



**LATVIJAS
UNIVERSITĀTE**

**Promocijas darba
kopsavilkums**

**Summary
of Doctoral Thesis**

Inga Narbute

**KREISĀS KORONĀRĀS
ARTĒRIJAS KOPĒJĀ STUMBRA
PERKUTĀNĀS INTERVENCES
PĒTNIECĪBAS ASPEKTI LATVIJĀ**

**RESEARCH ASPECTS OF LEFT MAIN
PERCUTANEOUS CORONARY
INTERVENTION IN LATVIA**

Rīga 2022



**LATVIJAS
UNIVERSITĀTE**
MEDICĪNAS FAKULTĀTE

Inga Narbutė

**KREISĀS KORONĀRĀS ARTĒRIJAS
KOPĒJĀ STUMBRA PERKUTĀNĀS
INTERVENĀS PĒTNIECĪBAS
ASPEKTI LATVIJĀ**

PROMOCIJAS DARBA KOPSAVILKUMS

Doktora grāda iegūšanai medicīnas nozarē
Apakšnozare: internā medicīna

Rīga 2022

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Kardioloģijas centrā, Paula Stradiņa Klīniskās Universitātes Slimnīcā, Latvijas Universitātes Kardioloģijas un Reģeneratīvās medicīnas institūtā laika posmā no 2006. gada līdz 2021. gadam.

Darbs sastāv no 4 nodaļām, 7 apakšnodaļām un literatūras saraksta.

Darba forma: disertācija medicīnas nozarē, internās medicīnas apakšnozarē.

Darba zinātniskais vadītājs: **Andrejs Ērglis**, *Dr. med.*, profesors, Latvijas Universitāte

Darba recenzenti:

- 1) **Oskars Kalējs**, *Dr. med.*, profesors, Rīgas Stradiņa universitāte;
- 2) **Dainis Krieviņš**, *Dr. med.*, profesors, Latvijas Universitāte;
- 3) **Jan Kovac**, *Dr. med.*, profesors, University of Leicester.

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2022. gada 18. martā Latvijas Universitātes Medicīnas un veselības zinātņu nozaru promocijas padomes atklātajā sēdē.

Ar promocijas darbu un tā kopsavilkumu var iepazīties Latvijas Universitātes Bibliotēkā Rīgā, Raiņa bulvārī 19.

LU Medicīnas un veselības zinātņu nozaru promocijas padomes

priekšsēdētājs _____ (**Valdis Pīrāgs**, *Dr. med.*)

sekretāre _____ (**Līga Plakane**, *Dr. biol.*)

© Latvijas Universitāte, 2022

© Inga Narbutė, 2022

ISBN 978-9934-18-802-2

ISBN 978-9934-18-803-9 (PDF)

Anotācija

Ievads

Perkutānas koronāras intervences (PCI) loma kreisās koronārās artērijas stumbra (LM) bojājumu ārstēšanā pasaulē pēdējās 2 dekādēs ir būtiski mainījusies un lielu pienesumu tajā ir devusi arī Latvijas pieredze un pētījumi. Šī darba mērķis ir salīdzināt LM perkutānas koronāras intervences (PCI) ar zālēm pārklāta (DES) un parasta metāla (BMS) stentu drošību un efektivitāti ilgtermiņā, apkopot “reālas dzīves” LM PCI reģistra datus un pētīt jaunas PCI stratēģijas drošību un efektivitāti īstu LM bifurkācijas ārstēšanā, tādējādi demonstrējot LM PCI kā drošu un efektīvu ārstēšanas metodi tūlītēji un ilgtermiņā un vienlaicīgi arī apkopojot Latvijas pieredzi LM PCI veikšanā.

Darba metodes

Lai analizētu LM PCI metodes drošību un efektivitāti tūlītēji un ilgtermiņā, papildus izmantojot attēldiagnostikas un citas koronārās angioplastijas modernās ierīces, tika izmantoti 3 Latvijā veikti pētījumi, kas katrs pārstāv būtisku mūsdienu pētniecības sadaļu:

1. Randomizēts LM pētījums ar iekļautiem 103 pacientiem ar neprotektētu LM bojājumu, kam tika veikta IVUS kontrolēta PCI un plāksnes pirmssagatavošana ar griezošo balonu.
2. LM PCI “reālas dzīves” datu analīze no Latvijas Kardioloģijas centra LM PCI reģistra ar 965 pacientiem, kam veikta LM PCI un veikti 1 un 3 gadu apsekojumi.
3. LM DES-BDS pilot-pētījums ar iekļautiem 46 pacientiem ar stabili slodzes stenokardiju ar īstu LM bifurkācijas bojājumu, kam tika pielietota inovatīva intervences stratēģija ar DES stenta implantāciju LM/LAD zarā un bioabsorbējošas platformas implantāciju sānu zarā, izmantojot Mini-crush vai T-stent implantācijas tehniku.

Darba secinājumi

Pēc LM randomizētās grupas pētījuma datiem tika secināts, ka IVUS vadīta LM PCI ar bojājama pirmssagatavošanu ar CB ir droša un efektīva taktika. Gan īstermiņa 6 mēnešu, gan ilgtermiņa 3 gadu apsekojumā DES bija pārāks par BMS, veicot IVUS analīzi liela diametra LM artērijām, kā arī klīniski salīdzinot TLR un MACE biežumu. Pēc LM PCI reģistra datiem tika secināts, ka akūts koronārs sindroms ir saistīts ar augstāku kardiovaskulāras nāves un lielāku MACE risku 1 gada apsekojumā pacientiem pēc LM PCI veikšanas. Savukārt, viena stenta tehnika bija pārāka par divu stentu tehniku 1 gada klīniskajā apsekojumā pacientiem pēc PCI veikšanas LM bifurkācijas bojājumam. Analizējot LM DES-BDS pilot-pētījuma 1 un 4 gadu apsekojumu datus, tika secināts, ka inovatīvā tehnika ir droša metode LM bifurkāciju bojājumu ārstēšanai.

Saturs

Anotācija	3
Saturs.....	4
Izmantotie saīsinājumi.....	5
1. Vispārīgais darba raksturojums	6
1.1. Izvēlētais tēmas aktualitāte un novitāte.....	6
1.2. Darba mērķis un uzdevumi	7
1.3. Darba rezultātu aprobācija un publikācijas	8
1.4. Promocijas darba struktūra un apjoms	12
2. Promocijas darba konspektīvs izklāsts	14
2.1. Pētījumu īss teorētiskais pamatojums	14
2.2. Izmantotās metodes.....	15
2.2.1. Randomizētā LM pētījuma darba metodes	15
2.2.2. LM PCI reģistra pētījuma darba metodes	18
2.2.3. LM DES-BDS stratēģijas pētījuma darba metodes.....	20
2.3. Galvenie pētījumu rezultāti.....	24
2.3.1. Randomizētā LM pētījuma rezultāti (9, 10).....	24
2.3.2. LM PCI Reģistra pētījuma rezultāti.....	31
2.3.3. LM DES-BDS stratēģijas pētījuma rezultāti.....	36
3. Diskusija.....	42
4. Secinājumi.....	47
Izmantotās literatūras saraksts (References).....	97

Izmantotie saīsinājumi

AKS – akūts koronārs sindroms
Atm – atmosfēras
BDS – bioabsorbējošs (biodegradējošs) stents (*bioabsorbable scaffold*)
BMS – parasta metāla stents (*bare metal stent*)
DEB – zālēm pārklāts balons (*drug eluting balloon*)
DES – zālēm pārklāts stents (*drug eluting stent*)
DV – darbības vienība
Fr – frenči
GZ – galvenais zars
IVUS – intravaskulārā ultraskaņa (*intravascular ultrasound*)
IABP – intraaortāla kontrapulsatora sistēma (*intraaortic balloon pump*)
KAŠ – koronāro artēriju šuntēšanas operācija
KSS – koronārā sirds slimība
LAD – kreisā priekšējā lejupejošā koronārā artērija (*left anterior descending artery*)
LCx – kreisā apliecošā koronārā artērija (*left circumflex artery*)
LM – kreisās koronārās artērijas kopējais stumbrs (*left main*)
MACE – nozīmīgs nelabvēlīgs kardiāls notikums (*major adverse cardiac event*)
MI – miokarda infarkts
MLA – minimālais lūmena laukums (*minimum lumen area*)
MLD – minimālais lūmena diametrs
mm – milimetrs
MVD – minimālais asinsvada diametrs (*minimal vessel diameter*)
NC balons – augsta spiediena balons (*non compliant balloon*)
ns – nenozīmīgs (*non-significant*)
OCT – optiskās koherences tomogrāfija (*optical coherence tomography*)
PCI – perkutāna koronāra intervence
PES – ar paklitakselu pārklāts DES (*paclitaxel eluting stent*)
SD – standarta deviācija
STEMI – ST-segmenta-elevāciju miokarda infarkts
SZ – sāna zars
TLR – mērķa bojājuma revaskularizācija (*target-lesion revascularization*)
TVR – mērķa artērijas revaskularizācija (*target vessel revascularization*)
ULMCA – neprotektēts kreisās koronārās artērijas kopējais stumbrs (*unprotected left main coronary artery*)
QCA – kvantitatīva koronāro artēriju angiogrāfija (*quantitative coronary angiography*)

1. Vispārīgais darba raksturojums

1.1. Izvēlētās tēmas aktualitāte un novitāte

Perkutānas koronāras intervences (PCI) metodei kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra (LM) bojājumu ārstēšanā ir būtiska loma. PCI metodei LM koronāro artēriju ārstēšanā ir vairākas priekšrocības salīdzinājumā ar ķirurģisku jeb koronāro artēriju šuntēšanas (KAŠ) metodi. PCI ir mazāk invazīva metode, kuru veicot, pacienta uzturēšanās laiks slimnīcā pēc intervences veikšanas ir būtiski mazāks un neeksistē ilgais funkcionāli cilvēkam ierobežojošais atkopšanās laiks pēc intervences, kā tas ir ķirurģiskai metodei. LM bojājuma neārstēšana, kā arī LM stenta trombozes un restenozes veidošanās var manifestēties ļoti bīstamās klīniskās situācijās kā smaga kreisā kambara disfunkcija vai pēkšņa nāve. Tas skaidrojams ar salīdzinoši lielo miokarda apasiņošanas apjomu, ko nodrošina LM – līdz pat 75 % no kreisā kambara miokarda, tādēļ šie pacienti sastāda īpaši augsta riska grupu. Kreisās koronāras artērijas stumbra stenoze ir sastopama aptuveni 4-8 % gadījumu, veicot koronāro angiogrāfiju pacientiem ar stabilu slodzes stenokardiju (1-5) un 12 % gadījumu pacientiem ar akūtu koronāru sindromu (6). Savukārt, bifurkācijas stenozes sastāda līdz pat 80 % no visām LM stenozēm un “īstu” bifurkāciju bojājumi sastopami aptuveni 1/2 – 2/3 no visiem LM bifurkāciju bojājumiem. Ārstējot pacientu ar LM bojājumu izdzīvošanas iespējas būtiski palielinās, ārstējot perkutāni vai ar koronāro artēriju šuntēšanas metodi salīdzinājumā ar tikai medikamentozu terapiju (7). Veicinot attīstību LM bojājumu invazīvajā terapijā būtu iespējams samazināt LM pacientu mirstības, restenozes un revaskularizāciju biežumu, vienlaicīgi uzlabojot artērijas sadzīšanas un turpmākas fizioloģiskākas funkcionēšanas iespējas.

Darba hipotēze ir, ka LM PCI ir droša un efektīva ārstēšanas metode tūlītēji un ilgtermiņā un, izmantojot attēldiagnostikas un citas koronārās angioplastijas modernās ierīces, panākami teicami klīniskie rezultāti. Tādēļ darba ietvaros ir plānots atspoguļot Latvijas Kardioloģijas centra datus, pieredzi un pienesumu LM PCI pētniecībā, demonstrējot 3 Latvijā veiktus pētījumus, kas katrs pārstāv būtisku mūsdienu pētniecības sadaļu. Tā kā pirmās divas darba rezultātu sadaļas atspoguļo jau publicētus datus ar randomizētu pētījumu un “reālas dzīves” datus no Latvijas LM PCI reģistra, darba inovatīvais aspekts ir atspoguļots rezultātu trešajā sadaļā. Trešajā rezultātu daļā tiek analizēti rezultāti no prospektīva nerandomizēta viena centra pilotpētījuma, pētot inovatīvu divu stentu stratēģiju intervencionālai “īstu” LM bifurkācijas bojājumu ārstēšanai, izmantojot everolimus izdalošu ar zālēm pārklātu stentu (DES, *drug eluting stent*) galvenajā zarā un biodegradējošu stentu jeb platformu (BDS) sāna zarā Mini-crush vai T-stenta tehnikā pēc aterosklerotiskās plāksnes pirmssagatavošanas ar griezošo balonu. Procedūras bija veiktas izmantojot intravaskulārās ultraskaņas (IVUS)

metodi procedūras vadīšanai un optiskās koherences tomogrāfijas (OCT, *optical coherence tomography*) metodi rezultāta optimizēšanai.

1.2. Darba mērķis un uzdevumi

Darba mērķis

1. Salīdzināt kreisās koronārās artērijas kopējā stumbrā (LM) perkutānas koronārās intervences (PCI) ar zālēm pārklāta (DES) un parasta metāla (BMS) stentu drošību un efektivitāti ilgtermiņā.
2. Demonstrēt Latvijas Kardioloģijas centra klīnisko pieredzi un LM bojājumu daudzveidību pacientiem, kuriem veikta LM perkutāna ārstēšana Latvijas Kardioloģijas centrā.
3. Pētīt PCI LM īstu bifurkācijas stenožu inovatīvas ārstēšanas drošību un efektivitāti, divu stentu tehnikā galvenajā zarā implantējot DES, bet sānu zarā BDS.

Darba uzdevumi

1. A. Noskaidrot, vai IVUS vadīta LM PCI pirms stenta implantācijas, bojājumu sagatavojot ar griezošo balonu (CB), ir droša.
1. B. Noskaidrot, vai ar paklitakselu pārklāts DES ir pārkāps par BMS PCI veikšanai pacientiem ar neprotektētu LM bojājumu īstermiņā, gan arī ilgtermiņā apsekošanā.
2. Demonstrēt “reālas dzīves” Latvijas LM PCI reģistra datus, atspoguļojot LM intervences dažādību, specifiku un klīniskos iznākumus reālā klīniskā praksē, koncentrējoties uz:
 - A. akūta koronāra sindroma riska izvērtēšanu;
 - B. analizējot vienas- vai divu stentu tehnikas pārkāpumu 1 gada apsekojumā pacientiem ar LM bifurkācijas bojājumu.
3. Pētīt neprotektētu LM īstu bifurkācijas bojājumu ārstēšana inovatīvu ārstēšanas stratēģiju: implantējot everolimus izdalošu platīna-hroma koronāro stentu (Synergy) LM/LAD zarā un bioabsorbējošo platformu (Absorb) LCX
4. artērijas ostijā, 2 stentu implantācijas tehnikā (Mini-crush vai T-stent), pirms tam bojājumu sagatavojot ar CB:
 - A. noskaidrot metodes drošību;
 - B. analizēt Mini-Crush vai T-stenta tehnikas pārkāpumu 1 un 4 gadu apsekojumā, analizējot klīniskos iznākumus.

1.3. Darba rezultātu aprobācija un publikācija

Pētījuma rezultāti ir aprobēti laika periodā no 2004. gada līdz 2021. gadam, piedaloties vietējā un starptautiska līmeņa zinātniskajās konferencēs ar referātiem par promocijas darbā iekļautajiem jautājumiem. Pētījuma gaitā atsevišķi promocijas darbā iekļautie jautājumi tika publicēti zinātnisko rakstu krājumos:

1. Trusinskis K, Lapsovs M, Paeglite S, Knoka E, Caunite L, Mazule M, Briede I, Jegere S, Kumsars I, **Narbute I**, Konrade I, Erglis A, Lejniēks A. Plasma circulating microRNAs in patients with stable coronary artery disease – Impact of different cardiovascular risk profiles and glomerular filtration rates. *J Clin Transl Res.* 2021 Apr 16; 7(2):270-276. PMID: 34104831; PMCID: PMC8177841
2. D.Jagiellak, R.Targonski, T.Schmidt, C.Frerker, M. Abdel-Wahab, J. Wilde, M.Lauterbach, J.Leick, M.Grygier, M.Misterski, A.Erglis, **I.Narbute**, A.Witkowski. Complete Cerebral Protection via Left Radial Approach During Transcatheter Aortic Valve Replacement: Results From the PROTEMBO C Trial. *Journal of the American Coll Cardiol.*, Vol 78, No.19, Suppl B, 2021
3. Erglis A, **Narbute I**, Strenge A, Greene SE.(2020) The ARTO Transcatheter Mitral Valve Repair System (pp 209-217). In Waksman R, Rogers T (Eds). *Transcatheter mitral valve therapies.* Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell, 2020; (pp 1-377) ISBN 978-620-0-50596-5
4. Erglis A (ed), Dzerve V, Jegere S, **Narbute I**, Briede I (2020). *Cardiology in transition: Latvian experience.* (pp 1-152) LAP Lambert Academic Publishing (2020-07-07). ISBN 978-6200505965
5. Kumsars I, Holm NR, Niemelä M, Erglis A, Kervinen K, Christiansen EH, Maeng M, Dombrovskis A, Abraitis V, Kibarskis A, Trovik T, Latkovskis G, Sondore D, **Narbute I**, Terkelsen CJ, Eskola M, Romppanen H, Laine M, Jensen LO, Pietila M, Gunnes P, Hebsgaard L, Frobert O, Calais F, Hartikainen J, Aarøe J, Ravkilde J, Engstrøm T, Steigen TK, Thuesen L, Lassen JF; Nordic Baltic bifurcation study group. Randomised comparison of provisional side branch stenting versus a two-stent strategy for treatment of true coronary bifurcation lesions involving a large side branch: the Nordic-Baltic Bifurcation Study IV. *Open Heart.* 2020 Jan 19;7(1):e000947. doi: 10.1136/openhrt-2018-000947. PMID: 32076558; PMCID: PMC6999681.
6. Knoka E, Trusinskis K, Mazule M, Briede I, Crawford W, Jegere S, Kumsars I, **Narbute I**, Sondore D, Lejniēks A, Erglis A. Circulating plasma microRNA-126, microRNA-145, and microRNA-155 and their association with atherosclerotic plaque characteristics. *J Clin Transl Res.* 2020 Jan 13;5(2):60-67. PMID: 32377580; PMCID: PMC7197049.
7. Briede I, **Narbute I**, Kumsars I, Sondore D, Trushinskis K, Jegere S, Latkovskis G, Strenge K, Rudzitis A, Erglis A. Two-year clinical outcomes after

- implantation of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold (Absorb) in stable angina and acute coronary syndrome patients. Single-centre real-life registry data. *Postepy Kardiol Interwencyjne*. 2018; 14(2):144-148. WOS:000438840300006 doi: 10.5114/aic.2018.76405. Epub 2018 Jun 19. PubMed PMID: 30008766; PubMed Central PMCID: PMC6041844
8. Erglis A, **Narbute I**, Poupineau M, Hovasse T, Kamzola G, Zvaigzne L, Erglis M, Erglis K, Greene S, Rogers JH. Treatment of Secondary Mitral Regurgitation in Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Dec 5; 70(22):2834-2835. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1110. PubMed PMID: 29191334.
 9. Capodanno D, Gargiulo G, Buccheri S, Chieffo A, Meliga E, Latib A, Park SJ, Onuma Y, Capranzano P, Valgimigli M, **Narbute I**, Makkar RR, Palacios IF, Kim YH, Buszman PE, Chakravarty T, Sheiban I, Mehran R, Naber C, Margey R, Agnihotri A, Marra S, Leon MB, Moses JW, Fajadet J, Lefèvre T, Morice MC, Erglis A, Alfieri O, Serruys PW, Colombo A, Tamburino C; DELTA Investigators.. Computing Methods for Composite Clinical Endpoints in Unprotected Left Main Coronary Artery Revascularization: A Post Hoc Analysis of the DELTA Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Nov 28; 9(22):2280-2288. doi: 10.1016/j.jcin.2016.08.025. PubMed PMID: 27884354.
 10. Pyxaras SA, Hunziker L, Chieffo A, Meliga E, Latib A, Park SJ, Onuma Y, Capranzano P, Valgimigli M, **Narbute I**, Makkar RR, Palacios IF, Kim YH, Buszman PP, Chakravarty T, Sheiban I, Mehran R, Margey R, Agnihotri A, Marra S, Capodanno D, Leon MB, Moses JW, Fajadet J, Lefevre T, Morice MC, Erglis A, Tamburino C, Alfieri O, Serruys PW, Colombo A, Naber CK. Long-term clinical outcomes after percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for acute coronary syndrome from the DELTA registry: a multicentre registry evaluating percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for left main treatment. *EuroIntervention*. 2016 Aug 5; 12(5):e623-31. doi: 10.4244/EIJV12I5A102. PubMed PMID: 27497362.
 11. Erglis A, Thomas M, Morice MC, **Narbute I**, Zabunova M, Hovasse T, Poupineau M, Rudzitis A, Kamzola G, Zvaigzne L, Greene S, Rogers JH. The Arto transcatheter mitral valve repair system. *EuroIntervention*. 2015 Sep;11 Suppl W:W47-8. doi: 10.4244/EIJV11SWA12. PubMed PMID: 26384189.
 12. Rogers JH, Thomas M, Morice MC, **Narbute I**, Zabunova M, Hovasse T, Poupineau M, Rudzitis A, Kamzola G, Zvaigzne L, Greene S, Erglis A. Treatment of Heart Failure With Associated Functional Mitral Regurgitation Using the ARTO System: Initial Results of the First-in-Human MAVERIC Trial (Mitral Valve Repair Clinical Trial). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Jul; 8(8):1095-104. doi: 10.1016/j.jcin.2015.04.012. Epub 2015 Jun 24. PubMed PMID: 26117461
 13. Erglis A, **Narbute I**, Jegere S, Sondore D, Kumsars I, Briede I, Dombrovkis A, Grave A, Knipse A, Mintale I. TCT-230 Distal LMCA Lesions Treated with DES and Absorb. The Novel Technique. 30 Day Follow-up. *Abstract (poster). The 26th Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) Symposium*. September

- 12-17, 2014, Washington, USA. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(11_S):B67-B68. ScienceDirect
14. Erglis A, Jegere S, **Narbute I**. Intravascular Ultrasound-based Imaging Modalities for Tissue Characterisation. *Interv Cardiol*. 2014 Aug; 9(3):151-155. doi: 10.15420/icr.2014.9.3.151. PubMed PMID: 29588794; PubMed Central PMCID: PMC5808655.
 15. Jegere S, **Narbute I**, Erglis A. Use of intravascular imaging in managing coronary artery disease. *World J Cardiol*. 2014 Jun 26; 6(6):393-404. doi: 10.4330/wjc.v6.i6.393. Review. PubMed PMID: 24976911; PubMed Central PMCID: PMC4072829.
 16. Buchanan GL, Chieffo A, Meliga E, Mehran R, Park SJ, Onuma Y, Capranzano P, Valgimigli M, **Narbute I**, Makkar RR, Palacios IF, Kim YH, Buszman PP, Chakravarty T, Sheiban I, Naber C, Margey R, Agnihotri A, Marra S, Capodanno D, Allgar V, Leon MB, Moses JW, Fajadet J, Lefevre T, Morice MC, Erglis A, Tamburino C, Alfieri O, Serruys PW, Colombo A. Comparison of percutaneous coronary intervention (with drug-eluting stents) versus coronary artery bypass grafting in women with severe narrowing of the left main coronary artery (from the Women-Drug-Eluting stent for Left main coronary Artery disease Registry). *Am J Cardiol*. 2014 Apr 15; 113(8):1348-55. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.01.409. Epub 2014 Jan 31. PubMed PMID: 24581924
 17. Kervinen K, Niemelä M, Romppanen H, Erglis A, Kumsars I, Maeng M, Holm NR, Lassen JF, Gunnes P, Stavnes S, Jensen JS, Galløe A, **Narbute I**, Sondore D, Christiansen EH, Ravkilde J, Steigen TK, Mannsverk J, Thayssen P, Hansen KN, Helqvist S, Vikman S, Wiseth R, Aarøe J, Jokelainen J, Thuesen L; Nordic PCI Study Group. Clinical outcome after crush versus culotte stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic Stent Technique Study 36 month follow-up results. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 Nov; 6(11):1160-5. doi: 10.1016/j.jcin.2013.06.009. PubMed PMID: 24262616.
 18. Maeng M, Holm NR, Erglis A, Kumsars I, Niemelä M, Kervinen K, Jensen JS, Galløe A, Steigen TK, Wiseth R, **Narbute I**, Gunnes P, Mannsverk J, Meyerdierks O, Rotevatn S, Nikus K, Vikman S, Ravkilde J, James S, Aarøe J, Ylitalo A, Helqvist S, Sjögren I, Thayssen P, Virtanen K, Puhakka M, Airaksinen J, Christiansen EH, Lassen JF, Thuesen L; Nordic-Baltic Percutaneous Coronary Intervention Study Group. Long-term results after simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: Nordic Bifurcation Study 5-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 2;62(1):30-4. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.015. Epub 2013 May 1. PubMed PMID: 23644088.
 19. Kumsars I, **Narbute I**, Thuesen L, Niemelä M, Steigen TK, Kervinen K, Sondore D, Holm NR, Lassen JF, Christiansen EH, Maeng M, Jegere S, Juhneva D, Erglis A; Nordic-Baltic PCI study group. Side branch fractional flow reserve measurements after main vessel stenting: a Nordic-Baltic Bifurcation Study III substudy. *EuroIntervention*. 2012 Feb;7(10):1155-61. doi: 10.4244/EIJV7I10A186. PubMed PMID: 22334314.

21. Erglis A, **Narbute I**, Jegere S. Left main coronary artery disease in 2011: CABG or PCI? *Minerva Med.* 2011 Oct;102(5):381-90. Review. PubMed PMID: 22193348.
22. **Narbute I**, Jegere S, Kumsars I, Mintale I, Zakke I, Bumeistere K, Sondore D, Grave A, Erglis A. Are paclitaxel-eluting stents better in unprotected left main coronary artery disease? Three-year clinical and intravascular imaging results from a randomized study. *Medicina (Kaunas).* 2011; 47(10):536-43. PubMed PMID: 22186117.
23. **Narbute I**, Jegere S, Kumsars I, Juhneviča D, Knipse A, Erglis A. Real-life bifurcation – challenges and potential complications. *Intervent Cardiol Rev* 2011; 6(2):145-9.
24. Erglis A, **Narbute I**, Juhneviča D, Kumsars I, Jegere S. Lessons for the treatment of bifurcation lesions: From nowadays to the future. *Intervent Cardiol* 2011; 3(1):55-65.
25. Erglis A, Kumsars I, Niemelä M, Kervinen K, Maeng M, Lassen JF, Gunnes P, Stavnes S, Jensen JS, Galløe A, **Narbute I**, Sondore D, Mäkikallio T, Ylitalo K, Christiansen EH, Ravkilde J, Steigen TK, Mannsverk J, Thayssen P, Hansen KN, Syvænne M, Helqvist S, Kjell N, Wiseth R, Aarøe J, Puhakka M, Thuesen L; Nordic PCI Study Group. Randomized comparison of coronary bifurcation stenting with the crush versus the culotte technique using sirolimus eluting stents: the Nordic stent technique study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009 Feb; 2(1):27-34. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.804658. Epub 2009 Feb 10. PubMed PMID: 20031690.
26. Jegere S, **Narbute I**, Kumsars I, Mintale I, Zakke I, Juhneviča D, Tručiņskis K, Sondore D, Lismanis A, Latkovskis G, Grave A, Dombrovskis A, Erglis A. Comparison of intravascular imaging and quantitative coronary angiography to evaluate neointimal proliferation after complex lesion stenting. *Proc Latv Acad Sci , Sect B Nat Exact Appl Sci* 2009; 63(4-5):168-73.
27. **Narbute I**, Jegere S, Kumsars I, Mintale I, Zakke I, Juhneviča D, Tručiņskis K, Sondore D, Lismanis A, Latkovskis G, Grave A, Dombrovskis A, Erglis A. Long-term clinical results for randomised comparison of paclitaxel-eluting versus bare-metal stents in unprotected left main coronary artery disease. *Proc Latv Acad Sci , Sect B Nat Exact Appl Sci* 2009; 63(4-5):243-8.
28. Mintale I, **Narbute I**, Jegere S, Zabunova M, Luriņa D, Zakke I, Dzerve V, Erglis A. Importance of the exercise test follow-up programme for patients with coronary artery disease who underwent percutaneous coronary intervention. *Proc Latv Acad Sci, Sect B Nat Exact Appl Sci* 2009; 63(4-5):151-5
29. Jegere S, **Narbute I**, Kumsars I, Trusinskis K, Sondore D, Grave A, Erglis A. Comparison of quantitative angiographic and intravascular ultrasound parameters after left main stenting. *Abstr. XXII Nordic-Baltic Congress of Cardiology, June 3-5, 2009, Reykjavik, Iceland.* *Cardiology* 2009; 113 (Suppl. 1):105
30. Jensen JS, Galløe A, Lassen JF, Erglis A, Kumsars I, Steigen TK, Wiseth R, **Narbute I**, Gunnes P, Mannsverk J, Meyerdierks O, Rotevatn S, Niemelä M,

- Kervinen K, Nikus K, Vikman S, Ravkilde J, James S, Aarøe J, Ylitalo A, Helqvist S, Sjögren I, Thayssen P, Virtanen K, Puhakka M, Airaksinen J, Thuesen L; Nordic-Baltic PCI Study Group. Safety in simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions. The nordic bifurcation study 14-month follow-up results. *EuroIntervention*. 2008 Aug; 4(2):229-33. PubMed PMID: 19110788.
31. Erglis A, **Narbute I**, Kumsars I, Jegere S, Mintale I, Zakke I, Strazdins U, Saltups A. A randomized comparison of paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents for treatment of unprotected left main coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 7; 50(6):491-7. Epub 2007 Jul 23. PubMed PMID: 17678730.
32. Jegere S, Erglis A, Kumsars I, **Narbute I**, Sondore D, Dinne I, Kalnins U. Riga NCB and Riga I NCB studies: The effect of barotrauma reduction on neointimal proliferation after regular and direct stenting. Abstr. 75th Congress of the European Atherosclerosis Society, Apr 23-26, 2005, Prague, Czech Republic. *Atheroscler Suppl*. 2005; 6(1):156-157.
33. **I.Narbute**, A.Erglis, U.Kalnins. Transradial approach for coronary procedures – the experience of Latvian Centre of Cardiology. Abstr. 75th Congress of the European Atherosclerosis Society, Apr 23-26, 2005, Prague, Czech Republic. *Atheroscler Suppl*. 2005; 6 (1):143-144.
34. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, Erglis A, Kumsars I, **Narbute I**, Gunnes P, Mannsverk J, Meyerdierks O, Rotevatn S, Niemelä M, Kervinen K, Jensen JS, Galløe A, Nikus K, Vikman S, Ravkilde J, James S, Aarøe J, Ylitalo A, Helqvist S, Sjögren I, Thayssen P, Virtanen K, Puhakka M, Airaksinen J, Lassen JF, Thuesen L; Nordic PCI Study Group. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation*. 2006 Oct 31; 114(18):1955-61. Epub 2006 Oct 23. PubMed PMID: 17060387.

1.4. Promocijas darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā, tā apjoms ir 116 lapaspuses. Promocijas darbs sastāv no 12 nodaļām: ievads, literatūras apskats, darba pamatojums, aktualitāte un novitāte, darba mērķis un uzdevumi, darba struktūra un apjoms, darba metodes, rezultāti, diskusija, secinājumi, publikāciju un ziņojumu saraksts, izmantotās literatūras saraksts. Darbs satur 36 tabulas un 22 attēlus.

Literatūras apskatā tiek sniegts ieskats par LM koronārās artērijas anatomiju, aterosklerozes attīstības specifiku pacientiem ar LM bojājumu, PCI metodes līdzšinējo tehniku un materiāliem, kā arī aprakstīti starptautiskajā literatūrā pieejamie dati par līdzšinējo pieredzi un pierādījumu līmeni neprotektētu LM bojājumu perkutānā un ķirurģiskā ārstēšanā.

Nodaļās darba metodes, rezultāti un diskusija tiek aprakstīti lielākie pētījumi un pieredze, kas veidota Latvijā sākot ar 2000.gadu, kad tika uzsākta LM bojājumu perkutāna ārstēšana. Šajās nodaļās tiek aprakstīti un analizēti 3 lielākie un nozīmīgākie pētījumi par LM bojājumiem, kas veikti Latvijas Kardioloģijas centrā.

2. Promocijas darba konspektīvs izklāsts

2.1. Pētījumu īss teorētiskais pamatojums

Perkutānas koronāras intervences (PCI) metodei LM bojājumu ārstēšanā ir būtiska loma. PCI metodei LM koronāro artēriju ārstēšanā ir vairākas priekšrocības salīdzinājumā ar KAŠ metodi. PCI ir mazāk invazīva metode, kuru veicot, pacienta uzturēšanās laiks slimnīcā pēc intervences veikšanas ir būtiski mazāks un neeksistē ilgais funkcionāli cilvēkam ierobežojošais atkopšanās laiks pēc intervences, kā tas ir ķirurģiskai metodei. Pēc PCI veikšanas vajadzības gadījumā nākotnē pacientam iespējama arī KAŠ metodes pielietošana. LM bojājuma neārstēšana, kā arī LM stenta trombozes un restenozes veidošanās var manifestēties ļoti bīstamās klīniskās situācijās kā smaga kreisā kambara disfunkcija vai pēkšņa nāve. Ārstējot pacientu ar LM bojājumu, izdzīvošanas iespējas būtiski palielinās, ārstējot perkutāni vai ar koronāro artēriju šuntēšanas metodi salīdzinājumā ar tikai medikamentozu terapiju (7). Pieejamie randomizētie-kontrolētie pētījumi un metaanalīzes, kas analizē PCI ar DES gadu griezumā attiecībā uz nāvi, miokarda infarktu (MI) un insultu, it īpaši pacientiem ar vienkāršu un vidēji komplicētu asinsvadu anatomiju un, izņemot atsevišķas klīniskās situācijas, PCI mūsdienās ir atzīta kā līdzvērtīga revaskularizācijas metode LM bojājumu ārstēšanā (8). Bija vajadzīgas gandrīz divas dekādes, lai līdz minētajām atziņām medicīnā varētu nonākt un LM PCI būtu ikdienā lietojama pacientiem droša ārstēšanas metode, un tajā būtisku pienesumu ir devusi arī Latvijas pieredze un pētījumi.

Latvijas Kardioloģijas Centrs ir viens no pasaulē atzītiem intervencionālās kardioloģijas ekspertu centriem ar LM intervencionālas ārstēšanas aizsākumu no 2000. gada un aktuāli jau iekļautiem vairāk par 2200 pacientiem Latvijas Kardioloģijas centra LM PCI Reģistrā. Tādēļ šī darba ietvaros ir būtiski atspoguļot Latvijas Kardioloģijas centra datus, pieredzi un pienesumu LM PCI pētniecībā, demonstrējot 3 Latvijā veiktus pētījumus, kas katrs pārstāv būtisku mūsdienu pētniecības sadaļu. Viens no pasaulē pirmajiem randomizētajiem LM pētījumiem tika veikts tieši Latvijā un analizēja DES nozīmi LM bojājumu ārstēšanā, sniedzot jau skaidrākas atbildes uz tā laika būtiskiem jautājumiem. Neatsverams ir arī klīniskās pieredzes, slimības, kā arī intervences klīnisko iznākumu atspoguļojums ikdienas klīniskajā praksē jeb “reālā dzīvē”, kas vislabāk demonstrējams analizējot klīnisko reģistru datus un attiecīgi analizējot Latvijas kardioloģijas centrā izveidoto LM PCI Reģistru. Joprojām ir būtiski turpināt attīstīt jaunas tehnoloģijas un ārstēšanas metodes, lai uzlabotu PCI klīnisko sniegumu ar vislabākajiem iespējamajiem rezultātiem, tāpēc Latvijas Kardioloģijas centrā tika veikts jaunas LM PCI stratēģijas pilot-pētījums īstu LM bojājumu bifurkācijas ārstēšanā, lai pārbaudītu metodes drošību. Veicinot attīstību LM bojājumu invazīvajā terapijā, būtu iespējams samazināt LM

pacientu mirstības, restenozes un revaskularizāciju biežumu, vienlaicīgi uzlabojot artērijas sadzīšanas un turpmākas fizioloģiskākas funkcionēšanas iespējas. Ir būtiski analizēt iegūtos datus un dalīties ar informāciju starptautiski, lai celtu PCI metodes pieredzi un klīnisko efektivitāti kopumā.

2.2. Izmantotās metodes

2.2.1. Randomizētā LM pētījuma darba metodes

Laika posmā no 2004. gada janvāra līdz 2006. gada janvārim Latvijas Kardioloģijas centrā 103 pacienti ar ULMCA bojājumu tika iekļauti pētījumā un randomizēti 2 grupās: BMS vai ar paklitakselu pārklāta DES jeb PES grupā. 50 pacienti tika randomizēti BMS grupā un tika veikta PCI ar Express (*Boston Scientific Corp.*) vai Liberte (*Boston Scientific Corp.*) BMS stentu. PES grupā bija 53 pacienti, kuriem tika veikta PCI ar Taxus Express stentu (*Boston Scientific Corp.*). Taxus Express stents ir ar paklitakselu pārklāts medikamentu stents. Visi pacienti bija labi KAŠ kandidāti. Visi pacienti parakstīja informētās piekrišanas formas pirms randomizācijas. Visas PCI bija veiktas IVUS kontrolē un pēc aterosklerotiskās plāksnes pirmsstentēšanas sagatavošanas ar griezošo balonu. Pētījumā tika iekļauti pacienti ar klīniski simptomātisku LM bojājumu, kuriem angiogrāfiski konstatēts lūmena sašaurinājums (stenoze) >50 %, un kuriem var veikt PCI. LM koronārā artērija tika uzskatīta par neprotektētu, ja gan uz kreisās priekšējās lejupejošās koronārās artērijas (LAD, *left anterior descending artery*), gan kreisās apļiecošās koronārās artērijas (LCX, *left circumflex artery*) vai to zariem nebija funkcionējošu šuntu. Izslēgšanas kritēriji bija: funkcionējošs šunts uz LAD vai LCX, vai to zariem, sagaidāmā pacienta dzīvildze mazāka par vienu gadu un plānota nekardiāla ķirurģiska procedūra tuvāko 6 mēnešu laikā.

PCI procedūra

Medikamentozā terapija

Visi pacienti pirms PCI saņēma antitrombotisko terapiju ar 100 mg aspirīna un klopidogrela 300 mg piesātinošo devu (ne vairāk kā 24 stundas pirms PCI). Visiem pacientiem bija obligāta uzturošā terapija ar klopidogrelu 75 mg vienu reizi dienā vismaz 6 mēnešus pēc PCI un aspirīna uzturošā deva 100 mg vienu reizi dienā ilgstoši. Procedūras laikā visi pacienti saņēma 10 000 DV nefrakcionēto heparīnu vai uz pacienta svaru aprēķinātu mazmolekulārā heparīna devu. Glikoproteīna IIb/IIIa receptoru inhibitori tika lietoti pēc operatora brīvas izvēles.

Angiogrāfija

Koronārā angiogrāfija tika veikta pēc 0,2 mg nitroglicerīna intrakoronāras ievades. Kvantitatīvā koronārā angiogrāfija tika analizēta darba stacijā pēc procedūras veikšanas, izmantojot datorizētu QCA-CMS sistēmas versiju 4.0 (*Medis Medical Imaging Systems, Leiden, the Netherlands*). Procentuālā diametra stenozē un minimālais lūmena diametrs (MLD) tika mērīts diastolē pirms un pēc PCI, kā arī 6 mēnešu un 3 gadu apsekojumā. Angiogrāfiskā restenoze tika definēta kā ≥ 50 % diametra stenozē apsekojuma laikā.

IVUS protokols

IVUS izmeklējumi tika veikti ar Galaxy II IVUS sistēmu (*Boston Scientific Corporation, Natick, Mass, USA*), veicot automātisko atvilkšanu (*motorized pull-back*) ar ātrumu 0,5 mm/s. Pirms-PCI un pēc-PCI IVUS kontrole tika veikta 46 pacientiem BMS grupā un 44 pacientiem DES grupā. Apsekošanā IVUS tika veikts pēc 6 mēnešiem un 3 gadiem. IVUS ierakstu longitudināla rekonstrukcija un analīze tika veikta darba stacijā, izmantojot datorizētu QCU-CMS kvantitatīvās analīzes sistēmas versiju 4.14 (*Medis Medical Imaging Systems*). Pēc digitalizētas IVUS mērījumu ierakstīšanas ar attēlu fiksācijas biežumu (*frame rate*) 30 attēli/s, tika automātiski izvērtēts segmentu longitudināls attēlojums. Izmantojot pirms-PCI ierakstus, tika definēts mērķa bojājuma segments, kurā ietilpst arī 5 mm proksimālās un distālās references segmenti. Identisks segments PCI etapos, pēc-PCI ierakstos un apsekošanas ierakstos tika noteikti, izmantojot peri- un intravaskulāros marķierus (sānu zari, kalcinēti segmenti, perivaskulāras struktūras) longitudinālajās asinsvada rekonstrukcijās. Asinsvada, stenta un lūmena kontūras tika automātiski noteiktas un manuāli koriģētas, izmantojot 6 kadru analizēšanas intervālu. Interpolētie mērījumi no pārējiem kadriem tika automātiski ģenerēti. Stenta lūmena diametram (vai lūmena laukumam) vēlīnais zudums (*late loss*) tika aprēķināts no pēc-PCI MLD vai minimāla lūmena laukuma (MLA), atņemot apsekošanas MLD vai MLA. Papildus standarta IVUS mērījumiem (MLD, MLA un vēlīnais zudums), mērķa vietai tika aprēķinātas arī neointīmas, lūmena, stenta, asinsvada un plāksnes tilpumi. Neointīmas tilpuma indekss tika aprēķināts kā neointīmas tilpuma un segmenta garuma dalījums. Procentuālā neointīmas tilpuma obstrukcija tika definēta kā attiecība starp neointīmas hiperplāzijas tilpumu un stenta tilpumu pareizināta ar 100. IVUS un QCA mērījumus veica neatkarīgas personas, nezinot pacienta piederību konkrētai grupai.

OCT protokols

OCT izmeklējumi tika veikti ilgtermiņa 3 gadu apsekošanā. Kvantitatīvā analīze tika veikta darba stacijā pēc procedūras veikšanas. Stenta laukuma un diametra, kā arī neointīmas hiperplāzijas mērījumi un stratu analīze tika veikti ar 1 mm intervālu stenta robežās.

Griezošā balona angioplastija

CB angioplastija tika veikta ar balona-asinsvada attiecību 1:1, lai sasniegtu mērķi pēc IVUS kritērijiem ar MLA ≥ 9.0 mm². Asinsvada lielums tika mērīts mērķa bojājuma vietā no asinsvada mēdiņas līdz mēdijai, izmantojot IVUS metodi. CB angioplastija tika veikta visā mērķa bojājuma garumā. Balona inflācija tika veikta 3 reizes, palielinot inflācijas atmosfēras.

Stenta implantācija

Pēc CB angioplastijas tika veikts IVUS, lai izvērtētu stenta garumu un diametru. Visi bojājumi, kas bija ostijā vai LM ķermenī, tika ārstēti ar viena stenta implantāciju. Ja bojājums bija LM distālajā daļā vai bijurkācijā, tad tika izmantota sekojoša terapijas stratēģija. Lielākajā daļā gadījumu stents tika likts pāri LCX ostijai vai tika izmantota provizionālā T stentēšana (*provisional T stenting*) (ja LCX ostija un/vai bifurkācijas proksimālā daļa pēc stenta implantācijas nebija optimāla). Beigu „*kissing*” balonu dilatācija tikai veikta gadījumos ar suboptimālu rezultātu LCX ostijā. Citos gadījumos labs rezultāts tika sasniegts uzreiz pēc stenta implantācijas, vai atverot stenta stratas uz LCX ar maza diametra balonu. Pēc stenta implantācijas atkārtoti tika veikts IVUS, lai izvērtētu stenta apozīciju un reziduālo stenozi. Ja nebija sasniegts vēlamais PCI rezultāts, tad tika veiktas papildus implantācijas ar augsta spiediena balonu (NC balonu, *non compliant balloon*).

Apsekošana

Lai izvērtētu nevēlamos notikumus, visiem pacientiem tika nozīmēta klīniskā apsekošana ar slodzes testa veikšanu 1, 3, 6 un 12 mēnešus pēc iekļaušanas, kā arī reizi gadā turpmāk. Visiem pacientiem, kam netika veikta mērķa artērijas revaskularizācija pirmo 6 mēnešu laikā, tika veikta angiogrāfiskā un IVUS kontroles apsekošana pēc 6 mēnešiem un 3 gadiem. Pacientiem, kas parakstīja attiecīgo piekrišanas formu, 3 gadu apsekošanā papildus tika veikta OCT kontrole.

Definīcijas

Pētījuma primārais gala mērķis bija izdzīvošana bez nozīmīgiem nelabvēlīgiem kardiāliem notikumiem (MACE, *major adverse cardiac event*) (*MACE – free survival*). MACE tika definēts kā jebkura nāve, miokarda infarkts vai mērķa bojājuma revaskularizācija (TLR). Ja pacientam tika konstatēts vairāk kā 1 MACE, tad pacients tika iedalīts nozīmīgākā notikuma grupā. Nāve tika definēta kā jebkura iemesla nāve. Visas nāves tika uzskatītas par kardiālām, ja netika diagnosticēts nekardiāls iemesls. Miokarda infarkts tika definēts kā miokarda bojājuma marķieru palielināšanās: 3 reizes, ja Troponīns I, vai 5 reizes, ja CK-MB masa. Miokarda infarkts ar Q (Q-MI) tika definēts kā jauns miokarda infarkts ar jaunu dokumentētu Q zobu elektrokardiogrammā pēc iekļaušanas

PCI. TLR tika definēta kā atkārtota revaskularizācija (PCI vai KAŠ) luminālai stenozei stentā vai 5 mm segmentā pirms un/vai pēc stenta t.sk. LAD un/vai LCX ostijā. Procedūra tika uzskatīta par veiksmīgu, ja rezultātā mērķa bojājuma segmentā bija sasniegts vismaz viens no diviem sekojošiem kritērijiem: ar IVUS mērīta MLA $\geq 9,0$ mm² vai angiogrāfiski noteikta reziduāla stenoze < 10 % (ja minimālais luminālais references asinsvads ir $< 9,0$ mm², mērot ar IVUS).

Statistiskā datu analīze

Iegūtie dati tika statistiski apstrādāti ar SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) programmas 12.0 versiju (*SPSS Inc., Chicago, IL, USA*). Lineārie mainīgie tika demonstrēti kā vidējais rādītājs \pm standartnovirze (SD, *Standard deviation*). Kategorisko mainīgo analīzei tika izmantots Pīrsona (Pearson) χ^2 tests. Atkarīgi no mainīgo sadalījuma lineāro mainīgo analīzei tika izmantots *Student t* tests vai *Wilcoxon rank-sum* tests. Visi statistiskie testi bija divpusēji (*2-sided*) un par statistiski ticamiem rezultātiem tiks uzskatīti dati ar p vērtību $< 0,05$. Izdzīvošanas līknes tika veidotas izmantojot *Kaplan-Meier* metodi un salīdzinātas izmantojot *log rank* testu.

2.2.2. LM PCI reģistra pētījuma darba metodes

Visi pacienti, kuriem Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Kardioloģijas centrā tika veikta ULMCA PCI, tika iekļauti prospektīvā Latvijas LM PCI reģistrā. LM PCI reģistrs ir prospektīvs un tā datu vākšana un ievade, kā arī analīze turpinās nepārtraukti. Šī darba analīzei tika izmantoti Paula Stradiņa Klīniskās Universitātes slimnīcas Latvijas Kardioloģijas Centra LM PCI reģistra dati no 2002.gada janvāra līdz 2011.gada 31.decembrim. Tika analizēti dati par pacientiem, kas minētajā laikā tika sasnieguši vismaz 1 gada apsekošanas periodu.

PCI procedūra

LM PCI tika veiktas gan pēc neatliekamām, gan plānveida indikācijām. LM PCI tehniski tika veiktas pēc invazīvā kardiologa ieskatiem. Visi tehniskie aspekti sākot ar arteriālās pieejas vietu, slūžu izmēru (6 vai 7 Fr), vadītājzondi, koronāro stīgu, predilatācijas materiālu un stratēģijas izvēli, stentu tehnikas, izmēru, postdilatācijas un IVUS lietošana bija operējošā invazīvā kardiologa brīva izvēle. LM PCI tehniskie, klīniskie un anatomiskie aspekti tika detalizēti apkopoti un dati tika ievadīti elektroniskajā datu bāzē.

Medikamentozā terapija

Visi pacienti pirms PCI saņēma antitrombotisko terapiju, sekojot attiecīgā laika posma vadlīnijām. Visiem pacientiem tika rekomendēta uzturošā antitrombotiskā terapija pēc PCI veikšanas. Ja pacienti netika saņēmuši antikoagulantu terapiju, tad procedūras laikā visi pacienti saņēma uz pacienta svaru aprēķinātu nefrakcionēto heparīnu vai mazmolekulāro heparīnu. Glikoproteīna IIb/IIIa receptoru inhibitori tika lietoti pēc operatora brīvas izvēles.

Definīcijas

Nozīmīgs nelabvēlīgs kardiāls vai kardiovaskulārs notikums (MACE) tika definēts kā jebkura nāve, Q miokarda infarkts vai TLR apsekošanas laikā. Ja pacientam tika konstatēts vairāk kā 1 notikums, tad pacients tika iedalīts nozīmīgākā notikuma grupā. Nāve tika definēta kā jebkura iemesla nāve. Visas nāves tika uzskatītas par kardiālām, ja netika diagnosticēts nekardiāls iemesls. Miokarda infarkts tika definēts kā miokarda bojājuma marķieru palielināšanās: 3 reizes, ja Troponīns I, vai 5 reizes, ja CK-MB masa. Miokarda infarkts ar Q tika definēts kā jauns miokarda infarkts ar jaunu dokumentētu Q zobu elektrokardiogrammā pēc iekļaušanas PCI. TLR tika definēta kā atkārtota revaskularizācija (PCI vai KAŠ) lūminālai stenozei stentā vai 5 mm segmentā pirms un/vai pēc stenta t.sk. LAD un/vai LCX ostijā.

Statistiskā datu analīze

Iegūtie dati tika statistiski apstrādāti ar SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) programmas 17.0 versiju (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Lineārie mainīgie tika demonstrēti kā vidējais rādītājs \pm standartnovirze (SD, *Standard deviation*). Kategorisko mainīgo analīzei tika izmantots Pīrsona (Pearson) χ^2 tests. Atkarīgi no mainīgo sadalījuma lineāro mainīgo analīzei tika izmantots *Student t* tests vai *Wilcoxon rank-sum* tests. Visi statistiskie testi bija divpusēji (*2-sided*) un par statistiski ticamiem rezultātiem tiks uzskatīti dati ar p vērtību $<0,05$. Izdzīvošanas līknes tika veidotas izmantojot *Kaplan-Meier* metodi un salīdzinātas izmantojot *log rank* testu.

Atsevišķi tika izdalīti pacienti ar distālu LM bojājumu (LM bifurkācijas iesaistīšanos) un pacienti ar stabilu slodzes stenokardiju. Tika veikta 1 un 3 gadu apsekojuma datu analīze.

Apsekošana

Klīniskais apsekojums tika veikts vienu un trīs gadus pēc LM PCI. Tika apkopoti tādi dati kā atkārtots miokarda infarkts, atkārtotas revaskularizācijas, nāve un tās

iemesls. Visiem notikumiem tika noskaidrots precīzs datums. Tika apkopoti dati par medikamentu lietošanu un klīniku.

2.2.3. LM DES-BDS stratēģijas pētījuma darba metodes

Pētījums tika veikts Latvijas Kardioloģijas centrā laika posmā no 2012.gada novembra līdz 2015.gada decembrim. Kopā 46 pacienti ar klīniski stabilu slodzes stenokardiju un īstu ULMCA bifurkācijas bojājumu, kuriem tika plānota PCI izmantojot 2 stentu tehniku, tika iekļauti LM DES-BDS pētījumā.

Pacientu iekļaušana pētījumā

Iekļaušanas brīdī pacientiem bija jābūt sasniegušiem 18 gadu vecumu. Kā papildus nosacījums bija pacienta piekrišana piedalīties 1 un 4 gadu klīniskā un angiogrāfiskā apsekošanā, izmantojot intrakoronārās attēldiagnostiskas izmeklējumus (IVUS, OCT). Ja pacients nespēja ierasties stacionārā norādītajā laika periodā uz angiogrāfisko apsekošanu, tad tika veikta telefoniska apsekošana, veicot aptauju par klīniskiem notikumiem. Pētījuma protokolā bija iespējams iekļaut pacientus ar vairāku koronāro artēriju bojājumiem, kuru ārstēšanu veica operatora izvēlētā secībā. Pētījuma plūsmas diagramma ir parādīta 2.2.3.1. attēlā. Pētījumā tika iekļauti pacienti ar klīniski simptomātisku LM bojājumu un/vai pozitīvu slodzes testu, kuriem angiogrāfiski konstatēts lūmena sašaurinājums (stenoze) >50 % un anatomiski atbilda "īsta" bifurkācijas bojājuma kritērijiem. Kā "īsts" bifurkācijas bojājums tika definēts bifurkācijas bojājums, kas anatomiski atbilda Medina klasifikācijai 1,1,1, 1,0,1 vai 0,1,1. LM koronārā artērija tika uzskatīta par neprotektētu, ja gan uz LAD, gan LCx vai to zariem nebija funkcionējošu šuntu.

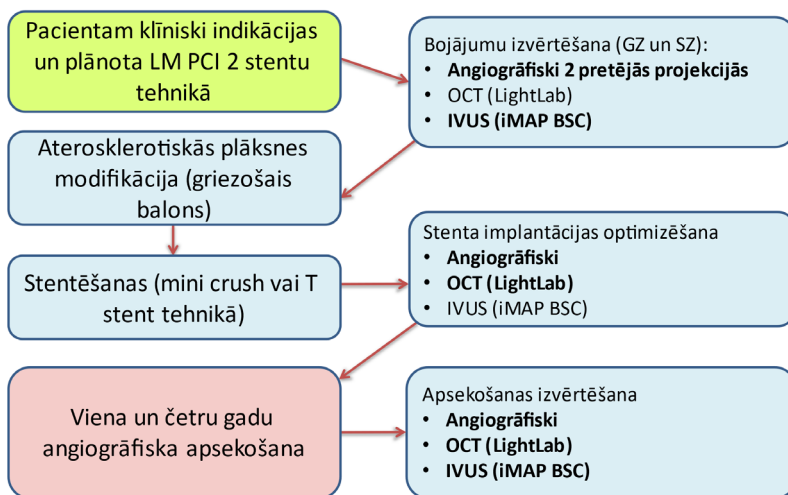
Izslēgšanas kritēriji:

1. Pacients atsakās piedalīties pētījumā;
2. Akūts miokarda infarkts vai insults pēdējās 1 nedēļas laikā;
3. Pacienti ar zināmu medikamentu nepanesamību anamnēzē (piem., aspirīns, heparīns, klopidogrels, tikagrelols, everolimus vai kontrastviela);
4. Pacienti ar smagu slimību, kuras dēļ prognozējamais dzīves ilgums var būt mazāks par vienu gadu;
5. Grūtniecība;
6. Anēmija ar hemoglobīnu <9 g/dL;
7. Vārstuļu patoloģija, kurai rekomendēta ķirurģiska korekcija;
8. Plānota nekardiāla ķirurģiska procedūra tuvāko 6 mēnešu laikā.

PCI procedūra

Medikamentozā terapija.

Ja pacientam pirms PCI nebija jau uzsākta duāla antiagregantu terapija, tad pacienti pirms PCI saņēma antitrombotisko terapiju ar 325 mg aspirīna un klopidogrela 300 mg vai tikagrelora 180 mg piesātinošās devas (ne vairāk kā 24 stundas pirms PCI). Ja pacients jau ikdienā lietoja duālu antiagregantu terapiju, tad papildus bolus devas nelietoja. Visiem pacientiem bija obligāta uzturošā terapija ar klopidgrelu 75 mg vienu reizi dienā vai ar tikagreloru 90 mg divas reizes dienā vismaz 12 mēnešus pēc PCI. Aspirīna uzturošā deva 100 mg vienu reizi dienā tika rekomendēta ilgstošai terapijai. Procedūras laikā visi pacienti saņēma 60–100 IU/kg nefrakcionēto heparīnu. Glikoproteīna IIb/IIIa receptoru inhibitori tika lietoti pēc operatora brīvas izvēles.



2.2.3.1. attēls. Pacientu plūsma LM DES-BDS pētījumam.

Stenta implantācija

Perkutānā artērijas pieejas vieta (femorālā vai radiālā), kā arī ievadslūžas (6 Fr vai 7 Fr) un vadītājzondes (6 Fr vai 7 Fr) tika lietoti pēc operatora brīvas izvēles. Pētījuma pilnais protokols paredzēja sekojošu intervences stratēģiju. Pēc aterosklerotiskās plāksnes modifikācijas ar griezošā balona (CB, *Flextome Cutting Balloon Dilatation Device, Boston Scientific Corp.*) inflāciju abos zarus (GZ un SZ), galvenajā zarā tika implantēts everolimus izdalošs DES (*Synergy stents, Boston Scientific Corp.*) un sāna zarā tika implantēts everolimus izdalošs BDS (*Absorb BVS, Abbott Vascular*) Mini-crush vai T-stent implantācijas

tehnikā. Pēc stentu implantācijas tika veikta NC balona un/vai beigu „kissing” balondilatācija.

Pētījuma protokols paredzēja pirms un pēc angioplastijas veikt intravaskulārus izmeklējumus (IVUS/OCT), materiālu izmēra korektai izvēlei, kā arī stenta/bioabsorbējošās platformas implantācijas rezultāta optimizācijai. IVUS izmeklējums tika rekomendēts pirms predilatācijas ar griezošo balonu abos zaros (GZ un SZ), bet OCT izmeklējums tika rekomendēts rezultāta izvērtēšanai procedūras beigās.

Koronārā angiogrāfija

Koronārā angiogrāfija tika veikta pēc 0,2 mg nitroglicerīna intrakoronāras ievades. Angiogrāfiskā restenoze tika definēta kā $\geq 50\%$ diametra stenoze apsekojuma laikā.

IVUS protokols

IVUS izmeklējumi tika veikti ar Galaxy II IVUS sistēmu (*Boston Scientific Corporation, Natick, Mass, USA*), veicot automātisko atvilkšanu (*motorized pull-back*) ar ātrumu 0,5 mm/s. IVUS tika veikts pirms un pēc PCI, kā arī viena gada angiogrāfiskajā apsekošanā. IVUS ierakstu longitudināla rekonstrukcija un analīze tika veikta darba stacijā, izmantojot datorizētu QCU-CMS kvantitatīvās analīzes sistēmas versiju 4.14 (*Medis Medical Imaging Systems*). Pēc digitalizētas IVUS mērījumu ierakstīšanas ar attēlu fiksācijas biežumu (*frame rate*) 30 attēli/s, tika automātiski izvērtēts segmentu longitudināls attēlojums. Izmantojot pirms-PCI ierakstus, tika definēts mērķa bojājuma segments, kurā ietilpst arī 5 mm proksimālās un distālās references segmenti. Identisks segments PCI etapos, pēc-PCI ierakstos un apsekošanas ierakstos tika noteikti, izmantojot peri- un intravaskulāros marķierus (sānu zari, kalcinēti segmenti, perivaskulāras struktūras) longitudinālajās asinsvada rekonstrukcijās. Asinsvada, stenta un lūmena kontūras tika automātiski noteiktas un manuāli koriģētas, izmantojot 6 kadru analizēšanas intervālu. Interpolētie mērījumi no pārējiem kadriem tika automātiski ģenerēti. Stenta lūmena diametram (vai lūmena laukumam) vēlīnais zudums (*late loss*) tika aprēķināts no pēc-PCI MLD vai minimāla lūmena laukuma (MLA) atņemot apsekošanas MLD vai MLA.

OCT protokols

OCT izmeklējumi tika veikti stenta izvērtēšanai pēc stenta implantācijas. Kvantitatīvā analīze tika veikta darba stacijā pēc procedūras veikšanas. Stenta laukuma un diametra, kā arī neointīmas hiperplāzijas mērījumi un stratu analīze tika veikti ar 1 mm intervālu stenta robežās.

Griezošā balona angioplastija

CB angioplastija tika veikta ar balona-asinsvada attiecību 1:1, lai sasniegtu mērķi pēc IVUS kritērijiem ar MLA ≥ 9.0 mm². Asinsvada lielums tika mērīts mērķa bojājuma vietā no asinsvada mēdijas līdz mēdijai, izmantojot IVUS metodi. CB

angioplastija tika veikta visā mērķa bojājuma garumā. Balona inflācija tika veikta 3 reizes, palielinot inflācijas atmosfēras.

Pētījuma apakšgrupas

Ne visiem pacientiem šajā pētījumā procedūra tika veikta ievērojot protokolu pilnībā. Pacienti, kuriem procedūra tika veikta ievērojot visus pētījuma protokola posmus (pilnais pētījuma protokols), tika iedalīti pētījuma “protokola” apakšgrupā. Vairākos gadījumos operatori izvēlējās neveikt kādu no protokolā rekomendētajām darbībām un daļai pacientu tika veikta sānu zaru predilatācija ar CB, bet netika veikta CB predilatācija galvenajā zarā un/vai netika implantēts Synergy stents, kā arī daļai pacientu netika veikta predilatācija ar CB sānu zarā. Lai pilno protokolu salīdzinātu ar procedūrām, kurām iztrūka kāds no pilnā protokola stratēģijas elementiem, tika izdalīta “ne-protokola” apakšgrupa.

Definīcijas

Nozīmīgs nelabvēlīgiem kardiāls notikumiem (MACE, *major adverse cardiac event*) tika definēts kā jebkura nāve, kardiāla nāve, miokarda infarkts, stenta tromboze vai mērķa bojājuma revaskularizācija (TLR) viena gada apsekošanas laikā. Viena gada apsekošana tika pieņemta kā 12 mēneši \pm 2 mēneši pēc PCI beigšanas laika. Nāve tika definēta kā jebkura iemesla nāve. Visas nāves tika uzskatītas par kardiālām, ja netika diagnosticēts nekardiāls iemesls. Miokarda infarkts tika definēts kā miokarda bojājuma marķieru palielināšanās: 3 reizes, ja Troponīns I, vai 5 reizes, ja CK-MB masa. TLR tika definēta kā atkārtota revaskularizācija (PCI vai KAŠ) lūminālai stenozei stentā vai 5 mm segmentā pirms un/vai pēc stenta t.sk. LAD un/vai LCX ostijā.

Apsekojums

Visiem pacientiem bija paredzēts klīniskais un angiogrāfiskais (izmantojot IVUS un OCT) apsekojums pēc 1 un 4 gadiem. Atkārtota koronārā angiogrāfija ārpus noteiktā apsekojuma laika tika veikta, ja tā bija indicēta klīnisku simptomu dēļ vai miokarda išēmija tika konstatēta funkcionālajos slodzes testos. Ja patients nevarēja ierasties uz angiogrāfisko apsekojumu, tad tas tika veikts, sazinoties telefoniski.

Statistiskā datu analīze

Iegūtie dati tika statistiski apstrādāti ar SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) programmas 17.0 versiju (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Lineārie mainīgie tika demonstrēti kā vidējais rādītājs \pm standartnovirze (SD, *Standard deviation*). Kategorisko mainīgo analīzei tika izmantots Pīrsona (Pearson) χ^2

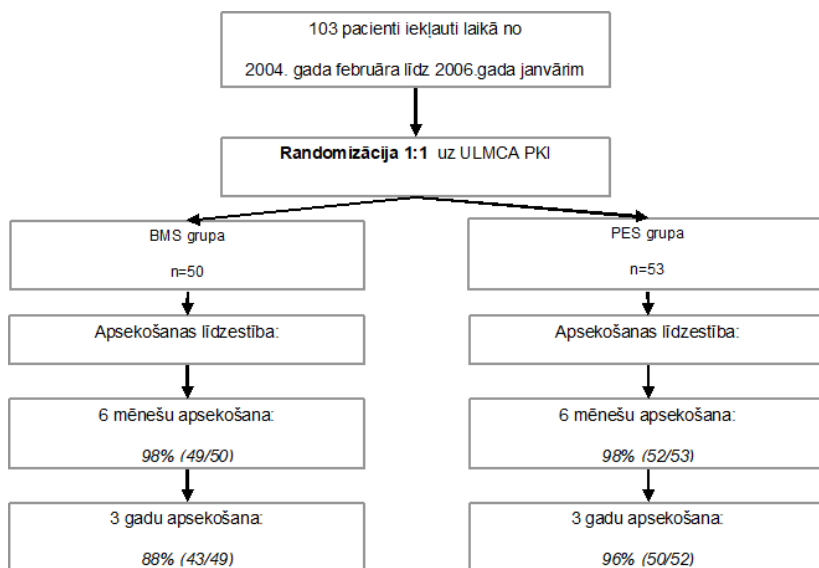
tests. Atkarīgi no mainīgo sadalījuma lineāro mainīgo analīzei tika izmantots *Student t* tests vai *Wilcoxon–Mann–Whitney* tests. *Fischer exact* tests tika izmantots, ja kādā no analizējamo mainīgo grupām tika konstatēts skaits ≤ 5 . Visi statistiskie testi bija divpusēji (*2-sided*) un par statistiski ticamiem rezultātiem tiks uzskatīti dati ar *p* vērtību $< 0,05$. Izdzīvošanas līknes tika veidotas izmantojot *Kaplan–Meier* metodi un salīdzinātas izmantojot *log rank* testu.

2.3. Galvenie pētījumu rezultāti

2.3.1. Randomizētā LM pētījuma rezultāti (9, 10)

Pacientu raksturojums

Laika posmā no 2004. gada janvāra līdz 2006. gada janvārim Latvijas Kardioloģijas centrā 103 pacienti ar ULMCA bojājumu tika iekļauti pētījumā un randomizēti 2 grupās: BMS vai PES grupā. 50 pacienti tika randomizēti BMS grupā, kuriem tika veikta PCI ar Express (*Boston Scientific Corp.*) vai Liberte (*Boston Scientific Corp.*) BMS stentu. DES grupā bija 53 pacienti, kuriem tika veikta PCI ar Taxus Express paklitakselu izdalošu stentu (*Boston Scientific Corp.*). Pētījuma pacientu plūsmas shēma attēlota 2.3.1.1. attēlā. Nebija nozīmīgu atšķirību starp abām grupām pamata pacientu klīniskajos datos. Vidējais pacientu vecums bija $61,80 \pm 10,84$ gadi.



2.3.1.1. attēls. Pacientu plūsma pētījuma garumā.

Pamata angiogrāfisko datu raksturojums ir apkopots Tabulā 2.3.1.1. Procedūra bija veiksmīga 100 % pacientu abās grupās, kaut arī bija viena intraprocedurāla komplikācija – artērijas perforācija pēc griezošā balona intervences. Komplikācija tika veiksmīgi novērsta ar BMS stenta implantāciju. 50 pacientiem (49 %) tika veikta papildus PCI citam lielam koronāro artēriju segmentam. Vērojama tendence, ka DES grupā bija lielāks pre-procedurālais asinsvada diametrs salīdzinājumā ar BMS grupu (attiecīgi $3,38 \pm 0,63$ mm vs $3,13 \pm 0,74$ mm, $p = 0,070$). Netika konstatēta neviena nāve, Q-miokarda infarkts, stenta tromboze vai steidzama KAŠ operācija intrahospitalajā periodā nevienā grupā. Koronārā bojājuma sarežģītība, mērot SYNTAX skaitli, bija līdzīga abās grupās (attiecīgi vidējais SYNTAX skaitlis $31,4 \pm 14,5$ BMS grupā un $32,6 \pm 11,7$ DES grupā, $p = 0,718$).

Tabula 2.3.1.1. Pamata angiogrāfisko datu raksturojums.

Rādītājs	BMS grupa (n = 50)	PES grupa (n = 53)	P vērtība
LM bojājuma lokalizācija, n (%)			
Ostiāli	7 (14)	2 (4)	0,087 (ns)
Ķermenī	9 (18)	8 (15)	0,793 (ns)
Distāli (bifurkācija)	34 (68)	43 (81)	0,173 (ns)
Stentu skaits, n (vidējais ± SD)	$1,02 \pm 0,14$	$1,02 \pm 0,14$	0,967 (ns)
Stenta garums, mm (vidējais ± SD)	$14,02 \pm 6,24$	$20,98 \pm 7,73$	<0,001
Stenta diametrs, mm (vidējais ± SD)	$3,96 \pm 0,14$	$3,49 \pm 0,25$	<0,001
Postdilatācija, n (%)	26 (52)	36 (68)	0,111 (ns)
Kissing-balonu tehnika, n (%)	3 (6)	10 (19)	0,074 (ns)
Atvērtas stratas uz LCx, n (%)	4 (8)	13 (25)	0,033
GP IIb/IIIa inhibitoru lietošana, n (%)	36 (72)	43 (81)	0,352

6 mēnešu apsekošanas angiogrāfiskie rezultāti apkopoti Tabulā 2.3.1.2. 6 mēnešu angiogrāfiskā apsekošana un QCA analīze tika veikta visiem 103 pacientiem (100 %). Apsekošanas analīzē bināra restenoze (ar QCA mērīta ≥ 50 % diametra stenozē) biežāk tika konstatēta BMS grupā (attiecīgi, 22 % vs 6 %, $p = 0,0021$). Ilgtermiņa 3 gadu angiogrāfiskā apsekošana tika veikta 74 pacientiem. No 93 izdzīvojušajiem pacientiem 3 gadu angiogrāfiskā apsekošana netika veikta 6 pacientiem, kam tika veikta TLR jau 6 mēnešu apsekošanas laikā, un 10 pacientiem, kas atteicās veikt koronarogrāfiju.

IVUS rezultāti

IVUS rezultāti pēc 6 mēnešiem tika analizēti 90 pacientiem (87 %), attiecīgi 46 pacientiem (92 %) BMS grupā un 44 pacientiem (83 %) PES grupā. IVUS rezultāti uzreiz pēc pamata PCI un 6 mēnešus pēc PCI apkopoti Tabulā 2.3.1.3. 6 mēnešu apsekošanā PES grupā tika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības analizējot MLD vēlino zudumu (*late loss*), MLA vēlino zudumu (*late loss*) un neointīmas tilpumu salīdzinājumā ar BMS grupu. PES grupā bija mazāks MLD

vēlīnais zudums (*late loss*) un MLA vēlīnais zudums (*late loss*), attiecīgi MLD vēlīnais zudums (*late loss*) bija $0,22 \pm 0,22$ PES grupā un $0,66 \pm 0,33$ BMS grupā ($p = 0,001$). MLA vēlīnais zudums (*late loss*) bija $1,07 \pm 0,85$ PES grupā un $2,70 \pm 1,54$ BMS grupā ($p = 0,001$). Arī neointīmas tilpums bija nozīmīgi mazāks PES grupā, attiecīgi $17,22 \pm 17,10$ mm³ PES grupā un $25,98 \pm 21,84$ mm³ BMS grupā ($p = 0,014$).

Tabula 2.3.1.2. Angiogrāfiskie rezultāti sākuma procedūrā un 6 mēnešu apsekojumā.

Rādītājs	BMS grupa (n = 50)	PES grupa (n = 53)	P vērtība
Pirms PCI (vidējais ± SD)			
MLD, mm	1,14 ± 0,51	1,23 ± 0,56	0,737
References diametrs, mm	3,13 ± 0,74	3,38 ± 0,63	0,070
Stenoze, %	63,80 ± 15,63	62,75 ± 17,97	0,762
Pēc PCI (vidējais ± SD)			
MLD, mm	3,01 ± 0,45	3,05 ± 0,40	0,639
References diametrs, mm	3,56 ± 0,53	3,56 ± 0,42	0,963
Stenoze, %	14,00 ± 10,44	13,82 ± 8,36	0,731
6 mēnešu apsekojumā (vidējais ± SD)			
MLD, mm	2,52 ± 0,67	2,74 ± 0,45	0,086
References diametrs, mm	3,20 ± 0,54	3,23 ± 0,46	0,804
Stenoze, %	21,81 ± 15,52	15,80 ± 9,43	0,037
Angiogrāfiskās restenozes biežums, n (%)	11 (22)	3 (6)	0,021

Ilgtermiņa 3 gadu apsekošanā sakarā ar nepietiekamu attēla kvalitāti IVUS analīze netika veikta 2 pacientiem. IVUS analīze tika veikta 72 pacientiem. IVUS analīzes rezultātā tika konstatēta laba implantēto stentu apozīcija. 3 gadu apsekošanā tika konstatēta nozīmīga atšķirība BMS un PES grupās, analizējot MLD vēlīno zudumu (*late loss*) un MLA vēlīno zudumu (*late loss*). Salīdzinājumā ar PES grupu BMS grupā bija lielāks MLA vēlīnais zudums (*late loss*), attiecīgi $1,1 \pm 0,9$ mm PES grupā un $3,4 \pm 1,6$ BMS grupā ($p < 0,001$). BMS grupā bija lielāks MLD vēlīnais zudums (*late loss*), attiecīgi $0,2 \pm 0,2$ mm PES grupā un $0,5 \pm 0,2$ BMS grupā ($p < 0,001$). Arī neointīmas tilpuma indekss un neointīmas tilpuma procentuālā obstrukcija 3 gadu apsekošanā bija mazāka PES grupā salīdzinājumā ar BMS grupu, attiecīgi neointīmas tilpuma indekss bija $1,2 \pm 1,0$ mm³/mm PES grupā un $2,0 \pm 0,9$ mm³/mm BMS grupā ($p = 0,015$), un neointīmas tilpuma procentuālā obstrukcija bija $10,0 \pm 5,4$ % PES grupā un $18,1 \pm 8,7$ % BMS grupā ($p < 0,001$). Salīdzinot 6 mēnešu un 3 gadu neointīmas tilpuma procentuālā obstrukcijas datus PES grupā novēro neointīmas hiperplāzijas progresiju, attiecīgi $9,8 \pm 8,7$ % 6 mēnešu apsekošanā un $10,0 \pm 5,4$ % 3 gadu apsekošanā ($p = 0,001$). BMS grupā neointīmas tilpuma procentuālās obstrukcijas atšķirības 6 mēnešu un 3 gadu apsekošanā nebija statistiski nozīmīgas, attiecīgi $16,9 \pm 10,7$ % 6 mēnešu apsekošanā un $18,1 \pm 8,7$ % 3 gadu

apsekošanā ($p = 0,261$). 3 gadu apsekošanas IVUS analīzes dati atspoguļoti Tabulā 2.3.1.4.

Klīniskie iznākumi

Intrahospitāli ne-Q-miokarda infarkts tika konstatēts 6 pacientiem (12 %) BMS grupā un 4 pacientiem (8 %) DES grupā ($p = 0,518$). Klīniskie apsekošanas dati bija pieejami visiem 103 pacientiem (100 %). 6 mēnešu klīniskajā apsekošanā tika konstatēta viena (2%) nekardiāla nāve BMS grupā un viena (2 %) kardiāla nāve DES grupā ($p = 0,99$). Nebija atšķirības abās grupās Q-miokarda infarkta biežumā, attiecīgi viens (2%) Q-MI BMS grupā un viens (2 %) Q-MI DES grupā ($p = 0,99$). Netika konstatēta neviena stenta tromboze. 6 mēnešu apsekošanā TLR tika veikta biežāk BMS grupā, attiecīgi 8 pacientiem (16 %) BMS grupā un 1 pacientam (2 %) DES grupā ($p = 0,014$). Visām TLR bija pamatotas klīniskās indikācijas, balstoties vai nu uz tipisku klīniku vai pozitīvu slodzes testu. Tabulā 2.3.1.5. detalizēti atspoguļoti 6 mēnešu klīnisko iznākumu rezultāti. 6 mēnešu izdzīvošana bez MACE (*MACE – free survival*) bija 70 % BMS grupā un 87% DES grupā ($p = 0,036$) (skat. attēls 2.3.1.2.).

Tabula 2.3.1.3.IVUS rezultāti uzreiz pēc pamata PCI un 6 mēnešus pēc PCI.

Rādītājs	BMS grupa ($n = 46$)	PES grupa ($n = 44$)	<i>P</i> vērtība
MVD, mm (vidējais ± SD)	4,83 ± 0,50	4,68 ± 0,50	0,149
EEM laukums, mm ² (vidējais ± SD)	20,20 ± 3,91	17,71 ± 3,10	0,001
MLD, mm (vidējais ± SD)	2,90 ± 0,54	3,04 ± 0,40	0,154
MLA, mm ² (vidējais ± SD)	7,36 ± 2,55	7,57 ± 1,91	0,665
Lūmena diametra late loss, mm (vidējais ± SD)	0,66 ± 0,33	0,22 ± 0,22	<0,001
Lūmena laukuma late loss, mm ² (vidējais ± SD)	2,70 ± 1,54	1,07 ± 0,85	<0,001
Neointīmas tilpums, mm ³ (vidējais ± SD)	25,98 ± 21,84	17,22 ± 17,10	0,014
Neointīmas tilpuma indekss, mm ³ /mm (vidējais ± SD)	1,83 ± 1,20	0,86 ± 0,62	<0,001
Procentuālā neointīmas tilpuma obstrukcija, % (vidējais ± SD)	25,20 ± 22,02	16,60 ± 17,25	0,023
Malapozīcija, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	–

Ilgtermiņa klīniskā apsekošana

Pacientu plūsma pētījuma garumā atspoguļota 2.3.1.1. attēlā. Kopumā 93 pacientiem tika veikta ilgtermiņa klīniskā apsekošana. Šajā perioda (906±346 dienas) nāve tika konstatēta 7 pacientiem (14,0 %) BMS grupā un 3 pacientiem (5,7 %) DES grupā ($p = 0,193$). Kardiāla nāve bija 4 pacientiem (8,0 %) BMS grupā un 3 pacientiem (5,7 %) DES grupā ($p = 0,710$). Nekardiālas nāves iemesli BMS grupā bija dēļ plaušu audzēja, kuņģa audzēja un ne-Hodžkina limfoma.

Ilgtermiņa apsekojumā tika iegūti dati par visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem.

Apsekojuma periodā Q-MI piedzīvoja 1 pacients (2,0 %) BMS grupā un 3 pacienti (5,7 %) DES grupā ($p = 0,618$). Netika konstatēta neviena droša vai iespējama stenta tromboze. 3 gadu apsekošanā TLR tika veikta biežāk BMS grupā, attiecīgi 10 pacientiem (20,0 %) BMS grupā (9 PCI un 1 KAŠ) un 3 pacientiem (5,7 %) DES grupā tika veikta PCI ($p = 0,038$). Visām TLR bija pamatotas klīniskās indikācijas, balstoties vai nu uz tipisku klīniku vai pozitīvu slodzes testu. MACE tika konstatēti biežāk BMS grupā, attiecīgi 18 pacientiem (36,0 %) BMS grupā un 7 pacientiem (13,2 %) DES grupā ($p = 0,011$). Kumulatīvie klīniskie 3 gadu apsekošanas rezultāti apkopoti tabulā 2.3.1.6. un attēlā 2.3.1.3.

Tabula 2.3.1.4. Sešu mēnešu un 3 gadu apsekošanas IVUS analīzes dati.

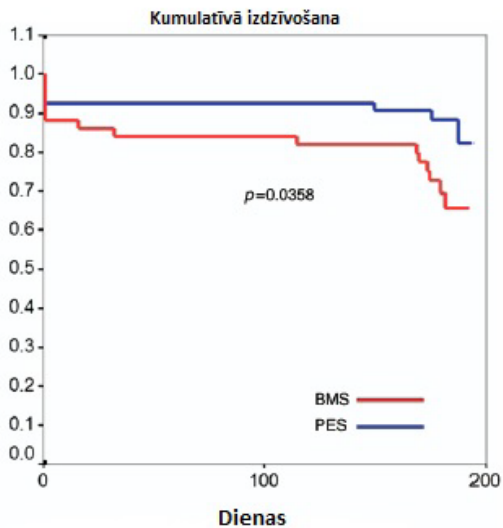
Rādītājs	BMS grupa (n = 35)	PES grupa (n = 37)	P vērtība
Pēc PCI			
MVD, mm (vidējais ± SD)	4,7 ± 0,5	4,5 ± 0,5	0,291
EEM laukums, mm ² (vidējais ± SD)	19,4 ± 4,3	16,8 ± 3,4	0,035
MLD, mm (vidējais ± SD)	3,2 ± 0,4	3,2 ± 0,3	0,900
MLA, mm ² (vidējais ± SD)	9,4 ± 1,7	8,5 ± 1,5	0,078
Malapozīcija, n (%)	0 (0)	0 (0)	–
6 mēnešu apsekojumā			
MVD, mm (vidējais ± SD)	4,8 ± 0,5	4,7 ± 0,5	0,521
EEM laukums, mm ² (vidējais ± SD)	19,7 ± 4,0	18,0 ± 3,4	0,096
MLD, mm (vidējais ± SD)	2,9 ± 0,6	3,0 ± 0,4	0,501
MLA, mm ² (vidējais ± SD)	7,2 ± 2,8	7,3 ± 2,0	0,892
Lūmena diametra late loss, mm (vidējais ± SD)	0,5 ± 0,3	0,2 ± 0,3	0,012
Lūmena laukuma late loss, mm ² (vidējais ± SD)	3,0 ± 1,4	1,3 ± 1,2	<0,001
Neointīmas tilpuma indekss, mm ³ /mm (vidējais ± SD)	1,9 ± 1,2	1,0 ± 0,8	0,002
Procentuālā neointīmas tilpuma obstrukcija, % (vidējais ± SD)	16,9 ± 10,7	9,8 ± 8,7	0,011
Malapozīcija, n (%)	0 (0)	0 (0)	–
3 gadu apsekojumā			
MVD, mm (vidējais ± SD)	4,8 ± 0,5	4,9 ± 0,5	0,644
EEM laukums, mm ² (vidējais ± SD)	18,4 ± 4,0	18,9 ± 4,0	0,642
MLD, mm (vidējais ± SD)	2,8 ± 0,5	3,0 ± 0,4	0,108
MLA, mm ² (vidējais ± SD)	6,6 ± 2,5	7,5 ± 1,7	0,153
Lūmena diametra late loss, mm (vidējais ± SD)	0,5 ± 0,2	0,2 ± 0,2	<0,001
Lūmena laukuma late loss, mm ² (vidējais ± SD)	3,4 ± 1,6	1,1 ± 0,9	<0,001
Neointīmas tilpuma indekss, mm ³ /mm (vidējais ± SD)	2,0 ± 0,9	1,2 ± 1,0	0,015
Procentuālā neointīmas tilpuma obstrukcija, % (vidējais ± SD)	18,1 ± 8,7	10,0 ± 5,4	<0,001
Malapozīcija, n (%)	0 (0)	0 (0)	–

Tabula 2.3.1.5. Sešu mēnešu klīnisko iznākumu rezultāti.

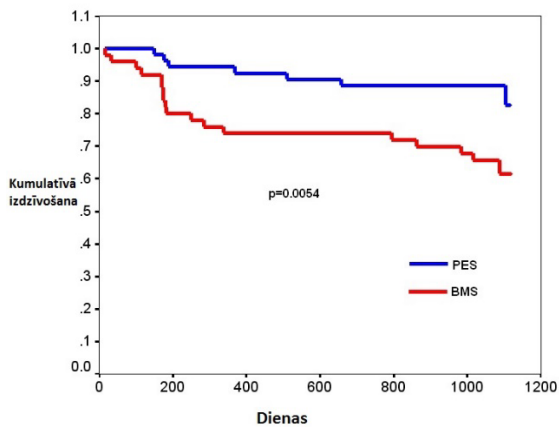
Rādītājs	BMS grupa (n = 50)	PES grupa (n = 53)	P vērtība
Intrahospiālie iznākumi			
Nāve, n (%)	0 (0)	0 (0)	–
Kardiāla nāve, n (%)	0 (0)	0 (0)	–
Miokarda infarkts (kopā) n (%)	6 (12)	4 (8)	0,518
Q-miokarda infarkts, n (%)	0 (0)	0 (0)	–
Ne-Q-miokarda infarkts, n (%)	6 (12)	4 (8)	0,518
Stenta tromboze, n (%)	0 (0)	0 (0)	–
TLR (kopā), n (%)	0 (0)	0 (0)	–
TLR-PCI, n (%)	0 (0)	0 (0)	–
TLR-KAŠ, n (%)	0 (0)	0 (0)	–
MACE, n (%)	6 (12)	4 (8)	0,518
6 mēnešu kumulatīvie iznākumi			
Nāve, n (%)	1 (2)	1 (2)	>0,99
Kardiāla nāve, n (%)	0 (0)	1 (2)	>0,99
Miokarda infarkts (kopā) n (%)	7 (14)	5 (9)	0,548
Q-miokarda infarkts, n (%)	1 (2)	1 (2)	>0,99
Ne-Q-miokarda infarkts, n (%)	6 (12)	4 (8)	0,518
TLR (kopā), n (%)	8 (16)	1 (2)	0,014
TLR-PCI, n (%)	8 (16)	1 (2)	0,014
TLR-KAŠ, n (%)	0 (0)	0 (0)	–
MACE, n (%)	15 (30)	7 (13)	0,054

Tabula 2.3.1.6. Kumulatīvie klīniskie 3 gadu apsekošanas rezultāti.

Rādītājs	BMS grupa (n = 50)	PES grupa (n = 53)	P vērtība
Nāve, n (%)	7 (14,0)	3 (5,7)	0,193 (ns)
Kardiāla nāve, n (%)	4 (8,0)	3 (5,7)	0,710 (ns)
Q-miokarda infarkts, n (%)	1 (2,0)	3 (5,7)	0,618 (ns)
TLR (kopā), n (%)	10 (20,0)	3 (5,7)	0,038
TLR-PCI, n (%)	9 (18,0)	3 (5,7)	0,067
TLR-KAŠ, n (%)	1 (2,0)	0 (0)	0,485 (ns)
MACE, n (%)	18 (36,0)	7 (13,2)	0,011



2.3.1.2. attēls. Kaplan-Meier līkne: 6 mēnešu izdzīvošana bez MACE.



2.3.1.3. attēls. Kaplan-Meier līkne: 2 gadu izdzīvošana bez MACE.

2.3.2. LM PCI Reģistra pētījuma rezultāti

Apskojums – visa populācija

Tika analizēti dati no LM PCI reģistra par pacientiem, kas tika iekļauti reģistrā laika posmā no 2002. gada janvāra līdz 2011. gada 31. decembrim un bija sasnieguši 1 gada apsekošanas periodu ($n = 965$). Analizētās populācijas raksturojošie rādītāji ir parādīti 2.3.2.1. tabulā. Pacientu vidējais vecums bija $64,6 \pm 10,4$ gadi, no kuriem 3/4 bija vīrieši. Vairumam pacientu bija arteriālā hipertensija un dislipidēmija, kā arī vairāk nekā puse pacientu bija aktīvi smēķētāji. Akūts koronārs sindroms bija 27,8 % pacientu. Gandrīz pusei pacientu bija anamnēzē miokarda infarkts un PCI. Analizētajiem pacientiem vidēji bija laba kreisā kambara izviedes frakcija.

Tabula 2.3.2.1. Analizētās populācijas raksturojošie rādītāji.

Rādītājs	Vērtība
Vecums, gadi (vidējais \pm SD)	$64,6 \pm 10,4$
Dzimums	
Vīrieši, n (%)	704 (73,0)
Sievietes, n (%)	261 (27,0)
Arteriāla hipertensija, n (%)	759 (79,0)
Cukura diabēts, n (%)	138 (14,5)
Dislipidēmija, n (%)	728 (75,9)
Smēķēšana	
Aktīvi smēķētāji, n (%)	490 (53,0)
Bijušie smēķētāji, n (%)	270 (29,2)
Nekad nav smēķējuši, n (%)	165 (17,8)
Miokarda infarkts anamnēzē, n (%)	439 (45,4)
KSS ģimenes anamnēzē, n (%)	278 (30,3)
PCI anamnēzē, n (%)	436 (45,6)
KAŠ anamnēzē, n (%)	11 (1,1)
Miokarda infarkts bez Q, n (%)	158 (16,3)
Nestabila stenokardija, n (%)	111 (11,5)
Stabila stenokardija, n (%)	689 (71,2)
Vidējais hospitalizācijas ilgums, dienas (vidējais \pm SD)	$4,7 \pm 3,7$
Izsviedes frakcija, % (vidējais \pm SD)	$56,1 \pm 9,9$
Kopējais holesterīns, mmol/l (vidējais \pm SD)	$4,7 \pm 1,4$
Zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns, mmol/l (vidējais \pm SD)	$2,7 \pm 1,1$

Koronāro artēriju slimības un procedūras raksturojums atspoguļots 2.3.2.2. tabulā. Izolēta LM stenoze bija sastopama tikai 4,9 % pacientu. Vairumam pacientu LM slimība kombinējās ar visu trīs koronāro artēriju nozīmīgu slimību, ko atspoguļo arī augstais SYNTAX skaitlis. Vairāk kā pusei pacientu SYNTAX skaitlis bija ≥ 30 . Vairumam pacientu (61,6 % gadījumu) bija distāla LM slimība ar bifurkācijas iesaistīšanos. Trešdaļai pacientu PCI laikā tika lietota IVUS, bet OCT un fracionētās plūsmas rezerves mērīšana tika lietota reti. GP IIb/IIIa blokatori tika lietoti vairumam pacientu LM intervences laikā. Divas trešdaļas

LM PCI tika veiktas izmantojot femorālo pieejas vietu un divām trešdaļām pacientu tika lietots griezošais balons galvenā zara predilatācijai, bet sānu zara predilatācijai griezošais balons tika lietots reti. Vairumam pacientu tika implantēts zālēm pārklāts stents. “Kissing” balonu tehnika, procedūru beidzot, tika lietota salīdzinoši reti – 15,6 % gadījumu.

Tabula 2.3.2.2. Koronāro artēriju slimības un procedūras raksturojums.

Rādītājs	Vērtība
LM stenoze, % (vidējais ± SD)	80,5 ± 10,5
Izolēta LM slimība, <i>n</i> (%)	47 (4,9)
LM bojājums un 1 asinsvada slimība, <i>n</i> (%)	173 (17,9)
LM bojājums un 2 asinsvadu slimība, <i>n</i> (%)	289 (29,9)
LM bojājums un 3 asinsvadu slimība, <i>n</i> (%)	440 (45,5)
LM bifurkācijas slimība, <i>n</i> (%)	596 (61,6)
SYNTAX skaitlis, vidējais ± SD	30,7 ± 11,7
SYNTAX skaitlis ≥ 30, <i>n</i> (%)	488 (50,4)
EUROscore, vidējais ± SD	3,8 ± 5,0
Intravaskulārā ultraskaņa, <i>n</i> (%)	294 (30,4)
Optiskās koherences tomogrāfija, <i>n</i> (%)	11 (1,1)
Frakcionētā plūsmas rezerve, <i>n</i> (%)	6 (0,6)
GP IIb/IIIa blokatoru lietošana, <i>n</i> (%)	732 (87,1)
Intraaortālā kontrapulsācija, <i>n</i> (%)	49 (5,1)
Vaskulārās pieejas vieta	
Radiālā artērija, <i>n</i> (%)	298 (30,8)
Femorālā artērija, <i>n</i> (%)	651 (67,3)
Predilatācija, <i>n</i> (%)	247 (25,5)
Griezošā balona lietošana galvenajam zaram, <i>n</i> (%)	615 (63,5)
Griezošā balona lietošana sānu zaram, <i>n</i> (%)	61 (6,3)
Postdilatācija, <i>n</i> (%)	691 (72,3)
“Kissing” balonu tehnika, <i>n</i> (%)	151 (15,6)
DES, <i>n</i> (%)	801 (82,7)
Divu stentu bifurkācijas tehnika, <i>n</i> (%)	51 (5,3)
LM stenta diametrs, mm (vidējais ± SD)	3,8 ± 0,4
LM stenta garums, mm (vidējais ± SD)	18,2 ± 7,4

Divu stentu bifurkācijas tehnikā ārstēto pacientu grupa atspoguļota 2.3.2.3. tabulā. Divu stentu bifurkācijas tehnikā tika ārstēti 51 pacients (5,3 %), no kuriem gandrīz pusei pacientu tika lietota “Crush” tehnika. “Kissing” balonu tehnika šajā pacientu grupā tika lietota vairāk kā pusei pacientu. Griezošā balona tehnika galvenajam zaram tika lietota retāk, bet sānu zaram biežāk kā kopējai pacientu grupai.

Tabula 2.3.2.3. 2-stentu tehnikā ārstēto bojājumu un PCI tehniskie aspekti.

Rādītājs	Vērtība
Divu stentu tehnika	
“Culotte” tehnika, <i>n</i> (%)	15 (29,4)
“Crush” tehnika, <i>n</i> (%)	24 (47,1)
T stenta tehnika, <i>n</i> (%)	12 (23,5)
“Kissing” balonu tehnika, <i>n</i> (%)	28 (54,9)
Griezošā balona lietošana galvenajam zaram, <i>n</i> (%)	23 (45,1)
Griezošā balona lietošana sānu zaram, <i>n</i> (%)	14 (27,5)
Radiālā pieceja, <i>n</i> (%)	11 (21,6)
DES, <i>n</i> (%)	46 (90,2)

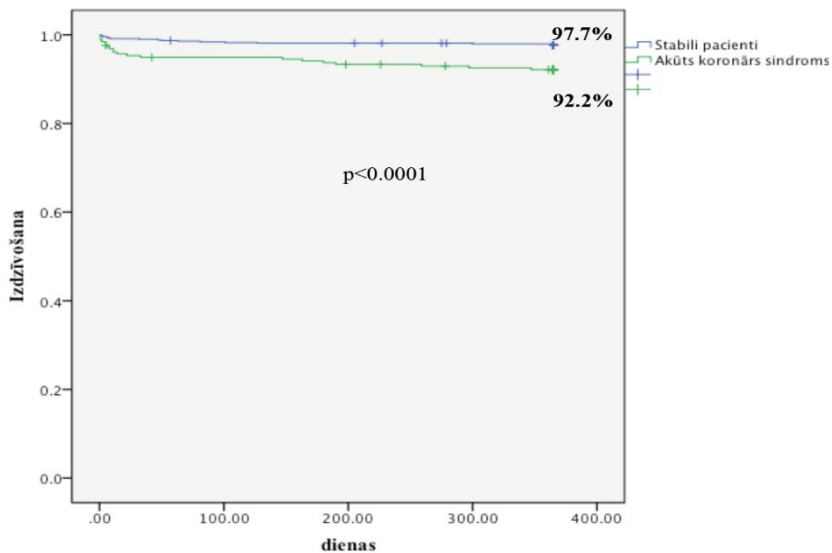
Viena gada iznākumi

Viena gada iznākumi ir parādīti 2.3.2.4. tabulā. Kardiāla nāve tika konstatēta 3,8 % pacientu, TLR tika veikts 4,3 % pacientu, bet MACE (kardiovaskulāra nāve, ne fatāls miokarda infarkts, TLR) – 8,1 % pacientu.

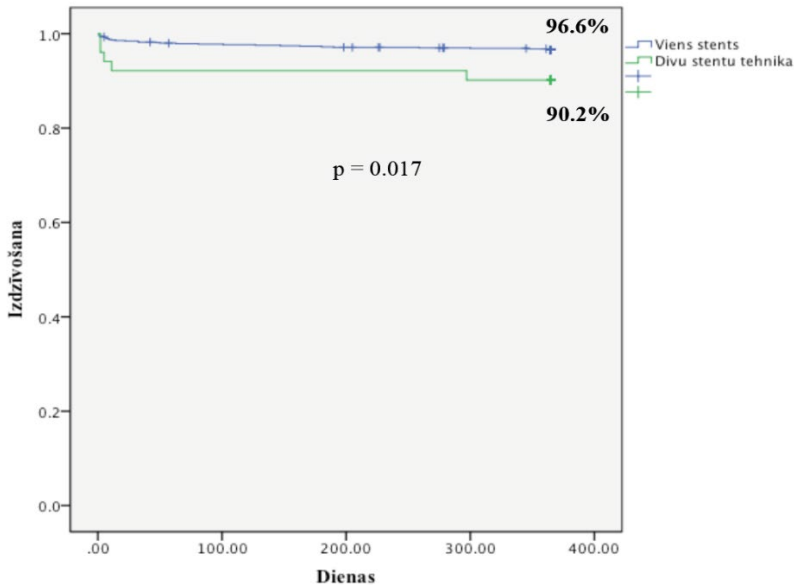
Tabula 2.3.2.4. Viena gada klīniskie iznākumi.

Rādītājs	Vērtība
TLR, <i>n</i> (%)	41 (4,3)
TVR, <i>n</i> (%)	122 (12,8)
Ne fatāls miokarda infarkts, % (<i>n</i>)	8 (0,8)
Kardiāla nāve, <i>n</i> (%)	36 (3,8)
Kopējā nāve, <i>n</i> (%)	48 (5,0)
MACE (Kardiovaskulāra nāve, ne fatāls miokarda infarkts, TLR), <i>n</i> (%)	85 (8,1)

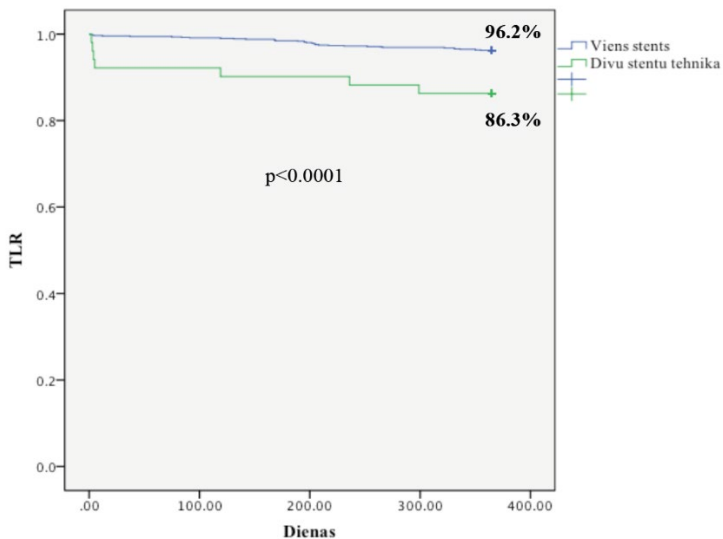
Salīdzinot dažādas grupas, viena gada kardiāla mirstība pacientiem ar akūtu koronāru sindromu un stabilu stenokardija attēlota 2.3.2.1. attēlā un rāda par 5,5 %-punktiem lielāku kardiālu mirstību pacientiem ar akūtu koronāru sindromu PCI laikā ($p < 0,0001$). Viena gada mirstība pacientiem ar viena un divu stentu tehniku attēlota 2.3.2.2. attēlā un rāda par 6,4 %-punktiem lielāku mirstību pacientiem, kam PCI bifurkāciju bojājumu labošanai tika izmantota divu stentu tehnika ($p = 0,017$). Viena gada TLR atšķirība pacientiem ar viena un divu stentu tehniku attēlota 2.3.2.3.attēlā un rāda par 9,9 %-punktiem biežāku TLR divu stentu grupā ($p < 0,0001$). Viena gada MACE pacientiem ar akūtu koronāru sindromu un stabilu stenokardija attēlota 2.3.2.4.attēlā un rāda par 7,7 %-punktiem lielāku MACE risku pacientiem ar akūtu koronāru sindromu PCI laikā ($p < 0,0001$). Viena gada MACE pacientiem ar viena un divu stentu tehniku redzama 2.3.2.5. attēlā un rāda par 16,3 %-punktiem lielāku MACE divu stentu tehnikas grupā ($p < 0,0001$).



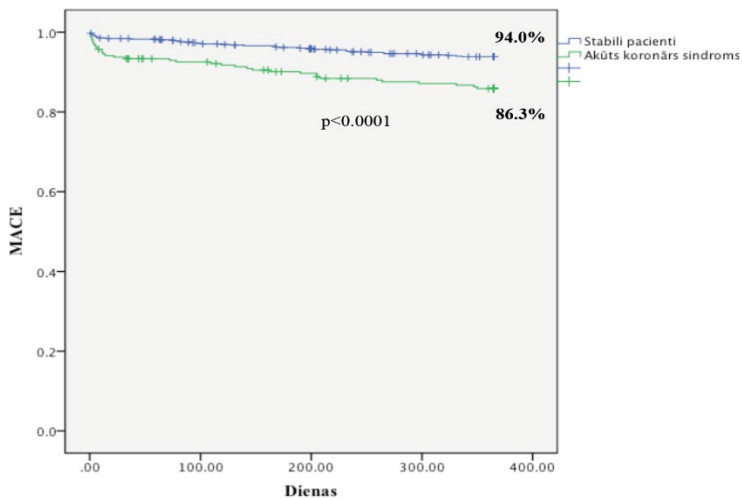
2.3.2.1.attēls. Viena gada izdzīvošana pacientiem ar akūtu koronāru sindromu un stabilu slodzes stenokardiju.



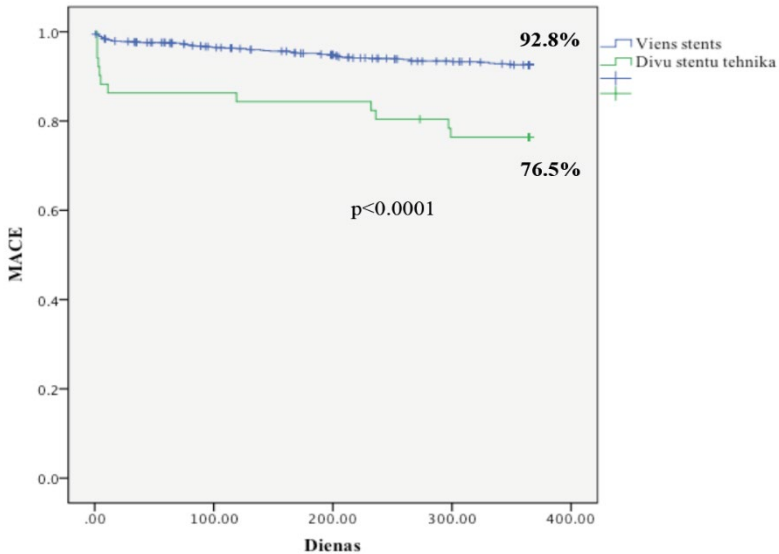
2.3.2.2.attēls. Viena gada izdzīvošana pacientiem ar viena un divu stentu tehniku.



2.3.2.3.attēls. Viena gada izdzīvošana bez TLR pacientiem ar viena un divu stentu tehniku.



2.3.2.4.attēls. Viena gada izdzīvošana bez MACE pacientiem ar akūtu koronāru sindromu un stabilu slodzes stenokardiju.



2.3.2.5.attēls. Viena gada izdzīvošana bez MACE pacientiem ar viena un divu stentu tehniku.

2.3.3. LM DES-BDS stratēģijas pētījuma rezultāti

Pacientu raksturojums

Pētījums tika veikts Latvijas Kardioloģijas centrā laika posmā no 2012.gada novembra līdz 2015.gada decembrim. Kopā 46 pacientiem ar klīniski stabilu slodzes stenokardiju un īstu ULMCA bifurkācijas bojājumu tika veikta PCI. Visiem pacientiem procedūra bija veiksmīga ar labu angiogrāfisko rezultātu. Hospitalizācijas laikā nozīmīgas komplikācijas netika konstatētas un visi pacienti tika izrakstīti apmierinošā klīniski stāvoklī. Vidējais pacientu vecums bija $66,1 \pm 8,9$ gadi. Lielākā daļa pacientu bija vīrieši (73,9 %). Dominējošie kardiovaskulārie riska faktori bija arteriālā hipertensija (95,7 %) un dislipidēmija (87,0 %). Smēķēšana tika konstatēta 28,3 % gadījumu. Diagnosticēts cukura diabēts (neinsulinējams) bija 13 % pacientu, KSS ģimenes anamnēzē bija 26,1 % pacientu. Lielākai daļai pacientu (63 %) bija hroniska sirds mazspēja ar saglabātu kreisā kambaru izviedes frakciju. Dati par statīnu terapiju pirms pētījumu nav pieejami, bet iekļaušanas brīdī vidējais ZBLH bija 2,24 mmol/l. Anamnēzē miokarda infarkts bija 30,4 % pacientu un 45,7 % pacientu anamnēzē bija PCI. Perifēro artēriju slimība bija 13 % pacientu. Salīdzinot apakšgrupas, statistiski nozīmīga atšķirība bija vērojama tikai attiecībā uz pacientu vecumu – protokola grupā pacientu vidējais vecums bija lielāks ($69,2$ vs $62,4$ gadi, $p < 0,01$).

Perkutānas koronārās intervences raksturojums

No 46 procedūrām vairākumā gadījumu kā vaskulārā pieeja tika izmantota a. femoralis (65,2 %), kā arī izmantota 7 Fr ievadslūža (73,9 %). Gandrīz visiem pacientiem (93,5 %) pirms predilatācijas tika veikta IVUS diagnostika galvenajā zarā (GZ) un sānu zarā (SZ), bet pēc IVUS vizuālas analīzes, predilatācija ar griezošo balonu (CB) tika veikta mazāk pacientiem, attiecīgi, GZ 80,4,% gadījumu ar vidējo CB diametru $3,36 \pm 0,29$ mm un sānu zarā CB predilatācija veikta 82,6 % gadījumu ar vidējo CB diametru $3,17 \pm 0,34$ mm. Mini-crush tehnika tika pielietota biežāk kā T-stenta tehnika (attiecīgi, 69,6 % vs 30,4 %). Pētījumā galvenā zara stentēšanai galvenokārt tika izmantoti Synergy stenti (91,3%), tomēr nepieciešamā stenta izmēru neatbilstības gadījumā retos gadījumos tika izvēlēti arī citi jaunākās paaudzes DES. Vienam pacientam bija izmantots everolimus izdalošs Promus Element (*Boston Scientific Corp.*) stents, 1 pacientam tika izmantots everolimus izdalošs Promus premiere (*Boston Scientific Corp.*) stents, 1 pacientam tika izmantots biolimus izdalošs Biofreedom (*Biosensors International*) stents un vēl 1 pacientam tika implantēts everolimus izdalošs Xience V (*Abbott Vascular*) stents. Kopumā galvenajā zarā implantēto stentu vidējais stenta garums bija $22,52 \pm 7,34$ mm un vidējais diametrs $3,80 \pm 0,28$ mm. Sāna zarā Absorb stents tika implantēts visiem pacientiem ar vidējo stenta garumu $15,83 \pm 4,83$ mm un vidējo diametru $3,11 \pm 0,37$ mm. Beigu “kissing” balonu dilatācija tika veikta 91,3 % gadījumos. Pēc stenta implantācijas PCI rezultāta optimizācijai nepieciešamā vizualizācija tika veikta ar IVUS metodi GZ un SZ 89,1 % gadījumu, bet ar OCT metodi GZ 91,3 % gadījumu un SZ 87 % gadījumu. Procedūru laikā tika novērotas 5 komplikācijas, no kurām bija 2 disekcijas pēc CB izmantošanas. Viena disekcija pēc Synergy stenta implantācijas tika piesegta ar papildus Synergy stentu. Savukārt, otra disekcija netika piesegta ar stentu. Tika novērotas 2 cirkšņa hematomas, kur veiktas sekmīgas manuālas punkcijas vietas kompresijas un asins pārlišana nebija nepieciešama. Veiksmīgs iznākums tika novērots visām procedūrām. Iekļaušanas procedūras stacionēšanas laikā nenovēroja nozīmīgas ar vai bez procedūru saistītas komplikācijas.

1 gada apsekojums

Vidējais apsekojuma laiks bija $12,1 \pm 3,1$ mēneši jeb 380 ± 93 dienas. Angiogrāfiskais apsekojums tika veikts 41 pacientam (89,1 %) un telefoniski tika apsekoti 5 pacienti (10,9 %), kuri nevarēja ierasties uz angiogrāfisko apsekojumu. Duālo antitrombotisko terapiju rekomendētos 12 mēnešus bija lietojuši visi pacienti (100 %), no kuriem klopidogrelu lietoja 28 pacienti (60,9 %) un tikagrelolu lietoja 18 pacienti (39,1 %). Veicot viena gada apsekojuma analīzi, tika konstatēti 7 MACE notikumi (15,2 %), no kuriem lielākā daļa gadījumu bija klīniski nepieciešama mērķa bojājuma revaskularizācija (TLR). Angiogrāfiski sāna zarā restenoze konstatēta 9 gadījumos (19,6 %), bet galvenajā zarā restenoze

netika konstatēta. Vienīgā stenta tromboze (2,2 %) tika konstatēta akūti, 26 dienas pēc stentu implantācijas sānu zarā, Absorb stentā, kam sekoja akūta atkārtota revaskularizācija, bet iznākumā pacientam attīstījās Q miokarda infarkts. Pirmā gada apsekojuma iznākumi atspoguļoti tabulā 2.3.3.1.

Tabula 2.3.3.1. 1 gada un 4 gadu apsekojumu iznākumi ($n = 46$).

Radītājs	1 gads	4 gadi
Angiogrāfiskais apsekojums, n (%)	41 (89,1)	33 (71,7)
Telefoniskais apsekojums, n (%)	5 (10,1)	13 (28,2)
Mirstība, n (%)	0 (0)	0 (0)
Kardiāla nāve, n (%)	0 (0)	0 (0)
Miokarda infarkts, n (%)	1 (2,2)	1 (2,2)
Angiogrāfiskā restenoze, n (%)	9 (19,6)	11 (23,9)
Klīniski nepieciešama TLR, n (%)	7 (15,2)	9 (19,6)
Galvenā zara (LM-LAD DES) restenoze, n (%)	0 (0)	1 (2,2)
Sānu zara (LCX BDS) restenoze, n (%)	7 (15,2)	7 (15,2)
Stenta tromboze, n (%)	1 (2,2)	1 (2,2)
MACE, n (%)	7 (15,2)	9 (19,6)

4 gadu apsekojums

Veicot pacientu apsekojumu pēc 4 gadiem, vidējais apsekojuma laiks bija $4,1 \pm 0,4$ gadi jeb 1532 ± 126 dienas. 33 pacientiem (89,1 %) tika veikts angiogrāfiskais apsekojums, bet 13 pacienti (28,2 %), kuri nevarēja ierasties uz angiografisko apsekojumu, tika apsekoti telefoniski. 4 gadu apsekojuma klīniskie iznākumi atspoguļoti tabulā 2.3.3.1. Apsekojot pacientus šajā laika periodā kopumā tika konstatēti 9 MACE notikumi (19,6 %), no kuriem 7 gadījumos (15,2 %) bija klīniski nozīmīga sānu zara (LCX BDS) restenoze, ar sekojošu mērķa bojājuma revaskularizāciju. Galvenā zara (LM-LAD DES) restenoze tika konstatēta 1 gadījumā (2,2 %). Citi nozīmīgi nelabvēlīgi notikumi šajā apsekojuma periodā netika konstatēti.

MACE apakšgrupu analīze

Pacientu grupā, kur procedūra tika veikta pēc pilnā protokola ("protokola" grupā), 1 gada MACE biežums bija 8,0 %, kas statistiski ticami neatšķīrās no neprotokola grupas pacientiem jeb pacientiem, kuriem netika veikta CB predilatācija un/vai Synergy stenta implantācija GZ un netika veikta CB predilatācija SZ (attiecīgi, 8,0 % vs 23,8 %, $p = 0,220$). Pacientu apsekojuma kopējie MACE iznākumi definētajās apakšgrupās atspoguļoti tabulā 2.3.3.2.

Tabula 2.3.3.2. 1 un 4 gadu apsekojuma kopējais MACE iznākums apakšgrupās.

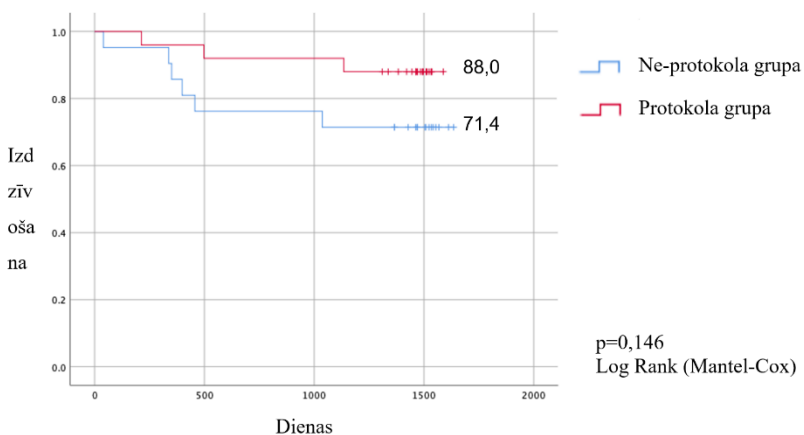
Rādītājs	Protokola apakšgrupa (n = 25)	Ne-protokola apakšgrupa (n = 21)	p vērtība
MACE 1 gada laikā, n (%)	2 (8,0)	5 (23,8)	0,220*
MACE 4 gadu laikā, n (%)	3 (12,0)	6 (28,6)	0,264*

*izmantots Fisher exact tests

4 gadu apsekojumā MACE biežums pacientiem protokola grupā bija 12,0 %, kas nebija statistiski nozīmīgi atšķirīgs attiecībā pret ne-protokola grupas pacientiem (12,0 % vs 28,6 %, $p = 0,264$). Pēc 4 gadu apsekojuma neviens nozīmīgs nelabvēlīgs notikums netika konstatēts 88,0 % pacientiem protokola grupā un 71,4 % pacientu ne-protokola grupā ($p = 0,146$; skat. attēlu 2.3.3.1.).

Procedurālo faktoru analīze

Salīdzinot stentu implantācijas tehnikas, nebija atšķirības mērķa bojājuma revaskularizāciju (TLR) biežumā 1 un 4 gadu apsekojumos (attiecīgi, 28,6 % T-stent tehnikai vs 9,4 % Mini-crush tehnikai, $p = 0,176$, un 28,6 % T-stent tehnikai vs 15,6 % Mini-crush tehnikai, $p = 0,423$). Analizējot CB predilatācijas pielietošanu sānu zara aterosklerotiskās plātnes modifikācijai, viena gada apsekojumā vēro, ka pacientu grupā, kur bija veikta CB predilatācija SZ, tika konstatēti statistiski ticami mazāk TLR nekā pacientu grupā, kur netika veikta CB predilatācija SZ (attiecīgi 5,6 % vs 50 %, $p = 0,003$), ko vēro arī 4 gadu apsekojumā (attiecīgi, 11,1 % vs 50 %, $p = 0,015$).



Attēls 2.3.3.1. 4 gadu apsekojuma pacientu izdzīvošana bez MACE notikumiem.

Lai izvērtētu iespējamo Absorb stenta diametra ietekmi uz TLR biežumu, tika izdalītas divas apakšgrupas, balstoties uz implantētā Absorb stenta diametra lielumu. Viena gada apsekojumā nebija atšķirības starp pacientu grupām ar Absorb diametru $\leq 2,5$ mm un ar Absorb diametru $> 2,5$ mm attiecībā uz TLR biežumu (attiecīgi, 33,3 % vs 10,8 %, $p = 0,124$). Savukārt 4 gadu apsekojumā vērojama tendence biežāk veikt TLR pacientu grupā, kur Absorb izmērs bija lielāks, t.i., $> 2,5$ mm (attiecīgi, 44,4 % vs 13,5 %, $p = 0,058$). Procedurālo faktoru datu analīze ir atspoguļota tabulā 2.3.3.3.

Tabula 2.3.3.3. Pirmā un 4. gada apsekojuma procedurālo faktoru analīze ($n = 46$).

Rādītājs	Procedurālais faktors		p vērtība
	T-stenta tehnika ($n = 14$)	Mini-crush tehnika ($n = 32$)	
TLR 1 gada laikā, n (%)	4 (28,6)	3 (9,4)	0,176*
TLR 4 gadu laikā, n (%)	4 (28,6)	5 (15,6)	0,423*
	CB predialatācija SZ (LCX) ($n = 36$)	Nav CB predialatācija SZ (LCX) ($n = 10$)	
TLR 1 gada laikā, n (%)	2 (5,6)	5 (50)	0,003*
TLR 4 gadu laikā, n (%)	4 (11,1)	5 (50)	0,015*
	Absorb stenta diametrs $\leq 2,5$ mm ($n = 9$)	Absorb stenta diametrs $> 2,5$ mm ($n = 37$)	
TLR 1 gada laikā, n (%)	3 (33,3)	4 (10,8)	0,124*
TLR 4 gadu laikā, n (%)	4 (44,4)	5 (13,5)	0,058*

*izmantots Fisher exact tests

Analizējot sīkāk pacientu apakšgrupas attiecībā uz TLR biežumu, pacientiem, kam bija nepieciešamība veikt atkārtotu bojājuma revaskularizāciju, kopumā vēroja augstāku kopējā holesterīna un ZBLH līmeni nekā pacientiem, kam TLR netika veikta (attiecīgi, kopējais holesterīns $4,75 \pm 1,22$ vs $3,8 \pm 0,79$ mmol/l; $p = 0,021$ un ZBLH $2,96 \pm 1,0$ vs $2,07 \pm 0,68$ mmol/l; $p = 0,009$). Pacientu bez un ar TLR apakšgrupu analīze 4 gadu apsekojuma laikā atspoguļota tabulā 2.3.3.4. IVUS izmantošana pēc stenta implantācijas, angioplastijas rezultāta novērtēšanai un optimizācijai galvenajā un sānu zarā ir būtisks procedūras posms. Pacientu grupā, kuriem apsekošanas periodā tika veikts TLR, retāk bija veikts IVUS izmeklējums pēc stenta implantācijas iekļaušanas PCI laikā nekā pacientiem, kuriem TLR nebija veikta (attiecīgi, 55,6 % vs 94,6 %, $p = 0,009$).

Tabula 2.3.3.4. Pacientu bez un ar TLR apakšgrupu analīze 4 gadu apsekojuma laikā.

Rādītājs	Pacientu apakšgrupa		p vērtība
	TLR (n = 9)	Nav TLR (n = 37)	
Vecums, gadi (vidējais ± SD)	67,44 ± 10,9	65,78 ± 8,5	0,679
Vīrieši, n (%)	7 (77,7%)	27 (73%)	0,568
Syntax skaitlis (vidējais ± SD)	22,56 ± 5,1	23,38 ± 5,3	0,675
Hiperholesterinēmija, n (%)	7 (77,8%)	33 (89,2%)	0,333
Arteriāla hipertensija, n (%)	9 (100%)	35 (94,6%)	0,643
Cukura diabēts, n (%)	1 (11,1%)	5 (13,5%)	0,667
Smēķēšana, n (%)	4 (44,4%)	9 (24,3%)	0,211
Hroniska sirds mazspēja, n (%)	7 (77,8%)	22 (59,5%)	0,268
Kopējais holesterīns, mmol/l (vidējais ± SD)	4,75 ± 1,22	3,8 ± 0,79	0,021
ZBLH, mmol/l (vidējais ± SD)	2,96 ± 1,0	2,07 ± 0,68	0,009
CB predilatācija sānu zarā, n (%)	4 (44,4%)	32 (86,5%)	0,015
Absorb stenta diametrs, mm (vidējais ± SD)	2,94 ± 0,46	3,14 ± 0,35	0,243
Absorb stenta diametrs ≤ 2.5 mm, n (%)	4 (44,4%)	5 (13,5%)	0,048
IVUS GZ un SZ pirms PCI	8 (88,9%)	34 (91,9%)	0,595
IVUS GZ un SZ pēc PCI	5 (55,6%)	35 (94,6%)	0,009
OCT SZ pēc PCI	9 (100%)	33 (89,2%)	0,405
OCT GZ pēc PCI	9 (100%)	33 (89,2%)	0,405

3. Diskusija

Perkutānas koronāras intervences (PCI) loma kreisās koronārās artērijas stumbra (LM) bojājumu ārstēšanā pasaulē pēdējās 2 dekādēs ir būtiska mainījies un lielu pienesumu tajā ir devusi arī Latvijas pieredze un pētījumi. LM stenoze ir sastopama aptuveni 4–8 % gadījumu, veicot koronāro angiogrāfiju pacientiem ar stabilu slodzes stenokardiju (1-5) un 12 % gadījumu pacientiem ar akūtu koronāru sindromu (6). Ārstējot pacientu ar LM bojājumu, izdzīvošanas iespējas būtiski palielinās, ārstējot perkutāni vai ar koronāro artēriju šuntēšanas metodi salīdzinājumā ar tikai medikamentozu terapiju (7). Nozīmīga LM bojājuma neārstēšana vai LM stenta trombozes un restenozes veidošanās var manifestēties ļoti bīstamās klīniskās situācijās kā smaga kreisā kambara disfunkcija vai pēkšņa nāve. Tas skaidrojams ar salīdzinoši lielo miokarda apasiņošanas apjomu, ko nodrošina LM – līdz pat 75 % no kreisā kambara miokarda, tādēļ šie pacienti sastāda īpaši augsta riska grupu. Pieejamie randomizētie-kontrolētie pētījumi un metaanalīzes, kas analizē PCI ar DES pret KAŠ pacientiem ar LM bojājumu, parāda līdzvērtīgus un drošus rezultātus 5 gadu griezumā attiecībā uz nāvi, MI un insultu, it īpaši pacientiem ar vienkāršu un vidēji komplikētu asinsvadu anatomiju un, izņemot atsevišķas klīniskās situācijas, PCI mūsdienās ir atzīta kā līdzvērtīga revaskularizācijas metode KAŠ metodei pacientiem ar LM bojājumu (8).

Pasaules kontekstā Latvijas intervencionālie kardiologi bija vieni no pirmajiem, kas drosmīgi sāka neprotektētas LM perkutānu ārstēšanu un lika pamatus pētniecības attīstībai, veidojot pacientu reģistrus un veicot klīniskos pētījumus pierādījumu bāzes veidošanai. Samazinot neointīmas proliferāciju pēc asinsvada sienas traumas, DES būtiski samazina restenozes veidošanās biežumu un palielina izdzīvošanu bez nozīmīgiem klīniskiem notikumiem salīdzinājumā ar BMS pacientiem ar nekompleksu bojājumu un stabilu slodzes stenokardiju. Tomēr randomizētu datu, kas atspoguļotu DES lietošanu LM bojājumiem 2007. gadā vēl nebija. Ne tikai Latvijas kontekstā, bet arī pasaules mērogā pirmais randomizētais pētījums, kas salīdzināja tajā laikā pieejamos pirmās paaudzes DES pret BMS neprotektētu LM bojājumu ārstēšanā stabilas slodzes stenokardijas pacientiem, tika veikts Latvijas Kardioloģijas centrā un tika publicēts 2007. gadā (9, 11). Tajā laikā jau citos pētījumos bija demonstrēts, ka IVUS ir noderīga metode terapijas taktikas vadīšanai pacientiem ar LM bojājumu, ļaujot precīzi noteikt asinsvada izmērus un sienas struktūru (12-14). Latvijas Kardioloģijas centra randomizētā pētījumā papildus IVUS vadītai procedūrai tika izmantota plāksnes modifikācijas un pirmssagatavošanas tehnika ar griezošo balonu (CB) pirms stenta implantācijas. Līdz pētījuma publicēšanai 2007. gadā nebija pieejami prospektīvi pētījumi, kas analizētu CB lietošanu plāksnes pirmsstentēšanas sagatavošanai un tā ietekmi uz īstermiņa un ilgtermiņa iznākumiem. Nebija arī droši zināms kādu stentu (DES vai BMS) lietot bojājumiem, kuriem ar IVUS metodes palīdzību ir apstiprināta laba lūmena

izmēru iegūšana pēc bojājuma pirmssagatavošanas. Kaut arī mūsdienās tādas stentus vairs neizmanto, mūsu pētījumā (9, 10) tajā laikā tika izmantoti pirmās paaudzes DES ar paklitaksela pārklājumu jeb PES, tāpat kā plaši zināmajā SYNTAX pētījumā, kura 10 gadu rezultāti tika nesen publicēti (15-17). Mūsu pētījumā visu veidu nāves, miokarda infarkta un TLR iznākumi 6 mēnešu apsekošanā (attiecīgi, nāve 2 %, MI 5 %, TLR 1 %) bija līdzvērtīgi vai labāki kā SYNTAX pētījumā 1 gada apsekojumā (attiecīgi, nāve 4,2 %, MI 4,3 %, Revaskularizācija 12 %). Vēl vairāk, iznākumi ilgtermiņā 3 gadu apsekojumā mūsu pētījumā bija pārliecinoši labāki (attiecīgi, nāve 3 %, MI 5 %, TLR 3 %) kā kopumā SYNTAX pētījuma ilgtermiņā 5 gadu apsekojumā (attiecīgi, nāve 12,8 %, MI 8,2 %, TVR 26,7 %). Protams, tas nav tiešs šo pētījumu datu salīdzinājums, kā arī SYNTAX pētījumā pacientu ārstēšana nebija IVUS vadīta lielākajā daļā pacientu, bet netieši var secināt ka IVUS vadīta LM PCI ar bojājama pirmsstentēšanas sagatavošanu ar CB ir droša un efektīva intervences taktika. Mūsdienās LM bojājumu ārstēšanā ar PCI metodi tiek izmantoti tikai DES, jo to pārkums ir pārliecinoši pierādīts (18, 19). Mūsu pētījuma dati šajā jomā bija vieni no pirmajiem demonstrējot, ka PES ir pārkāps par BMS LM bojājumu ārstēšanā ar PCI metodi, attiecīgi parādot, ka primārie gala iznākumi (MACE), ko veidoja visu veidu nāve, miokarda infarkts un TLR bija mazāk PES grupā gan 6 mēnešu (attiecīgi, 7 % PES vs 15 % BMS, $p = 0,054$), gan 3 gadu apsekojumā (attiecīgi, 7 % PES vs 18 % BMS, $p = 0,011$). Šo pārkāpumu lielākoties veidoja tieši TLR atšķirība abās grupās, attiecīgi 6 mēnešu (attiecīgi, 1 % PES vs 8 % BMS, $p = 0,014$) un 3 gadu apsekojumos (attiecīgi, 3 % PES vs 10 % BMS, $p = 0,038$). Arī analizējot IVUS datus, PES bija pārkāps par BMS liela izmēra LM MLD, MLA vēlīnā zuduma un neointīmas tilpuma rezultātos gan 6 mēnešu (attiecīgi, vidējais MLD vēlīnais zudums mm 0,22 vs 0,60, $p = <0,001$ un vidējais MLA vēlīnais zudums mm² 1,07 vs 2,70, $p = <0,001$), gan 3 gadu apsekojumos (attiecīgi, vidējais MLD vēlīnais zudums mm 0,2 vs 0,5, $p = <0,001$ un vidējais MLA vēlīnais zudums mm² 1,1 vs 3,4, $p = <0,001$). Tā kā mūsdienās LM bojājumu ārstēšanās tiek lietoti tikai DES, šis pētījums publicēšana laikā deva lielu pienesumu tālākai pētniecībai un klīniskai praksei tai skaitā bifurkāciju un to tehniku pētniecībā un klīniskā pielietojumā.

Mūsdienās arvien pieaug reģistru datu nozīme klīnisko notikumu izvērtēšanā, jo atšķirībā no randomizētiem kontrolētiem pētījumiem, kur rūpīgi tiek atlasītas pēc iespējas vienveidīgākas pacientu grupas, reģistros visbiežāk ir lielāks pacientu skaits un dati atspoguļo "reālas dzīves" situācijas un rezultātus. Reģistru esamība atsevišķos medicīnas centros ļauj veikt regulāru efektivitātes nekontrolēti. Arī Latvijā no 2002. gada janvāra tika izveidots Latvijas neprotektētu LM PCI reģistrs, kura datu analīze atspoguļota šajā darbā ar mērķi demonstrēt "reālas dzīves" Latvijas LM PCI reģistra datus, atspoguļojot LM intervences dažādību, specifiku un klīniskos iznākumus reālā klīniskā praksē pacientiem, kuriem veikta LM invazīva ārstēšana Latvijas Kardioloģijas centrā. Datu analīzes rezultātā tika atspoguļoti līdzīgi klīniskie un angiogrāfiskie pamatdati kā citos lielos LM reģistros (18), tādējādi parādot, ka mūsu LM

bojājumu populācija būtiski neatšķiras no citām valstīm un mūsu dati ir līdzvērtīgi salīdzināmi. Dziļāka mūsu reģistra datu analīze parādīja, ka pacientiem ar akūtu koronāru sindromu ir augstāks kardiovaskulāras nāves risks (attiecīgi, mazāka 1 gada izdzīvošana 92,2 % vs 97,7 %, $p = 0,0001$) un biežāk vēro MACE (kardiovaskulāra nāve, TLR, miokarda infarkts, stenta tromboze – attiecīgi, 46,1 % vs 25,2 %, $p = <0001$) viena gada apsekojumā nekā pacientiem ar stabilu slodzes stenokardiju norādot, ka akūts koronārs sindroms ir saistīts ar augstāku kardiovaskulāras nāves un lielāku MACE risku viena gada apsekojumā pacientiem pēc PCI veikšanas kreisās koronārās artērijas stumbram. Līdzīgi arī DELTA-2 reģistra daudzfaktoru regresijas datu analīze norādīja akūtu pacienta stāvokli kā riska faktoru primāriem gala notikumiem, ko veidoja nāve, MI un insults mediānā apsekojuma laikā – 501 diena (19). Tāpat kā citos lielos reģistros un pētījumos, arī mūsu reģistrā lielākai daļai pacientu iekļaušanas brīdī tika konstatēts distāls LM jeb LM bifurkācijas bojājums (attiecīgi, LKC 61,6 %, DELTA-2 Reģistrā 84,6 %, SYNTAX pētījumā 64,1 %, NOBLE pētījumā 81 %), tāpēc ir būtiski analizēt bifurkāciju PCI efektivitāti un drošību. Mūsu reģistrā divu stentu bifurkācijas labošana bija saistīta ar sliktākiem viena gada klīniskajiem iznākumiem viena gada apsekojumā nekā viena stenta PCI, attiecīgi divu stentu tehnikai vēroja lielāku mirstību (attiecīgi, 1 gada izdzīvošana 96,6 % vs 90,2 %, $p = 0,017$), biežāku TLR (attiecīgi, 1 gada izdzīvošana bez TLR 96,2 % vs 86,3 %, $p = 0,0001$) un lielāku MACE (attiecīgi, 1 gada izdzīvošana bez MACE 92,8 % vs 76,5 %, $p = 0,0001$) viena gada apsekojumā. Jāatzīmē, ka pacientiem visbiežāk pielietotā divu stentu tehnika bija “crush” tehnika, kura tika veikta 47,1 % gadījumos no visām 2 stentu tehnikām. Kopumā mūsu reģistra datus pārliecinoši vēro viena stenta bifurkāciju labošanas metodes pārākumu par divu stentu metodi viena gada klīniskajā apsekojumā pacientiem pēc perkutānas koronārās intervences veikšanas kreisās koronārās artērijas stumbram.

Kaut arī vairākos pētījumos un arī mūsu reģistra rezultātu analīzē ir pārliecinoši dati par viena stenta tehnikas pārākumu ne tikai LM bifurkācijas, bet arī citu bifurkāciju bojājumu labošanai, tomēr mēdz būt bifurkāciju anatomiskie varianti, kuru gadījumā no divu stentu tehnikas nevar izvairīties. Tādi bojājumi ir “īsti” bifurkāciju bojājumi, kur nozīmīgs bojājums ir abos zaros un to sastop aptuveni 1/2 – 2/3 no visiem LM bifurkāciju bojājumiem, kā piemēram, mūsu reģistrā īstu bifurkācijas bojājumu sastop 40,1 % pacientu, kamēr kopējais bifurkāciju bojājumu biežums ir 61,1 %. Savukārt, Delta-2 Registry datu publikācijā īstus bifurkācijas bojājumus konstatē 39,3 % gadījumu, kamēr kopējais bifurkāciju bojājumu biežums ir 84,6 %. Tā kā LM bifurkācijas bieži sastopamas ar T-veida leņķi, tad šajā gadījumā tiek rekomendēta divu stentu T-tehnika vai T un protrūzijas tehnika (TAP, *T and protrusion*) (20). Tomēr LM bifurkācijām sastop arī cita veida anatomiskās variācijas, kad ir nepieciešams izmantot cita veida 2 stentu tehnikas no kurām pēdējā laikā vairāk tiek rekomendēta “DK crush” tehnika (21). Pēdējo gadu laikā vairāku reģistru dati ir demonstrējuši LM bifurkāciju ārstēšanu ar PCI metodi kā lietderīgu “reālas dzīves” situācijās medicīnas centros ar lielu pieredzi. Tomēr joprojām

bifurkāciju bojājumu PCI ir saistītas ar sliktākiem klīniskiem iznākumiem kā PCI, kas veiktas LM ostijā vai LM ķermeņa daļai (19, 22). Tāpēc ir būtiski pētīt un noskaidrot vislabāko un visdrošāko tehniku īstu LM bifurkācijas bojājumu ārstēšanai.

LM DES-BDS stratēģijas pilot-pētījumā tika izveidota inovatīva 2 stentu bifurkāciju ārstēšanas PCI tehnika galvenajā zarā implantējot jaunākās paaudzes everolimus izdalošu DES (*Synergy stents, Boston Scientific Corp.*) un sāna zarā implantējot everolimus izdalošu BDS (Absorb BVS, Abbott Vascular). Procedūra tika veikta Mini-crush vai T-stent divu stentu implantācijas tehnikā. Neskatoties uz salīdzinoši lielāku BDS stratu biežumu (150 μm) nekā lielākai daļai jaunākās paaudzes DES (piemēram, 74 μm Synergy stentam), šīs tehnikas izvēle pamatojas uz jau starptautiski atzītām rekomendācijām bifurkāciju bojājumu ārstēšanā atstāt koronārajā artērijā pēc iespējas mazāk metāla materiāla (21). Šīs tehnikas pielietošanas rezultātā BDS pēc savas funkcijas veikšanas koriģējot sašaurinājumu sānu zarā pilnībā biodegradējas 3–4 gadu laikā (23) neatstājot sānu zarā reziduālu metāla materiālu. Tādējādi sānu zars atgūst savas fizioloģiskās funkcijas un dabisko asinsvada gultni un ir pieejamāks turpmākām PCI sānu zarā, ja tas būtu nepieciešams, kas pēc klasiskām 2 stentu tehnikām nereti vairs nav iespējams.

Pētījumā viena gada klīniskajā apsekojumā netika konstatēts neviens nāves gadījums (0 %), 1 stenta tromboze (2,2 %), 1 miokarda infarkts (2,2 %) un TLR bija 15,2 % gadījumu ar kopumā 15,2 % MACE (visu iemeslu nāve, kardiovaskulāra nāve, miokarda infarkts stenta tromboze, TLR) gadījumu. Līdzīgi rezultāti tika konstatēti arī 4 gadu klīniskajā apsekojumā (attiecīgi, nāve 0 %, stenta tromboze 2,2 %, MI 2,2 %, TLR 19,6 %) ar 19,6 % MACE gadījumu. DES-BDS stratēģija viena un 4 gadu apsekojumā parādīja metodes drošumu neuzrādot nevienu nāves gadījumu, ko tomēr konstatē nesen publicētā lielākā randomizētā 2 stentu tehnikas DKCRUSH-V pētījumā, kur arī tika iekļauti pacienti ar īstu LM bifurkācijas bojājumu (visu iemeslu nāve 2,9 %, kardiovaskulāra nāve 1,2%). Tomēr vērtējot jaunās stratēģijas tehniskos aspektus TLR un mērķa artērijas miokarda infarkts, par kādiem jāuzskata visi mūsu pētījumā konstatētie infarkti, mūsu pētījumā tika konstatēti biežāk kā DKCRUSH-V pētījumā divu stentu tehnikas grupā (attiecīgi, TLR 5,0 %, mērķa artērijas miokarda infarkts 0,4 %). Jāatzīmē, ka DKCRUSH-V pētījumā provizionālās stentēšanas grupā mērķa artērijas miokarda infarkts bija nedaudz biežāk kā mūsu pētījumā (attiecīgi, 2,9 %). Bez šaubām, šo pētījumu tieša salīdzināšana nav iespējama, bet netieši var norādīt uz mūsu stratēģijas nepilnībām, ko nākotnē varētu pilnveidot. Īpaši ņemot vērā, ka mūsu pētījumā vienu no mērķa artērijas miokarda infarktiem veidoja BDS tromboze, kas pēc atkārtotiem ziņojumiem jādama raksturīga pētījumā pielietotajam BDS un varētu būt būtiski mazāk, nākotnē pielietojot jaunākās paaudzes BDS. Mūsu pētījumā netika konstatēts statistiski ticams pārkums kādai no divām pielietotajām 2 stentu implantācijas tehnikām (Mini-Crush vs T-stenta) viena un četru gadu apsekojumā. Tomēr analizējot CB predilatācijas pielietošanu sānu zara

aterosklerotiskās plātnes modifikācijai, viena gada apsekojumā ir pārliecoši redzams, ka pacientu grupā, kur bija veikta CB predilatācija sānu zarā, tika konstatēti statistiski ticami mazāk TLR nekā pacientu grupā, kur netika veikta CB predilatācija sānu zarā (attiecīgi 5,6 % vs 50 %, $p = 0,003$), ko vēro arī 4 gadu apsekojumā (attiecīgi, 11,1 % vs 50 %, $p = 0,015$). Tikai angiogrāfiska LM bojājuma izvērtēšana var būt apgrūtināša un citreiz neprecīza it īpaši, ja bojājums ir izteikti kalcinēts vai ir iesaistīta bifurkācija, jo var nebūt objektīvu datu references izmēra novērtēšanai un bifurkācijas bojājumi var būt divdimensionāli grūtāk izvērtējami sarežģītas anatomijas dēļ. Nepareizi novērtējot bojājuma kalcinozes apjomu un anatomiju var palielināt risku uz nepietiekamu bojājuma sagatavošanu pirms stenta implantācijas un attiecīgi arī stenta nepietiekamu izplešanu. Savukārt nepietiekama stenta izplešana ir saistīta ar lielāku atkārtotas revaskularizācijas un stenta trombozes risku (24). IVUS vadīta LM PCI ar mazāku nevēlamo notikumu un mirstības risku (25). Līdzīgi kā citos pētījumos (26, 27) mūsu pētījumā atkārtoti tika demonstrēta IVUS vizuālās diagnostikas nozīme LM PCI laikā, vērojot retāku IVUS lietošanu pēc stenta implantācijas iekļaušanas grupā, kur apsekojumā tika konstatēti TLR (attiecīgi, 55,6 % vs 94,6 %, $p = 0,009$). Mūsu pētījuma tehniskie un angiogrāfiskie faktori vēl dziļāk jāanalizē, bet tas nav šī darba pamatuzdevums un šie dati tiks turpmāk analizēti detalizētāk.

Kopumā pētījumā tika konstatēts, ka PCI stratēģija, ārstējot neprotektētu LM īstu bifurkāciju bojājumus ar platīna-hroma koronāriem stentiem ar bioabsorbējošu polimēra pārklājumu (Synergy) LM-LAD un bioabsorbējošām platformām (Absorb) LCX artērijā izmantojot divu stentu tehniku (Mini-crush vai T-stent), ir droša. Pārliecinoši tika demonstrēta CB un IVUS izmantošanas nozīme procedūras laikā. Bet kā analizētā pilot-pētījuma trūkumus var minēt mazu iekļauto pacientu skaitu, un to, ka pacienti netika randomizēti pret citām bifurkāciju tehnikām. Tomēr šī pilot-pētījuma mērķis bija parādīt metodes drošību, lai tālāk varētu plānot jau randomizētu pētījumu ar lielākām pacientu grupām. Metodes drošība tika atspoguļota arī 4 gadu apsekojumā neskatoties uz izmantotā BDS atsaukšanu izmantošanai klīniskajā praksē dēļ biežākiem ilgtermiņa klīniskiem notikumiem (8). Tālākiem pētījumiem ir nepieciešama lielāka pacientu grupa un metodes salīdzināšana ar citu divu stentu tehniku pēc pacientu randomizācijas, kā arī izmantojot jaunākas paaudzes BDS un pieturoties pie principiem, kur IVUS kontrolē tiek rūpīgi sagatavota asinsvadu gultne, izmantots adekvāts DES un bioabsorbējošās platformas izmērs un precīza postdilatācija, beigu rezultātu optimizējot OCT kontrolē.

Kreisās koronārās artērijas stumbra perkutāna koronāra intervence ir droša un efektīva ārstēšanas metode tūlītēji un ilgtermiņā, ja tiek izmantoti DES, kā arī izmantojot arī citas ar zālēm pārklātas bioabsorbējošas platformas. Izmantojot attēldiagnostikas un citas koronārās angioplastijas modernās ierīces, kā, piemēram, IVUS diagnostika PCI vadīšanai un CB lietošana pirms stenta implantācijas, panākami teicami klīniskie rezultāti.

4. Secinājumi

1. A. IVUS vadīta kreisās koronārās artērijas stumbra perkutāna koronāra intervence ar bojājama pirmsstentēšanas sagatavošanu ar CB ir droša un efektīva taktika.

1. B. Gan īstermiņa 6 mēnešu apsekošanā, gan ilgtermiņa 3 gadu apsekošanā PES bija pārāks par BMS liela izmēra kreisās koronārās artērijas stumbrā IVUS analīzē, kā arī klīniski salīdzinot TLR un MACE biežumu.

2. A. Akūts koronārs sindroms ir saistīts ar augstāku kardiovaskulāras nāves un lielāku MACE risku viena gada apsekojumā pacientiem pēc perkutānas koronāras intervences veikšanas kreisās koronārās artērijas stumbram.

2. B. Viena stenta tehnika ir pārāka par divu stentu tehniku viena gada klīniskajā apsekojumā pacientiem pēc perkutānas koronāras intervences veikšanas kreisās koronārās artērijas stumbram.

3. A. Neprojektētu LM īstu bifurkācijas bojājumu ārstēšana ar everolimus izdalošu platīna-hroma koronāro stentu (Synergy) LM/LAD zarā un bio-absorbējošo platformu (Absorb) LCX artērijas ostijā, izmantojot 2 stentu implantācijas tehniku (Mini-crush vai T-stent), ir droša metode.

3. B. Nav statistiski ticamu priekšrocību starp Mini-Crush vai T-stenta implantācijas tehnikām viena un četrus gadus apsekojumā.



**UNIVERSITY
OF LATVIA**

FACULTY OF MEDICINE

Inga Narbutė

**RESEARCH ASPECTS OF LEFT MAIN
PERCUTANEOUS CORONARY
INTERVENTION IN LATVIA**

SUMMARY OF DOCTORAL THESIS

Submitted for the Doctoral degree in Medicine
Subfield of Internal Medicine

Rīga 2022

The doctoral thesis was carried out at the Institute of Cardiology and Regenerative Medicine, Faculty of Medicine, University of Latvia, Pauls Stradins Clinical University Hospital from 2006 to 2021.

The thesis contains of 4 chapters, 7 sections and a list of literature.

Form of the thesis: doctoral thesis in the field of medicine, subfield of internal medicine

Supervisor: *Dr. med.*, Professor **Andrejs Ērglis**, University of Latvia

Reviewers:

- 1) **Oskars Kalējs**, *Dr. med.*, Prof., Riga Stradins University;
- 2) **Dainis Krieviņš**, *Dr. med.*, Prof., University of Latvia;
- 3) **Jan Kovac**, *Dr. med.*, Prof., University of Leicester.

The thesis will be defended at the public session of the Doctoral Committee of Medicine and Health Sciences, University of Latvia on March 18, 2022 at House of Science, Jelgava 3, Riga.

The doctoral thesis and its summary are available at the Library of the University of Latvia in Riga, Raina Blvd. 19.

Chairman of the Doctoral Committee

_____ (**Valdis Pīrāgs**, *Dr. med.*)

Secretary of the Doctoral Committee

_____ (**Līga Plakane**, *Dr. biol.*)

© University of Latvia, 2022

© Inga Narbutė, 2022

ISBN 978-9934-18-802-2

ISBN 978-9934-18-803-9 (PDF)

Abstract

Introduction

The role of percutaneous coronary intervention (PCI) in treating left main coronary artery (LM) lesions has developed significantly on a global scale over the past two decades, and Latvian experience and research has had a notable input. The aim of the thesis is to compare long-term safety and effectiveness of drug-eluting (DES) and bare metal (BMS) stents in LM percutaneous coronary intervention (PCI), collect “real-world” data from the LM PCI Registry, and study the safety and effectiveness of a new PCI strategy in treating true LM bifurcation lesions, thus demonstrating LM PCI to be a safe and effective treatment method in the immediate and long-term perspective, and at the same time, reviewing Latvian experience in performing LM PCI.

Methods

To analyse the safety and effectiveness of the LM PCI method in the immediate and long-term perspective, in addition to using imaging and other modern devices for coronary angioplasty, we looked at 3 studies in Latvia, with each representing a significant section of modern research:

4. A randomized LM study including 103 patients with an unprotected LM lesion who underwent IVUS-controlled PCI and pre-procedural plaque preparation with a cutting balloon.
5. Analysis of LM PCI “real-world” data from the Latvian Centre of Cardiology LM PCI Registry of 965 patients who underwent LM PCI and were surveyed at 1 and 3 years of follow-up.
6. A LM DES-BDS pilot study including 46 patients with stable exertional angina and true LM bifurcation lesions treated with an innovative interventional strategy consisting of DES implantation in the LM/LAD branch and implantation of a bioabsorbable stent scaffold in the side branch by applying the Mini-crush or T-stent implantation technique.

Conclusions

The data from the LM randomized group study led to conclude that IVUS-guided LM PCI preceded by lesion preparation with a CB was a safe and effective tactic. In both the short-term 6-month and the long-term 3-year follow-up, DES appeared superior to BMS in the IVUS analysis of large diameter LM arteries, as well as in the clinical comparison of TLR and MACE rates. From the LM PCI Registry data, it was concluded that acute coronary syndrome was associated with a higher risk of cardiovascular death and MACE in the 1-year follow-up of patients after LM PCI. Also, the single stent technique appeared to be superior to the 2-stent technique in the 1-year clinical follow-up of patients after PCI of LM bifurcation lesions. Analysis of the LM DES-BDS pilot and the 1- and 4-year follow-up data leads to conclude that the innovative technique is a safe method for treating LM bifurcation lesions.

Content

Abstract	51
Content	52
Abbreviations	53
1. Background	54
1.1 Relevance and novelty of the topic	54
1.2 Objective and terms of reference	55
1.3 Approbation of the results of the doctoral thesis and the papers published.....	56
1.4 Structure and scope of the doctoral thesis.....	60
2. Summary of the doctoral thesis	61
2.1 Brief theoretical background of the research	61
2.2 Methods	62
2.2.1 Methods of the randomized LM study.....	62
2.2.2 Methods of the LM PCI Registry study.....	65
2.2.3 Methods of the LM DES-BDS strategy study	66
2.3 Main results.....	71
2.3.1 Results of the randomized LM study(9, 10)	71
2.3.2 LM PCI Registry study results	79
2.3.3 Results of the LM DES-BDS strategy study.....	84
3. Discussion	90
4. Conclusions	96
Izmantotās literatūras saraksts (References).....	97

Abbreviations

ACS – acute coronary syndrome
Atm – atmospheres
BDS – bioabsorbable scaffold
BMS – bare metal stent
DES – drug eluting stent
Fr – French
IABP – intra-aortic balloon pump
IU – international units
IVUS – intravascular ultrasound
CABG – coronary artery bypass grafting
CHF – chronic heart failure
LAD – left anterior descending artery
LCX – left circumflex artery
LM – left main
MACE – major adverse cardiac event
MB – main branch
MI – myocardial infarction
MLA – minimal lumen area
MLD – minimal lumen diameter
mm – millimetres
MVD – minimal vessel diameter
NC – non compliant balloon
ns – non-significant
OCT – optical coherence tomography
PCI – percutaneous coronary intervention
PES – paclitaxel eluting stent
SB – side branch
SC – semi-compliant balloon
SD – standard deviation
STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction
TLR – target-lesion revascularization
TVR – target vessel revascularization
ULMCA – unprotected left main coronary artery
QCA – quantitative coronary angiography

1. Background

1.1 Relevance and novelty of the topic

Percutaneous coronary intervention (PCI) plays a key role in the treatment of left main (LM) lesions. The PCI procedure has several advantages over the surgical or coronary artery bypass grafting (CABG) procedure in treating LM coronary arteries. PCI is a less invasive procedure with considerably shorter hospital time after the intervention, and it is not associated with the long and functionally restrictive post-interventional recovery period required after surgery. Failure to treat LM lesions as well as development of LM stent thrombosis and restenosis may result in highly dangerous clinical situations such as severe left ventricle dysfunction or sudden death. This is due to the relatively large amount of myocardial blood supply provided by LM: up to 75 % of the left ventricular myocardium, which makes these patients a particularly high-risk group. During coronary angiography, left coronary artery stem stenosis occurs in approximately 4–8 % of the patients with stable exertional angina (1-5) and in 12 % of the patients with acute coronary syndrome (6). Bifurcation stenoses, in turn, account for up to 80 % of all LM stenoses, and “true” bifurcation lesions constitute approximately one-half to two-thirds of all LM bifurcation lesions. Compared to medication alone, treatment of LM lesions percutaneously or by coronary artery bypass grafting significantly increases the chances of survival (7). Promoting development of invasive therapy for treating LM lesions could reduce the rate of mortality, restenosis, and revascularization in LM patients, while improving the chance for the artery to heal and provide for its further physiological performance.

The working hypothesis is that LM PCI is a safe and effective method of treatment in the immediate and long-term perspective, and that through application of imaging and other modern coronary angioplasty devices, it yields excellent clinical results. Within the framework of the thesis, we, therefore, plan to reflect the data, experience, and contribution of the Latvian Centre of Cardiology to LM PCI research by presenting 3 studies carried out in Latvia, each of which represents an important part of modern research. Since the first two Results’ sections refer to the randomized study and the “real-world” data from the Latvian LM PCI Registry and, as such, include data that have already been published, the innovative aspect of the thesis is reflected in the third Results’ section. The third Results’ section analyses the outcomes of a prospective, non-randomized, single-center pilot study investigating an innovative 2-stent strategy for interventional treatment of “true” LM bifurcation lesions using an everolimus-eluting stent (DES) in the main branch and a biodegradable stent or scaffold (BDS) in the side branch with the Mini-crush or T-stent technique following prior preparation of the atherosclerotic plaque with a cutting balloon. The procedures were performed by using the intravascular

ultrasound (IVUS) technique for guidance and the optical coherence tomography (OCT) technique for optimization of the result.

1.2 Objective and terms of reference

Objective

4. Compare the long-term safety and effectiveness of percutaneous coronary intervention (PCI) with drug-eluting (DES) and bare metal (BMS) stent implantation in the left main coronary artery (LM).
5. Demonstrate the clinical experience of the Latvian Centre of Cardiology and the diversity of LM lesions in patients who have undergone percutaneous LM treatment.
6. Investigate the safety and effectiveness of an innovative LM PCI treatment of true bifurcation stenoses with a 2-stent technique by implanting DES in the main branch and BDS in the lateral branch of the artery.

Terms of Reference

5. A. Determine if IVUS-guided LM PCI is safe, given that the lesion is prepared with a cutting balloon prior to stent implantation.
B. Find out if paclitaxel-coated DES performs superiorly to BMS in PCI subjects with unprotected LM lesions both in the short and in the long-term follow-up.
6. Demonstrate “real-world” data from the Latvian LM PCI Registry, reflecting the variety, specificity, and clinical outcomes of LM interventions in clinical practice by:
 - C. Focusing on evaluation of the risk of acute coronary syndrome.
 - D. Analysing the superiority of the single- or 2-stent technique in a 1-year follow-up of patients with a LM bifurcation lesion.
7. Study an innovative treatment strategy for unprotected LM true bifurcation lesions involving implantation of an everolimus-eluting platinum-chromium coronary stent (Synergy) in the LM/LAD branch and a bioabsorbable scaffold (Absorb) in the LCx ostium with a 2-stent implantation technique (Mini-crush or T-stent) after prior lesion preparation with CB by:
 - C. Determining the safety of the method.
 - D. Analysing the superiority of the Mini-crush or the T-stent technique in a 1 and 4-year follow-up by looking at the clinical outcomes.

1.3 Approbation of the results of the doctoral thesis and the papers published

The results of the research have been approved in the period from 2004 to 2021 at local and international scientific conferences with reports on various themes included in the doctoral thesis. In the course of the research, certain topics of the doctoral thesis have been discussed in publications included in collected research papers:

1. **Narbutė I**, Jegere S, Kumsars I, Mintale I, Zakke I, Bumeistere K, Sondore D, Grave A, Erglis A. Are paclitaxel-eluting stents better in unprotected left main coronary artery disease? Three-year clinical and intravascular imaging results from a randomized study. *Medicina (Kaunas)*. 2011;47(10):536-43. PubMed PMID: 22186117.
2. **Narbutė I**, Jegere S, Kumsar, I, Juhneviča D, Knipse A, Erglis A. Real-life bifurcation – Challenges and potential complications. *European Cardiology* 2011;7(4):283-287. *Interventional Cardiology* 2011;6(2):145-149.
3. **Narbutė I**, Jegere S, Kumsars I, Mintale I, Zakke I, Juhneviča D, Tručiņskis K, Sondore D, Lismanis A, Latkovskis G, Grave A, Dombrovskis A, Erglis A. Long-term clinical results for randomised comparison of paclitaxel-eluting versus bare-metal stents in unprotected left main coronary artery disease. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences, Section B: Natural, Exact, and Applied Sciences*. 2009;63(4-5):243-8.
4. **Narbutė I**, Trusinskis K, Sondore D, Kumsars I, Latkovskis G, Juhneviča D, Jegere S, Lismanis A, Dombrovskis A, Bumeistere K, Knipse A, Briede I, Liciņš N, Grave A, Erglis A. Interleukin-1B single nucleotide polymorphism in association with left main coronary artery disease. *Abstract (poster). Nordic Baltic Congress of Cardiology*, June 16-18, 2011, Riga, Latvia. *Medicina* 2011;47(suppl. 1):9 (017-P).
5. **Narbutė I**, Erglis A, Kalnins U. Transradial approach for coronary procedures – The experience of Latvian Centre of Cardiology. *Abstr. 75th Congress of the European Atherosclerosis Society*, Apr 23-26, 2005, Prague, Czech Republic. *Atheroscler Suppl*. 2005;6(1):143-144.
6. **Narbutė I**, Erglis A, Kalnins U, Grave A. Transradial approach for coronary procedures - advantages and disadvantages. The experience of Latvian Centre of Cardiology. *Abstr. 3rd Baltic Atherosclerosis Congress*, May 20-22, 2004, Riga, Latvia. *Atherosclerosis Suppl*. 2004; 5(4):21.
7. **Narbutė I**, Erglis A, Jegere S, Kumsars I, Kalnins U. How to achieve DES-like results without drugs? Relation between atherosclerotic plaque and 6-month neointimal volume in coronary artery specific stented segments using intravascular ultrasound. *Abstr. 15th Annual Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Symposium*, Sep 15-19, 2003, Washington, USA. *Am J Cardiol*. 2003;92(6A), Suppl.:207L.

8. Erglis A, **Narbute I**, Poupineau M, Hovasse T, Kamzola G, Zvaigzne L, Erglis M, Erglis K, Greene S, Rogers JH. Treatment of Secondary Mitral Regurgitation in Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Dec 5; 70(22):2834-2835. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1110. PubMed PMID: 29191334.
9. Capodanno D, Gargiulo G, Buccheri S, Chieffo A, Meliga E, Latib A, Park SJ, Onuma Y, Capranzano P, Valgimigli M, **Narbute I**, Makkar RR, Palacios IF, Kim YH, Buszman PE, Chakravarty T, Sheiban I, Mehran R, Naber C, Margey R, Agnihotri A, Marra S, Leon MB, Moses JW, Fajadet J, Lefèvre T, Morice MC, Erglis A, Alfieri O, Serruys PW, Colombo A, Tamburino C; DELTA Investigators. Computing Methods for Composite Clinical Endpoints in Unprotected Left Main Coronary Artery Revascularization: A Post Hoc Analysis of the DELTA Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Nov 28; 9(22):2280-2288. doi: 10.1016/j.jcin.2016.08.025. PubMed PMID: 27884354
10. Pyxaras SA, Hunziker L, Chieffo A, Meliga E, Latib A, Park SJ, Onuma Y, Capranzano P, Valgimigli M, **Narbute I**, Makkar RR, Palacios IF, Kim YH, Buszman PP, Chakravarty T, Sheiban I, Mehran R, Margey R, Agnihotri A, Marra S, Capodanno D, Leon MB, Moses JW, Fajadet J, Lefevre T, Morice MC, Erglis A, Tamburino C, Alfieri O, Serruys PW, Colombo A, Naber CK. Long-term clinical outcomes after percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for acute coronary syndrome from the DELTA registry: a multicentre registry evaluating percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for left main treatment. *EuroIntervention*. 2016 Aug 5;12(5): e623-31. doi: 10.4244/EIJV12I5A102. PubMed PMID: 27497362.
11. Erglis A, Thomas M, Morice MC, **Narbute I**, Zabunova M, Hovasse T, Poupineau M, Rudzitis A, Kamzola G, Zvaigzne L, Greene S, Rogers JH. The Arto transcatheter mitral valve repair system. *EuroIntervention*. 2015 Sep;11 Suppl W: W47-8. doi: 10.4244/EIJV11SWA12. PubMed PMID: 26384189.
12. Rogers JH, Thomas M, Morice MC, **Narbute I**, Zabunova M, Hovasse T, Poupineau M, Rudzitis A, Kamzola G, Zvaigzne L, Greene S, Erglis A. Treatment of Heart Failure with Associated Functional Mitral Regurgitation Using the ARTO System: Initial Results of the First-in-Human MAVERIC Trial (Mitral Valve Repair Clinical Trial). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Jul;8(8):1095-104. doi: 10.1016/j.jcin.2015.04.012. Epub 2015 Jun 24. PubMed PMID: 26117461.
13. Balode I, Mintāle I, Latkovskis G, Jēgere S, **Narbute I**, Bajāre I, Greenlaw N, Steg PG, Ferrari R, Ērglis A; CLARIFY Registry Investigators. Insufficient control of heart rate in stable coronary artery disease patients in Latvia. *Medicina (Kaunas)*. 2014; 50(5):295-302. doi: 10.1016/j.medic.2014.10.005. Epub 2014 Nov 4. PubMed PMID: 25488166.

14. Buchanan GL, Chieffo A, Meliga E, Mehran R, Park SJ, Onuma Y, Capranzano P, Valgimigli M, **Narbute I**, Makkar RR, Palacios IF, Kim YH, Buszman PP, Chakravarty T, Sheiban I, Naber C, Margey R, Agnihotri A, Marra S, Capodanno D, Allgar V, Leon MB, Moses JW, Fajadet J, Lefevre T, Morice MC, Erglis A, Tamburino C, Alfieri O, Serruys PW, Colombo A. Comparison of percutaneous coronary intervention (with drug-eluting stents) versus coronary artery bypass grafting in women with severe narrowing of the left main coronary artery (from the Women-Drug-Eluting stent for Left main coronary Artery disease Registry). *Am J Cardiol.* 2014 Apr 15;113(8):1348-55. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.01.409. Epub 2014 Jan 31. PubMed PMID: 24581924.
15. Kervinen K, Niemelä M, Romppanen H, Erglis A, Kumsars I, Maeng M, Holm NR, Lassen JF, Gunnes P, Stavnes S, Jensen JS, Galløe A, **Narbute I**, Sondore D, Christiansen EH, Ravkilde J, Steigen TK, Mannsverk J, Thayssen P, Hansen KN, Helqvist S, Vikman S, Wiseth R, Aarøe J, Jokelainen J, Thuesen L; Nordic PCI Study Group. Clinical outcome after crush versus culotte stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic Stent Technique Study 36-month follow-up results. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013 Nov;6(11):1160-5. doi: 10.1016/j.jcin.2013.06.009. PubMed PMID: 24262616.
16. Maeng M, Holm NR, Erglis A, Kumsars I, Niemelä M, Kervinen K, Jensen JS, Galløe A, Steigen TK, Wiseth R, **Narbute I**, Gunnes P, Mannsverk J, Meyerdierks O, Rotevatn S, Nikus K, Vikman S, Ravkilde J, James S, Aarøe J, Ylitalo A, Helqvist S, Sjögren I, Thayssen P, Virtanen K, Puhakka M, Airaksinen J, Christiansen EH, Lassen JF, Thuesen L; Nordic-Baltic Percutaneous Coronary Intervention Study Group. Long-term results after simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: Nordic Bifurcation Study 5-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jul 2; 62(1):30-4. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.015. Epub 2013 May 1. PubMed PMID: 23644088.
17. Ērglis A, Dzērve V, Pahomova-Strautiņa J, **Narbute I**, Jēgere S, Mintāle I, Ligere R, Apinis P, Lejnieks A, Misiņa D, Rozenbergs A. A population-based cross-sectional study of cardiovascular risk factor in Latvia. *Medicina (Kaunas).* 2012;48(6):310-6. PubMed PMID: 22885365.
18. Latkovskis G, Licis N, Zabunova M, Berzina M, **Narbute I**, Jegere S, Erglis A. Common haplotype of interleukin-6 gene is associated with chronic total occlusions of coronary arteries. *Int Angiol.* 2012 Apr; 31(2):116-24. PubMed PMID: 22466975.
19. Kumsars I, **Narbute I**, Thuesen L, Niemelä M, Steigen TK, Kervinen K, Sondore D, Holm NR, Lassen JF, Christiansen EH, Maeng M, Jegere S, Juhnevicā D, Erglis A; Nordic-Baltic PCI study group. Side branch fractional flow reserve measurements after main vessel stenting: a Nordic-Baltic Bifurcation Study III substudy. *EuroIntervention.* 2012 Feb; 7(10):1155-61. doi: 10.4244/EIJV7I10A186. PubMed PMID: 22334314.

20. Erglis A, **Narbute I**, Jegere S. Left main coronary artery disease in 2011: CABG or PCI? *Minerva Med.* 2011 Oct;102(5):381-90. Review. PubMed PMID: 22193348.
21. Erglis A, Kumsars I, Niemelä M, Kervinen K, Maeng M, Lassen JF, Gunnes P, Stavnes S, Jensen JS, Galløe A, **Narbute I**, Sondore D, Mäkikallio T, Ylitalo K, Christiansen EH, Ravkilde J, Steigen TK, Mannsverk J, Thayssen P, Hansen KN, Syväne M, Helqvist S, Kjell N, Wiseth R, Aarøe J, Puhakka M, Thuesen L; Nordic PCI Study Group. Randomized comparison of coronary bifurcation stenting with the crush versus the culotte technique using sirolimus eluting stents: the Nordic stent technique study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009 Feb;2(1):27-34. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.804658. Epub 2009 Feb 10. PubMed PMID: 20031690.
22. Erglis A, **Narbute I**, Kumsars I, Jegere S, Mintale I, Zakke I, Strazdins U, Saltups A. A randomized comparison of paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents for treatment of unprotected left main coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Aug 7;50(6):491-7. Epub 2007 Jul 23. PubMed PMID: 17678730.
23. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, Erglis A, Kumsars I, **Narbute I**, Gunnes P, Mannsverk J, Meyerdierks O, Rotevatn S, Niemelä M, Kervinen K, Jensen JS, Galløe A, Nikus K, Vikman S, Ravkilde J, James S, Aarøe J, Ylitalo A, Helqvist S, Sjögren I, Thayssen P, Virtanen K, Puhakka M, Airaksinen J, Lassen JF, Thuesen L; Nordic PCI Study Group. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation.* 2006 Oct 31;114(18):1955-61. Epub 2006 Oct 23. PubMed PMID: 17060387.
24. Erglis A, **Narbute I**, Briede I, Jegere S. Two-stent strategy? Which one to choose? First case example. *EMJ Int. Cardiol.* 2016;4[1]:68-74.
25. Erglis A, Jegere S, **Narbute I**. Intravascular Ultrasound-based Imaging Modalities for Tissue Characterisation. *Interventional Cardiology Review* 2014;9(3):151-5.
26. Erglis A, Maca A, **Narbute I**, Jegere S, Ratobilska S, Knipse A, Dzerve V, Bajare I, Zakke I. Decrease in annual incidence of acute coronary syndrome and restructuring of coronary care in Latvia. *Cor et Vasa* 2014;56(4): e325-32, ISSN 0010-8650, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crvasa.2014.04.003>.
27. Erglis A, **Narbute I**, Juhnevica D, Kumsars I, Jegere S. Lessons for the treatment of bifurcation lesions: From nowadays to the future. *Interventional Cardiology.* 2011;3(1):55-65.
28. Erglis A, Zakke I, Maca A, Kalvelis A, Trusinskis K, Jegere S, **Narbute I**. Importance of the acute coronary syndrome register for the improvement of cardiac care in Latvia. *Seminars in Cardiology* 2006; 12(1):8-13.
29. Erglis A, Kalnins U, Saltups A, Kumsars I, Dinne I, Sondore D, **Narbute I**, Jegere S, Jaspers U. The influence of balloon material on stent geometry and acute gain during intravascular ultrasound guided stenting finding of Riga NCB pilot study. *Seminars in Cardiology* 2003; 9(2):38-45.

30. A. Ērglis, V. Dzērve, S. Jēgere, **I. Narbutė** (2013). Modernā kardioloģija Latvijā 2013. Grām. Inguna Adoviča, Pēteris Apinis (red.), *Veselības aprūpe Latvijā, 2013*. Rīga: Medicīnas apgāds, p. 169.-194 (-318 p).

1.4 Structure and scope of the doctoral thesis

The doctoral thesis is in Latvian on 116 pages. It consists of 12 chapters: Introduction, Literature Review, Background, Topicality and Novelty of the Thesis, Objective and Terms of Reference, Structure and Scope of the thesis, Methods, Results, Discussion, Conclusions, List of publications and reports, and Literature. The thesis contains 36 tables and 24 images.

The Literature Review section provides an insight into the anatomy of the LM coronary artery, development of atherosclerosis specifically in patients with LM lesions, the techniques, and materials of PCI to date; it also describes the data on previous experience and level of evidence in percutaneous and surgical treatment of unprotected LM lesions available from international sources.

The Methods, Results and Discussion chapters describe major research and experience accumulated in Latvia since 2000, when percutaneous treatment of LM lesions was started. These chapters describe and analyse the 3 most extensive and significant studies on LM lesions conducted at the Latvian Centre of Cardiology.

2. Summary of the doctoral thesis

2.1 Brief theoretical background of the research

Percutaneous coronary intervention (PCI) plays a key role in the treatment of LM lesions. The PCI procedure has several advantages over the CABG procedure in treating LM coronary arteries. PCI is a less invasive procedure with a considerably shorter hospital time after the intervention, and it is not associated with the long and functionally restrictive post-interventional recovery period required after surgery. PCI does not preclude surgical CABG treatment should the patient require it in the future. Failure to treat LM lesions as well as development of LM stent thrombosis and restenosis may result in highly dangerous clinical situations such as severe left ventricle dysfunction or sudden death. Compared to medication alone, treatment of LM lesions percutaneously or by coronary artery bypass grafting significantly increases the chances of survival (7). Available randomized-control studies and meta-analyses of PCI with DES vs. CABG in patients with LM lesions show equivalent and safe results across 5 years in terms of death, myocardial infarction (MI) and stroke, especially in patients with simple and moderately complex vascular anatomy, and today, except for certain clinical situations, PCI is recognized as an equivalent method of revascularization in the treatment of LM lesions (8). It took almost two decades to come to this clinical conclusion and to develop the LM PCI into a safe routine procedure for patients, and Latvian experience and research have also made a significant contribution thereto.

The Latvian Centre of Cardiology is the one of the globally recognized interventional cardiology expert centres having started LM interventional treatment in 2000, and currently including more than 2,200 patients in its LM PCI Registry. We, therefore, think that it is essential to reflect the data, experience, and contribution of the Latvian Centre of Cardiology to LM PCI research by presenting 3 studies carried out in Latvia, each of which represents an important part of modern research. Latvia was the place where one of the world's first randomized LM studies was conducted, and where the role of DES in the treatment of LM lesions was analysed, clarifying some of the crucial questions of the time concerned. It is also essential to reflect clinical experience, disease-related and intervention-related outcomes in routine clinical practice or the “real-world”, which is best demonstrated by analysing the data of clinical registries, such as the LM PCI Registry established at the Latvian Centre of Cardiology. It remains important to continue working on new technologies and treatment methods to improve clinical performance of PCI with the best possible results, and for this reason a pilot study of a new LM PCI strategy in the treatment of true bifurcation LM lesions was conducted at the Latvian Centre of Cardiology to verify the safety of the method. We believe that promotion of development in invasive treatment of LM lesions will reduce the rate of mortality, restenosis, and

revascularization in LM patients, while improving the chance for the artery to heal and provide for its further physiological performance. It is important to analyse the findings and share information internationally to improve the PCI experience and its overall clinical effectiveness.

2.2 Methods

2.2.1 Methods of the randomized LM study

Between January 2004 and January 2006, 103 patients with an ULMCA lesion were enrolled in the Latvian Centre of Cardiology study and randomized into 2 groups: the BMS group and the paclitaxel-coated DES (PES) group. Of them 50 patients were randomized into the BMS group and underwent PCI with an Express (*Boston Scientific Corp.*) or a Liberte (*Boston Scientific Corp.*) BMS stent. The PES group included 53 patients who underwent PCI with a Taxus Express stent (*Boston Scientific Corp.*). The Taxus Express stent is a paclitaxel-coated drug eluting stent. All the patients were good candidates for CABG. They all signed informed consent forms prior to randomization. All the PCIs were performed under IVUS control and after the atherosclerotic plaque had been pre-prepared with a cutting balloon. The patients enrolled in the study had clinically symptomatic LM lesions and angiographic evidence of luminal stricture (stenosis) >50 %, they were all eligible for PCI. The LM coronary artery was considered unprotected if either the left anterior descending artery (LAD), or the left circumflex artery (*LCx*), or their branches did not have functioning by-pass grafts. Exclusion criteria were a functioning by-pass on LAD, or *LCx* or their branches, life expectancy of less than one year and a planned non-cardiac surgical procedure within the following 6 months.

PCI procedure

Medication

All the patients received antithrombotic therapy with a loading dose of 100 mg aspirin and 300 mg clopidogrel prior to PCI (no longer than 24 hours prior to the PCI). All patients were mandated to remain on maintenance therapy with clopidogrel 75 mg once daily for at least 6 months following PCI and take aspirin 100 mg once daily for a prolonged period. All patients received 10,000 IU of unfractionated heparin or a weight-based dose of low molecular weight heparin during the procedure. Glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors were administered at the discretion of the operator.

Angiography

Coronary angiography was performed after intracoronary administration of 0.2 mg of nitro-glycerine. Quantitative coronary angiography was analysed post-procedurally in a workstation with a computerized QCA-CMS system, version 4.0 (*Medis Medical Imaging Systems, Leiden, the Netherlands*). The percentage of diameter stenosis and the minimum lumen diameter (MLD) were measured in diastole before and after PCI, as well as at the 6-month and the 3-year follow-up. Angiographic restenosis was defined as ≥ 50 % diameter stenosis at follow-up.

IVUS protocol

IVUS examinations were performed with a Galaxy II IVUS system (*Boston Scientific Corporation, Natick, Mass, USA*) with motorized pull-back at a speed of 0.5 mm/s. Pre-PCI and post-PCI IVUS control was carried out in 46 patients from the BMS group and 44 patients from the DES group. During follow-up IVUS was performed at 6 months and at 3 years. Longitudinal reconstruction and analysis of IVUS records was performed in a workstation using the computerized QCU-CMS quantitative analysis system, version 4.14 (*Medis Medical Imaging Systems*). After digitalized recording of the IVUS measurements at a frame rate of 30 images/s, the longitudinal views of the segments were automatically evaluated. A target lesion segment which included also the 5 mm proximal and distal reference segments was defined using the pre-PCI recordings. Identical segments in the PCI stages, post-PCI recordings and follow-up recordings were identified using peri- and intravascular markers (side branches, calcified segments, perivascular structures) in the longitudinal vessel reconstructions. Vessel, stent, and lumen contours were detected automatically and adjusted manually with a 6-frame analysis interval. Interpolated measurements from other frames were automatically generated. Late loss of the stent lumen diameter (or lumen area) was calculated by subtracting the follow-up minimum lumen diameter (MLD) or minimum lumen area (MLA) from the post-PCI MLD or MLA. Neointimal, lumen, stent, vessel, and plaque volumes were calculated for the target site in addition to the standard IVUS measurements (MLD, MLA, and late loss). The neointimal volume index was calculated as the neointimal volume divided by segment length. Percentage of neointimal volume obstruction was defined as the ratio of the neointimal hyperplasia volume to the stent volume, multiplied by 100. IVUS and QCA measurements were performed by independent individuals who had no knowledge of which group the patient had been assigned to.

OCT protocol

The OCT examinations were carried out in the long-term 3-year follow-up. Quantitative analysis was performed post-procedurally in a workstation. The stent area and diameter, as well as the neointimal hyperplasia measurements were made and strut-level analysis performed with 1 mm intervals within the stent boundaries.

Cutting balloon angioplasty

CB angioplasty was performed with a balloon-to-vessel ratio of 1:1 to achieve the IVUS-based objective with an MLA ≥ 9.0 mm². Vessel size was measured at the target lesion from media to media with the IVUS technique. CB angioplasty was performed over the entire length of the target lesion. The balloon was inflated 3 times with increasing inflation pressure.

Stent implantation

The CB angioplasty was followed by an IVUS examination to evaluate the length and the diameter of the stent. All lesions in the ostium or the LM body were treated with single stent implantations. For lesions in the distal part of the LM or the bifurcations, the following treatment strategy was applied. In most cases, the stent was placed across the LCx ostium or provisional T-stenting was used (if the LCx ostium and/or the proximal part of the bifurcation were suboptimal after stent implantation). Final kissing balloon dilatation was performed only in the case of a suboptimal result in the LCx ostium. In other cases, a good result was achieved immediately after stent implantation, or by opening the stent struts on the LCx with a small diameter balloon. After stent implantation, IVUS was performed once again for evaluation of stent apposition and residual stenosis. If the desired PCI result had not been achieved, additional high-pressure balloon (non-compliant (NC) balloon) assisted implantations were performed.

Follow-up

For assessment of adverse events, all patients were referred for clinical follow-up with an exercise stress test carried out 1, 3, 6, and 12 months after enrolment, and once annually thereafter. All patients who did not undergo target artery revascularization within the first 6 months were referred for angiographic and IVUS control at 6 months and at 3 years. The patients who signed the relevant consent form had additional OCT control at the 3-year follow-up.

Definitions

The primary endpoint of the study was MACE-free survival. MACE was defined as any death, myocardial infarction, or target lesion revascularization (TLR). If the patient had more than 1 MACE, the case was assigned to the major event group. Death was defined as death of any cause. All deaths were considered cardiac in the absence of a diagnosed non-cardiac cause. Myocardial infarction was defined as an increase in the markers of myocardial injury: a 3-fold increase of Troponin I, or a 5-fold increase of CK-MB mass. Myocardial infarction with Q (Q-MI) was defined as a new myocardial infarction with a new documented Q-wave on the electrocardiogram after inclusion in the PCI. TLR was defined as repeated revascularization (PCI or CABG) of a luminal stenosis in the stent or within a 5 mm proximal and/or distal segment from the stent, incl. in the LAD and/or the LCx ostium. The procedure was considered successful if the target

lesion segment passed at least one of the following two criteria: IVUS-measured MLA ≥ 9.0 mm² or angiographically defined residual stenosis < 10 % (with a minimum luminal reference vessel of < 9.0 mm² measured by IVUS).

Statistical analysis

The data collected were statistically processed with the SPSS software, version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Linear variables were shown as mean indicators \pm standard deviation (SD). Pearson's χ^2 test was used for analysis of the categorical variables. Depending on the distribution of the variables, Student's t-test or Wilcoxon's rank-sum test was applied to analysis of the linear variables. All the statistical tests were 2-sided, and data with a p-value of < 0.05 will be considered statistically significant. Survival curves were generated with the Kaplan-Meier method and compared by using the log rank test.

2.2.2 Methods of the LM PCI Registry study

All patients who underwent ULMCA PCI at the Latvian Centre of Cardiology at Pauls Stradins Clinical University Hospital were included in the prospective Latvian LM PCI Registry. The LM PCI Registry is prospective with data collected, entered, and analysed on an ongoing basis. This study analysed data from the Latvian Centre of Cardiology PCI Registry of Pauls Stradins Clinical University Hospital LM from January 2002 to December 31, 2011. The patients whose data were included in the study had reached at least the 1-year follow-up period during this period.

PCI procedure

LM PCI was performed both as an emergency and as a scheduled procedure. The technical performance of the LM PCIs was at the discretion of the interventional cardiologist. The choice of all technical aspects ranging from selection of arterial access site, sheath size (6 or 7 Fr), guiding catheter, coronary wire, and pre-dilatation material, as well as the tactics, stenting technique, size, post-dilatation and use of IVUS remained with the operating interventional cardiologist. The technical, clinical, and anatomical aspects of LM PCI were compiled in detail, and the data were entered into an electronic database.

Medication

All patients received antithrombotic therapy prior to PCI in line with the guidelines at the time concerned. Maintenance antithrombotic therapy following PCI was recommended for all the patients. All the patients who had not been on anticoagulation therapy, received weight adjusted unfractionated heparin or low

molecular weight heparin during the procedure. Glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors were administered at the discretion of the operator.

Definitions

Major adverse cardiac or cardiovascular events (MACCE) were defined as any death, Q-wave myocardial infarction, or TLR at follow-up. If the patient had more than 1 adverse events, the patient was assigned to the major event group. Death was defined as death of any cause. All deaths were considered cardiac if no non-cardiac cause was diagnosed. Myocardial infarction was defined as an increase in the markers of myocardial injury: a 3-fold increase in Troponin I, or a 5-fold increase in CK-MB mass. Q-wave myocardial infarction was defined as a new myocardial infarction with a new documented Q-wave on the electrocardiogram after inclusion in the PCI. TLR was defined as repeated revascularization (PCI or CABG) of a luminal stenosis in the stent or within a 5 mm segment proximal and/or distal to the stent, incl. the LAD and/or LCx ostium.

Statistical analysis

The data collected were processed statistically with the SPSS software, version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The linear variables were shown as mean indicators \pm standard deviation (SD). Pearson's χ^2 test was used for analysis of the categorical variables. Depending on the distribution of the variables, Student's t-test or Wilcoxon's rank-sum test was applied to analysis of the linear variables. All the statistical tests were 2-sided, and data with a p-value of <0.05 will be considered statistically reliable. Survival curves were generated with the Kaplan-Meier method and compared using the log rank test. Patients with a distal LM lesion (with LM bifurcation involvement) and patients with stable exertion angina were considered separately. The 1 and 3-year follow-up data were analysed.

Follow-up

Clinical follow-up was conducted one and three years after the LM PCI. The data collected included re-occurring myocardial infarction, re-occurring revascularizations, death, and its cause. The exact timing was established for all the events. Medication and clinical data were summarized.

2.2.3 Methods of the LM DES-BDS strategy study

The study was conducted at the Latvian Centre of Cardiology between November 2012 and December 2015. A total of 46 patients with clinically stable

exertion angina and a true ULMCA bifurcation lesion who were scheduled for PCI with the 2-stent technique were enrolled in the LM DES-BDS study.

Inclusion of patients in the study

The patients were expected to be 18 years of age or older at enrolment. As an additional condition, the patient's consent to participate in 1 and 4-year clinical and angiographic follow-up with intracoronary imaging (IVUS, OCT) was required. If the patient was unable to visit the hospital for angiographic follow-up within the identified period, a survey regarding clinical events was done *via* a phone interview. The study protocol allowed for the inclusion of patients with multiple coronary artery lesions who had been treated in the order selected by the operator. The study flow diagram is shown in Figure 2.2.3.1. The study included patients with a clinically symptomatic LM lesion and/or a positive exercise stress test with angiographic evidence of luminal stricture (stenosis) >50 % and anatomy that met the “true” bifurcation lesion criteria. A “true” bifurcation lesion was defined as a bifurcation lesion that anatomically matched the Medina classification of 1.1.1, 1.0.1, or 0.1.1. The LM coronary artery was considered unprotected if there were no functioning shunts on either LAD or LCx, or their branches.

Exclusion Criteria:

1. Refusal of the patient to participate in the study
2. Acute myocardial infarction or stroke within the past week
3. Patients with a known history of drug intolerance (e.g., aspirin, heparin, clopidogrel, ticagrelor, everolimus, or contrast agent)
4. Patients with a severe disease that might result in life expectancy of less than one year
5. Pregnancy
6. Anaemia with haemoglobin <9 g/dl
7. Valvular pathology with recommended surgical correction
8. Planned non-cardiac surgical procedure over the following 6 months

PCI procedure

Medication.

The patients who had not yet been started on dual antiaggregant therapy prior to PCI received antithrombotic therapy with a loading dose of 325 mg of aspirin and 300 mg of clopidogrel or 180 mg of ticagrelor prior to PCI (up to 24 hours before the PCI). If the patient was already on daily dual antiaggregant therapy, no additional bolus doses were administered. All patients were mandated to stay on maintenance therapy with clopidogrel 75 mg once daily or ticagrelor 90 mg twice daily for at least 12 months following PCI. A maintenance dose of aspirin 100 mg once daily was recommended for long-term therapy. All patients received 60–100 IU/kg of unfractionated heparin during the procedure.

Glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors were administered at the discretion of the operator.

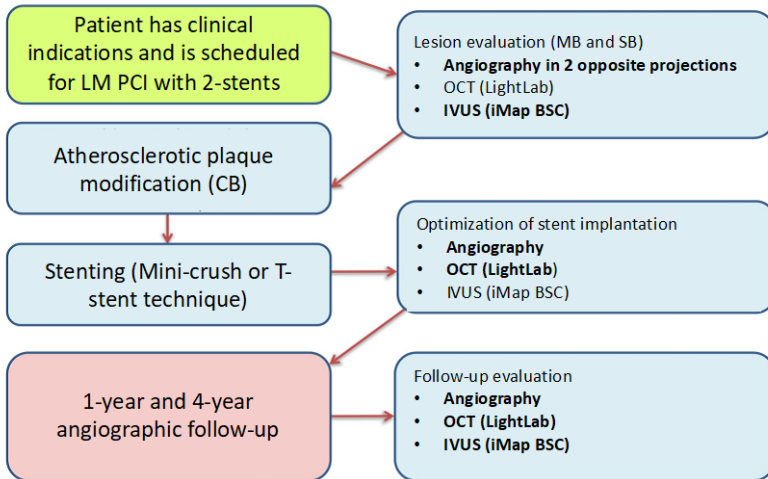


Figure 2.2.3.1. Patient flow in the LM DES-BDS study

Stent implantation

The selection of the percutaneous artery access site (femoral or radial), the introducer sheath (6 Fr or 7 Fr), and the guiding catheters (6 Fr or 7 Fr) were at the discretion of the operator.

The full study protocol included the following interventional strategy. After modification of the atherosclerotic plaque with inflation of a cutting balloon (CB, *Flextome Cutting Balloon Dilatation Device, Boston Scientific Corp.*) in both branches (MB and SB), an everolimus-eluting DES stent (*Synergy, Boston Scientific Corp.*) was implanted in the main branch and an everolimus-eluting BDS (*Absorb BVS, Abbott Vascular*) was implanted in the side branch using the Mini-crush or T-stent implantation technique. NC balloon and/or final kissing balloon dilatation was performed post implantation.

The study protocol included intravascular examinations (IVUS/OCT) to be conducted before and after angioplasty for correct sizing of the materials, as well as optimization of the stent/bioabsorbable scaffold implantation outcome. The IVUS study was recommended prior to pre-dilatation with the cutting balloon catheter in both branches (MB and SB), while the OCT examination was recommended for end-of-procedure outcome evaluation.

Coronary angiography

Coronary angiography was performed after intracoronary administration of 0.2 mg of nitro-glycerine. Angiographic restenosis was defined as $\geq 50\%$ diameter stenosis at follow-up.

IVUS protocol

IVUS examinations were performed with a Galaxy II IVUS system (*Boston Scientific Corporation, Natick, Mass, USA*) with motorized pull-back at a speed of 0.5 mm/s. IVUS was carried out pre- and post-procedurally, and at one year of angiographic follow-up. Longitudinal reconstruction and analysis of IVUS records was performed in a workstation using the computerized QCU-CMS quantitative analysis system, version 4.14 (*Medis Medical Imaging Systems*). After digitalized recording of the IVUS measurements with a frame rate of 30 images/s, the longitudinal views of the segments were automatically evaluated. The target lesion segment including also the 5 mm proximal and distal reference segments was defined using the pre-PCI recordings. Identical segments in the PCI stages, post-PCI recordings and follow-up recordings were identified using peri- and intravascular markers (side branches, calcified segments, perivascular structures) in the longitudinal vessel reconstructions. Vessel, stent, and lumen contours were detected automatically and adjusted manually with a 6-frame analysis interval. Interpolated measurements from other frames were automatically generated. Late loss in stent lumen diameter (or lumen area) was calculated by subtracting the follow-up minimum lumen diameter (MLD) or minimum lumen area (MLA) from the post-PCI MLD or MLA.

OCT protocol

OCT examinations were performed to evaluate the stent after implantation. Quantitative analysis was performed post-procedurally in a workstation. The stent area and diameter, as well as the neointimal hyperplasia measurements were taken and strut-level analysis performed at intervals of 1 mm within the stent boundaries.

Cutting balloon angioplasty

CB angioplasty was performed with a balloon-to-vessel ratio of 1:1 to achieve the IVUS-based objective with an MLA ≥ 9.0 mm². Vessel size was measured at the target lesion from media to media with the IVUS technique. CB angioplasty was performed over the entire length of the target lesion. The balloon was inflated 3 times with increasing inflation pressure.

Study subgroups

Not all the patients in this study underwent the procedure in full compliance with the protocol. Patients who underwent the procedure in full compliance with the all the steps of the study protocol (full study protocol) were assigned to

the “protocol” subgroup. However, on several occasions, the operators chose to forgo some of the steps recommended by the protocol, and some patients had side branch pre-dilatation with CB, but no main branch CB pre-dilatation, and/or the stent implanted was not a Sinergy stent, and in some patients CB pre-dilatation of the side branch was omitted. In order to compare the full protocol with procedures omitting some of the full protocol strategy elements, a “non-protocol” subgroup was identified.

Definitions

Major adverse cardiac event (MACE) was defined as any death, cardiac death, myocardial infarction, stent thrombosis, or target lesion revascularization (TLR) during the 1-year follow-up period. 1-year follow-up was defined as 12 months \pm following 2 months after PCI completion. Death was defined as death of any cause. All deaths were considered cardiac in the absence of a diagnosed non-cardiac cause. Myocardial infarction was defined as an increase in the markers of myocardial injury: a 3-fold increase in Troponin I, or a 5-fold increase in CK-MB mass. TLR was defined as repeated revascularization (PCI or CABG) of a luminal stenosis in the stent or within the 5 mm proximal and/or distal stent segment, incl. in the LAD and/or the LCx ostium.

Follow-up

All patients were scheduled for clinical and angiographic follow-up (IVUS and OCT) at 1 and 4 years. Repeated coronary angiography outside the defined follow-up time was performed when indicated by clinical symptoms or if myocardial ischemia was detected during the functional stress tests. The patients who were unable to attend the angiographic follow-up, were contacted over the telephone.

Statistical analysis

The data collected were statistically processed with the SPSS software, version 17.0 (*SPSS Inc., Chicago, IL, USA*). The linear variables were shown as mean indicators \pm standard deviation (SD). Pearson’s χ^2 test was used for analysis of the categorical variables. Depending on the distribution of the variables, Student’s t-test or Wilcoxon’s tests were applied to analyse the linear variables. The Fischer exact test was used if in any of the variable groups analysed the number was ≤ 5 . All the statistical tests were 2-sided, and data with a p-value of <0.05 will be considered statistically reliable. Survival curves were generated with the Kaplan-Meier method and compared by using the log rank test.

2.3 Main results

2.3.1 Results of the randomized LM study(9, 10)

Patient characteristics

Between January 2004 and January 2006, 103 patients with an ULMCA lesion were enrolled in the Latvian Centre of Cardiology study and randomized into 2 groups: either the BMS or the PES group. 50 patients were randomized into the BMS group and underwent PCI with an Express (Boston Scientific Corp.) or a Liberte (Boston Scientific Corp.) BMS stent. The DES group included 53 patients who underwent PCI with a Taxus Express stent (*Boston Scientific Corp.*). The patient flow chart of the study is shown in Figure 2.3.1.1. There were no significant differences between the two groups as regards the underlying clinical data. The mean age of the patients was 61.80 ± 10.84 years.

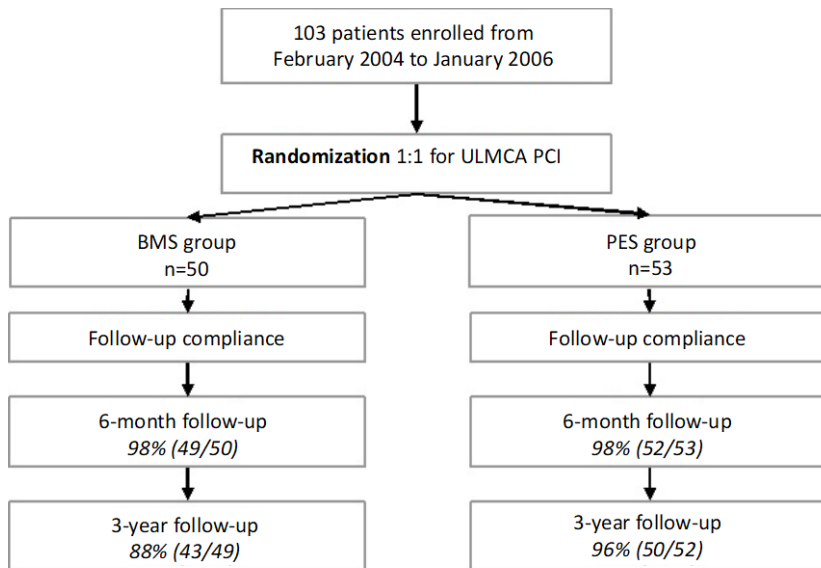


Figure 2.3.1.1. Patient flow throughout the study

The underlying angiographic data are summarized in Table 2.3.1.1. The procedure was 100 % successful in both patient groups with one intraprocedural complication of coronary artery perforation after cutting balloon intervention. The complication was successfully handled with a BMS stent implantation.

50 patients (49 %) underwent additional PCI for another large coronary artery segment. The DES group tended to have a larger pre-procedural vessel diameter as compared to the BMS group (3.38 ± 0.63 mm vs. 3.13 ± 0.74 mm, respectively, $p = 0.070$). No deaths, Q-wave myocardial infarction, stent thrombosis, or urgent CABG surgery during the in-patient period were noted/required in either of the groups. The complexity of the coronary lesion as measured by the SYNTAX score was similar in both groups (with a mean SYNTAX score of 31.4 ± 14.5 in the BMS group and 32.6 ± 11.7 in the DES group, $p = 0.718$).

Table 2.3.1.1. Underlying angiography data

Indicator	BMS group (n = 50)	PES group (n = 53)	P-value
LM lesion localization, n (%)			
In the ostium	7 (14)	2 (4)	0.087 (ns)
In the body	9 (18)	8 (15)	0.793 (ns)
Distal (bifurcation)	34 (68)	43 (81)	0.173 (ns)
Number of stents, n (mean \pm SD)	1.02 ± 0.14	1.02 ± 0.14	0.967 (ns)
Stent length, mm (mean \pm SD)	14.02 ± 6.24	20.98 ± 7.73	<0.001
Stent diameter, mm (mean \pm SD)	3.96 ± 0.14	3.49 ± 0.25	<0.001
Post-dilatation, n (%)	26 (52)	36 (68)	0.111 (ns)
Kissing-balloon technique, n (%)	3 (6)	10 (19)	0.074 (ns)
Open struts to LCx, n (%)	4 (8)	13 (25)	0.033
GP IIb/IIIa inhibitor use, n (%)	36 (72)	43 (81)	0.352

Angiographic results at 6-month follow-up are summarized in Table 2.3.1.2. All 103 patients (100 %) underwent angiographic follow-up and QCA analysis at 6 months. In the follow-up analysis, binary restenosis (QCA measured ≥ 50 % diameter stenosis) was more frequently detected in the BMS group (22 % vs. 6 %, $p = 0.0021$). Long-term 3-year angiographic follow-up was performed in 74 patients. Of the 93 surviving patients, 6 patients who had already undergone TLR at the time of the 6-month follow-up and 10 patients who refused to undergo coronarography were omitted from the 3-year angiographic follow-up.

IVUS results

IVUS results at 6 months were analysed in 90 patients (87 %): 46 patients (92 %) from the BMS group and 44 patients (83 %) from the PES group, respectively. The IVUS results immediately after the initial PCI and 6 months post-PCI are summarized in Table 2.3.1.3. At 6-month follow-up, the PES group showed statistically significant differences compared to the BMS group in late loss of MLD, late loss of MLA and neointimal volume. In the PES group there was less late loss of MLD and MLA than in the BMS group with late loss of MLD at 0.22 ± 0.22 in the PES group and 0.66 ± 0.33 in the BMS group ($p = 0.001$). Late loss of MLA was 1.07 ± 0.85 in the PES group and 2.70 ± 1.54 in the BMS group

($p = 0.001$). The neointimal volume was also significantly lower in the PES group, with $17.22 \pm 17.10 \text{ mm}^3$ in the PES group and $25.98 \pm 21.84 \text{ mm}^3$ in the BMS group, respectively ($p = 0.014$).

Table 2.3.1.2. Angiographic results in the initial procedure and in the 6-month follow-up

Indicator	BMS group ($n = 50$)	PES group ($n = 53$)	<i>P</i> -value
Pre-PCI (mean \pm SD)			
MLD, mm	1.14 ± 0.51	1.23 ± 0.56	0.737
Reference diameter, mm	3.13 ± 0.74	3.38 ± 0.63	0.070
Stenosis, %	63.80 ± 15.63	62.75 ± 17.97	0.762
Post-PCI (mean \pm SD)			
MLD, mm	3.01 ± 0.45	3.05 ± 0.40	0.639
Reference diameter, mm	3.56 ± 0.53	3.56 ± 0.42	0.963
Stenosis, %	14.00 ± 10.44	13.82 ± 8.36	0.731
In the 6-month follow-up (mean \pm SD)			
MLD, mm	2.52 ± 0.67	2.74 ± 0.45	0.086
Reference diameter, mm	3.20 ± 0.54	3.23 ± 0.46	0.804
Stenosis, %	21.81 ± 15.52	15.80 ± 9.43	0.037
Angiographic restenosis rate, n (%)	11 (22)	3 (6)	0.021

In the 3-year long-term follow-up, IVUS analysis was not performed for 2 patients due to inadequate image quality. IVUS analysis was performed for 72 patients. The IVUS analysis performed showed good apposition of the implanted stents. In the 3-year follow-up, the BMS and PES groups showed significant differences in late loss of MLD and late loss of MLA. Compared to the PES group, the BMS group had higher late loss of MLA: $1.1 \pm 0.9 \text{ mm}$ in the PES group and $3.4 \pm 1.6 \text{ mm}$ in the BMS group, respectively ($p < 0.001$). The BMS group had higher late loss of MLD: $0.2 \pm 0.2 \text{ mm}$ in the PES group and $0.5 \pm 0.2 \text{ mm}$ in the BMS group, respectively ($p < 0.001$). The neointimal volume index and the percentage of neointimal volume obstruction in the 3-year follow-up were also lower in the PES group compared to the BMS group: the neointimal volume index was $1.2 \pm 1.0 \text{ mm}^3/\text{mm}$ in the PES group and $2.0 \pm 0.9 \text{ mm}^3/\text{mm}$ in the BMS group ($p = 0.015$), and the percentage of neointimal volume obstruction was $10.0 \pm 5.4 \%$ in the PES group and $18.1 \pm 8.7 \%$ in the BMS group ($p < 0.001$), respectively. Comparison of neointimal volume percent obstruction data at 6-months and at 3-years in the PES group showed progression of neointimal hyperplasia: $9.8 \pm 8.7 \%$ in the 6-month follow-up and $10.0 \pm 5.4 \%$ in the 3-year follow-up, respectively ($p = 0.001$). In the BMS group, the difference in the percentage of neointimal volume obstruction in the 6-month and the 3-year follow-up was not statistically significant: $16.9 \pm 10.7 \%$ at 6 months and $18.1 \pm 8.7 \%$ at 3 years, respectively ($p = 0.261$). The 3-year follow-up IVUS analysis data are presented in Table 2.3.1.4.

Clinical Outcomes

Intra-hospital, non-Q-wave myocardial infarction occurred in 6 patients (12 %) in the BMS group and 4 patients (8 %) in the DES group ($p = 0.518$). Clinical follow-up data were available for all 103 patients (100 %). One (2 %) non-cardiac death in the BMS group and one (2 %) cardiac death in the DES group were observed in the 6-month clinical follow-up ($p = 0.99$). There was no difference in the incidence of Q-wave myocardial infarction between the two groups with one (2 %) in the Q-MI BMS group and one (2 %) in the Q-MI DES group, respectively ($p = 0.99$). No stent thrombosis was observed in the 6-month follow-up.

TLR was more frequently performed in the BMS group than in the DES group: 8 patients (16 %) in the BMS group and 1 patient (2 %) in the DES group, respectively ($p = 0.014$). All TLRs had clinical indication based on either typical clinical signs and symptoms or a positive exercise stress test. Table 2.3.1.5 details the results of the clinical outcomes at 6 months. The 6 months MACE-free survival rate was 70 % in the BMS group and 87 % in the DES group ($p = 0.036$) (see Figure 2.3.1.2).

Table 2.3.1.3. IVUS result immediately after initial PCI and 6 months following PCI

Indicator	BMS group (<i>n</i> = 46)	PES group (<i>n</i> = 44)	<i>P</i> -value
MVD, mm (mean ± SD)	4.83 ± 0.50	4.68 ± 0.50	0.149
EEM area, mm ² (mean ± SD)	20.20 ± 3.91	17.71 ± 3.10	0.001
MLD, mm (mean ± SD)	2.90 ± 0.54	3.04 ± 0.40	0.154
MLA, mm ² (mean ± SD)	7.36 ± 2.55	7.57 ± 1.91	0.665
Late loss in lumen diameter, mm (mean ± SD)	0.60 ± 0.33	0.22 ± 0.22	<0.001
Late loss in lumen area, mm ² (mean ± SD)	2.70 ± 1.54	1.07 ± 0.85	<0.001
Neointimal volume, mm ³ (mean ± SD)	25.98 ± 21.84	17.22 ± 17.10	0.014
Neointimal volume index, mm ³ /mm (mean ± SD)	1.83 ± 1.20	0.86 ± 0.62	<0.001
Percentage of neointimal volume obstruction, % (mean ± SD)	25.20 ± 22.02	16.60 ± 17.25	0.023
Malposition, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	–

Long-term clinical follow-up

The patient flow throughout the study is reflected in Figure 2.3.1.1. A total of 93 patients underwent long-term clinical follow-up. During this period (906 ± 346 days) 7 patients (14.0 %) died in the BMS group, and 3 patients (5.7 %) died in the DES group ($p = 0.193$). 4 of the fatalities (8.0 %) in the BMS group and 3

of the fatalities (5.7 %) in the DES group were cardiac deaths ($p = 0.710$). Causes of non-cardiac death in the BMS group were lung tumour, gastric tumour, and non-Hodgkin's lymphoma. In the long-term follow-up, data of all the patients enrolled in the study were obtained.

During the follow-up period, Q-wave myocardial infarction was experienced by 1 patient (2.0 %) in the BMS group and 3 patients (5.7 %) in the DES group ($p = 0.618$). No definite or probable stent thrombosis was detected. In the 3-year follow up period TLR was more frequently performed in the BMS group: 10 patients (20.0 %) (9 PCI and 1 CABG) and 3 patients (5.7 %) in the DES group (PCI), respectively ($p = 0.038$). All the TLRs had clinical indication based on either typical clinical signs and symptoms or a positive exercise stress test. There was a higher rate of MACE in the BMS group than in the DES group: 18 patients (36.0 %) in the BMS group and 7 patient (13.2 %) in the DES group, respectively ($p = 0.011$). The cumulative clinical 3-year follow-up results are summarized in Table 2.3.1.6 and Figure 2.3.1.3.

Table 2.3.1.4. IVUS analysis data in the 6-month and the 3-year follow-up

Indicator	BMS group (n = 35)	PES group (n = 37)	P-value
Post-PCI			
MVD, mm (mean ± SD)	4.7 ± 0.5	4.5 ± 0.5	0.291
EEM area, mm ² (mean ± SD)	19.4 ± 4.3	16.8 ± 3.4	0.035
MLD, mm (mean ± SD)	3.2 ± 0.4	3.2 ± 0.3	0.900
MLA, mm ² (mean ± SD)	9.4 ± 1.7	8.5 ± 1.5	0.078
Malposition, n (%)	0 (0)	0 (0)	–
In the 6-month follow-up			
MVD, mm (mean ± SD)	4.8 ± 0.5	4.7 ± 0.5	0.521
EEM area, mm ² (mean ± SD)	19.7 ± 4.0	18.0 ± 3.4	0.096
MLD, mm (mean ± SD)	2.9 ± 0.6	3.0 ± 0.4	0.501
MLA, mm ² (mean ± SD)	7.2 ± 2.8	7.3 ± 2.0	0.892
Late loss in lumen diameter, mm (mean ± SD)	0.5 ± 0.3	0.2 ± 0.3	0.012
Late loss in lumen area, mm ² (mean ± SD)	3.0 ± 1.4	1.3 ± 1.2	<0.001
Neointimal volume index, mm ³ /mm (mean ± SD)	1.9 ± 1.2	1.0 ± 0.8	0.002
Percentage of neointimal volume obstruction, % (mean ± SD)	16.9 ± 10.7	9.8 ± 8.7	0.011
Malposition, n (%)	0 (0)	0 (0)	–
In the 3-year follow-up.			
MVD, mm (mean ± SD)	4.8 ± 0.5	4.9 ± 0.5	0.644
EEM area, mm ² (mean ± SD)	18.4 ± 4.0	18.9 ± 4.0	0.642
MLD, mm (mean ± SD)	2.8 ± 0.5	3.0 ± 0.4	0.108
MLA, mm ² (mean ± SD)	6.6 ± 2.5	7.5 ± 1.7	0.153
Late loss in lumen diameter, mm (mean ± SD)	0.5 ± 0.2	0.2 ± 0.2	<0.001
Late loss in lumen area, mm ² (mean ± SD)	3.4 ± 1.6	1.1 ± 0.9	<0.001
Neointimal volume index, mm ³ /mm (mean ± SD)	2.0 ± 0.9	1.2 ± 1.0	0.015
Percentage of neointimal volume obstruction, % (mean ± SD)	18.1 ± 8.7	10.0 ± 5.4	<0.001
Malposition, n (%)	0 (0)	0 (0)	–

Table 2.3.1.5. Clinical outcomes at 6 months

Indicator	BMS group (n = 50)	PES group (n = 53)	P-value
Intra-hospital outcomes			
Death, n (%)	0 (0)	0 (0)	–
Cardiac death, n (%)	0 (0)	0 (0)	–
Myocardial infarction (total) n (%)	6 (12)	4 (8)	0.518
Q-wave myocardial infarction, n (%)	0 (0)	0 (0)	–
Non-Q-wave myocardial infarction, n (%)	6 (12)	4 (8)	0.518
Stent thrombosis, n (%)	0 (0)	0 (0)	–
TLR (total), n (%)	0 (0)	0 (0)	–
TLR-PCI, n (%)	0 (0)	0 (0)	–
TLR-CABG, n (%)	0 (0)	0 (0)	–
MACE, n (%)	6 (12)	4 (8)	0.518
Cumulative outcomes at 6 months			
Death, n (%)	1 (2)	1 (2)	>0.99
Cardiac death, n (%)	0 (0)	1 (2)	>0.99
Myocardial infarction (total) n (%)	7 (14)	5 (9)	0.548
Q-wave myocardial infarction, n (%)	1 (2)	1 (2)	>0.99
Non-Q-wave myocardial infarction, n (%)	6 (12)	4 (8)	0.518
TLR (total), n (%)	8 (16)	1 (2)	0.014
TLR-PCI, n (%)	8 (16)	1 (2)	0.014
TLR-CABG, n (%)	0 (0)	0 (0)	–
MACE, n (%)	15 (30)	7 (13)	0.054

Table 2.3.1.6. Cumulative clinical outcomes at 3 years

Indicator	BMS group (n = 50)	PES group (n = 53)	P-value
Death, n (%)	7 (14.0)	3 (5.7)	0.193 (ns)
Cardiac death, n (%)	4 (8.0)	3 (5.7)	0.710 (ns)
Q-wave myocardial infarction, n (%)	1 (2.0)	3 (5.7)	0.618 (ns)
TLR (total), n (%)	10 (20.0)	3 (5.7)	0.038
TLR-PCI, n (%)	9 (18.0)	3 (5.7)	0.067
TLR-CABG, n (%)	1 (2.0)	0 (0)	0.485 (ns)
MACE, n (%)	18 (36.0)	7 (13.2)	0.011

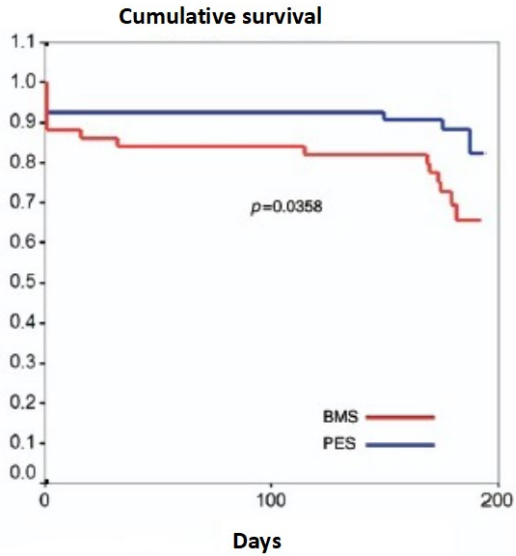


Figure 2.3.1.2. The Kaplan-Meier survival curve: MACE-free survival at 6 months

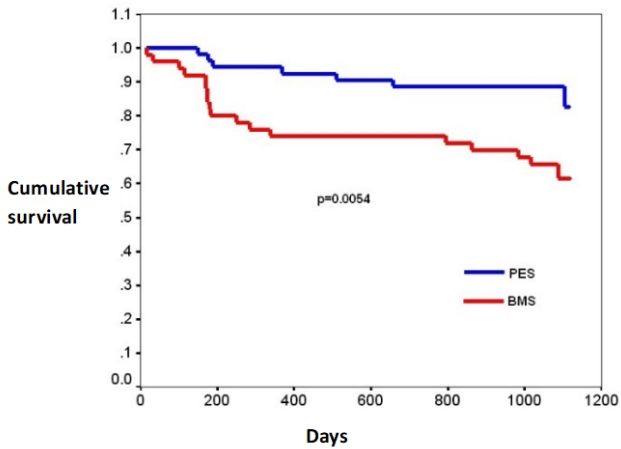


Figure 2.3.1.3. The Kaplan-Meier survival curve: MACE-free survival at 2 years

2.3.2 LM PCI Registry study results

Whole population survey

Data from the LM PCI Registry covering the patients entered in the Registry between January 2002 and December 31, 2011, who had reached a follow-up period of 1 year ($n = 965$) were analysed. The parameters of the patient population analysed are shown in Table 2.3.2.1. The mean age of the patients was 64.6 ± 10.4 years, and three-fourths of the patients were male. Most of the patients had arterial hypertension and dyslipidaemia, and more than half of the patients were active smokers. Acute coronary syndrome was reported in 27.8 % of the patients. Almost half of the patients had a history of myocardial infarction and PCI. On the average, the patients analysed had a good left ventricular ejection fraction.

Table 2.3.2.1. Characteristics of the analysed patient population

Indicator	Value
Age, years (mean \pm SD)	64.6 \pm 10.4
Gender	
Male, n (%)	704 (73.0)
Female, n (%)	261 (27.0)
Arterial hypertension, n (%)	759 (79.0)
Diabetes mellitus, n (%)	138 (14.5)
Dyslipidaemia, n (%)	728 (75.9)
Smoking	
Active smokers, n (%)	490 (53.0)
Former smokers, n (%)	270 (29.2)
Never smoked, n (%)	165 (17.8)
History of myocardial infarction, n (%)	439 (45.4)
Family history of CHF, n (%)	278 (30.3)
History of PCI, n (%)	436 (45.6)
History of CABG, n (%)	11 (1.1)
Non-Q-wave myocardial infarction, n (%)	158 (16.3)
Unstable angina, n (%)	111 (11.5)
Stable angina, n (%)	689 (71.2)
Mean hospitalization time, days (mean \pm SD)	4.7 \pm 3.7
Ejection fraction, % (mean \pm SD)	56.1 \pm 9.9
Total cholesterol, mmol/l (mean \pm SD)	4.7 \pm 1.4
Low-density lipoprotein cholesterol, mmol/l (mean \pm SD)	2.7 \pm 1.1

The coronary artery disease and procedure description is presented in Table 2.3.2.2. Isolated LM stenosis occurred in only 4.9 % of the patients. In most patients, the LM condition combined with major coronary artery disease affecting all three coronary arteries, which is also reflected in the high SYNTAX score. More than half of the patients had a SYNTAX score of ≥ 30 . Most of the patients (61.6 % of the cases) had distal LM disease with bifurcation involvement. One-third of the patients had IVUS guided PCI, but OCT and

fractional flow reserve measurements were rarely carried out. GP IIb/IIIa blockers were administered to most patients during LM intervention. In two-thirds of the cases LM PCI was performed through the femoral access site, and in two-thirds of the cases a cutting balloon was used for main branch pre-dilatation, while it was rarely used for side branch pre-dilatation. Most of the patients were stented with a drug eluting stent. The “kissing” balloon technique for finalizing the procedure was applied relatively rarely, i.e., in 15.6 % of cases.

Table 2.3.2.2. Description of the coronary artery disease and the procedure

Indicator	Value
LM stenosis, % (mean ± SD)	80.5 ± 10.5
Isolated LM disease, <i>n</i> (%)	47 (4.9)
LM lesion with one-vessel disease, <i>n</i> (%)	173 (17.9)
LM lesion with two-vessel disease, <i>n</i> (%)	289 (29.9)
LM lesion with three-vessel disease, <i>n</i> (%)	440 (45.5)
LM bifurcation disease, <i>n</i> (%)	596 (61.6)
SYNTAX score, mean ± SD	30.7 ± 11.7
SYNTAX score ≥30, <i>n</i> (%)	488 (50.4)
EUROscore, mean ± SD	3.8 ± 5.0
Intravascular ultrasound, <i>n</i> (%)	294 (30.4)
Optical coherence tomography, <i>n</i> (%)	11 (1.1)
Fractional flow reserve, <i>n</i> (%)	6 (0.6)
GP IIb/IIIa inhibitor use, <i>n</i> (%)	732 (87.1)
Intra-aortic contra-pulsation, <i>n</i> (%)	49 (5.1)
Vascular access site	
Radial artery, <i>n</i> (%)	298 (30.8)
Femoral artery, <i>n</i> (%)	651 (67.3)
Pre-dilatation, <i>n</i> (%)	247 (25.5)
Use of a cutting balloon in the main branch, <i>n</i> (%)	615 (63.5)
Use of a cutting balloon in a side branch, <i>n</i> (%)	61 (6.3)
Post-dilatation, <i>n</i> (%)	691 (72.3)
“Kissing” balloon technique, <i>n</i> (%)	151 (15.6)
DES, <i>n</i> (%)	801 (82.7)
Two stent bifurcation technique, <i>n</i> (%)	51 (5.3)
LM stent diameter, mm (mean ± SD)	3.8 ± 0.4
LM stent length, mm (mean ± SD)	18.2 ± 7.4

The group of patients treated with the 2-stent bifurcation technique is reflected in Table 2.3.2.3. The 2-stent bifurcation technique was used in 51 patient (5.3 %), with the “crush” technique in almost half of the cases. The “kissing” balloon technique was used in more than half of the patients in this group. The cutting balloon technique in the main branch was applied less frequently, whereas in the side branch it was applied more frequently than across the total patient group.

Table 2.3.2.3. Technical aspects of the 2-stent technique and PCI

Indicator	Value
2-stent technique	
“Culotte” technique, <i>n</i> (%)	15 (29.4)
“Crush” technique, <i>n</i> (%)	24 (47.1)
T stent technique, <i>n</i> (%)	12 (23.5)
“Kissing” balloon technique, <i>n</i> (%)	28 (54.9)
Use of a cutting balloon in the main branch, <i>n</i> (%)	23 (45.1)
Use of a cutting balloon in a side branch, <i>n</i> (%)	14 (27.5)
Radial access, <i>n</i> (%)	11 (21.6)
DES, <i>n</i> (%)	46 (90.2)

1-year outcomes

The 1-year outcomes are shown in Table 2.3.2.4. Cardiac death occurred in 3.8 % of patients, TLR was performed in 4.3 % of the patients, and MACE (cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, TLR) occurred in 8.1 % of patients.

Table 2.3.2.4. One-year clinical outcomes.

Indicator	Value
TLR, <i>n</i> (%)	41 (4.3)
TVR, <i>n</i> (%)	122 (12.8)
Non-fatal myocardial infarction, % (<i>n</i>)	8 (0.8)
Cardiac death, <i>n</i> (%)	36 (3.8)
Total deaths, <i>n</i> (%)	48 (5.0)
MACE (cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, TLR), <i>n</i> (%)	85 (8.1)

In the multiple group comparison, Figure 2.3.2.1 shows 1-year cardiac mortality in patients with acute coronary syndrome and stable angina: a 5.5 %-point higher cardiac mortality is demonstrated in patients with acute coronary syndrome during PCI ($p < 0.0001$). Figure 2.3.2.2 represents 1-year mortality in patients treated with the single stent and the 2-stent technique: a 6.4 %-point higher mortality is demonstrated in patients who had their bifurcation lesions repaired with the PCI 2-stent technique ($p = 0.017$). Figure 2.3.2.3 represents the 1-year difference in TLR between the patients treated with the single stent and the 2-stent technique: it shows a 9.9 %-point higher TLR rate in the 2-stent group ($p < 0.0001$). Figure 2.3.2.4 represents 1-year MACE in patients with acute coronary syndrome and stable angina: it shows a 7.7 %-point higher MACE risk in patients with acute coronary syndrome during PCI ($p < 0.0001$). Figure 2.3.2.5 represents 1-year MACE in patients treated with the single stent and the 2-stent technique: it shows a 16.3 %-point higher MACE risk in the 2-stent patient group ($p < 0.0001$).

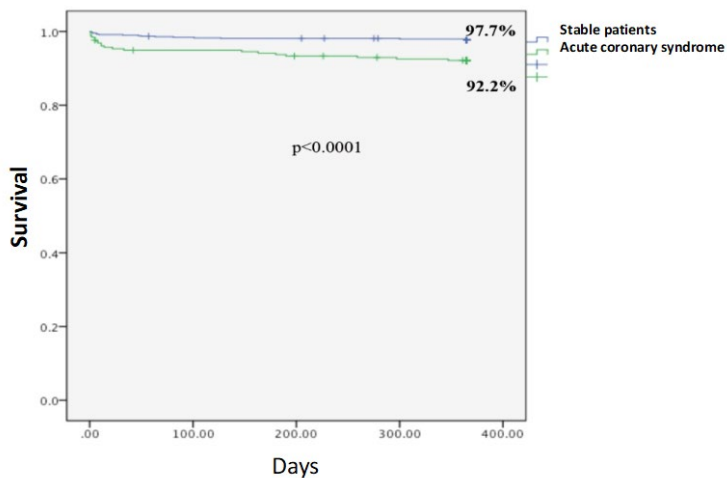


Figure 2.3.2.1. One-year survival in patients with acute coronary syndrome and stable exertional angina

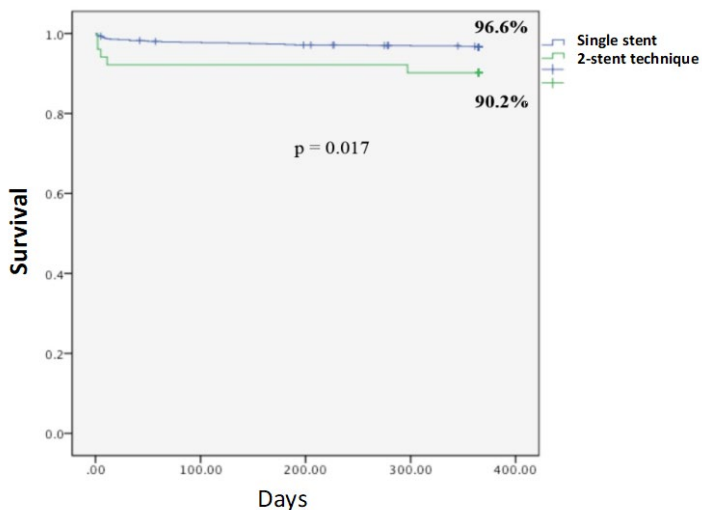


Figure 2.3.2.2. One-year survival in patients treated with the single stent technique and patients treated with the 2-stent technique

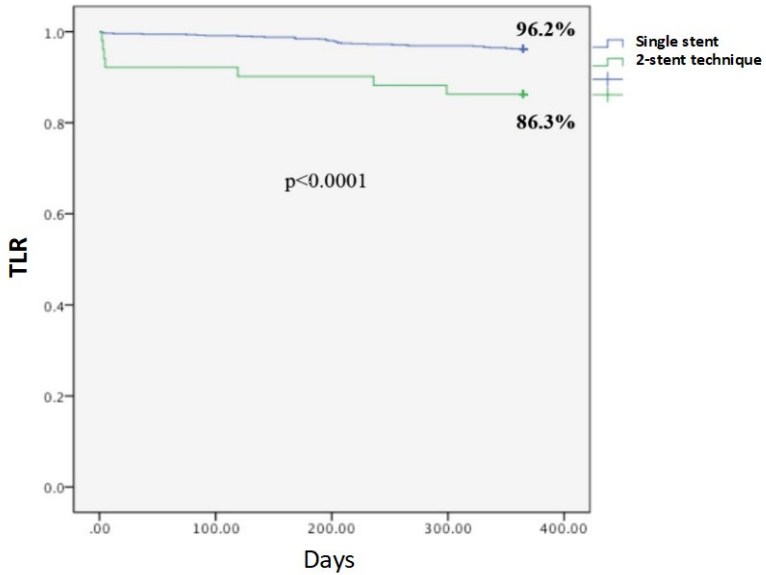


Figure 2.3.2.3. One-year TLR-free survival in patients treated with the single stent technique and patients treated with the 2-stent technique

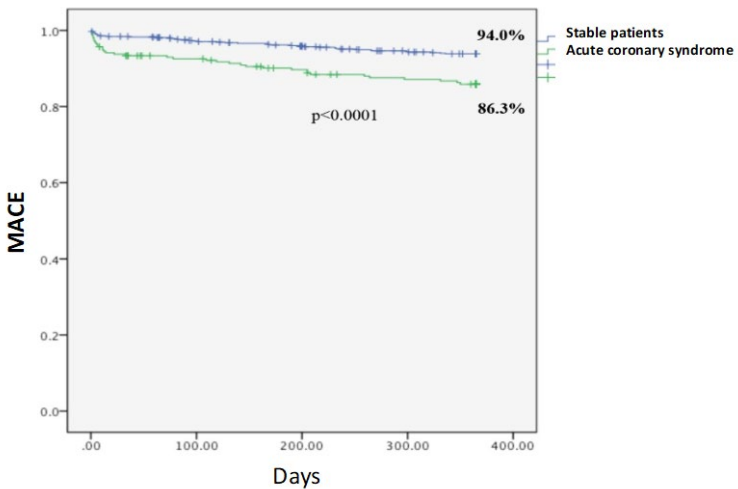


Figure 2.3.2.4. One-year MACE-free survival in patients with acute coronary syndrome and stable exertional angina

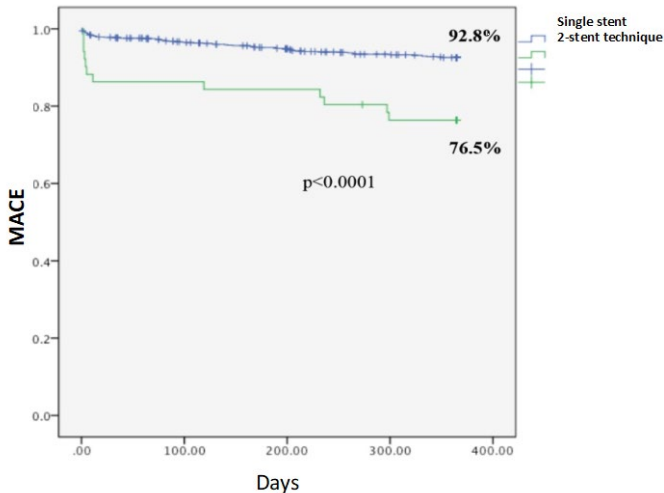


Figure 2.3.2.5. One-year MACE-free survival in patients treated with the single stent technique and patients treated with the 2-stent technique

2.3.3 Results of the LM DES-BDS strategy study

Patient characteristics

The study was conducted at the Latvian Centre of Cardiology between November 2012 and December 2015. A total of 46 patients with clinically stable exertional angina and a true ULMCA bifurcation lesion underwent PCI. In all the cases the procedure was successful with good angiographic result. No significant complications were observed during hospitalization, and all patients were discharged in a clinically satisfactory condition. The mean age of the patients was 66.1 ± 8.9 years. Most of the patients were male (73.9 %). The predominant cardiovascular risk factors were arterial hypertension (95.7 %) and dyslipidaemia (87.0 %). Smoking was reported in 28.3 % of cases. Diabetes mellitus (non-insulin-dependent) was diagnosed in 13 % of the patients, and 26.1 % of the patients had a family history of CHF. Many of the patients (63 %) had chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. No pre-study statin data are available, but at enrolment the mean LDL cholesterol level was 2.24 mmol/l. Of the enrolled patients, 30.4 % had a history of myocardial infarction and 45.7 % had a history of PCI. 13 % of patients had peripheral artery disease. Subgroup comparison showed statistically significant differences only

in the age of the patients, with a higher mean age in the protocol group (69.2 vs. 62.4 years, $p < 0.01$).

Aspects of the percutaneous coronary intervention

Of the 46 procedures, the vascular approach was mainly *via a. femoralis* (65.2 %) with the use of a 7 Fr introducer sheath (73.9 %). Nearly all patients (93.5 %) had IVUS imaging of the main branch (MB) and the side branch (SB) prior to pre-dilatation, but the number of cutting balloon pre-dilatations performed after visual IVUS image analysis was, in fact, smaller: 80.4 % in the MB with a mean CB diameter of 3.36 ± 0.29 mm and 82.6 % in the SB with a mean CB diameter of 3.17 ± 0.34 mm, respectively. The Mini-crush technique was used more frequently than the T-stent technique (69.6 % vs. 30.4 %, respectively). The stents used in the study were primarily Synergy stents (91.3 %) for main branch stenting, however, in case of size mismatches other newest generation DES were selected on some occasions. One patient was stented with an everolimus-eluting Promus Element stent (*Boston Scientific Corp.*), one – with an everolimus-eluting Promus Premiere stent (*Boston Scientific Corp.*), one – with a biolimus-eluting Biofreedom stent (*Biosensors International*), and one more patient – with an everolimus-eluting Xience V stent (*Abbott Vascular*). The overall mean stent length in the main branch was 22.52 ± 7.34 mm and the mean stent diameter was 3.80 ± 0.28 mm. As regards the side branch, an Absorb stent was implanted in all patients with a mean stent length of 15.83 ± 4.83 mm and a mean diameter of 3.11 ± 0.37 mm. Final kissing balloon dilatation was performed in 91.3 % of the cases. Post-procedural IVUS for optimizing the PCI result after stent implantation was performed in 89.1 % of the MB and SB, and OCT was performed in 91.3 % of the MB and in 87 % of the SB. There were 5 complications during the procedures, of which 2 were dissections after CB use. One dissection after Synergy stent implantation was covered with an additional Synergy stent. The other dissection, however, was not covered by the stent. There were 2 groin hematomas with successful manual puncture site compressions, and no transfusion was required. All procedures were successful. No significant procedural or non-procedural complications were observed during periprocedural time.

1-year follow-up

The mean follow-up time was 12.1 ± 3.1 months or 380 ± 93 days. An angiographic follow-up was performed in 41 patients (89.1 %), and 5 patients (10.9 %) who could not attend the angiographic examination were interviewed over the telephone. All the patients (100 %) had been on dual antithrombotic therapy for the recommended 12 months; of them 28 patients (60.9 %) had taken clopidogrel and 18 patients (39.1 %) – ticagrelor. The 1-year follow-up analysis revealed 7 MACE (15.2 %), the most part of which were clinically required

target lesion revascularization (TLR). Angiography revealed 9 cases (19.6 %) of side branch restenosis, while no restenosis was observed in the main branch. The only stent thrombosis (2.2 %) was established as an acute condition in an Absorb stent 26 days after stent implantation; acute revascularization was performed, but the patient developed a Q-wave-myocardial infarction, nevertheless. The results of the first-year follow-up are presented in Table 2.3.3.1.

Table 2.3.3.1. Outcomes of the 1-year and the 4-year follow-up (n=46)

Indicator	At 1 year	At 4 years
Angiographic follow-up, <i>n</i> (%)	41 (89.1)	33 (71.7)
Follow-up over the telephone, <i>n</i> (%)	5 (10.1)	13 (71.7)
Mortality, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)
Cardiac death, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)
Myocardial infarction, <i>n</i> (%)	1 (2.2)	1 (2.2)
Angiographic restenosis, <i>n</i> (%)	9 (19.6)	11 (23.9)
Clinically required TLR, <i>n</i> (%)	7 (15.2)	9 (19.6)
Main branch (LM-LAD DES) restenosis, <i>n</i> (%)	0 (0)	1 (2.2)
Side branch (LCX BDS) restenosis, <i>n</i> (%)	7 (15.2)	7 (15.2)
Stent thrombosis, <i>n</i> (%)	1 (2.2)	1 (2.2)
MACE, <i>n</i> (%)	7 (15.2)	9 (19.6)

The 4-year follow-up

In the 4-year follow-up, the mean follow-up time was 4.1 ± 0.4 years, or 1,532 \pm 126 days. 33 patients (89.1 %) underwent follow-up angiography, while 13 patients (28.2 %) who were unable to attend the angiographic examination were surveyed over the telephone. The clinical outcomes of the 4-year follow-up are presented in Table 2.3.3.1. The follow-up analysis revealed a total of 9 MACE (19.6 %), of which 7 cases (15.2 %) were clinically significant side branch (LCX BDS) restenosis with subsequent target lesion revascularization. Main branch (LM-LAD DES) restenosis was reported in 1 case (2.2 %). No other major adverse events were identified during the follow-up period.

Analysis of MACE by subgroup

The patients who underwent the procedure according to the full protocol (the “protocol” group) had a 1-year MACE rate of 8.0 %, which statistically did not differ significantly from the non-protocol group, i.e., the patients who did not undergo CB pre-dilatation and/or Synergy stent implantation in the MB or did not undergo CB pre-dilatation in the SB (8.0 % vs. 23.8 %, respectively, $p = 0.220$). The overall MACE outcomes of the follow-up in the defined subgroups are presented in Table 2.3.3.2.

Table 2.3.3.2. The overall MACE outcome in the 1 and the 4-year follow-up by subgroup

Indicator	Protocol subgroup (n = 25)	Non-protocol subgroup (n = 21)	P-value
MACE at 1 year, n (%)	2 (8.0)	5 (23.8)	0.220*
MACE at 4 years, n (%)	3 (12.0)	6 (28.6)	0.264*

*Fisher exact test has been applied

In the 4-year follow-up, the MACE rate in the protocol subgroup was 12.0 %, which statistically was not significantly different compared to the non-protocol subgroup (12.0 % vs. 28.6 %, $p = 0.264$). In the 4-year follow-up, no major adverse events were observed in 88.0 % of the patients in the protocol subgroup and in 71.4 % of the patients in the non-protocol subgroup ($p = 0.146$; see Figure 2.3.3.1).

Analysis of procedural aspects

Comparison of stent implantation techniques showed no difference in target lesion revascularization (TLR) rates in the 1-year and the 4-year follow-up (28.6 % for T-stent vs. 9.4 % for Mini-crush technique, $p = 0.176$, and 28.6 % for T-stent vs. 15.6 % for Mini-crush, $p = 0.423$, respectively). As regards CB pre-dilatation for modification of atherosclerotic plaque in the side branch, the 1-year follow-up study showed that the group of patients who had undergone CB pre-dilatation in the SB appeared to have statistically significantly fewer TLRs than the group who did not undergo such pre-dilatation with the CB in the SB (5.6 % vs. 50 %, respectively, $p = 0.003$); a similar observation stands also for the 4-year follow-up study (11.1 % vs. 50 %, respectively, $p = 0.015$).

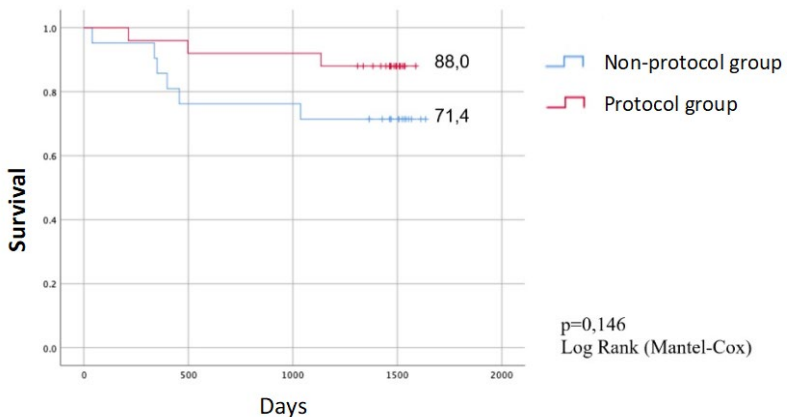


Figure 2.3.3.1. MACE-free survival in the 4-year follow-up

To assess the potential impact of the Absorb stent diameter on the incidence of TLR, two subgroups were selected based on the size of the implanted Absorb stent diameter. In the 1-year follow-up, there was no difference between the patient subgroups with the Absorb diameter of ≤ 2.5 mm and the Absorb diameter of >2.5 mm as regards TLR frequency (33.3 % vs. 10.8 %, respectively, $p = 0.124$). However, in the 4-year follow-up TLR tended to be performed more frequently in the subgroup of patients with a larger Absorb stent size, i.e. >2.5 mm (44.4 % vs. 13.5 %, respectively, $p = 0.058$). Analysis of procedural aspect data is presented in Table 2.3.3.2.

Table 2.3.3.3. Procedural aspect analysis in the 1-year and in the 4-year follow-up ($n = 46$)

Indicator	Procedural aspect		P-value
	T-stent technique ($n = 14$)	Mini-crush technique ($n = 32$)	
TLR at 1 year, n (%)	4 (28.6)	3 (9.4)	0.176*
TLR at 4 years, n (%)	4 (28.6)	5 (15.6)	0.423*
	CB pre-dilatation in the SB (LCx) ($n = 36$)	No CB pre-dilatation in the SB (LCx) ($n = 10$)	
TLR at 1 year, n (%)	2 (5.6)	5 (50)	0.003*
TLR at 4 years, n (%)	4 (11.1)	5 (50)	0.015*
	Absorb stent diameter ≤ 2.5 mm ($n = 9$)	Absorb stent diameter >2.5 mm ($n = 37$)	
TLR at 1 year, n (%)	3 (33.3)	4 (10.8)	0.124*
TLR at 4 years, n (%)	4 (44.4)	5 (13.5)	0.058*

*Fisher exact test has been applied

In a further subgroup analysis regarding TLR incidence, patients who required repeated lesion revascularization appeared to have overall higher levels of total cholesterol and LDL-cholesterol than patients who did not undergo TLR (total cholesterol 4.75 ± 1.22 vs. 3.8 ± 0.79 mmol/l; $p = 0.021$ and LDL-cholesterol 2.96 ± 1.0 vs. 2.07 ± 0.68 mmol/l; $p = 0.009$, respectively). The analysis of the patient subgroups without and with TLR in the 4-year follow-up is presented in Table 2.3.3.4. IVUS imaging post-implantation for evaluating and optimizing the result of angioplasty in the main and side branches is an essential procedural step. The patients who underwent TLR during the follow-up period had a post-implantation IVUS examination during the PCI less frequently than the patients without TLR (55.6 % vs. 94.6 %, respectively, $p = 0.009$).

Table 2.3.3.4. Analysis of patient subgroups without and with TLR in the 4-year follow-up

Indicator	Patient subgroup		P-value
	TLR (n = 9)	No TLR (n = 37)	
Age, years (mean ± SD)	67.44 ± 10.9	65.78 ± 8.5	0.679
Male, n (%)	7 (77.7 %)	27 (73 %)	0.568
SYNTAX score (mean ± SD)	22.56 ± 5.1	23.38 ± 5.3	0.675
Hypercholesterinaemia, n (%)	7 (77.8%)	33 (89.2%)	0.333
Arterial hypertension, n (%)	9 (100%)	35 (94.6%)	0.643
Diabetes mellitus, n (%)	1 (11.1 %)	5 (13.5%)	0.667
Smoking, n (%)	4 (44.4%)	9 (24.3%)	0.211
Chronic heart failure, n (%)	7 (77.8%)	22 (59.5%)	0.268
Total cholesterol, mmol/l (mean ± SD)	4.75 ± 1.22	3.8 ± 0.79	0.021
LDL-cholesterol, mmol/l (mean ± SD)	2.96 ± 1.0	2.07 ± 0.68	0.009
CB pre-dilatation in the side branch, n (%)	4 (44.4%)	32 (86.5%)	0.015
Absorb stent diameter, mm (mean ± SD)	2.94 ± 0.46	3.14 ± 0.35	0.243
Absorb stent diameter ≤2.5 mm, n (%)	4 (44.4%)	5 (13.5%)	0.048
IVUS in the MB and in the SB prior to PCI	8 (88.9%)	34 (91.9%)	0.595
IVUS in the MB and in the SB following PCI	5 (55.6%)	35 (94.6%)	0.009
OCT in the SB following PCI	9 (100%)	33 (89.2%)	0.405
OCT in the MB following PCI	9 (100%)	33 (89.2%)	0.405

3. Discussion

The role of percutaneous coronary intervention (PCI) in treating left main (LM) coronary artery lesions has developed significantly on a global scale over the past two decades; and Latvian experience and research have been a notable contribution. During coronary angiography, left main coronary artery stenosis occurs in approximately 4–8 % of the patients with stable exertional angina (1-5) and in 12 % of the patients with acute coronary syndrome (6). Compared to medication alone, treatment of LM lesions percutaneously or by coronary artery bypass grafting significantly increases the chances of survival (7). Failure to treat LM lesions as well as development of LM stent thrombosis and restenosis may result in highly dangerous clinical situations such as severe left ventricle dysfunction or sudden death. This is due to the relatively large amount of myocardial blood supply provided by LM: up to 75 % of the left ventricular myocardium, which makes these patients a particularly high-risk group. Available randomized-control studies and meta-analyses of PCI with DES vs. CABG in patients with LM lesions show equivalent and safe results across 5 years in terms of death, MI and stroke, especially in patients with simple and moderately complex vascular anatomy, and today, except for certain clinical situations, PCI is recognized as a revascularization method equivalent to CABG for patients with LM lesions (8).

In the global context, Latvian interventional cardiologists have been among the first to embark on percutaneous treatment of unprotected LM and lay the foundation for research development by creating patient registries and conducting clinical research for evidence-based development. By reducing neointimal proliferation following injury of the vessel wall, DES significantly reduces the incidence of restenosis and increases MACE-free survival compared to BMS in patients with non-complex lesions and stable exertional angina. However, back in 2007 there were yet no randomized data reflecting the use of DES for repairing LM lesions. Not only in the context of Latvia, but also globally, the first randomized study comparing the then available first-generation DES vs. BMS for treating unprotected LM lesions in stable exertional angina patients was conducted at the Latvian Center of Cardiology and published in 2007 (9, 11). By that time, other studies had also demonstrated IVUS to be a useful method for guiding treatment tactics in patients with LM lesions by allowing accurate vessel sizing and vascular wall structure assessment (12-14). In addition to the IVUS-guided procedure, a randomized study by the Latvian Center of Cardiology used a cutting balloon (CB) plaque modification and preparation technique prior to stent implantation. Until the study was published in 2007, no prospective studies analysing the use of CB in pre-stenting plaque preparation and its impact on short- and long-term outcomes were available. There was also no certainty about which stent (DES or BMS) to use for lesions

with IVUS confirmed good lumen size after lesion preparation. Although such stents are no longer used today, our study (9, 10) at the time concerned was based on first-generation paclitaxel-coated DES or PES, as was the well-known SYNTAX study, the 10-year results of which have recently been published (15-17). In our study, all the outcome types including death, myocardial infarction and TLR in the 6-month follow-up (with death at 2 %, MI at 5 %, and TLR at 1 %) were equivalent or better than those of the 1-year follow-up of the SYNTAX study (with death at 4.2 %, MI at 4.3 %, revascularization at 12 %). Moreover, the outcomes in the long-term 3-year follow-up of our study (with death at 3 %, MI 5 %, and TLR at 3 %) were convincingly better than the overall outcomes in the SYNTAX long-term 5-year follow-up (with death at 12.8 %, MI at 8.2 %, and TVR at 26.7 %). Though this is certainly not intended as a direct comparison of the studies, nor was there IVUS-guided treatment for many of the patients in the SYNTAX study, it can still be implicitly concluded that IVUS-guided LM PCI with CB lesion preparation prior to stenting is a safe and effective interventional tactic. Today, only DES are used in the PCI treatment of LM lesions, their superiority having been convincingly demonstrated.(18, 19). The data of our study in this area were among the first to demonstrate the superiority of PES to BMS in the PCI treatment of LM lesions, showing that the primary outcomes (MACE) of all types of death, myocardial infarction and TLR were lower in the PES group both in the 6-month follow-up (7 % PES vs. 15 % BMS, $p = 0.054$) and in the 3-year follow-up (7 % PES vs. 18 % BMS, respectively, $p = 0.011$). The advantage of PES over BMS was mainly related to the difference in the TLR rates between the two groups in the 6-month (1 % PES vs. 8 % BMS, $p = 0.014$) and the 3-year follow-up (3 % PES vs. 10 % BMS, $p = 0.038$). Analysis of the IVUS data also demonstrated the superiority of PES over BMS with regard to large size LM MLD, late loss in MLA and neointimal volume in both the 6-month (mean late loss of MLD (in mm) 0.22 vs. 0.60, $p = <0.001$ and mean late loss of MLD (in mm²) 1.07 vs. 2.70, $p = <0.001$) and in the 3-year follow-up (mean late loss in MLD (in mm) 0.2 vs. 0.5, $p = <0.001$ and mean late loss in MLA (in mm²) 1.1 vs. 3.4, $p = <0.001$). As nowadays only DES are used for treating LM lesions, the study at the time of its publication was a sizable contribution to research and clinical practice, including development of bifurcation techniques.

Currently, increasing importance is attached to registry data in the assessment of clinical events, since in comparison with randomized controlled trials with careful selection of patient groups that are as nearly as possible homogeneous, the number of patients sourced by the registries is often higher and the data reflect “real-world” situations and outcomes. The existence of registries in individual medical centres allows regular self-monitoring for efficacy. In Latvia, too, since January 2002 there has been a functioning Registry of unprotected LM PCIs that has sourced the data for this study, targeting “real-world” data from Latvia and reflecting the diversity, specificity, and clinical outcomes of interventional

treatment of LM in actual clinical practice in patients who have undergone LM interventional treatment at the Latvian Center of Cardiology. Data analysis has resulted in presenting clinical and angiographic baseline data that are similar to the data in other large LM registries (18), thus demonstrating that our LM lesion population does not significantly differ from those of other countries and that the data are comparable. An in-depth analysis of our Registry data showed that patients with acute coronary syndrome had a higher risk of cardiovascular death (less than 1 year of survival 92.2 % vs. 97.7 %, $p = 0.0001$, respectively) and a higher MACE rate (cardiovascular death, TLR, myocardial infarction, stent thrombosis 46.1 % vs. 25.2 %, $p = <0001$, respectively) in the 1-year follow-up compared to patients with stable exertional angina, indicating that acute coronary syndrome is associated with a higher cardiovascular death and MACE risk in a 1-year perspective in LM post-PCI subjects. Similarly, multivariate regression analysis of the DELTA-2 Registry indicated that the patient's acute condition was a risk factor for the primary endpoints of death, MI, and stroke during the median follow-up time of 501 days (19). As in other large registries and studies, most patients, when entered into our Registry, were diagnosed with a distal LM or LM bifurcation lesion (LCC Registry 61.6 %, DELTA-2 Registry 84.6 %, SYNTAX study 64.1 %, NOBLE study 81 %, respectively); therefore, it is essential to analyse the efficacy and safety of bifurcation PCI. In our Registry, repair of a bifurcation with 2 stents was associated with worse one-year clinical outcomes in the 1-year follow-up compared to the single stent PCI technique, with higher mortality (one year survival 96.6 % vs. 90.2 %, $p = 0.017$), a higher TLR rate (one-year survival without TLR 96.2 % vs. 86.3 %, $p = 0.0001$) and MACE incidence (one-year MACE-free survival 92.8 % vs. 76.5 %, $p = 0.0001$) in the 1-year follow up. It should be noted that the most common 2-stent technique was the “crush” technique, which was performed in 47.1 % of all the 2-stent procedures. In general, our Registry data strongly demonstrate superiority of the single stent bifurcation repair technique over the 2-stent technique in the 1-year clinical follow-up of patients after percutaneous coronary intervention in the left main coronary artery.

Although several studies and analysis of our Registry results have conclusive data on the superiority of the single stent technique in repairing LM and also bifurcation lesions, there may be some anatomical variations of bifurcations where the 2-stent technique may not be avoided. These are “true” bifurcation lesions with significant lesions presenting in both branches, and they constitute approximately one-half to two-thirds of all LM bifurcation lesions; for example, in our Registry 40.1 % of the patients were noted to have “true” bifurcation lesions, while the total incidence of bifurcation lesions was 61.1 %. In turn, the published Delta-2 Registry data show the percentage of “true” bifurcation lesions to be 39.3 %, whereas the overall incidence of bifurcation lesions is 84.6 %. Since LM bifurcations often have a T-shaped angle, the recommended technique in these cases is the 2-stent technique or the T and protrusion (TAP)

technique (20). However, LM bifurcations have other types of anatomical variations that require the use of other 2-stent technique types, from which the “DK crush” technique lately appears to be among the most frequently recommended (21). Over the past years, multiple Registry data have demonstrated PCI to be a useful repair technique for LM bifurcation lesion at medical centres with appropriate experience in “real-world” situations. However, bifurcation lesion PCIs are still associated with worse clinical outcomes than the PCIs performed in the LM ostium or the LM body (19, 22). Therefore, it is essential to keep investigating for the best and safest technique for treating true LM bifurcation lesions.

The pilot study of the LM DES-BDS strategy developed an innovative 2-stent PCI technique for treating bifurcation lesions by implanting a newest generation everolimus-eluting DES (*Synergy stent, Boston Scientific Corp.*) in the main branch and an everolimus-eluting BDS (Absorb BVS, Abbott Vascular) in the side branch. The procedure was performed using the Mini-crush or the T-stent 2-stent implantation technique. Despite the relatively thicker BDS struts (150 μm) compared to the newer generation DES (e.g., 74 μm for Synergy), the choice of this technique is based on internationally accepted guidelines recommending to leave as little metal residue as possible in the coronary artery when treating bifurcation lesions (21). The technique presumes complete biodegradation of the BDS within 3–4 years after it has performed its function of correcting the stricture in the side branch (23), leaving no residual metallic material. Thus, the side branch regains its physiological functions and natural vascular bed and becomes more accessible for subsequent side branch PCI as appropriate, which is often no longer the case after applying the traditional 2-stent techniques.

In the 1-year follow up of the study there were no fatalities (0 %), the other outcomes including one stent thrombosis (2.2 %), one myocardial infarction (2.2 %), and 15.2 % of reported TLR with a total of 15.2 % MACE (all-cause death, cardiovascular death, myocardial infarction, stent thrombosis, TLR). Similar results were seen in the 4-year clinical follow-up (death 0 %, stent thrombosis 2.2 %, MI 2.2 %, TLR 19.6 %, respectively) with 19.6 % MACE cases. Both in the 1-year and 4-year follow-up the DES-BDS strategy was demonstrated to be a safe approach with no associated fatalities; notably, however, such fatalities have been reported in the largest recently published randomized 2-stent technique DKCRUSH-V study, which also included patients with true LM bifurcation lesions (all-cause death 2.9 %, cardiovascular death 1.2 %). On the other hand, as regards the technical aspects of the new strategy, TLR and target artery myocardial infarction, which should apply to all the infarctions established in the study, was observed more frequently in our study than in the 2-stent technique group of the DKCRUSH-V study (with TLR 5.0 % and target artery myocardial infarction 0.4 %, respectively). It should be noted,

however, that in the provisional stenting group of the DKCRUSH-V study myocardial infarction of the target artery appeared to be slightly more frequent than in our study (2.9 %, respectively). Though direct comparison of these studies is hardly possible, it may, however, either directly or indirectly point at shortcomings in our strategy which could be with time overcome. This should be especially relevant when considering that in our study one of the myocardial infarctions of the target artery was due to BDS thrombosis time after time associated with the BDS used in the study, and the risk could be significantly reduced by using a newer generation BDS. Our study did not establish statistically significant superiority between the two 2-stent implantation techniques (Mini-Crush vs. T-stent) in the 1-year and the 4-year follow-up. However, when analysing CB pre-dilatation for atherosclerotic plaque modification in a side branch, the 1-year follow-up study convincingly demonstrated that the group of patients who underwent CB pre-dilatation in the SB had statistically significantly fewer TLRs than the group without CB pre-dilatation in the SB (5.6 % vs. 50 %, respectively, $p = 0.003$); a similar observation stands also for the 4-year follow-up study (11.1 % vs. 50 %, respectively, $p = 0.015$). Evaluation of a LM lesion merely angiographically may be difficult and inaccurate, especially if the lesion is highly calcified or involves a bifurcation, since there may be no unbiased data for evaluating the reference size, and bifurcation lesions may be two-dimensionally more difficult to evaluate due to complex anatomy. Incorrect assessment of the extent and anatomy of the calcification may increase the risk of inadequate lesion preparation prior to stent implantation and, consequently, of stent under-expansion. Stent under-expansion, in turn, is associated with a higher risk of recurrent revascularization and stent thrombosis (24). IVUS-guided LM PCI is associated with reduced risk of adverse events and mortality (25). Similarly, to other studies (26, 27), our study once again demonstrated the importance of IVUS visual diagnostics during LM PCI, by noting that post-procedural IVUS had been less frequently used in the group with TLR in the follow-up period (55.6 % vs. 94.6 %, respectively, $p = 0.009$). The technical and angiographic aspects of our research are still waiting for further in-depths analysis, which is going to follow, though in the framework of a different study.

Generally, this study found PCI to be a safe strategy for treating unprotected LM true bifurcation lesions with bioabsorbable polymer coated platinum-chromium coronary stents (Synergy) in the LM-LAD and bioabsorbable scaffolds (Absorb) in the LCx artery using a 2-stent technique (Mini-crush or T-stent). The importance of CB and IVUS during the procedure was strongly demonstrated. The small number of patients and absence of randomization for comparison with other bifurcation techniques is noted as a limitation of the pilot study analysis. The purpose of this pilot study, however, was to demonstrate the safety of the approach for designing a further randomized study covering larger patient populations. The safety of the method was also demonstrated in the 4-year

follow-up despite the withdrawal of the applied BDS from use in clinical practice due to a higher incidence of long-term clinical events (8). Further studies require a larger patient population and comparison of the method with another 2-stent technique after patient randomization, as well as use of a newer generation BDS and adherence to the principles of careful vascular bed preparation under IVUS control, appropriate sizing of the DES and the bioabsorbable scaffold, and accurate post-dilatation with final result optimization under OCT control.

Percutaneous coronary intervention of the LM coronary artery with the use of DES or other drug-coated bioabsorbable scaffolds represents a safe and effective treatment in the immediate and long-term perspective. The use of imaging and other advanced coronary angioplasty devices, such as IVUS diagnostics for PCI guidance and CB prior to stent implantation, provides excellent clinical results.

4. Conclusions

1. A. IVUS-guided percutaneous coronary intervention in the LM coronary artery with pre-procedural preparation of lesions with a CB is a safe and effective tactic.

1. B. In both the short-term 6-month and long-term 3-year follow-up, PES appeared superior to BMS in the IVUS analysis of large diameter LM coronary arteries, as well as in the clinical comparison of TLR and MACE rates.

2. A. Acute coronary syndrome is associated with a higher risk of cardiovascular death and MACE in the 1-year follow-up of patients after percutaneous coronary intervention in the LM coronary artery.

2. B. The single stent technique proved superior to the 2-stent technique in the 1-year clinical follow-up of patients after percutaneous coronary intervention in the LM coronary artery.

3.A Unprotected LM true bifurcation lesion treatment with an everolimus-eluting platinum-chromium coronary stent (Synergy) in the LM/LAD branch and a bioabsorbable scaffold (Absorb) in the LCx ostium using a 2-stent implantation technique (Mini-crush or T-stent) is a safe approach.

3.B The Mini-crush and the T-stent implantation techniques do not show significant advantages one over the other in the 1-year and the 4-year follow up.

Izmantotās literatūras saraksts (References)

1. Tamburino C. Left Main Coronary Artery Disease. A Practical Guide for the Interventional Cardiologist. Compostudio, Cernusco s/N (Milan), Italy: Springer-Verlag 2009 28.12.2009.
2. Taylor HA, Deumite NJ, Chaitman BR, Davis KB, Killip T, Rogers WJ. Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation*. 1989; 79(6):1171-9.
3. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, 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 Heart J*. 2014; 35(37):2541-619.
4. Proudfit WL, Shirey EK, Sones FM, Jr. Distribution of arterial lesions demonstrated by selective cinecoronary arteriography. *Circulation*. 1967; 36(1):54-62.
5. El-Menyar AA, Al Suwaidi J, Holmes DR, Jr. Left main coronary artery stenosis: state-of-the-art. *Current problems in cardiology*. 2007; 32(3):103-93.
6. D'Ascenzo F, Presutti DG, Picardi E, Moretti C, Omedè P, Sciuto F, et al. Prevalence and non-invasive predictors of left main or three-vessel coronary disease: evidence from a collaborative international meta-analysis including 22 740 patients. *Heart*. 2012; 98(12):914-9.
7. Bittl JA, He Y, Jacobs AK, Yancy CW, Normand SL. Bayesian methods affirm the use of percutaneous coronary intervention to improve survival in patients with unprotected left main coronary artery disease. *Circulation*. 2013; 127(22):2177-85.
8. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40(2):87-165.
9. Erglis A, Narbutė I, Kumsars I, Jegere S, Mintale I, Zakke I, et al. A randomized comparison of paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents for treatment of unprotected left main coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(6):491-7.
10. Narbutė I, Jegere S, Kumsars I, Mintale I, Zakke I, Bumeistere K, et al. Are paclitaxel-eluting stents better in unprotected left main coronary artery disease? Three-year clinical and intravascular imaging results from a randomized study. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2011; 47(10):536-43.

11. Stone GW, Moses JW, Leon MB. Left main drug-eluting stents: natural progression or a bridge too far? *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(6):498-500.
12. Park SJ, Hong MK, Lee CW, Kim JJ, Song JK, Kang DH, et al. Elective stenting of unprotected left main coronary artery stenosis: effect of debulking before stenting and intravascular ultrasound guidance. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38(4):1054-60.
13. Fassa AA, Wagatsuma K, Higano ST, Mathew V, Barsness GW, Lennon RJ, et al. Intravascular ultrasound-guided treatment for angiographically indeterminate left main coronary artery disease: a long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(2):204-11.
14. Abizaid AS, Mintz GS, Abizaid A, Mehran R, Lansky AJ, Pichard AD, et al. One-year follow-up after intravascular ultrasound assessment of moderate left main coronary artery disease in patients with ambiguous angiograms. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34(3):707-15.
15. Thuijs D, Kappetein AP, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *Lancet.* 2019; 394(10206):1325-34.
16. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation.* 2010; 121(24):2645-53.
17. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *Circulation.* 2014; 129(23):2388-94.
18. Chieffo A, Meliga E, Latib A, Park SJ, Onuma Y, Capranzano P, et al. Drug-eluting stent for left main coronary artery disease. The DELTA registry: a multicenter registry evaluating percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for left main treatment. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012; 5(7):718-27.
19. Chieffo A, Tanaka A, Giustino G, Briede I, Sawaya FJ, Daemen J, et al. The DELTA 2 Registry: A Multicenter Registry Evaluating Percutaneous Coronary Intervention With New-Generation Drug-Eluting Stents in Patients With Obstructive Left Main Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017; 10(23):2401-10.
20. Lassen JF, Holm NR, Banning A, Burzotta F, Lefevre T, Chieffo A, et al. Percutaneous coronary intervention for coronary bifurcation disease: 11th

- consensus document from the European Bifurcation Club. *EuroIntervention*. 2016; 12(1):38-46.
21. Burzotta F, Lassen JF, Banning AP, Lefèvre T, Hildick-Smith D, Chieffo A, et al. Percutaneous coronary intervention in left main coronary artery disease: the 13th consensus document from the European Bifurcation Club. *EuroIntervention*. 2018; 14(1):112-20.
 22. Naganuma T, Chieffo A, Meliga E, Capodanno D, Park SJ, Onuma Y, et al. Long-term clinical outcomes after percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for ostial/midshaft lesions in unprotected left main coronary artery from the DELTA registry: a multicenter registry evaluating percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for left main treatment. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014; 7(4):354-61.
 23. Cheng Y, Ferrone M, Wang Q, Perkins LEL, McGregor J, Redfors B, et al. Impact of Coronary Atherosclerosis on Bioresorbable Vascular Scaffold Resorption and Vessel Wall Integration. *JACC Basic to translational science*. 2020; 5(6):619-29.
 24. Nerlekar N, Cheshire CJ, Verma KP, Ihsdayhid AR, McCormick LM, Cameron JD, et al. Intravascular ultrasound guidance improves clinical outcomes during implantation of both first- and second-generation drug-eluting stents: a meta-analysis. *EuroIntervention*. 2017; 12(13):1632-42.
 25. Case BC, Yerasi C, Forrestal BJ, Shlofmitz E, Garcia-Garcia HM, Mintz GS, et al. Intravascular ultrasound guidance in the evaluation and treatment of left main coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2021; 325:168-75.
 26. Tan Q, Wang Q, Liu D, Zhang S, Zhang Y, Li Y. Intravascular ultrasound-guided unprotected left main coronary artery stenting in the elderly. *Saudi medical journal*. 2015; 36(5):549-53.
 27. Liu XM, Yang ZM, Liu XK, Zhang Q, Liu CQ, Han QL, et al. Intravascular ultrasound-guided drug-eluting stent implantation for patients with unprotected left main coronary artery lesions: A single-center randomized trial. *Anatolian journal of cardiology*. 2019; 21(2):83-90.

