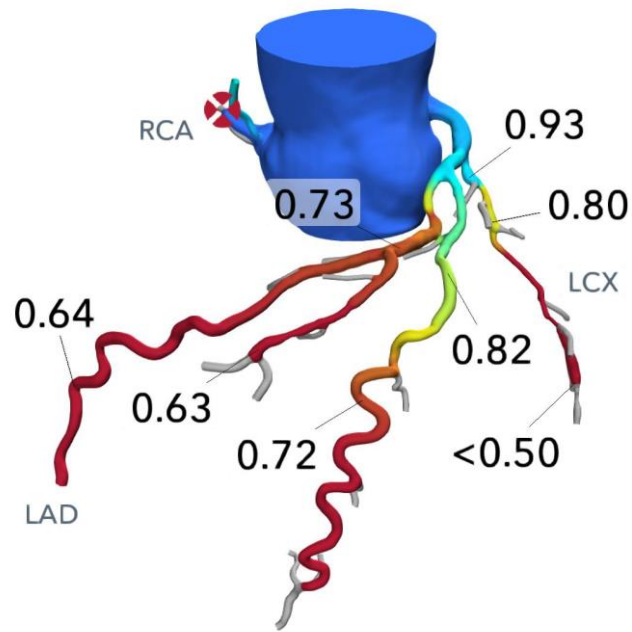
Lai iegūtu rezultātus no  $FFR_{CT}$  ir nepieciešami trīs elementi. Vajadzīgs izveidot pacienta individuālu anatomisku koronāro asinsvadu 3D modeli, matemātisko modeli, kas izvērtē koronāro asinsvadu fizioloģiju un numeriska formula, kas izskaidro fizikas likumus, kas raksturo šķidrums dinamiku (Zarins et al., 2013). Pirmie divi elementi katram pacientam ir specifiski, bet formula, kas raksturo asins plūsmas dinamiku ir viena un var tikt pielietota dažādiem pacientiem. Specifiskais 3D modelis tiek izveidots apstrādājot datus, kuri iegūti no DTA (Pang et al., 2016). Lai aprēķinātu plūsmu koronārajos asinsvados bija nepieciešams izveidot specifiskas metodes, kas būtu piemērotas tieši koronāro asinsvadu unikālajai fizioloģijai. Šīs metodes atļauj aprēķināt koronāro asinsvadu plūsmas ātrumu un spiedienu dažādos apstākļos, ieskaitot miera stāvokli, slodzi un fizioloģiski inducētu koronāru hiperēmiju. Līdz ar ko FFR var tikt aprēķināta kā starpība starp spiedienu koronārajā artērijā distāli dalot ar aortas proksimālo spiedienu maksimālas hiperēmijas laikā, gluži tāpat, kad FFR tiek mērīts invazīvi koronarogrāfijas laikā (Taylor et al., 2013). Apvienojot visus šos parametrus tiek izveidots pacienta individuālais 3D modelis, kurš atspoguļo gan pacienta koronāro asinsvadu anatomiju, gan arī funkcionalitāti (sk. *1.1. attēls*).

$FFR_{CT}$  metode sevi ir pierādījusi arī vairākos pētījumos. Pirmais no tiem bija DISCOVER-FLOW (*Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained via Noninvasive Fractional Flow Reserve*), kurš norisinājās četros centros un salīdzināja  $FFR_{CT}$  ar DTA, izmantojot invazīvi mērītu FFR kā referenci. Pētījums kopumā iekļāva 103 pacientus ar zināmu KAS vai ar aizdomām par to, diagnostikā tika izmantota DTA, KG, invazīvi FFR mērījumi un  $FFR_{CT}$  aprēķini. Rezultāti parādīja ta, ka  $FFR_{CT}$  mērījumi salīdzinot ar DTA vienu pašu ir ievērojami precīzāki,  $FFR_{CT}$  diagnostiskā precizitāte bija 84%, bet DTA 59% (Koo et al., 2011). Sekojošais DeFACTO (*Determination of Fractional Flow Reserve by Anatomic Computed Tomographic Angiography*) pētījums, kurā tika iekļauti 252 pacienti 17 centros ar zināmu KAS vai aizdomām par to, lai varētu izvērtēt  $FFR_{CT}$  diagnostisko precizitāti noteikt hemodinamiski nozīmīgas koronāras stenozes, salīdzinot iegūtos datus ar tiem, kuri iegūti nosakot FFR invazīvi. Tieši

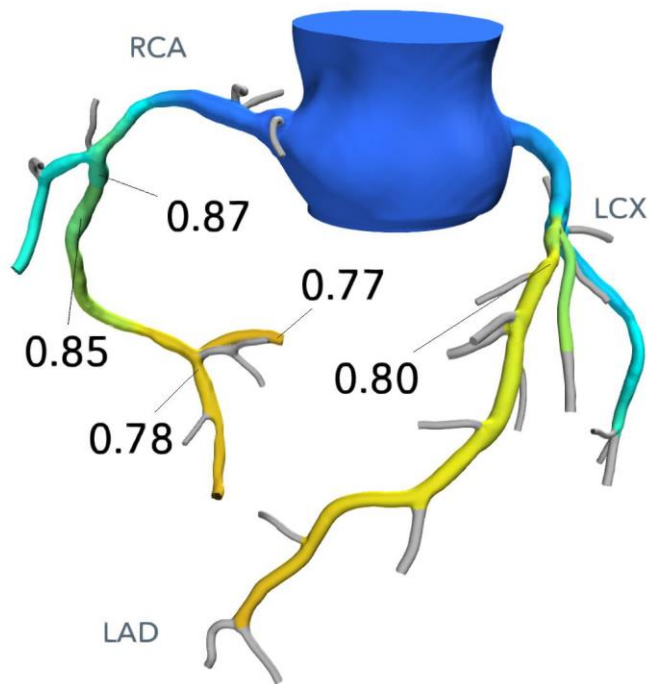
tāpat kā DISCOVER-FLOW pētījumā  $FFR_{CT}$  rezultāti bija precīzāki nekā izmantojot vienu pašu DTA, kā arī  $FFR_{CT}$  pierādīja to, ka spēj atšķirt pacientus ar un bez išēmijas, īpaši tiem pacientiem, kuriem bija vidēja nozīmīguma stenozes (Nakazato et al., 2013).

Pagaidām vadlīnijas nerekomendē  $FFR_{CT}$  metodi izmantot klīnikā.  $FFR_{CT}$  rezultātu interpretācija ir tāda pati kā pie invazīvas FFR noteikšanas – stenozes, kurām  $FFR_{CT} < 0,75$  izraisa išēmiju, kamēr stenozes ar  $FFR_{CT} > 0,80$  reti kad ir hemodinamiski nozīmīgas.  $FFR_{CT}$  rezultāts, kas ir starp 0,75 un 0,80 būtu jāņem vērā izvērtējot visu informāciju, īpašu uzmanību pievēršot simptomu smagumam (Nørgaard et al., 2016) (sk. 1.2. attēlu).

Pastāv arī vairāki iespējami ierobežojumi, kas varētu ietekmēt  $FFR_{CT}$  izmantošanu un viens no nozīmīgākajiem ir DTA attēlu kvalitāte. Nozīmīgi DTA artefakti ir attēlu neprecizitāte, kustības, koronāro artēriju kalcifikācija un paaugstināta attēlu skaņa. Šos artefaktus var samazināt cieši sekojot DTA vadlīnijām (Nam et al., 2011), īpaši lietojot beta blokatorus, lai mazinātu sirds frekvenci (SF) un tās potenciālās izmaiņas izmeklējuma laikā, kā arī sublingvāla nitrātu nozīmēšana, lai paplašinātu koronārās artērijas. Ņemot vērā, ka  $FFR_{CT}$  balstās uz precīziem DTA attēliem, lieliska attēlu kvalitāte būtu svarīgākais DTA mērķis. Papildus  $FFR_{CT}$  diagnostiku salīdzinot ar invazīvi mērīto FFR ietekmē mikrocirkulācijas dažādā atbilde uz vazodilatāciju un fizioloģiskie stāvokļi var ietekmēt tādus parametrus kā asins biežumu un viskozitāti. Viskozitāti nosaka hematokrīta/hemoglobīna koncentrācija, normas robežās šiem rādītājiem ir minimāla ietekme uz  $FFR_{CT}$ , taču smagas anēmijas gadījumā ir izmainīta asiņu viskozitāte un tas potenciāli varētu ietekmēt  $FFR_{CT}$  aprēķinus, taču šāda ietekme vēl nav izpētīta (Zarins et al., 2013).



**1.1. attēls** 3D koronāro asinsvadu anatomisks modelis ar aprēķinātu  $FFR \leq 0,80$ , kas iegūta izmantojot *HeartFlow FFR-CT*



**1.2. attēls** FFR starp 0.75 un 0.80, kas aprēķināta izmantojot *HeartFlow FFR-CT*

## 2. METODES UN MATERIĀLI

Diplomdarba pētījums tika veikts laika posmā no 2017. gada līdz 2018.gada pavasarim un noritēja prospektīva pētījuma ietvaros, kurš ilgs no 2017. – 2020. gadam un tika veikts Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcā Asinsvadu ķirurģijas centrā (24. nodaļa). Pētījums ir sakaņots un apstiprināts LU KRMI zinātniskās izpētes Ētikas komisijā.

### 2.1. Pacientu atlase

Pētījumā tika iekļauti pacienti ar perifēro artēriju okluzīvu slimību, kuriem plānveidā paredzēta revaskularizācija, bez kardiovaskulāras anamnēzes vai simptomiem. Pētījuma laikā tika apskatītas un analizētas pacientu vēstures (stacionāra). Pacientu iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji tika piemēroti gan pētāmajai jeb FFR-CT grupai, gan kontroles grupa. Kontroles grupas pacienti tika analizēti retrospektīvi.

#### Pacientu iekļaušanas kritēriji:

1. Pacienti ar PAOS
2. Klīniski indicēta ķirurģiska vai endovaskulāra PAOS ārstēšana
3. Vecums virs 50 gadiem

#### Pacientu izslēgšana kritēriji:

1. Grūtnieces
2. Pacienti ar akūtu operāciju
3. MI vai PKI anamnēzē
4. Iedzimta sirds patoloģija
5. Implantēts EKS vai defibrilators
6. Protezēta sirds vārstule
7. Mirdzaritmija
8. Nieru mazspēja (seruma kreatinīna līmenis > 130 mkmol/l)

### 2.2. Datu ieguves metodes

Apskatot pacientu vēstures tika reģistrēti identifikācijas dati - vārds, uzvārds gan personīgais, gan tuvnieka telefona numurs. No laboratoriskiem rādītājiem tika fiksēts

kreatinīna līmenis. No pacienta anamnēzes fiksēti riska faktori – smēķēšana tagad vai agrāk, hipertensija, dislipidēmija, diabēts, vai pacientam ir sēdošs dzīvesveids, iedzimtība – vai tuviniekiem ir bijušas līdzīgas saslimšanas. Tika atzīmēta arī medikamentozā terapija, ko pacients ir lietojis pirms stacionēšanās – antihipertensīvā, statīni, diabēta gadījumā insulīns vai perorālie medikamenti, kā arī antiagreganti vai antikoagulanti. Tika reģistrētas arī pacienta klīniskās PAOS izpausmes – mijklibošana, ja tāda ir, cik metri, vai pacientam ir miera sāpes, čūlas, gangrēna, citu slimību anamnēze – insulti, aneirismas. No instrumentālām metodēm tika fiksēts poftītes – brahiālais indekss pirms un pēc operācijas.

Visiem FFR-CT grupā iekļautajiem pacientiem tika veikta datortomogrāfijas angiogrāfija ar kontrastvielu, dati pēc tam tika izmantoti *HeartFlow* FFR-CT, kur tika aprēķināts FFR. Ja FFR pēc aprēķināšanas kādā no koronārajām artērijām bija  $\leq 0.80$  ar kardiologa konsultāciju pacients tika virzīts uz koronarogrāfiju. Pēc koronarogrāfijas tika noteikta turpmākā taktika – perkutāna koronāra intervence, koronāra šuntēšana vai optimāla medikamentozā terapija, kas tika fiksēts.

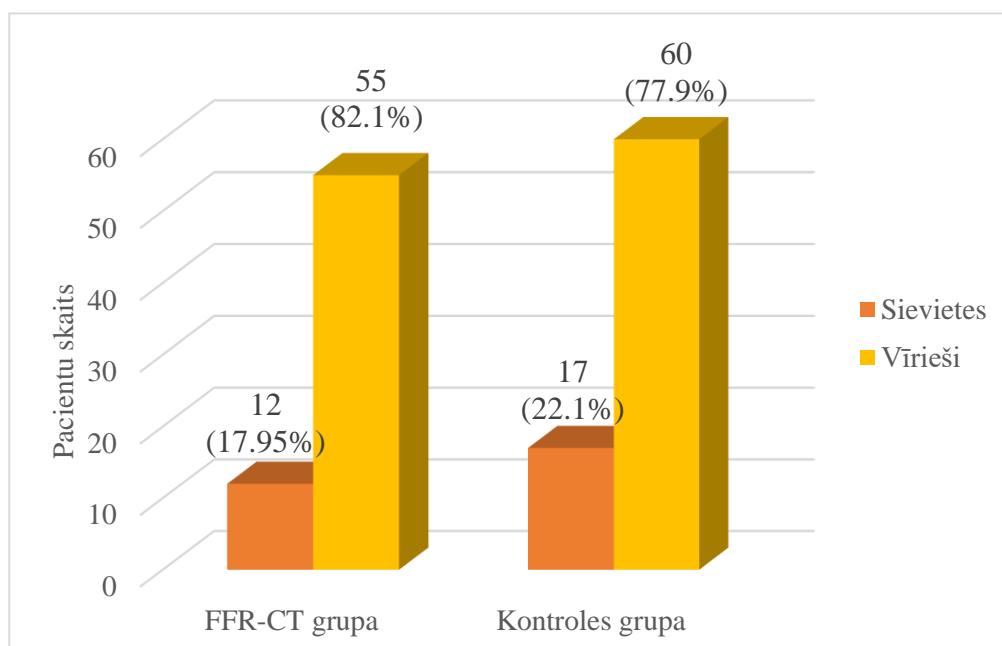
### **2.3. Datu statistiskā apstrāde**

Iegūtie dati tika ievadīti *Microsoft Excel 2016* un izveidota datu bāze, tālāk datu apstrāde tika veikta *IBM SPSS Statistics 22.0*. Kvantitatīvie mainīgie lielumi aprakstīti ar aritmētisko vidējo un standarta deviāciju. Kategoriskie jeb kvalitatīvie mainīgie lielumi raksturoti ar skaitu un procentuālo proporciju. Grupu salīdzinājumam izmantots Hī kvadrāta tests un par statistiski ticamu tika uzskatīta vērtība  $p < 0,05$ .

### 3. REZULTĀTI

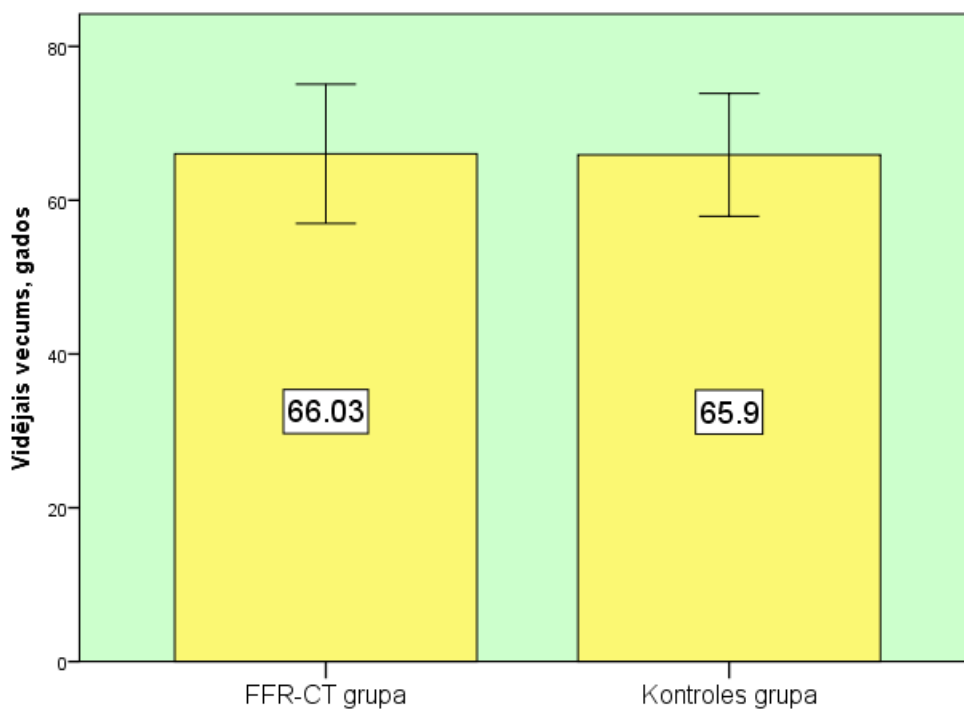
#### 3.1. Vispārējs pacientu raksturojums

Pētījumā kopā tika iekļauti 144 pacienti, kuri tika sadalīti divās grupās. Pētāmajā jeb FFR-CT grupā kopā iekļauti 67 pacienti, kuriem preoperatīvi tika veikta datortomogrāfijas angiogrāfija un rezultāti apstrādāti *HeartFlow* FFR-CT. Kontroles grupā iekļauti 77 pacienti, kuri, atrodoties stacionārā, preoperatīvi papildus nebija izmeklēti. Pētāmajā grupā no 67 pacientiem 12 (17.9%) bija sievietes, 55 (82.1%) bija vīrieši, kontroles grupā bija 17 (22.1%) sievietes un 60 (77.9%) vīrieši, statistiski dzimums starp abām grupām neatšķīrās ( $p=0,5$ ) (sk. 3.1. attēls).



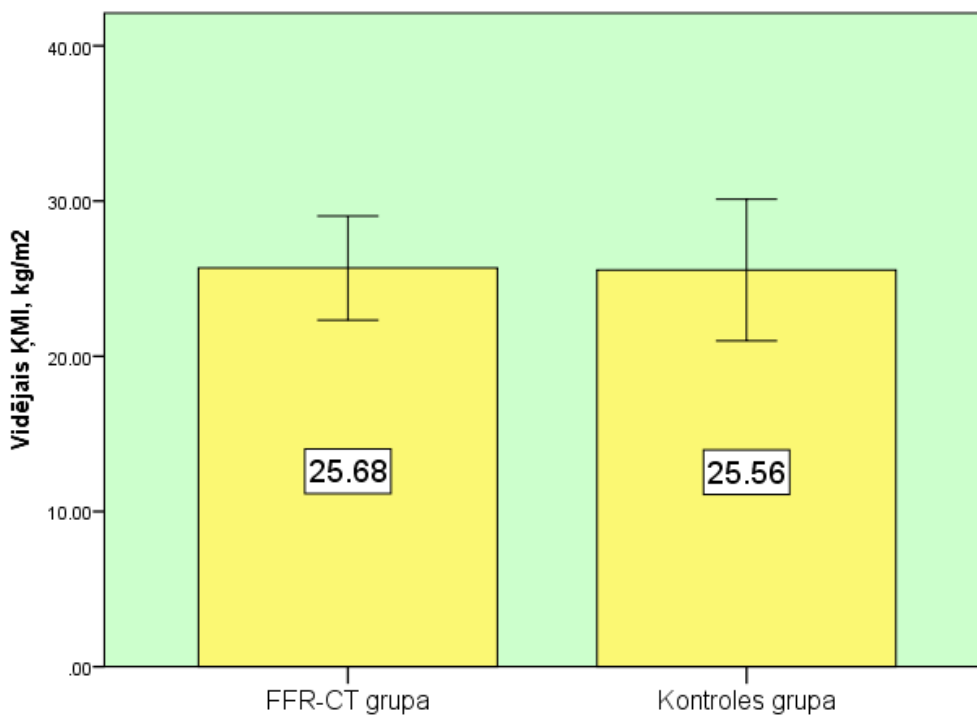
3.1. attēls Sieviešu un vīriešu sadalījums starp abām grupām

Vidējais pacienta vecums FFR-CT grupā bija 66,03 gadi (SD=9,05), otrā grupā tas bija 65,9 gadi (SD=7,99), statistiski vecums neatšķīrās ( $p=0,9$ ) (sk. 3.2. attēls).



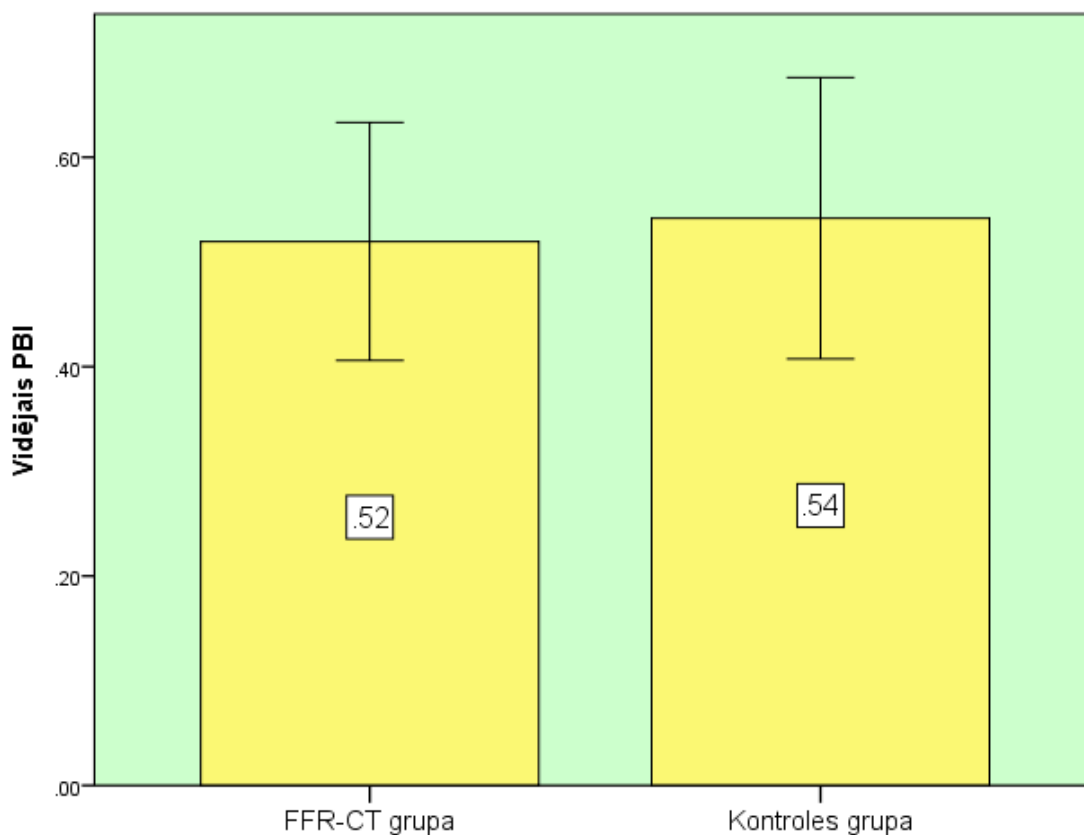
3.2. attēls Pacientu vidējais vecums abās pētījuma grupās

Vidējais ķermeņa masas indekss (ĶMI) pētāmajā grupā bija 25,68 kg/m<sup>2</sup> (SD=3,35), kontroles grupā tas bija 25,56 kg/m<sup>2</sup> (SD=4,56), ĶMI starp abām grupām statistiski neatšķīrās (p=0,6) (sk. 3.3. attēls).



3.3. attēls Pacientu vidējais ķermeņa masas indekss (ĶMI)

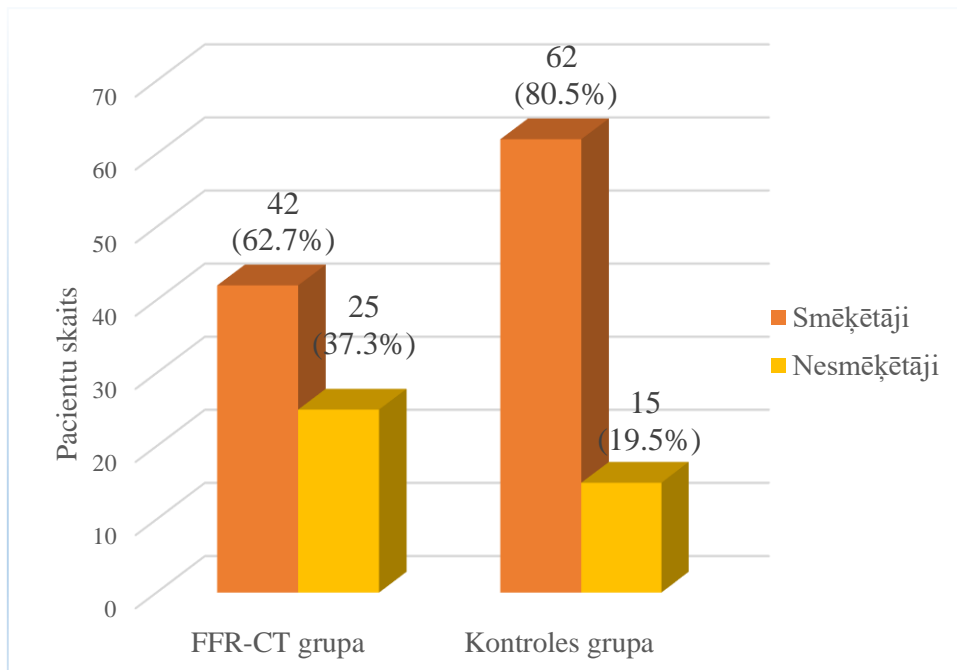
FFR-CT grupā pacientu vidējais potītes – brahiālais indekss pirms operācijas bija 0,52 (SD=0.11), bet kontroles grupā šis rādītājs bija 0,54 (SD=0.13), statistiski atšķirība starp abām pētījuma grupām netika atrasta ( $p=0.3$ ). (sk. 3.4. attēls).



3.4. attēls Vidējais potītes – brahiālais indekss (PBI) FFR-CT un kontroles grupā

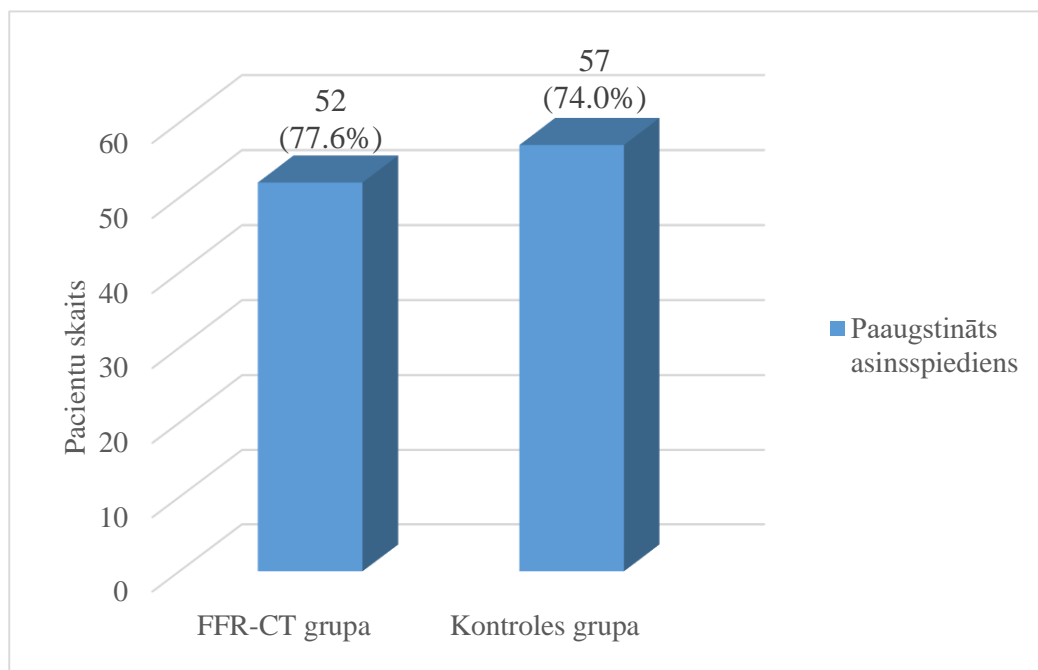
### 3.2. Aterosklerozes riska faktoru izvērtējums

Riska faktori tika izvērtēti analizējot pacienta anamnēzes datus, tajos tika iekļauts vai pacients ir aktīvs smēķētājs vai agrāk ir smēķējis, hipertensijas esamība, dislipidēmija un vai pacientam ir cukura diabēts. Visi riska faktori tika salīdzināti starp abām grupām. FFR-CT grupā 42 (62,7%) pacientiem anamnēzē bija smēķēšana, kontroles grupā 62 (80.5%) smēķēšana bija riska faktors, statistiski bija ticama atšķirība ( $p=0,017$ ) (sk. 3.4. attēls).



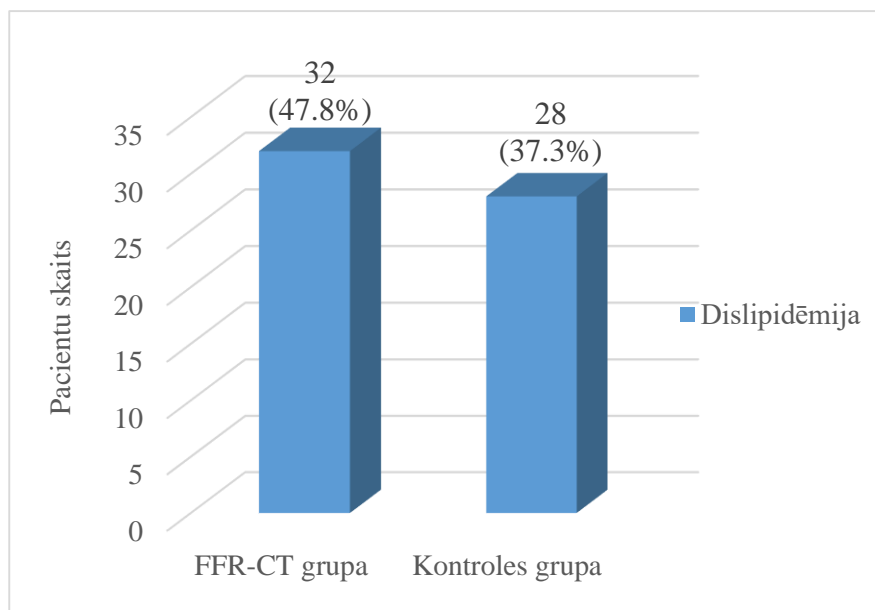
**3.4. attēls Smēķētāju un nesmēķētāju sadalījums starp grupām**

Paaugstināts asinsspiediens pirmajā grupā kopumā bija 52 (77,6%) pacientiem, kontroles grupā tas savukārt bija paaugstināts 57 (74%), statistiski starp abām grupām nebija atšķirības ( $p=0,6$ ) (sk. 3.5. attēls).



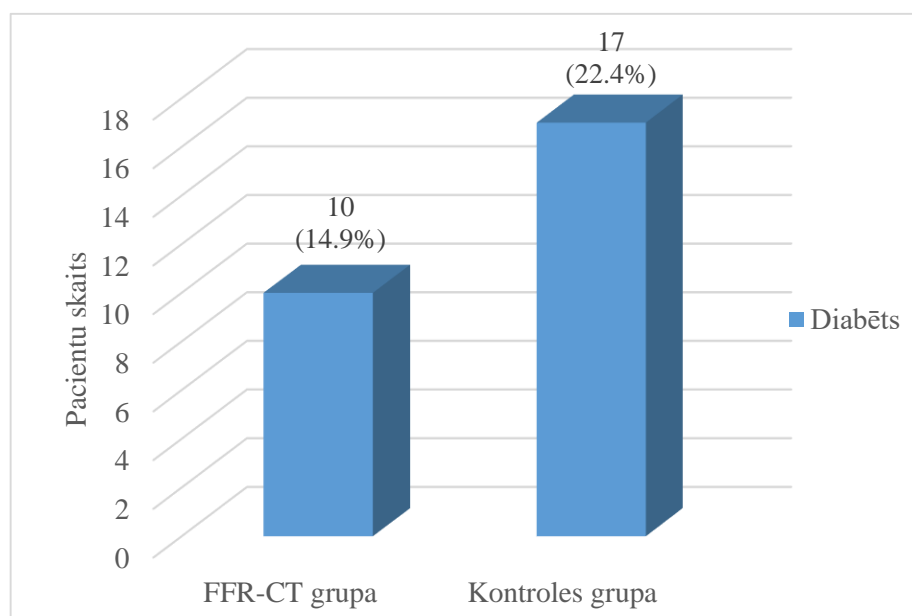
**3.5. attēls Hipertensijas sadalījums starp grupām**

Pirmajā grupā 32 (47,8%) anamnēzē bija dislipidēmija, otrajā grupā dislipidēmija bija 28 (37,3%) pacientiem un statistiski šie dati nebija nozīmīgi ( $p=0,2$ ) (sk. 3.6. attēls).



3.6. attēls Dislipidēmijas sadalījums starp abām pētījuma grupām

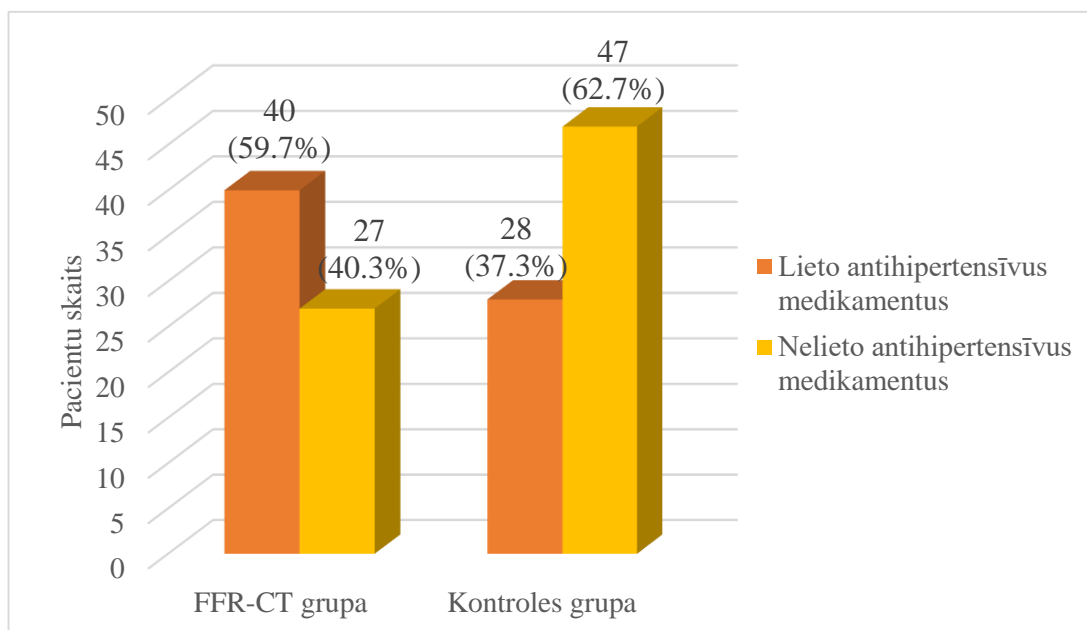
Diabēts FFR-CT grupā bija 10 (14,9%) pacientiem, otrajā grupā tas bija 17 (22,4%) pacientiem, nozīmīga atšķirība starp abām grupām netika konstatēta ( $p=0,2$ ) (sk. 3.7. attēls).



3.7. attēls Pacientu ar diabētu sadalījums starp grupām

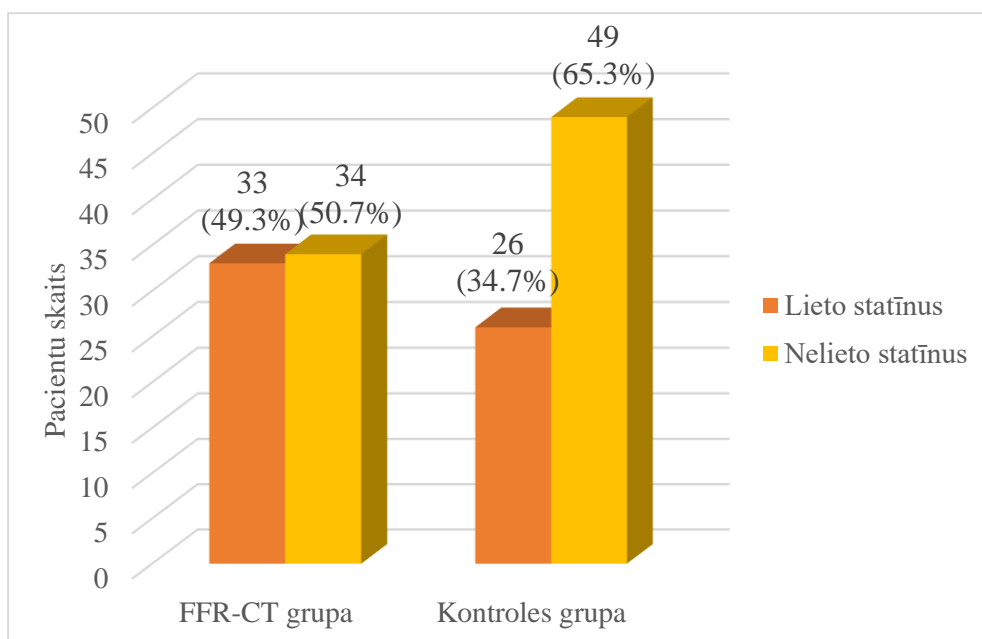
### 3.3. Medikamentu lietošana

No pacientu anamnēzes tika apkopoti dati par to, kādus medikamentus pacients ir lietojis prehospitalajā periodā. Tika fiksēti antihipertensīvie medikamenti, statīnu, kā arī antiagregantu vai antikoagulantu lietošana. Pirmajā grupā kopumā no 67 pacientiem 40 (59,7%) lieto medikmentus hipertensijai, no kontroles grupas to dara 28 (37,3%) pacientu, kas ir statistiski atšķirīgi starp abām grupām ( $p=0,008$ ) (sk. 3.8. attēls).



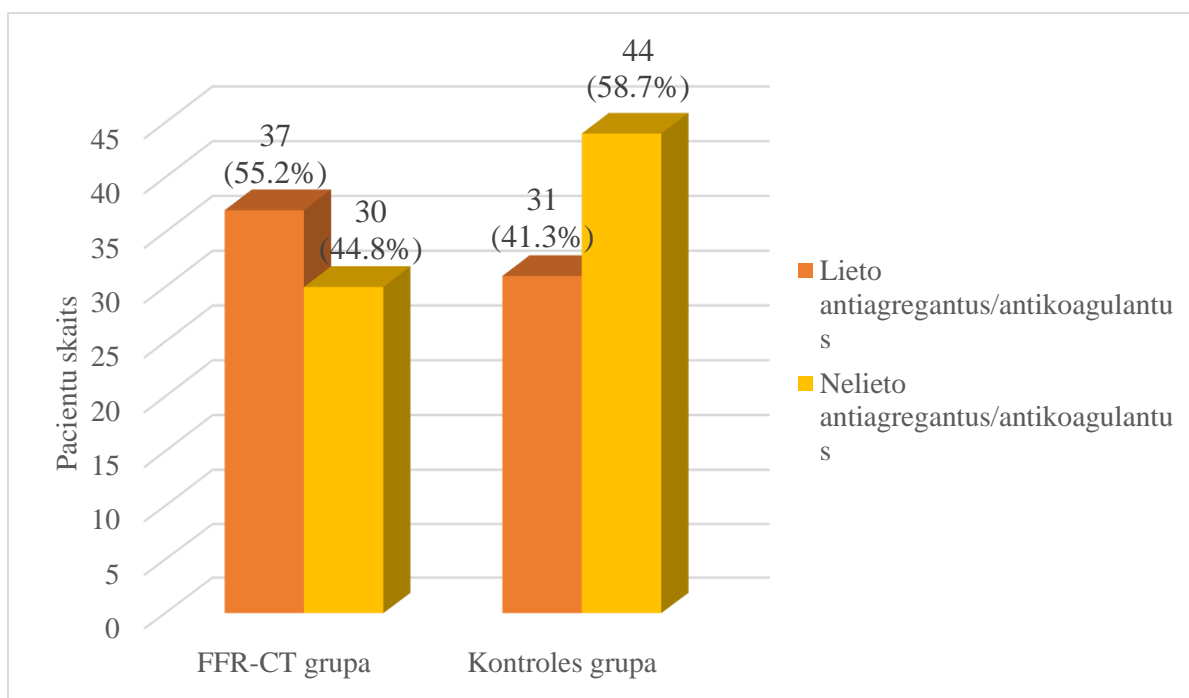
3.8. attēls Antihipertensīvo medikamentu lietošana starp abām grupām

Kopumā 33 (49,3%) pacientu FFR-CT grupā lietoja statīnus, kontroles grupā šis skaits bija 26 (34,7%), kas statistiski neatšķirās ( $p=0,078$ ) (sk. 3.9. attēls).



3.9. attēls Statīnu lietošana starp abām grupām

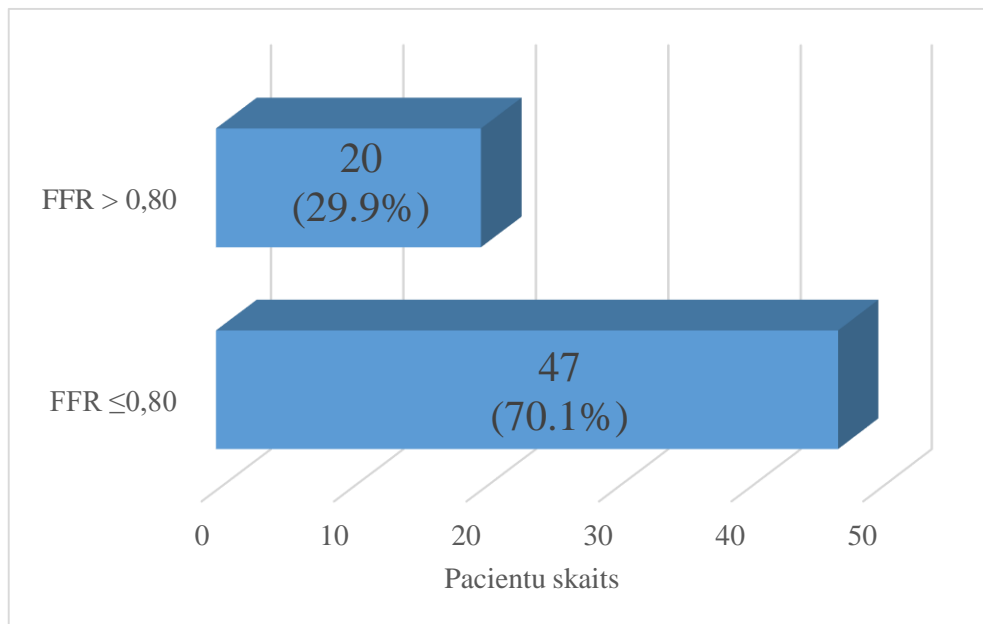
Pirmajā grupā antiagregantu vai antikoagulantu lietošana anamnēzē bija 37 (55,2%) pacientiem, kontroles grupā 31 (41,3%) pacientam, statistiski netika konstatēta atšķirība ( $p=0,09$ ) (sk. 3.10. attēls).



3.10. attēls Antiagregantu vai antikoagulantu lietošana starp grupām

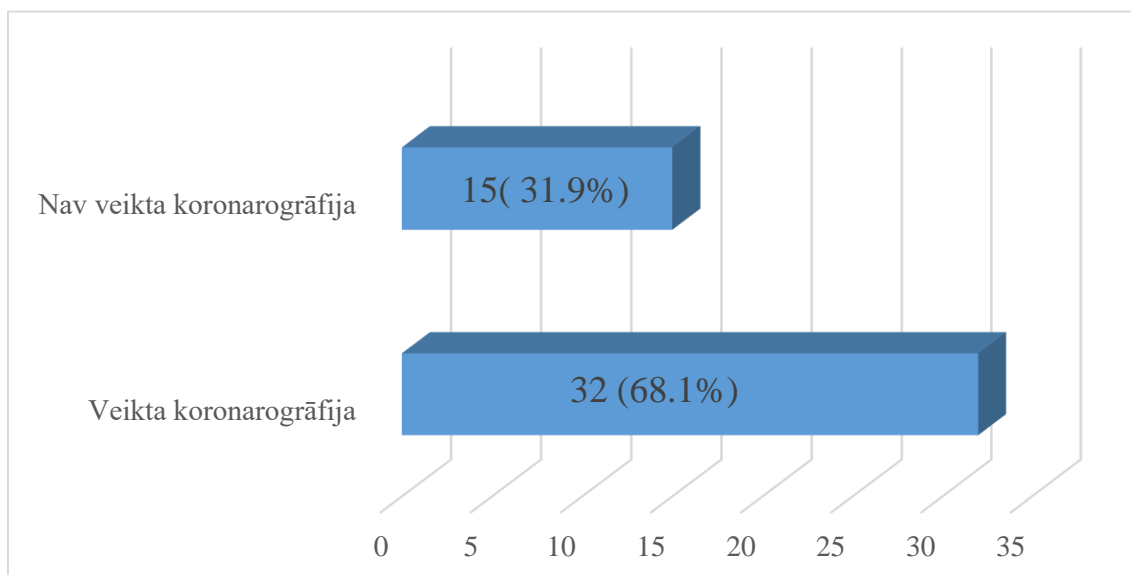
### 3.4. FFR-CT rezultātu izvērtējums

Pēc tam, kad pirmajai grupai tika veikta datortomogrāfijas angiogrāfija, izmeklējuma dati tika apstrādāti *HeartFlow* FFR-CT (frakcionētās plūsmas rezerves aprēķināšana izmantojot datortomogrāfijas angiogrāfiju) programmā un iegūta FFR (frakcionētās plūsmas rezerves) vērtība, ja šī vērtība bija  $> 0,8$  tika pieņemts, ka pacientam koronārajās asinsvados nav hemodinamiski nozīmīgas stenozes, taču ja FFR bija  $\leq 0,8$  pacientam bija hemodinamiski nozīmīgs saūšaurinājums vienā vai vairākās koronārajās artērijās. Kopumā no 67 pacientiem 47 (70,1%) pacientiem FFR kādā no koronārajām artērijām bija  $\leq 0,8$ , tikai 20 (29,9%) pacientu FFR bija  $> 0,8$  (sk. 3.11. attēls).



3.11. attēls Iegūtās FFR vērtības pacientiem FFR-CT grupā

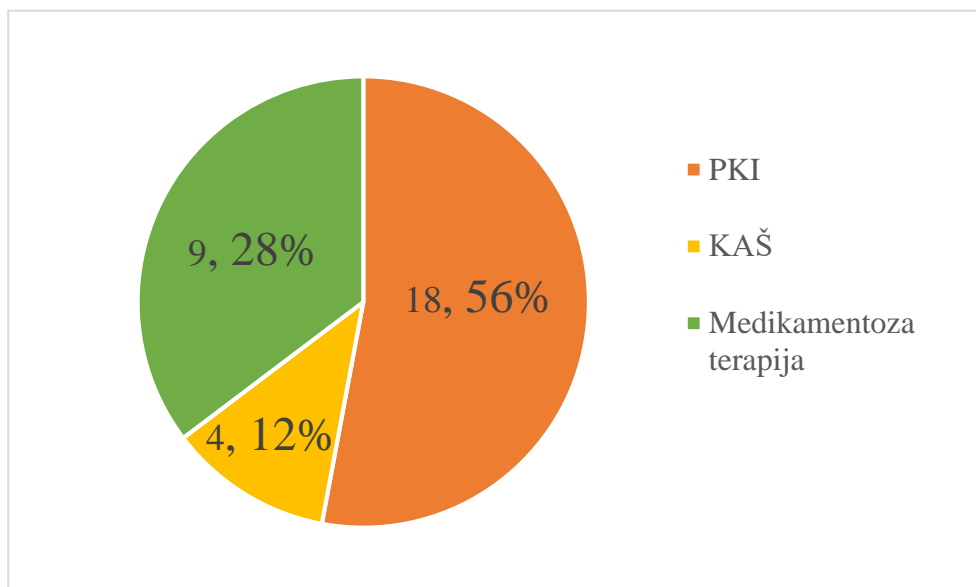
No 47 pacientiem, kuriem FFR bija  $\leq 0,8$  tālāk tika lemts par to vai nepieciešams veikt invazīvu KG (koronarogrāfiju) vai pacientam nozīmēt optimālu medikamentozu terapiju. Kopumā 32 (68,1%) pacientiem šī procedūra tika veikta, bet 15 (31,9%) pacientu KG netika veikta (sk. 3.12. attēls).



3.12. attēls Turpmākā taktika pacientiem, kuriem FFR  $\leq 0,8$

Pēc KG veikšanas tika lemts par vispiemērotāko ārstēšanas metodi balstoties uz KG atradni un kardiologa rekomendācijām. Astonpadsmit (58%) pacientu tika veikta perkutāna koronāra intervence (PKI), četri (13%) pacienti tika virzīti uz koronāro artēriju šuntēšanas

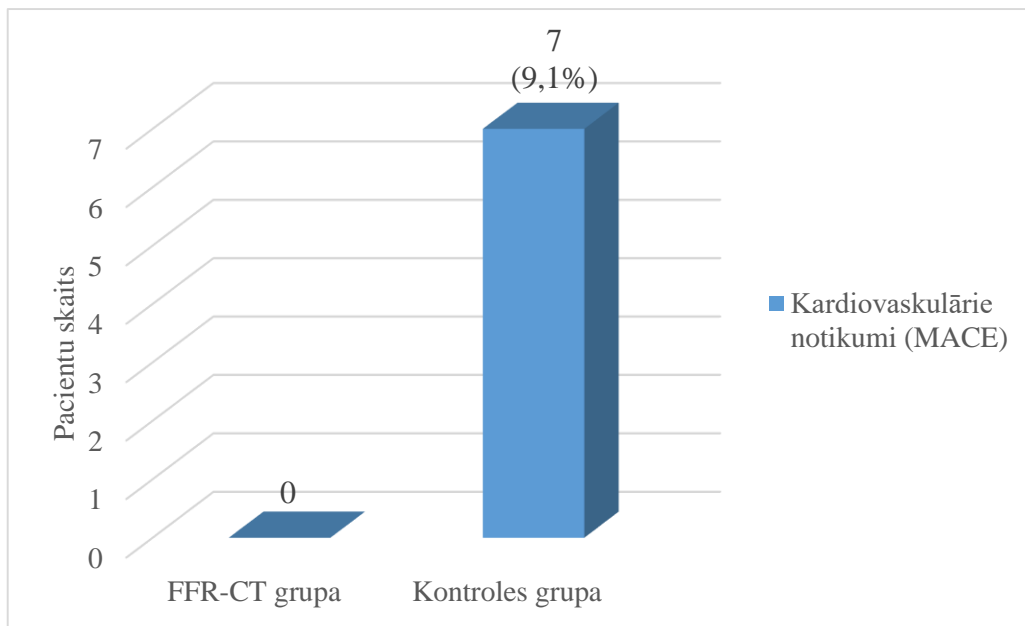
operāciju (KAŠ), taču deviņiem (29%) pacientiem pēc koronarogrāfijas veikšanas tika lemts par medikamentozu terapiju (sk. 3.13. attēls).



3.13. attēls Ārstēšanas taktika pēc koronarogrāfijas veikšanas pacientiem FFR-CT grupā

### 3.5. Kardiovaskulāro notikumu izvērtējums

FFR-CT izmantošana, lai neinvazīvi izvērtētu koronārās artērijas, perifēro artēriju okluzīvas slimības (PAOS) pacientiem ir vērsta uz kardiovaskulāro notikumu novēršanu stacionēšanās laikā un pēc tās. Ņemot vērā, ka vairumam pacientu ir pozitīvi aterosklerozes riska faktori un PAOS ir uzskatāma kā viena no ģeneralizētas aterosklerozes izpausmēm. Tika salīdzināti kardiovaskulārie notikumi pacientiem stacionēšanās laikā un pēc stacionēšanās. Pirmajā grupā, kurai tika veikta papildus koronāro artēriju izmeklēšana, kardiovaskulāro notikumu skaits bija 0, taču analizējot kontroles grupas pacientus septiņiem (9.1%) pacientiem bija kardiovaskulārie notikumi stacionēšanās laikā vai gada laikā pēc tās, šī atšķirība ir statistiski nozīmīga ( $p=0,011$ ) (sk. 3.14. attēls).



3.14. attēls **Kardiovaskulārie notikumi starp grupām**

## 4. DISKUSIJA

Pašreizējās asinvalu ķirurģu vadlīnijas nerekomendē padziļinātu kardiovaskulāro izmeklēšanu perifēro artēriju okluzīvās slimības pacientiem bez kardiāliem simptomiem un rutīnā šāda izmeklēšana netiek veikta. Dānijā tika apsekoti pacienti vairāku gadu garumā un pētījumā tika secināts, ka pacientiem, kuri slimo ar PAOS un ir pārcietuši MI, mirstība septiņu gadu laikā ir lielāka nekā tiem pacientiem, kuriem ir bijis tikai MI (Sumeet et al., 2014). Šis pētījums pierāda to, ka PAOS pacientiem nereti skarti ir arī koronārie asinsvadi, tādēļ pastāv arī lielāks kardiovaskulāro notikumu risks. Diplomdarba pētījuma pamatā bija izvērtēt PAOS pacientu perioperatīvo kardiovaskulāro risku veicot padziļinātu neinvazīvu kardiovaskulāro izmeklēšanu pacientiem bez kardiālas anamnēzes vai simptomiem, kā arī nozīmēt individuāli pielāgotu turpmāko ārstēšanas taktiku.

### **Pētījuma pacientu vispārējs raksturojums**

Kopumā no 144 pacientiem abās pētījuma grupās 80% bija vīrieši un 20% bija sievietes. Kröger et al apraksta, ka PAOS prevalence ir augstāka vīriešu vidū, īpaši vecuma grupās no 65 – 69 gadiem un 70 – 75 gadiem, kas sakrīt ar diplomdarba pētījumā iegūtajiem rezultātiem (Kroger et al., 2006). Lielbritānijā veiktā pētījumā savukārt tiek aprakstīts, ka vīriešiem vecumā no 50 -59 gadiem divas reizes biežāk pirmreizēji manifestējas PAOS salīdzinot ar sievietēm (George et al., 2015). Šo izteikto dzimumu starpību varētu skaidrot, ar to, ka Latvijā vīrieši smēķē daudz biežāk nekā sievietes (*Slimību kontroles un profilakses centrs*, 2017). Pacientu vidējais vecums abās grupās bija 66 gadi. PAOS prevalence pētījumā Spānijā pacientu vidējais vecums bija 65 gadi (Alzamora et al., 2010). Kā aprakstīts NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) pētījumā PAOS prevalence pieaug pēc 40 gadu vecuma (Selvin and Erlinger, 2004).

### **Riska faktoru izplatība pacientu vidū**

Perifēro artēriju okluzīvai slimībai un koronāro artēriju slimībai patoģenēzes pamatā ir ateroskleroze asinsvados, tāpēc riska faktori šīm abām slimībām ir kopīgi. Kā viens no galvenajiem riska faktoriem literatūrā ir minēta smēķēšana. Pētāmajā grupā 63% pacientiem anamnēzē bija smēķēšana, kontroles grupā 81% pacientu. Edinburgā veiktā pētījumā tiek aprakstīts, ka smēķēšana PAOS ir nozīmīgāks riska faktors, nekā KAS (Price et al., 1999). Valescu et al savā kohortas pētījumā apraksta, ka lielākā daļa PAOS pacientu ir aktīvi smēķētāji vai agrāk ir smēķējuši (Valescu et al., 2016).

Hipertensija un ateroskleroze ir cieši saistīta, Rotterdams pētījumā tika secināts, ka 60% pacientu ar izmainītu PBI bija hipertensija (Meijer et al., 1998). Mūsu veiktajā pētījumā

FFR-CT grupā 77% pacientu un 74% pacientu kontroles grupā anamnēzē bija paaugstināts asinsspiediens. Dislipidēmija, kas arī ir viens no svarīgākajiem riska faktoriem aterosklerozes attīstībā, pētāmajā grupā bija 47% un kontroles grupā 37% pacientu. Spānijā veiktā pētījumā 37% pacientu PAOS grupā bija diabēts (Velescu et al., 2016). Pacienti ar diabētu diagnosticēšanas brīdī ir vairāk progresējuši arteriālā slimība un ir sliktāka prognoze nekā pacientiem bez diabēta (Jude et al., 2001). Kopumā mūsu pētījumā 15% pacientu FFR-CT grupā un 22% kontroles grupā bija diabēts. Kāda pētījuma rezultātos, kur tika salīdzināti riska faktori starp PAOS un veseliem pacientiem bija statistiska atšķirība smēķēšanai, hipertensijai, dislipidēmijai, 2.tipa CD, PAOS grupā šie riska faktori bija biežāk satopami (Alzamora et al., 2010). Vidējais ĶMI mūsu pētījumā abās grupās bija 25kg/m<sup>2</sup>, kas vērtējams kā aptaukošanās. Ix et al veiktajā pētījumā vidējais ĶMI bija 26,6kg/m<sup>2</sup> (Ix et al., 2011).

### **Riska faktoru medikamentoza kontrole**

No pacientu anamnēzes pētījumā tika fiksēts arī tas, kādus medikamentus viņi lieto ikdienā, lai varētu spriest par riska faktoru kontroli. FFR-CT grupā 60% lieto antihipertensīvo terapiju, kontroles grupā tikai 37% ikdienā lieto antihipertensīvos medikamentus, no šiem skaitļiem var secināt, ka daļa pacientu nesaņem adekvātu hipertensijas terapiju. Hirsch et al veiktajā pētījumā adekvātu hipertensijas terapiju PAOS grupā saņēma > 80% (Hirsch et al., 2001). Mūsu rezultāti ir ievērojami sliktāki, ko varētu skaidrot ar pacientu nelīdzestību regulāri lietot medikamentus vai hipertensija pirmo reizi konstatēta pētījuma ietvaros. Kohortas pētījumā, kas veikts Lielbritānijā, secināja, kas sistoliskais spiediens, lielāks par 20mm/Hg virs normas ir svarīgs PAOS riska faktors (Emdin et al., 2015). Statīnus FFR-CT grupā lietoja 49% pacientu, kontroles grupā 34%. REGICOR (*Girona Heart Registry*) pētījumā statīnus lietoja 42% (Velescu et al., 2016). Mūsu pētījumā bija arī pacienti ar jau iepriekšēju revaskularizāciju anamnēzē sakarā ar PAOS un šiem pacientiem jau ir bijusi nozīmēta antiagregantu vai antikoagulantu terapija, pētījuma grupā šādus medikamentus lietoja 55% pacientu, bet otrā grupā 41%. Kādā pētījumā antiagregantus pacienti, kuriem pirmo reizi atklāt PAOS lietoja 33%, bet 54% pacientu ar zināmu slimību (Hirsch et al., 2001).

### **Līdzšinējā preoperatīvā pacientu izmeklēšana**

Izvērtējot pacientu aterosklerozes faktoros un ņemot vērā, ka visiem pacientiem ir ģeneralizētas aterosklerozes klīniskā izpausme – perifēro artēriju okluzīva slimība, preoperatīvi būtu nepieciešams izvērtēt arī koronāros asinsvadus, lai mazinātu kardiovaskulāro risku perioperatīvi. PAOS pacientiem bieži vien nav manifesta KAS, ko varētu skaidrot ar to, ka blakussaslimšanas vai kāju simptomi pacientiem ierobežo fiziskās aktivitātes, tāpēc netiek provocēti kardiāli simptomi. Līdz šim dziļāka kardiovaskulāra izmeklēšana asimptomātiskiem

pacientiēm nav rekomendēta un rutīnā izmanto tikai 12 novadījumu EKG (Fleisher et al., 2014). Kā papildus izmeklējumu varētu veikt veloergometriju (VEG), taču pacientiēm PAOS ievērojami mazina slodzes toleranci un līdz ar to VEG rezultāti ne vienmēr ir interpretējami.

Potītes – brahiālais indekss ir attiecība starp sistolisko spiedienu, kas mērīts uz potītes un uz brahiālās artērijas, un tā ir visbiežāk lietotā neinvazīvā metode, lai diagnosticētu PAOS. Parasti robežvērtība  $\leq 0.90$  tiek izmantota, lai definētu PAOS un pētījumos tiek aprakstīta  $>90\%$  sensitivitāte un specifitāte PAOS diagnosticēšanai salīdzinot ar angiogrāfiju (Aboyans et al., 2012). Diplomdarba veiktajā pētījumā FFR-CT grupā preoperatīvi vidējais PBI bija 0,52, kontroles grupā 0,54, kas literatūrā tiek aprakstīta kā viegla līdz vidēji smaga PAOS. Pacientiēm ar vieglu vai vidēji smagu PAOS ir vairāk raksturīga mijklibošana, kamēr pacientiēm ar PBI  $\leq 0,50$  visticamāk ir miera sāpes (Khan et al., 2008). Hirsch et al pētījumā vidējais PBI bija 0,78 (Hirsch et al., 2001). Mūsu pētījuma rezultāti parādīja, ka pētījuma pacientiēm ir vairāk progresējusi slimība stacionēšanās brīdī, ko varētu skaidrot ar to, ka pacienti novēloti vēršas pie ārsta.

### **Preoperatīva FFR-CT izmantošana kardiovaskulārā riska izvērtējumam**

Frakcionētās plūsmas rezerves jeb FFR mērīšana ir samērā jauna metode, ko tās pirmssākumos mērīja invazīvās koronarogrāfijas laikā un tās efektivitāte ir pierādīta tādos pētījumos, kā DEFER (*Deferral Versus Performance of Percutaneous Coronary Intervention of Non-Ischemia-Producing Stenoses*) un FAME (*Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multivessel Evaluation*). FFR mērīšanai galvenā priekšrocība ir spēja izvērtēt hemodinamiski nozīmīgas vainagartēriju stenozes un līdz ar to intervenci veikt tikai pie nozīmīgām stenozēm (Tonino et al., 2009). FFR-CT jeb frakcionētās plūsmas rezerves aprēķināšana, izmantojot datortomogrāfijas angiogrāfiju ir jauna neinvazīva metode koronāro artēriju izmeklēšanai, bet līdz šim FFR-CT pētījumos izmantots pacientiēm ar zināmu KAS un datu salīdzināšanai tika izmantots FFR, kas mērīts invazīvi.

Diplomdarba veiktajā pētījumā FFR-CT kalpoja kā diagnostikas metode, lai asimptomātiskiem pacientiēm neinvazīvi izvērtētu koronārās artērijas, ja zināms, ka ateroskleroze ir skārusi perifērās artērijas. Kopā 70% pacientu no pētījuma grupas vienā vai vairākās koronārajās artērijās FFR bija  $\leq 0.80$ , kas liecina par hemodinamiski nozīmīgu stenozī. Hur et al veiktajā pētījumā, kur pacientiēm preoperatīvi tika veika koronarogrāfija, 72% pacientu vienā vai vairākās koronārajās artērijās bija stenozes (Hur et al., 2012). Indijā veiktā pētījumā, kur tika analizēta PAOS prevalence un korelācija ar KAS augsta riska populācijā izmantojot PBI, secināja, ka 46% no PAOS pacientiēm ir arī koronāro artēriju slimība, kas ir divas reizes vairāk nekā pacientiēm, kuriem nav PAOS (Sarangi et al., 2012). Kādā pētījumā

rezultāti parāda, pirmreizēji diagnosticētas PAOS slimnieku 46% anamnēzē ir stenokardija, bet 41% MI (Hirsch et al., 2001). Ķīnas pētījumā ziņo, ka pacientiem, kuriem  $PBI \leq 0,90$ , KAS ir sastopama  $> 60\%$  (Li et al., 2010). Paskatoties uz KAS un PAOS no otras puses, nereti pacientiem ar diagnosticētu KAS ir asimptomātiska perifēro artēriju iesaiste un Taimur et al. savā pētījumā apraksta gan kopējos riska faktorus, gan arī izteikto korelāciju starp abām slimībām (Md Taimur et al., 2017). Šie pētījumi un mūsu pētījuma rezultāti norāda uz to, ka pacientiem bieži ateroskleroze skar vairākas asinsvadu gultnes, taču ne vienmēr ir klīniskie simptomi un pacienti nesaņem adekvātu terapiju, kas arī apstiprina diplomdarba hipotēzi, ka lielākai daļai PAOS pacientu ir asimptomātiska koronāro artēriju slimība.

### **Pacienti ar izmaiņām koronārajās artērijās, turpmākā taktika un MACE izvērtēšana**

No pacientiem, kuriem bija izmaiņas vainagarterijās, 68% no šīs grupas tika veikta invazīva koronarogrāfija. Pētījuma mērķis bija ne tikai diagnosticēt KAS, bet arī atkarībā no izmeklējumu atradnes pielāgot turpmāko ārstēšanas taktiku, 58% pacientu koronarogrāfijas laikā tika veikta PKI, 13% pacientu pēc KG tika virzīti koronāro artēriju šuntēšanai un 29% tika lemts par labu optimālai medikamentozai terapijai.

Pētāmās grupas kardiovaskulārie notikumi tika salīdzināti ar kontroles grupu, kur perifēro artēriju revaskularizācija tika veikta bez papildus koronāro artēriju izmeklēšanas. Kā kardiovaskulārie notikumi (MACE - *major adverse cardiac events*) tika definēti – akūts koronārs sindroms (AKS), tranzitora išēmijas lēkme (TIL), cerebrāls insults (CI), kas tika izvērtēti gan stacionēšanās laikā, gan arī gadu pēc tās kontroles grupā. Pacientiem FFR-CT grupā pēc dziļākas asinsvadu izvērtēšanas un adekvātas terapijas saņemšanas nebija MACE notikumu, taču kontroles grupā 9% stacionēšanās laikā vai gadu pēc tās bija MACE. Steg et al. apraksta, ka pacientiem, kuriem ateroskleroze skar vairākas asinsvadu gultnes kardiovaskulāro notikumu risks – hospitalizācija vai nāve ir  $> 10\%$  gada laikā kopš diagnozes uzstādīšanas, ka sakrīt ar mūsu kontroles grupas datiem (Steg et al., 2007). Citi pētnieki secināja, ka pacientiem, ar koeksistantu PAOS un KAS, kardiovaskulāro notikumu risks gada laikā ir 21% (Sigvant et al., 2017).

### **Pētījuma priekšrocības un trūkumi**

Pētījumu nepieciešams turpināt ar lielāku pacientu skaitu abās grupās. Šis ir pirmais pētījums, kur FFR-CT metode tiek izmantota kā skrīnings kardiāli asimptomātiskiem pacientiem, lai diagnosticētu KAS, lai gan pacientu skaits nav liels, tomēr pētījums kopumā parāda pirmās pozitīvās tendences izmantot FFR-CT, lai diagnosticētu KAS. Ir nepieciešams turpināt iesākto darbu. Pētījumam ir vairākas nepilnības, kā viena no tām – tas tiek veikts vienā centrā un līdz šim ar salīdzinoši nelielu pacientu skaitu. Viens no pētījuma svarīgākajiem

noteikumiem ir kvalitatīvi veikts DT angiogrāfijas izmeklējums, kura laikā pacienta koronārās artērijas ir maksimāli dilatētas, taču nereti pacienti pirms izmeklējuma dodas uzsmēķēt, radot vazokonstrikciju asinsvados un ne vienmēr visus iegūtos DT angiogrāfijas datus var izmantot, lai aprēķinātu FFR. Pētījumam arī nepieciešama precīza anamnēzes ievākšana, lai izvērtētu riska faktoros, tai skaitā, lietotos medikamentu, jo ne vienmēr pacienti var precizēt šo informāciju. Tā kā pētījums ir prospektīvs un pacienti, kuri atbilst kritērijiem tiek virzīti uz FFR-CT, ir grūti atlasīt pacientus kontroles grupai, kuriem retrospektīvi rūpīgi būtu sekots līdzī postoperatīvi. Būtu nepieciešams arī abām pētījuma grupām sekot līdzī vienādu laiku periodu, lai labāk izvērtētu rezultātus.

## 5. SECINĀJUMI

1. PAOS etioloģija visbiežāk ir ateroskleroze perifērajos asinsvados, kuras attīstību veicina tādi riska faktori kā: smēķēšana, hipertensija, dilipidēmija, cukura diabēts, dislipidēmija un nereti ateroskleroze skar vairākas asinsvadu gultnes vienlaikus.
2. Pacientiem ar PAOS preoperatīvi netiek veikta padziļināta kardiovaskulāra izmeklēšana, ja pacientam anamnēzē nav kardiālu simptomu vai kardiovaskulāru notikumu.
3. Veiktajā pētījumā 70% pacientu, kuriem nebija simptomātiska KAS izmeklējot vainagartērijas ar FFR<sub>CT</sub> metodi tika atrastas hemodinamiski nozīmīgas stenozes.
4. Kopā 68% pacientu, kuriem FFR<sub>CT</sub> bija  $\leq 0,80$  tālāk tika veikta KG un 58% veica PKI, 13% tika virzīti uz KAŠ, bet 29% saņēma optimālu medikamentozu terapiju. Visiem pacientiem ar izmaiņām koronārajās artērijās tika rekomendēta konsultācija pie kardiologa optimālas terapijas nozīmēšanai.
5. Statistika atšķirība tika atrasta saistībai ar perioperatīviem kardiovaskulāriem notikumiem (MACE) pētāmajā un kontroles grupā, paredzot mazāku MACE notikumu skaitu, preoperatīvi izmeklējot vainagartērijas ar FFR<sub>CT</sub> un pielāgojot turpmāko ārstēšanas taktiku.
6. Izmantojot FFR<sub>CT</sub> ir iespējams neinvazīvi atklāt hemodinamiski nozīmīgas stenozes vainagartērijās.
7. Lielākai daļai PAOS slimniekiem bez kardiāliem simptomiem ir izmaiņas koronārajos asinsvados un pacienti nesaņem adekvātu terapiju, šo abu slimību koeksistence un paaugstinātais MACE risks PAOS pacientiem ir aprakstīta arī citos pētījumos.

## PATEICĪBAS

Vēlētos izteikt pateicību savam diplomdarba vadītājam *Dr.med., prof. Dainim Krieviņam* par iespēju piedalīties pētījumā, kā arī par veltīto laiku un sniegtajiem padomiem, palīdzot diplomdarba tapšanā. Sirsnīgi pateicos arī *Dr. Edgaram Zellānam* par veltīto laiku, ieteikumiem un labojumiem. Pateicos **PSKUS 24. nodaļas personālam** par palīdzību un sirsnīgo attieksmi.

Pētījumu finansē *HeartFlow inc.* Projektu atbalsta Latvijas Universitātes Mecenāts SIA "Mikrotīkls". Ziedojumu administrē Latvijas Universitātes fonds.

Paldies arī maniem vecākiem, kuri ir bijuši tikai un vienīgi saprotoši visu 6 gadu laikā un devuši spēku.

## ZIŅOJUMI

1. 76th Scientific Conference of the University of Latvia. International Medical Section. Riga 23.02.2018. ‘‘ FFRCT ROLE IN PREOPERATIVE EVALUATION OF PATIENT WITH PERIPHERAL ARTERY DISEASE UNDERGOING ELECTIVE SURGERY’’, oral session  
Publ. *76th Scientific Conference of the University of Latvia. International Medical Section. Book of abstracts*. Riga, 2018, p.98.
2. Tēzes apstiprinātas: 4<sup>th</sup> International Health Sciences Conference. Lithuania, Kaunas 16.05. – 18.05.2018 ‘‘ PREOPERATIVE CARDIOVASCULAR RISK EVALUATION USING FFR-CT IN PATIENTS WITH PERIPHERAL ARTERY DISEASE UNDERGOING ELECTIVE SURGERY’’, oral session

## LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Aboyans, V., Criqui, M. H., Abraham, P., Allison, M. A., Creager, M. A., Diehm, C., Fowkes, F. G. R., Hiatt, W. R., Jönsson, B., Lacroix, P., Marin, B., McDermott, M. M., Norgren, L., Pande, R. L., Preux, P.-M., Stoffers, H. E. & Treat-Jacobson, D. 2012. Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index. *Circulation*, 126, 2890.
2. Agarwal, S. 2009. The association of active and passive smoking with peripheral arterial disease: results from NHANES 1999-2004. *Angiology*, 60, 335-45.
3. Ahn, J.-H., Park, J. R., Min, J. H., Sohn, J.-T., Hwang, S.-J., Park, Y., Koh, J.-S., Jeong, Y.-H., Kwak, C. H. & Hwang, J.-Y. 2013. Risk Stratification Using Computed Tomography Coronary Angiography in Patients Undergoing Intermediate-Risk Noncardiac Surgery. *Journal of the American College of Cardiology*, 61, 661-668.
4. Alzamora, M. T., Forés, R., Baena-Díez, J. M., Pera, G., Toran, P., Sorribes, M., Vicheto, M., Reina, M. D., Sancho, A., Albaladejo, C. & Llusa, J. 2010. The Peripheral Arterial disease study (PERART/ARTPER): prevalence and risk factors in the general population. *BMC Public Health*, 10, 38.
5. Balsano, F., Coccheri, S., Libretti, A., Nenci, G. G., Catalano, M., Fortunato, G., Grasselli, S., Violi, F., Hellemans, H. & Vanhove, P. 1989. Ticlopidine in the treatment of intermittent claudication: a 21-month double-blind trial. *J Lab Clin Med*, 114, 84-91.
6. Bartholomew, J. R. & Olin, J. W. 2006. Pathophysiology of peripheral arterial disease and risk factors for its development. *Cleve Clin J Med*, 73 Suppl 4, S8-14.
7. Bech, G. J., De Bruyne, B., Pijls, N. H., De Muinck, E. D., Hoorntje, J. C., Escaned, J., Stella, P. R., Boersma, E., Bartunek, J., Koolen, J. J. & Wijns, W. 2001. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation*, 103, 2928-34.
8. Brevetti, G., Schiano, V., Verdoliva, S., Silvestro, A., Sirico, G., De Maio, J., Lanero, S. & Chiariello, M. 2006. Peripheral arterial disease and cardiovascular risk in Italy. Results of the Peripheral Arteriopathy and Cardiovascular Events (PACE) study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 7, 608-13.
9. Burek, K. A., Sutton-Tyrrell, K., Brooks, M. M., Naydeck, B., Keller, N., Sellers, M. A., Roubin, G., Jandova, R. & Rihal, C. S. 1999. Prognostic importance of lower extremity arterial disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol*, 34, 716-21.
10. Cacoub, P. P., Abola, M. T. B., Baumgartner, I., Bhatt, D. L., Creager, M. A., Liau, C.-S., Goto, S., Röther, J., Steg, P. G. & Hirsch, A. T. 2009. Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Atherosclerosis*, 204, e86-e92.
11. Carliner, N. H., Fisher, M. L., Plotnick, G. D., Garbart, H., Rapoport, A., Kelemen, M. H., Moran, G. W., Gadacz, T. & Peters, R. W. 1985. Routine preoperative exercise testing in patients undergoing major noncardiac surgery. *The American Journal of Cardiology*, 56, 51-58.
12. Chapman, T. M. & Goa, K. L. 2003. Cilostazol: a review of its use in intermittent claudication. *Am J Cardiovasc Drugs*, 3, 117-38.

13. Cimminiello, C. 2002. PAD: Epidemiology and pathophysiology. *Thrombosis Research*, 106, V295-V301.
14. Counsell, C. a. T. C. 2002. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *British Medical Journal*, 324, 71-86.
15. Creager, M. A., Belkin, M., Bluth, E. I., Casey, D. E., Jr., Chaturvedi, S., Dake, M. D., Fleg, J. L., Hirsch, A. T., Jaff, M. R., Kern, J. A., Malenka, D. J., Martin, E. T., Mohler, E. R., 3rd, Murphy, T., Olin, J. W., Regensteiner, J. G., Rosenwasser, R. H., Sheehan, P., Stewart, K. J., Treat-Jacobson, D., Upchurch, G. R., Jr., White, C. J. & Ziffer, J. A. 2012. 2012 ACCF/AHA/ACR/SCAI/SIR/STS/SVM/SVN/SVS Key data elements and definitions for peripheral atherosclerotic vascular disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to develop Clinical Data Standards for peripheral atherosclerotic vascular disease). *J Am Coll Cardiol*, 59, 294-357.
16. Criqui, M. H. & Aboyans, V. 2015. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circulation Research*, 116, 1509.
17. De Bruyne, B., Pijls, N. H., Kalesan, B., Barbato, E., Tonino, P. A., Piroth, Z., Jagic, N., Mobius-Winkler, S., Rioufol, G., Witt, N., Kala, P., Maccarthy, P., Engstrom, T., Oldroyd, K. G., Mavromatis, K., Manoharan, G., Verlee, P., Frobert, O., Curzen, N., Johnson, J. B., Juni, P. & Fearon, W. F. 2012. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*, 367, 991-1001.
18. Diehm, C., Lange, S., Darius, H., Pittrow, D., Von Stritzky, B., Tepohl, G., Haberl, R. L., Allenberg, J. R., Dasch, B., Trampisch, H. J. & For the Get, A. B. I. S. G. 2006. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *European Heart Journal*, 27, 1743-1749.
19. Dormandy, J. A. 2000. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC working group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc surg*, 31, S1-S296.
20. Dormandy, J. A. & Mahir, M. 1986. The natural history of peripheral atheromatous disease of legs. *Vascular Surgery: Issues in Current Practice*. London, England: Grune and Stratton, 3-17.
21. Duran, N. E., Duran, I., Gurel, E., Gunduz, S., Gol, G., Biteker, M. & Ozkan, M. 2010. Coronary artery disease in patients with peripheral artery disease. *Heart Lung*, 39, 116-20.
22. E Norman, P., Eikelboom, J. & Hankey, G. 2004. *Peripheral arterial disease: Prognostic significance and prevention of atherothrombotic complications*.
23. Eagle, K. A., Berger, P. B., Calkins, H., Chaitman, B. R., Ewy, G. A., Fleischmann, K. E., Fleisher, L. A., Froehlich, J. B., Gusberg, R. J., Leppo, J. A., Ryan, T., Schlant, R. C., Winters, W. L., Jr., Gibbons, R. J., Antman, E. M., Alpert, J. S., Faxon, D. P., Fuster, V., Gregoratos, G., Jacobs, A. K., Hiratzka, L. F., Russell, R. O. & Smith, S. C., Jr. 2002. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol*, 39, 542-53.

24. Emdin, C. A., Anderson, S. G., Callender, T., Conrad, N., Salimi-Khorshidi, G., Mohseni, H., Woodward, M. & Rahimi, K. 2015. Usual blood pressure, peripheral arterial disease, and vascular risk: cohort study of 4.2 million adults. *Bmj*, 351, h4865.
25. Fiotti, N., Altamura, N., Cappelli, C., Schillan, M., Guarnieri, G. & Giansante, C. 2003. Long Term Prognosis in Patients with Peripheral Arterial Disease Treated with Antiplatelet Agents. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 26, 374-380.
26. Fleisher, L. A., Fleischmann, K. E., Auerbach, A. D., Barnason, S. A., Beckman, J. A., Bozkurt, B., Davila-Roman, V. G., Gerhard-Herman, M. D., Holly, T. A., Kane, G. C., Marine, J. E., Nelson, M. T., Spencer, C. C., Thompson, A., Ting, H. H., Uretsky, B. F. & Wijeyesundera, D. N. 2014. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*, 64, e77-e137.
27. Fowkes, F. G., Rudan, D., Rudan, I., Aboyans, V., Denenberg, J. O., Mcdermott, M. M., Norman, P. E., Sampson, U. K., Williams, L. J., Mensah, G. A. & Criqui, M. H. 2013. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*, 382, 1329-40.
28. George, J., Rapsomaniki, E., Pujades-Rodriguez, M., Shah, A. D., Denaxas, S., Herrett, E., Smeeth, L., Timmis, A. & Hemingway, H. 2015. <span hwp:id=&quot;article-title-1&quot; class=&quot;article-title&quot;&gt;How Does Cardiovascular Disease First Present in Women and Men?</span><span hwp:id=&quot;article-title-44&quot; class=&quot;sub-article-title&quot;&gt;CLINICAL PERSPECTIVES</span>. *Circulation*, 132, 1320.
29. Group, H. P. S. C. 2002. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 360, 7-22.
30. Grunau, G. L., Min, J. K. & Leipsic, J. 2013. Modeling of fractional flow reserve based on coronary CT angiography. *Curr Cardiol Rep*, 15, 336.
31. Hackam, D. G., Tan, M. K., Lin, P. J., Mehta, P. G., Jaffer, S., Kates, M., Oh, M., Grima, E. A., Langer, A. & Goodman, S. G. 2006. Supporting a call to action for peripheral artery disease: insights from two prospective clinical registries. *Journal of vascular surgery*, 44, 776-781.
32. Hertzner, N. R. 1987. Basic data concerning associated coronary disease in peripheral vascular patients. *Ann Vasc Surg*, 1, 616-20.
33. Hertzner, N. R., Beven, E. G., Young, J. R., O'hara, P. J., Ruschhaupt, W. F., Graor, R. A., Dewolfe, V. G. & Maljovec, L. C. 1984. Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Annals of Surgery*, 199, 223-233.
34. Hillis, L. D., Smith, P. K., Anderson, J. L., Bittl, J. A., Bridges, C. R., Byrne, J. G., Cigarroa, J. E., Disesa, V. J., Hiratzka, L. F., Hutter, A. M., Jessen, M. E., Keeley, E. C., Lahey, S. J., Lange, R. A., London, M. J., Mack, M. J., Patel, M. R., Puskas, J. D., Sabik, J. F., Selnes, O., Shahian, D. M., Trost, J. C. & Winniford, M. D. 2011. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Report of the

- American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*, 58, e123-e210.
35. Hiramoto, J. S., Katz, R., Weisman, S. & Conte, M. 2014. Gender-specific risk factors for peripheral artery disease in a voluntary screening population. *J Am Heart Assoc*, 3, e000651.
  36. Hirsch, A. T., Criqui, M. H., Treat-Jacobson, D., Regensteiner, J. G., Creager, M. A., Olin, J. W., Krook, S. H., Hunninghake, D. B., Comerota, A. J., Walsh, M. E., Mcdermott, M. M. & Hiatt, W. R. 2001. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *Jama*, 286, 1317-24.
  37. Hirsch, A. T., Haskal, Z. J., Hertzler, N. R., Bakal, C. W., Creager, M. A., Halperin, J. L., Hiratzka, L. F., Murphy, W. R. C., Olin, J. W., Puschett, J. B., Rosenfield, K. A., Sacks, D., Stanley, J. C., Taylor, L. M., White, C. J., White, J. & White, R. A. 2006. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). *A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery,\* Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation*, 113, e463-e654.
  38. Horsch, S. & Walther, C. 2004. Ginkgo biloba special extract EGb 761 in the treatment of peripheral arterial occlusive disease (PAOD)--a review based on randomized, controlled studies. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 42, 63-72.
  39. Hur, D. J., Kizilgul, M., Aung, W. W., Roussillon, K. C. & Keeley, E. C. 2012. Frequency of Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Peripheral Artery Disease Surgery. *The American journal of cardiology*, 110, 736-740.
  40. Hylton, J. R., Smith, C. A., Li, C. S. & Pevac, W. C. 2014. Octogenarians develop infrapopliteal arterial occlusive disease in the absence of traditional risk factors. *Ann Vasc Surg*, 28, 1712-8.
  41. Ix, J. H., Biggs, M. L., Kizer, J. R., Mukamal, K. J., Djousse, L., Ziemann, S. J., De Boer, I. H., Nelson, T. L., Newman, A. B., Criqui, M. H. & Siscovick, D. S. 2011. Association of Body Mass Index With Peripheral Arterial Disease in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 174, 1036-1043.
  42. Jeger, R. V., Probst, C., Arsenic, R., Lippuner, T., Pfisterer, M. E., Seeberger, M. D. & Filipovic, M. 2006. Long-term prognostic value of the preoperative 12-lead electrocardiogram before major noncardiac surgery in coronary artery disease. *American Heart Journal*, 151, 508-513.
  43. Jude, E. B., Oyibo, S. O., Chalmers, N. & Boulton, A. J. 2001. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care*, 24, 1433-7.

44. Khaleghi, M., Isseh, I. N., Bailey, K. R. & Kullo, I. J. 2014. Family history as a risk factor for peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*, 114, 928-32.
45. Khan, T. H., Farooqui, F. A. & Niazi, K. 2008. Critical Review of the Ankle Brachial Index. *Current Cardiology Reviews*, 4, 101-106.
46. Koo, B. K., Erglis, A., Doh, J. H., Daniels, D. V., Jegere, S., Kim, H. S., Dunning, A., Defrance, T., Lansky, A., Leipsic, J. & Min, J. K. 2011. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol*, 58, 1989-97.
47. Krishna, S. M., Moxon, J. V. & Golledge, J. 2015. A review of the pathophysiology and potential biomarkers for peripheral artery disease. *Int J Mol Sci*, 16, 11294-322.
48. Kroger, K., Stang, A., Kondratieva, J., Moebus, S., Beck, E., Schmermund, A., Mohlenkamp, S., Dragano, N., Siegrist, J., Jockel, K. H. & Erbel, R. 2006. Prevalence of peripheral arterial disease - results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol*, 21, 279-85.
49. Lahoz, C. & Mostaza, J. M. 2007. Atherosclerosis As a Systemic Disease. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 60, 184-195.
50. Lane, D. A. & Lip, G. Y. 2009. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd003075.
51. Lehert, P., Comte, S., Gamand, S. & Brown, T. M. 1994. Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*, 23 Suppl 3, S48-52.
52. Leibson, C. L., Ransom, J. E., Olson, W., Zimmerman, B. R., O'fallon W, M. & Palumbo, P. J. 2004. Peripheral arterial disease, diabetes, and mortality. *Diabetes Care*, 27, 2843-9.
53. Leppo, J., Plaja, J., Gionet, M., Tumolo, J., Paraskos, J. A. & Cutler, B. S. 1987. Noninvasive evaluation of cardiac risk before elective vascular surgery. *Journal of the American College of Cardiology*, 9, 269-276.
54. Levine, G. N., Bates, E. R., Blankenship, J. C., Bailey, S. R., Bittl, J. A., Cercek, B., Chambers, C. E., Ellis, S. G., Guyton, R. A., Hollenberg, S. M., Khot, U. N., Lange, R. A., Mauri, L., Mehran, R., Moussa, I. D., Mukherjee, D., Nallamothu, B. K. & Ting, H. H. 2011. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Journal of the American College of Cardiology*, 58, e44-e122.
55. Levy, P. J. 2002. Epidemiology and pathophysiology of peripheral arterial disease. *Clinical Cornerstone*, 4, 1-13.
56. Lewis, C. D. 2001. Peripheral arterial disease of the lower extremity. *J Cardiovasc Nurs*, 15, 45-63; quiz 96-7.
57. Li, X., Luo, Y., Xu, Y., Li, J. & Hu, D. 2010. Relationship of ankle-brachial index with all-cause mortality and cardiovascular mortality after a 3-year follow-up: the China ankle-brachial index cohort study. *J Hum Hypertens*, 24, 111-6.

58. Lujan, S., Puras, E., Lopez-Bescos, L., Belinchon, J. C., Gutierrez, M. & Guijarro, C. 2005. Occult vascular lesions in patients with atherothrombotic events: the AIRVAG cohort. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 30, 57-62.
59. Mancini, G. B. J., Hartigan, P. M., Shaw, L. J., Berman, D. S., Hayes, S. W., Bates, E. R., Maron, D. J., Teo, K., Sedlis, S. P., Chaitman, B. R., Weintraub, W. S., Spertus, J. A., Kostuk, W. J., Dada, M., Booth, D. C. & Boden, W. E. 2014. Predicting outcome in the COURAGE trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation): coronary anatomy versus ischemia. *JACC Cardiovasc Interv*, 7, 195-201.
60. Mcdermott, M. M. 2006. The magnitude of the problem of peripheral arterial disease: epidemiology and clinical significance. *Cleve Clin J Med*, 73 Suppl 4, S2-7.
61. Mcdermott, M. M., Ferrucci, L., Liu, K., Guralnik, J. M., Tian, L., Liao, Y. & Criqui, M. H. 2010. Leg symptom categories and rates of mobility decline in peripheral arterial disease. *J Am Geriatr Soc*, 58, 1256-62.
62. Mcdermott, M. M., Greenland, P., Liu, K., Criqui, M. H., Guralnik, J. M., Celic, L. & Chan, C. 2003. Sex differences in peripheral arterial disease: leg symptoms and physical functioning. *J Am Geriatr Soc*, 51, 222-8.
63. Md Taimur, S. D., Chowdhury, M. Z. & Hakim, M. E. 2017. Correlation between Peripheral Arterial Disease and Coronary Artery Disease in Bangladeshi Population- A Five Years Retrospective Study. *2017*, 11, 6.
64. Meijboom, W. B., Van Mieghem, C. A., Van Pelt, N., Weustink, A., Pugliese, F., Mollet, N. R., Boersma, E., Regar, E., Van Geuns, R. J., De Jaegere, P. J., Serruys, P. W., Krestin, G. P. & De Feyter, P. J. 2008. Comprehensive assessment of coronary artery stenoses: computed tomography coronary angiography versus conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol*, 52, 636-43.
65. Meijer, W. T., Hoes, A. W., Rutgers, D., Bots, M. L., Hofman, A. & Grobbee, D. E. 1998. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 18, 185-92.
66. Murabito, J. M., D'agostino, R. B., Silbershatz, H. & Wilson, W. F. 1997. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation*, 96, 44-9.
67. Nakazato, R., Park, H. B., Berman, D. S., Gransar, H., Koo, B. K., Erglis, A., Lin, F. Y., Dunning, A. M., Budoff, M. J., Malpeso, J., Leipsic, J. & Min, J. K. 2013. Noninvasive fractional flow reserve derived from computed tomography angiography for coronary lesions of intermediate stenosis severity: results from the DeFACTO study. *Circ Cardiovasc Imaging*, 6, 881-9.
68. Nam, C. W., Mangiacapra, F., Entjes, R., Chung, I. S., Sels, J. W., Tonino, P. A., De Bruyne, B., Pijls, N. H. & Fearon, W. F. 2011. Functional SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 58, 1211-8.
69. Nissen, S. E. 2008. Limitations of Computed Tomography Coronary Angiography\*\*Editorials published in the Journal of the American College of Cardiology reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of JACC or the American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*, 52, 2145-2147.

70. Nørgaard, B. L., Leipsic, J., Koo, B.-K., Zarins, C. K., Jensen, J. M., Sand, N. P. & Taylor, C. A. 2016. Coronary Computed Tomography Angiography Derived Fractional Flow Reserve and Plaque Stress. *Current Cardiovascular Imaging Reports*, 9, 2.
71. Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A., Nehler, M. R., Harris, K. A. & Fowkes, F. G. R. 2007. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of Vascular Surgery*, 45, S5-S67.
72. Ostchega, Y., Paulose-Ram, R., Dillon, C. F., Gu, Q. & Hughes, J. P. 2007. Prevalence of peripheral arterial disease and risk factors in persons aged 60 and older: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *J Am Geriatr Soc*, 55, 583-9.
73. Pang, C. L., Alcock, R., Pilkington, N., Reis, T. & Roobottom, C. 2016. Determining the haemodynamic significance of arterial stenosis: the relationship between CT angiography, computational fluid dynamics, and non-invasive fractional flow reserve. *Clin Radiol*, 71, 750-7.
74. Payne, C. J., Payne, A. R., Gibson, S. C., Jardine, A. G., Berry, C. & Kingsmore, D. B. 2011. Is There Still a Role for Preoperative 12-Lead Electrocardiography? *World Journal of Surgery*, 35, 2611-2616.
75. Poredos, P. & Poredos, P. 2018. Peripheral arterial occlusive disease and perioperative risk. *Int Angiol*.
76. Pothineni, N. V., Shah, N. N., Rochlani, Y., Nairooz, R., Raina, S., Leesar, M. A., Uretsky, B. F. & Hakeem, A. 2016. U.S. Trends in Inpatient Utilization of Fractional Flow Reserve and Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*, 67, 732-733.
77. Price, J. F., Mowbray, P. I., Lee, A. J., Rumley, A., Lowe, G. D. & Fowkes, F. G. 1999. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J*, 20, 344-53.
78. Radack, K. & Deck, C. 1991. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 151, 1769-76.
79. Rahman, M. M. & Laher, I. 2007. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. *Curr Vasc Pharmacol*, 5, 276-92.
80. Reilly, D. F., Mcneely, M. J., Doerner, D., Greenberg, D. L., Staiger, T. O., Geist, M. J., Vedovatti, P. A., Coffey, J. E., Mora, M. W., Johnson, T. R., Guray, E. D., Van Norman, G. A. & Fihn, S. D. 1999. Self-reported exercise tolerance and the risk of serious perioperative complications. *Arch Intern Med*, 159, 2185-92.
81. Robless, P., Mikhailidis, D. P. & Stansby, G. P. 2008. Cilostazol for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd003748.
82. Sarangi, S., Srikant, B., Rao, D. V., Joshi, L. & Usha, G. 2012. Correlation between peripheral arterial disease and coronary artery disease using ankle brachial index-a study in Indian population. *Indian Heart Journal*, 64, 2-6.
83. Savji, N., Rockman, C. B., Skolnick, A. H., Guo, Y., Adelman, M. A., Riles, T. & Berger, J. S. 2013. Association between advanced age and vascular disease in different

- arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol*, 61, 1736-43.
84. Schelbert, H. R. 2012. FFR and coronary flow reserve: friends or foes? *JACC Cardiovasc Imaging*, 5, 203-6.
  85. Schuijf, J. D. & Bax, J. J. 2008. CT angiography: an alternative to nuclear perfusion imaging? *Heart*, 94, 255.
  86. Selvin, E. & Erlinger, T. P. 2004. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*, 110, 738-43.
  87. Selvin, E. & Hirsch, A. T. 2008. Contemporary risk factor control and walking dysfunction in individuals with peripheral arterial disease: NHANES 1999-2004. *Atherosclerosis*, 201, 425-33.
  88. Sgura, F. A., Kopecky, S. L., Grill, J. P. & Gibbons, R. J. 2000. Supine exercise capacity identifies patients at low risk for perioperative cardiovascular events and predicts long-term survival. *The American Journal of Medicine*, 108, 334-336.
  89. Sharma, P., Itu, L., Zheng, X., Kamen, A., Bernhardt, D., Suci, C. & Comaniciu, D. 2012. A framework for personalization of coronary flow computations during rest and hyperemia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2012, 6665-8.
  90. Shaw, L. J. & Iskandrian, A. E. 2004. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol*, 11, 171-85.
  91. Sigvant, B., Hasvold, P., Kragsterman, B., Falkenberg, M., Johansson, S., Thuresson, M. & Nordanstig, J. 2017. Cardiovascular outcomes in patients with peripheral arterial disease as an initial or subsequent manifestation of atherosclerotic disease: Results from a Swedish nationwide study. *Journal of Vascular Surgery*, 66, 507-514.e1.
  92. Sigvant, B., Wiberg-Hedman, K., Bergqvist, D., Rolandsson, O., Andersson, B., Persson, E. & Wahlberg, E. 2007. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg*, 45, 1185-91.
  93. Steering Committee, C. 1996. *A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)*. CAPRIE Steering Committee CAPRIE *Lancet* 1996 348 1329 1339 10.1016/S0140-6736(96)09457-3 8918275.
  94. Steg, P. G., Bhatt, D. L., Wilson, P. W., D'agostino, R., Sr., Ohman, E. M., Rother, J., Liao, C. S., Hirsch, A. T., Mas, J. L., Ikeda, Y., Pencina, M. J. & Goto, S. 2007. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *Jama*, 297, 1197-206.
  95. Sumeet, S., Manesh, R. P., Lars, K., Eric, D. P., Deepak, L. B., Gunnar, H. G., Anne-Marie Schjerning, O., William, S. J., Christian, T.-P. & Emil, L. F. 2014. Peripheral artery disease is a coronary heart disease risk equivalent among both men and women: results from a nationwide study. *European Journal of Preventive Cardiology*, 22, 317-325.
  96. Taylor, C. A., Fonte, T. A. & Min, J. K. 2013. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis. *J Am Coll Cardiol*, 61, 2233-41.
  97. Thompson, J. & Smith, G. 2000. Anaesthesia for vascular surgery on the lower limb. *Anaesthesia for Vascular Surgery*, 267-293.

98. Tonino, P. A., Fearon, W. F., De Bruyne, B., Oldroyd, K. G., Leesar, M. A., Ver Lee, P. N., Maccarthy, P. A., Van't Veer, M. & Pijls, N. H. 2010. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol*, 55, 2816-21.
99. Tonino, P. a. L., De Bruyne, B., Pijls, N. H. J., Siebert, U., Ikeno, F., Van `T Veer, M., Klauss, V., Manoharan, G., Engström, T., Oldroyd, K. G., Ver Lee, P. N., Maccarthy, P. A. & Fearon, W. F. 2009. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *New England Journal of Medicine*, 360, 213-224.
100. Topol, E. J. & Nissen, S. E. 1995. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*, 92, 2333-42.
101. Tovey, G. & Thompson, J. P. 2005. Anaesthesia for lower limb revascularization. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 5, 89-92.
102. Tunstall-Pedoe, H., Peters, S. a. E., Woodward, M., Struthers, A. D. & Belch, J. J. F. 2017. Twenty-Year Predictors of Peripheral Arterial Disease Compared With Coronary Heart Disease in the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *J Am Heart Assoc*, 6.
103. Valentine, R. J., Myers, S. I., Inman, M. H., Roberts, J. R. & Clagett, G. P. 1996. Late outcome of amputees with premature atherosclerosis. *Surgery*, 119, 487-93.
104. Vartanian, S. M. & Conte, M. S. 2015. Surgical Intervention for Peripheral Arterial Disease. *Circulation Research*, 116, 1614.
105. Velescu, A., Clara, A., Peñafiel, J., Grau, M., Degano, I. R., Martí, R., Ramos, R., Marrugat, J. & Elosua, R. 2016. Peripheral Arterial Disease Incidence and Associated Risk Factors in a Mediterranean Population-based Cohort. The REGICOR Study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 51, 696-705.
106. Viles-Gonzalez, J. F., Fuster, V. & Badimon, J. J. 2004. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J*, 25, 1197-207.
107. Watson, K., Watson, B. D. & Pater, K. S. 2006. Peripheral arterial disease: a review of disease awareness and management. *Am J Geriatr Pharmacother*, 4, 365-79.
108. Yusuf, S., Sleight, P., Pogue, J., Bosch, J., Davies, R. & Dagenais, G. 2000. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*, 342, 145-53.
109. Zarins, C. K., Taylor, C. A. & Min, J. K. 2013. Computed fractional flow reserve (FFRCT) derived from coronary CT angiography. *J Cardiovasc Transl Res*, 6, 708-14.

## DOKUMENTĀRĀ LAPA

Diplomdarbs „**Kardiovaskulārā riska izvērtējums izmantojot FFR-CT metodi pacientiem ar perifēro artēriju okluzīvu slimību perioperatīvajā periodā**” izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: \_\_\_\_\_  
*(vārds, uzvārds)* *(paraksts)* *(datums)*

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītājs: \_\_\_\_\_  
*(amats, vārds, uzvārds, grāds)* *(paraksts)* *(datums)*

Recenzents: \_\_\_\_\_  
*(amats, vārds, uzvārds, grāds)* *(paraksts)* *(datums)*

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē \_\_\_\_\_  
*(datums)*

Vecākā lietvede Juta Bārtule \_\_\_\_\_  
*(paraksts)*

Diplomdarbs aizstāvēts II līmeņa profesionālās augstākās izglītības studiju programmas „Ārstniecība” Valsts pārbaudījumu komisijas sēdē \_\_\_\_\_ 2018., prot. Nr. \_\_\_\_\_.

Komisijas sekretāre: \_\_\_\_\_  
*(amats, vārds, uzvārds, grāds)* *(paraksts)*