

# 25 gadu pieredzes kvintesence – perkutānās koronārās intervences veidi kreisās vainagartērijas kopējā stumbra ārstēšanā

Andrejs Ērglis, Inga Narbutė, Indulis Kumsārs, Andis Dombrovskis, Dace Sondore, Kārlis Trušinskis, Sanda Jēgere, Ieva Briede, Kristīne Dombrovska, Kārlis Griķis, Aļona Grāve, Kristaps Zariņš, Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca

## Īsumā

Raksta mērķis ir iepazīstināt ar aktualitātēm koronārās sirds slimības invazīvajā ārstēšanā, tostarp jaunu perkutānās koronārās intervences metodi kreisās vainagartērijas kopējā stumbra bifurkāciju bojājumu ārstēšanā, izmantojot ar zālēm pildītus stentus un bioresorbējošas vaskulāras platformas.

Kreisās vainagartērijas jeb koronārās artērijas kopējais stumbrs (LM, angļu val. *left main*), ko mēdz dēvēt arī par dzīvības artēriju, ir nozīmīgākais arteriālais segments kopējā asinsvadu tīklojumā. Koronārās angiogrāfijas laikā nozīmīgus aterosklerotiskus sašaurinājumus šajā lokalizācijā atrod apmēram 4–6% pacientu, bet akūta koronāra sindroma gadījumā – pat 24%. Lielākā daļa pacientu kreisās vainagartērijas kopējā stumbra bojājuma gadījumā ir simptomātiski, ar augstu kardiovaskulāru notikumu attīstības risku, turklāt akūts artērijas slēgums šajā segmentā visbiežāk ir fatāls. Tāpēc koronārās sirds slimības ar LM bojājumu ārstēšana ir izaicinājums gan kardiologiem, gan kardiķirurgiem [1].

Septembrī mēs atzīmēsim 40 gadus kopš pirmās perkutānās transluminālās koronārās balonangioplastikas, ko 1977. gada septembrī veica vācu kardiologs Andreass Grincigs (*Andreas Grüntzig*) Cīrihē, Šveicē [2]. Pirmo 50 gadījumu pieredze liecināja, ka balonangioplastiku vissekmīgāk var veikt pacientiem ar vienas artērijas proksimāliem bojājumiem, tomēr diviem pacientiem ar kreisās vainagartērijas kopējā stumbra bojājumiem balonangioplastika bija nesekmīga gan nepilnīgas stenozes dilatācijas dēļ, jo angiogrāfiski nevarēja precīzi novērtēt slimības izplatību artērijas sienā, gan procedūras radīto komplikāciju dēļ (vienam pacienta procedūras laikā attīstījās miokarda infarkts ar sekojošu nāvi) [3]. Tāpēc ilgstoši pastāvēja viedoklis, ka LM bojājumu ārstēšanā zelta standarts ir

vainagartēriju jeb koronāro artēriju šuntēšanas (KAŠ) operācija un invazīvām ārstēšanas metodēm ir vieta tikai akūtās situācijās.

Gadu gaitā invazīvā ārstēšanas metode jeb perkutāna koronāra intervence (PKI) ir piedzīvojusi ievērojamu evolūciju. Balonangioplastiku vairumā gadījumu ir nomainījuši stentu implantācija. Sākotnēji tie bija parasti metāla stenti (angļu val. *bare metal stent* – BMS), bet mūsdienās arvien vairāk izmantojam jaunākās paaudzes ar zālēm pildītus stentus (angļu val. *drug eluting stent* – DES). Aterosklerotisko plātni mēs varam vizualizēt ne tikai angiogrāfiski, bet arī ar speciālām intravaskulārām attēldiagnostikas metodēm – intravaskulāro ultraskaņu un optisko koherences tomogrāfiju (OCT). Pirms stenta vai mūsdienās biorezorbējošas vaskulāras platformas implantācijas nepieciešamības gadījumā (piemēram, izteikta kalcifikācija) aterosklerotisko plātni iespējams modificēt ar specifiskiem griezošiem baloniem vai rotatoru. Savukārt, PKI beigu rezultāta precīzākai novērtēšanai un optimizācijai tūlīt pēc intervences varam lietot invazīvas attēldiagnostikas metodes, bet ilgtermiņā pacientu novērošanā rekomendējam neinvazīvus testus – ne tikai tradicionālos slodzes testus, bet tuvākā nākotnē, iespējams, arī datortomogrāfijas angiogrāfiju ar matemātiskiem koronārās plūsmas mērījumiem.

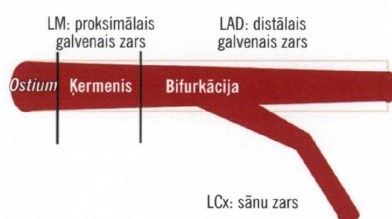
Invazīvās kardioloģijas attīstība ir mainījusi koronārās sirds slimības ārstēšanas vadlīnijas. Kopš 2014. gada Eiropas Kardiologu biedrības miokarda revaskularizāci-

jas vadlīnijās LM bojājumu ārstēšanā gan KAŠ, gan PKI ir vienlīdzīgas pirmās klases rekomendācijas zema anatomiskā un klīniskā riska gadījumā (SYNTAX score  $\leq 22$ ), tomēr augsta anatomiskā un klīniskā riska gadījumā (SYNTAX score  $> 32$ ) priekšroka joprojām dodama KAŠ [4]. Tāpat vadlīnijas akcentē gan sirds komandas lomu pacientu atlasē, gan operatora pieredzi sarežģītu PKI veikšanā.

## Kreisās vainagartērijas kopējā stumbra anatomija

Kreisās vainagartērijas kopējais stumbrs visbiežāk atiet no aortas sinusa virs aortas vārstuļa koronārās viras. Parasti tas ir 1–25 mm garš un tālāk dalās kreisajā priekšējā lejupejošā artērijā (angļu val. *left anterior descending* – LAD) un apļojošajā artērijā (angļu val. *left circumflex* – LCx), tāpēc LM anatomiski izšķir *ostium*, ķermeni un bifurkāciju jeb sazarošanās vietu (skat. 1. attēlu). Šīs artērijas un to zari apasīno lielāko daļu miokarda: kreiso kambari, kambaru starpsienu, priekšējo-laterālo papilāro muskuli, kā arī dod zarus uz kreiso priekškambari un nepilnai pusei populācijas arī uz sinusa mezglu. Aptuveni ceturtdaļā gadījumu no LM atzarojas arī intermediālais zars, veidojot trifurkāciju, un vēl retāk – pat divi intermediānie zari.

### 1. attēls Kreisās vainagartērijas kopējā stumbra anatomija un segmentu klasifikācija



Vairāk nekā 80% gadījumu no visiem LM bojājumiem aterosklerotiskā plātnīte jeb panga lokalizējas bifurkācijā. Tā ir vislielākā bifurkācija koronārajā asinsritē un būtiski atšķiras no citām – ne-LM bifurkācijām [5]:

- LM visbiežāk apasiņo vairāk nekā 50% no kopējās miokarda masas;
- sānu zars, visbiežāk LCx artērija, var būt liela diametra un nereti grūti sasniedzama. Tās oklūzija nav pieļaujama, jo var izraisīt lielas miokarda daļas ishēmiju un akūtu ishēmisku mitrālu mazspēju;
- LM ir vienīgā bifurkācija, kuras proksimālā daļa atiet tieši no aortas;
- proksimālais LM references diametrs parasti ir no 4,5 mm līdz 5,5 mm, kas ir tuvu vai virs šobrīd pieejamo koronāro stentu dilatācijas izmēru robežas;
- LM sazaroties trīs zaros (LAD, LCx un intermediālais zars) jeb trifurkāciju satop aptuveni 10% gadījumu, un tai var būt nepieciešama specifiska ārstēšanas stratēģija;
- bifurkācijas leņķis parasti ir T veidā, kas var ietekmēt ārstēšanas tehniku un prognozi.

Atšķirībā no KAŠ PKI iznākumus būtiski ietekmē LM anatomija. Ja bojājums ir lokalizēts ostiālā vai ķermenī, neskarot LM sazarotās zonu, tad LM PKI ilgtermiņa iznākumi ir labāki, bet, ja LM stenoze ir lokalizēta bifurkācijas zonā, tad ir augstāks gan komplikāciju, īpaši akūta LCx slēguma risks, gan restenozes attīstības risks, īpaši LCx atverē (*ostium*) [6].

## Invasīva ārstēšana vai vainagartēriju šuntēšanas operācija

Kā jau minēts, vēsturiski pirmo LM balonangioplastiku veica A. Grincigs 1978. gadā Šveicē un sākotnēji secināja, ka šī metode nav sekmīga šajos bojājumos. Līdz ar invazīvās kardioloģijas tehnoloģiju attīstību PKI loma LM bojājumu ārstēšanā nostiprinās. PKI un KAŠ efektivitāte un drošums pacientiem ar neaizsargātiem LM bojājumiem ir pētīts vairākos nejausinātos pētījumos.

Nesen publicēta 6 nejausinātu kontrolētu pētījumu (LEMANS, SYNTAX Left, *Baudiot et al*, PRECOMBAT, EXCEL un NOBLE) metaanalīze, kur PKI un KAŠ efektivitāte salīdzināta 4717 pacientiem ar LM bojājumiem. [7] Pēc pirmā gada abās grupās bija līdzīgs kopējo kardiovaskulāro notikumu (nāve, miokarda infarkts, insults) biežums

(PKI 8,5% salīdzinājumā ar KAŠ 8,9%,  $p=0,9$ ), kā arī nāves (PKI 5,4% salīdzinājumā ar KAŠ 6,6%,  $p=0,08$ ) un miokarda infarkta biežums (PKI 3,4% salīdzinājumā ar KAŠ 4,3%,  $p=0,14$ ). PKI grupā statistiski ticami retāk novēroja insultus (PKI 0,6% salīdzinājumā ar KAŠ 1,8%,  $p=0,01$ ), bet biežāk bija veiktas mērķa asinsvada revaskularizācija (angļu val. *target vessel revascularization* – TVR) (PKI 8,7% pret KAŠ 4,5%,  $p < 0,01$ ). Apsekošanā pēc vidēji 5 gadiem abās grupās bija līdzīgs kopējo kardiovaskulāro notikumu biežums (PKI 14,6% pret KAŠ 13,8%,  $p=0,89$ ), nāves (PKI 8% pret KAŠ 7,7%,  $p=0,9$ ), miokarda infarkta (PKI 6,1% pret KAŠ 5%,  $p=0,19$ ) un insulta biežums (PKI 2% pret KAŠ 2,2%,  $p=0,65$ ), tomēr PKI grupā ievērojami biežāk veica TVR (14,5% pret KAŠ 8,9%,  $p<0,01$ ).

Šī metaanalīze apliecina, ka ilgtermiņā PKI ir droša alternatīva KAŠ, tomēr tās Ahileja papēdis joprojām ir atkārtotās mērķa asinsvada revaskularizācijas. Invasīvo kardiologu un kardiokirurgu vidū notiek sprāgs diskusijas, vai šis galapunkts vispār ir būtisks abu metožu salīdzinājumā. Jāteic, ka ar šīm revaskularizācijām mēs saprotam divu veidu intervences. No vienas puses, tās ir revaskularizācijas stenta restenozes vai trombozes dēļ un liecina par PKI drošumu. No otras puses, tās ir revaskularizācijas jebkurā jaunā sašaurinājumā kreisās vainagartērijas (LM, LAD, LCx un to zaru) baseinā. PKI grupā un nereti šīs plānveida intervences ir saistītas ar īslaicīgu hospitalizāciju un labvēlīgu prognozi. Jaunu tehnoloģiju ieviešana invazīvajā kardioloģijā mums var palīdzēt samazināt tikai tās atkārtotās revaskularizācijas, kuras saistītas ar stenta restenozī vai trombozi, savukārt, optimāla medikamentozā terapija, īpaši statīnu lietošana, kombinācijā ar veselīgu dzīvesveidu var mazināt jaunu sašaurinājumu veidošanas risku.

## LM bifurkāciju bojājumu invazīvās ārstēšanas stratēģija: viena vai divu stentu tehnika

Tā kā visbiežāk LM bojājums lokalizējas tā bifurkācijā, tad turpmākā raksta daļā vairāk analizēsim šo bojājumu ārstēšanas iespējas. Bifurkāciju bojājumiem raksturīgas vairākas fenotipiskās variācijas atkarībā no stenozes lokalizācijas jebkurā no artēriju 3 segmentiem (skat. 1. attēlu): galvenā za-

ra proksimālajā daļā (LM), galvenā zara distālajā segmentā (parasti LAD) un sānu zarā (parasti LCx). Ņemot vērā šo sarežģīto anatomiju, bifurkāciju bojājumus var ārstēt ar viena stenta stratēģiju, kur vienīgi galvenais zars tiek stentēts no tā proksimālās līdz distālai daļai pāri sānu zaram, kurā apsverama balonangioplastika un/vai stenta implantācija vienīgi tad, ja angiogrāfiskais rezultāts nav apmierinošs, kā arī ar divu stentu stratēģiju, kur plānoti ar diviem stentiem tiek ārstēti gan galvenais, gan sānu zars.

Ziemeļvalstu bifurkāciju pētījuma (NORDIC I), kurā pamatā iekļāva ne-LM bifurkāciju bojājumus, 5 gadu rezultāti bija līdzīgi abu stratēģiju grupās [8], bet NORDIC I un britu (BBC I) bifurkāciju pētījuma kopējā analīzē viena stenta stratēģija bija saistīta ar mazāku 5 gadu mirstību nekā sistēmiska divu stentu lietošana [9]. Pašlaik trūkst nejausinātu pētījumu ar abu stratēģiju salīdzinājumu LM bojājumos. Korejiešu COBIS II reģistra dati rāda, ka LM bojājumos biežāk nekā ne-LM bojājumos ārsti izvēlas divu stentu stratēģiju. Nozīmīgu kardiovaskulāro notikumu risks ne-LM bojājumos neatšķiras, toties pacientiem ar LM bojājumiem divu stentu lietošana bija saistīta ar augstāku kardiālas nāves, miokarda infarkta un mērķa bojājuma revaskularizācijas neveiksmes risku, un tāpēc LM bojājumos būtu pēc iespējas biežāk jāizvēlas viena stenta stratēģija. [10] Arī *Milan and New-Tokyo* reģistrā pacientiem ar distāliem LM bojājumiem 2 stentu grupā biežāk veica atkārtotu mērķa bojājuma revaskularizāciju, galvenokārt tāpēc, ka LCx atveres daļā veidojās restenoze [11] Pašlaik norisinās divi nejausināti pētījumi (EBC MAIN un DKCRUCH-V) ar mērķi salīdzināt abas ārstēšanas metodes LM bojājumos, tomēr vienmēr pastāvēs pacientu grupa ar īpaši sarežģītiem LM bifurkāciju bojājumiem, kuriem būs jāapsver divu stentu metode vai kāda jauna ārstēšanas tehnika. Līdzšinējā pieredze liecina, ka šajā pacientu populācijā īpaša uzmanība būtu jāpievērš LCx ārstēšanai, lai mazinātu akūta slēguma vai restenozes risku ilgtermiņā sānu zara atverē (*ostium*). Mūsu centra pieredze liecina, ka šīs problēmas risinājums varētu būt gan aterosklerotiskās pangas novērtēšana ar attēldiagnostikas metodēm, tās iepriekšēja sagatavošana ar griezošiem baloniem, kā arī bioresorbējošu vaskulāro platformu izmantošana ar mērķi samazināt metāla stenta klātbūtni šajā zonā.



## Invazīvās intravaskulārās attēl diagnostikas un funkcionālās izmeklēšanas metodes

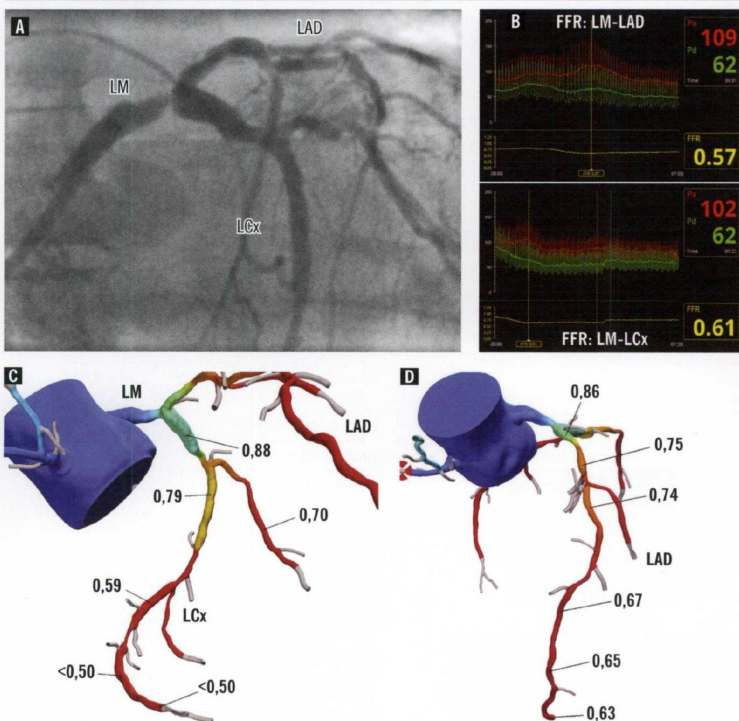
Intravaskulārās attēl diagnostikas metodes, piemēram, intravaskulārā ultraskaņa (IVUS), optiskā koherences tomogrāfija (OCT), ļauj analizēt aterosklerotiskās pārgāzības morfoloģiju (fibroze, kalcinoze) un izteiktību galvenajā un sānu zarā, kvalitatīvi un kvantitatīvi raksturot lūmena un artērijas sienas anatomiskās struktūras un to izmērus (diametrus, laukumus, tilpumus), pieņemt lēmumu par divu stentu metodes nepieciešamību. Vairāki IVUS parametri, piemēram, samazināts minimālais lūmena laukums stentā intervences beigās, atlieku stenoze references segmentā, nepilnīga stenta ekspansija, trombi un disekcijas ir saistīti ar paaugstinātu restenozes un stenta trombozes risku. Main-COMPARE multicentru re-

ģistrā, veicot LM stentēšanu ar DES, 3 gadu mirstība, veicot procedūru IVUS kontrolē, bija mazāka nekā angiogrāfijas kontrolē (4,7% pret 16,0%;  $p=0,048$ ). [12]

Frakcionētās plūsmas rezerves (angļu val. *fractional flow reserve* – FFR) mērījumus izmanto hemodinamiski nozīmīgu stenožu identifikācijā, lai izšķirtos par nepieciešamību veikt PKI. Mūsdienās kā ishēmijas robežvērtību visbiežāk definē FFR vērtību 0,80 un bojājumos, kur  $FFR < 0,80$ , rekomendē veikt revaskularizāciju. Vēsturiski FFR mēra invazīvās koronarogrāfijas laikā. Taču pašlaik arvien lielāku popularitāti gūst neinvazīva diagnostikas metode *HeartFlow* (Redwood City, Kalifornija, ASV), kas vienlaikus spēj noteikt vainagartērijas sašaurinājuma anatomisko un hemodinamisko nozīmīgumu. Šī jaunā tehnoloģija balstās uz aterosklerozes un vaskulārās bioloģijas zinātniskajiem pētījumiem, kurus veicis lat-

**Kreisās vainagartērijas kopējā stumbra bojājuma hemodinamiskās nozīmes novērtēšana ar invazīviem un neinvazīviem FFR mērījumiem**

2. attēls



Koronārā angiogrāfija vizualizē LM bifurkācijas stenozi (A), un invazīvie FFR mērījumi norāda uz tās hemodinamisko nozīmību gan galvenajā zarā, gan sānu zarā (B). Šim pacientam veikta arī datortomogrāfijas angiogrāfija. Matemātiski aprēķinātie FFR-CT norāda uz hemodinamiski nozīmīgu stenozi gan sānu zarā (C), gan galvenajā zarā (D).

viešu izcelsmes angiokirurgs un zinātnieks profesors Kristaps Zariņš kopā ar patologu profesoru Seimūru Glagovu (*Seymour Glagov*) Čikāgas universitātē (1976–1993) un vēlāk Stenforda universitātes Zariņa laboratorijā kopā ar mehānikas bioinženieri Čārlzu Teiloru (*Charles Taylor*). Pacientam no datortomogrāfijas angiogrāfijas datiem tiek veidoti trīsdimensiju koronārās asinsrites anatomiskie modeļi ar simulētu koronāro asinsplūsmu, kas ļauj matemātiski aprēķināt FFR-CT vērtību. Latvijas Kardioloģijas centrā pašlaik norisinās pētījums, kurā FFR-CT precizitāte tiek salīdzināta ar invazīviem FFR mērījumiem LM bojājumos (skat. 2. attēlu), sākotnējie dati liecina par augstu invazīvi un neinvazīvi mērīto FFR mērījumu korelāciju.

## Griezošais balons

Griezošajam balonam (angļu val. *cutting balloon* – CB) ir īpaši asmeņi, tāpēc atšķirībā no parastā balona tas mazāk traumē artērijas sienā, bet vairāk modificē pašu aterosklerotisko plātni. Rezultātā iespējams iegūt lielāku artērijas lūmenu un samazināt artērijas sienas plīsumu jeb disekcijas risku. CB radītās disekcijas ir mazākas un vieglāk kontrolējamas.

CB ir pirmā un pagaidām vienīgā ierīce, kurā kombinēti parastās (konvencionālās) balonangioplastikas elementi un mikroķirur-

ģijas potenciālās iespējas. Šo balonu virsmā izvietoti 3–4 asmeņi, kas ir 5 reizes asāki par jaunu ķirurģisko skalpeli. Asmeņu garums ir 6, 10 vai 15 mm, bet augstums 0,010". Radiāli izvietotie asmeņi, veicot inflāciju angioplastikas laikā, iegriež aterosklerotisko plātni un asinsvada sienā. Savukārt parastās angioplastikas laikā dilatācijas spēks uz asinsvada sienā darbojas 360°, augstais spiediens rada nekontrolējamus plīsumus (disekcijas), radot labus apstākļus *neointima* hiperplāzijai un atkārtotai restenozei. Turpretī CB asmeņi rada dilatācijas spēku tikai 3–4 asinsvada sienas vietās, tādējādi ievērojami samazinot asinsvada sienas barotraumu. (Skat. 3. attēlu.)

Griezošā balona teorētiskā priekšrocība ir salīdzinoši maz pēta klīniskos pētījumos. REDUCE II pētījumā CB lietošana ne-LM bojājumos pirms metāla stenta (BMS) implantācijas bija saistīta ar mazāku restenozes un atkārtotu revaskularizāciju risku salīdzinājumā ar BMS implantāciju pēc parastā balona predilatācijas. [13] Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Kardioloģijas centrā veicām Rīgas bifurkāciju reģistra un NORDIC I un II pētījumu viena centra analīzi ar mērķi analizēt plāksnes modifikācijas drošumu un efektivitāti, izmantojot griezošo balonu pirms galvenā zara stentēšanas un/vai sānu zara intervences bifurkāciju bojājumos 556 pa-

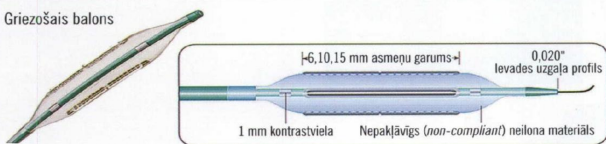
cientiem. [14] Primārie gala iznākumi bija kardiāla nāve, miokarda infarkts, stenta tromboze, mērķa bojājuma revaskularizācija (angļu val. *target lesion revascularisation* – TLR) un mērķa asinsvada revaskularizācija 8 mēnešu apsekošanas laikā. Tika konstatēts, ka TLR bija retāk grupā, kurā tika izmantots griezošais balons (attiecīgi ar CB 5,3% pret bez CB 11,0%;  $p=0,021$ ). Latvijas Kardioloģijas centrā indikācijas CB lietošanai ir bifurkācijas stenozes, ostiāli bojājumi, izteikti kalcinēti bojājumi un kreisās vainagartērijas kopējā stumbra stenozes.

## Bioresorbējamošās vaskulārās platformas

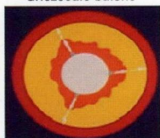
Bioresorbējamošās vaskulārās platformas jeb karkasa (angļu val. *bioresorbable vascular scaffolds* – BVS) implantācija ir jauns koncepts, kas veic ar zālēm pildīta stenta funkciju: artērijas sienas atbalstu un zāļu nogādi bez metāla stentam raksturīgiem ilgtermiņa ierobežojumiem. Metāla stents potenciāli ierobežo ķirurģiskas revaskularizācijas iespēju nākotnē, traucē pilnvērtīgi veikt neinvazīvus vainagartēriju attēldiagnostikas izmeklējumus (datortomogrāfijas angiogrāfiju un magnētisko rezonansi), kā arī maina artēriju fizioloģiju un anatomiju. Pilnīgi bioresorbējamo platforma spēj mehāniski balstīt vainagartēriju vajadzīgo laika periodu, bet tad pakāpeniski uzsūcas, atbrī-

3. attēls | Griezošā balona uzbūve. Parastā balona un griezošā balona ietekme uz artērijas sienā

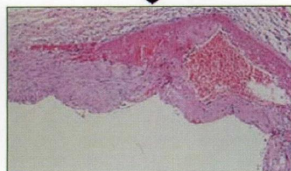
Griezošais balons



Griezošais balons



Parastais balons



1. tabula | Pacientu demogrāfiskais un klīniskais raksturojums (n=46)

| Raksturojums                                    | Apkopojums  |
|-------------------------------------------------|-------------|
| Vecums ± SD                                     | 65,6 ± 8,9  |
| Kopējais holesterīns mmol/L ± SD                | 4,0 ± 0,94  |
| Zema blīvuma holesterīns mmol/L ± SD            | 2,24 ± 0,82 |
| Izsviedes frakcija ± SD                         | 57,07 ± 9,2 |
| Vīrieši, n (%)                                  | 34 (73,9)   |
| Arteriālā hipertensija, n (%)                   | 44 (95,7)   |
| Dislipidēmija, n (%)                            | 40 (87,0)   |
| Cukura diabēts, n (%)                           | 6 (13)      |
| Smēķēšana, n (%)                                | 13 (28,3)   |
| Ģimenes anamnēzē kardiovaskulāra slimība, n (%) | 12 (26,1)   |
| Vecs miokarda infarkts, n (%)                   | 14 (30,4)   |
| PKI anamnēzē, n (%)                             | 21 (45,7)   |
| KAŠ anamnēzē, n (%)                             | 0 (0)       |
| Hroniska sirds mazspēja, n (%)                  | 29 (63,0)   |
| Perifēro artēriju slimība, n (%)                | 6 (13,0)    |
| Stabila slodzes stenokardija, n (%)             | 46 (100)    |



vojot vainagartēriju no svešķermeņa klātbūtnes, rezultātā saglabājot normālu asinsvada fizioloģiju. [15]

## Jauna ārstēšanas stratēģija – ar zālēm pildīta stenta un biresorbējošas vaskulāras platformas sinerģija īstu LM bifurkāciju bojājumos

Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Kardioloģijas centrā pašlaik norisinās atklāts, prospektīvs, secīgs nejaušināts viena centra pilotpētījums, kurā tiek pētīta jauna ārstēšanas stratēģija – intravaskulārās ultraskaņas (IVUS) vadīta un optiskās koherences tomogrāfijas (OCT) optimizēta divu stentu metode (*Mini-crush* vai *T-stent*), izmantojot everolimu izdalošu platīna-hroma koronāro stentu (DES, *Synergy*) ar bioabsorbējošu polimēra pārklājumu galvenajā zarā (LM-LAD) un bioresorbējošu vaskulāru platformu (BVS, *Absorb*) sānu zarā (LCx artērijas *ostium*). Pētījuma hipotēzes ir:

- neaizsargātu LM īstu bifurkācijas bojājumu ārstēšana, izmantojot jauno metodi, ir droša un efektīva, un agrīnie rezultāti ir līdzvērtīgi (*non-inferior*) vēsturiskiem pētījumiem ar divu stentu izmantošanu;
- ilgtermiņa rezultāti neaizsargātu LM īstu bifurkācijas bojājumu ārstēšanai ar DES un BVS kombināciju būs labāki nekā vēsturiskos 2 stentu pētījumos.

### Pētījuma pacientu raksturojums

No 2012. gada novembra līdz 2017. gada maijam kopumā pētījumā iekļāvām 46 stabilas slodzes stenokardijas pacientus, kuriem bija plānota kreisās vainagartērijas stumbra īstu bifurkāciju bojājumu perkutāna koronārā intervence divu stentu tehnikā. Pacientu vidējais vecums bija 65 gadi, no kuriem 73,9% bija vīrieši. Dominējošie kardiovaskulārie riska faktori bija arteriālā hipertensija (95,7%), dislipidēmija (87,0%) un smēķēšana (28,3%). Cukura diabētu (neinsulinējamu) novēroja 13% pacientu, ģimenes anamnēzē kardiovaskulāra slimība bija 26,1%. 63% pacientu novēroju hronisku sirds mazspēju ar vidēji saglabātu kreisā kambaru izsviedes frakciju (IF  $57,07 \pm 9,2\%$ ). Nav datu par statīnu terapiju pirms pētījuma, bet vidējais zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ZBLH) līmenis bija  $2,24 \text{ mmol/L}$ . Anamnēzē miokarda infarkts bija 30,4% pacientu, un 45,7% iepriekš veikta perkutāna koronārā intervence. Perifēro artēriju slimība bija 13% pētījuma dalībnieku. (Skat. 1. tabulu.)

### Procedūras raksturojums

No 46 procedūrām 65,2% veica caur *a. femoralis*, izmantojot 7 Fr ievadslūžas 73,9% gadījumos. 93,5% pacientu pirms intervences tika veikta IVUS. Aterosklerotiskā plātnīte tika modificēta ar CB predilatāciju galvenajā zarā LM-LAD 80,4% un sānu zarā LCx 80,4% gadījumos. IVUS kontrolē vidējais CB diametrs sānu zarā  $3,19 \pm 0,33 \text{ mm}$ , kamēr pacientiem bez IVUS kontroles tas bija  $2,83 \pm 0,28 \text{ mm}$ ,  $p=0,077$ .

*Synergy* stenta LM-LAD galvenajā zarā tika implantēts 91,3% pacientu (4 pacientiem izmantoti citi jaunākās paaudzes DES). Visiem pacientiem sānu zarā implantēja *Absorb* bioresorbējošo vaskulāro platformu *Mini-crush* 69,6% vai *T-stent* 30,4% gadījumos.

Simultāna divu balonu postdilatācija (angļu val. *Final kissing*) veikta 91,3% gadījumos, un apmēram 90% gadījumos veikta IVUS un OCT galvenajā un sānu zarā rezultāta optimizācijai. Procedūra bija sekmīga visos 46 gadījumos. (Skat. 2. tabulu.)

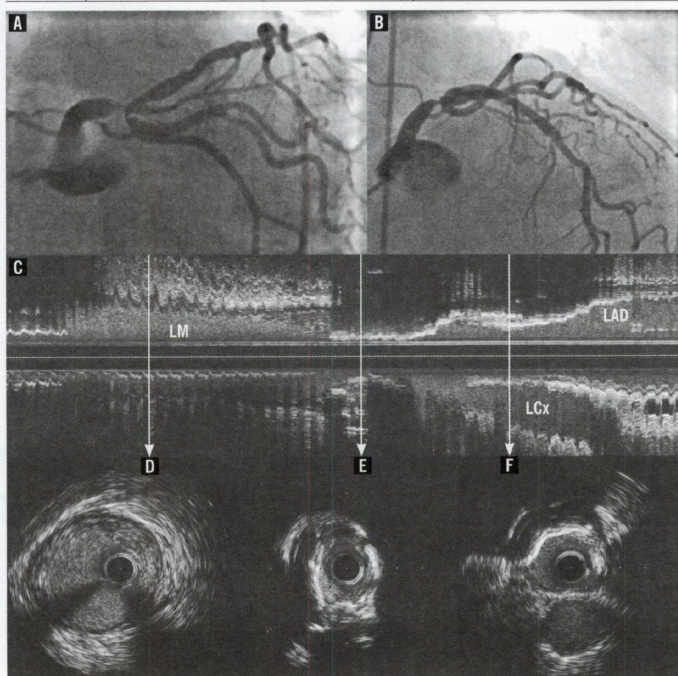
2. tabula | Perkutānas koronārās intervences raksturojums (n=46)

| Raksturojums                                 | Apkopojums   |
|----------------------------------------------|--------------|
| A. <i>radialis</i> pieeja, n (%)             | 16 (34,8)    |
| A. <i>femoralis</i> pieeja, n (%)            | 30 (65,2)    |
| 7 Fr ievadslūža, n (%)                       | 34 (73,9)    |
| Pirms intervences IVUS galvenajā zarā, n (%) | 43 (93,5)    |
| Pirms intervences IVUS sānu zarā, n (%)      | 43 (93,5)    |
| Pirms intervences OCT galvenajā zarā, n (%)  | 4 (8,7)      |
| Pirms intervences OCT sānu zarā, n (%)       | 4 (8,7)      |
| CB predilatācija LM-LAD, n (%)               | 37 (80,4)    |
| Vidējais CB diametrs, mm ± SD                | 3,36 ± 0,29  |
| CB predilatācija LCx, n (%)                  | 37 (80,4)    |
| Vidējais CB diametrs, mm ± SD                | 3,17 ± 0,34  |
| Stenta veidi:                                |              |
| T-stent, n (%)                               | 14 (30,4)    |
| Mini-Crush, n (%)                            | 32 (69,6)    |
| Stents LM-LAD                                |              |
| Synergy, n (%)                               | 42 (91,3)    |
| Promus Element, n (%)                        | 1 (2,2)      |
| Promus Premiere, n (%)                       | 1 (2,2)      |
| Biofreedom, n (%)                            | 1 (2,2)      |
| Xience V, n (%)                              | 1 (2,2)      |
| Vidējais LM/LAD stenta garums, mm ± SD       | 22,52 ± 7,34 |
| Vidējais LM/LAD stenta diametrs, mm ± SD     | 3,80 ± 0,28  |
| Vidējais Absorb stenta garums, mm            | 15,83 ± 4,83 |
| Vidējais Absorb stenta diametrs, mm          | 3,11 ± 0,37  |
| Final kissing balona dilatācija, n (%)       | 42 (91,3)    |
| Pēc intervences IVUS galvenajā zarā, n (%)   | 41 (89,1)    |
| Pēc intervences IVUS sānu zarā, n (%)        | 41 (89,1)    |
| Pēc intervences OCT galvenajā zarā, n (%)    | 42 (91,3)    |
| Pēc intervences OCT sānu zarā, n (%)         | 42 (91,3)    |
| Komplikācijas procedūras laikā, n (%)        | 5 (11,1)     |
| Disekcija, kas piesegta ar stentu, n (%)     | 2 (2)        |
| Disekcija, kuru nepiesedz ar stentu, n (%)   | 1 (1)        |
| Cirkšņa hematoma, n (%)                      | 2 (2)        |
| Procedūras veiksmīgs iznākums, n (%)         | 46 (100)     |

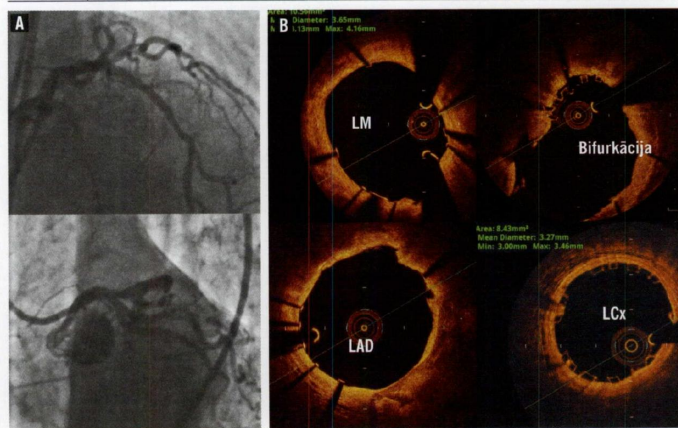
## Pacientu iedalījums apakšgrupās

Pētījuma protokolā bija paredzēts vispirms veikt aterosklerotiskās plātnītes modifikāciju ar griezošo balonu abos zaros, implantēt ar zālēm pildītu stentu Synergy galvenajā zarā un BVS Absorb platformu sānu zarā, pēc tam veikt postdilatāciju atsevišķi abos zaros ar nepakļāvīga materiāla (angļu val. *non-compliant* – NC) balonu vai vienlaikus divu simultānu balonu postdilatāciju ar *final kissing* metodi. Pirms un pēc procedūras rekomendēja veikt IVUS/OCT attēldiagnostikas mērījumus PKI materiālu izmēru korektai izvēlei (skat. 4. attēlu), kā arī stenta/bioresorbējamo platformas implantācijas rezultāta optimizācijai (skat. 5. attēlu). Pieejas vieta (caur a. *radialis* vai a. *femoralis*) un vadītājzondes izmērs (6 vai 7 Fr) tika

4. attēls | Nozīmīgs LM bojājums angiogrāfiski (A,B) ar kalcinētu morfoloģisko raksturojumu IVUS attēlos (C – garengriezums, D, E, F – šķēsgriezumi) pirms intervences



5. attēls | LM intervence ar DES un BVS sinerģiju – angiogrāfiskais (A) un OCT rezultāts (B) tūlīt pēc intervences



izvēlēti pēc operējošā ārsta ieskatiem.

Stingri pēc pētījuma protokola tika veiktas 25 procedūras (54%) – A apakšgrupa, 12 procedūras (26%) – B apakšgrupa) veiktas ar nelielu deviāciju no protokola, t.i., sānu zars ārstēts pēc protokola ar CB predila-

tāciju un BVS implantāciju, bet galvenajā zarā neveica CB predilatāciju un/vai implantēja citu DES, nevis Synergy. C apakšgrupā iekļāvām 9 pacientus (20%), kuriem pirms BVS implantācijas sānu zarā netika veikta CB predilatācija.



3. tabula | Pirmā gada rezultāti (n=46)

| Raksturojums                                            | Apkopojums |
|---------------------------------------------------------|------------|
| Mirstība, n (%)                                         | 0 (0)      |
| Kardiāla nāve, n (%)                                    | 0 (0)      |
| Miokarda infarkti, n (%)                                | 1 (2,2)    |
| Atkārtota revaskularizācija mērķa bojājuma vietā, n (%) | 9 (19,6)   |
| LM-LAD DES restenoze, n (%)                             | 2 (4,3)    |
| LCx BVS restenoze, n (%)                                | 7 (15,2)   |
| Stenta tromboze (LCx BVS), n (%)                        | 1 (2,2)    |
| Nozīmīgi kardiovaskulāri notikumi, n (%)                | 9 (19,6)   |

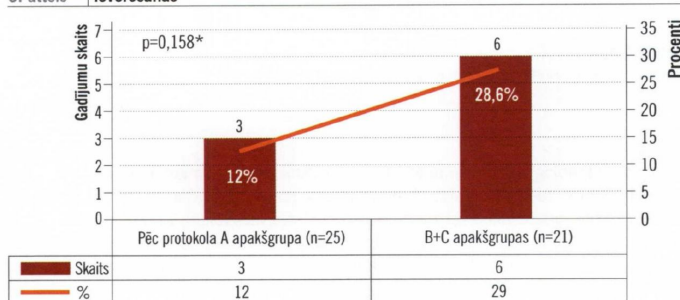
## Novērošana pēc procedūras un viena gada kopējie rezultāti

Vidējais apsekojuma laiks bija 12,1 ± 3,1 mēneši. Angiogrāfisks apsekojums veikts 89,1% (n=41) un telefoniska aptauja 10,9% (n=5) gadījumu. Gada laikā nozīmīgus kardiovaskulārus notikumus (nāve, kardiāla nāve, miokarda infarkts, mērķa bojājuma revaskularizācija un stenta tromboze) novēroja 9 pacientiem (19,6%), kur visos gadījumos (19,6%) bija atkārtotas revaskularizācijas mērķa bojājuma vietā, no tām LCx BVS restenozes septiņos gadījumos (15,2%) un LM-LAD divas restenozes (4,3%). Viena akūta stenta tromboze LCx BVS 26 dienas pēc stenta implantācijas (veikta arī revaskularizācija), tomēr rezultātā attīstījās Q miokarda infarkts. (Skat. 3. tabulu.) Lai gan A apakšgrupā, kurā procedūra tika veikta pēc protokola, nozīmīgu kardiovaskulāru notikumu biežums bija retāks nekā pārējās grupās (B+C), šī atšķirība nebija statistiski ticama – attiecīgi 3 (12%) pret 6 (28,6%), p=0,158. (Skat. 6. attēlu.)

## Literatūra

1. Tamburino C. Left Main Coronary Artery Disease. A Practical Guide for the Interventional Cardiologist. Springer, c2009. 126p.
2. Grünzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. Lancet 1978;1:263.
3. Grünzig AR, Senning A, Siegenhafer WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. N Engl J Med. 1979 Jul 12;301(2):61-8.
4. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/ACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2014 Oct 1;35(37):2541-619.
5. Lassen JF, Holm NR, Banning A, et al. Percutaneous coronary intervention for coronary bifurcation disease: 11th consensus document from the European Bifurcation Club. Eurointervention. 2016 May 17;12(1):38-46.
6. Valgimigi M, Malaguti P, Rodriguez-Granillo GA, et al. Distal left main coronary disease is a major predictor of outcome in

6. attēls | Viena gada kardiovaskulāro notikumu biežums atkarībā no PKI protokola ieviešanas



Šis ir unikāls pētījums Latvijas un pasaulē mērogā, jo līdz šim nav publicēti pētījumi, kuri apskatītu kreisās vainagarērijas stumbra bifurkāciju ārstēšanu, veicot ar zālēm pārklāta stenta implantāciju galvenajā zarā un bioresorbējošās platformas implantāciju sānu zarā, tādēļ to interpretācija ir sarežģīta. Vispirms jānosver, ka jaunā ārstēšanas metode ir droša. Lai gan nelabvēlīgus kardiovaskulārus notikumus novēroja 19,6% pacientu, pamatā tie bija saistīti ar atkārtotu mērķa bojājuma revaskularizāciju (19,6%), visbiežāk bioresorbējošās platformas restenozes dēļ LCx atverē (ostium) (15,2%). S. Kana (S.-J. Kang) un kolēģu publikācijā restenozes biežums viena centra pētījumā Korejā pacientiem ar LM bifurkāciju bojājumiem un divu stentu stratēģiju bija 25,4%, ar dominējošo lokalizāciju LCx atverē (23,7%). [16]

Kā pētījuma trūkumu var minēt mazo pacientu skaitu un pētījuma dizainu – netika izmantota nejausīnašana. Turpmākiem pētījumiem ir nepieciešama lielāka pacientu grupa, kur rūpīgi sagatavota asinsvadu gultne (IVUS kontrolē), adekvāts metāla stents

un bioabsorbējošās platformas izmērs un precīza postdilatacija, beigu rezultātu optimizējot OCT kontrolē. Nepieciešams arī turpināt pacientu ilgtermiņu apsekošanu, jo mūsu hipotēze paredz, ka, bioresorbējošai platformai uzsūcoties un artērijai atjaunojot savu dabisko fizioloģisko gultni, ārstēšanas rezultāti varētu būt labāki nekā pacientiem ar divu metāla DES implantāciju.

## Secinājumi

Perkutānā koronārā intervence kreisās vainagarērijas kopējā stumbra ārstēšanā ir droša alternatīva vainagarēriju šuntēšanas operācijai pacientiem ar zemu un mērenu klīniski anatomisko risku (SYNTAX score). Sekmīgas intervences stūrakmeņi ir pareiza pacientu atlase, intravaskulāro attēldiagnostikas metožu izmantošana, aterosklerotiskās plātnītes (pangas) sagatavošana, atbilstošas stentēšanas tehnikas izvēle, lai optimizētu gan procedūras, gan ilgtermiņa rezultātus. Bioresorbējošo platformu izmantošana kopējā stumbra bojājumos jāturpina pētīt nejausīnātos klīniskos pētījumos.

- patients undergoing percutaneous intervention in the drug-eluting stent era: an integrated clinical and angiographic analysis based on the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) and Taxus-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registries. J Am Coll Cardiol. 2006 Apr 18;47(8):1530-7.
7. Testa L, Latib A, Bollati M, et al. Unprotected left main revascularization: Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass. An updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS One. 2017 Jun 28;12(6):e0179060.
8. Maeng M, Holm NR, Erglis A, et al. Long-term results after simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: Nordic Bifurcation Study 5-year follow-up results. J Am Coll Cardiol. 2013 Jul 2;62(1):30-4.
9. Behan MW, Holm NR, de Belder AJ, et al. Coronary bifurcation lesions treated with simple or complex stenting: 5-year survival from patient-level pooled analysis of the Nordic Bifurcation Study and the British Bifurcation Coronary Study. Eur Heart J. 2016 Jun 21;37(24):1923-8.
10. J Song YB, Hahn JY, Yang JH, et al. Differential prognostic impact of treatment strategy among patients with left main versus non-left main bifurcation lesions undergoing percutaneous coronary intervention: results from the COBIS (Coronary Bifurcation Stenting) Registry II. JACC Cardiovasc Interv. 2014 Mar;7(3):255-63.
11. Takagi K, Naganuma T, Chieffo A, et al. Comparison Between 1- and 2-Stent Strategies in Unprotected Distal Left Main Disease: The Milan and New-Tokyo Registry. Circ Cardiovasc Interv. 2016 Nov;9(11).
12. Park SJ, Kim YH, Park DW, et al. Impact of intravascular ultrasound guidance on long-term mortality in stenting for unprotected left main coronary artery stenosis. Circ Cardiovasc Interv. 2009 Jun;2(3):167-77.
13. Ozaki Y, Yamaguchi T, Suzuki T, et al. Impact of cutting balloon angioplasty (CBA) prior to bare metal stenting on restenosis. Circ J. 2007 Jan;71(1):1-8.
14. Erglis A, Narbutė I, Strengė K, et al. EMJ Int Cardiol. 2013;1:64-69.
15. Waksman R. Biodegradable stents: they do their job and disappear. J Invasive Cardiol. 2006;18(2):70-4. 2) Ernst, Bulum. New generations of drug-eluting stents - a brief review. EMJ Int Cardiol. 2014;1:100-106.
16. Kang SJ, Ahn JM, Song H, et al. Comprehensive intravascular ultrasound assessment of stent area and its impact on restenosis and adverse cardiac events in 403 patients with unprotected left main disease. Circ Cardiovasc Interv. 2011 Dec 1;4(6):562-9.