

VILNIAUS UNIVERSITETAS

GRETA BURNEIKAITĖ

MIOKARDO SMŪGINĖS BANGOS
TERAPIJOS VEIKSMINGUMAS ASMENIMS,
SERGANTIEMS STABILIA KRŪTINĖS ANGINA:
ATSITIKTINIŲ IMČIŲ, TRIGUBAI AKLAS,
IMITACINĖS PROCEDŪROS
KONTROLIUOJAMAS TYRIMAS

Daktaro disertacijos santrauka

Biomedicinos mokslai, Medicina (06 B)

Vilnius, 2017

Disertacija rengta 2012–2016 metais Vilniaus universitete, Širdies ir kraujagyslių ligų katedroje

Mokslinė vadovė – prof. dr. Jelena Čelutkienė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B).

Mokslinis konsultantas – prof. habil. dr. Aleksandras Laucevičius (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B).

Disertacija ginama viešame disertacijos Gynimo tarybos posėdyje

Pirmininkas – prof. dr. Algirdas Utkus (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B).

Nariai:

Prof. dr. Thomas F. Lüscher (Ciuricho universitetinė ligoninė, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B);

Prof. dr. Aušra Kavoliūnienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B);

Prof. dr. Vytautas Kasiulevičius (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B);

Prof. dr. Jolanta Dadonienė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B).

Disertacija bus ginama viešame disertacijos Gynimo tarybos posėdyje 2017 m. rugsėjo 22 d. 14 val. VŠĮ VUL Santaros klinikų Konferencijų salėje.

Adresas: Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius, Lietuva.

Disertacijos santrauka išsiuntinėta 2017 m. rugpjūčio 22 d.

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje ir VU interneto svetainėje adresu: www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius.

VILNIUS UNIVERSITY

GRETA BURNEIKAITĖ

EFFICACY OF EXTRACORPOREAL
SHOCKWAVE MYOCARDIAL
REVASCULARIZATION THERAPY IN PATIENTS
WITH STABLE ANGINA PECTORIS:
THE RANDOMIZED, TRIPLE-BLIND,
SHAM PROCEDURE CONTROLLED STUDY

Summary of Doctoral dissertation

Biomedical sciences, Medicine (06 B)

Vilnius, 2017

The doctoral dissertation was prepared during the period of 2012-2016 at the Clinic of Heart and Vascular Diseases of Vilnius University, Lithuania.

Scientific supervisor – Prof., Dr. Jelena Čelutkienė (Vilnius University, Biomedical sciences, Medicine – 06B).

Scientific consultant – Prof., Dr. Habil. Aleksandras Laucevičius (Vilnius University, Biomedical sciences, Medicine – 06B).

The dissertation will be defended at the Scientific Council of Vilnius University:

Chairman – Prof. Dr. Algirdas Utkus (Vilnius University, Biomedical sciences, Medicine – 06B).

Members:

Prof. Dr. Thomas F. Lüscher (University Hospital Zurich, Biomedical sciences, Medicine – 06B).

Prof. Dr. Aušra Kavoliūnienė (Lithuanian university of health sciences, Biomedical sciences, Medicine – 06B)

Prof. Dr. Vytautas Kasiulevičius (Vilnius University, Biomedical sciences, Medicine – 06B)

Prof. Dr. Jolanta Dadonienė (Vilnius University, Biomedical sciences, Medicine – 06B)

The dissertation will be defended at open session of the Medical Research Council on the 22th of September 2017, at 2 PM, in the Conference Hall of Vilnius University Hospital Santaros klinikos. Address Santariškių str. 2, Vilnius, Lithuania.

The summary of the doctoral dissertation was sent on 22th of August 2017.

The doctoral dissertation is available at Vilnius University Library and Vilnius University website: www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius.

TURINYS

SANTRUMPOS	7
1. ĮVADAS	8
1.1 Tyrimo hipotezė	10
1.2 Tyrimo tikslai	11
1.3 Tyrimo naujumas	11
1.4 Ginamieji teiginiai	13
2. METODAI	14
2.1 Sisteminė apžvalga ir metanalizė	14
2.2 Klinikinio tyrimo dizainas	15
3. REZULTATAI	20
3.1 Sisteminė apžvalga ir metanalizė	20
3.1.1 Tyrimų charakteristikos ir pacientų populiacija	20
3.1.2 Miokardo smūginės bangos poveikis klinikiniams parametrams	23
3.1.3 Miokardo smūginės bangos poveikio fizinio krūvio tolerancijai metaanalizė	23
3.1.4 Miokardo smūginės bangos poveikis kairiojo skilvelio funkcijai	26
3.1.5 Miokardo smūginės bangos poveikis miokardo perfuzijai	26
3.1.6 Miokardo smūginės bangos poveikis angiogenezės žymenims	26
3.1.7 Šališkumo vertinimas	26
3.2 Atsitiktinių imčių, trigubai aklo, imitacine procedūra kontroliuojamo tyrimo rezultatai	27
3.2.1 Klinikinės ir funkcinės būklės pradinio vertinimo charakteristikos	28

3.2.2	Krūvio EKG testo rezultatai	30
3.2.3	Gyvenimo kokybės ir funkcinės būklės pokyčiai	33
3.2.4	Kairiojo skilvelio morfometrinių ir funkcinių parametru pokyčiai echokardioskopijos metu	34
3.2.5	Neinvazinių vaizdinių krūvio tyrimų rezultatai	34
3.2.5.1	Miokardo išemijos dinamika, vertinta dobutamino krūvio echokardiografiniu tyrimu	36
3.2.6.2	Miokardo išemijos dinamika, įvertinta vieno fotono emisijos kompiuterinės tomografijos tyrimu	38
3.2.5.3	Miokardo išemijos ir KS dydžio bei funkcijos dinamika, tiriant širdies magnetinio rezonanso tyrimo metu	39
3.2.6	Klinikinio tyrimo gydymo poveikių apibendrinimas	41
4.	DISKUSIJA	42
5.	IŠVADOS	44
6.	PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	45
7.	LITERATŪROS ŠALTINIAI	46
8.	PRIEDAI	54
8.1	Leidimai	54
8.2	Publikacijos disertacijos tema	55

SANTRUMPOS

AKF	–	Angiotenziną konvertuojantis fermentas
ARB	–	Angiotenzino II receptorių blokatorius
VAAJSO	–	vainikinių arterijų apeinamųjų jungčių suformavimo operacija
CCS	–	Kanados širdies ir kraujagyslių draugija
eAOS	–	endotelio azoto oksido sintazė
EKD	–	Europos kardiologų draugija
IF	–	išstūmio frakcija
ISK	–	išorinė sustiprinta kontrapulsacija
IQR	–	tarpkvartilinis skirtumas
KA	–	krūtinės angina
KEAV	–	kraujagyslių endotelio augimo veiksnys
KS	–	kairysis skilvelis
KŠL	–	koronarinė širdies liga
MSBT	–	miokardo smūginės bangos terapija
MRT	–	magnetinio rezonanso tomografija
NYHA	–	Niujorko širdies asociacija
NSS	–	nugaros smegenų stimuliacija
OMG	–	optimalus medikamentinis gydymas
PET	–	pozitronų emisijos tomografija
PI	–	95% pasikliautinasis intervalas
PKI	–	perkutaninė intervencija
PLBA	–	proliferuojančių ląstelių branduolio antigenas
SAK	–	Sietlo anginos klausimynas
SB	–	smūginė banga
SID	–	sistolinė išilginė deformacija
SJBB	–	sienelių judėjimo bendras balas
SJBI	–	sienelės judesio balo indeksas
SJBS	–	sienelės judesio balo skirtumas
SKB	–	suminis krūvio balas
SVS	–	standartizuotas vidutinis skirtumas
SN	–	standartinis nuokrypis
SRR	–	suminis ramybės balas
SBS	–	suminių balų skirtumas
VFEKT	–	vieno fotono emisijos kompiuterinės tomografija
VUL SK	–	Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

1. ĮVADAS

Per pastaruosius du dešimtmečius mirčių skaičius nuo širdies ir kraujagyslių ligų sumažėjo maždaug 20% Jungtinėse Amerikos Valstijose [1] ir daugelyje Europos šalių [2]. Šiuolaikinis medikamentinis gydymas bei tradiciniai revaskulizacijos metodai, apimantys vainikinių arterijų apeinamųjų jungčių suformavimo operaciją (VAAJSO) ir perkutanines koronarines intervencijas (PKI), ženkliai pagerino pacientų, sergančių koronarine širdies liga (KŠL), išgyvenamumą ir gyvenimo kokybę. Tačiau nepaisant taikomų prevencijos priemonių ir pažengusių gydymo metodų, krūtinės angina (KA) išlieka reikšminga klinicine problema - apie 14% pacientų patiria besikartojančius anginos priepuolius, jiems nustatoma miokardo išemija [3-4]. Daugumai šių pacientų vainikinėse arterijose nustatomi difuziniai aterosklerotiniai pakitimai, todėl perkutanines koronarines intervencijas atlikti sudėtinga, o vainikinių arterijų apeinamųjų jungčių suformavimo operacijos tokiais atvejais mažai veiksmingos, nes recipientinė kraujagyslė yra mažo spindžio ir menkos kokybės. Didžiajai daliai šių pacientų jau yra atliktos viena ar daugiau PKI procedūros ir / arba VAAJSO, po kurių veniniai šuntai susiaurėjo ar užsikimšo, o arteriniai šuntai liko atviri. Pakartotinės VAAJSO rizika yra didesnė, nei pirmosios, ypač tuomet, kai pacientas yra vyresnio amžiaus ir serga gretutinėmis ligomis, pvz., lėtine inkstų liga ar diabetu. Be to, operacijos metu gali būti pažeistas funkcionuojantis arterinis šuntas. Europos kardiologų draugijos (EKD) darbo grupės pranešime [5] *refrakterinė krūtinės angina* apibrėžiama kaip lėtinė būklė, kuriai būdinga krūtinės angina (išliekanti ilgiau nei 3 mėnesius), dėl nepakankamo miokardo aprūpinimo krauju sergant KŠL, kai skiriamas optimalus medikamentinis gydymas, o revaskulizacija netaikytina. Tokių pacientų gydymas - didelis iššūkis kardiologams, nes gydymo galimybės yra ribotos.

Dėl šios priežasties labai svarbu ieškoti alternatyvių gydymo metodų pažengusiai koronarinei širdies ligai gydyti. Pacientų su refrakterine KA gydymui pasiūlyti nauji vaistai, tokie kaip ranolazinas [6] ir ivabradinas [7]. Ta-

čiau, net ir skiriant šiuos naujus preparatus, daliai pacientų kartojasi krūtinės angina, kas ženkliai pablogina jų gyvenimo kokybę. Kiti miokardo perfuziją gerinantys ir KA simptomus mažinantys gydymo metodai – tai išorinė sustiprinta kontrapulsacija (ISK) [8] ir nugaros smegenų stimuliacija (NSS) [9]. Šių gydymo metodų taikymas ilgai užtrunka, daugeliu atvejų jų taikyti negalima dėl kontraindikacijų, o neseniai atliktuose atsitiktinių imčių tyrimuose šių metodikų nauda nebuvo patikimai įrodyta [10-11]. Tiriama ir tokie eksperimentiniai gydymo metodai kaip transmiokardinė lazerinė revaskulizacija [12], angiogenezę skatinančių baltymų [13] ar juos koduojančių genetinių vektorių [14] infuzijos į miokardą ar vainikines arterijas bei gydymas kamieninėmis ląstelėmis [15-16]. Apibendrinant kelių tyrimų duomenis pasirodė, kad transmiokardinė lazerinė revaskulizacija nėra saugi, o regeneracinio gydymo metodai yra invaziniai, brangūs, o jų klinikinis veiksmingumas dar turi būti įrodytas.

Miokardo smūginės bangos terapijos (MSBT) metodas pagrįstas mechaniniu žemo dažnio ultragarso bangos angiogenezę stimuliuojančiu poveikiu. Keliuose tyrimuose nustatyta, kad veikiant smūginei bangai didėja endotelio azoto oksido sintazės (eAOS) išsiskyrimas endotelio ląstelėse, kas sąlygoja vazodilataciją, taip pat stimuliuojama kraujagyslių endotelio augimo veiksnio (KEAV) bei proliferuojančių ląstelių branduolio antigeno (PLBA) išsiskyrimas [17-19]. Klinikiniuose tyrimuose patvirtintas MSBT metodo veiksmingumas ir saugumas pacientams su refrakterine KA [20-23]. Po gydymo kurso pacientai pastebi ženklų simptomų palengvėjimą, mažesnę nitroglicerino suvartojimo poreikį, ir nustatomas krūtinės anginos klasės sumažėjimas bei gyvenimo kokybės pagerėjimas, vertinant pagal Sietlo anginos klausimyną (SAK). Krūvio mėginiai rodo didesnę fizinio krūvio toleranciją ir miokardo perfuzijos pagerėjimą, įvertintą vieno fotono emisijos kompiuterinės tomografijos (VFEKT) tyrimu. Vilniaus universiteto Širdies ir kraujagyslių ligų klinikoje Zuožienė, Laucevičius pritaikė kelis vaizdinius tyrimus MSBT efekto vertinimui (magnetinio rezonanso, krūvio echokardiografijos tyrimus ir VFEKT) ir pademonstravo, kad po taikyto gydymo MSBT 31 proc. pacientų

pagerėjo KS išstūmio frakcija, lokali inotropija pagerėjo 56 proc. pacientų, miokardo perfuzijos krūvio metu pagerėjimas stebėtas 75 proc. pacientų, tačiau studijoje nebuvo kontrolinės grupės [24].

Klinikinio MSBT pritaikymo galimybės moksliniuose tyrimuose vertinamos nuo 1999, kiekvienais metais publikuojami kelių naujų studijų rezultatai. Publikuota 2011 m. Garcia ir bendradarbių apžvalga [25] rodo, kad MSBT yra potencialiai veiksmingas neinvazinis gydymo metodas KŠL gydyti, tačiau šioje srityje trūksta aukšto metodologinio lygio tyrimų, nes daugelis atliktų yra mažos imties, vienos tiriamųjų grupės, vieno centro, o gauti įrodymai yra žemos ar vidutinės kokybės. Todėl siekiant išsamiai apibendrinti randamus literatūroje duomenis ir gauti svarių metodo efektyvumo įrodymų, mes pirmiausia atlikome sistemingą apžvalgą ir metaanalizę, o tuomet įvykdėme prospektyvinį, atsitiktinių imčių, trigubai akla, imitacinės procedūros kontroliuojamą, tinkamos statistinės galios, daugiacentrį klinikinį tyrimą.

Šio darbo tikslas – įvertinti MSBT poveikį fizinio krūvio tolerancijai, krūtinės anginos simptomams, miokardo kontrakcijai ir perfuzijai krūvio mėginių metu pacientams, sergantiems koronarine širdies liga su objektyviais tyrimo metodais nustatyta miokardo išemija, kurie patiria krūtinės anginos simptomus nepaisant skiriamo optimalaus medikamentinio gydymo, kai negali būti taikomos tradicinės revaskulizacinės procedūros.

1.1 Tyrimo hipotezė

Miokardo smūginės bangos terapijos taikymas, pridėtas prie optimalaus medikamentinio gydymo, papildomai mažina krūtinės anginos simptomus, pagerina fizinio krūvio toleranciją ir sumažina miokardo išemiją krūvio metu, tiriant miokardo perfuziją ir kontrakciją vaizdiniais tyrimais, pacientams, sergantiems stabilia KŠL.

1.2 Tyrimo tikslai:

- 1) Įvertinti MSBT efektyvumo įrodymų lygmenį publikuotuose kliniki-
niuose tyrimuose:
 - a) Atlikti sisteminę literatūros apžvalgą, apimančią šališkumo rizikos
analizę;
 - b) Atlikti MSBT poveikio fizinio krūvio tolerancijai metaanalizę;
- 2) Atlikti atsitiktinių imčių, trigubai aklą, imitacinės procedūros kontro-
liuojamą MSBT veiksmingumo tyrimą pacientams, sergantiems stabi-
lia KA.

Pagrindinė vertinamoji tyrimo baigtis – fizinio krūvio tolerancijos po-
kytis pridėdant MSBT prie optimalaus medikamentinio gydymo;

Antrinės vertinamosios tyrimo baigtys:

- MSBT poveikis bendrai ir lokaliai miokardo kontraktilinei funkci-
jai krūvio metu;
- MSBT poveikis miokardo perfuzijai krūvio metu;
- MSBT poveikis gyvenimo kokybei ir krūtinės anginos simptomati-
kai.

1.3 Tyrimo naujumas

Iki šiol jau atlikta nemažai tyrimų, vertinančių smūginės bangos terapijos efektyvumą asmenims, sergantiems stabilia krūtinės angina ar širdies nepa-
kankamumu. Tačiau MSBT veiksmingumas yra grindžiamas duomenimis,
gautais iš mažos apimties, nekontroliuojamų, vienacentrių ar stebimųjų klini-
kinių studijų, ir trūksta apibendrintų rezultatų iš sisteminių apžvalgų ar me-
taanalizių. Įtikinamų įrodymų trūkumas neleidžia šiai dienai sudaryti prakti-
nių rekomendacijų miokardo smūginės bangos terapijos taikymui klinikinėje
praktikoje. Todėl siekiant užpildyti šią žinių spragą mes atlikome publikuotų
tyrimų sisteminę apžvalgą ir metaanalizę, o taip pat naują atsitiktinių imčių,
imitacinės procedūros kontroliuojamą tyrimą.

Pradiniame darbo etape elektroninėse duomenų bazėse surinkti ir išanalizuoti MSBT klinikinio veiksmingumo pacientams su stabilia KŠL tyrimai, kuriuose įvertinti ir esamų įrodymų kokybė bei stiprumas. Mūsų sisteminė apžvalga skiriasi nuo Garcia 2011 m. [25] ir Wang 2015 m. [26] publikuotų straipsnių didesniu įtrauktų tyrimų skaičiumi (maksimaliai atrinkome nuo 1999 m. iki 2016 m. atliktas ir anglų kalba publikuotas studijas), analizės sistemingumu, metodologinių aspektų ir šališkumo rizikos vertinimu atsitiktinių imčių tyrimuose. Į meta-analizę įtraukėme tyrimus su vienoda klinicine indikacija ir vieningu gydymo protokolu.

Gautais apžvalgos rezultatais pagrįstas naujas atsitiktinių imčių, imitacine procedūra kontroliuojamas klinikinis tyrimas. Mūsų tyrimas suplanuotas, atsižvelgiant į 2010 metais išleistus jungtinius klinikinių tyrimų rezultatų paskelbimo standartus (*angl. consolidated standards of reporting trials, CONSORT*) [27] kaip prospektyvinis, trigubai aklas tyrimas, atliktas dviejuose tyrimų centruose. Šio tyrimo daugiacentriškumas sumažina rezultatų šališkumo tikimybę, kuri yra neišvengiama tyrimą atliekant tik viename centre. Pirmą kartą MSBT poveikis miokardo perfuzijai, kontrakcijai ir deformacijos parametrams tiriamas atsitiktinių imčių klinikiniam tyrimo, pasitelkiant kelis vaizdinius išemijos vertinimo metodus. Unikalu yra tai, kad šiame tyrimo panaudotas specifinis simuliacinis aplikatorius, kurio išvaizda ir veikimas imituoja aktyvų aplikatorių.

Priemonės, kurių ėmėmes aukšties metodikos reikalavimams užtikrinti, įtraukė ne tik daugiacentriškumą ir simuliacinį aplikatorių, bet ir profesionaliai paruoštą atsitiktinių imčių seką, kuri buvo žinoma tik pagrindiniam tyrėjui, pilną duomenų pateikimą ir tyrėjų, atskirai vykdžiusių pacientų įtraukimo, krūvio mėginių vertinimo ir duomenų analizės funkcijas, trigubą aklumą.

Ankstesniuose tyrimuose smūginės bangos (SB) taikytos tik tuose kairiojo skilvelio (KS) segmentuose, kuriuose vaizdiniais tyrimais buvo nustatyta išemija. Savo tyrimui sudarėme naują gydymo protokolą, pagal kurį SB aplikacijos taikomos visiems KS segmentams: pirmąją savaitę MSBT taikoma baziniuose, penktąją – viduriniuose, devintąją – viršūniniuose KS segmentuose)

neatsižvelgiant į vaizdinių tyrimų ar koronarografijos rezultatus. Tokio tyrimo protokolo tikslas – sukurti pagrindą platesniam MSBT panaudojimui, kuris nepriklausytų nuo vaizdinių krūvio metodų prieinamumo.

1.4 Ginamieji teiginiai

- 1.4.1 MSBT reikšmingai sumažina miokardo išemiją, sukliamą vaizdinių krūvio mėginių metu, sergantiesiems stabilia krūtinės angina.
- 1.4.2 MSBT reikšmingai pagerina klinikinius simptomus ir gyvenimo kokybę sergantiesiems stabilia krūtinės angina.
- 1.4.3 MSBT reikšmingai pagerina pacientų su stabilia krūtinės angina fizinio krūvio toleranciją.
- 1.4.4 MSBT turi reikšmingai didesnę klinikinę poveikį lyginant su imitacine procedūra.

2. METODAI

2.1 Sisteminė apžvalga ir metaanalizė

Literatūros paieška, apimanti laikotarpį nuo 1999 m. iki 2016 m. balandžio mėn., atlikta šiose medicininėse bibliografinėse duomenų bazėse: Cochrane Controlled Trials Register, Medline, Medscape, Research Gate, Science Direct, Web of Science ir panaudojant Google tinklalapį. Publikacijos, kuriose vertintas MSBT poveikis sergantiems KŠL, atrinktos pagal iš anksto nustatytus kriterijus ir įvertintos dviejų nepriklausomų tyrėjų, vadovaujantis PRISMA (angl. Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) rekomendacijomis [28]. Tyrimams identifikuoti naudoti šie raktiniai žodžiai: koronarinė širdies liga, išeminė širdies liga, gydymui atspari krūtinės angina, stabili krūtinės angina (angl. *coronary artery disease, ischemic heart disease, refractory angina treatment, stable angina treatment*) kartu derinant su išorine širdies smūginės bangos terapija, miokardo smūginės bangos terapija, išorine miokardo revaskulizacija (angl. *extracorporeal cardiac shock wave therapy, myocardial shock wave therapy, extracorporeal myocardial revascularisation*).

Sisteminėje apžvalgoje siekėme iširti miokardo smūginės bangos terapijos poveikį klinikiniam parametrams (krūtinės anginos klasei, nitroglicerino suvartojimo poreikiui, širdies nepakankamumo klasei, gyvenimo kokybei, kairiojo skilvelio funkciniam parametrams bei miokardo perfuzijai) ir įvertinti sukauptų rezultatų metodinę kokybę.

Atsiktinių imčių klinikinių tyrimų šališkumo rizikos vertinimas atliktas, taikant Cochrane Collaboration įrankį [29]. Kiekvieno tyrimo šališkumo riziką vertino du nepriklausomi tyrėjai, taikydami žemos / neaiškios / didelės rizikos vertinimo skalę. Nesutapę vertinimai buvo išspręsti bendru sutarimu.

Metaanalizės būdu išaiškinome miokardo smūginės bangos terapijos poveikį fizinio krūvio tolerancijai. Kadangi krūvio tolerancijos matavimui atskirose studijose panaudoti tiek įveiktas atstumas, atliktas darbas, tiek krūvio trukmė, kiekvienam rodikliui poveikio dydis apskaičiuotas kaip standartizuotas vidutinis skirtumas (SVS) su 95% pasikliautinaisiais intervalais (PI).

Atsižvelgiant į Cohen klasifikaciją [30], poveikio dydžiai suskirstyti į nereikšmingus (Cohen $d \leq 0.2$), mažus (< 0.5), vidutinius (< 0.8) ir didelius (> 0.8).

Heterogeniškumas įvertintas, panaudojant *Chi* kvadratų testą ir I^2 statistiką, I^2 vertės apibrėžtos kaip mažas ($< 25\%$), vidutinis ($25\text{--}50\%$) ir didelis ($> 50\%$) heterogeniškumas. Metaanalizės rezultatai pateikti Foresto diagrama. Reikšmingų heterogeniškumo tarp tyrimų rezultatų įrodymų patvirtinimui panaudotas atsitiktinių poveikių modelis pagal Der Simonian-Laird. Publikavimo tendenciškumui vertinti panaudota piltuvo diagrama. Analizė atlikta, panaudojant RevMan 5.3 programinę įrangą (Kopenhaga, The Nordic Cochrane Centre) [31].

2.2 Klinikinio tyrimo dizainas

Tyrimo protokolas sudarytas pagal CONSORT rekomendacijas paralelinių grupių atsitiktinių imčių tyrimams [27]. Tyrimas atliktas dviejuose tyrimų centruose: Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose (VUL SK, Vilnius) ir Maskvos valstybiniame medicinos ir odontologijos universitete (Maskva), laikantis Geros klinikinės praktikos ir Helsinkio 2013 metų deklaracijos nuostatų. Tyrimui išduoti etikos komitetų leidimai (Vilniaus regioninio bioetikos komiteto Nr. 158200-13-616-187 ir Maskvos valstybinio medicinos ir odontologijos universiteto vietinio bioetikos komiteto, Nr. 10-12), Tyrimas registruotas clinicaltrials.gov (NCT02339454) tinklapyje. Tyrimą sudaro keturios fazės: atranka, randomizacija, gydymas ir stebėseną.

Pasirašę informuoto asmens sutikimo formą, pagal įtraukimo/atmetimo kriterijus (1 lentelė) atrinkti tiriamieji perėjo į atrankos fazę. Atrankos fazę sudarė dvi dalys – medikamentinio gydymo optimizavimas ir ištyrimas dėl tinkamumo studijai. Pirmoji atrankos fazės dalis apėmė simptomų, demografinių charakteristikų, lipidogramos, klinikinio ištyrimo duomenų bei gyvybinių funkcijų vertinimą; vadovaujantis rekomendacijomis [32] ir atsižvelgiant į paminėtų parametrų vertinimo rezultatus, koreguotas konservatyvus gydymas. Klinikinės būklės ir vaistų dozių stabilumui užtikrinti paskirtas keturių savaičių laikotarpis. Antrosios atrankos fazės dalies metu pacientams buvo atliekami krūvio mėginiai išemijai fizinio krūvio metu nustatyti (2 lentelė).

1 LENTELĖ. Įtraukimo ir atmetimo kriterijai

Įtraukimo kriterijai	<ul style="list-style-type: none"> • Vyrų ir moterų, kurių amžius ≥ 18 metų; • Pacientai, sergantys koronarine širdies liga, kuri patvirtinta angiografijos metu; • Krūtinės anginos priepuoliai kartojasi taikant optimalų medikamentinį gydymą ne mažiau nei 4 savaites iki randomizacijos; • Fizinio krūvio testo metu ST-segmento depresija ≥ 1mm; • Fizinio krūvio tolerancija fizinio krūvio testo metu ne mažiau nei 2 minutės; • Asmenys, pasirašę asmens informavimo ir sutikimo formą ir sutinkantys su tyrimo procedūromis.
Atmetimo kriterijai	<ul style="list-style-type: none"> • Krūtinės anginos simptomai ramybėje; • EKG nustatyti pakitimai ramybėje: kairiosios Hiso pluošto kojų blokada, lėtinis prieširdžių virpėjimas, ST-segmento depresija ≥ 1mm, WPW-sindromas; • Numatytas revaskulizacinis gydymas (PKI ar VAAJSO) 6 mėnesių laikotarpyje; • Širdies nepakankamumas (III ar IV klasė pagal NYHA); • Trombas kairiajame skilvelyje; • Nekontruojama hipertenzija (sistolinis AKS >160 mmHg ir /ar diastolinis AKS >100 mmHg); • Hipotenzija (sistolinis AKS <100 mmHg); • Ūminis koronarinis sindromas ar revaskulizacinis gydymas taikytas mažiau nei prieš tris mėnesius; • Nėštumas ar maitinimas krūtimi; • Sunkus gretutinis susirgimas, pvz., piktybinis (kai išgyvenamumo tikimybė < 1 metai); • Kontraindikacijos krūvio tyrimams (ūminis miokarditas, perikarditas, giliųjų venų trombozė, didelio laipsnio aortos vožtuvo stenozė); • Tiriamasis tuo pačiu metu dalyvauja kitoje medicinos prietaiso ar vaistinio preparato klinikiniam tyrimui.

AKS – arterinis kraujo spaudimas, VAAJSO – vainikinių arterijų apeinamųjų jungčių suformavimo operacija, PKI – perkutaninė koronarinė intervencija, NYHA – Niujorko širdies asociacija.

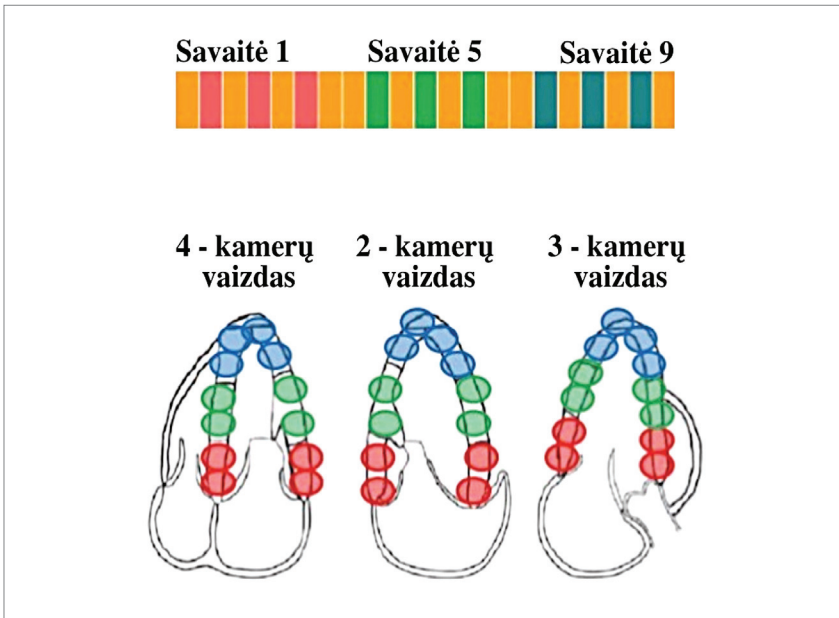
2 LENTELE. Tyrimo procedūrų tvarkaraštis

	Atranka		Randomizacija	Gydymas				Stebėseną	
	-56 iki -29 dienos	-28 iki -1 dienos		1 savaitė	5 savaitė	9 savaitė	3 mėnuo	6 mėnuo	
Sutikimo forma	X		0						
Itraukimo / atmetimo kriterijų įvertinimas	X	X							
Ligos anamnezė ir rizikos veiksniai	X								
Gyvenimo anamnezė	X								
Krūtinės anginos klasė	X	X		X	X	X	X	X	X
Objektyvus paciento tyrimas	X			X	X	X	X	X	X
Priskyrimas tyrimo grupei			X						
Gyvenimo kokybės vertinimo anketa (SAK)		X					X	X	X
Echokardiografija		X							X
Elektrokardiograma		X							
Krūvio EKG testas (bėgtakis)		X							X
Dobutamino krūvio echokardiografija*		X					X	X	X
Miokardo perfuzijos tyrimas VFEKT*		X							X
Širdies MRT*		X							X
Vartojamų medikamentų peržiūra / koregavimas	X	X		X	X	X	X	X	X
MSBT / imitacinis procedūras				X	X	X			
Nepageidaujamų poveikių registravimas		X		X	X	X	X	X	X

EKG – elektrokardiograma, MSBT – Miokardo smūginės bangos terapija, MRT – Magnetinio rezonanso tyrimas, SAK - Sietlo anginos klausimynas, VFEKT – Vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija.

* tyrimas atliktas tik Vilniaus universiteto ligoninės Santaros Klinikų centre.

Atlikus pradinį vertinimą, tiriamieji pagal paskirstymo lentelę atsitiktiniu būdu suskirstyti į tyrimo grupes (A arba B) santykiu 1:1 (II tyrimo fazė). Trečiojoje fazėje optimalaus medikamentinio gydymo fone taikomas MSBT arba imitacinė procedūra, gydymo kursą sudaro trys ciklai – 1, 5, 9 tyrimo savaitę (1 paveikslas). Gydymo ciklas susideda iš 3 procedūrų, kurios atliekamos kas antrą dieną, po to daroma trijų savaičių pertrauka. Toliau gydymo ciklas kartojamas, po jo vėl 3 savaičių pertrauka. Iš viso pacientui atliekamos 9 MSBT / placebo procedūros.



1 PAVEIKSLAS. Miokardo smūginės bangos terapijos ar placebo procedūrų taikymo schema

Pirmąją gydymo savaitę MSBT taikoma baziniuose, penktąją – viduriuose, devintąją – viršūniniuose kairiojo skilvelio segmentuose (po dvi zonas kiekvienoje KS sienelėje, viršūninėse 4-, 2- ir 3- kamerų pozicijose). Per 9 procedūras pacientui yra taikoma iki 10800 smūginės bangos impulsų.

Procedūros metu pacientas guli ant nugaros, kairėje krūtinės ląstos pusėje ultragarsiniu davikliu surandamos reikiamos zonos, prie krūtinės pridemas aplikatorius, per kurį sklinda generuojamos pulsinės bangos. Procedūra trunka apie 40 minučių.

Ketvirtosios fazės metu atlikti pacientų stebėsenos tyrimai, gydymo rezultatai įvertinti po 3 ir 6 mėnesių po randomizacijos (2 lentelė).

Profesionalus statistikas specialiai šiam tyrimui sudarė atsitiktinių imčių sekas dviem tyrimo centrums. Atrinktų pacientų randomizacija buvo atliekama 'centralizuotai', t.y., vienam iš pagrindinių tyrėjų (JČ) buvo patikėtos randomizacijos sekos, apsaugotos slaptožodžiu. Atliekant tiriamojo priskyrimą gydymo grupei, pagrindinis tyrėjas nežinojo tiriamųjų klinikinių ir instrumentinių tyrimų duomenų. Tyrėjai, atliekantys klinikinius vizitus ir instrumentinių tyrimų vertinimą, nežinojo randomizacijos sekos.

Studijos dizainas užtikrino trigubą aklumą: tiriamųjų, visų tyrėjų, atskirai vertinančių klinikinius ir instrumentinius duomenis, bei analizuojančio duomenis statistiko, nes randomizacijos kodas buvo atskleistas tik atlikus statistinę analizę. B grupės pacientams šalia OMG buvo taikoma MSBT, o A – placebo procedūra.

Statistinė analizė

Tolydūs kintamieji, turintys normalųjį skirstinį, pateikti kaip kintamųjų vidurkis \pm standartinis nuokrypis (SN), netenkinantys normalaus pasiskirstymo sąlygos - kaip mediana su tarpkvartiliniu skirtumu (IQR: Q1, Q3), o kokybiniai kintamieji – absoliutų įvertį (n) ir procentinę dalį nuo analizuojamos imties (%).

Dviejų nepriklausomų grupių kiekybinių rodiklių vidurkiams palyginti taikytas neparametrinis *Mann-Whitney* testas, o priklausomoms imtims - *Wilcoxon* kriterijus. Kokybinių kintamųjų tarpusavio lyginimui taikytas *Chi* kvadrato nepriklausomumo kriterijus arba *Fisher* tikslusis testas.

Pasirinktas reikšmingumo lygmuo $\alpha=0.05$.

Tyrimo statistinė analizė atlikta naudojantis statistinių programų paketu SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

3. REZULTATAI

3.1 Sisteminės apžvalgos ir metaanalizės rezultatai

3.1.1 Tyrimų charakteristikos ir pacientų populiacija

Surasta 590 publikacijų, atmetus netinkamas publikacijas – eksperimentinių, tyrimų su gyvūnais bei publikacijas kita nei anglų kalba, atrinktos 39 publikacijos tolesnei apžvalgai, vadovaujantis PRISMA nuorodomis [28]. Bendros šių tyrimų charakteristikos pateikiamos 3 lentelėje. Tarp šių studijų buvo 8 atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai, 4 nerandomizuoti kontroliuojami tyrimai ir 27 vienos tiriamųjų grupės tyrimai. Studijų pacientų kohortas sudarė nuo 8 iki 111 pacientų; stebėjimo trukmės mediana buvo 4 mėnesiai (IQR 2,5; 6) po gydymo pabaigos.

Visose 39 studijose tirti 1189 pacientai, 1006 pacientai gavo gydymą MSBT (483 pacientai gydymą MSBT gavo kontroliuojamuose tyrimuose), 183 pacientai pateko į kontrolines grupes. Vidutinis pacientų amžius buvo $66 \pm 6,7$ metai, 80,8% visų pacientų buvo vyriškos lyties. Į tyrimus nebuvo įtraukti pacientai su ūminiu koronariniu sindromu, pasireiškusiu 3 mėnesius iki įtraukimo į tyrimą datos ar vėliau, pacientai, kuriems neseniai atlikta revaskulizacijos procedūra ar rastas trombas kairiajame skilvelyje.

Daugelyje tyrimų gydymo protokolą sudarė 9 sesijos, taikytos per 9 savaitių laikotarpį trimis terapijos serijomis pirmąją, penktąją ir devintąją gydymo savaitę. Smūginės bangos buvo taikytos kryptingai miokardo išeminėms zonomis, nustatytoms vaizdiniais krūvio tyrimais.

3 LENTELE. Bendrosios 39-ių miokardo smūginės bangos efektyvumo tyrimų charakteristikos

Autorius (metai)	Indikacija	Miokardo išemijai nustatyti naudotas kraujio testas	Pacientų skaičius, Bendras/ kontrolinės grupės (n)	Amžius (metais)	Lytis, vyriška, n (%)	Sekimo periodas, mėnesiai
Nekontroliuojami tyrimai						
Caspari G. H. (1999) [33]	Stabili krūtinės angina	VFEKT	9 / -	65±7	nd	6 ^a
Gutersohn A. (2003) [34]	Stabili krūtinės angina	VFEKT, KET	25 / -	66±7,3	nd	6 ^a
Gutersohn A. (2005) [35]	Stabili krūtinės angina	VFEKT	14 / -	66	nd	12 ^b
Gutersohn A. (2006) [36]	Stabili krūtinės angina	VFEKT	23 / -	66	nd	60 ^a
Fukumoto Y. (2006) [37]	Stabili krūtinės angina	KET, VFEKT	9 / -	67,8	5 (55,5)	12 ^a
Lyadov K. (2006) [38]	Stabili krūtinės angina	DKE, KPKT	13 / -	59,6±6,9	11 (85)	1 ^a
Naber C. (2007) [39]	Stabili krūtinės angina	VFEKT	25 / -	63,8±8,2	nd	3 ^a
Khattab A.A. (2007) [40]	Stabili krūtinės angina	VFEKT	10 / -	nd	nd	1 ^a
Naber C. (2008) [41]	Stabili krūtinės angina	VFEKT	24 / -	63,8±8,2	18 (75)	3 ^a
Takayama T. (2008) [42]	Stabili krūtinės angina	VFEKT	17 / -	67,5	17 (100)	6 ^a
Wang Y. (2010) [43]	Stabili krūtinės angina	DKE, VFEKT	9 / -	63,7±5,7	9 (100)	1 ^a
Faber L. (2010) [44]	Stabili krūtinės angina	PET, KPKT	16 / -	66±10	nd	1 ^a
Vainer J. (2010) [45]	Stabili krūtinės angina	KET, VFEKT	22 / -	69±7	18 (81,8)	4 ^a
Vasyuk Y. A. (2010) [46]	Išeminis širdies nepakankamumas	DKE, VFEKT	24 / -	63,3±6,1	20 (83,3)	6 ^a
Alunni G. (2011) [47]	Stabili krūtinės angina	VFEKT	16 / -	71±5,6	12 (80)	12
Vainer J. (2012) [48]	Stabili krūtinės angina	VFEKT	50 / -	68±9	40 (80)	4 ^a
Alunni G. (2013) [49]	Stabili krūtinės angina	VFEKT	25 / -	nd	nd	6 ^a
Gabrusenko S.A. (2013) [50]	Stabili krūtinės angina	VFEKT	17 / -	67,4±8,6	14 (82,4)	1 ^b
Zuoziene G. (2013) [51]	Stabili krūtinės angina	DKE, VFEKT	40 / -	67,7±7	30 (75)	3 ^a
Prinz C. (2013) [52]	Stabili krūtinės angina	KET, PET	43 / -	67±10	nd	1 ^a
Cassar A. (2014) [53]	Stabili krūtinės angina	ET, VFEKT	15 / -	65,0±12,1	13 (86,7)	4 ^a
Faber L. (2014) [54]	Stabili krūtinės angina	PET	47 / -	67±10	nd	1,5 ^a
Prasad M. (2015) [23]	Stabili krūtinės angina	VFEKT, KET	111 / -	62,910,9	98 (83,7)	3-6 ^b
Kaller M. (2015) [55]	Stabili krūtinės angina	PET, KET	21 / -	65±10	13 (61,9)	1,5-2 ^a
Cai H.Y. (2015) [56]	Stabili krūtinės angina	KET	26 / -	63±10	23 (88,5)	4 ^a

2 lentelės tęsinys

Autorius (metai)	Indikacija	Miokardo išemijai nustatyti naudotas krūvio testas	Pacientų skaičius, Bendras/kontrolinės grupės (n)	Amžius (metais)	Lytis, vyriška, n (%)	Sekimo periodas, mėnesiai
Liu B.Y. (2015) [57]	Stabili krūtinės angina	VFEKT	11 / -	nd	nd	12 ^a
Väner J. (2016) [58]	Stabili krūtinės angina	KET, VFEKT	33 / -	69,7±8	27 (82)	4 ^a
Nerandomizuoti, kontroliuojami tyrimai						
Kikuchi Y. (2010) ^c [59]	Stabili krūtinės angina	KPKT	8 / 8	70±3	5 (62,5)	3 ^a
Kazmi W.H. (2012) [60]	Stabili krūtinės angina	VFEKT	86 / 43	57,7±10,5	73 (84,5)	6 ^a
Alunni G. (2015) [20]	Stabili krūtinės angina	VFEKT	72 / 29	70±5,3	60 (83,3)	6 ^a
Nirala S. (2016) [61]	Stabili krūtinės angina	KET, DKE	52 / 11	63,4±10,8	43 (82,7)	7 ^{2a}
Randomizuoti, kontroliuojami tyrimai						
Peng Y.Z. (2012) [62]	Išeminis širdies nepakankamumas	VFEKT	50 / nd	nd	nd	1 ^a
Wang Y. (2012) ^d [63]	Stabili krūtinės angina	DKE, VFEKT	55 / 14	64,1±9,8	47 (85)	12 ^b
Zhao L. (2015) ^e [64]	Stabili krūtinės angina	VFEKT, KET	87 / 27	66,8±8,4	68 (78)	12 ^b
Randomizuoti, placebo kontroliuojami tyrimai						
Schmid J.P. (2006) [65]	Stabili krūtinės angina	VFEKT	15 / 8	68±8	14 (60)	3 ^a
Yang P. (2012) ^d [66]	Stabili krūtinės angina	VFEKT	45 / 20	67±8,3	36 (80)	3 ^b
Leibowitz D. (2012) ^d [67]	Stabili krūtinės angina	KET	28 / 10	63,3±9,2	24 (85,7)	3 ^a
Schmid J.P. (2013) [22]	Stabili krūtinės angina	KPKT	21 / 10	68,2±8,3	19 (90,5)	3 ^a
Yang P. (2013) ^d [68]	Stabili krūtinės angina	VFEKT	25 / 11	65,1±8,5	18 (72)	6 ^a

KET – krūvio EKG testas, KPKT – kardiopulmoninis krūvio tyrimas, DKE – dobutamino krūvio echokardiografija, PET – pozitrono emisijos tomografija, VFEKT – vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija, nd – nėra duomenų, a – laikotarpis po gydymo pabaigos (gydymo pabaiga – 9-ą tyrimo savaitę), b – laikotarpis nuo gydymo pradžios, c – dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas, kryžminis tyrimas; d – dvigubai aklas, e – viengubai aklas.

3.1.2 Miokardo smūginės bangos terapijos poveikis klinikiniam parametram

Visuose atrinktuose tyrimuose nustatytas teigiamas MSBT poveikis klinikiniam parametram: krūtinės anginos CCS (31 tyrimas) ir širdies nepakankamumo NYHA (13 tyrimų) rodikliai vidutiniškai sumažėjo 1 (IQR 1, 1) ir 1 (IQR 0, 1) klase, atitinkamai. Lyginant su kontroline grupe, KA simptomų palengvėjimas 5-uose iš 7-ų klinikinių tyrimų buvo statistiškai reikšmingas. Nitroglicerino vartojimo per savaitę dažnis sumažėjo 40 - 75% (vertinant 16 tyrimų, kuriuose šis parametras tirtas).

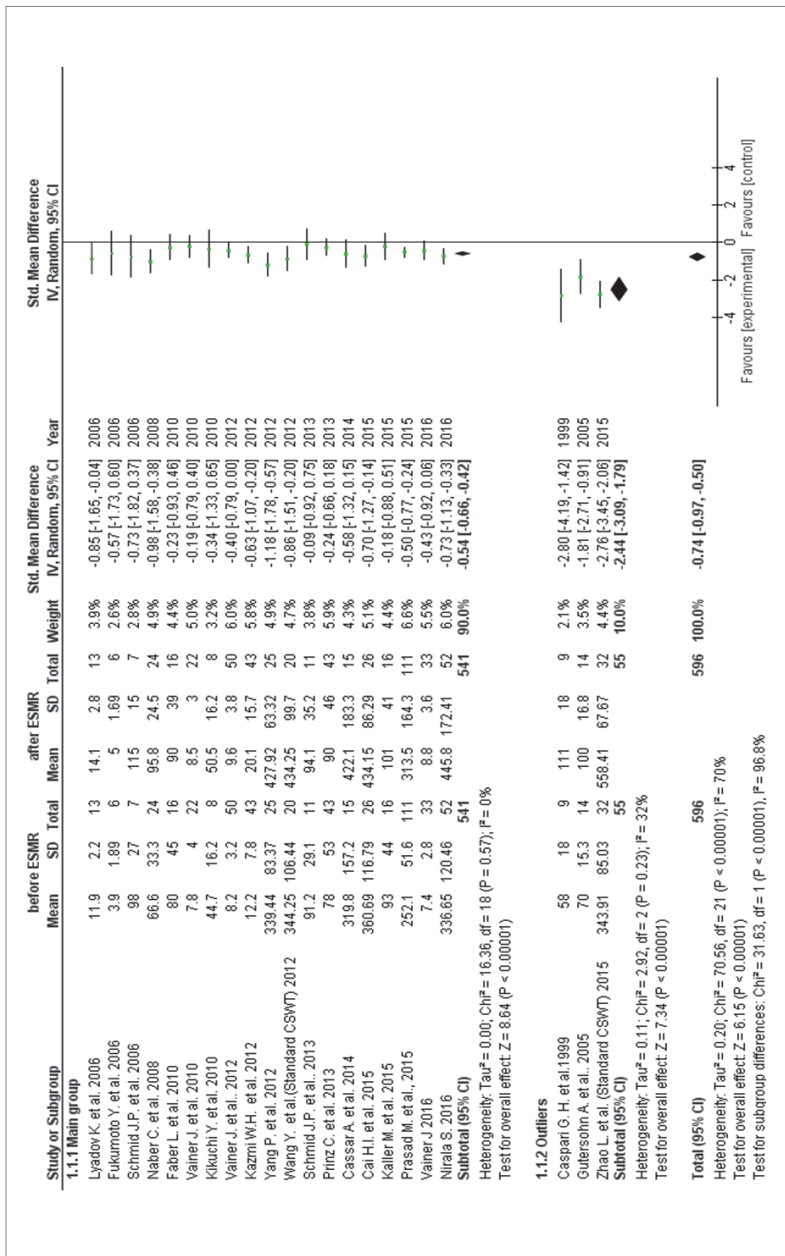
3.1.3 Miokardo smūginės bangos terapijos poveikio fizinio krūvio tolerancijai metaanalizė

Iš metaanalizės eliminuotos dvi studijos, kuriose tirti pacientai su išeminiu širdies nepakankamumu [46,63]. Iš likusių 37 studijų, tik 22 studijose (596 tiriamieji) buvo pateikti tinkami įtraukimui į metaanalizę duomenys: fizinio krūvio tolerancijos parametru vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai arba standartinės paklaidos, pradinio ištyrimo metu ir po gydymo.

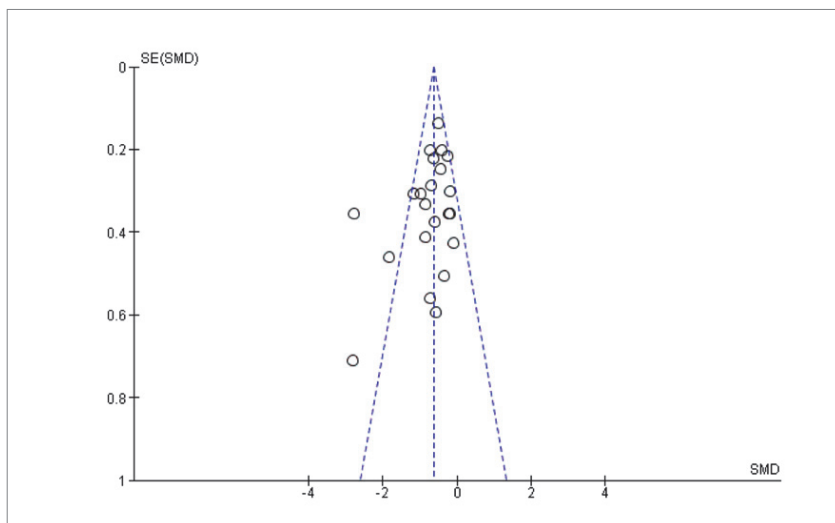
Nustatėme, kad taikant MSBT fizinio krūvio tolerancija statistiškai patikimai pagerėjo lyginant studijų pabaigos ir pradinių parametru vertes [SVS = -0,74 (95% PI: -0,97; -0,5), $p < 0,001$, $I^2 = 70\%$] (2 paveikslas); vidutinis šių tyrimų stebėsenos laikotarpis buvo 4 mėnesiai (IQR 3, 6) po gydymo pabaigos.

Norėdami įvertinti heterogeniškumą, atlikome jautrumo analizę, iš tyrimo pašalindami po vieną studiją iš eilės. Bendras poveikis pasikeitė iki -0,61 (95% PI: -0,78; -0,44, $p < 0,001$), pašalinus Zhao L. ir bendradarbių studiją (2015) ir iki -0,77 (95% PI: -1,01; -0,52, $p < 0,001$), pašalinus Prinz C. ir bendradarbių studiją (2013).

Norint įvertinti publikavimo šališkumą, atlikta piltuvo diagramos analizė. Nustatyta, kad piltuvo diagrama yra asimetrinė (3 paveikslas).



2 PAVEIKSLAS. Miokardo smūginės bangos terapijos poveikio fiziniams pajėgumui Forest plot diagrama



3 PAVEIKSLAS. Publikavimo šališkumo piltuvo diagrama

X-ašyje pateiktas standartizuotas vidurkių skirtumas (SVS), o y-ašyje – (SVS) log standartinė paklaida (SP). Simetrinis pasiskirstymas rodytų, kad publikavimo šališkumo nėra. Asimetrinis pasiskirstymas su, pvz., mažesnių imčių tyrimais, gavusiais teigiamus rezultatus (juos matytume apatinėje dešinėje diagramos dalyje) rodytų publikavimo šališkumą.

Piltuvo diagramoje nustatytos trys išskirtys, atitinkančios Caspari GH (1999), Guter-sohn A. (2005) ir Zhao L. (2015) studijas. Be šių išskirčių, heterogeniškumas sumažėjo iki $I^2=0\%$, $p=0,57$ su SVS=-0,54 (95% PI: -0,66; -0,42, $p<0,001$), žiūr. 2 paveikslas.

Įdomu tai, kad nekontroliuojamuose tyrimuose nustatytas mažesnis gydymo poveikis, nei kontroliuojamuose tyrimuose [SVS = -0,59 (95% PI: -0,81; -0,36) vs SVS = -0,93 (95% PI: -1,44; -0,42)]. Vis dėlto, į analizę įtrauktų tyrimų duomenų nepakako, kad galima būtų palyginti MSBT ir kontrolinių grupių rezultatus.

3.1.4 Miokardo smūginės bangos terapijos poveikis kairiojo skilvelio funkcijai

Septyniuose studijose nustatytas statistiškai patikimas KSIF pagerėjimas po MSBT, lyginant su pradinėmis vertėmis (vidutinis pokytis $4,4 \pm 9,4\%$), o aštuoniuose studijose statistiškai patikimų pokyčių nenustatyta. Palyginimų su kontrolinėmis grupėmis nepateikta.

3.1.5 Miokardo smūginės bangos terapijos poveikis miokardo perfuzijai

Statistiškai reikšmingas miokardo perfuzijos pagerėjimas, tiriant VFEKT, nustatytas 27-iose iš 32 studijų, o tiriant PET – 2-jose iš 4 studijų. Teigiami miokardo kraujotakos pokyčiai buvo susiję su ramybės KSIF padidėjimu. Cassar su bendradarbiais [53] palygino perfuzijos defekto pokyčius tarp miokardo segmentų, kuriuose taikyta MSBT ir tų, kuriuose netaikyta, ir ir parodė MSBT protekcinį poveikį: po 4 stebėsenos mėnesių išemijos progresavimas segmentuose be MSBT buvo statistiškai patikimai didesnis lyginant su tais, kuriuose taikyta MSBT.

3.1.6 Miokardo smūginės bangos terapijos poveikis angiogenezės žymenims

Angiogenezės žymenys buvo tirti 4 tyrimuose. Padidėjusi KEAV koncentracija kraujyje po taikyto MSBT gydymo buvo nustatyta 3 tyrimuose [42, 50, 56]. Cai nustatė reikšmingą cirkuliuojančių progenitorinių ląstelių (CD45^{low}/CD34⁺/KEAVR2) skaičiaus padidėjimą periferiniame kraujyje [56]. Deje, bet šie teigiami pokyčiai nebuvo patvirtinti kontrolinių grupių tyrime.

3.1.7 Šališkumo vertinimas

Atsitiktinių imčių, kontroliuojamų klinikinių tyrimų šališkumo rizikos vertinimas pateiktas 4 lentelėje. Nustatyta didelė tyrimų duomenų šališkumo rizika, vertinant tokius kriterijus, kaip pacientų skirstymas į grupes, tiriamųjų ir tyrimo personalo aklumo užtikrinimas, rezultatų vertinimas ir pateikimas, imties paskaičiavimas.

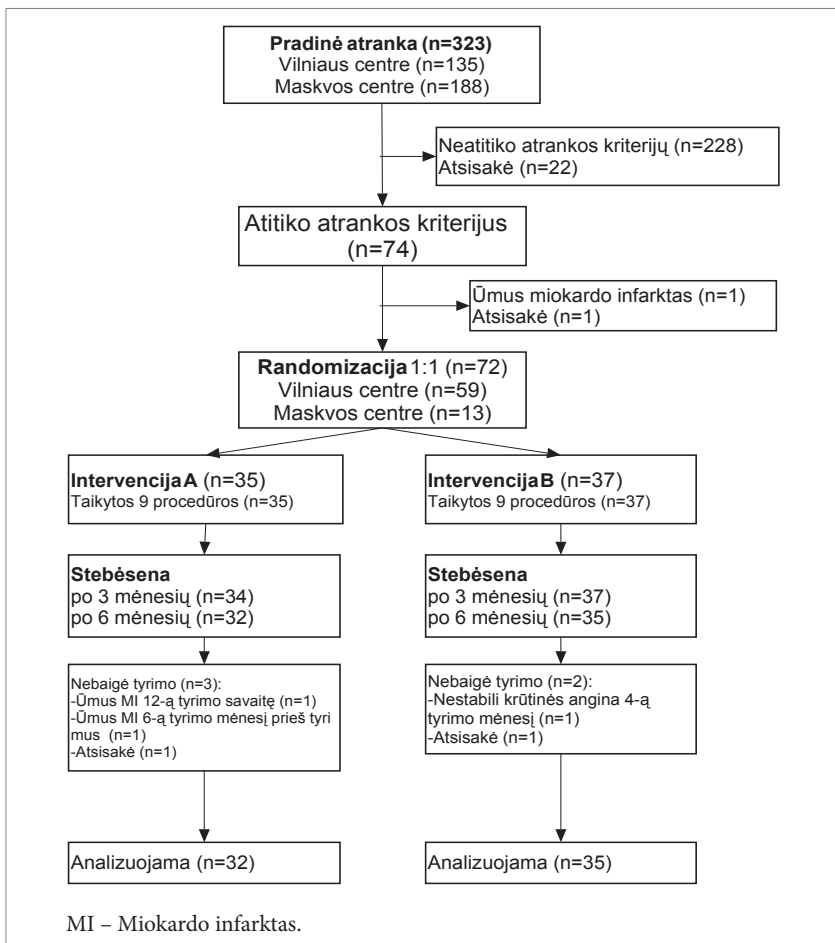
4 LENTELE. Atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų šališkumo rizikos vertinimas

	Wang Y. 2012 [63]	Zhao L. 2015 [64]	Yang P. 2012 [66]	Leibowitz D. 2012 [67]	Schmid J.P. 2013 [22]	Yang P. 2013 [68]
Atsitiktinių imčių sekos sudarymas	didelė rizika	maža rizika	didelė rizika	didelė rizika	didelė rizika	didelė rizika
Priskyrimo tyrimo grupei maskavimas	didelė rizika	didelė rizika	didelė rizika	didelė rizika	didelė rizika	didelė rizika
Tiriamųjų aklumas	didelė rizika	maža rizika	didelė rizika	maža rizika	maža rizika	didelė rizika
Personalo atliekančio MSBT procedūrą aklumas	didelė rizika	didelė rizika	didelė rizika	didelė rizika	didelė rizika	didelė rizika
Tyrimo baigčių vertintojų aklumas	neaiški rizika	didelė rizika	didelė rizika	didelė rizika	didelė rizika	didelė rizika
Rezultatų duomenų išbaigtumas	didelė rizika	didelė rizika	maža rizika	didelė rizika	didelė rizika	maža rizika
Rezultatų pateikimo selektyvumas	maža rizika	maža rizika	maža rizika	maža rizika	maža rizika	maža rizika
MSBT procedūros „užaklinimas“	didelė rizika	maža rizika	didelė rizika	maža rizika	maža rizika	didelė rizika
Tyrimo baigčių pagrindimas imties skaičiavimu	didelė rizika	didelė rizika	didelė rizika	didelė rizika	didelė rizika	didelė rizika
Vienodas ištyrimas abejose grupėse	maža rizika	maža rizika	maža rizika	maža rizika	maža rizika	maža rizika

MSBT – miokardo smūginės bangos terapija.

3.2 Atsitiktinių imčių, trigubai aklo, imitacine procedūra kontroliuojamo tyrimo rezultatai

Nuo 2013 birželio iki 2015 gruodžio dviejuose tyrimų centruose dėl tinkamumo dalyvauti tyrime buvo patikrinti 323 pacientai, 72 iš jų atsitiktiniu būdu suskirstyti į tyrimo grupes: 59 Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose, 13 Maskvos valstybiniame medicinos ir odontologijos universitete (4 paveikslas). Pagal randomizacijos kodų lentelę, tyrimui tinkami pacientai atsitiktiniu būdu suskirstyti (1:1) į A grupę (n=35) ir B grupę (n=37).



4 PAVEIKSLAS. Tiriamųjų atrankos ir paskirstymo schema

3.2.1 Klinikinės ir funkcinės būklės pradinės charakteristikos

Abiejų grupių pradinio vertinimo duomenys pateikti 5 lentelėje. Kiekvienas pacientas turėjo mažiausiai du širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnius. Didžiąjai pacientų daliai buvo atliktos revaskulizacijos procedūros (PKI ir/arba VAAJSO), o 9 kiekvienos grupės pacientams buvo atliktos abi šios procedūros.

5 LENTELE. Tyrimo dalyvavusių pacientų pradinės klinikinės charakteristikos

	OMG + placebo grupė (n=35)	OMG + MSBT grupė (n=37)	P reikšmė
Demografiniai duomenys			
Amžius, metais	68,8 ± 8,3	67,6 ± 8,3	0,546
Vyriška lytis, n (%)	29 (82,8)	23 (62,2)	0,053
Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai			
Dislipidemija, n (%)	30 (85,7)	31 (83,8)	0,824
Pirminė arterinė hipertenzija, n (%)	34 (97,1)	36 (96,3)	0,851
Cukrinis diabetas, n (%)	10 (28,6)	8 (21,6)	0,496
Periferinių arterijų liga, n (%)	12 (34,3)	10 (27,0)	0,505
Rūkymas, n (%)	6 (17,1)	2 (5,4)	0,117
Teigiama šeimyninė anamnezė, n (%)	20 (57,1)	11 (29,7)	0,020
Ligos istorija			
Persirgęs miokardo infarktas, n (%)	29 (82,9)	19 (51,4)	0,005
Ankstesnė PKI, n (%)	19 (54,3)	19 (51,4)	0,807
Ankstesnė VAAJSO, n (%)	20 (57,1)	20 (54,1)	0,799
Revaskulizacija netaikyta, n (%)	7 (20,0)	7 (18,9)	0,906
Trijų vainikinių arterijų liga, n (%)	22 (75,9)	24 (80)	0,161
	(n=29)	(n=30)	
Dviejų vainikinių arterijų liga, n (%)	2 (6,9)	5 (16,7)	0,070
	(n=29)	(n=30)	
Persirgęs insultas, n (%)	3 (8,6)	0 (0)	0,070
Paroksizminis prieširdžių virpėjimas, n (%)	10 (28,6)	7 (18,9)	0,336
Klinikiniai duomenys			
Kūno masės indeksas, kg/m ²	30,1 ± 3,8	29,7 ± 4,1	0,647
Krūtinės anginos priepuolių dažnis per savaitę, mediana (25; 75%)	5,5 (2,3; 13,5)	6 (3; 14)	0,619
Nitroglicerino poreikis (kartai / savaitę), mediana (25; 75%)	1 (0; 3,8)	2 (0,5; 2,5)	0,250
Kariojo skilvelio išstūmio frakcija (echokardiografija), %	56,5 ± 7,1	54,5 ± 9,1	0,284
Sistolinis kraujo spaudimas, mmHg	129,2 ± 22	125,8 ± 21,7	0,831
Diastolinis kraujo spaudimas, mmHg	78,8 ± 11,8	79,1 ± 11,8	0,239
Krūtinės anginos klasė (CCS)			
I, n (%)	1 (2,9)	3 (8,1)	0,506
II, n (%)	13 (37,1)	11 (29,7)	
III, n (%)	21 (60,0)	23 (62,3)	

5 lentelės tęsinys

	OMG + placebo grupė (n=35)	OMG + MSBT grupė (n=37)	P reikšmė
Sietlo anginos klausimyno (SAK) įvėrciai			
Fizinis apribojimas, %	53,2 ± 22,6	52,5 ± 21,6	0,915
Anginos stabilumas, %	45,3 ± 29,7	39,1 ± 24,1	0,290
Anginos dažnumas, %	58,1 ± 24,8	58,9 ± 31,1	0,776
Pasitenkinimas gydymu, %	75,5 ± 17,1	68,3 ± 16,2	0,190
Gyvenimo kokybė, %	55,7 ± 22,4	51,9 ± 20,8	0,662

VAAJSO - vainikinių arterijų apeinamųjų jungčių suformavimo operacija, CCS – Kanados širdies ir kraujagyslių draugija, MSBT – miokardo smūginės bangos terapija, OMG – optimalus medikamentinis gydymas, SAK – Sietlo anginos klausimynas. $P < 0.05$ laikoma statistiškai reikšminga.

Iki gydymo iniciacijos, reikšmingų demografinių, anamnestinių ar klininių parametų (amžiaus, lyties, KA klasės, SAK balų, nitroglicerino suvartojimo) skirtumų tarp tiriamųjų grupių nenustatyta (visų $p > 0,05$, žiūr. 5 lentelėje), išskyrus dažnesnį persirgtą miokardą infarktą ($p = 0,005$) ir šeiminei širdies ir kraujagyslių ligų anamnezę ($p = 0,020$) OMG + placebo (A) grupėje. Daugiau nei 70% tiriamųjų pradinio vertinimo metu turėjo III KA klasę.

Atrankos fazės metu pacientai apsilankė 3-4 kartus per mažiausiai 28 dienų laikotarpį, kad būtų užtikrinti optimalus medikamentinis gydymas ir būklės stabilumas. Visiems pacientams (100%) buvo skiriamas gydymas statiniais ir antiagregantais; virš 90% pacientų buvo gydomi β -blokatoriais ir AKF-inhibitoriais (6 lentelė). Optimizavus gydymą pagal rekomendacijas pacientams atlikti atrankos tyrimai (2 lentelė). Nuo šio momento vaistų dozės nebuvo keičiamos, išskyrus nitroglicerino tablečių po liežuviu vartojimą KA priepuolių malšinimui.

3.2.2 Krūvio EKG testo rezultatai

Pradinio vertinimo metu visų tiriamųjų fizinis pajėgumas buvo sumažėjęs (apskaičiuotas vidutinis METs moterų ir vyrų buvo $4,7 \pm 2,1$ ir $4,9 \pm 1,5$, atitinkamai), (7 lentelė). Trečią ir dar daugiau šeštą stebėsenos mėnesį krūvio trukmė statistiškai reikšmingai pailgėjo visoje studijos populiacijoje, be skirtumų tarp tiriamųjų grupių (7 lentelė).

6 LENTELE. Medikamentinis tiriamųjų gydymas

	OMG + placebo grupė (n=35)	OMG + MSBT grupė (n=37)	P reikšmė
AKF inhibitoriai / ARB, n (%)	33 (94,3)	36 (97,3)	0,527
Beta-blokatoriai, n (%)	34 (97,1)	35 (94,6)	0,599
Ilgą veikimo nitratai, n (%)	16 (45,7)	20 (54,1)	0,479
Kalcio kanalų blokatoriai, n (%)	19 (54,3)	18 (48,7)	0,637
Trimetazidinas, n (%)	15 (42,9)	21 (56,8)	0,242
Ivabradinas, n (%)	8 (22,9)	8 (22,2)	0,944
Ranolazinas, n (%)	2 (5,7)	1 (2,8)	0,543
Diuretikai, n (%)	18 (51,4)	17 (46,0)	0,649
Statinai, n (%)	36 (100)	37 (100)	-
Antiagregantai, n (%)	36 (100)	37 (100)	-
Dviguba antiagregacinė terapija, n (%)	12 (34,3)	5 (13,5)	0,059
Peroraliniai antidiabetiniai vaistai, n (%)	9 (25,7)	4 (10,8)	0,103
Antiangininių medikamentų skaičius	2,8 ± 0,9	3,0 ± 1,0	0,948

AKF - Angiotenziną konvertuojantis fermentas, ARB - Angiotenzino II receptorių blokatoriai, MSBT - Miokardo smūginės bangos terapija, OMG - optimalus medikamentinis gydymas. $P < 0,05$ laikoma statistiškai reikšminga.

Fizinio krūvio trukmės pokytis apskaičiuotas iš bendros fizinio krūvio trukmės trečią arba šestą stebėsenos mėnesį atimant fizinio krūvio trukmę pradinio vertinimo metu. OMG + MSBT grupėje vidutinis fizinio krūvio trukmės pailgėjimas buvo 25,5 sekundės (95% PI: -6,4; 57,4) trečią ir 48,8 sekundės (95% PI: 12,2; 85,3) šestą mėnesį, o OMG + placebo grupėje atitinkamai 68,3 sekundės (95% PI: 18,7; 107,9) trečią ir 80,4 sekundės (95% PI: 34,0; 126,9) šestą mėnesį. Sekimo periode nesiskyrė ir skaičius tiriamųjų, kuriems fizinio krūvio trukmė pailgėjo daugiau nei 90 sekundžių: 10 (28,6%) ir 13 (37,1%) pacientų OMG + MSBT grupėje bei 12 (40%) ir 15 (46,9%) pacientų OMG + placebo grupėje atitinkamai trečią ir šestą mėnesį ($p=0,337$ ir $p=0,420$).

Tačiau šestą stebėsenos mėnesį intervencinėje grupėje statistiškai reikšmingai sumažėjo išeminių elektrokardiografinių pokyčių: krūvio metu reikšmingos ST segmento depresijos ($>1\text{mm}$) dažnis ir maksimalus gylis (mm) OMG + MSBT grupėje buvo mažesnis, lyginant su OMG + placebo grupe ($p=0,001$ ir $0,002$), žiūr. 7 lentelėje.

7 LENTELĖ. Krūvio EKG parametų kitimas tyrimo grupėse

	OMG + placebo grupė						OMG + MSBT grupė						P reikšmė, lyginant tarp grupių	
	Atranka (n=35)	3 mėnuo (n=30)	P _{P-3}	6 mėnuo (n=32)	P _{P-6}	Atranka (n=37)	3 mėnuo (n=35)	P _{P-3}	6 mėnuo (n=35)	P _{P-6}	3 mėnuo	6 mėnuo		
Krūvio trukmė, sec	380,5 ± 150,7	432,2 ± 146,0	0,004	447,4 ± 139,9	0,001	380,9 ± 152,5	414,0 ± 170,7	0,026	432,8 ± 176,1	0,010	0,655	0,710		
METs	4,8 ± 1,7	5,2 ± 1,7	0,008	5,5 ± 1,8	0,001	4,8 ± 1,4	5,1 ± 1,7	0,067	5,3 ± 1,9	0,046	0,724	0,667		
Angina krūvio piko metu, n (%)	29 (80,6)	10 (32,3)	<0,001	7 (21,2)	<0,001	28 (75,7)	18 (51,4)	0,033	12 (34,3)	<0,001	0,120	0,232		
ST depresija krūvio piko metu, mm	1,5 ± 0,5	1,2 ± 0,7	0,008	1,3 0,5	0,002	1,3 ± 0,6	1,0 ± 0,7	0,038	0,9 ± 0,6	0,001	0,246	0,001		
ST-segmento depresija														
<1mm, n (%)	1 (2,9)	5 (16,1)		3 (9,4)		3 (8,1)	11 (30,6)		17 (48,6)					
1-1,9 mm, n (%)	24 (68,6)	19 (61,3)	0,020	22 (68,8)	0,096	26 (70,3)	20 (55,6)	0,008	14 (40,0)	0,001	0,325	0,002		
≥ 2 mm, n (%)	10 (28,6)	7 (22,6)		7 (21,9)		8 (21,6)	5 (13,9)		4 (11,4)					

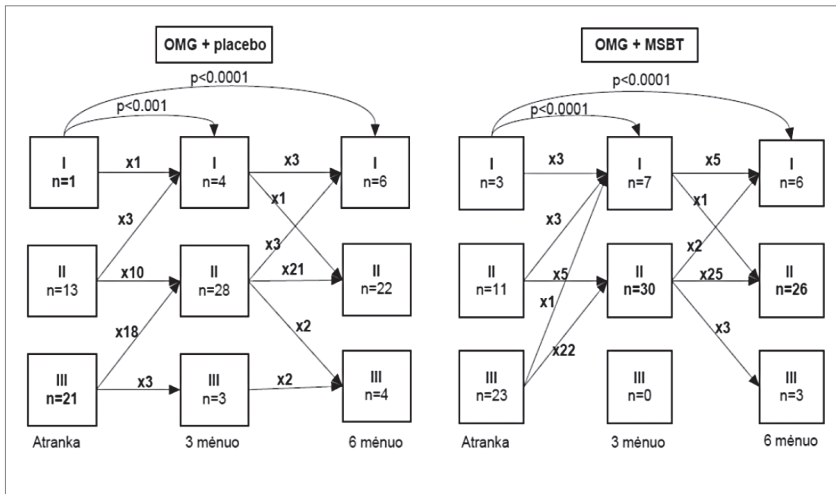
MSBT – miokardo smūginės bangos terapija, METs – metabolinis ekvivalentas, OMG – optimalus medikamentinis gydymas, ST - ST segmentas, P-3 – palyginimas 3 mėn. įverčio su pradiniu, P-6 – palyginimas 6 mėn. įverčio su pradiniu.

P < 0,05 laikoma statistiškai reikšminga.

3.2.3 Gyvenimo kokybės ir funkcinės būklės pokyčiai

Sietlo anginos klausimyno įverčiai abiejose grupėse buvo panašūs pradinio vertinimo metu ir reikšmingai pagerėjo 4 iš 5 vertintų klausimyno dalių trečią ir šeštą stebėsenos mėnesį; stebėsenos metu skirtumų tarp grupių nenustatyta. Abiejose grupėse daliai pacientų šeštą stebėsenos mėnesį krūtinės angina visiškai išnyko: OMG + MSBT grupėje tokių buvo 9, o OMG + placebo grupėje – 7 pacientai ($p = 0,663$).

Be to, abiejose grupėse tyrėjai nustatė reikšmingą krūtinės anginos klasės rodiklio pagerėjimą be skirtumų tarp grupių bet kuriame vertinimo laikotarpyje (5 paveikslas).



Skaičiai kvadrateliuose nurodo krūtinės anginos klasę vertintą pagal CCS (Canadian Cardiovascular Society). Linijomis vaizduojami kitimai tarp skirtingų krūtinės anginos klasių. P reikšmės skaičiuotos naudojant Fisher'io tikslųjį testą tarp krūtinės anginos klasių tyrimo pradžioje, trečią ir šeštą stebėjimo mėnesį.

OMG – optimalus medikamentinis gydymas, MSBT – miokardo smūginės bangos terapija.

5 PAVEIKSLAS. Krūtinės anginos klasės kitimas tyrimo grupėse

Pradinio vertinimo metu krūtinės anginos priepuolių skaičius ir nitroglicerino suvartojimas per savaitę abiejose grupėse buvo panašus. Stebėsenos metu krūtinės anginos priepuolių dažnis labiau sumažėjo OMG + MSBT grupėje [vidutinis sumažėjimas 6,6 KA priepuolio (95% PI: 4,5; 8,7)], lyginant su OMG + placebo grupe [vidutinis sumažėjimas 4,3 KA priepuolio (95% PI: 2,4; 6,2)], tačiau skirtumas nepasiekė statistinio reikšmingumo lygmens. Nitroglicerino poreikio KA priepuoliams malšinti sumažėjimas OMG + MSBT grupėje buvo panašus [vidutinis sumažėjimas 1,8 nitroglicerino tabletės per savaitę (95% PI: 0,8; 2,4)] lyginant su OMG + placebo grupe [vidutinis sumažėjimas 2 nitroglicerino tabletės per savaitę (95% PI: 0,8; 3,2)].

3.2.4 Kairiojo skilvelio morfometrinių ir funkcinų parametrų pokyčiai echokardiografijos metu

Placebo grupėje jokių reikšmingų KS morfometrinių ir funkcinų parametrų pokyčių echokardiografinio tyrimo metu OMG + nenustatyta. Tuo tarpu OMG + MSBT grupėje šeštą stebėsenos mėnesį stebėtas reikšmingas KS sistolinio (nuo $53,1 \pm 21,6$ iki $48,1 \pm 20,7$ ml, $p=0,03$) ir diastolinio (nuo $113,9 \pm 30,5$ iki $107,8 \pm 28,1$ ml, $p=0,05$) tūrio sumažėjimas. Šioje grupėje stebėta ir KS prisipildymo spaudimo sumažėjimo tendencija, tačiau skirtumas statistinio reikšmingumo nepasiekė.

3.2.5 Neinvazinių vaizdinių krūvio tyrimų rezultatai

Neinvazinių širdies vaizdinių tyrimų substudijoje buvo vertinamas MSBT poveikis miokardo kontrakcijai ir perfuzijai krūvio mėginių metu. Atrankos metu VUL SK visiems pacientams buvo atlikti miokardo perfuzijos VFEKT ir dobutamino krūvio echokardiografijos tyrimai. Širdies MRT buvo atlikta pacientams, neturėjusiems kontraindikacijų šiam tyrimui. Pradiniai vaizdinių krūvio tyrimų rodikliai pateikiami 8 lentelėje.

8 LENTELE. Neinvazinių širdies vaizdinių krūvio tyrimų rodikliai atrankos metu

	OMG + placebo grupė (n=29)	OMG + MSBT grupė (n=30)	P reikšmė
Dobutamino krūvio echokardiografija			
Sienulių judėjimo bendras balas ramybėje	23,8 ± 7,0	23,4 ± 7,8	0,753
Sienulių judėjimo bendras balas krūvio metu	26,3 ± 6,5	26,8 ± 7,0	0,945
Sienulių judėjimo balo indeksas ramybėje	1,4 ± 0,4	1,4 ± 0,5	0,840
Sienulių judėjimo balo indeksas krūvio metu	1,6 ± 0,4	1,6 ± 0,4	0,783
Bendra išilginė sistolinė deformacija ramybėje, %	-14,1 ± 2,3	-14,8 ± 3,4	0,405
Bendra išilginė sistolinė deformacija krūvio metu, %	-15,7 ± 4,5	-15,0 ± 3,2	0,958
KS išstūmio frakcija ramybėje, %	48,5 ± 9,0	46,5 ± 10,6	0,450
KS išstūmio frakcija krūvio metu, %	51,6 ± 11	49,8 ± 11,2	0,668
Išeminiai EKG pakitimai krūvio metu, n (%)	19 (65,5)	22 (73,3)	0,519
KA krūvio metu, n (%)	18 (62,1)	23 (76,7)	0,227
Miokardo išemija pagal kontrakcijos blogėjimą krūvio metu:			
Nėra išemijos (SJBS 0), n (%)	10 (34,5)	9 (30)	0,878
Nedidelė (SJBS 1-2), n (%)	4 (13,8)	4 (13,3)	
Vidutinė/didelė (SJBS ≥3), n (%)	14 (48,3)	17 (56,6)	
Miokardo perfuzijos VFEKT			
Suminis krūvio balas	10,3 ± 9,2	10,5 ± 8	0,590
Suminis ramybės balas	3,9 ± 5,3	4,9 ± 8,1	0,819
Suminių balų skirtumas (SBS)	6,4 ± 5,8	5,6 ± 3,7	0,903
Miokardo išemija pagal perfuzijos defektą:			
Nėra išemijos (SBS 0)	1 (3,4)	2 (6,7)	0,889
Nedidelė (SBS 1-4), n (%)	8 (27,6)	7 (23,3)	
Vidutinė (SBS 4-7), n (%)	10 (34,5)	11 (36,7)	
Didelė (SBS >7), n (%)	10 (34,5)	10 (33,3)	
Širdies magnetinio rezonanso tyrimas			
Sienulių judėjimo bendras balas ramybėje	21,0 ± 4,6	21,7 ± 4,7	0,530
Sienulių judėjimo balo indeksas ramybėje	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,3	0,530
Segmentų skaičius, kuriuose indukuojami perfuzijos defektai / pacientui	3,9 ± 3,2	3,1 ± 2,2	0,570
VKMK rodiklis	6,6 ± 6,2	8,7 ± 9,7	0,622

MSBT – miokardo smūginės bangos terapija, OMG – optimalus medikamentinis gydymas, SJBS – sienulių judėjimo balo skirtumas (iš krūvio bendro balo atimamas ramybės bendras balas), SBS – suminis rodiklių skirtumas, VFEKT – vieno forotono emisijos kompiuterinė tomografija, VKMK – vėlyvasis kontrastinės medžiagos kaupimas. $P < 0,05$ laikoma statistiškai reikšminga.

3.2.5.1 Miokardo išemijos dinamika, vertinta dobutamino krūvio echokardiografiniu tyrimu

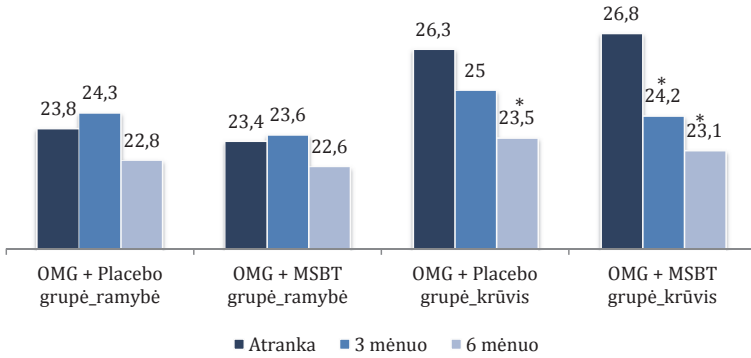
Dobutamino krūvio echokardiografijos (DKE) tyrimai atlikti 28-iesiems kiekvienos grupės pacientams trečią stebėsenos mėnesį ir 28-iesiems OMG + MSBT bei 26-iesiems OMG + placebo grupės pacientams šestą stebėsenos mėnesį. Tyrimo pradžioje, vidutinis miokardo segmentų su krūvio indukuotu kontrakcijos pablogėjimu skaičius vienam pacientui buvo $3,6 \pm 2,6$ OMG + placebo ir $3,6 \pm 2,8$ OMG + MSBT grupėje. Pradinio vertinimo metu indukuota miokardo išemija abiejose grupėse buvo panaši, vidutinė ar sunki išemija nustatyta 14 iš 29 (48,3%) OMG + placebo grupės pacientų ir 17 iš 30 (56,6%) OMG + MSBT grupės pacientų ($p=0,527$).

Lyginant su placebo, gydymas MSBT reikšmingai sumažino krūvio indukuotą išemiją trečią stebėsenos mėnesį (sienelių judėjimo bendras balas (SJBB) krūvio metu sumažėjo nuo $26,8 \pm 7,0$ iki $24,2 \pm 7,3$, $p=0,001$). Įdomu tai, kad šeštą stebėsenos mėnesį reikšmingas išemiją mažinantis poveikis išliko OMG + MSBT grupėje (SJBB $23,1 \pm 5,8$, $p = 0,012$, lyginant su pradiniu vertinimu) ir atsirado OMG + placebo grupėje (SJBB $23,5 \pm 5,1$, $p=0,015$, lyginant su pradiniu vertinimu, žiūr. 6 paveiksle). Trečią ir šeštą stebėsenos mėnesį sienelės judėjimo bendras balas abiejose grupėse nesiskyrė.

OMG + MSBT grupėje reikšmingai pagerėjo ne tik segmentinė miokardo kontrakcija, bet ir bendra kairiojo skilvelio išstūmio frakcija: krūvio metu abiejuose sekimo laikotarpiuose (nuo $49,8\% \pm 11,2$ iki $54,1\% \pm 12,3$ ir $56,8\% \pm 9,4$, $p=0,014$ ir $p=0,001$), ramybės metu – tyrimo pabaigoje (nuo $46,5\% \pm 10,6$ iki $49,8\% \pm 8,6$, $p=0,014$), tuo tarpu OMG + placebo grupėje tokie pokyčiai nenustatyti (7 paveikslas). Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių trečią ir šeštą stebėsenos mėnesį šiuo atžvilgiu nenustatyta.

Pradinio vertinimo metu sumažėjusi maksimali sistolinės išilginės deformacijos (SID) reikšmė nustatyta visiems tyrimo pacientams ramybėje ir maksimalių dobutamino dozių metu. Pastebėtas apsauginis MSBT poveikis miokardo deformacijai: jeigu imitacinės procedūros grupėje SID reikšmingai sumažėjo 2- jų kamerų vaizduose ramybėje ir 4-ų kamerų vaizduose krūvio metu tyrimo pabaigoje, tai intervencinėje grupėje maksimalios sistolinės išilginės deformacijos rodikliai išliko nepakitę.

Sienelių judėjimo bendras balas

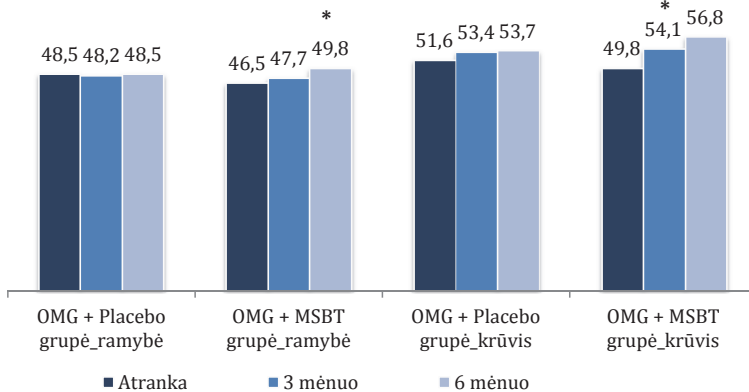


MSBT – miokardo smūginės bangos terapija, OMG – optimalus medikamentinis gydymas.

*- *P* palyginimas grupėje, laikoma statistiškai reikšminga <0.05 .

6 PAVEIKSLAS. Sienelių judėjimo bendro balo kitimas tyrimo grupėse, vertintas dobutamino krūvio echokardiografijos metu

KS išstūmio frakcija (%)



KS – kairysis skilvelis, MSBT – miokardo smūginės bangos terapija, OMG – optimalus medikamentinis gydymas.

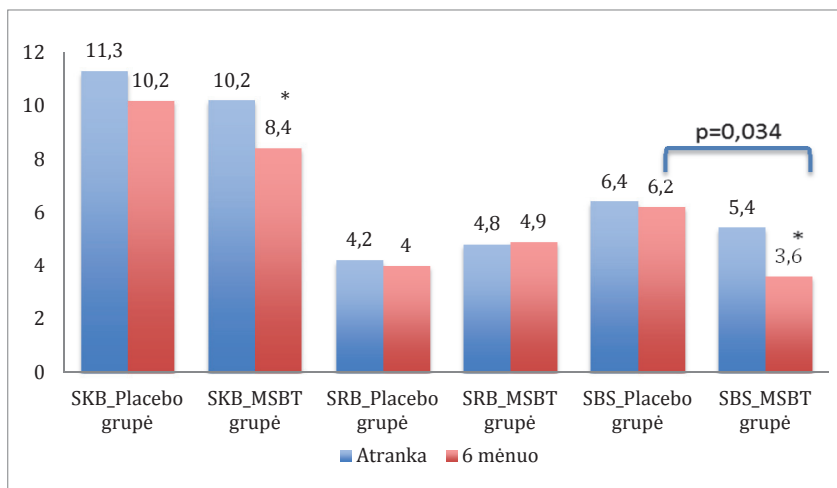
*- *P* palyginimas grupėje ir laikoma statistiškai reikšminga ($P < 0,05$).

7 PAVEIKSLAS. Kairiojo skilvelio išstūmio frakcijos kitimas tyrimo grupėse, vertintas dobutamino krūvio echokardiografijos metu

3.2.5.2 Miokardo išemijos dinamika, įvertinta vieno fotono emisijos kompiuterinės tomografijos tyrimu

Pilni miokardo perfuzijos VFEKT tyrimų duomenys gauti atitinkamai 25 OMG + placebo ir 26 OMG + MSBT grupės pacientams. Iki tyrimo intervencijų vidutinis miokardo segmentų su indukuota išemija skaičius vienam pacientui buvo $3,5 \pm 2,6$ OMG + placebo grupėje ir $3,4 \pm 2,2$ OMG + MSBT grupėje. Pradinio vertinimo metu išemijos lygis abiejose grupėse buvo panašus, vidutinė ar sunki išemija nustatyta 21 iš 29 (72,4 %) OMG + placebo grupės pacientų ir 22 iš 30 (73,3 %) OMG + MSBT grupės pacientų ($p=0,889$).

Šeštą stebėsenos mėnesį miokardo hipoperfuzijos išplitimas ir sunkumas (suminis krūvio balas, SKB) bei išemijos dydis (suminių balų skirtumas, SBS) reikšmingai sumažėjo OMG + MSBT grupėje, lyginant su OMG + placebo grupe. SKB ir SBS rodiklių sumažėjimas gydomiems pacientams liko stabilus; abiejų grupių perfuzijos rodiklių pokyčiai pateikti 8 paveiksle.



MSBT – miokardo smūginės bangos terapija, OMG – optimalus medikamentinis gydymas, SBS – suminių balų skirtumas, SKB – suminis krūvio balas, SRB – suminis ramybės balas.

P – palyginimas grupėje ir laikoma statistškai reikšminga ($P < 0,05$).

8 PAVEIKSLAS. Miokardo perfuzijos rodiklių kitimas tyrimo grupėse vertinant vieno fotono emisijos kompiuterine tomografija

3.2.5.3 Miokardo išemijos ir KS dydžio bei funkcijos dinamika širdies magnetinio rezonanso tomografijos duomenimis

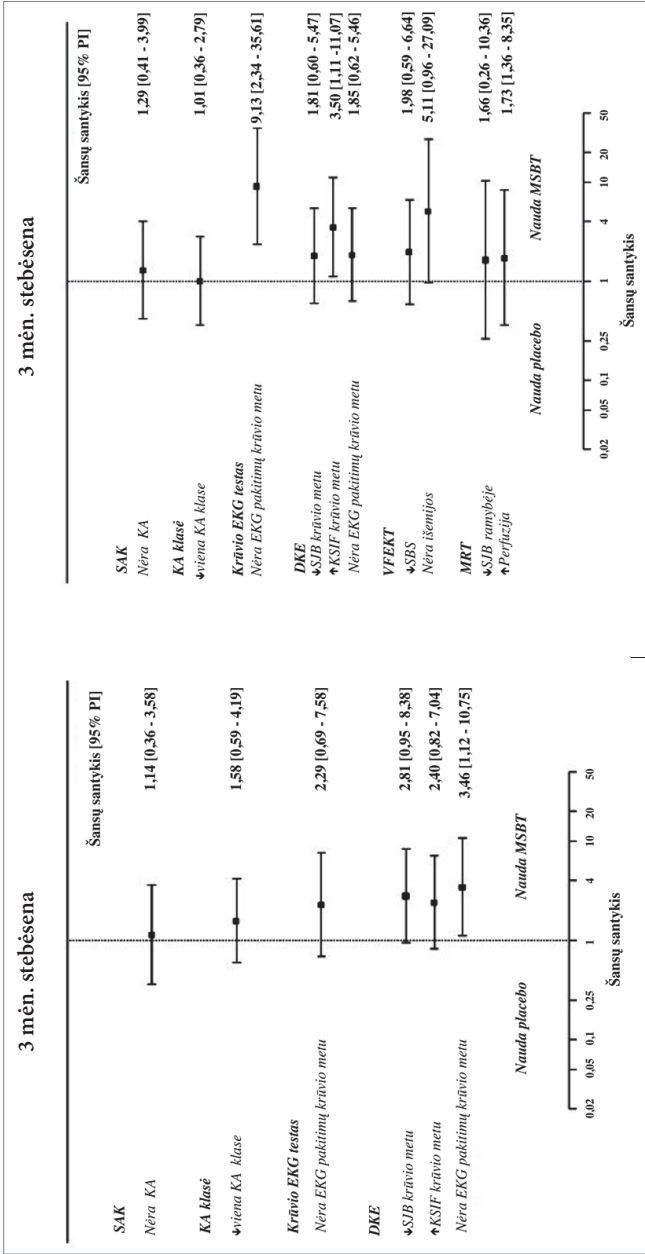
Pradinio vertinimo ir stebėsenos širdies magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimo duomenys gauti 16-ai OMG + placebo grupės pacientų ir 21-am OMG + MSBT grupės pacientui, pateikti 9 lentelėje. Po šešių mėnesių nuo gydymo pradžios OMG + MSBT grupėje nustatytas reikšmingas lokališios kontrakcijos ramybėje pagerėjimas, tuo tarpu OMG + placebo grupėje kontrakcija išliko nepakitusi: SJBB pakito atitinkamai nuo $21,7 \pm 4,7$ iki $20,8 \pm 4,7$ ir nuo $21 \pm 4,6$ iki $21,7 \pm 5$ ($p=0,018$ ir $p=0,603$). Nepaisant to, SJBB pagerėjimo skirtumas nepasiekė statistinio reikšmingumo lygmens tarp grupių ($p=0,617$). Nors reikšmingų KS funkcijos, perfuzijos ir vėlyvojo kontrastinės medžiagos kaupimo rodiklių pokyčių nenustatyta, galima įžvelgti MSBT poveikį apsaugant miokardą nuo perfuzijos blogėjimo ir randinių pokyčių progresavimo (9 lentelė).

9 LENTELE. Miokardo perfuzijos ir KS morfometrinių parametrų kitimas vertinant širdies magnetinio rezonanso duomenis

	OMG + placebo grupė (n=16)		OMG+ MSBT grupė (n=21)		P reikšmė, tarp grupių	
	Atranka	6 mėnesiai	Atranka	6 mėnesiai	Atranka	6 mėnesiai
SJBB ramybėje	$21 \pm 4,6$	$21,7 \pm 5,0$	$21,7 \pm 4,7$	$20,8 \pm 4,7^*$	0,530	0,617
SJBI ramybėje	$1,2 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,3^*$	0,530	0,617
Segmentų skaičius, kuriuose indukuojami perfuzijos defektai / pacientui	$3,9 \pm 3,2$	$4,4 \pm 3,3$	$3,1 \pm 2,2$	$2,9 \pm 2,6$	0,570	0,122
VKMK vertinimo rodiklis	$6,6 \pm 6,2$	$7,8 \pm 7,1$	$8,7 \pm 9,7$	$8,4 \pm 10$	0,622	0,722
KS IE, %	$58,1 \pm 9,7$	$61 \pm 9,1$	$57,3 \pm 14,1$	$62 \pm 13,2$	0,765	0,743
KS GDT, ml	$136 \pm 39,4$	$130,6 \pm 48$	$146,9 \pm 43,4$	$147,8 \pm 42,2$	0,438	0,098
KS GST, ml	$57,8 \pm 25,2$	$52,1 \pm 28$	$66,7 \pm 39,7$	$60,2 \pm 38,2$	0,724	0,713

GDT – galinis diastolinis tūris, GST – galinis sistolinis tūris, IF – išstūmio frakcija, KS – kairysis skilvelis, MSBT – miokardo smūginės bangos terapija, OMG – optimalus medikamentinis gydymas, SJBB - sienelių judėjimo bendras balas, SJBI – sienelių judėjimo balo indeksas, VKMK – vėlyvasis kontrastinės medžiagos kaupimas, $P < 0,05$ laikoma statistiškai reikšminga.

9 PAVEIKSLAS. Miokardo smūginės bangos terapijos poveikis tiriamiesiems parametrams lyginant su imitacine procedūra



SAK – Sietlo anginos klausimynas, KA – krūtinės anginos klasė, EKG – elektrokardiograma, DKE – dobutamino krūvio echokardiografija, SJB – sienelių judėjimo bendras balas, KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, VFEKT – vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija, SBS – suminių balų skirtumas, MRT – magnetinio rezonanso tomografija, MSBT – miokardo smūginės bangos terapija.

3.2.6 Klinikinio tyrimo gydymo poveikių apibendrinimas

Gydymo smūginėmis bangomis poveikių klinikiams, funkciniais ir vaizdinių tyrimų parametrams palyginimo su placebo suvestinė pateikta 9 paveiksle. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp abiejų studijos grupių, lyginant pagrindinį studijos rezultatą – fizinio krūvio trukmę – nenustatyta. Vis dėlto, OMG papildymas MSBT lėmė reikšmingą objektyvių išemijos rodiklių sumažėjimą, o miokardo kraujotakos ir kontraktiliškumo krūvio metu rodiklių sugrįžimas į normos ribas statistiškai reikšmingai dažniau nustatytas OMG + MSBT grupėje. Tai įrodo aiškų MSBT anti-išeminį poveikį.

4. DISKUSIJA

Nepaisant paskutinių koronarinės širdies ligos gydymo pasiekimų, ši liga ir toliau lieka pagrindine suaugusiųjų mirtingumo priežastimi visame pasaulyje, o stabili krūtinės angina yra dažniausias šios ligos klinikinis pasireiškimas. Mirčių nuo išeminės širdies ligos skaičius Lietuvoje 2016 metais siekė net 529,6 atvejų 100 000 gyventojų [69]. Tai antroji pagal dažnį lėtinė liga Lietuvoje, krūtinės anginos paplitimas siekia 4561 atvejį 100 000 bendros populiacijos gyventojų [70].

Daliai pacientų krūtinės anginos simptomai išlieka, nepaisant taikomų revaskulizacijos procedūrų ir šiuolaikinio medikamentinio gydymo. Norint pagerinti šių pacientų gydymo efektyvumą ir gyvenimo kokybę, būtina tirti ir ieškoti naujų farmakologinių, invazinių ar neinvazinių gydymo galimybių.

Ekspperimentiniai tyrimai su miokardo išemijos modeliais rodo, kad gydymas išorine smūginės bangos terapija gali paskatinti angiogenezę ir pagerinti miokardo funkciją [71]. Nuo 1999 [33] miokardo smūginės bangos terapija taikoma refrakterinės krūtinės anginos gydymui ir ištirta eilėje klinikinių tyrimų.

Šio tyrimo tikslas – įvertinti MSBT poveikį fizinio krūvio toleravimui, krūtinės anginos simptomams, miokardo kraujotakai ir kontraktiliškumui krūvio metu, tiriant pacientus su stabilia koronarine širdies liga, kuriems netaikytinos tradicinės revaskulizacijos procedūros ir kurie patiria krūtinės anginos priepuolius, nepaisant optimalaus konservatyvaus gydymo.

Pirma mes atlikome iki šiol publikuotų klinikinių MSBT tyrimų sisteminę apžvalgą ir metaanalizę. Nustatėme, kad MSBT taikymas pacientams su stabilia KŠL mažina krūtinės anginos klasę, gerina gyvenimo kokybę, KS funkciją ir perfuziją. Metaanalizė parodė vidutinio laipsnio reikšmingą fizinio pajėgumo pagerėjimą. Apibendrinant, MSBT yra naujas, potencialiai veiksmingas ir neinvazinis gydymo metodas pacientams sergantiems KŠL, tačiau publikuoti duomenys pagrįsti tik mažos imties, vienacentrais klinikiniais tyrimais su didele šališkumo rizika.

Tai iš dalies paaiškina, kodėl šis potencialiai naudingas, bet nemažai laiko ir išteklių reikalaujantis metodas iki šiol nėra plačiai įdiegtas į klinikinę praktiką. Siekdami gauti svaresnių įrodymų, atlikome kruopščiai suplanuotą atsitiktinių imčių, trigubai aklą, imitacinės procedūros kontroliuojamą klinikinę tyrimą, vertinantį MSBT galimybes pagerinti fizinio krūvio toleranciją, miokardo kontrakcijos ir perfuzijos sutrikimus, nustatytus širdies vaizdiniais ir EKG krūvio tyrimais. Mūsų tyrime teigiami klinikiniai (fizinio krūvio trukmės, KA simptomų, KA klasės, nitroglicerino suvartojimo ir gyvenimo kokybės) pokyčiai nustatyti abiejose tyrimo grupėse. Nors papildomo teigiamo MSBT poveikio, MSBT skiriant kartu su optimaliu medikamentiniu gydymu, aukščiau paminėtiems subjektyviems parametrams nestebėta, visi panaudoti tyrime krūvio mėginiai pademonstravo objektyvų miokardo išemijos sumažėjimą taikant smūgines bangas. Taigi, šis griežtai suplanuotas atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamas tyrimas šalia neutralaus MSBT poveikio fizinio krūvio tolerancijai parodė teigiamus rezultatus antrinėms baigtims: miokardo kraujotakai, kontraktiliškumui ir EKG išemijos rodikliams. Tirti subtilesni magnetinio rezonanso perfuzijos, vėlyvojo kontrastavimo ir ultragarsiniai miokardo deformacijos rodikliai leidžia daryti ankstyvą prielaidą, kad MSBT gali apsaugoti miokardą nuo išeminės pažaidos progresavimo. Svarbu ir tai, kad neutralus pirminės vertinamosios baigties rezultatas atskleidžia tikėtiną didelį rezervą optimizuojant medikamentinį gydymą ir didinant pacientų motyvaciją laikytis rekomendacijų.

5. IŠVADOS

- 1) Miokardo smūginės bangos terapijos tyrimų metaanalizė rodo reikšmingą vidutinio stiprumo MSBT poveikį gerinant stabilios KA pacientų fizinį pajėgumą.
- 2) Iki šiol nepakanka pagrindo miokardo smūginės bangos terapijos klinikinėms rekomendacijoms, nes publikuotiems MSBT tyrimams būdingos nepakankama metodinė kokybė ir didelė šališkumo rizika.
- 3) Pagrindinis atsitiktinių imčių, imitacinės procedūros kontroliuojamo tyrimo gautas rezultatas yra neutralus: fizinio krūvio trukmė bėgtakio mėginio metu pailgėjo vienodai MSBT ir kontrolinėje grupėje.
- 4) Antriniai atsitiktinių imčių imitacinės procedūros kontroliuojamo klinikinio tyrimo rezultatai yra teigiami:
 - MSBT reikšmingai sumažina miokardo hipoperfuzijos išplitimą ir sunkumą vieno fotono emisijos kompiuterinės tomografijos duomenimis intervencinėje grupėje, lyginant su placebo;
 - MSBT reikšmingai pagerina sienelės judėjimo bendrą balą ir kairiojo skilvelio išstūmio frakciją dobutamino krūvio echokardiografinio tyrimo metu trečią ir šeštą stebėsenos mėnesį, lyginant su pradiniais rezultatais, MSBT pacientų grupėje.
- 5) MSBT poveikis pacientų gyvenimo kokybei ir krūtinės anginos simptomų sunkumui atsitiktinių imčių imitacinės procedūros kontroliuojamame klinikiniame tyrime yra neutralus.
- 6) Miokardo smūginės bangos terapija galimai rodo anksčiau pasireiškiantį anti-išeminį poveikį lyginant su medikamentinio gydymo optimizavimu.

6. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

- 1) Kai pacientams su refrakterine krūtinės angina revaskulizacijos procedūros netaikytinos, o optimalus medikamentinis gydymas nėra pakankamai efektyvus, miokardo smūginės bangos terapija gali būti rekomenduojama kaip veiksminga alternatyvi priemonė išemijai mažinti ir simptomams palengvinti.
- 2) Smūginės bangos aplikacijos, taikomos visiems kairiojo skilvelio segmentams, veiksmingai mažina miokardo išemiją ir nereikalauja vaizdinių krūvio tyrimų atlikimo prieš gydymą.
- 3) Sietlo anginos klausimynas yra naudingas vertinant miokardo smūginės bangos terapijos gydymo efektyvumą.
- 4) Krūtinės anginos simptomų palengvėjimas, fizinio krūvio tolerancijos ir gyvenimo kokybės pagerėjimas gali būti pasiekti atkakliai optimizuojant medikamentinį gydymą ir skatinant pacientų motyvaciją laikytis rekomendacijų.

7. LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 127(1):e6-e245.
2. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis; 2012.
3. Andrell P, Ekre O, Grip L, et al. Fatality, morbidity and quality of life in patients with refractory angina pectoris. *Int J Cardiol* 2011; 147(3):377–82.
4. Willams B, Menon M, Satran D, et al. Patients with coronary artery disease not amenable to traditional revascularization: prevalence and 3-year mortality. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75(6):886-891.
5. Mannheimer C, Camici P, Chester MR, et al. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J* 2002, 23:355-370.
6. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1510-1516.
7. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T, ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4 month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2009;30(5):540-548.
8. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol* 1999, 33:1833-1840.

9. Hautvast RW, DeJongste MJ, Staal MJ, van Gilst WH, Lie KI. Spinal cord stimulation in chronic intractable angina pectoris: a randomized, controlled efficacy study. *Am Heart J*. 1998;136(6):1114-1120.
10. Zipes DP, Svorkdal N, Berman D, et al. Spinal cord stimulation therapy for patients with refractory angina who are not candidates for revascularization. *Neuromodulation* 2012;15(6):550-9.
11. Buschmann EE, Utz W, Pagonas N, et al. Arteriogenesis Network (Art. Net.) Improvement of fractional flow reserve and collateral flow by treatment with external counterpulsation (Art.Net.-2 Trial). *Eur J Clin Invest* 2009;39:866–875.
12. Burkhoff D, Schmidt S, Schulman SP, et al. Transmyocardial laser revascularisation compared with continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris: a prospective randomised trial. ATLANTIC Investigators. *Angina Treatments-Lasers and Normal Therapies in Comparison*. *Lancet* 1999, 354:885-890.
13. Henry TD, Annex BH, McKendall GR, et al. The VIVA trial: Vascular endothelial growth factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis. *Circulation*. 2003 Mar 18;107(10):1359-65.
14. Kastrup J, Jørgensen E, Rück A, et al. Direct intramyocardial plasmid vascular endothelial growth factor-A165 gene therapy in patients with stable severe angina pectoris A randomized double-blind placebo-controlled study: the Euroinject One trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(7):982-8.
15. Patel AN, Geffner L, Vina RF, et al. Surgical treatment for congestive heart failure with autologous adult stem cell transplantation: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Dec;130(6):1631-8.
16. Losordo DW, Henry TD, Davidson C, and the ACT34-CMI Investigators. Intramyocardial, autologous CD34+ cell therapy for refractory angina. *Circ Res*. 2011;109(4):428-436.
17. Gotte G, Amelio E, Russo S, Marlinghaus E, Musci G, Suzuki H. Short-time non-enzymatic nitric oxide synthesis from L-arginine and hydrogen peroxide induced by shock waves treatment. *FEBS Lett*. 2002 Jun 5;520(1-3):153-5.

18. Ciampa AR, de Prati AC, Amelio E, et al. Nitric oxide mediates anti-inflammatory action of extracorporeal shock waves. *FEBS Lett.* 2005 Dec 19;579(30):6839-45.
19. Fu M, Sun CK, Lin YC, et al. Extracorporeal shock wave therapy reverses ischemia-related left ventricular dysfunction and remodeling: molecular-cellular and functional assessment. *PloS One* 2011; 6:e24342.
20. Alunni G, Marra S, Meynet I, et al. The beneficial effect of extracorporeal shockwave myocardial revascularization in patients with refractory angina, *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2015;16:6–11.
21. Zuoziene G, Leibowitz D, Celutkiene J, et al. Multimodality imaging of myocardial revascularization using cardiac shockwave therapy, *Int. J. Cardiol.* 2015;187:229–230.
22. Schmid JP, Capoferri, Wahl A, Eshtehardi P, Hess OM. Cardiac Shock Wave Therapy for Chronic Refractory Angina Pectoris. A Prospective Placebo-Controlled Randomized Trial. *Cardiovascular Therapeutics* 2013;31:e1-e6.
23. Prasad M, Wan Ahmad WA, Sukmawan R, et al. Extracorporeal shockwave myocardial therapy is efficacious in improving symptoms in patients with refractory angina pectoris – a multicenter study. *Coron Artery Dis* 2015; 26:194-200.
24. Zuoziene G, Laucevicius A, Leibowitz D. Extracorporeal shockwave myocardial revascularization improves clinical symptoms and left ventricular function in patients with refractory angina. *Coron Artery Dis* 2012;23(1):62-66.
25. Ruiz-Garcia J, Lerman A. Cardiac shock-wave therapy in the treatment of refractive angina pectoris. *Interv Cardiol* 2011;3(2).
26. Wang J, Zhou C, Liu L, Pan X, Guo T. Clinical effect of cardiac shock wave therapy on patients with ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2015; 45(12):1270-1285.
27. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 Explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *BMJ* 2010;340:c869. Doi:10.1136/bmj.c869.

28. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009; 6(7): e1000097. doi:10.1371/ journal.pmed.1000097.
29. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. on behalf of Cochrane Bias Methods Group, Cochrane Statistical Methods Group The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
30. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd edition. Lawrence Erlbaum, New Jersey 1988, pp 567.
31. 2014 Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. <http://community.cochrane.org/tools/review-production-tools/revman-5/about>.
32. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949–3003.
33. Caspari GH, Erbel R. Revascularization with extracorporeal shock wave therapy: first clinical results. *Circulation* 1999;100(Suppl 18):84-89.
34. Gutersohn A, Caspari G, Erbel R. Cardiac shock wave therapy: New option for endstage cardiovascular disease. *Atherosclerosis Suppl.* 2003;3P-0626.
35. Gutersohn A, Caspari G, Erbel R. Autoangiogenesis Induced by Cardiac Shock Wave Therapy (CSWT) Increases Perfusion and Exercise Tolerance in Endstage CAD Patients with Refractory Angina. Presented at the 69th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society 2005.
36. Gutersohn A, Caspari G, Erbel R. Short and Long Term Clinical Improvement in Patients with Refractory Angina Using Cardiac Shock Wave Therapy (CSWT). Presented at the ACC 2006.

37. Fukumoto Y, Ito A, Uwatoku T, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2006;17(1):63-70.
38. Lyadov K, Uvarov A. Cardiac shock-wave therapy: First Experience. Presented at the 6th Mediterranean congress of PRM. 2006;181-182.
39. Naber C, Ebralidze T, Lammers S, Hakim G, Erbel R. Non invasive cardiac angiogenesis shock wave therapy increases perfusion and exercise tolerance in endstage CAD patients. *Eur J Heart Fail* 2007;7:71.
40. Khattab A, Brodersen B, Schuermann-Kuchenbrandt D, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy: First experience in the everyday practice for treatment of chronic refractory angina pectoris. *Int J Cardiol* 2007;121(1):84-85.
41. Naber C, Lammers S, Lind T, Müller N, Hakim G, Erbel R. Safety and Efficacy of Extracorporeal Low Energy Shockwave Application for the Treatment of Refractory Angina Pectoris and Myocardial Ischemia in Patients with End-Stage Coronary Artery Disease. *Medispec* 2008;1-16.
42. Takayama T, Saito S, Hirayama A, et al. Investigation into effectiveness of Shock Wave treatment for Angina Pectoris patients post-bypass surgery. *Eur Heart J* 2008; 29:200.
43. Wang Y, Guo T, Cai HY, et al. Cardiac Shock Wave Therapy Reduces Angina and Improves Myocardial Function in Patients With Refractory Coronary Artery Disease. *Clin Cardiol* 2010;33:693–699.
44. Faber L, Lindner O, Prinz C, et al. Echo-guided Extracorporeal Shock Wave Therapy for Refractory angina improves regional myocardial blood flow as assessed by PET imaging. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(10A):A120.
45. Vainer J, Habets J, Lousberg A, Brans B, Schalla S, Waltenberger J. Cardiac shockwave therapy in patients with end-stage coronary artery disease and chronic refractory angina pectoris – mid term results. *Eur Heart J* 2010;31(Abstract Supplement):198.
46. Vasyuk Y, Hadzegova A, Shkolnik E, et al. Initial Clinical Experience With Extracorporeal Shock Wave Therapy in Treatment of Ischemic Heart Failure. *Congest Heart Fail* 2010;16:226-230.

47. Alunni G, D'amico M, Meynet I, et al. A new treatment for patients with refractory angina: extracorporeal shockwave myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2011;32(Abtract Supplement):575.
48. Vainer J, Habets J, De Pont C, et al. Extracorporeal shockwave myocardial revascularization therapy (ESMR): an alternative for patients with end-stage coronary artery disease and chronic refractory angina pectoris? *Eur Heart J* 2012;33(Abtract Supplement):782.
49. Alunni G, Meynet I, D'Amico M, Garrone P, Checco L, Marra S. Extracorporeal shockwave myocardial revascularization: a promising therapy for refractory angina. *Cardiology* 2013;126(Suppl 2):390.
50. Gabrusenko S, Malakhov V, Shitov V, et al. An experience of the use of a curative method of cardiac shock wave therapy in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya* 2013;53:20-26.
51. Zuoziene G. Evaluation of myocardium revascularization y cardiac shock wave therapy applying multimodal image analysis. Summary of doctoral dissertation. Vilnius University, 2013.
52. Prinz C, Faber L, Lindner O, et al. Echo-guided extracorporeal shock wave therapy for refractory angina improves regional myocardial blood flow as assessed by PET imaging. *Eur Heart J* 2013;34(suppl 1):P4007.
53. Cassar A, Prasad M, Rodriguez-Porcel M, et al. Safety and Efficacy of Extracorporeal Shock Wave Myocardial Revascularization Therapy for Refractory Angina Pectoris. *Mayo Clin Proc* 2014;89:346-354.
54. Faber L, Prinz C, Lindner O, et al. Echo-guided extracorporeal shock wave therapy for refractory angina improves regional left ventricular function along with myocardial blood flow. *Eur Heart J* 2014;35(Abtract Supplement):658.
55. Kaller M, Faber L, Bogunovic N, Horstkotte D, Burchert W, Lindner O. Cardiac shock wave therapy and myocardial perfusion in severe coronary artery disease. *Clin Res Cardiol* 2015;104(10):843-849.
56. Cai HY, Li L, Guo T, et al. Cardiac shockwave therapy improves myocardial function in patients with refractory coronary artery disease by

- promoting VEGF and IL-8 secretion to mediate the proliferation of endothelial progenitor cells. *Exp Ther Med* 2015;10:2410-2416.
57. Liu BY, Li WC, Zhang RS, Chen CX, Yao ZM, He Q. Application of extracorporeal cardiac shock wave therapy in treating coronary heart disease in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:S408.
 58. Vainer J, Habets JHM, Schalla S, et al. Cardiac shockwave therapy in patients with chronic refractory angina pectoris. *Neth Heart J* 2016;24:343-349.
 59. Kikuchi Y, Ito K, Ito Y, et al. Double-Blind and Placebo-Controlled Study of the Effectiveness and Safety of Extracorporeal Cardiac Shock Wave Therapy for Severe Angina Pectoris. *Circ J* 2010;74:589-591.
 60. Kazmi WH, Rasheed SZ, Ahmed S, Saadat M, Altaf S, Samad A. Noninvasive therapy for the management of patients with advanced coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2012;23:549-554.
 61. Nirala S, Wang Y, Peng YZ, Yang P, Guo T. Cardiac shock wave therapy shows better outcomes in the coronary artery disease patients in a long term. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:330-338.
 62. Peng YZ, Guo T, Yang P, et al. Effects of extracorporeal cardiac shock wave therapy in patients with ischemic heart failure. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2012;40:141-146.
 63. Wang Y, Guo T, Ma T, et al. A modified regimen of extracorporeal cardiac shock wave therapy for treatment of coronary artery disease. *Cardiovascular Ultrasound* 2012;10:35.
 64. Zhao L, Yang P, Tang Y, et al. Effect of cardiac shock wave therapy on the microvolt T wave alternans of patients with coronary artery disease. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:16463-16471.
 65. Schmid JP, Capoferri M, Schepis T, et al. Extracorporeal Shock Wave for Therapy of Refractory Angina Pectoris: The Shock Trial. Presented at the American College of Cardiology 55th Annual Scientific Session, March 11 – 14, Atlanta, Georgia 2006.

66. Yang P, Peng Y, Guo T, Wang Y, Cai H, Zhou P. A Clinical study of the Extracorporeal Cardiac Shock Wave Therapy for Coronary Artery Disease. *Heart* 2012;98(Suppl 2):E163–E164.
67. Leibowitz D, Weiss AT, Rott D, Durst R, Lotan C. The Efficacy of Cardiac Shock Wave Therapy in the Treatment of Refractory Angina: A Pilot Prospective, Randomized, Double-Blind Trial. *Int J Cardiol* 2013;167:3033-3034.
68. Yang P, Guo T, Wang W, et al. Randomized and double-blind controlled clinical trial of extracorporeal cardiac shock wave therapy for coronary heart disease. *Heart Vessels* 2013;28:284–291.
69. Mirties priežastys 2016 (išankstiniai duomenys)-Causes of death (provisional data) / Higienos instituto Sveikatos informacijos centras. Vilnius, 2017, 131 p. ISSN 1392-9186.
70. Gaidelytė R, Garbuviene M, Madeikytė. Lietuvos gyventojų sveikata ir sveikatos priežiūros įstaigų veikla 2016 m. (išankstiniai duomenys) / LR SAM Higienos instituto Sveikatos informacijos centras. Vilnius 2017, 127 p. ISSN 1392-8155.
71. Nishida T, Shimokawa H, Oi K, Tatewaki H, Uwatoku T, Abe K, Matsumoto Y, Kajihara N, Eto M, Matsuda T, Yasui H, Takeshita A, Sunagawa K. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation* 2004; 110(19): 3055-3061.

8. PRIEDAI

8.1 Leidimas atlikti biomedicininį tyrimą



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Kodas 211950810, M.K. Čiurlionio 21/27, 03101, Vilnius Tel.(85)2398701, 2398700, faks.2398705, El.p. mf@mfvu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

M.K. Čiurlionio 21/27, LT-03101, Vilnius Tel.(85) 2686998, el.p.: rrbtek@mfvu.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ

2013-05-14 Nr.158200-13-616-187

Tyrimo pavadinimas:

Miokardo smūginės bangos terapijos veiksmingumas asmenims, sergantiems stabilia krūtinės angina.

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas tyrimas.

Protokolo Nr.: MSBT-1

Versija: 1.0

Data: 2013-03-07

Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma (lietuvių kalba):

Versija: 2.0

Data: 2013-04-21

Pagrindiniai tyrėjai: Jelena Čeltekienė

Tyrimo centras:

Ištaigos pavadinimas: Vilniaus universiteto ligoninės, Santariškių klinikos

Adresas: Santariškių 2, Vilnius

Leidimas galioja iki: 2016 12 31

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2013/04), vykusio 2013 m. balandžio mėn. 9 d., sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. Dr. Laimutė Jakavonytė	filosofija	ne
2	prof. dr. Jolanta Daclonierė	epidemiologija, medicina	taip
3	doc. dr. Jauanis Gumbis	teisė	taip
4	Genovaitė Belzytė	slauga	taip
5	Laura Linkevičienė	ocontologija	taip
6	prof. dr. Augustinas Jankauskienė	medicina	taip
7	dr. Laura Malinauskienė	medicina	taip
8	Elgė Zubienė	psichologija	taip
9	Ugnė Sakūnienė	pacientų teisės	taip

Pirmininkė



Laura Malinauskienė

8.2 Publikacijos disertacijos tema

Publikacijos

1. **Burneikaite G**, Shkolnik E, Celutkiene J, Zuoziene G, Butkuvieniė I, Petrauskienė B, Serpytis P, Laucevisius A, Lerman A. Cardiac shock-wave therapy in the treatment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Ultrasound* 2017;15:11. (ISI, Impact factor-1.598)
2. Celutkiene J, **Burneikaite G**, Petkevicius L, Balkeviciene L, Laucevicius A. Combination of single quantitative parameters into multiparametric model for ischemia detection is not superior to visual assessment during Dobutamine stress echocardiography. *Cardiovascular Ultrasound* 2016;14:13. (ISI, Impact factor-1.46)
3. Zuoziene G, Leibowitz D, Celutkiene J, **Burneikaite G**, Ivaskeviciene L, Kalinauskas G, Maneikiene VV, Palionis D, Janusauskas V, Valeviciene N, Laucevicius A. Multimodality imaging of myocardial revascularization using cardiac shock wave therapy. *International Journal of Cardiology* 2015;187:229–230. (ISI, Impact factor-4.638)

Konferencijų pranešimai

1. **Burneikaite G**, Zuoziene G, Celutkiene J, Palionis D, Valeviciene N, Laucevicius A. “Efficacy of Myocardial Shockwave Therapy Depends on Left Ventricular Function”. Pristatytas standinis pranešimas “The 61st Annual Conference of the Israel Heart Society”, 2014 balandžio 30 – gegužės 1, Tel Aviv, Izraelis. Abstract book:79.
2. **Burneikaite G**, Zuoziene G, Celutkiene J, Laucevicius A. “The potential of myocardial shockwave therapy to cause reverse remodeling in patients with ischemic cardiomyopathy”. Pristatytas standinis pranešimas “The Heart Failure Congress 2014 and the 1st World Congress on Acute Heart Failure”, 2014 gegužės 14-20, Atėnuose, Graikija. *European Journal of Heart Failure* 2014;16(Suppl 2):298-298.
3. **Burneikaite G**, Zuoziene G, Celutkiene J, Butkuvieniė I, Laucevicius A. “Myocardial shockwave therapy improves global and regional left ventricular function in patients with stable ischemic heart disease regardless of baseline contractility”. Pristatytas standinis pranešimas “ESC Congress

- 2014”, 2014 Rugsjūčio 30 – Rugsėjo 3, Barcelonoje, Ispanija. European Heart Journal 2014;35(Abstract Supplement:322).
4. Shkolnik E, **Burneikaite G**, Celutkienė J, Zuoziene G, Butkuviene I, Petrauskienė B, Laucevicius A, Lerman A. “Cardiac shock-wave therapy in the treatment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis”. Pristatytas stendinis pranešimas 65th Annual Scientific Session and Expo of the American-College-of-Cardiology (ACC), 2016 balandžio 3, Čikagoje, JAV. Journal of the American College of Cardiology 2016;67(13-S):2149-2149.
 5. Vajauskas D, **Burneikaite G**, Celutkienė J, Komiagiene R. “Inter-observer variability of reporting myocardial perfusion imaging”. Pristatytas stendinis pranešimas International Conference on Integrated medical Imaging in Cardiovascular Diseases (IMIC 2016), 2016 Spalio 10-14, Vienoje, Austrija. Book of Abstracts:34.
 6. **Burneikaite G**, Celutkienė J, Valeviciene N, Glaveckaite S, Palionis D, Zuoziene G, Puronaite R, Butkuviene I, Petrauskienė B, Steponienė R, Laucevicius A. “Does Cardiac shock wave therapy able to improve global and regional left ventricular function in patients with stable angina? Data from double blind, randomized, placebo-controlled study.” Žodinis pranešimas EuroCMR2017: 15th Annual Meeting on CMR of The European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), 2017 Gegužės 25-27, Prahoje, Čekija.
 7. **Burneikaite G**, Celutkienė J, Vajauskas D, Ciburiene E, Zuoziene G, Petrauskienė B, Butkuviene I, Sadauskiene E, Laucevicius A. “SPECT fits better than Dobutamine echocardiography for the evaluation of the cardiac shock wave therapy effect: data from double blind, randomized, placebo-controlled study.” Pristatytas stendinis pranešimas International Conference on Integrated medical Imaging in Cardiovascular Diseases (IMIC 2016), 10-14 October 2016, Viena, Austria. Book of Abstracts:34.

Žodinis pranešimas

1. **Burneikaite G**. Biomarkers of angiogenesis during cardiac shock wave therapy. Pristatyti tyrimo rezultatai 2nd International Meeting On Heart Diseases and The Moroccan Society of Cardiology, 2017 gegužės 4 - 6 Rabate, Maroke.