

VILNIAUS UNIVERSITETAS

ARVYDAS BARANAUSKAS

MIOKARDO REVASKULIARIZACIJOS EFEKTYVUMO ĮVERTINIMAS
VYRAUJANT DIFUZINIAM ATEROSKLEROZINIAM ŠIRDIES
VAINIKINIŲ ARTERIJŲ PAŽEIDIMUI

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, medicina (06 B)

Vilnius, 2017 metai

Disertacija rengta 2012–2016 metais Vilniaus universitete.

Mokslinis vadovas – doc. dr. Giedrius Davidavičius (Vilniaus universitetas,
biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

Turinys

Vartojamų santrumpų sąrašas	5
1. Įvadas	7
1.1. Tiriamoji problema ir darbo aktualumas	7
1.2. Darbo hipotezė, ginamieji teiginiai	10
1.3. Tyrimo tikslas	10
1.4. Tyrimo uždaviniai	11
1.5. Darbo naujumas	11
2. Literatūros apžvalga	12
2.1. Vainikinių arterijų aterosklerozė	12
2.2. Plonasienė fibroateroma	14
2.3. Ūminė vainikinių arterijų trombozė	14
2.4. Difuzinė vainikinių arterijų liga ir miokardo revaskuliarizacijos galimybės.....	15
2.5. Stentai jų rūšys ir vainikinės arterijos pažeidimo ilgio įtaka revaskuliarizacijos rezultatams	20
2.6. Besirezorbuojantys kraujagyslių implantai (stentai)	23
2.7. Širdies raumens kraujotakos įvertinimas prieš revaskuliarizaciją ir po jos.....	26
2.7.1. Neinvaziniai tyrimai	26
2.7.2. Invaziniai tyrimai	26
2.7.3. Frakcinio tėkmės rezervo tyrimas	27
2.7.4. Pd/Pa santykis	33
2.7.5. Momentinis diastolinis spaudimų santykis	35
2.7.6. Vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografijos frakcinio tėkmės rezervo tyrimas	36
2.8. Širdies raumens kraujotakos įvertinimo tyrimų palyginimas	38
3. Metodika	42
3.1. Vainikinių arterijų angiografija, frakcinio tėkmės rezervo matavimas ir PKI procedūra	43

3.2. PKI rezultato įvertinimas ir jo optimizavimas	48
3.3. Skirstymas į grupes pagal stentų ilgį	49
3.4. Stebėjimo protokolas	49
3.5. Angiografinių vaizdų analizė	51
3.6. Statistinė analizė	52
4. Rezultatai	53
4.1. Pacientų ir PKI procedūros apibūdinimas	53
4.2. Funkcinis kraujotakos įvertinimas prieš perkutaninę koronarinę intervenciją ir po jos	55
4.3. FTR po perkutaninės koronarinės intervencijos (FTR _{POST}) priklausomybė nuo stento ilgio	55
4.4. Frakcinio tėkmės rezervo gradientai	57
4.5. Devynių mėnesių stebėjimo rezultatai	58
4.6. Dvidešimt keturių mėnesių stebėjimo rezultatai	60
4.7. Angiografinių vaizdų analizė	62
5. Rezultatų aptarimas ir jų palyginimas su anksčiau atliktais tyrimais.....	63
6. Išvados	71
7. Apibendrintos išvados klinikinei praktikai	71
8. Literatūros sąrašas	73

Santrumpų sąrašas

FTR – frakcinis tėkmės rezervas

FTR_{PRE} – FTR reikšmė prieš PKI procedūrą

FTR_{POST} – FTR reikšmė po PKI procedūros

FTR_{FU} – FTR reikšmė per 9 mėnesių kontrolinį tyrimą

GRAD_{STENT} – skirtumas tarp FTR reikšmės, išmatuotos proksimaliau implantuoto stento, ir FTR reikšmės už stento

GRAD_{DISTAL} – skirtumas tarp FTR reikšmės, išmatuotos iškart už implantuoto stento, ir FTR reikšmės distalinėje vainikinės arterijos dalyje

GRAD_{StentFU} – skirtumas tarp FTR reikšmės, išmatuotos proksimaliau implantuoto stento, ir FTR reikšmės už stento per 9 mėnesių kontrolinį FTR tyrimą

GRAD_{DistalFU} – skirtumas tarp FTR reikšmės, išmatuotos iškart už implantuoto stento, ir FTR reikšmės distalinėje vainikinės arterijos dalyje per 9 mėnesių kontrolinį FTR tyrimą

iFR – momentinis diastolinis spaudimų santykis (angl. iFR – *instantaneous wave-free ratio*)

IU – intrakraujagyslinis ultragarsinis tyrimas

KT – kompiuterinė tomografija

L-DES – ilgų stentų grupė (bendras stentų ilgis nuo 30 iki 49 mm)

MI – miokardo infarktas

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

OKT – optinė koherentinė tomografija

PET – pozitronų emisijos tomografija

PKI – perkutaninė koronarinė intervencija

UL-DES – labai ilgų stentų grupė (bendras stentų ilgis ≥ 50 mm)

VA – vainikinė arterija

MPRKT – miokardo perfuzijos radionuklidinė kompiuterinė tomografija

1. Įvadas

1.1. Tiriamoji problema ir darbo aktualumas

Difuzinės vainikinių arterijų ligos gydymas išlieka viena aktualiausių šiuolaikinės kardiologijos ir kardiochirurgijos problemų. Didėjant sergamumui koronarine širdies liga kartu padaugėjo ir pacientų, besikreipiančių dėl toli pažengusios difuzinės ligos formos. Nepaisant spartaus intervencinės kardiologijos technologijų tobulėjimo, ilgų širdies vainikinių arterijų pažeidimų stentavimo rezultatai nėra geri, o jų įvertinimo priemonės ir kriterijai nėra aiškiai apibrėžti. Klasikinė aortokoronarinių jungčių operacija dažnai taikoma kaip pirmo pasirinkimo revaskuliarizacijos metodas, tačiau esant difuzinei vainikinių arterijų ligai vis dar nėra aišku, kuris gydymo būdas būtų optimalus kiekvienam pacientui, kokios apimties intervenciją pasirinkti ir kaip įvertinti jos efektyvumą. Klinikinėje praktikoje dažniausiai vertinamas angiografinis ir klinikinis perkutaninės koronarinės intervencijos (PKI) rezultatas, tačiau daugeliu atveju, kai yra difuzinis vainikinių arterijų pažeidimas, angiografijos duomenys neatspindi tikrosios vainikinių arterijų kraujotakos, o pagrindinis visų gydomųjų intervencijų tikslas yra atkurti adekvačią širdies raumens kraujotaką tiek ramybėje, tiek fizinio krūvio metu, o ne anatomicinę kraujagyslių struktūrą. Aortokoronarinių jungčių operacijos efektyvumą įprasta vertinti pasitelkiant daugiausia klinikinius kriterijus bei neinvazinių krūvio mėginių duomenis. Nors šiuolaikinėje diagnostikoje yra taikomi tiek neinvaziniai, tiek invaziniai širdies raumens perfuzijos įvertinimo metodai, tačiau klinikinių tyrimų duomenų apie ilgalaikį funkcinį PKI rezultatą po ilgų vainikinių arterijų pažeidimų stentavimo beveik nėra. Ypač tai pasakytina apie rezultatus naudojant naujesnės kartos vaistais dengtus stentus.

Atliekant perkutaninę koronarinę intervenciją dažnai pavyksta pasiekti optimalų angiografinį (anatomicinį) revaskuliarizacijos rezultatą, tačiau taikant tik įprastą angiografinę kontrolę funkcinis revaskuliarizacijos

efektyvumas lieka neįvertintas. B. De Bruyne su bendraautoriais nustatė, kad PKI procedūros metu atliekant frakcinio tėkmės rezervo tyrimą (FTR; angl. FFR – *Fractional Flow Reserve*) ir pagal jo duomenis pasirenkant optimalią procedūros apimtį, yra pasiekiamas geresnis ilgalaikis gydymo rezultatas, nei taikant vien tik angiografinį ištyrimą. Pasak autoriaus, esant stabiliai krūtinės anginai, po PKI, atliktos pagal frakcinio tėkmės rezervo tyrimo duomenis, miokardo infarkto, pakartotinės revaskuliarizacijos bei mirties atvejų dažnis dvejų metų laikotarpiu yra daugiau kaip dvigubai mažesnis nei taikant vien medikamentinį gydymą (1). Tačiau minėti duomenis surinkti atliekant PKI senos kartos pliko metalo stentais, todėl šiuolaikinėje praktikoje, kai vis plačiau naudojami naujos kartos vaistais dengti stentai, neatspindi tikrųjų ilgalaikių revaskuliarizacijos rezultatų.

Neinvazinių širdies raumens perfuzijos mėginių diagnostinė vertė nustatant vainikinių arterijų pažeidimus, sukeliančius miokardo išemiją esant difuzinei ir kelių vainikinių arterijų ligai, yra ribota (2, 3). Pavyzdžiui, miokardo perfuzijos radionuklidinės kompiuterinės tomografijos (MPRKT; angl. SPECT – *Single-photon emission computed tomography*) tyrimo rezultatai esant kelių vainikinių arterijų ligai prastai koreliuoja su invaziniu būdu pamatuotu FTR, ir atlikus MPRKT tyrimą vainikinių arterijų pažeidimų funkcinis reikšmingumas dažnai yra įvertinamas nepakankamai arba pervertinamas. Tik 42 % pacientų MPRKT ir FTR tyrimais nustatoma ta pati miokardo išemijos sritis, 36 % pacientų MPRKT tyrimas nepakankamai įvertina miokardo išemijos išplitimą, o 22 % atvejų jį pervertina (4). FTR tyrimas laikomas aukso standartu nustatant miokardo išemiją konkrečios vainikinės arterijos srityje (5).

Nedidelė koreliacija tarp frakcinio tėkmės rezervo tyrimo duomenų ir vainikinės arterijos diametro parodo, kad vainikinių arterijų angiografija neleidžia spręsti apie difuzinių vainikinių arterijų pažeidimų sukeltus kraujotakos sutrikimus. B. De Bruyne ir bendraautorių duomenimis, ligoniams, kuriems angiografiškai nustatytas susiaurėjimas vienoje vainikinėje arterijoje, beveik pusėje kitų vainikinių arterijų, neturinčių akivaizdžiai matomų

angiografinių pakitimų, FTR matavimo metu nustatomas laipsniškas kraujospūdžio kritimas per visą kraujagyslės ilgį. Šis kraujospūdžio kritimas neaptinkamas ateroskleroze nesergančių žmonių vainikinėse arterijose (5).

S. K. Agarwal ir bendraautorių duomenimis, FTR matavimo rezultatai po stento implantavimo PKI procedūros metu 21 % atvejų pakeitė tolesnę procedūros taktiką. Šiems pacientams po FTR matavimo buvo atlikta PKI funkcinio rezultato optimizacija stentą papildomai išplečiant didelio slėgio balioniniu kateteriu arba implantuojant papildomą stentą. Tokiu būdu ligonių, turinčių liekamąją išemiją, skaičius sumažintas iki 8 % (6). Pijls ir kt. duomenimis, kuo didesnis FTR po PKI procedūros implantuojant pliko metalo stentą, tuo mažesnis nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių dažnis per 6 mėnesių laikotarpį (7). Šiuos duomenis patvirtina ir N. P. Johnson ir kt. vėliau atlikta metaanalizė, kurioje teigiama, kad kuo didesnis FTR po PKI, tuo geresnė paciento prognozė (8). Manoma, kad optimalus PKI rezultatas pasiekiamas tada, kai FTR po stentavimo yra $> 0,95$, t. y. toks, koks nustatomas sveikose vainikinėse arterijose (9). Tačiau nė viename iš minėtų tyrimų, parodančių potencialią prognostinę FTR vertę, nebuvo tirti pacientai, sergantys difuzine vainikinių arterijų liga. Be to, nepaisant aiškių užuominų apie frakcinio tėkmės rezervo matavimo vertę po atliktos PKI, klinikinėje praktikoje ši procedūra naudojama retai, o tarptautinėse gydymo rekomendacijose apie ją nekalbama (10).

Duomenys, surinkti naudojant pliko metalo ir pirmos kartos vaistais dengtus stentus, byloja, kad stento ilgis yra tiesiogiai susijęs su stento restenozės ir stento trombozės rizika (11–13). Pirmos kartos vaistais dengti stentai taip pat buvo susiję su padidėjusia vėlyvosios (> 1 metų) stento trombozės rizika (14, 15). Stentuojant ilgus vainikinių arterijų pažeidimus pirmos kartos vaistais dengtais stentais, buvo nustatytas didesnis nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių dažnis (16). Dvejų metų laikotarpiu po PKI procedūros didžiausiais nepageidaujamų įvykių dažnis nustatytas ligoniams, turintiems ilgus susiaurėjimus mažo diametro vainikinėse arterijose (10,4 %), vidutinis –

turintiems arba ilgą susiaurėjimą, arba nedidelio diametro vainikinę arteriją (8,2 %), mažiausias – ligoniams, kurių didelio diametro vainikinių arterijų pažeidimai yra trumpi (5,6 %) (17).

Nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių dažnis po ilgų stentų implantavimo išlieka stebėtinai didelis (18, 19). Dėl šios priežasties kyla abejonų, ar implantavus ilgą (>30 mm) arba labai ilgą (>50 mm) stentą po PKI galima pasiekti optimalų ar bent jau priimtina funkcinių rezultatą.

Tiriant ligonius po atliktos perkutaninės koronarinės intervencijos, stento restenozė dažniausiai nustatoma remiantis vainikinių arterijų angiografijos ar vien klinikiniais duomenimis. Žinant, kad funkcinis PKI rezultatas silpnai koreliuoja su angiografijos radiniais, ypač esant difuziniam vainikinių arterijų pažeidimui, greičiausiai ši ištyrimo taktika nėra optimali. Galima manyti, kad neatlikus funkcinio įvertinimo nemažai daliai ligonių, kuriems implantuoti ilgi vainikinių arterijų stentai, grįžtamoji išemija gydytos kraujagyslės teritorijoje liks nenustatyta.

1.2. Darbo hipotezė, ginamieji teiginiai

Po ilgų vainikinių arterijų susiaurėjimų stentavimo, nepaisant pasiekto gero angiografinio rezultato (liekamoji stenozė < 20 %), funkcinis revaskuliarizacijos efektas išlieka nepakankamas (frakcinis tėkmės rezervas $\leq 0,8$).

Vėlyvuojų laikotarpiu po PKI dėl difuzinės neointimos proliferacijos ilgame stentuotame segmente, net ir nesant angiografiškai reikšmingos restenozės, frakcinio tėkmės rezervo tyrimu daliai pacientų nustatoma funkcinė restenozė.

1.3. Tyrimo tikslas

Įvertinti perkutaninės koronarinės intervencijos rezultatą gydant ilgus vainikinių arterijų susiaurėjimus antros ir naujesnės kartos vaistais dengtais

stentais, atliekant angiografinį ir funkcinį vainikinių arterijų kraujotakos ištyrimą.

1.4. Tyrimo uždaviniai

Taikant frakcinio tėkmės rezervo tyrimą įvertinti funkcinį ilgų vainikinių arterijų susiaurėjimų stentavimo antros ir naujesnės kartos vaistais dengtais stentais rezultatai iškart po PKI ir po 9 mėnesių.

Išsiaiškinti, kokiai daliai pacientų, stentuojančių ilgus vainikinių arterijų susiaurėjimus, galima pasiekti funkciškai optimalų rezultatą (FTR >0,95).

Palyginti angiografinių ir funkcinę restenozijų dažnį praėjus 9 mėnesiams po PKI.

Įvertinti dvejų metų klinikinius ilgų vainikinių arterijų susiaurėjimų stentavimo antros ir naujesnės kartos vaistais dengtais stentais rezultatus bei stentų ilgio įtaką vėlyviesiems kardiovaskuliniams įvykiams.

1.5. Darbo naujumas

Duomenų apie funkcinį (hemodinaminį) revaskuliarizacijos poveikį ligoniams, sergantiems difuzine vainikinių arterijų liga, beveik nėra. Iki šio darbo nebuvo atlikta naujesnės kartos vaistais dengtų stentų tyrimų, kuriuose ligoniams po ilgų vainikinių arterijų susiaurėjimų stentavimo FTR matavimu būtų įvertintas funkcinis stentavimo rezultatas tiek iškart po procedūros, tiek vėlyvuju laikotarpiu. Šio tyrimo duomenys turėtų padėti parinkti optimalią revaskuliarizacijos taktiką ligoniams, sergantiems difuzine vainikinių arterijų liga.

2. Literatūros apžvalga

2.1. Vainikinių arterijų aterosklerozė

Koronarinė širdies liga yra dažniausia mirštamumo priežastis Vakarų pasaulyje (19). Lėtinę koronarinę širdies ligą daugiausia nulemia aterosklerozė, o trombozė savo ruožtu sukelia didžiąją dalį tokių mirtinų ir gyvybei pavojingų koronarinės ligos komplikacijų kaip ūminis miokardo infarktas ir staigi kardialinė mirtis.

Padidėjusi apolipoproteino B turinčių lipoproteinų (dažniausiai dėl padidėjusio mažo tankio lipoproteinų kiekio) koncentracija kraujyje gali būti pakankama prielaida progresuoti aterosklerozei, tačiau paprastai tai būna daugiaveiksni ligą, kuri vystosi dėl daugybės rizikos veiksnių (20). Tarp jų paminėtini rūkymas, arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas, vyriškoji lytis ir sudėtinga genetinė predispozicija, kuri dažnai įvardijama kaip šeiminis polinkis sirgti aterosklerozės sukeltomis ligomis.

Aterosklerozinės plokštelės progresavimo eiga yra sudėtingas ir dinamiškas procesas. Aterosklerozinis pažeidimas prasideda nuo intimos ankstyvosios hiperplazijos. Labiausiai pažeidžiamos tos širdies vainikinių arterijų sistemos vietos, kurias dėl kraujotakos ypatumų veikia mažos arba nepastovios endotelio šlyties jėgos. Dažniausiai tai yra vainikinių arterijų šakojimosi vietos, ypač išilgai vidinių išsišakojimų paviršių (21). Adaptacinis intimos sustorėjimas (hiperplazija) pradeda vystytis savaime, tokių sričių vainikinėse arterijose jau galima aptikti nuo ankstyvos jaunystės. Dėl šio proceso intimos storis gali susilyginti su po ja esančios medijos storiu. Šios sustorėjusios intimos sritys vėliau gali tapti palankia dirva formuoti aterosklerozinei plokštei (22). Progresuojant intimos hiperplazijai, šis procesas vadinamas patologiniu intimos sustorėjimu. Sustorėjusiose srityse pradeda kauptis mažo tankio lipoproteinai, kur jie yra oksiduojami. Modifikuoti mažo tankio lipoproteinai ir jų oksiduotų lipidų fragmentai pradeda veikti kaip lėtiniai imuninės sistemos aktyvatoriai. Jie aktyvuoja endotelio ir lygiųjų raumenų

ląsteles, kurios pradeda ekspresuoti adhezijos molekules (23). Didelė dalis ksantomų toliau neprogresuoja, tačiau dalis, ypač esančių mažos endotelio šlyties jėgos veikiamose zonose, virsta visaverčiais ateroskleroziniais pažeidimais. Į patologinės intimos hiperplazijos srityje esančias riebalų sankaupas įsiskverbusios makrofagų ląstelės pradeda nekrozinio branduolio formavimosi procesą. Manoma, kad fibroateromos nekrozinio branduolio formavimosi procese svarbų vaidmenį atlieka apoptozė ir antrinė putliųjų ląstelių (lipidų prisipildžiusių makrofagų) bei lygiųjų raumenų ląstelių nekrozė (24). Tolesnis nekrozinio branduolio didėjimas ir fibrozinės ateromos kapsulės plonėjimas lemia plonasienės fibroateromos (angl. TCFA – *thin-cap fibroatheroma*) susiformavimą. Ši fibroateroma turi padidėjusią plyšimo riziką.

Toliau progresuojant aterosklerozinei plokštei dažniausiai vystosi kalcinozė. Apoptozinės ląstelės, ekstraceliulinė matrica ir nekrozinio branduolio turinys tampa vieta, kur formuojasi mikroskopiniai kalcinatai, kurie palaipsniui plečiasi sudarydami didesnes kalcio sankaupas. Dėl to kalcinuotas nekrozinis branduolys ir jį supantys audiniai suformuoja fibrokalcinuotą aterosklerozinę plokštelę (25). Toli pažengusiems ateroskleroziniams pažeidimams kalcinozė yra būdingas reiškinys, ir su paciento amžiumi tokių pažeidimų daugėja. Bėgant laikui nekrozinis branduolys gali visiškai sukalkėti, o kalcinozės židiniai sudaryti didžiąją plokštelės tūrio dalį (26).

Didėjant aterosklerozinės plokštelės tūriui dažnai didėja ir kraujagyslės diametras. Šis mechanizmas padeda palaikyti pakankamą kraujagyslės spindį nepaisant aterosklerozės pažeistos kraujagyslės sienelės. Kol aterosklerozinės plokštelės tūris sudaro < 40 % sienelės, kraujagyslės spindis gali išlikti toks, kaip sveikame kraujagyslės segmente. Šis fenomenas vadinamas arterijos remodeliavimu (27).

2.2. Plonasienė fibroateroma

Pagrindiniai plonasienės fibroateromos kriterijai – santykinai didelis nekrozinis branduolys su gausybe makrofagų ir plona fibrozine aterosklerozinės plokštelės kapsulė (< 65 μm). Manoma, kad ši ateromos morfologija turi padidėjusią plyšimo riziką ir yra dažniausia ūminės vainikinių arterijų trombozės priežastis. Plonasienė fibroateroma yra pažeidžiamos aterosklerozinės plokštelės sinonimas. Pastebėta, kad plonasienės fibroateromos ir plyšusios aterosklerozinės plokštelės dažniau nustatomos tam tikrose specifinėse vainikinių arterijų vietose. Didžioji jų dalis telkiasi pradiniuose ir viduriniuose pagrindinių trijų vainikinių arterijų segmentuose ir jų beveik nerandama distaliniuose segmentuose (28). Tyrimais nustatyta, kad plyšusi plonasienė fibroateroma gali sugyti ir nesukeldama ūminio koronarinio sindromo, jeigu jos vietoje nesusidaro kraujagyslės spindį užkemšantis trombas, tačiau buvęs plonasienės fibroateromos plyšimas yra susijęs su greitesniu aterosklerozės progresavimu toje srityje. Autopsijų duomenimis, vainikinių arterijų pažeidimai, siaurinantys spindį $\geq 51\%$, dažniausiai (daugiau kaip 70 % atvejų) turi sugijusios plyšusios fibroateromos morfologinių požymių, o kraujagyslių segmentuose, susiaurėjusiuose < 20 %, buvusios plyšusios fibroateromos požymiai nustatyti tik kiek daugiau nei 16 % atvejų (29). Tai iš dalies paaiškina, kodėl to paties paciento vainikinių arterijų pažeidimų progresavimo greitis yra skirtingas ir sunkiai prognozuojamas.

2.3. Ūminė vainikinių arterijų trombozė

Yra trys pagrindiniai morfologiniai kraujagyslės sienelės pakitimai, kurie išskiriami kaip ūminės vainikinių arterijų trombozės etiologiniai veiksniai: aterosklerozinės plokštelės plyšimas, erozija ir sukalkėję mazgeliai (30).

Plyšus plokštei kraujagyslės spindyje randamas trombas, prilipęs prie plonos suirusios fibrozinės fibroateromos kapsulės, dažniausiai infiltruotos makrofagais ir T limfocitais, o po kapsule yra didelis nekrozinis branduolys (31, 32). Plyšusią fibrozinę kapsulę sudaro daugiausia I tipo kolageno skaidulos, o

lygiųjų raumenų ląstelių paprastai beveik nebūna. Kai kapsulė plyšta, po ja esančio nekrozinio branduolio turinys, daugiausia lipidai ir audinių faktoriai, kontaktuodami su krauju aktyvuoja krešėjimo kaskadą. Formuojasi pasieninis krešulys, kuris sutrikdo vainikinės arterijos kraujotaką ir sukelia ūminio koronarinio sindromo klinikinius požymius.

Aterosklerozinės plokštelės erozija vadinama būklė, kai prie kraujagyslės sienelės formuojasi trombas nesant fibroateromos kapsulės plyšimo. Trombas susidaro kraujagyslės spindyje prie sienelės intimos, kurios proteoglikanų matricoje gausu lygiųjų raumenų ląstelių ir nėra endotelio ląstelių sluoksnio (32). Esant erozijai, morfologiškai dažniausiai nustatomas patologinis intimos sustorėjimas arba fibroateroma su stora kapsule, tačiau kol kas nėra nustatyta morfolo­ginų kriterijų, kurie leistų prognozuoti erozijos susidarymą ateromoje.

Kalcinuoti mazgeliai – rečiausiai pasitaikanti vainikinių arterijų trombozės priežastis. Šie mazgeliai randami labai kalcinuotose vainikinėse arterijose. Šio tipo pažeidimai lokalizuojasi tarp kalcinozės židinių ir nustatomi kaip smulkūs amorfiniai mazgeliai, apsupti fibrino masių ir pasieninių trombu. Pomirtinių patologi­nų anatomi­nų tyrimų duomenimis, šio tipo pažeidimai randami tik iki 5 % staigios koronarinės mirties atveju, kuriuos sukėlė vainikinių arterijų trombozė (33).

2.4. Difuzinė vainikinių arterijų liga ir miokardo revaskuliarizacijos galimybės

Difuzinės vainikinių arterijų ligos gydymo rezultatai vis dar nėra optimalūs, o tai iš dalies lemia ribotos žinios apie šios ligos vystymąsi bei jam įtaką darančius veiksnius. Nors tikimybė, kad išsivystys kliniškai reikšminga koronarinė širdies liga, daugiausia siejama su tradiciniais rizikos veiksniais, šios ligos morfolo­gija yra labai skirtinga net ir tarp panašaus rizikos profilio ligonių. Vieniems ligos progresavimas apsiriboja lokaliais pažeidimais, kitiems išsivysto difuziniai vainikinių arterijų susiaurėjimai. Koronarinės širdies ligos

progresavimo patofiziologinis mechanizmas yra sudėtingas ir dažniausiai suprantamas kaip sąsaja tarp kraujagyslės endotelio, imuninės sistemos bei vainikinių arterijų kraujotakos ypatumų (34). Manoma, kad progresavimui turi įtakos subklinikiniai plonasienių fibroateromų plyšimai, kurie nesukelia ūminio koronarinio sindromo, tačiau skatina tolesnį aterosklerozinės plokštelės tūrio didėjimą. Autopsijos duomenimis, pacientams, mirusiems dėl nesusijusios su kardiovaskuline patologija priežasties, net 14 % atvejų vainikinėse arterijose nustatomi fibroateromų plyšimo ir lokaliai, spindžio neužkemšančios trombozės histologiniai požymiai (35). Aprašyta, kad šie pakitimai yra susiję su greitesniu aterosklerozės progresavimu (29).

Nėra vieno difuzinės vainikinių arterijų ligos apibrėžimo. Sciascio ir kt. difuziniais vadina vainikinių arterijų angiografijos tyrimo metu nustatytus reikšmingus ≥ 20 mm ilgio susiaurėjimus, dauginius trumpus reikšmingus susiaurėjimus toje pačioje vainikinėje arterijoje, kuriuos skiria angiografiškai santykinai sveikos (bet greičiausiai taip pat aterosklerozės pažeistos) kraujagyslės segmentai, bei reikšmingus susiaurėjimus visame vainikinės arterijos ilgyje (36). SYNTAX tyrime difuziškai pažeistais buvo vadinami tie vainikinių arterijų segmentai, kurių diametras bent 75 % jų ilgio dėl aterosklerozinio pažeidimo yra < 2 mm (37).

Esant difuziniam širdies vainikinių arterijų pažeidimui, nustatyti pavienių susiaurėjimų įtaką širdies raumens kraujotakai nėra lengva. Vainikinių arterijų angiografijos metu spindžio susiaurėjimas dažniausiai vertinamas kaip santykis tarp normalaus ir susiaurėjusio kraujagyslės spindžio diametro, tačiau difuzinės ligos atveju normalaus segmento, su kuriuo būtų galima palyginti labiausiai susiaurėjusią vietą, nėra, todėl dažnai susiaurėjimų reikšmingumas yra įvertinamas nepakankamai. Tokiais atvejais reikalingas funkcinis kraujotakos įvertinimas, pavyzdžiui, frakcinio tėkmės rezervo tyrimas. Tas pats pasakytina ir apie revaskuliarizacijos efektyvumo įvertinimą, kadangi difuzinio vainikinių arterijų pažeidimo atveju visiškai atkurti anatominę vainikinių arterijų struktūrą

pavyksta retai, todėl siekiama atkurti pakankamą kraujotaką vainikinės arterijos maitinamo širdies raumens plote.

Yra atlikta nemažai tyrimų, susijusių su difuzinės vainikinių arterijų ligos gydymo klausimais. Istoriskai, remiantis ankstyvaisiais tyrimais (ypač atliktais su pliko metalo stentais), aortokoronarinių jungčių operacija yra laikoma pagrindiniu šios ligos gydymo metodu. Pirmoji aortokoronarinių jungčių operacija buvo atlikta dar 1964 metais. Praėjus trylikai metų, 1977 metais, atlikta pirmoji balioninė vainikinės arterijos angioplastika. Nuo tada abi revaskuliarizacijos technikos labai patobulėjo, chirurgijoje pradėti naudoti arteriniai šuntai, intervencinėje kardiologijoje įdiegti vaistais dengti, o vėliau ir naujesnės kartos vaistais dengti stentai.

Tobulėjant priemonėms, naudojamoms intervencinėje kardiologijoje, PKI taikoma vis didesnei daliai pacientų, sergančių koronarine širdies liga. Procedūros atliekamos ir toli pažengusių, daugybinių, sudėtingos anatomijos pažeidimų turintiems pacientams. Tyrimais įrodyta, kad ankstyva revaskuliarizacija PKI būdu esant miokardo infarktui su ST segmento pakilimu sumažina pakartotinių kardiovaskulinių įvykių dažnį ir pagerina išgyvenamumą. Lyginant su intravenine trombolize, pirminė perkutaninė intervencija suminį nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių – mirties, pakartotinio infarkto, galvos smegenų infarkto, pakartotinės revaskuliarizacijos dažnį per 6 mėnesius sumažina nuo 55,7 % iki 24,2 % ($p < 0,001$) (38–41). Panašus PKI efektas ilgalaikiams nepageidaujamiems kardiovaskuliniams įvykiams aprašytas ir esant miokardo infarktui be ST segmento pakilimo bei nestabiliai krūtinės anginai (43, 44). Tačiau, nepaisant intervencinės kardiologijos laimėjimų per pastaruosius du dešimtmečius, vis dar nėra aišku, ar PKI pagerina pacientų prognozę esant stabiliai krūtinės anginai, lyginant vien tik su optimaliu medikamentiniu gydymu. Ankstesniuose tyrimuose, kuriuose didžioji dalis pacientų buvo gydyta pliko metalo stentais, PKI prognostinis pranašumas prieš optimalų medikamentinį gydymą nenustatytas, nes kardiovaskulinių įvykių dažnis abiejose grupėse buvo panašus. PKI grupėje mirčių (šansų santykis 0,85;

95% pasikliaudies intervalas 0,71–1,01), kardiovaskulinių mirčių (šansų santykis 0,71; 95 % pasikliaudies intervalas 0,47–1,06), miokardo infarkto (šansų santykis 0,93; 95 % pasikliaudies intervalas 0,70–1,24) bei pakartotinės revaskuliarizacijos (šansų santykis 0,93; 95 % pasikliaudies intervalas 0,76–1,14) dažnis nebuvo mažesnis lyginant su vien tik optimalaus medikamentinio gydymo grupe (45, 46). Ir nors naujesni stentų tarpusavio palyginimo tyrimai parodė, kad implantavus vaistais dengtus stentus kardiovaskulinių įvykių dažnis daug mažesnis nei po pliko metalo stentų implantavimo (46–48), vis dar trūksta įrodymų, kad šis gydymo metodas suteikia prognostinį pranašumą prieš optimalų medikamentinį gydymą. Tikimasi, kad šiuo metu vykdomo tarptautinio daugiacentrio ISCHEMIA tyrimo rezultatai padės bent iš dalies atsakyti į klausimą, ar taikydami naujausios kartos vaistais dengtus stentus galime pagerinti pacientų, sergančių stabilia koronarine širdies liga, prognozę (49). PKI prognostinio efektyvumo duomenys dar labiau abejotini, kai kalbama apie difuzinės vainikinių arterijų ligos gydymą.

Manoma, kad aortokoronarinių jungčių operacijos būdu galima pasiekti visišką miokardo revaskuliarizaciją net ir esant difuziškai pažeistoms vainikinėms arterijoms. Tai ypač pasakytina apie kelių vainikinių arterijų ligos gydymą. Serruys ir kt. duomenimis, aortokoronarinių jungčių operacija yra pranašesnė už perkutaninę koronarinę intervenciją tais atvejais, kai yra pažeistos visos trys vainikinės arterijos ar kairės vainikinės arterijos kamienas, kadangi praėjus vieniems metams po gydymo nustatytas nepageidaujama kardiovaskulinių ir neurovaskulinių įvykių dažnis buvo mažesnis aortokoronarinių jungčių operacija gydytų ligonių grupėje (50). Publikavę penkerių metų stebėjimo rezultatus, SYNTAX tyrimo autoriai teigia, kad aortokoronarinių jungčių operacija yra pirmo pasirinkimo gydymo metodas esant dauginiams sudėtingiems vainikinių arterijų pažeidimams (kai SYNTAX indeksas yra didelis arba vidutinis). Ligoniams, kurių koronarinė širdies liga lengvesnė (esant mažam SYNTAX indeksui) arba kuriems susiaurėjęs kairės vainikinės arterijos kamienas, kai SYNTAX indeksas yra mažas arba vidutinis,

PKI yra priimtina gydymo alternatyva, užtikrinanti panašius ilgalaikius gydymo rezultatus, kaip ir aortokoronarinių jungčių operacija (51).

Tačiau yra duomenų, kurie verčia abejoti besąlygiška aortokoronarinių jungčių operacijos nauda difuzinės vainikinių arterijų ligos atveju. McNeil ir kt. pateikė duomenų, kad difuziniai vainikinių arterijų pažeidimai yra susiję su padidėjusiu sergamumu ir mirštamumu tiek po pirminės, tiek po pakartotinės aortokoronarinių jungčių operacijos. Aprašytas pacientų, turinčių lokalių ir difuzinių vainikinių arterijų pakitimų, dvejų metų išgyvenamumas buvo atitinkamai 92,1 % ir 84,5 % ($p = 0,001$) po pirmos aortokoronarinių jungčių operacijos bei 92,7 % ir 82,7 % ($p << 0,0001$) po pakartotinės operacijos (52). Shiono su bendradarbiais atliko studiją, kurioje panaudojo frakcinio tėkmės rezervo tyrimą, kad prieš numatomą aortokoronarinių jungčių operaciją nustatytų funkciškai difuzinius ir funkciškai lokalius vainikinių arterijų pažeidimus. Praėjus vieneriems metams po operacijos atlikus kompiuterinės tomografijos vainikinių arterijų ir šuntų angiografiją buvo nustatyta, kad kairės vidinės krūtininės arterijos (angl. LIMA) šuntas į priekinę nusileidžiančiąją vainikinę arteriją neveikė arba buvo nevisavertis 26 % atvejų funkciškai difuzinių pažeidimų grupėje ir tik 7 % funkciškai lokalių pažeidimų grupėje ($p = 0,021$) (53).

Kai širdies vainikinės arterijos pažeistos ypač difuziškai, t. y. iki pat distalinio kraujagyslės segmento (angl. *end stage coronary artery disease*), kai kurie autoriai siūlo aortokoronarinių jungčių operaciją atlikti kartu su vainikinių arterijų endarterektomija. Schmitto ir bendraautoriai teigia, kad aortokoronarinių jungčių operacijos kartu su vainikinių arterijų endarterektomija rezultatai yra priimtini tiek vertinant išgyvenamumą, tiek širdies nepakankamumo ir krūtinės anginos simptomus (NYHA ir CCS) (54). Ši operacijos technika yra geras pasirinkimas tais atvejais, kai dėl ypač difuzinio pažeidimo kitais metodais visiškos revaskuliarizacijos pasiekti neįmanoma (54–57).

2.5. Stentai, jų rūšys ir vainikinės arterijos pažeidimo ilgio įtaka revaskuliarizacijos rezultatams

Vainikinių arterijų stentų išradimas ir įtraukimas į kasdienę klinikinę praktiką buvo didelis proveržis intervencinėje kardiologijoje. Pirmas vainikinės arterijos stentas implantuotas 1986 metais, ir nuo to laiko ši technologija nuolat tobulinama. Pirmieji stentai buvo pagaminti iš nerūdijančio plieno, turėjo stambų metalinį karkasą, buvo mažai lankstūs ir techniškai sunkiai įstumiami į vainikinę arteriją. Šios savybės lėmė didelį nesėkmingų stento implantacijų dažnį ir didelę trombozės riziką (58). Tobulinant stentų struktūrą buvo ploninamas stento karkasas, didinamos akutės tarp metalinių stento struktūrų, ieškoma naujų medžiagų, kurios užtikrintų pakankamą stento struktūros radialinę jėgą, kartu siekta mažinti trombozės riziką ir palengvinti stento įstūmimą į vainikinę arteriją. Stentų gamybai pradėta naudoti kobalto ir chromo, platinos ir chromo lydiniai. Tačiau, nepaisant visų pasiekimų, pakartotinių revaskuliarizacijų dažnis po pliko metalo stentų implantavimo išliko didelis dėl ryškios neointimos proliferacijos implantuoto stento viduje (59). Todėl buvo bandoma padengti stentų paviršių įvairiomis medžiagomis, galinčiomis sumažinti stentų trombozės ir restenozės riziką. Vaistais dengtų stentų išradimas buvo dar vienas proveržis, pagerinęs revaskuliarizacijos rezultatus. 1999 metais implantuotas pirmasis sirolimusu dengtas stentas, o nuo 2002 metų šie stentai pradėti naudoti kasdienėje klinikinėje praktikoje. Panašiu metu pradėtas naudoti ir paklitakseliu dengtas vainikinių arterijų stentas. Tyrimais nustatyta, kad šie pirmos kartos vaistais dengti stentai, palyginti su pliko metalo stentais, reikšmingai sumažino stento restenozės ir pakartotinės gydytos vainikinės arterijos revaskuliarizacijos dažnį. Implantavus sirolimusą išskiriantį pirmos kartos stentą, restenozės dažnis buvo 3,2 %, palyginti su 35,4 % restenozių dažniu po pliko metalo stentų implantavimo ($p < 0,001$) (61, 62). Tačiau dėl ilgos pirmos kartos vaistais dengtų stentų endotelizacijos gana dažnai pasitaikydavo vėlyvų ir labai vėlyvų stento trombozių, todėl po stentų implantacijos buvo reikalinga ilgalaikė antiagregacinė terapija skiriant du

medikamentus ne mažiau kaip 12 mėnesių (63, 64). Taip pat nustatyta, kad, nepaisant sumažėjusio pakartotinių revaskuliarizacijų dažnio, bendras mirštamumas po pirmos kartos vaistais dengtų stentų implantacijos, lyginant su pliko metalo stentais, nesumažėja (šansų santykis 0,94; 95 % pasikliauties intervalas 0,6–1,34) (63). Todėl vaistais dengtų stentų struktūra toliau tobulinta, pradėti naudoti kiti antiproliferaciniai preparatai (zotarolimusas, everolimusas, biolimusas ir kt.). Pirmos kartos vaistais dengtuose stentuose vaistas buvo įterpiamas į stabilų sintetinį polimerą, kuriuo padengta stento metalinė struktūra. Naujesnės kartos vaistais dengtuose stentuose naudojami kitokios struktūros polimerai, leidžiantys vaistui išsiskirti greičiau. Dalyje stentų naudojamas besirezorbuojantis polimeras, kuris išsiskyrus vaistui suyra palikdamas tik metalinę stento struktūrą ir tokiu būdu sumažina vėlyvųjų stento trombozių riziką. Ohya ir bendraautorių duomenimis, implantuoto biolimusu dengto stento su besirezorbuojančiu polimeru trombozės dažnis per 8 metų laikotarpį tesiekia 0,5 % (64). Palyginimui: per 10 metų laikotarpį po pirmos kartos sirolimusu ir paklitakseliu dengtų stentų su stabilium sintetiniu polimeru implantavimo vėlyvos trombozės dažnis siekė 5,6 % (65). Kadangi polimerinė stento danga didina trombozės riziką, sukurti bepolimeriai naujesnės kartos vaistais dengti stentai, kuriuose vaistas yra metalinės stento struktūros mikroporose. Tyrimais nustatytas naujesnės kartos vaistais dengtų stentų pranašumas prieš pliko metalo ir pirmos kartos vaistais dengtus stentus, lyginant vėlyvą spindžio praradimą stento viduje ir pakartotinių revaskuliarizacijų dažnį (67, 68). Everolimusu dengtų antros kartos stentų pakartotinių revaskuliarizacijų dažnis, lyginant su pirmos kartos paklitakseliu dengtais stentais, buvo atitinkamai 4,2 % ir 6,8 % (šansų santykis, 0,62; 95 % pasikliauties intervalas 0,46–0,82; $p = 0,001$) (66).

Nors gydant lokalius, ypač didesnio spindžio, vainikinių arterijų pažeidimus PKI rezultatai net ir naudojant pliko metalo stentus gana neblogi, iki pradedant klinikinėje praktikoje naudoti naujesnės kartos vaistais dengtus stentus, perkutaninė koronarinė intervencija esant difuzinei vainikinių arterijų ligai buvo taikoma tik kaip rezervinis gydymo metodas. Tai lėmė tyrimų, atliktų

su pliko metalo ir pirmos kartos vaistais dengtais stentais, duomenys. Tiriant ilgalaikius revaskuliarizacijos pliko metalo stentais rezultatus nustatyta, kad restenozės dažnis po 1 metų siekia 9,6 %, po 5 metų – 13,9 %, o po 10 metų – 18,1 % (68). Minėtame tyrime pacientai pagal stentuoto segmento ilgį suskirstyti nebuvo, tačiau yra duomenų, kad implantuotų pliko metalo ir pirmos kartos vaistais dengtų stentų ilgis yra tiesiogiai susijęs su blogesne prognoze (13, 18, 19). Dvejų metų laikotarpiu po PKI procedūros didžiausias nepageidaujamų įvykių dažnis nustatytas ligoniams, kuriems stentuoti ilgi susiaurėjimai mažo spindžio vainikinėse arterijose (10,4 %), vidutinis – po ilgo susiaurėjimo arba nedidelio spindžio vainikinės arterijos stentavimo (8,2%), o mažiausias – ligoniams po trumpo pažeidimo didelio spindžio vainikinėse arterijose stentavimo (5,6 %) (17). Kym ir kt. duomenimis, ilgus vainikinių arterijų pažeidimus (vidutinis ilgis $34,5 \pm 12,6$ mm) stentuojant pirmos kartos paklitakseliu dengtais stentais, pakartotinių revaskuliarizacijų dažnis buvo 7,2 % (69). Neseniai atliktoje studijoje Ik Jun Choi su bendradarbiais nustatė, kad pirmos kartos vaistais dengtų stentų ilgis iš tiesų yra susijęs su ilgalaikiais nepageidaujamais kardiovaskuliniais įvykiais, tačiau tokios sąsajos gali ir nebūti naudojant naujesnės kartos vaistais dengtus stentus. Pagal šio tyrimo duomenis, pirmos kartos vaistais dengtų ilgesnių kaip 32 mm stentų implantavimas yra akivaizdžiai susijęs su padidėjusia pakartotinės tos pačios kraujagyslės revaskuliarizacijos ir stento trombozės rizika (šansų santykis: 1,875, 95 % pasikliauties intervalas: 1,270–6,917, $p=0,012$), tačiau tokia sąsaja nebuvo nustatyta naudojant naujesnės kartos vaistais dengtus stentus (16). Honda ir bendradarbių duomenimis, po ypač ilgų (>50 mm) antros kartos vaistais dengtų stentų implantavimo pakartotinių revaskuliarizacijų rizika yra didesnė, tačiau antros kartos vaistais dengtų iki 50 mm stentų naudojimas yra saugus ir priimtinas. Nustatyta, kad stento ilgis > 50 mm yra nepriklausomas pakartotinės revaskuliarizacijos prognostinis veiksnys (šansų santykis: 1,67, 95 % pasikliauties intervalas: 1,07–2,55, $p=0,02$) (18).

Įdomu paminėti, kad Kirtane su bendradarbiais atlikę metaanalizę nerado skirtumo tarp pliko metalo ir pirmos kartos vaistais dengtų stentų ilgalaikių prognostinių rezultatų. Ilgalaikis mirštamumas ir miokardo infarktų dažnis abiejose grupėse buvo panašus, nors vaistais dengtų stentų grupėje nustatytas 55 % mažesnis pakartotinių revaskuliarizacijų dažnis. Toje pačioje metaanalizėje nagrinėti neatsitiktiniai (nerandomizuoti) didelės imties registro formos tyrimai, kuriuose, be mažesnio pakartotinių revaskuliarizacijų dažnio, vaistais dengtų stentų grupėje nustatytas ir reikšmingas mirštamumo bei miokardo infarkto dažnio sumažėjimas (atitinkamai šansų santykis 0,78 ir 95 % pasikliaudies intervalas 0,71–0,86 bei šansų santykis 0,87 ir 95 % pasikliaudies intervalas 0,78–0,97) (70). Šis neatitikimas galėjo atsirasti dėl kelių priežasčių. Pirma, atsitiktinių imčių (randomizuotuose) tyrimuose yra daug mažesnės pacientų imtys nei didelės apimties registro formos tyrimuose, todėl galėjo neužtekti statistinės galios patikimam skirtumui tarp santykinai retų klinikinių įvykių nustatyti. Antra, atsitiktinių imčių tyrimuose dažnai atliekama suplanuota kontrolinė vainikinių arterijų angiografija, kurios metu nustatoma stento restenozė ir prireikus atliekama pakartotinė intervencija. Tai lemia didesnę pakartotinių revaskuliarizacijų dažnį pliko metalo stentų grupėje, tačiau užkerta kelią daliai miokardo infarkto atvejų. Registro tyrimuose kontrolinė angiografija nebuvo atliekama, todėl pacientai sugrįždavo į gydymo įstaigą tik esant kliniškai reikšmingai miokardo išemijai arba ūminiam koronariniam sindromui.

2.6. Besirezorbuojantys kraujagyslių implantai (stentai)

Visiškai besirezorbuojantys kraujagyslių implantai (angl. BVS – *bioresorbable vascular scaffold*) yra santykinai nauja koronarinės širdies ligos gydymo priemonė, kuri, skirtingai nei metalinis stentas, po implantacijos tik laikinai palaiko vainikinės arterijos spindį ir, manoma, padeda išvengti vėlyvųjų komplikacijų, susijusių su metaliniais stentais, išliekančiais kraujagyslėje visą paciento gyvenimą (71). Labiausiai klinikinėje praktikoje paplitę iš poli-L-laktido polimero pagaminti besirezorbuojantys implantai, kurie yra papildomai padengti plonu poli-D,L-laktido polimero sluoksniu, impreguotu everolimuso

vaistu. Šie kraujagyslių implantai organizme per 2–3 metus yra hidrolizuojami ir visiškai metabolizuojami iki pieno rūgšties, kuri Krebso ciklo metu suskaidoma į vandenį ir anglies dioksidą (72). Po implantacijos išskiriamos trys besirezorbuojančių kraujagyslių implantų veikimo stadijos: revaskuliarizacija, regeneracija ir rezorbcija. Pirmus tris mėnesius po implantacijos implanto savybės yra panašios kaip įprasto vaistais dengto stento. Vėliau prasideda regeneracijos stadija, kurios metu besirezorbuojantis implantas pradeda degraduoti ir palaipsniui praranda radialinę kraujagyslės spindį palaikančią jėgą. Šioje stadijoje po truputį grįžta kraujagyslės sienelės gebėjimas reaguojant į vazoaityvias medžiagas keisti savo spindį. Galutinėje stadijoje implantas suskaldomas į pieno rūgšties monomerus ir oligomerus, jo struktūros nebelieka, o likučiai toliau metabolizuojami (73). Tarp galimų besirezorbuojančių kraujagyslių implantų privalumų, palyginti su klasikiniiais metaliniais stentais, minima mažesnė labai vėlyvos trombozės rizika, nes struktūroms visiškai rezorbavusis nebelieka potencialiai trombozę inicijuojančio veiksnio. Išnykus rigidiškai kraujagyslės spindį palaikančiam struktūrai, taip pat galbūt atsinaujina jos galimybė reaguoti į vazoaityvias medžiagas, nėra užkertamas kelias teigiamai kraujagyslės remodeliacijai. Be to, ilgo besirezorbuojančio implanto, skirtingai nuo metalinio stento, implantacija neužkerta kelio prireikus vėliau atlikti aortokoronarinių jungčių operacijos, todėl jie galėtų būti panaudoti gydant difuzinę vainikinių arterijų ligą (71). Taip pat manoma, kad implantavus besirezorbuojantį implantą mažiau trikdoma šoninių šakų kraujotaka, nei implantavus metalinį stentą.

Nepaisant visų minėtų teorinių besirezorbuojančių kraujagyslių implantų pranašumų, duomenų apie ilgalaikį jų efektyvumą nėra daug, nes klinikinėje praktikoje šie implantai pradėti naudoti tik 2011 metais. Stone su bendradarbiais metaanalizės būdu palygino vienerių metų rezultatus po polilaktidinių everolimusą išskiriančių besirezorbuojančių implantų bei kobalto ir chromo metalinių everolimusą išskiriančių stentų implantavimo. Jų duomenimis, praėjus vieneriems metams po PKI, gydytos vainikinės arterijos

revaskuliarizacijų dažnis besirezorbuojančių implantų ir everolimusą išskiriančių metalinių stentų grupėse buvo panašus (74). Chevalier su bendraautoriais ABSORB II tyrime palygino tų pačių dviejų stentų rezultatus per dvejų metų laikotarpį ir taip pat nerado reikšmingo pakartotinių revaskuliarizacijų ir nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių dažnio skirtumo (75). Kiek kitokius duomenis publikavo Toyota su bendradarbiais. Jų atliktos metaanalizės duomenimis, stento trombozės dažnis dvejų metų laikotarpiu po everolimusą išskiriančių besirezorbuojančių kraujagyslių implantų implantacijos buvo gerokai didesnis lyginant su everolimusą išskiriančiais metaliniais stentais (šansų santykis: 2,08; 95% pasikliaudies intervalas 1,02–4,26) (76). Tikėtina, kad besirezorbuojančių implantų akivaizdžiai klinikinei naudai įrodyti reikalingi ilgesnės stebėjimo trukmės palyginamieji tyrimai.

Kadangi ilgų vainikinių arterijų stentų naudojimas vis dar siejamas su blogesne gydymo prognoze, pastaruoju metu atsiranda siūlymų taikyti vadinamąją hibridinę difuzinės vainikinių arterijų revaskuliarizacijos taktiką naudojant besirezorbuojančius kraujagyslių implantus ir vaistais padengtus balioninius kateterius (78, 79). Ielasi ir kt. duomenimis, hibridinė revaskuliarizacijos taktika, kurios metu pradinėje ar vidurinėje pažeistos vainikinės arterijos dalyje implantuojamas besirezorbuojantis implantas, o tos pačios kraujagyslės pažeista distalinė dalis išplečiama naudojant vaistais dengtą balioninį kateterį, yra efektyvi gydant difuziškai pažeistas vainikines arterijas. Praėjus 12 mėnesių po tokio gydymo, pakartotinės tos pačios kraujagyslės revaskuliarizacijos reikėjo tik 4,7 % pacientų (78).

2.7. Širdies raumens kraujotakos įvertinimas prieš revaskuliarizaciją ir po jos

Koronarinės širdies ligos diagnozei patvirtinti, širdies raumens zonai, kurioje yra kraujotakos nepakankamumas, patikslinti, pacientų rizikai stratifikuoti, optimaliai gydymo taktikai parinkti bei gydymo efektyvumui įvertinti reikia kompleksiskai iširti pacientą. Šiuo tikslu naudojami neinvaziniai krūvio mėginiai, širdies vaizdinimo tyrimai bei invaziniai širdies kraujotakos tyrimai.

2.7.1. Neinvaziniai tyrimai

Pacientams, turintiems stabilios krūtinės anginos simptomų, prieš atliekant invazines ištyrimo procedūras, rekomenduojama dokumentuoti miokardo išemiją neinvaziniais krūvio mėginiais. Nors galimos kelios diagnostinės procedūros, tačiau perteklinis ištyrimas dubliuojant tyrimus taip pat nerekomenduojamas (10).

Daugiasluoksnės kompiuterinės tomografijos tyrimas atliktinas koronarinei širdies ligai atvesti ligoniams, kuriems yra maža arba vidutinė koronarinės širdies ligos tikimybė (79). Klinikinėje praktikoje dažniausiai naudojami krūvio echokardiografijos bei perfuzijos scintigrafijos tyrimai. Abu tyrimai gali būti atlikti tiek taikant farmakologinį, tiek fizinį krūvį. Kiek rečiau naudojami naujesnės kartos tyrimai – krūvio magnetinio rezonanso tomografija ar pozitronų emisijos tomografija (PET). Vaizdiniai miokardo išemijos nustatymo tyrimai rekomenduojami pacientams, kurių tikimybė sirgti koronarine širdies liga yra vidutinė (15–85 %), o besimptomiams bei tiems, kurių koronarinės širdies ligos tikimybė yra maža arba didelė, šie tyrimai nerekomenduojami (10).

2.7.2. Invaziniai tyrimai

Vainikinių arterijų angiografija yra pagrindinis tyrimas, padedantis nustatyti koronarinę širdies ligą, įvertinti jos išplitimą ir parinkti gydymo taktiką. Tačiau net ir patyrę intervenciniai kardiologai angiografijos tyrimu dažnai negali

tinkamai įvertinti vidutiniškų susiaurėjimų, taip pat difuzinių arterijų pažeidimų įtakos širdies raumens kraujotakai, todėl reikalingas funkcinis kraujotakos ištyrimas. Minėtais atvejais naudingas frakcinio tėkmės rezervo tyrimas (80).

2.7.3. Frakcinio tėkmės rezervo tyrimas

Pagrindinis vainikinių arterijų angiografijos trūkumas yra tas, kad tyrimo metu yra įvertinama tik anatominė kraujagyslių būklė. To nepakanka esant vidutiniškiems susiaurėjimams arba difuzinei vainikinių arterijų ligai. Kraujagyslės susiaurėjimus vertinant procentine išraiška neatsižvelgiama į kitus veiksnius, galinčius daryti įtaką širdies raumens perfuzijai. Funkcinė paciento, turinčio vainikinės arterijos susiaurėjimą, būklė priklauso nuo to, koks didžiausias kraujo kiekis gali pratekti į arterijos maitinamo širdies raumens sritį. Kai fizinio krūvio metu pasiekta didžiausia įmanoma kraujo tėkmė per susiaurėjusią vietą nebegali užtikrinti pakankamo deguonies kiekio širdies raumeniui, vystosi išemija ir ligonis jaučia krūtinės anginos simptomus. Todėl teigtina, kad vainikinės arterijos susiaurėjimo funkcinį reikšmingumą galima įvertinti išmatavus didžiausią įmanomą kraujotaką pažeistoje kraujagyslėje (81). Kraujotakos per susiaurėjusią širdies vainikinės arterijos vietą matavimo koncepcija nėra nauja ir buvo taikoma jau atliekant pirmąsias vainikinių arterijų angioplastikas. Pirmieji Andreaso Gruentzigo sukurti balioniniai kateteriai turėjo specialų spindį kraujo spaudimui matuoti prieš kraujagyslės susiaurėjimo vietą ir už jos. Kuo didesnis skirtumas susidarydavo tarp spaudimo kreivių, tuo susiaurėjimas buvo laikomas labiau trikdančiu kraujotaką. Tačiau kadangi tokio tipo balioninis kateteris turėjo specialų spindį spaudimui matuoti, jis buvo didesnio skersmens, todėl sunkiai įstumiamas pro didesnius susiaurėjimus ir į mažesnes kraujagysles. Tobulinant balioninius kateterius, mažinant jų diametras, buvo atsisakyta papildomo spindžio, todėl šis kraujotakos vertinimo metodas palaipsniui išnyko. 1993 metais Pijls su bendraautoriais aprašė teorinius frakcinio tėkmės rezervo (angl. FFR – *Fractional Flow Reserve*) tyrimo pagrindus bei savo eksperimentinio tyrimo rezultatus. Šis metodas buvo paremtas spaudimų gradiento per susiaurėjusią vainikinės arterijos vietą

matavimu naudojant nedidelio skersmens vielytę su spaudimų matavimo jutikliu (82). Nuo metodo įtraukimo į klinikinę praktiką praėjus daugiau kaip dvidešimt metų, frakcinio tėkmės rezervo tyrimas yra tapęs svarbiu įrankiu pasirenkant koronarinę širdies liga segančio ligonio gydymo taktiką.

Tam, kad būtų galima suprasti vainikinių arterijų susiaurėjimų įtaką širdies raumens kraujotakai bei tyrimų, vertinančių šią kraujotaką, principus, svarbu žinoti vainikinių arterijų sistemos anatomijos ir fiziologijos ypatumus. Vainikinių arterijų kraujotakos sistema turi tris funkciškai skirtingas dalis (83). Pradinė dalis sudaryta iš stambiųjų epikardinių vainikinių arterijų (nuo 500 μm iki 5 mm skersmens), kurios atlieka kraujo tūrio palaikymo ir praleidimo į tolimesnes sistemos dalis funkcijas. Jose pasipriešinimas kraujo tėkmei yra minimalus ir nesant patologijos kliniškai nereikšmingas. Kadangi didžioji dalis vainikinių arterijų kraujotakos vyksta diastolės metu, jų perfuzijos spaudimas apytiksliai lygus diastolinio aortos spaudimo ir galinio diastolinio kairiojo širdies skilvelio spaudimo skirtumui. Kadangi sveikoje širdyje galinis diastolinis kairiojo skilvelio spaudimas yra mažas, įtakos vainikinei kraujotakai jis turi nedaug. Vykstant kraujotakai sveikose vainikinėse arterijose, didelio spaudimo kritimo, palyginti su aortos spaudimu, nenustatoma. Tačiau esant susiaurėjimui šis spaudimų skirtumas gali tapti akivaizdus. Vidurinė vainikinių arterijų kraujotakos dalis yra sudaryta iš prearteriolių (nuo 100 iki 500 μm diametro), per kurias vykstant kraujotakai jau išmatuojamas vidutiniškas spaudimo kritimas. Ši sistemos dalis jau daro įtaką kraujotakos pasipriešinimui, tačiau nedidelę. Kadangi prearteriolių lokalizacija yra už širdies raumens ribų, jos nėra veikiamos vazoaktyvių metabolitų. Pagrindinė jų funkcija yra palaikyti gana pastovų kraujo spaudimą vainikinių arterijų sistemoje, neleidžiant jam stipriai svyruoti keičiantis vainikinių arterijų perfuzijos spaudimui ir vainikinių arterijų kraujotakai. Tai pasiekama per miogeninius reguliavimo mechanizmus keičiantis prearteriolių diametru. Distalinė vainikinės kraujotakos dalis sudaryta ir arteriolių, kurios yra širdies raumenyje (iki 100 μm diametro). Šioje dalyje spaudimo kritimas yra didžiausias. Arteriolės turi didelį ramybės tonusą bei

didelį vazodilatacijos rezervą. Šios kraujagyslės yra labai jautrios vazoaktyviems miokardo metabolitams bei vazodilataciją sukeliantiems vaistams (84). Esant normaliai vainikinių arterijų kraujotakai vietiniai metaboliniai mechanizmai užtikrina glaudų ryšį tarp vainikinės kraujotakos ir širdies raumens deguonies poreikio. Būtent smulkioji cirkuliacijos dalis – arteriolės yra farmakologinių preparatų taikinys sukeliant hiperemiją, kai matuojamas frakcinis tėkmės rezervas.

Frakcinis tėkmės rezervas matuojamas naudojant spaudimo jutiklį (sensorių) turinčią vielytę, kuri per kreipiantįjį kateterį yra nustumama į distalinę vainikinės arterijos dalį. Spaudimai aortoje ir vainikinės arterijos distalinėje dalyje yra fiksuojami sukėlus hiperemiją. Hiperemijai sukelti dažniausiai naudojama intraveninė adenozino infuzija, rečiau adenzinas švirkščiamas tiesiai į vainikinę arteriją arba vartojami rezerviniai preparatai (1 lentelė).

1 lentelė. Preparatai, vartojami hiperemijai sukelti atliekant FTR matavimą

Preparatas	Privalumai	Trūkumai
Adenozino infuzija į veną	Patikima, stabili ir ilgai trunkanti maksimalios hiperemijos būseną. Galimybė naudoti atitraukimo (<i>pull-back</i>) techniką atliekant matavimą.	Ne visi pacientai gerai toleruoja infuziją. Leidžiant į periferinę veną užtrunka apie 1 min., iki bus sukelta stabili maksimali hiperemija.
Adenozino boliusas į vainikinę arteriją	Greita hiperemijos pradžia (po 10–20 sek. nuo suleidimo). Trumpesnė procedūra.	Nėra atitraukimo (<i>pull-back</i>) technikos galimybės, todėl ribotai naudojamas esant difuzinei vainikinių arterijų ligai ir arterijos žiočių pažeidimams.

Papaverino boliusas į vainikinę arteriją	Greita hiperemijos pradžia (po 10–20 sek. nuo suleidimo). Galimybė matuojant naudoti atitraukimo (<i>pull-back</i>) techniką, nes maksimalios hiperemijos būseną trunka iki 1 min.	QT segmento pailgėjimas elektrokardiogramoje. Galimi skilvelinės tachikardijos paroksizmai.
Regadenozono boliusas į veną	Reikia tik vieno boliuso į centrinę ar periferinę veną. Santykinai gerai toleruojamas (krūtinės skausmas ir dusulys mažiau ryškūs, nei naudojant adenozino boliusą). Nėra aprašyta pavojingų šalutinių reiškinių.	Maksimalios hiperemijos būseną nėra stabili.

Frakcinis tėkmės rezervas apibrėžiamas kaip santykis tarp maksimalios kraujotakos per susiaurėjusią vainikinės arterijos vietą, sukeltos hiperemijos metu, ir hipereminės kraujotakos normalioje vainikinėje arterijoje. Praktiškai šis santykis paskaičiuojamas distalinės vainikinės arterijos dalies spaudimą (Pd) padalijus iš aortos spaudimo (Pa), kurie išmatuojami esant maksimaliai hiperemijai ($FTR = Pd/Pa$) (5). Jei arterijos spindyje nėra pasipriešinimo, kraujospūdžio kritimas išilgai vainikinės arterijos nėra fiksuojamas ir frakcinis tėkmės rezervas yra lygus vienetui. Kuo didesnis pasipriešinimas kraujagyslėje, tuo didesnis kraujospūdžio kritimas ir mažesnis frakcinis tėkmės rezervas. Frakcinis tėkmės rezervas parodo, kiek procentine išraiška vainikinės arterijos segmentas, esantis tarp dviejų matavimo taškų (Pa ir Pd), prisideda prie bendro kraujotakos pasipriešinimo maksimalios hiperemijos metu.

Atliktų lyginamųjų tyrimų naudojant neinvazinius krūvio mėginius duomenimis, didžioji dalis vainikinių arterijų susiaurėjimų jau turi objektyvius išemijos požymius, kai frakcinis tėkmės rezervas yra tarp 0,75 ir 0,8 (85). Vėliau atlikti atsitiktinių imčių tyrimai galutinai patvirtino šias ribines reikšmes kaip atskaitos tašką išemijai vertinti klinikinėje praktikoje (86, 87). Optimalus PKI rezultatas yra pasiekiamas tada, kai frakcinis tėkmės rezervas yra $> 0,95$, t. y. toks, kaip randamas sveikose vainikinėse arterijose (9).

Frakcinio tėkmės rezervo tyrimo atkartojamumas priklauso nuo to, kiek hemodinamiškai reikšmingas vainikinės arterijos susiaurėjimas. Esant ženkliai teigiamam arba ženkliai neigiamam tyrimo rezultatui (reikšmės $< 0,75$ ir $> 0,85$), tyrimo diagnostinis rezultatas (ar reikalinga revaskuliarizacija, ar ne) su pakartotinai atliktu matavimu sutampa > 95 % atvejų. Tačiau esant tarpinėms reikšmėms (tarp 0,75 ir 0,85, o ypač tarp 0,77 ir 0,83) tyrimo tikslumas tesudaro mažiau kaip 80 % (88). Tai reiškia, kad frakcinio tėkmės rezervo tyrimu nustatytas reikšmes, priskiriamas „pilkajai zonai“ (tarp 0,75 ir 0,85), pakartotinis matavimas daugiau kaip 20 % atvejų iš esmės pakeistų ligonio gydymo taktiką. Todėl „pilkosios zonos“ frakcinio tėkmės rezervo reikšmės turėtų būti vertinamos tik kartu su angiografiniais vainikinių arterijų pakitimais, klinikiniais simptomais ir kitų tyrimų duomenimis, o sprendimas dėl revaskuliarizacijos priimamas tik įvertinus galimą jos naudą ir riziką kiekvienam pacientui.

Yra keletas veiksnių, kurie gali reikšmingai paveikti frakcinio tėkmės rezervo tyrimo tikslumą. Vainikinių arterijų kraujotakos savybių tyrimai parodė, kad tėkmės ir spaudimo priklausomybė maksimalios hiperemijos metu nėra tiesinė ir proporcinga, o pavaizduota grafiškai ji yra lanko formos. Tai lemia frakcinio tėkmės rezervo neproporcingai didelį mažėjimą didėjant stenozės laipsniui (89). Tam tikri sisteminės kraujotakos pokyčiai, tokie kaip tachikardija (sutrumpėja diastolės trukmė) ir padidėjęs kairiojo skilvelio galinis diastolinis spaudimas, gali padidinti mikrovaskulinį pasipriešinimą. Tokiu atveju adozinas nesukels maksimalios hiperemijos ir frakcinio tėkmės rezervo vertė bus klaidingai didelė (90). Frakcinio tėkmės rezervo matavimo rezultatas iš

dalies priklauso ir nuo kraujagyslės aprūpinamos širdies raumens zonos dydžio, todėl susiaurėjimo hemodinaminė reikšmė mažesnėse vainikinėse arterijose gali būti įvertinta nepakankamai. Naujausių tyrimų duomenimis, smarkiai sumažėjusi kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija neturi reikšmingos įtakos frakcinio tėkmės rezervo tyrimo rezultatui ir FTR gali būti patikimai naudojamas vainikinių arterijų kraujotakai įvertinti net ir esant blogai kairiojo skilvelio funkcijai. Tik esant labai didelei vainikinės arterijos stenozei galimas teoriškai paaiškinamas, bet kliniškai nereikšmingas stenozės hemodinaminio reikšmingumo pervertinimas (91).

Nustatyta, kad atliekant PKI remiantis frakcinio tėkmės rezervo tyrimo rezultatu pasiekiami geresni ilgalaikiai klinikiniai rezultatai, nei PKI atliekant remiantis tik vainikinių arterijų angiografijos duomenimis. De Bruyne ir bendraautoriai, tyrę stabilios krūtinės anginos simptomus ir reikšmingą bent vienos iš pagrindinių vainikinių arterijų susiaurėjimą (FTR < 0,8) turinčius ligonius, kuriems atlikta PKI remiantis frakcinio tėkmės rezervo tyrimo duomenimis bei implantuojant antros kartos vaistais dengtus stentus, nustatė, kad dvejų metų laikotarpiu pasiekiami geresni gydymo rezultatai nei taikant vien tik medikamentinį gydymą (1). FAME 2 tyrimo duomenimis, atidedant susiaurėjusios vainikinės arterijos, kurioje išmatuotas frakcinis tėkmės rezervas $\leq 0,8$, revaskuliarizaciją, nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių dažnis per dvejus metus išauga 11,4 %. Kardiovaskulinių įvykių dažnis revaskuliarizuotiems pacientams ir tiems, kuriems revaskuliarizacija atidėta, buvo atitinkamai 8,1 % ir 18,5 %. Šį skirtumą daugiausia sudarė skubios revaskuliarizacijos procedūros (86). Baptista ir bendraautorių duomenimis, kasdienėje praktikoje naudojamas frakcinio tėkmės rezervo tyrimas pakeičia gydymo taktiką beveik pusei pacientų. Pasak minėto tyrimo autorių, PKI atidėjimas esant frakciniam tėkmės rezervui $\leq 0,8$ padidina kardiovaskulinės mirties, miokardo infarkto ir tirtos vainikinės arterijos revaskuliarizacijos riziką 3,1 karto (92).

Yra nemažai įrodymų, kad frakcinio tėkmės rezervo tyrimo, atlikto po PKI, reikšmė gali prognozuoti būsimus nepageidaujamus kardiovaskulinius įvykius. Agarwal ir kt. duomenimis, frakcinio tėkmės rezervo matavimas po PKI pakeičia tolesnę gydymo taktiką apytiksliai 20 % atvejų (6). Remiantis Pijls ir bendradarbių tyrimu, kuo didesnis frakcinis tėkmės rezervas po pliko metalo stento implantavimo, tuo mažesnis nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių dažnis per 6 mėnesių laikotarpį (7). Šiuos teiginius pagrindžia atlikta metaanalizė, kurios autoriai teigia, kad kuo didesnė frakcinio tėkmės rezervo vertė po PKI, tuo geresnė paciento prognozė (8).

Klinikinėje praktikoje frakcinio tėkmės rezervo tyrimas vis dar retai naudojamas prieš atliekant aortokoronarinių jungčių operaciją, ir dažniausiai vadovaujamosi tik vainikinių arterijų angiografijos duomenimis. Tačiau atsiranda duomenų, kad šis tyrimas leistų prognozuoti ir klinikinius įvykius po aortokoronarinių jungčių operacijos. Shiono ir bendraautorių duomenimis, kompiuterinės tomografijos angiografija, atlikta praėjus vieneriems metams po operacijos, parodė, kad kairės vidinės krūtininės arterijos (angl. LIMA) šuntas į priekinę nusileidžiančiąją vainikinę arteriją neveikė arba buvo nevisavertis 26 % atvejų esant funkciškai difuziniams pažeidimams vainikinėse arterijose, o funkciškai lokalių pažeidimų grupėje šis dažnis buvo tik 7 % ($p = 0,021$). Šie autoriai panaudojo frakcinio tėkmės rezervo tyrimą, kad prieš numatomą aortokoronarinių jungčių operaciją nustatytų funkciškai difuzinius ir funkciškai lokalius vainikinių arterijų pažeidimus (53).

2.7.4. Pd/Pa santykis

Nors FTR matavimas išlieka aukso standartu vertinant vainikinių arterijų kraujotaką, tačiau FTR matavimo metu maksimaliai hiperemijai pasiekti yra vartojami farmakologiniai preparatai, kuriuos ne visi pacientai gerai toleruoja, o dalis jų negali būti vartojama esant tam tikroms gretutinėms ligoms (adenozinas neskirtinas sergant bronchų astma). Todėl ieškoma alternatyvių

invazinių vainikinių arterijų kraujotakos įvertinimo metodų, kurie savo diagnostine verte galėtų prilygti FTR matavimui. Kai kurie autoriai siūlo diagnostiniais tikslais naudoti ramybės metu išmatuoto aortos spaudimo (Pa) bei vainikinės arterijos spaudimo (Pd), išmatuoto vielyte su spaudimų matavimo jutikliu, santykį Pa/Pd. Mamas su bendradarbiais išnagrinėjo FTR tyrimo metu įrašytas 528 spaudimų kreives. Jie nustatė tiesinę ramybės Pd/Pa santykio koreliaciją su FTR, išmatuotu maksimalios hiperemijos metu. Jų duomenimis, kai ramybės Pd/Pa santykis $\leq 0,87$, teigiama prognostinė jo vertė, kad hiperemijos metu FTR bus $\leq 0,8$, yra 95 %. Ramybės Pd/Pa santykiui esant $\geq 0,93$, jo neigiama prognostinė vertė 95,7 % (93). Kwon su bendradarbiais siūlo naudoti hibridinę ramybės Pd/Pa ir FTR ištyrimo strategiją ir sukelti hiperemiją FTR matavimui tik tais atvejais, kai ramybės Pd/Pa vertė yra tarp 0,87 ir 0,99. Jų teigimu, Pd/Pa santykis $\leq 0,86$ turi 100 % teigiamą prognostinę išeminio FTR vertę. Tokiu atveju 14 % pacientų būtų išvengta adenozino skyrimo, o ištyrimo diagnostinė vertė būtų tokia pati kaip FTR (94).

Pastebėta, kad ir nejoninis kontrastinis preparatas, vartojamas vainikinių arterijų angiografijai atlikti, taip pat sukelia tam tikrą hiperemiją, tačiau mažesnę negu adenzinas (95, 96). Kai kurie autoriai mano, kad kontrastinio preparato sukelta hiperemija gali būti pakankama, kad jos metu registruojamas Pd/Pa santykis patikimai atspindėtų susiaurėjimų vainikinėse arterijose funkcinį reikšmingumą. Leone su bendraautoriais palygino Pd/Pa matavimus, atliktus po 6 ml kontrastinio preparato injekcijos į vainikinę arteriją, su FTR matavimais. Nors Pd/Pa reikšmės po kontrastinio preparato injekcijos buvo daug didesnės nei FTR matavimo vertės, buvo nustatyta stipri koreliacija tarp šių matavimų. Autorių teigimu, galima patikimai teigti, kad Pd/Pa santykis po kontrastinio preparato injekcijos $\leq 0,83$ yra funkciškai reikšmingas, o reikšmės $\geq 0,88$ rodo, kad susiaurėjimas vainikinėje arterijoje yra funkciškai nereikšmingas. Jų teigimu, FTR matavimas vartojant adenziną reikalingas tik esant Pd/Pa santykiui tarp 0,84 ir 0,87 (97).

2.7.5. Momentinis diastolinis spaudimų santykis

Momentinis diastolinis spaudimų santykis (angl. iFR – *instantaneous wave-free ratio*) yra naujas invazinis vainikinių arterijų susiaurėjimų hemodinaminio reikšmingumo įvertinimo indeksas, kuriam matuoti nevirtojami plečiamieji vaistai. Šis indeksas skaičiuojamas iš penkių širdies ciklų distalinio ir proksimalinio spaudimų vainikinėje arterijoje santykio diastolės „bebangio“ periodo metu. Manoma, kad būtent šioje diastolės fazėje distalinis vainikinių arterijų pasipriešinimas yra mažiausias. iFR matuojamas naudojant tik spaudimų kreives ramybėje, neskiriant adenozino ar kitų vazodilatacinių preparatų.

Frakcinis tėkmės rezervas matuojamas sukėlus maksimalią hiperemiją, kad vainikinių arterijų pasipriešinimas būtų pastovus ir kiek įmanoma mažesnis, suskaičiuojant kelių širdies ciklų matavimo duomenų vidurkį. Teorinė iFR tyrimo koncepcija teigia, kad vertinant vainikinių arterijų ramybės spaudimų kreives galima nustatyti tokią širdies ciklo fazę, kurioje pasipriešinimas natūraliai yra mažiausias ir pastovus („bebangis“ diastolės periodas). Vertinant tik šios širdies ciklo dalies spaudimų kreives sukėltoji hiperemija nėra būtina, nes jos metu ir ramybėje vainikinių arterijų spaudimas yra proporcingas kraujo tėkmei. Pasak Sen ir bendraautorių, spaudimų už stenozės ir proksimalinėje kraujagyslės dalyje santykis šiuo periodu gali būti naudojamas kaip hiperemijos nereikalaujantis indeksas ir parodo pažeidimo įtaką širdies raumens kraujotakai panašiu tikslumu kaip frakcinio tėkmės rezervo tyrimas (98).

CLARIFY studijos duomenimis, tiek iFR, tiek FTR tyrimai turi panašų tikslumą vertinant vainikinių arterijų pažeidimus bei priskiriant juos skirtingoms gydymo kategorijoms. Papildomas adenozino skyrimas nepadidina diagnostinio tikslumo, todėl tyrėjai daro išvadą, kad iFR naudotinas klinikinėje praktikoje kaip frakcinio tėkmės rezervo tyrimo alternatyva (99). Šioje studijoje iFR ir FTR duomenys išsiskyrė 4 pacientams (7,7 % visų tiriamųjų), tačiau su hipereminiu stenozės rezistentiškumo indeksu, kuris studijoje buvo naudojamas

kaip kontrolinis tyrimas, iš šių keturių ginčytinų atvejų tiek iFR, tiek FTR matavimai sutapo po 2 kartus (50 % atvejų).

Nijjer ir bendradarbių duomenimis, iFR kaip ir FTR tyrimas gali būti naudojamas objektyviam funkcinio PKI rezultato vertinimui. Šie tyrėjai nustatė, kad vidutinis iFR pokytis po atliktos PKI nesiskyrė nuo išmatuoto FTR pokyčio (atitinkamai $0,20 \pm 0,21$ ir $0,22 \pm 0,15$; $p=0,25$) (100).

Nors minėtos iFR ir FTR lyginamosios studijos iš tiesų parodė gerą šių dviejų tyrimų tarpusavio koreliaciją, tačiau iFR tyrimo metodo principas kai kurių autorių yra kritikuojamas. Pasak Westerhof ir bendradarbių, momentinis diastolinis spaudimų santykis neatspindi tikrojo vainikinių arterijų pasipriešinimo, nes jo skaičiavimas prieštarauja fizikiniams principams (Omo dėsniai) (101). Johnson su bendradarbiais, ištyrę 1 129 pacientų duomenis, teigia, kad iFR indekso vidutinė vertė tiriamųjų grupėje panaši į FTR, tačiau kiekvienam pacientui individualiai gautos reikšmės diagnostinė vertė nėra aiški. Jie teigia, kad vainikinės kraujotakos pasipriešinimas diastolės metu nėra lygus vidutiniam pasipriešinimui hiperemijos metu, todėl dar kartą suabejojo šio tyrimo moksliniu pagrįstumu (102). Tačiau, nors iFR matavimo koncepcija gali būti klaidinga, dėl geros koreliacijos su frakciniu tėkmės rezervu, nesant poreikio medikamentais sukelti hiperemiją, šis indeksas po truputį atranda savo vietą klinikinėje praktikoje.

2.7.6. Vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografijos frakcinio tėkmės rezervo tyrimas

Nors kompiuterinės tomografijos angiografijos tyrimu neradus pažeidimų vainikinėse arterijose pacientų prognozė yra gera, tačiau nustatytų vainikinių arterijų pažeidimų koreliacija su širdies raumens kraujotakos sutrikimais nėra didelė (103, 104). Pastaruoju metu sukurta metodika, kaip kompiuterinės vainikinių arterijų tomografijos angiografijos tyrimo metu, vertinant skysčių judėjimo dinamiką, apskaičiuoti vainikinės arterijos kraujotaką, spaudimą vainikinėje arterijoje bei įvertinti frakcinį tėkmės rezervą

per pažeistą vainikinės arterijos sritį (105, 106). Metodika integruoja anatomicinę ir funkcinę informaciją, surinktą atliekant tyrimą. Ši informacija gaunama analizuojant įprastos vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografijos tyrimo duomenis, ištyrimo metu nevartojami medikamentai hiperemijai sukelti. Koo su bendradarbiais atliko tyrimą, kuriame palygino įprastu invaziniu būdu pamatuoto FTR ir kompiuterinės vainikinių arterijų angiografijos tomografijos FTR matavimo rezultatus tiems patiems pacientams. Nustatyta gera abiejų tyrimo metodų koreliacija (koreliacijos koeficientas $r=0,717$, $p<0,001$), tačiau kompiuterinės tomografijos būdu nustatomos FTR reikšmės buvo šiek tiek didesnės ($0,022\pm 0,116$, $p=0,016$), todėl konstatuota, kad šis tyrimas, nors ir neženkliai, gali nepakankamai įvertinti susiaurėjimų hemodinaminę reikšmę. Aprašytas kompiuterinės vainikinių arterijų angiografijos FTR tikslumas, jautrumas, specifiškumas, teigiama prognostinė vertė ir neigiama prognostinė vertė buvo atitinkamai 84,3 %, 87,9 %, 82,2 %, 73,9 %, 92,2 % (105). Kadangi kompiuterinės angiografijos FTR matavimui nereikia atlikti papildomų diagnostinių veiksmų lyginant su įprastu kompiuterinės angiografijos tyrimu, ši metodika gali suteikti labai vertingos diagnostinės informacijos, ypač atmetant miokardo išemiją sukeliančius vainikinių arterijų pažeidimus. Curzen ir bendraautorių duomenimis, net 36 % atvejų, pamatavus kompiuterinės tomografijos FTR, tolesnė paciento ištyrimo ir gydymo taktika pasikeitė, lyginant vien su kompiuterinės tomografijos angiografijos tyrimu, kuriuo nustatytų pažeidimų koreliacija su širdies raumens kraujotakos sutrikimais nėra didelė (107).

Apibendrinus galima teigti, kad kompiuterinės vainikinių arterijų angiografijos FTR tyrimas yra nauja, perspektyvi koronarine širdies liga sergančių pacientų ištyrimo metodika, kuri šiuo metu klinikinėje praktikoje gali būti taikoma kaip priemonė hemodinamiškai reikšmingiems vainikinių arterijų pažeidimams atmesti nedidelės rizikos pacientams.

2.8. Širdies raumens kraujotakos įvertinimo tyrimų palyginimas

Šiuo metu klinikinėje praktikoje naudojami įvairūs tyrimai, kurie gali padėti diagnozuoti miokardo išemiją. Vieni jų, tiek invaziniai, tiek neinvaziniai, remiasi vien tik anatominiu vainikinių arterijų įvertinimu (vainikinių arterijų angiografija, KT angiografija), kiti leidžia aptikti širdies raumens kraujotakos sutrikimus vertinant funkcinis parametrus (FTR, MPRKT, MRT). Visi minėti tyrimai užima svarbią vietą kasdienėje praktikoje, tačiau jų klinikinės indikacijos, jautrumas, specifiškumas ir panaudojimo galimybės skirtingos. Studijos, kurios palygino neinvazinių miokardo perfuzijos vaizdinimo tyrimų diagnostines galimybes, parodė, kad tiek kompiuterinės tomografijos miokardo perfuzijos, tiek magnetinio rezonanso tomografijos miokardo perfuzijos tyrimais nustatomų funkciškai reikšmingų vainikinių arterijų pažeidimų tikslumas labai didelis, o abiejų minėtų tyrimų jautrumas, specifiškumas teigiama ir neigiama prognostinė vertė yra panašūs (KT perfuzijos tyrimo atitinkamai 89 %, 83 %, 80 % ir 90 %, MTR perfuzijos tyrimo 89 %, 88 %, 85 % ir 91 %) (108). Sorgaard ir bendraautorių atlikta metaanalizė taip pat patvirtina, kad kompiuterinės tomografijos miokardo perfuzijos, MPRKT ir MRT perfuzijos tyrimų duomenys gerai atitinka tarpusavyje, o bendras šių tyrimų tikslumas diagnozuojant širdies raumens išemiją yra didelis (109). Rieber su bendraautoriais palygino neinvazinių tyrimų (MPRKT ir dobutamino krūvio echokardiografijos) jautrumą ir specifiškumą su invaziniu būdu išmatuotu FTR, kuris laikomas aukso standartu miokardo išemijai verifikuoti. Bendras MPRKT ir dobutamino krūvio echokardiografijos jautrumas buvo atitinkamai 69 % ir 66 %, specifiškumas 87 % ir 77 %, tačiau abiejų tyrimų jautrumas buvo gerokai mažesnis esant distalinės vainikinių arterijų dalies pažeidimams, be to, dobutamino krūvio echokardiografijos jautrumas buvo nedidelis juosiančiosios vainikinės arterijos šakos pažeidimo atvejais ir pacientams po persirgto miokardo infarkto (110). Bartunek ir bendraautorių duomenimis, dobutamino krūvio echokardiografijos jautrumas, palyginti su FTR tyrimu, labai priklauso nuo išemijos paveikto širdies raumens

ploto. Esant pažeidimams vainikinėse arterijose, kurių skersmuo $\leq 2,6$ mm, jautrumas tesiekia 58 %, o didesnėse vainikinėse arterijose – net 90 % (111). Zagatina su bendradarbiais nustatė, kad fizinio krūvio echokardiografijos tyrimas, kuris atliekamas pusiau gulimoje padėtyje minant dviračio pedalus, gali suteikti naudingos prognostinės informacijos, ypač kai tyrimo metu doplerografijos būdu yra registruojamas priekinės nusileidžiančios vainikinės arterijos tėkmės greičio rezervas. Per 37 mėnesių laikotarpį didžiausias išgyvenamumas buvo tų pacientų, kuriems krūvio metu kairiojo skilvelio kontrakcijos sutrikimų nebuvo, o arterijos tėkmės greičio rezervas buvo normalus. Blogiausias išgyvenamumas nustatytas tiems, kurių abu minėti kriterijai nebuvo normalūs (atitinkamai 99 % ir 42 %, $p < 0,0001$) (112).

Miokardo perfuzijos vaizdinimo tyrimai nėra tokie tikslūs esant kelių vainikinių arterijų ligai. Melikian ir bendradarbių duomenimis, MPRKT tyrimo rezultatai esant kelių vainikinių arterijų ligai su invaziniu būdu pamatuotu FTR koreliuoja prastai, ir atlikus MPRKT tyrimą vainikinių arterijų pažeidimų funkcinis reikšmingumas dažnai yra nepakankamai įvertinamas arba pervertinamas. Tik 42 % pacientų MPRKT ir FTR tyrimai nustatė tą pačią miokardo išemijos zoną, 36 % pacientų MPRKT tyrimas nepakankamai įvertino miokardo išemijos išplitimą, o 22 % atvejų ją pervertino (4). Ir nors bendras MPRKT jautrumas diagnozuojant miokardo išemiją net ir esant kelių vainikinių arterijų ligai išlieka didelis, jautrumas smarkiai krinta, kai reikia nustatyti miokardo išemijos lokalizaciją konkrečių vainikinių arterijų maitinamose teritorijose, t. y. atskirų vainikinių arterijų pažeidimų funkcinį reikšmingumą. Iš visų klaidingai teigiamų ar klaidingai neigiamų MPRKT tyrimo atsakymų 41 % atvejų nustatyta miokardo išemijos zona neatitiko pažeistos vainikinės arterijos srities (113).

Bandyta ieškoti tiesioginių sąsajų tarp FTR matavimu nustatytos miokardo išemijos ir anatominių vainikinės arterijos susiaurėjimo parametrų, išmatuotų atliekant intrakraujagyslinį ultragarsinį tyrimą (IU; angl. IVUS – *intravascular ultrasound*), optinės koherentinės tomografijos (OKT) tyrimą, bei

išvestinio spaudimų gradiento, paskaičiuoto analizuojant vainikinių arterijų angiografijos vaizdus (angl. QCA-TP – *quantitative coronary angiography-derived translesional pressure*). Waksman su bendraautoriais tyrė minimalų vainikinės arterijos skerspjūvio plotą, kuris galėtų sukelti kraujotakos nepakankamumą jos maitinamoje širdies raumens srityje, tačiau pavyko nustatyti tik vidutinio stiprumo koreliaciją tarp anatominių IU parametrų ir FTR matavimo duomenų. Paaiškėjo, kad skerspjūvio ploto sąsaja su FTR reikšme $< 0,8$ priklauso nuo tiriamosios vainikinės arterijos referentinio diametro. Pasak autorių, kai vainikinės arterijos referentinis diametras $< 3,0$ mm, kraujotakos nepakankamumą turėtų sukelti susiaurėjimas, kurio minimalus spindžio skerspjūvio plotas $< 2,4$ mm², kai referentinis diametras 3,0–3,5 mm, minimalus spindžio skerspjūvio plotas $< 2,7$ mm², o esant referentiniam diametrai $> 3,5$ mm ribinė minimalaus spindžio skerspjūvio ploto reikšmė yra 3,6 mm². Koreliacijos tarp FTR reikšmės ir vainikinės arterijos pažeidimo ultragarsinės morfologijos nerasta (114). Kang su bendraautoriais nustatė ribines spindžio skerspjūvio ploto reikšmes kiekvienai širdies vainikinei arterijai, kurios koreliuoja su miokardo išemiją parodančiu FTR matavimu ($< 0,8$). Priekinės nusileidžiančiosios vainikinės arterijos pažeidimams ši reikšmė yra $< 2,4$ mm², juosiančiajai vainikinei arterijai $< 1,6$ mm², o dešiniajai vainikinei arterijai $< 2,4$ mm². Tačiau diagnostinis IU parametrų tikslumas nustatant miokardo išemiją sukeliančius pažeidimus net ir paskaičiavus ribines reikšmes kiekvienai vainikinei arterijai tebuvo < 80 % (115). D'Ascenzo ir bendraautorių metaanalizės duomenimis, invaziniai širdies kraujagyslių vaizdinimo tyrimai (tiek IU, tiek OKT) nėra pakankamai jautrūs miokardo išemiją sukeliantiems pažeidimams nustatyti net ir apibrėžus individualias ribines spindžio skerspjūvio ploto reikšmes kiekvienai širdies vainikinei arterijai. Tik kairės vainikinės arterijos kamieno susiaurėjimo atveju IU ir OKT duomenys patikimai prognozuoja miokardo išemiją (116). Seike su bendraautoriais aprašė koreliaciją tarp FTR matavimo ir išvestinio spaudimų gradiento, apskaičiuoto specialia programine įranga analizuojant vainikinių arterijų angiografijos vaizdus. Autoriai kiekvienai vainikinei arterijai nustatė ribines spaudimų gradiento

reikšmes, kurios geriausiai koreliuoja su FTR reikšmėmis $< 0,8$ (72,8 mmHg priekinei nusileidžiančiajai vainikinei arterijai, tikslumas 86,7 %; 60,5 mmHg juosiančiajai vainikinei arterijai, tikslumas 89,3 %; ir 64,4 mmHg dešiniajai vainikinei arterijai, tikslumas 88,5 %) (117).

Invaziniu būdu pamatuotas FTR išlieka vienu iš tiksliausių tyrimų, galinčių įvertinti širdies raumens kraujotaką konkrečios vainikinės arterijos maitinamoje srityje ir dažnai laikomas standartu, pagal kurį lyginama kitų tyrimų diagnostinė vertė (85). Kadangi tyrimas atliekamas vainikinių arterijų angiografijos metu, yra invazinis, jam atlikti vartojami medikamentai hiperemijai sukelti, todėl yra tam tikra komplikacijų tikimybė. Taigi FTR reikėtų matuoti ribiniuose vainikinių arterijų susiaurėjimuose pacientams, kuriems iki vainikinių arterijų angiografijos neatliktas neinvazinis miokardo išemijos įvertinimas, jeigu jis buvo neinformatyvus ar nustatyta išemija neatitinka angiografijos radinių (10). Taip pat tyrimas naudingas esant kelių vainikinių arterijų ligai ir persirgus miokardo infarktu, kai neinvaziniai tyrimai yra mažiau jautrūs. Esant difuziniam vainikinių arterijų pažeidimui, atliekant FTR tyrimą galima įvertinti išemiją kiekvienos vainikinės arterijos maitinamoje teritorijoje bei nustatyti labiausiai kraujotaką trikdančią pažeidimą esant dauginiams susiaurėjimams vienoje vainikinėje arterijoje. FTR tyrimas įgalina iškart po atliktos gydomosios procedūros (PKI) vertinti jos funkcinį efektyvumą ir prireikus optimizuoti funkcinį rezultatą.

3. Metodika

Šis tyrimas atliktas prospektyviaja metodika, įtraukiant visus pacientus, kuriems Vilniaus universiteto ligoninėje Santariškių klinikose numatytu įtraukimo laikotarpiu buvo atlikta širdies vainikinių arterijų angiografija, jeigu jie atitiko toliau aprašytus įtraukimo kriterijus ir raštiškai patvirtino savo sutikimą dalyvauti tyrime. Tyrimui atlikti buvo gautas Bioetikos komiteto leidimas.

Į tyrimą buvo traukiami pacientai, sergantys stabilia krūtinės angina arba ūminiu koronariniu sindromu be ST segmento pakilimo elektrokardiogramoje, kuriems vainikinių arterijų angiografijos metu nustatytas ilgas hemodinamai reikšmingas susiaurėjimas bent vienoje iš didžiųjų vainikinių arterijų. Numatomas stento ilgis, reikalingas visam vainikinės arterijos pažeidimui padengti, turėjo būti ≥ 30 mm. Hemodinaminis susiaurėjimų reikšmingumas vertintas atliekant frakcinio tėkmės rezervo tyrimą. Reikšmingais klasifikuoti tie vainikinių arterijų susiaurėjimai, už kurių išmatuotas frakcinis tėkmės rezervas buvo $\leq 0,8$. Ligoniai, kurie serga miokardo infarktu su ST segmento pakilimu, kurie yra alergiški medikamentams, vartojamiems naujos kartos vaistais dengtuose stentuose (everolimus, biolimus, zotarolimus ir kt.), ir kurių prognozuojamas išgyvenamumas dėl gretutinių ligų < 1 metų, bei tie, kuriems dėl didelės kraujavimo rizikos negalima metus laiko skirti gydymo dviem antiagregaciniais preparatais, į tyrimą nebuvo traukiami.

Po įtraukimo pacientai buvo apklausiami ir nuasmeninti duomenys apie jų sveikatos istoriją kaupiami specialiai tyrimui sukurtoje duomenų bazėje. Rinkti epidemiologiniai duomenys: amžius, lytis, rūkymo istorija, duomenys apie sergamumą diabetu, pirmine arterine hipertenzija, hipercholesterolemija, inkstų nepakankamumu, taip pat informacija apie buvusius kardiovaskulinius įvykius: persirgtą miokardo infarktą, buvusias revaskuliarizacijos procedūras (aortokoronarinių jungčių operaciją bei perkutaninę koronarinę intervenciją). Krūtinės anginos sunkumo laipsnis vertintas pagal Kanados kardiologų draugijos (CCS) klasifikaciją.

3.1. Vainikinių arterijų angiografija, frakcinio tėkmės rezervo matavimas ir PKI procedūra

Visiems tyime dalyvavusiems pacientams atlikta vainikinių arterijų angiografija, frakcinio tėkmės rezervo tyrimas ir PKI procedūra. Prieš numatomas procedūras ligonis mažiausiai 4 val. turėjo būti nevalgęs ir negėręs. Skyriuje įstūmus intraveninį kateterį, siekiant sumažinti kontrastinės nefropatijos riziką, buvo skirta adekvati hidratacija, kuri tęsta ir po atliktos procedūros.

Tyrimas buvo atliekamas rentgeno operacinėje, laikantis gydymo įstaigoje patvirtintos metodikos bei vadovaujantis galiojančiomis higienos normomis.

Kaip pirmo pasirinkimo arterija procedūros prieigai naudota stipininė (dažniau dešinioji) arterija. Sukėlus nejautrą vietiniu anestetiku, stipininės arterijos punkcija buvo atliekama maždaug du centimetrai virš stipinkaulio ylinės ataugos. Arterija punktuota adata, naudojant modifikuotą Seldingerio techniką įstumtas hidrofilinis vamzdelis (introduiseris), paskui į arteriją leistas vazodilatacinis preparatas (0,1 mg izosorbido dinitrato) ir 5000 vv nefrakcionuoto heparino, jei numatoma diagnostinė procedūra, arba 70–100 vv/kg nefrakcionuoto heparino, jei numatoma perkutaninė koronarinė intervencija (maksimali suminė dozė 10 000 vv).

Jei procedūros prieigai operatorius rinkosi šlaunies arteriją, punkcija buvo atliekama bendrosios šlaunies arterijos srityje virš arterijos bifurkacijos į paviršinę ir giliają šlaunies arterijas, tačiau žemiau kirkšnies raiščio. Kadangi odos raukšlė kirkšnyje, ypač nutukusiems pacientams, gali būti klaidingai žemai, punkcijos vietai pasirinkti naudoti ir kauliniai orientyrai. Prireikus punkcija buvo atliekama šlaunikaulio galvos vidurio lygyje, kontroliuojant procedūrą fluoroskopijos būdu. Naudota ta pati modifikuota Seldingerio technika. Procedūros prieigai dažniausiai naudoti 6-7 F hidrofiliniai vamzdeliai.

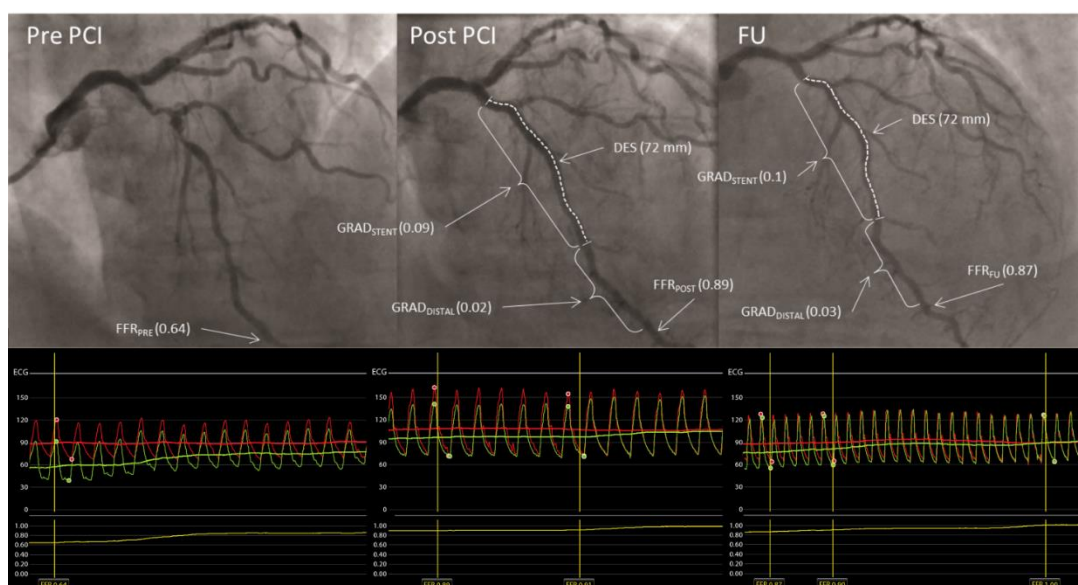
Per hidrofilinį vamzdelį ant 0,035 colių vielos į kylančiąją aortą buvo įstumiamas kateteris, selektyviai kaniuliuojamos vainikinės arterijos žiotys, į vainikinę arteriją suleidus 0,1 mg izosorbido dinitrato, atliekama vainikinių arterijų angiografija. Arterijos pažeidimą reikėjo nufilmuoti bent dviejose skirtingose projekcijose. Kateterio rūšį ir formą operatorius galėjo pasirinkti pats pagal kylančiosios aortos anatomiją ir numatomos procedūros apimtį.

Fracinio tėkmės rezervo matavimui naudota 0,014 colio vielytė su spaudimų matavimo jutikliu (Pressure Wire, SJM™). Vielytę per kreipiantįjį kateterį nustūmus iki jo galo, ties proksimaliniu radiokontrastinės vielytės dalies galu esantis jutiklis iš kateterio buvo iškišamas apie 1–2 mm ir suvienodinami spaudimai kateteryje ir vielytės jutiklyje. Paskui vielytė įstumiama į distalinę tiriamos vainikinės arterijos dalį. Įvertinus ramybės spaudimų skirtumą tarp kateterio ir vielytės jutiklio, į vainikinę arteriją suleidus 0,1 mg izosorbido dinitrato, hiperemija buvo sukeliama intravenine adenozino infuzija 140 µg/kg/min greičiu. Fracinis tėkmės rezervas paskaičiuotas automatiškai kaip spaudimų santykis tarp distalinės vainikinės arterijos dalies ir aortos maksimalios sukeltos hiperemijos metu. Įvertinus spaudimų gradientą distalinėje dalyje, spaudimų vielytė buvo lėtai atitraukiama iki proksimalinės arterijos dalies ir kreipiančiojo kateterio. Atlikti tokie fracinio tėkmės rezervo matavimai (1 paveikslas):

1. Pradinis FTR (FTR_{PRE}) – vainikinės arterijos susiaurėjimo hemodinaminio reikšmingumo įvertinimas prieš PKI procedūrą. Spaudimų vielytės jutiklis pozicionuojamas distalinėje vainikinės arterijos dalyje.
2. FTR po PKI:
 - a. FTR_{POST} – fracinis tėkmės rezervas matuojamas po stento implantavimo spaudimų vielytės jutiklį pozicionuojant toje pačioje kraujagyslės vietoje, kaip ir prieš PKI.
 - b. FTR gradientas:

- i. FTR gradientas per stentą ($GRAD_{STENT}$) – skirtumas tarp FTR reikšmės, išmatuotos proksimaliau implantuoto stento, ir FTR reikšmės už stento.
 - ii. FTR gradientas distaliau stento ($GRAD_{DISTAL}$) – skirtumas tarp FTR reikšmės, išmatuotos iškart už implantuoto stento, ir FTR reikšmės distalinėje vainikinės arterijos dalyje.
 - iii. Bendras FTR gradientas – skirtumas tarp FTR reikšmės, išmatuotos proksimaliau implantuoto stento, ir FTR reikšmės distalinėje vainikinės arterijos dalyje.
3. Tie patys FTR matavimai atlikti ir per 9 mėnesių kontrolinį FTR tyrimą (FTR_{FU} , $GRAD_{StentFU}$, $GRAD_{DistalFU}$).

1 paveikslas. FTR matavimo pagal tyrimo protokolą pavyzdys



Siekiant sumažinti FTR matavimo paklaidą, procedūras atliekantys operatoriai buvo supažindinti su veiksniais, galinčiais paveikti FTR matavimo tikslumą ir sukelti diagnostikos klaidų (118):

1. Prieš suvienodinant spaudimus kateteryje ir vielytės jutiklyje bei pradedant FTR matavimą, būtina iš kreipiančiojo kateterio dvišakio vožtuvo ištraukti adatą, per kurią į kateterį įstumta spaudimo matavimo vielytė, nes adata sukelia nesandarumą, dėl kurio spaudimas kateteryje tampa 5–10 mmHg mažesnis ir gaunama klaidingai didelė FTR reikšmė.
2. Spaudimų „dreifas“. Atliekant ilgesnę procedūrą gali išsireguliuoti spaudimų pusiausvyra tarp kateterio ir vielytės jutiklio ir išmatuota FTR reikšmė būti klaidingai didelė ar maža. Svarbu atkreipti dėmesį į spaudimų kreivių morfologiją, nes esant reikšmingam gradientui vielytė išmatuota distalinė spaudimo kreivė turėtų tapti „ventrikulizuota“. Jei esant gradientui abi kreivės išlieka morfologiškai panašios, tikėtina, kad gradientas atsirado dėl spaudimų „dreifo“. Išmatavus FTR vielytės jutiklį reikia atitraukti iki kateterio galo ir įsitikinti, ar spaudimai kateteryje ir vielytės jutiklyje vienodi. Jei spaudimai skiriasi > 3 mmHg, reikia dar kartą atlikti spaudimų suvienodinimą ir pakartoti matavimo procedūrą.
3. Matuojant FTR, dėl širdies judesių vielytei prisiliečiant prie kraujagyslės sienelės gali atsirasti artefaktų, pasireiškiančių kaip trumpi spaudimo pikai. Nepastebėjus šio fenomeno, spaudimas vainikinėje arterijoje bus vertinamas kaip klaidingai didelis. Pastebėjus šiuos artefaktus, spaudimų vielytę reikia atitraukti arba stumtelėti gilyn kelis milimetrus.
4. „Akordeono“ fenomenas. Tai artefaktas, kurį sukelia perlinkimai, atsirandantys vingiuotoje vainikinėje arterijoje, kai ją iš dalies išlygina į jos spindį įstumta spaudimų matavimo vielytė. Angiografiškai šie perlinkimai gali atrodyti kaip vienas ar keli naujai atsiradę susiaurėjimai ir gali būti supainioti su spazmu, arterijos disekacija, tromboze ar kitomis komplikacijomis. Dėl šio fenomeno spaudimas distalinėje vainikinės arterijos dalyje tampa klaidingai mažas. Priemonių išvengti „akordeono“ fenomeno nėra, tačiau svarbu jį identifikuoti. Esant „akordeono“ fenomenui FTR matavimas yra neinformatyvus, todėl tokie pacientai į tyrimą netrauktini.

5. Kreipiančiojo kateterio buvimas vainikinės arterijos žiotyse. Kreipiantysis kateteris būdamas vainikinės arterijos žiotyse laikinai sukelia tam tikro laipsnio stenozę (stenozės laipsnis priklauso nuo kateterio ir arterijos žiočių diametru). Jei kateterio buvimas žiotyse sukelia stenozavimo požymius, tai galima pastebėti kateterio fiksuojamoje spaudimų kreivėje, kuri tampa „ventrikulizuota“. Tokiomis sąlygomis išmatuota FTR reikšmė bus klaidingai didelė. Tam, kad būtų išvengta šios diagnostinės klaidos, pradėjus hiperemiją kreipiantįjį kateterį reikia atitraukti kelis milimetrus į aortą.
6. Kreipiantysis kateteris su šoninėmis skylutėmis. Šoninės kateterio skylutės gali turėti įtakos FTR matavimui dėl kelių priežasčių:
 - a. Leidžiant vazodilatacinius ir hiperemiją sukeliančius preparatus tiesiai į vainikinę arteriją, dalis jų per šonines skylutes patenka į aortą ir preparato dozė vainikinėje arterijoje gali būti nepakankama.
 - b. Matuojant spaudimą, šoninės skylutės bus veikiamos centrinio aortos spaudimo, o spaudimas, registruojamas ties kateterio galu, labiau atspindi vainikinės arterijos proksimalinės dalies spaudimą, todėl kateteryje su šoninėmis skylutėmis bus išmatuotas „tarpinis“ aortos ir vainikinės arterijos spaudimas.

Pamatavus FTR ir nustačius reikšmingą vainikinės arterijos susiaurėjimą, prieš pradedant PKI procedūrą visi pacientai turi būti išotinti antiagregantais (P2Y₁₂ receptorių antagonistais – klopidogreliu arba tikagreloru ir aspirinu). Dvigubą antiagregcinę terapiją numatyta tęsti 12 mėnesių po atliktos PKI procedūros. Visiems pacientams skirtas gydymas statinų grupės preparatais. Kadangi medikamentinis koronarinės širdies ligos gydymas nebuvo šio darbo tiriamasis objektas, po procedūros rekomenduota skirti gydymą remiantis galiojančiomis koronarinės širdies ligos gydymo rekomendacijomis. Vaistus ir jų dozes pagal kliniines indikacijas įprasta tvarka parenka ir skiria pacientą po procedūros stacionare gydęs kardiologas.

PKI procedūra buvo atliekama tipine metodika. 0,014 colių PKI vielytė per kreipiantįjį kateterį įstumama į susiaurėjusios vainikinės arterijos distalinę dalį. Retais atvejais pažeidimas stentuotas pirminiu būdu, tačiau dažniausiai pažeidimo vieta paruošta stentavimui prieš tai išplečiant susiaurėjusią vietą balioniniu kateteriu. Parinkus tinkamą stento ilgį ir diametrą bei ant vielos įstūmus jį į pažeistą vainikinės arterijos vietą, stentas buvo implantuojamas taip, kad būtų padengtas visas pažeidimas (jei reikia, naudojami keli stentai). Visiems į tyrimą įtrauktiems pacientams buvo naudojami biolimusu A9 (Biomatrix Flex, Biosensors, Newport Beach, California), everolimusu (Xience Xpedition, Abbott Vascular, IL) arba zotarolimusu (Resolute Integrity, Medtronic Vascular, Santa Rosa, CA) dengti stentai. Priklausomai nuo angiografinio PKI rezultato, operatoriai galėjo pasirinkti procedūros apimtį, tačiau stento optimizavimas aukšto slėgio balioniniu kateteriu prieš galutinį FTR matavimą buvo rekomenduojamas visiems pacientams. Pasiekus pageidaujamą angiografinį rezultatą, atliktas pakartotinis FTR matavimas, angiografiniai vaizdai dokumentuoti tose pačiose projekcijose kaip ir prieš PKI.

3.2. PKI rezultato įvertinimas ir jo optimizavimas

Šiame tyrime perkutaninė koronarinė intervencija buvo laikoma angiografiškai sėkminga, jei po procedūros kraujotaka gydytoje vainikinėje arterijoje pagal TIMI klasifikaciją buvo 3, o liekamoji stenozė $\leq 10\%$ (TIMI – *Thrombolysis in Myocardial Infarction* – kraujotakos vertinimo skalė: TIMI 0 – kraujotakos distaliau vainikinės arterijos pažeidimo nėra; TIMI I – vangis kraujotaka už vainikinės arterijos pažeidimo, kontrastinė medžiaga nepasiekia distalinių kraujagyslės segmentų; TIMI 2 – kontrastinė medžiaga pasiekia distalinę vainikinės arterijos dalį, tačiau kraujotaka yra lėtesnė nei kitų vainikinių arterijų kraujotaka; TIMI 3 – normali vainikinių arterijų kraujotaka, kai kontrastinė medžiaga pasiekia distalinius kraujagyslių segmentus per 2–3 širdies ciklus).

Perkutaninės koronarinės intervencijos funkcinis rezultatas buvo laikomas optimaliu, kai po procedūros frakcinis tėkmės rezervas distalinėje

vainikinės arterijos dalyje $> 0,95$. Kai FTR po procedūros $> 0,90$, bet $\leq 0,95$, funkcinis rezultatas buvo laikomas geru. Esant FTR reikšmėms $> 0,8$, tačiau $\leq 0,9$, funkcinis rezultatas buvo vertinamas kaip patenkinamas. Jei po atliktos PKI frakcinio tėkmės rezervo tyrimo vertė išliko $\leq 0,8$, buvo vertinama, kad revaskuliarizacija funkciškai neefektyvi. Minėtos FTR vertinimo grupės pasirinktos remiantis anksčiau atliktais tyrimais (9).

Tiriamiesiems pacientams atliekant PKI, buvo siekiama, kad FTR rezultatas būtų optimalus, todėl esant FTR $\leq 0,95$ buvo atliekama papildoma stento optimizacija aukšto slėgio balioninio kateterio išpūtimu, o esant angiografiniams pažeidimo požymiams už stento ribų implantuojamas papildomas stentas.

Siekiant įvertinti su procedūra susijusio miokardo infarkto dažnį, visiems pacientams po atliktos PKI buvo tiriama troponino I koncentracija kraujo serume praėjus 12–24 valandoms po procedūros bei registruojama 12 derivacijų elektrokardiograma.

Po PKI procedūros visiems pacientams optimizuotas medikamentinis gydymas, rekomenduota vartoti dvigubą antiagregacinę terapiją 12 mėnesių.

3.3. Skirstymas į grupes pagal stentų ilgį

Pagal bendrą implantuotų stentų ilgį tolesnės rezultatų analizės tikslais pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: ilgų stentų grupė – bendras stentų ilgis nuo 30 mm iki 49 mm (L-DES), ir labai ilgų stentų grupė – bendras stentų ilgis ≥ 50 mm (UL-DES).

3.4. Stebėjimo protokolas

Praėjus 9 mėnesiams po PKI procedūros suplanuota atlikti kontrolinę vainikinių arterijų angiografiją su gydytos vainikinės arterijos FTR tyrimu. Klinikinis pacientų įvertinimas (lankantis pas kardiologą arba

telefoniniu skambučiu) suplanuotas po 12 ir 24 mėnesių. Jo metu vertinti tokie klinikiniai įvykiai:

1. Pakartotinė tiriamosios vainikinės arterijos revaskuliarizacija – dėl stento restenozės ar kitos komplikacijos stentuotoje kraujagyslėje atlikta pakartotinė perkutaninė koronarinė intervencija arba aortokoronarinių jungčių operacija.
2. Kitos vainikinės arterijos revaskuliarizacija – perkutaninė koronarinė intervencija arba aortokoronarinių jungčių operacija atlikta dėl bet kurios kitos vainikinės arterijos pažeidimo.
3. Miokardo infarktas:
 - a. Periprocedūrinis – su atlikta PKI susijęs miokardo infarktas.
 - b. Su tiriamąja vainikine arterija susijęs miokardo infarktas.
 - c. Su tiriamąja vainikine arterija nesusijęs miokardo infarktas.
4. Angiografiškai arba patologoanatomiškai patvirtina stento trombozė.
5. Mirtis:
 - a. Kardialinė – mirtis, sukelta kardiovaskulinės patologijos.
 - b. Nekardialinė – mirtis, nulemta kitų gretutinių ligų.

Angiografijos metu vainikinės arterijos buvo vertinamos tose pačiose projekcijose kaip ir iškart po perkutaninės koronarinės intervencijos. Atlikta vainikinių arterijų angiografijos vaizdų analizė taikant specializuotą programinę įrangą. Angiografinė restenozė – stentuotame vainikinės arterijos segmente pakartotinai išsivystęs susiaurėjimas $> 50\%$ lyginant su sveiku kraujagyslės segmentu.

Atliekant frakcinio tėkmės rezervo tyrimą spaudimai matuoti tuose pačiuose vainikinės arterijos segmentuose, kaip ir po perkutaninės koronarinės intervencijos (detaliai aprašyta pirmiau). Funkcinė restenozė buvo nustatoma tada, kai pakartotinio tyrimo metu FTR reikšmė distalinėje tiriamos vainikinės arterijos dalyje $\leq 0,8$. Ligoniai, kuriems tiek iškart po PKI, tiek pakartotinio FTR matavimo reikšmė buvo $\leq 0,8$, nebuvo įtraukti skaičiuojant funkcinę restenozę dažnį. Šie pacientai priskirti funkciškai neefektyvių PKI grupei.

3.5. Angiografinių vaizdų analizė

Angiografinių vaizdų analizė (angl. QCA – *Quantitative Coronary Angiography*) buvo retrospektyviai atlikta visiems pacientams, baigus jų stebėjimo laikotarpį, QAngio XA 7.3 (Medis® medical imaging systems) programine įranga. Analizuoti angiografiniai vaizdai, surinkti prieš PKI, iškart po PKI ir kontrolinės angiografijos metu po 9 mėnesių.

Analizės metu vainikinės arterijos matmenys nustatomi atlikus automatinį kalibravimą pagal žinomą diagnostinio ar kreipiančiojo kateterio diametrą angiografiniuose vaizduose. Žymekliu pažymėjus kateterio segmentą, jo centre programine įranga nubrėžiama linija, lygiagreti su kateteriu. Kateterio ribos atpažįstamos automatiškai ir pagal algoritmą paskaičiuojamas vidutinis kateterio diametras pažymėtame segmente. Pagal kateterio diametrą nustatomas kalibravimo faktorius, išreikštas pikseliais milimetre. Kateterio diametro matavimo tikslumą gali paveikti skystis, kurio pripildytas kateteris filmavimo metu (kontrastinis preparatas ar fiziologinis tirpalas), ir paties kateterio rūšis. Rekomenduojama kalibravimui naudoti kontrastinės medžiagos pripildyto kateterio angiografinį vaizdą, kuriame kateterio ribos aiškios ir neišsiliejusios.

Po kalibravimo, pažymėjus tiriamąjį vainikinės arterijos segmentą, pagal automatinį algoritmą programa atlieka tokius kraujagyslės matavimus:

1. Minimalus vainikinės arterijos segmento diametras (angl. MLD – *minimal lumen diameter*) – iš dviejų vainikinių arterijų angiografijos vaizdų nustatytas mažiausias diametras tiriamajame vainikinės arterijos segmente.
2. Referentinis vainikinės arterijos diametras (angl. RVD – *reference vessel diameter*) – normalių vainikinės arterijos segmentų, esančių 10 mm proksimaliau ir 10 mm distaliau susiaurėjimo vietos, vidurkis.
3. Diametro susiaurėjimo procentinė išraiška. Skaičiuojama pagal formulę: $100 \times (\text{MLD}/\text{RVD})$.

4. Vainikinės arterijos diametro padidėjimas po PKI (angl. *acute gain*) – skaičiuojamas iš minimalaus vainikinės arterijos diametro iškart po PKI atėmus minimalų vainikinės arterijos diametrą prieš procedūrą.
5. Vėlyvas spindžio netekimas (angl. LLL – *late lumen loss*) – skaičiuojamas iš minimalaus vainikinės arterijos diametro iškart po PKI atėmus minimalų vainikinės arterijos diametrą, išmatuotą kontrolinės angiografijos metu po 9 mėnesių.

3.6. Statistinė analizė

Normalusis kintamųjų pasiskirstymas imtyje buvo tikrinamas taikant Kolmogorovo ir Smirnovo kriterijų. Normaliai pasiskirstę kiekybiniai kintamieji tarpusavyje lyginti naudojant Stjudento t kriterijų ir išreikšti kaip vidurkis \pm standartinis nuokrypis. Visais kitais atvejais buvo taikomas neparametrinis Vilkoksono (*Wilcoxon signed-rank*) kriterijus. Kokybiniai (kategoriniai) kintamieji buvo lyginami naudojant χ^2 arba Fišerio tikslųjį kriterijus ir išreikšti skaičiais arba procentais. Kelios grupės tarpusavyje lygintos taikant neparametrinį Kruskalio ir Voliso (*Kruskal–Wallis*) kriterijų. Logistinės regresijos analizė buvo taikoma siekiant įvertinti ryšį tarp dichotominių priklausomų ir nepriklausomų kintamųjų. Reikšminga buvo laikoma p reikšmė $< 0,05$. Statistinė analizė atlikta naudojant SPSS 20.0 programinę įrangą (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

4. Rezultatai

4.1. Pacientų ir PKI procedūros apibūdinimas

Į tyrimą iš viso įtraukti 74 pacientai. Visiems buvo nustatyti reikšmingi ($FTR \leq 0,8$) pažeidimai bent vienoje iš didžiųjų vainikinių arterijų. 71,6 % pacientų diagnozuota stabili krūtinės angina, 28,4 % – ūminis koronarinis sindromas be ST segmento pakilimo. Vidutinis pacientų amžius $67,8 \pm 9,9$ metai, 73 % visų įtrauktų pacientų buvo vyriškosios lyties. 21,6 % pacientų sirgo cukriniu diabetu, 90,5 % – pirmine arterine hipertenzija, 81,1 % – hiperlipidemija. 83,8 % pacientų nustatyta kelių vainikinių arterijų liga, 36,5 % tiriamųjų jau anksčiau buvo atlikta bent vienos iš vainikinių arterijų revaskuliarizacija. Pacientų demografiniai ir klinikiniai duomenys, vainikinių arterijų pažeidimų ir atliktos PKI procedūros rodikliai pateikiami 2, 3 ir 4 lentelėse.

Angiografinis ir funkcinis įvertinimas matuojant frakcinį tėkmės rezervą atliktas visiems įtrauktiems pacientams prieš ir po stento implantavimo. 61 (82,4 %) visų gydytų susiaurėjimų buvo priekinėje nusileidžiančiojoje vainikinėje arterijoje. Priekinės nusileidžiančiosios šakos pažeidimų proporcija buvo didesnė ilgesnių stentų grupėje (L-DES 70,3 %, UL-DES 94,6 %, $p = 0,01$). Vidutinis susiaurėjimo ilgis buvo $39,04 \pm 14,11$ mm. Vidutiniškai vienam pacientui implantuota $1,80 \pm 0,62$ stento. Vidutinis stentuoto segmento ilgis $50,7 \pm 14,6$ mm (nuo 30 mm iki 98 mm, mediana 49 mm). 37 (50,0 %) pacientams implantuoti 30–49 mm ilgio stentai (L-DES grupė) ir 37 (50,0 %) ≥ 50 mm ilgio stentai (UL-DES grupė). Po PKI 82,4 % pacientų siekiant optimizuoti rezultatą buvo atliekamas papildomas aukšto slėgio balioninio kateterio išpūtimas.

Pacientams 12–24 val. po PKI procedūros tirti širdies pažeidimo žymenys. Visiems pacientams šie žymenys buvo šiek tiek padidėję, 5 (6,8 %) iš jų pagal diagnostinius kriterijus nustatytas su procedūra susijęs (periprocedūrinis) miokardo infarktas (119).

2 lentelė. Pacientų klinikiniai duomenys

	Visi pacientai n=74	L-DES n=37	UL-DES n=37	P reikšmė
Amžius	67,8±9,9	66,8±8,6	68,7±9,9	0,63
Vyriškoji lytis	54 (73)	30 (81,1)	24 (64,9)	0,12
Rūkymas	15 (20,3)	11 (29,7)	4 (10,8)	0,04
Cukrinis diabetas	16 (21,6)	7 (18,9)	9 (24,3)	0,57
Pirminė arterinė hipertenzija	67 (90,5)	32 (86,5)	35 (94,6)	0,23
Hiperlipidemija	60 (81,1)	32 (86,5)	28 (75,7)	0,43
Buvusi revaskuliarizacija	27 (36,5)	19 (51,4)	8 (21,6)	0,02
Buvęs miokardo infarktas	27 (36,5)	17 (45,9)	10 (27,0)	0,09
Kelių vainikinių arterijų liga	62 (83,8)	33 (89,2)	29 (78,4)	0,35
Stabili krūtinės angina	53 (71,6)	27 (72,3)	26 (70,3)	0,79
Ūminis koronarinis sindromas	21 (28,4)	10 (27,0)	11 (29,7)	0,64
KS išstūmimo frakcija (%)	49,29±7,77	48,96±8,34	49,60±7,35	0,78

Reikšmės nurodytos kaip vidurkis ± standartinis nuokrypis arba n (%).

3 lentelė. Angiografinių vaizdų analizės ir PKI procedūros duomenys

	Visi pacientai n=74	L-DES n=37	UL-DES n=37	P reikšmė
Prieš PKI				
Referentinis diametras (mm ± SD)	2,47±0,39	2,56±0,40	2,37±0,37	0,05
Minimalus diametras (mm ± SD)	0,98±0,24	1,06±0,23	0,91±0,22	0,01
Diametro susiaurėjimas (%)	59,90±8,88	58,38±9,00	61,48±8,61	0,17
Po PKI				
Referentinis diametras (mm ± SD)	3,08±0,46	3,09±0,43	3,06±0,49	0,81
Minimalus diametras (mm ± SD)	2,59±0,40	2,64±0,41	2,55±0,40	0,39
Diametro susiurėjimas (%)	15,66±5,18	14,70±5,52	16,64±4,69	0,14
Diametro padidėjimas po PKI (mm ± SD)	1,61±0,41	1,58±0,42	1,64±0,41	0,57
Po 9 mėnesių				
Referentinis diametras (mm ± SD)	2,95±0,49	3,06±0,53	2,84±0,42	0,07
Minimalus diametras (mm ± SD)	2,35±0,46	2,46±0,52	2,23±0,36	0,04
Diametro susiurėjimas (%)	20,29±8,27	19,45±8,75	21,17±7,79	0,41
Vėlyvas spindžio netekimas (mm ± SD)	0,24±0,41	0,17±0,35	0,32±0,46	0,17
PKI procedūros duomenys				
Pažeidimas priekinėje nusileidžiančiojoje arterijoje	61 (82,4)	26 (70,3)	35 (94,6)	0,01
Stento ilgis, mm	50,72±14,6	39,0±5,6	62,4±10,7	<0,001
Vidutinis stento diametras, mm	3,21±0,36	3,36±0,35	3,18±0,32	0,08
Stento implantavimo slėgis, atm	14,09±2,74	14,03±2,3	14,11±2,9	0,90
Postdilatacija	61 (82,4)	29 (78,4)	32 (86,5)	0,21
Postdilatacijos slėgis, atm	18,31±3,67	17,65±3,50	18,97±3,75	0,18

4 lentelė. Naudotų stentų rūšis

Stento rūšis	n (%)
Biolimusą A9 išskiriantis stentas su besirezorbuojančiu polimeru	107 (80,5 %)
Zotarolimusą išskiriantis stentas su stabiliu polimeru	16 (12,0 %)
Everolimusą išskiriantis stentas su stabiliu polimeru	10 (7,5 %)

4.2. Funkcinis kraujotakos įvertinimas prieš perkutaninę koronarinę intervenciją ir po jos

Prieš PKI procedūrą vidutinis išmatuotas FTR_{PRE} buvo $0,61 \pm 0,11$. Vidutinis FTR_{POST} iškart po procedūros padidėjo iki $0,88 \pm 0,06$ ($p < 0,001$) ir trumpesnių stentų grupėje (L-DES) buvo šiek tiek didesnis, palyginti su ilgesnių stentų grupe (UL-DES), atitinkamai $0,89 \pm 0,07$ ir $0,87 \pm 0,04$; $p = 0,05$. Optimali FTR reikšmė ($>0,95$) buvo pasiekta tik 9 iš 74 pacientų (12,2 %). 12 iš 74 pacientų (16,2 %) buvo pasiektas geras funkcinis rezultatas ($FTR_{POST} > 0,90$, bet $\leq 0,95$). 53 iš 74 pacientų nustatyta FTR_{POST} reikšmė $\leq 0,9$, iš jų 8 pacientams (10,8 %) po PKI FTR_{POST} reikšmė išliko $\leq 0,8$. Šiems 8 pacientams revaskuliarizacija buvo funkciškai neefektyvi (vidutinis jų FTR_{POST} $0,77 \pm 0,04$, vidutinis stentų ilgis 50 ± 15 mm).

4.3. FTR po perkutaninės koronarinės intervencijos (FTR_{POST}) priklausomybė nuo stento ilgio

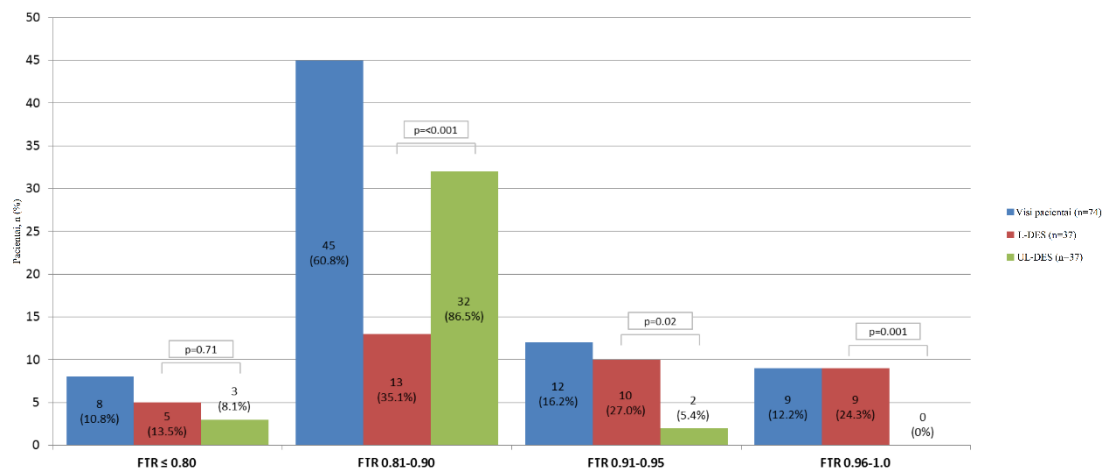
Prieš perkutaninę koronarinę intervenciją FTR reikšmė UL-DES pacientų grupėje buvo mažesnė nei L-DES grupėje (atitinkamai $0,57 \pm 0,11$ ir $0,64 \pm 0,11$; $p = 0,007$). FTR_{POST} matavimuose po PKI išliko ta pati tendencija (atitinkamai $0,87 \pm 0,04$ ir $0,89 \pm 0,07$; $p = 0,05$) (5 lentelė). Optimali FTR_{POST} reikšmė ($>0,95$) nebuvo pasiekta nė vienam UL-DES grupės pacientui. Visoje tiriamųjų imtyje geras arba optimalus funkcinis rezultatas (FTR_{POST} reikšmė $>0,90$) pasiektas 21 iš 74 pacientų (28,4 %), tačiau 19 iš jų priklausė L-DES grupei ir tik 2 buvo iš UL-DES grupės. Šie duomenys parodo, kad pasiekti gerą funkcinį rezultatą implantuojant stentus, ilgesnius kaip 50 mm, pavyksta tik

labai mažai daliai pacientų (2 paveikslas). Tarp stento ilgio ir FTR_{POST} nustatyta silpna atvirkštinė koreliacija ($r = -0,297$, $p = 0,018$) (6 lentelė).

5 lentelė. FTR matavimai prieš PKI, po PKI ir po 9 mėnesių

	Visi pacientai n=74	L-DES n=37	UL-DES n=37	P reikšmė
Prieš PKI (FTR_{PRE})	0,61±0,11	0,64 ± 0,11	0,57 ± 0,11	0,007
Po PKI	n=74	n=37	n=37	
FTR _{POST}	0,88±0,06	0,89 ± 0,07	0,87 ± 0,04	0,05
GRAD _{STENT}	0,06±0,03	0,04 ± 0,03	0,07 ± 0,03	0,001
GRAD _{DISTAL}	0,05 ± 0,05	0,04 ± 0,05	0,06 ± 0,05	0,25
Po 9 mėnesių	n=61	n=31	n=30	
FTR _{FU}	0,85±0,08	0,86 ± 0,08	0,85 ± 0,09	0,48
GRAD _{StentFU}	0,07±0,07	0,05 ± 0,05	0,09 ± 0,08	0,04
GRAD _{DistalFU}	0,05 ± 0,04	0,05 ± 0,05	0,04 ± 0,03	0,38

2 paveikslas. Funkcinis rezultatas po PKI pagal FTR kategorijas



6 lentelė. Koreliacija tarp angiografinių vaizdų analizės matavimų ir funkcinio PKI rezultato

		FTR _{POST}		FTR _{FU}		GRAD _{STENT}		GRAD _{StentFU}	
		<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Minimalus diametras	Prieš PKI	-0,031	0,811	-0,015	0,909	-0,059	0,648	-0,140	0,287
	Po PKI	0,115	0,369	0,160	0,222	-0,084	0,516	-0,233	0,074
Referentinis diametras	Prieš PKI	0,138	0,280	0,172	0,189	-0,150	0,243	-0,207	0,113
	Po PKI	0,101	0,433	0,147	0,264	-0,049	0,703	-0,168	0,200
Diametro susiaurėjimas	Prieš PKI	0,123	0,337	0,147	0,264	-0,032	0,804	0,002	0,989
	Po PKI	-0,064	0,620	-0,051	0,700	0,185	0,149	0,226	0,083
Stento ilgis		-0,297	0,018	-0,024	0,858	0,480	<0,001	0,460	<0,001

r – koreliacijos koeficientas.

Koreliacijos koeficiento interpretacija:

r = 0–0,2 : labai silpna, nereikšminga koreliacija.

r = 0,2–0,4 : silpna koreliacija.

r = 0,4–0,6 : vidutinė koreliacija.

r = 0,6–0,8 : stipri koreliacija.

r = 0,8–1,0 : labai stipri koreliacija.

4.4. Frakcinio tėkmės rezervo gradientai

Visoje tiriamųjų grupėje vidutinis FTR gradientas per stentą (GRAD_{STENT}) buvo $0,06 \pm 0,03$, FTR gradientas už stento (GRAD_{DISTAL}) $0,05 \pm 0,05$. Bendras pacientų, kuriems pasiektas optimalus funkcinis rezultatas po PKI (FTR > 0,95), FTR gradientas buvo $0,02 \pm 0,02$. Pacientų, kuriems PKI buvo funkciškai neefektyvi (FTR po PKI $\leq 0,80$), bendras FTR gradientas buvo $0,19 \pm 0,09$. Šiems pacientams gradientas, sukeltas pažeidimo už stento, buvo reikšmingai didesnis už paties stento sukuriamą spaudimų gradientą (GRAD_{DISTAL} $0,11 \pm 0,07$, GRAD_{STENT} $0,08 \pm 0,02$, $p < 0,001$) (7 lentelė). GRAD_{STENT} taip pat buvo didesnis UL-DES grupėje, palyginti su L-DES grupe (atitinkamai $0,07 \pm 0,03$ ir $0,04 \pm 0,03$; $p = 0,001$). Tarp stento ilgio ir spaudimų gradiento per stentą (GRAD_{STENT}) nustatyta tiesioginė vidutinio stiprumo koreliacija ($r = 0,480$, $p < 0,001$) (6 lentelė).

7 lentelė. Spaudimų gradientai per stentą ir už stento pagal FTR kategorijas

	Visi pacientai	FTR ≤0,8	FTR 0,81–0,9	FTR 0,91–0,95	FTR >0,95	P reikšmė
Po PKI	n=74					
GRAD _{stent}	0,06±0,03	0,08±0,02	0,07±0,03	0,04±0,02	0,01±0,01	<0,001
GRAD _{distal}	0,05±0,05	0,11±0,07	0,05±0,04	0,03±0,03	0,01±0,01	<0,001
Po 9 mėnesių	n=61					
GRAD _{StentFU}	0,07±0,07	0,08±0,05	0,09±0,08	0,04±0,01	0,02±0,01	<0,001
GRAD _{DistalFU}	0,05±0,04	0,10±0,06	0,05±0,03	0,04±0,02	0,01±0,02	<0,001

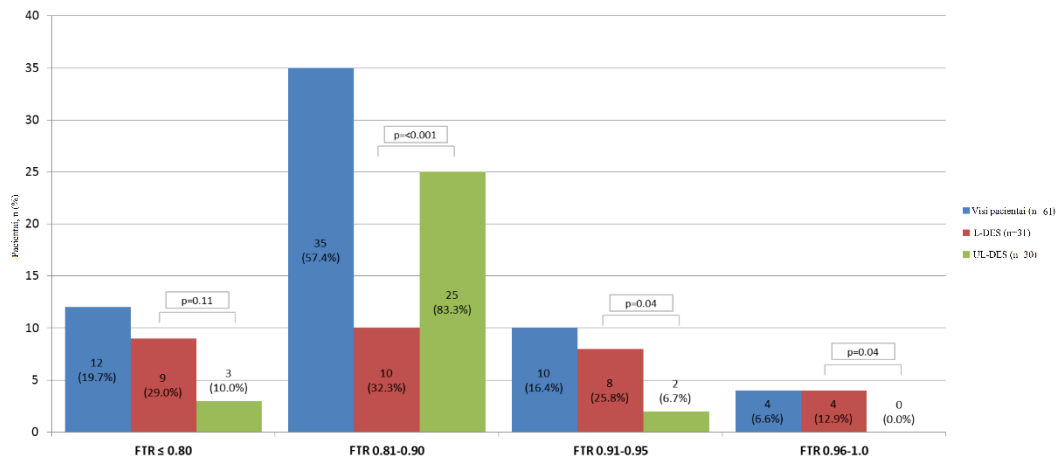
4.5. Devynių mėnesių stebėjimo rezultatai

Praėjus 9 mėnesiams po PKI, kontrolinė vainikinių arterijų angiografija buvo atlikta 64 iš 74 pacientų (86,5 %). Funkcinis įvertinimas matuojant frakcinį tėkmės rezervą atliktas 61 iš 74 pacientų (82,4 %). Likę pacientai pakartotinės procedūros atsisakė. Tik šių 61 paciento FTR reikšmės praėjus 9 mėnesiams lygintos su reikšmėmis, gautomis iškart po PKI. Pacientų, kuriems nustatytas geras PKI rezultatas (FTR >0,90) per 9 mėnesius sumažėjo nuo 26,2 % (16 iš 61) iki 23 % (14 iš 61). Pacientų, kuriems po atliktos PKI vis dar nustatoma indukuojama miokardo išemija (FTR ≤ 0,8), padaugėjo nuo 13,3 % (8 iš 61) iki 19,7 % (12 iš 61) (3 paveikslas). Funkcinė restenozė (FTR sumažėjimas ≤ 0,80, atmetus tuos tiramuosius, kuriems FTR > 0,80 nebuvo pasiektas iškart po PKI) nustatyta 15,1 % pacientų (4 paveikslas).

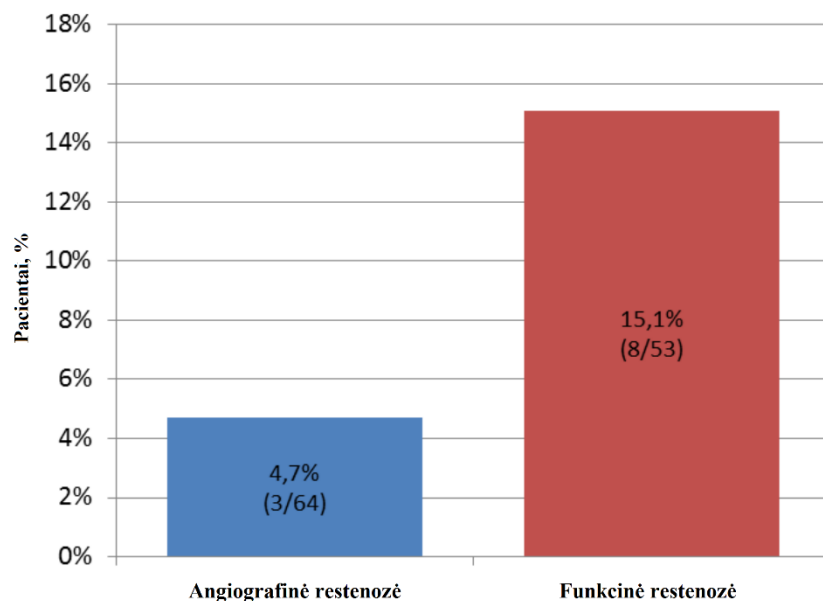
Po 9 mėnesių matuojant FTR gradientus išliko ta pati tendencija – GRAD_{StentFU} buvo didesnis UL-DES grupėje, palyginti su L-DES grupe (atitinkamai 0,09 ± 0,08 ir 0,05 ± 0,05; p=0,04), o tarp stento ilgio ir spaudimų gradiento per stentą po 9 mėnesių (GRAD_{StentFU}) rasta tiesioginė vidutinio stiprumo koreliacija (r = 0,460, p <0,001).

Pakartotinių tiriamosios kraujagyslės revaskuliarizacijų dažnis per 9 mėnesių laikotarpį buvo 8,1 % (6 iš 74 pacientų). Vienas pacientas šiuo laikotarpiu mirė nuo paūmėjusio lėtinio širdies nepakankamumo. Tiriamųjų grupėje per pirmus 9 mėnesius nenustatyta ūminių koronarinių sindromų ar stento trombozės atvejų. Dviem pacientams dėl stabilios krūtinės anginos simptomų atlikta kitos vainikinės arterijos revaskuliarizacija PKI būdu.

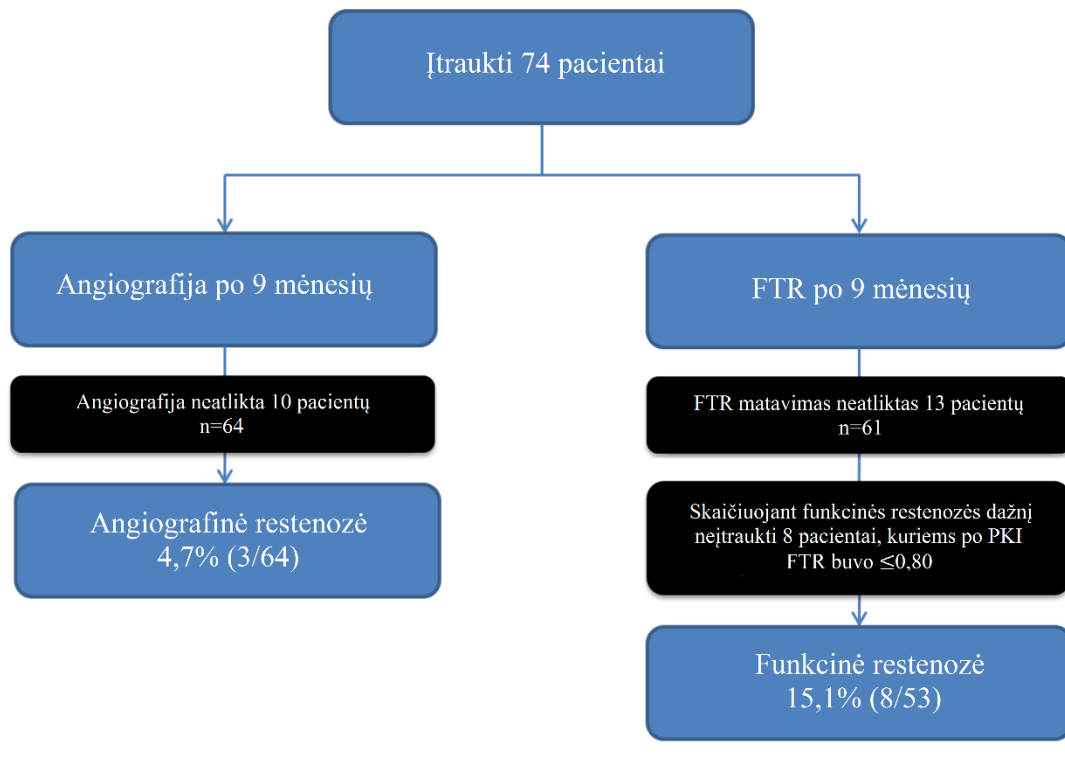
3 paveikslas. Funkcinis rezultatas po 9 mėnesių pagal FTR kategorijas



4 paveikslas. Angiografinės ir funkcinės restenozės dažnis po 9 mėnesių



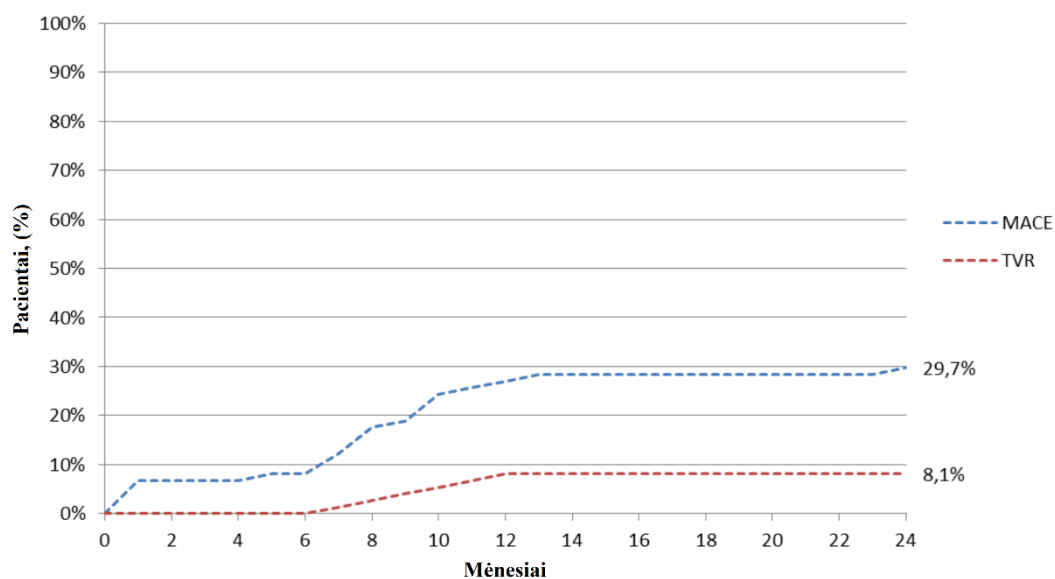
5 paveikslas. Devynių mėnesių stebėjimo rezultatai



4.6. Dvidešimt keturių mėnesių stebėjimo rezultatai

Pakartotinių tiriamosios kraujagyslės revaskuliarizacijų dažnis 24 mėnesių laikotarpiu išliko 8,1 % (6 iš 74 pacientų), t. y. per antrus stebėjimo metus pacientų grupėje pakartotinių tiriamosios kraujagyslės revaskuliarizacijų nebuvo (6 paveikslas). Per 24 mėnesius ūminių koronarinių sindromų ir stento trombozės atvejų taip pat nedidėjo. Bendras nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių dažnis (MACE) po 24 mėnesių buvo 29,7 %. Tiriamųjų grupėje įvyko trys (4,1 %) kardiovaskulinės kilmės mirtys, kurios nebuvo tiesiogiai susijusios su tiriamąja kraujagysle. Detaliai kardiovaskuliniai įvykiai nurodyti 8 lentelėje.

6 paveikslas. Nepageidaujami įvykiai per 24 mėnesius



MACE – nepageidaujami kardiovaskuliniai įvykiai (angl. *Major Adverse Cardiovascular Events*).

TVR – tiriamosios kraujagyslės revaskuliarizacija (angl. *Target Vessel Revascularization*).

8 lentelė. Kardiovaskuliniai įvykiai per 24 mėnesius

Klinikiniai įvykiai (N=74)	0–12 mėnesių	12–24 mėnesiai	Bendrai per 24 mėnesius
Mirtis	2 (2,7 %)	1 (1,3 %)	3 (4,1 %)
Kardialinė – n (%)	2 (2,7 %)	1 (1,3 %)	3 (4,1 %)
Nekardialinė – n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Miokardo infarktas	5 (6,8 %)	2 (2,7 %)	7 (9,5 %)
Periprocedūrinis MI – n (%)	5 (6,8 %)	-	5 (6,8 %)
Su tiriamą VA susijęs MI – n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Su kita VA susijęs MI – n (%)	0 (0 %)	2 (2,7 %)	2 (2,7 %)
Stento trombozė – n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Tiriamosios VA revaskuliarizacija – n (%)	6 (8,1 %)	0 (0 %)	6 (8,1 %)
Kitos VA revaskuliarizacija – n (%)	5 (6,8 %)	3 (4,0 %)	8 (10,8 %)
MACE – n (%)	18 (24,3 %)	4 (5,4 %)	22 (29,7 %)

Norint išsiaiškinti stento ilgio, referentinio kraujagyslės diametro, stento diametro ir cukrinio diabeto įtaką klinikiniam įvykiams, atlikta regresinė

analizė. Patikima sąsaja tarp minėtų kintamųjų ir nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių bendrai (MACE) bei tiriamosios kraujagyslės pakartotinės revaskuliarizacijos per 24 mėnesių laikotarpį nenustatyta. Tačiau pastebėta statistiškai nereikšminga tendencija, kad bifurkacinis vainikinės arterijos pažeidimas, susiklojantys stentai bei cukrinis diabetas galėtų būti susiję su padidėjusia pakartotinės tiriamosios vainikinės arterijos revaskuliarizacijos rizika per 24 mėnesius, o didesnis minimalus vainikinės arterijos diametras bei didesnio diametro stentas šią riziką galėtų sumažinti (9 lentelė).

9 lentelė. Prognostiniai pakartotinės revaskuliarizacijos per dvejus metus veiksniai

Kintamasis	OR (95 % CI)	p reikšmė
Stento ilgis (didėjant 10 mm)	0,96 (0,86–1,01)	0,41
Susiklojantys stentai	2,23 (0,25–20,32)	0,48
Bifurkacinis pažeidimas	3,44 (0,59–20,15)	0,17
Referentinis VA diametras (didėjant 0,2 mm)	0,74 (0,03–18,04)	0,85
Minimalus VA diametras (didėjant 0,5 mm)	0,43 (0,02–8,96)	0,58
Stento diametras (didėjant 0,25 mm)	0,03 (0,00–4,63)	0,17
Cukrinis diabetas	1,93 (0,32–11,62)	0,47

4.7. Angiografinių vaizdų analizė

Angiografinių vaizdų analizė atlikta naudojant programinę įrangą QAngio XA 7.3 (3 lentelė). Referentinis vainikinės arterijos diametras prieš atliekant PKI buvo $2,47 \pm 0,39$ mm ir ilgesnių stentų grupėje (UL-DES) buvo kiek mažesnis nei L-DES grupėje (atitinkamai $2,37 \pm 0,37$ mm ir $2,56 \pm 0,40$ mm, $p = 0,05$). Vidutinė diametro stenozė prieš PKI buvo $59,9 \pm 8,9$ %. Referentinis vainikinės arterijos diametras po PKI buvo $3,08 \pm 0,46$ mm, spindžio padidėjimas po PKI $1,61 \pm 0,41$ mm. Šie kintamieji tarp skirtingo ilgio stentų grupių nesiskyrė.

Po 9 mėnesių referentinis vainikinės arterijos diametras buvo $2,95 \pm 0,49$ mm ir nesiskyrė tarp skirtingo ilgio stentų grupių. Minimalus spindžio diametras buvo $2,35 \pm 0,46$ mm ir UL-DES grupėje buvo mažesnis nei L-DES grupėje (atitinkamai $2,23 \pm 0,36$ mm ir $2,46 \pm 0,52$ mm, $p = 0,04$).

Angiografinis vėlyvasis spindžio netekimas visoje tiriamųjų grupėje buvo $0,24 \pm 0,41$ mm. Matoma statistiškai nereikšminga tendencija, kad ilgesnių stentų grupėje vėlyvasis spindžio netekimas didesnis (UL-DES $0,32 \pm 0,46$ mm, L-DES $0,17 \pm 0,35$ mm; $p = 0,17$). Angiografinė restenozė nustatyta 4,7 % pacientų (4 paveikslas).

5. Rezultatų aptarimas ir jų palyginimas su anksčiau atliktais tyrimais

Mūsų žiniomis, šis tyrimas yra pirmas, kuriame nagrinėjamas funkcinis PKI rezultatas matuojant FTR pacientams, gydytiems ilgais ir labai ilgais naujesnės kartos vaistais dengtais stentais. Yra keli pagrindiniai šio tyrimo radiniai, kuriuos verta paminėti ir aptarti. Vienas jų – tai, kad pasiekti optimalų funkcinį PKI rezultatą ($FTR > 0,95$) įmanoma tik nedidelei daliai pacientų (12,2 %). Tai ypač pasakytina apie pacientus, kuriems implantuoti ≥ 50 mm stentai, ir šioje grupėje optimalus rezultatas nebuvo pasiektas nė vienam iš tiriamųjų. Be to, implantuojant ilgus naujesnės kartos vaistais dengtus stentus lieka nemažai pacientų, kuriems PKI procedūra yra funkciškai neefektyvi ($FTR \leq 0,8$) ir, nepaisant stento optimizacijos ar papildomo stento implantavimo, dėl adenzino poveikio jiems galima sukelti išemiją gydytos vainikinės arterijos teritorijoje. Tokių pacientų buvo 10,8 %. Galiausiai, po 9 mėnesių nuo atliktos PKI procedūros funkcinės restenozės dažnis buvo daugiau kaip tris kartus didesnis nei angiografinės restenozės, nustatytos įprastos vainikinių arterijų angiografijos metu.

Šiame tyrime buvo nagrinėtas funkcinis PKI rezultatas, kurį įmanoma pasiekti gydant pacientus, sergančius difuzine vainikinių arterijų liga bei implantuojant jiems antros arba naujesnės kartos vaistais dengtus stentus.

Ankstesniuose tyimuose nustatyta, kad FTR tyrimas po PKI yra galimas nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių prognozės veiksnys. Pijls ir bendradarbių duomenimis, kuo didesnis FTR po PKI, tuo mažesnis nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių dažnis (7). Tai vėliau patvirtino ir Johnson su bendradarbiais atlikta metaanalizė, kuri leidžia teigti, kad FTR tyrimas po PKI suteikia vertingos prognostinės informacijos (8). Tačiau yra keli esminiai skirtumai tarp minėtų tyrimų ir mūsų atlikto tyrimo duomenų. Johnson ir bendradarbių atliktoje metaanalizėje tik 27 % pacientų buvo gydyti pirmos kartos vaistais dengtais stentais, o likę pacientai – pliko metalo stentais, kurių angiografinės restenozės dažnis buvo didelis. Akivaizdu, kad minėtas tyrimas nebeatspindi dabartinės klinikinės praktikos, nes šiuo metu, naudojant naujesnės kartos vaistais dengtus stentus, angiografinė restenozė pasitaiko santykinai retai lyginant su pliko metalo ir pirmos kartos vaistais dengtais stentais, naudotais anksčiau (120). Be to, ankstyvuose FTR prognostinės vertės tyimuose vidutinis naudotų stentų ilgis tesiekė 16–20 mm, todėl geras funkcinis rezultatas po PKI buvo pasiektas didelei daliai gydytų pacientų (8, 121, 122).

Yra keletas priežasčių teigti, kad būtent FTR vertė $> 0,95$ parodo optimalų funkcinį rezultatą po perkutaninės koronarinės intervencijos. Būtent tokia FTR reikšmė yra nustatoma sveikose vainikinėse arterijose ($0,97 \pm 0,02$ [0,92–1,0]) (5). Be to, yra duomenų, kad pacientams, kuriems po PKI nustatomos FTR reikšmės $> 0,95$, įvyksta mažiau nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių (8, 9, 121, 122). Pijls ir bendradarbių duomenimis, nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių dažnis po PKI naudojant pliko metalo stentus, kai pasiektas optimalus funkcinis rezultatas ($FTR > 0,95$), yra tik 4,9 %, o jei FTR reikšmė yra tarp 0,91 ir 0,95, šis dažnis išauga iki 5,5 %. Po PKI pasiekus FTR reikšmę tarp 0,81 ir 0,9, nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių dažnis sudaro 18,1 %, o esant funkciškai neefektyviai PKI ($FTR \leq 0,80$) šis dažnis tampa apie 30 % (7). Vėlesnėse studijose gauti panašūs rezultatai, tačiau nurodytas didesnis procentas pacientų, kuriems pavyko pasiekti optimalų funkcinį PKI rezultatą ($FTR > 0,95$) (121, 122). Įdomu pažymėti, kad Pijls ir

bendradarbių tyrime FTR reikšmė $> 0,95$ po PKI gauta 36 % pacientų, o mūsų tyrime nustatytas tik kiek didesnis nei 12 % dažnis. Jei FTR reikšmės $> 0,90$ vertintume kaip gerą PKI rezultatą, tokių pacientų dalis Pijls tyrime išaugtų iki 68 %, tačiau mūsų duomenimis lieka nuviliamai maža – apie 28 %, nepaisant bandymų optimizuoti funkcinį rezultatą pakartotiniu balioninio kateterio išpūtimu ar papildomo stento implantavimu. Tikėtina, kad šis akivaizdus funkcinio rezultato skirtumas tarp tyrimų yra nulemtas difuzinės vainikinių arterijų ligos už stento ribų bei gerokai ilgesnių stentų, naudotų mūsų tyrime. Vidutinis stentų ilgis, naudotas vienai vainikinei arterijai gydyti, mūsų tyrime yra apie tris kartus didesnis nei Pijls ir bendradarbių tyrime bei kitose pirmiau aptartose studijose. Tai leidžia daryti išvadą, kad gydant difuzinę vainikinių arterijų ligą bei implantuojant ilgus vaistais dengtus stentus, tikimybė pasiekti funkciškai optimalų rezultatą, nors naudojami naujesnės kartos stentai, yra labai maža. Implantavę ≥ 50 mm ilgio stentą mūsų tyrime, funkciškai optimalaus rezultato (FTR $> 0,95$) nepasiekėme nė vienam pacientui. Tas pats pasakytina ir apie gerą funkcinį rezultatą (FTR tarp 0,91 ir 0,95), kurį implantavus ≥ 50 mm ilgio stentą pavyko pasiekti tik 2 iš 37 pacientų. Šiuos duomenis iš dalies patvirtina ir Honda su bendradarbiais atliktas tyrimas, kuriame pakartotinių revaskuliarizacijų dažnis > 50 mm ilgio antros kartos vaistais dengtų stentų grupėje buvo 13,5 %, 20–50 mm ilgio stentų grupėje – 7,2 %, o < 20 mm stentų grupėje – tik 6,0 %. Iš šių duomenų autoriai daro panašią išvadą, kad dėl didelio pakartotinių revaskuliarizacijų dažnio > 50 mm ilgio antros kartos vaistais dengtų stentų implantacijos reikėtų vengti (18). Svarbu pabrėžti, kad minėtame tyrime nebuvo taikomas funkcinis vainikinių arterijų kraujotakos vertinimas, todėl tikėtina, kad pakartotinės revaskuliarizacijos dažnis šio tyrimo ilgų stentų grupėje galėjo būti dar didesnis.

Visose studijose, kuriose vertintas FTR po perkutaninės koronarinės intervencijos, nustatyta tam tikra dalis pacientų, kuriems PKI procedūra buvo funkciškai neefektyvi (FTR $\leq 0,80$). Pijls ir bendradarbių tyrime tokių pacientų buvo apie 6 %, mūsų tyrimo duomenimis, esant difuziniam

pažeidimui ši proporcija dar didesnė – apie 11 %. Pijls iškėlė hipotezę, kad šią indukuojamą išemiją gydytos vainikinės arterijos maitinamame plote galbūt sukelia nepakankamai įvertintas difuzinis pažeidimas vainikinėje arterijoje už stentuoto segmento ribų. Mūsų tyrimo duomenys šią hipotezę iš dalies pagrindžia, nes esant mažesnėms FTR reikšmėms po atliktos PKI nustatėme didesnį liekamąjį spaudimų gradientą už stentuoto segmento. Tačiau, skirtingai nei ankstesniuose tyrimuose, kuriuose stento ilgis buvo daug mažesnis (123), mūsų nustatytas spaudimų gradientas per stentą taip pat proporcingai didėja esant suboptimalioms FTR reikšmėms ir yra statistiškai reikšmingai didesnis nei optimalaus funkcinio rezultato atveju. Įdomu paminėti, kad tirtiems pacientams spaudimų gradiento per stentuotą segmentą nepavyko sumažinti net ir optimizuojant stento implantavimą aukšto slėgio balioniniu kateteriu. Mūsų duomenimis, pacientams kuriems PKI procedūra buvo funkciškai neefektyvi, bendram FTR gradientui didelę įtaką turėjo tiek gradientas per stentuotą segmentą, tiek gradientas už stento ($GRAD_{STENT} 0,08 \pm 0,02$, $GRAD_{DISTAL} 0,11 \pm 0,07$). Tačiau šioje pacientų grupėje, skirtingai nei patenkinamo, gero ar optimalaus funkcinio rezultato grupėse, būtent spaudimų gradientas už stento sudaro didesnę dalį bendro FTR gradiento. Tai dar kartą patvirtina, kad funkciškai neefektyvios PKI atveju difuzinis pažeidimas už stento yra didesnis nei tiems pacientams, kuriems gaunamas geras ar optimalaus funkcinis rezultatas, o vien tik vainikinių arterijų angiografija nėra pakankamai jautrus tyrimas šiam pažeidimui nustatyti. Atsižvelgiant į minėtus radinius galima manyti, kad šiems pacientams net ir naujesnės kartos vaistais dengtais stentais nėra įmanoma pasiekti funkciškai optimalaus rezultato, nes angiografiškai santykinai sveikas segmentas distaliau stentuotos pažeidimo vietos iš tiesų yra difuziškai pažeistas aterosklerozės. Į šį klausimą galbūt padėtų atsakyti intrakraujagyslinio ultragarso arba optinės koherentinės tomografijos tyrimai, kuriais galima įvertinti distaliau stento liekanti aterosklerozinį pažeidimą bei paties stento spindį ir suprasti liekamojo spaudimų gradiento per stentą ir distaliau jo susidarymo mechanizmą. Apie šių tyrimų vertę naudojant ilgus stentus rašo ir Kang su bendradarbiais, kurie nustatė, kad implantavus > 28 mm

ilgio stentą apie 35 % atvejų tam tikros stento dalys lieka nepakankamai išsiplėtusios (124). Fearon su bendradarbiais taip pat teigia, kad FTR reikšmė $< 0,96$ iškart po atliktos PKI parodo, kad implantacijos metu stentas išsiplėtė nepakankamai, ir tai galima nustatyti intrakraujagyslinio ultragarsinio tyrimo būdu (125).

Mūsų duomenimis, vidutinis gradientas per stentą ilgesnių stentų grupėje (≥ 50 mm) yra didesnis nei 30–49 mm ilgio stentų grupėje (atitinkamai $0,07 \pm 0,03$ ir $0,04 \pm 0,03$). Šį skirtumą galbūt lemia ilgesniame stentuotame segmente padidėjusios šlyties jėgos, susijusios su padidėjusia nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių rizika, tačiau šiai hipotezei patvirtinti reikalingi didesnės apimties tyrimai, susiejantys funkcinį PKI rezultatą su klinikiniais įvykiais.

Daugumoje anksčiau atliktų tyrimų vainikinių arterijų angiografija buvo naudojama kaip pagrindinis PKI rezultato vertinimo metodas. Mūsų duomenimis, praėjus 9 mėnesiams po PKI, gydytos vainikinės arterijos restenozijų dažnis, nustatytas vainikinių arterijų angiografijos būdu, buvo 4,7 %. Šie duomenys panašūs į kitų tyrimų, atliktų su antros kartos vaistais dengtais stentais, duomenis (126). Tačiau po 9 mėnesių mes taip pat įvertinome kraujotaką matuodami FTR, ir jo duomenimis funkcinės restenozės dažnis siekė net 15,1 %. Matome, kad funkcinės restenozės dažnis yra daugiau kaip tris kartus didesnis už angiografinės restenozės dažnį, todėl tikėtina, kad naudojant vien tik angiografinį vertinimą didelei daliai pacientų reikšmingi vainikinių arterijų pažeidimai nėra diagnozuojami ir pakartotinių revaskuliarizacijų dažnis tyrimuose dažnai neatspindi tikros grįžtamąją miokardo išemiją patiriančių pacientų proporcijos. Tai ypač pasakytina apie atvejus, kai implantuojami ilgi vaistais dengti stentai. Tuomet funkcinis kraujotakos įvertinimas suteikia daugiau vertingos diagnostinės informacijos nei vainikinių arterijų angiografija.

Nors nustatyta, kad stento implantacijos metu naudojant intrakraujagyslinio ultragarso tyrimą galima pasiekti geresnį anatominį PKI rezultatą (didesnį minimalų spindžio diametrą stentuotame segmente), tačiau

nežinoma, kaip tai veikia funkcinį revaskuliarizacijos rezultatą, nes FTR minėtame tyrime po procedūros nebuvo vertintas. AVIO tyrime šis minimalaus spindžio diametro padidėjimas nepagerino ilgalaikių klinikinių rezultatų (127). Honda ir bendradarbių duomenimis, net ir naudojant intrakraujagyslinio ultragarso tyrimą PKI rezultatui optimizuoti, pakartotinių revaskuliarizacijų dažnis implantuojant ilgesnius kaip 50 mm antros kartos vaistais dengtus stentus yra 13,5 %, o 20–50 mm ilgio stentų grupėje – 7,2 % (18). Skirtingai, nei aprašyta šiuose dviejuose tyrimuose, Elgandy ir bendraautorių duomenimis, PKI metu naudojant intrakraujagyslinį ultragarsinį tyrimą, nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių dažnis yra mažesnis, nes sumažėja pakartotinių lėtinės miokardo išemijos nulemtų revaskuliarizacijų dažnis (128).

Reikia paminėti, kad didžioji dauguma mūsų tirtų pacientų, ypač UL-DES grupės, turėjo priekinės nusileidžiančiosios vainikinės arterijos pažeidimą. Tai galėjo daryti įtaką tyrimo rezultatams: priekinės nusileidžiančiosios vainikinės arterijos maitinamas širdies raumens plotas yra didžiausias, todėl pasiekti gerą funkcinį revaskuliarizacijos rezultatą yra sunkiau. Galima manyti, kad esant didesnei kitų vainikinių arterijų pažeidimų proporcijai funkcinis mūsų tyrimo revaskuliarizacijos rezultatas galėjo būti geresnis (2). Tačiau yra žinoma, kad priekinės nusileidžiančiosios vainikinės arterijos pažeidimai turi didžiausią įtaką paciento prognozei, todėl šie duomenys suteikia ypač naudingos klinikinės informacijos.

Nors nustatėme didelį funkcinės restenozės dažnį, dėl santykinai mažos tiriamųjų grupės sunku tiesiogiai įvertinti jos įtaką ilgalaikiams nepageidaujamiems klinikiniam įvykiams. Mūsų nustatytas pakartotinių gydytos kraujagyslės revaskuliarizacijų dažnis per dvejus metus po PKI siekė 8,1 %. Visos pakartotinės revaskuliarizacijos atliktos per pirmus 12 stebėjimo mėnesių. Pastebėta akivaizdi tendencija, kad daugiausia pakartotinių revaskuliarizacijų atlikta suplanuoto 9 mėnesių angiografinio ir funkcinio įvertinimo laikotarpiu. Per antrus stebėjimo metus pakartotinių gydytos kraujagyslės revaskuliarizacijų nebuvo visoje tiriamųjų grupėje. Nors nustatytas

pakartotinių revaskuliarizacijų dažnis yra kiek didesnis, nei buvo galima tikėtis pagal ankstesnius tyrimus, tačiau lyginant su tyrimais, kurie buvo atlikti su ilgais antros kartos vaistais dengtais stentais, duomenys yra panašūs (Honda ir bendradarbių duomenimis, pakartotinių revaskuliarizacijų dažnis implantuojant ilgesnius kaip 50 mm antros kartos vaistais dengtus stentus yra 13,5 %, o 20–50 mm ilgio stentų grupėje – 7,2 % (18)).

Ryšio tarp stentuoto segmento ilgio ir pakartotinių revaskuliarizacijų dažnio neradome. Šis ryšys buvo nustatytas daugelyje tyrimų, atliktų su pirmos kartos vaistais dengtais ir pliko metalo stentais, tačiau tyrimai su naujesnės kartos vaistais dengtais stentais patvirtina mūsų radinius (13, 14, 129).

Atlikę regresinę analizę nenustatėme nė vieno statistiškai reikšmingo pakartotinės revaskuliarizacijos prognostinio veiksnio, tačiau pastebėjome statistiškai nereikšmingą tendenciją, kad bifurkacinis pažeidimas (šansų santykis 3,44; 95 % pasikliaudies intervalas 0,59–20,15), susiklojantys stentai (šansų santykis 2,23; 95 % pasikliaudies intervalas 0,25–20,32), cukrinis diabetas (šansų santykis 1,93; 95 % pasikliaudies intervalas 0,32–11,62) gali būti susiję su padidėjusia pakartotinės revaskuliarizacijos rizika, o didesnis implantuoto stento diametras (šansų santykis 0,03; 95 % pasikliaudies intervalas 0,00–4,63) galbūt šią riziką mažina. Pakartotinės revaskuliarizacijos dažnis implantavus vieną arba kelis susiklojančius stentus buvo atitinkamai 4,5 % ir 9,6 %. Galima kelti hipotezę, kad stentų sanklotos vietoje dvigubas jų sluoksnis sukelia padidėjusią naujojo endotelio proliferaciją, dėl to išsivysto restenozė. Tirdamas pirmos kartos vaistais dengtus stentus šį fenomeną analizavo Raber su bendradarbiais. Jie nustatė, kad susiklojančių stentų grupėje tiek vėlyvas spindžio praradimas, tiek pakartotinės revaskuliarizacijos ir bendrai nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių dažnis yra didesnis (130). Kitaba su bendradarbiais, palyginę pirmos ir antros kartos vaistais dengtų susiklojančių stentų rezultatus, nustatė, kad implantavus susiklojančius antros kartos everolimusu dengtus stentus, nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių bei stento

trombozės dažnis yra mažesnis, palyginti su pirmos kartos vaistais dengtais stentais. Pakartotinės revaskuliarizacijos dažnis everolimusu, sirolimusu ir paklitakseliu dengtų stentų grupėse buvo atitinkamai 3,7 %, 9,1 % ir 11,7 % (131).

Tiriant pirmos kartos vaistais dengtus stentus nustatytas > 2 % vėlyvų stento trombozių dažnis (132). Mūsų tiriamųjų grupėje per dvejus metus nebuvo nė vienos stento trombozės. Žinant, kad mūsų tyrime vidutinis stentuoto segmento ilgis > 50 mm, galima teigti, kad antros ir naujesnės kartos stento ilgis nėra tiesiogiai susijęs su padidėjusia stento trombozės rizika ir yra saugi gydymo alternatyva. Saugumą patvirtina ir tai, kad po atliktos PKI per dvejų metų laikotarpį nė vienam iš tiriamųjų nebuvo nustatytas su gydyta kraujagysle susijęs miokardo infarktas.

Mūsų duomenimis, bendras nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių dažnis dvejų metų laikotarpiu buvo 29,7 %, tačiau didžiąją jų dalį sudarė su tiriamąja vainikine arterija nesusiję įvykiai (revaskuliarizacija, miokardo infarktas bei kardialinė mirtis). Tai gali būti aiškinama tuo, kad į tyrimą įtraukti toli pažengusia kelių vainikinių arterijų liga sergantys, daug gretutinių ligų turintys pacientai. Šių pacientų tikslingai neatsisakėme įtraukti į tyrimą, nes tokie tiriamieji geriau atspindi kasdienę klinikinę praktiką, o jiems atliekama revaskuliarizacija yra didžiausias intervencinės kardiologijos iššūkis.

6. Išvados

- Ligoniams, turintiems ilgus vainikinių arterijų pažeidimus, optimalus funkcinis revaskuliarizacijos rezultatas antros ir naujesnės kartos vaistais dengtais stentais pasiektas tik 12,2 % atvejų. Optimalaus funkcinio rezultato nepavyko pasiekti nė vienu atveju, kai stento ilgis buvo ≥ 50 mm.
- Iškart po atliktos PKI 10,8 % atvejų išlieka indukuojama išemija gydytos vainikinės arterijos srityje (FTR $\leq 0,8$).
- Per 9 mėn. laikotarpį po ilgų vainikinių arterijų pažeidimų PKI funkcinio restenozų dažnis yra daugiau kaip tris kartus didesnis nei angiografinių restenozų ir siekia 15,1 %.
- Per dvejų metų laikotarpį po PKI pakartotinių tiriamos vainikinės arterijos revaskuliarizacijų dažnis siekia 8,1 %, visos jos atliktos per pirmus 12 mėnesių.

7. Apibendrintos išvados klinikinei praktikai

- Esant difuzinei vainikinių arterijų ligai, ilgus vainikinių arterijų pažeidimus stentuojant antros ir naujesnės kartos vaistais dengtais stentais, daugeliu atveju funkcinis revaskuliarizacijos efektas nėra pakankamas.
- Ligoniams, turintiems ilgus vainikinių arterijų pažeidimus, ypač kai numatomas stento ilgis ≥ 50 mm, svarstyti kita gydymo taktika (chirurginė revaskuliarizacija atliekant aortokoronarinių jungčių operaciją arba medikamentinis gydymas).
- Įvertinus santykinai nedidelį koronarinių įvykių dažnį per dvejų metų laikotarpį, galima teigti, kad gydymas PKI būdu taikytinas didelės rizikos pacientams, kuriems negalima atlikti chirurginės revaskuliarizacijos.

- Siekiant optimizuoti revaskuliarizacijos rezultatą pacientams, sergantiems difuzine vainikinių arterijų liga, turėtų būti rutiniškai atliekamas frakcinio tėkmės rezervo tyrimas.

8. Literatūros saraksts

1. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NHJ, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI for Stable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25;371(13):1208–17.
2. Toth G, Hamilos M, Pyxaras S, Mangiacapra F, Nelis O, Vroey FD, et al. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J*. 2014 Oct 21;35(40):2831–8.
3. Park S-J, Ahn J-M, Park G-M, Cho Y-R, Lee J-Y, Kim W-J, et al. Trends in the outcomes of percutaneous coronary intervention with the routine incorporation of fractional flow reserve in real practice. *Eur Heart J*. 2013 Nov 14;34(43):3353–61.
4. Melikian N, De Bondt P, Tonino P, De Winter O, Wyffels E, Bartunek J, et al. Fractional Flow Reserve and Myocardial Perfusion Imaging in Patients With Angiographic Multivessel Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010 Mar;3(3):307–14.
5. Bruyne BD, Hersbach F, Pijls NHJ, Bartunek J, Bech J-W, Heyndrickx GR, et al. Abnormal Epicardial Coronary Resistance in Patients With Diffuse Atherosclerosis but ‘Normal’ Coronary Angiography. *Circulation*. 2001 Nov 13;104(20):2401–6.
6. Agarwal SK, Kasula S, Hacıoglu Y, Ahmed Z, Uretsky BF, Hakeem A. Utilizing Post-Intervention Fractional Flow Reserve to Optimize Acute Results and the Relationship to Long-Term Outcomes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 May 23;9(10):1022–31.
7. Pijls NHJ, Klauss V, Siebert U, Powers E, Takazawa K, Fearon WF, et al. Coronary Pressure Measurement After Stenting Predicts Adverse Events at Follow-Up A Multicenter Registry. *Circulation*. 2002 Jun 25;105(25):2950–4.
8. Johnson NP, Tóth GG, Lai D, Zhu H, Açar G, Agostoni P, et al. Prognostic Value of Fractional Flow Reserve: Linking Physiologic Severity to Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Oct 21;64(16):1641–54.
9. Bech GJ-W, De Bruyne B, Akasaka T, Lüstro F, Bonnier HJ, Koolen JJ, et al. Coronary pressure and FFR predict long-term outcome after PTCA. *Int J Cardiovasc Intervent*. 2001 Jun;4(2):67–76.
10. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of

Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 Jan 10;46(4):517–92.

11. Moreno R, Fernández C, Hernández R, Alfonso F, Angiolillo DJ, Sabaté M, et al. Drug-eluting stent thrombosis: Results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Mar 15;45(6):954–9.
12. Kastrati A, Elezi S, Dirschinger J, Hadamitzky M, Neumann F-J, Schömig A. Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol.* 1999 Jun 15;83(12):1617–22.
13. Habara S, Mitsudo K, Goto T, Kadota K, Fujii S, Yamamoto H, et al. The impact of lesion length and vessel size on outcomes after sirolimus-eluting stent implantation for in-stent restenosis. *Heart.* 2008 Jan 9;94(9):1162–5.
14. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *The Lancet.* 2007 Sep 21;370(9591):937–48.
15. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice M-C, et al. Safety and Efficacy of Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Coronary Stents. *N Engl J Med.* 2007 Mar 8;356(10):998–1008.
16. Choi IJ, Koh Y-S, Lim S, Kim JJ, Chang M, Kang M, et al. Impact of the Stent Length on Long-Term Clinical Outcomes Following Newer-Generation Drug-Eluting Stent Implantation. *Am J Cardiol.* 2014 Feb 1;113(3):457–64.
17. Claessen BE, Smits PC, Kereiakes DJ, Parise H, Fahy M, Kedhi E, et al. Impact of Lesion Length and Vessel Size on Clinical Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention With Everolimus- Versus Paclitaxel-Eluting Stents: Pooled Analysis From the SPIRIT (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) and COMPARE (Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice) Randomized Trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011 Nov;4(11):1209–15.
18. Honda Y, Muramatsu T, Ito Y, Sakai T, Hirano K, Yamawaki M, et al. Impact of ultra-long second-generation drug-eluting stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016 Feb 1;87(2):E44–53.

19. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update. *Circulation*. 2015 Jan 27;131(4):e29–322.
20. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet Lond Engl*. 2004 Sep 11;364(9438):937–52.
21. Wentzel JJ, Chatzizisis YS, Gijzen FJH, Giannoglou GD, Feldman CL, Stone PH. Endothelial shear stress in the evolution of coronary atherosclerotic plaque and vascular remodelling: current understanding and remaining questions. *Cardiovasc Res*. 2012 Nov 1;96(2):234–43.
22. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of Plaque Formation and Rupture. *Circ Res*. 2014 Jun 6;114(12):1852–66.
23. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized Low-Density Lipoprotein and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Jan 12;30(12):2311–6.
24. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell*. 2011 Apr 29;145(3):341–55.
25. Otsuka F, Yasuda S, Noguchi T, Ishibashi-Ueda H. Pathology of coronary atherosclerosis and thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016 Aug;6(4):396–408.
26. Otsuka F, Sakakura K, Yahagi K, Joner M, Virmani R. Has Our Understanding of Calcification in Human Coronary Atherosclerosis Progressed? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Jan 4;34(4):724–36.
27. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory Enlargement of Human Atherosclerotic Coronary Arteries. *N Engl J Med*. 1987 May 28;316(22):1371–5.
28. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol*. 2001 Sep;16(5):285–92.
29. Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart*. 1999 Jan 9;82(3):265–8.
30. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons From Sudden Coronary Death A Comprehensive Morphological

- Classification Scheme for Atherosclerotic Lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Jan 5;20(5):1262–75.
31. Otsuka F, Finn AV, Virmani R. Do vulnerable and ruptured plaques hide in heavily calcified arteries? *Atherosclerosis.* 2013 Jul 1;229(1):34–7.
 32. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Weber DK, Kutys R, Wight TN, et al. Differential Accumulation of Proteoglycans and Hyaluronan in Culprit Lesions Insights Into Plaque Erosion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 Jan 10;22(10):1642–8.
 33. Yahagi K, Davis HR, Arbustini E, Virmani R. Sex differences in coronary artery disease: Pathological observations. *Atherosclerosis.* 2015 Mar 1;239(1):260–7.
 34. Brown RA, Shantsila E, Varma C, Lip GYH. Epidemiology and pathogenesis of diffuse obstructive coronary artery disease: the role of arterial stiffness, shear stress, monocyte subsets and circulating microparticles. *Ann Med.* 2016 Jun 9;0(0):1–12.
 35. Davies MJ. Stability and Instability: Two Faces of Coronary Atherosclerosis. *Circulation.* 1996 Oct 15;94(8):2013–20.
 36. Sciascio GD, Patti G, Nasso G, Manzoli A, D'Ambrosio A, Abbate A. Early and long-term results of stenting of diffuse coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2000 Dec 1;86(11):1166–70.
 37. Ong ATL, Serruys PW, Mohr FW, Morice M-C, Kappetein AP, Holmes Jr. DR, et al. The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: Design, rationale, and run-in phase. *Am Heart J.* 2006 Jun;151(6):1194–204.
 38. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003 Aug 21;349(8):733–42.
 39. Le May MR, Labinaz M, Davies RF, Marquis J-F, Laramée LA, O'Brien ER, et al. Stenting versus thrombolysis in acute myocardial infarction trial (STAT). *J Am Coll Cardiol.* 2001 Mar 15;37(4):985–91.
 40. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet Lond Engl.* 2002 Sep 14;360(9336):825–9.
 41. García E, Elízaga J, Pérez-Castellano N, Serrano JA, Soriano J, Abeytua M, et al. Primary angioplasty versus systemic thrombolysis in

- anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Mar 1;33(3):605–11.
42. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, Henderson RA, Shaw TRD, Wheatley DJ, et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2005 Sep 10;366(9489):914–20.
 43. Spacek R, Widimský P, Straka Z, Jiresová E, Dvůrák J, Polásek R, et al. Value of first day angiography/angioplasty in evolving Non-ST segment elevation myocardial infarction: an open multicenter randomized trial. The VINO Study. *Eur Heart J*. 2002 Feb;23(3):230–8.
 44. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2007 Apr 12;356(15):1503–16.
 45. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, et al. Percutaneous Coronary Intervention Versus Optimal Medical Therapy in Stable Coronary Artery Disease A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012 Jan 8;5(4):476–90.
 46. Jensen LO, Maeng M, Kaltoft A, Thayssen P, Hansen HHT, Bøttcher M, et al. Stent thrombosis, myocardial infarction, and death after drug-eluting and bare-metal stent coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul 31;50(5):463–70.
 47. Kaltoft A, Jensen LO, Maeng M, Tilsted HH, Thayssen P, Bøttcher M, et al. 2-year clinical outcomes after implantation of sirolimus-eluting, paclitaxel-eluting, and bare-metal coronary stents: results from the WDHR (Western Denmark Heart Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2009 Feb 24;53(8):658–64.
 48. Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Bacchi Reggiani L, Smits PC, et al. Long-Term Safety of Drug-Eluting and Bare-Metal Stents: Evidence From a Comprehensive Network Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jun 16;65(23):2496–507.
 49. Stone GW, Hochman JS, Williams DO, Boden WE, Ferguson Jr. TB, Harrington RA, et al. Medical Therapy With Versus Without Revascularization in Stable Patients With Moderate and Severe Ischemia: The Case for Community Equipoise. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jan 12;67(1):81–99.
 50. Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery

Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2009 Mar 5;360(10):961–72.

51. Mohr FW, Morice M-C, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *The Lancet.* 2013 Mar 1;381(9867):629–38.
52. McNeil M, Buth K, Brydie A, MacLaren A, Baskett R. The impact of diffuseness of coronary artery disease on the outcomes of patients undergoing primary and reoperative coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007 Jan 5;31(5):827–33.
53. Shiono Y, Kubo T, Honda K, Katayama Y, Aoki H, Satogami K, et al. Impact of functional focal versus diffuse coronary artery disease on bypass graft patency. *Int J Cardiol.* 2016 Nov 1;222:16–21.
54. Schmitto JD, Kolat P, Ortmann P, Popov AF, Coskun KO, Friedrich M, et al. Early results of coronary artery bypass grafting with coronary endarterectomy for severe coronary artery disease. *J Cardiothorac Surg.* 2009 Sep 22;4:52.
55. Stavrou A, Gkiousias V, Kyprianou K, Dimitrakaki IA, Challoumas D, Dimitrakakis G. Coronary endarterectomy: The current state of knowledge. *Atherosclerosis.* 2016 Jun;249:88–98.
56. Myers PO, Tabata M, Shekar PS, Couper GS, Khalpey ZI, Aranki SF. Extensive endarterectomy and reconstruction of the left anterior descending artery: Early and late outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Jun;143(6):1336–40.
57. Binsalamah ZM, Al-Sarraf N, Chaturvedi RK, Alam A, Thalib L, Belley G, et al. Mid-Term Outcome and Angiographic Follow-Up of Endarterectomy of the Left Anterior Descending Artery in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *J Card Surg.* 2014 Jan 1;29(1):1–7.
58. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, et al. Angiographic Follow-up after Placement of a Self-Expanding Coronary-Artery Stent. *N Engl J Med.* 1991 Jan 3;324(1):13–7.
59. Hoffmann R, Mintz GS, Dussailant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, et al. Patterns and Mechanisms of In-Stent Restenosis. *Circulation.* 1996 Sep 15;94(6):1247–54.
60. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O’Shaughnessy C, et al. Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in

- Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. *N Engl J Med*. 2003 Oct 2;349(14):1315–23.
61. Morice M-C, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A Randomized Comparison of a Sirolimus-Eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Revascularization. *N Engl J Med*. 2002 Jun 6;346(23):1773–80.
 62. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *The Lancet*. 2004 Oct 23;364(9444):1519–21.
 63. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2006 Dec 1;27(23):2784–814.
 64. Ohya M, Kubo S, Kuwayama A, Miura K, Shimada T, Amano H, et al. Long-term (8-10 years) outcomes after biodegradable polymer-coated biolimus-eluting stent implantation. *Heart Br Card Soc*. 2017 Jan 17;
 65. Yamaji K, Räber L, Zanchin T, Spitzer E, Zanchin C, Pilgrim T, et al. Ten-year clinical outcomes of first-generation drug-eluting stents: the Sirolimus-Eluting vs. Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization (SIRTAX) VERY LATE trial. *Eur Heart J*. 2016 Dec 1;37(45):3386–95.
 66. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, et al. Everolimus-Eluting versus Paclitaxel-Eluting Stents in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2010 May 6;362(18):1663–74.
 67. Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, et al. Comparison of an Everolimus-Eluting Stent and a Paclitaxel-Eluting Stent in Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized Trial. *JAMA*. 2008 Apr 23;299(16):1903–13.
 68. Doyle B, Rihal CS, O’Sullivan CJ, Lennon RJ, Wiste HJ, Bell M, et al. Outcomes of Stent Thrombosis and Restenosis During Extended Follow-Up of Patients Treated With Bare-Metal Coronary Stents. *Circulation*. 2007 Nov 20;116(21):2391–8.
 69. Kim Y-H, Park S-W, Lee S-W, Park D-W, Yun S-C, Lee CW, et al. Sirolimus-Eluting Stent Versus Paclitaxel-Eluting Stent for Patients With Long Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2006 Nov 14;114(20):2148–53.
 70. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, et al. Safety and Efficacy of Drug-Eluting and Bare Metal Stents. *Circulation*. 2009 Jun 30;119(25):3198–206.

71. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Onuma Y. From metallic cages to transient bioresorbable scaffolds: change in paradigm of coronary revascularization in the upcoming decade? *Eur Heart J*. 2012 Jan 1;33(1):16–25.
72. Giacchi G, Ortega-Paz L, Brugaletta S, Ishida K, Sabaté M. Bioresorbable vascular scaffolds technology: current use and future developments. *Med Devices Auckl NZ*. 2016;9:185–98.
73. Onuma Y, Dudek D, Thuesen L, Webster M, Nieman K, Garcia-Garcia HM, et al. Five-Year Clinical and Functional Multislice Computed Tomography Angiographic Results After Coronary Implantation of the Fully Resorbable Polymeric Everolimus-Eluting Scaffold in Patients With De Novo Coronary Artery Disease: The ABSORB Cohort A Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 Oct;6(10):999–1009.
74. Stone GW, Gao R, Kimura T, Kereiakes DJ, Ellis SG, Onuma Y, et al. 1-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold in patients with coronary artery disease: a patient-level, pooled meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2016 Mar 26;387(10025):1277–89.
75. Chevalier B, Onuma Y, van Boven AJ, Piek JJ, Sabaté M, Helqvist S, et al. Randomised comparison of a bioresorbable everolimus-eluting scaffold with a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de novo native coronary artery lesions: the 2-year clinical outcomes of the ABSORB II trial. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2016 Oct 20;12(9):1102–7.
76. Toyota T, Morimoto T, Shiomi H, Yoshikawa Y, Yaku H, Yamashita Y, et al. Very Late Scaffold Thrombosis of Bioresorbable Vascular Scaffold: Systematic Review and a Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017 Jan 9;10(1):27–37.
77. Naganuma T, Latib A, Ielasi A, Panoulas VF, Sato K, Miyazaki T, et al. No more metallic cages: An attractive hybrid strategy with bioresorbable vascular scaffold and drug-eluting balloon for diffuse or tandem lesions in the same vessel. *Int J Cardiol*. 2014 Apr 1;172(3):618–9.
78. Ielasi A, Miyazaki T, Geraci S, Testa L, Abdel-Wahab M, Kawamoto H, et al. Hybrid strategy with a bioresorbable scaffold and a drug-coated balloon for diffuse coronary artery disease: the ‘no more metallic cages’ multicentre pilot experience. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2016 Apr;11(14):e1589–95.
79. Hultén E, Villines TC, Cheezum MK, Berman DS, Dunning A, Achenbach S, et al. Usefulness of Coronary Computed Tomography Angiography to Predict Mortality and Myocardial Infarction Among Caucasian, African and East Asian Ethnicities (from the CONFIRM

- [Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter] Registry). *Am J Cardiol.* 2013 Feb 15;111(4):479–85.
80. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, van 't Veer M, et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med.* 2009 Jan 15;360(3):213–24.
 81. Pijls N, De Bruyne B. Coronary pressure measurement and fractional flow reserve. *Heart.* 1998 Dec;80(6):539–42.
 82. Pijls NH, Son JA van, Kirkeeide RL, Bruyne BD, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* 1993 Apr 1;87(4):1354–67.
 83. Chilian WM. Coronary Microcirculation in Health and Disease. *Circulation.* 1997 Jan 21;95(2):522–8.
 84. Coronary Microvascular Dysfunction. *N Engl J Med.* 2007 May 31;356(22):2324–5.
 85. Pijls NHJ, de Bruyne B, Peels K, van der Voort PH, Bonnier HJRM, Bartunek J, et al. Measurement of Fractional Flow Reserve to Assess the Functional Severity of Coronary-Artery Stenoses. *N Engl J Med.* 1996 Jun 27;334(26):1703–8.
 86. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, Barbato E, Tonino PAL, Piroth Z, et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2012 Sep 13;367(11):991–1001.
 87. Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech J-W, van't Veer M, et al. Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis: 5-Year Follow-Up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007 May 29;49(21):2105–11.
 88. Petraco R, Sen S, Nijjer S, Echavarría-Pinto M, Escaned J, Francis DP, et al. Fractional Flow Reserve–Guided Revascularization: Practical Implications of a Diagnostic Gray Zone and Measurement Variability on Clinical Decisions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013 Mar;6(3):222–5.
 89. van de Hoef TP, Meuwissen M, Escaned J, Davies JE, Siebes M, Spaan JAE, et al. Fractional flow reserve as a surrogate for inducible myocardial ischaemia. *Nat Rev Cardiol.* 2013 Aug;10(8):439–52.

90. Hoef TP van de, Nolte F, Rolandi MC, Piek JJ, Wijngaard JPHM van den, Spaan JAE, et al. Coronary pressure-flow relations as basis for the understanding of coronary physiology. *J Mol Cell Cardiol.* 2012 Apr 1;52(4):786–93.
91. Kobayashi Y, Tonino PAL, Bruyne BD, Yang H-M, Lim H-S, Pijls NHJ, et al. The impact of left ventricular ejection fraction on fractional flow reserve: Insights from the FAME (Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) trial. *Int J Cardiol.* 2016 Feb 1;204:206–10.
92. Baptista SB, Raposo L, Santos L, Ramos R, Calé R, Jorge E, et al. Impact of Routine Fractional Flow Reserve Evaluation During Coronary Angiography on Management Strategy and Clinical Outcome One-Year Results of the POST-IT Multicenter Registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016 Jan 7;9(7):e003288.
93. Mamas MA, Horner S, Welch E, Ashworth A, Millington S, Fraser D, et al. Resting Pd/Pa measured with intracoronary pressure wire strongly predicts fractional flow reserve. *J Invasive Cardiol.* 2010 Jun;22(6):260–5.
94. Kwon T-G, Matsuzawa Y, Li J, Aoki T, Guddeti RR, Widmer RJ, et al. Clinical usefulness of nonhyperemic baseline Pd/Pa as a hybrid baseline Pd/Pa-fractional flow reserve strategy. *Coron Artery Dis.* 2015 Jan;26(1):49–55.
95. Baile EM, Paré PD, D'yachkova Y, Carere RG. Effect of contrast media on coronary vascular resistance: contrast-induced coronary vasodilation. *Chest.* 1999 Oct;116(4):1039–45.
96. Bruyne BD, Pijls NHJ, Barbato E, Bartunek J, Bech J-W, Wijns W, et al. Intracoronary and Intravenous Adenosine 5'-Triphosphate, Adenosine, Papaverine, and Contrast Medium to Assess Fractional Flow Reserve in Humans. *Circulation.* 2003 Apr 15;107(14):1877–83.
97. Leone AM, Scalone G, De Maria GL, Tagliaferro F, Gardi A, Clemente F, et al. Efficacy of contrast medium induced Pd/Pa ratio in predicting functional significance of intermediate coronary artery stenosis assessed by fractional flow reserve: insights from the RINASCI study. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 2015 Aug;11(4):421–7.
98. Sen S, Escaned J, Malik IS, Mikhail GW, Foale RA, Mila R, et al. Development and Validation of a New Adenosine-Independent Index of Stenosis Severity From Coronary Wave-Intensity Analysis: Results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Apr 10;59(15):1392–402.

99. Sen S, Asrress KN, Nijjer S, Petraco R, Malik IS, Foale RA, et al. Diagnostic Classification of the Instantaneous Wave-Free Ratio Is Equivalent to Fractional Flow Reserve and Is Not Improved With Adenosine Administration: Results of CLARIFY (Classification Accuracy of Pressure-Only Ratios Against Indices Using Flow Study). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Apr 2;61(13):1409–20.
100. Nijjer SS, Sen S, Petraco R, Sachdeva R, Cuculi F, Escaned J, et al. Improvement in coronary haemodynamics after percutaneous coronary intervention: assessment using instantaneous wave-free ratio. *Heart*. 2013 Jan 12;99(23):1740–8.
101. Westerhof N, Segers P, Westerhof BE. Wave Separation, Wave Intensity, the Reservoir-Wave Concept, and the Instantaneous Wave-Free Ratio Presumptions and Principles. *Hypertension*. 2015 Jan 7;66(1):93–8.
102. Johnson NP, Kirkeeide RL, Asrress KN, Fearon WF, Lockie T, Marques KMJ, et al. Does the Instantaneous Wave-Free Ratio Approximate the Fractional Flow Reserve? *J Am Coll Cardiol*. 2013 Apr 2;61(13):1428–35.
103. Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP, Mitchell JD, Villines TC. Prognostic Value of Cardiac Computed Tomography Angiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Mar 8;57(10):1237–47.
104. Meijboom WB, Van Mieghem CAG, van Pelt N, Weustink A, Pugliese F, Mollet NR, et al. Comprehensive Assessment of Coronary Artery Stenoses: Computed Tomography Coronary Angiography Versus Conventional Coronary Angiography and Correlation With Fractional Flow Reserve in Patients With Stable Angina. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug 19;52(8):636–43.
105. Koo B-K, Erglis A, Doh J-H, Daniels DV, Jegere S, Kim H-S, et al. Diagnosis of Ischemia-Causing Coronary Stenoses by Noninvasive Fractional Flow Reserve Computed From Coronary Computed Tomographic Angiograms: Results From the Prospective Multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 1;58(19):1989–97.
106. Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational Fluid Dynamics Applied to Cardiac Computed Tomography for Noninvasive Quantification of Fractional Flow Reserve: Scientific Basis. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 4;61(22):2233–41.
107. Curzen NP, Nolan J, Zaman AG, Nørgaard BL, Rajani R. Does the Routine Availability of CT-Derived FFR Influence Management of Patients

- With Stable Chest Pain Compared to CT Angiography Alone?: The FFRCT RIPCORT Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Oct;9(10):1188–94.
108. Bettencourt N, Chiribiri A, Schuster A, Ferreira N, Sampaio F, Pires-Morais G, et al. Direct Comparison of Cardiac Magnetic Resonance and Multidetector Computed Tomography Stress-Rest Perfusion Imaging for Detection of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Mar 12;61(10):1099–107.
109. Sørgaard MH, Kofoed KF, Linde JJ, George RT, Rochitte CE, Feuchtner G, et al. Diagnostic accuracy of static CT perfusion for the detection of myocardial ischemia. A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Comput Tomogr* [Internet]. [cited 2016 Nov 10]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1934592516302349>
110. Rieber J, Jung P, Erhard I, Koenig A, Hacker M, Schiele TM, et al. Comparison of pressure measurement, dobutamine contrast stress echocardiography and SPECT for the evaluation of intermediate coronary stenoses. The COMPRESS trial. *Int J Cardiovasc Intervent*. 2004;6(3–4):142–7.
111. Bartunek J, Marwick TH, Rodrigues ACT, Vincent M, Van Schuerbeeck E, Sys SU, et al. Dobutamine-induced wall motion abnormalities: Correlations with myocardial fractional flow reserve and quantitative coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 1996 May 1;27(6):1429–36.
112. Zagatina A, Zhuravskaya N. The additive prognostic value of coronary flow velocity reserve during exercise echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Aug 7;
113. Förster S, Rieber J, Ubleis C, Weiss M, Bartenstein P, Cumming P, et al. Tc-99m sestamibi single photon emission computed tomography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease: a comparison with quantitative coronary angiography and fractional flow reserve. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010 Feb;26(2):203–13.
114. Waksman R, Legutko J, Singh J, Orlando Q, Marso S, Schloss T, et al. FIRST: Fractional Flow Reserve and Intravascular Ultrasound Relationship Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Mar 5;61(9):917–23.
115. Kang S-J, Ahn J-M, Song H, Kim W-J, Lee J-Y, Park D-W, et al. Usefulness of Minimal Luminal Coronary Area Determined by Intravascular Ultrasound to Predict Functional Significance in Stable and Unstable Angina Pectoris. *Am J Cardiol*. 2012 Apr 1;109(7):947–53.

116. D'Ascenzo F, Barbero U, Cerrato E, Lipinski MJ, Omedè P, Montefusco A, et al. Accuracy of intravascular ultrasound and optical coherence tomography in identifying functionally significant coronary stenosis according to vessel diameter: A meta-analysis of 2,581 patients and 2,807 lesions. *Am Heart J*. 2015 May;169(5):663–73.
117. Seike F, Uetani T, Nishimura K, Iio C, Kawakami H, Fujimoto K, et al. Correlation Between Quantitative Angiography–Derived Translesional Pressure and Fractional Flow Reserve. *Am J Cardiol*. 2016 Oct 15;118(8):1158–63.
118. Sharif F, Trana C, Muller O, De Bruyne B. Practical tips and tricks for the measurement of fractional flow reserve. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010 Dec 1;76(7):978–85.
119. Moussa ID, Klein LW, Shah B, Mehran R, Mack MJ, Brilakis ES, et al. Consideration of a New Definition of Clinically Relevant Myocardial Infarction After Coronary Revascularization: An Expert Consensus Document From the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 22;62(17):1563–70.
120. Sarno G, Lagerqvist B, Fröbert O, Nilsson J, Olivecrona G, Omerovic E, et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J*. 2012 Mar 1;33(5):606–13.
121. Leesar MA, Satran A, Yalamanchili V, Helmy T, Abdul-Waheed M, Wongpraparut N. The impact of fractional flow reserve measurement on clinical outcomes after transradial coronary stenting. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2011 Dec;7(8):917–23.
122. Klauss V, Erdin P, Rieber J, Leibig M, Stempfle H-U, König A, et al. Fractional flow reserve for the prediction of cardiac events after coronary stent implantation: results of a multivariate analysis. *Heart*. 2005 Jan 2;91(2):203–6.
123. Veer M van't, Pijls NHJ, Aarnoudse W, Koolen JJ, Vosse FN van de. Evaluation of the haemodynamic characteristics of drug-eluting stents at implantation and at follow-up. *Eur Heart J*. 2006 Aug 1;27(15):1811–7.
124. Kang S-J, Mintz GS, Park D-W, Lee S-W, Kim Y-H, Lee CW, et al. Mechanisms of In-Stent Restenosis After Drug-Eluting Stent Implantation Intravascular Ultrasound Analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011 Jan 2;4(1):9–14.
125. Fearon WF, Luna J, Samady H, Powers ER, Feldman T, Dib N, et al. Fractional Flow Reserve Compared With Intravascular Ultrasound

- Guidance for Optimizing Stent Deployment. *Circulation*. 2001 Oct 16;104(16):1917–22.
126. Raungaard B, Jensen LO, Tilsted H-H, Christiansen EH, Maeng M, Terkelsen CJ, et al. Zotarolimus-eluting durable-polymer-coated stent versus a biolimus-eluting biodegradable-polymer-coated stent in unselected patients undergoing percutaneous coronary intervention (SORT OUT VI): a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. 2015 Apr 24;385(9977):1527–35.
 127. Chieffo A, Latib A, Caussin C, Presbitero P, Galli S, Menozzi A, et al. A prospective, randomized trial of intravascular-ultrasound guided compared to angiography guided stent implantation in complex coronary lesions: The AVIO trial. *Am Heart J*. 2013 Jan;165(1):65–72.
 128. Elgendy IY, Mahmoud AN, Elgendy AY, Bavry AA. Outcomes With Intravascular Ultrasound-Guided Stent Implantation: A Meta-Analysis of Randomized Trials in the Era of Drug-Eluting Stents. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016 Apr;9(4):e003700.
 129. Smits PC, Vlachoianis GJ, McFadden EP, Royards K-J, Wassing J, Joesoef KS, et al. Final 5-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial of Everolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice: The COMPARE Trial (A Trial of Everolimus-Eluting Stents and Paclitaxel Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Aug 17;8(9):1157–65.
 130. Räber L, Jüni P, Löffel L, Wandel S, Cook S, Wenaweser P, et al. Impact of Stent Overlap on Angiographic and Long-Term Clinical Outcome in Patients Undergoing Drug-Eluting Stent Implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 23;55(12):1178–88.
 131. Kitabata H, Loh JP, Pendyala LK, Badr S, Dvir D, Barbash IM, et al. Safety and Efficacy Outcomes of Overlapping Second-Generation Everolimus-Eluting Stents Versus First-Generation Drug-Eluting Stents. *Am J Cardiol*. 2013 Oct 15;112(8):1093–8.
 132. Kufner S, Byrne RA, Valeskini M, Schulz S, Ibrahim T, Hoppmann P, et al. Five-year outcomes from a trial of three limus-eluting stents with different polymer coatings in patients with coronary artery disease: final results from the ISAR-TEST 4 randomised trial. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2016 Mar 20;11(12):1372–9.