

VYUŽITÍ INTRAVASKULÁRNÍHO ULTRAZVUKU V KATETRIZAČNÍ LABORATOŘI

Tomáš Kovárník, Jan Horák, Michael Aschermann

II. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Intravaskulární ultrazvuk je diagnostická metoda umožňující přímý pohled do nitra koronární tepny a současně vizualizaci cévní stěny. Umožňuje přesné měření lumen tepny i rozměrů aterosklerotického plátu. Angiografie je základní vyšetřovací metodou při hodnocení věnčitých tepen, má však své limitace. Jedná se především o hraniční léze, léze s projasněním, obtížně hodnotitelné léze (ostiální stenózy, kmen levé věnčité tepny) hodnocení nestabilních aterosklerotických plátů. Ve všech těchto případech může IVUS přinést správnou diagnózu.

Dalším přínosem intravaskulárního ultrazvuku je upřesnění indikace ke koronárním intervencím (určení hemodynamické významnosti léze, výběr správné velikosti instrumentária), hodnocení efektu po intervenci a diagnóza případných periprocedurálních komplikací. V přehledu je uvedena řada prací zabývajících se koronárními intervencemi vedenými za kontroly intravaskulárního ultrazvuku. Pozornost je věnována rovněž drug eluting stentům. Jsou rovněž popsány základní indikace, kontraindikace a bezpečnost vyšetření intravaskulárním ultrazvukem a základní doporučení, jak vyšetření provádět.

Klíčová slova: intravaskulární ultrazvuk, koronární angioplastika, stenty, disekce.

THE ROLE OF INTRAVASCULAR ULTRASOUND IN THE CATHETERISATION LABORATORY

Intravascular ultrasound visualises not only coronary artery lumen but also the vessel wall and renders possible precise measurement of arteries and atherosclerotic plaque. The coronary angiography is essential method for assessment of coronary arteries, but has its limitations in the assessment of ostial lesion and the stenosis of the left main coronary artery. IVUS can elucidate correct diagnosis in case of uncertainty.

Further role for IVUS is indication for coronary interventions (assessment of hemodynamic severity, selection of best diameter for catheters), assessment results after coronary intervention and diagnosis of periprocedural complication. The review comments a lot of studies about IVUS guided coronary interventions. The attention is focused on drug eluting stents (DES). The main indication and recommendation for DES implantation are discussed. Review summarizes main indications and contraindications of IVUS, safety of IVUS and main recommendation for its use.

Key words: intravascular ultrasound, coronary angioplasty, stents, dissection.

Interv Akut Kardiolog 2005;4:24–32

ÚVOD

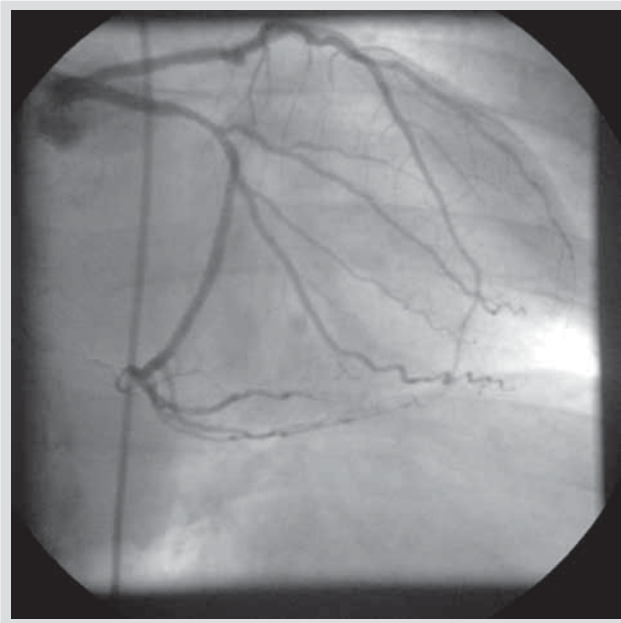
Autoři přinášejí přehled použití intravaskulárního ultrazvuku (IVUS) v katetrizační laboratoři doplněný vlastními zkušenostmi z jeho rutinního používání. Intravaskulární ultrazvuk se dnes uplatňuje nejen v oblasti kardiologie, ale také v intervenční angiologii a radiologii. Pro přehlednost je sdělení zaměřeno pouze na intervenční kardiologii.

Limitace angiografie

Angiografie je jednoznačně zlatým standardem při hodnocení věnčitých tepen. Má však své limitace. Angiografické hodnocení lézí jen omezeně koreluje s hemodynamickou významností, zejména u stenóz mezi 40–70 % příčného rozměru lumen⁽¹⁾. Na základě patologicko-anatomických studií je známo, že ateroskleróza je difuzní proces postihující většinu koronárního řečiště. Při vyšetřování intravaskulárním ultrazvukem je často patrné, že úsek tepny zvolený jako referenční segment je postižen aterosklerózou. U difuzních lézí tak srovnáváme dvě různě postižená místa a nikoliv lézi a nepostižený referenční segment. Jednoznačně tak dochází k podhodnocení významnosti aterosklerotického postižení^(2,3).

Na základě angiografického vyšetření se rovněž nelze vyjádřit k objemu aterosklerotického plátu a přesnému rozsahu aterosklerotického postižení, nezbytných údajů při sledování změn velikosti aterosklerotických plátů. Hlavní příčinou je pozitivní remodelace.

Obrázek 1. Proxymální část RIA byla vyšetřena intravaskulárním ultrazvukem



Článek přijat redakcí: 6. 10. 2004
Článek přijat redakcí po přepracování: 5. 1. 2005
Článek přijat k publikaci: 17. 1. 2005

MUDr. Tomáš Kovárník
II. interní klinika VFN a 1. LF UK, U nemocnice 2, 128 08 Praha
e-mail: tkovarnik@yahoo.com

Pozitivní remodelace je kompenzační reakce cévní stěny na nárůst aterosklerotického plátu. Tepna reaguje na zvětšování aterosklerotického plátu zvětšením svého obvodu (nejvíce v místě plátu), dochází tak ke zvětšení rozměru lumen. Tento děj byl poprvé popsán patologickými anatomy⁽⁴⁾ a později byl potvrzen in vivo při vyšetření intravaskulárním ultrazvukem⁽⁵⁾. Angiografie zobrazuje pouze lumen a neumožňuje tak rozlišení nevýznamné stenózy způsobené malým aterosklerotickým plátem od nevýznamné stenózy způsobené velkým plátem kompenzovaným pozitivní remodelací. Tyto objemné pláty jsou však považovány za rizikový faktor rozvoje akutního koronárního syndromu^(6, 7) (obrázky 1 a 2).

Intravaskulární ultrazvuk

Při vyšetření intravaskulárním ultrazvukem používáme v současné době nejčastěji sondu velikosti 2,9 F s frekvencí 30 MHz, která je zaváděna po intrakoronárním vodiči velikosti 0,014" do periferie tepny. Dnes je IVUS vyšetření standardizováno podle guidelines Americké kardiologické společnosti (ACC) z roku 2001⁽⁸⁾. Zajímavou alternativou provedení vyšetření intravaskulárním ultrazvukem, i když prakticky nepoužívanou, je použití negativního kontrastu vstříknutím fyziologického roztoku do koronární tepny. Tímto způsobem lze zvýšit rozlišení lumenálních struktur a lépe tak odhalit disekci nebo rupturu aterosklerotického plátu. Při použití

negativního kontrastu nedochází k odrazu ultrazvuku od erytrocytů⁽⁹⁾. V tabulce 1 je uveden přehled základních parametrů měřených při IVUS vyšetření.

IVUS u tepen s normálním angiografickým nálezem

Normální angiografický nále z v koronárních tepnách je u nemocných indikovaných

k selektivní koronarografii (SKG) zjištěn u 10–20 % vyšetření⁽¹⁰⁾.

Ovšem zdaleka ne všichni pacienti s normálním koronarogramem jsou skutečně bez aterosklerotického postižení věnčitých tepen. Na základě prací s intravaskulárním ultrazvukem bylo prokázáno, že u většiny pacientů lze aterosklerotické postižení nalézt. V některých případech se jedná dokonce o významné stenózy^(11, 10, 12).

Tabulka 1. Základní měřené veličiny při vyšetření intravaskulárním ultrazvukem

parametr	zkratka	popis	jednotka
Minimal lumen area	MLA	plocha ohraničená hranicí intimy, tj. vlastní lumen	mm ²
External elastic membrane	EEM	plocha ohraničená začátkem adventicie, tj. plocha tepny	mm ²
Minimal lumen diameter	MLD	nejmenší příčný rozměr lumen	mm
Minimal vessel diameter	MVD	nejmenší příčný rozměr tepny	mm
Plaque plus media	PM	plocha medie a plátu, EEM-MLA	mm ²
Plaque burden	PB	% zastoupení plátu v tepně, PM/EEM × 100	%
Lumen area stenosis	LAS	% stenóza, (MLA ref. seg. – MLA léze) / MLA ref. segmentu × 100	%
Plaque thickness	PT	tloušťka plátu	mm
Plaque length	PL	délka plátu	mm
Eccentricity index	EI	poměr minimální a maximální tloušťky plátu, ≥ 0,5 znamená koncentrický plát	
Minimal stent area	MSA	nejmenší plocha ve stentu	mm ²
Minimal stent diameter	MSD	nejmenší průměr ve stentu	mm

Pozn.: je zásadní rozdíl mezi parametrem LAS, který udává stenózu v procentech ve vztahu k referenčnímu lumen (tj. obdoba angiografického hodnocení stenózy) a parametrem PB udávajícím stenózu v procentech ve vztahu k rozměru tepny v místě léze (tj. angiograficky nehodnotitelný parametr).

Tabulka 2. Koronární intervence prováděné za kontroly intravaskulárním ultrazvukem

studie	cíl	restenóza	MACE	komentář autorů studií
CLOUT* 102 pac.	použití větších balonů než je angiografický rozměr tepny u IVUS prokázaných reziduálních lézí po PTCA	neuvedeno	1,9 %	pláty s pozitivní remodelací dovolují použití velkých balonů bez zvýšení rizika vzniku závažných disekcí nebo ruptury tepny
Haase 144 pac.	IVUS vedená balonková PCI	21 % ¹	12 % ¹	používání velkých balonů je bezpečné, s nízkou restenózou
Schroeder 252 pac.	IVUS vedená balonková PCI	19 % ¹	14 % ¹	- disekce nevedou k omezení průtoku (po podání IIb/IIIa inhibitorů) – IVUS snižuje nutnost implantace stentů - nízká restenóza srovnatelná se stenty
Abizaid 284 pac.	IVUS vedená balonková PCI, při nesplnění IVUS kritérií implantace stentu	8 % ¹ – PCI 16 % – stent	8 % ¹ – PCI 11 % – stent	- „stent like“ efekt v IVUS obraze po balonkové dilataci má stejný dlouhodobý efekt jako skutečný stenting
BEST 254 pac.	agresivní PCI vedená IVUS vs. rutinní stenting	16,8 % ² PCI skupina 18,1 % stent skupina	16 % ² – PCI skupina 20 % – stent skupina	IVUS vedená PCI s omezenou implantací stentu je bezpečná a se stejnými výsledky jako rutinní implantace stentu
SIPS 269 pac.	IVUS vs. angio vedená PCI	29 % ² IVUS, 35 % angio	30 % ⁴ IVUS 37 % angio	podobný výskyt restenózy, nižší TLR v IVUS skupině
Gaster 108 pac.	IVUS vedená vs. angio vedená (IVUS kontrolovaná) PCI	neuvedeno	22 % ³ IVUS 41 % angio	nižší MACE v IVUS vedené skupině, lepší C/E v IVUS skupině
Colombo 130 pac.	IVUS vedená intervence lézí nad 15 mm	25 % ² IVUS 39 % angio (p < 0,05)	22 % ² IVUS 38 % angio (p < 0,05)	nižší výskyt restenózy, MACE a nižší nutnost stentů v IVUS skupině

* hospitalizační MACE, ¹ 12 měsíců, ² 6 měsíců, ³ 2,5 roku, ⁴ 2 roky, C/E poměr cena a prospěch (cost/effectiveness), TLR = revaskularizace v intervenované lézi (target lesion revascularization)^(28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36)

Tabulka 3. IVUS kritéria určení velikosti balonu a optimálního výsledku po balonkové angioplastice

studie	rovnice pro určení velikosti balonu	kritéria úspěšné dilatace
CLOUT	$\text{průměrný MLD}_{\text{ref}} + \text{průměrný MVD}_{\text{ref}}/2$	$\text{MLA} \geq 65\% \text{ mean MLA}_{\text{ref}}$, nepřítomnost průtok limitující disekce
Haase et al.	EEM v místě léze	zvýšení MLA alespoň o 20 % EEM, nepřítomnost průtok limitující disekce, TIMI flow III
Schroeder	$(2 \times \text{EEM}_{\text{ref}_{\text{prox}}} + 2 \times \text{EEM}_{\text{ref}_{\text{dist}}} + 2 \times \text{EEM}_{\text{léze}})/6$	neuvedeno
Abizaid	$(\text{EEM}_{\text{max}_{\text{léze}}} + \text{EEM}_{\text{min}_{\text{léze}}})/2$	$\text{MLA} \geq 65\% \text{ mean MLA}_{\text{ref}}$, nebo $\text{MLA} \geq 6\text{mm}^2$, nepřítomnost průtok limitující disekce
BEST	$(\text{EEM}_{\text{ref}_{\text{prox}}} + \text{EEM}_{\text{ref}_{\text{dist}}})/2$	reziduální stenóza <30 % (IVUS i angio), $\text{MLA} > 6\text{mm}^2$, nepřítomnost průtok limitující disekce
SIPS	$\text{MLD}_{\text{ref}} + \text{MVD}_{\text{ref}}/2$ (v nejmenším ref. segmentu)	$\text{MLA} \geq 65\% \text{ mean MLA}_{\text{ref}}$, nepřítomnost průtok limitující disekce
Gaster	$(\text{MLA}_{\text{ref}_{\text{prox}}} + \text{MLA}_{\text{ref}_{\text{dist}}})/2$	reziduální stenóza $\leq 35\%$ (QCA), uzávěr velké postranní větve, nepřítomnost průtok limitující disekce
Colombo*	EEM v místě léze	$\text{MLA} \geq 50\% \text{ EEM}_{\text{léze}}$, $\text{MLA} \geq 5,5 \text{ mm}^2$

mean MLA_{ref} = průměrná plocha lumen v referenčních segmentech, QCA = quantitative coronary angiography, ref = referenční segment, $\text{EEM}_{\text{ref}_{\text{prox}}}$ = EEM proximálního referenčního segmentu, $\text{EEM}_{\text{ref}_{\text{dist}}}$ = EEM distálního referenčního segmentu, $\text{EEM}_{\text{max}_{\text{léze}}}$ = max EEM v oblasti léze, $\text{EEM}_{\text{min}_{\text{léze}}}$ = min EEM v oblasti léze, * intervence dlouhých lézí^(26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34)

IVUS a „hazy“ léze

Jako „hazy“ léze jsou nazývány oblasti se sníženou kontrastní náplní bez jednoznačně patrné příčiny. Nejčastější příčinou nejasného vzhledu lézí jsou excentrické kalcifikace, dalšími příčinami jsou významná stenóza, disekce tepny a intrakoronární trombóza. U angiograficky jasně patrného defektu v náplni je intrakoronární trombóza přítomna v 60 % nálezu⁽¹³⁾. Intravaskulárním ultrazvukem můžeme přesněji diagnostikovat příčiny neobvyklého angiografického vzhledu léze a zejména určit ty, které není nutno intervenovat. Tento postup vede ke snížení nutnosti ošetření těchto lézí na 15–17 %^(14, 15, 16) a umožňuje snížit bezprostřední náklady (IVUS katétr je levnější než stent) i dlouhodobé výdaje (za řešení restenózy ve stentu).

Ivus u koronárních intervencí

Indikace k intervenci

Nejdůležitějším kritériem při hodnocení aterosklerotických lézí je jejich hemodynamická významnost. Intravaskulární ultrazvuk je morfologická metoda, jejíž výsledky dobře korelují s funkčními vyšetřeními, jako jsou frakční průtoková rezerva (FFR), koronární průtoková rezerva (CFR) nebo zátěžová scintigrafie myokardu^(17, 18, 19, 20).

Abizaid a kol. potvrdili, že je bezpečné neprovádět koronární intervenci u stenóz, které mají $\text{MLA} \leq 4 \text{ mm}^2$ a/nebo $\text{MLD} \geq 2 \text{ mm}^{(21)}$. Méně jasná je situace u stenóz kmene levé věnčité tepny. Stejní autoři prokázali, že nejsilnějšími prediktory výskytu závažných kardiálních příhod (tzv. MACE, major cardiac adverse event, tj. úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nutnost revaskularizace intervenované tepny)

u pacientů se stenózou kmene levé věnčité tepny jsou $\text{MLD} < 3 \text{ mm}$, přítomnost diabetu a přítomnost neošetřené hemodynamicky významné stenózy v koronárním řečišti⁽²²⁾.

Na základě výše uvedených prací používáme IVUS kritéria hemodynamicky významné léze: $\text{MLA} \leq 4 \text{ mm}^2$, $\text{MLD} \leq 2 \text{ mm}$, $\text{PB} > 70\%$, $\text{LAS} > 60\%$. Kritéria pro kmen levé věnčité tepny jsou uvedena níže, v kapitole „Intravaskulární ultrazvuk při vyšetřování kmene levé věnčité tepny“.

Mechanismus balonkové perkutánní koronární intervence (PCI)

Hlavním mechanismem balonkové angioplastiky je ruptura aterosklerotického plátu umožňující výraznější dilataci lumen tepny^(23, 24). U koncentrických plátů je ruptura nalézána méně často a hlavním mechanismem zvětšení lumen je komprese, redistribuce plátu a zvětšení celého obvodu tepny (tzv. „stretch“).

Volba typu výkonu

Na začátku 90. let byla implantace stentů vyhrazena pouze pro řešení komplikací při prosté balonkové dilataci. Hlavním důvodem byl vysoký výskyt subakutní trombózy ve stentu. Z této doby pochází řada prací, jejichž autoři doporučovali určení vhodného typu koronární intervence podle nálezu při intravaskulárním ultrazvuku. Základním cílem bylo snížení výskytu restenózy výkony „šitými na míru“ konkrétním lézím. Pro pláty s převahou měkkých tkání byla doporučována direktní aterektomie (zejména pro excentrické léze). U plátu s významnými superficiálními kalcifi-

kacemi rotační aterektomie. Rotablance nebo angioplastika za použití excimer laseru byla doporučována pro kalcifikované léze⁽²⁵⁾. Před stentingem objemných plátů byla doporučována nejprve aterektomie a poté implantace stentu. Pozdější práce však nepotvrdily, že by tento postup vedl ke snížení restenózy. Navíc bylo prokázáno, že agresivita výkonu korelovala s výskytem restenózy^(26, 27). V současné době jsou již tyto kombinované výkony odsunovány do pozadí drug eluting stenty. Mimo ně je doporučována dilatace výrazně kalcifikovaných lézí cutting balonem. Hlavním důvodem je snížení rizika vzniku závažných disekcí při ruptuře plátu.

IVUS vedená PCI (perkutánní koronární intervence)

Existuje řada studií zabývajících se intravaskulárním ultrazvukem vedenou PCI (tabulka 2).

Z výše uvedených studií s celkem 1 413 pacienty vyplývá, že agresivní dilatace – $\text{B/A} > 1$ (B-velikost balonu, A-angiografická velikost tepny) není provázána zvýšeným rizikem akutních závažných komplikací (akutní kardiální příhody při hospitalizaci 1,4–3,9%). Počet významných disekcí se v jednotlivých studiích liší (3–28%), pravděpodobně vlivem různého hodnocení závažnosti disekcí. Nicméně všichni autoři udávají nízký výskyt průtok limitujících disekcí.

Nutnost implantace stentů se pro různý design studií výrazně liší (0–87%, v průměru 39,2%). Výskyt restenózy při IVUS vedené balonkové dilataci byl přes nízké procento implantace stentů příznivý (8–29%) a je srovnatelný s výskytem restenózy při implantaci stentů. Výskyt MACE je rovněž stejný u nemocných s prostou PCI a PCI s implantací stentu (14,8% vs. 15,5%).

Intravaskulárním ultrazvukem vedené koronární intervence prodlužují čas výkonu o 5–13 minut, zvyšují radiační čas o 2–3,6 minuty a zvyšují spotřebu kontrastu o 12–34 ml^(31, 32, 33). Jedná se o komplexní a náročnější výkony ve srovnání s „prostou“ implantací stentu. Cena IVUS katétru je však nižší než cena stentu. Restenóza ve stentu je terapeutickým a zároveň ekonomickým problémem. Finančním hodnocením se zabývaly práce Gastera a Muellera^(32, 33), kteří prokázali, že IVUS vedené intervence mají přes vyšší počáteční cenu výkonu nižší celkové náklady za 2,5 resp. 2 roky z důvodu méně časté další intervence v původně léčené lézi.

Podle současných znalostí můžeme uvést, že rutinní vedení koronárních intervencí jistě není metodou volby. Výkony jsou komplikovanější a delší. Rovněž zmiňovaná ekonomická výhodnost ustupuje do pozadí s klesající cenou nepotahovaných stentů a 40–50 %

Tabulka 4. Implantace stentů prováděné za kontroly intravaskulárním ultrazvukem

studie	princip	restenóza	MACE	komentář
MUSIC 161 pac.	restenóza při IVUS vedené implantaci stentu	9,7 %	12,1 % ¹	nejnižší výskyt in stent restenózy ze všech studií
Blasini 105 pac.	IVUS vs. angio* vedená implantace stentů	20,9 % IVUS 29,9 % angio (p=0,033)**	nesledováno	nižší restenóza v IVUS skupině, při splnění IVUS kritérií – restenóza 13,5 %
RESIST study 155 pac.	IVUS vedená vs. angio vedená (IVUS kontrolovaná) implantace stentů	22,5 % IVUS 28,8 % angio (p=0,25)	neuveďeno	stejný výskyt restenózy v obou větvích
OPTICUS 550 pac.	IVUS vedená vs. angio vedená implanta- ce stentů	24,5 % IVUS 22,5 % angio (p=0,68)	17,9 % ² IVUS 15,3 % angio (p=0,4)	IVUS nepřináší další akutní ani dlouhodobá zlepšení ve srovnání s angio vedenou implantací stentů
CRUISE 499 pac.	IVUS vedená vs. angio vedená (IVUS kontrolovaná) implantace stentů	neuveďeno	TVR 8,5 % ³ IVUS 15,3 % angio (p=0,019)	IVUS vedený stenting byl spojen s nižší TVR
Choi 278 pac.	IVUS vedená vs. angio vedená implanta- ce stentů	neuveďeno	12 % ¹ IVUS 19 % angio (p=0,11)	IVUS vede k nižším periprocedurálním komplikacím, trend k nižšímu výskytu TVR v IVUS skupině (p=0,08)
AVID 280 pac.	IVUS vedená vs. angio vedená implanta- ce stentů	neuveďeno	7,1 % společně pro obě skupiny	nižší TVR u tepen < 3,25 mm, u venózních by-passů a tepen s výraznou preprocedurální stenózou
TULIP 150 pac.	IVUS vedená vs. angio vedená implantace stentů u dlouhých lézí	23 % ¹ IVUS 46 % angio (p=0,008)	6 % ¹ IVUS 20 % angio (p=0,01)	lepší klinické i angiografické výsledky v IVUS skupině

* nejedná se o randomizovanou studii, angiograficky vedená skupina je historická kontrola, ** restenóza u nemocných, kteří splnili IVUS kritéria byla 13,5 %, ¹ 6 měsíců, ² 12 měsíců, ³ 9 měsíců, TVR revaskularizace intervenované tepny (target vessel revascularization)^(43, 44, 48, 49, 50, 51, 52, 53)

nutností implantovat stent i po IVUS kontrole. Velkým přínosem pro denní praxi je však zjištění, že při splnění IVUS kritérií úspěšné balonkové dilatace je možno ponechat léze bez implantace stentu. „Stent like“ výsledek po balonkové dilataci má stejnou restenózu i výskyt MACE jako při implantaci stentů.

Vedení koronárních intervencí intravaskulárním ultrazvukem je doporučováno u následujících nálezů (podle Mintz GS, TCT 2003):

- tepny < 3,25 mm, zejména u diabetiků
- intervence na jediné zbylé tepně
- kontraindikace následné antiagregace po stentingu
- nejasný vzhled léze.

PCI dlouhých lézí

Colombo a kol.⁽³⁷⁾ zavedli při intervencích dlouhých lézí (lézí nad 15 mm) novou techniku kombinující IVUS, balonkovou dilataci a „spot stenting“ (tj. implantace stentu pouze do místa s největší stenózou). Po první dilataci balonkem, jehož velikost byla určena na základě intravaskulárního ultrazvuku, byl proveden kontrolní IVUS. Další dilatace nebo implantace stentu byla indikována pouze pokud nebyla splněna IVUS kritéria dostatečného efektu intervence (tabulka 3). Délka stentu byla volena tak, aby byla pokryta jen část léze nesplňující IVUS kritéria úspěšné intervence. Tento postup vedl k použití stentu u 51,5 % lézí. Výsledná angiograficky hodnocená restenóza za 6 měsíců byla ve studijní populaci významně nižší než ve srovnávací skupině se stejnými lézemi ošetřenými ve stejném období

(tabulka 2). Stejně tak výskyt MACE po dobu 6 měsíců byl nižší v IVUS skupině. Podle autorů je tato technika vhodná u dlouhých lézí v tepnách menších než 3,5 mm. Jednou z možných příčin horších výsledků intervencí bez IVUS vedení je podhodnocení velikosti tepny a tím i volba menších balonků. Segment tepny, podle kterého je vybírána velikost balonku, je již zúžen aterosklerotickým plátem, ale vzhledem k difuznímu postižení tepny není zúžení lumen angiograficky patrné.

Na našem pracovišti používáme při IVUS vedení intervencí velikost balonu stanovenou podle vzorce $(EEM_{ref_{prox}} + EEM_{ref_{dist}})/2$, který je převzat ze studie BEST, nebo $EEM_{ref_{dist}}$, což je upraveno podle studie SIPS. Podle našich zkušeností je agresivní dilatace, tj. velikost balonku odpovídající velikosti EEM v místě léze, spojena s častějším výskytem disekcí (jedná se však o údaje z běžné praxe nikoliv o randomizovanou studii). Za uspokojivý výsledek intervence považujeme, ve shodě s výše uvedenými pracemi, reziduální stenózu < 30 % (IVUS i angio), MLA > 6 mm² a nepřítomnost disekce limitující průtok.

IVUS a implantace koronárních stentů

Hlavní limitací rutinního používání stentů byl vysoký výskyt subakutní trombózy ve stentu. Pacienti byli po implantaci stentu účinně antikoagulováni perorálními antikoagulanty. Tato léčba byla provázena zvýšeným počtem krvácivých komplikací a vedla k prodloužení hospitalizace. A. Colombo⁽³⁸⁾ na základě prací s intravaskulár-

ním ultrazvukem zavedl do praxe vysokotlakou dilataci stentu, která vedla k dostatečné dilataci stentu a spolu s duální antiagregací ke snížení výskytu subakutní trombózy.

Mechanismus zvětšení lumen tepny při implantaci stentu

Ke zvětšení lumen tepny při implantaci stentů dochází několika mechanismy: kompresí plátu, redistribucí plátu před a za stent (redistribuce za stent je výraznější), periferní embolizací plátu a dále zvětšením celé tepny^(39, 40, 41). Odhaduje se, že 29 %–54 % stentů s angiograficky příznivým nálezem po implantaci nesplňuje IVUS kritéria dostatečně dilatovaného stentu^(42, 43, 44, 45). Někdy ovšem ani vysokotlaká dilatace nevede k výrobce udávanému rozměru stentu. Bermejo⁽⁴⁶⁾ uvádí, že při dilataci tlakem více než 12 atmosfér dosahují stenty nominálního rozměru v 74 % a maximálního rozměru v 57 % případů. Je to dáno cévním napětím, které působí proti tlaku balonku a protruzí plátu do stentu⁽⁴⁷⁾.

IVUS vedená implantace stentů

Existuje řada prací sledujících výsledky při IVUS vedené implantaci stentů, jejichž výsledky jsou shrnuty v tabulce 4.

Výše uvedené studie prokázaly, že dilatace stentů vysokými tlaky je bezpečná a vede k signifikantnímu zvětšení rozměrů stentu po dilataci. Při IVUS vedené implantaci stentů bylo dosaženo historicky nejnižšího výskytu in stent restenózy u nepotahovaných stentů (studie MUSIC, CRUISE). Nicméně z randomizovaných studií pouze studie TULIP

prokázala snížení výskytu in stent restenózy při IVUS vedené implantaci stentů do dlouhých lézí. Zejména výsledky studie RESIST, OPTICUS, Choi a kol. svědčí proti rutinnímu používání intravaskulárního ultrazvuku při implantaci stentů.

Všechny studie s IVUS vedenou implantací stentů prokázaly, že nejdůležitějším faktorem v predikci in stent restenózy je získaná plocha ve stentu⁽⁵⁴⁾, které lze dosáhnout jen dilatací vysokými tlaky. Totéž platí i pro implantaci stentů do kmene levé věnčité tepny^(55, 56).

Kritéria optimálně dilatovaného stentu

Nejčastěji jsou uváděná kritéria ze studie MUSIC:

- kompletní apozice stentu k cévní stěně po celé délce stentu
- $MSA \geq 90$ prům. MLA_{ref} nebo ≥ 100 min. MLA_{ref} , MSA v prox. části stentu $\geq 90\%$ prox. MLA_{ref}
- v případě $MSA > 9$ mm², $MSA \geq 80\%$ prům. MLA_{ref} nebo $\geq 90\%$ min. MLA_{ref}
- symetrická expanze (min. SD/max. SD $> 0,7$)

Dosažení uvedených kritérií je obtížné, ve studii OPTICUS byla splněna u 56,1 % stentů, ve studii MUSIC u 81 % stentů.

Na našem pracovišti používáme kritéria, která jsou kombinací různých studií a jejich dosažení není spojeno se zvýšeným rizikem periprocedurálních komplikací (jedná se o údaje z praxe, nikoliv o randomizovanou studii):

- $MSA > 8$ mm²
- $MSA \geq 100$ min. MLA_{ref}
- plná apozice stentu
- nepřítomnost disekce limitující průtok (obrázky 3 a 4)

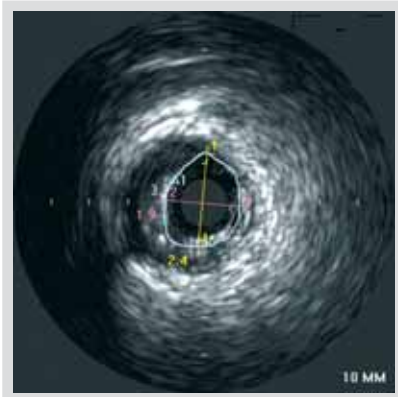
Disekce po PCI

Na základě poznatků z intravaskulárního ultrazvuku je známo, že disekce je hlavním mechanismem zvětšení lumen tepny po balonkové dilataci⁽²⁴⁾. Hovoří se proto o tak zvané „terapeutické disekci“. Disekce zvyšující riziko následných komplikací jsou popisovány jako:

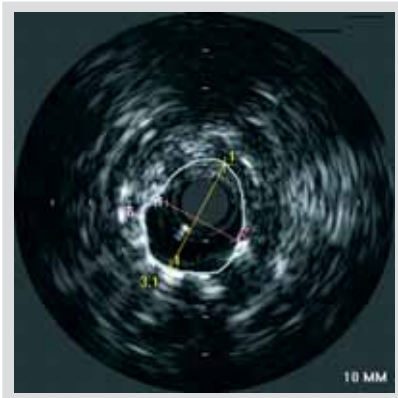
- disekce limitující průtok tepnou
- plocha pravého lumen < 6 mm²
- reziduální stenóza $> 60\%$ plochy lumen
- disekce zasahující 90 % obvodu tepny
- disekce s mobilním okrajem^(57, 58).

Výskyt disekcí v bezprostřední blízkosti stentu („edge“ disekci) vzniklých dilatací vysokým tlakem (nad 12–14 Atm) se při IVUS vyšetření odhaduje na 3,8–23 %. V případě disekcí nelimitujících průtok je jejich prognóza velmi dobrá a není třeba je intervenovat^(43, 44, 59, 60). Výskyt ruptur tepny se uvádí u 0,3%–1,7% výkonů⁽⁴⁵⁾ (obrázky 5 a 6).

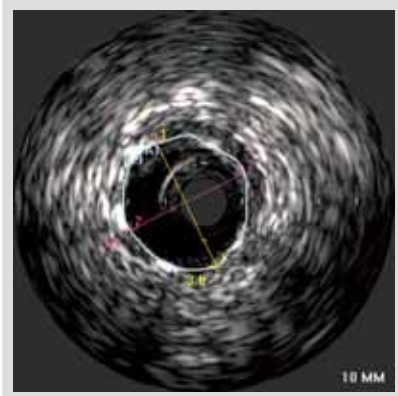
Obrázek 2. IVUS od téhož pacienta. Excentrický fibrolipidový plát s minimální plochou lumen 3,7 mm², tedy hemodynamicky významná stenóza



Obrázek 3. 3,5 mm stent dilatovaný deseti atmosférami, MSA je 6,1 mm²



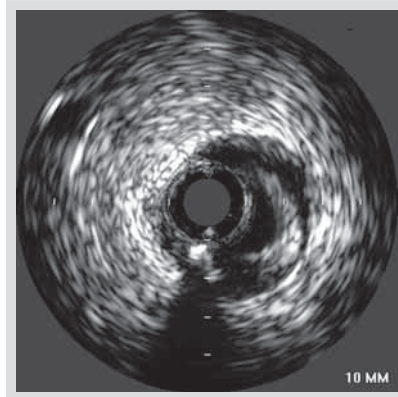
Obrázek 4. Nález po provedení postdilatace 16 atmosférami, MSA je 8,9 mm²



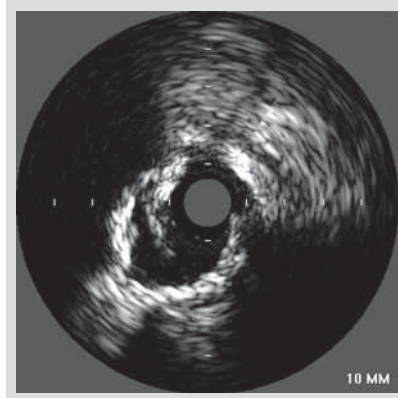
Restenóza po balonkové PCI

Vývoj restenózy po balonkové dilataci můžeme rozdělit na akutní a pozdní fázi. V akutní fázi je hlavním mechanismem elastický recoil, kdy krátce po dilataci dojde opět ke zmenšení velikosti lumen o 1/3 až o 1/2⁽⁶¹⁾. Pozdní ztráta lumen je dána zejména negativní remodelací, která způsobuje 73 % pozdní ztráty lumen. Progrese plátu v intervenovaném úseku je odpovědná za zbylých 27 % ztráty lumen⁽⁶²⁾. IVUS může přispět ke snížení výskytu restenózy včasným rozpoznáním suboptimálního výsledku intervence

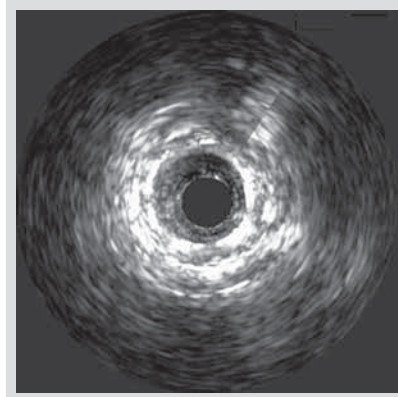
Obrázek 5. Fibrolipidový plát s drobnou kalcifikací patrnou u čísla 6 (podle hodinového ciferníku). Po dilataci je patrná intimální disekce u čísla 3 (podle hodinového ciferníku)



Obrázek 6. Disekce zasahující až k adventicii



Obrázek 7. Stent ve stentu, mezi čísly 6–11 (podle hodinového ciferníku) je patrná intimální hyperplazie



s následnou indikací další dilatace nebo implantace stentu.

Restenóza ve stentu („in stent“ restenóza – ISR)

Hlavním mechanismem rozvoje restenózy ve stentu je intimální hyperplazie (IH), která stejnoměrně zužuje lumen po celé délce stentu^(63, 66) (obrázek 7). Intimální hyperplazie postihuje průměrně 29 % plochy ve stentu a eventuální klinický dopad tohoto procesu je dán zbylou plochou ve stentu. Klinicky se proto

více projevuje restenóza v malých stentech, kde 30 % ztráta lumen vede k menšímu výslednému lumen než u větších stentů^(64, 65, 66). Nejnižší ISR (8–11 %) je popisována u stentů s MSA > 9 mm²^(54, 67). Největší rozdíl ve výskytu ISR je u stentů s MSA větší nebo menší než 8 mm² (v tepnách ≥ 3 mm) a větší nebo menší než 6 mm² (v tepnách ≥ 3 mm). Minimální plocha ve stentu > 8 mm² je doporučována i dalšími autory (68–70) i pro stenty delší než 20 mm⁽⁷¹⁾. Dalším vhodným parametrem dostatečně dilatovaného stentu je MSA ≥ 55 % prům. EEM_{ref}. Tento parametr je platný pro tepny bez rozdílu velikosti.

Intimální hyperplazie je akcentována v případě protruze části plátu přes oka stentu. Protruze plátu do lumen v centrální části stentu může činit až 20 % z redukce plochy stentu a je větší u delších stentů a u lézí s větším objemem plátu⁽⁷²⁾.

Dalšími uváděnými faktory ovlivňujícími výskyt ISR jsou délka stentu, velikost plátu před a po implantaci stentu, pozitivní remodelace před stentingem^(68, 70, 73, 74, 75). Objem plátu před a po implantaci stentu je často udávaným rizikovým faktorem pro vznik ISR. Tento fakt vedl k myšlence tak zvaného „debunkingu“, neboli snížení objemu plátu před implantací stentu. Nejčastěji byla použita direktní aterektomie. Tímto způsobem lze získat větší postprocedurální velikost lumen. Není však stále jasné, zda kombinace aterektomie a následného stentingu vede ke snížení výskytu ISR. Spíše se zdá, že nikoliv⁽⁷⁶⁾.

Zajímavým a potenciálně důležitým rizikovým faktorem ISR je „soft“ plát při IVUS hodnocení před implantací stentu. „Soft“ je vyjádřením echogenity plátu, která je nižší než echogenita adventicie. U „soft“ plátů je popisován větší akutní zisk po implantaci stentu, ale větší výskyt ISR. Vysvětlením tohoto jevu je nejspíše vysoká proliferativní aktivita buněk v plátu⁽⁷⁷⁾.

In stent restenóza může být způsobena také nerozpoznanou mechanickou komplikací. Ty se vyskytují u 4,5 % lézí hodnocených jako in stent restenóza. Patří sem zejména deformace stentu („crush stent“) ⁽⁶⁹⁾.

Trombóza ve stentu („in stent“ trombóza, IST)

Při dnes rutinně používané dilataci stentů vysokými tlaky v kombinaci s tienopyridiny je výskyt IST poměrně vzácný (0,36 %–2,3 % výkonů)^(78, 79). Důsledky IST jsou však závažné a jsou spojeny až s 15 % mortalitou. Hlavním rizikovým faktorem IST je snížený průtok ve stentované arterii a nedostatečně dilatovaný stent, v menší míře „edge“ disekce^(78, 80).

IVUS je vhodný v případě angiograficky nejasného nálezu po implantaci stentu. Další indikací pro IVUS je optimalizace správné dilatace stentu u nemocných s kontraindikací antiagregační terapie.

IVUS a implantace drug eluting stent (DES)

Zavedení DES přineslo do intervenční kardiologie skutečnou revoluci.

U DES se uvádí velmi nízký výskyt restenózy ve stentu (v selektované populaci nulová restenóza přetrvávající i po roční kontrole, v neselektované populaci restenóza < 5 %, při terapii ISR 5,6 %)^(81, 82, 83, 84, 85). Implantace DES je ovšem finančně velmi nákladná. Intravaskulární ultrazvuk může pomoci v doporučení, kterým pacientům mají být DES implantovány a u kterých nemocných je možno implantovat „jen“ nepotahovaný stent. Níže uvedená doporučení jsou spíše návrhem prezentovaným na mezinárodních konferencích věnovaných intervenční kardiologii (TCT Washington 2003, PCR Paris 2003) nežli závaznými „guidelines“.

IVUS indikace k implantaci nepotahovaných stentů:

- nediabetici
- tepny > 3,5 mm
- krátké stenózy
- neostiatální léze.

IVUS indikace k implantaci potahovaného stentu:

(tj. léze u nichž lze předpokládat vysoké riziko vzniku in stent restenózy)

- obtížně dilatovatelná léze (výrazné kalcifikace)
- dlouhé léze
- léze s objemným plátem s pozitivní cévní remodelací
- in stent restenóza (tato indikace není stále jasná).

Doporučení při implantaci potahovaných stentů:

- plné pokrytí léze („normal to normal“), riziko „edge“ restenózy při nepokrytí celé léze
- při implantaci dvou potahovaných stentů nenechávat prostor mezi stenty, zejména v terapii ISR^(86, 87)
- MSA > 5 mm² (88)
- v terapii in stent restenózy používat vysokotlakou postdilataci⁽⁸⁹⁾.

V poslední době jsou již publikovány práce, které hodnotí výskyt a mechanismus restenózy v potahovaných stentech. Odhaduje se, že 70 % restenóz je lokalizováno uvnitř stentu a 30 % v oblasti okraje stentů. Hlavním rizikovým faktorem pro rozvoj restenózy uvnitř stentu je ponechání neošetřené tepny mezi dvěma stenty. V oblasti okrajů stentu je rizikovým faktorem nepokrytá disekce⁽⁹⁰⁾. Dalším udávaným důvodem restenózy při okrajích stentu je ponechání neošetřeného plátu před nebo za stentem. Vzhledem k nízké proliferaci

intimy v potahovaném stentu je značný nepoměr mezi lumen v plátu a lumen uvnitř stentu. Tento nepoměr vede k turbulentnímu proudění krve, které je dalším stimulem progresu aterosklerotického plátu v okolí stentu.

Při doporučeném překrývání potahovaných stentů byla obava z dvojnásobné dávky léku navázaného na stent. Muňoz a kol. prokázali, že tyto dvě vrstvy potahovaného stentu nevedou k toxickým účinkům na cévní stěnu⁽⁹¹⁾.

IVUS a implantace potahovaných stentů u hemodynamicky nevýznamných lézí

Výskyt MACE ve studiích, které na základě hemodynamické nevýznamnosti léze kontraindikují nemocné k provedení koronární intervence, se uvádí 8–14 % v období 9–24 měsíců^(21, 92, 93). To není zanedbatelný počet nemocných. Při známém minimálním výskytu in stent restenózy u potahových stentů je dnes často diskutována otázka tak zvané „preventivní implantace stentu“, tj. ošetření zatím hemodynamicky nevýznamných lézí vykazujících některé známky nestabilního aterosklerotického plátu (objemné pláty, pozitivní remodelace, tenká fibrózní čepička, ruptura plátu, lipidové pláty)^(94, 95). Hoy a kol. provedli implantaci sirolimem potahovaných stentů 20 nemocným, z nichž 65 % nemělo hemodynamicky významnou stenózu. Po 400 dnech nebyla ve sledované skupině nutná žádná další intervence. Kontrolní angiografické vyšetření bylo provedeno u 35 % nemocných a nebyla nalezena žádná restenóza⁽⁹⁵⁾. Tento přístup k terapii koronární aterosklerózy bude jistě v krátké době velmi často diskutován, neboť je kontroverzní z medicínského i ekonomického hlediska.

Intravaskulární ultrazvuk při vyšetřování kmene levé věnčité tepny

Postižení kmene významným způsobem ovlivňuje prognózu pacienta⁽⁹⁶⁾ a IVUS hodnocení stenózy kmene predikuje výskyt kardiálních příhod⁽²²⁾. Při angiografickém vyšetření však může být stenóza kmene podhodnocena, a to i významně. Například Ge a kol. prokázali aterosklerotické postižení kmene u 37 % nemocných s normálním angiografickým nálezem, u 4 % stenóz se jednalo dokonce o hemodynamicky významné léze^(97, 98). Při nejasném nálezem na kmene by měl být vždy proveden IVUS nebo jiné doplňující vyšetření, které potvrdí či vyloučí významnou stenózu (např. FFR). Bylo prokázáno, že existuje dobrá korelace mezi IVUS a FFR^(99, 100). Na základě těchto prací jsou za kritéria hemodynamicky významné stenózy kmene považována:

1. MLA ≤ 6 mm²
2. MLD ≤ 3 mm
3. MLD > 50 % referenčního segmentu.

Přes řadu prací zabývajících se IVUS vedením intervencí na kmeni není stále jasné, zda je prospěšné kombinovat implantaci stentu s direktní aterektomií. Jsou publikovány práce, které tento postup doporučují pro menší výskyt restenózy⁽¹⁰¹⁾. Je možné, že aterektomie před implantací stentu má u stenóz kmene větší význam než v ostatních částech koronárního řečiště. Nicméně implantace potahovaných stentů zřejmě nahradí tyto kombinované výkony v oblasti kmenů, stejně jako na ostatních částech koronárního řečiště.

Při hodnocení efektu intervence je za rizikový faktor výskytu MACE považován MLA < 7 mm²⁽⁵⁵⁾. IVUS tedy může včas diagnostikovat nedostatečný efekt po intervenci a indikovat provedení dalšího výkonu s cílem dosáhnout větší plochy lumen.

Význam IVUS u pacientů po transplantaci srdce

Postižení věnčitých tepen je při angiografickém vyšetření přítomno u 36 % nemocných, kteří přežijí jeden rok po transplantaci a je příčinou až 60 % retransplantací⁽¹⁰²⁾. Změny na věnčitých tepnách po transplantaci srdce jsou kombinací „klasické“ aterosklerózy a posttransplantační vaskulopatie, která je způsobena difúzní koncentrickou intimální proliferací. Posttransplantační vaskulopatie může vést až k úplnému uzavření tepny. Za vaskulopatii se považuje ztlustění intimy na více než 0,5 mm. Diagnostika postižení koronárních arterií je pro pacienty

po transplantaci velmi důležitá, neboť vzhledem k denervovanému srdci probíhají ischemické příhody u těchto nemocných asymptomaticky. Angiografická přítomnost koronárního postižení pětinašobně zvyšuje riziko infarktu myokardu, rozvoje srdečního selhání a výskytu náhlé smrti. Problémem angiografického zobrazení je však difúzní charakter postižení, který vede k falešně negativním nálezům. Může tak dojít k podcenění rizika kardiálních příhod u pacientů po transplantaci. IVUS může diagnostikovat již počáteční stadia onemocnění a vymežit tak skupinu více rizikových nemocných.

Komplikace vyšetření intravaskulárním ultrazvukem

IVUS je bezpečnou diagnostickou metodou. V multicentrické studii, do níž bylo zahrnuto 2207 vyšetření intravaskulárním ultrazvukem, bylo zaznamenáno 4,7 % komplikací v souvislosti s intravaskulárním ultrazvukem, převážně se jednalo o nezávažné komplikace⁽¹⁰³⁾. V jiné studii⁽¹⁰⁴⁾, která zahrnovala 229 vyšetření intravaskulárním ultrazvukem byly komplikace zaznamenány v 4,8 % IVUS vyšetření. Nejčastěji se jednalo o spasmus koronární arterie (2,9 %), akutní uzavěr koronární arterie byl nalezen u 0,6 % vyšetření.

Intravaskulární ultrazvuk je kontraindikován u malých tepen, při výrazném vinutí a u degenerovaného žilního by-passu.

K zajištění co možná největší bezpečnosti vyšetření je doporučováno vždy používat při vyšetření antikoagulaci (nejčastěji Heparin

100 IU/kg), před zavedením IVUS katétru podat intrakoronárně nitroglycerin (100–200 µg) pro prevenci spasmů, při vyšetření ostiálních lézí vysunout zaváděcí katétr z ústí tepny, při pullbacku dostatečně uvolnit „Y“ chlopeň, před zahájením pullbacku nahrát pozici sondy pro lepší topografickou orientaci.

Závěr

Intravaskulární ultrazvuk je bezpečnou diagnostickou metodou, která umožňuje přesné hodnocení velikosti i hemodynamické významnosti aterosklerotických plátů. Na základě nálezu intravaskulárního ultrazvuku lze rozhodovat o indikaci k provedení koronárních intervencí a hodnotit jejich efekt. Práce používající IVUS přinesly mnoho důležitých informací při objasňování vývoje aterosklerotických lézí, složení aterosklerotických plátů, posttransplantační vaskulopatie, mechanismu koronárních intervencí, restenózy po balonkové dilataci či implantaci stentů, mechanismu in stent trombózy.

Indikací intravaskulárního ultrazvuku v katetrizační laboratoři je zejména hodnocení angiograficky nejasných lézí, indikace k intervencím, kontrola po intervencích s angiograficky suboptimálním výsledkem.

V neposlední řadě je IVUS nepostradatelným nástrojem při zkoumání vývoje aterosklerotického plátu, zejména při zkoumání regrese aterosklerózy, dále při hledání parametrů odhalujících rizikovost plátů a při vývoji nových technologií jakými jsou například DES.

Literatura

- Pijls NH, de Bruyne B, Peels K et al. Measurement of Fractional Flow Reserve to Assess the Functional Severity of Coronary-Artery Stenoses. *NEJM* 1996; 334: 1703–1708.
- Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 2333–2342.
- Vlodaver Z, Frech R, Van Tassel RA, et al. Correlation of the antemortem coronary angiogram and the postmortem specimen. *Circulation* 1973; 47: 162–169.
- Glagov S, Weisenberg E, Zarins C, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371–1375.
- Schoenhagen P, Ziada K, Vince G, et al. Arterial remodeling and coronary artery disease: The concept of „dilated“ versus „obstructive“ coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 297–306.
- Schoenhagen P, Ziada K, Kapadia S, et al. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes. An intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000; 101: 598–603.
- Kovárník T, Řezníček V, Nováková K, et al. Srovnání výskytu pozitivní a negativní remodelace u pacientů se stabilní vs. nestabilní anginou pectoris. *Vnitřní lékařství* 2003; 49: 103–108.
- Mintz G, Nissen S. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS) *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1478–1492.
- Hoeyne J, Saito, Takayama T, et al. Clinical utility of negative contrast intravascular ultrasound to evaluate plaque morphology before and after coronary interventions. *Am J Cardiol* 1999; 83: 687–690.
- Mintz GS, Painter J, Pichard A, et al. Atherosclerosis in Angiographically „Normal“ Coronary Artery Reference Segments: An Intravascular Ultrasound Study With Clinical Correlation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1479–1485.
- Ge J, Erbel R, Gerbel T, et al. Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in vivo. *Br Heart J* 1994; 71: 572–578.
- Maehara A, Mintz GS, Bui A, et al. Determinants of Angiographically Silent Stenoses in patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1335–1338.
- Kotani J, Mintz GS, Rai P, et al. Intravascular ultrasound assessment of angiographic filling defects in native coronary arteries: Do they always contain thrombi? *JACC* 2004; 44: 2087–2089.
- Kobayashi Y, De Gregorio J, Kobayashi N, et al. Stented segments length as an independent predictor of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 651–659.
- Grewal J, Ganz P, Selwyn A, et al. Usefulness of intravascular ultrasound in preventing stenting of hazy areas adjacent to coronary stents and its support of support spot-stenting. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1246–1249.
- Ziada KM, Tuzcu EM, De Franco AC, et al. Intravascular ultrasound assessment of the prevalence and cause of angiographic „haziness“ following high-pressure coronary stenting. *Am J Cardiol* 1997; 80: 116–121.
- Briguori C, Anzuini A, Airola F, et al. Intravascular Ultrasound Criteria for the Assessment of the Functional Significance of Intermediate Coronary Artery Stenoses and Comparison with Fractional Flow Reserve. *Am J Cardiol* 2001; 87: 136–141.
- Abizaid A, Mintz GS, Pichard A, et al. Clinical, Intravascular Ultrasound, and Quantitative Angiographic Determinants of the Coronary Flow Reserve Before and After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *Am J Cardiol* 1998; 82: 423–428.
- Nishioka T, Amanullah A, Luo H, et al. Clinical Validation of Intravascular Ultrasound Imaging for Assessment of Coronary Stenosis Severity. Comparison With Stress Myocardial Perfusion Imaging. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1870–1878.
- Takagi A, Tsurumi Y, Suzuki K, et al. Clinical Potential of Intravascular Ultrasound for Physiological Assessment of Coronary Stenosis. *Circulation* 1999; 100: 250–255.
- Abizaid A, Mintz GS, Mehran R, et al. Long Term Follow-up After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Was Not Performed Based on Intravascular Ultrasound Findings. *Circulation* 1999; 100: 256–261.
- Abizaid A, Mintz GS, Abizaid, et al. One-Year Follow-up After Intravascular Ultrasound Assessment of Moderate Left Main Coronary Artery Disease in Patients With Ambiguous Angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 707–715.
- Mizuno K, Kurita A, Imazeki N. Pathological findings after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Br Heart J* 1984; 52: 588–590.
- Honey J, Mahon D, Jain A, et al. Morphological effects of coronary balloon angioplasty in vivo assessed by intravascular ultrasound imaging. *Circulation* 1992; 85: 1012–1025.
- Mintz GS, Pichard AD, Kovach JA, et al. Impact of preinterventional intravascular ultrasound imaging on transcatheter treatment strategies in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 73: 423–430.
- Colombo A, Tobis J. Techniques in coronary artery stenting. *Martin Dunitz*. London 2000: 1–39.

27. Stankovic G, Colombo A, Bersin R, et al. Comparison of directional coronary atherectomy and stenting versus stenting alone for the treatment of de novo and restenotic coronary artery narrowing. *Am J Cardiol* 2004; 93: 953–958.
28. Stone G, Hodgson J, Goar F, et al. Improved procedural results of coronary angioplasty with intravascular ultrasound-guided balloon sizing. The CLOUT Pilot Trial. *Circulation* 1997; 95: 2044–2052.
29. Haase K, Athanasiadis A, Mahroldt H, et al. Acute and one year follow-up results after vessel size adapted PTCA using intravascular ultrasound. *Eur Heart J* 1998; 19: 263–272.
30. Schroeder S, Baumbach A, Haase K, et al. Reduction of restenosis by vessel size adapted percutaneous transluminal coronary angioplasty using intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1999; 83: 875–879.
31. Abizaid A, Pichard A, Mintz GS, et al. Acute and long-term results of an intravascular ultrasound-guided percutaneous transluminal coronary angioplasty/provisional stent implantation strategy. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1298–1303.
32. Schiele F, Meneveau N, Gillard M, et al. Intravascular ultrasound-guided balloon angioplasty compared with stent. Immediate and 6-month results of the multicenter, randomized balloon equivalent to stent study (BEST). *Circulation* 2003; 107: 545–551.
33. Frey A, Hodgson J, Muller Ch, et al. Ultrasound-guided strategy for provisional stenting with focal balloon combination catheter. Results from the randomized strategy for intracoronary ultrasound-guided PTCA and stenting (SIPS) trial. *Circulation* 2000; 102: 2497–2502.
34. Gaster A, Skjoldborg S, Larsen J, et al. Continued improvement of clinical outcome and cost effectiveness following intravascular ultrasound guided PCI: insight from a prospective, randomized study. *Heart* 2003; 89: 1043–1049.
35. Mueller Ch, Hodgson J, Schindler Ch, et al. Cost-effectiveness of intracoronary ultrasound for percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003; 91: 143–147.
36. Colombo A, De Gregorio J, Moussa I, et al. Intravascular ultrasound-guided percutaneous transluminal coronary angioplasty with provisional spot stenting for treatment of long coronary lesion. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1427–1433.
37. Bassand JP. Intravascular ultrasound guided PTCA: a way to escape stent mania? *Eur Heart J* 2000; 21: 92–94.
38. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91: 1891–1893.
39. Ahmed JM, Mintz GS, Weissman NJ, et al. Mechanism of lumen enlargement during intracoronary stent implantation. An intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000; 102: 7–10.
40. Mehran R, Dangas G, Mintz GS, et al. Atherosclerotic plaque burden and CK-MB elevation after coronary interventions: an intravascular ultrasound study of 2256 patients. *Circulation* 2000; 101: 604–610.
41. Iakovou I, Mintz GS, Dangas G, et al. Increased CK-MB release is a „trade off“ for optimal stent implantation. An intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1900–1905.
42. Gorge G, Haude M, Ge J, et al. Intravascular Ultrasound After low and high inflation pressure coronary artery stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 725–730.
43. Schiele F, Meneveau N, Vuilleminot A, et al. Impact of intravascular ultrasound guidance in stent deployment on 6 month restenosis rate: a multicenter, randomized study comparing two strategies with and without intravascular ultrasound guidance. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 320–328.
44. Choi JW, Goodreau LM, Davidson ChJ, et al. Resource utilization and clinical outcomes of coronary stenting single-photon emission computed topographic myocardial perfusion imaging after coronary stenting. *Am Heart J* 2001; 142: 112–118.
45. Iakovou I, Alfonso F, Goicolea J, Hernandez R, et al. Arterial perforation during optimization of coronary stents using High-pressure balloon inflations. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1169–1172.
46. Bermejo J, Botas J, Garcia E, et al. Mechanism of residual lumen stenosis after high-pressure stent implantation. A quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound study. *Circulation* 1998; 98: 112–118.
47. Ponde CK, Aroney CN, McEniery PT, et al. Plaque prolapse between struts of the intracoronary Palmaz-Schatz stent: report of two cases with a novel treatment of this unusual problem. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997; 40: 353–357.
48. de Jaegere P, Mudra H, Figulla H, et al. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC Study). *Eur Heart J* 1998; 19: 1214–1223.
49. Basini R, Neumann FJ, Schmitt C, et al. Restenosis rate after intravascular ultrasound-guided coronary stent implantation. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; 44: 380–386.
50. Mudra H, Di Mario C, de Jaegere P, et al. Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS study). *Circulation* 2001; 104: 1343–1349.
51. Fitzgerald PJ, Oshima A, Hayase M, et al. Final Results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE) Study. *Circulation* 2000; 102: 523–530.
52. Russo RJ, Nicosia A, Teirstein PS. Angiography vs. intravascular ultrasound – directed stent placement (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(A Suppl): 60A.
53. Oemrawsingh PV, Mintz GS, Schali J, et al. Intravascular ultrasound guidance improves angiographic and clinical outcome of stent implantation for long coronary artery stenoses. Final results of a Randomized Comparison With Angiographic Guidance (TULIP Study). *Circulation* 2003; 107: 62–67.
54. Moussa I, Di Mario C, Moses J, et al. Does the specific intravascular ultrasound criterion used to optimize stent expansion have an impact on the probability of stent restenosis? *Am J Cardiol* 1999; 83: 1012–1017.
55. Hong MK, Mintz GS, Hong MK, et al. Intravascular ultrasound predictors of target lesion revascularization after stenting of protected left main coronary artery stenoses. *Am J Cardiol* 1999; 83: 175–179.
56. Hong MK, Park SW, Lee ChW, et al. Intravascular ultrasound findings in stenting of unprotected left main coronary artery stenosis. *Am J Cardiol* 1998; 82: 670–673.
57. Nishida T, Colombo A, Briguori C, et al. Outcome of nonobstructive residual dissections detected by intravascular ultrasound following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1257–1262.
58. Schroeder S, Baumbach A, Mohrholdt H, et al. The impact of untreated coronary dissection on acute and long-term outcome after intravascular ultrasound guided PTCA. *Eur Heart J* 2000; 21: 137–145.
59. Schwarzacher SP, Metz JA, Yock PG, et al. Vessel tearing at the edge of intracoronary stents detected with intravascular ultrasound imaging. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997 Feb; 40(2): 152–155.
60. Sheris SJ, Canos MP, Weissman NJ, et al. Natural history of intravascular ultrasound-detected edge dissections from coronary stent deployment. *Am Heart J* 2000; 139: 59–63.
61. Rensing BJ, Hermans WRM, Beatt KJ, et al. Quantitative angiographic assessment of elastic recoil after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1039–1044.
62. Mintz GS, Popma J, Hong MK, et al. Intravascular ultrasound to discern device-specific effects and mechanisms of restenosis. *Am J Cardiol* 1996; 78(suppl 3A): 18–22.
63. Hoffmann R, Mintz GS, Dussallant GR, et al. Patterns and mechanism on in stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 1247–1254.
64. Weissman NJ, Wilensky RL, Tanguay JF, et al. Extent and distribution of in-stent intimal hyperplasia and edge effect in a non-radiation stent population. *Am J Cardiol* 2001; 88: 248–252.
65. Hoffmann R, Mintz GS, Pichard AD, et al. Intimal hyperplasia thickness at follow-up is independent of stent size: a serial intravascular ultrasound study. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1168–1172.
66. Spanos V, Stankovic G, Tobis J, et al. The challenge of in-stent restenosis: insight from intravascular ultrasound. *Eur Heart J* 2003; 24: 138–150.
67. Colombo A, Tobis J, Techniques in coronary artery stenting. Martin Dunitz, London UK 2000, 28–35.
68. Hong MK, Park SW, Lee ChW, et al. Relation between residual plaque burden after stenting and six-month angiographic restenosis. *Am J Cardiol* 2002; 89: 368–371.
69. Castagna MT, Mintz GS, Leiboff BO, et al. The contribution of „mechanical“ problems to in-stent restenosis: An Intravascular ultrasonographic analysis of 1090 consecutive in-stent restenosis lesions. *Am Heart J* 2001; 142: 970–974.
70. Hoffmann R, Mintz GS, Mehran R, et al. Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis in lesions treated with Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 43–49.
71. Hong MK, Park SW, Mintz GS, et al. Intravascular ultrasonic predictors of angiographic restenosis after long coronary stenting. *Am J Cardiol* 2000; 85: 441–445.
72. Shiran A, Mintz GS, Waksman R et al. Early lumen loss after treatment of in-stent restenosis: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 1998; 98: 200–203.
73. de Feyter PJ, Kay P, Disco C, et al. Reference chart derived from post-stent-implantation intravascular ultrasound predictors of 6-month expected restenosis on quantitative coronary angiography. *Circulation* 1999; 100: 1777–1783.
74. Prati F, di Mario C, Moussa I, et al. In-stent neointimal proliferation correlates with the amount of residual plaque burden outside the stent: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 1999; 99: 1011–1014.
75. Spanos V, Hoffmann R, Mintz GS, Popma JJ, et al. Chronic arterial responses to stent implantation: a serial intravascular ultrasound analysis of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1134–1139.
76. Kim Yhm Hong MK, Lee SW, et al. Randomized comparison of debulking followed by stenting versus stenting alone for ostial left anterior descending artery stenosis: intravascular ultrasound guidance. *Am Heart J* 2004; 148: 663–669.
77. Sahara M, Kirigaya H, Oikawa Y, et al. Soft plaque detected on intravascular ultrasound is the strongest predictor of in-stent restenosis: an intravascular ultrasound study. *Eur Heart J* 2004; 25: 2026–2033.
78. Cheneau E, Leborgne L, Mintz GS, et al. Predictors of subacute stent thrombosis. Results of a systematic intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003; 108: 43–47.
79. Schuhen H, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Intracoronary stenting and risk for major adverse cardiac events during the first month. *Circulation* 1998; 98: 101–111.
80. Uren NG, Schwarzacher P, Metz JA, et al. Predictors and outcomes of stent thrombosis. An intravascular ultrasound registry. *Eur Heart J* 2002; 23: 124–132.
81. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103: 192–195.
82. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001; 104: 2007–2011.
83. Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004; 109: 634–640.
84. Degertekin M, Lemos P, Lee CHH, et al. Intravascular ultrasound evaluation after sirolimus eluting stent implantation for de novo and in-stent restenosis lesions. *Eur Heart J* 2004; 25: 32–38.
85. Hong MK, Mintz GS, Lee ChW, et al. Paclitaxel coating reduces in-stent intimal hyperplasia in human coronary arteries. A serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the aSian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical Trial (ASPECT). *Circulation* 2003; 107: 517–520.

86. Tanabe K, Serruys PW, Grube E, et al. In-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation* 2003; 107: 559–564.
87. Degertekin M, Regar E, Tanabe K, et al. Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis: the first clinical experience. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 184–189.
88. Sonoda S, Morino Y, Jako J, et al. Impact of final stent dimensions on long-term results following sirolimus-eluting stent implantation. Serial intravascular ultrasound analysis from the SIRIUS trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1959–1963.
89. Blackman DJ, Porto I, Shirodaria Ch, et al. Usefulness of high-pressure post-dilatation to optimize deployment of drug-eluting stents for the treatment of diffuse in-stent coronary restenosis. *Am J Cardiol* 2004; 94: 922–925.
90. Lemos PA, Saia F, Ligthart J, et al. Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation. Morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases. *Circulation* 2003; 108: 257–260.
91. Muñoz JS, Abizaid A, Mintz GS, et al. Intravascular ultrasound study of effects of overlapping sirolimus-eluting stents. *Am J Cardiol* 2004; 93: 470–473.
92. Kern MJ, Donohue TJ, Aguirre FV, et al. Clinical outcome of deferring angioplasty in patients with normal translesional pressure-flow velocity measurement. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 178–187.
93. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation* 2001; 103: 2928–2934.
94. Yamagishi M, Terashima M, Awano K, et al. Morphology of Vulnerable Coronary plaque: Insights from Follow-up of Patients Examined by Intravascular Ultrasound Before an Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 106–111.
95. Hoyer A, Lemos P, Arampatzis Ch, et al. Effectiveness of Sirolimus-Eluting Stent Implantation for Coronary Narrowings < 50% in Diameter. *Am J Cardiol* 2004; 94: 112–114.
96. Ricciardi M, Meyers S, Choi K, et al. Angiographically silent left main disease detected by intravascular ultrasound: A marker for future adverse cardiac events. *Am Heart J* 2003; 146: 507–512.
97. Ge J, Liu F, Görges G, et al. Angiographically „silent“ plaque in the left main coronary artery detected by intravascular ultrasound. *Coronary Artery disease* 1995; 6: 805–810.
98. Wolfhard U, Görges G, Konorza T, et al. Intravascular ultrasound (IVUS) examination reverses therapeutic decision from percutaneous intervention to a surgical approach in patients with alterations of the left main stem. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46: 281–284.
99. Leeser M, Masden R, Jasti V. Physiological and intravascular ultrasound assessment of an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 62: 349–357.
100. Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V, et al. Correlation between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2004; 110: 2831–2836.
101. Park SJ, Hong MK, Lee ChW, et al. Elective stenting of unprotected left main coronary artery stenosis. Effect of debulking before stenting and intravascular ultrasound guidance. *JACC* 2001; 38: 1054–1060.
102. Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL, et al. Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients. In vivo of „angiographically silent“ intimal thickening. *Circulation* 1992; 85: 979–987.
103. Hausmann D, Erbel R, Alibelli-Chemarin MJ et al. The safety of intracoronary ultrasound: a multicentric survey of 2207 examinations. *Circulation* 1995; 91: 623–630.
104. Erbel R, Ge J, Gerbel T. Safety and limitations of intravascular ultrasound. *Circulation* 1992; 86: 1195.