

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Gitana Zuozienė

**MIOKARDO REVASKULIARIZACIJOS, TAIKANT
SMŪGINĖS BANGOS TERAPIJĄ, EFEKTYVUMO
VERTINIMAS DAUGIALYPĖS (MULTIMODALIOS)
VAIZDINĖS DIAGNOSTIKOS METODAIS**

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, medicina (06 B)

Vilnius, 2013

Disertacija rengta 2008-2013 metais Vilniaus universitete, Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose.

Mokslinis vadovas –

Prof. Aleksandras Laucevičius (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina 06 B)

TURINYS

SANTRUMPOS.....	5
1.ĮVADAS.....	8
2.TYRIMO TIKSLAS.....	12
3.TYRIMO UŽDAVINIAI.....	12
4.MOKSLINĖ DARBO REIKŠMĖ IR NAUJUMAS.....	13
5.GINAMIEJI TEIGINIAI.....	14
6.LITERATŪROS APŽVALGA.....	14
6.1.Gydymo smūgine banga atsiradimo istorija.....	14
6.2.Teorinis metodo pagrindimas.....	17
6.2.1.Azoto oksido vaidmuo angiogenezėje.....	17
6.2.2.Matrikso metaloproteinazės įtaka aterosklerozės vystymuisi.....	18
6.2.3.Endotelio funkcija angiogenezės procese	19
6.2.4.„Šlyties efekto“ sukūrimas.....	19
6.3.Smūginės bangos eksperimentiniai darbai in vitro.....	20
6.4.Smūginės bangos eksperimentiniai darbai in vivo.....	21
6.5.MSBT palyginimas su kitais regeneracinės terapijos metodais	22
6.5.1.Mankšta.....	22
6.5.2.Naujų medikamentų taikymas..	23
6.5.3.Transmuralinė revaskuliarizacija lazeriu.....	25
6.5.4.Angiogenezė.....	26
6.5.5.Išorinė kontrapulsacija.....	28
6.5.6.Nugaros smegenų stimuliacija.....	29
6.5.7.Neurostimuliacija.....	30
6.5.8.Plačiausiojo nugaros raumens panaudojimas.....	30
6.6.Iki šiol atliktų klinikinių tyrimų, taikant smūginės bangos terapiją, rezultatai.....	31
6.7.Literatūros apžvalgos apibendrinimas.....	40
7.TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODIKA.....	40
7.1.Tiriamieji.....	41

7.2.Miokardo smūginės bangos terapijos tyrimo eiga ir metodika.....	51
7.3.Naudoti statistiniai metodai.....	57
8.TYRIMŲ REZULTATAI.....	57
8.1.Pasirinkti daugialypio vaizdinimo rodikliai miokardo smūginės bangos terapijos efektyvumui vertinti.....	57
8.2.Demografinės tiriamųjų charakteristikos.....	58
8.3.Rodiklių (klinikinių ir daugialypės vaizdinės diagnostikos) prieš ir po MSBT palyginimas.....	64
8.4.Ryšys tarp rodiklių ir nustatyto AKS pokyčio.....	69
8.5.Kairiojo skilvelio duomenų pokyčiai normų atžvilgiu.....	74
8.6.Rodiklių pokyčiai prieš ir po MSBT grupėse.....	74
8.7.Rodiklių palyginimai grupėse pagal KS IF medianą.....	80
9.REZULTATŲ APTARIMAS.....	85
10.IŠVADOS.....	91
11.LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	92
12.SPAUSDINTI DARBAI.....	104
13.KONFERENCIJOSE SKAITYTI PRANEŠIMAI.....	109
14.APIE AUTOREŲ.....	109

SANTRUMPOS

ADMA	asimetrinis dimetil-L-argininas
AKJO	vainikinių arterijų apeinamųjų jungčių suformavimo operacija
AKS	arterinis kraujo spaudimas
ATP	adenozintrifosfatas
BPD	bendrasis perfuzijos defektas
CCS	Kanados širdies ir kraujagyslių draugija (<i>angl.</i> Canadian Cardiovascular Society)
cGMP	ciklinis guanidinmonofosfatas
CKMB	kreatinkinazės širdies izofermentas
DDD	didelės dobutamino dozės
DKM	dobutamino krūvio mėginys
DVA	dešinioji vainikinė arterija
DVI	dobutamino echokardiografijos vertinimo indeksas
ECHOKG	echokardiograma
EKG	elektrokardiografija
EKS	elektrokardiostimuliatorius
ES	Europos Sąjunga
eNOS	endogeninio azoto monoksido sintazė
F kl	funkcinė klasė
FDA	Maisto ir vaistų administracija (<i>angl.</i> Food and Drug Administration)
FGF	fibroblastų augimo faktorius
g	gramas
Gd	gadolinis
GDST	galutinis diastolinis skilvelio tūris
GSST	galinis sistolinis skilvelio tūris
IF	ištūmimo frakcija
IK	išorinė kontrapulsacija
IŠL	išeminė širdies liga
JAV	Jungtinės Amerikos Valstijos

JŠ	kairiosios vainikinės arterijos juosiančioji šaka
KA	krūtinės angina
kg	kilogramas
KOG	koronarografija
KS	kairysis skilvelis
Yu	asinhroniškumo indeksas, paremtas audinių doplerio metodika
KSSD	kairiojo skilvelio sistolinė disfunkcija
KŠL	koronarinė širdies liga
KVA	kairioji vainikinė arterija
MDD	mažos dobutamino dozės
MI	miokardo infarktas
mm	milimetras
mmol	milimolis
MMP	matrikso metaloproteinazė
MPa	megapaskalis
MPRKT	miokardo perfuzijos radionuklidinė kompiuterinė tomografija
MR	magnetinis rezonansas
MRT	magnetinio rezonanso tomografija
ms	milisekundė
MSBT	miokardo smūginės bangos terapija
MV	mitralinis vožtuvas
µg	mikrogramas
ND	nėra duomenų
NYHA	Niujorko širdies asociacija (<i>angl.</i> New Yor Heart Association)
NO	azoto oksidas (<i>angl.</i> nitric oxide)
NOS	azoto oksido sintazė (<i>angl.</i> nitric oxide synthase)
NPV	neigiama prognostinė vertė
NSS	nugaros smegenų stimulatorius
PKI	perkutaninė koronarinė intervencija
PMP	pažeisto miokardo plotas
PTŠ	kairiosios vainikinės arterijos priekinė tarpkilvelinė šaka

PV	prieširdžių virpėjimas
r	koreliacijos koeficientas
RT	randinio audinio transmuralumas
SB	smūginė banga
SD	standartinis nuokrypis (<i>angl.</i> standard deviation)
SSFP	nusistovėjusi laisva būseną (<i>angl.</i> steady-state free precession)
SSR	suminis skirtumo rodiklis
ST	smūginis tūris
SPECT	vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija (<i>angl.</i> single-photon emission computed tomography)
ŠKL	širdies ir kraujagyslių ligos
ŠMRT	širdies magnetinio rezonanso tomografija
ŠN	širdies nepakankamumas
ŠRT	širdies resinchronizacinė terapija
TRL	transmuralinė revaskuliarizacija lazeriu
T	tesla
TID	transciendentinė išeminė dilatacija
UG	ultragarsas
V	vena
VEGF	kraujagyslių endotelio augimo faktorius (<i>angl.</i> vascular endothelial growth factor)
VEM	veloergometrija
VUL	Vilniaus Universiteto ligoninė

1. ĮVADAS

Tiriamos problemos aktualumas

Išeminė širdies liga (IŠL) yra viena iš pagrindinių ligotumo ir mirtingumo priežasčių Europoje ir Pasaulyje.

Lietuvos gyventojų mirties priežasčių struktūra jau daugelį metų nekinta. Trys pagrindinės mirčių priežastys – širdies ir kraujagyslių ligos (ŠKL), piktybiniai navikai ir išorinės priežastys. Nuo ŠKL 2010 m. mirė daugiau nei pusė, t.y. 56,1 proc., nuo piktybinių navikų – 19,3 proc., o nuo išorinių priežasčių – 9,6 proc. visų mirusiųjų. Lietuvoje 2010 m. mirė 21536 vyrai arba 1409,9 iš 100 000, o tai, palyginti su 2009 m., 292 vyrais mažiau. Daugiausia vyrų mirė nuo ŠKL (47,0 proc.). Net trečdalis visų mirusių vyrų mirė nuo išeminės širdies ligos (IŠL) (30,4 proc.), 9,7 proc. nuo cerebrovaskulinių ligų. Vyrų mirtingumo nuo ŠKL rodiklis 2010 m. buvo 663,2/100 000 vyrų (2009 m. – 651,2/100 000 vyrų). Lietuvoje 2010 m. mirė 20584 moterys, t.y. 1,9 proc. daugiau, palyginti su 2009 m. Moterų mirtingumo rodiklis 2010 m. buvo 1170,0/100 000 moterų, 2009 m. – 1131,3/100 000 moterų. Daugiausia moterų (65,6 proc.) mirė nuo ŠKL. Net 41,6 proc. visų mirusių moterų mirė nuo išeminės širdies ligos, 17,8 proc. nuo cerebrovaskulinių ligų. Lietuvoje nuo ŠKL moterų mirė 767,2 iš 100 000 [13].

Širdies ir kraujagyslių ligos buvo ir tebėra pagrindinė Lietuvos ir kitų ES šalių žmonių mirčių priežastis. Standartizuoto mirtingumo nuo ŠKL rodiklis 2009 m. Lietuvoje buvo vienas iš blogiausių ES (blogesnė padėtis tik Rumunijoje ir Bulgarijoje). Remiantis Statistikos departamento duomenimis, 2010 m. Lietuvoje nuo ŠKL mirė 23 627 asmenys (56,1 proc. visų mirusiųjų) [13].

Nors standartizuoto mirtingumo rodiklis per 1997–2009 m. laikotarpį beveik nepakito, tačiau gyventojų mirčių skaičius 100 000 gyventojų, beveik visą aptariamąjį laikotarpį (iki 2008 m.) augo.

Mirtingumo dėl ŠKL dinamika iš esmės kartoja vidutinės tikėtinos gyvenimo trukmės dinamikos ciklą (1997–2000 m. ir 2008–2009 m. rodikliai gerėja, 2001–2003 m. – nesikeičia, o 2004–2007 m. – blogėja). Lietuvos gyventojų mirtingumo dėl kraujotakos sistemos ligų tendencija smarkiai skyrėsi nuo ES šalių vidurkio, Lietuvos ir ES-27, ES-15, ar ES-12 šalių mirtingumo rodiklių skirtumas nuolat didėjo Lietuvos nenaudai [13].

Didžioji gyventojų, sergančių kraujotakos sistemos ligomis, dalis yra vyresni nei 45 metų, o daugiau nei 75 proc. mirusiųjų nuo šių ligų buvo vyresni nei 60 metų. Galima matyti, kad pagal amžiaus grupes Lietuvos standartizuoto mirtingumo rodiklių tendencijos primena ES-12 šalių rodiklių vidurkius, tačiau Lietuvos ir ES-15 šalių rodiklio skirtumai gana dideli. Lietuvoje mirtingumo nuo šių ligų rodikliai ES-15 šalių vidurkį labiausiai viršija 30–44 m. amžiaus grupėje. Dažniausiai miršta vyresni nei 74 metų amžiaus asmenys – šioje amžiaus grupėje mirusiųjų nuo kraujotakos sistemos ligų Lietuvos rodiklis beveik 2,4 kartus didesnis atitinkamą vidutinį ES-15 šalių rodiklį [13].

Ekspertų vertinimu, ŠKL lemia apie ketvirtadalį pirminio suaugusiųjų neįgalumo atvejų ir yra dažna nedarbingumo ir su juo siejamų ekonominių nuostolių priežastis. Lietuvoje širdies ir kraujagyslių ligomis serga daugiau nei 20 procentų suaugusiųjų. Vertinant tiek pagal absoliučius, tiek pagal santykinius skaičius, Lietuvoje hospitalizacijos dažnis dėl kraujotakos ligų yra vienas iš didžiausių Europoje [13].

Remiantis Statistikos departamento duomenimis, 2009 m. Lietuvoje nuo miokardo infarkto mirė 1216 žmonių. Daugiau kaip 76 proc. mirusiųjų nuo miokardo infarkto buvo vyresni nei 74 metų, o didžioji dalis susirgusių – vyresni nei 44 metų. Remiantis Statistikos departamento ir Sveikatos informacijos centro duomenimis, per 2001–2004 m. sergančiųjų miokardo infarktu skaičius buvo pradėjęs didėti, bet 2004 m. stabilizavosi, iki 2004 metų grėsmingai augęs mirusiųjų skaičius taip pat ėmė mažėti ir nuo 2004 iki 2009 m. sumažėjo apie 17 proc. Sergamumo miokardo infarktu stabilizavimas ir mirtingumo mažėjimas galėtų būti priskirtas prie

sėkmingesnių pastarojo laiko sveikatos sistemos pasiekimų [13] ir prevencijos programų vykdymo. „Rytų ir pietryčių Lietuvos gyventojų sergamumo ir mirštamumo nuo širdies ir kraujagyslių ligų mažinimo modernizuojant ir optimizuojant sveikatos priežiūros sistemos infrastruktūrą bei teikiamas paslaugas“ projektas sukuria prielaidas visoms sveikatos priežiūros įstaigoms tolygiai didinti savo veiklos efektyvumą atliekant širdies ir kraujagyslių ligų prevenciją, diagnostiką, gydymą bei reabilitaciją. Asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programa skirta vyrų nuo 40 iki 55 metų ir moterų nuo 50 iki 65 metų širdies ir kraujagyslių ligų prevencijai.

EUROASPIRE – tai pirminės ir antrinės prevencijos projektas, kurį vykdo Europos kardiologų organizacija ir aštuonių Europos šalių specialistai kardiologai. Pagal šį projektą 22-jose Europos šalyse atliekami širdies ligomis sergančių pacientų gyvenimo būdo, rizikos veiksnių ir gydymo metodų taikymo tyrimai. Paskutinio 2006–2007 m. atlikto tyrimo tikslas buvo nustatyti, kaip kasdienėje klinikinėje praktikoje įgyvendinamos bendrosios Europos organizacijų parengtos širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) prevencijos rekomendacijos. Šis tyrimas parodė, kad Europoje yra didžiulis potencialas pagerinti prevencijos standartus ir sumažinti sergamumo ir mirtingumo nuo ŠKL rizikas [13]. Kaip nurodoma pagrindinėje tyrimo išvadoje, širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis sergančių pacientų nesveikas gyvenimo būdas rūpesčių kelia daugiausiai, nes iki šiol rūkančiųjų skaičius reikšmingiau nekinta ir nuolat daugėja nutukusių asmenų, turinčių padidintą arterinį kraujo spaudimą (AKS) ir dislipidemiją [58].

Lietuvos sveikatos programos 2020 projekto siekiniai yra pailgėjusi vidutinė sveiko gyvenimo trukmė ir vidutinė tikėtina gyvenimo trukmė: iki 2020 m. vidutinė sveiko gyvenimo trukmė Lietuvoje turėtų pailgėti ne mažiau kaip dvejais metais, o bendroji vidutinė tikėtina gyvenimo trukmė pasiekti 76 metų amžiaus ribą.

Įgyvendinant Lietuvos sveikatos programą ir pasiekus ES-12 šalių 2009 m. mirtingumo rodiklių lygmenį, potencialiai daugiausia gyvybių

išsaugoti padės ŠKL prevencija ir kontrolė. Nuo ŠKL sukeltų mirčių siektinas išsaugoti gyvybių skaičius: 2011–2015 m. – 3 838; 2016–2020 m. – 11 518; iš viso 15 357 [58].

Lietuvos sveikatos programos 2020 metmenyse [58] nurodytos pagrindinės sveikatos sistemos plėtros kryptys:

- sveikatos stiprinimo;
- ligų prevencijos, sergamumo ir mirtingumo mažinimo;
- sveikatos priežiūros vadybos ir finansavimo tobulinimo;
- sveikatos priežiūros paslaugų prieinamumo, kokybės ir saugos gerinimo.

Šie uždaviniai į programą įtraukti siekiant užtikrinti kokybiškesnę ir efektyvesnę sveikatos priežiūrą, geresnę sveikatos priežiūros paslaugų ir medikamentinių priemonių prieinamumą, įdiegti modernias, įrodymais pagrįstas asmens ir visuomenės sveikatos technologijas [58].

Tai skatina ieškoti racionalaus IŠL gydymo.

Pastaruoju metu klinikinėje praktikoje, be medikamentinio gydymo, yra du pagrindiniai vainikinės kraujotakos atkūrimo metodai – perkutaninės koronarinės intervencijos (PKI) ir aortokoronarinių jungčių suformavimo operacija (AKJO).

Dabar kuriami nauji širdies kraujotakos atkūrimo metodai, kuriuos ateityje ketinama pritaikyti kasdienėje praktikoje. Vienas iš angiogenezę skatinančių metodų yra miokardo smūginės bangos terapija (MSBT).

MSBT– tai naujas atkuriamojo / regeneracinio gydymo būdas, galintis tapti revaskuliarizacijos alternatyva, nes kamieninių ląstelių pritaikymas tokiais tikslais tebėra tiriamas. MSBT metu naudojamos žemo dažnio mechaninės bangos, kurioms veikiant, pagerinama širdies perfuzija ir sukuriamas kraujagyslių tinklas. Tokios bangos pirmą kartą medicinoje buvo pritaikytos inkstų akmenims skaldyti maždaug prieš 20 metų [15].

MSBT tyrimai pradėti atlikti su pacientais, kuriems diagnozuota labai pažengusi išeminė širdies liga, lydima III–IV klasės krūtinės anginos (KA) pagal Kanados klasifikaciją (CCS), yra trijų vainikinių arterijų liga,

kartais su kairės vainikinės arterijos kamieno stenoze. Šiems pacientams anksčiau atliktos angioplastikos ir stentavimo procedūros arba viena ar kelios aortokoronarinių jungčių suformavimo operacijos, tačiau KA atsinaujino, todėl nuolatos skiriamos maksimalios toleruojamos nitratų dozės. Tačiau krūtinės anginos epizodai kartojasi kelis kartus per dieną minimalaus fizinio krūvio metu ar net ramybėje.

Pasaulyje šis gydymo metodas tik pradedamas taikyti ir pirminės patirties sukaupta tik nedaugelyje klinikų.

Iki 2008 m. VUL Santariškių klinikose išemine širdies liga (IŠL) sergantys pacientai buvo gydomi standartiniais metodais: medikamentais, PKI ir vainikinių arterijų apeinamųjų jungčių suformavimo operacija.

2008 m. Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose labai pažengusia išemine širdies liga sergančių pacientų gydymui, be medikamentinio ir invazinių gydymo metodų, pradėta taikyti ir MSBT.

2. TYRIMO TIKSLAS

Optimizuoti miokardo revaskuliarizacijos, taikant smūginės bangos terapiją, protokolą, įvertinti metodo saugumą ir efektyvumą, pagrindžiant ne tik klinikiniais, bet ir objektyviais daugialypės (multimodalinės) vaizdinės diagnostikos kriterijais, pacientams, sergantiems toli pažengusia išemine širdies liga ir dažna krūtinės angina.

3. TYRIMO UŽDAVINIAI

1. Įvertinti klinikines stabilios krūtinės anginos charakteristikas prieš ir po gydymo.
2. Širdies magnetinio rezonanso tyrimu įvertinti kairiojo skilvelio išstūmimo frakciją, kairiojo skilvelio tūrius, rando išplitimą ir storį prieš ir po gydymo.

3. Dobutamino echokardiografijos tyrimu vertinti miokardo gyvybingumą prieš ir po gydymo.
4. Miokardo perfuzijos radionuklidinės kompiuterinės tomografijos tyrimu įvertinti miokardo rezervą prieš ir po gydymo.
5. Įvertinti miokardo smūginės bangos terapijos efektyvumą įvairių amžiaus grupių pacientams, o taip pat priklausomai ir nuo prieš gydymą esančios patologijos išreikštumo
6. Įvertinti miokardo smūginės bangos terapijos poveikį arteriniam kraujo spaudimui.
7. Kompleksiškai įvertinti naujų širdies vaizdinės diagnostikos metodų informatyvumą regeneracinės terapijos, taikant miokardo smūginės bangos terapiją, efektyvumui nustatyti.

4. MOKSLINĖ DARBO REIKŠMĖ IR NAUJUMAS

1. Miokardo smūginės bangos terapijos gydymo metodika Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose pirmą kartą buvo pritaikyta ir tirta ne tik Lietuvoje, bet ir Baltijos šalyse, ir anksčiau nei daugelyje Europos šalių.
2. Tarptautinėje medicinos literatūroje yra skelbta duomenų apie nedideles pacientų grupes (8-25 pacientai). Autorių išvadose nuolat pabrėžiama, jog darbų rezultatai turi būti patikslinti tiriant didesnes pacientų imtis. Mes ištyrėme 40 pacientų. Tai viena iš didžiausių pacientų imčių, o ir duomenų patikimumas didžiausias.
3. Pirmąkart būklei prieš ir po gydymo MSBT įvertinti naudotas širdies magnetinio rezonanso tyrimas, kuris dabar pasaulyje yra auksinis standartas širdies raumens pokyčiams vertinti. Mūsų duomenys pateikiami su širdies magnetinio rezonanso tyrimo duomenimis.
4. Tai didžiausia grupė, kuriai prieš ir po gydymo MSBT atliktas echokardiografinis dobutamino krūvio testas.

5. Tyrimo pagrindu sukurtas optimalus pacientų tyrimo prieš ir po miokardo smūginės bangos terapijos efektyvumo vertinimo algoritmas, besiremiantis daugialypio vaizdinimo tyrimais, kuris jau taikomas Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose. Šio algoritmo pagrindu nustatyta, kokiems pacientams šis gydymo būdas bus naudingiausias.

6. Atveriamos naujos galimybės išplėsti indikacijas šiam gydymui taikyti.

5. GINAMIEJI TEIGINIAI

1. Miokardo smūginės bangos terapija yra naujas, vaizdine diagnostika kontroliuojant atliekamas, neinvazinis regeneracinės terapijos būdas toli pažengusiai išeminei širdies ligai gydyti.
2. Miokardo smūginės bangos terapija yra efektyvus ir saugus gydymo būdas toli pažengusiai išeminei širdies ligai gydyti.
3. Objektīvūs daugialypės širdies vaizdinės diagnostikos kriterijai leidžia nustatyti šio gydymo metodo efektyvumą.
4. Kompleksinis daugialypės vaizdinės diagnostikos kriterijų vertinimas pagrindžia šio metodo efektyvumą.

6. LITERATŪROS APŽVALGA

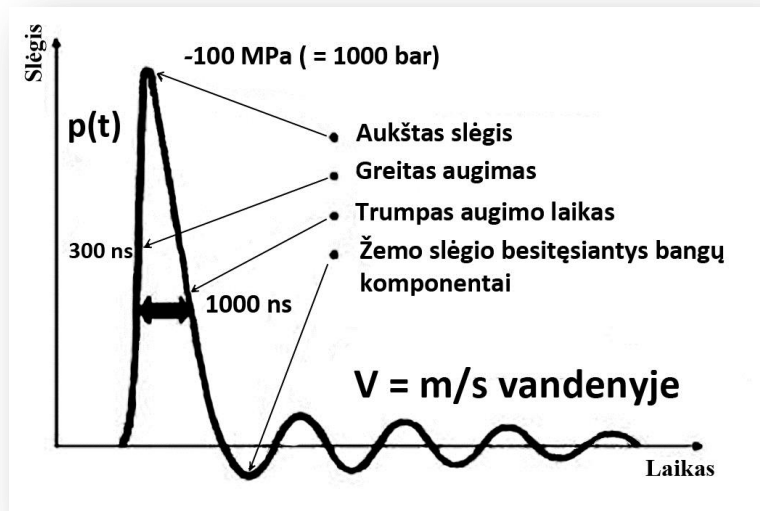
6.1. Gydymo smūgine banga atsiradimo istorija

Per Antrąjį pasaulinį karą inžinieriai, dirbę Dornier gamykloje Vokietijoje, tyrinėjo tankų įgulos sužalojimų pobūdį ir pastebėjo, kad stipriam smūgiui pataikius į tanko vamzdį metalo paviršiumi sklinda banga, primenanti ultragarso bangą [110]. Smūgio bangos poveikis žmogaus audiniams pirmą kartą pastebėtas sprognus bombai, kai nukentėjusiesiems prasidėjo plaučių kraujavimas, nors išorinių sužeidimo požymių nebuvo [110]. Vieno iš minėtų inžinierių žmona sumanė šį smūgio bangos poveikį pritaikyti skaldyti inkstų akmenims.

Smūginės bangos charakteristikos

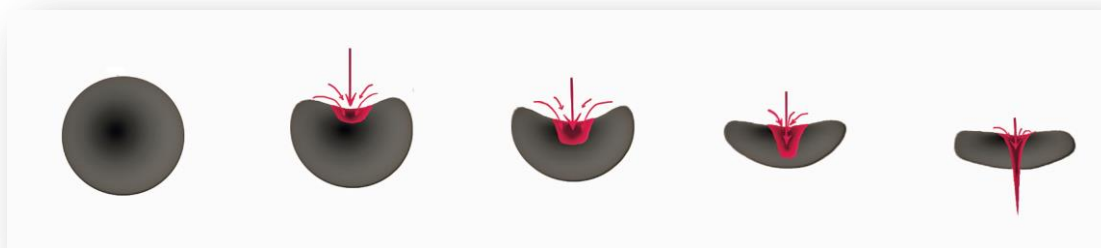
Smūginės bangos, naudojamos medicinoje, yra akustinių bangų impulsai, panašūs į ultragarsą, joms būdingas labai aukštas slėgis (100 MPa), trumpas augimo laikas ir žemo slėgio besitęsiantys bangų komponentai (1 pav.).

1 pav. Smūginės bangos charakteristikos



Smūginės bangos generuoja trumpalaikę jėgą akustiniuose paviršiuose ir gali suformuoti įdubimą, tokiu būdu siunčiamas stiprus impulsas, sukiantis įdubusių burbuliukų asimetrinį sukritimą (2 pav.).

2 pav. Smūginės bangos poveikis paviršiui



Smūginės bangos – tai žemo intensyvumo mechaniniai impulsai, perduodami atitinkamo generatoriaus ir nukreipti į reikiamą vietą. Energijos tankis nuo 0,003–0,890mJ/mm². Šios bangos gali būti nukreiptos ir sufokusuotos į reikiamą žmogaus organizmo vietą be jokios invazinės procedūros. Terapinis poveikis lokalus ir apima iki 1cm² [110].

Energijos lygiai gali būti įvairūs: urologijoje akmenims skaldyti naudojamos 900 Bar, ortopedijoje uždegimo malšinimo poveikiui sukelti naudojamos 400 Bar, o kardiologijoje angiogenezei skatinti naudojamos 100 Bar slėgio bangos [15].

Smūgio bangos poveikis audiniams Vokietijoje buvo tyrinėjamas nuo 1968 iki 1971 m. Sumanymas pritaikyti ją terapijai pradėtas plėtoti 1970 m. Miunchene. Tyrimai iš pradžių buvo atliekami su gyvūnais. 1980 m. ten pat Miunchene litotripsija, panaudojus smūginę bangą, buvo gydomas pirmas pacientas, sergantis inkstų akmenlige. Litotriptorius buvo pavadintas „Dornier HM1“ [15].

Tulžies akmenų litotripsija pradėta 1985 m. irgi Miunchene. Dabar jau daugiau nei trisdešimt metų inkstų akmenų litotripsija yra auksinis akmenligės gydymo standartas. Per procedūrą ypatingos aukštos energijos akustinės bangos, kurias sukuria litotriptorius, nukreipiamos tiksliai į šlapimo takuose esantį akmenį ir jį suskaldo. Paprastai jam sutrupinti prireikia nuo kelių šimtų iki trijų tūkstančių smūgių. Tai užtrunka iki 40 minučių. Vieni akmenys greitai subyra skaldomi pirmą kartą, kiti tik aptrupa.

1986 m. G.Haupt atliko smūginės bangos poveikio kauliniam audiniui eksperimentus [37,105,106]. Nuo 1993 m. smūginė banga pradėta

taikyti ortopedijoje ilgųjų kaulų lūžiams [1,2,12,22], peties sąnario tendinitams [78], alkūnės sąnario epikondilitams [78], proksimaliniams fasciitams [104], trochanteriniams bursitams gydyti, Achilo sausgyslių patologijai [17], skeleto raumenų patologijai gydyti [103]. 2007 m. Schaden pritaikė smūginės bangos terapiją minkštųjų audinių žaizdoms gydyti [84]. 2008 metais Vienoje (Austrija) MSBT buvo taikyta galūnėms gydyti ir buvo stebėtas kraujotakos galūnėse pagerėjimas ir komplikacijų, susijusių su venos paėmimu, sumažėjimas [25,104].

Žurnale *Circulation* 1999 m. buvo paskelbti pirmieji nefrakcine (gydymui atsparia) krūtinės angina sergančių pacientų gydymo, panaudojant smūginę rezultatai [14,84].

Stabilią krūtinės anginą sukelia širdies raumenyje sutrikusi deguonies tiekimo ir jo poreikio pusiausvyra. Krūtinės anginos gydymo esmė yra atkurti šią pusiausvyrą sustiprinant širdies raumens kraujotaką arba sumažinant miokardo deguonies poreikį [26].

Kaip minėta, 2008 m. Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose šiuo metodu pradėti gydyti pacientai, sergantys išemine širdies liga lydima refrakcinės KA. Tai pirmas centras Baltijos šalyse ir regione, be įprastos, praktiškai naudojantis ir tokią gydymo metodiką. Dabar pasaulyje yra tik 18 centrų, naudojančių šią metodiką gydyti pacientams, sergantiems išemine širdies liga ir refrakcine KA.

6.2. Teorinis metodo pagrindimas

6.2.1 Azoto oksido vaidmuo angiogenezeje

Azoto oksidas (NO) yra labai universali molekulė, kuri atlieka svarbų vaidmenį nervų, imuninėje, širdies ir kraujagyslių sistemose [38,94]. NO produkuoja keletą tipų ląstelių. L-argininas yra nepakeičiama aminorūgštis ir biocheminis azoto oksido pirmtakas, jo poveikis vazodilatacijai, angiogenezei, neurotransmisijai buvo tirtas per įvairius eksperimentus ir kliniškai [18]. Nors veikimo mechanizmas, paaiškinantis, kaip L-argininas padidina NO sintezę ir pagerina sklerozuotų kraujagyslių sienelių būklę, iki

šiol nepakankamai ištirtas [33]. Manoma, kad jo veikimas pirmiausia susijęs su L-arginino ir jo darinio asimetrinio dimetil-L-arginino (ADMA), endogeninio eNOS inhibitoriaus, konkurencija [3].

Ciklinis guanidinmonofosfatas (cGMP) yra nepaprastai veiksmingas ir natūralus azoto oksido poveikio efektorius kraujagyslių sienelėse.

Kita junginių klasė, atrasta ištyrus subtilius azoto oksido veikimo mechanizmus, yra kalio kanalų, priklausomų nuo adenzintrifosfato (ATP), aktyvikliai. Suaktyvinus citoplazmos guanilciklazę, padidėja viduląstelinis cGMP kiekis ir sumažėja citozolinio kalcio (Ca^{2+}) [28,99]. Šio poveikio esmė – lygiųjų raumenų atsipalaidavimas [88]. O proceso galutinis rezultatas – išplėstos periferinės ir širdies vainikinės arterijos [32,109].

Azoto oksido sintezę galima stimuliuoti medikamentais: tai būtų tiesioginiai donoriai nitratai ir netiesioginiai [116] – fosfodiesterazės-V inhibitoriai (sildenafilis), KATP kanalo aktyvikliai (nikorandilis).

Klinikiniai stebėjimai, pagrindžiantys vazodilataciją ir angiogenezės procesą smūginės bangos poveikio zonoje, paskatino iškelti hipotezę, kad smūginė banga stimuliuoja NO gamybą. Italijos mokslininkai atliko bandymus in vitro, kuriems panaudojo *v.umbilicalis* endotelio ląsteles (HUVEC), ir pastebėjo, kad SB (smūginė banga) aktyvina NO gamybą [64,67].

Taivano mokslininkai 2008m. tyrė triušio sausgyslių neovaskuliarizaciją, naudodami smūginę bangą. Kad galėtų patvirtinti neovaskuliarizaciją, tyrėjai mikroskopiškai ir imunohistocheminiu būdu ištyrė angiogenezės žymenis – endotelio augimo faktorių ir NO sintetazę ir įrodė, kad neoangiogenezėje dalyvauja įvairūs mediatoriai/transmitteriai. Aptiktas ląstelių proliferacijos antigenas įrodė endotelio proliferaciją [72].

6.2.2 Matrikso metaloproteinazės įtaka aterosklerozės vystymuisi

Matrikso metaloproteinazės (MMP) yra didelė proteolizinių fermentų grupė, sudaryta iš daugiau nei 20 endopeptidazių, ardančių jungiamąjį audinį ir tarpląstelinį matriksą (kolageną, proteoglikanus, elastiną ir

kitus jungiamojo audinio elementus), ir sukelti jungiamojo audinio remodeliavimąsi įprastinėmis biologinėmis sąlygomis [49,55]. Pripažinta, kad kraujagyslių remodeliavimas yra lemiamas kraujagyslių aterosklerozės ir restenozės veiksnys [31]. Neabejojama, kad MMP reguliacijos sutrikimas, sukiantis per didelę ar per mažą MMP gamybą, gali lemti kraujagyslių remodeliavimosi bei aterosklerozės eigą ir baigtį [92].

6.2.3 Endotelio funkcija angiogenezės procese

Endotelis – viensluoksnis plokščiasis epitelis, išklojantis širdies, kraujagyslių, limfagyslių vidinį paviršių [32]. Endotelis suvienija ir palaiko daugelį biologinių funkcijų: reguliuoja koaguliacijos ir fibrinolizės pusiausvyrą [91], sužadindamas imuninę sistemą turi įtakos adhezijos aktyvinimui; palaiko noradrenalino ir 5-hidroksitriptamino, angiotenzino I ir bradikinino susidarymo pusiausvyrą [28]. Be to, endotelis reguliuoja kraujagyslių lygiųjų raumenų veiklą išskirdamas juos atpalaiduojančias medžiagas azoto oksidą, prostaglandinus, hiperpolarizuojantį faktorių ir kraujagyslių lygiuosius raumenis sutraukiančias medžiagas, t. y. endoteliną, superoksidą, tromboksaną [32,39].

6.2.4 „Šlyties efekto“ sukūrimas

Mechaninis smūginės bangos poveikis endoteliui sukelia vadinamąjį „šlyties efektą“ (*angl.* shear stress), atliekantį svarbų vaidmenį aterosklerozės patogenezėje. Šlytis atsiranda gravitacijos jėgai stumiant audinius viena kryptimi, o trinties jėgai verčiant judėti priešinga kryptimi, arba nepaklusti gravitacijos sukeltam judėjimui [42]. Šlyties jėgos veikimo kryptis kraujagyslėje sutampa su skysčio (kraujo) judėjimo kryptimi, todėl šlyties jėgos stiprumas tiesiog proporcingas greičiui ir atvirkščiai proporcingas kraujagyslės skersmens kubui. Tokiu būdu net ir nedidelis kraujagyslės skersmens sumažėjimas turi reikšmingos įtakos šlyties jėgos stiprumui [65]. Vienas iš pagrindinių fiziologinių dirgiklių, skatinančių NO gamybą, yra šlyties jėgos, kurias sukuria pagreitėjusi kraujo tėkmė. Proporcingai

veikiančioms jėgoms endotelio ląstelės išskiria atitinkamą NO kiekį, dėl to išsiplėčia kraujagyslės.

Tai vadinama nuo endotelio priklausoma dilatacija. Ten, kur šlyties jėgos veikia silpniausiai, mažiau išskiriama NO, daugiau ekspresuojama adhezijos molekulių, išskiriama augimo faktorių ir aktyvinamas uždegiminis procesas. Tačiau azoto oksido gamyba nukenčia ir ten, kur veikia itin stiprios šlyties jėgos ir sukeliamas mechaninis endotelio pažeidimas. Pastoviai veikiant šlyties jėgai, daugėja matricinės ribonukleorūgšties (mRNR), koduojančios NO-sintazę [3]. Buvo pastebėta, kad pagerėjus kraujotakai kapiliaruose, didėja šlyties jėga, o kartu, didėja kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus kiekis (VEGF) [34,95]. Per eksperimentus buvo pastebėta, kad didėjant VEGF kiekiui atsiranda daugiau naujų kapiliarų [10,96].

6.3 Smūginės bangos eksperimentiniai darbai in vitro

S.R. Young su bendradarbiais įrodė, kad panaudojus $0,1 \text{ V/cm}^2$ stimuliuojamas naujų kraujagyslių formavimasis žiurkėms. P.Reher su bendraautoriais įrodė, kad smūgine banga paveikus žmogaus ląsteles, padidėja angiogenezės faktorių (VEGF, fibroblastų augimo faktoriaus, interleukino-8) gamyba. A. Aicher nustatė, kad veikiant smūginei bangai, daugėja angiogenezės faktorių, kurie į išemijos zoną pritraukia cirkuliuojančias kamienines ląsteles, todėl didina tokio gydymo veiksmingumą [110].

S.Mariotto su bendraautoriais pastebėjo, kad mažo intensyvumo smūginės bangos terapija skatina azoto oksido (NO) produkciją, nes aktyvinama endotelio NO-sintazė (eNOS). Molekuliniiais tyrimais pavyko nustatyti, kad eNOS aktyvinimas, NO gausėjimas ir uždegimą mažinantis poveikis susijęs su transkripcijos branduolio faktoriaus kapa B (NF-kapaB) deaktyvacija ir eNOS defosforilinimu [62,63].

Yra tikimybė, kad veikiant smūginei bangai iš vandenilio peroksido ir L-arginino nedalyvaujant fermentams gali būti susintetinama NO, nors šis mechanizmas mokliškai dar neišanalizuotas.

C. J. Wang atlikęs keletą tyrimų pastebėjo, kad veikiant poslinkio efektui išsiskiria 62 biologiškai aktyvios medžiagos ir įrodė, kad smūginės bangos terapija gali paskatinti neoangiogenezę, pagerinančią kraujotaką. Per eksperimentus buvo pastebėtas naujų kraujagyslių augimas jau po 4 smūginės bangos terapijos savaitių ir efektas buvo stebimas dar 12 savaitių [103,108].

6.4 Smūginės bangos eksperimentiniai darbai in vivo

Japonijos mokslininkai Y. Ito, K. Ito su kolegomis atliko eksperimentą in vivo. Jie pademonstravo smūginės bangos terapijos efektyvumą kiaulių hibernuojančiam miokardui. Keturias savaites kiaulėms buvo siaurinama kairės vainikinės arterijos juosianti šaka (JŠ), sukeliant lėtinę išemiją, bet nesukeliant miokardo infarkto. Po 4 savaitių smūginės bangos terapijos pagrindinės grupės gyvūnams regioninė kraujotaka pagerėjo nuo $1,0 \pm 0,2$ iki $1,4 \pm 0,3$ ml/min., o kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KS IF) buvo atkurta: KS IF padidėjo nuo 51 ± 2 iki 62 ± 2 proc.; $p < 0,01$. O kontrolinės grupės gyvūnams patikimai nepagerėjo. Autoriai taip pat pabrėžė, kad taikant smūginės bangos terapiją nekilo aritmijų, o troponino I padidėjimo nepastebėta [44].

Japonijos mokslininkai atliko eksperimentą sukėlę kiaulėms ūminį miokardo infarktą [69,70]. Įvykus kairiojo skilvelio remodeliacijai, jie pritaikė smūginės bangos terapiją, kuri buvo atliekama trečią parą po įvykusio miokardo infarkto. Duomenis palygino su kontroline grupe. Tiriamosios grupės gyvūnų buvo didesnė KS IF 42 ± 1 proc., o kontrolinės grupės– 32 ± 1 proc. ($p < 0,001$). Taip pat tiriamosios grupės gyvūnų statistiškai patikimai pagerėjo miokardo kraujotaka toje zonoje, kapiliarų tankis buvo didesnis. Panašų eksperimentą su kiaulėmis atliko ir T.Uwatoku su bendraautoriais [99].

Kinijos mokslininkai įrodė, kad miokardo šoko terapija gali ženkliai pagerinti kairiojo skilvelio remodeliavimą po ūminio miokardo infarkto [91]. Jie nustatė, kad žemo dažnio smūginės bangos terapija stimuliuoja angiogenezės procesą. Matrikso metaloproteinazės (MMP) sistema ir šios sistemos inhibitoriai nustatyti kaip svarbūs skilvelio remodeliacijai

reguliuojantys veiksniai. Kiaulių matrikso metaloproteinazės sistema buvo tirama po sukkelto miokardo infarkto prieš ir po atliktos miokardo smūginės bangos terapijos procedūros. Buvo iširtos 25 kiaulės, suskirstytos į 3 grupes: (1) taikyta MSBT terapija, (2) kontrolinė grupė ir (3) fiktyvios operacijos grupė. Kiaulės buvo gydomos pagal standartinę schemą. Po mėnesio buvo atliktas angiografinis kairiojo skilvelio remodeliacijos vertinimas. Kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus aktyvinimas, matrikso metaloproteinazė 1, matrikso metaloproteinazė 2 ir 1mRNA buvo nustatyti imunohistocheminiu būdu. Rezultatai parodė, kad smūginė banga gali efektyviai skatinti angiogenezės procesą, sužadindama angiogenezės veiksnius ir veikdama regioninę miokardo mikrocirkuliaciją.

D.Zimpfer atliko eksperimentą su žiurkėmis, norėdamas įrodyti MSBT įtaką išeminio ŠN gydymui [111].

A.Askari su bendraautoriais žiurkėms sukėlė miokardo infarktą, perrišęs dešiniąją vainikinę arteriją, suleido kamieninių ląstelių į infarkto zoną ir nustatė KS funkcijos pagerėjimą [7].

H.Shimokava su bendraautoriais atliko eksperimentą su kiaulėmis, kurioms taikė SB terapiją gydydamas lėtinę išemiją [88].

6.5 MSBT palyginimas su kitais regeneracinės terapijos metodais

6.5.1 Mankšta

Mankštos, skatinančios kolateralinės kraujotakos vystymąsi, esant refrakterinei išemijai, veiksmingumas vertinamas prieštaringai. Jei nėra reikšmingos kraujagyslės stenozės, nesusidaro reikiamas spaudimo gradientas, gerinantis kolateralinę kraujotaką. Tačiau kolateralinė kraujotaka krūvio metu ženkliai pagerėja ten, kur yra okliuzija, nes kolateralinių kraujagyslių okliuzijos zonoje skatinama vazodilatacija. Krūvio metu turi būti adekvati mikrocirkuliacija tiek okliuzijos zonoje, tiek gyvybingame miokarde. Taigi, pacientų, sergančių stabilia krūtinės angina, kolateralinę kraujotaką pagerinti įmanoma, taikant mankštas [59].

6.5.2 Naujų medikamentų taikymas

Beta adrenoblokatoriai, kalcio kanalų blokatoriai ir nitratai išeminei širdies ligai gydyti taikomi jau seniai [5,116].

Pastaraisiais metais buvo sukurta naujų vaistų.

Ranolazinas mažina į širdies raumens ląsteles patenkančių natrio jonų kiekį [73]. Tai sutrikdo ląstelės paviršiuje esančių kanalų (vadinamųjų nuo natrio priklausomų kalcio kanalų), per kuriuos kalcio jonai paprastai patenka į ląstelę, veikimą. Taip sumažinamas į ląsteles patenkančių kalcio jonų kiekis. Kalcio jonai paprastai skatina širdies raumenį susitraukti. Manoma, kad sumažindamas į ląsteles patenkančio kalcio kiekį, ranolazinas padeda širdžiai atsipalaiduoti, pagerina kraujo tekėjimą į širdies raumenį ir palengvina krūtinės anginos simptomus. Ranolazinas vidutiniškai ilgina QT. Tačiau aritmijų pavojaus nesukelia, nes blokuoja ir vėlyvuosius natrio, kalcio kanalus ir kalio kanalų lėtąjį komponentą. Ilgina veikimo potencialo trukmę epikarde, bet trumpina midmiokardo ląstelėse, nekeičia arba mažina transmuralinę repoliarizacijos dispersiją. Todėl turi ir antiaritminių savybių, slopina aritmogeninį poveikį vaistų, ilginančių QT. Ranolazinas neženkliai retina širdies susitraukimų dažnį ir nemažina kraujospūdžio.

R.Venkataraman su bendraautoriais [102] atliko neatsitiktinių imčių nerandomizuotą pilotinę studiją, įtraukę 20 išemine širdies liga sergančių pacientų. Šių pacientų tredmilo krūvio mėginys buvo teigiamas, o atlikus SPECT atrasti miokardo perfuzijos defektai. Pacientams buvo skirta 1000 mg ranolazino du kartus per dieną. Po 4 savaičių tyrimai pakartoti. Keturiolikos pacientų (70proc. tiriamųjų) miokardo perfuzija pagerėjo. Įvertinus šiuos duomenis, buvo iškelta hipotezė, kad trumpalaikis ranolazino skyrimas gerina miokardo perfuziją ir sumažina išemijos simptomus [101].

Ivabradinas veikia per specifinius sinusinio mazgo kanalus ir retina širdies susitraukimų dažnį. F. Custodis su bendraautoriais [20] aprašė pulso įtaką angiogenezės procese. Angiogenezė ir arteriogenezė yra natūralūs apsauginiai mechanizmai, kompensuojantys arterijų stenozę ar užakimą. Taigi, kraujagyslių augimo stimuliavimas yra daug žadantis arterijų okliuzijų gydymo

metodas. 1981 m. buvo aprašytas proangiogeninis lėto pulso efektas [19]. Šiam eksperimentui buvo naudojamas lėtai plakančios triušio širdies modelis. Visai neseniai buvo įrodyta, kad bradikardijos sukeltos angiogenezės suaktyvintas kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus išsiskyrimas gali būti pavojingas. Per didelis VEGF išsiskyrimas sukelia kardiomiocitų įtempimą [20]. Naudojant su šunimis atlikto tyrimo modelį, jei vainikinės kraujagyslės okliuzija ne visiškai, bradikardija pagerina arteriogenezę, kartu padaugėja Tie-2 ir VEGF. Lėčiau plakanti širdis, vadinasi, ir ilgesnė diastolė su didesniu šlyties stresu, gali būti kraujagyslių augimą skatinantis veiksnys. Tačiau nėra jokių duomenų apie teigiamą bradikardijos įtaką periferinei kraujotakai. Kolateralių augimas yra nuo NO priklausomas procesas. Geresnė endotelio funkcija ir NO skatina angiogenezę.

E.Skalidis su bendraautoriais atliko studiją, kuri apėmė 21 pacientą, sergantį stabilia išemine širdies liga su angiografija įrodyta vieno ar dviejų vainikinių kraujagyslių patologija [93]. Pacientams buvo skiriamas 5 mg ivabradino du kartus per dieną. Po 1 savaitės gydymo buvo pastebėta, kad sumažinus širdies susitraukimų dažnį pagerėja širdies raumens mikrovaskulinė kraujotaka.

Nikorandilis aktyvina kalio kanalus. Jis sukelia kraujagyslių lygiųjų raumenų atsipalaidavimą dviem būdais: (1) padidina kalio srautą per sarkolemos kalio kanalus, (2) panašiai kaip nitratai veikia per ciklinio cGMF kelią. Jis praplečia vainikines širdies ir sisteminės kraujagysles, turi antispazmolizinį veikimą. Terapinės nikorandilio dozės neveikia kardiodepresyviai. Klinikiniai tyrimai rodo, kad jis yra veiksmingas vaistas nuo anginos, o kiti standartiniai preparatai nuo išemijos tokio poveikio nesukelia [57].

Dabar tiriamos urokinazės pritaikymo labai pažengusiai išeminei širdies ligai gydyti galimybės [57].

6.5.3 Transmuralinė revaskuliarizacija lazeriu

Subendokardinių ančių, maitinančių miokardo išemines zonas, tyrinėjimai atliekami nuo 1950 m. Prieš pradėdant daryti aortos ir vainikinių jungčių suformavimo operacijas, perkutanines koronarines intervencijas ir transmuralinę lazerinę revaskulizaciją, literatūroje buvo pristatomi įvairūs mechaniniai miokardo kanalėlių sukūrimo metodai siekiant pagerinti išeminio miokardo būklę. Šie pirmieji netiesioginės miokardo revaskulizacijos rezultatai nebuvo sėkmingi. Ilgainiui sukurta ir eksperimentiniais darbais pagrįsta transmuralinė revaskuliarizacija lazeriu [36]. Buvo tiriamas transmuralinės revaskuliarizacijos lazeriu (TRL) poveikis sunkia krūtinės angina sergantiems pacientams, kuriems medikamentinis gydymas nebuvo veiksmingas ir nebuvo įmanoma atlikti PKI arba AKJO. Metodo esmė – argono lazeriu širdies raumenyje padaromi su kairiojo skilvelio ertme susisiekiantys kanalai. Šią procedūrą galima atlikti perkutaniškai arba atlikus torakotomiją. Atliekant TRL lazeriu suformuojami mikrokanalai tarp KS ertmės ir miokardo kapiliarų tinklo [71]. Klinikinį krūtinės anginos palengvėjimą lemia tiek pagerėjusi miokardo kraujotaka, tiek skausmo neuronų modifikavimas lazeriu. Kol kas ir eksperimentiniai, ir klinikiniai tyrimų rezultatai rodo, kad lazeriu sudarytus mikrokanalus greitai užkemša trombai, ir juos apima fibrozė. Be to, pacientų, kurių maža IF, TRL rezultatai yra blogesni, nes kanalų suformavimo vietoje iš pradžių vyksta uždegiminė reakcija, dėl kurios pabrinksta miokardas ir pablogėja jo funkcija ankstyvuojau laikotarpiu po operacijos [71].

Tačiau lazeriu sukurti kanalai greitai užanka, todėl galiausiai nebegali pagerinti širdies raumens kraujotakos. Kai kurių mokslininkų nuomone, TRL gali būti naudinga, jei jos metu suardomi širdies neuroniniai skausmo takai. Tačiau iki šiol tebeabejojama dėl tikrojo TRL teigiamo klinikinio poveikio ir veiksmingumo klinikinėje praktikoje.

Eseno (Vokietija) universitetinėje klinikoje buvo atliktas, lyginamasis smūginės bangos terapijos ir transmuralinės lazerio revaskuliarizacijos efektyvumo tyrimas [56]. Baigus gydymą po 12 mėnesių abiejų grupių pacientams vienodai sumažėjo KA klasė (nuo $3,42 \pm 0,51$ iki

2,41±0,52 smūginės bangos terapijos grupėje ir nuo 3,38±0,41 iki 2,71±0,45 TLR grupėje; $p<0,01$) ir pagerėjo fizinio krūvio toleranciją atitinkamai nuo 69,6±17,5 iki 100,0±22,8 W ir nuo 72,4±20,3 iki 96,5±21,8 W ($p<0,05$). Smūginės bangos terapija buvo tokia pati veiksminga kaip ir TRL. Tačiau po TRL terapijos pasireiškė aritmijų, padidėjo kreatinfosfokinazės kiekis. Kai kuriems pacientams TRL nebuvo galima atlikti dėl nepakankamo miokardo storio (<6 mm).

Š. Kinduris iš Kauno (Lietuva) padarė išvadą, kad TLR nepadidina įsisenėjusia krūtinės angina sergančiųjų išgyvenamumo ir nepagerina jų miokardo funkcijos [54]. Tačiau šis metodas sukelia gerą, nors ir trumpalaikį, simptominių poveikį, kurio veikimo mechanizmas kol kas nepakankamai ištirtas. Tai siejama su įvairiais veiksniais: neoangiogeneze, miokardo uždegimine reakcija arba denervacija, paprasčiausiu placebo poveikiu. TLR rekomenduotina, jei ligoniams, sergantiems medikamentiniam gydymui refrakcine krūtinės angina, dėl įvairių priežasčių negalima naudoti įprastų gydymo metodų (AKJO, PKI ar širdies persodinimo) ir pabrėžiamas tolesnio šio gydymo metodo tyrinėjimo būtinumas.

6.5.4 Angiogenezė

Širdies raumens išemijos srityse dažnai atsiveria perfuziją pagerinančios kolateralinės kraujagyslės. Šis fenomenas paskatino mokslininkus ieškoti būdų, kaip stimuliuoti naujų kraujagyslių susidarymo procesą, vadinamąją angiogenezę [16]. Taigi, skatinant naujų kraujagyslių augimą buvo skiriama angiogenezinių faktorių, arba adenovirusinių vektorių su genais, koduojančiais šiuos faktorius [81], tai endotelio augimo faktorius ir fibroblastų augimo faktorius [23]. Pagrindinės angiogenezę skatinančios medžiagos yra kraujagyslių endotelio augimo faktorius (VEGF) ir fibroblastų augimo faktorius (FGF) [89]. Manoma, kad VEGF yra vienas iš svarbiausių angiogenezę sužadinančių ir stimuliuojančių veiksnių [65]. Atsiradus audinių išemijai, didėja VEGF sekrecija ir VEGF receptorių (VEGF-R2) ekspresija. VEGF skatina vazodilataciją, taip pat didina kraujagyslių pralaidumą ir

proteazių aktyvumą [77]. Taip sudaromos sąlygos kraujagyslių tinklo plėtrai į gretimus audinius ir remodeliavimui. Formuojantis naujiems kapiliarams ypač svarbus tarpląstelinio jungiamojo audinio ir bazinės membranos irimas [96]. Aktyvintos endotelio ląstelės atpalaiduoja matrikso metaloproteinazes (MMP), šios ardydamos bazinę membraną sudaro sąlygas kapiliarams įaugti į gretimus audinius. MMP yra svarbiausios proteazės, dalyvaujančios angiogenezės procesuose [44].

Angiogenezės pritaikymą klinikinėje praktikoje 1999 m. tyrė ir aprašė D.Mukherjee [66]. Jis pastebėjo, kad 5proc. pacientų, kuriems atliekama angiografija, gali būti taikomi nauji gydymo metodai.

A.Patel su bendraautoriais 2005 m. atliko 20 pacientų tyrimą, sergančių išemine kardiomiopatija, kurių KS IF buvo <35proc. [74]. Tyrimui buvo naudojamos kamieninės ląstelės CD 34+. Po 6 mėnesių KS funkcija ženkliai pagerėjo.

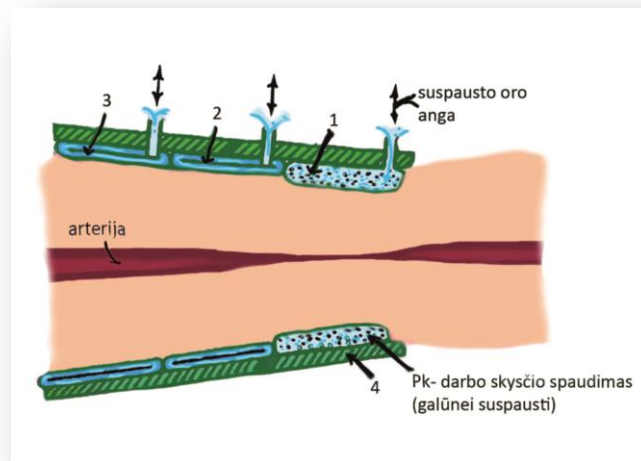
P.Menasche 2009 m. apžvelgė kelias studijas, aptariančias kamieninių ląstelių panaudojimą išeminei širdies ligai gydyti [63]. Angiogenezę skatinančius faktorius galima sušvirkšti tiesiai į širdies raumenį arba į vainikinę kraujotaką.

T.Rosengart atliko studiją, į kurią įtraukė 21 pacientą. Atliekant AKJO penkiolikai pacientų (A grupė) buvo sušvirkšta VEGF 121 į tą zoną, kurią buvo sunku revaskuliarizuoti, kitiems šešiams pacientams (B grupė) chirurginis gydymas nebuvo indikuotinas. Jiems per minitorakotomiją buvo sušvirkšta VEGF 121. Pacientai stebėti 6 mėnesius. B grupės pacientams sumažėjo įtampos KA klasė ir nitratų jie ėmė vartoti mažiau [81].

B.Assmus su bendraautoriais savo darbuose analizavo kamieninių ląstelių taikymą, jei KS funkcija nusilpusi [9] ir persirgtas miokardo infarktas [8]. J.Kastrup atliko II-os fazės dvigubai aklą klinikinį tyrimą. III-IV klasės KA sergantiems pacientams, kurių KS IF sumažėjusi buvo skiriama kraujagyslių augimo faktoriaus A-165. Taip gydytų pacientų KA klasė sumažėjo, o KS IF pagerėjo [50]. Tačiau šio metodo naudą dar reikia įvertinti gerai suplanuotais tyrimais.

6.5.5 Išorinė kontrapulsacija

Tai neinvazinis metodas ir prireikus jo galima imtis nedelsiant. Ant kojos dedamas specialus įrenginys, kurį sudaro: 1) kardiosinchroninis valdymo blokas; 2) hidraulinė arba pneumopavara (galūnei suspausti); 3) varžčiai, dedami ant galūnių. Išorinės kontrapulsacijos sistemos su hidrauline pavara trūkumas yra tas, kad spaudimas tiekiamas kartu ir blauzdai, ir šlaunims (per visą 100 cm arterijos ilgį), tai mažina kontrapulsacijos efektyvumą (3pav.). Todėl vėliau buvo pritaikytas sekvencinis išorinio spaudimo tiekimo metodas. Spaudimo kamerų poros, išdėstytos ant ligonio galūnių (blauzdų, šlaunų ir klubų) jungiamos nuosekliai. Įjungimo intervalas –vidutiniškai 50 ms.



3 pav. Sekvencinis išorinės kontrapulsacijos metodas.

1-3 – varžčių kameros; 4 – varžčių gaubtas.

Išorinė kontrapulsacija (IK) padidina diastolinį slėgį aortoje, kartu padidėja slėgis vainikinėse kraujagyslėse ir gerėja kolateralinė kraujotaka. IK sumažina deguonies suvartojimą miokarde ir sistolinį pokrūvį. Yra du galimi veikimo mechanizmai. Vienas iš jų – IK stimuliuoja arteriogenezę, kurią skatina pagerėjusi kolateralinė kraujotaka, didėjantis intravaskulinis slėgis ir pulsinis šlyties slėgis. Endotelio disfunkciją lemia sumažėjęs vainikinės tėkmės

rezervas, todėl pagerinus vainikinių kraujagyslių endotelio funkciją, gerėja jų kraujotaka ir vystosi kolateralinė kraujotaka [6].

Išorinės kontrapulsacijos metodas naudojamas įvairiomis klinikinėmis aplinkybėmis, taip pat išemine širdies liga sergantiems pacientams. Jo efektyvumas įrodytas įvairiais daugiacentriniais tyrimais, tačiau metodas turi daugybę kontraindikacijų: kojų kraujagyslių aterosklerozė, kojų venų varikozė, aortos vožtuvo nesandarumas, odos ligos, kai kurios kraujo ligos. Tai ženkliai sumažina pacientų, kuriems galima taikyti šį gydymo būdą, skaičių [6].

6.5.6 *Atliekant nugaros smegenų stimuliaciją (NSS)* generuojami elektriniai impulsai, kurie slopina lėtinį skausmą. Nugaros smegenų stimuliatorių sudaro stimuliuojantys elektrodai, implantuoti į epidurinę tarpą, elektros impulso generatorius, implantuotas į apatinę pilvo ar sėdmenų sritį, laidai, jungiantys elektrodus su generatoriumi, ir generatoriaus nuotolinio valdymo pultas [27]. NSS pasižymi analgetinėmis savybėmis ir dažniausiai naudojamas gydyti nugaros skausminiam sindromui, migrenai ir refrakcinei krūtinės anginai. Buvo įrodyta, kad sergantiesiems refrakcine krūtinės angina moduluojant simpatinės nervų sistemos funkciją ir didinant norepinefrino išsiskyrimą mažinama krūtinės anginos priepuolio tikimybė. Tai naudingas pasirinkimas, nes toks gydymas mažina krūtinės skausmą malšinančių medikamentų vartojimą ir kartu šalutinį jų poveikį. Jis yra veiksmingas 50–70 proc. pacientų [45]. Tačiau tai invazinė procedūra, todėl gali sukelti su ja siejamų komplikacijų, tokių kaip infekcijos, kraujavimas, galvos skausmas po subduralinės punkcijos, seroma, hematoma, paralyžius ar net mirtis. Bendras komplikacijų dažnis yra 5–18 proc.

Tik ką baigtas klinikinis dvigubai aklas, perspektyvinis, atsitiktinių imčių tyrimas STARTSTIM. Tyrimas buvo daugiacentrinis, dalyvavo JAV ir Kanada (20 centrų, 228 pacientai). Buvo kontrolinė grupė (1:1). Rezultatai kol kas nepaskelbti.

6.5.7 Neurostimuliacija

Neurostimuliacija gali sumažinti refrakcinės krūtinės anginos skausminį sindromą. C.Manheimer su bendraautoriais tyrinėjo neurostimuliacijos efektyvumą pacientams, sergantiems refrakcine krūtinės angina [60]. Jie nustatė kad, pagerėjo pacientų, kuriems buvo taikoma neurostimuliacija, fizinio krūvio tolerancija. Krūvio metu tiriamas ŠSD sumažėjo (nuo 142 ± 23 k/min iki 124 ± 20 k/min; $p < 0,001$), pagerėjo laktatų metabolizmas (2 ± 36 proc. palyginti su 18 ± 43 proc.; $p < 0,01$), sumažėjo ST segmento depresija ($2,3 \pm 1,1$ palyginti su $2,9 \pm 2,6$ mm; $p < 0,05$).

Krūtinės anginai ir aritmijoms gydyti taikyta ir simpatektomija [48].

6.5.8 Plačiausiojo nugaros raumens panaudojimas

Eksperimentiniai tyrimai atlikti Kauno medicinos universitete ir Viskonsino universiteto Milvokio širdies institute [24]. Šiuos darbus atliko A.Dumčius su kolegomis. Analizuotas ekstraortinės kontrapulsacijos efektyvumas centrinei hemodinamikai, dviem skirtingais režimais stimuliuotas platusis nugaros raumuo ir palyginti gauti rezultatai. Tirti gyvūnai suskirstyti į dvi grupes po du pogrupius (po 6 šunis) kiekvienoje. Atliktais ekstraortinės aortomioplastikos ir skeleto raumens skilvelio tyrimais nustatyta, kad darbo ir poilsio režimo grupėje geresni hemodinaminiai rodikliai pasireiškia po 20 min., palyginti su nuolatinės stimuliacijos grupe, o platusis nugaros raumuo atsparus nuovargiui buvo beveik du kartus ilgiau. Darbo ir poilsio režimas leidžia plačiausiąjį nugaros raumenį panaudoti širdies veiklai gerinti.

Tolesniam tiriamajam darbui būtini ilgalaikiai gyvūnų tyrimai, kurių reikia, siekiant nustatyti, ar darbo ir poilsio elektrostimuliacijos režimą galima taikyti ilgesnį laikotarpį ir kartu atlikti histologinius tyrimus. Tik po to, gavus tenkinamus hemodinaminius rezultatus, būtų galima rekomenduoti šį elektrostimuliacijos protokolą pacientams, kuriems skiriamas chirurginis gydymas širdies veiklai pagerinti. Autoriai padarė išvadas, kad „LD-PACE II“ elektrostimulatorius yra naudingas skeleto raumenų biologinės energijos

generavimui, jei širdies veiklai pagerinti taikomi biologiniai metodai; ekstraortinė kontrapulsacija, naudojant „LD-PACEII“, pagerina centrinę hemodinamiką suderintų širdies ciklą metu; darbo ir poilsio elektrostimuliacijos režimas gali būti saugiai taikomas iškart po tokios širdies procedūros, kartojamas kelis kartus per dieną ir atveria naujas autologinio raumens panaudojimo galimybes [24].

R.Emini su bendraautorais iš Ulmo (Vokietija) 2013 m. aprašė metodiką, kaip regeneracinės terapijos tikslais buvo panaudotas 55 metų vyro nugaros plačiausias raumuo. Pacientui 1995 m. buvo atlikta AKJO dėl 2 vainikinių arterijų ligos [27]. Jam buvo prisiūti veniniai šuntai, o dešinės vainikinės arterijos šuntas buvo užsikimšęs ir difuziškai pakitęs, todėl dar kartą revaskuliarizuoti galimybės nebuvo. Pacientui ant priekinės kairiojo skilvelio sienelės buvo prisiūtas plačiojo nugaros raumens lopas su maitinančia arterija, kurios kitas galas sujungtas su aorta, veninis kraujas nutekėjo į dešinią prieširdį. Šis asmuo buvo rutiniškai tikrinamas kas 2–3 metus. Daugiau nei po 16 metų atlikus koronarografiją buvo rastos kolateralės į kairiojo skilvelio priekinę sienelę. Mokslininkai padarė išvadą, kad toks gydymo būdas nėra standartinis, bet galimas išeminei širdies ligai gydyti.

6.6 Iki šiol atliktų klinikinių tyrimų, taikant smūginės bangos terapiją, rezultatai

1999m. žurnale *Circulation* G.Caspari ir R.Erbel pirmą kartą paskelbė duomenis apie smūginės bangos terapijos pritaikymą klinikinėje praktikoje gydyti pacientams, sergantiems refrakcine krūtinės angina [14]. Gydyti 9 pacientai, gydymo protokole buvo numatyti 9 gydymo seansai: pirmą savaitę po 3 seansus kas antrą dieną, 5-tą ir 9-tą gydymo savaites vėl po 3 seansus kas antrą dieną. Po 6 mėnesių krūtinės anginos klasė ženkliai sumažėjo (nuo $3,3 \pm 0,5$ iki $1,9 \pm 0,8$; $p < 0,01$), beveik dvigubai padidėjo fizinio krūvio tolerancija (nuo 58 ± 18 iki 111 ± 18 W; $p < 0,01$). Pagal Sietlo krūtinės anginos klausimyną nustatytas gyvenimo kokybės pagerėjimas. Buvo atliktas miokardo perfuzijos kompiuterinės tomografijos tyrimas, parodęs, kad gydytuose

segmentuose sumažėjo išemija (nuo $6,3\pm 0,4$ iki $3,9\pm 0,1$; $p<0,05$). Gydomo metu aritmijos epizodų, ryškių hemodinamikos svyravimų nepasireiškė, kardiospecifiniai žymenys nepadidėjo.

Po 5 metų T.Henry su bendraautoriais pristatė duomenis apie 23 pacientus, kuriems buvo atlikta aortokoronarinių jungčių operacija, skirtos maksimalios vaistų dozės, tačiau KA priepuoliai kartojosi [39]. Taikytas protokolas: 3 seansai 1-ą, 5-ą ir 9-ą savaitėmis po 200 impulsų į zoną (1 cm^2), gydymas taikytas 3 zonose. Po gydymo sumažėjo krūtinės anginos epizodų, nitroglicerino vartojimas per savaitę sumažėjo nuo 13,5 iki 2,7 ($p<0,001$). Atlikta vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija parodė, kad pagerėjo kairiojo skilvelio funkcija ir 60 proc. pacientų pagerėjo miokardo perfuzija 38 proc. segmentų. Mirštamumas po 5 metų buvo 8,6 proc. (2 pacientai).

Šveicarijos mokslininkai 2006 m. atliko pirmą mažos apimties placebo kontroliuojamą studiją [85]. Tirti 8 pacientai, kuriems atlikta SPECT parodė refrakcinę išemiją. Jiems 3 mėnesius buvo taikomas 9 seansų smūginės bangos gydymo kursas (50 impulsų į vieną išemijos zoną). Placebo grupėje buvo 7 pacientai. Klinikinė būklė pagerėjo ir fizinis krūvis buvo geriau toleruojamas gydytų pacientų grupėje: nuo $98\pm 27\text{ W}$ iki $115\pm 15\text{ W}$; $p=0,068$, o placebo grupėje nuo $88\pm 21\text{ W}$ iki $92\pm 30\text{ W}$; $p=0,893$.

Japonijos mokslininkų tyrimas buvo publikuotas 2006 m. [30]. Procedūra pacientams buvo atliekama 3 kartus per savaitę kas antrą dieną po 200 impulsų į zoną (1 cm^2). Jei prireikdavo, procedūra būdavo kartojama iki 3 kartų po 1, 3 arba 6 mėnesių. Po 12 mėnesių pacientų KA klasė sumažėjo nuo $2,7\pm 0,2$ iki $1,8\pm 0,2$; $p<0,01$, o per savaitę suvartojamų nitratų sumažėjo nuo $5,4\pm 2,5$ tabletės iki $0,3\pm 0,3$ tabletės; $p<0,05$). Atlikus miokardo perfuzijos su dipiridamoliu mėginį paaiškėjo, kad miokardo kraujotaka tapo geresnė, taip pat sumažėjo ir išemija ($25,2\pm 7,2$ proc.; $p<0,05$) bei išemijos plitimo indeksas ($23,3\pm 9,0$ proc.; $p=0,1$). Perfuzija pagerėjo tik tose miokardo zonose, kur buvo taikoma miokardo smūginės bangos terapija. Tie patys specialistai atliko tyrimą su kontroline placebo grupe.

Liubeko (Vokietija) kardiologai publikavo pradinis smūginės bangos terapijos pritaikymo klinikinėje praktikoje rezultatus. Dešimčiai pacientų, varginamų III-IV klasės KA, per 3 mėnesius taikyti 9 gydymo seansai. Po gydymo KA klasė sumažėjo nuo $3,3 \pm 0,5$ iki $1,0 \pm 1,3$; $p=0,02$, atlikus krūvio mėginį paaiškėjo, kad nukrito ir perfuzijos sutrikimo indeksas (nuo $8,3 \pm 2,2$ iki $3,0 \pm 3,1$; $p=0,02$) [85]. Analogiški rezultatai buvo pristatyti 2007 m. Vankuveryje (Kanada) tarptautiniame širdies ir kraujagyslių ligų kongrese. Buvo atliktas tyrimas su 25 pacientais, kurie sirgo refrakterine KA, o SPECT atskleidė grįžtamosios išemijos požymių. Po 3 mėnesių baigus gydymą KA klasės ženkliai sumažėjo (nuo $3,22 \pm 0,43$ iki $2,17 \pm 0,62$; $p < 0,05$), o fizinio krūvio tolerancija padidėjo (nuo $52,7 \pm 24,08$ iki $86,5 \pm 12,97$ W; $p < 0,05$). Perfuzija labai pagerėjo ir ramybės, ir maksimalaus krūvio metu [65].

2007 m. A.Khattab pristatė savo pirmąją MSBT taikymo refrakcinei KA gydyti patirtį [52].

Rusijoje straipsniai apie MSBT pritaikymą klinikinėje praktikoje buvo publikuoti 2007 m. [51,113,114,117]. Rusų mokslininkai tyrė 9 pacientus, sergančius IŠL ir III-IV klasės KA ir gydė juos pagal smūginės bangos protokolą. Be kitų parametrų, ženkliai pagerėjo pacientų echoskopiniai duomenys. Galutinis diastolinis tūris nepakito. Prieš gydymą jis buvo $67,3 \pm 1,1$, po gydymo – $65,2 \pm 1,0$. Išstūmimo frakcija prieš gydymą buvo $32,5 \pm 2,2$ proc., po gydymo labai pagerėjo iki $56,6 \pm 2,1$ proc. Įvertinus EKG pokyčius paaiškėjo, kad 7 pacientams (78 proc.) po gydymo normalizavosi ST segmentas.

Buvo vertinti kairiojo skilvelio mitralinio vožtuvo žiedo judesio parametrai, naudojant audinių doplerį. Mitralinio vožtuvo (MV) žiedo judėjimo greitis buvo vertinamas iš keturių kamerų vaizdo. Buvo registruoti 3 parametrai: greičio pikas sistolėje Scm/s (prieš gydymą $6,1 \pm 0,8$, po gydymo $10,1 \pm 1,2$), MV žiedo judesio bangos greitis ankstyvo KS prisipildymo fazėje e'cm/s (prieš gydymą $7,2 \pm 1,4$, po gydymo $9,1 \pm 1,4$) ir prieširdžių sistolėje a'cm/s (prieš gydymą $8,1 \pm 1,9$, po gydymo $8,8 \pm 2,0$) greitis. Taip pat vertintas

MV žiedo bangų KS ankstyvo prisipildymo fazėje ir prieširdžių sistolėje greičių santykis e'/a' (prieš gydymą 0,62±0,3, po gydymo 0,93±0,2).

Iš gautų duomenų matyti, kad pagerėjo ne tik sistolinė, bet ir diastolinė kairiojo skilvelio funkcija. Diastolinė funkcija pagerėjo greičiausiai dėl sumažėjusios miokardo išemijos ir sumažėjusių hibernacijos zonų miokarde, nes tai yra dažniausios diastolinės disfunkcijos priežastys [114].

Gauti duomenys atitiko ir kitų autorių duomenis (G.Caspari ir A.Gutersohn) [35].

Kunmingo (Kinija) kardiologai 2012 m. tyrė miokardo šoko terapijos poveikį pacientams, turintiems išeminės kilmės širdies nepakankamumą [75]. Tyrime dalyvavo 50 pacientų, kurių KS IF <50 proc. Pacientai suskirstyti į dvi grupes (viena grupė kontrolinė). Buvo taikytas 3 mėnesių 9 seansų gydymo kursas. Po 1 mėnesio grupėje, kuriai buvo atliktos procedūros, pagerėjo ŠNF kl pagal NYHA (p<0,01), gyvenimo kokybė pagal Sietlo krūtinės anginos klausimyną (p<0,021), fizinio krūvio tolerancija (6 minučių ėjimo testo rezultatai; p=0,021), nitroglicerino vartojimas sumažėjo (p<0,01), KS IF nuo 45 proc.(39 proc.– 48 proc.) pakilo iki 47 proc.(42 proc. – 50 proc.), p=0,00; KS GDD sumažėjo nuo 58 ml (56–59 ml) iki 56 ml (55–58 ml); p=0,002, perfuzijos indeksas nukrito nuo 23,0(20,5–24,5) iki 20,0(18,0–22,0), p<0,01, taip pat sumažėjo ir metabolizmo indeksas nuo 25,0(23,0–26,0) iki 24,0(21,5–25,0), p=0,028. Kontrolinėje grupėje šie parametrai po 1 mėnesio nepasikeitė. Tai įrodė, kad MSBT pagerino pacientų, turinčių išeminės kilmės širdies nepakankamumą, KS funkciją, gyvenimo kokybę, fizinio krūvio toleranciją.

A.Zuhdi su bendraautoriais iš Kuala Lumpūro (Malaizija) taikė MSBT mažinti sergančių išemine širdies liga pacientų KS asinchroniškumą ir duomenis pateikė 2012 m. Pasaulio kardiologų kongrese Dubajuje (Jungtiniai Arabų Emyratai) [112]. Tyrime dalyvavo 20 pacientų, sergančių refrakcine KA, diagnozuota kelių vainikinių arterijų liga, todėl revaskuliarizacija buvo neįmanoma. Buvo atlikta echokardioskopija su audinių dopleriu prieš gydymą

ir praėjus 3 mėnesiams po gydymo. Asinchroniškumo laipsnis išreikštas Yu indeksu. Asinchroniškumo palyginimas atliktas, naudojant t-testą.

Visų pacientų rezultatai palyginti prieš ir po gydymo. Pacientai buvo gydyti pagal standartinę 9 savaičių schemą. Asinchroniškumas prieš gydymą buvo $30,9 \pm 19$, po gydymo – $26,9 \pm 11,5$, $p=0,385$. Paskaičius asinchroniškumo indeksą Yu (32) gauti rezultatai nuo $42,8 \pm 15,6$ prieš gydymą pagerėjo iki $26,4 \pm 8,6$ po gydymo, $p=0,008$. Šis tyrimas parodė, kad, be įprasto gydymo, pritaikius MSBT, KS asinchroniškumas mažėja. Būtinai tolesni MSBT taikymo šioje srityje tyrimai.

2008 m. žurnale *European Heart Journal* Japonijos mokslininkai pristatė MSBT veiksmingumo pacientams su išlikusia KA po AKJ operacijos tyrimą [97]. Rezultatai įvertinti po gydymo kurso praėjus 1 ir 3 mėnesiams. KA simptomų sumažėjo 10-čiai iš 17- kos tyrime dalyvavusių pacientų. Atlikus miokardo perfuzijos tyrimą po 1 mėnesio ženklesnių pokyčių nebuvo pastebėta, po 3 mėnesių 3 pacientų perfuzija ženkliai pagerėjo ramybės metu, bet krūvio metu pagerėjimo nebuvo. 5 pacientams ženkliai padidėjo kraujagyslių augimo faktoriaus (VEGF) koncentracija kraujyje 1 valandą po gydymo seanso.

Berno (Šveicarija) universiteto ligoninės kardiologai 2012 m. vasarį paskelbė studijos „Šoko terapija lėtine refrakcine krūtinės angina sergantiems pacientams gydyti“ duomenis [86]. Tai buvo perspektyvinis placebo kontroliuojamas atsitiktinių imčių tyrimas.

Tirtas 21 pacientas: 11 pacientų, sergančių lėtine refrakcine KA, buvo gydomi MSBT, 10 pacientų buvo placebo grupėje, pacientų vidutinis amžius $68,2 \pm 8,3$ metų, 14 iš jų buvo vyrai. Kliniškai ir atlikus miokardo perfuzijos tyrimą buvo nustatyta miokardo išemija. Pacientai buvo gydomi 3 mėnesius, kiekvienam atlikti 9 gydymo seansai. Kontrolinėje grupėje buvo atlikta akustinė stimuliacija be energijos aplikatoriaus (placebo efektas). Terapijos laikotarpiu gydymas medikamentais keičiamas nebuvo.

Gydytų pacientų grupėje simptomų sumažėjo 9 iš 11 pacientų, fizinio krūvio tolerancija padidėjo nuo 80 ± 28 iki 95 ± 28 W ($p=0,036$) „bendras

sveikatos suvokimas“ ($p=0,046$) ir „gyvybingumas“ ($p=0,035$) pagal Sietlo krūtinės anginos klausimyną pagerėjo gydytų pacientų grupėje, placebo grupėje ženklių pokyčių nebuvo. Tyrimo metu aritmijų nepasireiškė, troponino lygis nepadidėjo ir kitų komplikacijų nekilo.

Ši placebo kontroliuojama studija pademonstravo, kad po šoko terapijos pacientų, sergančių lėtine refrakcine krūtinės angina, fizinio krūvio ir gyvenimo kokybės parametrai ženkliai pagerėjo.

Jeruzalės (Izraelis) Širdies instituto kardiologai atliko pilotinį perspektyvinį, atsitiktinių imčių, dvigubai aklą tyrimą: „Smūginės bangos terapijos veiksmingumas refrakcinei krūtinės anginai gydyti“ [35].

Tyrimas atliktas su 28 pacientais. 18 iš jų buvo gydomi MSBT, 10 pacientų buvo placebo grupėje. Buvo vertinamas 6 minučių ėjimo testas. Gydytų pacientų grupėje fizinio krūvio tolerancija kilo nuo 394 (25–75 proc. IQR 294,5–510,25) miki 423 (368–745) m po 1 mėnesio ir sumažėjo iki 381 (359–639,5) m po 3 mėnesių. Placebo grupėje: 523,5 (363–573,25) m pradžioje, 596 (511–636,5) m po 1 mėnesio ir 554 (449,25–624,75) m po 3 mėnesių.

Gyvenimo kokybė, vertinta pagal Sietlo krūtinės anginos klausimyną, palyginti su placebo grupe, gydytų pacientų grupėje ženkliai pagerėjo (34 ± 23 proc. su 6 ± 20 proc.; $p<0,04$). Ši studija pademonstravo šoko terapijos efektyvumą.

2012 m. žurnale *European Heart Journal* buvo pateikti Vokietijos ir Olandijos kardiologų kartu atlikto tyrimo duomenys [100]. Iš viso tyrime dalyvavo 50 pacientų, kurių buvo gera KS IF (53 ± 12 proc.) ir kuriems krūtinės angina išliko, nors skirtos maksimalios toleruojamos medikamentų dozės, ir nebuvo galima revaskuliarizacija. Pacientams prieš gydymą buvo atliktas miokardo perfuzijos tyrimas, jie gydyti pagal protokolą (9 procedūros per 3 mėnesius). Buvo pasirinkta nuo 3 iki 7 miokardo segmentų pagal išemijos zoną. Po gydymo pacientai buvo tiriami praėjus 1 ir 4 mėnesiams. Gauti rezultatai parodė, kad sumažėjo krūtinės anginos klasė (CCS nuo $3,2\pm 0,2$ iki $2,1\pm 0,7$ po 1 mėnesio ir $1,8\pm 0,7$ po 4 mėnesių, $p<0,001$ ir $p<0,001$). Nitratų

vartojimas sumažėjo nuo $9,5 \pm 8,3$ per savaitę iki $2,1 \pm 3,4$ ir $1,5 \pm 2,5$ per savaitę ($p < 0,001$ abiem atvejais). Miokardo perfuzija buvo dar kartą įvertinta po 4 mėnesių (pagerėjo nuo $54,4 \pm 9,3$ proc. iki $56,1 \pm 10,6$ proc., $p = 0,023$). Fizinio krūvio tolerancija taip pat pagerėjo (nuo $8,2 \pm 3,2$ iki $9,2 \pm 3,8$ po 1 mėnesio ir $9,6 \pm 3,8$ minučių po 4 mėnesių, $p = 0,028$ ir $p = 0,02$). Šalutinių poveikių nepasireiškė. Autoriai siekė įrodyti MSBT efektyvumą ir saugumą.

Pasaulio kardiologų kongrese Dubajuje (Jungtiniai Arabų Emyratai) 2012m. M.Ismail su kolegomis iš Kuala Lumpur (Malaizija) pristatė 16 MSBT gydytų pacientų grupę (81 proc. turėjo 3 VA ligą, 19 proc. – 2 VA ligą) [43]. Pacientų atrankos kriterijai buvo:

1. Pacientai, kurių KA atspari.
2. KA gydymas medikamentais nepakankamai efektyvus.
3. CCS II-IV klasė.
4. PKA ir AKJO negalimos.
5. Įrodyta grįžtama miokardo išemija (SPECT).

Buvo taikoma standartinė MSBT schema (3 kartai per savaitę, 3 ciklai kas 3 savaites, po 500 impulsų).

Buvo vertina KA dinamika pagal CCS, pagal Sietlo KA klausimyną, krūvio testo duomenys ir miokardo perfuzija. Įvertinus gydymo rezultatus, gauti duomenys rodė ženklų KA klasė pagal CCS pagerėjimą ($p = 0,001$), KA simptomai palengvėjo pagal Sietlo krūtinės anginos klausimyną ($p = 0,023$), sumažėjo nitratų suvartojimas ($p = 0,024$), pagerėjo krūvio testo duomenys ($p < 0,0001$). Įvertinus SPECT duomenis prieš MSBT gydymą ir praėjus 3 mėnesiams po jo konstatuotas pagerėjimas (prieš gydymą $29,36 \pm 9,75$ proc., po gydymo $24,63 \pm 11,26$ proc.; $p = 0,021$). Autoriai pademonstravo, kad po MSBT gydymo šios grupės pacientų klinikiniai simptomai palengvėjo, o miokardo perfuzijos pagerėjo.

Y.Kikuchi su bendraautorais Sendajaus klinikoje (Japonija) 2012 m. atliko dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą studiją. Jo tirtiems 8 pacientams pritaikius MSBT sumažėjo skausmo krūtinėje simptomai ir pagerėjo KS funkcija [53].

C.Prinz su bendraautorais pristatė klinikinį atvejį, kai pacientei, turinčiai refrakcinę KA, po PKI ir AKJO, atliktų prieš kelis metus, be optimalaus medikamentinio gydymo, buvo taikyta MSBT. Praėjus 6 mėnesiams po gydymo pacientės klinikiniai simptomai ženkliai palengvėjo [76].

B.Assmus su bendraautorais Frankfurte (Vokietija) 2006–2011 m. atliko studiją – lygino MSBT ir kamieninių ląstelių terapijos veiksmingumą dvidešimčiai pacientų ir išanalizavo MSBT saugumą [9].

Siekiant įvertinti saugumą, po procedūros visi pacientai parą buvo stebimi, ritmo sutrikimų neregistruota. Tyrime dalyvavo ir pacientai su EKS ar implantuojamais kardioverteriais-defibriliatoriais. Patikrinus šiuos prietaisus, jų programos sutrikimų nebuvo nustatyta.

A.Gutershon, G.Caspari ir R.Erbel po klinikinių stebėjimų padarė išvadą, kad praėjus 6 mėnesiams po MSBT gydymo pakinta dalies pacientų klinikinė būklė:

- 42 proc. sumažėja KA klasė,
- 90 proc. padidėja fizinio krūvio tolerancija,
- 70 proc. sumažėja KA priepuolių dažnis,
- 85 proc. sumažėja nitratų poreikis,
- 3 kartus sumažėja hospitalizacijų dažnis.

Iš sukauptos optimalaus MSBT taikymo patirties autoriai padarė išvadas ir apie atokiuosius rezultatus:

- 5 metų išgyvenamumas–91,6 proc.
- 24 mėnesius nėra KA simptomų.
- Atlikus miokardo perfuzijos tyrimą 60 proc. nustatoma, kad ji ženkliai pagerėjusi.[35].

Širdies nepakankamumo kongrese Belgrade (Serbija) Rusijos mokslininkai iš Maskvos pateikė duomenis apie 24 pacientus, kurių KS IF<40 proc. ir kurie buvo gydomi pagal standartinę 9 savaičių schemą, ir pristatė vieną pacientę, kurią stebėjo 3 metus. 62 metų moteris sirgo simptominiu širdies nepakankamumu (NYHA III), KS IF=25 proc. Praėjus 6 mėnesiams po

gydymo KS IF buvo 27 proc., pagerėjo ir 6 minučių ėjimo nuo 320 iki 480 metrų testo duomenys. Per 3 stebėjimo metus pacientė nejautė ŠN simptomų, nebuvo hospitalizuota, nebuvo keičiamas medikamentinis gydymas. Atlikus echokardioskopiją, KS IF buvo 40 proc. Buvo padarytos išvados, kad pacientus stebėti reikia ilgiau kaip 6 mėnesius ir tai galėtų būti idėja atlikti naują studiją [91].

Galimai neigiamas MSBT poveikis. M.Delius iš Miuncheno (Vokietija) tyrė pulsinės bangos poveikį jaudriems audiniams, iš jų ir miokardui, ir pastebėjo, kad kartais šis poveikis sutrikdo širdies ritmą. Buvo analizuojamos pacientų elektrokardiogramos (EKG). Aritmijų atliekant procedūrą pasitaikydavo retai, bet tai buvo dažniausia priežastis gydymui nutraukti. Buvo kilusi idėja naudoti pulsinę bangą išorinei širdies stimuliacijai, bet paaiškėjo, kad stimuliacijos efektas yra nepastovus ir nepatikimas.

Audinių slėgio, galinčio išoriškai stimuliuoti širdį, slenkstis įvairių mokslininkų nuomone, buvo skirtingas: nuo 5–10 MPa iki 1 MPa (Delius). Greiti pulsinės bangos impulsai skiriami 100 Hz dažniu, sukelia aritmijas toli nuo fokusavimo zonos, o pavieniai impulsai neturėtų sukelti aritmijos. Todėl, autorių nuomone, yra sunku paaiškinti ritmo sutrikimą dėl pulsinės bangos efekto [21].

Autorius iš Rusijos S.V.Jarginas rašė, kad smūginė banga yra fizinis veiksnys ir gali pažeisti gyvus audinius. Svarbu tai, koks maksimalus slėgis bus panaudotas. Kardiomiocitams smūginė banga gali sukelti apoptozę. Todėl terapijai naudojamos žemo dažnio bangos [118].

Savo straipsnyje autorius analizavo ir smūginės bangos poveikį kraujagyslių endotelio augimo faktoriui (VEGF), kuris galimai stimuliuoja aterosklerozinių plokštelių augimą. VEGF, veikdamas kartu su kitais augimo faktoriais ir ląstelių receptoriais, stimuliuoja mezenchimos ląstelių proliferaciją, o tai gali lemti fibrozės ir aterosklerozės vystymąsi. VEGF gali padidinti aterosklerozinių plokštelių vaskuliarizaciją, todėl sutrikdyti ir jų stabilumą [46,47]. Autoriaus nuomone, išemiją gali mažinti tik kolateralinių susiformavimas [118].

6.7 Literatūros apžvalgos apibendrinimas

Atlikę literatūros šaltinių analizę galime teigti, kad MSBT tyrimai negausūs, todėl vertinant MSBT efektą būtina sukaupti daugiau patirties. Kita vertus, būtina remtis ne tik subjektyviais paciento jūtimais ir suvartojamu nitroglicerino kiekiu, bet ir šiuolaikinės daugiamodalinio vaizdinės diagnostikos galimybėmis. Pavieniai autoriai vertino MSBT efektą, atlikdami SPECT arba UG tyrimą. Įvairių vaizdinės diagnostikos metodų palyginimas, vertinant MSBT efektą, ir sudaro šio disertacinio darbo esmę.

7. TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODIKA

7.1 Tiriamieji

Miokardo smūginės bangos terapija taikyta pacientams, kuriems diagnozuota labai pažengusi išeminė širdies liga, III–IV klasės krūtinės angina pagal Kanados klasifikaciją, trijų vainikinių arterijų liga, kartais su kairės vainikinės arterijos kamieno stenoze.

Krūtinės anginos sunkumui aprašyti taikomos Kanados kardiologų draugijos krūtinės anginos klasės [10].

Klasė	Simptomai
I	„Įprasta veikla nesukelia krūtinės anginos.“ Skausmą sukelia tik neįprastai sunki veikla.
II	„Neženklaus įprastos veiklos apribojimas.“ Skausmas atsiranda greitai einant ar lipant laiptais, į kalną, pavalgius, šaltu oru, nuo emocinio streso arba pirmomis valandomis nubudus
III	„Ženklaus įprastos veiklos apribojimas.“ Skausmas atsiranda nuėjus 100–200 metrų, užlipus laiptais į kitą aukštą, einant normaliu tempu, normaliomis sąlygomis
IV	„Negalėjimas atlikti jokios fizinės veiklos nepasireiškiant krūtinės diskomfortui“ arba „ramybės būsenos angina“.

LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTRO

Į S A K Y M U 2004 m. liepos 5 d. Nr. V-506 apibrėžtas sergančiųjų stabiliąja krūtinės angina rizikos vertinimas.

Sergančiųjų stabiliąja krūtinės angina rizika buvo vertinama, remiantis neinvaziniais tyrimo metodais:

DIDELĖ RIZIKA: (mirštamumas per metus > 1 proc.)

1. Kairiojo skilvelio funkcija esant ramybės būsenai (echokardiografija) – IF 40 proc. arba mažesnė.
2. Fizinio krūvio mėginys – Duke'o krūvio indeksas mažesnis nei 5 balai.
3. Miokardo perfuzijos tyrimas (radionuklidinė kompiuterinė tomografija) – fiksuoti perfuzijos defektai ir KS dilatacija: bendras krūvio rodiklis – lygiai 9 balai arba daugiau.
4. Tyrimas ultragarsu krūvio metu (dobutamino mėginys) – atliekant tyrimą ultragarsu krūvio metu (dobutamino mėginys) atsiradę nauji raumens susitraukimų sutrikimai daugiau kaip dviejuose segmentuose.

MAŽA RIZIKA: (mirštamumas per metus < 1 proc.)

1. Kairiojo skilvelio funkcija esant ramybės būsenai (echokardiografija) – IF – didesnė negu 40 proc.
2. Fizinio krūvio mėginys – Duke'o krūvio indeksas – lygiai 5 balai arba daugiau.
3. Miokardo perfuzijos tyrimas (radionuklidinė kompiuterinė tomografija) – normali ar su mažais defektais miokardo perfuzija ramybės ar streso metu: bendras krūvio rodiklis – mažiau nei 9 balai.
4. Tyrimas ultragarsu krūvio metu (dobutamino mėginys) – vartojant dideles dobutamino dozes, per ultragarso tyrimą krūvio metu neatsiranda naujų hipokinezių ar akinezių zonų.

Tiriams ligoniams buvo taikytos perkutaninės koronarinės intervencijos ir stentavimo procedūros, aortokoronarinių jungčių suformavimo operacija ir dėl nuolatos atsinaujinančios KA skiriamos maksimalios

toleruojamos nitratų dozės. Tokiomis aplinkybėmis krūtinės anginos epizodai kartojosi kelis kartus per dieną minimalaus fizinio krūvio metu ar net ramybėje.

Tyrime dalyvauti buvo siūloma VUL Santariškių klinikų konsultacijų poliklinikoje konsultuojamiems ligoniams, kuriems diagnozuota III-IV klasės krūtinės angina pagal Kanados širdies ir kraujagyslių draugiją (CCS). Į tyrimą įtraukti abiejų lyčių vyresnių nei 18 metų amžiaus pacientai, sutikę dalyvauti ir pasirašę asmens informavimo formą ir sutikimo formą.

MSBT atlikti atrinkti 45 pacientai, kuriems prieš procedūrą buvo atlikta koronarografija ir ją įvertinus nustatyti blogi vainikinių arterijų distaliniai segmentai, neveikiantys šuntai, užsikimšusios stentuotos kraujagyslės. Visiems atrinktiems pacientams nebuvo galima atlikti kartotinės revaskuliarizacijos, tačiau buvo išlikusi gera arba saikingai mažesnė (iki 40 procentų) kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija. Visiems pacientams prieš ir po procedūros atliktas echokardiografinis dobutamino krūvio mėginys (DKM) miokardo gyvybingumui įvertinti.

Dobutaminas – sintetinis katecholaminas, aktyviai metabolizuojamas kepenyse iki neaktyvių metabolitų ir turintis gana trumpą apie 2 minučių skilimo pusperiodį. Jis pasižymi ryškiu β_1 ir vidutiniškai išreikštu α_1 ir β_2 agonistiniu aktyvumu. Mažos dobutamino dozės (iki $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) sukelia aiškų teigiamą inotropinį poveikį (α_1 ir β_1 receptorių stimuliacijos rezultatas). Didelės dobutamino dozės ($20\text{--}40\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) sukelia širdies susitraukimų dažnio progresuojantį augimą (β_1 receptorių stimuliacijos rezultatas), tačiau arterinis kraujo spaudimas padidėja nedaug, nes padidėja širdies minutinis tūris ir sumažėja sisteminių kraujagyslių pasipriešinimas (vyrauja β_2 receptorių stimuliacija). Dobutamino infuzijos metu, nepasiekus norimo širdies susitraukimų dažnio padidėjimo, papildomai skiriama atropino, kurio poveikis vagolizinis, todėl jis toliau didina širdies susitraukimų dažnį iki norimo lygio [4]. Minėti hemodinaminiai pokyčiai padidina deguonies poreikį miokarde. Tačiau tose miokardo srityse, kurias maitina pažeistos (susiaurėjusios) viena ar kelios vainikinės arterijos, padidėjus deguonies

poreikiui pakankamas deguonies tiekimas neužtikrinamas. Todėl vystosi šių sričių išemija, pasireiškianti lokaliais sienelės judėjimo sutrikimais, kurie ir yra aptinkami per dvimatę echokardiografiją. Hipoperfuziniuose ar išeminiuose miokardo segmentuose mažos dobutamino dozės (MDD) padidina vainikinę kraujotaką (todėl gali būti vertinamas miokardo gyvybingumas), o didelės dobutamino dozės (DDD) mažina vainikinę kraujotaką ir dar labiau pagilina miokardo išemiją (vertinamas miokardo išemijos išplitimas) [40].

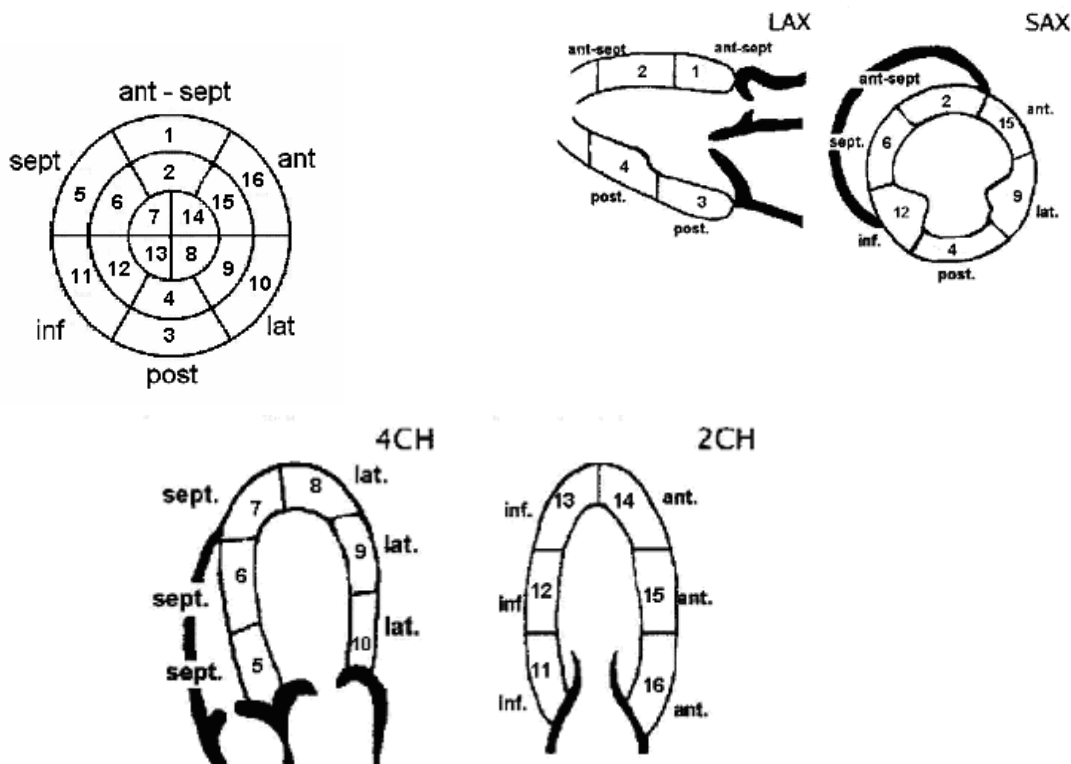
Echokardiografinis dobutamino krūvio mėginys buvo atliktas echokardiografijos aparatu „GE System Vivid 7“ arba „Philips iE33“ su specialia *echostress* programa. Duomenų (vaizdų) archyvavimui ir analizei naudojama „EchoPAC“ arba „QLab“ stotis.

DKM tyrimo eiga

1. Fiksuojami išeities EKG, ŠSD, AKS ir M- režimo ir dvimatės echokardiografijos vaizdai iš standartinių padėčių: parasternalinės ilgos ir trumpos ašies, viršūninio keturių ir dviejų kamerų, ligoniui gulint ant kairio šono.
2. Ritmo sutrikimui aptikti ir ŠSD įvertinti per visą tyrimą stebima 12 derivacijų EKG.
3. Dobutaminas infuzine pompa lašinamas į periferinę veną, pradinė dozė $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. didinama kas 3 minutes iki 10, 20, 30 ir $40\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Vaistas sulašinamas penkiais etapais per 15 min. Jei pasireiškia bent vienas iš tyrimo nutraukimo kriterijų, tyrimas turi būti nutrauktas, nesulašinus maksimalios dozės.
4. Jei lašinant maksimalią dobutamino dozę ($40\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), nepasireiškia nė vienas iš tyrimo nutraukimo kriterijų, tuomet į veną pradedama leisti atropino sulfato tiksliniam ŠSD pasiekti. Atropino sulfato injekcijos po 0,25–0,5 mg gali būti kartojamos kas minutę iki maksimalios 2 mg dozės. Kaip atropino injekcijų alternatyva gali būti padidinta dobutamino infuzija iki $50\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

5. ŠSD, 12-os derivacijų EKG ir AKS registruojami kiekvienu tyrimo etapu (kas tris minutes).
6. Pagal protokolą elektroniniu formatu fiksuojami 4 krūvio fazių vaizdai: ramybės, mažų dobutamino dozių (paprastai 10 µg/kg/min), didžiausios krūvio dozės, atsigavimo. Gaunami 4 standartinių padėčių vaizdai: parasternalinio pjūvio ilgos ir trumpos ašies ir 2 ir 4 kamerų širdies viršūnėje.
7. Echokardiografiniai kiekvienos dobutamino krūvio tyrimo pakopos ir atsigavimo fazės po 5 min. vaizdai įrašomi.

4 pav. Dobutamino tyrimo schema, pagal kurią nustatomos zonos



1. 16-kos segmentų schema.
2. Parasternalinio pjūvio ilgosios ašies vaizdas.
3. Parasternalinio pjūvio trumposios ašies vaizdas.
4. 4-ių kamerų vaizdas širdies viršūnės projekcijoje.
5. 2-ų kamerų vaizdas širdies viršūnės projekcijoje.

Echokardiografinio krūvio tyrimo interpretacija:

Lokalių sienelės judėjimo sutrikimų analizei naudojamas 16 segmentų KS modelis pagal Amerikos Echokardiografijos draugijos rekomendacijas.

Lokalūs KS sienelės judėjimo ar sustorėjimo sutrikimai klasifikuojami taip:

1 = norma, ≥ 5 mm endokardo ekskursija ir ≥ 25 proc. sistolinis sustorėjimas;

2 = hipokinezė, < 5 mm endokardo ekskursija ir < 25 proc. sistolinis sustorėjimas;

3 = akinezė, endokardo ekskursijos ir sistolinio sustorėjimo nėra;

4 = diskinezė, sistolės metu sienelė išsigaubia į išorę nuo KS ertmės;

5 = aneurizma, apibūdinama kaip akinetinė zona su KS kontūro deformacija per sistolę ir diastolę, sienelė suplonėjusi.

Hipokinezė klasifikuojama kaip aiški (2 balai) ir vidutiniškai išreikšta (1,5 balo).

Normali krūvio echokardiograma – visų KS segmentų sienelės judesio amplitudė padidėjusi, sienelė sustorėjusi, o KS ertmės galinis sistolinis tūris sumažėjęs.

Teigiamas krūvio testas – viename ar daugiau segmentų atsiranda naujų sienelės judėjimo sutrikimų (asinergijų) arba pagilėja buvusios asinergijos viename ar daugiau segmentų.

Kiekybinis ir pusiau kiekybinis kontrakcijos vertinimas

Vertinamas kairiojo skilvelio sienelių judėjimo indeksas KSSJI arba dobutamino vertinimo indeksas DVI, remiantis 16 segmentų modeliu (4 pav.).

Kiekvienas KS segmentas vertinamas skaičiais pagal tokią skalę: 0 – nevertintinas segmentas, 1 – normalus segmentas, 2 – hipokinezė, 3 – akinezė, 4 – diskinezė. KSSJI apskaičiuojamas visų segmentų balų sumą padalijus iš vizualizuotų segmentų skaičiaus. Kuo ženklesnės asinergijos, tuo didesnė minimo indekso reikšmė. Patologiniu laikomas indeksas, lygus arba didesnis už 1,2. Jei asinergijos vidutiniškai išreikštos ir ženklios, šio indekso reikšmė siekia 1,5-2,5 [4,40].

Širdies magnetinio rezonanso tomografija (ŠMRT) rando storiui, KS IF ir KS tūriams vertinti [101].

Magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimai atlikti 2008–2012m. „Avanto 1,5 T“ aparatu. Širdies funkcijai ir morfologijai tirti naudotos „TrueFISP“ (SSFP), „FLASH“ (GRE) sekos, morfologijai ir audiniams charakterizuoti – TSE T1 „tamsaus kraujo“, T2 (prireikus – su riebalų supresija), kontrastinės medžiagos vėlyvojo kaupimo metodika taikoma praėjus 5–30 minučių po kontrastinės medžiagos sušvirkštimo. Siekiant vizualizuoti miokardo randinius ar fibrozinius pokyčius, taikomos „gradient-echo“ sekos su priešlaikiniu inversiniu impulsu (norint supresuoti miokardo signalą). Pažeistos miokardo zonos išeminiam randui ir fibrozei būdingi didesni ekstraląsteliniai tarpai, kuriuose vėliau, bet gausiau ir intensyviau kaupiasi gadolinio turinti kontrastinė medžiaga, tuomet matomas intensyvus, šviesus signalas (sveiko miokardo supresuotos zonos išlieka tamsios) [101].

ŠMRT dabar yra aukso standartas nustatyti skilvelių tūriams ir sistolinei funkcijai. ŠMRT metu gaunami vaizdai, nepriklausomi nuo tiriamo organo geometrinių ypatumų, endokardo ir epikardo ribų vizualizacija puiki, nereikia specialaus tyrimo lango, tyrimas labai jautrus mažiems išstūmimo frakcijos ir masės pokyčiams (todėl klinikiniam tyrimams atlikti galimos ir mažos tiriamųjų imtys), puikus gautų duomenų atkartojamumas. Taikant SSFP seką, gaunami judantys kairiojo ir dešiniojo skilvelių trumposios ašies pjūviai. Epikardo ribos tiek sistolės, tiek diastolės pabaigos vaizduose apibrėžiamos rankomis ar pusiau automatiniu būdu. Simpsono diskų metodas leidžia apskaičiuoti skilvelių tūrius ir išstūmimo frakcijas. Naudojant trumposios ašies vaizdus ir papildomą programinę įrangą (naudojama „Siemens Argus“ programa) galima greitai ir patikimai apskaičiuoti kairiojo ir dešiniojo skilvelių išstūmimo frakcijas, galutinį sistolinį ir diastolinį tūrius, miokardo masę ir kt. Jeigu diagnostinė vaizdų kokybė patenkinama ir skaičiavimus atlieka prityręs specialistas, metodo tikslumas pranoksta kompiuterinės tomografijos ir ultragarsinių metodikų tikslumą [101].

Vėlyvasis kontrastinės medžiagos kaupimas tai rando vizualizacija ir gyvybingumo įvertinimas. Miokardo audinio edemą miokardo infarkto ūminės ar poūmės stadijos metu galima nustatyti taikant T2 sekas su riebalų supresija, kurios tokiomis aplinkybėmis rodo padidinto signalo intensyvumo zonas, atitinkančias edemos lokalizaciją. Ištikus ūminiam miokardo infarktui tyrimas atliekamas norint nustatyti miokardo nekrozės zonų lokalizacijas ir išplitimą, diferencijuoti miokardo infarktą nuo kitos patologijos (pvz., miokardito), nustatyti galimas miokardo infarkto komplikacijas, taip pat mikrovaskulinės obstrukcijos – didelės komplikacijų rizikos rodmenis – regionus [101].

Šiuolaikinis unikalus metodas randinio audinio išplitimui miokarde nustatyti yra vėlyvojo kontrastinės medžiagos kaupimo tyrimas, praėjus 10–15 minučių po kontrastinės medžiagos sušvirkštimo. Šiuo metodu gaunami vaizdai, kuriuose sveikas miokardas yra juodas, o miokardo randinis audinys baltas. MR nustatytų miokardo randų lokalizacija ir dydis sutampa su histopatologinio tyrimo metu nustatomomis randinio audinio zonomis. Geresnė, palyginti su SPECT ar PET, ŠMRT erdvinė skiriamoji geba užtikrina didesnę tyrimo jautrumą nustatant miokardo randą, ypač subendokardinius randus. Nustatomo rando transmuralinis išplitimas siejamas su miokardo gyvybingumu. Jei vėlyvojo kontrastinės medžiagos kaupimo transmuralumas yra minimalus (<25 proc.) ar disfunkcinis segmentas kontrastinės medžiagos nekaupia, yra didelė funkcinio miokardo pagerėjimo tikimybė po revaskuliarizacijos. Jei transmuralumas >75 proc., funkcinio pagerėjimo tikimybė labai maža; jei kontrastinės medžiagos kaupimo transmuralumas yra 25-75 proc., kontrakcijos pagerėjimą prognozuoti sunkiau. Todėl segmentų, kurių vėlyvojo kontrastinės medžiagos kaupimo transmuralumas yra 25-75 proc., gyvybingumui nustatyti pasitelkiamos papildomos MR metodikos, pvz., mažų dobutamino dozių (5 mkg/kg/min. ir 10 mkg/kg/min.) sukiamas inotropinis rezervas. Remiantis 2006 m. ŠMRT taikymo klinikinėje praktikoje kriterijais, tyrimas taikytinas miokardo gyvybingumui prieš revaskuliarizaciją vertinti (kaip vienintelis metodas arba jeigu gyvybingumo nustatymas krūvio

miokardo perfuzine scintigrafija ar dobutamino echokardiografija pateikė abejotinus arba nevertintinus rezultatus) [101].

Daugelis širdies magnetinio rezonanso vaizdų gauti sinchronizuojant su EKG, sulaikant kvėpavimą 15–20 sekundžių. Funkcinis miokardo įvertinimas, morfologija ir struktūra tėkmės parametrų analizė atlikta naudojantis „Siemens Argus“ programa. Visiems tirtiems ligoniams buvo patikimai apskaičiuota KS išstūmimo frakcija (DS skaičiuota tik esant specifinei indikacijai), galutiniai sistolinis ir diastolinis tūriai, miokardo masė ir kt. Visi skaičiai pateikiami dešimtųjų dalių tikslumu [101].

Miokardo perfuzijos radionuklidinės kompiuterinės tomografijos (MPRKT) tyrimas perfuzijos defektams miokarde nustatyti, taikant adenozino krūvio mėginį [26].

Tyrimas gali būti atliekamas pagal vienos dienos (seka: krūvio–ramybės arba ramybės – krūvio tyrimai) arba dviejų dienų protokolą. Krūvio mėginys parenkamas pagal paciento būklę – VEM arba farmakologinis (pasirenkamas adozinas arba dobutaminas) – ir atliekamas Širdies ir kraujagyslių neinvazinės ir ultragarsinės diagnostikos skyriuje, elektrokardiografijos ir krūvio mėginių poskyryje.

Švirkščiamo radiofarmacinio preparato aktyvumas priklauso nuo paciento kūno svorio. Atliekant krūvio, ramybės MPRKT tyrimus, sušvirkštus radiofarmacinio preparato į veną pacientui po 15 minučių duodama suvalgyti arba išgerti tulžies išsiskyrimo dirgiklio (pvz. suvalgyti 100 g šokolado ir išgerti 200–400 ml vandens) pasažui per kepenis ir tulžies pūslę pagreitinimui. Skenavimas gama kamera atliekamas praėjus 45–60 minučių po radiofarmacinio preparato sušvirkštimo į veną.

Pagal **vienos dienos protokolą**, jei tyrimo seka krūvis – ramybė, į veną per 6 minutes infuzuojama 140 µg/kg/min. adenozino. Trečią infuzijos minutę švirkščiamas 185–250MBq^{99mTc}-MIBI ar ^{99mTc}-tetrafosmino, paskui tęsiama adenozino infuzija. Atlikus krūvio MPRKT tyrimą po 3–4 valandų į veną švirkščiamas 500–750 MBq^{99mTc}-MIBI ar ^{99mTc}-tetrafosmino ir iki 20 ml fiziologinio skysčio.

Dviejų dienų protokolas. 1 diena. Į veną per 6 minutes infuzuojama 140µg/kg/min. adenozino. Trečią infuzijos minutę į veną švirkščiamama 500–1000 MBq^{99m}Tc-MIBI ar ^{99m}Tc-tetrafosmino, paskui tęsiama adenozino infuzija. **2 diena.** Švirkščiamama tokio paties aktyvumo (500–1000 MBq) ^{99m}Tc-MIBI ar ^{99m}Tc-tetrafosmino ir iki 20 ml fiziologinio skysčio.

VUL SK naudojamas dviejų detektorių vieno fotono emisijos kompiuterinis tomografas „GE Infinia“ (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA).

Tyrimas pradedamas praėjus 45–60 minučių nuo preparato sušvirkštimo.

- Pacientas tiriamas gulintis ant pilvo arba ant nugaros iškeltomis virš galvos rankomis.

- Tyrimas atliekamas kartu su EKG.

- Gama kameros detektoriaus kolimatorius LEHR.

- Fotopikas 140 keV, lango plotis 15–20 proc.

- Įrašų parametrai: rekomenduojamas detektoriaus kampas 90°, rotacijos kampas 180° nuo 45° dešinėsios priekinės įstrižinės padėties (RAO) iki 45° kairiosios užpakalinės įstrižinės padėties (LPO); įrašas atliekamas žingsniniu režimu (64 projekcijos kas 3°, vienos projekcijos trukmė 20–40 s); taikomas 8 arba 16 kadru per vieną širdies susitraukimo ciklą režimas.

- Bendra įrašo trukmė neperžengia 20–30 minučių.

- Kompiuterinėje „Xeleris“ darbo stotyje rekonstruojami trimačiai širdies miokardo tomografiniai pjūviai, kurie analizuojami 3 standartinėse plokštumose (trumposios ašies bei vertikalios ir horizontalios ilgosios ašies).

- Pusiaus kiekybinei analizei (vertinimui akimi) vaizdai koduojami spalvine skale, nustatant radioizotopo kaupimosi sutrikimus miokarde.

- VUL Santariškių Klinikos išsamios kiekybinės (automatinės) vaizdų analizės programinė įranga:

1. Cedars Cardiac Suite (Cedars-Sinai Medical Centre, University of California, Los Angeles, USA);

2. Emory Cardiac Toolbox (Emory University Medical Centre, Emory University, Atlanta, USA).

Iš pradžių tyrėjas krūvio ir ramybės perfuzijos vaizdus vertina akimi – pusiau kiekybinės analizės būdu. Pagal radiofarmacinio preparato susitelkimo intensyvumą, koduojamą spalvomis, kiekvienam miokardo segmentui suteikiamas tam tikras balas, lyginami krūvio ir ramybės vaizdai, perfuzijos sutrikimų išplitimas ir gilumas, perfuzijos sutrikimų grįžtamumas ramybės vaizduose.

Jei miokardo perfuzija nesutrikusi, radiofarmacinis preparatas širdies raumenyje pasiskirsto tolygiai. Didžioji preparato dalis matyti kairiajame skilvelyje, o dešinysis skilvelis atrodo kaip plona puslankio formos struktūra.

Kiekvieno segmento perfuzija krūvio ir ramybės vaizduose vertinama pagal penkių balų sistemą: 0 – normalus telkimas, 1 – neženkliai sutrikusi perfuzija, 2 – vidutiniškai sutrikusi perfuzija, 3 – ženkliai sutrikusi perfuzija, 4 – perfuzijos defektas (nematyti radiofarmacinio preparato telkimosi). Bendri rodikliai gaunami sudėjus visų miokardo segmentų perfuzijos sutrikimų balus. Bendrasis krūvio rodiklis (BKR) rodo bendrą perfuzijos sutrikimą (išplitimą ir gilumą) krūvio metu. Bendrasis ramybės rodiklis (BRR) rodo miokardo perfuzijos sutrikimą ramybės metu. Bendrasis skirtumo rodiklis (BSR) – BKR ir BRR skirtumas – rodo perfuzijos sutrikimų grįžtamumą (normalizavimąsi). BSR yra miokardo išemijos rodmuo [26].

Taip pat apskaičiuojamas pažeistos miokardo perfuzijos plotas (pažeisto miokardo plotas, PMP) (proc.) – bendrasis krūvio ar ramybės rodiklis dalijamas išgalimo maksimalaus bendrojo rodiklio (naudojant 20 segmentų KS modelį, maksimalus bendrasis rodiklis yra 80) ir dauginamas iš 100 proc. Šis rodmuo, vertinant perfuzijos defekto išplitimą ir gilumą, yra tikslesnis už BKR ir BRR – įvairiose klinikose naudojami 20 arba 17 segmentų KS modeliai. „Jaučio akies“ vaizduose kompiuterine programine įranga Quantitative Perfusion SPECT (QPS) (Cedar Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, JAV)

atliekama visiškai automatinė kiekybinė miokardo perfuzijos analizė ir nustatomas perfuzijos defekto išplitimas bei gilumas krūvio ir ramybės metu – bendrasis perfuzijos defektas (BPD) (proc.), defekto plotas (cm²) KS ploto atžvilgiu, pirmiau minėti bendrieji rodikliai, apskaičiuoti pagal standartinį nuokrypį nuo normos, palyginti su referencine – tam tikros lyties, mažos širdies ir kraujagyslių rizikos, sveikų asmenų – duomenų baze. Toks automatinis kiekybinės analizės metodas, palyginti su pusiau kiekybiniu vertinimu akimi, padidina MPRKT tyrimo tikslumą tiriant pacientą kartotinai po tam tikro laiko.

Šiais metodais nustačius gyvybingo miokardo zonas, kuriose rando storis ne didesnis kaip 50 proc., numatoma taikyti širdies smūginės bangos terapiją, tikintis, kad susiformuos kolateralių tinklas ir pagerės kraujotaka. Pacientams taikomas maksimalus medikamentinis gydymas, bet paskutinius 3 mėnesius krūtinės anginos priepuoliai kartojosi kartą per savaitę, o paskutines 2 savaites vyko 3 krūtinės anginos priepuoliai per savaitę [23].

7.2. Miokardo smūginės bangos terapijos tyrimo eiga ir metodika

Tyrimas atliktas VUL Santariškių klinikų Kardiologijos ir angiologijos centre 2008–2013 m. Pirmą kartą Baltijos šalyse ir regione pradėta taikyti MSBT.

Atrankos į tyrimą kriterijai

1. Pacientai vyrai arba moterys.
2. Amžius daugiau kaip 18 metų.
3. Sergantys vainikinių arterijų liga.
4. Krūtinės anginos klasė III–IV.
5. Pakankama KS IF (nuo 40 proc.)
6. Atlikus MRT KS rando storis nustatomas nedidesnis 50 proc. sienelės.
7. Sinusinis ritmas.
8. Anamnezė rodo MI ir AKJO daugiau negu prieš 3 mėnesius.
9. Angioplastika daugiau negu prieš 6 mėnesius.

10. Paskutinius 3 mėnesius krūtinės anginos priepuoliai kartą per savaitę.
11. Paskutines 2 savaites 3 krūtinės anginos priepuoliai per savaitę.

Pacientai į tyrimą neįtraukiami, jei:

1. Nestabili KA.
2. Trombai širdies ertmėse.
3. Išreikšta vožtuvų patologija, mechaniniai širdies vožtuvai.
4. Labaipažengusi plaučių liga (emfizema).
5. Neišeminės kilmės kardiopatija.
6. Sunki arterinė hipertenzija.
7. Sunki paciento būklė (kardiogeninis šokas arba nekontroliuojamas ŠN).
8. Ritmo sutrikimai.
9. Onkologinė liga.
10. Širdies transplantacija.
11. Nėštumas.
12. Blogai kontroliuojama diabetinė retinopatija.
13. Bendrosios kontraindikacijos atlikti dobutamino, MRT tyrimus.
14. Antikoagulantų (varfarino) vartojimas.
15. Pacientai, kurie negali/nenori pasirašyti sutikimo formos.
16. Pacientai, kurie nesilaikys tyrimo reikalavimų.
17. Krūtų implantai (silikoniniai).

SMŪGINĖS BANGOS SISTEMOS APRAŠYMAS

Sistema „Kardiospek“ – pirma neinvazinė miokardo revaskuliarizacijos technologija. Šią sistemą 1990 m. sukūrė kompanija „Medispek“ (Izraelis).

Miokardo smūginės bangos terapijos privalumai:

- neinvazinis metodas;
- suaktyvinami natūralūs organizmo audinius atkuriantys procesai;
- stimuliuojamas vainikinių kraujagyslių kolateralinių formavimasis;

- gerėja mikrocirkuliacija;
- gerėja perfuzija;
- mažėja klinikinių KA epizodų skaičius;

Sistemos „Kardiospek“ ypatybės:

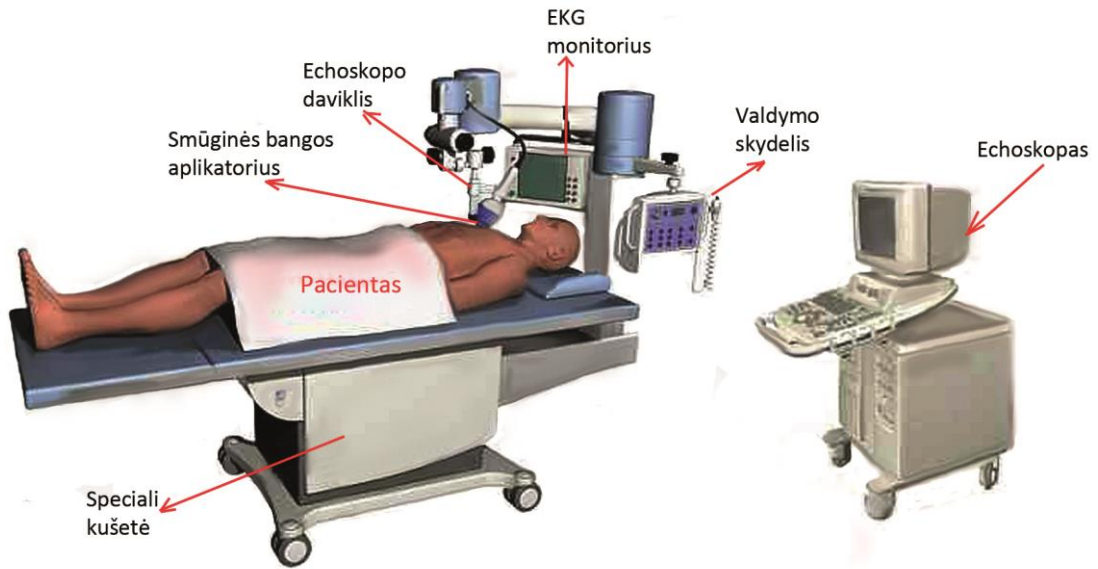
- didelė bangos fokusavimo zona – gydymo procedūra užtrunka mažai laiko, veikia transmuraliai, terapinis poveikis optimalus;
- unikali sistemos konfigūracija – gydymas kontroliuojamas, nuolinkio kampų kiekis neribojamas, pasiekiamos atokios zonos;
- lokalizacijos tikslumas;
- galimybė naudoti įvairių gamintojų echoskopus;
- pacientai gydomi ambulatoriškai;
- nereikia specialaus paciento paruošimo procedūrai, nereikia atlikti nejautos;
- vieno gydymo seanso trukmė 10–15 min.

Smūginės bangos susidarymo principas elektrohidraulinis. Išorinis bangų šaltinis generuoja intensyvią aukštą akustinę bangą, ši perduodama per guminę membraną, paciento krūtinės ląstą ir fokusuojama numatytuose širdies taškuose. Veikiant akustinei smūginei bangai, numatytomis miokardo zonoms sukeliamas terapinis poveikis, bet aplinkiniai audiniai nepaveikiami. Sistema „Kardiospek“ leidžia labai tiksliai nukreipti bangą į reikiamas išemines miokardo zonas. Smūginės bangos terapija stimuliuoja angiogenezės faktorių gamybą, vadinamąją „terapinę angiogenezę“, kuri stimuliuoja naujų miokardo kraujagyslių augimą.

Banga į reikiamą širdies zoną nukreipiama dvimačiu echoskopu su kardiologiniu davikliu. Smūginės bangos impulsai sinchronizuojami su paciento elektrokardiogramos R danteliu.

Šiai sistemai specialiai įrengtos patalpos nereikia (5 pav.).

5 pav. Kardiospek sistema



Smūginės bangos terapijos poveikiai

1. Poveikis neskausmingas.
2. Išplečiamos kraujagyslės.
3. Nesukeliama lokalių hemoragijų.
4. Gyvybiniai parametrai nekinta.
5. Nekinta kardiotropiniai žymenys.
6. Nekinta EKG.
7. Nesukeliama aritmogeninio poveikio.
8. Lokali ir bendroji miokardo kontrakcija nepablogėja.
9. Nesukelia pašalinio poveikio.

Prieš procedūrą atliekami tyrimai:

1. Ligoniai apklausiami pagal specialią šiam tyrimui sukurtą anketą, surenkami demografiniai duomenys, informacija apie ligos anamnezę, rizikos veiksnius, įrašomi apžiūros ir instrumentinių tyrimų rezultatai.
2. Atliekama krūvio echokardiografija ir analizuojami deformacijos parametrai.
3. Atliekama echokardiografija.

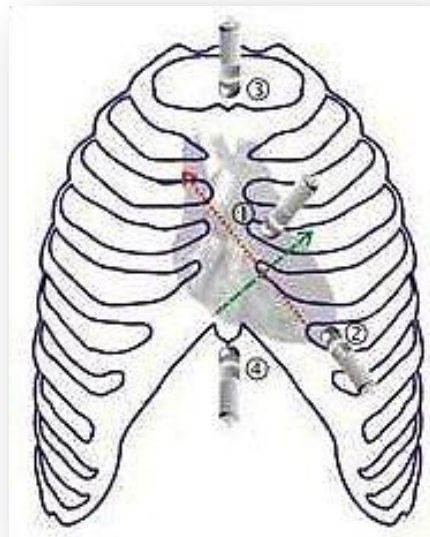
4. Magnetinio rezonanso tomografija su perfuzijos tyrimu ir vėlyvuju kontrastavimu.
5. Kompiuterinė angiografija ir širdies tomografija (jei negalima atlikti MRT).
6. Miokardo branduoliniai perfuzijos tyrimai.
7. AKS ir EKG stebėjimas.

Procedūros aprašymas

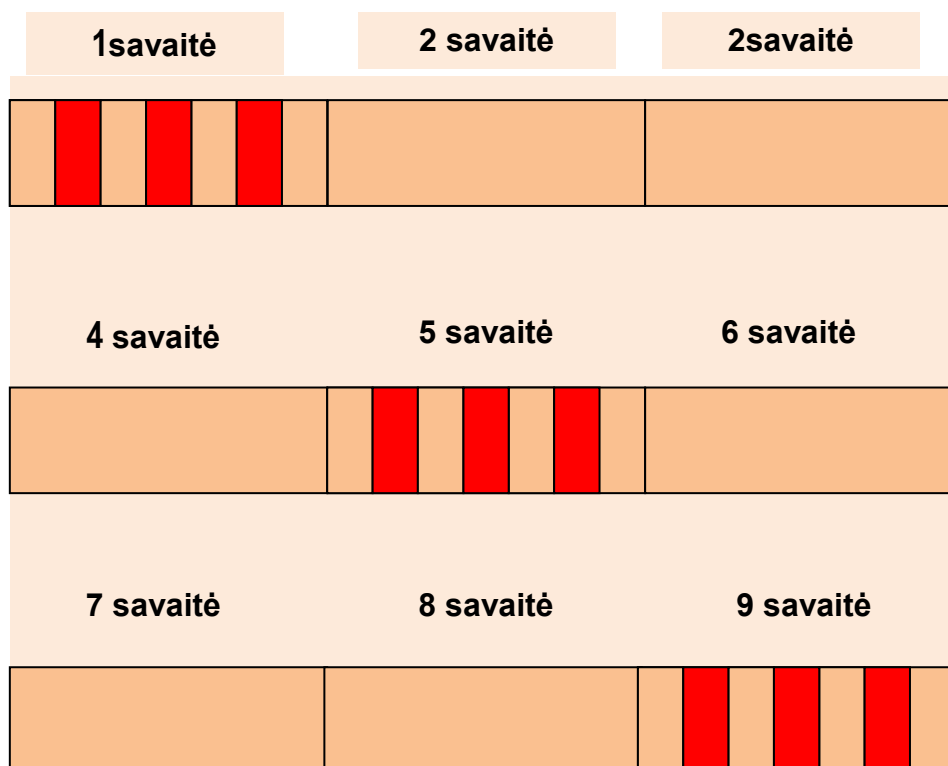
Pacientas nusirengia iki pusės, gulasi ant nugaros, priklijuojami standartinių derivacijų EKG elektrodai.

Echoscopiškai nustatomos zonos, kuriose taikoma MSBT (6 pav.). Vienos zonos plotas – 1 kvadratinis centimetras. Tokių zonų kairiajame skilvelyje gali būti ne daugiau kaip 5. Į vieną zoną per vieną seansą gali būti skiriama 100 impulsų. Iš viso per vieną seansą pacientui siunčiama 500 impulsų.

6 pav. Echoscopo daviklio padėtis per procedūrą: kairėje krūtinkaulio pusėje III arba IV-ame tarpšonkauliniame tarpe.



7 pav. Gydyimo schema



*5 zonos po 100 impulsų (iš viso 500 impulsų per vieną seansą).
Raudonai pažymėtos savaitės dienos (pirmadienis, trečiadienis, penktadienis)*

Gydyimo schema: pirmą savaitę atliekamos MSBT procedūros kas antrą dieną (pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį). Po 100 impulsų į 1 cm² zoną, per pirmą seansą tokių zonų 5. Prieš pirmąją procedūrą užrašoma EKG. Po pirmos savaitės daroma trijų savaitių pertrauka. Penktą savaitę procedūros kartojamos kas antrą dieną (5 zonos po 100 impulsų). Vėl daroma trijų savaitių pertrauka ir devintą savaitę vėl atliekamos procedūros pagal tą pačią schemą (7 pav.). Per paskutinę procedūrą užrašoma širdies elektrokardiograma.

Po viso 6 mėnesių gydymo įvertinti MSBT poveikiui kartojami visi tyrimai: dobutamino krūvio mėginys, ECHO KG, širdies magnetinio rezonanso tyrimas, miokardo perfuzijos radionuklidinės kompiuterinės tomografijos tyrimas. Taip pat vertinami laboratorinių tyrimų duomenys.

7.3 Naudoti statistiniai metodai

Duomenų analizei naudotas statistinių programų paketas: SPSS 17.0 (*version for Windows*). Aprašomoji statistika pateikiama dažnių lentelėmis, kai kintamieji kokybiniai, ir vidurkiais su standartiniais kiekybinių kintamųjų nuo kryptais.

Lyginant grupes kokybinio kintamojo atžvilgiu, taikytas chi-kvadratas, arba Fišerio tikslusis kriterijus. Lyginant dvi grupes kiekybinio kintamojo atžvilgiu, taikytas t-kriterijus nepriklausomoms imtims arba neparametrinis Man-Whitney kriterijus.

Lyginant daugiau negu dvi grupes kiekybinio kintamojo atžvilgiu, taikytas neparametrinis Kruskal-Wallis kriterijus. Tiriant dviejų kiekybinių kintamųjų priklausomybes, skaičiuoti Kendall τ koreliacijos koeficientai.

Lyginant kiekybinius kintamuosius prieš ir po procedūros, taikytas t-kriterijus priklausomoms imtims arba neparametrinis Wilcoxon'o ženklų rangų sumų kriterijus.

Visos darbe pateikiamos p reikšmės skirtos tikrinti dvipusėms hipotezėms. Reikšmingumo lygmuo fiksuotas ir lygus 0,05.

8. TYRIMŲ REZULTATAI

8.1. Pasirinkti daugialypio vaizdinimo rodikliai miokardo smūginės bangos terapijos efektyvumui vertinti

Širdies sistolinės funkcijos vertinimui pasirinktas MRT (kairio skilvelio tūriai, išstūmimo frakcija, smūginis tūris, randinio audinio transmurališkumas). Miokardo gyvybingumui vertinti taikytas echokardiografijos su dobutaminu tyrimas (DVI - dobutamino echokardiografijos vertinimo indeksas). Miokardo bendras perfuzijos defektas vertintas miokardo perfuzijos radionuklidinės kompiuterinės tomografijos metodu. Toks daugialypio (multimodalaus) vaizdinimo diagnostikos kompleksas buvo pasirinktas, remiantis algoritmais taikomais Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose bei literatūroje paskelbtais duomenimis.

8.2. Demografinės tiriamųjų charakteristikos

Tyrimo dalyvavo 40 asmenų, turinčių 3 vainikinių arterijų ligą, sergančių dislipidemija, kuriems buvo taikyta miokardo šoko terapija (MSBT). Pacientų amžius buvo nuo 44 iki 83 metų (vidurkis \pm SD, $67,73 \pm 9,45$). 75 proc. ištirtųjų sudarė vyrai (30 pacientų). Iš viso 30 proc. pacientų nebuvo patyrę miokardo infarkto. Vieną ir daugiau miokardo infarktą patyrė 70 proc. tirtų žmonių (1 MI – 60 proc., 2 MI – 7,5 proc., 3 MI – 2,5 proc.). Dauguma moterų (90 proc.) buvo patyrusios MI, tuo tarpu tarp vyrų patyrusių MI buvo 63,3 proc. Nei viena aortokoronarinių jungčių suformavimo operacija nebuvo atlikta 22,5 proc., viena operacija atlikta 60 proc., dvi – 17,5 proc. Perkutaninė intervencija neatlikta 55 proc. asmenų, viena – 30 proc., 2 – 12,5 proc., vienam asmeniui atlikta 17 PKI. EKS implantuotas 7,5 proc. asmenų (jiems MRT nebuvo atliekami dėl EKS). Diabetu sirgo 22,5 proc. pacientų, arterine hipertenzija 95 proc. Prieš MSBT krūtinės anginos funkcinė klasė pacientams buvo 3 (67,5 proc.) arba 4 (32,5 proc.).

Tam, kad plačiau panagrinėti AKS sąryšius su kitais rodikliais, įsivestas išvestinis rodiklis vidutinis AKS, kuris apskaičiuotas pagal formulę:

$$\text{vidAKS} = 1/3 \text{ sistolinis AKS} + 2/3 \text{ diastolinis AKS}$$

Rodikliai vyrams ir moterims prieš gydymą statistiškai reikšmingai nesiskyrė, tačiau matomos tendencijos, moterims vartoti didesnes nitratų dozes nei vyrams tiek prieš MSBT, tiek po MSBT, prieš MSBT DVI max, KS GDT ir KS GST turėti mažesnę nei vyrai, po MSBT turėti žemesnę diastolinį AKS nei vyrai. Po gydymo išliko ta pati tendencija nitratų suvartojimui, vyrai jų vartojo beveik dvigubai mažiau nei moterys. Nors vyrų echokardiografinio dobutamino krūvio mėginio metu DVI maksimalus išliko didesnis nei moterų, tačiau skirtumas tarp grupių vidurkių sumažėjo iki 0,14, KS GST jis sumažėjo iki 23,15 ml. Rodikliai prieš MSBT pateikti 1 lentelėje, po - 2 lentelėje.

1 lentelė. Pacientų duomenys prieš MSBT skirstant pagal lytį

	Moterys (n=10)	Vyrai (n=30)	p
Amžius	69,6 ± 8,07	67,1 ± 9,91	0,778
MI			
Yra	90 % (9)	63,3 % (19)	0,231
Nėra	10 % (1)	36,7 % (11)	
AKJO			
Yra	80 % (8)	76,7 % (23)	1,000
Nėra	20 % (2)	23,3 (7)	
PTKA			
Yra	60 % (6)	40 % (12)	0,300
Nėra	40 % (4)	60 % (18)	
Diabetas			
Yra	60 % (6)	16,7 % (5)	0,190
Nėra	40 % (4)	83,3 % (25)	
Nitr.tab.xsav.	38,5 ± 8,89	31,97 ± 10,35	0,086
DVI ramybėje*	1,41 ± 0,38	1,56 ± 0,47	0,506
DVI max.*	1,28 ± 0,3	1,58 ± 0,43	0,053
KS IF (%).***	52,89 ± 9,88	50,95 ± 12,41	0,929
KS GDT (ml).***	109,44 ± 37,15	147,69 ± 60,43	0,107
KS GST (ml).***	46,67 ± 19,67	79 ± 55,38	0,058
KS ST (ml).***	66 ± 29,93	70,21 ± 21,22	0,804
TID**	1,13 ± 0,11	1,15 ± 0,12	0,630
AKS sistolinis(mmHgst)	133 ± 17,67	135,33 ± 16,13	0,609
AKS diastolinis(mmHgst)	80,5 ± 8,96	82 ± 8,77	0,698
Vidutinis AKS	98 ± 11,67	99,78 ± 10,13	0,614

Žymėjimas *- vyr. n = 29; ***- mot. n = 9, vyr. n = 28; **- mot. n = 9, vyr. n = 29.

2 lentelė. Pacientų duomenys po MSBT skirstant pagal lytį

	Moterys (n=10)	Vyrai (n=30)	p
Nitr.tabxsav.	7,4 ± 5,76	3,97 ± 3,43	0,079
DVI ramybės *	1,31 ± 0,33	1,43 ± 0,41	0,348
DVI max. *	1,23 ± 0,3	1,37 ± 0,42	0,269
KS IF (%) ***	57,56 ± 8,2	56,29 ± 13,15	0,915
KS GDT (ml) ***	128,44 ± 47,99	154,78 ± 69,16	0,415
KS GST (ml) ***	54,67 ± 25,58	77,82 ± 64,7	0,559
KS ST (ml) ***	77,22 ± 29,01	76,5 ± 20,23	0,915
TID **	1,05 ± 0,11	1,08 ± 0,11	0,523
AKS sistolinis (mmHgst)	129,5 ± 14,62	131,33 ± 15,02	0,702
AKS diastolinis (mmHgst)	76 ± 9,66	81,33 ± 6,29	0,081
Vidutinis AKS	93,83 ± 10,89	98 ± 7,86	0,226

*- vyr. n = 29; ***- mot. n = 9, vyr. n = 28; **- mot. n = 9, vyr. n = 29.

Pacientų rodikliai prieš gydymą palyginti trijose amžiaus grupėse: 64 metų amžiaus ir jaunesnių, 65 - 73 metų amžiaus, 74 metų amžiaus ir vyresnių (3 lentelė).

Prieš procedūrą jauniausi pacientai suvartodavo mažiausiai nitratų (vidutiniškai 30 tablečių per savaitę), vyriausiųjų grupėje suvartodavo vidutiniškai 3,83 tabletes daugiau, o vidutinio amžiaus pacientai 7 daugiau nei jauniausieji. Statistiškai reikšmingai skyrėsi DVI ramybėje ($p=0,004$). Jis buvo didesnis vyresnių asmenų grupėse. DVI max analogiškai buvo didesnis vyresnių pacientų grupėse, tačiau skirtumas nebebuvo statistiškai reikšmingas. Tai, kad grupės buvo glaudesnės šiam rodikliui greičiausiai galima paaiškinti tuo, kad DVI ramybėje „nepasimato“ visi segmentų pažeidimai. Vidutinio amžiaus grupė turėjo didžiausią KS IF ŠMRT ir TID MPRKT bei mažiausią KS GDT, GS GST, KS ST ŠMRT. Vidutinis AKS didžiausias buvo jauniausių pacientų grupėje ir mažėjo vyresnėse. Kadangi dauguma pacientų serga AH, tai gali būti susiję su tuo, kad vyresniems pacientams kraujospūdį reguliuojantis gydymas galėjo būti taikomas ilgiau nei jaunesniems ir AKS yra sumažėjęs dėl vaistų poveikio.

3 lentelė. Pacientų duomenys prieš MSBT amžiaus grupėse

	Amžius ≤ 64 (n=14)	Amžius 65-73 (n=14)	Amžius ≥ 74 (n=12)	p
Amžius	57,21 ± 6,6	69,86 ± 2,18	77,5 ± 2,94	0,001
Nitr.tabxsav. prieš gyd.	30 ± 12,1	37 ± 9,28	33,83 ± 8,35	0,252
DVI ramybėje prieš gyd.*	1,23 ± 0,34	1,58 ± 0,46	1,77 ± 0,39	0,004
DVI max. *	1,35 ± 0,31	1,54 ± 0,47	1,63 ± 0,45	0,352
KS IF prieš gyd.***	52,98 ± 13,65	54,38 ± 8,59	45,4 ± 11,3	0,119
KS GDT prieš gyd.***	137,73 ± 50,23	119,92 ± 33,87	163,3 ± 83,25	0,505
KS GST prieš gyd.***	74,43 ± 47,36	49,62 ± 23,6	94,5 ± 71,15	0,163
KS ST prieš gyd.***	70,43 ± 22,61	65,31 ± 17,67	72,5 ± 31,14	0,782
TID prieš gyd.**	1,12 ± 0,11	1,16 ± 0,13	1,15 ± 0,1	0,579
AKS sistolinis prieš gyd.	137,14 ± 13,26	135,71 ± 16,04	130,83 ± 20,21	0,670
AKS diastolinis prieš gyd.	84,64 ± 7,96	81,07 ± 9,64	78,75 ± 8,01	0,234
Vidutinis AKS prieš gyd.	102,14 ± 9,21	99,29 ± 10,47	96,11 ± 11,53	0,420

Imties dydis grupėse (atitinkamai): *- n = 13, 14, 12; ***- n = 14, 13, 10; **- n = 12, 14, 12.

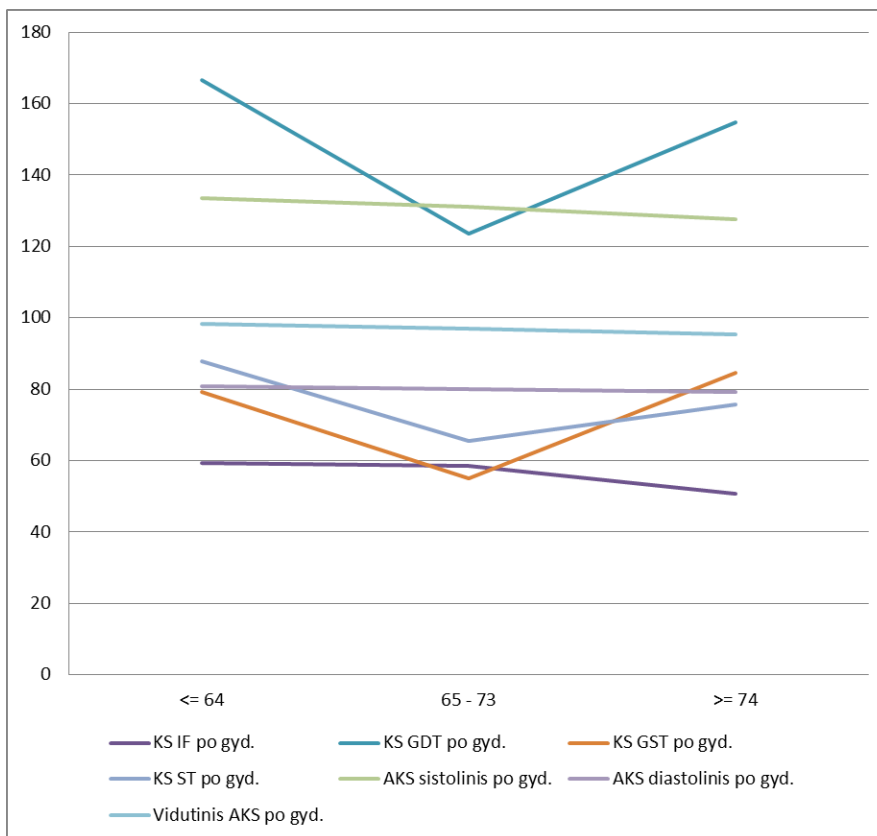
Palyginus rodiklius po gydymo (4 lentelė) labiau susilygino nitratų vartojimas, daugiausiai jų vartojančia grupė išliko vidutinio amžiaus grupės pacientai, tačiau mažiausiai jų suvartojo vyriausiųjų grupės pacientai. Tiek DVI ramybėje, tiek DVI maksimalus (dobutamino ECHO KG) išliko didesnis vyresniems pacientams, tačiau atotrūkis tarp amžiaus grupių DVI ramybėje sumažėjo, o DVI maksimalaus didėjo. Po gydymo didžiausią KS IF, KS GDT turėjo jauniausieji pacientai, didžiausią KS GST – vyriausieji pacientai, didžiausias TID išliko vidutinio amžiaus pacientams. Vidutinis AKS išliko mažesnis vyresniems pacientams. Rodiklių vidurkių dinamika amžiaus grupėse pateikta (8, 9 pav.).

4 lentelė. Pacientų duomenys po MSBT amžiaus grupėse

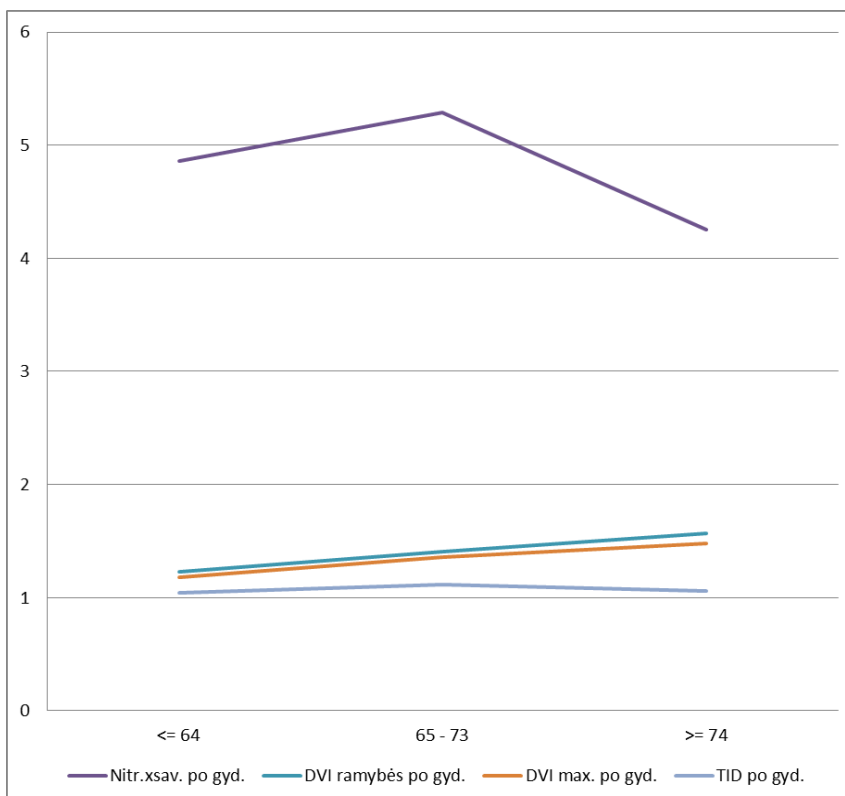
	Amžius ≤ 64 (n=14)	Amžius 65-73 (n=14)	Amžius ≥ 74 (n=12)	p reikšmė
Nitr.tabxsav. po gyd.	4,86 ± 5,25	5,29 ± 4,43	4,25 ± 3,14	0,735
DVI ramybės po gyd.*	1,23 ± 0,26	1,41 ± 0,45	1,57 ± 0,39	0,098
DVI max. po gyd.*	1,18 ± 0,24	1,36 ± 0,5	1,48 ± 0,36	0,067
KS IF po gyd.***	59,21 ± 14,69	58,38 ± 8,88	50,6 ± 10,37	0,085
KS GDT po gyd.***	166,69 ± 73,81	123,69 ± 52,25	154,8 ± 62,94	0,212
KS GST po gyd.***	79,29 ± 74,53	55 ± 34,01	84,6 ± 57,48	0,348
KS ST po gyd.***	87,79 ± 18,74	65,38 ± 18,25	75,8 ± 25,45	0,019
TID po gyd.**	1,04 ± 0,1	1,12 ± 0,12	1,06 ± 0,1	0,179
AKS sistolinis po gyd.	133,57 ± 14,99	131,07 ± 13,89	127,5 ± 16,03	0,530
AKS diastolinis po gyd.	80,71 ± 7,3	80 ± 8,77	79,17 ± 6,69	0,833
Vidutinis AKS po gyd.	98,33 ± 8,84	97,02 ± 8,92	95,28 ± 8,93	0,667

Imties dydis grupėse (atitinkamai): *- n = 13, 14, 12; ***- n = 14, 13, 10; **- n = 12, 14, 12.

8.pav. Rodiklių vidurkiai amžiaus grupėse po MSBT



9 pav. Rodiklių vidurkiai amžiaus grupėse po MSBT



8.3. Rodiklių (klinikinių ir daugialypės vaizdinės diagnostikos) prieš ir po MSBT palyginimas

Norint patikrinti ar rodikliai pakito, palyginti visos grupės ir atskirų amžiaus grupių rodikliai gauti prieš ir po MSBT. Pateikti labiausiai informatyvūs klinikiniai ir daugialypės vaizdinės diagnostikos rodikliai:

1) echokardiografinis dobutamino krūvio mėginys miokardo gyvybingumui vertinti. Buvo tiriamas dobutamino vertinimo indeksas DVI (kairiojo skilvelio sienelių judėjimo indeksas KSSJI).

2) širdies magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas KS rando storiui, KS IF ir KS tūriams vertinti.

3) Buvo tiriamas transciendentinės išeminės dilatacijos (TID) rodiklis miokardo perfuzijos radionuklidinės kompiuterinės tomografijos (MRRKT) tyrimu perfuzijos defektams miokarde nustatyti.

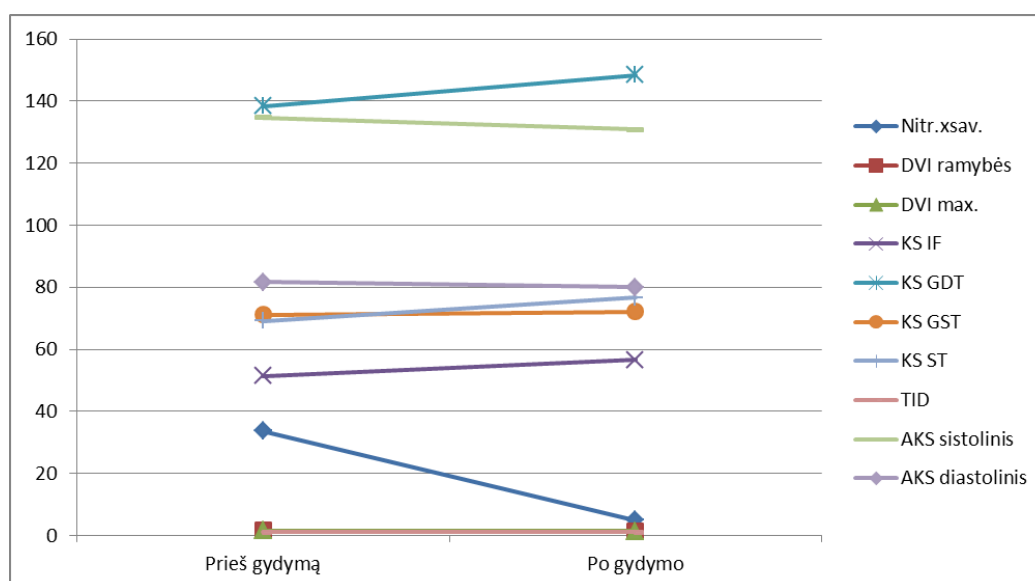
Statistiškai reikšmingas skirtumas nustatytas daugumai rodiklių (5 lentelė, 10 pav.). Nitratų suvartojimas vidutiniškai sumažėjo 28,77 tab. per savaitę ($p < 0,001$). Echokardiografinio dobutamino krūvio mėginio miokardo gyvybingumui įvertinti DVI sumažėjo 0,12 (11 pav.), o DVI max 0,16, širdies magnetinio rezonanso tomografijos tyrime KS IF padidėjo 5,17 %, KS ST padidėjo 7,49 ml, miokardo perfuzijos radionuklidinės kompiuterinės tomografijos tyrime TID sumažėjo 0,07 (12 pav.), vidutinis AKS sumažėjo 2,37 mmHg st.

Širdies magnetinio rezonanso tomografijos tyrime KS GDT padidėjo 9,99 ml, KS GST padidėjo 1,05 ml, tačiau šie rodikliai kito statistiškai nereikšmingai.

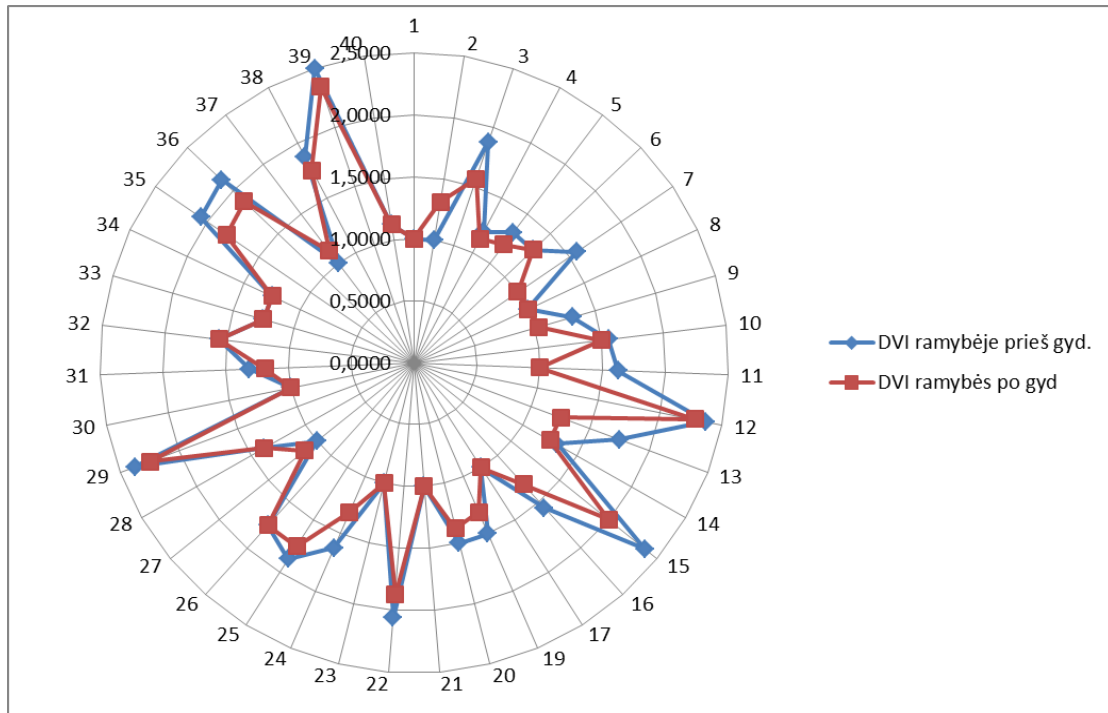
5 lentelė. Rodiklių prieš ir po gydymo palyginimas

	n	Prieš gydymą	Po gydymo	p reikšmė
Nitr.tabxsav.	40	33,6 ± 10,3	4,83 ± 4,32	<0,001
DVI ramybėje	39	1,52 ± 0,45	1,4 ± 0,39	<0,001
DVI max.	39	1,5 ± 0,42	1,34 ± 0,39	<0,001
KS IF	37	51,42 ± 11,75	56,59 ± 12,04	<0,001
KS GDT	37	138,38 ± 57,64	148,37 ± 65,04	0,334
KS GST	37	71,14 ± 50,84	72,19 ± 58,19	0,555
KS ST	37	69,19 ± 23,24	76,68 ± 22,22	0,040
TID	38	1,14 ± 0,11	1,07 ± 0,11	<0,001
AKS sistolinis	40	134,75 ± 16,33	130,88 ± 14,76	0,021
AKS diastolinis	40	81,63 ± 8,73	80 ± 7,51	0,062
Vidutinis AKS	40	99,33 ± 10,41	96,96 ± 8,75	0,012

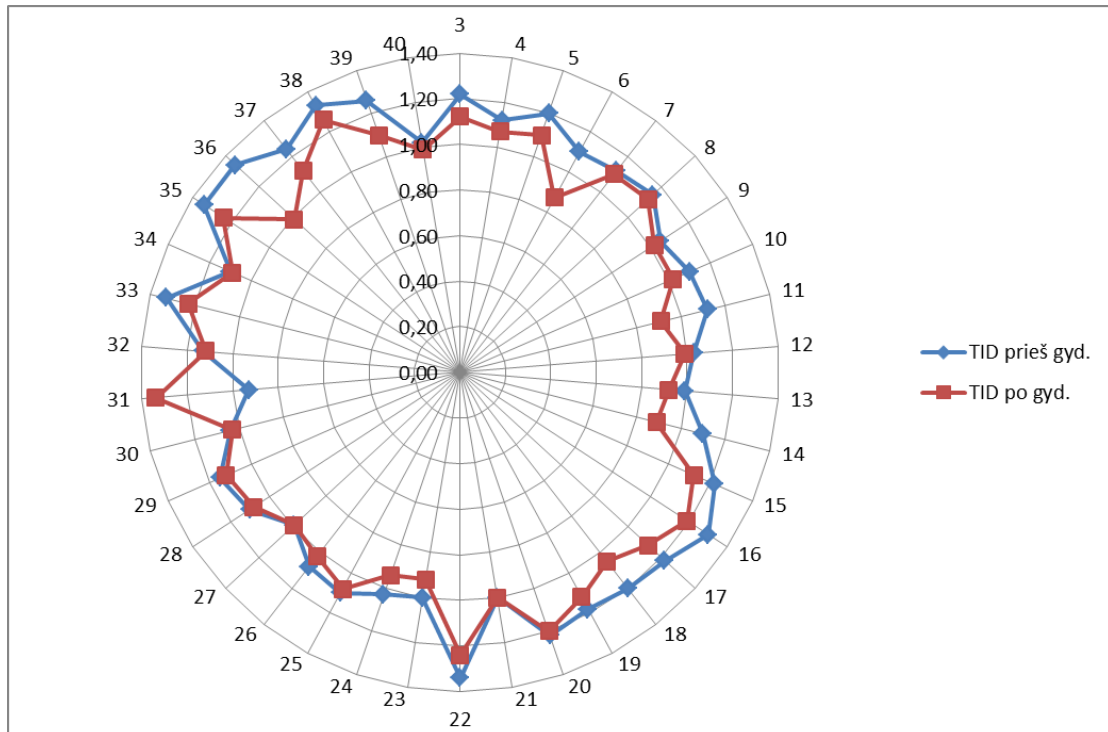
7 pav. Rodiklių vidurkiai prieš ir po gydymo



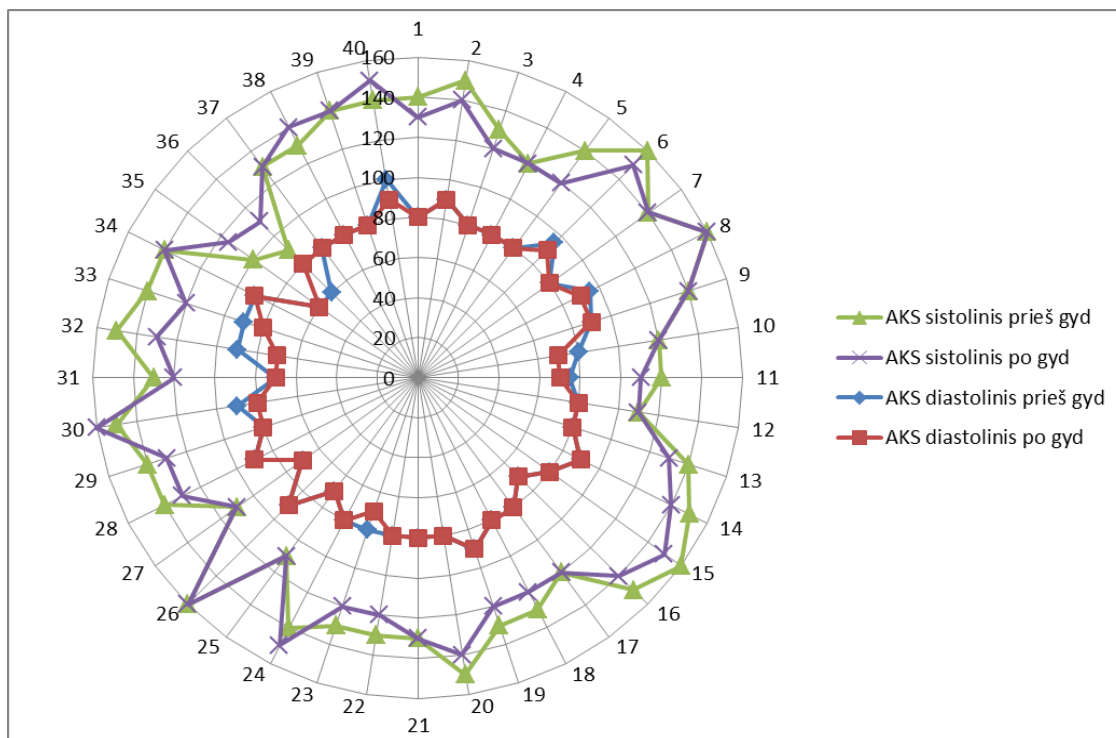
8 pav. DVI rambėje prieš ir po gydymo



9 pav. TID prieš ir po gydymo



13 pav. AKS dinamika prieš ir po gydymo



Iš klinikinių rodiklių visose grupėse ženkliai mažėjo nitrataų suvartojimas. Analizuojant vaizdinės diagnostikos (echokardiografinio dobutamino krūvio mėginio miokardo gyvybingumui įvertinti) rodiklius, paaiškėjo, kad DVI ramybėje statistiškai reikšmingai nesiskyrė tik jauniausių žmonių grupėje, tačiau šių pacientų vidutinis DVI ramybėje ir prieš gydymą buvo mažiausias, tuo tarpu DVI max skyrėsi jau visose amžiaus grupėse ir po gydymo buvo vidutiniškai mažesnis 0,15 vyriausiems, 0,18 vidutinio amžiaus ir 0,17 jauniausiems pacientams. KS IF po gydymo statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo prieš gydymą buvusio visose amžiaus grupėse. Ir vidutiniškai padidėjo nuo 4 % (vidutinio amžiaus grupėje) iki 6,23 % (jauniausiųjų grupėje). KS GDT statistiškai reikšmingas pokytis nustatytas tik jauniausiųjų asmenų grupėje, taip pat ir KS ST, kai tuo tarpu KS GST statistiškai reikšmingai nekito nei vienoje grupėje. Jauniausiųjų grupėje nustatytas ir reikšmingas arterinio kraujo spaudimo skirtumas. Rodikliai prieš ir po gydymo pateikti 6 lentelėje.

6 lentelė. Rodiklių prieš ir po palyginimas

	n	Prieš gydymą	Po gydymo	p
Amžius ≤64				
Nitr.tabxsav.	14	30,00 ± 12,1	4,86 ± 5,25	0,001
DVI ramybėje	13	1,23 ± 0,34	1,23 ± 0,26	1,000
DVI max.	13	1,35 ± 0,31	1,18 ± 0,24	0,023
KS IF	14	52,98 ± 13,65	59,21 ± 14,69	0,004
KS GDT	14	137,73 ± 50,23	166,69 ± 73,81	0,023
KS GST	14	74,43 ± 47,36	79,29 ± 74,53	0,783
KS ST	14	70,43 ± 22,61	87,79 ± 18,74	0,013
TID	12	1,12 ± 0,11	1,04 ± 0,1	0,003
AKS sistolinis	14	137,14 ± 13,26	133,57 ± 14,99	0,166
AKS diastolinis	14	84,64 ± 7,96	80,71 ± 7,3	0,039
Vidutinis AKS	14	102,14 ± 9,21	98,33 ± 8,84	0,013
Amžius 65-73				
Nitr.tabxsav.	14	37,00 ± 9,28	5,29 ± 4,43	0,001
DVI ramybėje	14	1,58 ± 0,46	1,41 ± 0,45	0,003
DVI max.	14	1,54 ± 0,47	1,36 ± 0,5	0,020
KS IF	13	54,38 ± 8,59	58,38 ± 8,88	0,020
KS GDT	13	119,92 ± 33,87	123,69 ± 52,25	0,753
KS GST	13	49,62 ± 23,6	55 ± 34,01	0,463
KS ST	13	65,31 ± 17,67	65,38 ± 18,25	0,726
TID	14	1,16 ± 0,13	1,12 ± 0,12	0,023
AKS sistolinis	14	135,71 ± 16,04	131,07 ± 13,89	0,107
AKS diastolinis	14	81,07 ± 9,64	80,00 ± 8,77	0,180
Vidutinis AKS	14	99,29 ± 10,47	97,02 ± 8,92	0,070
Amžius ≥ 74				
Nitr.tabxsav.	12	33,83 ± 8,35	4,25 ± 3,14	0,002
DVI ramybėje	12	1,77 ± 0,39	1,57 ± 0,39	0,005
DVI max.	12	1,63 ± 0,45	1,48 ± 0,36	0,016
KS IF	10	45,4 ± 11,3	50,6 ± 10,37	0,008
KS GDT	10	163,3 ± 83,25	154,8 ± 62,94	0,333
KS GST	10	94,5 ± 71,15	84,6 ± 57,48	0,103
KS ST	10	72,5 ± 31,14	75,8 ± 25,45	0,760
TID	12	1,15 ± 0,1	1,06 ± 0,1	0,002
AKS sistolinis	12	130,83 ± 20,21	127,5 ± 16,03	0,305
AKS diastolinis	12	78,75 ± 8,01	79,17 ± 6,69	1,000
Vidutinis AKS	12	96,11 ± 11,53	95,28 ± 8,93	0,204

8.4. Ryšys tarp rodiklių ir nustatyto AKS pokyčio

Bendrai nustatytas statistiškai reikšmingas sistolinio AKS pokytis, o kai kurioms grupėms ir diastolinio AKS pokytis. Kyla klausimas kiek AKS yra susijęs su gydymo poveikiu, t.y. ar yra statistiškai reikšmingas tiesinis ryšys tarp rodiklio skirtumo prieš ir po gydymo ir AKS prieš arba po gydymo (13 pav). Norint patikrinti ar kraujospūdis prieš atliekant procedūrą galėjo turėti įtakos rodiklių pokyčiams apskaičiuotas Kendalo τ koreliacijos koeficientas.

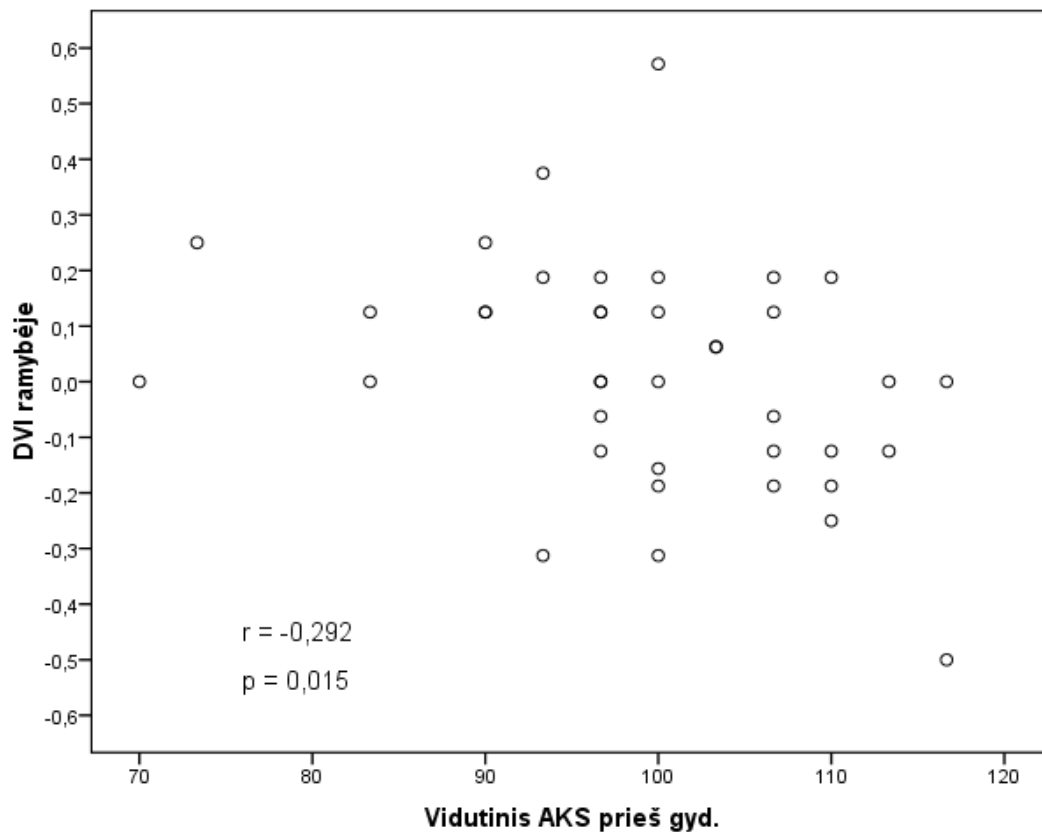
Lentelė 7. Koreliacijos koeficientai tarp AKS prieš gydymą ir kitų rodiklių pokyčio (rodiklio verčių prieš ir po gydymo skirtumo)

	n	AKS sistolinis prieš gyd.		AKS diastolinis prieš gyd.		Vidutinis AKS prieš gyd.	
		Koreliacijos koef.	p	Koreliacijos koef.	p	Koreliacijos koef.	p
Nitr.tab xsav.	40	0,132	0,275	-0,016	0,899	0,057	0,628
DVI ramybėje -je	39	-0,291	0,019	-0,286	0,026	-0,292	0,015
DVI max.	39	-0,113	0,369	-0,129	0,325	-0,11	0,369
KS IF	37	-0,053	0,675	0,128	0,328	0,034	0,78
KS GDT	37	-0,013	0,914	-0,049	0,702	-0,018	0,884
KS GST	37	-0,096	0,442	-0,064	0,621	-0,08	0,508
KS ST	37	-0,017	0,892	-0,007	0,955	-0,019	0,873
TID	38	-0,055	0,652	-0,132	0,301	-0,1	0,401

Silpna, statistiškai reikšminga koreliacija nustatyta tik DVI ramybėje pokyčiui visiems trims tirtiems AKS parametrų (14 pav.): sistoliniui AKS ($r=-0,291$, $p=0,019$), diastoliniui AKS ($r=-0,286$, $p=0,026$), vidutiniui AKS ($r=-0,292$, $p=0,015$). Tai rodo, kad kuo didesnis AKS buvo prieš gydymą, tuo mažesnis pagerėjimas (ar net didesnis pablogėjimas) buvo po gydymo (15 pav.). Koreliacija tarp AKS po gydymo ir DVI ramybėje pokyčio: sistolinio AKS ($r=-0,340$, $p=0,006$), diastolinio AKS ($r=-0,373$, $p=0,026$), vidutinio AKS ($r=-$

0,374, $p=0,015$). Toks rezultatas rodo, kad kuo didesnis buvo AKS po procedūros, tuo mažiau pozityvus DVI ramybėje rezultatas.

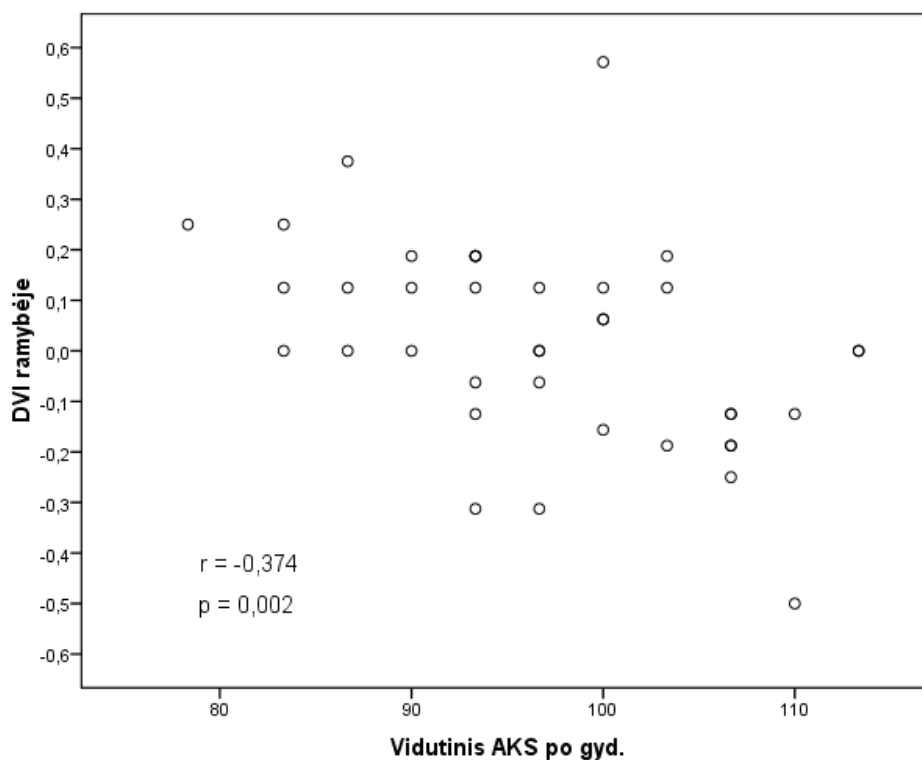
14 pav. DVI ramybėje pokyčio ir vidutinio AKS prieš gyd. sklaidos grafikas



Lentelė 8. Koreliacijos koeficientai tarp AKS po gydymo ir kitų rodiklių pokyčio (rodiklio verčių prieš ir po gydymo skirtumo)

	n	AKS sistolinis po gyd.		AKS diastolinis po gyd.		Vidutinis AKS po gyd.	
		Koreliacijos koef.	p	Koreliacijos koef.	p	Koreliacijos koef.	p
Nitr.tab x sav.	40	0,073	0,549	0,108	0,402	0,083	0,478
DVI ramybėje	39	-0,34	0,006	-0,373	0,005	-0,374	0,002
DVI max.	39	-0,123	0,331	-0,236	0,079	-0,183	0,135
KS IF	37	-0,058	0,647	0,119	0,372	0,037	0,76
KS GDT	37	-0,038	0,758	0,013	0,92	0,005	0,968
KS GST	37	-0,111	0,369	0,009	0,943	-0,054	0,653
KS ST	37	-0,04	0,747	0,017	0,897	-0,016	0,895
TID	38	-0,09	0,462	0	1	-0,059	0,62

15 pav. DVI ramybėje pokyčio ir vidutinio AKS po gyd. sklaidos grafikas

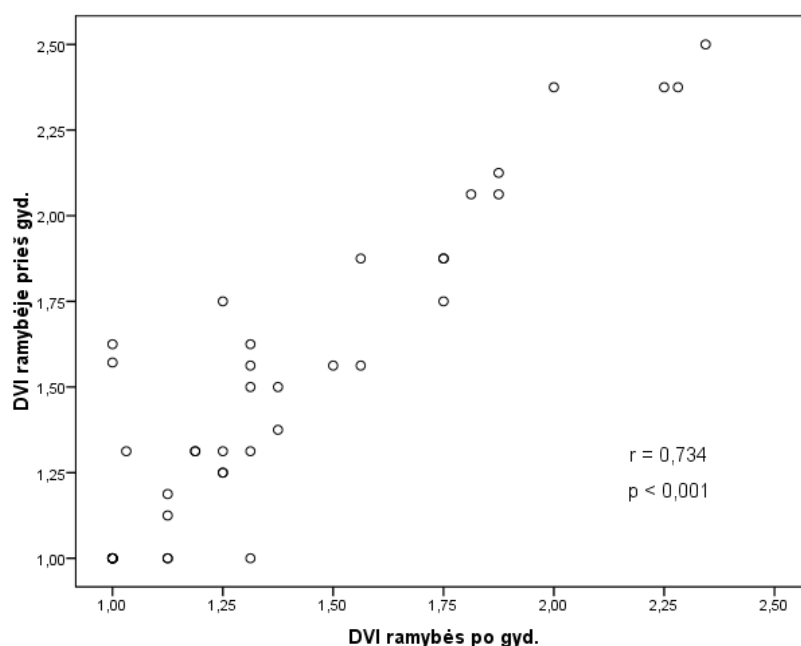


Lentelė 9. Koreliacijos koeficientai tarp rodiklių prieš ir po gydymo

Rodiklis	n	Koreliacijos koeficientas	p
Nitr.tabxsav.	40	0,644	<0,001
DVI ramybėje	39	0,734	<0,001
DVI max.	39	0,690	<0,001
KS IF	37	0,650	<0,001
KS GDT	37	0,665	<0,001
KS GST	37	0,661	<0,001
KS ST	37	0,438	<0,001
TID	38	0,549	<0,001
AKS sistolinis	40	0,769	<0,001
AKS diastolinis	40	0,745	<0,001
Vidutinis AKS prieš gydimą	40	0,771	<0,001

Koreliacija tarp to paties rodiklio reikšmių prieš ir po procedūros buvo statistiškai reikšminga kiekvienam rodikliui (9 lentelė). Tų asmenų, kurie turėjo didesnes reikšmes, prieš procedūrą, buvo linkę turėti didesnes to paties rodiklio reikšmes ir po jos. Stipriausia koreliacija nustatyta AKS (sistoliniam, diastoliniam, apskaičiuotam vidutiniam AKS) bei DVI ramybėje ($r=0,734$; $p<0,001$) (16 pav.).

16 pav. DVI ramybėje prieš ir po gydymo sklaidos grafikas



Pagal DVI ramybėje pokytį, pacientai suskirstyti į dvi grupes, tuos, kuriems nustatytas pablogėjimas (DVI padidėjo) ir teigiamas rezultatas (DVI nepasikeitė arba buvo mažesnis). 62,5 proc. (25) asmenims nustatytas teigiamas rezultatas (tarp jų, pablogėjo 35 proc. (14) asmenų, 1 asmeniui šis tyrimas nebuvo atliktas. Teigiamas rezultatas nustatytas 80 proc. moterų ir 58,6 proc. vyrų (Fisher`io tikslusis kriterijus; $p = 0,279$).

Lentelė 10. DVI rodiklių ramybėje palyginimas teigiamo ir neigiamo pokyčio grupėse

	n	DVI sk < 0	n	DVI sk >=0	p
amžius	14	62,64 ± 8,2	25	71,12 ± 8,58	0,004
Nitr.tabxsav. prieš gyd.	14	32 ± 10,88	25	35,28 ± 9,37	0,407
DVI ramybėje prieš gyd.	14	1,3 ± 0,4	25	1,64 ± 0,44	0,014
DVI max. prieš gyd.	14	1,5 ± 0,4	25	1,51 ± 0,44	0,895
KS IF prieš gyd.	14	56,12 ± 9,46	22	48,96 ± 12,4	0,085
KS GDT prieš gyd.	14	119,87 ± 28,17	22	145,18 ± 65,99	0,338
KS GST prieš gyd.	14	58,07 ± 24,95	22	75,27 ± 59,26	0,948
KS ST prieš gyd.	14	68,5 ± 19,58	22	68,91 ± 26,01	0,987
TID prieš gyd.	12	1,13 ± 0,12	25	1,15 ± 0,12	0,444
AKS sistolinis prieš gyd.	14	142,14 ± 9,75	25	130,8 ± 18,24	0,029
AKS diastolinis prieš gyd.	14	86,07 ± 7,89	25	79,2 ± 8,5	0,018
Vidutinis AKS prieš gyd.	14	104,76 ± 7,01	25	96,4 ± 11,09	0,015

Nuo pradinių rodiklių duomenų statistiškai reikšmingai skyrėsi tik pats DVI ramybėje (pagerėjimo grupėje DVI ramybėje buvo vidutiniškai 0,34 didesnis), pacientų amžius (geresnis rezultatas pasiektas vyresniems pacientams) ir AKS rodikliai (pagerėjusių grupėje AKS rodiklių vidurkiai prieš gydymą buvo mažesni nei pablogėjusių grupėje). Nustatyta tendencija KS IF ($p = 0,085$), kuris buvo vidutiniškai 7,16 procentinių punktų mažesnis teigiamo poveikio grupėje. Tačiau statistiškai reikšmingos koreliacijos tarp paties DVI

ramybėje ir KS IF prieš tyrimą, nenustatyta ($r = -0,193$, $p = 0,113$, $n = 36$) ir stebima tik tendencija, kad asmenys, kurie turėjo mažesnę KS IF, DVI ramybėje pokytis buvo didesnis.

8.5. Kairiojo skilvelio duomenų pokyčiai normų atžvilgiu

Lentelė 11. Kairiojo skilvelio duomenų pasikeitimas normų atžvilgiu

Rodiklis	Norma -> Norma (nepakito)	Norma -> Ne (pablogėjo)	Ne -> Norma (pagerėjo)	Ne -> Ne (nepakito)	p
KS GDT	25	3	3	6	1
KS GST	22	2	4	9	0,687
KS ST	27	3	4	3	1
KS IF	13	1	10	13	0,012

Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos pasikeitimas normų atžvilgiu po gydymo buvo statistiškai reikšmingas, 10 asmenų iš 23 išstūmimo frakcija tapo normali, už normos ribų pateko 1 asmuo kuriam prieš gydymą rodiklis buvo normoje.

8.6. Rodiklių pokyčiai prieš ir po MSBT grupėse

Moterims statistiškai reikšmingas skirtumas nustatytas nitratų suvartojimui, KS IF ir TID, vyrams be šių rodiklių dar ir DVI ramybėje, DVI maksimaliam ir AKS sistoliniui bei vidutiniui AKS (12 ir 13 lentelės).

Lentelė 12. Rodiklių pokyčiai prieš ir po MSBT moterims (N 10)

	n	Prieš gydymą	Po gydymo	p
Nitr.tabxsav.	10	38,5 ± 8,89	7,4 ± 5,76	0,005
DVI ramybėje	10	1,41 ± 0,38	1,31 ± 0,33	0,345
DVI max.	10	1,28 ± 0,3	1,23 ± 0,3	0,395
KS IF	9	52,89 ± 9,88	57,56 ± 8,2	0,015
KS GDT	9	109,44 ± 37,15	128,44 ± 47,99	0,325
KS GST	9	46,67 ± 19,67	54,67 ± 25,58	0,089
KS ST	9	66 ± 29,93	77,22 ± 29,01	0,778
TID	9	1,13 ± 0,11	1,05 ± 0,11	0,012
AKS sistolinis	10	133 ± 17,67	129,5 ± 14,62	0,336
AKS diastolinis	10	80,5 ± 8,96	76 ± 9,66	0,066
vidutinis AKS	10	98 ± 11,67	93,83 ± 10,89	0,074

Lentelė 13. Rodiklių pokyčiai prieš ir po MSBT vyrams (N 30)

	n	Prieš gydymą	Po gydymo	p
Nitr.tabxsav.	30	31,97 ± 10,35	3,97 ± 3,43	<0,001
DVI ramybėje	29	1,56 ± 0,47	1,43 ± 0,41	<0,001
DVI max.	29	1,58 ± 0,43	1,37 ± 0,42	<0,001
KS IF	28	50,95 ± 12,41	56,29 ± 13,15	<0,001
KS GDT	28	147,69 ± 60,43	154,78 ± 69,16	0,580
KS GST	28	79 ± 55,38	77,82 ± 64,7	0,186
KS ST	28	70,21 ± 21,22	76,5 ± 20,23	0,139
TID	29	1,15 ± 0,12	1,08 ± 0,11	<0,001
AKS sistolinis	30	135,33 ± 16,13	131,33 ± 15,02	0,030
AKS diastolinis	30	82 ± 8,77	81,33 ± 6,29	0,339
vidutinis AKS	30	99,78 ± 10,13	98 ± 7,86	0,003

MI nepersirgusiems pacientams sumažėjo nitratų suvartojimas arba tablečių skaičius, TID ir vidutinis AKS, padidėjo KS IF (14 lentelė). MI persirgusiems sumažėjo nitratų suvartojimas arba tablečių skaičius, DVI ramybėje bei maksimalus, TID ir sistolinis bei vidutinis AKS, padidėjo KS IF (15 lentelė).

Lentelė 14. MI nepersirgusiems pacientams

	n	Prieš gydymą	Po gydymo	p
Nitr.tabxsav.	12	30,33 ± 11,3	2,42 ± 1,88	0,002
DVI ramybėje	12	1,31 ± 0,43	1,27 ± 0,39	0,345
DVI max.	12	1,44 ± 0,38	1,34 ± 0,48	0,196
KS IF	10	55,17 ± 6,2	61,3 ± 8,08	0,016
KS GDT	10	126,42 ± 28,65	138,97 ± 40,05	0,202
KS GST	10	62,8 ± 22,49	53 ± 19,8	0,203
KS ST	10	73,3 ± 19,8	87,2 ± 22,67	0,167
TID	10	1,14 ± 0,11	1,07 ± 0,11	0,005
AKS sistolinis	12	139,17 ± 16,21	138,33 ± 15,86	0,705
AKS diastolinis	12	85,83 ± 8,75	83,33 ± 6,51	0,063
vidutinis AKS	12	103,61 ± 9,69	101,67 ± 8,1	0,035

Lentelė 15. MI persirgusiems pacientams

	n	Prieš gydymą	Po gydymo	p
Nitr.tabxsav.	28	35 ± 9,71	5,86 ± 4,67	<0,001
DVI ramybėje	27	1,61 ± 0,43	1,45 ± 0,38	<0,001
DVI max.	27	1,53 ± 0,44	1,33 ± 0,36	<0,001
KS IF	27	50,04 ± 13,05	54,85 ± 12,9	<0,001
KS GDT	27	142,81 ± 65,11	151,85 ± 72,49	0,686
KS GST	27	74,22 ± 58,02	79,3 ± 66,02	0,840
KS ST	27	67,67 ± 24,56	72,78 ± 21,16	0,381
TID	28	1,15 ± 0,12	1,08 ± 0,11	<0,001
AKS sistolinis	28	132,86 ± 16,3	127,68 ± 13,3	0,020
AKS diastolinis	28	79,82 ± 8,22	78,57 ± 7,56	0,288
vidutinis AKS	28	97,5 ± 10,33	94,94 ± 8,36	0,011

Rodikliai prieš ir po gydymo palyginti ir KS IF grupėse (KS IF prieš gydymą > 52% (geresnio KS IF grupė) ir KS IF prieš gydymą ≤ 52% (blogesnio KS IF grupė). Blogesnio KS IF grupėje statistiškai reikšmingai nepasikeitė tik KS GST ir sistolinis bei diastolinis AKS, kitiems rodikliams nustatytas pagerėjimas.

Geresnio KS IF grupėje statistiškai reikšmingai pasikeitė nitratams, DVI maksimumas, KS IF, TID, AKS diastolinis, vidutinis AKS ir šie rodikliai po gydymo vidutiniškai buvo geresni nei prieš gydymą. Tačiau šiai grupei nustatytas mažesnis nei prieš gydymą vidurkis KS GDT, KS GST, KS ST.

Lentelė 16. KS IF ≤ 52%

	n	Prieš gydymą	Po gydymo	p
Nitr.tabxsav.	19	33,89 ± 8,81	4,47 ± 3,55	<0,001
DVI ramybėje	18	1,76 ± 0,43	1,6 ± 0,39	0,007
DVI max.	18	1,73 ± 0,42	1,49 ± 0,35	0,002
KS IF	19	42,77 ± 9,46	49,74 ± 12,8	<0,001
KS GDT	19	154,38 ± 68,73	178,41 ± 72,39	0,031
KS GST	19	91,47 ± 61,13	99,47 ± 70,36	0,702
KS ST	19	62,68 ± 23,94	79,37 ± 21,98	0,008
TID	17	1,17 ± 0,11	1,07 ± 0,1	<0,001
AKS sistolinis	19	136,32 ± 17,39	132,11 ± 14,37	0,078
AKS diastolinis	19	81,32 ± 7,79	80,53 ± 6,21	0,581
vidutinis AKS	19	99,65 ± 10,48	97,72 ± 7,7	0,046

Lentelė 17. KS IF > 52%

	n	Prieš gydymą	Po gydymo	p
Nitr.tabxsav.	18	33,06 ± 11,96	5,44 ± 5,23	<0,001
DVI ramybėje	18	1,24 ± 0,28	1,19 ± 0,2	0,080
DVI max.	18	1,27 ± 0,24	1,13 ± 0,18	0,005
KS IF	18	60,56 ± 5,06	63,83 ± 5,03	0,008
KS GDT	18	121,5 ± 38,02	116,67 ± 36,56	0,276
KS GST	18	49,67 ± 23,77	43,39 ± 14,83	0,133
KS ST	18	76,06 ± 20,96	73,83 ± 22,76	0,225
TID	18	1,13 ± 0,13	1,09 ± 0,12	0,007
AKS sistolinis	18	136,11 ± 15,01	132,5 ± 14,78	0,163
AKS diastolinis	18	82,5 ± 10,33	80 ± 9,07	0,034
vidutinis AKS	18	100,37 ± 9,87	97,5 ± 9,87	0,015

Geresnio DVI ramybėje (DVI \leq 1,5) grupėje sumažėjo nitrato vartojimas, DVI maksimalus vidutiniškai sumažėjo 0,12, KS IF padidėjo vidutiniškai 4,66%, TID sumažėjo vidutiniškai 0,04. Taip pat sumažėjo ir AKS dydžiai. Pastebėtina, kad sistolinis spaudimas vidutiniškai mažėjo 6 mmHg, o diastolinis 3 mmHg. Taip priartėdamas prie normalaus arterinio kraujo spaudimo.

Blogesnio DVI ramybėje (DVI $>$ 1,5) grupėje statistiškai reikšmingai skyrėsi tie patys rodikliai kaip ir geresnio atveju, tačiau prisidėjo DVI ramybėje, o AKS parametrų pokyčiai nebuvo statistiškai reikšmingi. DVI ramybėje sumažėjo 0,24, DVI max. 0,23, KS IF padidėjo 6,12%, TID sumažėjo 0,10.

Lentelė 18. DVI \leq 1,5

	n	Prieš gydymą	Po gydymo	p
Nitr.tabxsav.	21	32,33 ± 11,17	4,33 ± 4,59	<0,001
DVI ramybėje	21	1,18 ± 0,18	1,16 ± 0,13	0,438
DVI max.	21	1,25 ± 0,22	1,13 ± 0,17	0,013
KS IF	20	58,64 ± 7,04	63,3 ± 7,43	0,001
KS GDT	20	126,01 ± 33,64	128,59 ± 40,39	0,952
KS GST	20	54,4 ± 23,21	47,7 ± 18,47	0,102
KS ST	20	74,75 ± 19,75	79 ± 22,01	0,840
TID	19	1,11 ± 0,1	1,07 ± 0,12	0,005
AKS sistolinis	21	138,1 ± 12,89	132,86 ± 14,19	0,012
AKS diastolinis	21	85,24 ± 7,98	82,86 ± 7,17	0,023
vidutinis AKS	21	102,86 ± 8,52	99,52 ± 8,52	0,001

Lentelė 19. DVI>1,5

	n	Prieš gydymą	Po gydymo	p
Nitr.tabxsav.	18	36,17 ± 8,05	5,61 ± 4,03	<0,001
DVI ramybėje	18	1,92 ± 0,32	1,68 ± 0,4	<0,001
DVI max.	18	1,8 ± 0,41	1,57 ± 0,45	0,004
KS IF	16	43,13 ± 10,81	49,25 ± 11,92	0,001
KS GDT	16	147 ± 73,85	157,81 ± 58,98	0,211
KS GST	16	86,31 ± 65,87	88,63 ± 56,37	0,698
KS ST	16	61,25 ± 26,02	72,69 ± 22,97	0,074
TID	18	1,18 ± 0,12	1,08 ± 0,11	<0,001
AKS sistolinis	18	131,11 ± 19,67	129,17 ± 15,74	0,537
AKS diastolinis	18	77,5 ± 8,09	76,67 ± 6,86	0,581
vidutinis AKS	18	95,37 ± 8,56	94,17 ± 8,56	0,282

Tiek didesnio, tiek mažesnio TID grupėse sumažėjo nitratų vartojimas, DVI ramybėje, DVI maksimalus, KS IF vidutiniškai didesnis 5,53 procentiniais punktais mažesnio TID grupėje, 3,72 procentiniais punktais didesnio TID grupėje. Abiejose grupėse statistiškai reikšmingai skyrėsi TID, mažesnio TID grupėje po gydymo jis buvo vidutiniškai 0,05 mažesnis, didesnio TID grupėje 0,10 mažesnis.

Lentelė 20. TID ≤ 1,12

	n	Prieš gydymą	Po gydymo	p reikšmė
Nitr.tabxsav.	20	32,20 ± 10,26	3,85 ± 3,94	<0,001
DVI ramybėje	20	1,42 ± 0,35	1,28 ± 0,33	0,009
DVI max.	20	1,39 ± 0,36	1,27 ± 0,41	0,014
KS IF	17	54,65 ± 7,78	60,18 ± 6,66	0,001
KS GDT	17	129,29 ± 41,34	132,88 ± 32,67	0,849
KS GST	17	54,47 ± 22,71	54,24 ± 18,75	0,776
KS ST	17	76,29 ± 26,86	80,53 ± 20,44	0,831
TID	20	1,06 ± 0,06	1,01 ± 0,1	0,003
AKS sistolinis	20	134,00 ± 15,36	132,00 ± 16,73	0,008
AKS diastolinis	20	83,00 ± 8,49	80,50 ± 8,26	0,206
vidutinis AKS	20	100,00 ± 10,09	97,67 ± 10,27	0,023

Lentelė 21. TID > 1,12

	n	Prieš gydymą	Po gydymo	p reikšmė
Nitr.tabxsav.	18	35,00 ± 10,74	6,17 ± 4,67	<0,001
DVI ramybėje	17	1,70 ± 0,5	1,56 ± 0,42	0,003
DVI max.	17	1,66 ± 0,47	1,42 ± 0,38	0,001
KS IF	18	48,67 ± 14,66	52,39 ± 14,28	0,002
KS GDT	18	149,44 ± 71,80	160,33 ± 85,38	0,569
KS GST	18	88,22 ± 66,20	90,39 ± 77,62	0,619
KS ST	18	62,72 ± 18,61	69,22 ± 20,76	0,236
TID	18	1,24 ± 0,07	1,14 ± 0,07	<0,001
AKS sistolinis	18	134,44 ± 18,22	129,17 ± 13,31	0,088
AKS diastolinis	18	79,72 ± 9,15	78,89 ± 6,76	0,105
vidutinis AKS	18	97,96 ± 11,21	95,65 ± 7,07	0,581

8.7. Rodiklių palyginimai grupėse pagal KS IF medianą

Žmonės buvo suskirstyti į dvi grupes, pagal KS IF medianą (mediana=52 %). Didesnį nei 52% KS IF turintys žmonės buvo apie 4 metais jaunesni, turėjo vidutiniškai mažesnes DVI ramybėje ir DVI maksimalias reikšmes, be to jų KS IF buvo apie 17,79 % didesnis, o KS GST 41,8 ml. mažesnis nei mažiau arba lygus 52% prieš gydymą turėjusius asmenis. Taip pat pastebėta tendencija, kad daugiau nei 52% grupės asmenų KS GDT buvo vidutiniškai 32,88 ml mažesnis, o KS ST 13,38 ml mažesnis. Abiejose grupėse nitratų (tab.) suvartojimas, TID, sistolinis, diastolinis ir vidutinis AKS skyrėsi nežymiai.

Lentelė 22. KS IF prieš gydymą

	n	KS IF ≤ 52	n	KS IF > 52	p
amžius	19	69,21 ± 10,10	18	65,11 ± 8,84	0,176
Nitr.tabxsav. prieš gyd.	19	33,89 ± 8,81	18	33,06 ± 11,96	0,876
DVI ramybės prieš gyd.	18	1,76 ± 0,43	18	1,24 ± 0,28	<0,001
DVI max. prieš gyd.	18	1,73 ± 0,42	18	1,27 ± 0,24	0,001
KS IF prieš gyd.	19	42,77 ± 9,46	18	60,56 ± 5,06	<0,001
KS GDT prieš gyd.	19	154,38 ± 68,73	18	121,5 ± 38,02	0,186
KS GST prieš gyd.	19	91,47 ± 61,13	18	49,67 ± 23,77	0,009
KS ST prieš gyd.	19	62,68 ± 23,94	18	76,06 ± 20,96	0,078
TID prieš gyd.	17	1,17 ± 0,11	18	1,13 ± 0,13	0,297
AKS sistolinis prieš gyd.	19	136,32 ± 17,39	18	136,11 ± 15,01	0,988
AKS diastolinis prieš gyd.	19	81,32 ± 7,79	18	82,5 ± 10,33	0,641
Vidutinis AKS prieš gyd.	19	99,65 ± 10,48	18	100,37 ± 9,87	0,866

Po gydymo didesnio nei 52% KS IF grupėje buvo vidutiniškai 0,41 mažesnės DVI ramybės ir 0,36 mažesnės DVI maksimalaus reikšmės. KS IF šioje grupėje buvo vidutiniškai 14,09% didesnis, KS GDT 61,74 ml, o KS GST 56,08 ml mažesnis nei mažesnio arba lygaus 52% grupėje. Pastebėtina, kad šioje grupėje KS GDT ir KS GST vidurkis padidėjo lyginant su prieš gydymą buvusiu vidutine reikšme, o didesnio nei 52% grupėje mažėjo. Nitratų suvartojimas, KS ST, TID, sistolinis, diastolinis ir vidutinis AKS žymiai nesiskyrė.

Lentelė 23. KS IF po gydymo

	n	KS IF ≤ 52	n	KS IF > 52	p reikšmė
Nitr.tabxsav. po gyd.	19	4,47 ± 3,55	18	5,44 ± 5,23	0,926
DVI ramybės po gyd.	18	1,6 ± 0,39	18	1,19 ± 0,2	0,001
DVI max. po gyd.	18	1,49 ± 0,35	18	1,13 ± 0,18	0,001
KS IF po gyd.	19	49,74 ± 12,8	18	63,83 ± 5,03	<0,001
KS GDT po gyd.	19	178,41 ± 72,39	18	116,67 ± 36,56	0,003
KS GST po gyd.	19	99,47 ± 70,36	18	43,39 ± 14,83	<0,001
KS ST po gyd.	19	79,37 ± 21,98	18	73,83 ± 22,76	0,403
TID po gyd.	17	1,07 ± 0,1	18	1,09 ± 0,12	0,715
AKS sistolinis po gyd.	19	132,11 ± 14,37	18	132,5 ± 14,78	1,000
AKS diastolinis po gyd.	19	80,53 ± 6,21	18	80,00 ± 9,07	1,000
Vidutinis AKS po gyd.	19	97,72 ± 7,7	18	97,5 ± 9,87	0,988

Pacientai, kuriems buvo atliktas DVI ramybės (n=39), buvo suskirstyti į dvi grupes pagal medianą (1,5).

Grupėje, kurioje DVI ramybės buvo nedidesnis nei mediana, amžiaus vidurkis buvo vidutiniškai mažesnis 8,21 metų. DVI ramybės vidurkis tiek prieš gydymą, tiek po gydymo skyrėsi statistiškai reikšmingai, panašiai skyrėsi ir KS IF. KS GST prieš gydymą nebuvo statistiškai reikšmingas, tačiau stebima tendencija, kad mažesnę DVI turinčiųjų grupėje KS GST stebimas mažesnis. Po gydymo KS GST skiriasi statistiškai reikšmingai (p<0,010) ir didesnio KS GST DVI grupėje buvo beveik dvigubai didesnis nei mažesnio DVI grupėje. Reikšmingas skirtumas nustatytas ir diastoliniam spaudimui, kuris skyrėsi vidutiniškai 9,74 mmHg st prieš gydymą ir 6,19 mmHg st po gydymo.

Lentelė 24. DVI ramybėje prieš gydymą

	n	DVI ramybės ≤ 1,5	n	DVI ramybės > 1,5	p
amžius	21	64,29 ± 9,48	18	72,50 ± 7,015	0,010
Nitr.tabxsav. prieš gyd.	21	32,33 ± 11,17	18	36,17 ± 8,05	0,264
DVI ramybėje prieš gyd.	21	1,18 ± 0,18	18	1,92 ± 0,32	<0,001
DVI max. prieš gyd.	21	1,25 ± 0,22	18	1,8 ± 0,41	<0,001
KS IF prieš gyd.	20	58,64 ± 7,04	16	43,13 ± 10,81	<0,001
KS GDT prieš gyd.	20	126,01 ± 33,64	16	147 ± 73,85	0,474
KS GST prieš gyd.	20	54,4 ± 23,21	16	86,31 ± 65,87	0,192
KS ST prieš gyd.	20	74,75 ± 19,75	16	61,25 ± 26,02	0,083
TID prieš gyd.	19	1,11 ± 0,1	18	1,18 ± 0,12	0,085
AKS sistolinis prieš gyd.	21	138,1 ± 12,89	18	131,11 ± 19,67	0,300
AKS diastolinis prieš gyd.	21	85,24 ± 7,98	18	77,5 ± 8,09	0,006
Vidutinis AKS prieš gyd.	21	102,86 ± 8,52	18	95,37 ± 8,56	0,040

Lentelė 25. DVI ramybėje po gydymo

	n	DVI ramybės ≤ 1,5	n	DVI ramybės > 1,5	p
Nitr.tabxsav. po gyd.	21	4,33 ± 4,59	18	5,61 ± 4,03	0,083
DVI ramybės po gyd.	21	1,16 ± 0,13	18	1,68 ± 0,4	<0,001
DVI max. po gyd.	21	1,13 ± 0,17	18	1,57 ± 0,45	<0,001
KS IF po gyd.	20	63,3 ± 7,43	16	49,25 ± 11,92	<0,001
KS GDT po gyd.	20	128,59 ± 40,39	16	157,81 ± 58,98	0,108
KS GST po gyd.	20	47,7 ± 18,47	16	88,63 ± 56,37	0,010
KS ST po gyd.	20	79 ± 22,01	16	72,69 ± 22,97	0,503
TID po gyd.	19	1,07 ± 0,12	18	1,08 ± 0,11	0,625
AKS sistolinis po gyd.	21	132,86 ± 14,19	18	129,17 ± 15,74	0,413
AKS diastolinis po gyd.	21	82,86 ± 7,17	18	76,67 ± 6,86	0,011
Vidutinis AKS po gyd.	21	99,52 ± 8,52	18	94,17 ± 8,56	0,059

TID mažesnio arba lygaus 1,12 grupėje (n=38) pacientų amžius statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo TID didesnio už 1,12 grupės, (pacientai T≤1,12 grupėje buvo vidutiniškai 2 metais jaunesni). Statistiškai reikšmingas skirtumas gautas tik pačiai TID reikšmei (TID > 1,12 grupėje) TID buvo

vidutiniškai 0,18 didesnis. Grupėje, kurios duomenys buvo blogesni, pastebėta didesnio DVI ramybėje ir DVI maksimalaus bei mažesnio KS ST tendencija.

Lentelė 26. TID prieš gydymą

	n	TID ≤ 1,12	n	TID > 1,12	p
amžius	20	67,00 ± 11,81	18	69,00 ± 6,65	0,849
Nitr.tabxsav. prieš gyd.	20	32,20 ± 10,26	18	35,00 ± 10,74	0,419
DVI ramybėje prieš gyd.	20	1,42 ± 0,35	17	1,70 ± 0,5	0,101
DVI max. prieš gyd.	20	1,39 ± 0,36	17	1,66 ± 0,47	0,095
KS IF prieš gyd.	17	54,65 ± 7,78	18	48,67 ± 14,66	0,247
KS GDT prieš gyd.	17	129,29 ± 41,34	18	149,44 ± 71,80	0,656
KS GST prieš gyd.	17	54,47 ± 22,71	18	88,22 ± 66,20	0,248
KS ST prieš gyd.	17	76,29 ± 26,86	18	62,72 ± 18,61	0,095
TID prieš gyd.	20	1,06 ± 0,06	18	1,24 ± 0,07	<0,001
AKS sistolinis prieš gyd.	20	134,00 ± 15,36	18	134,44 ± 18,22	0,800
AKS diastolinis prieš gyd.	20	83,00 ± 8,49	18	79,72 ± 9,15	0,395
Vidutinis AKS prieš gyd.	20	100,00 ± 10,09	18	97,96 ± 11,21	0,814

Po gydymo statistiškai reikšmingai skyrėsi DVI ramybėje ir TID vidurkiai. Nitratų vartojimas, DVI maksimalus turėjo tendenciją būti didesni TID > 1,12 grupėje, o KS IF, KS ST mažesni.

Lentelė 27. TID po gydymo

	n	TID ≤ 1,12	n	TID > 1,12	p reikšmė
Nitr.tabxsav. po gyd.	20	3,85 ± 3,94	18	6,17 ± 4,67	0,069
DVI ramybės po gyd.	20	1,28 ± 0,33	17	1,56 ± 0,42	0,023
DVI max. po gyd.	20	1,27 ± 0,41	17	1,42 ± 0,38	0,065
KS IF po gyd.	17	60,18 ± 6,66	18	52,39 ± 14,28	0,120
KS GDT po gyd.	17	132,88 ± 32,67	18	160,33 ± 85,38	0,458
KS GST po gyd.	17	54,24 ± 18,75	18	90,39 ± 77,62	0,498
KS ST po gyd.	17	80,53 ± 20,44	18	69,22 ± 20,76	0,186
TID po gyd.	20	1,01 ± 0,1	18	1,14 ± 0,07	<0,001
AKS sistolinis po gyd.	20	132,00 ± 16,73	18	129,17 ± 13,31	0,633
AKS diastolinis po gyd.	20	80,50 ± 8,26	18	78,89 ± 6,76	0,575
Vidutinis AKS po gyd.	20	97,67 ± 10,27	18	95,65 ± 7,07	0,498

9. REZULTATŲ APTARIMAS

Tyrimu buvo siekiama įrodyti miokardo smūginės bangos terapijos veiksmingumą pacientams, kuriems diagnozuota toli pažengusi išeminė širdies liga, III–IV funkcinės klasės krūtinės angina pagal Kanados klasifikaciją, trijų vainikinių arterijų liga, kartais su kairės vainikinės arterijos kamieno stenoze.

Kontrolinė tiriamųjų grupė nebuvo išskirta, nes jau yra atlikta studijų su kontrolinėmis pacientų grupėmis ir, remiantis prieš ir po gydymo gautais duomenimis, buvo pastebėta, kad, palyginti su kontroline placebo grupe, gydytų pacientų sveikata, klinikiniai rodikliai ir kai kurie vaizdinės diagnostikos tyrimų duomenys pagerėjo [86].

Visi tirti pacientai per savaitę nitratų ėmė vartoti mažiau, visų tiriamųjų KA klasė pagal Kanados klasifikaciją sumažėjo. Sumažėjo echokardiografinis dobutamino vertinimo indeksas ramybėje (0,12), ir

dobutamino vertinimo indeksas maksimalaus krūvio metu (max 0,16), o kartu pagerėjo fizinio krūvio tolerancija bei gyvenimo kokybė.

J.Schmid su kolegomis atlikta placebo kontroliuojama studija taip pat pademonstravo ženklų fizinio krūvio ir gyvenimo kokybės parametrų pagerėjimą pacientų, sergančių lėtine gydymui atsparia krūtinės angina, kuriems buvo taikoma smūginės bangos terapija. Ši studija pademonstravo, kad miokardo smūginės bangos terapija yra nauja tokių pacientų gydymo galimybė [80]. Tačiau mūsų tyrimo privalumas - efektas objektyvizuotas ir echokardiografijos su dobutaminu metodu, kurio metu vertintas DVI.

Pagal gautus magnetinio rezonanso tyrimo duomenis KS ST padidėjo 7,49 ml. KS GDT padidėjo 9,99 ml, KS GST padidėjo 1,05 ml, tačiau šie rodikliai kito statistiškai nereikšmingai. Statistiškai reikšmingas KS GDT ir KS ST pokytis nustatytas tik jauniausiųjų asmenų grupėje, o KS GST pokytis nebuvo statistiškai reikšmingas nei vienoje grupėje. Panašios išvados apie KS tūrius ir A.Nikonenko su bendraautoriais, kuris tyrė skilvelio tūrio pokyčius [115]. Norint gauti statistiškai patikimus kairiojo skilvelio tūrio pokyčius, reikia tirti didesnę pacientų grupę.

Literatūroje širdies magnetinio rezonanso duomenys prieš ir po gydymo analizuoti nebuvo. Mūsų duomenimis širdies magnetinio rezonanso tomografijos tyrime kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos pokytis normos atžvilgiu po gydymo buvo statistiškai reikšmingas, 10 asmenų iš 23 IF tapo normali, nuo normos nukrypo tik 1 asmens rodiklis kuris prieš gydymą buvo normalus. KS IF padidėjo 5,17 proc., KS IF padidėjo 5,17 %, KS IF po gydymo statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo prieš gydymą buvusio visose amžiaus grupėse. Ir vidutiniškai padidėjo nuo 4 % (vidutinio amžiaus grupėje) iki 6,23 % (jauniausiųjų grupėje).

Kairiojo skilvelio funkcijos pagerėjimą analizavo Rusijos mokslininkai, vertindami žymiai mažiau tikslesnės echokardiografijos duomenis (MV žiedo judesio parametru). Kairiojo skilvelio mitralinio vožtuvo žiedo judesio parametrai vertinti, naudojant audinių doplerį. Autoriai teigia, kad pagerėjo ne tik kairiojo skilvelio sistolinė, bet ir diastolinė funkcija [115].

Šiame tyrime diastolinė disfunkcija neanalizuota.

Diastolinė funkcija pagerėja greičiausiai dėl sumažėjusios miokardo išemijos ir sumažėjusių hibernacijos zonų miokarde, nes tai yra dažniausia diastolinės disfunkcijos priežastis [48,54,109].

Miokardo perfuzijos radionuklidinės kompiuterinės tomografijos tyrimo metu miokardo perfuzijos pagerėjimas nustatytas, įvertinus transcendentinės išeminės dilatacijos (TID) rodiklį. Palyginus rodiklio vertes prieš ir po gydymo TID sumažėjo 0,07 dalimi.

M.Ismail su bendraautoriais pademonstravo 16-kos pacientų grupės klinikinių simptomų ir miokardo perfuzijos pagerėjimą po taikytos MSBT [40].

Mūsų tyrime prieš ir po gydymo buvo stebimas pacientų AKS, norint įrodyti, kad metodas saugus ir nesukelia pašalinio poveikio į kraujospūdį, tačiau išanalizavus pacientų AKS prieš ir po procedūros pastebėta, kad po gydymo vidutinis AKS sumažėjo 2,37mmHg. Vertinant šiuos duomenis galima daryti prielaidą, kad miokardo smūginės bangos terapija turi teigiamą poveikį ir pacientų arteriniam kraujo spaudimui (po procedūros AKS buvo žemesnis).

Bendrai nustatytas statistiškai reikšmingas sistolinio AKS pokytis, o kai kurioms grupėms ir diastolinio AKS pokytis. Kyla klausimas, kiek AKS yra susijęs su gydymo poveikiu, t.y. ar yra statistiškai reikšmingas tiesioginis ryšys tarp rodiklio skirtumo prieš ir po gydymo ir AKS prieš arba po gydymo. AKS dinamika gydymo metu literatūros šaltiniuose iki šiol analizuota nebuvo.

Literatūroje niekur nebuvo palyginti suskirstytų į tam tikras grupes pacientų rezultatai, gauti prieš ir po gydymo.

Šiame tyrime pacientų duomenys palyginti atsižvelgiant į jų lytį. Tiriamų moterų buvo mažiau negu vyrų, bet jų klinikiniai duomenys prieš gydymą buvo blogesni. Rodikliai prieš gydymą moterų ir vyrų grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Dauguma moterų (90 proc.) buvo persirgusios MI, o vyrų, persirgusių MI, buvo 63,3 proc.

Vertinant šias grupes pagal nitratų vartojimą, pastebėtos tendencijos ($0,05 < p < 0,1$), kad vyrai nitratų vartojo mažiau. Po gydymo išliko ta pati nitratų vartojimo tendencija: vyrai jų vartojo beveik dvigubai mažiau nei moterys, tačiau vidutiniškai nitratų vartojimas sumažėjo 28,77 (tabletės) per savaitę ($p < 0,001$).

Rodikliai lyginti ir suskirsčius pacientus į amžiaus grupes. Buvo išskirtos trys amžiaus grupės: pacientai iki arba 64 metų, nuo 65 iki 73 metų ir 74 ir daugiau metų.

Prieš procedūrą jauniausi pacientai suvartodavo mažiausiai nitratų (30 tablečių per savaitę), vyriausiųjų grupės tiriamieji suvartodavo vidutiniškai 3,83 tabletės daugiau, o vidurinės amžiaus grupės pacientai – 7 tabletėmis daugiau nei jauniausieji. Statistiškai reikšmingai ($p = 0,004$) skyrėsi DVI ramybėje. Jis buvo didesnis vyresnio amžiaus grupėse. DVI max analogiškai buvo didesnis vyresnių pacientų grupėse, tačiau skirtumas statistiškai nereikšmingas. Šis visų grupių pacientų rodiklis buvo panašiausias greičiausiai todėl, kad DVI ramybėje „nematyti“ visų segmentų pažeidimų. Vidurinio amžiaus grupės MRT nustatytos KS IF ir SPECT nustatytos TID vertės didžiausios, KS GDT, GS GST, KS ST mažiausi. Vidutinis AKS didžiausias buvo jauniausių pacientų grupėje, o vyresnių mažėjo.

Palyginus rodiklius po gydymo paaiškėjo, kad nitratai imti vartoti vienodžiau, daugiausiai jų ir toliau vartojo vidutinio amžiaus grupės pacientai, o mažiausiai – vyriausiųjų grupės. Tiek DVI ramybėje, tiek DVI maksimalus vyresnių pacientų išliko didesnis, tačiau atotrūkis tarp amžiaus grupių DVI ramybėje sumažėjo, o DVI maksimalaus – padidėjo. Po gydymo didžiausi KS IF, KS GDT buvo jauniausiųjų pacientų, didžiausias KS GST – vyriausiųjų pacientų, didžiausia TID išliko vidurinio amžiaus pacientų. Vidutinis AKS išliko mažesnis vyresnių pacientų.

Visų grupių pacientai kur kas mažiau vartojo nitratų. DVI ramybėje statistiškai reikšmingai nesiskyrė tik jauniausių žmonių grupėje, tačiau šių pacientų vidutinis DVI ramybėje ir prieš gydymą buvo mažiausias, o DVI maksimalus skyrėsi jau visose amžiaus grupėse ir po gydymo buvo

vidutiniškai mažesnis 0,15 vyriausiems, 0,18 vidutinio amžiaus ir 0,17 jauniausiems pacientams. Jauniausiųjų grupėje nustatytas ir reikšmingas arterinio kraujo spaudimo skirtumas.

Palyginti persirgusių ir nesirgusių MI pacientų rodikliai. MI nesirgę pacientai ėmė mažiau vartoti nitratus, sumažėjo jų TID ir vidutinis AKS, padidėjo KS IF. MI sirgę taip pat pradėjo mažiau vartoti nitratus, sumažėjo jų DVI ramybėje bei maksimalus, TID ir sistolinis bei vidutinis AKS, padidėjo KS IF.

Rodikliai prieš ir po gydymo palyginti ir KS IF grupėse (KS IF prieš gydymą > 52 proc. (geresnės KS IF grupė) ir KS IF prieš gydymą ≤ 52 proc. (blogesnės KS IF grupė).

Blogesnės KS IF grupėje statistiškai reikšmingai nepasikeitė tik KS GST ir sistolinis bei diastolinis AKS, kiti rodikliai pagerėjo.

Geresnės KS IF grupėje statistiškai reikšmingai pasikeitė nitratus vartojimas, DVI maksimalus, KS IF, TID, AKS diastolinis, vidutinis AKS ir šie rodikliai po gydymo vidutiniškai buvo geresni nei prieš gydymą. Tačiau nustatyta, kad šios grupės KS GDT, KS GST, KS ST vidurkis mažesnis nei prieš gydymą.

Pacientai buvo palyginti pagal DVI. Geresnio DVI ramybėje (DVI ≤ 1,5) grupė ėmė mažiau vartoti nitratus, DVI maksimalus vidutiniškai sumažėjo 0,12, KS IF padidėjo vidutiniškai 4,66 proc., TID sumažėjo vidutiniškai 0,04. Taip pat sumažėjo ir AKS parametrai.

Tie patys rodikliai blogesnio DVI ramybėje (DVI > 1,5) grupėje taip pat statistiškai reikšmingai skyrėsi, tačiau prisidėjo DVI ramybėje, o AKS parametrų pokyčiai nebuvo statistiškai reikšmingi. DVI ramybėje sumažėjo 0,24, DVI maksimalus 0,23, KS IF padidėjo 6,12 proc., TID sumažėjo 0,10 vieneto.

Išanalizavus šiuos rezultatus, paaiškėjo, kad asmenims, kurių rodikliai prieš gydymą buvo blogesni, jie pagerėja labiau nei asmenims, kurių rodikliai buvo geresni.

Pagal šiuos duomenis ateityje galima atrinkti pacientus, kuriems miokardo smūginės bangos terapija turės akivaizdų teigiamą poveikį. Jei KS IF, DVI, TID parametrai yra normalūs ar nedaug nukrypę nuo normos, tai tokių pacientų būklė pagerėja tik kliniškai, kai tuo tarpu vaizdinės diagnostikos parametrai akivaizdžiai nesikeičia. Jei persirgta MI ir yra likusi kraujagyslės okliuzija, tai tokiam pacientui šis gydymas sukels teigiamą poveikį, nes okliuzija skatina formuotis kolaterales, o kartu taikant ir MSBT šis procesas dar pagreitinamas.

Miokardo smūginės bangos terapija yra saugus gydymo būdas, nesukeliantis pašalinių poveikių. Iš tirtos grupės pacientų nė vienas nepasitaikė širdies ritmo sutrikimų - per procedūras buvo nuolat registruojama EKG. Taip pat per procedūrą nė vienas iš tiriamųjų pacientų nepakilo arterinis kraujospūdis. Dešimčiai pacientų buvo atliktas kardiotropinio žymens troponinas I tyrimas. Šio žymens vertė prieš ir po gydymo išliko normali.

Gydant šiuo metodu nereikia nejautros (pacientai per procedūrą nejuto diskomforto aplikatoriaus kontakto su krūtinės ląsta vietoje). Gydomų pacientų nereikia hospitalizuoti, procedūra atliekama ambulatoriškai.

Metodinės rekomendacijos

Miokardo smūginės bangos terapija yra saugus ir efektyvus gydymo būdas toli pažengusiai išeminei širdies ligai gydyti. MSBT pagerina ligonių būklę ir gali būti taikoma kaip gydymo metodas klinikoje ir rekomenduotina ligoniams. Kaip paaiškėjo, kad kuo paciento klinikinė būklė sunkesnė, tuo santykinai geresnį poveikį sukelia miokardo smūginės bangos terapija.

10. IŠVADOS

1. Įvertinus klinikinės stabilios krūtinės anginos charakteristikas prieš ir po gydymo visiems pacientams krūtinės anginos klasė sumažėjo.
2. Širdies magnetinio rezonanso tyrimu įvertintinus kairiojo skilvelio išstūmimo frakciją, KS IF po gydymo padidėjo. Įvertinus kairiojo skilvelio tūrius, KS ST po gydymo padidėjo, o KS GDT ir KS GST kito statistikai nereikšmingai palyginus prieš ir po gydymo.
3. Dobutamino echokardiografijos tyrimu įvertinti miokardo gyvybingumą prieš ir po gydymo, DVI sumažėjo, o tuo pačiu pagerėjo KS IF.
4. Miokardo perfuzijos radionuklidinės kompiuterinės tomografijos tyrimu įvertintinus miokardo rezervą prieš ir po gydymo, sumažėjo transcendentinė išeminė dilatacija, pagerėjo miokardo perfuzija.
5. Įvertintinus miokardo smūginės bangos terapijos efektyvumą įvairių amžiaus grupių pacientams, o taip pat priklausomai ir nuo prieš gydymą esančios patologijos išreikštumo, pagerėja pacientų fizinio krūvio tolerancija, sumažėja vartojamų nitratų kiekis, pagerėja kairiojo skilvelio sistolinės ir diastolinės funkcijos parametrai, miokardo perfuzija ir gyvybingumo rodikliai.
6. Įvertintinus miokardo smūginės bangos terapijos poveikį arteriniam kraujo spaudimui, sumažėjo vidutinis AKS.
7. Pirmąkart parodyta daugialypės vaizdinės diagnostikos rodiklių reikšmė, vertinant miokardo smūginės bangos terapijos efektyvumą, iš kiekvieno metodo pasirenkant labiausiai informatyvius širdies kairiojo skilvelio parametrus.
8. Atliktas darbas įgalina plėtoti miokardo smūginės bangos metodą ir taikyti jį mažiau pažengusiai išeminei širdies ligai gydyti.

11. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Aicher A, Heeschen C, Sasaki K, Zeiher A.M. Shock Wave Therapy Recruits Systematically Infused Endothelial Progenitor Cells - Implications For Shock Wave - Facilitated Cell Therapy In Chronic Ischemia. Presented at the AHA Convention, November 2005.
2. Aicher A, Heeschen C, Sasaki K, et al. Lowenergy shock wave for enhancing recruitment of endothelial progenitor cells: a new modality to increase efficacy of cell therapy in chronic hind limb ischemia. *Circulation* 2006; 114:2823–2830.
3. Amano K, Matsubara H, Iba O, et al. Enhancement of ischemia-induced angiogenesis by eNOS overexpression. *Hypertension* 2003;41:156–162.
4. Armstrong W.F., Zoghbi W.A. Stress Echocardiography. Current Methodology Clinical Applications. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1739-1747.
5. Arnim T. Medical treatment to reduce total ischaemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicentre trial comparing bisoprolol and nifedipine. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:231-238.
6. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and angina episodes. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1833-1840.
7. Askari AT, Unzek S, Popovic ZB, et al. Effect of stromal-cell-derived factor 1 on stem-cell homing and tissue regeneration in ischaemic cardiomyopathy. *Lancet* 2003;362:697-703.
8. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002;106:3009-3017.
9. Assmus B, Walter DH, Seeger FH, et al. Effect of Shock Wave-Facilitated Intracoronary Cell Therapy on LVEF in Patients With Chronic Heart Failure. *JAMA* 2013;309(15):1622-1631.

10. Ball SG, Shuttleworth CA, Kielty CM. Vascular endothelial growth factor can signal through platelet-derived growth factor receptors. *J Cell Biol* 2007;177(3): 489-500.
11. Baronaitė K. Stabiliosios krūtinės anginos diagnostika ir gydymas. *Farmacija ir laikas* 2006(9):64-68.
12. Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, et al. Effects of shock waves on the microcirculation, perfusion, and pain management in critical limb ischemia. *Angiology* 2005; 56:403–407.
13. Buivydas R., Černiauskas G. Sveikatos studija: Lietuva 2012 Europos Sąjungos sveikatos sistemų konvergencija. - V., 2012, p.6-10.
14. Caspari G.H., Erbel R. Revascularization with Extracorporeal Shock Wave Therapy: First Clinical Results. *Circulation* 1999;100(suppl 18):84.
15. Chaussy C, Brendel W, Schmiedt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stone by shock waves. *Lancet* 1980; 2(8207):1265-1268.
16. Chen F, Eriksson P, Kimura T, et al. Apoptosis and angiogenesis are induced in the unstable coronary atherosclerotic plaque. *Coron Artery Dis* 2005;16:191-197.
17. Chen YJ, Wang CJ, Yang KD, et al. Extracorporeal shock waves promote healing of collagenase-induced Achilles tendinitis and increase TGF-beta1 and IGF-I expression. *J Orthop Res* 2004;22:854–61.
18. Ciampa AR, Carcereri de Prati A, Amelio E, et al. Nitric oxide mediates anti-inflammatory action of extracorporeal shock waves. *FEBS Letters* 2005;579:6839-6845.
19. Cooke JP, Tsao PS. Go with the flow. *Circulation* 2001;103(23):2773-2775.
20. Custodis F, Schirmer SH, Baumhakel M, et al. Vascular Pathophysiology in Response to Increased Heart Rate. *J Am Coll Cardiol* 2010;24(56):1973-1983.
21. Delius M. Medical applications and bioeffects of extracorporeal shock waves. *Shock Waves* 1994(4):55-72.

22. De Sanctis MT, Belcaro G, Nicolaidis AN, et al. Effects of shock waves on the microcirculation in critical limb ischemia (CLI). *Angiology* 2000; 51:S69–S78.
23. Doan N., Reher P., Meghji S., et al. In Vitro Effects of Therapeutic Ultrasound On Cell Proliferation, Protein Synthesis, and Cytokine Production By Human Fibroblasts, Osteoblasts and Momocytes. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57:4:409-419.
24. Dumčius A., Vysockas V., Chekanov V. Ekstraordininės kontrapulsacijos ir keletu raumens skilvelio hemodinamikos bei miostimuliacijos režimo paralelės eksperimente. *Medicina* 2004; 40(1): 39-43.
25. Dumfarth J., Zimpfer D., Vögele-Kadletz M., Holfeld J., Sihorsch F., Schaden W., Czerny M., Aharinejad S., Wolner E., Grimm M. Prophylactic Low-Energy Shock Wave Therapy Improves Wound Healing After Vein Harvesting for Coronary After Bypass Graft Surgery: A Prospective, Randomized Trial. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2008;86:1909-1913.
26. EANM miokardo perfuzijos scintigrafijos rekomendacijos. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:855-897. Prieiga per internetą: http://www.eanm.org/scientific/_info/guidelines/guidelines_intro.php
27. Emini R, Wildhirt SM., Guilliard P, et al. Indirect Myocardial Revascularization Great Therapeutic Potential If Understanding the Mechanisms. *Circulation*. 2013;127:e1-e3.
28. Fleming I, Bauersachs J, Fisslthaler B, Busse R. Ca²⁺-independent activation of the endothelial nitric oxide synthase in response to tyrosine phosphatase inhibitors and Xuid shear stress. *Circ Res* 1998;82:686–695.
29. Fox K. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2006;27(11):1341-1381.
30. Fukumoto Y, Ito A, Uwatoku T, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2006;17:63-70.

31. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis. The good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 2002;90: 251-262.
32. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994;330:1431-1438.
33. Gotte G, Amelio E, Russo S, et al. Short-time non-enzymatic nitric oxide synthesis from L-arginine and hydrogen peroxide induced by shock waves treatment. *FEBS Lett* 2002;520:153-155.
34. Grunewald M, Avraham I, Dor Y, et al. VEGF-induced adult neovascularization: recruitment, retention, and role of accessory cells. *Cell* 2006; 124:175-189.
35. Gutersohn A, Caspari G, Erbel R. New non-invasive therapeutic opportunities in the treatment of “refractory” angina and myocardial ischemia: 5 years of clinical experience. ESC 28 August-1 September 2004. Munich, Germany.
36. Gutersohn A, Marlinghaus E. Comparison of cardiac shock wave therapy and percutaneous myocardial laser revascularization therapy in endstage CAD patients with refractory angina *Eur Heart J* 2006;27(Abtract Suppl):351.
37. Haupt G, Haupt A, Ekkernkamp A, et al. Influence of shock waves on fracture healing. *Urology* 1992; 39:529–532.
38. Hellermann GR, Flam BR, Eichler DC, et al. Stimulation of receptor-mediated nitric oxide production by vanadate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:20045–20050.
39. Henry TD, Annex BH, McKendall GR, et al. The VIVA trial: vascular endothelial growth factor in ischemia for vascular angiogenesis. *Circulation* 2003; 107:1359–1365.
40. Hoffman R, Lethen H, Marwick T, et al. Analysis of Interinstitutional Observer Agreement in Interpretation of Dobutamine Stress Echocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:330-336.

41. Holfeld J, Zimpfer D, Schaden W, et al. Reply to Sergej V. Jargin: Shock wave therapy of ischemic heart disease in the light of general pathology. *Int J Cardiol* 2010;145(2):240-241.
42. Ichioka S., Shibata M., Kosaki K., et al. Effects of shear stress on wound healing angiogenesis in the rabbit ear chamber. *J Surg Res* 1997;72: 29-35.
43. Ismail MD, Zuhdi AS, Yaakob Z, et al. Extracorporeal shockwave myocardial revascularization (ESMR) therapy: a novel therapy for refractory angina. World Congress of Cardiology, 18-21 April 2012, Dubai, United Arab Emirates. Abstract book, O280. *Circulation* 2012;125(19):e 68.
44. Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy as a new and non-invasive angiogenic therapy. *Tohoku J Exp Med* 2009;219:1-9.
45. Jackson G. Stable angina: maximal medical therapy is not the same as optimal medical therapy. *Int J Clin Pract* 2000;54:351.
46. Jargin S.V. Shock wave therapy of ischemic heart disease: some aspects of publication and advertizing in Russia. *Int J Cardiol* 2010;145 (2): 241-242.
47. Jargin SV. Shock wave therapy of ischemic heart disease in the light of general pathology. *Int J Cardiol* 2010;144:116-117.
48. Kadowaki MH, Levett JM. Sympathectomy in the treatment of angina and arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1986; 41:572–578.
49. Kang H, Bayless KJ, Kaunas R: Fluid shear stress modulates endothelial cell invasion in three-dimensional collagen matrices. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008, 295:H2087-H2097.
50. Kastrup J, Jorgensen E, Ruck A, et al. Direct intramyocardial plasmid vascular endothelial growth factor-A165 gene therapy in patients with stable severe angina pectoris a randomized double - blind placebo-controlled study: the Euroinject One trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:982–988.

51. Khadzegova AB, Shkol'nik EL, Kopeleva MV, Iushchuk EN, Lebedev EV, Vasiuk IuA. Shock-wave therapy: novel direction in the treatment of ischemic heart disease. *Kardiologija* 2007;47(11):90–94.
52. Khattab AA, Brodersen B, Schuermann-Kuchenbrandt D, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy: first experience in the everyday practice for treatment of chronic refractory angina pectoris. *Int J Cardiol* 2007;121(1):84–85.
53. Kikuchi Y, Ito K, Ito Y, et al. Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. *Circ J* 2010;74:589–591.
54. Kinduris Š. Miokardo revaskulizacija lazeriu – tai praeities ar ateities gydymo metodas? (literatūros apžvalga). *Medicina* 2002; 38(6):585-589.
55. Lee SH, Schloss DJ, Swain JL. Maintenance of vascular integrity in the embryo requires signaling through the fibroblast growth factor receptor. *J Biol Chem.* 2000; 275(43):33679-33687.
56. Leon M, Kornowski R, Downey WE, et al. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of percutaneous laser myocardial revascularization to improve angina symptoms in patients with severe coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(10):1812-1819.
57. Leschke M, Schoebel FC, Mecklenbeck W, et al. Long-term intermittent urokinase therapy in patients with end-stage coronary artery disease and refractory angina pectoris: a randomized dose-response trial. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:575-584.
58. Lietuvos sveikatos programos projekto rengimas LSP 2020. 2012. www.lsp2020.lt/node/1
59. Lyadov K., Uvarov A. Cardiac Shock-Wave Therapy First Experience 6th mediterranean congress of physical and rehabilitation medicine. 18-21 October 2006, Algarve, Portugal. Abstracts of posters:181-182.
60. Mannheimer C, Eliasson T, Augustinsson LE, et al. Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris. The ESBY Study. *Circulation* 1998; 97:1157–1163.

61. Mariotto S, Cavalieri E, Amelio E, et al. Extracorporeal shock waves: from lithotripsy to anti-inflammatory action by NO production. *Nitric Oxide* 2005;12: 89–96.
62. Mariotto S, de Prati AC, Cavalieri E, et al. Extracorporeal shock wave therapy in inflammatory diseases: molecular mechanism that triggers anti-inflammatory action. *Curr Med Chem* 2009;16(19):2366–2372.
63. Menasche P. Cell based therapy for heart disease: a clinically oriented perspective. *Mol Ther* 2009; 17:758–766.
64. Michell JB, Griffiths JE, Mitchelhill KI, et al. The Akt kinase signals directly to endothelial nitric oxide synthase. *Curr. Biol.* 1999; 9: 845–848.
65. Milkiewicz M., Brown M.D., Egginton S., Hudlicka O. Association between Shear Stress, Angiogenesis, and VEGF in Skeletal Muscles In Vivo. *Microcirculation* 2001;8:4:229-241.
66. Mukherjee D, Bhatt DL, Roe MT, et al. Direct myocardial revascularization and angiogenesis – how many patients might be eligible. *Am J Cardiol* 1999; 84:598–600.
67. Murohara T, Asahara T, Silver M, et al. Nitric oxide synthase modulates angiogenesis in response to tissue ischemia. *J Clin Invest* 1998; 101:2567–2578.
68. Naber C., Ebralidze T., Lammers S. et al. Non invasive cardiac angiogenesis shock wave therapy increases perfusion and exercise tolerance in endstage CAD patients. 13th world congress on heart disease, July 28-31, 2007, Vancouver.
69. Nishida T, Shimokawa H, Oi K, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation* 2004;110:3055-3061.
70. Nishida T, Shimokawa H, Oi K, et al. Complete Recovery of Ischemia-Induced Myocardial Dysfunction by Extracorporeal Cardiac Shock Wave Therapy. *Circulation Journal* 2003;67(suppl. 1):240.

71. Oesterle SN, Reifart NJ, Meier B, Lauer B, Schuler GC. Initial results of laser-based percutaneous myocardial revascularization for angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 82:659–662.
72. Oi K, Fukumoto Y, Ito K, et al. Extracorporeal shock wave therapy ameliorates hindlimb ischemia in rabbits. *Tohoku J Exp Med* 2008; 214: 151-158.
73. Opie. L., Gersh B. *Drugs for the heart*. 8th ed. Philadelphia PA : Elsevier /Saunders, 2013, 573 p.
74. Patel AN, Geffner L, Vina RF, et al. Surgical treatment for congestive heart failure with autologous adult stem cell transplantation: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:1631–1638.
75. Peng YZ, Guo T, Yang P, et al. Effects of extracorporeal cardiac shock wave therapy in patients with ischemick heart failure. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2012;40(2):141-146.
76. Prinz C, Lindner O, Bitter T, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates clinical symptoms and improves regional myocardial blood flow in a patient with severe coronary artery disease and refractory angina. *Case Report Med* 2009: 639594.
77. Reher P., Doan N., Bradnock B., et al. Effect of Ultrasound on the Production of IL-8, basic FGF and VEGF. *Cytokine* 1999;11:6:416-423.
78. Rompe JD, Rumler F, Hopf C, et al. Extracorporeal shock wave therapy for calcifying tendinitis of the shoulder. *Clin Orthop Relat Res* 1995; 321:196–201.
79. Rompe JD, Hopf C, Kullmer K, et al. Low-energy extracorporeal shock wave therapy for persistent tennis elbow. *Int Orthop* 1996; 20:23–27.
80. Rompe JD, Hopf C, Nafe B, et al. Low-energy extracorporeal shock wave therapy for painful heel: a prospective controlled single-blind study. *Arch Orthop Trauma Surg* 1996; 115:75–79.
81. Rosengart TK, Lee LY, Patel SR, et al. Six-Month Assessment of a Phase I Trial of Angiogenic Gene Therapy for the Treatment of Coronary Artery Disease Using Direct Intramyocardial Administration of an

- Adenovirus Vector Expressing the VEGF121 cDNA. *Annals of Surgery* 1999;230(4):466.
82. Rugienius J.S. Klinikinė elektrokardiografija. - V., 2004.-259 p.
 83. Schaden W, Thiele R, Kolpl C, et al. Shock wave therapy for acute and chronic soft tissue wounds: a feasibility study. *J Surg Res* 2007;143:1–12.
 84. Schaper W., Buschmann I. VEGF and therapeutic opportunities in cardiovascular diseases. *Curr Opin Biotechnol* 1999;10(6):541–543.
 85. Schmid JP, Capoferri M, Schepis T, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy of refractory angina pectoris: the shock trial. World Congress of Cardiology, 2–6 September 2006, Barcelona, Spain. Abstract book:2188.
 86. Schmid JP, Capoferri M, Wahl A, et al. Cardiac Shock Wave Therapy for Chronic Refractory Angina Pectoris. A prospective placebo-controlled randomised trial. *Cardiovascular Therapy* 2013;31(3):e1-e6.
 87. Seidl M, Steinbach P, Worle K, et al. Induction of stress fibers and intercellular gaps in human vascular endothelium by shock-waves. *Ultrasonics* 1994; 32:397-400.
 88. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1/Flt-1): a dual regulator for angiogenesis. *Angiogenesis* 2006;9:225–230.
 89. Shimokawa H, Ito K, Fukumoto Y, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy for ischemic heart disease. *Shock Waves* 2008; 17:449–455.
 90. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31:23–37.
 91. Shkolnik E, Vasyuk Y, Khadzegova A, et al. Three years follow up after cardiac shock wave therapy in patient with congestive heart failure. Heart failure congress, 19-22 May 2012, Belgrade, Serbia.
 92. Siming T, Tao G, Yu W, et al. Effects of low-energy extracorporeal shock wave on myocardial matrix metalloproteinase system and ischemic myocardial capillary density after acute myocardial infarction. *Journal of*

- Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2010;14:37:6979-6984.
93. Skolidis E.I., Hamilos M.I., Chlouverakis G., et al. Ivabradine improves coronary flow reserve in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2011;215:160–165.
 94. Su Y, Block ER. Phenylarsine oxide inhibits nitric oxide synthase in pulmonary artery endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 2000;28:167–173.
 95. Testa U., Pannitteri G., Condorelli G.L. Vascular endothelial growth factors in cardiovascular medicine. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008;9(12):1190–1221.
 96. Tsutsumi Y., Losordo D.W. Double face of VEGF. *Circulation* 2005;112(9):1248–1250.
 97. Takayama T, Saito S, Hirayama A, et al. Investigation into the effectiveness of shock wave treatment for angina pectoris patients post-bypass surgery. *European Heart Journal* 2008;29(Abstract Supplement):200.
 98. Topper JN, Cai J, Falbt D, et al. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:10417-10422.
 99. Uwatoku T, Ito K, Abe K, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy improves left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs. *Coron Artery Dis* 2007;18(5):397–404.
 100. Vainer J, Habets J, De Pont C, et al. Extracorporeal shockwave myocardial revascularization therapy (ESMR): an alternative for patients with end-stage coronary artery disease and chronic refractory angina pectoris? *European Heart Journal* 2012; 32(Abstract Supplement):782.

101. Valevičienė N., Glaveckaitė S., Palionis D., Laucevičius A. Širdies ir stambiųjų kraujagyslių magnetinio rezonanso tomografija. Vilnius: Eugrimas, 2011. - 40, 86-96p.
102. Venkataraman R, Belardinelli L, Blackburn B, et al. A Study of the Effects of Ranolazine Using Automated Quantitative Analysis of Serial Myocardial Perfusion Images. *J Am Coll Cardiol* 2009;11(2):1301-1309.
103. Wang CJ. An Overview of Shock Wave Therapy In Musculoskeletal Disorders. *Chang Gung Med J* 2003;26(4):220-232.
104. Wang CJ, Huang HY, Pai CH. Shock wave-enhanced neovascularization at the tendon-bone junction: an experiment in dogs. *J Foot Ankle Surg* 2002; 41:16–22.
105. Wang CJ, Yang KD, Wang FS, et al. Shock wave treatment shows dose dependent enhancement of bone mass and bone strength after fracture of the femur. *Bone* 2004;34:225–230.
106. Wang FS, Wang CJ, Huang HJ, et al. Physical shock wave mediates membrane hyperpolarization and Ras activation for osteogenesis in human bonemarrowstromal cells. *BiochemBiophys Res Commun* 2001; 287:648–655.
107. Wang CJ, Wang FS, Yang KD, et al. Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon-bone junction. A study in rabbits. *J Orthop Res* 2003;21:984–989.
108. Wang Y, Guo T., Ma T., et al. A modified regimen of extracorporeal cardiac shock wave therapy for treatment of coronary artery disease. *Cardiovascular Ultrasound* 2012, 10:35.
109. Yip HK, Chang LT, Sun CK, et al. Shock wave therapy applied to rat bone marrow-derived mononuclear cells enhances formation of cells stained positive for CD31 and vascular endothelial growth factor. *Circ J* 2008; 72:150–156.
110. Young S.R., Dyson M. The Effect of Therapeutic Ultrasound On Angiogenesis. *Ultrasound Med Biol* 1990;16:3:261-269.

111. Zimpfer D, Aharinejad S, Holfeld J, et al. Direct epicardial shock wave therapy improves ventricular function and induces angiogenesis in ischemic heart failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* Apr 2009;137(4):963–970.
112. Zuhdi ASM, Ismail MD, Undok AW, et al. Extracorporeal shockwave myocardial reperfusion (ESMR) therapy improves left ventricular dyssynchrony. *World Congress of Cardiology*, 18-21 April 2012, Dubai, United Arab Emirates. *Circulation* 2012;125:e747.
113. Зеленин Г.Б. Новый перспективный метод неинвазивного лечения ишемической болезни сердца - импульсно-волновая терапия. *Здравоохранение* 2007(9):172–178.
114. Курапеев Д.И., Панов А.В., Гордеев М.Л. Ударно-волновая терапия при ишемической болезни сердца. *Cor Vasa Sanguis* 2007,3:1-4.
115. Никоненко А.С., Молодан А.В., Завгородний С.Н. Ударно-волновая терапия в лечении ишемической болезни сердца. *Сучасні медичні технології*, 2009(1):31-35.
116. Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев А.Д. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией β -адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазида МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. *Кардиология* 2007(3):4-13.
117. Хадзегова А.Б., Школьник Е.Л., Копелева М.В. и др. Возможности ударно-волновой терапии в лечении стабильной стенокардии. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2008;7(4): 220–224.
118. Яргин С.В. Ударно-волновая терапия стенокардии с позиций общей патологии. *Кардиология* 2010(6):75-76.

12. SPAUSDINTI DARBAI

Publikacijos daktaro disertacijos tema:

1. **Zuozienė G**, Laucevičius A, Zakarkaitė D, Čelutkienė J, Maneikienė V, Ručinskas K, Aidietis A, Tarutis V, Sirvydis V. Extracorporeal shockwave myocardial revascularization: methodological aspects and preliminary experience at Vilnius University Hospital // *Seminars in Cardiovascular Medicine* 2011; 17: 10 (IndexCopernicus).
2. **Zuozienė G**, Laucevičius A, Leibowitz D. Extracorporeal shockwave myocardial revascularization improves clinical symptoms and left ventricular function in patients with refractory angina // *Coronary Artery Disease* 2012; 23(1):62-67.

Kitos publikacijos:

3. Sirvydis V., Miniauskas S., Rucinskas K., Rasimavicius G., Uždavinsys G., Laucevicius A., Treideris J., Maneikiene V., Celutkiene J., **Zemaitaityte G.**, Adomonyte B. Vilnius heart surgery experience in heart transplantation // 7th Symposium of World Artificial Organ, Immunology and Transplantation Society (WAITS), June 25-26, 2005 Saint-Petersburg, Russia. Book of abstracts. p. 98-99.
4. Miniauskas S., Ručinskas K., Bubulis R., Stankevič S., **Žemaitaitytė G.**, Maneikienė V.-V., Adomonytė B., Laucevičius A., Sirvydis V. Application of Berlin Heart assist devices in the treatment of heart failure // *Seminars in Cardiology*, 2005, 11, 3, 115-120. (IndexCopernicus).
5. Balčiūnas M., Ručinskas K., Miniauskas S., **Žemaitaitytė G.**, Bubulis R., Stankevič S., Jurkuvėnas V., Baublys A., Sirvydis V., Laucevičius A. Experience with levosimendan in the treatment of deteriorated congestive heart failure after mitral valve repair // *Seminars in Cardiology*, 2006, v. 12, 4, 159-132. (IndexCopernicus).

6. **Zemaitaityte G.**, Miniauskas S., Rucinskas K., Adomonyte B., Laucevicius A., Sirvydis V. Heart failure medications and mechanical treatment for heart transplant candidates // 16th World Congress of the World Society of Cardio-Thoracic Surgeons. August 17-20, 2006, Ottawa, Canada. A Multidisciplinary Congress in Cardio-Thoracic Healthcare. P. 126.
7. Maneikienė V.V., Čelutkienė J., **Žemaitaitytė G.**, Ručinskas K., Miniauskas S., Čibiras S., Sirvydis V.J., Laucevičius A. Pacientų atranka širdies transplantacijai: šiuolaikiniai kriterijai // Lietuvos chirurgija 2007, 5 (3), 207-211. (IndexCopernicus).
8. Ručinskas K., Miniauskas S., Rasimavičius G., Bubulis R., Stankevič S., Jurkuvėnas V., **Žemaitaitytė G.**, Maneikienė V.V., Sirvydis V., Laucevičius A. Širdies nepakankamumo gydymas implantuojant dirbtinį skilvelį INCOR // Lietuvos chirurgija 2007, 5 (3), 469-472. (IndexCopernicus).
9. Zorinas A., Ručinskas K., Miniauskas S., Malickaitė R., **Žemaitaitytė G.**, Maneikienė V.V., Sirvydis V. Citomegalovirusinės ligos gastrointestininė forma po širdies persodinimo // Lietuvos chirurgija 2007, 5 (3), 431-434. (IndexCopernicus).
10. **Žemaitaitytė G.**, Miniauskas S., Ručinskas K., Maneikienė V.V., Zorinas A., Čibiras S., Laucevičius A., Sirvydis V.J. Ypač sunkaus širdies nepakankamumo medikamentinis recipientų gydymas // Lietuvos chirurgija 2007, 5 (3), 465-468. (IndexCopernicus).
11. Miniauskas S., Rucinskas K., **Zemaitaityte G.**, Bubulis R., Sirvydis V., Laucevicius A. Continues blood flow left ventricle assist devices and heart transplant // 56th International Congress of the European Society for Cardiovascular Surgery. May 17-20, 2007, Venice, Italy. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery, 2007, vol. 6, suppl 1. p. S126. (HighWire Press)
12. **Zemaitaityte G.**, Miniauskas S., Rucinskas K., Maneikiene V., Sirvydis V., Laucevicius A. The importance of medical treatment to patients

- waiting for the heart transplant // 56th International Congress of the European Society for Cardiovascular Surgery. May 17-20, 2007, Venice, Italy. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery, 2007, vol. 6, suppl 1. Abstracts. p. S157. (HighWire Press)
13. Sirvydis V., Miniauskas S., Rucinskas K., Rasimavičius G., Bubulis R., Stankevič S., Maneikiene V., **Zemaitaityte G.**, Laucevicius A. Comparison of results and complications of two types of Mechanical Heart: Berlin Heart EXCOR and INCOR: single centre experience// World Society of Cardio-Thoracic Surgeons 17th World Congress, July 12-July 13, 2007, Kyoto, Japan. Abstracts. P. 70.
 14. Miniauskas S., **Zuoziene G.**, Rucinskas K., Norkunas G., Sirvydis V. Mechanical circulatory support systems and heart transplant // 57th International Congress of the European Society for Cardiovascular Surgery. April 24-27, 2007, Barcelona, Spain. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery, 2008, vol. 7, suppl 1. p. Abstracts. S67. (HighWire Press).
 15. Miniauskas S., Rucinskas K., **Zuoziene G.**, Maneikiene V.V., Norkunas G., Bubulis R., Stankevic S., Samalavičius R., Sirvydis V. Prolonged mechanical circulatory support // Second International Symposium „Mechanical Circulatory Support“ for treatment of acute and chronic heart failure. 28 and 29 February 2008, Barselona, Spain. P. 16.
 16. **Zuoziene G.**, Miniauskas S., Rucinskas K., Maneikiene V.V., Sirvydis V., Laucevicius A. The medical treatment to patients with end stage heart failure //57th International Congress of the European Society for Cardiovascular Surgery. April 24-27, 2007, Barcelona, Spain. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery, 2008, vol. 7, suppl 1. p. Abstracts. S. (HighWire Press).
 17. Miniauskas S., **Zuoziene G.**, Rucinskas K., Sirvydis V. Mechanical circulatory support systems and heart transplant // 18th World Congress - World Society of Cardio-Thoracic Surgeons, April 30 – May 3, 2008,

- Kos Island, Greece. A Cardiothoracic Multimedia Journal, vol. 11, suppl. 1, p. S330.
18. Rucinskas K., Celutkienė J., Glaveckaitė S., Zakarkaite D., Maneikiene V., **Zuoziene G.**, Miniauskas S., Sirvydis V., Laucevicius A. Heart transplantation in the case of isolated ventricular non-compaction // 18th World Congress - World Society of Cardio-Thoracic Surgeons, April 30 – May 3, 2008, Kos Island, Greece. A Cardiothoracic Multimedia Journal, vol. 11, suppl. 1, p. S411.
 19. **Zuoziene G.**, Miniauskas S., Rucinskas K., Sirvydis V., Laucevicius A. The treatment to patients with end stage heart failure // 18th World Congress - World Society of Cardio-Thoracic Surgeons, April 30 – May 3, 2008, Kos Island, Greece. A Cardiothoracic Multimedia Journal, vol. 11, suppl. 1, p. S330.
 20. Ručinskas K., Miniauskas S., Maneikienė V.V., **Zuoziene G.**, Jurkuvėnas V., Bubulis R., Stankevič S., Sirvydis V.J., Laucevičius A. Ar jau galima likimo terapija Lietuvoje? // Seminars in Cardiology, Proceedings of the Eighth Summer meeting of Lithuanian Cardiologists, 8-oji kardiologų vasaros stovykla, 2008 m. birželio 27-29 d., Birštonas, 5-6.
 21. Malickaite R., Rucinskas K., Staneviciene A., Miniauskas S., Maneikiene V., **Zuoziene G.**, Sirvydis V. Sensitisation and post-transplant course after the implantation of a ventricular assist device // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery, 2009, 8, 339-343. (PubMed).
 22. **Miniauskas S., Rucinskas K., Zuoziene G.,** Maneikiene V. V., **Norkunas G., Sirvydis V.** Long-term support on heart assists devices / 58th International Congress of the European Society for Cardiovascular Surgery. April 30-May 2, 2009, Warsava, Poland. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery, 2009, vol. 7, suppl 1. Abstracts. P. S86. (HighWire Press <http://highwire.stanford.edu/>)

23. **Zuoziene G., Miniauskas S., Rucinskas K., Laucevičius A., Sirvydis V.** End stage heart failure medications and mechanical treatment for adult heart transplant candidates // 58th International Congress of the European Society for Cardiovascular Surgery. April 30-May 2, 2009, Warszawa, Poland. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery, 2009, vol. 7, suppl 1. Abstracts. p. S81. (HighWire Press <http://highwire.stanford.edu/>)
24. **Ručinskas K., Miniauskas S., Janušauskas V., Maneikienė V., Zuoziene G., Lukšaitė G., Sirvydis V.** Galutinės stadijos išeminės kardiomiopatijos gydymas implantuojant dirbtinį širdies skilvelį // Lietuvos krūtinės ir širdies chirurgų draugijos XII suvažiavimas „Miokardo infarkto, jo komplikacijų chirurginis gydymas ir aktualūs krūtinės chirurgijos klausimai“, 2009 m. gegužės 22-23 d. Journal of Lithuanian Cardiology, 2009, 16, 1, 70-71.

Tezės:

1. **Zuoziene G., Zakarkaite D., Aidietiene S., Lileikiene Z., Sadauskiene E., Valeviciene N., Mataciunas M., Laucevicius A.** Cardiac shock wave therapy in patients with end-stage coronary artery disease. First experience in Vilnius, Lithuania // XXII Nordic-Baltic. Congress of Cardiology. June 3–5, 2009. Reykjavík, Iceland. Cardiology, 2009, vol. 113, suppl 1. Abstracts. P.024.
2. **Zuoziene G., Rucinskas K., Miniauskas S., Aidietiene S., Rudys A., Laucevicius A.** Cardiac shock wave therapy after coronary surgery // 19th World Congress World Society of Cardio-Thoracic Surgeons, November 4-6, 2009, Buenos Aires, Argentina. Abstract book, p. 72.
3. **Miniauskas S., Rucinskas K., Zuoziene G., Sirvydis V.** Commonly complications on heart assist devices // 19th World Congress - World

Society of Cardio-Thoracic Surgeons, November 4-6, 2009, Buenos Aires, Argentina. Abstract book, p. 295.

4. Rucinskas K., Janusauskas V., Jurkuvenas P., Maneikiene V., **Zuoziene G.**, Bubulis R., Aidietis A. Comparison of different surgical ablation methods for minimally invasive Maze procedure // 19th World Congress World Society of Cardio-Thoracic Surgeons, November 4-6, 2009, Buenos Aires, Argentina. Abstract book, p. 296.

13. KONFERENCIJOSE SKAITYTI PRANEŠIMAI

1.Zuoziene G. Cardiac shock wave therapy in patients with end-stage coronary artery disease. First experience in Vilnius, Lithuania // XXII Nordic-Baltic. Congress of Cardiology. June 3–5, 2009. Reykjavík, Iceland.

2.Zuoziene G. Cardiac shock wave therapy after coronary surgery // 19th World Congress World Society of Cardio-Thoracic Surgeons, November 4-6, 2009, Buenos Aires, Argentina.

3.Zuoziene G. Myocardial Shock therapy for non-invasive cardiac revascularization// 20th World Congress of World Society of Cardio Thoracic Surgeons, 20-23 October 2010, Chennai India.

4.Zuoziene G. Myocardial pulse wave therapy first experience in Baltic countries //Lietuvoskardiologų draugija, kovo 17, 2011, Kaunas, Lietuva

14.APIE AUTORE

1988-1984 m. medicinos studijos Kauno medicinos akademijoje

1996–1998m. terapijos specialybės rezidentūra Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose. Suteikta gydytojo terapeuto kvalifikacija.

1998–2000m. kardiologijos specialybės rezidentūra Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose. Suteikta gydytojo kardiologo kvalifikacija.

Nuo 2000m. Vilniaus universiteto ligoninėje Santariškių klinikose Kardiologijos ir angiologijos centro: suaugusiųjų širdies neinvazinės ir ultragarsinės diagnostikos skyriaus, ambulatorinės kardiologijos konsultacijų poskyrio ir I-ojo širdies chirurgijos skyriaus gydytoja kardiologė.

2008-2012m. Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto širdies ir kraujagyslių ligų klinikos dieninės doktorantūros studijos.

2012m. paskirta Lietuvos mokslo tarybos metinė doktoranto stipendija už akademinį pasiekimą.

2012m. lapkričio 22 d. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos padėkos raštas, minint pirmosios Lietuvoje atliktos širdies transplantacijos 25 metų sukaktį.