

На правах рукописи

АРУТЮНЯН ГОАР КИМОВНА

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СТЕНТИРОВАНИЯ НЕЗАЩИЩЕННОГО СТВОЛА
ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ФОРМОЙ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ
ТИПОВ СТЕНТОВ С АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫМ ПОКРЫТИЕМ**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

МОСКВА 2019 г.

Работа выполнена в отделе рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Доктор медицинских наук

Меркулов Евгений Владимирович

Доктор медицинских наук

Проваторов Сергей Ильич

Официальные оппоненты:

Абугов Сергей Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом рентгенохирургии и аритмологии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Глезер Мария Генриховна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный кардиолог Министерства здравоохранения Московской области

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится _____ 2019 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России по адресу: 121552, Москва, ул.3-я Черепковская, д. 15а.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России и на сайте <http://cardioweb.ru>.

Автореферат разослан ____ 2019 г

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Ускач Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА) встречается у 4-6% пациентов, которым выполняется коронароангиография, и у 30% пациентов, направленных на операцию коронарного шунтирования (КШ) [Меркулов Е.В. и соавт., 2014]. До 2001 года стентирование незащищенного ствола ЛКА было допустимо только в исключительных случаях, однако появление стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием значительно расширило показания для эндоваскулярного лечения пациентов с поражением ствола ЛКА. Результаты рандомизированных исследований (LE MANS, SYNTAX, PRECOMBAT) продемонстрировали значимое снижение частоты рестенозов при использовании стентов с лекарственным покрытием по сравнению с голометаллическими стентами [Ahn J.M. et al, 2017]. В 2009 году на основании проведенных исследований в Американских [American College of Cardiology Foundation/American Heart Association, 2009] рекомендациях по чрескожным коронарным вмешательствам стентирование незащищенного ствола ЛКА было отнесено в класс IIb с доказательностью В. Однако частота рестенозов стента, и, соответственно, повторной реваскуляризации, оставалась достаточно высокой по сравнению с КШ. Позднее в литературе стали появляться сообщения о поздних тромбозах стентов с лекарственным покрытием. Высокий риск позднего тромбоза определялся неполной эндотелизацией стента и воспалительными реакциями сосудистой стенки, обусловленными наличием на стенте полимера, обеспечивающего выделение лекарственного вещества [Левицкий И.В. и соавт, 2011].

Следующим этапом в развитии стентирования стало появление стентов с лекарственным покрытием второго поколения. Одной из особенностей этих стентов стало наличие нового многокомпонентного полимера, которое обеспечивает высокую биосовместимость и длительное выделение лекарственного препарата, что обеспечило меньшую частоту неблагоприятных исходов [Bangalore S. et al, 2012]. Использование этих стентов приводило к значимому снижению частоты ранних и поздних тромбозов стентов, а также частоты повторных реваскуляризаций [Casasse S. et al., 2015]. В 2014 году эксперты Европейского общества кардиологов отнесли стентирование незащищенного ствола ЛКА у пациентов низкого риска (SYNTAX<22) к классу I с уровнем доказательности В [European Society of Cardiology, 2014]. Следующим этапом в развитии эндоваскулярного лечения незащищенного ствола ЛКА стало появление стентов с биорастворимым полимерным покрытием. Предполагается, что использование таких стентов будет приводить к еще большему снижению частоты рестеноза и тромбоза стентов. Применение стентов с биорастворимым лекарственным полимером у пациентов с поражением ствола ЛКА

представлено лишь в единичных исследованиях [Lemmert M.E. et al., 2017].

Как отмечалось ранее, основной угрозой после стентирования ствола левой коронарной артерии является возникновение тромбоза стентированного участка, поскольку в данных обстоятельствах наиболее вероятным клиническим проявлением будет не развитие инфаркта миокарда, а смерть пациента. В настоящее время не существует отдельных рекомендаций по длительности двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) для пациентов, перенесших стентирование ствола ЛКА; стандартной схемой для пациентов, перенесших стентирование, остается прием комбинации клопидогрела/тикагрелора и ацетилсалициловой кислоты в течение 12 месяцев. В то же время новые генерации стентов с биоразтворимым полимерным покрытием в соответствии с рекомендациями производителя позволяют сократить длительность двойной антиагрегантной терапии до 4 месяцев [Danzi G.B. et al, 2012]. Таким образом, имеются предпосылки для проведения исследования с целью оценки частоты отдаленных осложнений после плановой имплантации различных типов коронарных стентов с антипролиферативным покрытием в незащищенный ствол ЛКА.

Цель исследования

Оценить отдаленные результаты стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии при использовании коронарных стентов с различными типами покрытий.

Задачи исследования

1. Оценить прогноз и частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, повторная реваскуляризация целевого сегмента, тромбоз стента) в отдаленные сроки (3 года) после планового стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии с использованием стентов первого поколения по сравнению со стентами второго и третьего поколения с антипролиферативным лекарственным покрытием.
2. Оценить прогноз и частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, повторная реваскуляризация целевого сегмента, тромбоз стента) в отдаленные сроки (3 года) после планового стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии с использованием стентов третьего поколения с биоразтворимым полимерным покрытием по сравнению со стентами второго поколения с антипролиферативным лекарственным покрытием.
3. Оценить зависимость между частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, повторная реваскуляризация целевого сегмента, тромбоз стента) и тяжестью

поражения коронарного русла по шкале SYNTAX в отдаленные сроки (3 года) после планового стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии.

4. Проанализировать факторы, влияющие на отдаленные результаты стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии с использованием различных типов стентов с антипролиферативным покрытием.

Научная новизна

Современные рекомендации, посвященные стентированию незащищенного ствола ЛКА, основаны на результатах исследований, в которых использовались стенты первого поколения с лекарственным покрытием. До настоящего времени результаты исследований с использованием стентов второго поколения у пациентов с поражением незащищенного ствола ЛКА противоречивы. В то же время уделялось недостаточное внимание влиянию технических аспектов стентирования незащищенного ствола ЛКА на отдаленный прогноз вмешательства. Использование стентов третьего поколения с биоразтворимым полимерным покрытием у пациентов с поражением ствола ЛКА в настоящее время представлены единичными наблюдениями.

Теоретическая и практическая значимость

Проведен анализ отдаленных (3 года) результатов стентирования незащищенного ствола ЛКА стентами последнего поколения с биоразтворимым полимерным покрытием на фоне сокращенной длительности двойной антиагрегантной терапии. Изучена эволюция техники стентирования незащищенного ствола ЛКА, проведен анализ частоты неблагоприятных событий в зависимости от тяжести анатомического поражения коронарного русла при использовании стентов последнего поколения. На основании анализа трехлетнего прогноза уточнены факторы риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с незащищенным поражением ствола ЛКА вне зависимости от типа используемого стента.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при стентировании незащищенного ствола ЛКА с использованием стентов третьего поколения (с биоразтворимым полимерным покрытием) сопоставима с частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при использовании стентов второго поколения в отдаленном периоде (3 года).
2. Частота тромбозов стента в отдаленном периоде (3 года) у пациентов после стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии с использованием стентов третьего поколения (с биоразтворимым полимерным покрытием) на фоне сокращенной длительности двойной антиагрегантной терапии сопоставима с

частотой тромбозов стентов второго поколения на фоне стандартного режима двойной антиагрегантной терапии.

3. Ангиографическими факторами, достоверно влияющими на отдаленный прогноз (3 года) стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии, являются отсутствие постдилатации стента, бифуркационное стентирование, высокий риск по шкале Syntax (>33 баллов) и использование стентов первого поколения с антипролиферативным покрытием.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Личное участие соискателя в разработке проблемы

Автором лично проводился сбор и анализ литературы по теме исследования, обработка и анализ результатов коронароангиографий, выполнение стентирования ствола левой коронарной артерии, составление общей базы данных, статистическая обработка полученных результатов, написание всех разделов диссертации, подготовка печатных работ и устных сообщений.

Апробация результатов

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научной межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России 7 февраля 2019 года (протокол № 57). Диссертация рекомендована к защите.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ, 2 главы в монографии, 6 тезисов.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Российском национальном конгрессе кардиологов 2018 года (Москва, 2018); XI Всероссийском форуме «Вопросы неотложной кардиологии-2018» (Москва, 2018); Европейском конгрессе по чрескожным коронарным вмешательствам EuroPCR 2018 (Париж, 2018).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 130 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Диссертация содержит 26 таблиц и 22 рисунка.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 282 пациента с незащищенным поражением ствола ЛКА, которым выполнялось стентирование в отделе рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России в период с 2004 по 2016 годы.

В когорте пациентов в зависимости от сроков стентирования и типа используемого стента были выделены две группы: проспективная и ретроспективная. В ретроспективную группу (группа I, n=100) для анализа были включены пациенты после стентирования незащищенного поражения ствола ЛКА стентами первого поколения с антипролиферативным покрытием (Cypher, Cordis (n=48), Taxus, Boston Scientific (n=52)). Вмешательство у этих пациентов выполнялось в период с 2004 по 2009 годы. В группы II (n=101) и III (n=81) набор пациентов осуществлялся проспективно. В группу II (n=101) вошли пациенты после имплантации стентов второго поколения с антипролиферативным покрытием (Promus, Boston Scientific (n=48), Xience, Abbott (n=53)). Пациентам группы III (n=81) были имплантированы стенты с биоразлагаемым полимерным покрытием (Synergy, Boston Scientific).

Исходные клинико-anamnestические и ангиографические данные в группе I собирались на основании выписных эпикризов и записей коронарографий и стентирований незащищенного ствола ЛКА. В группах II и III после стандартного клинического обследования всем пациентам выполнялась коронароангиография (КАГ). Гемодинамически значимым считали поражение ствола ЛКА при наличии стеноза $\geq 50\%$. При степени стеноза ствола ЛКА от 50% до 90% пациентам выполнялась проба с дозированной физической нагрузкой или измерение ФРК. Степень стеноза ствола ЛКА более 90% считалась абсолютным показанием к проведению реваскуляризации (рисунок 1).

После проведения КАГ проводилась оценка тяжести поражения анатомического русла по шкале Syntax [Park D.W. et al., 2010]. Все пациенты находились на стандартной двойной антиагрегантной терапии до и после вмешательства (ацетилсалициловая кислота в дозе 75-150 мг в сутки и клопидогрел в дозе 75 мг в сутки). Пациенты групп I и II получали клопидогрел в течение 12 месяцев, пациенты группы III – в течение 4 месяцев. Неблагоприятные события регистрировали во время госпитализации, а также через 12, 24 и 36 месяцев после госпитализации. С пациентами и их родственниками осуществлялся телефонный контакт. В случае неблагоприятных сердечно-сосудистых событий собиралась информация о госпитализациях, выполненных коронарографиях и патологоанатомической экспертизе. Среднее время наблюдения составило 34,6 месяцев (от 1 до 36 месяцев).

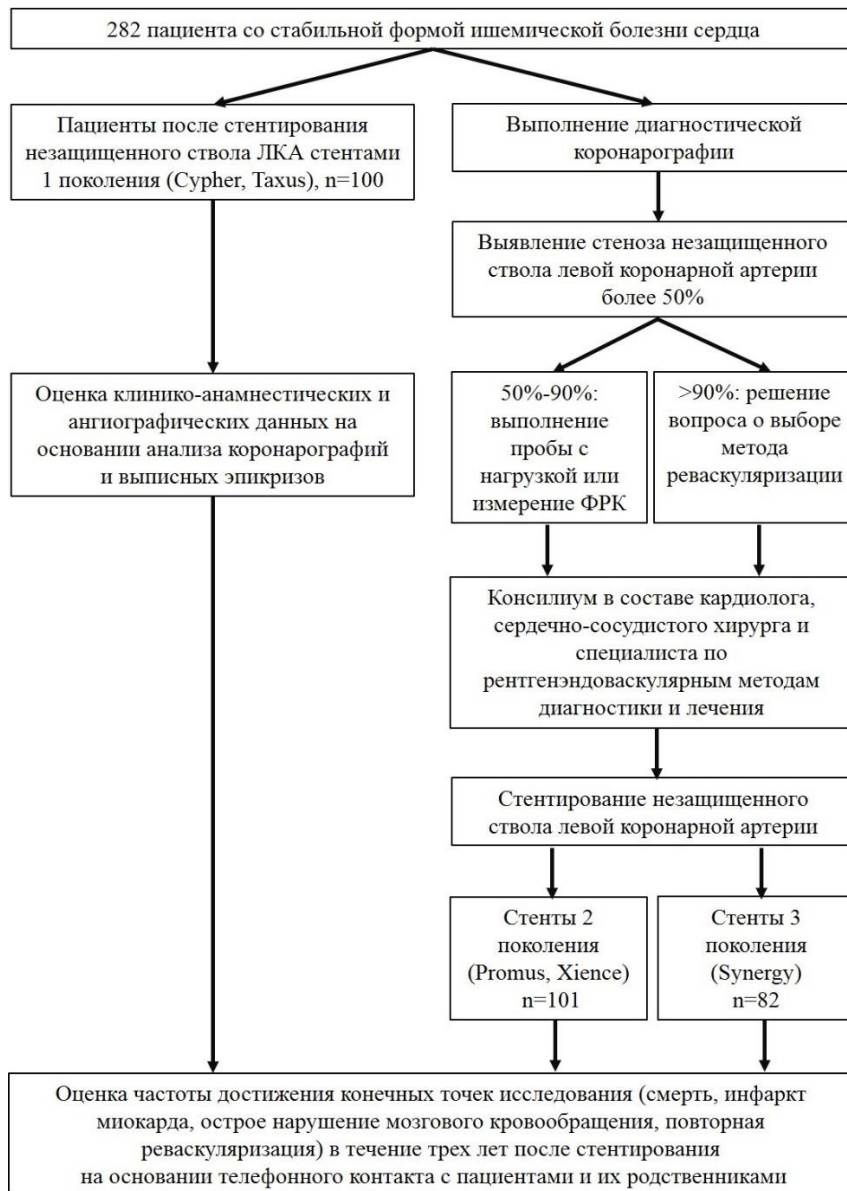


Рисунок 1. Схема исследования.

Первичные конечные точки исследования:

1. Смерть от любых причин.
2. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НСС) (кардиальная смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, повторная реваскуляризация целевого сегмента) в отдаленный период (3 года)

Вторичные конечные точки исследования:

1. Общая частота повторных реваскуляризаций;
2. Общая частота тромбоза стента;
3. Общая частота кровотечений.

Дополнительно в исследовании оценивалась зависимость между тяжестью анатомического поражения коронарного русла по шкале Syntax и отдаленными результатами стентирования незащищенного ствола ЛКА.

Рестеноз стента в стволе ЛКА, потребовавший повторной реваскуляризации целевого сегмента, подтверждался на основании контрольной коронарографии у пациентов с возвратом клиники стенокардии. Гемодинамически значимым считался рестеноз стента в стволе ЛКА более 90%, или от 50% до 90% при доказанной ишемии миокарда по результатам пробы с дозированной нагрузкой или ФРК $<0,8$.

Тромбоз стента определялся согласно критериям и классификации Академического консорциума (Academic Research Consortium) [Holmes D.R. et al., 2010]. По времени наступления тромбоза выделялся ранний тромбоз (0 – 30 дней после имплантации стента), поздний тромбоз (>30 дней – 1 год после имплантации стента) и очень поздний тромбоз (>1 года после имплантации стента). Тромбоз стента считался определенным при наличии его ангиографического или патологического подтверждения. К вероятному тромбозу относили все случаи необъясненной смерти в первые 30 дней, а также любой инфаркт миокарда, связанный с ишемией в территории имплантированного стента без ангиографического подтверждения тромбоза стента и в отсутствие любой другой явной причины. Заключение о возможном тромбозе стента производилось в случае любой необъясненной смерти позже 30 дней после стентирования и до конца исследования.

Инфаркт миокарда устанавливался на основании повышения уровня кардиоспецифических биомаркеров (предпочтительно сердечного тропонина) по крайней мере на 1 значение выше 99-го перцентиля верхних референсных значений после выполнения эндоваскулярного вмешательства и при наличии как минимум одного из следующих признаков: клинические симптомы ишемии; новые значительные изменения сегмента ST–T или новая блокада левой ножки пучка Гиса; визуализация новых очагов нежизнеспособного миокарда или появление новых зон его нарушенной сократимости [European Society of Cardiology, 2018].

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты со стабильной формой ишемической болезни сердца после стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии с использованием стентов первого поколения с лекарственным покрытием
2. Пациенты со стабильной формой ишемической болезни сердца и стенозом незащищенного ствола ЛКА более 50% при наличии доказанной ишемии миокарда по результатам пробы с дозированной нагрузкой и/или при значении ФРК $<0,8$ при отказе от операции коронарного шунтирования, невозможности проведения хирургической реваскуляризации по объективным причинам и при коронарном поражении с низким риском по шкале SYNTAX (≤ 22)
3. Согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения в исследование:

1. Пациенты с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (28 дней).
2. Тяжелые сопутствующие заболевания, самостоятельно влияющие на прогноз (злокачественные новообразования, сердечная недостаточность IV функционального класса, хроническая болезнь почек >3б стадии, имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, тяжелые жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма).

Ангиографические методы исследования

Коронарная ангиография (КАГ) проводилась на ангиографических установках «Allura Xper FD» (Philips, Германия), «Axiom Artis» (Siemens, Германия). После стандартной премедикации и обеспечения радиального или феморального артериального доступа по технике Seldinger, пациентам проводилась КАГ с использованием диагностических катетеров 6F различной модификации (Boston Scientific). При визуальном анализе коронарограмм оценивали коронарные артерии и их основные ветви, определяли тип кровоснабжения и анатомические особенности строения коронарного русла. Каждый сегмент коронарного русла оценивался на предмет наличия или отсутствия стеноза, а также его степени. Степень поражения сосудистого русла определяли с использованием программного обеспечения QCA (Quantitative Coronary Analysis). После полного визуального анализа для каждого пациента проводилась оценка тяжести анатомического поражения коронарного русла по шкале Syntax.

Метод проведения транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики со стентированием

Эндоваскулярное вмешательство проводилось стандартным методом. После катетеризации левой коронарной артерии с использованием направляющих катетеров Judkins, Amplatz или CLS 6F – 7F, в дистальный сегмент основной артерии (ПНА при правом типе коронарного кровотока, ОА при выраженном левом типе коронарного кровотока) за место стеноза проводился коронарный проводник. В случае хронической окклюзии коронарной артерии осуществлялась её реканализация с использованием различных типов интракоронарных проводников. При бифуркационном поражении ствола ЛКА второй интракоронарный проводник проводился в дистальную треть боковой ветви (ОА при правом типе коронарного кровотока, ПНА при выраженном левом типе коронарного кровотока). Подготовка места поражения осуществлялась с помощью преддилатации баллонными катетерами различных диаметров. В случае неэффективности преддилатации, при выраженном кальцинозе коронарных артерий, выполнялась ротационная атерэктомия поражения. После преддилатации стеноза выполнялась имплантация стента. Диаметр стента

подбирался по исходной КАГ или после баллонной преддилатации в соотношении 1:1 к должному диаметру пораженного сегмента. Использовались стенты длиной от 8 до 48 мм, диаметром от 3,0 до 4,5 мм. Стент имплантировался одной дилатацией под давлением 8 – 20 атмосфер в течение 30 секунд. Далее для оптимизации результатов стентирования (при бифуркационном стентировании ствола ЛКА) выполнялось одновременное раздувание баллонов в основной и боковой ветви (ствол ЛКА-ПНА-ОА) («kissing»-баллонирование). При необходимости, для полного расправления стента с достижением максимального прилегания к сосудистой стенке, выполнялась постдилатация стента с использованием некомплаентных баллонных катетеров давлением до 26 атмосфер. Контрольная КАГ проводилась в двух ортогональных проекциях.

Статистический анализ

Для статистической обработки результатов был использован статистический пакет PASW Statistics v. 18 for Windows. Для оценки достоверности межгрупповых различий по количественным показателям применяли критерий Краскела-Уоллиса. Для оценки значимости различий частот событий между группами использовали критерий Хи-квадрат (χ^2). Построение кривых выживаемости выполнено с помощью метода Каплан-Мейера и их сравнение проведено с использованием логарифмического рангового критерия. Для определения отношений частоты исходов среди исследуемых было определено отношение шансов с использованием метода бинарной логистической регрессии. Для каждой из проверяемых гипотез статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристики пациентов

Исходные клинико-anamnestические и ангиографические характеристики были сопоставимы между группами. Группы были однородны по возрасту, полу и частоте сопутствующих заболеваний (инфаркт миокарда в анамнезе, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ХОБЛ, ОНМК в анамнезе). Пациенты в группах сравнения по тяжести анатомического поражения коронарного русла также были сопоставимы по основным характеристикам. Частота осложнений вмешательства была сопоставима между группами.

Стентирование незащищенного ствола левой коронарной артерии в группе I с использованием стентов первого поколения выполнялась в период с 2004 по 2009 годы, в связи с чем технические аспекты стентирования в этой группе отличались от таковых в проспективных группах II и III с использованием стентов второго и третьего поколения (таблица 1).

Особенности выполненного вмешательства в группах (n=282)

| | Пациенты, включенные в исследование (n=282) | | | | | P |
|----------------------------|---|-----------------|----------------------|-------------------|----------------------|---------|
| | Группа I | | Группа II | | Группа III | |
| | Cypher (n=48) | Taxus (n=52) | Promus (n=48) | Xiience (n=53) | Synergy (n=81) | |
| Радиальный доступ | 12 (12,0%) | | 100 (99,0%) | | 81 (100,0%) | <0,0001 |
| “Kissing”-баллонирование | 40 (40,0%) | | 86 (85,1%) | | 67 (82,7%) | <0,0001 |
| Постдилатация стента | 35 (35,0%) | | 83 (82,2%) | | 76 (93,8%) | <0,0001 |
| Средняя длина стента, мм | 17,4 [15,9; 18,8] | | 22,6 [21,2; 24,1] | | 24,4 [22,2; 26,5] | <0,0001 |
| Средний диаметр стента, мм | 3,8 [3,7; 3,9] | | 3,8 [3,8; 3,9] | | 3,9 [3,9; 4,0] | 0,0025 |

Оценка прогноза и частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленные сроки (3 года) после планового стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии с использованием стентов первого поколения по сравнению со стентами второго и третьего поколения с антипролиферативным покрытием

За время наблюдения (3 года) в проспективной группе (пациенты после стентирования незащищенного ствола ЛКА с использованием стентов второго и третьего поколения) зарегистрировано 14 неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (7,6%). Общая частота смерти составила 3,8% (7 пациентов). У 1 пациента причиной смерти стало ОНМК по ишемическому типу, 3 пациента умерли внезапно, 1 пациент умер от декомпенсации сердечной недостаточности, у 3 пациентов развился фатальный ИМ (1,6%). Общая частота повторной реваскуляризации составила 9,8% (18 пациентов). Реваскуляризация целевого сегмента проводилась в 5 случаях (2,7%). Общая частота тромбоза стента составила 1,6% (3 пациента). В 2 случаях подтвержденный по результатам вскрытия подострый тромбоз стента в стволе ЛКА возник на фоне самостоятельной отмены пациентами ДААТ. У 1 пациента отмечался достоверный очень поздний тромбоз стента.

В ретроспективной группе (стентирование незащищенного ствола ЛКА с использованием стентов первого поколения) зарегистрировано 29 неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (29,0%). Общая частота смерти составила 7,0% (7 пациентов). При этом 4 пациента умерли внезапно, у 3 пациентов развился фатальный ИМ. Общая частота инфарктов миокарда в отдаленном периоде составила 8,0% (8 пациентов). Общая частота повторной реваскуляризации составила 27% (27 пациентов). Реваскуляризация целевого сегмента проводилась в 18 случаях (18%). Общая частота тромбоза стента составила 7,0% (7 пациентов). В 2 случаях подтвержденный по результатам вскрытия

подострый тромбоз стента в стволе ЛКА возник на фоне самостоятельной отмены пациентами ДААТ. У 3 пациентов отмечался достоверный очень поздний тромбоз стента. У 2 пациентов внезапная смерть возникла в течение первого года после вмешательства, в связи с чем у них заподозрен вероятный тромбоз стента.

Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов ретроспективной группы I (стенты первого поколения) была достоверно выше по сравнению с пациентами проспективной группы (группа II и III) и составила 29% против 7,6% ($p < 0,0001$). Различия были обусловлены более высокой частотой инфарктов миокарда и реваскуляризации целевого сегмента у пациентов в группе I. Частота тромбозов стента также была достоверно выше в группе I и составила 7,0% по сравнению с 1,6% в группах II и III ($p = 0,02$) (рисунок 2).

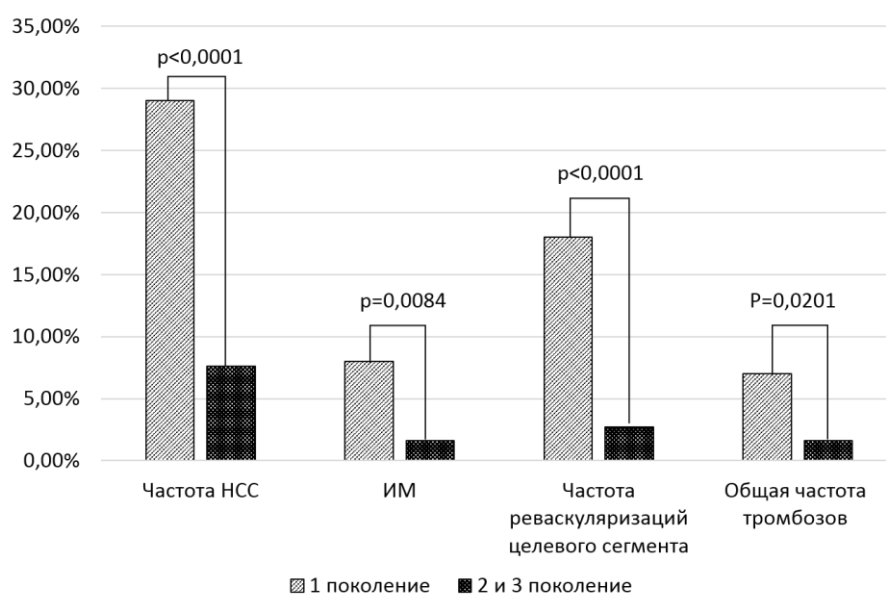


Рисунок 2. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов после стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии с использованием различных типов интракоронарных стентов (НСС – неблагоприятные сердечно-сосудистые события, ИМ – инфаркт миокарда)

Оценка прогноза и частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленные сроки (3 года) после планового стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии с использованием стентов третьего поколения с биорастворимым полимерным покрытием по сравнению со стентами второго поколения с антипролиферативным лекарственным покрытием

При сравнении стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии с использованием различных типов стентов в отдаленные сроки (3 года) получены результаты, представленные в таблице 2.

Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группах сравнения

| Показатель | Пациенты, включенные в исследование (n=182) | | | P |
|--|---|---------------|----------------|--------|
| | Группа II | | Группа III | |
| | Promus (n=48) | Xience (n=53) | Synergy (n=81) | |
| Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий | 10 (9,9%) | | 4 (4,9%) | 0,2118 |
| Смерть | 5 (5,0%) | | 2 (2,5%) | 0,3870 |
| ИМ | 2 (2,0%) | | 1 (1,2%) | 0,6946 |
| ОНМК | 0 (0,0%) | | 1 (1,2%) | 0,2628 |
| Частота реваскуляризаций целевого сегмента | 4 (4,0%) | | 1 (1,2%) | 0,2635 |
| Общая частота повторных реваскуляризаций | 12 (11,9%) | | 6 (7,4%) | 0,3159 |
| Общая частота тромбозов | 2 (2,0%) | | 1 (1,2%) | 0,6946 |
| Общая частота кровотечений | 2 (2,0%) | | 1 (1,2%) | 0,6946 |

Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включавших смерть, ИМ, ОНМК и реваскуляризацию целевого сегмента, была сопоставима между группами II и III (стенты третьего поколения с биоразстворимым полимерным покрытием). Частота тромбоза стента между группами также была сопоставима несмотря на сокращенную длительность двойной антиагрегантной терапии в группе стентов третьего поколения (2,0% и 1,2%, соответственно, $p=0,6946$) (рисунок 3).

Оценка зависимости между частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и тяжестью поражения коронарного русла по шкале SYNTAX в отдаленные сроки (3 года) после планового стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии

Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включавших смерть, ИМ, ОНМК и реваскуляризацию целевого сегмента, была достоверно выше у пациентов группы высокого риска и составила 37% против 11,9% и 14% в группах низкого и среднего риска ($p<0,0001$) (рисунок 4). Различия были обусловлены более высокой частотой повторного ИМ и реваскуляризации целевого сегмента у пациентов в группе высокого риска (4,4%, 5,4% и 22,2%, соответственно, $p=0,0001$). Также достоверные различия между группами отмечались в общей частоте повторных реваскуляризаций, которая составила 14,1%, 11,8% и 27,8%, соответственно ($p=0,0278$). Частота тромбоза стента составила 11,1% по сравнению с 2,2% и 1,1% в группах низкого и среднего риска ($p=0,0034$) (рисунок 4).

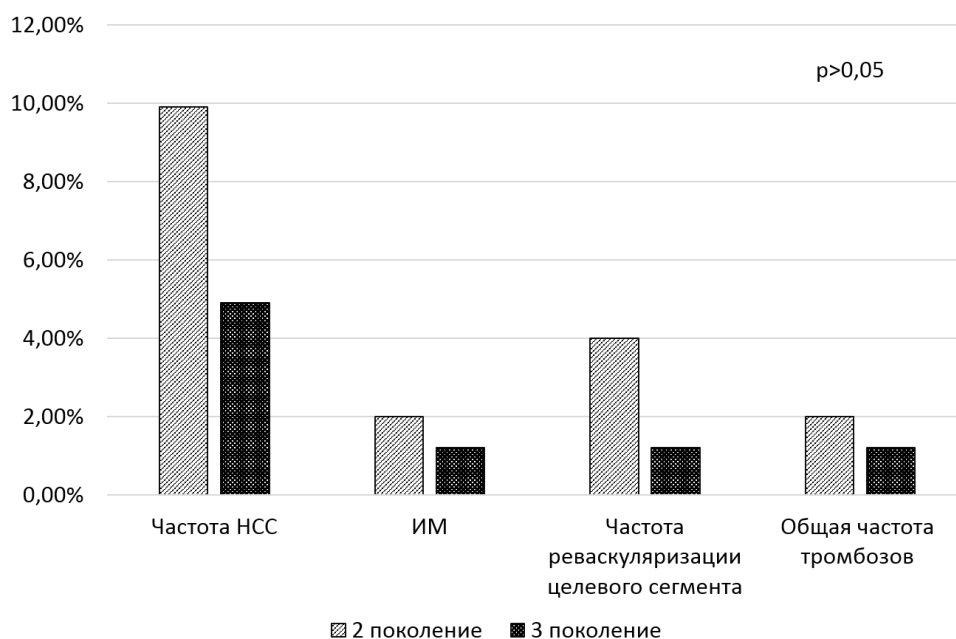


Рисунок 3. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и частота тромбоза стента у пациентов после стентирования незащищенного ствола ЛКА с использованием стентов второго и третьего поколения (с биоразстворимым полимерным покрытием) (НСС – неблагоприятные сердечно-сосудистые события, ИМ – инфаркт миокарда)

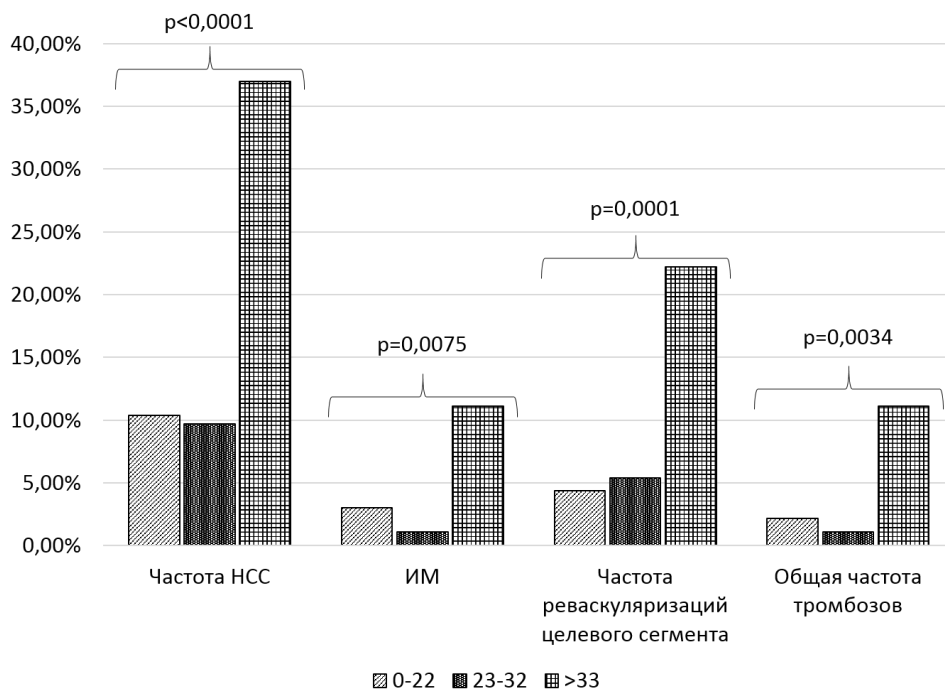


Рисунок 4. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и тромбоза стента у пациентов с различной тяжестью анатомического поражения коронарного русла по шкале Syntax после стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии (НСС – неблагоприятные сердечно-сосудистые события, ИМ – инфаркт миокарда)

Анализ факторов, влияющих на отдаленные результаты стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии с использованием различных типов стентов с антипролиферативным покрытием

На основании полученных результатов в наблюдении нами был проведен анализ клинических и ангиографических факторов риска неблагоприятных событий у пациентов после стентирования незащищенного ствола ЛКА (таблица 3).

Таблица 3.

Анализ факторов риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда, инсульт, повторная реваскуляризация целевого сегмента) у пациентов после стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии

| Показатель | Отношение шансов | 95% доверительный интервал | P |
|---|------------------|----------------------------|-------|
| Клинические факторы | | | |
| Индекс массы тела >25 | 1,042 | 0,919 – 1,183 | >0,05 |
| Женский пол | 1,068 | 0,929 – 1,229 | >0,05 |
| Возраст >75 | 1,153 | 1,052 – 1,264 | <0,05 |
| Сахарный диабет | 1,086 | 0,937 – 1,258 | >0,05 |
| Периферический атеросклероз | 1,129 | 1,009 – 1,151 | <0,05 |
| Хроническая обструктивная болезнь легких | 1,240 | 0,414 – 3,712 | >0,05 |
| Артериальная гипертензия | 1,197 | 0,983 – 1,458 | >0,05 |
| Клиренс креатинина менее 60 мл/мин | 1,931 | 1,017 – 3,667 | <0,05 |
| Ангиографические факторы | | | |
| Отсутствие постдилатации стента | 3,062 | 1,765 – 5,312 | <0,05 |
| Отсутствие kissing-баллонирования | 1,031 | 0,930 – 1,142 | >0,05 |
| Стентирование с использованием двух стентов | 1,207 | 1,031 – 1,413 | <0,05 |
| Оценка >33 баллов по шкале Syntax | 1,428 | 1,159 – 1,760 | <0,05 |
| Использование стентов 1 поколения | 3,770 | 2,091 – 6,797 | <0,05 |

Влияние возраста на отдаленный прогноз стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включавших смерть, ИМ, ОНМК и реваскуляризацию целевого сегмента, была достоверно выше у пациентов группы старше 75 лет и составила 27,5% против 13,2% ($p=0,02$). Различия были обусловлены более высокой частотой смерти (15% и 3,3%, $p=0,016$) и инсульта (2,5% и 0%, $p=0,0137$). Достоверных различий в частоте повторной реваскуляризации, тромбоза стента и кровотечений между группами обнаружено не было (рисунок 5).

Влияние почечной дисфункции на отдаленный прогноз стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии. У пациентов с клиренсом креатинина менее 60 мл/мин частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была достоверно выше также за счет более высокой смертности (14,7% и 3,6%, $p=0,0053$) (рисунок 5).

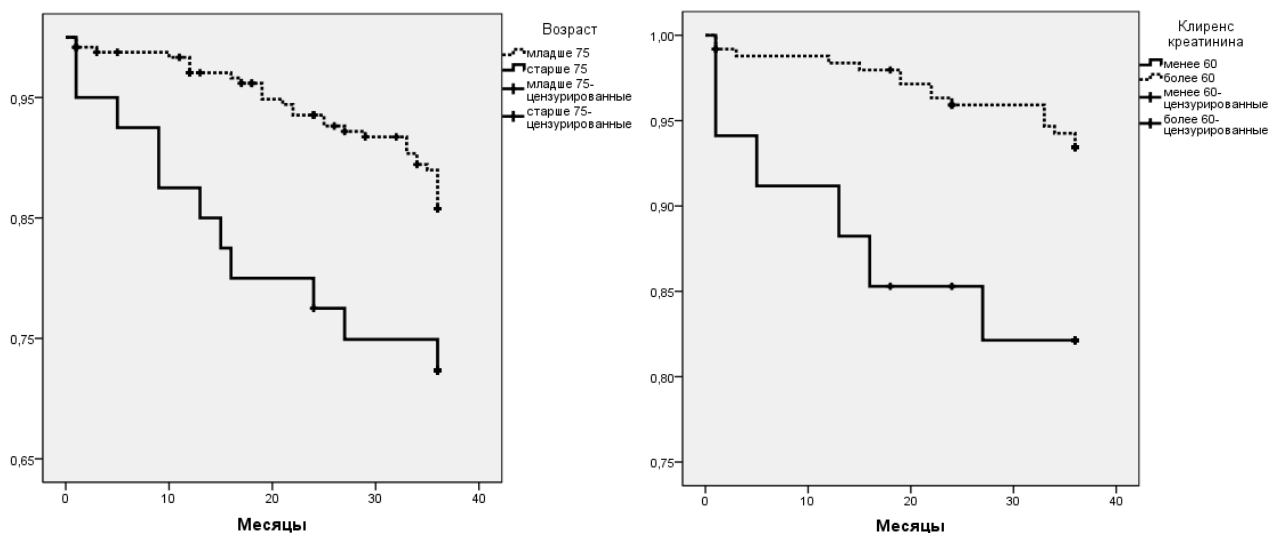


Рисунок 5. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов в зависимости от возраста и клиренса креатинина после стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии (возраст: Log-rank $p=0,001$, клиренс креатинина: Log-rank $p=0,04$)

Влияние периферического атеросклероза на отдаленный прогноз стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии. У 72 пациентов в исследуемой популяции имелся периферический атеросклероз. При сравнении исходных клинических и ангиографических характеристик обращали на себя внимание достоверно большая частота курения у пациентов с периферическим атеросклерозом (41,7% и 28,6%, $p=0,04$) и достоверно большая частота ОНМК в анамнезе (34,7% и 2,9%, $p<0,0001$). При сравнении групп пациентов с наличием периферического атеросклероза были обнаружены достоверные различия по частоте смерти (9,7% и 3,3%, $p=0,03$). По остальным показателям отдаленного прогноза группы были сопоставимы (рисунок 6).

Влияние сахарного диабета на отдаленный прогноз стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии. У 53 пациентов в популяции имелся сахарный диабет. При сравнении исходных клинических характеристик обращали на себя внимание достоверно большая частота артериальной гипертензии (88,2% и 100%, $p=0,0086$), меньшая частота стенокардии напряжения (96,1% и 88,7%, $p=0,03$) и большая частота нарушения функции почек (9,2% и 24%, $p=0,002$). Обращает на себя внимание большее количество установленных стентов у пациентов с сахарным диабетом (1,66, 95% ДИ [1,6;1,8] и 2,15, 95% ДИ [1,7; 2,6], $p=0,04$). При сравнении групп пациентов с наличием сахарного диабета достоверных различий в частоте отдаленных осложнений вмешательства выявлено не было (рисунок 6).

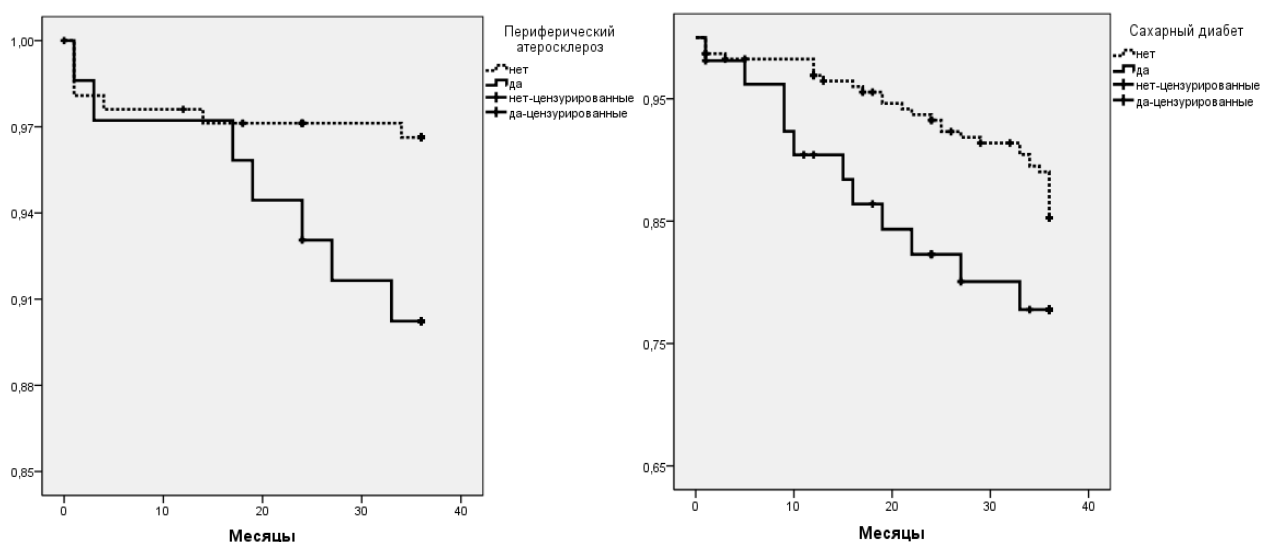


Рисунок 6. Кривые выживаемости у пациентов в зависимости от наличия периферического атеросклероза и сахарного диабета после стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии (периферический атеросклероз: Log-rank $p=0,035$, сахарный диабет: Log-rank $p=0,107$)

Влияние постдилатации стентов на отдаленный прогноз стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии. У пациентов, которым не выполнялась постдилатация стента, средний диаметр стента был достоверно ниже (3,7 [3,6; 3,8] и 3,9 [3,8; 3,9], $p<0,0001$). У пациентов, которым не выполнялась постдилатация стента в стволе ЛКА, частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была достоверно выше (9,3% и 28,4%, $p<0,0001$) за счет реваскуляризации целевого сегмента (5,2% и 14,8%, $p=0,0063$). Достоверных различий по частоте ИМ, ОНМК и тромбозов не обнаружено (рисунок 7).

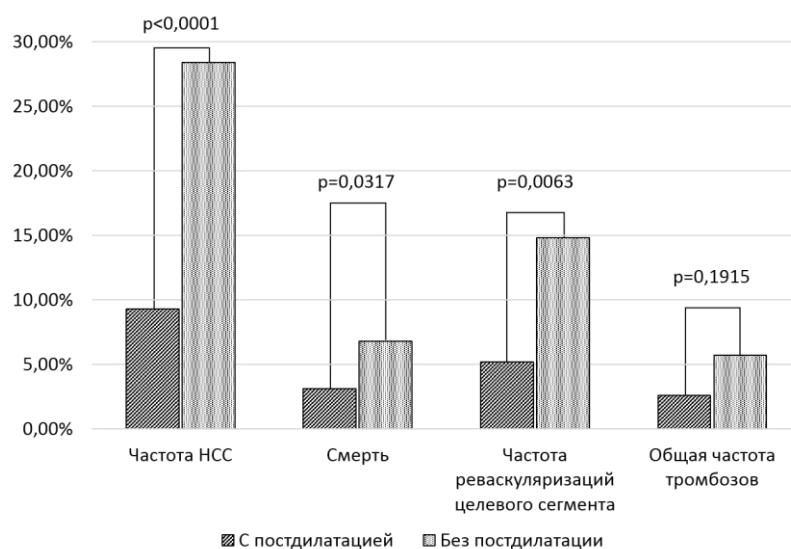


Рисунок 7. Частота неблагоприятных исходов у пациентов в зависимости от выполнения постдилатации после стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии (НСС – неблагоприятные сердечно-сосудистые события)

Влияние типа стентирования на отдаленный прогноз стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии. Стентирование с использованием двух стентов было выполнено у 63 пациентов с поражением незащищенного ствола ЛКА. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была достоверно выше у пациентов при стентировании двумя стентами (11,9% и 27,0%, $p=0,0033$) за счет достоверно большей частоты повторных реваскуляризаций целевого сегмента (5,9% и 15,9%, $p=0,0111$). Общая частота повторных реваскуляризаций также была достоверно выше (13,2% и 25,4%, $p=0,0203$). Достоверных различий по частоте смерти, ИМ, ОНМК, тромбоза и кровотечений обнаружено не было (рисунок 8). При анализе различных типов бифуркационного стентирования обращает на себя внимание большая частота реваскуляризации целевого сегмента при Т-стентировании по сравнению с провизорным и Culotte- и Crush-стентированием (17%, 6,0% и 9,1%, $p=0,0314$) (рисунок 9).

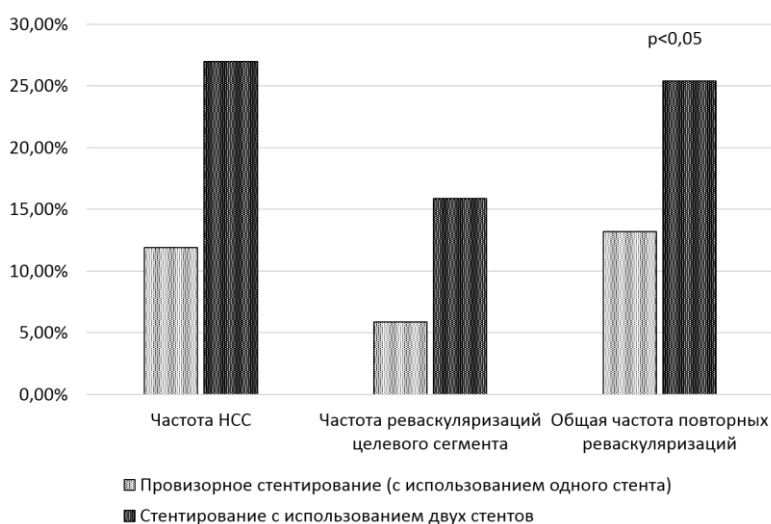


Рисунок 8. Частота неблагоприятных исходов у пациентов в зависимости от типа стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии (НСС – неблагоприятные сердечно-сосудистые события)

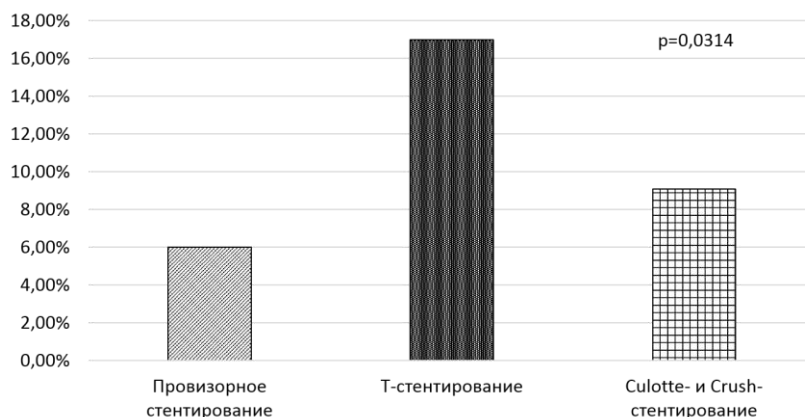


Рисунок 9. Частота реваскуляризации целевого сегмента у пациентов в зависимости от типа стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии

ВЫВОДЫ

1. Использование стентов первого поколения с антипролиферативным покрытием по сравнению со стентами второго и третьего поколения у пациентов с поражением незащищенного ствола левой коронарной артерии приводит к статистически достоверному повышению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, частота повторных реваскуляризаций целевого сегмента) в отдаленном периоде (3 года) (29% и 7,6%, соответственно, $p < 0,0001$). Частота тромбоза стентов первого поколения также достоверно превышает таковую при использовании стентов второго и третьего поколения (7,0% и 1,6%, соответственно, $p = 0,02$).
2. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, частота повторных реваскуляризаций целевого сегмента) при стентировании незащищенного ствола ЛКА с использованием стентов третьего поколения с биорастворимым полимерным покрытием сопоставима с частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при использовании стентов второго поколения с антипролиферативным покрытием в отдаленном периоде (3 года) (4,9% и 9,9%, соответственно, $p = 0,21$).
3. Частота тромбозов стента в отдаленном периоде (3 года) у пациентов после стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии с использованием стентов третьего поколения с биорастворимым полимерным покрытием на фоне сокращенной длительности двойной антиагрегантной сопоставима с частотой тромбозов стентов второго поколения с антипролиферативным покрытием на фоне стандартного режима двойной антиагрегантной терапии (1,2% и 2,0%, $p = 0,69$).
4. Высокий риск по шкале Syntax (более 33 баллов) у пациентов с поражением незащищенного ствола левой коронарной артерии ассоциирован со статистически достоверным повышением частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, частота повторных реваскуляризаций целевого сегмента) (37%, 9,7% и 10,4%, соответственно, $p < 0,0001$) и частоты тромбозов стента (11,1%, 3,2% и 1,5%, соответственно, $p = 0,003$) в отдаленном периоде (3 года) по сравнению со средним и низким риском. Частота развития летальных исходов не отличается между группами в зависимости от тяжести поражения коронарного русла по шкале Syntax (11,1%, 3,2% и 3,7%, соответственно, $p = 0,068$).
5. Клиническими факторами, достоверно влияющими на отдаленный прогноз (3 года) стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии, стали возраст

пациентов старше 75 лет (ОШ 1,153, 95% ДИ 1,052 – 1,264), клиренс креатинина менее 60 мл/мин (ОШ 1,931, 95% ДИ 1,017 – 3,667) и наличие периферического атеросклероза (ОШ 1,129, 95% ДИ 1,009 – 1,151). Наличие сахарного диабета не продемонстрировало влияния на отдаленный прогноз вмешательства (ОШ 1,086, 95% ДИ 0,937 – 1,258).

6. Ангиографическими факторами, достоверно влияющими на отдаленный прогноз (3 года) стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии, стали отсутствие постдилатации стента (ОШ 3,062, 95% ДИ 1,765 – 5,312), бифуркационное стентирование (ОШ 1,207, 95% ДИ 1,031 – 1,413), высокий риск по шкале Syntax (ОШ 1,428, 95% ДИ 1,159 – 1,760) и использование стентов первого поколения с антипролиферативным покрытием (ОШ 3,770, 95% ДИ 2,091 – 6,797).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с поражением незащищенного ствола ЛКА рекомендовано использование стентов второго и третьего поколения с лекарственным покрытием.
2. Пациентам с поражением незащищенного ствола ЛКА с высоким риском кровотечений или при необходимости ранней отмены ДААТ рекомендована имплантация стентов третьего поколения с биоразборимым полимерным покрытием.
3. Стентирование незащищенного ствола ЛКА является безопасным у пациентов с сахарным диабетом и не приводит к достоверному увеличению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений.
4. Постдилатация стента в стволе ЛКА является обязательным этапом стентирования незащищенного ствола ЛКА. При выполнении стентирования ствола ЛКА с использованием двух стентов, предпочтение необходимо отдавать техникам стентирования Culotte и Crush (для снижения частоты повторных реваскуляризаций).

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Непосредственные и отдаленные результаты стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца / **Арутюнян Г.К.**, Проваторов С.И., Жукова Н.С., Терещенко А.С., Огнерубов Д.В., Емельянов П.Г., Краснощеков И.В. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2019. – Том 100 – №2.
2. Отдаленные результаты стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца с использованием различных типов стентов с антипролиферативным покрытием / **Арутюнян Г.К.**, Меркулов Е.В., Проваторов С.И., Терещенко А.С., Огнерубов Д.В., Емельянов П.Г., Нозадзе Д.Н. // Кардиовестник. – 2019. – №1.
3. Оценка отдаленных результатов стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии у пациентов в зависимости от тяжести анатомического поражения коронарного русла / **Арутюнян Г.К.**, Проваторов С.И., Жукова Н.С., Терещенко А.С., Емельянов П.Г. // Атеросклероз и дислипидемии. – 2019. – №2.
4. Стентирование незащищенного ствола левой коронарной артерии у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца: эволюция представлений / **Арутюнян Г.К.**, Терещенко А.С., Кайралиев Д.М., Меркулов Е.В., Проваторов С.И., Самко А.Н. // Неотложная кардиология. – 2017. – Том 1. – №4-1. – с. 25-33.
5. Инвазивная инструментальная диагностика / **Арутюнян Г.К.**, Меркулов Е.В. // В книге: Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. – 2018. – с. 66-88.
6. Инвазивное лечение ишемической болезни сердца / **Арутюнян Г.К.**, Меркулов Е.В. // В книге: Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. – 2018. – с. 158-194.
7. Отдаленные результаты стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца с использованием различных типов стентов с антипролиферативным покрытием / **Арутюнян Г.К.**, Гроссман А.Э., Емельянов П.Г., Кайралиев Д.М., Меркулов Е.В., Миронов В.М., Проваторов С.И., Самко А.Н., Терещенко А.С. // В книге: Российский национальный конгресс кардиологов 2018. Материалы научно-практической конференции. – 2018. – с. 576
8. Непосредственные и отдаленные результаты стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца / **Арутюнян Г.К.**, Гроссман А.Э., Емельянов П.Г., Кайралиев Д.М.,

- Меркулов Е.В., Миронов В.М., Проваторов С.И., Самко А.Н., Терещенко А.С. // В книге: Российский национальный конгресс кардиологов 2018. Материалы научно-практической конференции. – 2018. – с. 568
9. Деформация стента в стволе левой коронарной артерии / Миронов В.М., Меркулов Е.В., **Арутюнян Г.К.**, Самко А.Н. // В книге: Сборник клинических случаев коронарных осложнений Материалы научно-практической конференции. – 2016. – с. 15-18.
 10. Дислокация стента в стволе левой коронарной артерии / Меркулов Е.В., Миронов В.М., Терещенко А.С., **Арутюнян Г.К.**, Самко А.Н. // В книге: Сборник клинических случаев коронарных осложнений Материалы научно-практической конференции. – 2016. – с. 32-35.
 11. Необычное шунтирование коронарных артерий / Кайралиев Д.М., Гроссман А.Э., Терещенко А.С., **Арутюнян Г.К.**, Меркулов Е.В., Самко А.Н. // В книге: Сборник клинических случаев Материалы научно-практической конференции. – 2017. – с. 160-162.
 12. Отдаленные результаты стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца / **Арутюнян Г.К.**, Меркулов Е.В., Проваторов С.И., Самко А.Н., Терещенко А.С., Емельянов П.Г. // В книге: Сборник тезисов XI Всероссийского форума «Вопросы неотложной кардиологии-2018». – 2018. – с. 3-4

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада
АГ – артериальная гипертония
АД – артериальное давление
АСБ – атеросклеротическая бляшка
АТК – артерия тупого края
ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование
ДА – диагональная артерия
ИМТ – индекс массы тела
ИМ – инфаркт миокарда
КАГ – коронароангиография
КШ – коронарное шунтирование
ЛЖ – левый желудочек
ЛКА – левая коронарная артерия
НСС – неблагоприятные сердечно-сосудистые события
ОА – огибающая артерия
ОКТ – оптико-когерентная томография
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ПКА – правая коронарная артерия
ПНА – передняя нисходящая артерия
СД – сахарный диабет
ФВ – фракция выброса левого желудочка
ФРК – фракционный резерв кровотока
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ – электрокардиография
ЭХО-КГ – эхокардиография