



**LATVIJAS
UNIVERSITĀTE**

**Promocijas darba
kopsavilkums**

**Summary
of Doctoral Thesis**

Sanda Jēgere

**INVAZĪVĀS ATTĒLDIAGNOSTIKAS
UN FUNKCIONĀLĀS IZMEKLĒŠANAS
IESPĒJAS MŪSDIENĪGAI KORONĀRO
ARTĒRIJU ATEROSKLEROTISKU BOJĀJUMU
DIAGNOSTIKAI UN ĀRSTĒŠANAI**

**INTRAVASCULAR IMAGING AND FUNCTIONAL
ASSESSMENT OF ATHEROSCLEROTIC LESIONS FOR
THE MODERN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF
CORONARY ARTERY DISEASE**

Rīga 2022



**LATVIJAS
UNIVERSITĀTE**
MEDICĪNAS FAKULTĀTE

Sanda Jēgere

**INVAZĪVĀS ATTĒLDIAGNOSTIKAS
UN FUNKCIONĀLĀS IZMEKLĒŠANAS
IESPĒJAS MŪSDIENĪGAI KORONĀRO
ARTĒRIJU ATEROSKLEROTISKU BOJĀJUMU
DIAGNOSTIKAI UN ĀRSTĒŠANAI**

PROMOCIJAS DARBA KOPSAVILKUMS

Doktora grāda iegūšanai medicīnas nozarē
Apakšnozare: internā medicīna

Rīga 2022

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Universitātes Kardioloģijas un reģeneratīvās medicīnas institūtā, Medicīnas fakultātē, Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcā laika posmā no 2006. gada līdz 2021. gadam.

Darbs sastāv no ievada, 4 nodaļām, nobeiguma, literatūras saraksta, 2 pielikumiem.

Darba forma: disertācija medicīnas nozarē, internās medicīnas apakšnozarē

Darba zinātniskais vadītājs: profesors *Dr. med.* **Andrejs Ērglis**

Darba recenzenti:

- 1) **Valdis Folkmanis**, *Dr. med.*, profesors, Latvijas Universitāte;
- 2) **Mārtiņš Kalējs**, *Dr. med.*, docents, Rīgas Stradiņa Universitāte;
- 3) **Jacek Legutko**, *Dr. med.*, profesors, Jagiellonian University Medical College.

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

© Sanda Jēgere, 2022

ISBN 978-9934-18-797-1

ISBN 978-9934-18-798-8 (PDF)

Anotācija

Ievads. Koronārā angiogrāfija tiek uzskatīta par “zelta standartu” koronāro artēriju slimības diagnostikā, tomēr aterosklerozes anatomiju un funkcionālo nozīmīgumu precīzāk iespējams novērtēt ar papildus invazīvām metodēm – intravaskulāro ultraskaņu (IVUS) un tās radiofrekvences modalitātēm (VH-IVUS un iMAP), optisko koherences tomogrāfiju (OCT) un frakcionēto plūsmas rezervi (FFR), kā arī neinvazīvām metodēm – ar matemātiskiem algoritmiem aprēķinātu FFR, izmantojot datortomogrāfijas (DT) datus (FFR_{CT}).

Darba mērķis. Izvērtēt invazīvo un neinvazīvo diagnostikas metožu lomu dažādas morfoloģijas aterosklerotisko bojājumu identifikācijā, morfoloģiskā, kvantitatīvā un funkcionālā novērtējumā, perkutānas koronāras intervences vadībā un rezultāta prognozēšanā, kā arī ilgtermiņa efektivitātes novērtēšanā.

Darba metodes. Darba pamatā ir trīs klīniski pētījumi, iekļaujot 296 pacientus, kuriem Latvijas Kardioloģijas centrā veikti intravaskulārās attēldiagnostikas izmeklējumi (koronārā angiogrāfija, kvantitatīvā koronārā angiogrāfija (QCA), IVUS, iMAP, VH-IVUS, OCT, FFR) vai neinvazīva DT angiogrāfija un FFR_{CT} sarežģītos koronāros bojājumos.

Darba rezultāti. Pirms intervences QCA un OCT uzrādīja statistiski nozīmīgi mazāku artērijas lūmena diametru nekā IVUS ($p < 0,001$). Starp IVUS un OCT pastāvēja laba iekšējā saskaņotība kalcificētas pangas proporcijas novērtējumā. Kalcificētas pangas sekmīgu modifikāciju prognozēja griezošā balona izmantošana salīdzinājumā ar rievjošo balonu, īsāks modificējošā balona garums, lielāka kalcifikācijas proporcija OCT, IVUS un iMAP, kā arī mazāks attālums no lūmena virsmas līdz kalcifikācijai. Nepilnīgu stenta ekspansiju prognozēja mazāks minimālais lūmena diametrs, laukums un to akūtais ieguvums, kā arī vidējais references diametrs IVUS un OCT, lielāka vidējā kalcifikācijas proporcija iMAP. Mediānā 285,0 dienu [IQR = 263,5 – 309,0] apsekošanas perioda laikā 8,6 % pacientu novēroja nelabvēlīgus kardiovaskulārus notikumus, kuru attīstībā saistību ar intravaskulāriem parametriem nenovēroja. Apsekošanas periodā IVUS biežāk nekā OCT identificēja nepārklātas stenta stratas ($p = 0,021$). Kreisās koronārās artērijas bifurkāciju bojājumos FFR_{CT} uzrādīja augstāku diagnostisko precizitāti salīdzinājumā ar DT angiogrāfiju, identificējot išēmiju (FFR $\leq 0,80$).

Secinājumi. IVUS un OCT sniegtā informācija par koronāro aterosklerozi ir savstarpēji komplementāra un pārāka nekā koronārā angiogrāfija un QCA. IVUS sevi ir pierādījusi kā references un izvēles metodi, plānojot un vadot perkutānu koronāru intervenci, bet stenta stratu endotelizācijas novērtējumā apsekošanā periodā pēc stenta implantācijas OCT ir pārākā nekā IVUS. Koronāro artēriju bojājumu funkcionālā novērtējumā, FFR_{CT} analīze ir piemērota bojājumu hemodinamiskās nozīmības novērtēšanā kreisās koronārās artērijas kopējā stumbrā, uzlabojot DT angiogrāfijas diagnostisko precizitāti.

Saturs

| | |
|---|----|
| Anotācija | 3 |
| Saturs..... | 4 |
| Izmantotie saīsinājumi..... | 5 |
| Vispārīgais darba raksturojums | 6 |
| Izvēlētas tēmas aktualitāte un novitāte | 6 |
| Darba mērķis | 7 |
| Darba uzdevumi..... | 7 |
| Darba hipotēze..... | 7 |
| Darba metodes | 7 |
| Promocijas darba rezultātu aprobācija..... | 8 |
| Darba struktūra un apjoms..... | 12 |
| 1. Promocijas darba konspektīvs izklāsts | 13 |
| 1.1. Pētījuma īss teorētiskais pamatojums | 13 |
| 1.2. Pētījumā izmantotās metodes | 14 |
| 1.2.1. Koronārā angiogrāfija un QCA protokols..... | 15 |
| 1.2.2. Datortomogrāfijas protokols | 15 |
| 1.2.3. Invazīvā FFR..... | 15 |
| 1.2.4. FFR _{CT} | 15 |
| 1.2.5. IVUS protokols..... | 15 |
| 1.2.6. OCT protokols..... | 17 |
| 1.2.7. Apsekošana un klīniskie iznākumi..... | 18 |
| 1.2.8. Statistiskā analīze | 19 |
| 1.3. Galvenie pētījuma rezultāti..... | 20 |
| 1.3.1. IVUS un OCT bifurkāciju PCI vadībā | 20 |
| 1.3.2. Vēlīnā vaskulārā atbilde pēc stenta implantācijas..... | 34 |
| 1.3.3. FFR _{CT} vs. FFR | 36 |
| 2. Diskusija..... | 38 |
| 2.1. Perkutānas koronārās intervences vadība | 38 |
| 2.2. Perkutānas koronārās intervences optimizācija | 42 |
| 2.3. Vēlīnās atbildes reakcijas pēc stenta implantācijas..... | 43 |
| 2.4. Kopējā stumbra funkcionālais novērtējums..... | 44 |
| 2.5. Pētījuma iespējami trūkumi | 45 |
| 3. Galvenie secinājumi | 46 |
| 4. Darba praktiskais pielietojums | 47 |
| Pateicības..... | 48 |
| Izmantotā literatūra (References) | 95 |

Izmantotie saīsinājumi

- BMS – parasts metāla stents (no angļu val. *bare metal stent*)
CB – griezošais balons (no angļu val. *cutting balloon*),
DES – ar zālēm pildīts stents (no angļu val. *drug eluting stent*)
DT – datortomogrāfija
EEM – ārējā elastīgā membrāna (no angļu val. *external elastic membrane*)
FFR – frakcionētā plūsmas rezerve (no angļu val. *fractional flow reserve*)
FFR_{CT} – ar matemātiskiem algoritmiem aprēķināta FFR, izmantojot DT datus
iMAP – intravaskulārās ultraskaņas audu raksturojums ar iMAP programmatūru
IQR – starpkvartiļu intervāls (no angļu val. *interquartile range*)
IVUS – intravaskulārā ultraskaņa
KAS – koronāro artēriju slimība
LM – kreisās koronārās artērijas kopējais stumbrs (no angļu val. *left main artery*)
MACE – nelabvēlīgi kardiāli notikumi (no angļu val. *major adverse cardiac events*)
Me – mediāna
MLD – minimālais lūmena diametrs
MLL – minimālais lūmena laukums
MSL – minimālais stenta laukums
OCT – optiskā koherences tomogrāfija (no angļu val. *optical coherence tomography*)
PCI – perkutāna koronāra intervence (no angļu val. *percutaneous coronary intervention*)
QCA – kvantitatīvā koronārā angiogrāfija (no angļu val. *quantitative coronary angiography*)
SAS – sirds un asinsvadu slimības
SB – rievojošais balons (no angļu val. *scoring balloon*)
SD – standartdeviācija
SDAA – stenta diametra artērijas (EEM diametra) attiecība
SExpI – stenta ekspansijas indekss (no angļu val. *stent expansion index*)
TI – ticamības intervāls
TLR – mērķa bojājuma atkārtota revaskularizāciju (no angļu val. *target lesions revascularization*)
VH, arī VH-IVUS – intravaskulārās ultraskaņas audu raksturojums ar virtuālo histoloģiju
vs. – pret (no latīņu val. *versus*)
%DS – procentuālā diametra stenoze
%NIV – neointimas tilpuma obstrukcija procentos (angļu val. *percent neointimal hyperplasia volume (obstruction)*)

Vispārīgais darba raksturojums

Izvēlētās tēmas aktualitāte un novitāte

Koronāro artēriju slimība (KAS) ir hroniska, visbiežāk progresējoša aterosklerozes izraisīta slimība. Tās gaitu – progresiju, stabilizāciju vai regresiju – ietekmē dzīvesveids, medikamentozā terapija un optimāla revaskularizācija (perkutāna koronāra intervence, koronāro artēriju šuntēšanas operācija) (Knuuti, Wijns et al. 2020). Koronārā angiogrāfija tiek uzskatīta par “zelta standartu” KAS diagnostikā, sniedzot priekšstatu par koronāro artēriju anatomiju, anomālīgām, lūmena sašaurinājumiem, pierādot KAS un lemjot par turpmāko ārstēšanas stratēģiju, tai skaitā vadot perkutānu koronāru intervenci (PCI) (Garrone, Biondi-Zoccai et al. 2009). Tomēr koronārā angiogrāfija un kvantitatīvā koronārā angiogrāfija (QCA) nesniedz pietiekošu informāciju par aterosklerozes procesu artērijas sienā, kā arī aterosklerotiskās pangas spēju radīt išēmiju.

Attīstoties medicīnas tehnoloģijām aterosklerozes anatomiju un funkcionālo nozīmīgumu precīzāk iespējams novērtēt ar papildus invazīvām metodēm – intravaskulāro ultraskaņu (IVUS) un tās radiofrekvences modalitātēm (VH-IVUS un iMAP), optisko koherences tomogrāfiju (OCT), kvantitatīvo koronāro angiogrāfiju (QCA) un frakcionēto plūsmas rezervi (FFR), kā arī neinvazīvām metodēm – datortomogrāfijas (DT) angiogrāfijas izmeklējuma laikā, anatomiskās izmaiņas virtuālos matemātiskos modeļos kombinējot ar asins plūsmas mērījumiem (FFR_{CT}).

Šī darba unikalitāte ir gandrīz visu pieejamo attēldiagnostikas un funkcionālo izmeklējumu vienlaicīga izmantošana koronāro artēriju aterosklerozes novērtējumā. Izpētes mērķis bija bifurkāciju bojājumi, kuros atšķirībā no kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra bojājumiem intravaskulāro attēldiagnostikas metožu sistemātiska lietojuma pieredze literatūrā ir maz aprakstīta. Šajā pētījumā pirmo reizi aprakstīts kalcificētas pangas novērtējums ar visām darbā izmantotajām attēldiagnostikas metodēm. Šajā pētījumā izmantota jauna metodoloģija kalcificētas pangas modifikācijas rezultātu novērtējumā un identificēti sekmīgas pangas modifikācijas jeb kontrolēta šķēluma prognozējošie faktori, kuri līdz šim literatūrā nav aprakstīti. Tāpat ir salīdzinātas OCT un IVUS metodes stenta stratu līmeņa analīzē, kas literatūrā ir maz aprakstīta.

Šajā darbā pirmo reizi FFR_{CT} pielietojamība vērtēta kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra bojājumos, novērojot labu saskaņotību ar invazīvo FFR un uzlabojot datortomogrāfijas diagnostisko precizitāti hemodinamiski nozīmīgu stenožu identifikācijā.

Darba mērķis

Izvērtēt invazīvo un neinvazīvo diagnostikas metožu lomu dažādas morfoloģijas aterosklerotisko bojājumu identifikācijā, morfoloģiskā, kvantitatīvā un funkcionālā novērtējumā, perkutānas koronāras intervences vadībā un rezultāta prognozēšanā, kā arī ilgtermiņa efektivitātes novērtēšanā.

Darba uzdevumi

1. Analizēt invazīvo attēldiagnostikas metožu atšķirības perkutānas koronārās intervences vadīšanā, pirms intervences nosakot lūmena dimensijas kā references metodi izmantojot IVUS.
2. Novērtēt QCA, OCT, IVUS un tā radiofrekvences modalitāšu (iMAP, VH-IVUS) atšķirības vadot perkutānu koronāru intervenci stabilos koronāros bojājumos, pirms intervences novērtējot pangas morfoloģiju, t.sk., kalcifikāciju.
3. Identificēt invazīvo attēldiagnostikas metožu parametrus, kuri prognozē kalcificētas pangas sekmīgu modifikāciju.
4. Novērtēt IVUS un OCT kvantitatīvo un morfoloģisko parametru lomu nepilnīgas stenta ekspansijas prognozēšanā.
5. Salīdzināt QCA, IVUS un OCT lomu, novērtējot vēlīno vaskulāro atbildi pēc BMS vai DES implantācijas sarežģītos koronāros bojājumos.
6. Salīdzināt jaunas neinvazīvas metodes FFR_{CT} un DT angiogrāfijas diagnostisko precizitāti išēmiju izraisošu koronāro bojājumu noteikšanā, kā referenci izmantojot invazīvo FFR.

Darba hipotēze

Sistemātiska neinvazīvo un invazīvo attēldiagnostikas metožu lietošana anatomiskai un funkcionālai sarežģītu koronāro artēriju bojājumu novērtēšanai un intervences vadīšanai uzlabo revaskularizācijas tūlītējos un vēlīnos rezultātus.

Darba metodes

Darba pamatā ir trīs klīniski pētījumi, iekļaujot 296 pacientus, kuriem Latvijas Kardioloģijas centrā veiktas intravaskulārie attēldiagnostikas izmeklējumi (koronārā angiogrāfija, kvantitatīvā koronārā angiogrāfija (QCA), IVUS, iMAP, VH-IVUS, OCT, FFR) vai neinvazīva DT angiogrāfija un FFR_{CT} sarežģītos koronāros bojājumos.

Promocijas darba rezultātu aprobācija

1. **Jegere S.** Use of intravascular imaging in managing coronary artery disease (pp 88-101). In: Erglis A (ed), Dzerve V, **Jegere S**, Narbutė I, Briede I (2020). Cardiology in transition: Latvian experience. (pp 1-152) LAP Lambert Academic Publishing (2020-07-07). ISBN 978-6200505965
2. Trusinskis K, Lapsovs M, Paeglite S, Knoka E, Caunite L, Mazule M, Briede I, **Jegere S**, Kumsars I, Narbutė I, Konrade I, Erglis A, Lejnieks 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.
3. Krievins D, Zellans E, Latkovskis G, Kumsars I, **Jegere S**, Rumba R, Bruvere M, Zarins CK. Diagnosis of silent coronary ischemia with selective coronary revascularization might improve 2-year survival of patients with critical limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2021 Oct; 74(4):1261-1271. doi: 10.1016/j.jvs.2021.03.059. Epub 2021 Apr 24. PMID: 33905868.
4. Krievins D, Zellans E, Latkovskis G, Erglis A, Zvaigzne L, Kumsars I, Rumba R, Stradins P, **Jegere S**, Zarins CK. Pre-operative Diagnosis of Silent Coronary Ischaemia May Reduce Post-operative Death and Myocardial Infarction and Improve Survival of Patients Undergoing Lower Extremity Surgical Revascularisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020 Sep; 60(3):411-420. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.05.027. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32709470.
5. Krievins D, Zellans E, Latkovskis G, **Jegere S**, Kumsars I, Kaufmanis K, Erglis A, Zarins CK. Diagnosis and management of silent coronary ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2021 Feb; 73(2):533-541. doi: 10.1016/j.jvs.2020.06.045. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32623107.
6. Knoka E, Trusinskis K, Mazule M, Briede I, Crawford W, **Jegere S**, Kumsars I, Narbutė I, Sondore D, Lejnieks 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. Ihdahid AR, Norgaard BL, Gaur S, Leipsic J, Nerlekar N, Osawa K, Miyoshi T, Jensen JM, Kimura T, Shiomi H, Erglis A, **Jegere S**, Oldroyd KG, Botker HE, Seneviratne SK, Achenbach S, Ko BS. Prognostic Value and Risk Continuum of Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived from Coronary CT Angiography. *Radiology.* 2019 Aug; 292(2):343-351. doi: 10.1148/radiol.2019182264. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31184558.
8. Briede I, Narbutė 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 Interwencyjnej*. 2018; 14(2):144-148. doi: 10.5114/aic.2018.76405. Epub 2018 Jun 19. PubMed PMID: 30008766; PubMed Central PMCID: PMC6041844
9. Erglis A, **Jegere S**, Narbutė 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.
 10. **Jegere S**, Narbutė 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/wjcv.v6.i6.393. Review. PubMed PMID: 24976911; PubMed Central PMCID: PMC4072829.
 11. Conrotto F, Scacciatella P, D'Ascenzo F, Chieffo A, Latib A, Park SJ, Kim YH, Onuma Y, Capranzano P, **Jegere S**, Makkar R, Palacios I, Buszman P, Chakravarty T, Mehran R, Naber C, Margey R, Leon M, Moses J, Fajadet J, Lefèvre T, Morice MC, Erglis A, Tamburino C, Alfieri O, D'Amico M, Marra S, Serruys PW, Colombo A, Meliga E. Long-term outcomes of percutaneous coronary interventions or coronary artery bypass grafting for left main coronary artery disease in octogenarians (from a Drug-Eluting stent for Left Main Artery registry substudy). *Am J Cardiol*. 2014 Jun 15; 113(12):2007-12. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.03.044. Epub 2014 Apr 1. PubMed PMID: 24793677.
 12. Naganuma T, Chieffo A, Meliga E, Capodanno D, Park SJ, Onuma Y, Valgimigli M, **Jegere S**, Makkar RR, Palacios IF, Costopoulos C, Kim YH, Buszman PP, Chakravarty T, Sheiban I, Mehran R, Naber C, Margey R, Agnihotri A, Marra S, Capranzano P, Leon MB, Moses JW, Fajadet J, Lefevre T, Morice MC, Erglis A, Tamburino C, Alfieri O, Serruys PW, Colombo A. 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 Apr; 7(4):354-61. doi: 10.1016/j.jcin.2013.11.014. Epub 2014 Mar 14. PubMed PMID: 24630886.
 13. Naganuma T, Chieffo A, Meliga E, Capodanno D, Park SJ, Onuma Y, Valgimigli M, **Jegere S**, Makkar RR, Palacios IF, Costopoulos C, Kim YH, Buszman PP, Chakravarty T, Sheiban I, Mehran R, Naber C, Margey R, Agnihotri A, Marra S, Capranzano P, Leon MB, Moses JW, Fajadet J, Lefevre T, Morice MC, Erglis A, Tamburino C, Alfieri O, Serruys PW, Colombo A. Long-term clinical outcomes after percutaneous coronary intervention for ostial/mid-shaft lesions versus distal bifurcation lesions in unprotected left main coronary artery: the DELTA Registry (drug-eluting stent for left main coronary artery disease): a multicenter registry evaluating percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting

- for left main treatment. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013 Dec; 6(12):1242-9. doi: 10.1016/j.jcin.2013.08.005. PubMed PMID: 24355114.
14. Meliga E, De Benedictis M, Chieffo A, Latib A, Park SJ, Kim YH, Onuma Y, Capranzano P, **Jegere S**, Makkar R, Palacios I, Buszman P, Bande M, Chakravarty T, Mehran R, Naber C, Scrocca I, Margey R, Leon M, Moses J, Fajadet J, Lefèvre T, Morice MC, Erglis A, Tamburino C, Alfieri O, Conte MR, Serruys PW, Colombo A. Coronary artery bypass graft versus percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation for diabetic patients with unprotected left main coronary artery disease: the DELTA registry. *EuroIntervention.* 2013 Nov 22; 9(7):803-8. doi: 10.4244/EIJV9I7A133. PubMed PMID: 24280156.
 15. Chieffo A, Meliga E, Latib A, Park SJ, Onuma Y, Capranzano P, Valgimigli M, **Jegere S**, Makkar RR, Palacios IF, Kim YH, Buszman PE, Chakravarty T, Sheiban I, Mehran R, Naber C, 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. 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 Jul; 5(7):718-27. doi: 10.1016/j.jcin.2012.03.022. PubMed PMID: 22814776.
 16. Min JK, Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, **Jegere S**, Kim HS, Dunning AM, Defrance T, Lansky A, Leipsic J. Usefulness of noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms for intermediate stenoses confirmed by quantitative coronary angiography. *Am J Cardiol.* 2012 Oct 1; 110(7):971-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.05.033. Epub 2012 Jun 29. PubMed PMID: 22749390.
 17. Min JK, Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, **Jegere S**, Kim HS, Dunning A, Defrance T, Leipsic J. Effect of image quality on diagnostic accuracy of noninvasive fractional flow reserve: results from the prospective multicenter international DISCOVER-FLOW study. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2012 May-Jun; 6(3):191-9. doi: 10.1016/j.jcct.2012.04.010. Epub 2012 Apr 27. PubMed PMID: 22682261.
 18. 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.
 19. 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.

20. 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.
21. Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, **Jegere S**, Kim HS, Dunning A, DeFrance T, Lansky A, Leipsic J, Min JK. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 1; 58(19):1989-97. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.066. PubMed PMID: 22032711.
22. Niemelä M, Kervinen K, Erglis A, Holm NR, Maeng M, Christiansen EH, Kumsars I, **Jegere S**, Dombrovskis A, Gunnes P, Stavnes S, Steigen TK, Trovik T, Eskola M, Vikman S, Romppanen H, Mäkikallio T, Hansen KN, Thayssen P, Aberge L, Jensen LO, Hervold A, Airaksinen J, Pietilä M, Frobert O, Kellerth T, Ravkilde J, Aarøe J, Jensen JS, Helqvist S, Sjögren I, James S, Miettinen H, Lassen JF, Thuesen L; Nordic-Baltic PCI Study Group. Randomized comparison of final kissing balloon dilatation versus no final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting: the Nordic-Baltic Bifurcation Study III. *Circulation*. 2011 Jan 4; 123(1):79-86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.966879. Epub 2010 Dec 20. PubMed PMID: 21173348.
23. Narbutė I, **Jegere S**, Kumsars I, Juhneviča D, Knipse A, Erglis A. Real-life bifurcation – challenges and potential complications. *Interventional Cardiology* 2011; 6(2):145-9.
24. Erglis A, Narbutė 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. **Jegere S**, Narbutė I, Kumsars I, Mintale I, Zakke I, Juhneviča D, Tručinis 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.
26. Narbutė I, **Jegere S**, Kumsars I, Mintale I, Zakke I, Juhneviča D, Tručinis 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.
27. **Jegere S**, Narbutė 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
28. Erglis A, Narbutė 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.
 29. **Jegere S**, Koizumi, T; Yamasaki, M; Shimada, Y; Hassan, AHM; Yock, PG; Hauptmann, KE; Grube, E; Honda, G; Abizaid, A; Fitzgerald, PJ. Twelve-month intravascular ultrasound results from STEALTH-1: A randomized first in man trial of Biolimus A9 eluting stents. *Abstr. ACC 55th Annual Scientific Session, Innovation in Intervention: i2 Summit 2006.* March 11-14, 2006, Atlanta, USA. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(4), suppl. B: 39B-39B.
 30. **Jegere S**, Erglis A, Kumsars I, Narbutė 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.
 31. Kalnins U, Erglis A, Dinne I, Kumsars I, **Jegere S**. Clinical outcomes of silicon carbide coated stents in patients with coronary artery disease. *Med Sci Monit.* 2002 Feb; 8(2):PI16-20. PubMed PMID: 11859292.

Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā, tā apjoms ir 162 lpp. (bez pielikumiem). Darbs satur 51 tabulu, 57 attēlus un 2 pielikumus. Literatūras sarakstā minētas 195 atsauces, no kurām vecākā publicēta 1981. gadā un jaunākā 2021. gadā.

1. Promocijas darba konspektīvs izklāsts

1.1. Pētījuma īss teorētiskais pamatojums

Koronāro artēriju ateroskleroze ir galvenais KAS patoloģiskais substrāts, radot skābekļa nepietiekamību jeb išēmiju miokardā un atsevišķos gadījumos arī miokarda nekrozi jeb bojāeju (Knuuti, Wijns et al. 2020). Koronārās angiogrāfijas, kas tiek uzskatīta par “zelta standartu” KAS diagnostikā, un QCA trūkumus mūsdienās palīdz novērst jaunas invazīvas un neinvazīvas attēldiagnostikas un funkcionālās izmeklēšanas metodes. Senākās no tām ir intravaskulārā ultraskaņa (IVUS), kas ļauj vizualizēt artērijas sienas trīs slāņu struktūru un aterosklerozes veidošanos iekšējā slānī jeb intīmā (Yock, Linker et al. 1989), un frakcionētā plūsmas rezerve (FFR), kas ļauj novērtēt asins plūsmu koronārās artērijās un aterosklerozes izraisīto sašaurinājumu spēju izraisīt išēmiju jeb hemodinamisko nozīmību (Pijls, van Son et al. 1993). IVUS radiofrekvences modalitātes – virtuālās histoloģijas IVUS (VH-IVUS) un iMAP – ļauj veikt audu histoloģisko raksturojumu ar specifiskām datorprogrammām un krāsu kodēšanas kartēm (Garcia-Garcia, Gogas et al. 2011). Jaunāka un ar labāku izšķirtspēju apveltīta attēldiagnostikas metode ir optiskā koherences tomogrāfija (OCT), kas attēla iegūšanā izmanto nevis ultraskaņu, bet tuvējo infrasarkanā gaismu. Tomēr šai metodei ir zemāka penetrācijas spēja audos, kas apgrūtina dziļāku artērijas sienas slāņu un lielāka diametra artēriju novērtējumu (Koskinas, Ughi et al. 2016). Tāpēc invazīvo kardiologu saimē un zinātniskajā literatūrā nav viennozīmīga viedokļa par konkrētas metodes izvēli novērtējot aterosklerozi pirms intervences un to vadot. Turklāt šo metožu trūkumi ir pagarināts koronārās angiogrāfijas laiks, lielāka radiācijas deva un kontrastvielas patēriņš, kā arī nedaudz augstāks komplikāciju risks. Tādēļ mūsdienās arvien biežāk tiek meklētas neinvazīvas alternatīvas, piemēram, datortomogrāfijas (DT) angiogrāfija. Tās laikā var noteikt aterosklerotiskās izmaiņas artērijas sienā. Virtuālus matemātiskus DT modeļus kombinējot ar asins plūsmas mērījumiem, iespējams novērtēt stenožu hemodinamisko nozīmību (FFR_{CT}) (Zarins, Taylor et al. 2013).

Intravaskulārās attēldiagnostikas metodes Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Kardioloģijas centrā izmanto jau vairāk nekā 20 gadus (IVUS kopš 1997. gada, OCT kopš 2007. gada, IVUS radiofrekvences modalitātes VH-IVUS kopš 2007. gada un iMAP kopš 2009. gada). Neinvazīvās FFR_{CT} diagnostiskā precizitāte pirmo reizi pasaulē tika pārbaudīta 2009. gadā Latvijā, ciešā sadarbībā ar prof. Kristapu Zariņu un *HeartFlow, Inc* (Erglis, Jegere et al. 2010).

Šajā darbā tiek pētīta invazīvo un neinvazīvo diagnostikas metožu pielietojamība, līdzības un atšķirības aterosklerotiskā procesa sākotnējā novērtēšanā, PCI vadībā un rezultāta optimizācijā tūlīt pēc stenta implantācijas, kā arī PCI rezultāta – sekmīgas aterosklerotiskās pangas modifikācijas un

nepilnīgas stenta ekspansijas – prognozēšanā. Īpaša uzmanība šajā darbā pievērsta kalcificētiem bifurkāciju bojājumiem, kuru ārstēšanā izmantotas specifiskas aterosklerotiskās pangas modifikācijas metodes. Tāpat tiek skaidrots, kurai attēldiagnostikas metodei ir priekšrocības, analizējot vēlīno vaskulāro reakciju uz stenta implantāciju. Salīdzinājums veikts gan ar vēsturiski senāko QCA, gan jaunajām invazīvajām attēldiagnostikas metodēm savā starpā, kā arī neinvazīvos matemātiski izskaitļotos fracionētos plūsmas mērījumus salīdzinot ar invazīvas angiogrāfijas laikā veiktiem mērījumiem kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra bojājumos.

1.2. Pētījumā izmantotās metodes

Analizējamā izlasē iekļāva 296 pacientus, ar zināmu KAS un ieplānotu invazīvo koronarogrāfiju, kuras laikā veic invazīvus funkcionālus vai attēldiagnostikas izmeklējumus vai neinvazīvus funkcionālus un attēldiagnostikas izmeklējumus. Veiktajam novērojuma pētījumam bija trīs apakšpētījumi, kuri veikti ar ētikas komitejas atļauju un pacientu piekrišanu:

1. Intervences plānošana, vadība un optimizācija PCI laikā (IVUS un OCT bifurkāciju PCI laikā): prospektīvā, longitudinālā pētījumā iekļāvām 70 pacientus ar stabilu KAS un īstiem bifurkāciju bojājumiem, kur $> 50\%$ stenoze lokalizējās gan galvenajā (artērijas diametrs $\geq 2,5$ mm), gan sānu zarā (artērijas diametrs $\geq 2,0$ mm). Pacienti tika veikta PCI ar vai bez aterosklerotiskās pangas modifikācijas un otrās paaudzes ar zālēm pildīta stenta implantāciju.
2. Vaskulārās atbildes novērtēšana pēc PCI (Vēlīnā vaskulārā atbilde pēc stenta implantācijas): no Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Kardioloģijas centra PCI reģistra veicām retrospektīvu analīzi, atlasot 274 pacientus, kuriem IVUS kontrolē veikta intervence ar metāla stenta (BMS) vai ar zālēm pārklāta stenta (DES) implantāciju tādos sarežģītos koronāros bojājumos kā gari, kalcinēti bojājumi, hroniskas totālas oklūzijas, bifurkāciju bojājumi vai kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra bojājumi (LM). Pacientus iekļāvām pētījumā, ja vismaz 6 mēnešus pēc PCI tika veikta kontroles angiogrāfija un intravaskulārā attēldiagnostika.
3. Aterosklerotiskā bojājuma funkcionālā nozīmīguma novērtēšana pirms PCI (FFR_{CT} vs. FFR): neinvazīvo attēldiagnostikas metožu salīdzinājums ar invazīviem fracionētās plūsmas mērījumiem LM bojājumos. Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīcas Latvija Kardioloģijas centrā veicām viena centra šķērsriezuma pētījumu, kurā iekļāvām 22 pacientus.

1.2.1. Koronārā angiogrāfija un QCA protokols

Pirms invazīvās procedūras visi pacienti saņēma 100 mg aspirīna un 300 līdz 600 mg klopidogrela perorāli, duālo antitrombotisko terapiju turpinot vismaz 2 mēnešus pēc BMS un 12 mēnešus pēc DES implantācijas. Procedūra tika veikta izmantojot radiālo vai femorālo pieeju, izmantojot 6 vai 7 F vadītājkatetrus. Antikoagulācija tika nodrošināta ar 70 līdz 100 SV/kg heparīna intraarteriāli vai intravenozi. Angiogrāfijas attēli QCA analīzei, kā arī intravaskulārās attēldiagnostikas izmeklējumi tika iegūti pēc intrakoronāras nitroglicerīna (200 µg) ievades. QCA analīzi veicām ar datorprogrammatūru *QAngio XA* (versija 7.3, *Medis Medical Imaging System BV*, Leidene, Nīderlande), ar kuru iespējama bojājumu analīze taisnos segmentos, kā arī bifurkācijās. Optimālu stenta implantāciju (ekspansiju) definējām kā procentuālo diametra stenozi (%DS) < 10,0, bet suboptimālu kā %DS ≥ 20,0 (Watanabe, Morimoto et al. 2018).

1.2.2. Datortomogrāfijas protokols

Datortomogrāfijas (DT) angiogrāfiju veica ar 64 slāņu datortomogrāfiju (*Lightspeed VCT, GE Healthcare*, Milvoki, Viskonsīna, ASV). Par anatomiski obstruktīvu koronāro sirds slimību pēc DT angiogrāfijas datiem uzskatīja stenozi ≥ 50%.

1.2.3. Invazīvā FFR

Invazīvu selektīvu koronāro angiogrāfiju veica atbilstoši standarta protokolam. FFR mērījumi tika veikti, ja bija klīniskas indikācijas un bojājumi nebija lielāki par 90 %. Pēc intrakoronāras nitroglicerīna ievades pacientiem ievietoja spiediena stīgu (*PressureWire Certus, St. Jude Medical Systems*, Upsala, Zviedrija) koronārā artērijā aiz stenozes. Hiperēmijas nodrošināšanai pacienti saņēma intravenozi adenozīnu 140 µg/kg/min. Hemodinamiski nozīmīgas jeb išēmiju izraisošas stenozes definēja kā $FFR \leq 0,80$.

1.2.4. FFR_{CT}

FFR_{CT} analīzi veica zinātniskajā laboratorijā *HeartFlow, Inc.* (Redvudas pilsēta, Kalifornija, ASV). Hemodinamiski nozīmīgas jeb išēmiju izraisošas stenozes definīcijā izmantoja FFR_{CT} sliekšni ≤ 0,80.

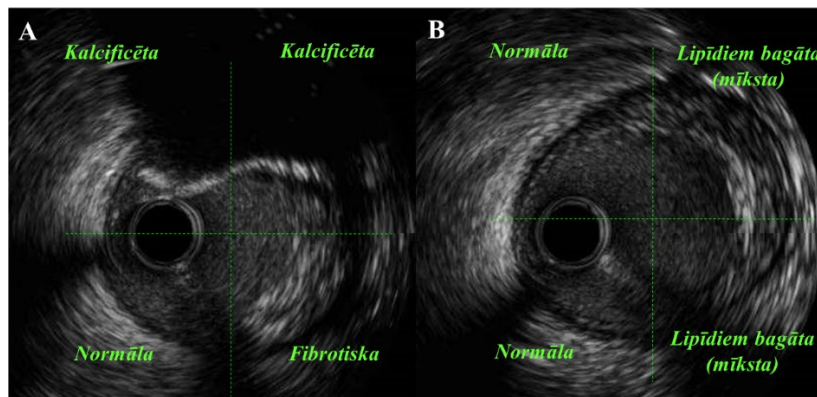
1.2.5. IVUS protokols

IVUS pierakstu veicām ar *Galaxy II* sistēmu (*Boston Scientific*, Frīmonta, ASV), izmantojot 40 MHz, Atlantis SR Pro IVUS katetru (*Boston Scientific*, Frīmonta, ASV). IVUS katetru angiogrāfijas kontrolē ievietojām vismaz 1 cm

zem bojājuma vai stenta distālā gala, automātiskā atvilkēj sistēma ar ātrumu 0,5 mm/s katetru atvilka līdz vadītājzondei. IVUS pēcapstrādes analīze tika veikta ar komerciāli pieejamu datorizētu planimetrijas programmu *QIvus Research Edition 3.1.12.0 (Medis medical imaging systems, Leidena, Nīderlande)* atbilstoši starptautiskām rekomendācijām (Mintz, Nissen et al. 2001).

Ar IVUS kvalitatīvi novērtējām sekojošus parametrus:

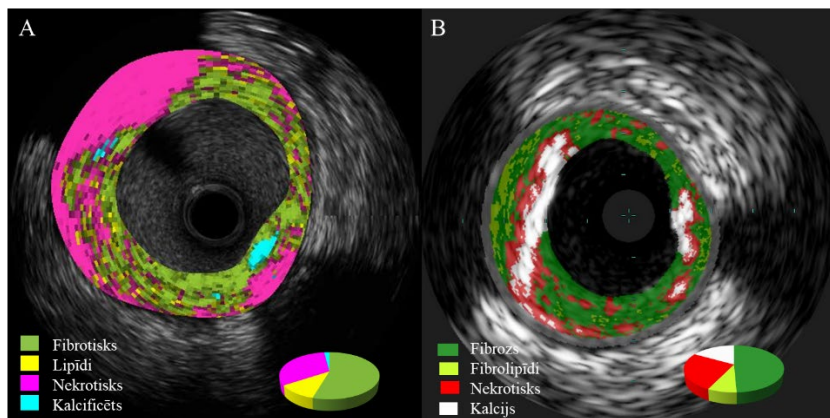
1. Pirms intervences veicām aterosklerotiskās pangas morfoloģisko analīzi, izmantojot kvadrantu sistēmu (skat. 1. attēlu).



1. attēls. Artērijas sienas morfoloģiskā analīze monohromā IVUS attēlā *IVUS attēls ar kalcificētu un fibrotisku pangu (A), ar normālu un lipīdiem bagātu pangu (B).* Latvijas Kardioloģijas centra arhīvs

2. Pēc procedūras novērtējām stenta izplešanos jeb ekspansiju. Absolūto stenta ekspansiju uzskatīja par optimālu, ja minimālais stenta laukums bija $> 5,5 \text{ mm}^2$ (neskaitot LM bojājumus). Relatīvo stenta ekspansiju raksturoja ar stenta ekspansijas indeksu, ko aprēķināja minimālo stenta laukumu, dalot ar vidējo references lūmena laukumu (vidējā vērtība no proksimālās un distālās references lūmena laukumu summas). Stenta ekspansiju uzskatījām par optimālu jeb pilnīgu, ja ekspansijas indekss bija $> 0,80$.
3. Pēc procedūras un apsekošanas laikā novērtējām stenta apozīciju. Nepilnīga stenta apozīcija jeb malapozīcija tika definēta kā vizuāli redzama stenta kontūras nepieguļošana artērijas sienas lūmena kontūrai, starp abām kontūrām vizualizējamas asinis.
4. Apsekošanas periodā novērtējām arī neointimas tilpuma obstrukciju procentos (% NIV), kas tika definēta kā neointimas hiperplāzijas tilpuma attiecība pret stenta tilpumu, kas reizināts ar 100, kā arī stenta stratu pārklājumu ar neointimu.

Melnbaltā jeb monohromā IVUS attēlā aterosklerotiskās pangas morfoloģija tika novērtēta arī ar radiofrekvences-IVUS modalitātēm – virtuālo histoloģiju (VH-IVUS) un iMAP analīzi (2. attēls).



2. attēls. Pangas morfoloģijas analīze ar iMAP un VH IVUS
Pangas morfoloģijas pēcapstrādes analīze ar iMAP (A) un virtuālo histoloģiju (B). Latvijas Kardioloģijas centra arhīvs, adaptēts no (Erglis, Jēgere et al. 2014, Jēgere, Spalva et al. 2016)

1.2.6. OCT protokols

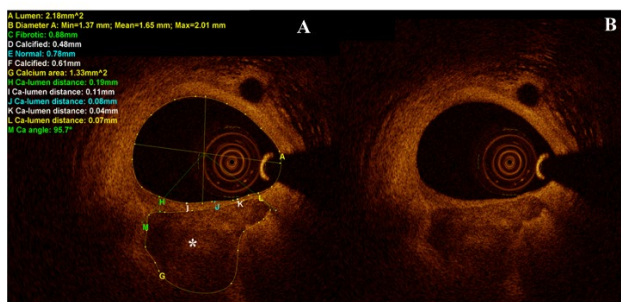
OCT pierakstu veicām ar OCT sistēmu (C7-XRTM, *OCT Imaging System, St. Jude Medical, Sentpola, Minesota, ASV*), izmantojot 2,7 F OCT katetru (C7 *DragonflyTM, St. Jude Medical, Sentpola, Minesota, ASV*). OCT mērījumi un pēcapstrādes analīze veikta ar OCT sistēmas datorprogrammatūru B.0.1, (*LightLab Imaging, Vestforda, Masačūsetsa, ASV*) visā interesējošajā segmentā (bojājums vai stents ar 5 mm proksimālo un distālo references zonu). Lūmena un stenta kontūras tika identificētas ik pēc 0,6 mm, bet bifurkācijas zonā ik pēc 0,2 mm, pēc sākotnēja attēlu kvalitātes (atlieku asinis lūmenā, artefakti, lūmena kontūra ārpus ekrāna) novērtējuma.

OCT datus izmantojām, lai izvērtētu šādus parametrus:

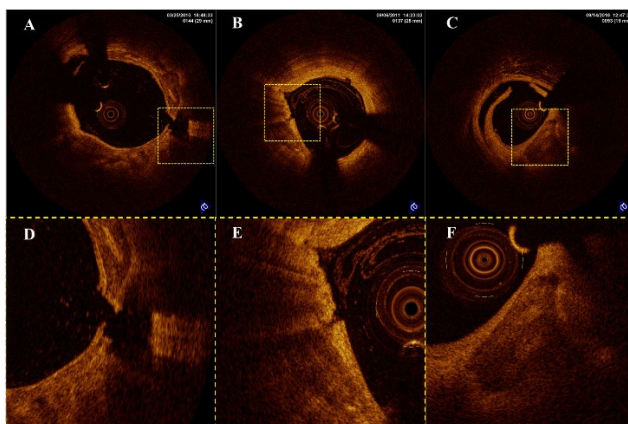
- Pangas morfoloģiju pirms intervences kvadrantos: normāla artērijas siena; fibrotiskas izmaiņas, kalcificēta panga; lipīdu infiltrācija.
- Relatīvo stenta ekspansiju jeb izplešanos uzskatījām par pilnīgu, ja ekspansijas indekss bija > 0,80. Absolūto stenta ekspansiju kā optimālu raksturoja minimālais stenta laukums > 4,5 mm² (neskaitot LM bojājumus).

Kalcificētas pangas analizē papildus tika veikti sekojoši mērījumi: kalcija-lūmena distance, kalcija arkas leņķis, kalcija laukums (3. attēls). Tika novērtētas arī kalcificētas pangas modifikācijas sekas: pilnīga pangas modifikācija tika definēta kā kalcificētas pangas bojājums no iekšējās līdz ārējai

robežai. Nepilnīga pangas modifikācija tika definēta kā šķērsbojājums, kurš iet no kalcificētās pangas iekšējās robežas, bet nesasniedz ārējo robežu (skat. 4. attēlu). Pēc intervences un apsekošanā tika novērtēts arī stenta stratu daudzums, apozīcija, pārklājums (Bezerra, Costa et al. 2009)



3. attēls. OCT šķērsriezuma attēls ar kalcificētās pangas mērījumiem
A – OCT attēls ar pangas mērījumiem, B – OCT attēls bez mērījumiem.



4. attēls. Kalcificētās pangas modifikācijas veidi OCT
OCT attēli ar kalcificētās pangas pilnīgu modifikāciju (A, D), daļēju modifikāciju (B, E) un bez šķēluma (C, F). Latvijas Kardioloģijas centra arhīvs.

1.2.7. Apsekošana un klīniskie iznākumi

Hospitalizācijas laikā, kā arī apsekošanas laikā tika savākta informācija par nāvi un nozīmīgiem kardiāliem nelabvēlīgiem notikumiem (MACE, angļu val. *major adverse cardiac events*), kuri tika definēti kā kardiāla nāve, ar procedūru nesaisīts miokarda infarkts, mērķa artērijas atkārtota revaskularizācija un noteikta stenta tromboze.

1.2.8. Statistiskā analīze

Datu statistiskā apstrāde tika veikta ar IBM SPSS programmas 26.0 versiju, MedCalc 19.1. versiju un R v4.0.3, izmantojot vispārpieņemtās aprakstošās un secinošās statistikas metodes. Par statistiski nozīmīgiem rezultātiem uzskatīja rezultātus ar p vērtību $<0,05$.

Kategoriskie jeb kvalitatīvie mainīgie tika raksturoti ar skaitu (N) un procentuālo proporciju (%), tika salīdzināti ar Pīrsona hī-kvadrāta (*Pearson Chi-Square χ^2*) testu vai Fišera (*Fisher's exact test*) precīzo testu. Nomināliem kategoriskiem datiem tika lietots Maknēmara (*McNemar's*) tests vai Kohrana Q (*Cochran's Q*) tests, *post-hoc* analīzei izmantojām *Dunn* testu ar *Bonferroni* korekciju.

Kvantitatīvie mainīgie tika aprakstīti ar mediānu (Me) un starpkvartīļu intervālu [IQR], minimālo – maksimālo vērtību, jo dati liekākā daļā neatbilda normālsadalījumam atbilstoši Šapiro-Vilka (*Shapiro-Wilk*) testu vai Kolmogorava-Smirnova (*Kolmogorov-Smirnov*) testu rezultātiem.

Kvantitatīvo mainīgo salīdzinājumi neatkarīgās paraugkopās tika veikti ar Manna-Vitneja (*Mann-Witney*) testu starp divām grupām un ar Kruskala-Valisa (*Kruskal-Wallis*) testu starp 3 grupām. Atkarīgās paraugkopās divu mainīgo salīdzinājumā tika izmantots Vilkoksona (*Wilcoxon*) tests, trīs mainīgo salīdzinājumā – Frīdmena (*Friedman*) tests, multiplu salīdzinājumu korekcijai izmantojot *post hoc* analīzi (attiecīgi *Bonferroni* vai *Dunn-Bonferroni*).

Viens no pētījuma uzdevumiem bija novērtēt parametrus, kas noteikti ar dažādām metodēm – FFR_{CT}, FFR, QCA, IVUS un OCT. Šim nolūkam izmantojām Blanda un Altmaņa analīzi (*Bland-Altman plot*), salīdzinot divu mērījumu sēriju starpību vidējās vērtības, izmantojot invazīvo FFR un IVUS kā references, kā arī iekšējās saskaņotības analīzi. Lai pārbaudītu saskaņotību starp diviem kategoriskiem mainīgiem, izmantojām Kohena Kappa (*Cohen's Kappa*) koeficientu. Starp trim un vairāk kategoriskiem mainīgiem, izmantojām Kronbaha alfa koeficientu. Saistību starp pazīmēm vērtējām arī ar Spīrmena (*Spearman's correlation coefficients*) korelāciju analīzi.

Faktoriālo (neatkarīgo) parametru saistību ar rezultatīviem (atkarīgiem) parametriem novērtējām ar vienfaktoru un lielākās izlasēs daudzfaktoru regresiju.

Diagnostikā efektivitāte tika novērtēta, aprēķinot jūtību, specifiskumu, pozitīvo prognostisko vērtību (PPV), negatīvo prognostisko vērtību (NPV) un diagnostisko efektivitāti (precizitāti), kā arī zīmējot ROC līknes (no angļu val. *Receiver Operating Characteristic curve*) un pēc laukuma zem ROC līknes (AUC, no angļu val. *area under the curve*) vērtībām vērtējot diagnostisko pielietojamību.

1.3. Galvenie pētījuma rezultāti

Pētījumā iekļāvām kopumā 296 pacientus. Mediānais pacientu vecums bija 62,5 gadi [IQR = 54,0 – 69,0], minimālais pacientu vecums bija 30 gadi un maksimālais – 86 gadi, lielākā daļa pacientu bija vīrieši (75,3 %). Visbiežāk sastopamie riska faktori bija dislipidēmija (78,4 %), arteriāla hipertensija (66,6 %) un smēķēšana (41,6 %).

1.3.1. IVUS un OCT bifurkāciju PCI vadībā

Pacientu vispārējs raksturojums

Prospektīvā pētījumā iekļāvām 70 pacientus, kuriem paredzēta PCI bifurkāciju bojājumos. Visiem pacientiem klīniskā indikācija PCI veikšanai bija stabila slodzes stenokardija, turklāt 41,4 % pacientu anamnēzē bija pārciests miokarda infarkts un 40,0 % agrāk veikta PCI citā artērijā. Angiogrāfiskais un intervences raksturojums atspoguļots 1. tabulā.

1. tabula. Angiogrāfiskais un intervences raksturojums

| Parametrs | N = 70 Me [IQR]; (min – max) vai N (%) |
|--|--|
| Mērķa bojājuma artērija: | |
| Kreisā priekšējā lejupejošā artērija | 60 (85,7) |
| Kreisā apliecošā artērija | 7 (10,0) |
| Labā koronārā artērija | 3 (4,3) |
| Pangas modifikācija pirms stenta implantācijas: | |
| Galvenajā zarā | 40 (57,1) |
| Sānu zarā | 16 (22,9) |
| Stentēšanas stratēģija: | |
| Viena stenta tehnika | 59 (84,3) |
| Divu stentu tehnika | 11 (15,7) |
| <i>Crush</i> tehnika | 8 (11,4) |
| <i>Culotte</i> tehnika | 2 (2,9) |
| T tehnika | 1 (1,4) |
| Implantēto stentu skaits: | |
| Galvenajā zarā | 1,0 [1,0 – 1,0]; (1,0 – 3,0) |
| Sānu zarā | 0,0 [0,0 – 0,0]; (0,0 – 1,0) |
| Postdilatācija: | |
| Galvenajā zarā | 70 (100,0) |
| Sānu zarā | 28 (40,0) |
| Stratu atvēršana uz sānu zaru | 53 (75,7) |
| Beigu “ <i>kissing</i> ” postdilatācija galvenajā un sānu zarā | 26 (37,1) |

Klīniskie rezultāti

Mediānais hospitalizācijas ilgums bija 2,0 dienas [IQR = 2,0 – 3,0]. Hospitalajā periodā 3 pacientiem (4,3 %) novēroja miokarda infarktu. Mediānais kopējais apsekošanas periods bija 285,0 dienas [IQR = 263,5 – 309,0]. Apsekošanas klīniskie rezultāti atspoguļoti 2. tabulā.

2. tabula. Apsekošanas klīniskie rezultāti

| Parametrs | N = 70 N (%) |
|--|-----------------|
| Nāve | 1 (1,4) |
| Kardiāla nāve | 0 (0,0) |
| Miokarda infarkts | 1 (1,4) |
| Insults | 1 (1,4) |
| Mērķa bojājuma revaskularizācija | 4 (5,7) |
| PCI | 4 (5,7) |
| KAŠ | 1 (1,4) |
| Mērķa artērijas revaskularizācija | 6 (8,6) |
| PCI | 6 (8,6) |
| KAŠ | 1 (1,4) |
| Stenta tromboze | 0 (0,0) |
| Nozīmīgi nelabvēlīgi kardiāli notikumi | 6 (8,6) |

KAŠ – koronāro artēriju šuntēšanas operācija, PCI – perkutāna koronāra intervence.

QCA, IVUS un OCT kvantitatīvo mērījumu salīdzinājums

Pirms intervences 66 pacientiem bija pieejami QCA, IVUS un OCT mērījumi galvenajā zarā. Bojātā segmenta garums starp trīs metodēm neatšķīrās ($p = 0,572$, *Kendall's W* = 0,01). Salīdzinot lūmena diametra mērījumus, mediānās vērtības bija statistiski nozīmīgi atšķirīgas pēc sekojošas attiecības QCA < OCT < IVUS, t.i., QCA references un lūmena diametru mērījumi bija mazāki nekā OCT mērījumi, kuri, savukārt, bija mazāki nekā IVUS mērījumi (3. tabula). Salīdzinot pirms intervences ar IVUS metodi iegūto references segmenta vidējo lūmena diametru un vidējo EEM diametru, novēroja statistiski nozīmīgu atšķirību ($p < 0,001$; $r = 0,62$).

Korelācijas starp IVUS (referēnce metode) un pārējām attēldiagnostikas metodēm bija statistiski nozīmīgas (4. tabula).

3. tabula. QCA, IVUS un OCT mērijumu salīdzinājums galvenajā zarā

| Parametrs | Me [IQR | <i>p</i> -vērtība (Kenda <i>ll's W</i>) | Post hoc analizē <i>p</i> -vērtība (efekta lielums) |
|--|---------|--|---|
| Bojājuma garums, mm | QCA | 23,1 [18,1 – 32,4]; | 0,572 (0,01) |
| | IVUS | 22,3 [18,0 – 31,0]; | |
| | OCT | 22,7 [18,0 – 28,9]; | |
| References lūmena diametrs, mm | QCA | 2,7 [2,4 – 3,0]; | < 0,001 (0,67) |
| | IVUS | 3,2 [2,8 – 3,5]; | |
| | OCT | 3,0 [2,7 – 3,4]; | |
| Vidējais lūmena diametrs, mm | QCA | 2,2 [1,9 – 2,4]; | < 0,001 (0,68) |
| | IVUS | 2,6 [2,4 – 3,0]; | |
| | OCT | 2,4 [2,1 – 2,7]; | |
| References EEM diametrs, mm | IVUS | 4,2 [3,7 – 4,5]; | < 0,001 (0,62) |
| Vidējais lūmena laukums, mm ² | IVUS | 5,6 [4,5 – 7,0]; | < 0,001 (0,46) |
| | OCT | 4,9 [3,7 – 5,9]; | |

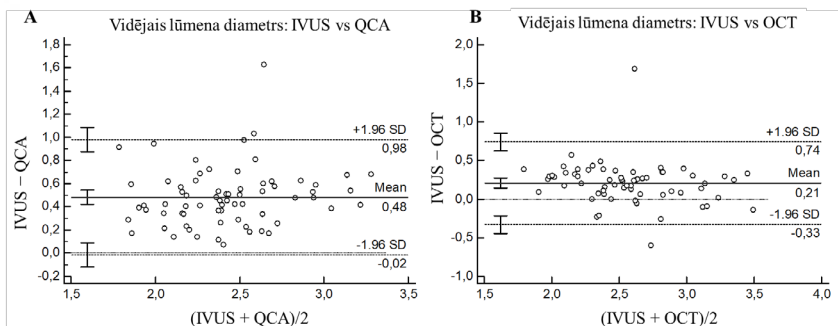
Trīs kvantitatīvie mainīgie salīdzināti ar Frīdmena testu ar Dunn–Bonferoni post hoc analīzi. Efekta lielums *r* un Kendall's *W* > 0,5 (liels).

4. tabula. QCA, IVUS un OCT mērijumu korelācija galvenajā zarā

| Parametrs | IVUS vs. QCA (N = 69) | | IVUS vs. OCT (N = 66) | |
|--|----------------------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------|
| | Koeficients <i>r</i> , (95 % TI) | <i>p</i> -vērtība | Koeficients <i>r</i> , (95 % TI) | <i>p</i> -vērtība |
| Bojātā segmenta garums, mm | 0,89 (0,83 – 0,93) | < 0,001 | 0,87 (0,80 – 0,92) | < 0,001 |
| References diametrs, mm | 0,49 (0,29 – 0,65) | < 0,001 | 0,78 (0,66 – 0,86) | < 0,001 |
| Vidējais lūmena diametrs, mm | 0,76 (0,65 – 0,85) | < 0,001 | 0,80 (0,69 – 0,87) | < 0,001 |
| Vidējais lūmena laukums, mm ² | | | 0,80 (0,69 – 0,87) | < 0,001 |

Sakarības noteiktas ar Spīrmena (*r_s*, Spearman's correlation coefficients) korelāciju analīzi.

Bland-Altman analizē vidējā starpība starp vidējo lūmena diametru IVUS un QCA mērijumos bija 0,48 mm, 95 % TI: 0,42 – 0,54; *p* < 0,001, bet IVUS un OCT mērijumos 0,21 mm; 95 % TI: 0,14 – 0,28; *p* < 0,001 (5. attēls). Vidējā starpība starp vidējiem references diametriem bija IVUS – QCA = 0,53 mm; 95 % TI: 0,39 – 0,67; *p* < 0,001 un IVUS – OCT = 0,21 mm; 95 % TI: 0,13 – 0,31; *p* < 0,001. *Bland-Altman* analizē vidējā lūmena laukuma vidējā nobīde starp IVUS un OCT mērijumiem bija 0,74 mm²; 95 % TI: 0,45 – 1,02; *p* < 0,001.



5. attēls. Saistība starp vidējā lūmena diametra mērījumiem IVUS, OCT un QCA

A: IVUS vs. QCA; B: IVUS vs. OCT

Neskatoties uz atšķirībām mediānās vērtībās, iekšējās saskaņotības (ICC) analīzē starp QCA, IVUS un OCT vidējā lūmena diametra mērījumiem konstatēja labu un statistiski nozīmīgu saskaņotību (ICC = 0,90; 95 % TI: 0,85 – 0,94; $p < 0,001$).

Pangas morfoloģijas raksturojums

Izmeklējumos pirms intervences vizuāli definējam dominējošo aterosklerotiskās pangas struktūru ar kvadrantu sistēmu. Visbiežāk identificējam fibrozas pangas, ko novēroja vairāk nekā pusē gadījumu gan OCT, gan IVUS analīzē – attiecīgi 53,3 % [44,4 – 63,6] OCT vs. 62,3 % [52,4 – 75,3] IVUS; ($p = 0,001$; $r = 0,30$). Apmēram piektdaļā gadījumu panga tika klasificēta kā normāla. Kalcificētu pangu atrada 7,4 % [IQR = 3,7 – 21,4] OCT un 4,9 % [IQR = 1,0 – 13,9] % IVUS kvadrantos ($p = 0,001$; $r = 0,39$).

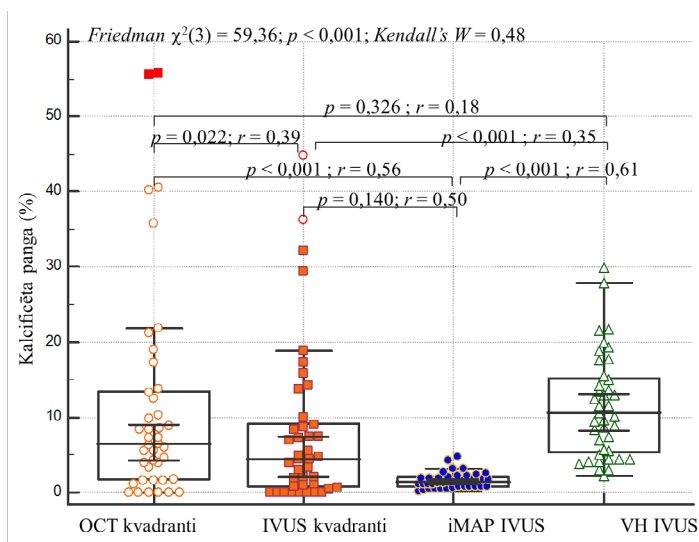
Iekšējās saskaņotības (ICC) analīzē starp OCT un IVUS morfoloģijas proporcijām konstatēja labu un statistiski nozīmīgu saskaņotību nosakot kalcificētas pangas (ICC = 0,90; 95 % TI: 0,84 – 0,94; $p < 0,001$), bet starp iMAP un VH-IVUS iekšējo saskaņotību nekonstatēja (ICC = 0,24; 95 % TI: -0,40 – 0,59; $p = 0,001$). Vidēja un statistiski nozīmīga iekšējā saskaņotība bija fibrozas pangas gadījumā starp IVUS un OCT (ICC = 0,67; 95 % TI: 0,45 – 0,80; $p < 0,189$), kā arī iMAP un VH-IVUS (ICC = 0,60; 95 % TI: 0,27 – 0,78; $p = 0,002$).

Kalcificētas pangas raksturojums

Vismaz vienu kalcificētu pangu iMAP un VH analīzē novēroja visiem pacientiem, OCT un IVUS vizuāli to identificēja attiecīgi 88,1 % un 84,1% pacientu, bet angiogrāfiski 55,7 % pacientu. Balstoties uz Kohrana Q testa analīzi, atšķirības kalcifikācijas identifikācijā ar piecām attēldiagnostikas

metodēm bija statistiski nozīmīgas ($p < 0,001$) un metožu heterogenitāte vērtējama kā stipra ($Q(4) = 51,69$; $p < 0,001$; $I^2 = 92,3\%$). Izmantojot *post-hoc* *Dunn* testu ar Bonferroni korekciju, statistiski nozīmīga atšķirība bija tikai starp QCA un visām pārējām attēldiagnostikas metodēm ($p < 0,001$).

Salīdzinot ar četrām intravaskulārajām metodēm noteikt kalcificētās pangas apjomu, konstatējām statistiski nozīmīgu atšķirību (*Friedman* tests $\chi^2(3) = 59,36$; $p < 0,001$; *Kendall's* $W = 0,48$), proporcijai pieaugot pēc sekojošas attiecības iMAP < IVUS kvadranti < OCT kvadranti < VH-IVUS (6. attēls).



6. attēls. Kalcificētās pangas apjoma proporcijas atkarībā no metodes

Kalcificētās pangas modifikācijas intravaskulārais novērtējums

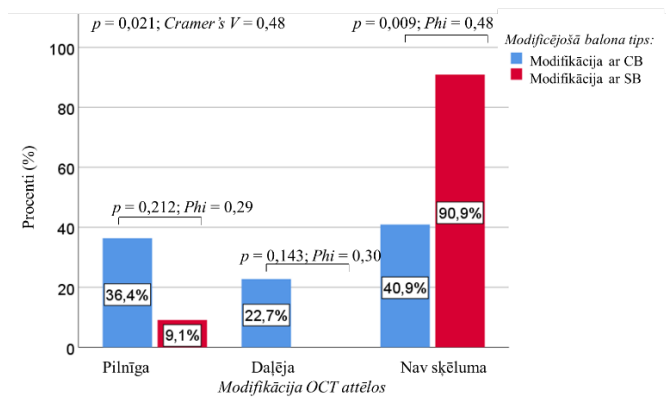
No kopējās 70 pacientu populācijas operatora izvēle bija 40 pacientiem (57,1 %) pirms stenta implantācijas galvenajā zarā veikt aterosklerotiskās pangas modifikāciju. 37,1% pacientu pangas modifikāciju veica ar griezošo balonu (CB), bet 20,0 % pacientu ar rievjošo balonu (SB). Pacienti, kuriem veica pangas modifikāciju (CB + SB), biežāk nekā pacientiem bez modifikācijas, panga bija kalcificēta QCA (OR = 3,12; 95 % TI: 1,16 – 3,85; $p = 0,022$), IVUS (OR = 7,93; 95 % TI: 11,56 – 40,19; $p = 0,007$) un OCT (OR = 10,96; 95 % TI: 1,26 – 94,97; $p = 0,018$). CB + SB apakšgrupā arī kalcifikācijas apjoms bija lielāks nekā bojājumos, kuros neveica pangas modifikāciju (5. tabula).

5. tabula. Kalcifikācijas izteiktība atkarībā no modifikācijas metodes

| Kalcifikācijas procenturālais daudzums | CB + SB N = 40 Me [IQR] | Nav CB + SB N = 30 Me [IQR] | p-vērtība (r efekta lielums) |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| IVUS kvadrantos, % | 7,5 [4,0 – 17,4] | 1,6 [0,0 – 10,8] | 0,002 (0,38) |
| iMAP, % | 1,7 [1,1 – 2,5] | 1,4 [0,8 – 2,2] | 0,253 (0,14) |
| VH-IVUS, % | 13,1 [10,2 – 18,8] | 7,7 [4,1 – 11,4] | 0,003 (0,45) |
| OCT kvadrantos, % | 10,2 [6,5 – 26,8] | 4,0 [0,4 – 11,8] | 0,001 (0,40) |

Starpgrupu salīdzinājums veikts ar Manna-Vitēja (Mann-Witney) testu.

Pēc pangas modifikācijas 33 pacientiem (47,1%) tika veikti optiskās koherences tomogrāfijas attēli. Tikai 42,4% pacientu novēroja daļēju vai pilnīgu pangas modifikāciju. Pangas modifikācijas efektivitāte statistiski nozīmīgi atšķīrās atkarībā no izmantotā modificējošā balona tipa ($p = 0,021$, Cramer's $V = 0,48$) (7. attēls). Lietojot CB balonu statistiski nozīmīgi biežāk novēroja pangas jebkādu modifikāciju, bet SB lietošana draudēja ar iespēju pangai palikt bez šķēluma OR = 14,44; 95 % TI: 1,56 – 133,58; $p = 0,009$.



7. attēls. Kalcificētas pangas modifikācijas efektivitāte atkarībā no modifikācijas veida

Kalcificētas pangas modifikāciju prognozējošie faktori

Visietekmīgākais kalcificētas pangas modifikāciju prognozējošais faktors vienfaktora loģistikā regresijā bija kalcifikācijas proporcija iMAP (Neidželkerka $R^2 = 0,60$), kurai pieaugot modifikācijas veidošanās iespēja palielinājās 12,56 reizes (OR = 12,56; 95 % TI: 2,32 – 68,12; $p = 0,003$). Samērojot kalcifikācijas proporciju iMAP pēc dzimuma un vecuma, izredžu

attiecība pieauga ($OR_{\text{samērots}} = 16,51$; 95 % TI: 2,16 – 126,24; $p = 0,007$). Pangas modifikāciju prognozēja arī CB lietošana, kalcifikācijas proporcijas pieaugums IVUS un OCT. Modifikācijas iespējamību samazināja SB balona lietošana, garāks modificējošā balona garums un lielāks kalcifikācijas attālums no lūmena virsmas (6. tabula).

6. tabula. Kalcificētās pangas modifikāciju prognozējošie faktori vienfaktora loģistiskā regresijā

| Parametrs | OR (95 % TI) | <i>p</i> | $OR_{\text{samērots}}$ (95 % TI) | <i>p</i> |
|--|------------------------------|----------|-------------------------------------|----------|
| Modificējošā balona veids – CB vs. SB (<i>ref</i>) | 14,44 (1,56 – 133,58) | 0,019 | 15,72 (1,57 – 157,07) | 0,019 |
| Modificējošā balona garums, mm | 0,72 (0,55 – 0,94) | 0,016 | 0,74 (0,56 – 0,99) | 0,040 |
| Kalcifikācijas proporcija OCT, % | 1,12 (1,03 – 1,22) | 0,008 | 1,14 (1,03 – 1,26) | 0,011 |
| Kalcifikācijas attālums no lūmena OCT, mm | 0,000004 (3,4E-11 – 0,54) | 0,039 | 0,000005 (2,1E-011 – 1,02) | 0,050 |
| Kalcifikācijas proporcija IVUS, % | 1,20 (1,03 – 1,40) | 0,019 | 1,19 (1,01 – 1,41) | 0,036 |
| Kalcifikācijas proporcija iMAP-IVUS, % | 12,56 (2,32 – 68,12) | 0,003 | 16,51 (2,16 – 126,24) | 0,007 |

Vienfaktora analizē izmantota binārā loģistiskā regresija

$OR_{\text{samērots}}$ (95 % TI) – izredžu attiecība samērota pēc vecuma un dzimuma (95 % ticamības intervāls)

Vislielākā diagnostiskā pielietojamība bija iMAP kalcificētās pangas proporcijai ar AUC (laukums zem ROC līknes, no angļu val. *area under the curve*) = 0,90; 95 % TI: 0,79 – 1,00; $p < 0,001$. Laba diagnostiskā pielietojamība bija kalcifikācijas proporcijai IVUS (AUC = 0,88; 95 % TI: 0,75 – 1,00; $p < 0,001$) un OCT (AUC = 0,85; 95 % TI: 0,69 – 1,00; $p = 0,001$), bet vidēja – modificējošā balona garumam (AUC = 0,75; 95 % TI: 0,57 – 0,92; $p < 0,017$) un kalcifikācijas attālumam no lūmena virsmas (AUC = 0,73; 95 % TI: 0,55 – 0,91; $p = 0,030$).

Visaugstākā diagnostiskā precizitāte bija ar iMAP noteiktai kalcifikācijas proporcijai pie robežvērtības 2,27 % (precizitāte 84,38 %; 95 % TI: 67,21 – 94,72), jūtība 71,43 %; 95 % TI: 41,90 – 91,61, specifiskums 94,44 %; 95 % TI 72,71 – 99,86), ar IVUS noteiktai kalcifikācijas proporcijai pie robežvērtības 7,9% (precizitāte 84,38 %; 95 % TI: 67,21 – 94,72, jūtība 85,71 %; 95 % TI: 57,19 – 98,22, specifiskums 83,33 %; 95 % TI: 58,58 – 96,42) un ar OCT noteiktai kalcifikācijas proporcijai pie robežvērtības 27,70% (precizitāte 84,38 %; 95 % TI: 67,21 – 94,72, jūtība 61,54 %; 95 % TI: 31,58 – 86,14, specifiskums 100,00 % (95 % TI: 82,35 – 100,00)). Pieaugot šiem parametriem virs attiecīgās robežvērtības, pieauga arī pangas modifikācijas attīstības iespējamība. Arī samazinoties modificējošā balona garumam $\leq 6,00$ mm un

kalcifikācijas attālumam no lūmena $\leq 0,24$ mm, pieauga pangas modifikācijas biežums.

Optimālas stenta implantācijas novērtējums

Optimālu stenta implantāciju novērtējām pēc stenta ekspansijas (7. tabula), malapozīcijas un komplikāciju (disekcijas) kritērijiem QCA, IVUS un OCT mērījumos pēc intervences.

7. tabula. Stenta ekspansijas novērtējums

| Parametrs | N(%) vai Me[IQR]; |
|--|-------------------|
| QCA (N = 70) | |
| Suboptimāla stenta implantācija (%DS $\geq 20\%$) | 9 (12,9) |
| Optimāla stenta implantācija (%DS $< 10\%$) | 21 (30,0) |
| IVUS (N = 68) | |
| Stenta ekspansijas indekss, SExpl | 0,7 [0,6 – 0,9] |
| Nepilnīga relatīvā stenta ekspansija (SExpl $\leq 0,80$) | 41 (60,3) |
| Nepilnīga absolūtā stenta ekspansija (MSA $\leq 5,5$ mm ²) | 31 (45,6) |
| OCT (N = 58) | |
| Stenta ekspansijas indekss, SExpl | 0,8 [0,7 – 1,0] |
| Nepilnīga relatīvā stenta ekspansija (SExpl $\leq 0,80$) | 26 (44,8) |
| Nepilnīga absolūtā stenta ekspansija (MSA $\leq 4,5$ mm ²) | 11 (19,0) |

IVUS – intravaskulārā ultraskaņa, MSA – minimālais stenta laukums, OCT – optiskā koherences tomogrāfija, SExpl – stenta ekspansijas indekss, QCA – kvantitatīvā koronārā angiogrāfija, %DS – procentuālā diametra stentozē

Balstoties uz Kohrana Q testa analīzi, konstatēja statistiski nozīmīgas atšķirības stenta nepilnīgas ekspansijas identifikācijā starp 3 metodēs un rezultātu heterogenitāte vērtējama kā stipra ($Q(2) = 35,38$; $p < 0,001$; $I^2 = 94,3\%$). Izmantojot *post-hoc* Dunn testu ar Bonferroni korekciju, statistiski nozīmīga atšķirība bija starp QCA un IVUS ($p < 0,001$), QCA un OCT ($p < 0,001$), kā arī IVUS un QCA ($p = 0,043$).

Salīdzinot nepilnīgu stenta ekspansiju OCT ar IVUS (references metode) konstatēja, ka abas metodes identiski identificēja nepilnīgu ekspansiju 22 pacientiem (patiesi pozitīvi), optimālu stenta ekspansiju 18 pacientiem (patiesi negatīvi), bet 2 bija viltus pozitīvi un 14 viltus negatīvi rezultāti. Starp metodēm pastāvēja vidēja saskaņotība ($kappa = 0,45$; 95 % TI: 0,24 – 0,66; $p < 0,001$) ar OCT diagnostisko precizitāti 71,43%; 95 % TI: 57,79 – 82,70, jūtību 61,11 %; 95 % TI: 43,46 – 76,86, specifiskumu 90,00 %; 95 % TI: 68,30 – 98,77, PPV 91,67 %; 95 % TI: 74,22 – 97,68 un NPV 56,25%; 95 % TI: 45,43 – 66,51 salīdzinājumā ar IVUS kā references metodi.

Nepilnīgu stenta piekļaušanos lūmenam jeb malapozīciju OCT analīzē novēroja visiem pacientiem (100 %), kamēr IVUS analīzē to identificēja 13,2 %. Pēc stenta implantācijas piektdaļai pacientu (20,7%) ar OCT zem stenta novēroja disekciju, kā arī 12,1% pacientu disekciju novēroja virs stenta.

Analizējot optimālas stenta implantācijas kritērijus atkarībā no galvenā zara segmenta (proksimālā daļa, bifurkācija, distālā daļa), OCT stenta ekspansijas indekss (SExpI) proksimālā daļā bija statistiski nozīmīgi mazāks nekā distālā daļā ($p = 0,002$; $r = 0,37$) un nepilnīgu stenta ekspansiju ($SExpI \leq 0,80$) proksimālā daļā novēroja statistiski nozīmīgi biežāk nekā distālā daļā. Tomēr proksimālā daļā bija lielāks minimālais lūmena laukums un biežāk nekā distālā daļa tika sasniegta minimālā stenta laukuma robežvērtība $4,5 \text{ mm}^2$, kuru saista ar optimālu stenta implantāciju.

Nepilnīgu stenta ekspansiju prognozējoši faktori

Dažādus procedūras un intravaskulāro attēldiagnostikas metožu parametrus iekļāvām vienfaktora loģistiskā regresijā, lai noskaidrotu absolūtas nepilnīgas stenta ekspansijas, kas definēta kā IVUS minimālais lūmena laukums $\leq 5,5 \text{ mm}^2$, potenciāli ietekmējošos riska faktoru (8. tabula).

Sievietēm salīdzinoši biežāk nekā vīriešiem novēroja nepilnīgu stenta ekspansiju (attiecīgi $68,0 \%$ vs. $32,6 \%$), un šī atšķirība bija statistiski nozīmīga ($p = 0,005$; $Phi = 0,34$). Arī nesmēķētājiem biežāk nekā smēķētājiem novēroja nelabvēlīgu iznākumu (attiecīgi $59,0 \%$ vs. $27,6 \%$), un atšķirība bija statistiski nozīmīga ($p = 0,010$; $Phi = 0,31$), taču Mantela-Hanzela testā stratificējot pēc dzimuma, statistiski nozīmīgu asociāciju starp smēķēšanas statusu un nepilnīgu stenta ekspansiju nekonstatēja ($\chi^2(1) = 1,02$; $p = 0,313$), veicot padziļinātu potenciālo jaucējfaktoru analīzi izmantojot loģistisko regresiju, samērojot nepilnīgu stenta ekspansiju ar dzimumu, smēķēšana vairs nebija statistiski nozīmīga pazīme ($OR_{\text{samērots}} = 0,45$; 95% TI: $0,14 - 1,48$; $p = 0,188$).

No procedūras parametriem nepilnīgas stenta ekspansijas risku prognozēja mazāks modificējošā balona, stenta un postdilatācijas balona diametrs, kā arī lielāks stenta garums. No IVUS parametriem nepilnīgas stenta ekspansijas risks mazinājās, palielinoties MLL un MLD, to akūtajam ieguvumam, kā arī vidējam references diametram aprēķinātam pēc lūmena un pēc EEM. No OCT parametriem negatīvi prognozējoši bija MLL un tā akūtais ieguvums, MLD akūtais ieguvums, kā arī vidējais references diametrs. Tāpat nepilnīga stenta ekspansija bija saistīta ar MLD akūto ieguvumu un references diametru QCA. Diabēts, hroniska nieru slimība un perifēro artēriju slimība, modificējošā balona lietošana, IVUS vizuālā kalcifikācijas proporcija, kā arī kalcifikācijas laukums un leņķis OCT nebija statistiski nozīmīgi $alfa < 0,2$ līmenī nepilnīgas stenta ekspansijas prognozēšanā.

Vienfaktora loģistiskā regresijā visietekmīgākais riska faktors (Neidželkerka $R^2 = 0,66$) bija stenta diametrs ar regresijas vienādojumu $logit(\text{nepilnīgai stenta ekspansijai}) = 21,36 - 6,68 \times (\text{stenta diametrs})$. No attēldiagnostikas parametriem visietekmīgākais bija MLL akūtais ieguvums IVUS ar regresijas vienādojumu $logit(\text{nepilnīgai stenta ekspansijai}) = 3,94 - 3,40 \times (\text{MLL akūtais ieguvums IVUS})$.

8. tabula. Vienfaktora loģistiskā regresija nepilnīgas stenta ekspansijas (IVUS) prognozēšanā

| | OR (95 % TI) | p |
|-----------------------------------|-----------------------|---------|
| Pacienta parametri | | |
| Dzimums (ref. vīrieši) | 4,40 (1,53 – 12,64) | 0,006 |
| Smēķēšana | 0,27 (0,09 – 0,75) | 0,012 |
| Procedūras parametri | | |
| Modificējošā balona (MB) diametrs | 0,05 (0,004 – 0,52) | 0,013 |
| Stenta diametrs | 0,001 (0,0001 – 0,02) | < 0,001 |
| Stenta garums | 1,13 (1,04 – 1,22) | 0,004 |
| Postdilatācijas balona diametrs | 0,02 (0,003 – 0,15) | < 0,001 |
| IVUS parametri | | |
| SDAA-IVUS | 0,03 (0,001 – 1,01) | 0,051 |
| MLL | 0,33 (0,15 – 0,71) | 0,004 |
| MLD | 0,04 (0,004 – 0,35) | 0,004 |
| MLL akūtais ieguvums | 0,27 (0,14 – 0,51) | < 0,001 |
| MLD akūtais ieguvums | 0,03 (0,005 – 0,23) | 0,001 |
| Kalcijs iMAP | 184(1,09 – 3,12) | 0,023 |
| Vidējais references diametrs | 0,06 (0,01 – 0,36) | 0,002 |
| Vidējais references EEM diametrs | 0,06 (0,01 – 0,32) | 0,001 |
| OCT parametri | | |
| MLL | 0,45 (0,24 – 0,82) | 0,009 |
| MLL akūtais ieguvums | 0,28 (0,14 – 0,55) | < 0,001 |
| MLD | 0,07 (0,01 – 0,33) | 0,001 |
| Vidējais references diametrs | 0,09 (0,02 – 0,45) | 0,003 |
| QCA parametri | | |
| MLD akūtais ieguvums | 0,28 (0,09 – 0,91) | 0,034 |
| References diametrs | 0,18 (0,05 – 0,63) | 0,007 |

ROC līknes labu un statistiski nozīmīgu diagnostisko pielietojamību nepilnīgas stenta ekspansijas (IVUS) paredzēšanā konstatēja stenta diametram pie robežvērtības $\leq 3,00$ (AUC = 0,90; 95 % TI: 0,82 – 0,97; $p < 0,001$), no IVUS parametriem – MLL akūtajam ieguvumam (AUC = 0,86; 95 % TI: 0,76 – 0,95; $p < 0,001$) pie robežvērtības $\leq 3,26$ mm un vidējam references EEM diametram (AUC = 0,82; 95 % TI: 0,70 – 0,94; $p < 0,001$) pie robežvērtības $\leq 3,91$ mm, no OCT parametriem – MLL akūtajam ieguvuma (AUC = 0,86; 95 % TI: 0,76 – 0,96; $p < 0,001$) pie robežvērtības $\leq 3,54$ mm. QCA parametriem bija slikta diagnostiskā pielietojamība nepilnīgas stenta ekspansijas paredzēšanā (9. tab.).

Visaugstākā diagnostiskā precizitāte bija stenta diametram un IVUS MLL akūtajam ieguvuma. Samazinoties stenta diametram zem robežvērtības 3,00 mm, pieauga nepilnīgas stenta ekspansijas iznākuma biežums, testa diagnostiskā precizitāte 86,76 %; 95 % TI: 76,36 – 93,77, jūtība 90,32 %; 95 % TI: 74,25 – 97,96, specifiskums 83,78 %; 95 % TI: 67,99 – 93,81, PPV 82,35 %; 95 % TI: 68,98 – 90,74, NPV 91,18 %; 95 % TI: 77,74 – 96,83. Savukārt, ja IVUS MLA akūtais ieguvums bija 3,26 mm vai mazāks, testa diagnostiskā precizitāte arī bija 86,76 %; 95 % TI: 76,36 – 93,77, bet salīdzinājuma ar stenta diametru jūtība pieauga par 6,45 %, kamēr specifiskums mazinājās par 5,4 %.

9. tabula. Dažādu parametru diagnostiskā precizitāte nepilnīgas stenta ekspansijas paredzēšanā

| Parametrs | AUC (95 % TI) | p-vērtība |
|---------------------------------------|----------------------|------------------|
| Procedūras parametri | | |
| Stenta diametrs | 0,90 (0,82 – 0,97) | < 0,001*** |
| Postdilātācijas balona diametrs | 0,80 (0,69 – 0,91) | < 0,001*** |
| Modificējošā balona diametrs | 0,73 (0,57 – 0,89) | 0,014* |
| Stenta garums | 0,72 (0,59 – 0,84) | 0,002** |
| IVUS parametri | | |
| MLL akūtais ieguvums IVUS | 0,86 (0,76 – 0,95) | < 0,001*** |
| Vidējais references EEM diametrs IVUS | 0,82 (0,70 – 0,94) | < 0,001*** |
| MLD akūtais ieguvums IVUS | 0,80 (0,69 – 0,92) | < 0,001*** |
| Vidējais references diametrs IVUS | 0,80 (0,67 – 0,93) | < 0,001*** |
| Minimālais lūmena laukums IVUS | 0,69 (0,57 – 0,82) | 0,006** |
| Minimālais lūmena diametrs IVUS | 0,69 (0,57 – 0,82) | 0,006** |
| Kalcifikācija iMAP IVUS | 0,67 (0,54 – 0,80) | 0,019* |
| OCT parametri | | |
| MLL akūtais ieguvums OCT | 0,86 (0,76 – 0,96) | < 0,001*** |
| Vidējais references diametrs OCT | 0,74 (0,60 – 0,87) | 0,002** |
| Minimālais lūmena laukums OCT | 0,70 (0,58 – 0,83) | 0,005** |
| MLD akūtais ieguvums OCT | 0,65 (0,50 – 0,80) | 0,053 |
| QCA parametri | | |
| References diametrs QCA | 0,70 (0,58 – 0,83) | 0,004** |
| MLD akūtais ieguvums QCA | 0,65 (0,52 – 0,79) | 0,029* |

AUC – laukums zem ROC līknes, 95 % TI – 95 % ticamības intervāls

p < 0,05 – 0,01; **p < 0,01 – 0,001; *p < 0,001*

Daudzfaktoru loģistiskās regresijas modelī ievietojām ne vairāk kā trīs neatkarīgos parametrus ($\alpha < 0,2$) no vienfaktora regresijas analīzes, starp kuriem izteiktu kolinearitāti nenovēroja. Izteikta kolinearitāte pastāvēja starp IVUS un OCT parametriem: MLD, MLL, MLD akūtais ieguvums, MLL akūtais ieguvums, kā arī starp IVUS vidējo references lūmena diametru un vidējo references EEM diametru. Loģistiskās regresijas vienādojuma koeficienti un statistiskā nozīmība, paredzot nepilnīgu stenta ekspansiju (IVUS definīcija minimālais stenta laukums (MSA) $\leq 5,5 \text{ mm}^2$), atspoguļoti 10. tabulā.

Modelī 1 kalcifikācija IVUS iMAP analīzē un stenta diametra-arterijas attiecība (SDAA) statistiski nozīmīgi ($\chi^2(2) = 11,86$; $p = 0,003$) prognozēja nepilnīgas stenta ekspansijas (IVUS) iznākumu (Neidželkerka $R^2 = 0,21$). Modeļa kvalitāte pieauga SDAA-IVUS aizstājot uz minimālo lūmena laukumu (modelis 2) vai minimālā lūmena diametra akūto ieguvumu (modelis 3).

Modelī 4 tika ievietoti 3 neatkarīgie parametri - kalcifikācija IVUS iMAP analīzē, minimālais lūmena laukums IVUS un stenta garums, šis modelis statistiski nozīmīgi ($\chi^2(3) = 24,21$; $p < 0,001$; Neidželkerka $R^2 = 0,40$) prognozēja nepilnīgas stenta ekspansijas (IVUS) biežumu. Savukārt, MLL aizvietojo ar MLL akūto ieguvumu, modeļa kvalitāte pieauga ($\chi^2(3) = 46,29$; $p < 0,001$; Neidželkerka $R^2 = 0,66$) un modelis 5 statistiski nozīmīgi prognozēja nepilnīgas stenta ekspansijas (IVUS) biežumu ar regresijas vienādojumu

$\text{logit}(\text{nepilnīga stenta ekspansija}) = -1,83 - 1,59 \times (\text{MLL akūtais ieguvums}) + 1,11 \times (\text{kalcifikācijas \% iMAP}) + 0,210 \times (\text{stenta garums})$. Visietekmīgākais parametrs bija MLL akūtais ieguvums (Valda koeficients 12,97). Modelis nepilnīgu stenta ekspansiju korekti prognozēja 83,9% gadījumū.

Tika izveidots vēl viens nepilnīgu stenta ekspansiju prognozējošs loģistiskās regresijas modelis, kur kā potenciālie jaucējfaktori tika ievietoti vecums un dzimums. Pēc samērošanas izredžu attiecības stenta diametram bija $\text{OR}_{\text{samērots}} = 1,61$; 95 % TI: 1,17 – 2,21; $p = 0,003$; MLL akūtajam ieguvumam $\text{OR}_{\text{samērots}} = 0,07$; 95 % TI: 0,01 – 0,41; $p = 0,003$ un kalcifikācijas proporcijai $\text{iMAP OR}_{\text{samērots}} = 5,12$; 95 % TI: 1,35 – 19,35; $p = 0,016$. Samērošanas rezultātā Neidželkerka R^2 pieauga no 0,66 līdz 0,79, un konstatēja, ka dzimums un vecums papildus izskaidro 13% nepilnīgas stenta ekspansijas iznākumu. Izveidotais modelis spēj paredzēt 88,2% nepilnīgas stenta ekspansijas gadījumu, uzlabojot paredzēšanas spēju par 4,3%.

Ar ROC līknēm pārbaudot izveidotos daudzfaktoru loģistiskās regresijas modeļus, izveidoto modeļu paredzēšanas rādītājs laukums zem līknes bija vidējs, labs vai pat izcils:

- Modelis 1 AUC = 0,73; 95 % TI: 0,61 – 0,85; $p = 0,001$ (vidējs)
- Modelis 2 AUC = 0,75; 95 % TI: 0,63 – 0,86; $p < 0,001$ (vidējs)
- Modelis 3 AUC = 0,81; 95 % TI: 0,71 – 0,92; $p < 0,001$ (labs)
- Modelis 4 AUC = 0,81; 95 % TI: 0,71 – 0,91; $p < 0,001$ (labs)
- Modelis 5 AUC = 0,92; 95 % TI: 0,85 – 0,98; $p < 0,001$ (izcils)

Daudzfaktoru analīzē ievietojām arī OCT parametrus (sk. 10. tabulu, Modelis 6). Stenta diametrs, MLL akūtais ieguvums un kalcifikācijas proporcija statistiski nozīmīgi ($\chi^2(3) = 40,58$; $p < 0,001$) prognozēja IVUS nepilnīgu stenta ekspansiju (Neidželkerka $R^2 = 0,70$). Modeļa regresijas vienādojums bija $\text{logit}(\text{nepilnīga stenta ekspansija}) = 2,66 + 0,18 \times (\text{stenta garums}) - 2,05 \times (\text{MLL akūtais ieguvums}) + 0,09 \times (\text{kalcifikācijas proporcija})$. Šī modeļa paredzēšanas rādītājs bija AUC = 0,93; 95 % TI: 0,87 – 0,99; $p < 0,001$. Modeli 6 samērojot pēc dzimuma un vecuma, nozīmīgas izredžu attiecību izmaiņas nekonstatēja (skat. 10. tabulu).

10. tabula. Daudzfaktoru loģistiskā regresija nepilnīgas stenta ekspansijas (IVUS) prognozēšanā

| Parametrs | B | Standart- klūda | Valda koeficients | p-vērtība | OR (95 % TI) |
|---|-------|--------------------|----------------------|-----------|-------------------------|
| IVUS parametri | | | | | |
| Modelis 1 | | | | | |
| $\chi^2(2) = 11,86; p = 0,003; \text{Neidželkerka } R^2 = 0,21$ | | | | | |
| Kalcifikācija iMAP | 0,70 | 0,29 | 5,71 | 0,017 | 2,01 (1,13 – 3,56) |
| SDAA-IVUS | -4,25 | 1,94 | 4,77 | 0,029 | 0,01 (0,0003 – 0,65) |
| Konstante | 3,05 | 1,99 | 2,34 | 0,126 | 21,10 |
| Modelis 2 | | | | | |
| $\chi^2(2) = 15,82; p < 0,001; \text{Neidželkerka } R^2 = 0,28$ | | | | | |
| Kalcifikācija iMAP | 0,57 | 0,29 | 3,89 | 0,048 | 1,77 (1,00 – 3,13) |
| MLL | -1,09 | 0,41 | 6,96 | 0,008 | 0,34 (0,15 – 0,76) |
| Konstante | 1,66 | 1,15 | 2,09 | 0,148 | 5,25 |
| Modelis 3 | | | | | |
| $\chi^2(2) = 21,91; p < 0,001; \text{Neidželkerka } R^2 = 0,37$ | | | | | |
| Kalcifikācija iMAP | 0,61 | 0,30 | 4,11 | 0,043 | 1,84 (1,02 – 3,31) |
| MLD (IVUS) akūtais ieguvums | -3,37 | 1,00 | 11,32 | 0,001 | 0,03 (0,005 – 0,25) |
| Konstante | 1,75 | 1,02 | 2,95 | 0,086 | 5,75 |
| Modelis 4 | | | | | |
| $\chi^2(3) = 24,21; p < 0,001; \text{Neidželkerka } R^2 = 0,40$ | | | | | |
| Stenta garums | 0,13 | 0,05 | 6,93 | 0,008 | 1,14 (1,03 – 1,25) |
| MLL (IVUS) | -0,96 | 0,43 | 4,95 | 0,026 | 0,38 (0,16 – 0,89) |
| Kalcifikācijas % iMAP | 0,72 | 0,34 | 4,64 | 0,031 | 2,06 (1,07 – 3,97) |
| Konstante | -1,81 | 1,74 | 1,07 | 0,300 | 0,16 |
| Modelis 5 | | | | | |
| $\chi^2(3) = 46,29; p < 0,001; \text{Neidželkerka } R^2 = 0,66$ | | | | | |
| Stenta garums | 0,21 | 0,07 | 8,76 | 0,003 | 1,23 (1,07 – 1,42) |
| MLL (IVUS) akūtais ieguvums | -1,59 | 0,44 | 12,97 | < 0,001 | 0,20 (0,09 – 0,48) |
| Kalcifikācijas % iMAP | 1,11 | 0,49 | 5,06 | 0,024 | 3,02 (1,15 – 7,93) |
| Konstante | -1,83 | 1,81 | 1,02 | 0,312 | 0,16 |

10. tabulas turpinājums. Daudzfaktoru loģistiskā regresija nepilnīgas stenta ekspansijas (IVUS) prognozēšanā

| Parametrs | B | Standart-klūda | Valda koeficients | p-vērtība | OR (95 % TI) |
|---|--------|----------------|-------------------|-----------|---------------------|
| Modelis 5 (samērots pēc vecuma un dzimuma) | | | | | |
| $\chi^2(5) = 60,44; p < 0,001; \text{Neidželkerka } R^2 = 0,79$ | | | | | |
| Stenta garums | 0,47 | 0,16 | 8,59 | 0,003 | 1,61 (1,17 – 2,21) |
| MLL (IVUS) akūtais ieguvums | -2,63 | 0,88 | 8,87 | 0,003 | 0,07 (0,01 – 0,41) |
| Kalcifikācijas % iMAP | 1,63 | 0,68 | 5,79 | 0,016 | 5,12 (1,35 – 19,35) |
| Konstante | -13,67 | 6,79 | 4,06 | 0,044 | |
| OCT parametri | | | | | |
| Modelis 6 | | | | | |
| $\chi^2(3) = 40,58; p < 0,001; \text{Neidželkerka } R^2 = 0,70$ | | | | | |
| Stenta garums | 0,18 | 0,08 | 5,32 | 0,021 | 1,20 (1,03 – 1,40) |
| MLL (OCT) akūtais ieguvums | -2,05 | 0,62 | 10,99 | 0,001 | 0,13 (0,04 – 0,43) |
| Kalcifikācijas proporcija OCT | 0,09 | 0,04 | 6,24 | 0,012 | 1,09 (1,02 – 1,17) |
| Konstante | 2,66 | 2,11 | 1,59 | 0,208 | |
| Modelis 6 (samērots pēc vecuma un dzimuma) | | | | | |
| $\chi^2(5) = 45,89; p < 0,001; \text{Neidželkerka } R^2 = 0,75$ | | | | | |
| Stenta garums | 0,26 | 0,10 | 6,56 | 0,010 | 1,20 (1,03 – 1,40) |
| MLL (OCT) akūtais ieguvums | -2,19 | 0,73 | 9,05 | 0,003 | 0,13 (0,04 – 0,43) |
| Kalcifikācijas proporcija OCT | 0,09 | 0,04 | 5,06 | 0,024 | 1,09 (1,02 – 1,17) |
| Konstante | -4,78 | 5,49 | 0,76 | 0,384 | |

Daudzfaktoru analizē izmantota binārā loģistiskā regresija

Nelabvēlīgu kardiovaskulāru notikumu prognozējoši faktori

Sešiem pacientiem (8,6 %) apsekošanas laikā attīstījās nelabvēlīgi kardiovaskulāri notikumi (MACE). Vienfaktora loģistiskā regresija kā MACE prognozējošos faktorus uzrādīja tikai stenta diametru (OR = 0,07; 95 % TI: 0,01 – 0,86; $p = 0,038$) un postdilatācijas balona diametru (OR = 0,05; 95 % TI: 0,003 – 0,78; $p = 0,033$). Citi klīniskie, procedūras, intravaskulāro attēldiagnostikas metožu parametri nebija saistīti ar MACE attīstību. Lai gan pacientiem ar nepilnīgu stenta ekspansiju MACE novēroja biežāk nekā pacientiem bez nepilnīgas stenta ekspansijas 5 (16,1 %) vs. 2 (2,7 %), tomēr šī atšķirība nesasniedza statistisku nozīmīgumu ($p = 0,085$; $Phi = 0,24$).

1.3.2. Vēlīnā vaskulārā atbilde pēc stenta implantācijas

Pacientu un angiogrāfiskais raksturojums

Analīzē tika iekļauti 274 pacienti pēc PCI ar invazīvu attēldiagnostikas vadību. Visiem pacientiem bija QCA un IVUS dati. Pacientu vidējais vecums bija 62,0 gadi [IQR = 53,0 – 69,0]; (*min – max*: 30 – 86), vairums no tiem bija vīrieši (75,2 %). Bojājumu angiogrāfiskais raksturojums un procedūras detaļas sniegtas 11. tabulā.

11. tabula. Asinsvada bojājuma un procedūras raksturojošie lielumi

| Parametrs | Rezultāts |
|--------------------------------------|---|
| | Me [IQR]; (<i>min–max</i>) vai N (%) |
| Bojājumu skaits | N = 274 |
| Bojājuma lokalizācija: | |
| Kreisās koronārās artērijas stumbrs | 92 (33,6) |
| Kreisā priekšējā lejupejošā artērija | 146 (53,3) |
| Kreisā apļiecošā artērija | 20 (7,3) |
| Labā koronārā artērija | 16 (5,8) |
| Stents: | 274 (100) |
| BMS | 99 (36,1) |
| DES (kopā) | 175 (63,9) |
| Jaunākās ģenerācijas DES | 70 (25,5) |
| Stenta diametrs (mm): | |
| BMS | 4,0 [4,0 – 4,0]; (3,5 – 3,5) |
| DES | 3,5 [3,0 – 4,0]; (2,7 – 3,0) |
| <i>p</i> -vērtība (efekta lielums) | < 0,001 (0,52) |
| Stenta garums (mm): | |
| BMS | 16,0 [12,0 – 20,0]; (8,0 – 8,0) |
| DES | 23,0 [18,0 – 28,0]; (12,0 – 13,0) |
| <i>p</i> -vērtība (efekta lielums) | < 0,001 (0,44) |

Parametru salīdzinājums DES vs. BMS veikts ar Manna-Vitneja (Mann-Witney) testu.

Kontroles angiogrāfija, QCA un IVUS

Kontroles angiogrāfija ar intravaskulārās attēldiagnostikas metodēm tika veikta mediāni pēc 247,0 dienas [IQR = 202,5 – 282,0]; (*min – max*: 67 – 1559) pēc PCI. Angiogrāfisku restenozi novēroja 27 (9,9 %) pacientiem, bet atkārtotu klīniski noteiktu mērķa bojājuma revaskularizāciju (TLR, no angļu val. *target lesion revascularization*) bija nepieciešams veikt 20 (7,3 %) pacientiem, turklāt šos nelabvēlīgos notikumus biežāk novēroja pacientiem pēc BMS implantācijas salīdzinājumā ar pacientiem pēc DES implantācijas (12. tabula).

12. tabula. Nelabvēlīgu notikumu biežums apsekošanas periodā

| Parametrs | BMS (%) N = 99 | DES (%) N = 175 | p-vērtība | OR (95 % TI) |
|-----------|-------------------|--------------------|-----------|----------------------|
| Restenoze | 22 (22,2) | 5 (2,9) | < 0,001 | 9,71 (3,55 – 26,61) |
| TLR | 17 (17,2) | 3 (1,7) | < 0,001 | 11,89 (3,39 – 41,70) |

Kategorisko parametru vērtības izteiktas kā n (%), salīdzinājums veikts ar Pīrsona hī-kvadrāta testu.

Pārbaudot saistību starp trīsdimensionālu IVUS parametru (% neointimas tilpuma obstrukcija) un divdimensionāliem QCA parametriem (MLD vēlīnais zudums un % diametra stenoze), pastāvēja vāja vai ļoti vāja korelācija, īpaši DES pacientu apakšgrupā. Skatīt 13. tabulu

13. tabula. QCA un IVUS parametru korelācijas apsekošanas periodā

| Parametrs | r _s (95 % TI) | p-vērtība |
|--|--------------------------|------------|
| MLD vēlīnais zudums (QCA) pret %NIV (IVUS) | | |
| Kopā | 0,34 (0,21 – 0,45) | < 0,001*** |
| BMS | 0,30 (0,06 – 0,51) | 0,016** |
| DES | 0,26 (0,11 – 0,40) | < 0,001*** |
| %DS (QCA) pret %NIV (IVUS) | | |
| Kopā | 0,31 (0,18 – 0,42) | < 0,001*** |
| BMS | 0,44 (0,23 – 0,62) | < 0,001*** |
| DES | 0,12 (-0,04 – 0,27) | 0,146 |

Sakarības noteiktas ar Spīrmena (r_s, Spearman's correlation coefficients) korelāciju analīzi.

*p < 0,05 – 0,01; **p < 0,01 – 0,001; ***p < 0,001

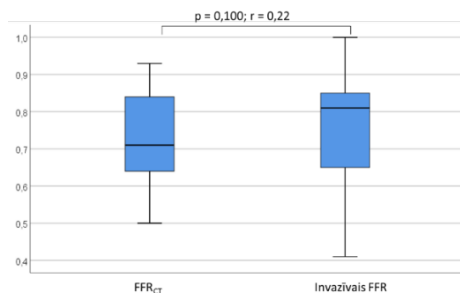
IVUS un OCT salīdzinājums apsekošanas periodā

Piecdesmit pacientiem pēc PCI bifurkāciju bojājumos apsekošanas laikā tika iegūti ne tikai QCA un IVUS, bet arī OCT attēli. Identiskos segmentos kopumā izanalizējām 9315 stratas ar IVUS metodi un 10558 stratas ar OCT metodi. Mediānais analizētais stratu skaits vienam pacientam ar IVUS metodi bija 162,0 stratas [IQR = 112,5 – 222,5]; (min – max: 56,0 – 533,0) un OCT 195,0 stratas [IQR = 137,0 – 277,5]; (min – max: 59,0 – 506,0), starp abām metodēm pastāvēja statistiski nozīmīga atšķirība (p = 0,004; r = 0,29). IVUS analīze uzrādīja mazāku pārklāto stratu īpatsvaru salīdzinājumā ar OCT metodi, tomēr atšķirība nebija statistiski nozīmīga (IVUS 89,7 % [IQR = 82,9 – 95,3]; (min – max: 62,6 – 99,8) pret OCT 94,9 % [IQR = 91,2 – 99,3]; (min – max: 42,4 – 100,0); p = 0,058; r = 0,20. Savukārt, nepārklāto stratu īpatsvars bija statistiski nozīmīgi lielāks IVUS analīzē salīdzinājumā ar OCT, attiecīgi 9,7 % [IQR = 4,7 – 16,9]; (min – max: 0,2 – 37,4) pret 4,2 % [IQR = 0,7 – 8,0]; (min – max: 0,0 – 47,5); p = 0,021; r = 0,23.

1.3.3. FFR_{CT} vs. FFR

Kreisās koronārās artērijas bifurkācijas bojājumu funkcionālā novērtējuma pētījumā iekļāvām 22 pacientus, kuru mediānais vecums bija 67,0 gadi [IQR = 55,0 – 71,3], minimālais 38 gadi, maksimālais 77 gadi, un 55 % no pētījumā iekļautajiem pacientiem bija vīrieši.

Pētījuma 22 pacientiem kopumā izdarījām 29 invazīvos FFR mērījumus kreisās koronārās artērijas kopējam stumbram, distālo spiedienu mērot no LAD un/vai LCX. Mediānais invazīvi mērītais FFR bija 0,8 [IQR = 0,6 – 0,9]; (*min* – *max*: 0,4 – 1,0), bet matemātiski aprēķinātais FFR_{CT} 0,7 [IQR = 0,6 – 0,8]; (*min* – *max*: 0,5 – 0,9), to atšķirības nebija statistiski nozīmīgas ($p = 0,100$; $r = 0,22$) (8. attēls).



8. attēls. Mediānais invazīvi mērītais FFR un aprēķinātais FFR_{CT}

Bland-Altman analizē vidējā starpība starp invazīvi mērītu FFR un matemātiski aprēķināto FFR_{CT} bija 0,03; 95 % TI: -0,01 – 0,06; $p < 0,001$. Iekšējās saskaņotības (ICC) analizē starp invazīvi mērītiem FFR un aprēķinātiem FFR_{CT} konstatēja labu un statistiski nozīmīgu saskaņotību (ICC = 0,85; 95 % TI: 0,69 – 0,93; $p < 0,001$).

Išēmiņu izraisošas stenozes, kuras definētas kā $FFR \leq 0,80$, invazīvos mērījumos atrada 14 (48,3 %) gadījumos, kamēr matemātiski aprēķinātajos FFR_{CT} identificēja 19 (65,5 %) hemodinamiski nozīmīgas stenozes. Izdarot DT angiogrāfijas analīzi vienu pašu, 24 (82,8 %) stenozes tika klasificētas kā nozīmīgas, t.i., $\geq 50\%$. DT angiogrāfijai diagnostiskā precizitāte identificējot stenozes ar FFR sliekšni 0,80 bija 65,52 % (95 % TI: 45,67 – 82,06), DT analīzei pievienojot FFR_{CT} aprēķinus, kopējā diagnostiskā precizitāte pieauga līdz 82,76 % (95 % TI: 64,23 – 94,15). Abām metodēm bija augsta jūtība un negatīvā prognostiskā vērtība, bet FFR_{CT} metodei bija par 15,35 % augstāka pozitīvā prognostiskā vērtība salīdzinājumā ar DT angiogrāfiju vienu pašu. Attiecīgi FFR_{CT} metode uzrādīja specifiskuma pieaugumu par 33,34 % (skat. 14. tabulu).

14. tabula. FFR_{CT} un DT angiogrāfijas diagnostiskā precizitāte išēmiju izraisošas kopējā stumbra stenozes diagnostikā

| Parametrs | DTA stenozē ≥ 50% | FFR_{CT} ≤ 0,80 |
|--|--------------------------|--------------------------------|
| Invazīvā reference | FFR ≤ 0,80 | FFR ≤ 0,80 |
| Jūtība, % (95 % TI) | 100,00 (76,84 – 100,00) | 100,00 (76,84 – 100,00) |
| Specifiskums, % (95 % TI) | 33,33 (11,82 – 61,62) | 66,67 (38,38 – 88,18) |
| Pozitīvā varbūtības proporcija (95 % TI) | 1,50 (1,05 – 2,15) | 3,00 (1,47 – 6,14) |
| Negatīvā varbūtības proporcija (95 % TI) | 0,00 | 0,00 |
| Pozitīvā prognostiskā vērtība, % (95 % TI) | 58,33 (49,47 – 66,69) | 73,68 (57,78 – 85,14) |
| Negatīvā prognostiskā vērtība, % (95 % TI) | 100,00 | 100,00 |
| Kopējā diagnostiskā precizitāte, % (95 % TI) | 65,52 (45,67 – 82,06) | 82,76 (64,23 – 94,15) |

DTA – datortomogrāfijas angiogrāfija, FFR – frakcionātā plūsmas rezerve (no angļu val. fractional flow reserve), FFR_{CT} – ar matemātiskiem algoritmiem aprēķināts FFR, izmantojot DT datus

2. Diskusija

Šī darba galvenais mērķis bija izvērtēt invazīvo un neinvazīvo diagnostikas metožu lomu dažādās morfoloģijas aterosklerotisko bojājumu identifikācijā, morfoloģiskā, kvantitatīvā un funkcionālā novērtējumā, perkutānas koronāras intervences vadībā, kā arī revaskularizācijas ilgtermiņa efektivitātes novērtēšanā.

2.1. Perkutānas koronāras intervences vadība

Precīza lūmena un artērijas ārējās elastīgās membrānas dimensiju, kā arī pangas morfoloģijas noteikšana ir nepieciešama, lai plānotu koronāro bojājumu ārstēšanas stratēģiju, izvēlētos balonu, stentu un citu ierīču veidu un izmērus. Mūsu pētījuma rezultāti liecina, ka starp IVUS un QCA mērījumiem, kā arī IVUS un OCT mērījumiem pastāv statistiski nozīmīga korelācija, kā arī laba un statistiski nozīmīga saskaņotība. Taču QCA un OCT lūmena dimensiju mērījumi ir statistiski nozīmīgi mazāki nekā IVUS mērījumi, kurus izmantojam kā referenci. Arī literatūras dati norāda uz sistemātisku atšķirību starp QCA, IVUS un OCT mērījumiem. OCT lūmena diametrs pētījumos bijis mazāks nekā IVUS par 0,18 līdz 0,37 mm, bet lūmena laukums par 0,10 līdz 1,50 mm² (Okamura, Onuma et al. 2011, Bezerra, Attizzani et al. 2013, Jamil, Tearney et al. 2013, Kubo, Akasaka et al. 2013, Kim, Nam et al. 2016). Mūsu pētījumā lūmena diametra starpība starp IVUS un OCT bija 0,21 mm; 95 % TI: 0,13 – 0,31; $p < 0,001$, bet lūmena laukuma starpība bija 0,74 mm²; 95 % TI: 0,45 – 1,02; $p < 0,001$. Pētījumos novērotās atšķirības starp ar IVUS un QCA mērītajiem diametriem svārstās no 0,27 mm līdz 0,50 mm (Hoffmann, Mintz et al. 1997, Kubo, Akasaka et al. 2013, Kim, Nam et al. 2016), bet mūsu pētījumā starpība bija 0,48 mm; 95 % TI: 0,42 – 0,54; $p < 0,001$.

Mērījumu nesakrīšanu var skaidrot gan ar mērīšanas metodikas īpatnībām, gan pašu tehnoloģiju dažādību un ierobežojumiem. IVUS un OCT katetri atšķiras pēc izmēra, uzbūves un fizikālajām īpašībām, kuras ietekmē katetra ģeometrisko novietojumu artērijā. Ja katetrs ir novietots ekscentriski, nevis koaksiāli un centrāli, tad iegūst šķērsriezuma attēlu, kurš nav perpendikulārs artērijas gareniskai asij, kas var palielināt šķērsriezuma laukumu pat par 15 % (Chae, Briskien et al. 1992). Atšķirīgs ir arī attēla iegūšanas ātrums – attiecīgi IVUS izmeklējumos 0,5 mm/s, bet OCT izmeklējumos 20 mm/s, līdz ar to iegūtie šķērsriezuma attēli nav pilnīgi identiski. Turklāt pasaulē pieņemtie attēldiagnostikas standarti nosaka, ka šķērsriezuma attēli tiek mērīti ik pēc noteikta intervāla, lai samazinātu analīzes laukietilpību (Mintz, Nissen et al. 2001). Šajā pētījumā IVUS attēli tika analizēti ik pēc 0,5 mm, bet OCT attēli ik pēc 0,6 mm. Ņemot vērā lēnāko IVUS katetra atvilkšanas ātrumu, vienas IVUS attēlu sērijas iegūšanai nepieciešamas 30-50 sekundes un tas notiek vairāku sirds kontrakciju laikā, savukārt, artērijas izmēri attēli sistolē un diastolē atšķiras pat

par 12 % (Tsutsui, Schoenhagen et al. 2003). IVUS attēli tiek iegūti relatīvi dabīgā vidē, kad caur artērijām plūst asinis. Līdz ar to IVUS mērījumus ietekmē asins plūsmas ātrums un ķermeņa temperatūra, kamēr OCT attēlu iegūšanas laikā artērijas lūmenā tiek ievadīta istabas temperatūras kontrastviela ar noteiktu plūsmas ātrumu. Tādēļ nav izslēdzams vazokonstriktīvs efekts uz kontrastvielas ievadi OCT izmeklējuma laikā. Netieši par to liecina pētījumi, kuros atšķirības starp metodēm pirms intervences bija izteiktākas, nekā pēc stenta implantācijas, kad stenta karkass ierobežo vazokonstriktijas iespējas (Okamura, Onuma et al. 2011). Atšķirīga ir metožu izšķiršanas spēja. OCT, pateicoties savai augstākai izšķiršanas spējai, labāk ļauj identificēt robežu starp lūmenu un artērijas sienu, intraluminālas struktūras, piemēram, audu prolapsu, trombus, kas rezultējas mazākos lūmena dimensiju mērījumos (Koskinas, Ughi et al. 2016).

Mērījumu atšķirībai varētu būt loma intervences vadībā, jo diametra mērījumi tieši ietekmē balonu un stenta izmēru izvēli. ADAPT-DES pētījumā, salīdzinot IVUS un angiogrāfijas vadītu PCI, ne tikai stenta vai balona diametri bija statistiski nozīmīgi lielāki IVUS grupā, bet arī nelabvēlīgu kardiovaskulāru notikumu, miokarda infarkta un stenta trombozes risks bija lielāks grupā, kurā neizmantoja IVUS (Witzenbichler, Maehara et al. 2014). Citā pētījumā LM bojājumos IVUS vadībā bija izmantoti ne tikai lielāka diametra stenti, bet novēroja arī mazāku mirstību salīdzinājumā ar angiogrāfijas vadību (de la Torre Hernandez, Baz Alonso et al. 2014). Savukārt, salīdzinot OCT ar IVUS vadītu PCI, Japānā veiktajā OPINION pētījumā arī novēroja nelielu, bet statistiski nozīmīgu atšķirību stenta diametrā ($2,92 \pm 0,39$ mm OCT vs. $2,99 \pm 0,39$ mm IVUS, $p = 0,005$). Tomēr astoņu mēnešu klīniskie rezultāti, t.sk., binārās restenozes un mērķa artērijas neveiksmes (kardiāla nāve, miokarda infarkts mērķa artērijā, mērķa artērijas revaskularizācija išēmijas dēļ) biežums abās grupās bija līdzīgs (Kubo, Shinke et al. 2017). Vēl jāatzīmē, ka stenta diametra izvēlē tiek izmantotas dažādas pieejas: mazākais references segmenta lūmena diametrs (vismazākais mērījums), vidējais references segmenta lūmena diametrs, lielākais references segmenta lūmena diametrs, mazākais references ārējās elastīgās membrānas diametrs vai no *media* līdz *media* princips minimālā lūmena diametra vietā (vislielākais mērījums) (Raber, Mintz et al. 2018). Ņemot vērā OCT penetrācijas spēju *media* līdz *media* princips praktiski nav pielietojams OCT izmeklējuma laikā. Mūsu pētījumā references segmenta vidējais lūmena diametrs bija 3,2 mm [IQR = 2,8 – 3,5], bet EEM diametrs bija 4,2 mm [IQR = 3,7 – 4,5], atšķirība starp abiem rādītājiem bija statistiski nozīmīga ($p < 0,001$; $r = 0,62$). Šī iemesla dēļ rekomendē izvēlēties stenta diametru, kas ir līdz 0,25 mm lielāks nekā lūmena diametrs distālā references segmentā un 0,25 mm mazāku nekā ārējās elastīgās membrānas diametrs references segmentā (Kubo, Shinke et al. 2017).

Šī darba unikalitāte ir piecu attēldiagnostikas metožu – QCA, IVUS, OCT, iMAP un VH-IVUS izmantošana pangas morfoloģijas raksturojumā. Apmēram pusē gadījumu koronārie bojājumi sastāvēja no fibroziem audiem, kurus ar QCA metodi nav iespējams identificēt. Iekšējā saskaņotība fibrozas

pangas identifikācijā bija vidēja gan starp IVUS un OCT (ICC = 0,67; 95 % TI 0,45 – 0,80; $p < 0,001$), gan iMAP un VH-IVUS (ICC = 0,60; 95 % TI 0,27 – 0,78; $p = 0,002$). Īpašu uzmanību pievēršam kalcificētas pangas novērtējumam. Kalcifikācijas identifikācija ir svarīga klīniskā praksē, jo izteikta kalcifikācija ietekmē stenta ekspansiju, savukārt, nepilnīga stenta ekspansija ir saistīta ar tādiem nelabvēlīgiem notikumiem kā restenoze un stenta tromboze (Mintz 2014). Šajā pētījumā pastāvēja statistiski nozīmīgas atšķirības kalcificētas pangas identifikācijas biežumā starp piecām attēldiagnostikas metodēm ($p < 0,001$, $I^2 = 92,3\%$). Vismaz vienu kalcificētu pangu iMAP un VH analizē novēroja visiem pacientiem, OCT un IVUS vizuāli to identificēja attiecīgi 88,1 % un 84,1% pacientu, bet angiogrāfiski 55,7 % pacientu. Līdzīgi Mintz GS un kolēģu veiktajā 1155 bojājumu analizē kalcifikāciju angiogrāfiski konstatēja tikai 38 % gadījumu, bet ar IVUS biežums pieauga līdz 73 % gadījumu (Mintz, Popma et al. 1995). Citā pētījumā 440 bojājumu analizē kalcifikāciju konstatēja attiecīgi 40,2 % gadījumu angiogrāfiski, 82,7 % ar IVUS un 76,8 % ar OCT (Wang, Matsumura et al. 2017). Novērtējot kalcifikācijas proporciju pangā kvantitatīvi, pastāvēja statistiski nozīmīgas atšķirības pēc shēmas iMAP < IVUS < OCT < VH-IVUS (Friedman tests $\chi^2(3) = 59,36$; $p < 0,001$; Kendall's $W = 0,48$). Iekšējā saskaņotība starp IVUS un OCT bija laba (ICC = 0,91; 95 % TI 0,84 – 0,94; $p < 0,001$), kamēr starp iMAP un VH-IVUS iekšēju saskaņotību kalcificētas pangas proporcijā starp metodēm nenovēroja (ICC = 0,67; 95 % TI 0,45 – 0,80; $p < 0,189$). Kvantitatīvo atšķirību skaidrojums saistāms ar attēla iegūšanā izmantotās enerģijas atšķirībām un pangas krāsu koda klasifikāciju IVUS radiofrekvences izmeklējumos. Kalcifikācija ir spēcīgs ultraskaņas atstarotājs, tāpēc IVUS attēlā kalcifikāciju vizualizē kā hiperehogēnu zonu ar akustisko ēnu, kurā mēs nevaram izvērtēt artērijas struktūras. VH-IVUS audus aiz kalcifikācijas kodē kā fibrozus, kamēr iMAP kā nekrotiskus, kuri kvantitatīvās analizēs laikā tiek maskēti, tāpēc iMAP mērītā kalcificētas pangas proporcija ir vismazākā salīdzinājumā ar pārējām attēldiagnostikas metodēm (Garcia-Garcia, Gogas et al. 2011, Pu, Mintz et al. 2012). Gaisma kalcifikāciju penetrē daudz dziļāk nekā ultraskaņu, līdz ar to OCT kalcifikāciju vizualizē kā zemas intensitātes signāla reģionus ar labi norobežotām robežām, kas izskaidro lielāku pangas kvantitatīvo mērījumu salīdzinājumā ar IVUS. Gaismas labākā penetrācija arī ļauj novērtēt kalcificētas pangas biežumu, laukumu, tilpumu, arkas leņķi un attālumu no lūmena (Mintz 2015).

Atbilstoši Eiropas kardiologu biedrības miokarda revaskularizācijas vadlīnijām (Neumann, Sousa-Uva et al. 2019) kalcificētos bojājumos rekomendē veikt plāksnes modifikāciju, izmantojot griezošos vai rievjošos balonus, rotablatorus, lai adekvāti paplašinātu artēriju pirms stenta implantācijas, neskatoties uz nelielu zinātnisko bāzi šo metožu klīniskā efektivitātē (Abdel-Wahab, Richardt et al. 2013). Mūsu pētījumā 57,1 % pacientu pirms stenta implantācijas galvenajā zarā veica aterosklerotiskās pangas modifikāciju. Literatūrā ir maz datu, kas skaidrotu plāksnes modifikācijas mehānismus. Japānā veiktā pētījumā griezošā balona lietošana salīdzinājumā citiem modificējošiem

baloniem bija saistīta ar lielāku minimālā lūmena diametra un laukuma akūto ieguvumu, kā arī lielāku stenta simetrijas indeksu (Matsukawa, Kozai et al. 2019). Arī Ķīnā veiktā pētījumā griezošā balona lietošana kopā ar rotācijas aterektomiju uzlaboja stenta laukuma akūto ieguvumu, samazināja restenozes un nelabvēlīgu kardiālu notikumu risku salīdzinājumā ar rotācijas aterektomiju vienu pašu, neskatoties uz līdzīgo kalcifikācijas raksturojumu abās pētījuma grupās (Li, He et al. 2016). Mūsu pētījumā lūmena akūtais ieguvums dažādās grupās bija līdzīgs neatkarīgi no tā, vai ir veikta pangas modifikācija un kāds balona tips ir lietots. Šīs atšķirības varētu būt skaidrojamas ar faktu, ka mūsu pētījumā 7,93 reizes biežāk pēc IVUS un 10,96 reizes biežāk pēc OCT pangu klasificēja kā kalcificētu apakšgrupā, kurā izdarīja predilatāciju ar modificējošo balonu. Arī kalcificētās pangas proporcija OCT kvadrantos bija lielāka grupā, kurā veica pangas modifikāciju (10,2 [IQR = 6,5 – 26,8] ar modifikāciju vs. 4,0 [IQR = 0,4 – 11,8] bez modifikācijas; $p = 0,001$). Mūsu pētījumā pēc aterosklerotiskās pangas modifikācijas atkārtotām optisko koherences tomogrāfiju, lai noskaidrotu, vai kalcificētā panga ir modificēta un ir vizualizējams tās kontrolēts šķēlums. Daļēju vai pilnīgu pangas modifikāciju jeb šķēlumu konstatēja 42,4 % gadījumu. Vienā retrospektīvā novērojamā Japānā OCT kalcificētās pangas šķēlumu, neprecizējot pilnu vai daļēju, novēroja 48% pacientu, bet atšķirībā no mūsu pētījuma kalcificētās pangas novērtējumu veica jau pēc stenta implantācijas, kas varēja palielināt šķēluma veidošanās biežumu (Kubo, Shimamura et al. 2015). Literatūrā līdz šim nav bijis aprakstīts, kādi faktori sekmē vai kavē kalcificētās pangas iešķelšanu modifikācijas laikā. Mūsu pētījumā noskaidrojām, ka statistiski nozīmīgi kalcificētās pangas modifikāciju prognozējoši faktori bija griezošā balona izmantošana salīdzinājumā ar rievojošo balonu, īsāks modificējošā balona diametrs, lielāka kalcifikācijas proporcija OCT, IVUS un iMAP, kā arī mazāks attālums no lūmena virsmas līdz kalcifikācijai.

Lai gan aterosklerotiskās pangas kvantitatīvajā un morfoloģiskajā novērtējumā ar IVUS vai OCT pirms intervences pastāvēja zināmas atšķirības, tomēr var uzskatīt, ka abu metožu sniegtā informācija ir komplementāra turpmākā perkutānas koronāras intervences plānošanā un vadībā, kamēr koronārās angiogrāfija, īpaši tādos sarežģītos bojājumos kā bifurkācija, saistīta ar nozīmīgām atšķirībām no IVUS kā references metodes. Tā kā OCT ne vienmēr sniedz pilnīgu informāciju par visiem artēriju slāņiem, izmantojot OCT mērījumus, balonu un stenta izmērus būtu jāizvēlas līdz 0,25 mm lielākus, nekā izmērītais references diametrs. Tāpēc difūzos bojājumos priekšroka pirms intervences būtu dodama IVUS mērījumiem, kas ļauj novērtēt gan lūmena, gan artērijās (EEM) dimensijas references zonā. Tā kā kalcifikācijas mērījumos bija laba saskaņotība starp IVUS un OCT, kā arī gan IVUS, gan OCT mērījumi prognozēja sekmīgu pangas modifikāciju, tad no šī pētījuma var secināt, ka pirms intervences var izmantot gan IVUS, gan OCT. Latvijas Kardioloģijas centrā mums ir lielāka pieredze ar IVUS mērījumiem, ar tiem pieejama arī papildus

informācija par dziļākajiem artērijas slāņiem, tāpēc ikdienas praksē kā izvēles metodi pirms intervences biežāk lietojam IVUS.

2.2. Perkutānas koronārās intervences optimizācija

Intravaskulārās attēldiagnostikas metodes var tikt izmantotas, lai novērtētu perkutānas koronārās intervences tūlītējo rezultātu un nepieciešamības gadījumā to optimizētu. Nepilnīga stenta ekspansija ir galvenais revaskularizācijas rezultātu raksturojošais faktors. Šī pētījuma mērķis bija novērtēt nepilnīgas stenta ekspansijas biežumu bifurkāciju bojājumos un to prognozējošos faktoros. Absolūtas nepilnīgas stenta ekspansiju biežums mūsu pētījumā svārstījās no 19,0 % pēc OCT kritērijiem līdz 45,6 % pēc IVUS kritērijiem. Šie dati atbilst iepriekš publicētajiem ziņojumiem. Pētījumos, kur salīdzināta angiogrāfiski un IVUS vadīta perkutāna koronāra intervence dažādos bojājumos optimālus stenta implantācijas kritērijus nesasniedz no 4,6 % līdz 56,5 % pacientu (Russo, Silva et al. 2009, Chieffo, Latib et al. 2013, Hong, Kim et al. 2015, Kim, Shin et al. 2015). Literatūrā maz ir informācijas par nepilnīgu stenta ekspansiju bifurkāciju bojājumos veiktos pētījumos. *Kang JS* un kolēģi kreisās koronārās artērijās kopējā stumbrā nepilnīgu stenta ekspansiju IVUS mērījumos novēroja 33,8 % pacientu, t.sk., 54 % pēc divu stentu implantācijas un 27 % pēc 1 stenta implantācijas, nepilnīga stenta implantācija bija neatkarīgs nelabvēlīgu kardiovaskulāru notikumu riska faktors (HR 5,56; 95 % TI 1,99 – 15,49; $p < 0,001$) (Kang, Ahn et al. 2011). Itālijā veiktā pētījumā jebkādu nepilnīgu stenta ekspansiju OCT vadītā intervencē dažādās bifurkācijās novēroja 38,2% gadījumu (Burzotta, Talarico et al. 2014). Bifurkāciju bojājumos raksturīgs artērijas izmēra atšķirības pirms un pēc sānu zara atiešanas vietas, tāpēc stenta ekspansiju būtu jānovērtē proksimālā segmentā, pašā bifurkācijā un distālā segmentā. Mūsu pētījumā nepilnīgu relatīvu stenta ekspansiju statistiski nozīmīgi biežāk novēroja proksimālā daļā, taču optimālās stenta ekspansijas kritēriji pēc minimālā stenta laukuma visbiežāk izpildījās proksimālā daļā, kas atbilst iepriekš publicētiem ziņojumiem (Nakamura, Attizzani et al. 2017).

Mūsu pētījumā vienfaktoru loģistiskā regresijā nepilnīgu stenta ekspansiju prognozēja sieviešu dzimums, kā arī nesmēķēšana. Veicot stratifikāciju pēc dzimuma, statistiski nozīmīgu asociāciju starp smēķēšanas statusu un nepilnīgu stenta ekspansiju vairs nekonstatēja ($\chi^2(1) = 1,02$; $p = 0,313$). No procedūras parametriem nepilnīgu stenta ekspansiju prognozēja mazāks modificējošā balona, stenta un postdilatācijas balona diametrs, lielāks stenta garums. No intravaskulāro attēldiagnostikas metožu parametriem statistiski nozīmīgi bija mazāks minimālais lūmena diametrs, laukums un to akūtais ieguvums, kā arī vidējais references diametrs IVUS un OCT, lielāka vidējā kalcifikācijas proporcija iMAP. Izmantojot daudzfaktoru loģistisko regresiju noskaidrojām, ka nepilnīgu absolūtu stenta ekspansiju vislabāk prognozēja modeļi, kuros ievietot stenta garums, IVUS un OCT minimālā

lūmena laukuma akūtais ieguvums un kalcifikācijas proporcija iMAP vai OCT. Arī literatūras dati liecina, ka kalcifikācijas parametri, piemēram, kalcifikācijas leņķis virs 180 grādiem un kalcificētās pangas biezums $> 0,5$ mm saistīts ar mazāku stenta diametru un augstāku stenta nepilnīgas ekspansijas risku (Hoffmann, Mintz et al. 1998, Fujino, Mintz et al. 2018, Raber, Mintz et al. 2018). Mūsu pētījumā no kalcifikācijas parametriem kalcifikācijas proporcijas pieaugums prognozēja nepilnīgu stenta ekspansiju, bet kalcifikācijas attālums $\leq 0,24$ mm no lūmena virsmas prognozēja pilnīgu vai daļēju pangas modifikāciju jeb šķēlumu. Taču pati pangas modifikācija, savukārt, neprognozēja labāku stenta ekspansiju. Tas ir pretunā ar Japānā veiktu novērojumu, kurā pacientiem ar kalcificētās pangas šķēlumu bija statistiski nozīmīgi augstāks stenta ekspansijas indekss nekā pacientiem bez pangas šķēluma (Kubo, Shimamura et al. 2015). Atšķirības var skaidrot ar to, ka mēs pangas šķēlumu novērtējām tikai apakšgrupā, kuriem veica pangas modifikāciju (100 %), savukārt, Kubo un kolēģu veiktajā pētījumā pangas modifikācijas, kas veikta ar griezošo balonu vai rotācijas atrektomiju, bija zems – attiecīgi 24 % gadījumu grupā ar pangas šķēlumu un 3 % gadījumu grupā bez šķēluma.

Pētījumos pierādīts, ka nepilnīga stenta ekspansija saistīta ar nelabvēlīgu stenta implantācijas iznākumu, t.sk., agrīnu stenta trombozi un instenta restenozi (Fujii, Carlier et al. 2005, Hong, Mintz et al. 2006, Song, Kang et al. 2018, Takagi, Nagoshi et al. 2021). Arī mūsu pētījumā novērojām tendenci uz biežākiem MACE pacientiem ar nepilnīgu stenta ekspansiju salīdzinājumā ar pacientiem ar optimālu stenta ekspansiju 5 (16,1 %) vs. 2 (2,7 %); $p = 0,085$; $Phi = 0,24$. Statistiski nozīmīgas atšķirības trūkums iespējams saistāms ar mazo pacientu skaitu un relatīvi mazo nelabvēlīgo kardiovaskulāro notikumu skaitu mūsu pētījuma populācijā.

Kopumā var apgalvot, ka gan IVUS, gan OCT metožu sniegtā informācija ir pietiekoša perkutānas koronāras intervences tūlītējā rezultāta novērtēšanā un optimizācijā. Turklāt ne tikai IVUS, bet arī OCT parametri labi prognozēja nepilnīgu stenta ekspansiju, kas definēta ar IVUS.

2.3. Vēlīnās atbildes reakcijas pēc stenta implantācijas

Šī pētījuma mērķis bija arī novērtēt vēlīnu atbildes reakciju uz stenta implantāciju, identificējot dažādas attēldiagnostikas metožu priekšrocības un trūkumus neointimas proliferācijas un restenozes, kā arī stenta endotelizācijas novērtēšanā. Analizējot, vai kādam no QCA parametriem ir saistība ar neointimu raksturojošiem parametriem IVUS, konstatējām vāju korelāciju starp IVUS neointimas tilpuma obstrukciju un QCA % diametra stenozi ($r_s = 0,31$; 95 % TI: 0,18 – 0,42; $p < 0,001$), bet parastu metālu stenta grupā korelācija bija mērena ($r_s = 0,44$; 95 % TI: 0,23 – 0,62; $p < 0,001$). TAXUS IV, V un VI veiktā meta-analīzē korelācija starp abiem parametriem bija mērena un arī spēcīgāka parastu metālu stentu grupa ($r_s = 0,56$; $p < 0,001$)

(Escolar, Mintz et al. 2007). Nelielās atšķirības iespējams jāskaidro ar to, ka mūsu pētījumā atšķirībā no meta-analīzes 25,5 % gadījumu tika implantēti jaunākās ģenerācijas stenti, pēc kuriem ar IVUS izšķirtspēju neointimas pārklājumu bieži agrīnajā periodā var nenovērot. Turklāt šajā pētījumā tika iekļauti tikai pacienti ar sarežģītiem koronāriem bojājumiem.

Labi zināms, ka nepilnīga stenta endotelizācija, kad stenta stratu pārklājums ir 0 μ m, ir saistīta ar stenta trombozes un mērķa bojājuma atkārtotas revaskularizācijas risku (Otsuka, Vorpahl et al. 2014, Taniwaki, Radu et al. 2016). OCT analīze tradicionāli ietver stenta analīzi stratu līmenī, bet IVUS standarta protokolos tā nav ietverta. Šajā pētījumā, novērtējot stenta endotelizāciju, ar IVUS biežāk nekā ar OCT identificēja nepārklātas stenta stratas apsekošanas periodā – attiecīgi 9,7 % [IQR = 4,7 – 16,9]; (*min – max*: 0,2 – 37,4) pret 4,2 % [IQR = 0,7 – 8,0]; (*min – max*: 0,0 – 47,5); $p = 0,021$; $r = 0,23$. Šīs atšķirības ir skaidrojamas ar atšķirīgo IVUS un OCT izšķirtspēju (Koskinas, Ughi et al. 2016). ODESSA pētījumā stentos, kur IVUS nenovēroja neointimu, stratu analīzē ar OCT konstatēja no 67 % līdz 100 % stratu pārklājumu (Bezerra, Costa et al. 2009). Koronārā angiogrāfija nesniedz informāciju pa stratu pārklājumu.

Mūsu pētījums apstiprina, ka kvantitatīvā koronārā angiogrāfija nav pietiekoši efektīva vēlīnās vaskulārās atbildes novērtējumā pēc stenta implantācijas salīdzinājumā ar intravaskulārām attēldiagnostikas metodēm, bet OCT ir pārāka nekā IVUS stenta stratu pārklājuma novērtēšanā, tāpēc tai būtu dodama priekšroka pacientu ilgtermiņa apsekošanā pēc stenta implantācijas.

2.4. Kopējā stumbra funkcionālais novērtējums

Koronāro artēriju bojājumus analīzē svarīgs ir gan anatomiski morfoloģiskais raksturojums, gan arī stenožu funkcionālā nozīmība. FFR_{CT} pārākums pār standarta DT angiogrāfiju plūsmu limitējošu stenožu identifikācijā ir pierādīts vairākos prospektīvos pētījumos (Koo, Erglis et al. 2011, Min, Leipsic et al. 2012, Norgaard, Leipsic et al. 2014). Atbilstoši jaunākajām FFR_{CT} vadlīnijām augsta riska anatomijas gadījumā, piemēram, kreisās koronārās artērijas stumbra gadījumā iesaka veikt invazīvo angiogrāfiju (Norgaard, Fairbairn et al. 2019), tāpēc mūsu mērķis bija noskaidrot FFR_{CT} lomu išēmijas diagnostikā kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra bojājumos. FFR_{CT} uzrādīja augstāku diagnostisko precizitāti salīdzinājumā ar DT angiogrāfiju vienu pašu, identificējot išēmiju izraisošus kreisās koronārās artērijas bifurkāciju bojājumus kā referenci izmantojot invazīvo FFR.

Lai gan literatūrā līdz šim nav aprakstīta FFR_{CT} izmantošana tieši kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra bojājumos, mūsu pētījuma rezultāti liecina, ka arī šie bojājumi ir piemēroti FFR_{CT} analīzei.

2.5. Pētījuma iespējami trūkumi

Tā kā zinātniskā darba dizains balstījās uz longitudināliem, retrospektīviem un šķērsriezuma novērojumiem, nenotika pacientu randomizācija un pētījumam nebija kontroles grupa. Pētījums veikts vienā centrā, tādēļ pacientu atlasē nevar izslēgt neobjektivitāti. Bifurkāciju bojājumu perkutānas koronāras intervences vadības pētījumā pacientiem bija jāveic izmeklējumi ar 5 attēl-diagnostikas metodēm, ņemot vērā sarežģīto procedūras dizainu, visiem pacientiem nebija iespējams iegūt visus datus, kā rezultātā pacientu skaits varētu būt bijis nepietiekošs.

3. Galvenie secinājumi

1. Pirms intervences kvantitatīvi novērtējot aterosklerotiskos bojājumus, lūmena dimensijas statistiski nozīmīgi atšķīrās pēc shēmas QCA < OCT < IVUS (reference). Vidējā diference starp IVUS un QCA bija 0,48 mm, 95 % TI: 0,42 – 0,54; $p < 0,001$, bet starp IVUS un OCT lūmena diametriem 0,21 mm; 95 % TI: 0,14 – 0,28; $p < 0,001$, starp metodēm pastāvēja statistiski nozīmīga korelācija, kā arī laba un statistiski nozīmīga saskaņotība. Ar QCA un OCT metodēm, atšķirībā no IVUS, nebija iespējams novērtēt artērijas ārējās elastīgās membrānas dimensijas.
2. Pirms intervences analizējot pangas morfoloģiju, ar QCA visretāk identificēja kalcificētu pangu salīdzinājumā ar citām attēlagnostikas metodēm (OCT, IVUS, iMAP un VH-IVUS). Starp IVUS un OCT iekšējā saskaņotība kalcificētās pangas morfoloģijas identifikācijā bija laba, tomēr pastāvēja statistiski nozīmīga atšķirība kalcificētās pangas proporcijā pēc shēmas iMAP < IVUS < OCT < VH-IVUS.
3. Sekmīgu pangas modifikāciju vienfaktora loģistikā regresijā prognozēja pieaugoša kalcificētās pangas proporcija IVUS, iMAP un OCT mērījumos un mazāks kalcifikācijas attālums no lūmena OCT. Pangas modifikāciju prognozēja arī griezošā balona izmantošana salīdzinājumā ar rievjošā balona izmantošanu, mazāks modifīcējošā balona garums.
4. Nepilnīgu absolūtu stenta ekspansiju daudzfaktoru loģistikā regresijā prognozēja stenta garums, IVUS un OCT minimālā lūmena laukuma akūtais ieguvums un kalcifikācijas proporcija iMAP vai OCT.
5. Novērtējot vēlīno atbildes reakciju pēc stenta implantācijas, starp QCA divdimensiju mērījumiem un IVUS neointimas tilpuma obstrukciju pastāvēja vāja korelācija. Novērtējot stenta endotelizāciju ar OCT biežāk nekā ar IVUS identificēja nepārklātas stenta stratas apsekošanas periodā.
6. FFR_{CT} uzrādīja augstāku diagnostisko precizitāti salīdzinājumā ar DT angiogrāfiju viena pašu, identificējot išēmiju izraisošus kreisās koronārās artērijas bifurkāciju bojājumus kā referenci izmantojot invazīvo FFR.

4. Darba praktiskais pielietojums

1. Pētījuma realizācija veicināja invazīvo attēldiagnostikas metožu un funkcionālā novērtējuma lietošanas pieaugumu, optimizējot perkutānas koronāras intervences efektivitāti.
2. Pētījuma praktiskā realizācija Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Kardioloģijas centrā likusi pamatu jaunai optimālai koronāro artēriju slimības diagnostikas un ārstēšanas metodei – iPSPI stratēģijai (i – *imaging* – attēldiagnostika bojājuma novērtēšanai, P – predilatācija – pangas modifikācija, S – jaunākās paaudzes stenta implantācija, P – postdilatācija, i – *imaging* – attēldiagnostika optimālas stenta implantācijas izvērtēšanai).
3. Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Kardioloģijas centrā ieviesta jauna neinvazīva diagnostikas metode, kuras loma turpmāk tiks pētīta arī pacientiem ar aizdomām par koronāro artēriju slimību.

Pateicības

Šo darbu es vēlos veltīt maniem vecākiem.

Vislielākais paldies manai Ģimenei par mīlestību, atbalstu un izpratni labākos un grūtākos brīžos.

Īpaši lielu paldies vēlos teikt darba vadītājam profesoram Andrejam Ērglim par idejām, atbalstu, ieteikumiem un mudinājumiem un manai sabiedrotajai Ingai Narbutei par atbalstu un uzmundrinājumu, bez Jums šī darba noteikti nebūtu.

Paldies visiem invazīvās kardioloģijas laboratorijā – ārstiem, māsām un māsu palīgiem – par nesavtīgo līdzdarību gan ārstējot mūsu pacientus, gan piedaloties zinātniski pētnieciskajā darbā. Paldies vēlos teikt arī Līgai Makarovai un Guntrai Kučikai par palīdzību laikietilpīgo attēldiagnostikas mērījumu veikšanā. Paldies visam Latvijas Kardioloģijas centra kolektīvam.

Paldies docentam Renāram Ertam, kas palīdzēja izprast statistikas nianšes.

Paldies profesoram Kristapam Zariņam par zinātniskajām sarunām, kuras aizsākām 2005. gada rudenī un iespēju piedzīvot jaunas diagnostikas metodes dzimšanu.



**UNIVERSITY
OF LATVIA**

FACULTY OF MEDICINE

Sanda Jēgere

**INTRAVASCULAR IMAGING AND
FUNCTIONAL ASSESSMENT OF
ATHEROSCLEROTIC LESIONS FOR
THE MODERN DIAGNOSIS AND TREATMENT
OF CORONARY ARTERY DISEASE**

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 the introduction, 4 chapters, conclusion, reference list, 2 appendices, 51 tables and 57 figures.

Form of the thesis: dissertation in Medicine, Subfield of Internal Medicine

Supervisor: *Dr. med*, Professor, **Andrejs Erglis**

Reviewers:

- 1) **Valdis Folkmanis**, *Dr. med.*, Prof., University of Latvia;
- 2) **Mārtiņš Kalējs**, *Dr. med.*, Ass. Prof., Riga Stradins University;
- 3) **Jacek Legutko**, *Dr. med.*, Prof., Jagiellonian University Medical College;

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 street 3, Riga.

The thesis is available at the Library of the University of Latvia, Raiņa blvd. 19.

Chairman of the Doctoral Committee

_____ (**Valdis Pīrāgs**, *Dr. med.*)

Secretary of the Doctoral Committee

_____ (**Līga Plakane**, *Dr. biol.*)

© University of Latvia, 2022

© Sanda Jēgere, 2022

ISBN 978-9934-18-797-1

ISBN 978-9934-18-798-8 (PDF)

Abstract

Introduction: Coronary angiography is considered the “gold standard” for the diagnosis of coronary artery disease; however, the anatomy and functional significance of atherosclerosis can be more accurately assessed by additional invasive techniques such as intravascular ultrasound (IVUS) and its radiofrequency modalities (VH-IVUS and iMAP), optical coherence tomography (OCT) and fractional flow reserve (FFR), as well as non-invasively calculate FFR from computed tomography (CT) angiography data (FFR_{CT}).

Objective: The thesis aims is to evaluate the role of invasive and non-invasive diagnostic methods for the detection of coronary atherosclerosis, anatomical and functional evaluation to plan and guide percutaneous coronary intervention (PCI), predict its outcome and evaluate long-term effectiveness.

Methods: The thesis is based on three clinical studies, including 296 patients with complex coronary lesions who underwent intravascular imaging (coronary angiography, quantitative coronary angiography (QCA), IVUS, iMAP, VH-IVUS, OCT, FFR) or non-invasive CT angiography and FFR_{CT} at the Latvian Centre of Cardiology.

Results: Prior to the intervention, QCA and OCT detected a smaller mean lumen diameter than IVUS ($p < 0.001$). There was a good internal agreement between the proportion of calcified plaque components measured by IVUS and OCT. The predictors of complete or partial plaque modification were cutting balloon angioplasty prior to stenting, a higher proportion of calcification measured by OCT, IVUS and iMAP, and a smaller distance from the lumen surface to the calcium. The predictors of incomplete stent expansion were smaller minimum lumen diameter and area, acute gain after PCI, mean reference diameter by IVUS and OCT, and a higher proportion of calcification measured by iMAP. In the median follow-up period of 285.0 days [IQR = 263.5 – 309.0], 8.6 % of patients experienced major adverse events that were not associated with intravascular parameters. During follow-up, IVUS identified uncovered stent struts more frequently than OCT ($p = 0.021$). FFR_{CT} showed higher diagnostic accuracy than CT angiography when identifying ischemia (FFR (0.80) in distal left main bifurcation lesions).

Conclusions: IVUS and OCT are complementary and superior to coronary angiography and QCA by providing information on coronary atherosclerosis. IVUS has proven to be a reference technique and the technique of choice for planning and guiding PCI. In contrast, OCT is superior to IVUS for evaluating stent strut endothelialization during the follow-up period after stent implantation. In addition, the FFR_{CT} analysis is suitable for assessing the hemodynamic significance of the left main coronary stenosis, improving the diagnostic accuracy of CT angiography.

Content

| | |
|--|----|
| Abstract | 51 |
| Content | 52 |
| Abbreviations | 53 |
| General Characterization of the Dissertation..... | 54 |
| Relevance and novelty of the study | 54 |
| Aim of the study | 55 |
| Objectives of the study | 55 |
| Hypothesis of the study | 55 |
| Methods | 55 |
| Approbation of the results of the doctoral thesis | 56 |
| Structure and scope of the thesis | 59 |
| 1 Summary of the doctoral thesis | 60 |
| 1.1 Brief theoretical background | 60 |
| 1.2 Methods | 61 |
| 1.2.1 <i>Coronary angiography and the QCA protocol</i> | 61 |
| 1.2.2 <i>CT protocol</i> | 62 |
| 1.2.3 <i>Invasive FFR</i> | 62 |
| 1.2.4 <i>FFR_{CT}</i> | 62 |
| 1.2.5 <i>IVUS protocol</i> | 62 |
| 1.2.6 <i>OCT protocol</i> | 64 |
| 1.2.7 <i>Follow-up and clinical outcomes</i> | 66 |
| 1.2.8 <i>Statistical analysis</i> | 66 |
| 1.3 Main results | 67 |
| 1.3.1 <i>IVUS and OCT for PCI guidance in bifurcations</i> | 67 |
| 1.3.2 <i>Late vascular response after stent implantation</i> | 81 |
| 1.3.3 <i>FFR_{CT} vs FFR</i> | 83 |
| 2 Discussion | 85 |
| 2.1 Guidance of percutaneous coronary intervention | 85 |
| 2.2 Optimization of percutaneous coronary intervention..... | 89 |
| 2.3 Late responses after stent implantation..... | 91 |
| 2.4 Functional assessment of the left main | 92 |
| 2.5 Potential disadvantages of the study..... | 92 |
| 3 Main conclusions..... | 93 |
| 4 Practical application of the thesis..... | 94 |
| Izmantotā literatūra (References) | 95 |

Abbreviations

BMS – bare-metal stent
CB – cutting balloon
CAD – coronary artery disease
CT – computed tomography
DES – drug-eluting stent
EEM – external elastic membrane
FFR – fractional flow reserve
FFR_{CT} – non-invasive FFR derived from coronary CT angiography
iMAP – intravascular ultrasound tissue characterization with iMAP software
IQR – interquartile range
IVUS – intravascular ultrasound
CAD – coronary artery disease
LM – left main
MACE – major adverse cardiac events
Me – median
MLD – minimum lumen diameter
MLA – minimum lumen area
MSA – minimum stent area
OCT – optical coherence tomography
PCI – percutaneous coronary intervention
QCA – quantitative coronary angiography
CVD – cardiovascular disease
SB – scoring balloon
SD – standard deviation
SD-EEM – stent to vessel (EEM) diameter ratio
SExpI – stent expansion index
CI – confidence interval
TLR – target lesions revascularization
VH also VH-IVUS – intravascular ultrasound tissue characterization with virtual histology
vs against (from Latin *versus*)
%DS – percentage diameter stenosis
%NIV – percent neointimal volume (obstruction)

General Characterization of the Dissertation

Relevance and novelty of the study

Coronary artery disease (CAD) is a chronic, mostly progressive disease caused by atherosclerosis. Its course, i. e., progression, stabilization, or regression, is influenced by lifestyle, pharmacological therapies, and optimal revascularization (percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass graft procedure) (Knuuti, Wijns et al. 2020). Coronary angiography is considered to be the “gold standard” in the diagnosis of CAD, giving an insight into the coronary anatomy, presence, location and extent of coronary pathology, and deciding on future treatment strategies, including percutaneous coronary intervention (PCI)(Garrone, Biondi-Zoccai et al. 2009). However, coronary angiography and quantitative coronary angiography (QCA) do not provide sufficient information about the atherosclerotic process in the artery wall as well as the capacity of the atherosclerotic plaque to cause ischemia.

With the development of medical technologies, the anatomy and functional significance of atherosclerosis can be more accurately assessed by additional invasive techniques, i. e., intravascular ultrasound (IVUS) and its radiofrequency modalities (VH-IVUS and iMAP), optical coherence tomography (OCT), quantitative coronary angiography (QCA) and fractional flow reserve (FFR), as well as by non-invasive techniques utilizing the anatomic information provided by computed tomography (CT) angiography in conjunction with computational fluid dynamics to calculate FFR values from CT data (FFR_{CT}).

The novelty of this study lies in the simultaneous use of almost all available imaging and functional techniques for the assessment of coronary artery atherosclerosis. The systematic use of intravascular imaging techniques in non-left main bifurcation lesions has been little discussed in the literature. For the first time, this thesis evaluates a calcified plaque with all the imaging techniques applied in the study. It also uses a new methodology for assessing the results of calcified plaque modification. It identifies predictors of successful plaque modification or controlled fracture that have not been described in literature before. It also compares the OCT and IVUS techniques in stent strut level analysis, which has been little discussed in literature before.

The study is the first-ever evaluation of the applicability of FFR_{CT} to the left main lesions, observing good agreement with invasive FFR and improving the diagnostic accuracy of CT in identifying hemodynamically significant stenoses.

Aim of the study

This doctoral thesis aimed to evaluate the role of invasive and non-invasive methods for the detection of coronary atherosclerosis, morphological, quantitative, and functional evaluation of coronary lesions to plan and guide percutaneous coronary intervention (PCI), and predict its outcome and evaluate long-term effectiveness.

Objectives of the study

1. Analyze the differences of interventional imaging methods in guiding PCI by determining lumen dimensions before the intervention using IVUS as a reference.
2. Assess the differences between QCA, OCT, IVUS and its radiofrequency modalities (iMAP, VH-IVUS) for guiding percutaneous coronary intervention in stable coronary lesions by assessing plaque morphology, including calcification, before the intervention.
3. Identify the parameters that predict successful plaque modification
4. Identify the parameters that predict incomplete stent expansion.
5. Compare the role of QCA, IVUS, and OCT in assessing late vascular response after BMS or DES implantation in complex coronary lesions.
6. Compare the diagnostic performance of new non-invasive (FFR_{CT}) and CT angiography for ischemia-causing coronary lesions using invasive FFR as a reference.

Hypothesis of the study

Systematic use of non-invasive and invasive imaging techniques for anatomical and functional evaluation of complex coronary artery lesions and PCI guidance improves the immediate and long-term results of revascularization.

Methods

The thesis is based on three clinical studies, including 296 patients with complex coronary lesions who underwent invasive imaging (coronary angiography, quantitative coronary angiography (QCA), IVUS, iMAP, VH-IVUS, OCT, FFR) or non-invasive CT angiography with FFR_{CT} at the Latvian Cardiology Centre.

Approbation of the results of the doctoral thesis

1. Krievins D, Zellans E, Latkovskis G, Kumsars I, **Jegere S**, et al. Diagnosis of silent coronary ischemia with selective coronary revascularization might improve 2-year survival of patients with critical limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2021 Apr 24;S0741-5214(21)00659-5.
2. Krievins D, Zellans E, Latkovskis G, Erglis A, Zvaigzne L, Kumsars I, Rumba R, Stradins P, **Jegere S**, Zarins CK. Pre-operative Diagnosis of Silent Coronary Ischaemia May Reduce Post-operative Death and Myocardial Infarction and Improve Survival of Patients Undergoing Lower Extremity Surgical Revascularisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020 Sep;60(3):411-420.
3. Krievins D, Zellans E, Latkovskis G, **Jegere S**, et al. Diagnosis and management of silent coronary ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2021 Feb;73(2):533-541.
4. Knoka E, Trusinskis K, Mazule M, Briede I, Crawford W, **Jegere S**, et al. 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.
5. Ihdahid AR, Norgaard BL, Gaur S, Leipsic J, Nerlekar N, Osawa K, Miyoshi T, Jensen JM, Kimura T, Shiomi H, Erglis A, **Jegere S**, et al. Prognostic Value and Risk Continuum of Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived from Coronary CT Angiography. *Radiology.* 2019 Aug;292(2):343-351.
6. Briede I, Narbutė I, Kumsars I, Sondore D, Trushinskis K, **Jegere S**, et al. 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.
7. Erglis A, Mintale I, Latkovskis G, Balode I, **Jegere S**, et al; CLARIFY registry investigators. Management of coronary artery disease patients in Latvia compared with practice in Central-Eastern Europe and globally: Analysis of the CLARIFY registry. *Medicina (Kaunas).* 2015;51(4):240-6.
8. Balode I, Mintāle I, Latkovskis G, **Jegere S**, et al; CLARIFY Registry Investigators. Insufficient control of heart rate in stable coronary artery disease patients in Latvia. *Medicina (Kaunas).* 2014;50(5):295-302.
9. Erglis A, **Jegere S**, Narbutė I. Intravascular Ultrasound-based Imaging Modalities for Tissue Characterisation. *Interv Cardiol.* 2014 Aug;9(3):151-155.
10. **Jegere S**, Narbutė I, Erglis A. Use of intravascular imaging in managing coronary artery disease. *World J Cardiol.* 2014 Jun 26;6(6):393-404.
11. Conrotto F, Scacciatella P, D'Ascenzo F, Chieffo A, Latib A, Park SJ, Kim YH, Onuma Y, Capranzano P, **Jegere S**, et al. Long-term outcomes of percutaneous coronary interventions or coronary artery bypass grafting for

- left main coronary artery disease in octogenarians (from a Drug-Eluting stent for Left main Artery registry substudy). *Am J Cardiol.* 2014 Jun 15;113(12):2007-12.
12. Naganuma T, Chieffo A, Meliga E, Capodanno D, Park SJ, Onuma Y, Valgimigli M, **Jegere S**, 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 Apr;7(4):354-61.
 13. Naganuma T, Chieffo A, Meliga E, Capodanno D, Park SJ, Onuma Y, Valgimigli M, **Jegere S**, et al. Long-term clinical outcomes after percutaneous coronary intervention for ostial/mid-shaft lesions versus distal bifurcation lesions in unprotected left main coronary artery: the DELTA Registry (drug-eluting stent for left main coronary artery disease): a multicenter registry evaluating percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for left main treatment. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013 Dec;6(12):1242-9.
 14. Meliga E, De Benedictis M, Chieffo A, Latib A, Park SJ, Kim YH, Onuma Y, Capranzano P, **Jegere S**, et al. Coronary artery bypass graft versus percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation for diabetic patients with unprotected left main coronary artery disease: the D-DELTA registry. *EuroIntervention.* 2013 Nov 22;9(7):803-8.
 15. Ērglis A, Dzērve V, Pahomova-Strautiņa J, Narbutė I, **Jēgere S**, et al. A population-based cross-sectional study of cardiovascular risk factor in Latvia. *Medicina (Kaunas).* 2012;48(6):310-6.
 16. Chieffo A, Meliga E, Latib A, Park SJ, Onuma Y, Capranzano P, Valgimigli M, **Jegere S**, 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 Jul;5(7):718-27.
 17. Min JK, Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, **Jegere S**, et al. Usefulness of noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms for intermediate stenoses confirmed by quantitative coronary angiography. *Am J Cardiol.* 2012 Oct 1;110(7):971-6.
 18. Min JK, Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, **Jegere S**, et al. Effect of image quality on diagnostic accuracy of noninvasive fractional flow reserve: results from the prospective multicenter international DISCOVER-FLOW study. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2012 May-Jun;6(3):191-9.
 19. Latkovskis G, Licis N, Zabunova M, Berzina M, Narbutė 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.
 20. Kumsars I, Narbutė I, Thuesen L, Niemelä M, Steigen TK, Kervinen K, Sondore D, Holm NR, Lassen JF, Christiansen EH, Maeng M, **Jegere S**, et

- al; 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.
21. Erglis A, Narbutė I, **Jegere S**. Left main coronary artery disease in 2011: CABG or PCI? *Minerva Med*. 2011 Oct;102(5):381-90.
 22. Narbutė I, **Jegere S**, 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)*. 2011;47(10):536-43.
 23. Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, **Jegere S**, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 1;58(19):1989-97.
 24. Niemelä M, Kervinen K, Erglis A, Holm NR, Maeng M, Christiansen EH, Kumsars I, **Jegere S**, et al; Nordic-Baltic PCI Study Group. Randomized comparison of final kissing balloon dilatation versus no final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting: the Nordic-Baltic Bifurcation Study III. *Circulation*. 2011 Jan 4;123(1):79-86.
 25. Narbutė I, **Jegere S**, et al. Real-life bifurcation - challenges and potential complications. *Intervent Cardiol Rev* 2011;6(2):145-9.
 26. Erglis A, Narbutė I, Juhnevica D, Kumsars I, **Jegere S**. Lessons for the treatment of bifurcation lesions: From nowadays to the future. *Intervent Cardiol* 2011;3(1):55-65.
 27. **Jegere S**, et al. 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.
 28. Narbutė I, **Jegere S**, et al. 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
 29. Erglis A, Narbutė I, Kumsars I, **Jegere S**, 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 Aug 7;50(6):491-7.
 30. Rudzite V, Fuchs D, Kalnins U, Jurika E, Silava A, Erglis A, Trusinskis K, **Jegere S**. Prognostic value of tryptophan load test followed by serum kynurenine determination. Its comparison with pyridoxal-5-phosphate, kynurenine, homocysteine and neopterin amounts. *Adv Exp Med Biol*. 2003;527:307-15.

31. Kalnins U, Erglis A, Dinne I, Kumsars I, **Jegere S.** Clinical outcomes of silicon carbide coated stents in patients with coronary artery disease. Med Sci Monit. 2002 Feb;8(2):PI16-20.

Structure and scope of the thesis

The doctoral thesis is written in Latvian on 162 pages (without annexes). The paper contains 51 tables, 57 images, and 2 attachments. The list of references includes 195 references with the oldest reference published in year 1981 and the latest in year 2021.

1 Summary of the doctoral thesis

1.1 Brief theoretical background

Coronary artery atherosclerosis is the main pathological substrate of CAD, leading to oxygen deficiency or ischemia in the myocardium and, in some cases, to myocardial necrosis or death (Knuuti, Wijns et al. 2020). Nowadays, new invasive and non-invasive imaging and functional diagnostic methods help overcome any remaining gaps in the use of coronary angiography (considered the “gold standard” in CAD diagnosis) and QCA. The oldest of these techniques is intravascular ultrasound (IVUS), which enables visualization of the three-layer structure of the artery wall and atherosclerosis in the inner layer or the intima (Yock, Linker et al. 1989). Fractionated flow reserve (FFR) allows us to evaluate blood flow in the coronary artery and identify ischemia-causing lesions, i. e., hemodynamic significance (Pijls, van Son et al. 1993). Analysis of IVUS radiofrequency, i. e., virtual histology IVUS (VH-IVUS) and iMAP, allows for tissue characterization with special software and colour-coding maps (Garcia-Garcia, Gogas et al. 2011). A more recent imaging technique with higher resolution is optical coherence tomography (OCT), which uses nearby infra-red light instead of ultrasound for imaging. This technique, however, has lower tissue penetration capability, which makes it difficult to assess the deeper arterial wall layers and arteries of a larger diameter (Koskinas, Ughi et al. 2016). Therefore, there is no single opinion among interventional cardiologists or within scientific literature regarding the choice of a specific method for assessing atherosclerosis before intervention and in its guidance. In addition, some of the disadvantages of these techniques are an increase of procedural time of coronary angiography, higher radiation doses and contrast agent consumption, and a slightly higher risk of complications. Therefore, non-invasive alternatives, such as computed tomography (CT) angiography, are increasingly sought. It enables the detection of atherosclerotic changes in the artery wall, helps define the functional significance of stenoses, and assesses hemodynamic significance by applying virtual mathematical models combined with blood flow measurements (FFR_{CT}) (Zarins, Taylor et al. 2013).

Intravascular imaging techniques have been used in the Latvian Cardiology Centre of Pauls Stradins Clinical University Hospital for more than 20 years (IVUS since 1997, OCT since 2007, and the IVUS radiofrequency modalities VH-IVUS since 2007 and iMAP since 2009). Diagnostic performance of FFR_{CT} was assessed for the first time in the world in Latvia, in 2009, in close cooperation with prof. Kristaps Zarins and *HeartFlow, Inc.* (Erglis, Jegere et al. 2010)

This study investigates the performance of invasive and non-invasive diagnostic techniques, their similarities and differences in the initial evaluation of the atherosclerotic process, in guiding PCI and obtaining the best possible

result immediately after stent implantation, as well as in predicting the PCI outcome of successful modification of the atherosclerotic plaque and incomplete stent expansion, with particular focus on calcified bifurcation lesions treated with specific atherosclerotic plaque modification methods. It also clarifies which technique has advantages in analyzing the late vascular response to stent implantation. Comparison has been made with both the historically oldest QCA and the new invasive imaging methods and by comparing non-invasive computed fractional flow measurements with those taken during interventional angiography in the left main lesions.

1.2 Methods

The study sample included 296 patients with known CAD who were scheduled for invasive coronary angiography and evaluated by invasive or non-invasive imaging or functional methods. The observational study consisted of three sub-studies, which were carried out with the approval of the ethics committee and with patient consent. They included:

1. Planning, guidance, and optimization of coronary interventions (IVUS and OCT during PCI of bifurcation lesions): The prospective, longitudinal study included 70 patients with stable CAD and true bifurcation lesions, defined as a stenosis > 50% in both the main vessel (artery diameter \geq 2.5 mm) and the side branch (artery diameter \geq 2.0 mm). Patients underwent PCI with or without atherosclerotic plaque modification and second-generation drug-eluting stent implantation.
4. Assessment of vascular response after PCI (late vascular response after stent implantation). We performed a retrospective analysis of 274 patients who underwent IVUS-controlled implantation of bare-metallic stents (BMS) or drug-eluting stents (DES) in complex coronary lesions such as long calcified lesions, chronic total occlusions, bifurcation lesions, or left main (LM) lesions. The patients were enrolled in the study if control angiography and intravascular imaging had been performed at least six months after PCI.
5. Invasive and non-invasive techniques in assessing the significance of coronary stenosis (FFR_{CT} vs. FFR): comparison of non-invasive imaging techniques with invasive fractional flow measurements in LM lesions. A single centre cross-sectional study that included 22 patients was conducted at the Latvian Cardiology Centre of Pauls Stradiņš Clinical University Hospital.

1.2.1 Coronary angiography and the QCA protocol

All patients received loading doses of aspirin (100mg) and clopidogrel (300-600mg) prior to percutaneous coronary intervention (PCI). Thereafter,

aspirin (100mg/day) was maintained indefinitely and clopidogrel (75mg/day) was maintained for at least 2 months after BMS and 12 months after DES implantation. The procedure was performed using radial or femoral approach with a 6 F or 7 F guiding catheter. All patients received an intravenous or intra-arterial bolus injection of heparin (70–100 IU/kg) for anticoagulation during the procedure. Angiographic images for QCA analysis, as well as intravascular images were obtained after intracoronary administration of nitroglycerine (200 µg). QCA analysis was performed with the QAngio XA (Version 7.3, Medis Medical Imaging System BV, Leiden, the Netherlands) software, enabling analysis of the lesions in straight segments, as well as in bifurcations. Optimal stent implantation (expansion) was defined as %DS < 10.0 and suboptimal as %DS ≥ 20.0 (Watanabe, Morimoto et al. 2018).

1.2.2 CT protocol

Computed tomography (CT) angiography was performed with a 64-slice CT scanner system (*Lightspeed VCT, GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin*). Coronary artery disease was considered anatomically obstructive if CT angiography showed stenosis at a threshold of 50 % or greater.

1.2.3 Invasive FFR

Invasive selective coronary angiography was performed by standard protocol. FFR measurements were performed when clinically indicated and when lesions did not exceed 90 %. Following intracoronary administration of nitro-glycerine, a pressure wire (*PressureWire Certus, St. Jude Medical Systems, Uppsala*) was inserted behind the stenosis in the coronary artery. Patients received adenosine 140 µg/kg/min intravenously for hyperaemia. Stenoses were defined as hemodynamically significant or causing ischemia at an FFR value of ≤ 0.80.

1.2.4 FFR_{CT}

Computation of FFR_{CT} from CT data was performed by the HeartFlow, Inc. research laboratory (Redwood City, California, USA). FFR_{CT} was considered diagnostic of hemodynamically significant or ischemia-causing stenosis at a threshold of 0.80 or less.

1.2.5 IVUS protocol

IVUS recordings were performed on the Galaxy II System (Boston Scientific, Fremont, USA) with a 40 MHz, Atlantis SR Pro IVUS catheter (*Boston Scientific, Fremont, USA*). The IVUS catheter was placed at least 1 cm

below the lesion or the distal end of the stent, and the automatic pullback system then pulled the catheter back to the guide catheter at a speed of 0.5 mm/s. IVUS post-processing analysis was performed with the commercially available planimetry software QIVUS Research Edition 3.1.12.0 (*Medis medical imaging systems*, Leiden, the Netherlands) in compliance with international recommendations (Mintz, Nissen et al. 2001).

IVUS was used for qualitative evaluation:

1. Prior to the intervention: a morphological analysis of the atherosclerotic plaque was performed using a quadrant system (see *Figure 1*).

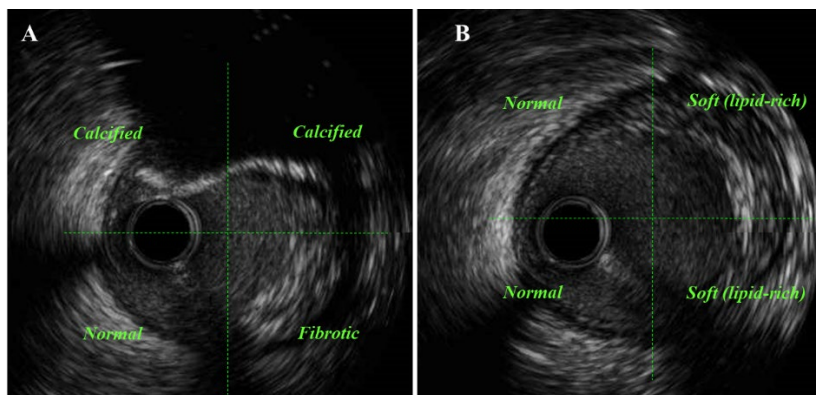


Figure 1. Morphology of atherosclerotic plaque on grey-scale IVUS
IVUS image with a calcified and fibrotic plaque (A), with a normal and soft (lipid-rich) plaque (B)

2. After the procedure stent expansion was evaluated. Absolute stent expansion was considered optimal when the minimum stent area was $> 5.5 \text{ mm}^2$ (excluding LM lesions). Relative stent expansion was described by a stent expansion index, which was calculated as the minimum stent area divided by the mean reference lumen area (mean value of the sum of the proximal and distal reference lumen areas). Stent expansion was considered optimal or complete if the expansion index was > 0.80 .
3. After the procedure and during follow-up, stent apposition was evaluated. Incomplete stent apposition or malapposition was defined as visually apparent lack of contact between the stent contour and that of the arterial lumen, with blood visualized between the two contours.
4. During the follow-up period, we also assessed the percentage of neointimal volume obstruction (% NIV), defined as the ratio of the neointimal hyperplasia volume to the stent volume multiplied by 100, as well as the neointimal coverage of the stent struts.

The morphology of the atherosclerotic plaque was also evaluated with the IVUS radio-frequency modalities: virtual histology (VH-IVUS) and iMAP analysis (*Figure 2*).

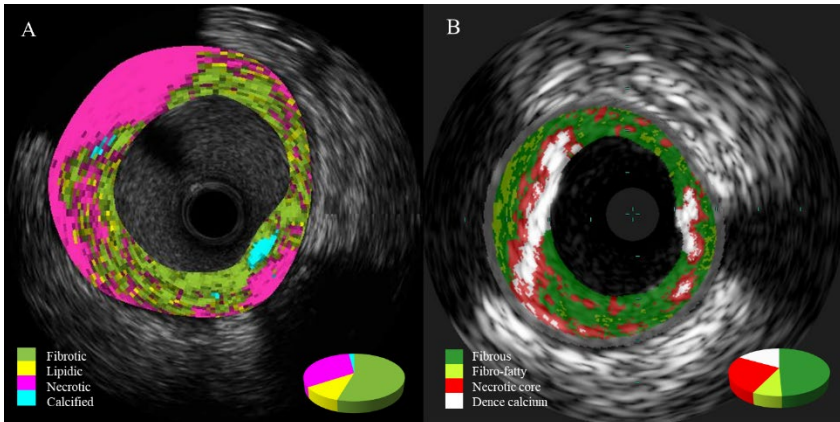


Figure 2. Plaque morphology with iMAP and VH IVUS
Post-processing analysis of plaque morphology with iMAP (A) and virtual histology (B). Archive of the Latvian Cardiology Centre, adapted from (Erglis, Jegere et al. 2014, Jēgere, Spalva et al. 2016)

1.2.6 OCT protocol

OCT recordings were performed with the OCT system (C7-XR™, *Oct Imaging System, St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA*) using a 2.7 F OCT catheter (C7 *Dragonfly™, St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA*). The dedicated OCT system software B.0.1 (*LightLab Imaging, Westford, MA, USA*) was used for the OCT analyses on the entire length of the region of interest (lesion or stent with 5 mm proximal and distal reference areas). Lumen and stent contours were identified at every 0.6 mm, and in the bifurcation area – at every 0.2 mm, after preliminary evaluation of image quality (residual blood in the lumen, artefacts, off-screen lumen contour).

OCT data were also used to evaluate the following parameters:

- Plaque morphology before intervention in the quadrants: normal arterial wall; fibrous plaque, calcified plaque; lipidic plaque.
- Relative stent expansion was considered complete if the expansion index was > 0.80 . Absolute stent expansion was described as optimal at a minimum stent area of $> 4.5 \text{ mm}^2$ (excluding LM lesions).

Calcified plaque analysis included additional measurements of calcium-lumen distance, calcium-angle, and calcium-area (*Figure 3*). The outcomes of calcified plaque modification were also evaluated. Complete plaque modification was defined as calcium fracture extending until the outer border of

the calcified plaque. Incomplete plaque modification was defined as a fracture occurring in the inner border of calcified plaque but not extending until the outer border, see *Figure 4*. After the intervention and at follow-up, the amount, apposition and stent strut coverage were also evaluated. (Bezerra, Costa et al. 2009)

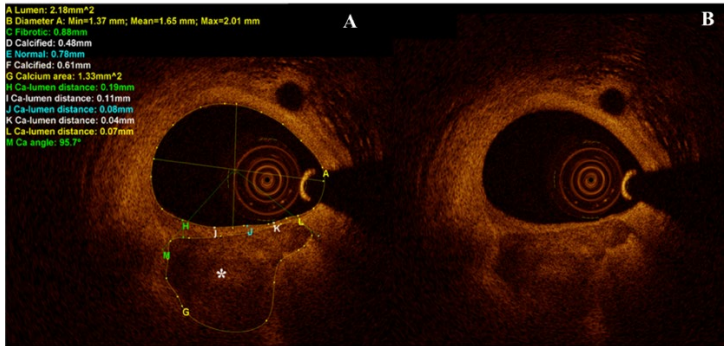


Figure 3. Quantitative measurements of calcified plaque by OCT
A: OCT image with measurements, B: OCT image without measurements

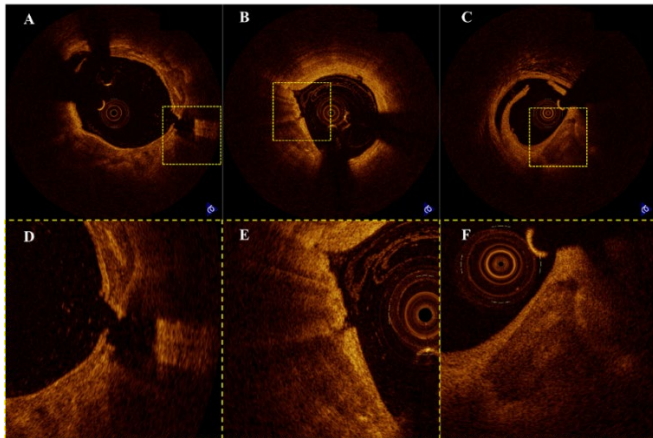


Figure 4. Classification of calcified plaque fracture after plaque modification by OCT
OCT images with complete plaque modification (A and D), incomplete or partial plaque modification (B and E) and without modification (C and F) in full cross-sectional images of the coronary arteries (A, B, C) as well as in zoomed images (D, E, F). Archive of the Latvian Cardiology Centre.

1.2.7 Follow-up and clinical outcomes

Information about death and major adverse cardiac events (MACE), defined as cardiac death, non-procedural myocardial infarction, target vessel revascularization, and definite thrombosis, was collected during hospitalization and follow-up.

1.2.8 Statistical analysis

Data analysis was performed using IBM SPSS Version 26.0, MedCalc Version 19.1 and R v4.0.3. Results with a *p-value* of < 0.05 were considered statistically significant. The categorical or qualitative variables were described by number (N) and percentage (%) and compared by Pearson Chi-Square χ^2 test or Fisher's exact test. McNemar's test or Cochran's Q test was applied to nominal categorical data, the Bonferroni-adjusted Dunn 's test was used for *post-hoc* analysis. The quantitative variables were described by median (Me) and interquartile range (IQR), and minimum – maximum value, since most of the data did not follow normal distribution by the Shapiro-Wilk test or the Kolmogorov-Smirnov test. Comparisons of quantitative variables in independent sample sets were performed with the Mann-Witney test between two groups and with the Kruskal-Wallis test between three groups. In dependent sample sets, the Wilcoxon test was used for the comparison of two variables, and the Friedman test was used for the comparison of three variables, with *post hoc* analysis applied for adjustment of multiple comparisons (Bonferroni or Dunn-Bonferroni, respectively).

One of the tasks of the study was to evaluate the parameters determined by different techniques: FFR_{CT}, FFR, QCA, IVUS and OCT. For this purpose, we used the Bland-Altman plot to compare the mean values of the difference between two series of measurements with invasive FFR and IVUS as reference, as well as the intraclass correlation coefficient (ICC) to assess the reliability of measurements between the techniques. To test the agreement between two categorical variables, the Cohen's Kappa coefficient was used. Between three and more categorical variables, the Cronbach's alpha coefficient was used. The correlation between features was also evaluated by Spearman's correlation analysis.

The relation of the factorial (independent) parameters with the resultative (dependent) variables was evaluated by single and, in larger samples, multiple regression.

Diagnostic efficacy was evaluated by calculating sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and diagnostic performance (accuracy), as well as by plotting Receiver Operating Characteristic (ROC) curves and using the area under the ROC curve (AUC) for the evaluation of diagnostic performance.

1.3 Main results

The study included a total of 296 patients. The median age of the patients was 62.5 years [IQR = 54.0 – 69.0], the youngest patient being 30 years of age and the oldest patient being 86 years old; the majority of the patients were male (75.3 %). The most common risk factors were dyslipidaemia (78.4 %), arterial hypertension (66.6 %) and smoking (41.6 %).

1.3.1 IVUS and OCT for PCI guidance in bifurcations

Patient characteristics

A prospective study included 70 patients scheduled for PCI in bifurcation lesions. All patients had stable angina as a clinical indication for PCI. In addition, 41.4 % had a history of myocardial infarction, and 40.0 % had undergone non-target vessel PCI.

The angiographic and procedural features are described in *Table 1*.

Table 1. Angiographic and procedural characteristics

| Parameter | N = 70 Me [IQR]; (min – max) or N (%) |
|--|---|
| Target vessel: | |
| Left anterior descending artery | 60 (85.7) |
| Left circumflex artery | 7 (10.0) |
| Right coronary artery | 3 (4.3) |
| Plaque modification prior to stent implantation: | |
| Main vessel | 40 (57.1) |
| Side branch | 16 (22.9) |
| Stenting strategy: | |
| Single stent technique | 59 (84.3) |
| Double stent technique | 11 (15.7) |
| Crush technique | 8 (11.4) |
| Culotte technique | 2 (2.9) |
| T technique | 1 (1.4) |
| Number of stents: | |
| Main vessel | 1.0 [1.0 – 1.0]; (1.0 – 3.0) |
| Side branch | 0.0 [0.0 – 0.0]; (0.0 – 1.0) |
| Postdilatation: | |
| Main vessel | 70 (100.0) |
| Side branch | 28 (40.0) |
| Struts opened toward a side branch | 53 (75.7) |
| Final kissing post-dilatation | 26 (37.1) |

Clinical outcomes

Median duration of hospitalisation was 2.0 days [IQR = 2.0 – 3.0]. During hospitalisation, 3 patients (4.3 %) experienced myocardial infarction. The total median follow-up was 285.0 days [IQR = 263.5 – 309.0]. The clinical outcomes of the follow-up are presented in *Table 2*.

Table 2. Clinical outcomes after 9 months

| Parameter | N = 70 N (%) |
|---------------------------------|-----------------|
| Death | 1 (1.4) |
| Cardiac death | 0 (0.0) |
| Myocardial infarction | 1 (1.4) |
| Stroke | 1 (1.4) |
| Target lesion revascularization | 4 (5.7) |
| PCI | 4 (5.7) |
| CABG | 1 (1.4) |
| Target artery revascularization | 6 (8.6) |
| PCI | 6 (8.6) |
| CABG | 1 (1.4) |
| Stent thrombosis | 0 (0.0) |
| Major adverse cardiac events | 6 (8.6) |

CABG – coronary artery bypass grafting, PCI – percutaneous coronary intervention.

Comparison of the QCA, IVUS, and OCT measurements

Prior to the intervention, QCA, IVUS, and OCT measurements in the main branch were available for 66 patients. The lengths of the target segment measured by the three techniques ($p = 0.572$, Kendall's $W = 0.01$) did not differ. When comparing lumen diameter measurements, the differences of their median values were statistically significant and ranked in the order $QCA < OCT < IVUS$, i. e., the QCA reference and lumen diameter measurements showed smaller values than the OCT measurements, which in turn showed smaller values than the IVUS measurements (*Table 3*). Pre-intervention comparison of the IVUS measured mean lumen diameter of the reference segment and the mean EEM diameter showed a statistically significant difference ($p < 0.001$; $r = 0.62$).

Correlations between IVUS (reference technique) and other imaging techniques were statistically significant (*Table 4*).

Table 3. Comparison of QCA, IVUS, and OCT pre-intervention measurements in the main branch

| Parameter | | Me [IQR] | <i>p</i> -value (Kendall's W) | Post hoc analysis <i>p</i> -value (effect size) |
|----------------------------------|------|---------------------|----------------------------------|---|
| Lesion length, mm | QCA | 23.1 [18.1 – 32.4]; | 0.572 (0.01) | |
| | IVUS | 22.3 [18.0 – 31.0]; | | |
| | OCT | 22.7 [18.0 – 28.9]; | | |
| Reference lumen diameter, mm | QCA | 2.7 [2.4 – 3.0]; | < 0.001(0.67) | QCA vs IVUS: < 0.001(0.54) IVUS vs OCT: 0.002 (0.58) QCA vs OCT: 0.029 (0.47) |
| | IVUS | 3.2 [2.8 – 3.5]; | | |
| | OCT | 3.0 [2.7 – 3.4]; | | |
| Mean lumen diameter, mm | QCA | 2.2 [1.9 – 2.4]; | < 0.001(0.68) | QCA vs IVUS: < 0.001(0.61) IVUS vs OCT: < 0.001(0.50) QCA vs OCT: < 0.001(0.51) |
| | IVUS | 2.6 [2.4 – 3.0]; | | |
| | OCT | 2.4 [2.1 – 2.7]; | | |
| Reference EEM diameter, mm | IVUS | 4.2 [3.7 – 4.5]; | < 0.001(0.62) | |
| Mean lumen area, mm ² | IVUS | 5.6 [4.5 – 7.0]; | < 0.001(0.46) | |
| | OCT | 4.9 [3.7 – 5.9]; | | |

Three quantitative variables were compared by the Friedman test with the Dunn-Bonferroni post hoc analysis. Effect size *r* and Kendall's *W* > 0.5 (large).

Table 4. Correlation of QCA, IVUS, and OCT pre-intervention measurements in the main branch

| Parameter | IVUS vs. QCA (N = 69) | | IVUS vs. OCT (N = 66) | |
|----------------------------------|-------------------------------------|-----------------|-------------------------------------|-----------------|
| | Coefficient <i>r</i> , (95 % CI) | <i>p</i> -value | Coefficient <i>r</i> , (95 % CI) | <i>p</i> -value |
| Lesion length, mm | 0.89 (0.83 – 0.93) | < 0.001 | 0.87 (0.80 – 0.92) | < 0.001 |
| Reference diameter, mm | 0.49 (0.29 – 0.65) | < 0.001 | 0.78 (0.66 – 0.86) | < 0.001 |
| Mean lumen diameter, mm | 0.76 (0.65 – 0.85) | < 0.001 | 0.80 (0.69 – 0.87) | < 0.001 |
| Mean lumen area, mm ² | | | 0.80 (0.69 – 0.87) | < 0.001 |

The correlations were determined by Spearman's correlation analysis (*r*_s, Spearman's correlation coefficient).

In the Bland-Altman analysis, the mean difference between the mean lumen diameter measured by IVUS and QCA was 0.48 mm, 95 % CI: 0.42 – 0.54; *p* < 0.001, whereas the mean difference measured by IVUS and OCT was 0.21 mm; 95 % CI: 0.14 – 0.28; *p* < 0.001 (Figure 5). The mean difference between the mean reference diameters was IVUS – QCA = 0.53 mm, 95 % CI: 0.39 – 0.67; *p* < 0.001 and IVUS – OCT = 0.21 mm, 95 % CI: 0.13 – 0.31; *p* < 0.001. In the Bland-Altman analysis, the mean difference between IVUS and OCT lumen area measurement mean values was 0.74 mm², 95 % CI: 0.45 – 1.02; *p* < 0.001.

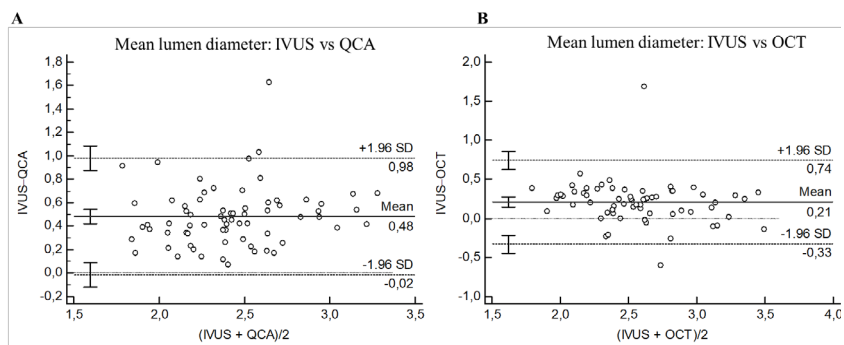


Figure 5. Bland–Altman plots for mean lumen diameter
 A: Comparison between IVUS and QCA; B: Comparison between IVUS and OCT

Despite the differences in median values, a good and statistically significant agreement was found in the ICC analysis between the mean lumen diameter measurements taken with the QCA, IVUS and OCT techniques (ICC = 0.90; 95 % CI: 0,85 – 0,94; $p < 0,001$).

Plaque morphology

In the pre-intervention images, the predominant atherosclerotic plaque morphology was visually defined using the quadrant system. The plaques were mostly of fibrous morphology, which was observed in more than half of the cases both in the OCT and IVUS analyses, with 53.3 % [44.4 – 63.6] on OCT scans vs 62.3 % [52.4 – 75.3] on IVUS; ($p = 0.001$; $r = 0.30$). In about one-fifth of the cases, the plaque was classified as normal. Calcified plaques were observed in 7.4 % [IQR = 3.7 – 21.4] of the OCT quadrants and in 4.9 % [IQR = 1.0 – 13.9] % of the IVUS quadrants ($p = 0.001$; $r = 0.39$).

The ICC analysis between the OCT and IVUS measured proportions of morphology, showed good and statistically significant agreement in the determination of calcified plaques (ICC = 0.90, 95 % CI: 0.84 – 0.94; $p < 0.001$), but there was no internal agreement between iMAP and VH-IVUS (ICC = 0.24, 95 % CI –0.40 – 0.59; $p = 0.001$). An average and statistically significant internal agreement between fibrous plaque detected by IVUS and OCT was observed (ICC = 0.67, 95 % CI 0.45 – 0.80; $p < 0.189$), as well as between fibrous plaque by iMAP and VH-IVUS (ICC = 0.60; 95 % CI 0.27 – 0.78; $p = 0.002$).

Calcified plaque

At least one calcified plaque was observed in the iMAP and VH analysis in all patients; it was visually identified by OCT and IVUS in 88.1 % and 84.1 % of patients, respectively, and angiographically determined in 55.7 % of patients.

Based on the analysis of the Cochran Q test, the five imaging techniques showed statistically significant ($p < 0.001$) differences in the identification of calcifications, and the heterogeneity of the techniques was assessed as strong ($Q(4) = 51.69$; $p < 0.001$; $I^2 = 92.3\%$). When using the Bonferroni-adjusted *post-hoc* Dunn test, only the difference between QCA and all other imaging techniques ($p < 0.001$) appeared statistically significant.

Comparison of the calcified plaque volumes determined by all four intravascular methods led us to establish a statistically significant difference (Friedman test $\chi^2(3) = 59.36$; $p < 0.001$; Kendall's $W = 0.48$) with the calcified proportion increasing in the following order: iMAP < IVUS quadrants < OCT quadrants < VH-IVUS (Figure 6).

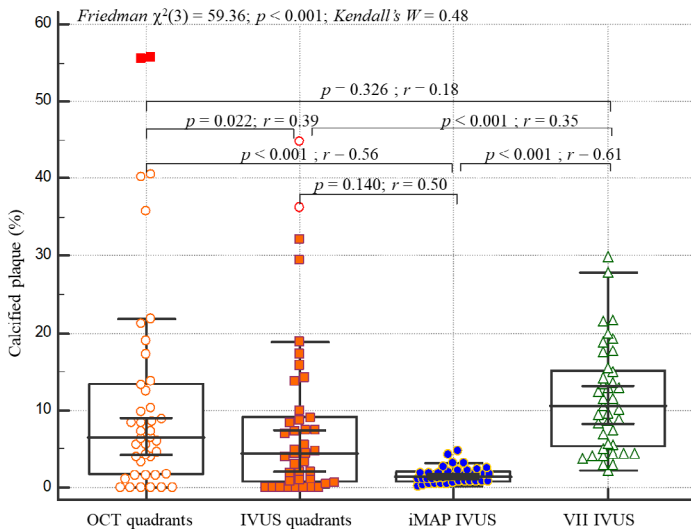


Figure 6. Comparison of OCT, IVUS, iMAP, and VH-IVUS detected coronary calcification

Intravascular evaluation of calcified plaque modification

Of a total population of 70 patients, 40 patients (57.1 %) by operator's choice underwent atherosclerotic plaque modification prior to stent implantation in the main branch. 37.1 % of patients had cutting balloon (CB) angioplasty and 20.0 % – scoring balloon (SB) plaque modification. The patients who underwent plaque modification (CB + SB) showed more frequent plaque calcification on QCA (OR = 3.12 (95 % CI 1.16 – 3.85); $p = 0.022$), IVUS (OR = 7.93 (95 % CI 11.56 – 40.19); $p = 0.007$), and OCT (OR = 10.96; 95 % CI 1.26 – 94.97; $p =$

0.018), compared to the patients who were not selected for plaque modification. The CB + SB subgroup also had a higher calcification volume compared to the group with the lesions that were not subject to plaque modification. (Table 5).

Table 5. Percentage of calcified plaque volume depending on modification method

| Percentage of calcification | CB + SB N = 40 Me [IQR] | Without CB or SB N = 30 Me [IQR] | p-value (r-effect value) |
|-----------------------------|-------------------------------|--|--------------------------|
| IVUS quadrants, % | 7.5 [4.0 – 17.4] | 1.6 [0.0 – 10.8] | 0.002 (0.38) |
| iMAP, % | 1.7 [1.1 – 2.5] | 1.4 [0.8 – 2.2] | 0.253 (0.14) |
| VH-IVUS, % | 13.1 [10.2 – 18.8] | 7.7 [4.1 – 11.4] | 0.003 (0.45) |
| OCT quadrants, % | 10.2 [6.5 – 26.8] | 4.0 [0.4 – 11.8] | 0.001 (0.40) |

Intergroup comparison was performed with the Mann-Witney test.

Following plaque modification, 33 patients (47.1 %) underwent optical coherence tomography. Only 42.4 % of the patients showed partial or complete plaque modification. There was statistically significant variation in the presence of plaque modification depending on the balloon type used ($p = 0.021$, Cramer's $V = 0.48$) (Figure 7).

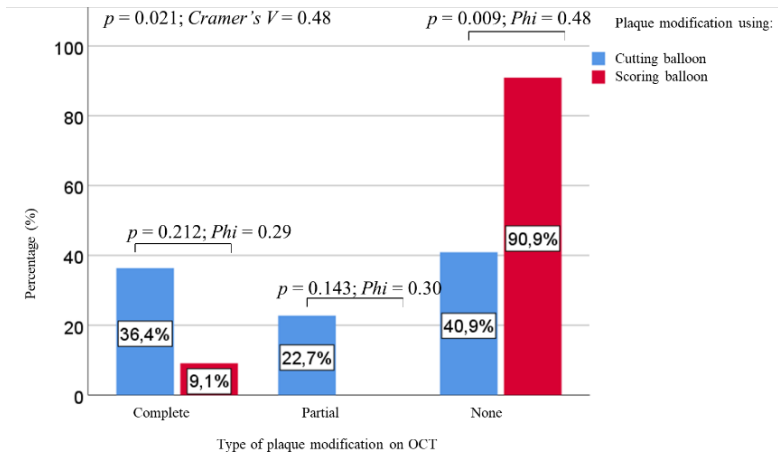


Figure 7. Result of calcified plaque modification depending on balloon used

There was a statistically significant increase in any plaque modification with the CB, whereas the use of SB entailed the risk for the plaque to remain without fracture OR = 14.44, 95 % CI: 1.56 – 133.58; $p = 0.009$.

Predictors of calcified plaque modification

The most powerful predictor of calcified plaque modification in the single-factor logistic regression was the proportion of calcification in iMAP (Nagelkerke $R^2 = 0.60$), its increase resulting in a 12.56-fold higher likelihood of modification (OR = 12.56; 95 % CI: 2.32 – 68.12; $p = 0.003$). When the proportion of calcification in iMAP was adjusted for gender and age, the odds ratio increased (OR_{adjusted} = 16.51; 95 % CI: 2.16 – 126.24; $p = 0.007$). Plaque modification was also predicted by the use of a CB, an increase in the proportion of calcification on IVUS and on OCT. The likelihood of modification was reduced by the use of a SB balloon, a longer modifying balloon and location of the calcification further from the lumen surface (Table 6).

Table 6. Predictive factors of calcified plaque fracture in the single-factor logistic regression

| Parameter | OR (95 % CI) | <i>p</i> | OR _{adjusted} (95 % CI) | <i>p</i> |
|--|------------------------------|----------|----------------------------------|----------|
| Modifying balloon – CB vs. SB (<i>ref</i>) | 14.44 (1.56 – 133.58) | 0.019 | 15.72 (1.57 – 157.07) | 0.019 |
| Length of modifying balloon, mm | 0.72 (0.55 – 0.94) | 0.016 | 0.74 (0.56 – 0.99) | 0.040 |
| Calcified plaque OCT, % | 1.12 (1.03 – 1.22) | 0.008 | 1.14 (1.03 – 1.26) | 0.011 |
| Calcium-lumen distance OCT, mm | 0.000004 (3.4E-11 – 0.54) | 0.039 | 0.000005 (2.1E-011 – 1.02) | 0.050 |
| Calcified plaque IVUS, % | 1.20 (1.03 – 1.40) | 0.019 | 1.19 (1.01 – 1.41) | 0.036 |
| Calcified plaque iMAP-IVUS, % | 12.56 (2.32 – 68.12) | 0.003 | 16.51 (2.16 – 126.24) | 0.007 |

Binary logistic regression applied in single factor analysis.

OR_{adjusted} (95 % CI) – odds ratio adjusted by age and sex (95 % confidence interval)

The iMAP defined calcified plaque proportion had the highest diagnostic performance based on AUC (*area under the ROC curve*) = 0.90; 95 % CI: 0.79 – 1.00; $p < 0,001$. The calcification proportion measured with IVUS (AUC = 0.88; 95% CI 0.75 – 1.00; $p < 0.001$) and with OCT (AUC = 0.85; 95% CI 0.69 – 1.00; $p = 0.001$) was of good diagnostic performance, while the length of the modifying balloon (AUC = 0.75; 95% CI 0.57 – 0.92; $p < 0.017$) and the distance of the calcification from the lumen surface (AUC = 0.73; 95% CI 0.55 – 0.91; $p = 0.030$) was of medium diagnostic performance.

The iMAP defined calcification proportion at the cut-off value of 2.27 % (diagnostic accuracy 84.38 % (95 % CI: 67.21 – 94.72), sensitivity 71.43 % (95 % CI: 41.90 – 91.61), specificity 94.44 % (95 % CI: 72.71 – 99.86)), the IVUS defined calcification proportion at the cut-off value of 7.9% (diagnostic accuracy 84.38 % (95 % CI: 67.21 – 94.72), sensitivity 85.71 % (95 % CI:

57.19 – 98.22), specificity 83.33 % (95 % CI: 58.58 – 96.42)) and the OCT defined calcification proportion at the cut-off value of 27.70 % (diagnostic accuracy 84.38 % (95 % CI: 67.21 – 94.72), sensitivity 61.54 % (95 % CI: 31.58 – 86.14), specificity 100.00 % (95 % CI: 82.35 – 100.00)) had the highest diagnostic accuracies. As these parameters increased above the respective cut-off values, there was also an increase in the likelihood of plaque modification. Also, the plaque modification rate increased at shorter modifying balloon lengths ≤ 6.00 mm and shorter distances from the calcification from the lumen ≤ 0.24 mm.

Assessment of optimal stent implantation

Optimal stent implantation was assessed by stent expansion (Table 7), malapposition, and complication (dissection) criteria when performing post-interventional QCA, IVUS, and OCT imaging.

Table 7. Assessment of stent expansion

| Parameter | N (%) or Me [IQR] |
|---|-------------------|
| QCA (N = 70) | |
| Suboptimal stent implantation (%DS ≥ 20 %) | 9 (12.9) |
| Optimal stent implantation (%DS < 10 %) | 21 (30.0) |
| IVUS (N = 68) | |
| Stent expansion index, SExpI | 0.7 [0.6 – 0.9] |
| Incomplete relative stent expansion (SExpI ≤ 0.80) | 41 (60.3) |
| Incomplete absolute stent expansion (MSA ≤ 5.5 mm ²) | 31 (45.6) |
| OCT (N = 58) | |
| Stent expansion index, SExpI | 0.8 [0.7 – 1.0] |
| Incomplete relative stent expansion (SExpI ≤ 0.80) | 26 (44.8) |
| Incomplete absolute stent expansion (MSA ≤ 4.5 mm ²) | 11 (19.0) |

IVUS – intravascular ultrasound, MSA – minimum stent area, OCT– optical coherence tomography, SExpI – stent expansion index, QCA – quantitative coronary angiography, %DS – percentage of diameter stenosis

Based on the analysis of the Cochran Q test, the three techniques showed statistically significant differences in the identification of incomplete stent expansion, and the heterogeneity of the results was assessed as strong ($Q(2) = 35.38$; $p < 0.001$; $I^2 = 94.3$ %). Application of the Bonferroni-adjusted *post-hoc* Dunn test, showed statistically significant differences between QCA and IVUS ($p < 0.001$), QCA and OCT ($p < 0.001$), and IVUS and QCA ($p = 0.043$).

Comparison of incomplete stent expansion on OCT and on IVUS (the reference) showed that both methods identified incomplete expansion identically in 22 patients (true positives), optimal stent expansion in 18 patients (true negatives), while 2 results were false positives and 14 were false negatives. There was moderate agreement between the techniques ($\kappa = 0.45$; 95 % CI: 0.24 – 0.66; $p < 0.001$) with OCT showing diagnostic accuracy of 71.43 % (95% CI:

57.79 – 82.70), sensitivity of 61.11 % (95 % CI: 43.46 – 76.86), specificity of 90.00 % (95 % CI: 68.30 – 98.77), PPV 91.67% (95% CI: 74.22 – 97.68) and NPV 56.25 % (95 % CI: 45.43 – 66.51) compared to IVUS as the reference.

In OCT analysis incomplete stent apposition was observed in all patients (100 %), while in the IVUS analysis it was identified in 13.2 %. After stent implantation, OCT identified distal stent edge dissection in one fifth of the patients (20.7%) proximal stent edge dissection in 12.1 % of patients.

We also analyzed the criteria for optimal stent implantation in the main branch segments (proximal, bifurcation, distal). The OCT stent expansion index (SE_{Expl}) was significantly lower in the proximal segment than in the distal segment ($p = 0.002$; $r = 0.37$). Incomplete stent expansion ($SE_{Expl} \leq 0.80$) was observed more frequently in the proximal segment than in the distal segment. However, the proximal segment had a larger minimum lumen area and more often the minimum stent area limit of 4.5 mm² was reached, which is associated with optimal stent implantation.

Factors predicting incomplete stent expansion

A selection of procedural and intravascular imaging technique parameters was included in a single factor logistic regression to identify the potentially contributing risk factor for incomplete absolute stent expansion, defined as a minimum lumen area of ≤ 5.5 mm² by IVUS (*Table 8*).

A relatively higher rate of incomplete stent expansion was observed in females than in males (68.0 % vs 32.6 %), and the difference was statistically significant ($p = 0.005$; $\Phi = 0.34$). Also, the adverse outcome was more frequently observed in non-smokers than in smokers (59.0 % vs. 27.6 %), and the difference was statistically significant ($p = 0.010$; $\Phi = 0.31$), whereas the Mantel-Hansel test with gender stratification did not reveal a statistically significant association between smoking status and incomplete stent expansion ($\chi^2(1) = 1.02$; $p = 0.313$). In an in-depth analysis of potential confounding factors by applying logistic regression and gender adjustment smoking no more appeared statistically significant ($OR_{adjusted} = 0.45$; 95 % CI: 0,14 – 1,48; $p = 0,188$).

As regards the procedural parameters, the risk of incomplete stent expansion was predicted by a smaller diameter of the modifying balloon, the stent, and the postdilatation balloon, as well as a longer stent. Regarding the IVUS parameters, the risk of incomplete stent expansion decreased with an increase in the MLA and MLD, acute gain, and the mean reference diameter calculated from the lumen and the EEM. As regards the OCT parameters, MLA and acute gain in lumen area and diameter and the mean reference diameter were negatively predictive for incomplete stent expansion. Also, incomplete stent expansion was associated with the acute gain in MLD and the reference diameter on QCA. Diabetes, chronic kidney disease and peripheral artery disease, the use of the modifying balloon, the proportion of visual calcification on IVUS, as well

as the calcification area and angle on OCT did not bear any statistical significance at $\alpha < 0.2$ level for the prediction of incomplete stent expansion.

In the single-factor logistic regression, the risk factor with the most significant impact (Nagelkerke's $R^2 = 0.66$) was stent diameter with the regression equation *logit* (for incomplete stent expansion) = $21.36 - 6.68 \times (\text{stent diameter})$. With regard to the imaging parameters, the ones with the most significant impact were the acute gain in MLA by IVUS with the regression equation *logit* (for incomplete stent expansion) = $3.94 - 3.40 \times (\text{the acute gain in MLA on IVUS})$.

Table 8. Single-factor logistic regression in predicting incomplete stent expansion (IVUS)

| | OR (95 % CI) | p |
|---------------------------------|-----------------------|---------|
| Patient parameters | | |
| Gender (ref. males) | 4.40 (1.53 – 12.64) | 0.006 |
| Smoking | 0.27 (0.09 – 0.75) | 0.012 |
| Procedural parameters | | |
| Modifying balloon (MB) diameter | 0.05 (0.004 – 0.52) | 0.013 |
| Stent diameter | 0.001 (0.0001 – 0.02) | < 0.001 |
| Stent length | 1.13 (1.04 – 1.22) | 0.004 |
| Postdilatation balloon diameter | 0.02 (0.003 – 0.15) | < 0.001 |
| IVUS parameters | | |
| SD-EEM-IVUS | 0.03 (0.001 – 1.01) | 0.051 |
| MLA | 0.33 (0.15 – 0.71) | 0.004 |
| MLD | 0.04 (0.004 – 0.35) | 0.004 |
| Acute gain in lumen area | 0.27 (0.14 – 0.51) | < 0.001 |
| Acute gain in lumen diameter | 0.03 (0.005 – 0.23) | 0.001 |
| Calcium measured by iMAP | 184(1.09 – 3.12) | 0.023 |
| Mean reference diameter | 0.06 (0.01 – 0.36) | 0.002 |
| Mean reference EEM diameter | 0.06 (0.01 – 0.32) | 0.001 |
| OCT parameters | | |
| MLA | 0.45 (0.24 – 0.82) | 0.009 |
| Acute gain in lumen area | 0.28 (0.14 – 0.55) | < 0.001 |
| MLD | 0.07 (0.01 – 0.33) | 0.001 |
| Mean reference diameter | 0.09 (0.02 – 0.45) | 0.003 |
| QCA parameters | | |
| Acute gain in lumen diameter | 0.28 (0.09 – 0.91) | 0.034 |
| Reference diameter | 0.18 (0.05 – 0.63) | 0.007 |

According to the ROC curve analysis, stent diameter at a cut-off value of ≤ 3.00 mm had good and statistically significant diagnostic performance for predicting incomplete stent expansion (IVUS) (AUC = 0.90; 95 % CI: 0.82 – 0.97; $p < 0.001$). Good and statistically significant diagnostic performance was also shown by the acute gain in MLA (AUC = 0.86; 95 % CI: 0.76 – 0.95; $p < 0.001$) at the cut-off value of ≤ 3.26 mm and the mean reference EEM diameter (AUC = 0.82; 95% CI: 0.70 – 0.94; $p < 0.001$) at the cut-off value of ≤ 3.91 mm for the IVUS parameters, and the acute gain in MLA (AUC = 0.86; 95 % CI: 0.76 – 0.96; $p < 0.001$) at the cut-off value of ≤ 3.54 mm for the OCT parameters.

The QCA parameters were of poor diagnostic performance for predicting incomplete stent expansion (Table 9).

Table 9. Diagnostic performance of procedural and imaging parameters in predicting incomplete stent expansion

| Parameter | AUC (95 % CI) | p-value |
|-------------------------------------|--------------------|------------|
| Procedural parameters | | |
| Stent diameter | 0.90 (0.82 – 0.97) | < 0.001*** |
| Postdilatation balloon diameter | 0.80 (0.69 – 0.91) | < 0.001*** |
| Modifying balloon diameter | 0.73 (0.57 – 0.89) | 0.014* |
| Stent length | 0.72 (0.59 – 0.84) | 0.002** |
| IVUS parameters | | |
| Acute gain in lumen area | 0.86 (0.76 – 0.95) | < 0.001*** |
| Mean reference EEM diameter | 0.82 (0.70 – 0.94) | < 0.001*** |
| Acute gain in lumen diameter | 0.80 (0.69 – 0.92) | < 0.001*** |
| Mean reference diameter | 0.80 (0.67 – 0.93) | < 0.001*** |
| Minimum lumen area | 0.69 (0.57 – 0.82) | 0.006** |
| Minimum lumen diameter | 0.69 (0.57 – 0.82) | 0.006** |
| Calcification measured by iMAP IVUS | 0.67 (0.54 – 0.80) | 0.019* |
| OCT parameters | | |
| Acute gain in lumen area | 0.86 (0.76 – 0.96) | < 0.001*** |
| Mean reference diameter | 0.74 (0.60 – 0.87) | 0.002** |
| Minimum lumen area | 0.70 (0.58 – 0.83) | 0.005** |
| Acute gain in lumen diameter | 0.65 (0.50 – 0.80) | 0.053 |
| QCA parameters | | |
| Reference diameter | 0.70 (0.58 – 0.83) | 0.004** |
| Acute gain in lumen diameter | 0.65 (0.52 – 0.79) | 0.029* |

AUC – area under the ROC curve, 95 % CI – 95 % confidence interval

*p < 0.05 – 0.01; **p < 0.01 – 0.001; ***p < 0.001

Stent diameter and the acute gain in MLA on IVUS were associated with the highest diagnostic accuracy. As the stent diameter decreased below the 3.00 mm cut-off value, the rate of incomplete stent expansion outcome increased, with diagnostic accuracy of the test at 86.76 % (95 % CI: 76.36 – 93.77), sensitivity 90.32 % (95 % CI: 74.25 – 97.96), specificity 83.78 % (95% CI: 67.99 – 93.81), PPV 82.35 % (95 % CI: 68.98 – 90.74), NPV 91.18 % (95% CI: 77.74 – 96.83). Alternatively, if the acute gain in MLA on IVUS was 3.26 mm or less, the diagnostic accuracy of the test also equalled 86.76 % (95 % CI: 76.36 – 93.77), whereas sensitivity in comparison with the stent diameter below the 3.00 mm cut-off value increased by 6.45 %, but specificity decreased by 5.4 %.

The multivariate logistic regression model included no more than three independent parameters ($\alpha < 0.2$) that were not strongly collinear from the single-factor regression analysis. There was strong collinearity between the following IVUS and OCT parameters: MLD, MLA, acute gain in MLD, acute gain in MLA, as well as between the IVUS mean reference lumen diameter and the mean reference EEM diameter. The coefficients of the logistic regression equation and their statistical significance in predicting incomplete stent

expansion (IVUS definition minimum stent area (MSA) $\leq 5.5 \text{ mm}^2$) are shown in Table 10.

In Model 1, calcification proportion by IVUS iMAP and the stent to vessel EEM diameter ratio (SD-EEM) gave statistically significant ($\chi^2(2) = 11.86$; $p = 0.003$) predictions of the outcomes of incomplete stent expansion (IVUS) (Nagelkerke's $R^2 = 0.21$). The quality of the model increased by replacing the IVUS based SD-EEM ratio with minimum lumen area (Model 2) or acute gain in minimum lumen diameter (Model 3).

Model 4 included 3 independent parameters: calcification proportion by IVUS iMAP, minimum lumen area on IVUS, and stent length; this model gave statistically significant ($\chi^2(3) = 24.21$; $p < 0.001$; Nagelkerke's $R^2 = 0.40$) predictions of incomplete stent expansion (IVUS) rates. Alternatively, the quality of the model increased by replacing MLA with the acute gain in MLA ($\chi^2(3) = 46.29$; $p < 0.001$; Nagelkerke's $R^2 = 0.66$), and Model 5 gave statistically significant predictions of incomplete stent expansion (IVUS) rates with the regression equation *logit* (incomplete stent expansion) = $-1.83 - 1.59 \times (\text{acute gain in MLA}) + 1.11 \times (\text{calcification \% iMAP}) + 0.210 \times (\text{stent length})$. The parameter with the strongest impact was the acute gain in MLA (Wald test 12.97). The model predicted incomplete stent expansion correctly in 83.9 % of the cases.

Another logistic regression model was developed for predicting incomplete stent expansion with age and gender as potential confounders. After adjustment, the odds ratio for stent diameter was $OR_{\text{adjusted}} = 1.61$; 95 % CI: 1.17 – 2.21; $p = 0.003$; for acute gain in MLA: $OR_{\text{adjusted}} = 0.07$; 95 % CI: 0.01 – 0.41; $p = 0.003$ and for iMAP defined calcification proportion: $OR_{\text{adjusted}} = 5.12$; 95 % CI: 1.35 – 19.35; $p = 0.016$. When adjusted, Nagelkerke's R^2 increased from 0.66 to 0.79, and it was established that gender and age additionally accounted for 13 % of the incomplete stent expansion outcomes. The model developed is able to predict 88.2 % of the incomplete stent expansion cases, improving predictability by 4.3 %.

On testing the multivariate logistic regression models with ROC curves, the AUC predictive index was average, good, or even excellent:

- Model 1 AUC = 0.73; 95 % CI: 0.61 – 0.85; $p = 0.001$ (average)
- Model 2 AUC = 0.75; 95 % CI: 0.63 – 0.86; $p < 0.001$ (average)
- Model 3 AUC = 0.81; 95 % CI: 0.71 – 0.92; $p < 0.001$ (good)
- Model 4 AUC = 0.81; 95 % CI: 0.71 – 0.91; $p < 0.001$ (good)
- Model 5 AUC = 0.92; 95 % CI: 0.85 – 0.98; $p < 0.001$ (excellent)

We also included OCT parameters in the multivariate analysis (see Table 10, Model 6). The stent diameter, the acute gain in MLA, and the proportion of calcification gave statistically significant ($\chi^2(3) = 40.58$; $p < 0.001$) predictions of incomplete stent expansion by IVUS (Nagelkerke's $R^2 = 0.70$).

The model's regression equation was *logit* (incomplete stent expansion) = 2.66 + 0.18 × (stent length) – 2.05 × (acute gain in MLA) + 0.09 × (proportion of calcification). The predictive index for this model was AUC = 0.93; 95% CI: 0.87 – 0.99; $p < 0.001$. Gender and age adjustment in Model 6 did not result in any significant changes in the odds ratio (see *Table 10*).

Table 10. Multivariate logistic regression in predicting incomplete stent expansion (IVUS)

| Parameter | B | Standard error | Wald | <i>p</i> -value | OR (95 % CI) |
|--|-------|----------------|-------|-----------------|---------------------|
| IVUS parameters | | | | | |
| Model 1 | | | | | |
| $\chi^2(2) = 11.86; p = 0.003$; Nagelkerke's $R^2 = 0.21$ | | | | | |
| %Calcification | 0.70 | 0.29 | 5.71 | 0.017 | 2.01 (1.13 – 3.56) |
| iMAP | | | | | 0.01 |
| SD-EEM-IVUS | -4.25 | 1.94 | 4.77 | 0.029 | (0.0003 – 0.65) |
| Constant | 3.05 | 1.99 | 2.34 | 0.126 | 21.10 |
| Model 2 | | | | | |
| $\chi^2(2) = 15.82; p < 0.001$; Nagelkerke's $R^2 = 0.28$ | | | | | |
| %Calcification | 0.57 | 0.29 | 3.89 | 0.048 | 1.77 (1.00 – 3.13) |
| iMAP | | | | | |
| MLA | -1.09 | 0.41 | 6.96 | 0.008 | 0.34 (0.15 – 0.76) |
| Constant | 1.66 | 1.15 | 2.09 | 0.148 | 5.25 |
| Model 3 | | | | | |
| $\chi^2(2) = 21.91; p < 0.001$; Nagelkerke's $R^2 = 0.37$ | | | | | |
| Calcification | 0.61 | 0.30 | 4.11 | 0.043 | 1.84 (1.02 – 3.31) |
| iMAP | | | | | |
| Acute gain in lumen diameter (IVUS) | -3.37 | 1.00 | 11.32 | 0.001 | 0.03 (0.005 – 0.25) |
| Constant | 1.75 | 1.02 | 2.95 | 0.086 | 5.75 |
| Model 4 | | | | | |
| $\chi^2(3) = 24.21; p < 0.001$; Nagelkerke's $R^2 = 0.40$ | | | | | |
| Stent length | 0.13 | 0.05 | 6.93 | 0.008 | 1.14 (1.03 – 1.25) |
| MLA (IVUS) | -0.96 | 0.43 | 4.95 | 0.026 | 0.38 (0.16 – 0.89) |
| %Calcification | 0.72 | 0.34 | 4.64 | 0.031 | 2.06 (1.07 – 3.97) |
| iMAP | | | | | |
| Constant | -1.81 | 1.74 | 1.07 | 0.300 | 0.16 |
| Model 5 | | | | | |
| $\chi^2(3) = 46.29; p < 0.001$; Nagelkerke's $R^2 = 0.66$ | | | | | |
| Stent length | 0.21 | 0.07 | 8.76 | 0.003 | 1.23 (1.07 – 1.42) |
| Acute gain in lumen area (IVUS) | -1.59 | 0.44 | 12.97 | < 0.001 | 0.20 (0.09 – 0.48) |
| %Calcification | 1.11 | 0.49 | 5.06 | 0.024 | 3.02 (1.15 – 7.93) |
| iMAP | | | | | |
| Constant | -1.83 | 1.81 | 1.02 | 0.312 | 0.16 |

Table 10 (con't). Multivariate logistic regression in predicting incomplete stent expansion (IVUS)

| Parameter | B | Standard error | Wald | p-value | OR (95 % CI) |
|---|--------|----------------|-------|---------|---------------------|
| Model 5 (age & gender adjusted) | | | | | |
| $\chi^2(5) = 60.44; p < 0,001; \text{Nagelkerke's } R^2 = 0.79$ | | | | | |
| Stent length | 0.47 | 0.16 | 8.59 | 0.003 | 1.61 (1.17 – 2.21) |
| Acute gain in lumen area (IVUS) | -2.63 | 0.88 | 8.87 | 0.003 | 0.07 (0.01 – 0.41) |
| %Calcification | 1.63 | 0.68 | 5.79 | 0.016 | 5.12 (1.35 – 19.35) |
| iMAP | | | | | |
| Constant | -13.67 | 6.79 | 4.06 | 0.044 | |
| OCT parameters | | | | | |
| Model 6 | | | | | |
| $\chi^2(3) = 40.58; p < 0.001; \text{Nagelkerke's } R^2 = 0.70$ | | | | | |
| Stent length | 0.18 | 0.08 | 5.32 | 0.021 | 1.20 (1.03 – 1.40) |
| Acute gain in lumen area (OCT) | -2.05 | 0.62 | 10.99 | 0.001 | 0.13 (0.04 – 0.43) |
| %Calcification | 0.09 | 0.04 | 6.24 | 0.012 | 1.09 (1.02 – 1.17) |
| OCT | | | | | |
| Constant | 2.66 | 2.11 | 1.59 | 0.208 | |
| Model 6 (age & gender adjusted) | | | | | |
| $\chi^2(5) = 45.89; p < 0,001; \text{Nagelkerke's } R^2 = 0.75$ | | | | | |
| Stent length | 0.26 | 0.10 | 6.56 | 0.010 | 1.20 (1.03 – 1.40) |
| Acute gain in lumen area (OCT) | -2.19 | 0.73 | 9.05 | 0.003 | 0.13 (0.04 – 0.43) |
| %Calcification | 0.09 | 0.04 | 5.06 | 0.024 | 1.09 (1.02 – 1.17) |
| OCT | | | | | |
| Constant | -4.78 | 5.49 | 0.76 | 0.384 | |

Binary logistic regression analysis applied in multivariate analysis. SVDR-IVUS – stent to vessel (EEM) diameter ration by IVUS.

Predictive factors of adverse cardiovascular events

Six patients (8.6 %) developed major adverse cardiovascular events (MACE) during follow-up. The only MACE predictors indicated by single-factor logistic regression were stent diameter (OR = 0.07; 95 % CI: 0.01 – 0.86; $p = 0.038$) and diameter of the postdilatation balloon (OR = 0.05; 95 % CI: 0.003 – 0.78; $p = 0.033$). Other clinical, procedural, intravascular imaging parameters were not associated with the development of MACE. Although in patients with incomplete stent expansion the incidence of MACE was higher than in patients without incomplete stent expansion 5 (16.1 %) vs. 2 (2.7 %), the difference was below statistical significance ($p = 0.085$; $\text{Phi} = 0.24$).

1.3.2 Late vascular response after stent implantation

Patient and angiographic characteristics

The analysis included 274 post-PCI patients with invasive imaging or functional diagnostics used for PCI guidance. All patients had QCA and IVUS data. The median age of patients was 62.0 years [IQR = 53.0 – 69.0]; (*min – max*: 30-86), the majority were male (75.2 %). An angiographic description of the lesions and the details of the procedure are given in *Table 11*.

Table 11. Angiographic and procedural characteristics

| Parameter | Me [IQR]; (<i>min–max</i>) or N (%) |
|---------------------------------|--|
| Number of lesions | N = 274 |
| Target vessel: | |
| Left main | 92 (33.6) |
| Left anterior descending artery | 146 (53.3) |
| Left circumflex artery | 20 (7.3) |
| Right coronary artery | 16 (5.8) |
| Stent: | 274 (100) |
| BMS | 99 (36.1) |
| DES | 175 (63.9) |
| Newest generations DES | 70 (25.5) |
| Stent diameter (mm): | |
| BMS | 4.0 [4.0 – 4.0]; (3.5 – 3.5) |
| DES | 3.5 [3.0 – 4.0]; (2.7 – 3.0) |
| <i>p-value</i> (effect size) | < 0.001(0.52) |
| Stent length (mm): | |
| BMS | 16.0 [12.0 – 20.0]; (8.0 – 8.0) |
| DES | 23.0 [18.0 – 28.0]; (12.0 – 13.0) |
| <i>p-value</i> (effect size) | < 0.001(0.44) |

The parameters were compared DES vs. BMS by applying the Mann-Whitney test.

Coronary angiography, QCA and IVUS

Control angiography with intravascular imaging techniques was performed at a median of 247.0 days [IQR = 202.5 – 282.0]; (*min – max*: 67,1559) post PCI. Angiographic restenosis was observed in 27 (9.9 %) patients, while repeated clinically indicated target lesion revascularization (TLR) was required for 20 (7.3 %) patients, and these adverse events were more frequent after BMS implantations compared to DES implantations (*Table 12*).

Table 12. Adverse event rate during follow-up period

| Parameter | BMS (%) N = 99 | DES (%) N = 175 | p-value | OR (95 % CI) |
|------------|-------------------|--------------------|---------|----------------------|
| Restenosis | 22 (22.2) | 5 (2.9) | < 0.001 | 9.71 (3.55 – 26.61) |
| TLR | 17 (17.2) | 3 (1.7) | < 0.001 | 11.89 (3.39 – 41.70) |

The categorical variables are expressed as n (%), data comparison with Pearson's chi-square test.

Examination of the relationship between a three-dimensional IVUS parameter (percentage of neointimal volume obstruction) and two-dimensional QCA parameters (late loss of MLD and percentage of diameter stenosis) showed low to very low correlation, especially in the DES patient subgroup. See Table 13.

Table 13. Correlation between QCA and IVUS parameters

| Parameter | r, (95 % CI) | p-value |
|--|----------------------|------------|
| Late loss of MLD (QCA) vs. %NIV (IVUS) | | |
| In total | 0.34 (0.21 – 0.45) | < 0.001*** |
| BMS | 0.30 (0.06 – 0.51) | 0.016** |
| DES | 0.26 (0.11 – 0.40) | < 0.001*** |
| %DS (QCA) vs %NIV (IVUS) | | |
| In total | 0.31 (0.18 – 0.42) | < 0.001*** |
| BMS | 0.44 (0.23 – 0.62) | < 0.001*** |
| DES | 0.12 (– 0.04 – 0.27) | 0.146 |

The correlations were determined by applying Spearman's correlation.

* $p < 0.05 - 0.01$; ** $p < 0.01 - 0.001$; *** $p < 0.001$

Comparison of IVUS and OCT during the follow-up period

OCT in addition to QCA and IVUS imaging was performed in fifty patients with bifurcation lesions during post-PCI follow-up. A total of 9315 struts were analysed with the IVUS technique and 10 558 struts with the OCT technique in identical segments. The median number of struts analyzed per patient with the IVUS technique was 162.0 [IQR = 112.5 – 222.5]; (*min – max*: 56.0 – 533.0) and 195.0 struts – with the OCT technique [IQR = 137.0 – 277.5]; (*min – max*: 59.0 – 506.0), there was a statistically significant difference between the two techniques ($p = 0.004$; $r = 0.29$). The IVUS analysis showed a lower proportion of covered struts compared to the OCT technique, but the difference was not statistically significant (IVUS 89.7 % [IQR = 82.9 – 95.3]; (*min – max*: 62.6 – 99.8) vs. OCT 94.9 % [IQR = 91.2 – 99.3]; (*min – max*: 42.4 – 100.0); $p = 0.058$; $r = 0.20$. Alternatively, the proportion of uncovered struts was statistically significantly higher in the IVUS analysis as compared to the OCT analysis, 9.7 % [IQR = 4.7 – 16.9] respectively; (*min – max*: 0.2 – 37.4) vs. 4.2 % [IQR = 0.7 – 8.0]; (*min – max*: 0.0 – 47.5); $p = 0.021$; $r = 0.23$.

1.3.3 FFR_{CT} vs FFR

The study for functional assessment of distal left main coronary artery bifurcation lesions included 22 patients with a median age of 67.0 years [IQR = 55.0 – 71.3]. The youngest patient was 38 years of age and the oldest patient – 77 years; 55 % of the patients were male.

A total of 29 invasive FFR measurements were performed in the left main of the 22 patients, with distal pressure measured in the LAD and/or LCX. The median invasively measured FFR was 0.8 [IQR = 0.6 – 0.9]; ($min - max$: 0.4 – 1.0), while noninvasive FFR computed from CT angiography (FFR_{CT}) was 0.7 [IQR = 0.6 – 0.8]; ($min - max$: 0.5 – 0.9); the difference was not statistically significant ($p = 0.100$; $r = 0.22$) (Figure 8).

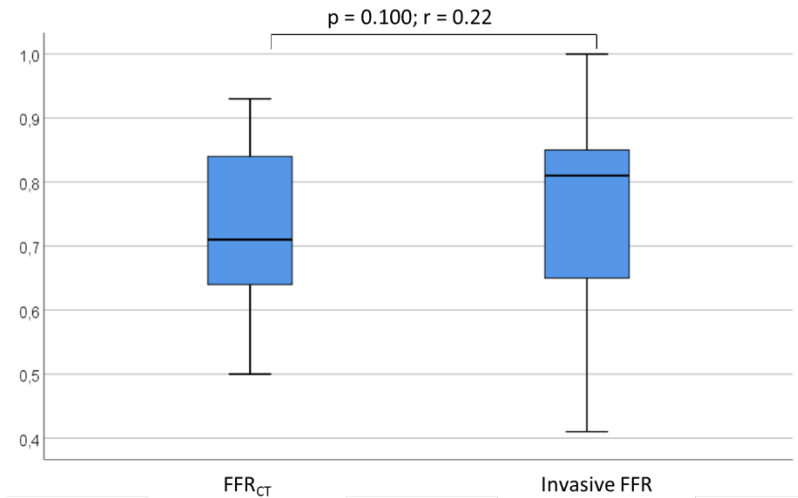


Figure 8. Median invasively measured FFR and noninvasive FFR_{CT}

In the Bland-Altman analysis, the mean difference between the invasively measured FFR and the computed FFR_{CT} was 0.03; 95% CI: -0.01 – 0.06; $p < 0.001$. The ICC analysis between invasively measured FFR s and computed FFR_{CT} s showed good and statistically significant agreement (ICC = 0.85; 95 % CI: 0.69, 0.93; $p < 0.001$).

Ischemia-causing stenoses, defined as $FFR \leq 0.80$, were detected by invasive measurements in 14 (48.3 %) cases, while among the computed FFR_{CT} s 19 (65.5%) hemodynamically significant stenoses were identified. When CT angiography was performed alone, 24 (82.8%) stenoses were classified as significant, i. e., $\geq 50\%$. For CT angiography, the diagnostic accuracy in

identifying stenoses at an FFR cut-off value of 0.80 was 65.52 % (95 % CI: 45.67 – 82.06.). When adding FFR_{CT} calculations to the CT analysis, the overall diagnostic accuracy increased to 82.76 % (95 % CI: 64.23 – 94.15). Both methods had high sensitivity and negative predictive value, while the FFR_{CT} method had a 15.35% higher positive predictive value than CT angiography alone. Accordingly, the FFR_{CT} method showed a 33.34 % increase in specificity (see Table 14).

Table 14. Per-vessel diagnostic performance of FFR_{CT} and CT angiography in diagnosis of ischemia-causing left main lesions

| Parameter | CTA stenosis ≥ 50 % | FFR _{CT} ≤ 0.80 |
|--|----------------------------|----------------------------|
| Invasive reference | FFR ≤ 0.80 | FFR ≤ 0.80 |
| Sensitivity, % (95 % CI) | 100.00 (76.84 – 100.00) | 100.00 (76.84 – 100.00) |
| Specificity, % (95 % CI) | 33.33 (11.82 – 61.62) | 66.67 (38.38 – 88.18) |
| Positive likelihood ratio (95 % CI) | 1.50 (1.05 – 2.15) | 3.00 (1.47 – 6.14) |
| Negative likelihood ratio (95 % CI) | 0.00 | 0.00 |
| Positive predictive value, % (95 % CI) | 58.33 (49.47 – 66.69) | 73.68 (57.78 – 85.14) |
| Negative predictive value, % (95 % CI) | 100.00 | 100.00 |
| Overall diagnostic accuracy, (95 % CI) | 65.52 (45.67 – 82.06) | 82.76 (64.23 – 94.15) |

CTA – CT angiography, FFR – fractional flow reserve, FFR_{CT} – noninvasive FFR computed from CTA

2 Discussion

The main objective of the thesis was to evaluate the role of invasive and non-invasive diagnostic techniques in identifying atherosclerotic lesions of different morphology, their morphological, quantitative, and functional assessment, to guide percutaneous coronary intervention and assess the long-term effectiveness of revascularization.

2.1 Guidance of percutaneous coronary intervention

Accurate measurement of the arterial lumen and the external elastic membrane, as well as identification of the plaque morphology, is important for planning the revascularization of coronary lesions, selecting the type and size of balloons, stents, and other devices. The results of this study demonstrate a statistically significant correlation between the IVUS and QCA measurements, as well as between the IVUS and OCT measurements, and also good and statistically significant agreement. However, the QCA and OCT lumen dimension measurements tend to show smaller values than the IVUS measurements used as a reference, and the difference is statistically significant. Literature data also speak in favour of a systematic difference between QCA, IVUS and OCT measurements. In lumen diameter studies, the OCT measured lumen diameter has allegedly been by 0.18 to 0.37 mm smaller than the IVUS measured diameter. The lumen area has been by 0.10 to 1.50 mm² smaller than the IVUS measured (Okamura, Onuma et al. 2011, Bezerra, Attizzani et al. 2013, Jamil, Tearney et al. 2013, Kubo, Akasaka et al. 2013, Kim, Nam et al. 2016). In this study, the difference between IVUS and OCT measurements of lumen diameter was 0.21 mm; 95 % CI: 0.13 – 0.31; $p < 0.001$, whereas the difference in the lumen area measurements was 0.74 mm²; 95 % CI: 0.45 – 1.02; $p < 0.001$. The differences observed in previous studies between the IVUS and QCA diameter measurements ranged from 0.27 mm to 0.50 mm (Hoffmann, Mintz et al. 1997, Kubo, Akasaka et al. 2013, Kim, Nam et al. 2016), whereas in this study the difference was 0.48 mm; 95 % CI: 0.42 – 0.54; $p < 0.001$.

Such a measurement mismatch can be explained both by the specifics of the measurement techniques and by the diversity and limitations of the techniques themselves. The IVUS and OCT catheters differ in size, design, and physical characteristics affecting the geometrical position of the catheter within the artery. If the catheter is positioned eccentrically instead of coaxially and centrally, the cross-sectional image obtained is not perpendicular to the longitudinal axis of the artery, which can increase the cross-sectional area by up to 15 % (Chae, Briskin et al. 1992). There is also a difference in the image acquisition rate: 0.5 mm/s for IVUS and 20 mm/s for OCT, respectively, so the cross-sectional images obtained are not identical. In addition, globally accepted imaging standards require cross-sectional images to be measured at definite

intervals to reduce the time for analysis (Mintz, Nissen et al. 2001). In this study, IVUS images were analyzed every 0.5 mm, but OCT images were analysed every 0.6 mm. Due to the slower pullback rate of the IVUS catheter, it takes 30–50 seconds to acquire a single IVUS image series over multiple cardiac contractions, while the artery size in systole and diastole varies by as much as 12 % (Tsutsui, Schoenhagen et al. 2003). IVUS images are acquired in a relatively natural environment with blood flowing through the arteries. As a result, IVUS measurements are affected by blood flow velocity and body temperature, while during OCT image acquisition a room temperature contrast agent with a certain flow velocity is injected into the arterial lumen. Therefore, a vasoconstrictive effect to the contrast agent injected during OCT measurements may not be excluded. Indirectly this is corroborated by studies that show the differences between the techniques prior to intervention to be more pronounced than after stent implantation, when the stent strut limits the potential for vasoconstriction (Okamura, Onuma et al. 2011). The techniques also vary by resolution capacity. Due to its higher resolution, OCT allows for better identification of the boundary between the lumen and the artery wall, intraluminal structures such as tissue prolapse, and thrombi resulting in smaller values of lumen dimension measurements (Koskinas, Ughi et al. 2016).

The difference in the measurements might play a role in guiding interventions, as diameter measurements directly affect the choice of the balloon and stent sizes. In the ADAPT-DES trial, when IVUS and angiography guided PCIs were compared, not only were stent or balloon diameters statistically significantly larger in the IVUS arm, but also the risk of adverse cardiovascular events, myocardial infarction, and stent thrombosis was higher in the non-IVUS arm (Witzenbichler, Machara et al. 2014). Another study not only used larger diameter stents for IVUS guided PCIs in LM lesions, but also showed lower mortality compared to angiography guided PCIs (de la Torre Hernandez, Baz Alonso et al. 2014). Alternatively, a small but statistically significant difference in stent diameter (2.92 ± 0.39 mm OCT vs. 2.99 ± 0.39 mm IVUS, $p = 0,005$) was noted when comparing OCT and IVUS guided PCIs in the Japanese OPINION study. However, eight-months clinical outcomes, including the incidence of binary restenosis and target artery failure (cardiac death, myocardial infarction in the target artery, target vessel revascularization due to ischemia), were similar in both groups (Kubo, Shinke et al. 2017). It should also be noted that there are different approaches for selecting the stent diameter: it could be the smallest lumen diameter of the reference segment (the smallest measurement), the average lumen diameter of the reference segment, the largest lumen diameter of the reference segment, the smaller outer elastic membrane diameter of the reference segment, or the *media to media* principle instead of the minimum lumen diameter (the largest measurement) (Raber, Mintz et al. 2018). Due to the high penetration ability of OCT, the principle of from *media to media* is practically not applicable during an OCT examination. In this study, the mean lumen diameter of the reference segment was 3.2 mm [IQR = 2.8 – 3.5] and the

EEM diameter was 4.2 mm [IQR = 3.7 – 4.5], and the difference between the two parameters was statistically significant ($p < 0.001$; $r = 0.62$). For this reason, it is recommended to select a stent diameter that is by up to 0.25 mm larger than the lumen diameter in the distal reference segment and by 0.25 mm smaller than the external elastic membrane diameter in the reference segment (Kubo, Shinke et al. 2017).

The novelty of this thesis lies in the use of five imaging techniques – QCA, IVUS, OCT, iMAP, and VH-IVUS – for describing plaque morphology. In about half of the cases, the coronary lesions consisted of fibrous tissue that could not be identified with the QCA. There was medium internal agreement between identification of the fibrous plaque both by IVUS and OCT (ICC = 0.67; 95% CI 0.45 – 0.80; $p < 0.001$) and by iMAP and VH-IVUS (ICC = 0.60; 95% CI 0.27 – 0.78; $p = 0.002$). We paid particular attention to the assessment of the calcified plaque. It is important to identify calcification in clinical practice because high calcification affects stent expansion, and incomplete stent expansion is associated with adverse events such as restenosis and stent thrombosis (Mintz 2014). In this study, there were statistically significant differences ($p < 0.001$, $I^2 = 92.3\%$) in the calcified plaque identification rate between all the five imaging techniques. At least one calcified plaque was observed in all patients in the iMAP and VH analyses, and it was visually identified by OCT and IVUS in 88.1 % and 84.1 % of the patients, respectively, and angiographically in 55.7 % of the patients. Similarly, in the *Mintz GS et al.* analysis of 1155 lesions, angiography identified calcifications in as few as 38 % of the cases, while on IVUS the identification rate increased to 73 % (Mintz, Popma et al. 1995). In another study, an analysis of 440 lesions identified calcifications angiographically in 40.2 %, by IVUS in 82.7 %, and by OCT in 76.8 % of the cases, respectively (Wang, Matsumura et al. 2017). There were statistically significant differences in assessment of the proportion of plaque in the order: iMAP < IVUS < OCT < VH-IVUS (Friedman's test $\chi^2(3) = 59.36$; $p < 0.001$; Kendall's $W = 0.48$). There was good internal agreement between IVUS and OCT (ICC = 0.91; 95 % CI 0.84 – 0.94; $p < 0.001$), while no internal agreement in the identification of calcified plaque was observed between the iMAP and VH-IVUS techniques (ICC = 0.67; 95% CI 0.45 – 0.80; $p < 0.189$). The quantitative differences are associated with differences in the use of energy for image acquisition and the plaque color code classification in IVUS radiofrequency examinations. Calcification is a strong ultrasound reflector, so in the IVUS image, calcifications are visualized as hyperechogenic areas with an acoustic shadow, which does not allow to evaluate artery structures. The tissues behind the calcification are coded by VH-IVUS as fibrous while iMAP codes them as necrotic, and during quantitative analysis they remain masked, which is why the percentage of calcification measured by iMAP is smallest compared to other imaging techniques (Garcia-Garcia, Gogas et al. 2011, Pu, Mintz et al. 2012). Light penetrates calcifications much deeper than ultrasound, so OCT visualizes calcifications as low-intensity signal regions with well delimited areas,

which explains a larger quantitative plaque measurement compared to IVUS. Better light penetration also allows assessment of the calcified plaque by thickness, area, volume, angle of the arch and distance from the lumen (Mintz 2015).

The European Society of Cardiology Guidelines on myocardial revascularization (Neumann, Sousa-Uva et al. 2019) recommend calcified plaque modification with cutting or scoring balloons, rotablaters to adequately dilate the artery prior to stent implantation, despite the limited scientific basis for clinical effectiveness of these techniques (Abdel-Wahab, Richardt et al. 2013). In our study, 57.1 % of the patients underwent atherosclerotic plaque modification prior to stent implantation in the main branch. There is limited data in the literature to explain the mechanisms of plaque modification. In a study conducted in Japan, the use of a cutting balloon compared to other modifying balloons was associated with a higher acute gain in the minimum lumen diameter and area, as well as a higher stent symmetry index (Matsukawa, Kozai et al. 2019). Also, in a study conducted in China, despite the similarity of the calcifications in both study arms, the use of a cutting balloon in combination with rotational atherectomy improved the acute gain in stent area, reducing the risk of restenosis and adverse cardiac events compared to rotational atherectomy alone prior to stent implantation (Li, He et al. 2016). In the present study, the difference in acute lumen gain was not statistically significant depending on whether plaque modification was performed or not and which type of balloon was used. An explanation might be that in the present study the plaque in the subgroup with plaque modification was classified as calcified 7.93 times more frequently on IVUS and 10.96 times more frequently on OCT. Also, the proportion of the calcified plaque in the OCT quadrants was higher in the plaque modification group (10.2 [IQR = 6.5 – 26.8] with modification vs. 4.0 [IQR = 0.4 – 11.8] without modification; $p = 0.001$). Optical coherence tomography was repeatedly performed after modification of the atherosclerotic plaque to see if the calcified plaque had been modified and if a controlled fracture in the plaque could be visualized. Partial or complete plaque modification or fractures were found in 42.4 % of the cases. In one retrospective observation study in Japan, fractures in calcified plaques without specifying them as complete or partial were observed in 48 % of the patients, but unlike in the present study, calcified plaque evaluation was performed after and not before stent implantation, which may have increased the incidence of fractures (Kubo, Shimamura et al. 2015). The factors that contribute to successful plaque modification have not yet been described in literature. We found that statistically significant predictors of calcified plaque modification were the use of a cutting balloon compared to a scoring balloon, a smaller diameter of the modifying balloon, a higher proportion of calcifications measured by OCT, IVUS and iMAP, as well as a smaller distance from the lumen surface to the calcification.

Although depending on the use of IVUS or OCT there were some differences in the quantitative and morphological information regarding the

atherosclerotic plaque prior to the intervention, the information provided by both methods may be considered complementary in planning and guiding percutaneous coronary intervention, while coronary angiography, especially in complex lesions such as bifurcation lesions, is associated with a significant deviance from IVUS as the reference method. Because OCT does not always provide complete information for all arterial layers, when measurements are taken with OCT the selected balloon and stent sizes should be up to 0.25 mm larger than the measured reference diameter. For diffuse lesions, therefore, pre-intervention IVUS measurements should be preferred to assess both lumen and arterial (EEM) dimensions in the reference area. Since calcification measurements showed good agreement between IVUS and OCT and both techniques were predictive of plaque modification, the study leads to conclude that both IVUS and OCT can be used prior to intervention. Since there is more experience with IVUS measurements at the Latvian Cardiology Centre, and they provide additional information regarding the deeper artery layers, IVUS is going to be our “method of choice” in daily practice prior to the intervention.

2.2 Optimization of percutaneous coronary intervention

Intravascular imaging techniques can be used to evaluate the immediate outcome of percutaneous coronary intervention and optimize it as required. Incomplete stent expansion is a key determinant of the revascularization outcome. The objective of this study was to evaluate the incidence of incomplete stent expansion in bifurcation lesions and the factors that predict it. The absolute incidence of incomplete stent expansions in this study ranged from 19.0 % by OCT criteria to 45.6 % by IVUS criteria. These data are consistent with previously published reports. In studies comparing angiography guided and IVUS guided percutaneous coronary interventions in a range of lesions, optimal criteria for stent implantation were not met in 4.6 % to 56.5 % of patients (Russo, Silva et al. 2009, Chieffo, Latib et al. 2013, Hong, Kim et al. 2015, Kim, Shin et al. 2015). Literature has limited information on incomplete stent expansion in studies of bifurcation lesions. Kang J. S. et al. observed incomplete stent expansion in the left main measured by IVUS in 33.8 % of the patients, including 54 % after implantation of two stents and 27 % after implantation of a single stent, with incomplete stent implantation being an independent risk factor for adverse cardiovascular events (HR 5.56; 95% CI 1.99 – 15.49; $p < 0.001$) (Kang, Ahn et al. 2011). In an Italian study, any type of incomplete stent expansion in an OCT guided intervention was observed in 38.2 % across a range of bifurcations (Burzotta, Talarico et al. 2014). Bifurcation lesions are characterized by differences in artery size before and after ostium of the side branch, so stent expansion should be evaluated in the proximal segment, in the bifurcation itself, and in the distal segment. In this study, incomplete relative stent expansion with statistical significance was more frequently observed in the proximal section, while the criteria for optimal stent expansion by minimal stent

area were most frequently met in the proximal section, which is consistent with previously published reports (Nakamura, Attizzani et al. 2017).

In this study, in a single factor logistic regression, predictors of incomplete stent expansion were female sex, as well as absence of smoking. When stratified by gender, the association between smoking status and incomplete stent expansion did not anymore appear statistically significant ($\chi^2(1) = 1.02$; $p = 0.313$). From the procedural parameters, incomplete stent expansion was predicted by a smaller diameter of the modifying balloon, stent and postdilatation balloon, and a longer stent. From the intravascular imaging technique parameters, the smaller minimum lumen diameter, lumen area and their acute gain, as well as the mean reference diameter on IVUS and on OCT, and the larger mean calcification proportion determined by iMAP were statistically significant. By applying multivariate logistic regression, we found that incomplete absolute stent expansion was best predicted by models that included stent length, the acute gain of the IVUS and OCT measured minimum lumen area, and the calcification proportion determined by iMAP or OCT. Also, data from literature suggest that calcification parameters such as a calcification angle > 180 degrees and calcified plaque thickness > 0.5 mm are associated with a smaller stent diameter and a higher risk of incomplete stent expansion (Hoffmann, Mintz et al. 1998, Fujino, Mintz et al. 2018, Raber, Mintz et al. 2018). As regards calcification parameters, in this study a larger proportion of calcification was predictive of incomplete stent expansion, while a distance of ≤ 0.24 mm between the calcification and the lumen surface was predictive of complete or partial plaque modification, or a cut in the plaque. Plaque modification in itself, however, did not predict better stent expansion. This is contradictory to an observation made in Japan where patients with calcium fractures had a stent expansion index that was statistically significantly higher than patients without calcium fractures (Kubo, Shimamura et al. 2015). The difference can be explained by the fact that we evaluated plaque fractures only in the subgroup of patients who underwent plaque modification (100 %), whereas in the study by Kubo et al., the frequency of cutting balloon angioplasty or rotational atherectomy before stent implantation was 24 % in the group with calcium fracture and 3 % in the group without calcium fracture.

Studies have shown that incomplete stent expansion is associated with adverse stent implantation outcomes, including early stent thrombosis and in-stent restenosis (Fujii, Carlier et al. 2005, Hong, Mintz et al. 2006, Song, Kang et al. 2018, Takagi, Nagoshi et al. 2021). In the present study, we also observed a trend towards a higher incidence of MACE in patients with incomplete stent expansion compared to patients with optimal stent expansion 5 (16.1 %) vs 2 (2.7 %); $p = 0.085$; $Phi = 0.24$. The lack of a statistically significant difference may be attributed to the small number of patients and the relatively small number of adverse cardiovascular events in our study population.

It can generally be stated that the information provided by both the IVUS and the OCT technique is sufficient for the evaluation and optimization of the

immediate outcome of percutaneous coronary intervention. In addition to IVUS, OCT parameters were also predictive of incomplete stent expansion as defined by IVUS.

2.3 Late responses after stent implantation

The objective of this study was also to evaluate late response to stent implantation by identifying the advantages and disadvantages of various imaging techniques in the evaluation of neointimal proliferation and restenosis as well as stent endothelialization. When analyzing whether any of the QCA parameters were related to the IVUS based neointimal parameters, we found that there was poor correlation between the IVUS based neointimal volume obstruction and the percentage of diameter stenosis measured by QCA ($r_s = 0.31$; 95 % CI: 0.18 – 0.42; $p < 0.001$), while in the bare metal stent group the correlation was moderate ($r_s = 0.44$; 95% CI: 0.23, 0.62; $p < 0.001$). The TAXUS IV, V and VI meta-analysis showed that the correlation between the two parameters was moderate and also stronger in the bare metal stent group ($r_s = 0.56$; $p < 0.001$) (Escobar, Mintz et al. 2007). The minor differences can be explained by the fact that oppositely to the meta-analysis, 25.5 % of our cases were implanted with the most recent generation stent, which is why IVUS resolution may not capture neointimal coverage in the early stage. In addition, only patients with complicated coronary lesions were included in this study.

Incomplete endothelialization of the stent at a stent strut coverage of 0 μm is well known to be associated with a risk of stent thrombosis and target lesion revascularization (Otsuka, Vorpahl et al. 2014, Taniwaki, Radu et al. 2016). OCT analysis traditionally includes stent analysis at strut level, while the standard IVUS protocols do not include it. In this study, as stent endothelialization was assessed, uncovered stent struts were more likely to be identified on IVUS than on OCT during the follow-up period: 9.7 % [IQR = 4.7 – 16.9], (*min – max*: 0.2 – 37.4) vs. 4.2 % [IQR = 0.7 – 8.0]; (*min – max*: 0.0 – 47.5); $p = 0.021$; $r = 0.23$, respectively. These differences are explained by the different resolutions of IVUS and OCT (Koskinas, Ughi et al. 2016). In the ODESSA study, where intima was not observed on IVUS, strut analysis on OCT found strut coverage of 67 % to 100 % of the IVUS negative stents (Bezerra, Costa et al. 2009). Coronary angiography does not provide information on strut coverage.

This study confirms that quantitative coronary angiography is not sufficiently effective for assessment of late vascular response after stent implantation compared to intravascular imaging techniques. At the same time, OCT is superior to IVUS in the evaluation of stent strut coverage and should be the method of choice for long-term follow-up of patients after stent implantation.

2.4 Functional assessment of the left main

In the analysis of coronary artery lesions, it is important to pay attention not only to their morphological and anatomical features but also to the functional significance of the stenoses. The superiority of FFR_{CT} over standard CT angiography in the identification of flow-limiting stenoses has been demonstrated in several prospective studies (Koo, Erglis et al. 2011, Min, Leipsic et al. 2012, Norgaard, Leipsic et al. 2014). According to latest FFR_{CT} guidelines for high-risk anatomy, such as the left main, invasive angiography is recommended (Norgaard, Fairbairn et al. 2019), so we set our goal to clarify the role of FFR_{CT} in the diagnosis of ischemia in lesions of the common trunk of the left coronary artery. FFR_{CT} showed higher diagnostic accuracy compared to CT angiography alone, identifying ischemia-causing bifurcation lesions of the left coronary artery with invasive FFR as the reference.

Although the use of FFR_{CT} in lesions of the left main has not been described in the literature so far, the results of our study indicate that these lesions are also suitable for FFR_{CT} analysis.

2.5 Potential disadvantages of the study

As the design of the study was based on longitudinal, retrospective, and cross-sectional observations, the patients were not randomised and there was no control arm for the study. The study was performed at a single site, therefore *bias* in patient selection may not be excluded. In the percutaneous coronary intervention guidance study of bifurcation lesions, patients had to be examined with 5 imaging techniques, and due to the complicated design of the procedure we were not able to obtain all data for all patients, which may have resulted in an insufficient number of cases.

3 Main conclusions

1. Prior to the intervention, quantification of atherosclerotic lesions resulted in statistically significant differences in lumen dimensions in the following order: QCA < OCT < IVUS (reference). The mean difference between the IVUS and QCA measured lumen diameters was 0.48 mm, 95 % CI: 0.42 – 0.54; $p < 0.001$, while between the IVUS and OCT measured lumen diameters the difference was 0.21 mm; 95 % CI: 0.14 – 0.28; $p < 0.001$; there was a statistically significant correlation between the techniques as well as good and statistically significant agreement. Unlike IVUS, the QCA and OCT techniques were unable to assess the dimensions of the external elastic membrane of the artery.
2. When plaque morphology was analysed prior to the intervention, QCA showed the lowest calcified plaque identification rate compared to other imaging techniques (OCT, IVUS, iMAP, and VH-IVUS). There was good internal agreement between IVUS and OCT in the identification of calcified plaque morphology; however, there was a statistically significant difference in the proportion of identified calcified plaques, the order being: iMAP < IVUS < OCT < VH-IVUS.
3. Successful plaque modification in single-factor logistic regression analysis was predicted by a higher proportion of calcified plaque measured by IVUS, iMAP, and OCT and the smaller distance of the calcification from the lumen on OCT. Plaque modification was also predicted by the use of a cutting balloon compared to a scoring balloon, as well as by a shorter balloon for plaque modification.
4. Incomplete absolute stent expansion in multivariate logistic regression analysis was predicted by stent length, the IVUS and OCT measured acute gain in minimum lumen area, and the calcification proportion measured by iMAP or OCT.
5. There was poor correlation between QCA two-dimensional and IVUS measured neointimal volume obstruction when assessing late response after stent implantation. Uncovered stent struts were more frequently identified with OCT than with IVUS in the evaluation of stent endothelialization during the follow-up period.
6. FFR_{CT} showed higher diagnostic accuracy compared to CT angiography alone, identifying ischemia-causing bifurcation lesions of the left coronary artery with invasive FFR as the reference.

4 Practical application of the thesis

1. The study has contributed to increased use of invasive imaging techniques and functional evaluation for optimizing the effectiveness of percutaneous coronary intervention at our centre.
2. The practical implementation of the study at the Latvian Centre of Cardiology of Pauls Stradiņš Clinical University Hospital has established the basis for a new method in diagnosing and treating coronary artery disease, i. e., the iPSPI strategy (the abbreviation standing for *i*: imaging – imaging for lesion evaluation, *P*: predilatation – plaque modification, *S*: newest generation stent implantation, *P*: postdilatation, *i*: imaging – imaging for the evaluation of optimal stent implantation).
3. A new non-invasive diagnostic method has been introduced at the Latvian Cardiology Centre of Pauls Stradins Clinical University Hospital, and its role will be further investigated in patients with suspected coronary artery disease.

Izmantotā literatūra (References)

1. Abdel-Wahab, M., G. Richardt, H. Joachim Buttner, R. Toelg, V. Geist, T. Meinertz, J. Schofer, L. King, F. J. Neumann and A. A. Khattab (2013). "High-speed rotational atherectomy before paclitaxel-eluting stent implantation in complex calcified coronary lesions: the randomized ROTAXUS (Rotational Atherectomy Prior to Taxus Stent Treatment for Complex Native Coronary Artery Disease) trial." JACC Cardiovasc Interv **6**(1): 10-19.
2. Bezerra, H. G., G. F. Attizzani, V. Sirbu, G. Musumeci, N. Lortkipanidze, Y. Fujino, W. Wang, S. Nakamura, A. Erglis, G. Guagliumi and M. A. Costa (2013). "Optical coherence tomography versus intravascular ultrasound to evaluate coronary artery disease and percutaneous coronary intervention." JACC Cardiovasc Interv **6**(3): 228-236.
3. Bezerra, H. G., M. A. Costa, G. Guagliumi, A. M. Rollins and D. I. Simon (2009). "Intracoronary optical coherence tomography: a comprehensive review clinical and research applications." JACC Cardiovasc Interv **2**(11): 1035-1046.
4. Burzotta, F., G. P. Talarico, C. Trani, G. L. De Maria, G. Pirozzolo, G. Niccoli, A. M. Leone, S. Saffioti, I. Porto and F. Crea (2014). "Frequency-domain optical coherence tomography findings in patients with bifurcated lesions undergoing provisional stenting." Eur Heart J Cardiovasc Imaging **15**(5): 547-555.
5. Chac, J. S., A. F. Briskin, G. Maurer and R. J. Siegel (1992). "Geometric accuracy of intravascular ultrasound imaging." J Am Soc Echocardiogr **5**(6): 577-587.
6. Chieffo, A., A. Latib, C. Caussin, P. Presbitero, S. Galli, A. Menozzi, F. Varbella, F. Mauri, M. Valgimigli, C. Arampatzis, M. Sabate, A. Erglis, B. Reimers, F. Airolidi, M. Laine, R. L. Palop, G. Mikhail, P. Maccarthy, F. Romeo and A. Colombo (2013). "A prospective, randomized trial of intravascular-ultrasound guided compared to angiography guided stent implantation in complex coronary lesions: the AVIO trial." Am Heart J **165**(1): 65-72.
7. de la Torre Hernandez, J. M., J. A. Baz Alonso, J. A. Gomez Hospital, F. Alfonso Manterola, T. Garcia Camarero, F. Gimeno de Carlos, G. Roura Ferrer, A. S. Recalde, I. L. Martinez-Luengas, J. Gomez Lara, F. Hernandez Hernandez, M. J. Perez-Vizcayno, A. Cequier Fillat, A. Perez de Prado, A. A. Gonzalez-Trevilla, M. F. Jimenez Navarro, J. Mauri Ferre, J. A. Fernandez Diaz, E. Pinar Bermudez, J. Zueco Gil and I.-T.-I. S. study (2014). "Clinical impact of intravascular ultrasound guidance in drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary disease: pooled analysis at the patient-level of 4 registries." JACC Cardiovasc Interv **7**(3): 244-254.

8. Erglis, A., S. Jegere and I. Narbutė (2014). "Intravascular Ultrasound-based Imaging Modalities for Tissue Characterisation." Interv Cardiol **9**(3): 151-155.
9. Erglis, A., S. Jegere, Z. Runkule, L. Zvaigzne, D. Sondore, I. Kumsars, I. Narbutė, I. Mintale, A. Dombrovskis and G. Latkovskis (2010). "Non-invasive FFR using coronary CT angiography and computational fluid dynamics predicts the hemodynamic significance of coronary lesions." Eur Heart J **31**(Suppl 1): 151-152.
10. Escolar, E., G. S. Mintz, J. Popma, A. Michalek, S. W. Kim, L. Mandinov, J. Koglin, G. Stone, S. G. Ellis, E. Grube, K. D. Dawkins and N. J. Weissman (2007). "Meta-analysis of angiographic versus intravascular ultrasound parameters of drug-eluting stent efficacy (from TAXUS IV, V, and VI)." Am J Cardiol **100**(4): 621-626.
11. Fujii, K., S. G. Carlier, G. S. Mintz, Y. M. Yang, I. Moussa, G. Weisz, G. Dangas, R. Mehran, A. J. Lansky, E. M. Kreps, M. Collins, G. W. Stone, J. W. Moses and M. B. Leon (2005). "Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study." J Am Coll Cardiol **45**(7): 995-998.
12. Fujino, A., G. S. Mintz, M. Matsumura, T. Lee, S. Y. Kim, M. Hoshino, E. Usui, T. Yonetsu, E. S. Haag, R. A. Shlofmitz, T. Kakuta and A. Maehara (2018). "A new optical coherence tomography-based calcium scoring system to predict stent underexpansion." EuroIntervention **13**(18): e2182-e2189.
13. Garcia-Garcia, H. M., B. D. Gogas, P. W. Serruys and N. Bruining (2011). "IVUS-based imaging modalities for tissue characterization: similarities and differences." Int J Cardiovasc Imaging **27**(2): 215-224.
14. Garrone, P., G. Biondi-Zoccai, I. Salvetti, N. Sina, I. Sheiban, P. R. Stella and P. Agostoni (2009). "Quantitative coronary angiography in the current era: principles and applications." J Interv Cardiol **22**(6): 527-536.
15. Hoffmann, R., G. S. Mintz, J. J. Popma, L. F. Satler, K. M. Kent, A. D. Pichard and M. B. Leon (1997). "Overestimation of acute lumen gain and late lumen loss by quantitative coronary angiography (compared with intravascular ultrasound) in stented lesions." Am J Cardiol **80**(10): 1277-1281.
16. Hoffmann, R., G. S. Mintz, J. J. Popma, L. F. Satler, K. M. Kent, A. D. Pichard and M. B. Leon (1998). "Treatment of calcified coronary lesions with Palmaz-Schatz stents. An intravascular ultrasound study." Eur Heart J **19**(8): 1224-1231.
17. Hong, M. K., G. S. Mintz, C. W. Lee, D. W. Park, B. R. Choi, K. H. Park, Y. H. Kim, S. S. Cheong, J. K. Song, J. J. Kim, S. W. Park and S. J. Park (2006). "Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation." Eur Heart J **27**(11): 1305-1310.
18. Hong, S. J., B. K. Kim, D. H. Shin, C. M. Nam, J. S. Kim, Y. G. Ko, D. Choi, T. S. Kang, W. C. Kang, A. Y. Her, Y. H. Kim, S. H. Hur, B. K. Hong, H.

- Kwon, Y. Jang, M. K. Hong and I.-X. Investigators (2015). "Effect of Intravascular Ultrasound-Guided vs Angiography-Guided Everolimus-Eluting Stent Implantation: The IVUS-XPL Randomized Clinical Trial." JAMA **314**(20): 2155-2163.
19. Jamil, Z., G. Tearney, N. Bruining, K. Sihan, G. van Soest, J. Ligthart, R. van Domburg, B. Bouma and E. Regar (2013). "Interstudy reproducibility of the second generation, Fourier domain optical coherence tomography in patients with coronary artery disease and comparison with intravascular ultrasound: a study applying automated contour detection." Int J Cardiovasc Imaging **29**(1): 39-51.
 20. Jēgere, S., K. Spalva and A. Ērglis (2016). "Invazīvās intravaskulārās attēldiagnostikas un funkcionālās izmeklēšanas metodes." Latvijas ārsts aprīlis: 23-30.
 21. Kang, S. J., J. M. Ahn, H. Song, W. J. Kim, J. Y. Lee, D. W. Park, S. C. Yun, S. W. Lee, Y. H. Kim, C. W. Lee, G. S. Mintz, S. W. Park and S. J. Park (2011). "Comprehensive intravascular ultrasound assessment of stent area and its impact on restenosis and adverse cardiac events in 403 patients with unprotected left main disease." Circ Cardiovasc Interv **4**(6): 562-569.
 22. Kim, B. K., D. H. Shin, M. K. Hong, H. S. Park, S. W. Rha, G. S. Mintz, J. S. Kim, J. S. Kim, S. J. Lee, H. Y. Kim, B. K. Hong, W. C. Kang, J. H. Choi, Y. Jang and C.-I. S. Investigators (2015). "Clinical Impact of Intravascular Ultrasound-Guided Chronic Total Occlusion Intervention With Zotarolimus-Eluting Versus Biolimus-Eluting Stent Implantation: Randomized Study." Circ Cardiovasc Interv **8**(7): e002592.
 23. Kim, I. C., C. W. Nam, Y. K. Cho, H. S. Park, H. J. Yoon, H. Kim, I. S. Chung, S. Han, S. H. Hur, Y. N. Kim and K. B. Kim (2016). "Discrepancy between frequency domain optical coherence tomography and intravascular ultrasound in human coronary arteries and in a phantom in vitro coronary model." Int J Cardiol **221**: 860-866.
 24. Knuuti, J., W. Wijns, A. Saraste, D. Capodanno, E. Barbato, C. Funck-Brentano, E. Prescott, R. F. Storey, C. Deaton, T. Cuisset, S. Agewall, K. Dickstein, T. Edvardsen, J. Escaned, B. J. Gersh, P. Svitil, M. Gilard, D. Hasdai, R. Hatala, F. Mahfoud, J. Masip, C. Muneretto, M. Valgimigli, S. Achenbach, J. J. Bax and E. S. C. S. D. Group (2020). "2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes." Eur Heart J **41**(3): 407-477.
 25. Koo, B. K., A. Erglis, J. H. Doh, D. V. Daniels, S. Jegere, H. S. Kim, A. Dunning, T. DeFrance, A. Lansky, J. Leipsic and J. K. Min (2011). "Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study." J Am Coll Cardiol **58**(19): 1989-1997.

26. Koskinas, K. C., G. J. Ughi, S. Windecker, G. J. Tearney and L. Raber (2016). "Intracoronary imaging of coronary atherosclerosis: validation for diagnosis, prognosis and treatment." *Eur Heart J* **37**(6): 524-535a-c.
27. Kubo, T., T. Akasaka, J. Shite, T. Suzuki, S. Uemura, B. Yu, K. Kozuma, H. Kitabata, T. Shinke, M. Habara, Y. Saito, J. Hou, N. Suzuki and S. Zhang (2013). "OCT compared with IVUS in a coronary lesion assessment: the OPUS-CLASS study." *JACC Cardiovasc Imaging* **6**(10): 1095-1104.
28. Kubo, T., K. Shimamura, Y. Ino, T. Yamaguchi, Y. Matsuo, Y. Shiono, A. Taruya, T. Nishiguchi, A. Shimokado, I. Teraguchi, M. Orii, T. Yamano, T. Tanimoto, H. Kitabata, K. Hirata, A. Tanaka and T. Akasaka (2015). "Superficial Calcium Fracture After PCI as Assessed by OCT." *JACC Cardiovasc Imaging* **8**(10): 1228-1229.
29. Kubo, T., T. Shinke, T. Okamura, K. Hibi, G. Nakazawa, Y. Morino, J. Shite, T. Fusazaki, H. Otake, K. Kozuma, T. Ioji, H. Kaneda, T. Serikawa, T. Kataoka, H. Okada, T. Akasaka and O. Investigators (2017). "Optical frequency domain imaging vs. intravascular ultrasound in percutaneous coronary intervention (OPINION trial): one-year angiographic and clinical results." *Eur Heart J* **38**(42): 3139-3147.
30. Li, Q., Y. He, L. Chen and M. Chen (2016). "Intensive plaque modification with rotational atherectomy and cutting balloon before drug-eluting stent implantation for patients with severely calcified coronary lesions: a pilot clinical study." *BMC Cardiovasc Disord* **16**: 112.
31. Matsukawa, R., T. Kozai, M. Tokutome, R. Nakashima, R. Nishimura, S. Matsumoto, M. Katsuki, S. Masuda and H. Meno (2019). "Plaque modification using a cutting balloon is more effective for stenting of heavily calcified lesion than other scoring balloons." *Cardiovasc Interv Ther.*
32. Min, J. K., J. Leipsic, M. J. Pencina, D. S. Berman, B. K. Koo, C. van Mieghem, A. Erglis, F. Y. Lin, A. M. Dunning, P. Apruzzese, M. J. Budoff, J. H. Cole, F. A. Jaffer, M. B. Leon, J. Malpeso, G. B. Mancini, S. J. Park, R. S. Schwartz, L. J. Shaw and L. Mauri (2012). "Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography." *JAMA* **308**(12): 1237-1245.
33. Mintz, G. S. (2014). "Clinical utility of intravascular imaging and physiology in coronary artery disease." *J Am Coll Cardiol* **64**(2): 207-222.
34. Mintz, G. S. (2015). "Intravascular imaging of coronary calcification and its clinical implications." *JACC Cardiovasc Imaging* **8**(4): 461-471.
35. Mintz, G. S., S. E. Nissen, W. D. Anderson, S. R. Bailey, R. Erbel, P. J. Fitzgerald, F. J. Pinto, K. Rosenfield, R. J. Siegel, E. M. Tuzcu and P. G. Yock (2001). "American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents." *J Am Coll Cardiol* **37**(5): 1478-1492.

36. Mintz, G. S., J. J. Popma, A. D. Pichard, K. M. Kent, L. F. Satler, Y. C. Chuang, C. J. Ditrano and M. B. Leon (1995). "Patterns of calcification in coronary artery disease. A statistical analysis of intravascular ultrasound and coronary angiography in 1155 lesions." Circulation **91**(7): 1959-1965.
37. Nakamura, D., G. F. Attizzani, S. Nishino, K. Tanaka, M. Soud, G. T. Pereira, M. Leygerman, A. Fares, A. Schnell, M. A. Costa, A. Erglis and H. G. Bezerra (2017). "New insight to estimate under-expansion after stent implantation on bifurcation lesions using optical coherence tomography." Int J Cardiovasc Imaging **33**(11): 1677-1684.
38. Neumann, F. J., M. Sousa-Uva, A. Ahlsson, F. Alfonso, A. P. Banning, U. Benedetto, R. A. Byrne, J. P. Collet, V. Falk, S. J. Head, P. Juni, A. Kastrati, A. Koller, S. D. Kristensen, J. Niebauer, D. J. Richter, P. M. Seferovic, D. Sibbing, G. G. Stefanini, S. Windecker, R. Yadav, M. O. Zembala and E. S. C. S. D. Group (2019). "2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization." Eur Heart J **40**(2): 87-165.
39. Norgaard, B. L., T. A. Fairbairn, R. D. Safian, M. G. Rabbat, B. Ko, J. M. Jensen, K. Nieman, K. M. Chinnaiyan, N. P. Sand, H. Matsuo, J. Leipsic and G. Raff (2019). "Coronary CT Angiography-derived Fractional Flow Reserve Testing in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Recommendations on Interpretation and Reporting." Radiol Cardiothorac Imaging **1**(5): e190050.
40. Norgaard, B. L., J. Leipsic, S. Gaur, S. Seneviratne, B. S. Ko, H. Ito, J. M. Jensen, L. Mauri, B. De Bruyne, H. Bezerra, K. Osawa, M. Marwan, C. Naber, A. Erglis, S. J. Park, E. H. Christiansen, A. Kaltoft, J. F. Lassen, H. E. Botker, S. Achenbach and N. X. T. T. S. Group (2014). "Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps)." J Am Coll Cardiol **63**(12): 1145-1155.
41. Okamura, T., Y. Onuma, H. M. Garcia-Garcia, R. J. van Geuns, J. J. Wykrzykowska, C. Schultz, W. J. van der Giessen, J. Ligthart, E. Regar and P. W. Serruys (2011). "First-in-man evaluation of intravascular optical frequency domain imaging (OFDI) of Terumo: a comparison with intravascular ultrasound and quantitative coronary angiography." EuroIntervention **6**(9): 1037-1045.
42. Otsuka, F., M. Vorpahl, M. Nakano, J. Foerst, J. B. Newell, K. Sakakura, R. Kutys, E. Ladich, A. V. Finn, F. D. Kolodgie and R. Virmani (2014). "Pathology of second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in humans." Circulation **129**(2): 211-223.
43. Pijls, N. H., J. A. van Son, R. L. Kirkeeide, B. De Bruyne and K. L. Gould (1993). "Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional

- stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty." Circulation **87**(4): 1354-1367.
44. Pu, J., G. S. Mintz, E. S. Brilakis, S. Banerjee, A. R. Abdel-Karim, B. Maini, S. Biro, J. B. Lee, G. W. Stone, G. Weisz and A. Maehara (2012). "In vivo characterization of coronary plaques: novel findings from comparing greyscale and virtual histology intravascular ultrasound and near-infrared spectroscopy." Eur Heart J **33**(3): 372-383.
 45. Raber, L., G. S. Mintz, K. C. Koskinas, T. W. Johnson, N. R. Holm, Y. Onuma, M. D. Radu, M. Joner, B. Yu, H. Jia, N. Meneveau, J. M. de la Torre Hernandez, J. Escaned, J. Hill, F. Prati, A. Colombo, C. di Mario, E. Regar, D. Capodanno, W. Wijns, R. A. Byrne, G. Guagliumi and E. S. C. S. D. Group (2018). "Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions." Eur Heart J **39**(35): 3281-3300.
 46. Russo, R. J., P. D. Silva, P. S. Teirstein, M. J. Attubato, C. J. Davidson, A. C. DeFranco, P. J. Fitzgerald, S. L. Goldberg, J. B. Hermiller, M. B. Leon, F. S. Ling, J. E. Lucisano, R. A. Schatz, S. C. Wong, N. J. Weissman, D. M. Zientek and A. Investigators (2009). "A randomized controlled trial of angiography versus intravascular ultrasound-directed bare-metal coronary stent placement (the AVID Trial)." Circ Cardiovasc Interv **2**(2): 113-123.
 47. Song, H. G., S. J. Kang and G. S. Mintz (2018). "Value of intravascular ultrasound in guiding coronary interventions." Echocardiography **35**(4): 520-533.
 48. Takagi, K., R. Nagoshi, B. K. Kim, W. Kim, Y. Kinoshita, J. Shite, Y. Hikichi, Y. B. Song, C. W. Nam, B. K. Koo, S. J. Kim and Y. Murasato (2021). "Efficacy of coronary imaging on bifurcation intervention." Cardiovasc Interv Ther **36**(1): 54-66.
 49. Taniwaki, M., M. D. Radu, S. Zaugg, N. Amabile, H. M. Garcia-Garcia, K. Yamaji, E. Jorgensen, H. Kelbaek, T. Pilgrim, C. Caussin, T. Zanchin, A. Veugeois, U. Abildgaard, P. Juni, S. Cook, K. C. Koskinas, S. Windecker and L. Raber (2016). "Mechanisms of Very Late Drug-Eluting Stent Thrombosis Assessed by Optical Coherence Tomography." Circulation **133**(7): 650-660.
 50. Tsutsui, H., P. Schoenhagen, T. D. Crowe, J. D. Klingensmith, D. G. Vince, S. E. Nissen and E. M. Tuzcu (2003). "Influence of coronary pulsation on volumetric intravascular ultrasound measurements performed without ECG-gating. Validation in vessel segments with minimal disease." Int J Cardiovasc Imaging **19**(1): 51-57.
 51. Wang, X., M. Matsumura, G. S. Mintz, T. Lee, W. Zhang, Y. Cao, A. Fujino, Y. Lin, E. Usui, Y. Kanaji, T. Murai, T. Yonetsu, T. Kakuta and A. Maehara (2017). "In Vivo Calcium Detection by Comparing Optical Coherence Tomography, Intravascular Ultrasound, and Angiography." JACC Cardiovasc Imaging **10**(8): 869-879.

52. Watanabe, H., T. Morimoto, H. Shiomi, M. Natsuaki, K. Kawai, K. Kozuma, K. Igarashi, K. Kadota, K. Tanabe, Y. Morino, K. Hibi, T. Akasaka, M. Abe, S. Suwa, T. Muramatsu, M. Kobayashi, K. Dai, K. Nakao, Y. Tarutani, K. Fujii, T. Kimura, Resect and N. Investigators (2018). "Impact of Angiographic Residual Stenosis on Clinical Outcomes After New-Generation Drug-Eluting Stents Implantation: Insights From a Pooled Analysis of the RESET and NEXT Trials." J Am Heart Assoc 7(13).
53. Witzenbichler, B., A. Maehara, G. Weisz, F. J. Neumann, M. J. Rinaldi, D. C. Metzger, T. D. Henry, D. A. Cox, P. L. Duffy, B. R. Brodie, T. D. Stuckey, E. L. Mazzaferri, Jr., K. Xu, H. Parise, R. Mehran, G. S. Mintz and G. W. Stone (2014). "Relationship between intravascular ultrasound guidance and clinical outcomes after drug-eluting stents: the assessment of dual antiplatelet therapy with drug-eluting stents (ADAPT-DES) study." Circulation 129(4): 463-470.
54. Yock, P. G., D. T. Linker and B. A. Angelsen (1989). "Two-dimensional intravascular ultrasound: technical development and initial clinical experience." J Am Soc Echocardiogr 2(4): 296-304.
55. Zarins, C. K., C. A. Taylor and J. K. Min (2013). "Computed fractional flow reserve (FFRCT) derived from coronary CT angiography." J Cardiovasc Transl Res 6(5): 708-714.

