

Par sirds veselību un dzīvotprieku jeb kā nodzīvot līdz 120 gadiem?

Profesors Andrejs Ērglis

Latvijas Kardioloģijas centrs, Paula Stradiņa KUS

LU Kardioloģijas institūts

Latvijas Kardiologu biedrība



Interesešu konflikta deklarācija



- Esmu saņēmis honorārus par lekcijām no:
 - Amgen, Abbott Laboratories, Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Berlin Chemie / Menarini, Merck, Pfizer, Sandoz, Sanofi, Servier Laboratories, Siemens laboratories
 - Abbott Vascular, Boston Scientific, Biotronik, Biosensors, Cordis

Pauls Stradiņš (1896-1958)



Aliis inderviendo consumor (Dodot gaismu, sadegu).

Medicīna reizē ir amats, zinātne un māksla.

Tikai labs cilvēks var būt labs ārsts.

Mīlestība ir augstākā medicīna.

Man jāatstāj pēc sevis klīnika, ķirurgu skola un muzejs



Veselība



- Veselība ir viena no cilvēka pamattiesībām, tā nav tikai slimības neesamība, bet pilnīga fiziska, garīga un sociāla labklājība, kā dzīves kvalitātes, personīgās un ģimenes labklājības pamats.

Veselība

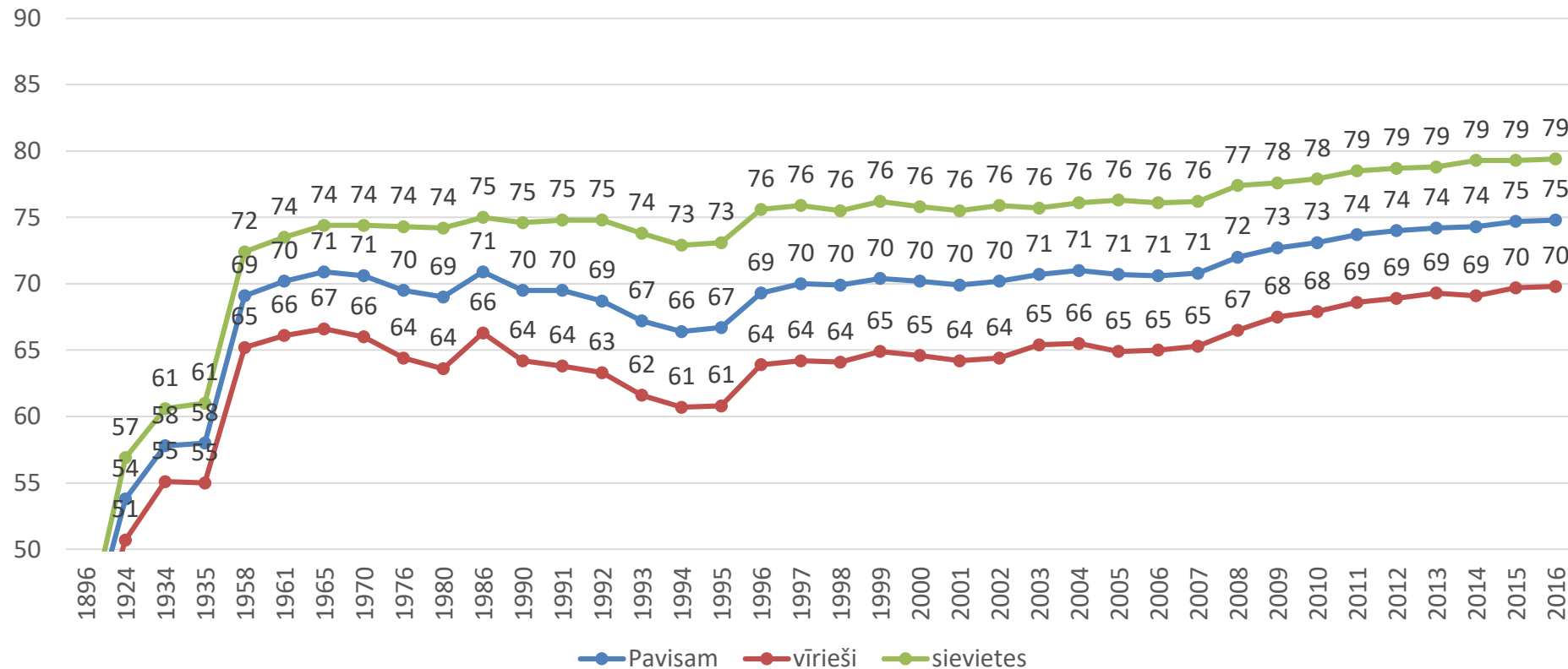


Slimība



WIKIPEDIA
The Free Encyclopedia

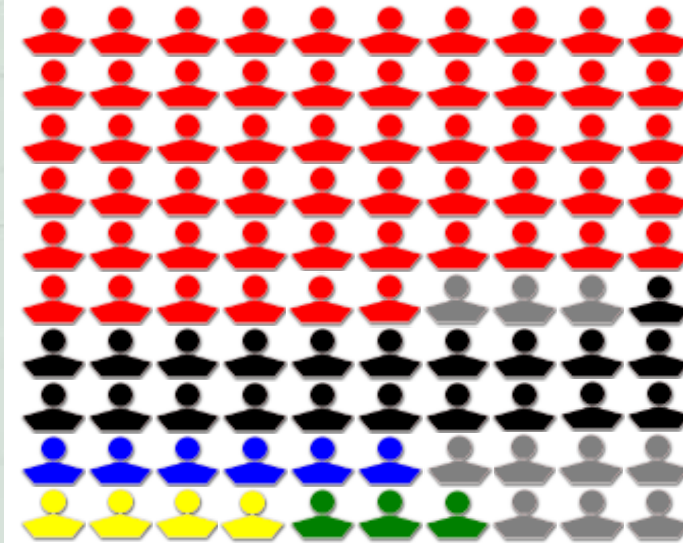
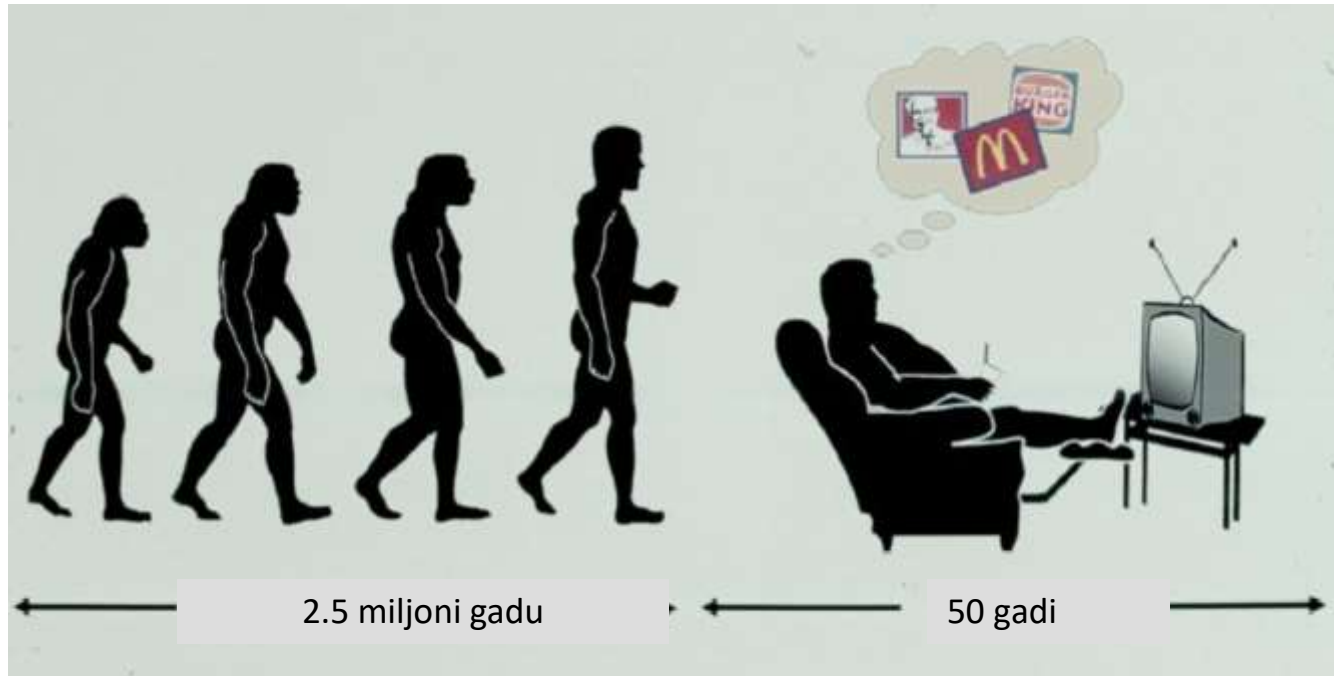
Jaundzimušo paredzamais mūža ilgums (dzīves ilgums gados)









Cilvēces “evolūcija” un nāves iemesli



Nāves iemesli Latvijā (2017)



-  Asinsrites sistēmas slimības =55,7%
-  Audzēji = 21,1%
-  Ārēji nāves cēloņi = 5,9%
-  Gremošanas sistēmas slimības =3,6%
-  Elpošanas sistēmas slimības =3,0%
-  Citi



KAS: Koronāro artēriju slimība
CVS: Cerebrovaskulāra slimība



上医医未病之病

中医医将病之病

下医医已病之病

~ 黄帝内经 ~

Labākie ārsti slimību novērš, viduvējie – ārstē pirms to acīmredzamām izpausmēm, bet sliktākie – ārstē jau pilnīgi uzplaukušu slimību.

Huang Dee Nai-Chang (2600.g. p.m., pirmais ķīniešu medicīniskais raksts)

Sirds un asinsvadu slimības (SAS)



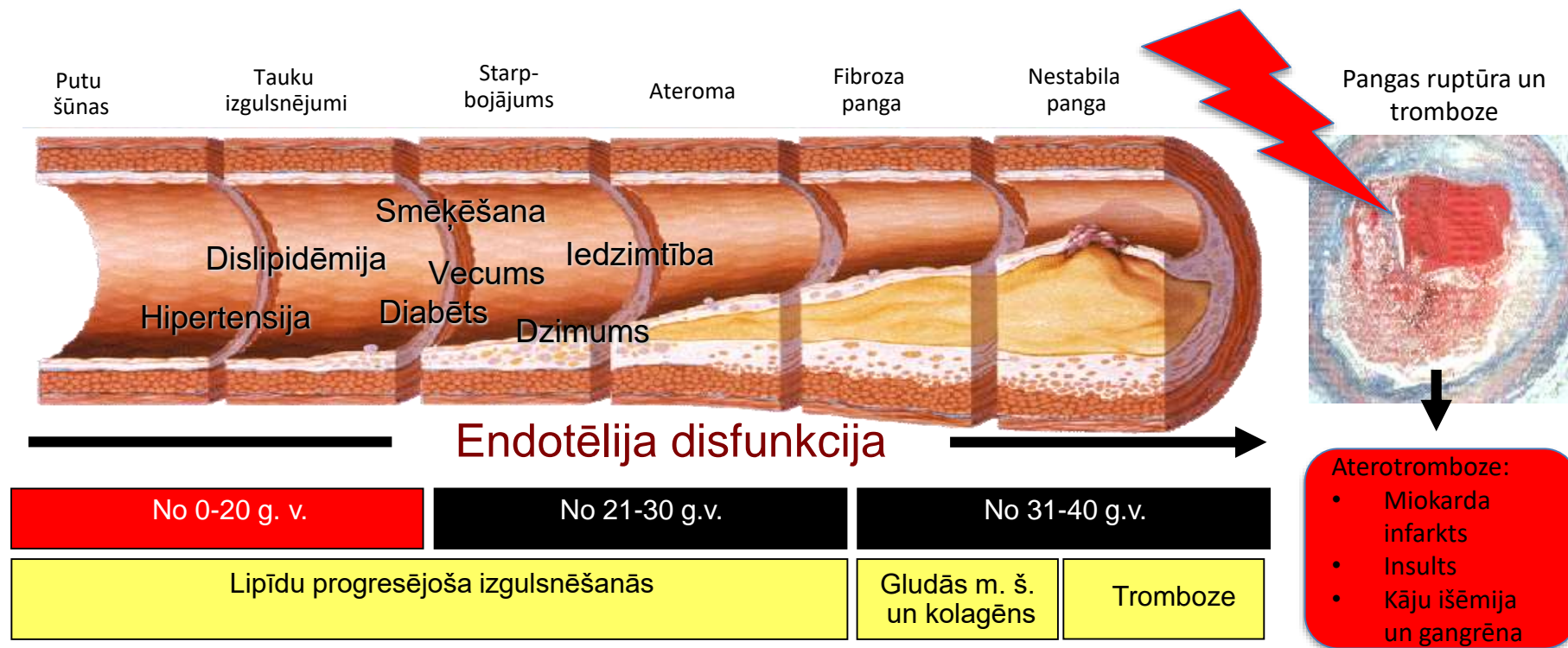
ATEROSKLEROZE

SAS Risks

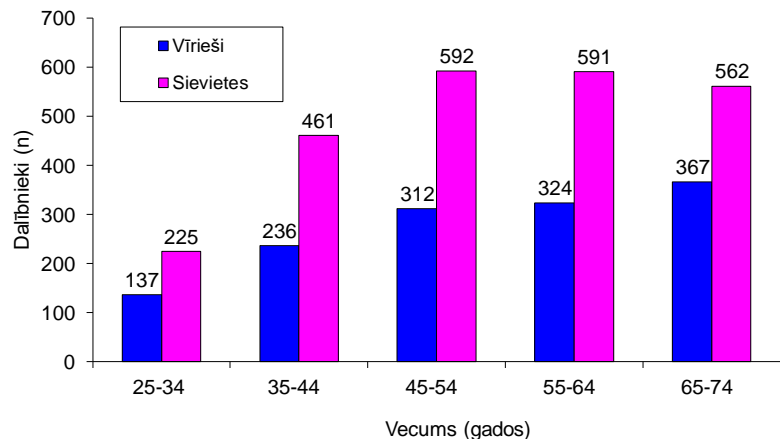


SAS

“Kur ir robeža starp riska faktoriem un slimību?”

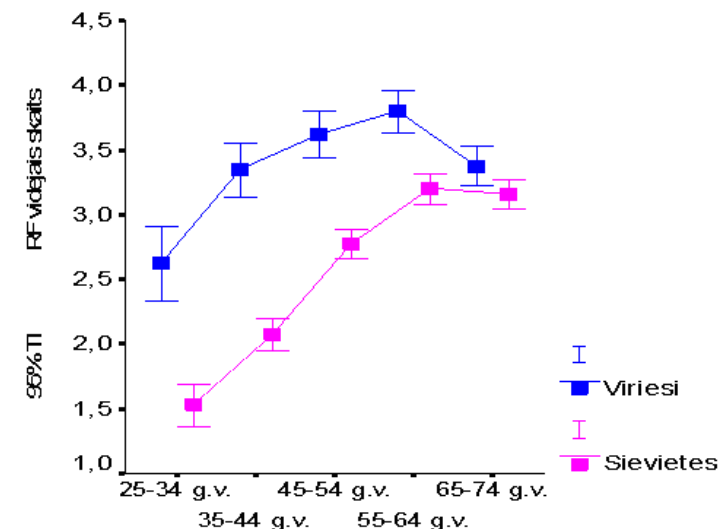


Latvijas iedzīvotāju kardiovaskulāro un citu neinfekciju slimību riska faktoru šķērsriezuma epidemioloģisks pētījums



Dalībnieku skaits:
4042 (3981 analizētas)

Vidējais riska faktorus
skaits: 3 (3.5 ♂, 2.7 ♀)



Riska faktors	Kopējā populācijā (%)	Vīrieši (%)	Sievietes (%)
Smēķē patlaban	18,2	30,5	11,4
Arteriāla hipertensija	45,4	53	40
Hiperholesterinēmija*	75,2	72,0	78,0
Paaugstināts glikozes līmenis**	28,7	35,3	24,9
Aptaukošanās***	30,1	25,6	32,6



I E G U L D Ī J U M S T A V Ā N Ā K O T N Ē

Veselības ministrija
Reģ. Nr. 90001474921
Brīvības iela 72, k-1, Rīga, LV-1011

PAKALPOJUMA LĪGUMS

par Latvijas iedzīvotāju kardiovaskulāro un citu neinfekciju slimību riska faktoru šķērsriezuma pētījumu

Rīgā

Datums skatāms laika zīmogā

Nr. 01-33.2.2/43

Veselības ministrija, reģistrācijas Nr. 90001474921, tās pilnvarotā pārstāvja valsts sekretāra Aivara Lapiņa personā, kurš rīkojas uz Ministru kabineta 2004.gada 13.aprīļa noteikumu Nr.286 “Veselības ministrijas nolikums” pamata (turpmāk – **Pasūtītājs**), no vienas puses, un

Latvijas Universitāte, reģistrācijas Nr. 3341000218, PVN reģ. Nr. 90000076669, tās prorektora eksakto, dzīvības un medicīnas zinātņu jomā Valda Segliņa personā, kurš rīkojas uz Latvijas Universitātes Administrācijas reglamenta (apstiprināts ar LU 17.07.2017. rīkojumu N. 1/244) pamata (turpmāk – **Izpildītājs**), no otras puses, abi kopā – Puses, vai katrs atsevišķi – Puse,

apzinādamies savas darbības juridisko nozīmi un sekas, darbojoties bez maldiem, viltus un spaidiem, vadoties no Latvijas Republikā spēkā esošajiem normatīvajiem aktiem un saskaņā ar atklātā konkursa „*Latvijas iedzīvotāju kardiovaskulāro un citu neinfekcijas slimību riska faktoru šķērsriezuma pētījums ESF projekta „Kompleksi veselības veicināšanas un slimību profilakses pasākumi” (Identifikācijas Nr.9.2.4.1/16/I/001) ietvaros*”, Id. Nr. VM 2017/29/ESF (turpmāk – Konkursa) rezultātiem, noslēdz šādu līgumu (turpmāk – Līgums):

Nejaušināta izlase
6000 respondentu vecumā no 25 - 74 g.
45 intervētāji
55 E.Gulbja laboratorijas
43 lpp. anketa ar 150 jautājumi
AS, antropometriskie mērījumi,
holesterīns, glikoze

- Lauka darba sākums: 1.11.2018
- Pirmie rezultāti: 2019.gada rudens



Vidusjūras (arī Baltijas?) diēta un veselība



The Traditional Healthy Mediterranean Diet Pyramid



- Lielas augļu un dārzeņu devas
- Pilngraudu produkti, kartupeļi, pupas, rieksti, sēklas
- Olīveļļa – kā svarīgs mononepiesātināto taukskābju avots
- Piena produkti ar *dabiski zemu* tauku saturu
- Zivis (vismaz 2 x/ ned.)
- Putnu gaļa, sarkanā gaļa
- Oļas 0-4 x/ nedēļā
- Vīns nelielos daudzumos, kopā ar ēdienu!

12 pētījumu metaanalīze ar 1,5 milj. cilvēku ar apsekošanu 3-18 gadu garumā

Sofi F et al. *BMJ* 2008;337:a1344

Kopējā mirstība ↓ 9%
/RR 0,91; 95% KI 0,89-0,94/

Kardiovaskulāra mirstība ↓ 9%
/RR 0,91; 95% KI 0,87-0,95/

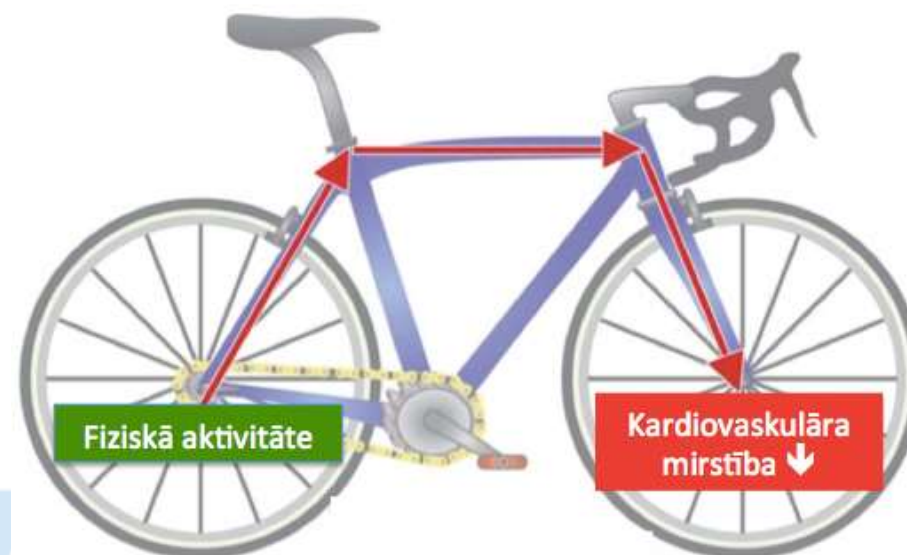
Mirstība no audzējiem ↓ 6%
/RR 0,94; 95% KI 0,92-0,96/

Parkinsona un Alcheimera slimību risks ↓ 13%
/RR 0,87; 95% KI 0,80-0,96/

Fiziskās aktivitātes ietekme uz mirstību



- Veseliem indivīdiem fiziska slodze samazina ***nāves un kardiovaskulāras nāves risku*** par **20-30%**
- Pacientiem ar esošām sirds slimībām (pēc akūta miokarda infarkta, koronāro artēriju šuntēšanas, perkutānas koronāras intervences, ar stabilu stenokardiju) fiziska aktivitāte samazina ***kardiovaskulāras nāves risku*** par **30-35%**
- Fiziskā aktivitāte ir viens no galvenajiem nefarmakoloģiskajiem pasākumiem sirds un asinsvadu slimību primārā un sekundārā profilaksē



Smēķēšanas kardiovaskulārie “defekti”



- **Cigarešu smēķētājiem salīdzinājumā ar nesmēķētājiem:**
 - **2 – 4 reizes lielāks koronārās sirds slimības risks**
 - **2 reizes lielāks išēmiska insulta risks**
 - **3 reizes lielāks abdominālās aortas aneirismas risks**
 - **10 reizes lielāks perifēro artēriju slimības risks**
- **Mīti un patiesība:**
 - **Jaunākiem smēķētājiem ir lielāks infarkta risks kā vecākiem**
 - **Neatkarīgi no tabakas veida infarkta risks ir palielināts**
 - **Pasīvā smēķēšana palielina akūta miokarda infarkta risku – jo ilgstošāka pasīvā smēķēšana, jo lielāks risks**



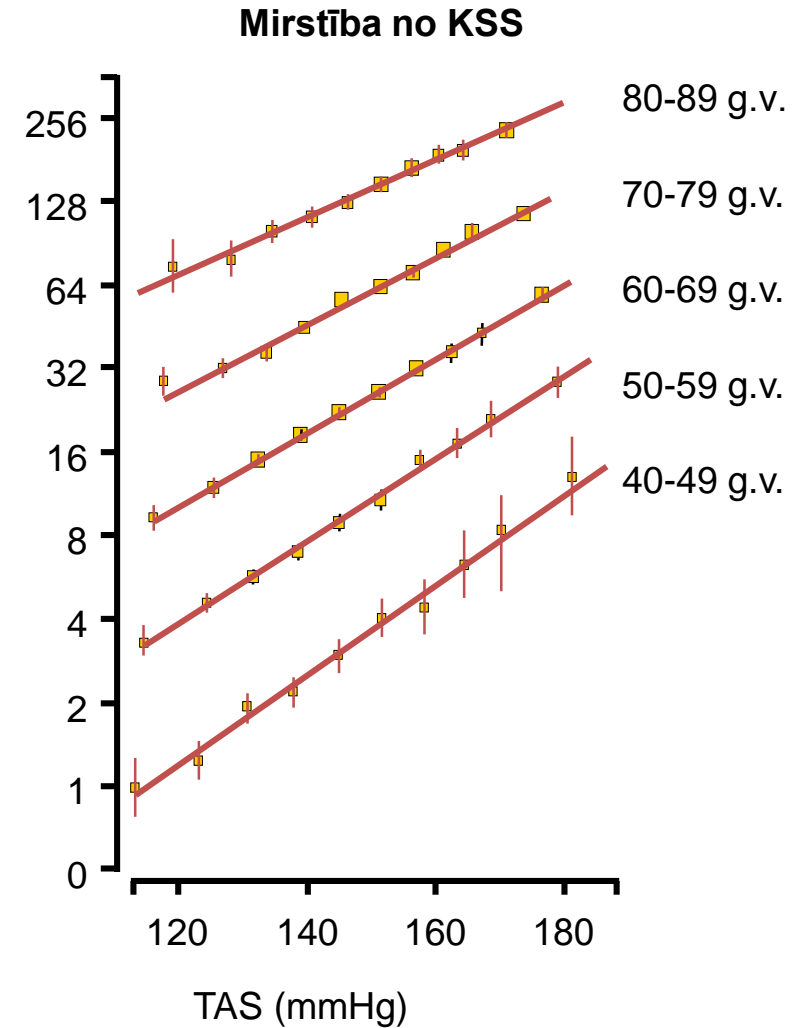
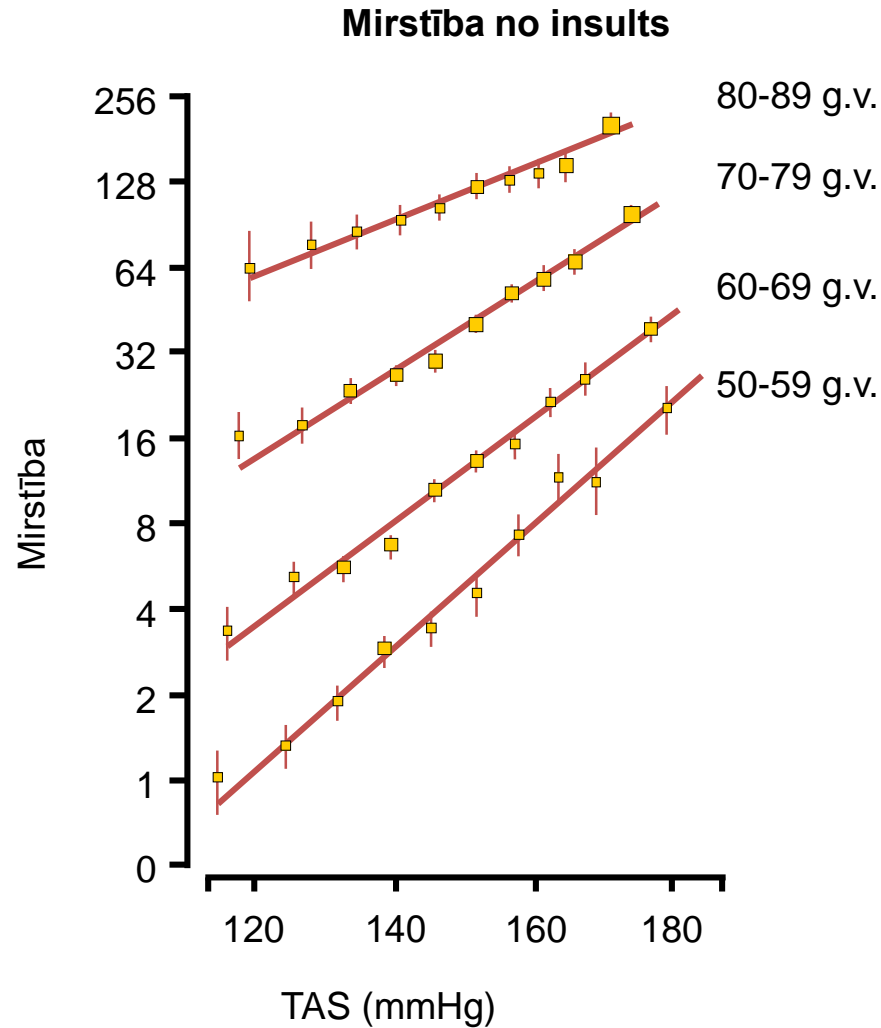
Vinsents van Gogs

Maxcy KF, Rosenau MJ, Last JM, Wallace RB, Doebbling BN (eds.). Public Health and Preventive Medicine. New York: McGraw-Hill;1998;817–845 U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. A Report of the Surgeon General, 1989,1998, 2004. Ockene IS et al. *Circulation*. 1997;96:3243-3247. Lee AJ et al. *Eur Heart J* 1997; 18: 671-676.

120/80

Izmēri asinsspiedienu!

Asinsspiediens un mirstība



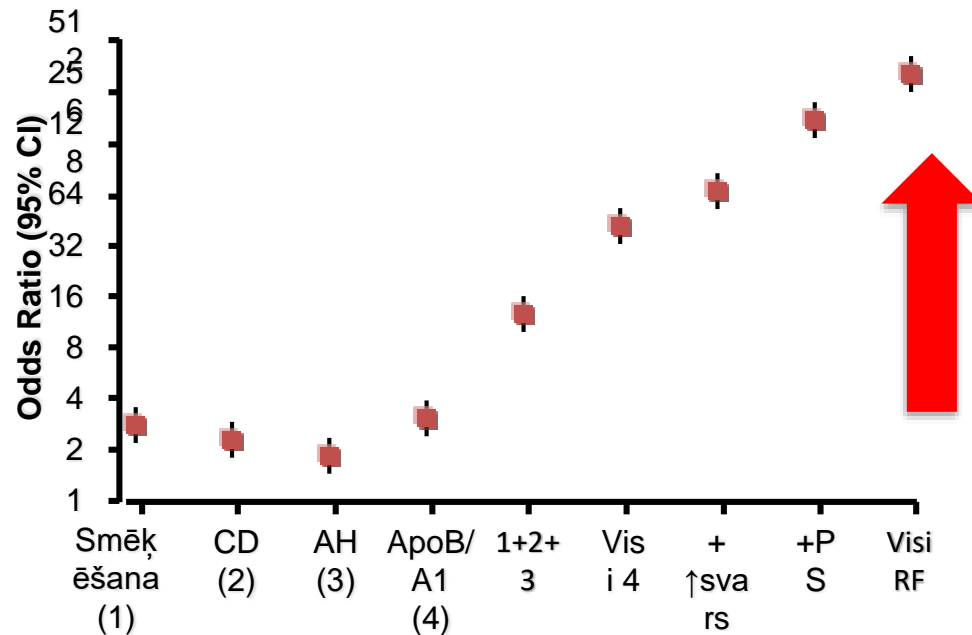
TAS-sistolisks asinsspiediens

Riska faktoru un to korekcijas loma miokarda infarkta izcelsmē

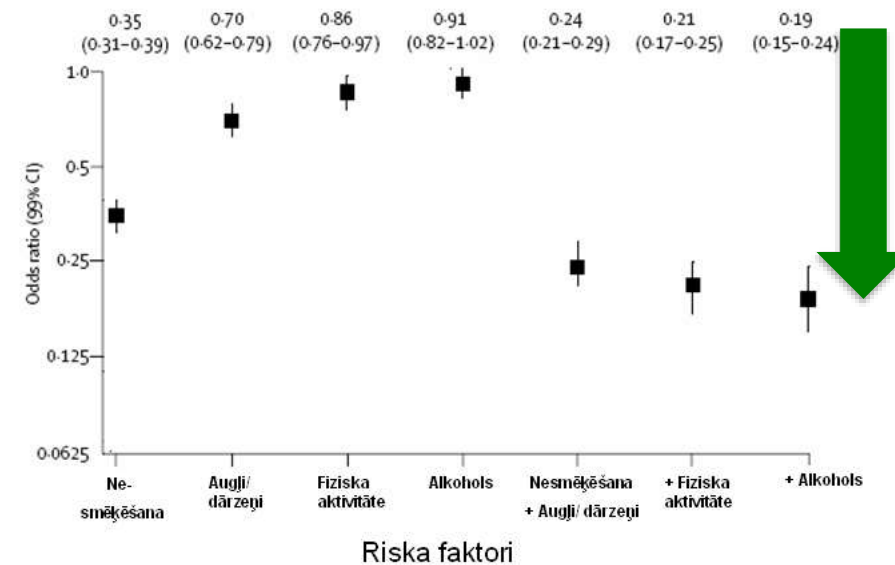


Akūta miokarda infarkta gadījumu-kontroles pētījums 262 centros, 52 valstīs:
15152 gadījumi, 14820 kontroles

Riska faktoru ietekme



Riska faktoru korekcijas ietekme



CD= cukura diabēts, AH= arteriāla hipertensija, PS= psihosociāls; RF= riska faktors

REGARDS: Dzīvesveids un insulta risks



The Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) ir nacionāls uz ASV populāciju balstīts kohorts (n=30 239, vecums ≥ 45 g., 2003 - 2007).

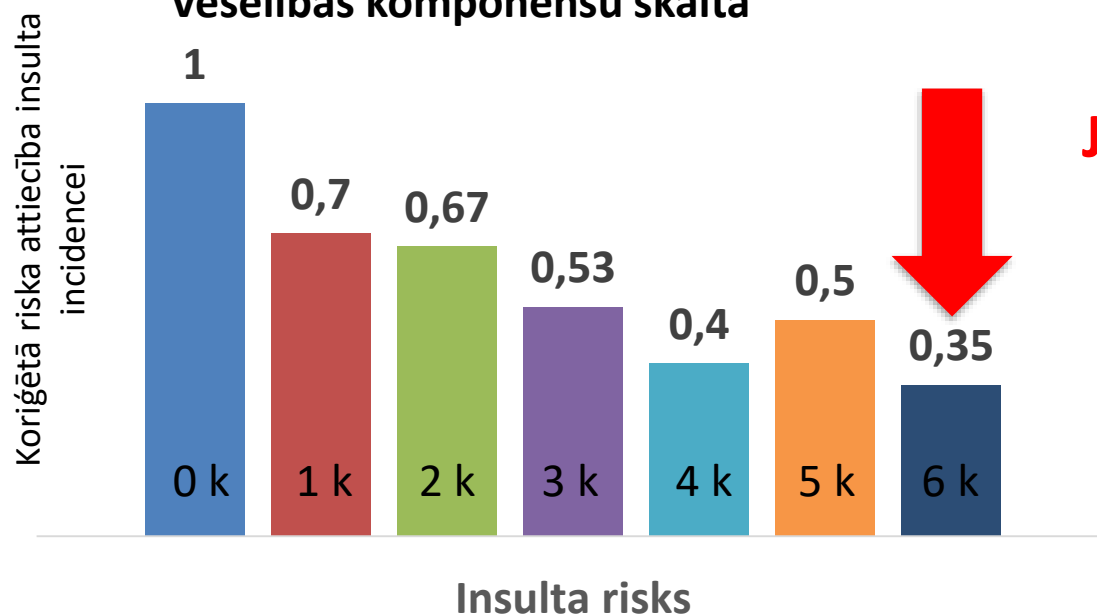
No 22914 cilvēkiem bez iepriekšējas SAS un ar LS7 datiem datiem 4,9 gadu apsekošanas laikā 432 attīstījās insults

Ideālas veselības komponentes

The American Heart Association's "Life's Simple 7"



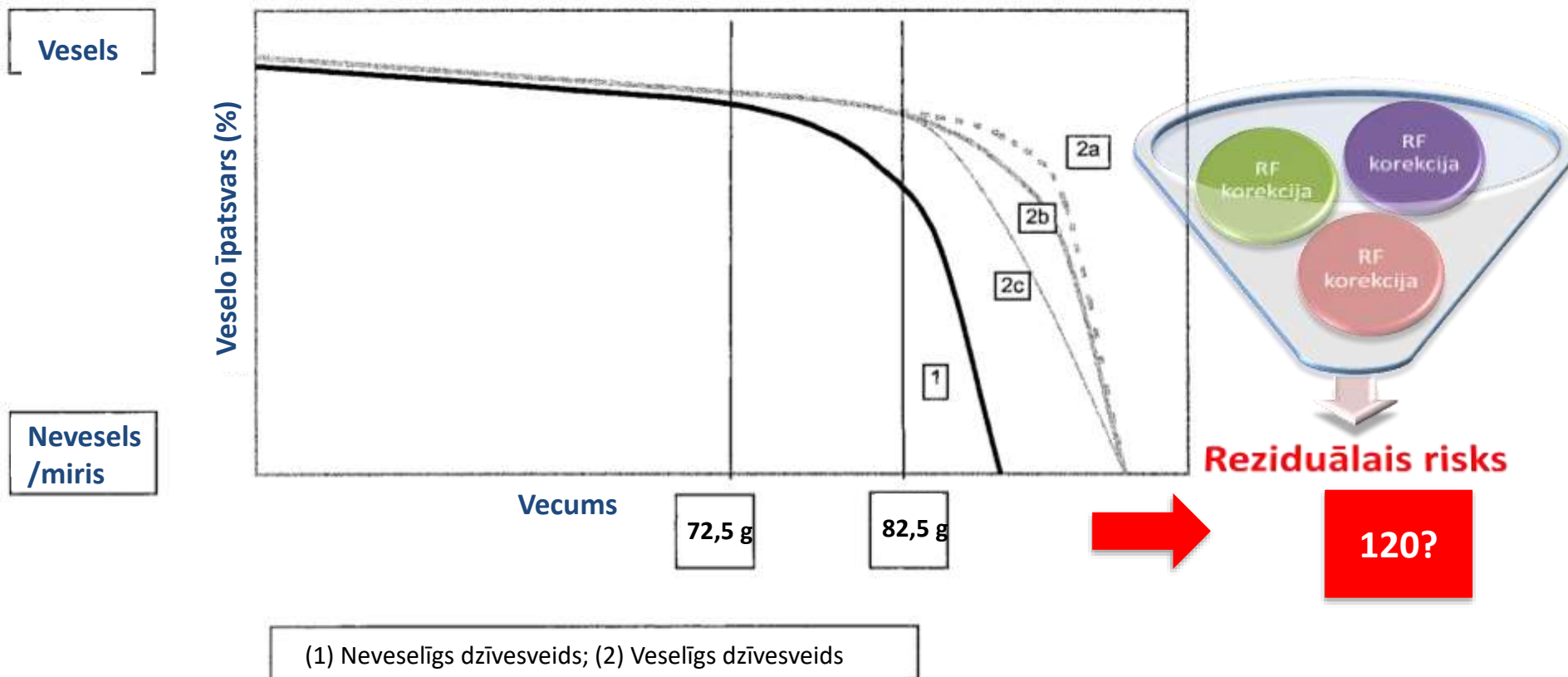
Insulta risks (HR) atkarībā no ideālas veselības komponentu skaita



Jo vairāk ideālas veselības komponentu, jo zemāks insulta risks.

6 komponents = 65% riska redukcija

Veselīga dzīvošana un novecošana





Voltērs (1694-1778)

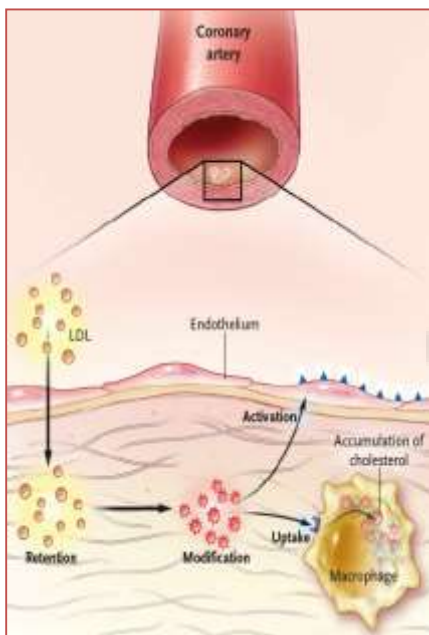
**Ārsti ir cilvēki, kas
izraksta zāles, par
kurām zina maz, lai
ārstētu slimības, par
kurām zina vēl mazāk,
cilvēkiem, par kuriem
nezina neko**



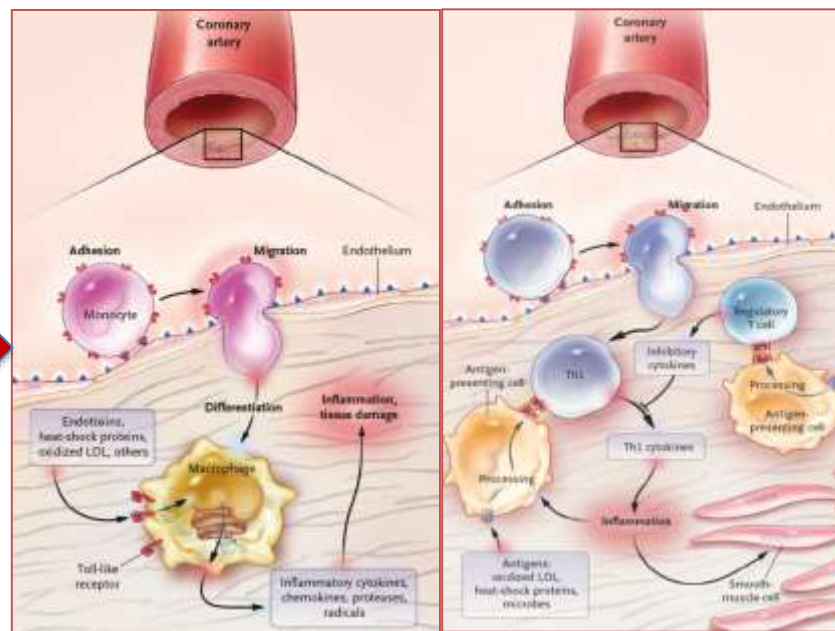
Aterosklerozes mehānismi un arstēšana



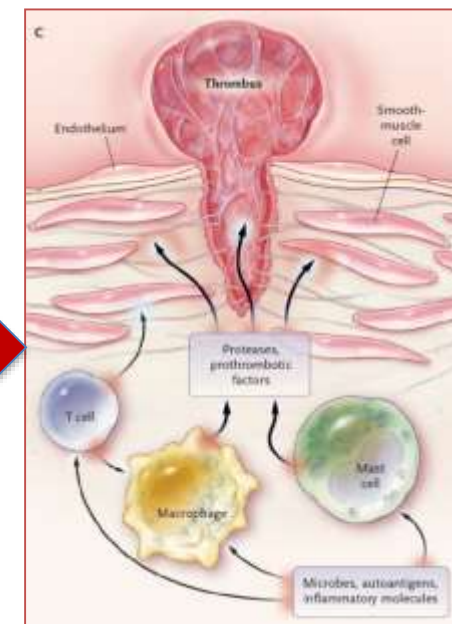
“Sliktais” holesterīna infiltrācija



Iekaisums un pangas formēšanās



Tromboze



Statīni

Anti-cilvēka
interleikīna
1 β antivielas

Aspirīns,
klopidogrels,
tikagrelors



Statīni: Medikamenti holesterīna pazemināšanai

HOLESTERĪNI:

- Zema blīvuma lipoproteīnu jeb “sliktais” holesterīns (**ZBLH**) pārnes holesterīnu uz asinsvadu sienām un tur nogulsņējas (60-70%)
- Augsta blīvuma lipoproteīns jeb “labais” holesterīns (**ABLH**) aiztransportē lieko holesterīnu prom no šūnām un asinsvadiem (10-20%)

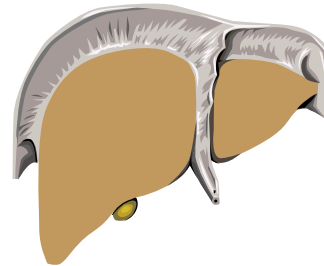
“Labais” holesterīns

“Sliktais” holesterīns



HOLESTERĪNA AVOTI:

Holesterīna veidošanās aknās un citos audos (~80%)

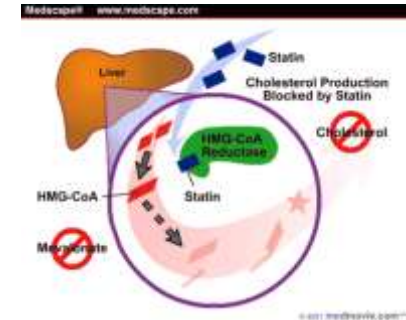


Holesterīna uzņemšana ar pārtiku (~20%)



ĀRTĒŠANA:

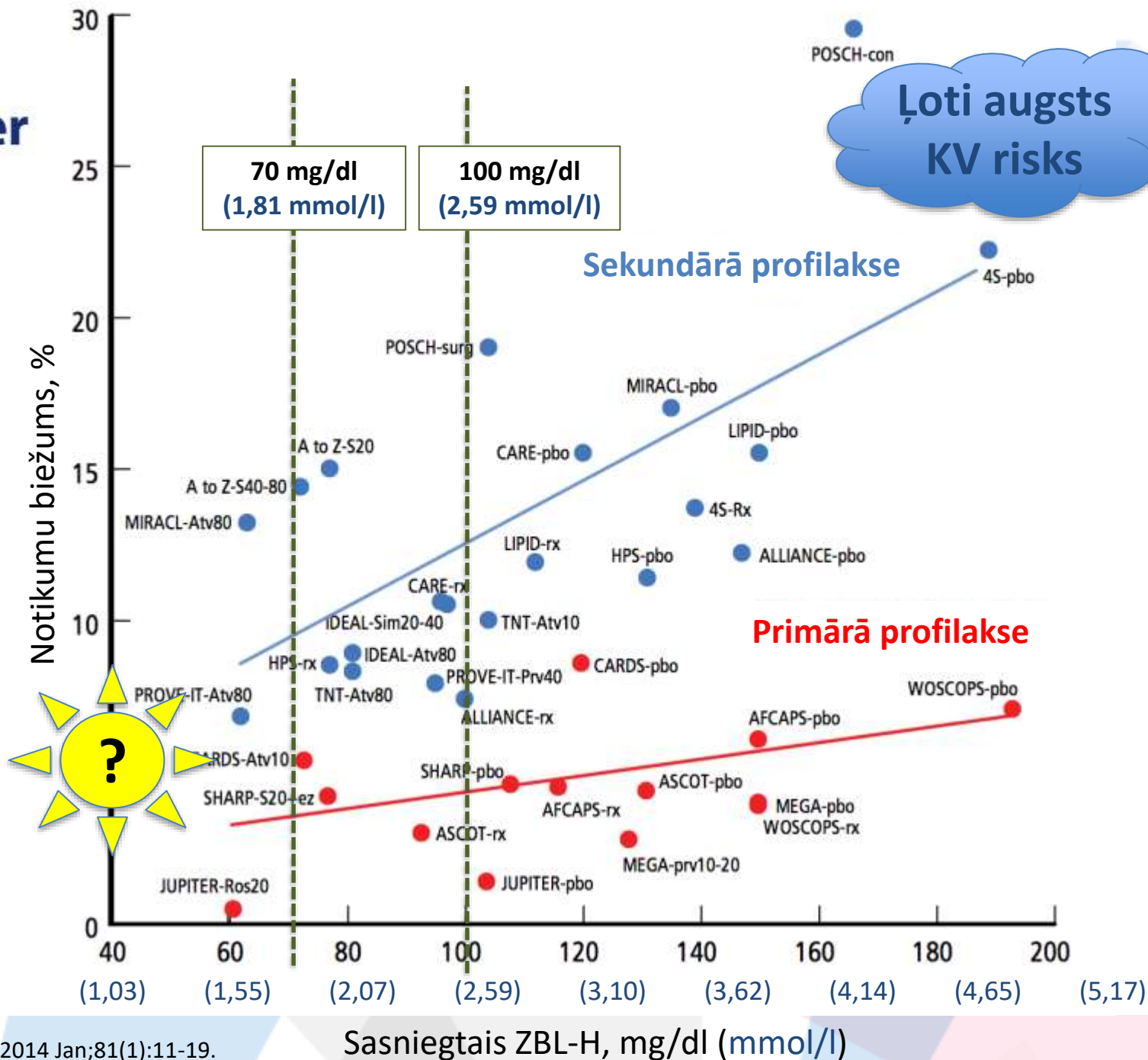
Statīni



Diēta, dzīvesveids



Jo zemāks holesterīns,
jo mazāk kardiovaskulāru
notikumu



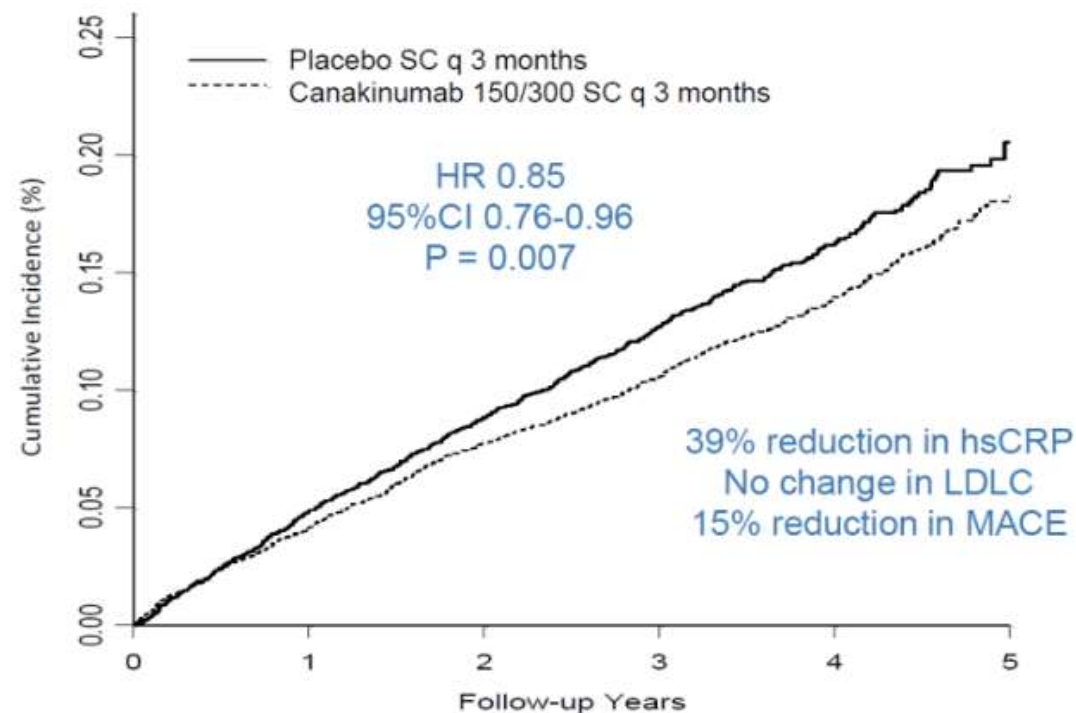
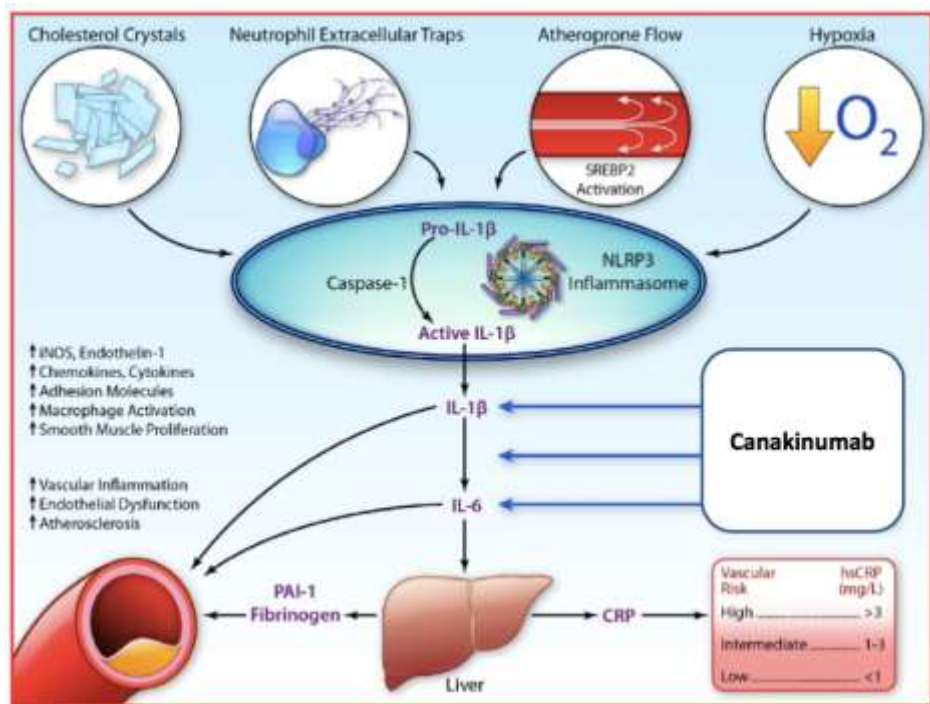
Jauni medikamenti iekaisuma mazināšanai



Kanakinumabs: Anti-cilvēka interleikīna 1β anti vielāa



Primārais KV galapunkts: Nefatāls MI, nefatāls insults, KV nāve (MACE)



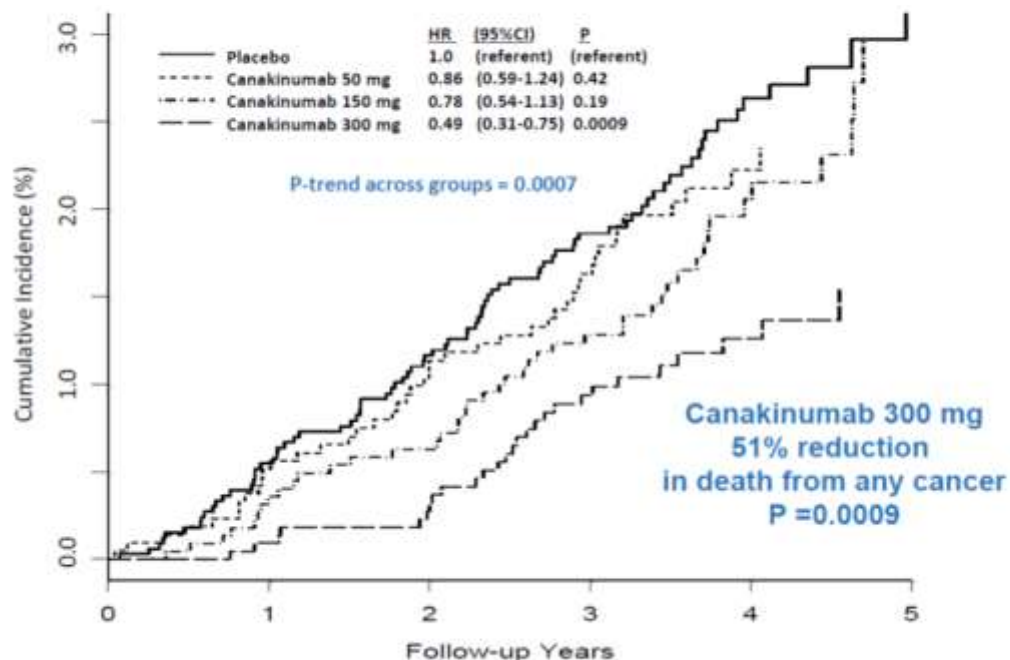
Papildus efekti CANTOS pētījumā

CANTOS

Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study



Papildus nekardiovaskulārie klīniskie ieguvumi Mirstība no audzējiem



- Koncepta pierādījums: iedarbojoties uz iekaisumu (IL-1 β), tiek ietekmēts aterosklerotiskais process
- Cena nesamērīga (apmēram 14000 Eur/150 mg deva)
- Nepieciešami turpmāki pētījumi par ietekmi uz iekaisumu, kā arī drošību, ieskaitot infekciju

P. Ridker (Boston, US) 1151

Kanakinumabs saistīts ar augstāku fatālas infekcijas incidenci kā placebo (0,31% visas kanakinumaba devas vs 0,18% placebo, p=0,02).

Kopējā mirstība neatšķīrās (HR visām kanakinumaba devām vs. placebo, 0,94; 95% CI, 0,83-1,06; P=0,31).

Mazinājās artrīts, osteoartrīts, podagra.



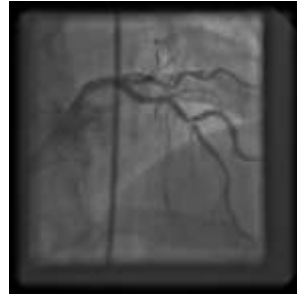
Kā diagnosticēt sirds slimības mūsdienās?



Koronārā angiogrāfija



ZELTA STANDARTS



Intravaskulārās metodes



JAUNAIS STANDARTS

IVUS

Virtuālā histoloģija

ICE

CFR

Ko-reģistrācija

ChromaFlo

FFR

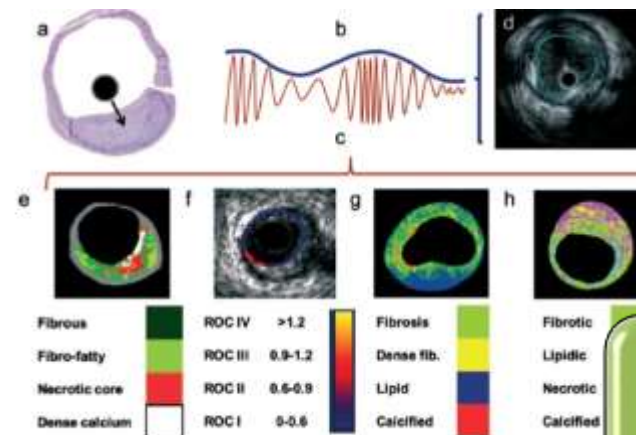
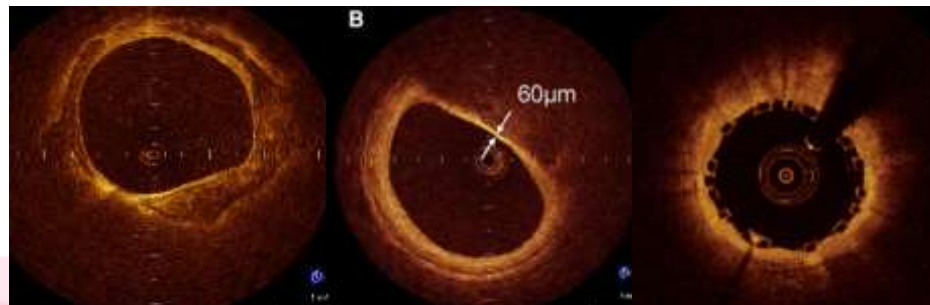
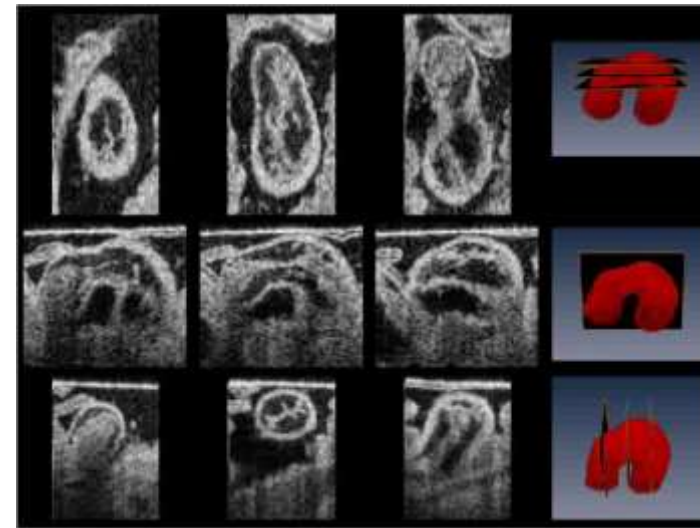
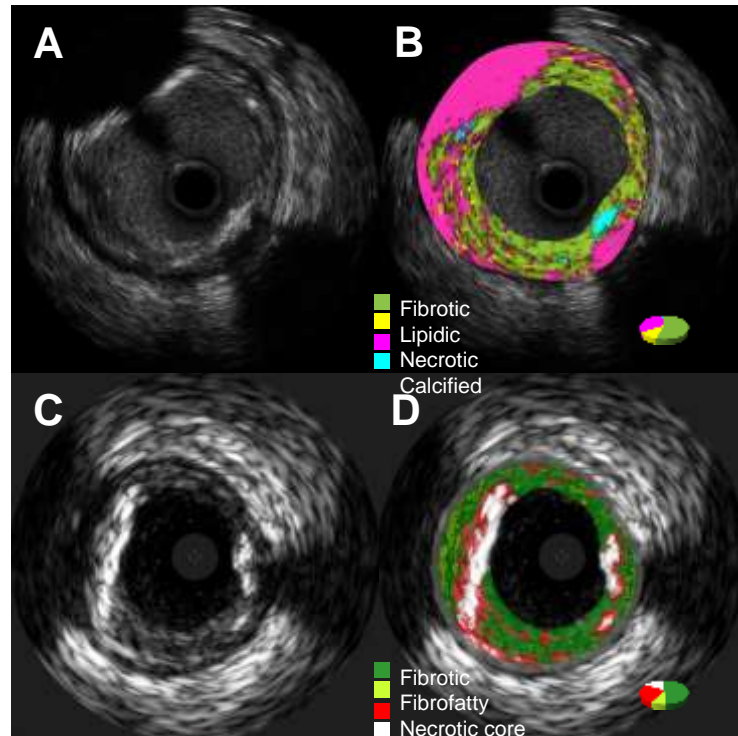
Antegrāds kateters

Antegrāds IVUS

OCT

Attēla vadīta terapija

Ultraskaņa un tuvējā infrasarkanā gaisma attēldiagnostikā: IVUS&OCT



Matemātika
un fizika

Koronāra CT angiogrāfija

Bioloģija
(anatomija,
fizioloģija,
ģenētika)

Matemātika un
fizika

- Koronārā CT angiogrāfija (CCTA) ir neinvazīva metode koronāro artēriju slimības novērtēšanai ar augstu jutību slimības atklāšanā un augstu negatīvo prognostisko vērtību obstruktīvas slimības izslēgšanā
- Tomēr CCTA salīdzinājumā ar invazīvo angiogrāfiju/FFR ir augsts viltus pozitīvu rezultātu biežums un tā nevar atklāt hemodinamiski nozīmīgus bojājumus



Budoff MJ et al, JACC 2008;52:1724-1732;
Miller JM et al, NEJM 2008;359:2324-2336;
Meijboom WB et al, JACC 2008; 52:2135-2144;
Meijboom WB et al, JACC 2008;52:636-643

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1979



Allan M. Cormack
Prize share: 1/2



Godfrey N.
Hounsfield
Prize share: 1/2

Nobela prēmija fizioloģijā vai medicīnā 1979:
Allan M. Cormack (amerikāņu fiziķis no DĀR) un **Godfrey N. Hounsfield** (angļu elektronikas inženieris) par datorizētas kompjūtertomogrāfijas izstrādi"

http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1979/

Neinvazīva koronārās asinsplūsmas novērtēšana: CT-FFR, Heartflow

Bioloģija
(anatomija,
fizioloģija,
ģenētika)

Matemātika un
fizika

Skaitliskā šķidrumu dinamika (Computational fluid dynamics, CFD) aprēķina šķidrumu spiedienu un ātrumu, balstoties uz fizikas likumiem: nepārtrauktības (masas saglabāšanās) likumu, impulsu nezūdamības likumu.

CFD plaši lieto aviācijas un automobiļu rūpniecībā

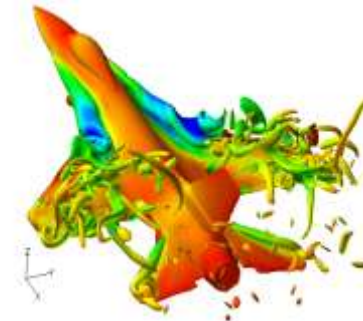
CFD šobrīd iespējams pielietot koronārās asins plūsmas pētījumiem



Angioķirurgs
Kristaps Zariņš



Mehānikas inženieris
Charley Taylor

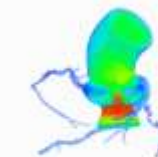


Hiperēmijā

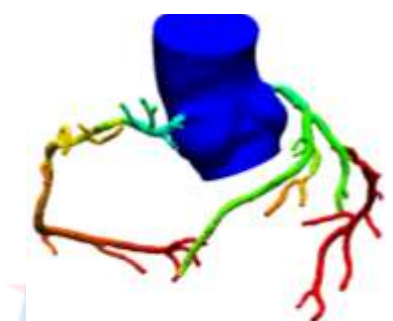
Spiediens



Ātrums



FFR



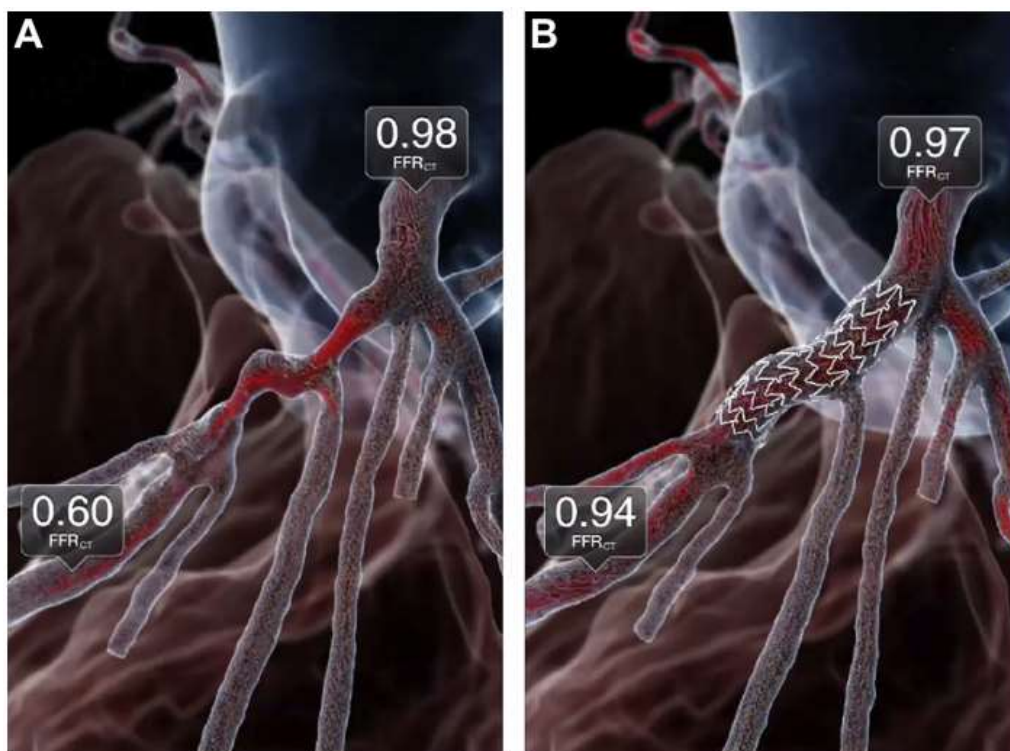
FFR_{CT}

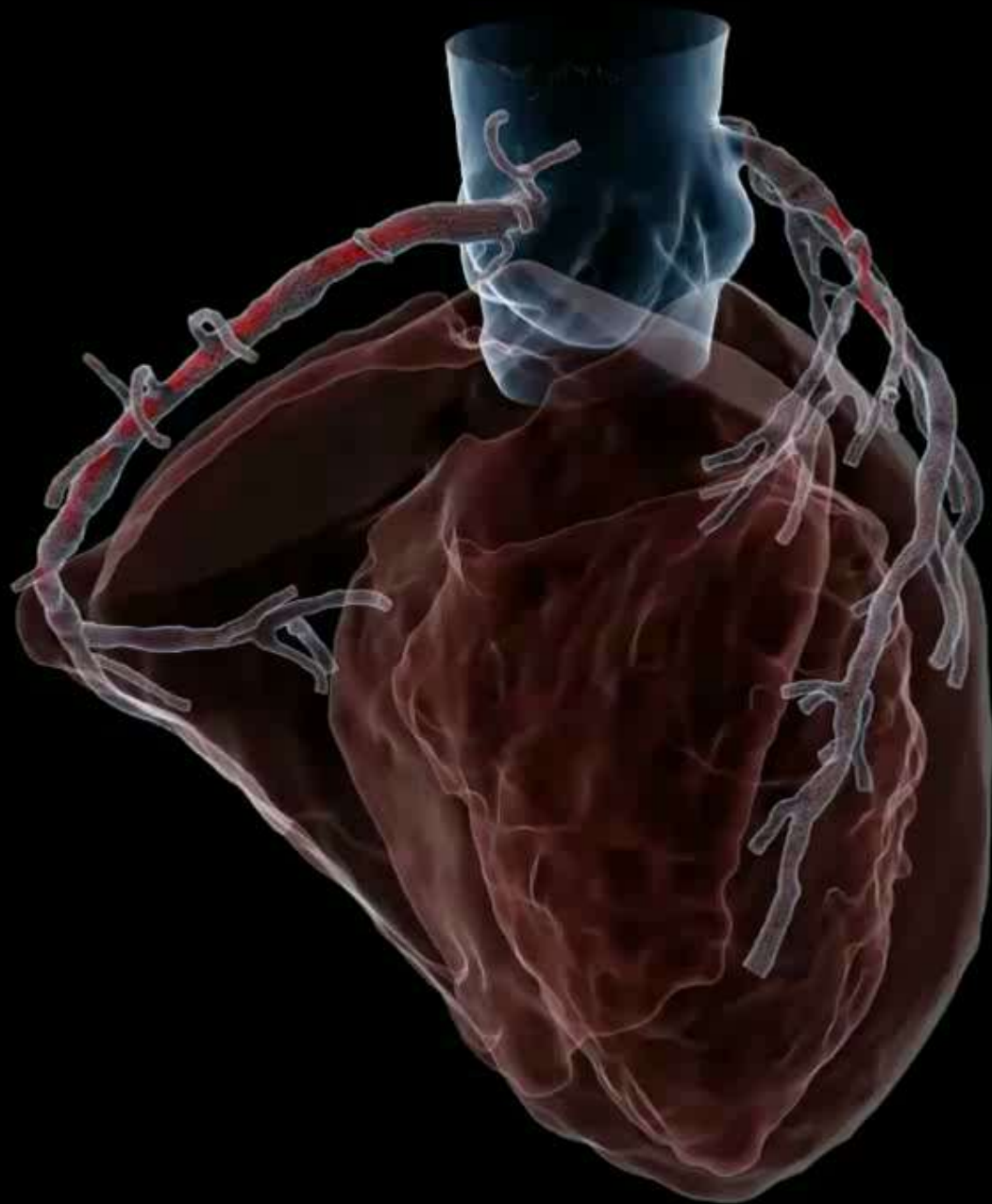


Matemātiskā modelēšana perkutānas koronāras intervences rezultāta plānošanā: Virtuālā stentēšana

Matemātika un fizika

Animācija un dizains





SAS ārstēšanas iespējas

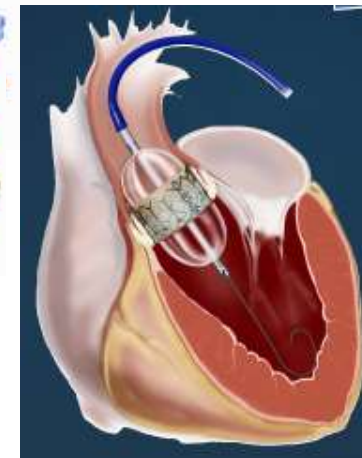
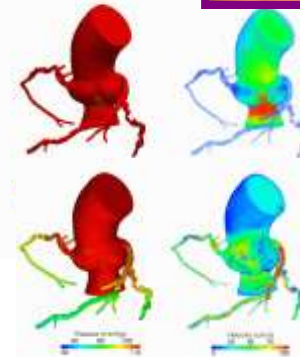
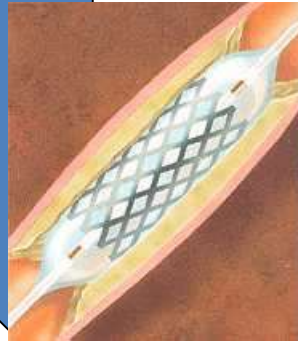
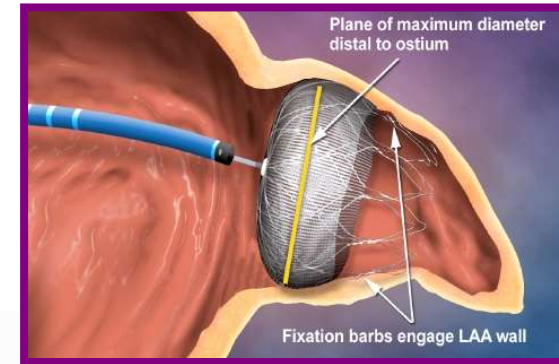
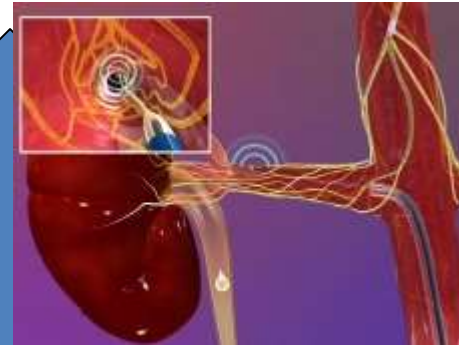


Mērens risks:

≥3RF (neskaitot dzimumu); Mērena, stabila stenokardija; Nesens miokarda infarkts >2 un <6 ned.; Viegla vārstuļu kaite; HSM, NYHA II

Zems risks:

Asimptomātiski cilvēki, <3RF; Kontrolēta hipertensija; Viegla, stabila stenokardija; Sekmīga revaskularizācija; Miokarda infarkts >6-8 nedēļas vecs; Viegla vārstuļu kaite; HSM, NYHA I



Augsts risks:

Nestabila stenokardija; Nekontrolēta hipertensija; Mērena, stabila stenokardija; Nesens miokarda infarkts <2 ned. ; Augsta riska aritmijas; Hipertrofiska obstruktīva KMP; Mērenas, smagas vārstuļu kaites; HSM, NYHA III/IV

Kurš ārstēs?

Kardiologs? Kardiķirurgs? Ģimenes ārsts?



Kardioloģija (grieķu val. καρδιά, *kardiā*, "sirds"; -λογία, *-logia*, "-mācība") ir medicīnas nozare, kas pēta sirds un asinsvadu slimības, to ārstēšanu un profilaksi.

Ārstus, kas specializējas šajā nozarē, sauc par kardiologiem.

Ārstus, kas specializējas sirds ķirurģijā, sauc par kardiķirurgiem.

PCI (“stentēšana”) vai KAŠ (“šuntēšana”)



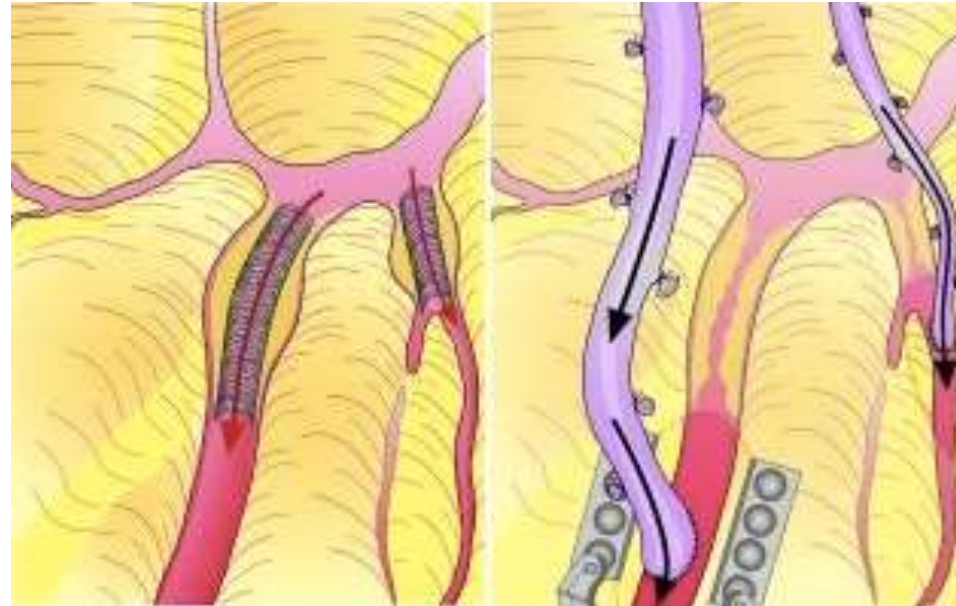
PCI



Minimally Invasive Procedure



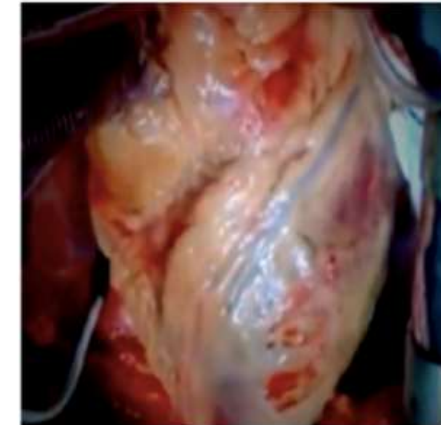
Angiographic Visualization (2D)



CABG

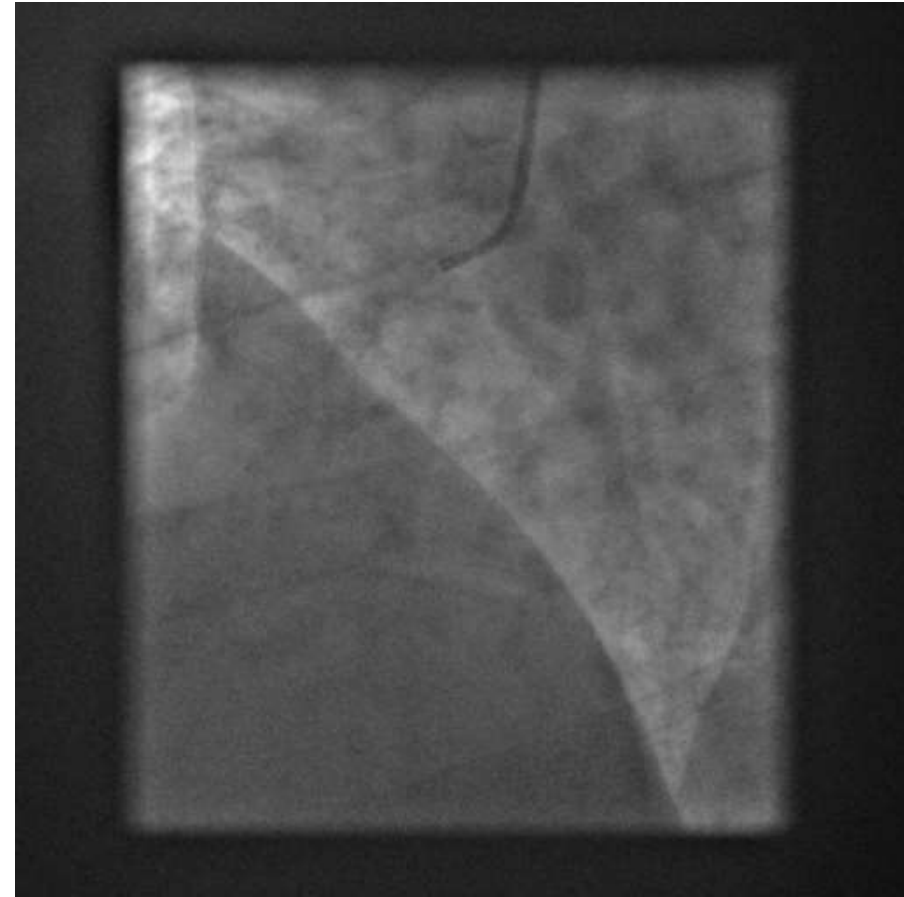
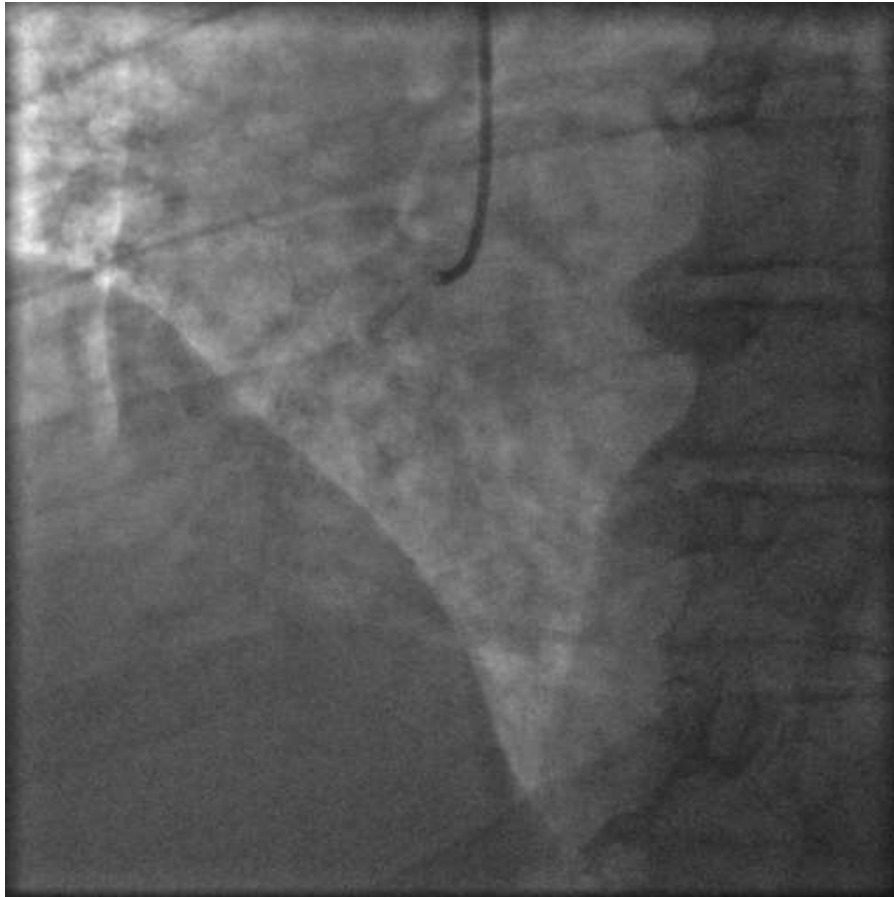


Open Heart Surgical Procedure



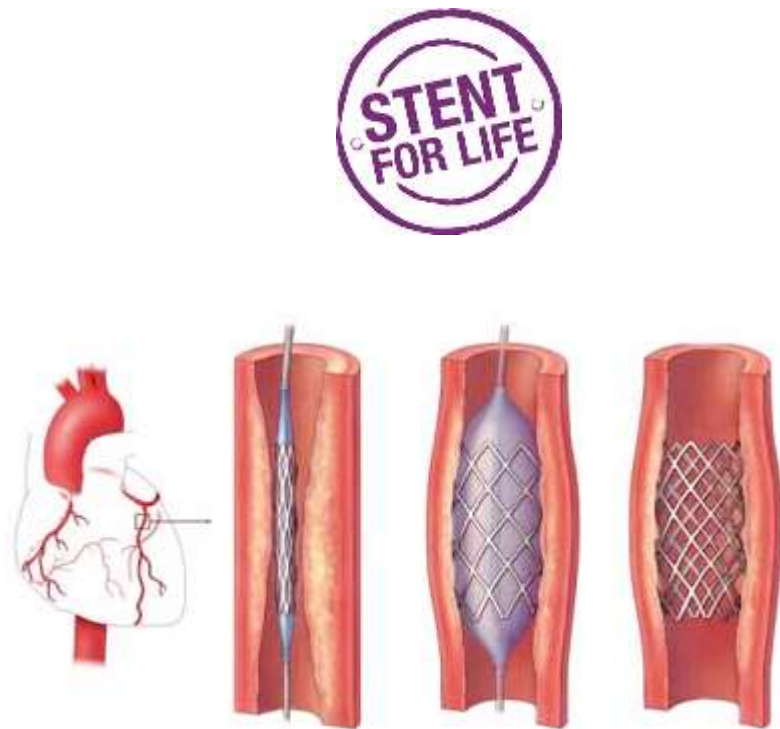
Direct Visualization of Vessels

PCI – “stentēšana”



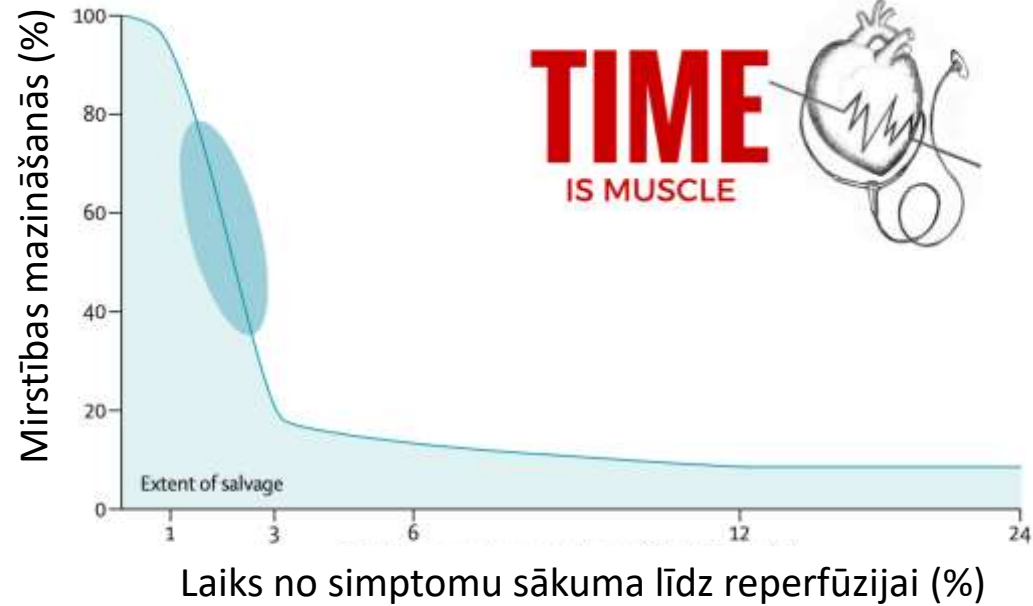
Miokarda infarkta ārstēšana

Laiks ir muskulis



STENT
FOR LIFE

Saistība starp ārstēšanas laiku, mirstību un miokarda bojājumu



Kā atpazīt miokarda infarktu?



Pēkšņas sāpes krūtīs (parasti aiz krūšu kurvja)

dedzinošas, žnauzdošas vai plēšošas, var izstarot uz citām ķermeņa daļām: kaklu, rokām, muguru u.c.

 **Uzmanību:** akūts miokarda infarkts var notikt arī bez izteiktām sāpēm!



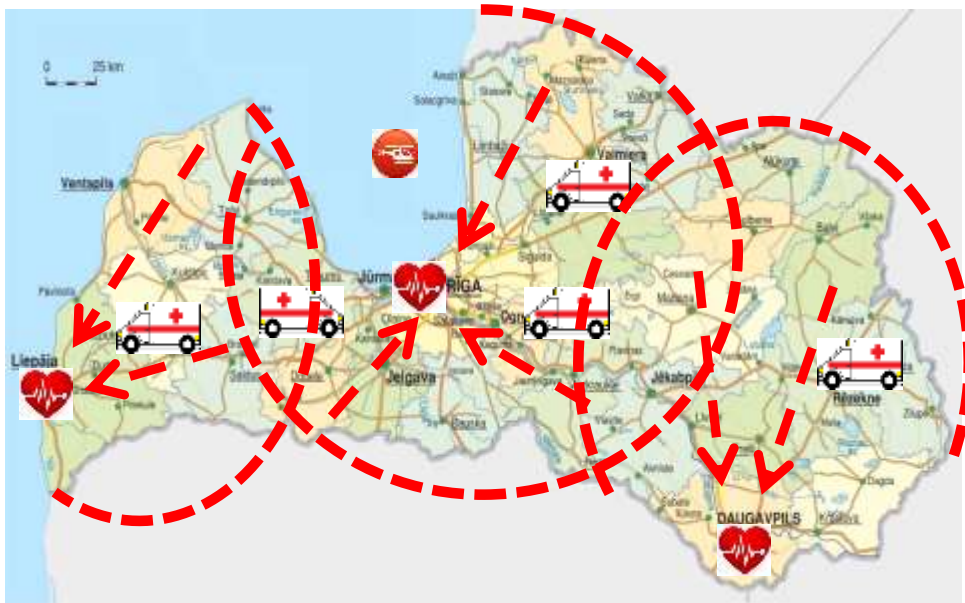
Sirdsklauves Elpas trūkums, svišana Trauksme, nāves bailes



Galvas reibonis Pārmērīgs nogurums Slikta dūša, vemšana

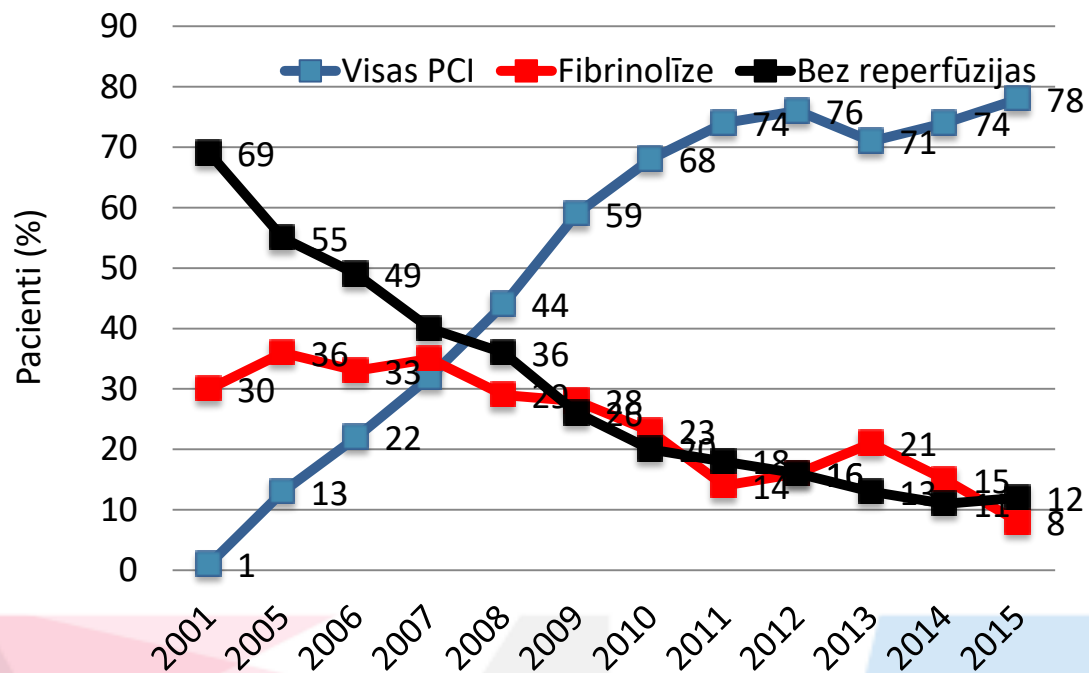


Nekavējoties izsauc neatliekamo medicīnisko palīdzību, zvani **113**

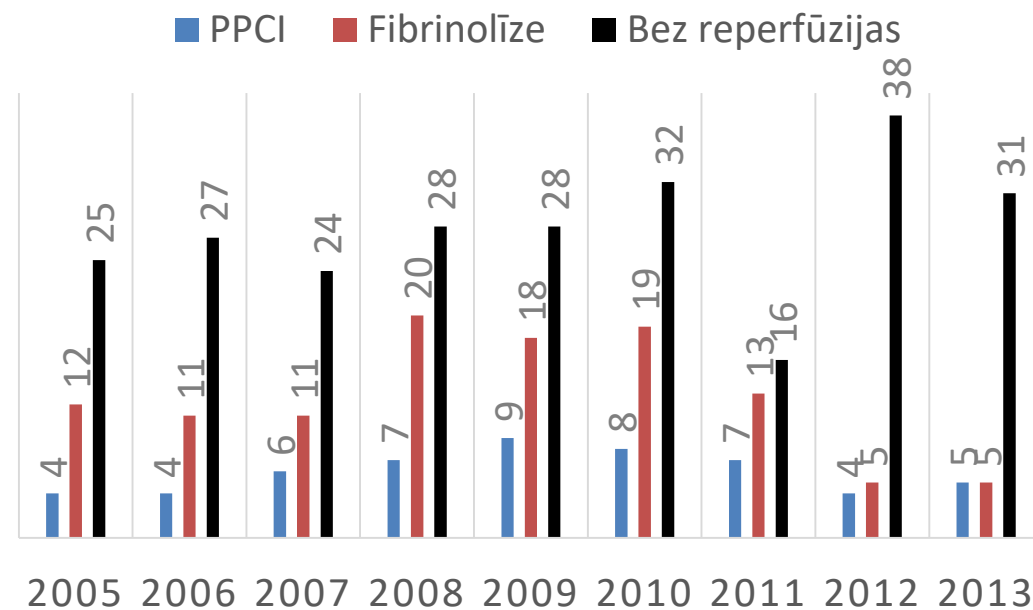


Latvijas AKS reģistrs Miokarda infarkta ārstēšana un mirstība

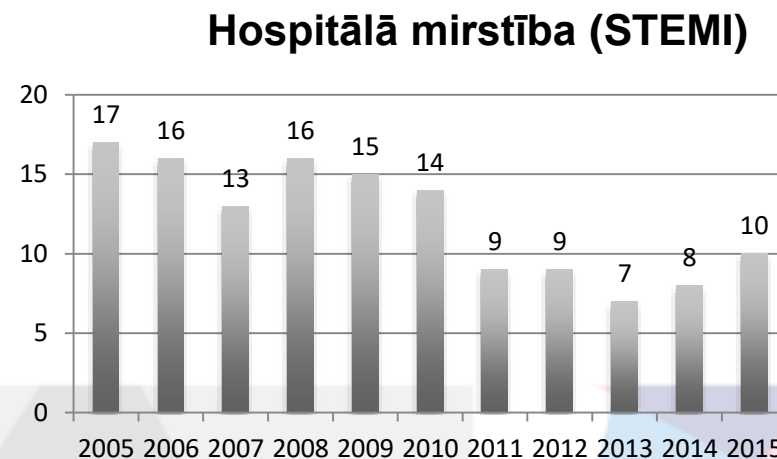
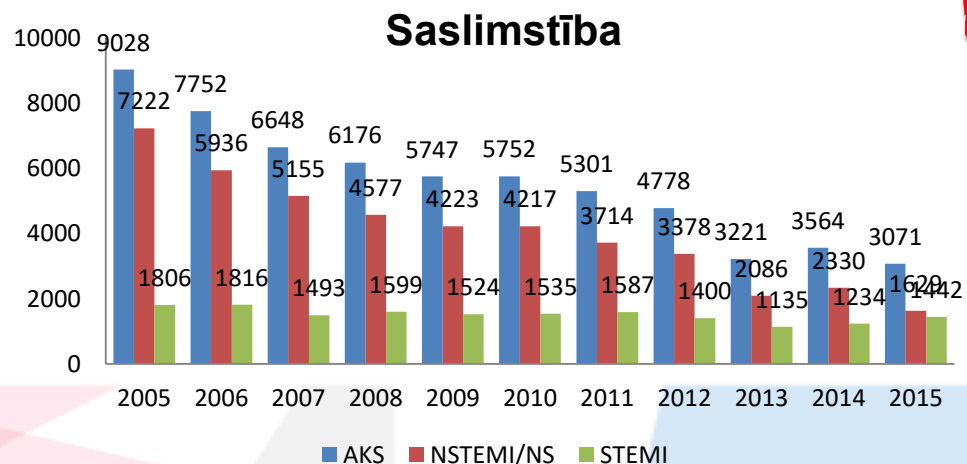
REPERFŪZIJAS STRATĒGIJA



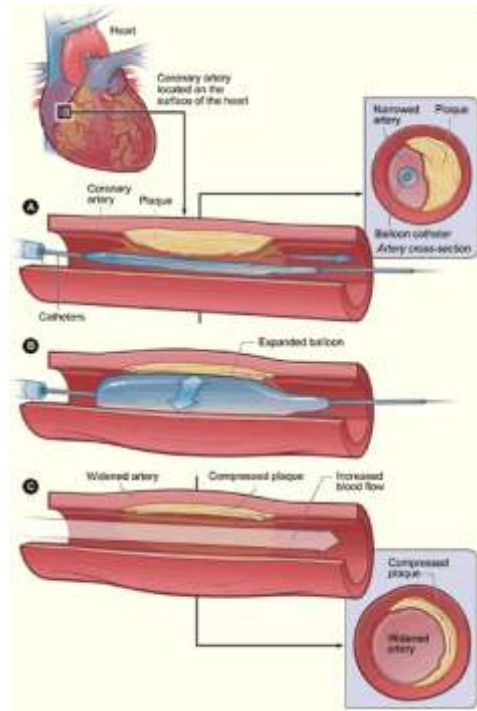
HOSPITĀLĀ MIRSTĪBA(%)



Sirds un asinsvadu slimību monitorings AKŪTU KORONĀRU SINDROMU REĢISTRS



Perkutāna koronāra intervence



1977



1

Balona
angioplastija

1988



2

Parasti metāla
stenti

2001



3

Ar zālēm
pārklāti stenti

Šodien



4

Bio-
absorbējošas
platformas

1 gads

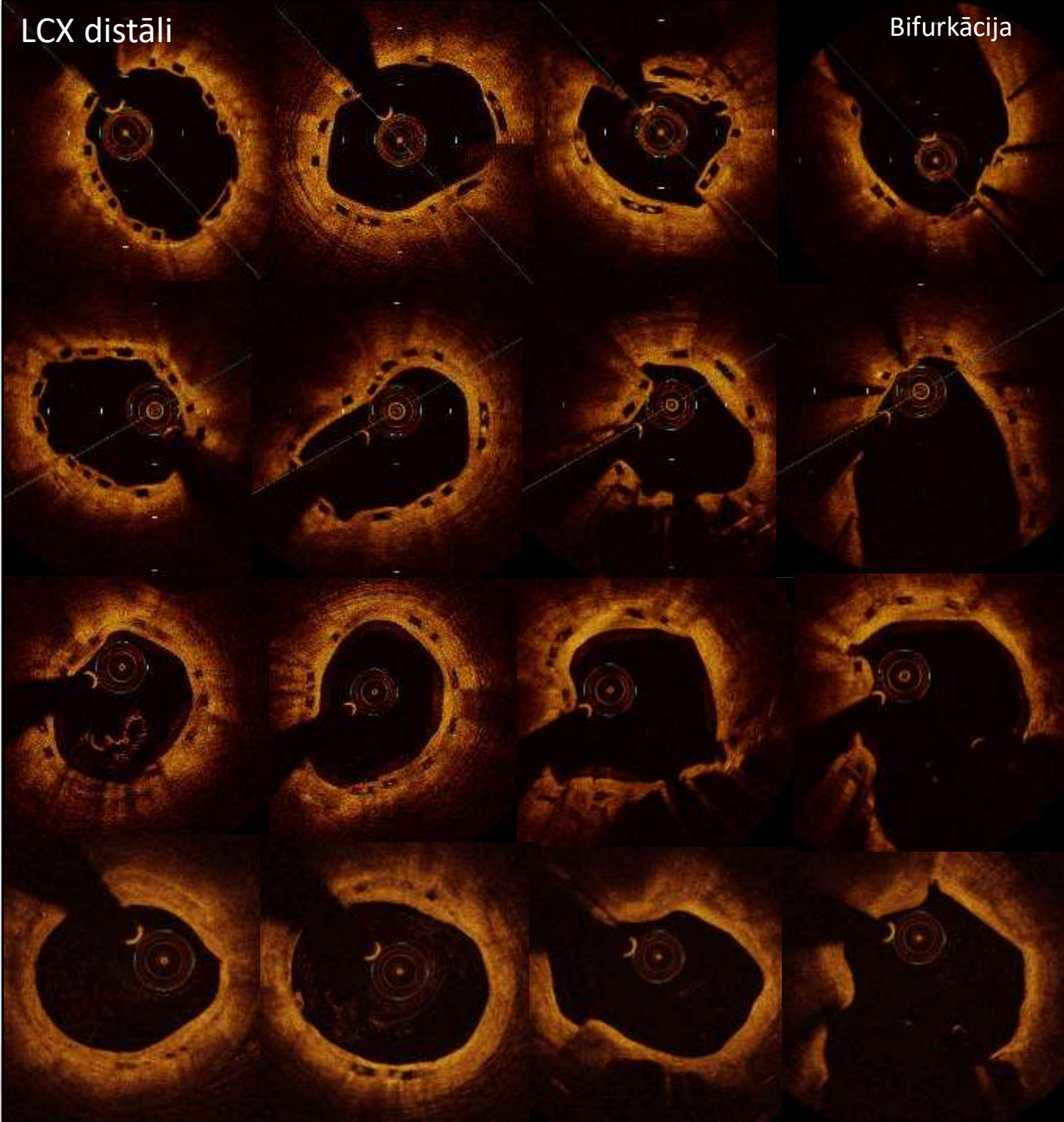
LCX distāli

Bifurkācija

2 gadi

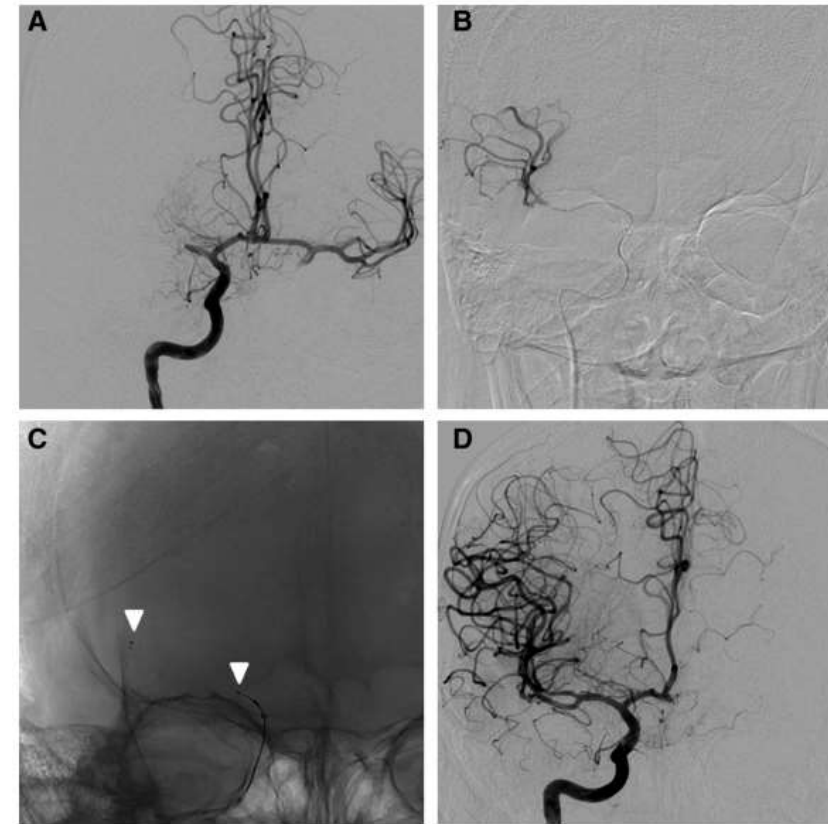
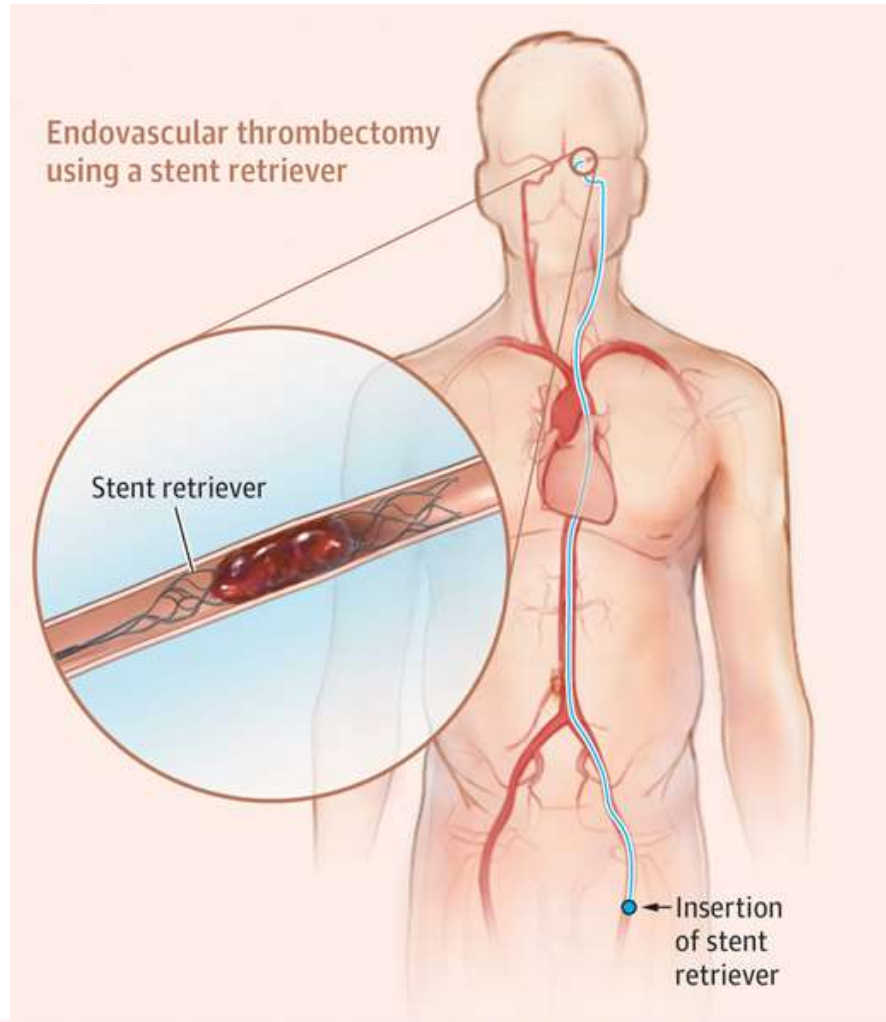
3 gadi

4 gadi



Bioresorbējamas
vaskulāras
platformas

Endovaskulāra akūtu išēmisku insultu ārstēšana

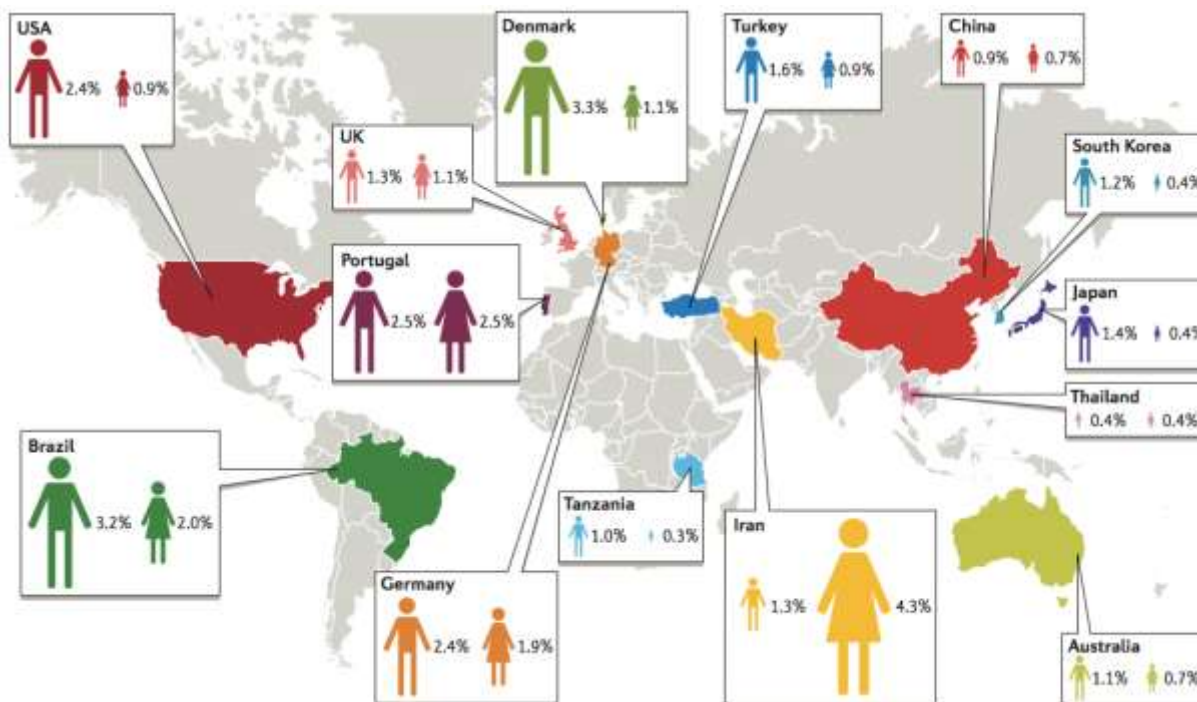


Ātriju fibrilācija un insults (kardioembolija)



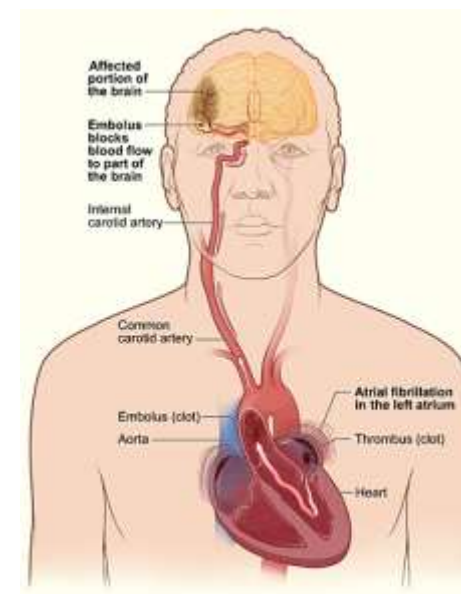
Ātriju fibrilācijas (ĀF) prevalence

ĀF ir visizplatītākā aritmija, kuras prevalence pieaug līdz ar vecumu.

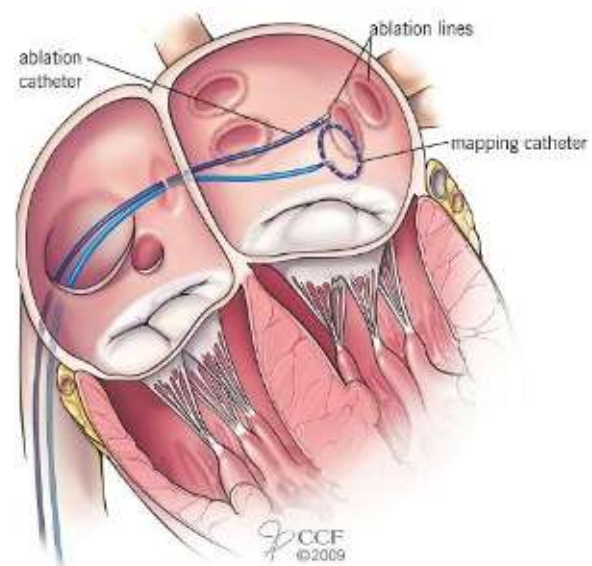
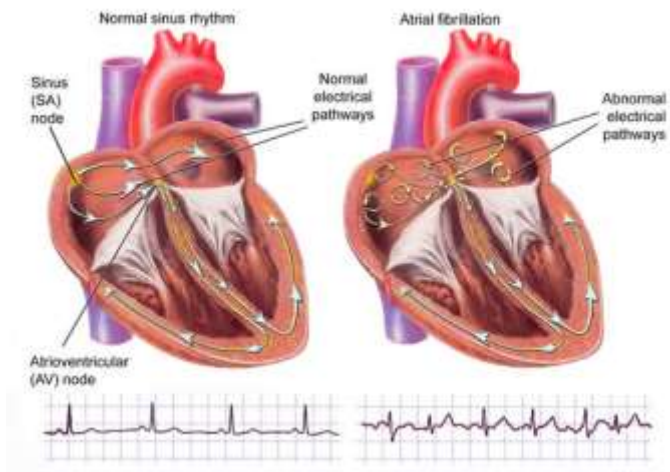


ĀF komplikācijas

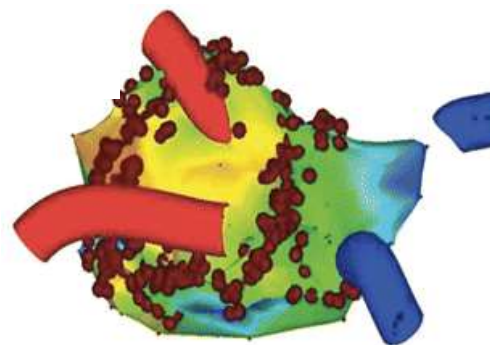
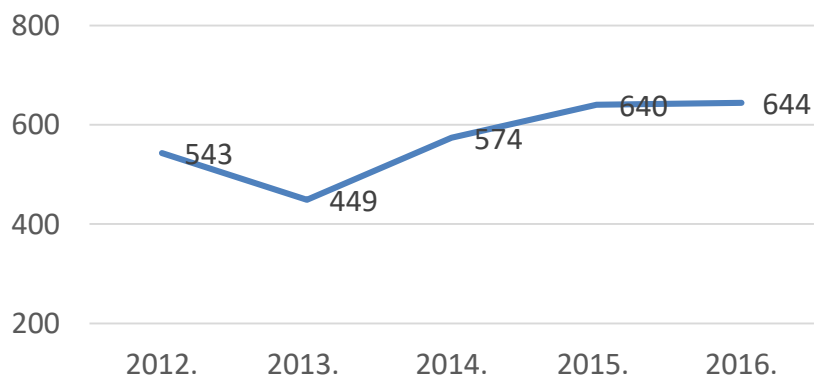
Tās nopietnākā un prognostiski sliktākā komplikācija ir insults (Latvijā 48% no cerebrāliem infarktiem ir kardioemboliski)



Radiofrekvences kateterablācijas ĀF ārstēšanā



RFKA Paula Stradiņa KUS

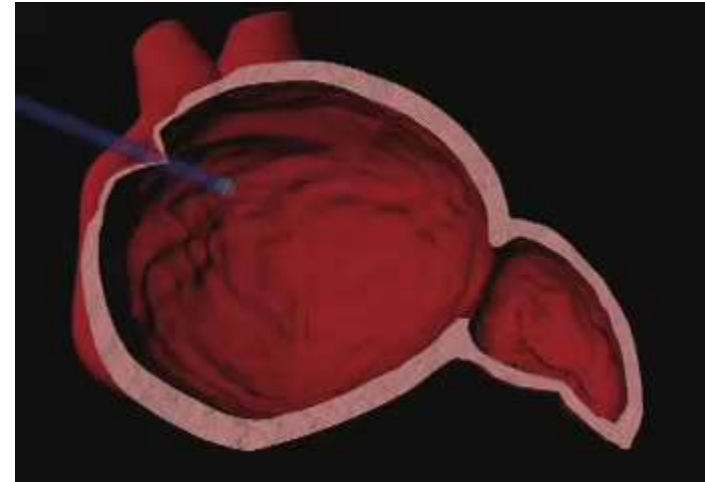


2016. g. veiktas 644 RFKA (no tām 178 ar CARTO)
Ātriju fibrilācijas dēļ - 106

Kreisā ātrija austiņas slēgšana insultu profilaksei

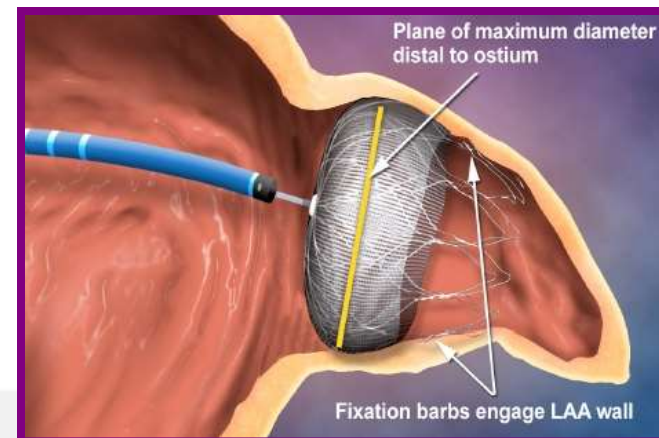


Nevalvulāras ĀF pacientiem **trombi 90% gadījumu veidojas kreisā ātrija austiņā (KĀA)**



EKB rekomendācijas, IIb, B:

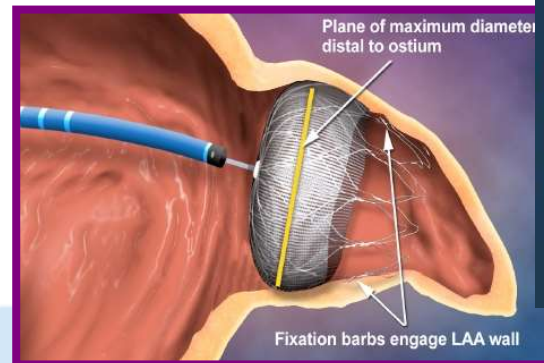
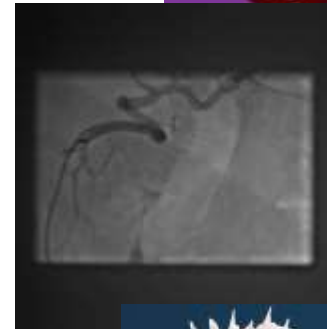
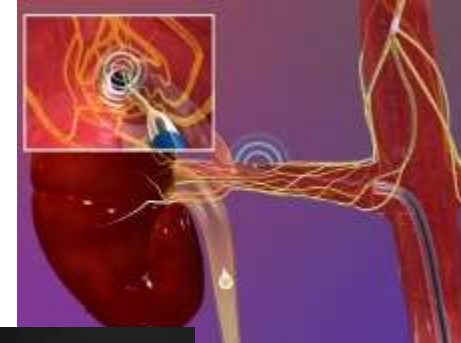
KĀA slēgšana apsverama insultu profilaksei pacientiem ar ĀF un kontraindikācijām ilgtermiņa antikoagulantu ārstēšanai, piemēram, iepriekšēja dzīvībai bīstama asiņošana bez novēršama iemesla



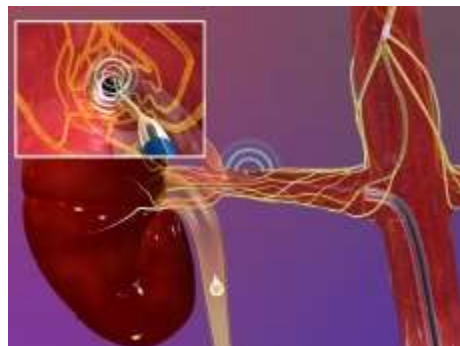
Jaunās tehnoloģijas kardioloģijā



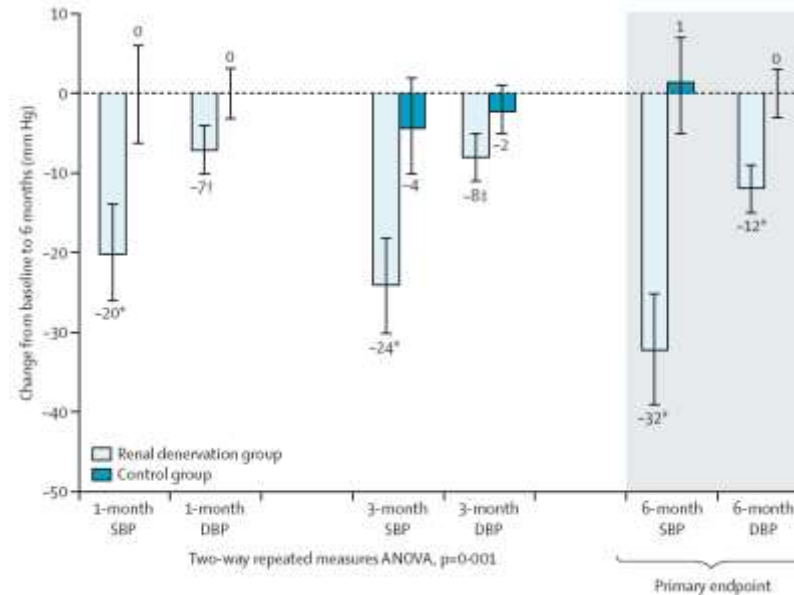
- Ar zālēm pildīti stenti (2002-)
- Renāla denervācija hipertensijas ārstēšanai (2008-)
- Cilmes šūnu terapija (2008-)
 - Akūts MI
 - KSS un diabēts
 - HSM bērniem un pieaugušajiem
 - NOGA tehnoloģija (2011-)
- Mazinvažīva aortālās sirdskaites (stenozes) ārstēšana: TA-TAVI (2009-), TF-TAVI (2010-)
- Kreisās austiņas slēgšana (2010-)
- Parachute tehnoloģija SM ārstēšanai (2011-)
- Bioabsorbējošās platformas (2012-)



Perkutāna radiofrekvences renāla denervācija hipertensijas ārstēšanai

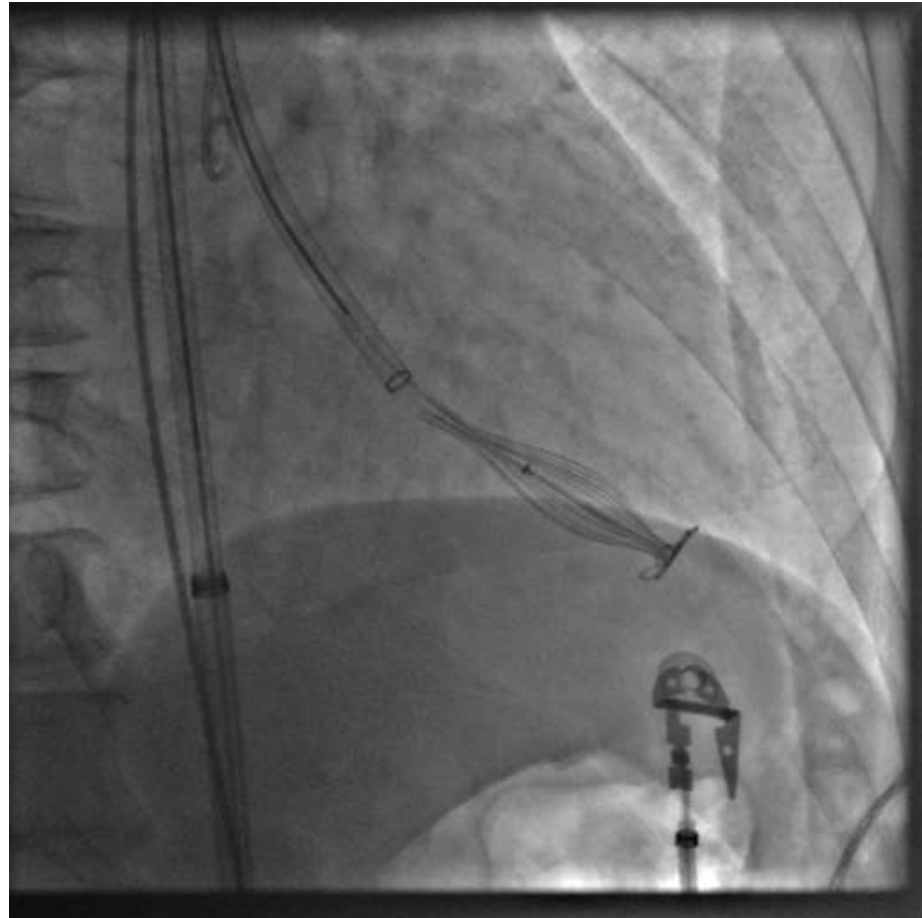
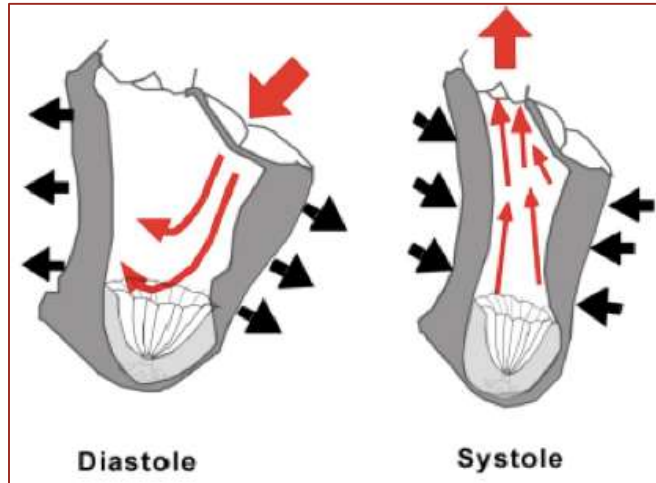
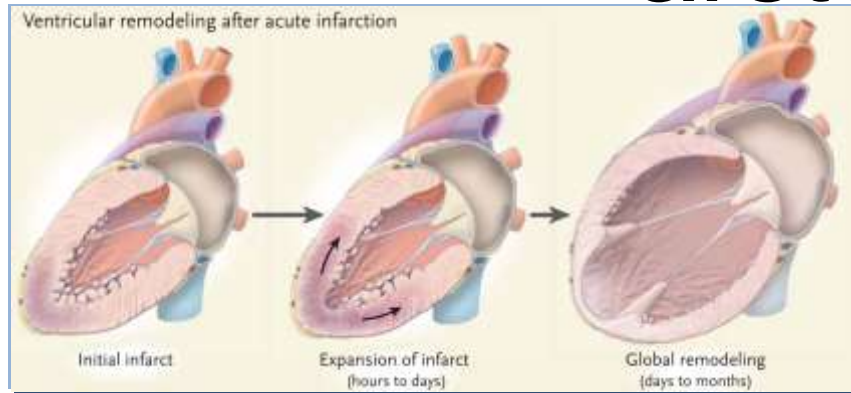


SIMPLICITY HTN-2: Ietekme uz arteriālo asinsspiedienu



Eferentā denervācija samazinās neadekvātu renāla izdali, sāls retenci, samazināto renālo asins plūsmu
Aferentā denervācija samazinās sistēmisko hipertensiju caur hipotalāma mugurējo daivu, kā arī caur kopējo simpātisko sistēmu un kontrlaterālo nieri

Parachute implantācija sirds mazspējas ārstēšanai



Reģeneratīvā medicīna Latvijā



Cilmes šūnu terapija: Pētījumi kardioloģijā, endokrinoloģijā, neiroloģijā

Bioloģiskie materiāli:
Selektīvas magnētiskas nanodaļiņas

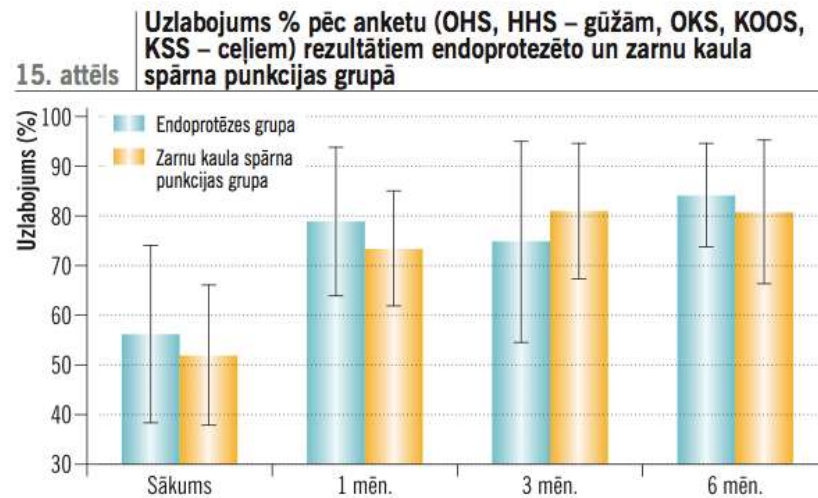
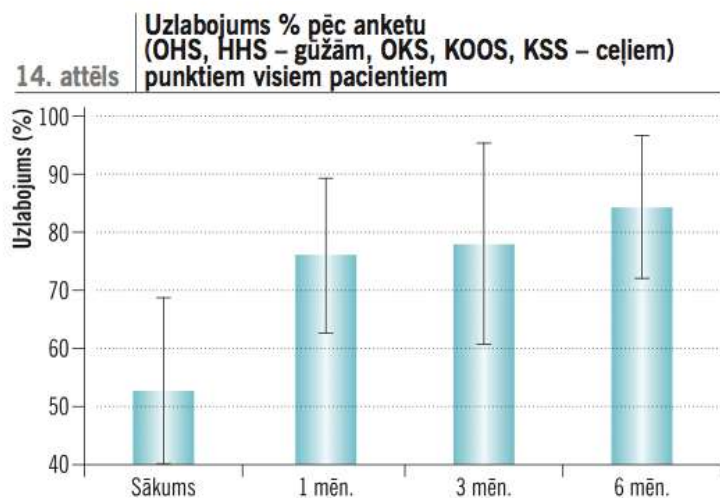
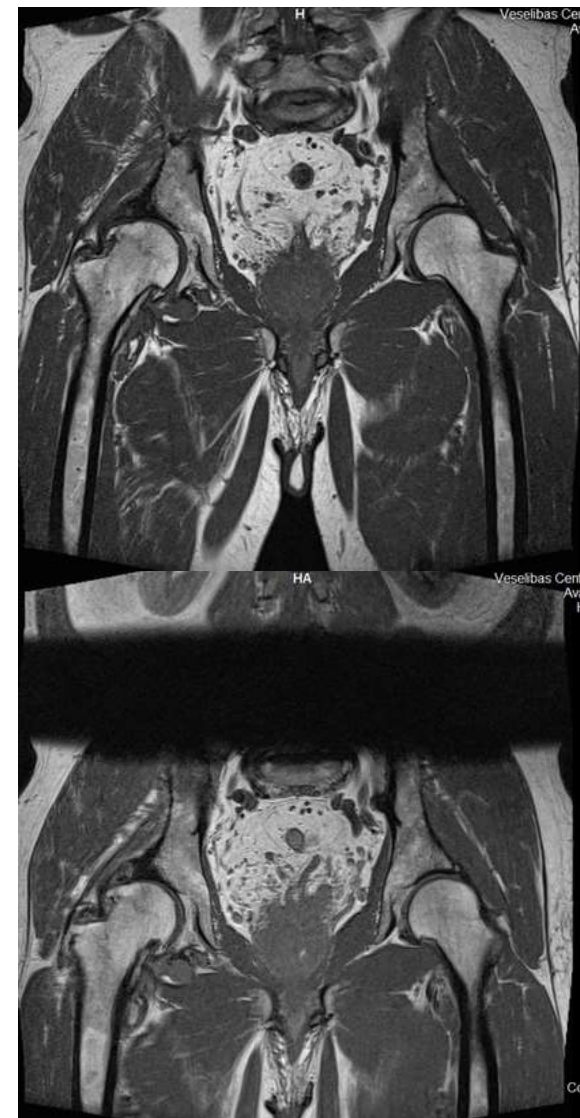
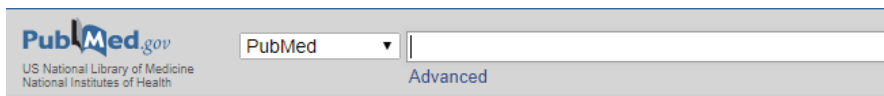
Audu inženierija: Mezinhimālo šūnu diferenciācija, kultivācija

Platformas:
Bioreaktori – autologas sirds vārstules, skrimšļu segmenti



Reģeneratīvā medicīna ortopēdijā

Salīdzinot pacientu klīniskā stāvokļa, sāpju un locītavas funkcijas izmaiņas 6 mēnešu periodā, izmantojot anketēšanas rezultātus, visiem tika konstatēta uzlabošanās. Tika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība ($p < 0,001$) starp summārajiem anketu punktu rezultātiem 1, 3 un 6 mēnešus pēc MCŠ transplantācijas.



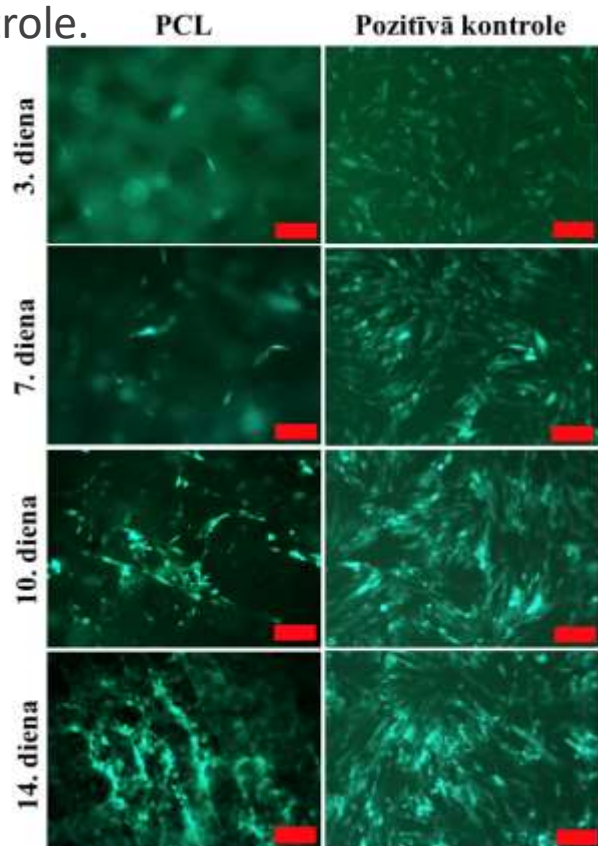
HHS – Harris Hip Score, KOOS – Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score, KSS – Knee Society Score, OHS – Oxford Hip Score, OKS – Oxford Knee Score



3D printeris biotehnoloģiski ražotiem audiem

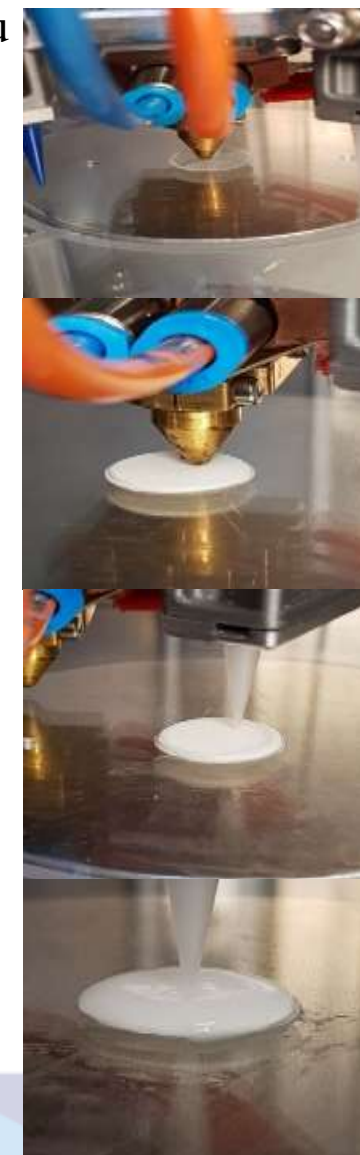
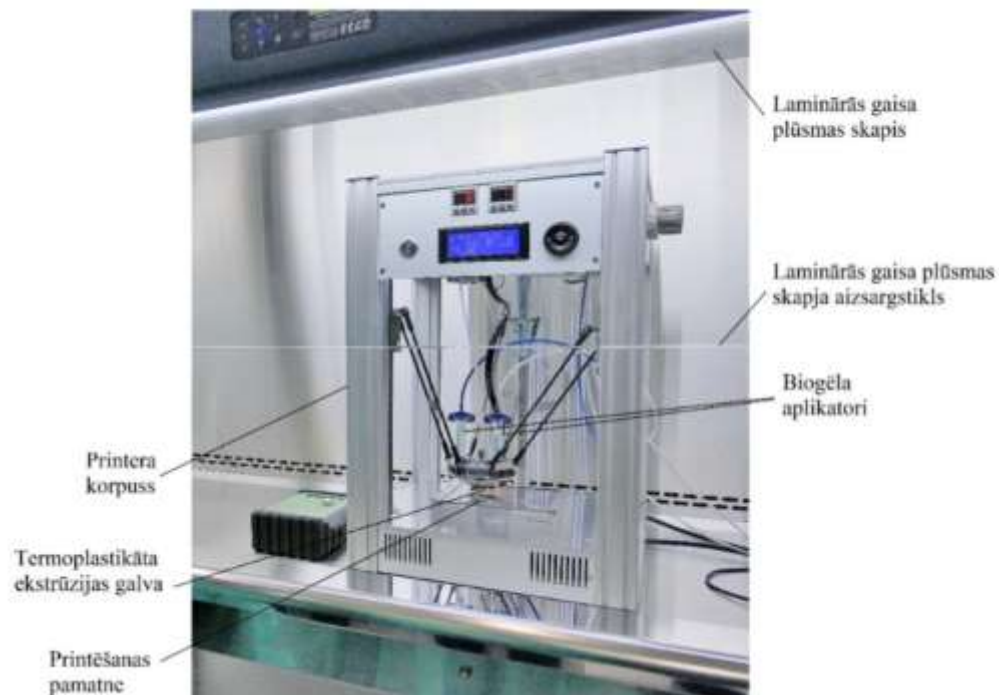


Fluorescences mikroskopa foto-dokumentācija ar MG-63-GFP šūnu līnijas ekspozīciju PCL matricos un pozitīvā kontrole.

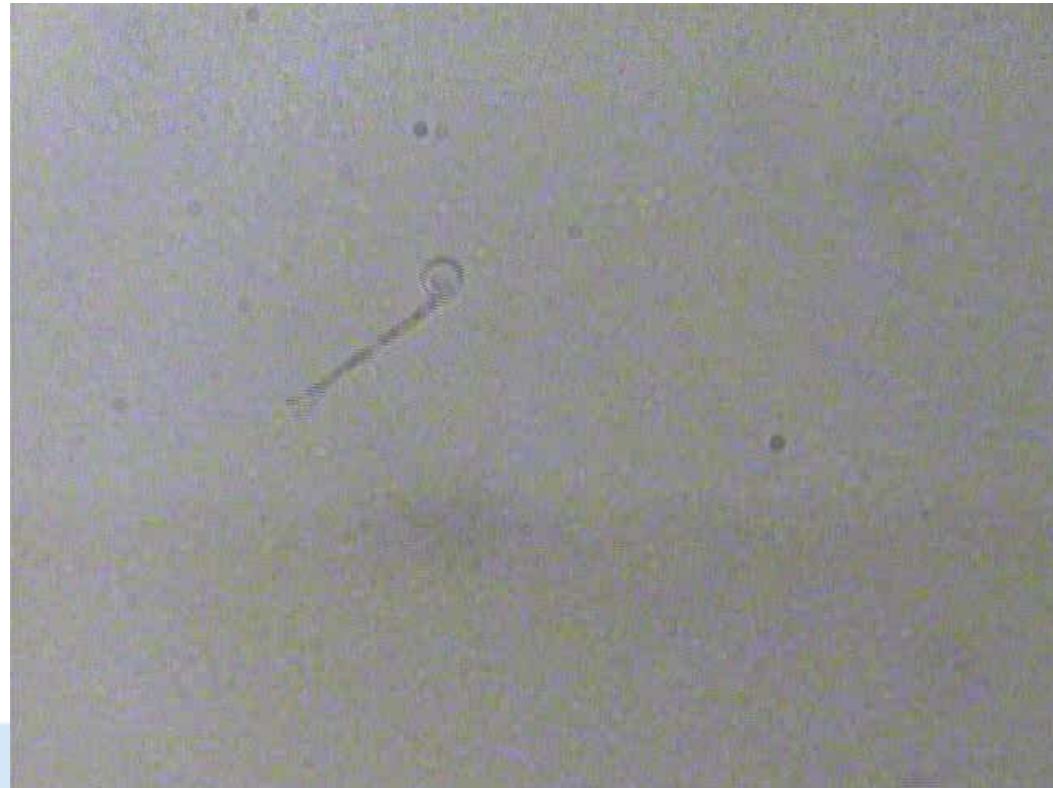
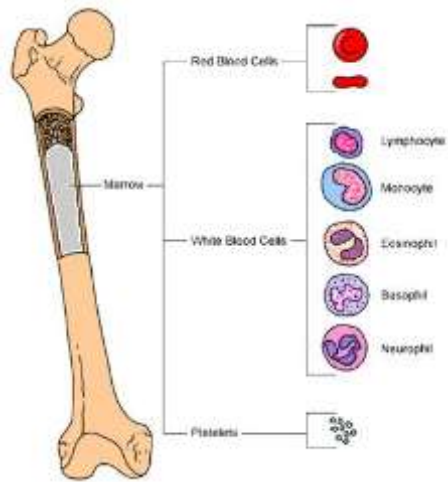


Mugurkaula starpskriemeļu diska modeļa izveide

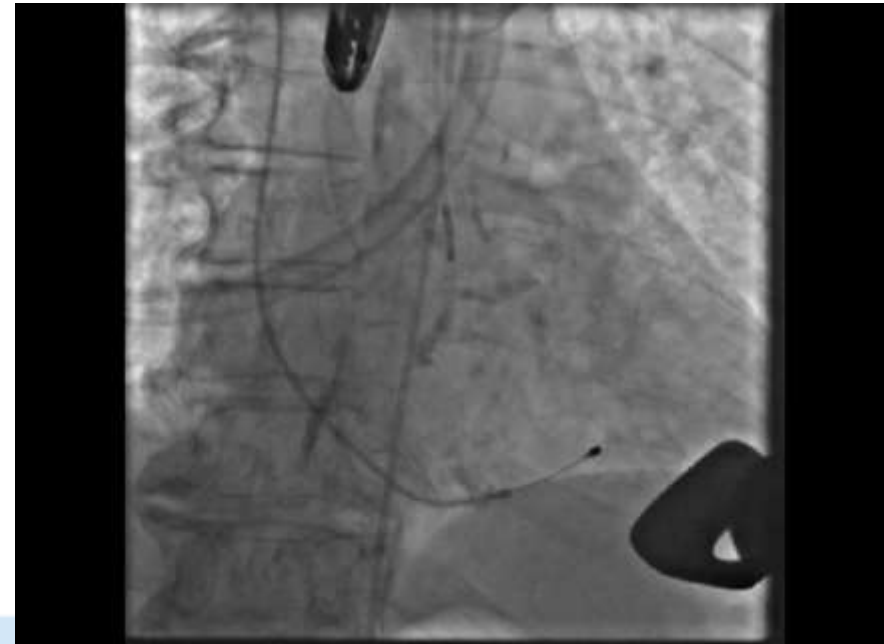
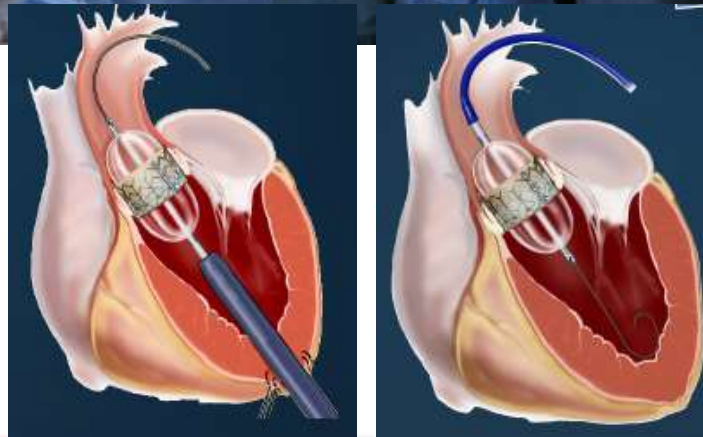
Laminārās gaisa plūsmas skapī ievietojams trīsdimensionālā bioprintera prototips.



Cilmes šūnu terapijas nākotne!

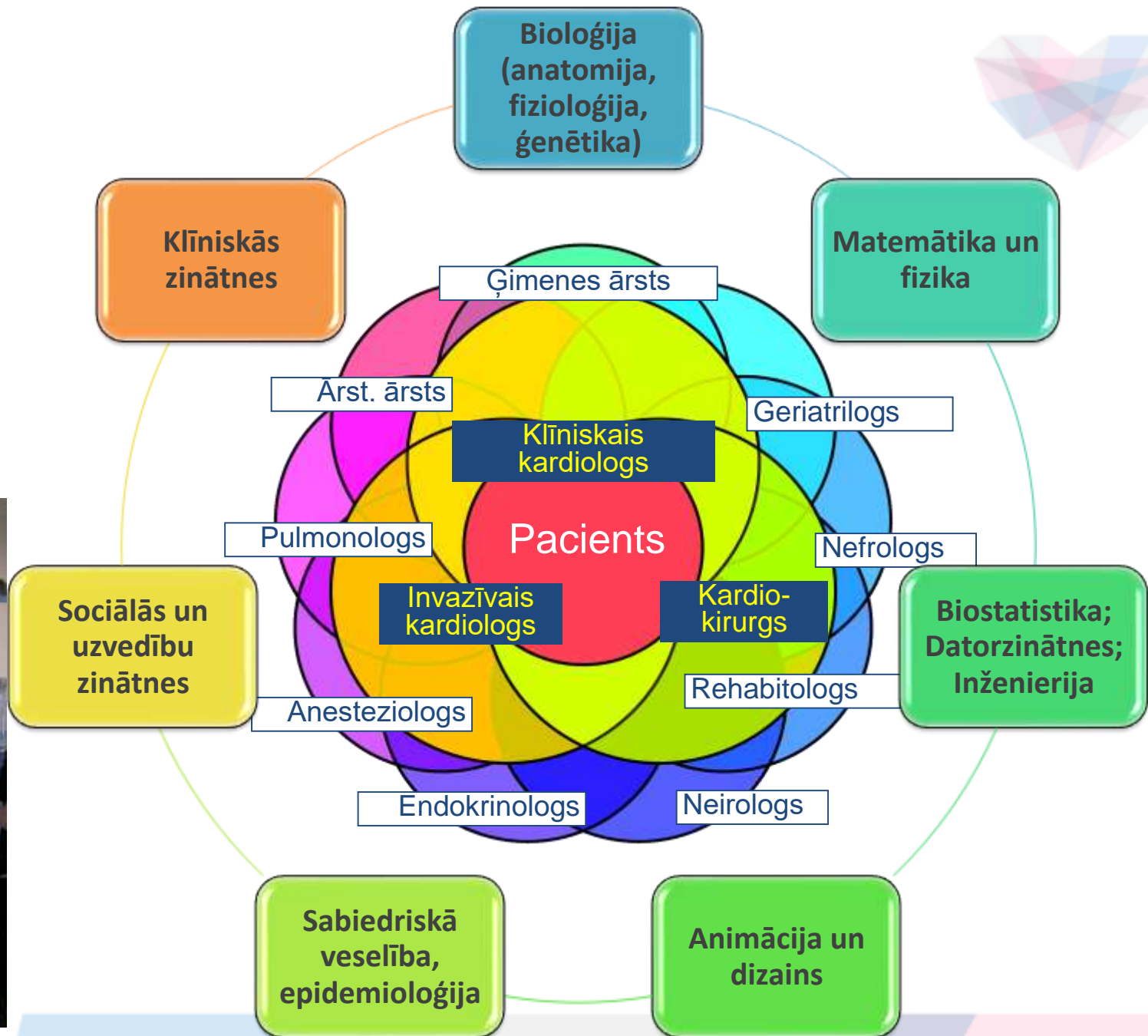


TAVI aortālas stenozes ārstēšanai

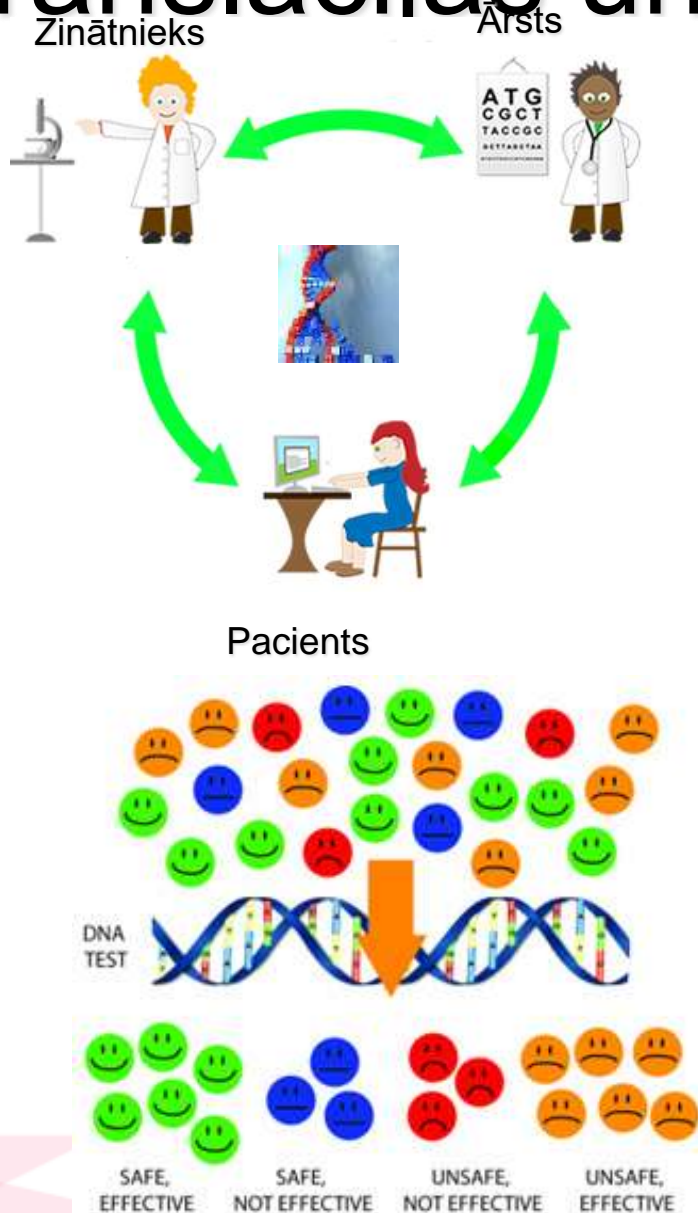




Komanda: Sirds, paplašinātā un zinātnes



Translācijas un personalizētā medicīna



Translācijas medicīna – bāzes zinātņu zināšanu pielietošana ar mērķi uzlabot veselības aprūpi

Translācijas medicīna – jauns skatījums uz medicīnisko praksi un epidemioloģiju, 21. gadsimta pāreja no uz pierādījumiem balstītās medicīnas

Personalizētā medicīna:

1. Zāļu attīstība - **genotips**

- Personalizēta ārstēšana, balstīta uz ģenētisko informāciju
- Specifiski onkoloģiskie medikamenti
- Personalizēta ārstēšanas stratēģija katram individuālam pacientam

2. Augstas rezolūcijas attēldiagnostika – **fenotips**

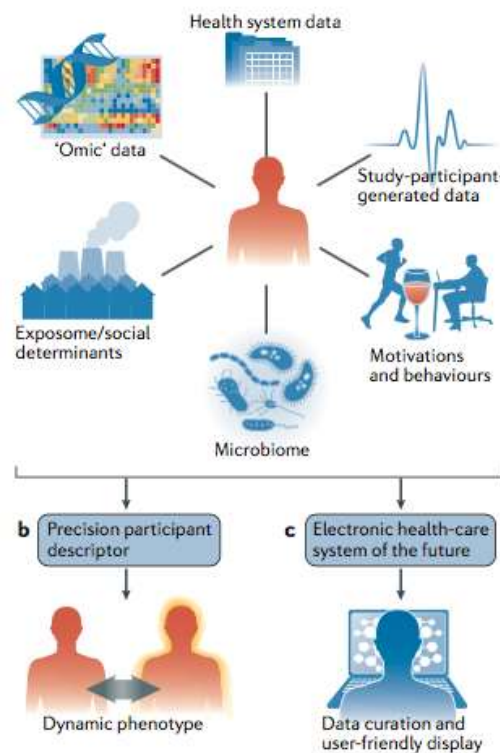
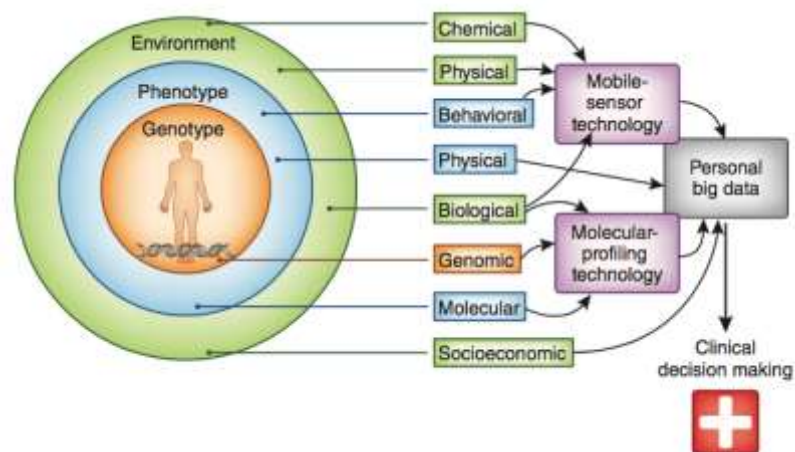
- CT, MRI, PET izmeklējumi
- Matemātiskie modeļi attēlu analīzei
- Pacienta specifiska ārstēšana



Precīzijas jeb precizitātes medicīna

Precision medicine

- *Precision medicine*: veselības aprūpes modelis, kurš ļauj visefektīvāk un visprecīzāk noteikt optimālāko aprūpes modeli, ņemot vērā konkrētā pacienta bioloģiju (gēnus), vidi un dzīvesveidu .
- *Ekosistēmu analīze PM*: bioloģija, klīniskā izpēte, laboratorie dati (t.sk., molekulārie, genomiskie u.c. –omiskie), attēldiagnostikas dati, veselības elektroniskie dati



Artificial Intelligence in Precision Cardiovascular Medicine

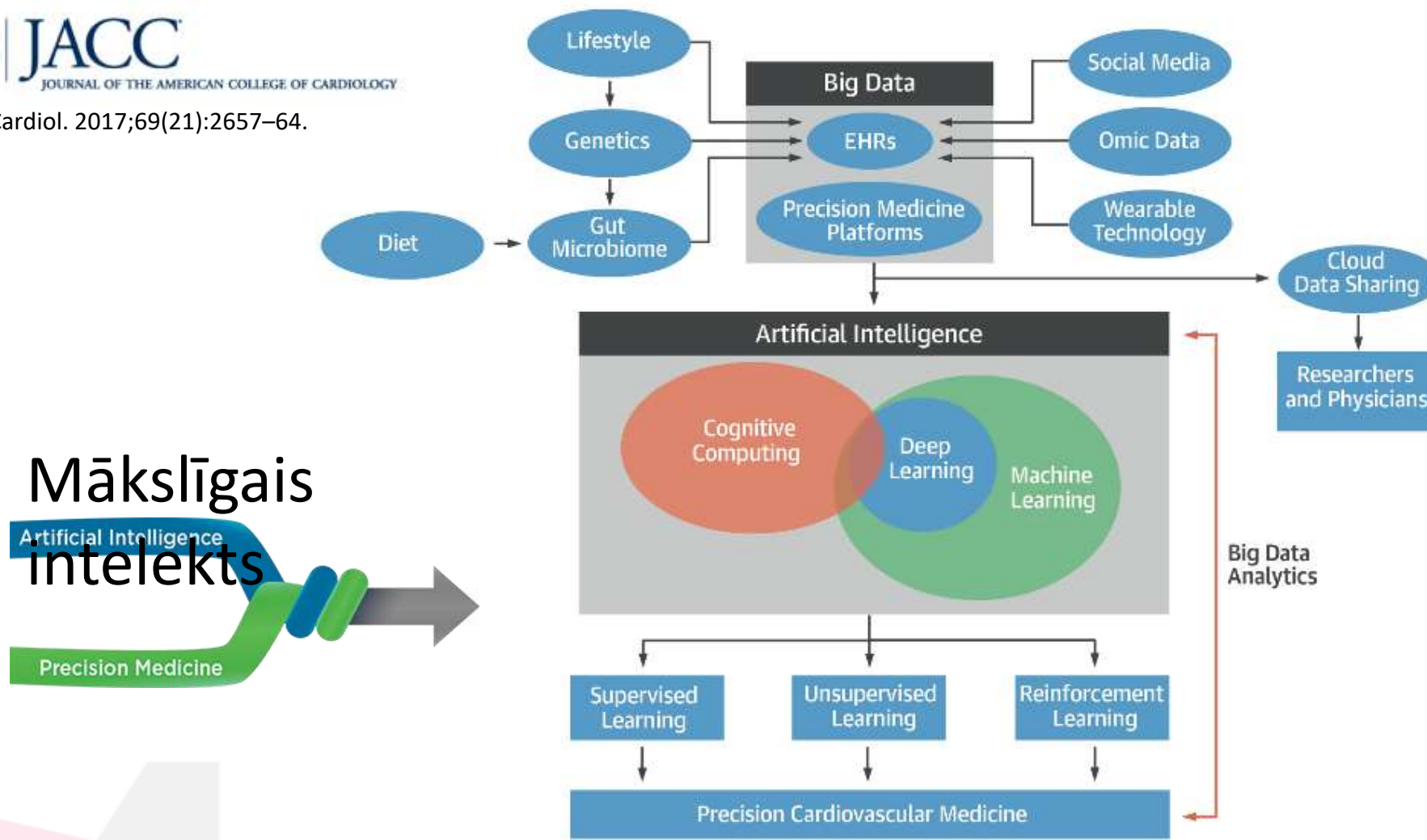


Chayakrit Krittanawong, MD,^{a,b} HongJu Zhang, PhD,^c Zhen Wang, PhD,^{d,e} Mehmet Aydar, PhD,^{b,f}
Takeshi Kitai, MD, PhD^{b,g}

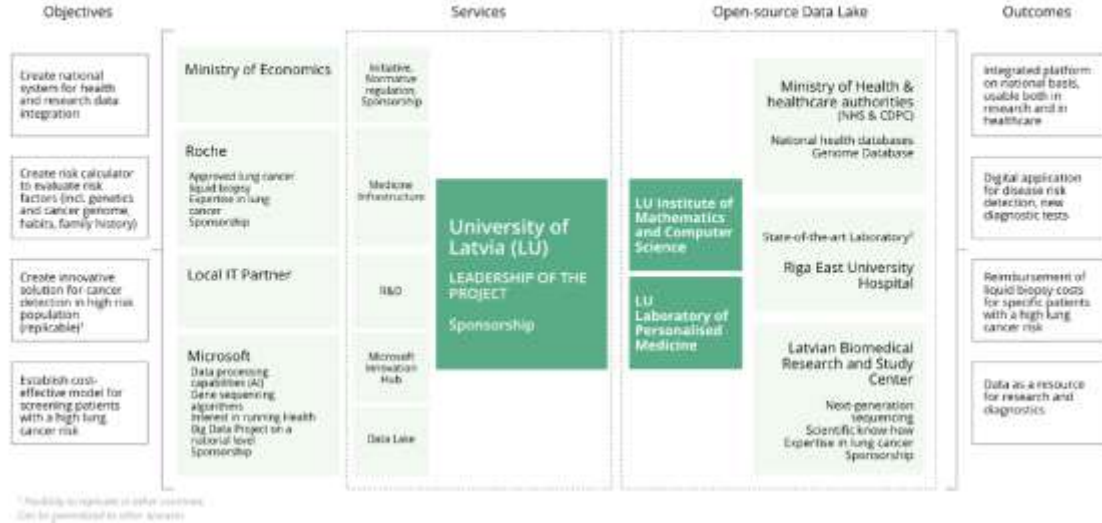


JACC
JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

J Am Coll Cardiol. 2017;69(21):2657–64.



DEVELOPMENT OF BIG DATA-BASED CANCER PREDICTION SERVICES: PILOT PROJECT FOR LUNG CANCER



Gene Data Lake Project Latvijā



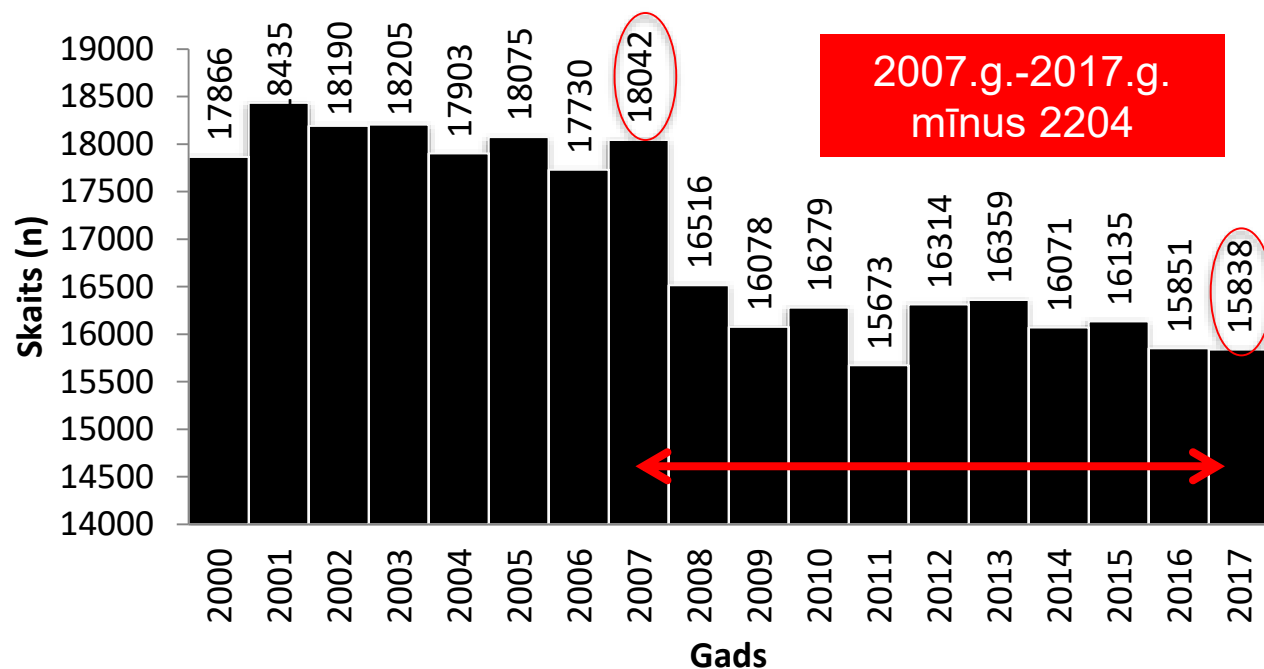
Uz lielajiem datiem balstītas plaušu vēža riska izvērtēšana, agrīnas diagnostikas un prognozēšanas metodes izstrāde



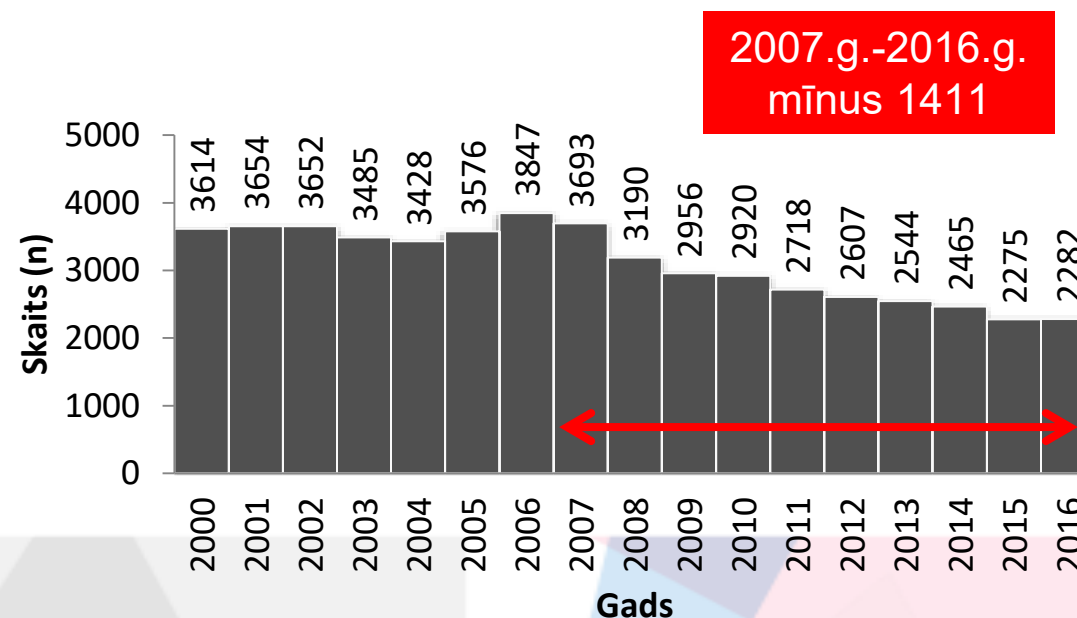
Mirušo skaits no asinsrites slimībām Latvijā



**2017. g. asinsrites sistēmas slimības bija nāves iemesls
55,7% gadījumu kopējā populācijā**



**2016. g. asinsrites sistēmas slimības bija nāves
iemesls 34,8% gadījumu vecumā 0-64**



https://www.spkc.gov.lv/upload/Veselibas%20aprupes%20statistika/Statistikas%20dati/2017/mirstiba_2017_14062018.doc Dati atjaunoti 12.09.2018

Nāves cēloņa medicīnisko apliecību kvalitātes kontroles pētījums

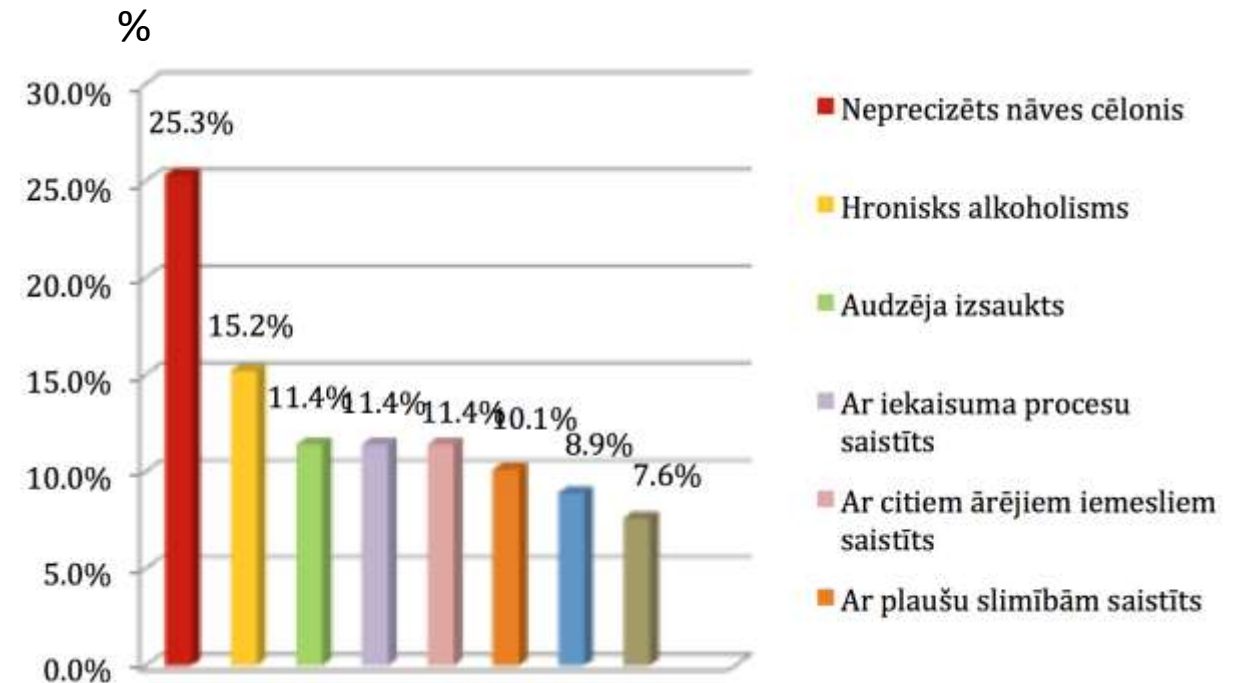
1000 nejaušināti atlasītas 2012. gada pirmajā pusgadā mirušu personu apliecības, kurās kā nāves pamatcēlonis minēts asinsrites sistēmas slimības

608 (61%) apliecības iekļautas pētījumā:

64,1% stacionāri, 34,6% ambulatoras iestādes, 1,3% sociālās aprūpes centri

392 (39%) apliecības nav analizētas (atteikums piedalīties pētījumā, nav atrodama dokumentācija utt)

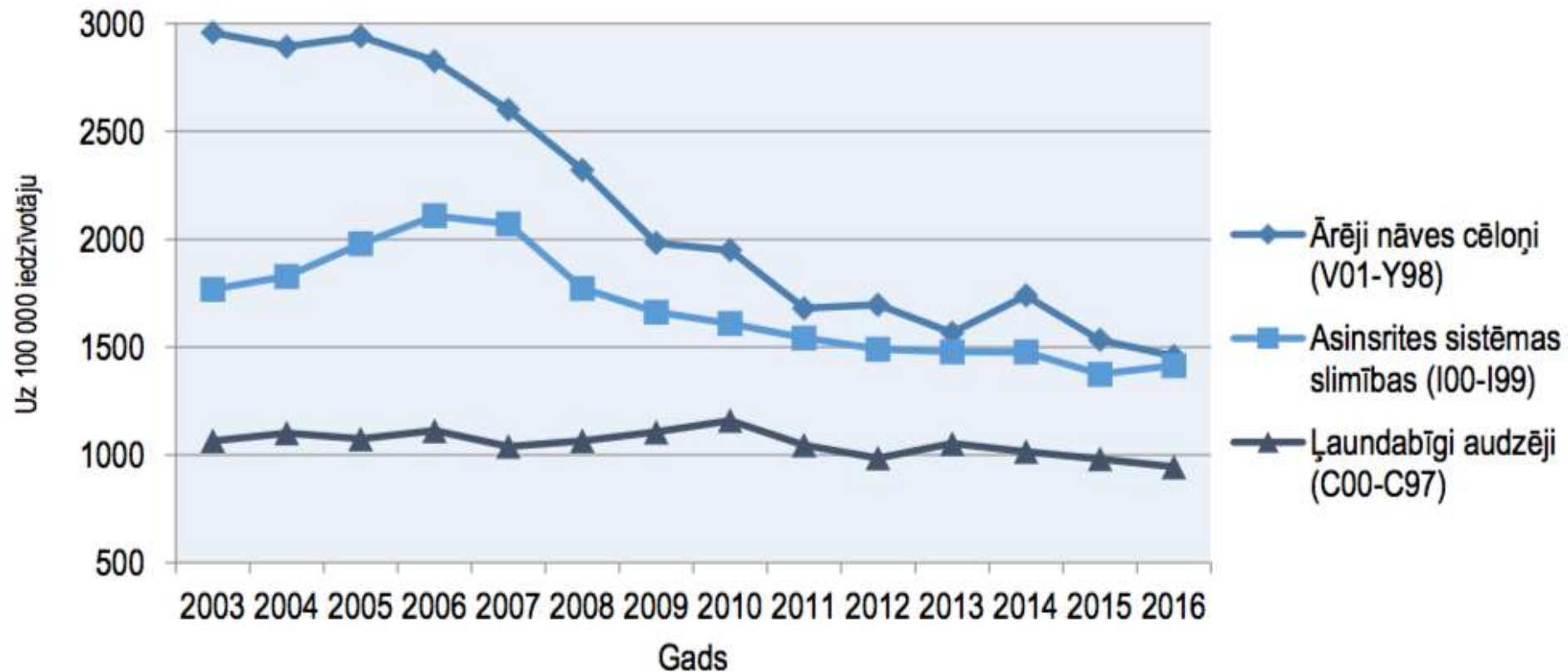
- Pamatcēloņa maiņa uz citu diagnožu grupu ir 79 gadījumos jeb **13%** no visām analizētajām apliecībām



Potenciāli zaudētie mūža gadi Latvijā 2003-2016



Potenciāli zaudētie mūža gadi (līdz 64 gadu vecumam)
Galveno nāves cēloņu grupās 2003.-2016.g. uz 10000 iedzīvotāju

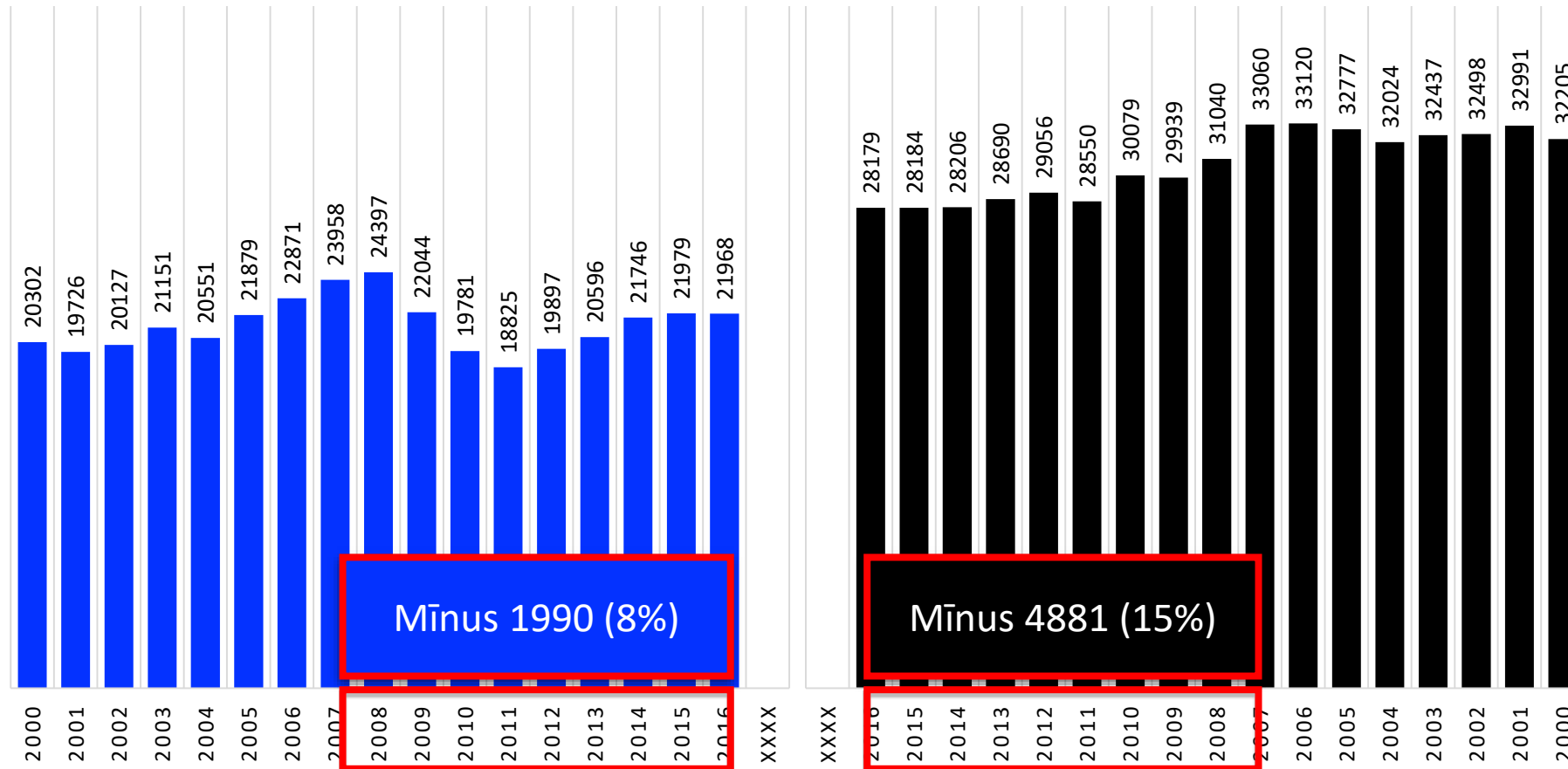


Demogrāfiskais stāvoklis Latvijā 2000-2016



Dzimušo skaits*

Mirušo skaits

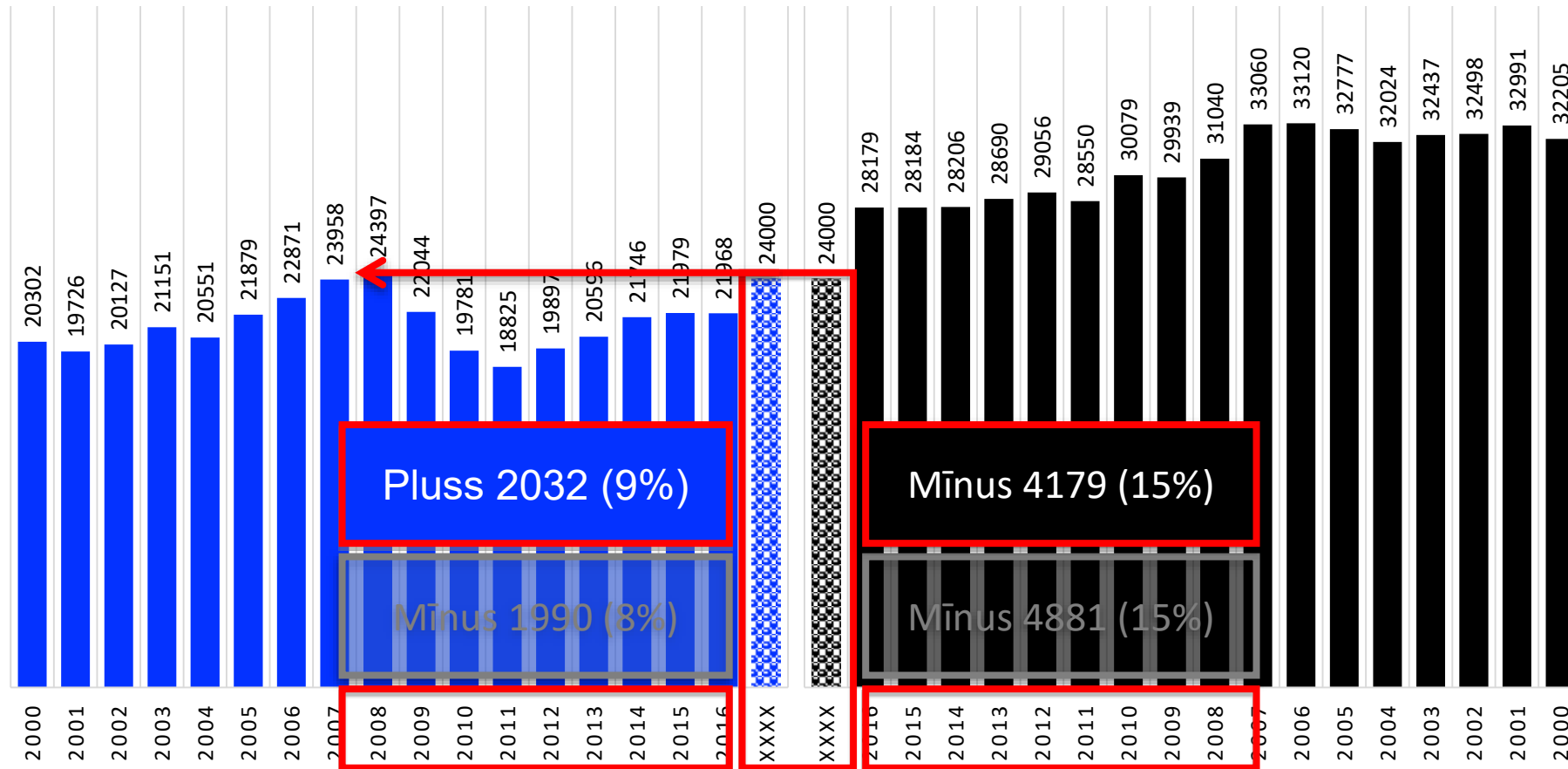


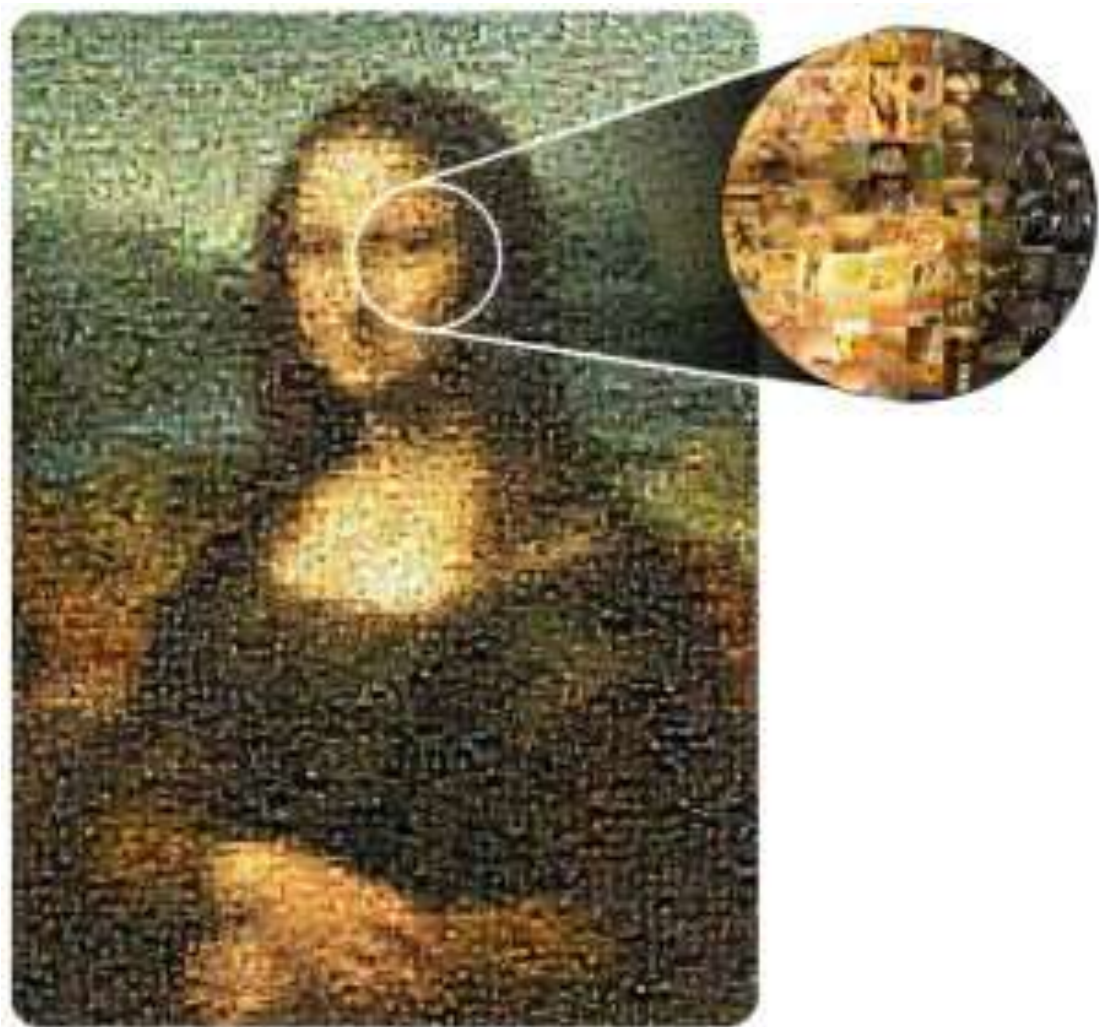
Demogrāfiskais stāvoklis Latvijā 2000-2016



Dzimušo skaits*

Mirušo skaits









Veselības aprūpe gadsimtu gaitā



XIX gs. līdz 1895.g.

Rūpīga pacienāta izjautāšana (anamnēze); Vērīga pacienāta novērošana;
Lietpratīga fizikāla izmeklēšana; Domāšana analogijās

Vācu fiziķis **Vilhelms Konrāds Rentgens** 1895. gadā atklāja elektromagnētiskās radiācijas veidu veidu – rentgenstarus (Nobela prēmija fizikā, 1901)



«Hippocrates examining a child»
by Robert Thom



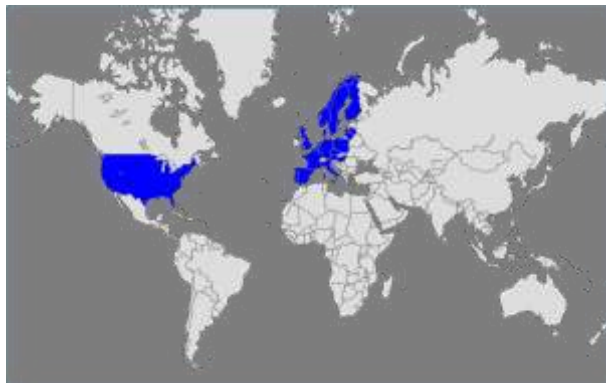
«The Doctor»
by Sir Samuel Luke Fildes



SYNTAX pētījums



3075 pacienti 85 centros 17 valstīs (2005-2007.g. iekļaušana)



62 ES centri + 23 ASV

Sirds komanda (ķirurgs & inv. kardiologs)

Derīgs abām metodēm

Derīgs tikai vienai metodei

Stratifikācija:
LM un Diabēts

Randomizētā grupa
N=1800

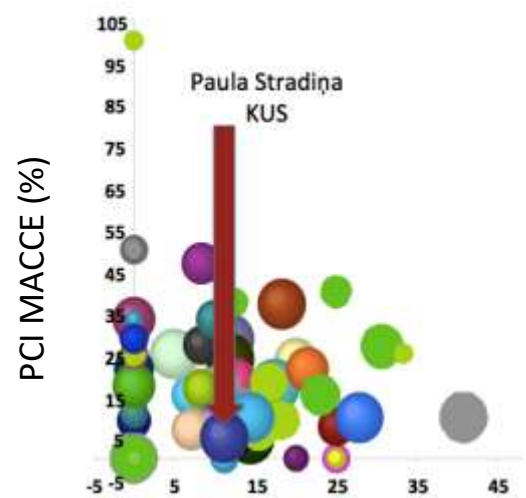
Reģistri
N=1275

KAŠ n=897		vs	TAXUS* n=903	
3AS 66.3%	LM 33.7%		3AS 65.4%	LM 34.6%

KAŠ n=1077	PCI n=198
---------------	--------------

*TAXUS Express: 1. paaudzes DES

MACCE:
Nelebvēlīgi kardiovaskulāri un cerebrovaskulāri notikumi



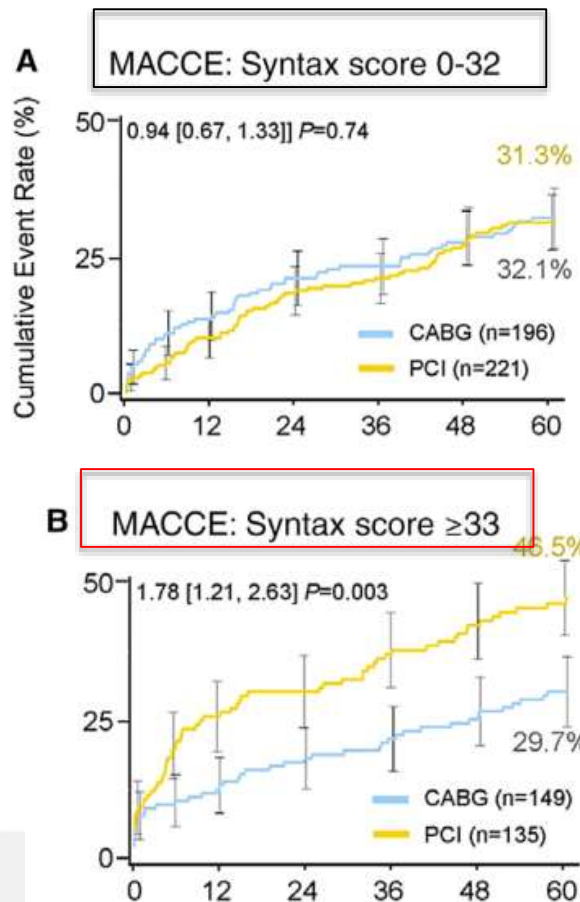
KAŠ MACCE (%)

SYNTAX: 5 gadu rezultāti

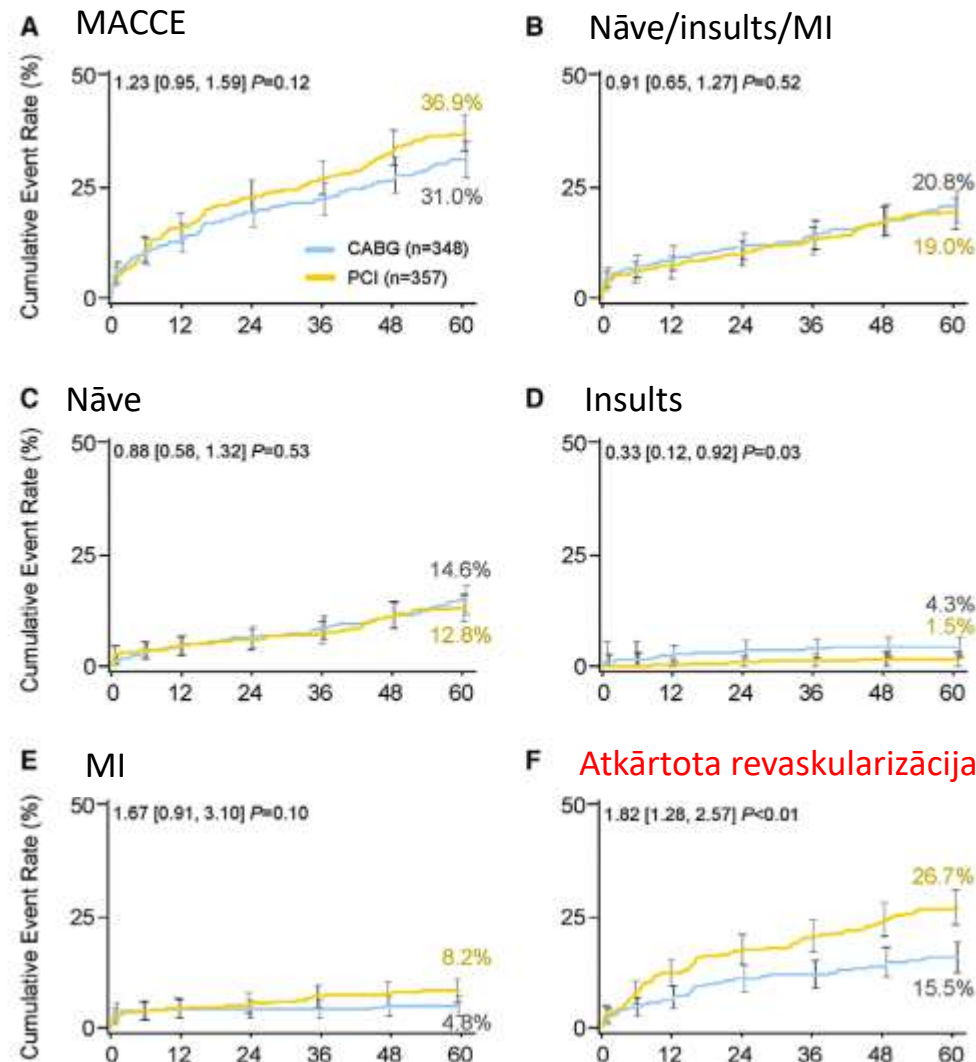
Left Main apakšgrupa



MACCE: Nelebvēlīgi kardiovaskulāri un cerebrovaskulāri notikumi



Left main: kreisās koronārās artērijas kopējais stumbrs

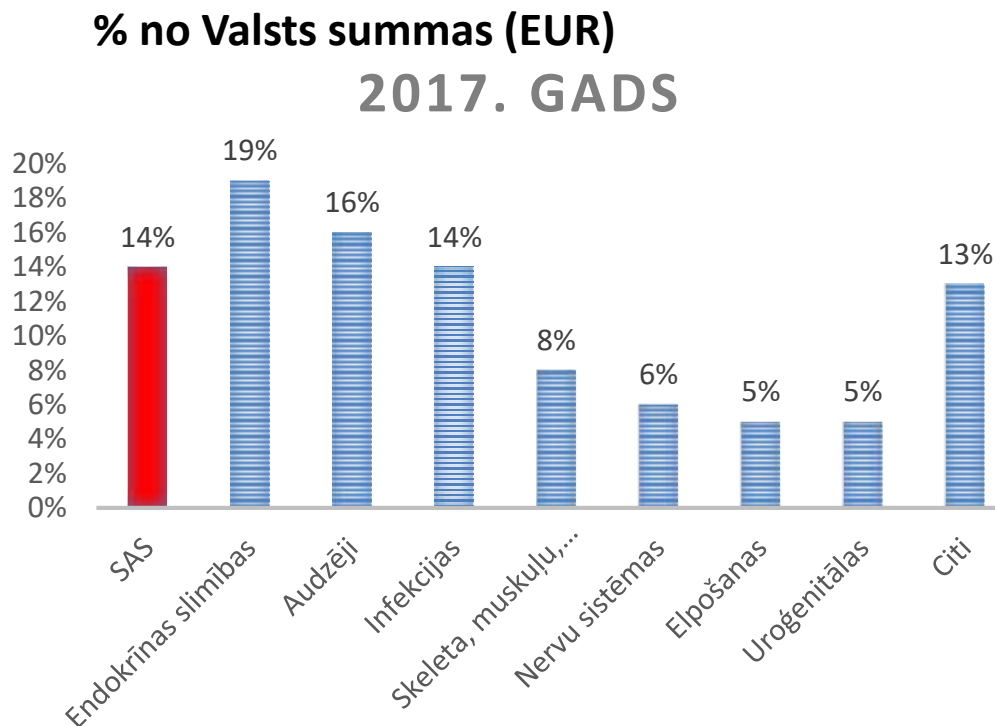


Kompensējamo zāļu sistēmas budžets (2017)

Valsts summas sadalījums (EUR)



Dati par aptiekās atprečotām valsts kompensētām receptēm



Diagnozes grupa/diagnoze	Valsts summa (EUR)
Acu un to palīgorgānu slimības	3517756.55
Ausu un aizauss paugura slimības	43327.69
Asins un asinsrades orgānu slimības un imūnsistēmas traucējumi	3495006.97
Asinsrites sistēmas slimības	20859848.88
Audzēji	23648706.53
Ādas un zemādas audu slimības	489692.13
Elpošanas sistēmas slimības	7869763.5
Endokrīnās, uztures un vielmaiņas slimības	28554319.35
Gremošanas sistēmas slimības	910842.82
Infekcijas un parazitāras slimības	21414905.03
Skeleta, muskuļu un saistaudu slimības	12189803.19
Noteikti perinatālā perioda stāvokļi	1.44
Iedzimtas kroplības, deformācijas un hromosomu anomālijas	245741.77
Nervu sistēmas slimības	9432743.18
Psihiski un uzvedības traucējumi	3640148.96
Faktori, kas ietekmē veselību un saskari ar veselības aprūpes darbiniekiem	6040927.01
Uroģenitālās sistēmas slimības	6879981.59
Ievainojumi, saindēšanās un citas ārējas iedarbes sekas	109528.72
Grūtniecība, dzemdības un pēcdzemdību periods	84391.69
KOPĀ	149427437

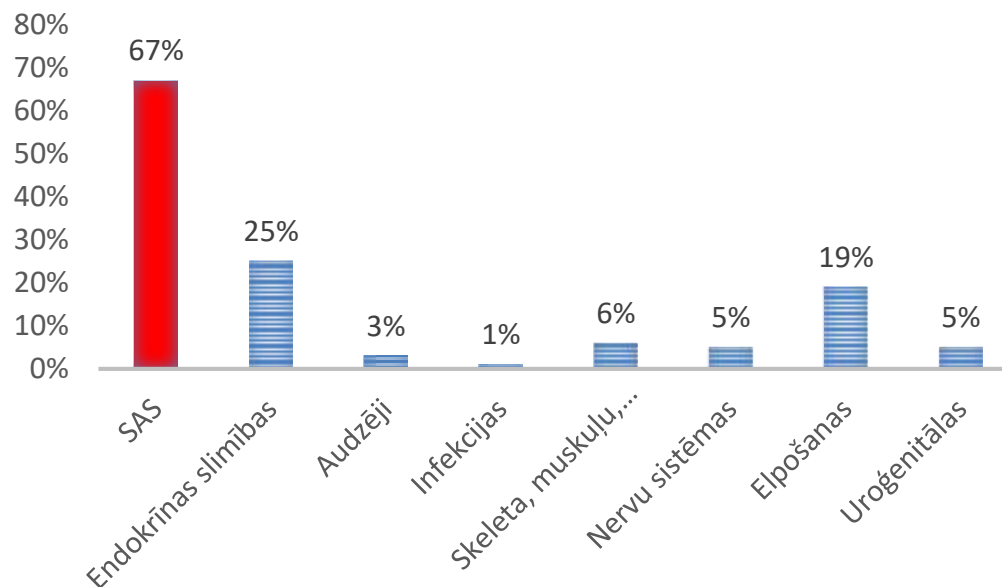
Kompensējamo zāļu sistēmas budžets (2017)

Unikālo pacientu skaita īpatsvars



Dati par aptiekās atprečotām valsts kompensētām receptēm

% no Unikālo pacientu skaita
2017. GADS



Diagnozes grupa/diagnoze	Unikālo pacientu skaits
Acu un to palīgorgānu slimības	64349
Ausu un aizauss paugura slimības	4606
Asins un asinsrades orgānu slimības un imūnsistēmas traucējumi	392
Asinsrites sistēmas slimības	461544
Audzēji	23557
Ādas un zemādas audu slimības	14451
Elpošanas sistēmas slimības	130543
Endokrīnās, uztures un vielmaiņas slimības	169455
Gremošanas sistēmas slimības	9622
Infekcijas un parazitāras slimības	3432
Skeleta, muskuļu un saistaudu slimības	42365
Noteikti perinatālā perioda stāvokļi	1
Iedzimtas kroplības, deformācijas un hromosomu anomālijas	56
Nervu sistēmas slimības	33438
Psihiski un uzvedības traucējumi	31300
Faktori, kas ietekmē veselību un saskari ar veselības aprūpes darbiniekiem	63776
Uroģenitālās sistēmas slimības	35692
Ievainojumi, saindēšanās un citas ārējas iedarbes sekas	844
Grūtniecība, dzemdības un pēcdzemdību periods	962
KOPĀ	685105

Originālās zāles un ģenēriskās zāles?



ciBERCV

Are regulations for generic CV drugs sufficient to guarantee their safety?

Juan Tamargo, MD, PhD, FESC

Department of Pharmacology, School of Medicine,
Universidad Complutense, Madrid

ESC Congress
Munich 2018

Do you think that we are all equal?

Do we all have the same purity, efficacy and safety?



ESC Congress
Munich 2018

Bioekvivalences loma



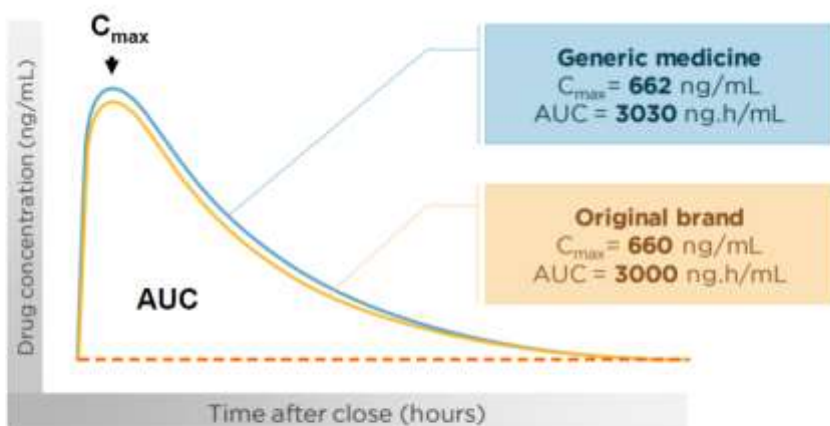
Ģenēriskām zālēm jābūt bioekivalentām oriģinālām zālēm



Bet! Divas ģenēriskās zāles, esot bioekivalentas vienam oriģinālpreparātam, var nebūt bioekivalentas savā starpā

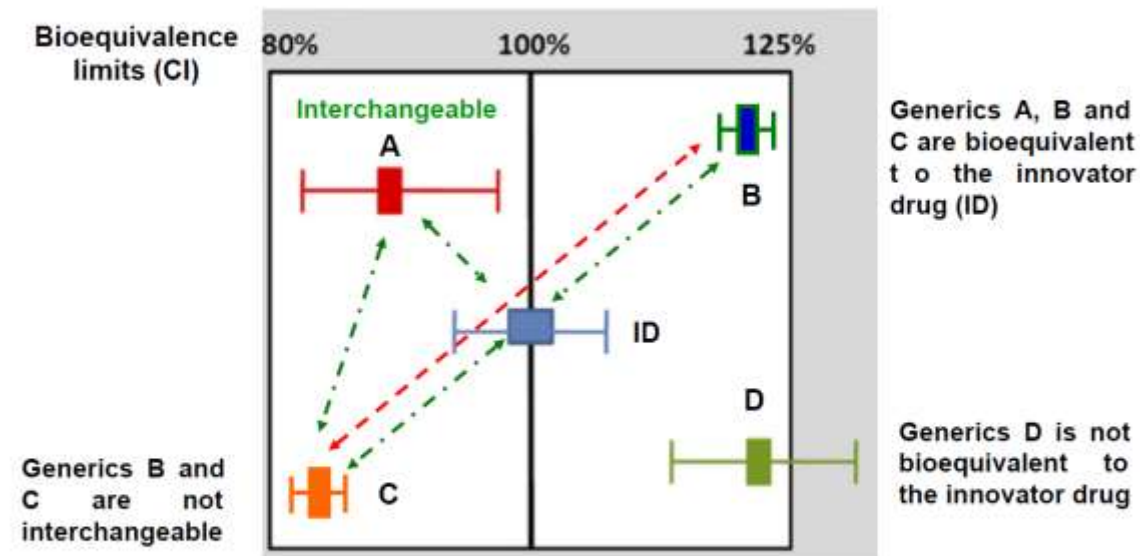
Bioequivalence - definition

- EMA/FDA: "bioequivalent drug products are those that show no significant difference in the rate and extent of absorption of the therapeutic ingredient"
- Defined by the area under the blood concentration versus time curve (AUC) and maximum concentration of a drug (C_{max})



- This type of PK data is typically "not published in the peer-reviewed literature, nor is it usually available for public inspection"

Two GDs that are bioequivalent to the BD may not be BE to each other, which might cause additional problems



- There are almost no comparative studies of bioequivalence between GDs
- Nevertheless, we frequently switch from a BD to aGD or between GDs



Vai svarīga tikai bioekvivalence?

Bioekvivalences pētījumi:

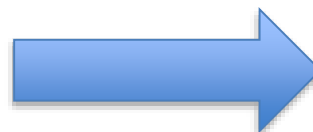
- homogēna populācija,
- jauni cilvēki (vīrieši),
- veseli cilvēki,
- bez blakus slimībām,
- lieto preparātu īslaicīgi,
- nelieto citas zāles

Ikdienas klīniskā prakse:

- heterogēna populācija,
- vecāki cilvēki,
- pacienti,
- ar blakus slimībām,
- ilgtermiņa lietošana,
- aknu un nieru funkcija dažāda,
- lieto vairākus medikamentus



**Zāles neizraksta veseliem pacientiem!
Vai ģenēriskās zāles salīdzina arī reālās dzīves populācijā pacientiem ar blakus slimībām?
Bioekvivalence ne vienmēr nozīmē ārstniecisku ekvivalenci (atšķirīga asu akumulācija, aktīvie metabolīti, neaktīvās sastāvdaļas)**



Neaktīvās sastāvdaļas – iespējamās alergiskas un nevēlamas reakcijas

The “inactive” ingredients (excipients)

- The GDs present other components that “can be **different** (in nature and quality)”
 - Binders (xylitol, sorbitol or maltitol), Diluents (cellulose, gelatin, calcium phosphate), Disintegrants, Lubricants (talc or silica, steroidal fats), Coaters (cellulose), Sweeteners, Flavorings, Dyes, Preservatives
- They can produce “different” allergic or undesirable reactions
 - **American Heart Association** - “Some additives traditionally thought to be inert, such as alcohol sugars, bisulfites, cyclodextrans, and polysorbate-80, may alter a drug’s dissolution, thereby impacting its bioavailability”
 - *The FDA does not (and can not) closely monitor the myriad factors that influence the safety and efficacy of a drug (Schilling MS. NYU Stern School of Business, 23 Jun 2015)*

FDA un EMA ziņojumi atsevišķu ģenērisko zāļu drošību

Recent evidence against the FDA and EMA “dogma”

- 1/23/2015: EMA recommended suspension of several medicines for which authorization for sale in the EU was primarily based on BE studies conducted at GVK Biosciences, India, for 700 pharmaceutical forms. EMA found data manipulations of ECG during BE studies over a period of at least 5 years
- 4/8/2015 - GVK Biosciences' site in Hyderabad, India
 - Amlodipine, atorvastatin, candesartan, clopidogrel, nebivolol, repaglinide, irbesartan, valsartan, valsartan/HCTZ, irbesartan/HCTZ, Trimetazidine metformin (30 EU countries)
- 22/07/2016 – Semler Research Centre Private Ltd, Bangalore, India
 - Irbesartan/HCTZ, rosuvastatin (20 EU countries)
- 24/03/2017 - EMA recommends suspension of ≥300 drugs due to unreliable studies from Micro Therapeutic Research Labs, India
 - Glliclazide, metformin, paracetamol, irbesartan, naproxen, amlodipine/valsartan, perindopril/indapamide (26 countries)
- 5/5/2018 – 30 pages of Valsartan formulation contaminated with NMDA (N-nitrosodimethylamine, an impurity), a carcinogen, Zhejiang Huadai Pharmaceuticals, Linhai, China.

Recent warning Letters of the FDA

- August 17 - Manufacturer's Phoenix, AZ (USA), facility that revealed cleaning and maintenance deficiencies and failure to test products and ingredients for conformance
- August 14/17 – Apotex Research (India) for adulterated finished drug products
- August 17 – Chinese API maker in Yicheng City, Hubei, for repeat violations including a lack of validation studies and adequate API analysis.
- August 14 - Hanlim Pharm in Korea for multiple failures to follow procedures for preventing product contamination
- August 13 - Zhejiang Huahai (China) discovered that an impurity and possible human carcinogen, N-nitrosodimethylamine (NDMA), contaminated the API (Vasartan)
- August 9 – Teva supplier Celtrion in Incheon City, South Korea, was hit again by the FDA for violations
- August 9 - Zhuhai United Laboratories, China, due to CGMP deviations
- August 7 - Drugmaker Milbar Laboratories (USA) for quality deficiencies and failure to investigate out-of-specification batches
- August 6 - The FDA slapped three drug manufacturers — including two Chinese firms — for a wide range of issues at the facilities, such as adulterated products and the lack of a quality unit
- August 2-3 - Akorn (USA) for failing to properly safeguard against microbiological contamination and to monitor conditions in aseptic processing areas.

Secinājumi:

- Šaubas par atsevišķu ģenērisko zāļu drošību un efektivitāti pastāv
- Zāļu efektivitātei un drošībai jābūt svarīgākai kā izmaksām
- Nekas nav dārgāks kā ārstēšanas kļūdas novēršana

Ko varam darīt?

- Ziņošana par blakusparādībām, neefektivitāti
- Ģenērisko medikamentu ražotāju rūpīga kontrole, t.sk., biežākas inspekcijas, bioekvivalences datu publiskošana un atkārtošana, mainot ģenērisko zāļu papildvielas utt

Reziduālā riska korekcijas iespējas jau tuvākā nākotnē

ZBL

PCSK9 inhibitori (*Evolocumab*, cilvēka monoklonāla anti-PCSK9, FOURIER pētījums)

- ZBL redukcija par 59% (kombinācijā ar statīniem);
- Kopējo notikumu redukcija 15%, mirstību neietekmēja

14000 \$ gadā

ZBL

CETP inhibitori (*Anacetrapib*, HPS 3/TIMI 55 REVEAL pētījums)

- ZBL redukcija par 17-41% (kombinācijā ar statīniem);
- Kopējo notikumu redukcija 9%, mirstību neietekmēja

Cena nav zināma

Iekaisums

Anti-cilvēka interleikīna 1 β anti-IL-1 β (Canakinumab, cilvēka monoklonāla anti-IL-1 β , CANTOS pētījums)

- ZBL neietekmē, bet mazina iekaisuma biomarķieri CRP par 39%
- Kopējo notikumu redukcija 15%
- Kopējo mirstību neietekmē, bet mazina mirstību no audzējiem par 51%

140000 Eur par 1 devu

Tromboze

Xa faktora inhibitors (*Rivaroxaban*, COMPAS pētījums)

- Košejo notikumu redukcija 24%
- Mirstības redukcija 18%

LV ~ 70Eur N28, kompensēts insultu profilaksē augsta riska pacientiem