

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ»

На правах рукописи

Воробьева Юлия Сергеевна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИОАБСОРБИРУЕМЫХ ЭНДОПРОТЕЗОВ В
ЭНДОВАСКУЛЯРНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент
Максимкин Даниил Александрович

Москва 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. Современные возможности эндоваскулярного лечения больных хронической ишемической болезнью сердца (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1. Этапы эндоваскулярного лечения больных ХИБС: проблемы и пути их решения	13
1.1.1 Транслюминальная баллонная ангиопластика.....	13
1.1.2 Голометаллические стенты.....	14
1.1.3 Стенты с лекарственным покрытием первого поколения.....	16
1.1.4 Стенты с лекарственным покрытием второго и третьего поколения.....	19
1.1.5 Стенты с биodeградируемым полимерным покрытием.....	22
1.2 Особенности реваскуляризации миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа.....	24
1.3 Особенности реваскуляризации миокарда у больных с дистальным типом поражением коронарного русла	26
1.4 Перспективы эндоваскулярного лечения больных ИБС	27
1.4.1 Основные патофизиологические принципы сосудистой репаративной терапии.....	27
1.4.2 Физические характеристики биоабсорбируемых эндопротезов.....	28
1.4.3 Технические особенности имплантации биоабсорбируемых эндопротезов.....	33
1.4.4 Доказательная база применения биоабсорбируемого эндопротеза «Absorb BVS».....	34
1.4.5 Методы внутрисосудистой визуализации при имплантации биоабсорбируемых коронарных эндопротезов.....	39
1.5 Антиагрегантная терапия: особенности назначения у различных групп больных ХИБС.....	42

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
2.1 Дизайн исследования.....	46
2.2 Критерии оценки результатов исследования.....	48
2.3 Методы обследования и лечения.....	49
2.4 Статистическая обработка результатов исследования.....	63
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	64
3.1 Сравнительная характеристика больных, включенных в исследование.....	64
3.2 Непосредственные результаты лечения.....	73
3.3 Отдаленные результаты лечения.....	80
3.4 Клинические примеры.....	97
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	114
ВЫВОДЫ.....	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	147

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

На протяжении последнего десятилетия отмечается существенное снижение показателей смертности от сердечно – сосудистых заболеваний (ССЗ) в экономически развитых странах мира [1,5,6,15,21], благодаря совершенствованию оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ), а также активному внедрению в клиническую практику высокотехнологичных хирургических методов лечения [16-18]. Так, в Российской Федерации, в 2017 году от ССЗ умерло 858 тыс. человек или 584,7 случаев смерти на 100 тыс. населения, что на 5% меньше, чем в 2016 году [8,76].

Приоритетной стратегией лечения большинства больных хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) является выполнение эндоваскулярной реваскуляризации миокарда в сочетании с ОМТ.

Многочисленные рандомизированные исследования (RAVEL, TAXUS VI, SIRIUS, ENDEAVOR I-II, SPIRIT, FIRST II-III, NORSTENT) продемонстрировали высокую эффективность стентов с лекарственным покрытием (СЛП), в отличие от голометаллических, у различных когорт больных ИБС, что позволило радикально повысить эффективность эндоваскулярного лечения, за счет сокращения частоты рестенозов стентов [29,53,68,106,141].

Однако накопленный опыт имплантации СЛП различных поколений показывает, что низкая частота рестеноза отмечается лишь у пациентов с минимальным количеством факторов риска сердечно – сосудистых осложнений [10,20,58,138]. При этом у больных с преимущественно дистальным типом поражения коронарного русла, кальцинозом, а также страдающих сахарным диабетом (СД) 2 типа, рестеноз наблюдается у 10-40% пациентов в различные сроки наблюдения [2,4,7,22,23].

Согласно действующим рекомендациям Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда (2018), ЧКВ, больным СД 2 типа, не рекомендованы в качестве стратегии выбора при лечении ИБС, а сам

СД 2 типа, а также дистальный тип поражения коронарного русла, рассматриваются как существенные факторы риска развития рестеноза стентов у таких пациентов. При этом операция аортокоронарного шунтирования (АКШ) у больных СД 2 типа, является предпочтительным методом хирургического лечения ИБС [109].

Известно, что ключевую роль в патогенезе рестеноза стента играет хроническое воспаление, возникающее в ответ на имплантацию. Кроме того, длительное нахождение металлического стента в просвете артерии, лишь усугубляет течение воспалительного процесса, что создает некий порочный круг в решении данной проблемы [118,152].

Тем не менее, количество ЧКВ у больных СД 2 типа ежегодно растет, и причиной этому является большое количество отказов в проведении операции АКШ таким пациентам, из-за отсутствия технической возможности ее выполнения, либо наличия неблагоприятного коморбидного фона. В связи с чем, ЧКВ у данной когорты пациентов, является единственной альтернативой консервативному лечению [13,14].

Учитывая рост количества эндоваскулярных вмешательств у пациентов с потенциальными факторами риска рестеноза стентов, в клиническую практику стали активно внедряться биоабсорбируемые коронарные эндопротезы, основной целью которых было нивелировать эффект хронического воспаления вокруг инородного тела, за счет полной биоабсорбции и, тем самым, улучшить прогноз таких пациентов после выполненного ЧКВ [46,48,84,114,116,140].

Более того, в литературе описаны исследования, в которых говорится о том, что поддержка сосуда эндопротезом изнутри, необходима лишь на период высвобождения лекарственного вещества в пораженный атеросклерозом участок коронарной артерии, тогда как польза от постоянного нахождения металлического эндопротеза в сосуде клинически не доказана [83].

В Российской Федерации, был разрешен к использованию в клинической практике биоабсорбируемый эндопротез (БЭ) I поколения – «Absorb BVS» («AbbottVascular», США), состоящий из полимолочной кислоты и покрытый антипролиферативным лекарственным веществом – эверолимусом.

Первые сведения о высокой эффективности данного эндопротеза были представлены в результатах исследований ABSORB (когорты А и когорты В) [48,85,111]. Напротив, в более поздних исследованиях ABSORB II и III, показана более высокая частота кардиальной смерти, вследствие инфаркта миокарда (ИМ) в бассейне стентированного сосуда, а также повторных вмешательств на целевом поражении при имплантации БЭ «Absorb BVS», по сравнению со стентом «Xience V». При этом если представленные различия по частоте осложнений на более ранних сроках наблюдения были недостоверными, то уже к 3 году наблюдения, отмечались достоверные различия по данным показателям [49,62,107,123,134].

Неоднозначные сведения об отдаленном прогнозе больных ИБС после имплантации БЭ, а также причинах, приводящих к увеличению частоты кардиальных осложнений, являются до настоящего времени предметом многочисленных дискуссий. Более детального изучения требуют вопросы, касающиеся сроков полной абсорбции эндопротезов, технических особенностей имплантации БЭ, а также целесообразности рутинного использования методов внутрисосудистой визуализации, что может оказывать существенное влияние на отдаленные результаты ЧКВ у таких пациентов.

Научная гипотеза исследования

Использование биоабсорбируемых сосудистых эндопротезов для эндоваскулярного лечения больных ХИБС, в том числе с сопутствующим СД 2 типа и дистальным типом поражения коронарного русла, позволит повысить эффективность эндоваскулярного лечения и улучшить отдаленный прогноз таких пациентов.

Цель и задачи исследования

Целью исследования явилось повышение эффективности эндоваскулярного лечения больных ХИБС, в том числе, с сопутствующим СД 2 типа и дистальным типом поражения коронарного русла, за счет имплантации биоабсорбируемых сосудистых эндопротезов.

Достижение указанной цели предусматривало решение следующих задач:

1. Оценить непосредственные результаты эндоваскулярного лечения больных ХИБС с использованием БЭ.
2. Изучить частоту развития неблагоприятных сердечно - сосудистых осложнений, возникающих в отдаленном периоде (до 3 лет) у больных ХИБС после имплантации БЭ.
3. Провести анализ эффективности и безопасности эндоваскулярных вмешательств с использованием БЭ у больных ХИБС с сопутствующим СД 2 типа, в ближайшем и отдаленном периоде после ЧКВ.
4. Провести анализ эффективности и безопасности эндоваскулярных вмешательств с использованием БЭ у больных ХИБС с дистальным типом поражения коронарного русла (при диаметре артерии в данном сегменте $\geq 2,5$ мм), в ближайшем и отдаленном периоде после ЧКВ.
5. Оценить сроки полной реабсорбции БЭ с помощью методов внутрисосудистой визуализации.

Научная новизна

Впервые у больных ХИБС, которым имплантированы биоабсорбируемые коронарные эндопротезы:

- изучены сроки полной абсорбции эндопротезов, а также отдаленные результаты лечения с помощью методов внутрисосудистой визуализации.
- Уточнены технические особенности имплантации эндопротезов и показана целесообразность рутинного применения методов внутрисосудистой визуализации для оптимизации результатов ЧКВ.

- Доказана эффективность и безопасность применения БЭ у больных СД 2 типа, а также у пациентов с преимущественно дистальным типом поражения коронарного русла.

Практическая значимость

1. Выявлено, что практически у всех пациентов полная абсорбция коронарных эндопротезов наступает позднее 48 месяцев с момента имплантации. При этом данный факт не способствует увеличению частоты поздних тромбозов эндопротеза и удлинению сроков приема двойной антиагрегантной терапии.
2. Показано, что эффективность и безопасность ЧКВ с использованием БЭ у больных ХИБС при соблюдении рекомендуемых технических условий имплантации, сопоставима со стентами покрытыми эверолимусом, что позволяет рассматривать БЭ, составляющие основу сосудистой репаративной терапии, как перспективное направление для эндоваскулярного лечения таких пациентов.
3. Доказано, что у пациентов с сопутствующим СД 2 типа, частота рестеноза и повторных вмешательств достоверно ниже при имплантации БЭ, по сравнению со стентами, покрытыми эверолимусом, что обуславливает целесообразность их применения у данной когорты пациентов, особенно, в случае отказа в операции АКШ.
4. Отмечено, что у пациентов с преимущественно дистальным типом поражения коронарного русла, чаще происходит деформация БЭ, что приводит к увеличению частоты острого и подострого тромбоза протеза. При этом показано, что в случае отсутствия деформации эндопротезов, их эффективность по частоте рестеноза и повторных вмешательств, при имплантации в дистальные сегменты артерий (при диаметре $\geq 2,5$ мм), достоверно выше, чем при имплантации традиционных стентов с лекарственным покрытием.

Внедрение результатов работы в практику

Полученные результаты внедрены в клиническую работу отделений кардиологии, сердечно – сосудистой хирургии и рентгенхирургических методов диагностики и лечения НУЗ «Центральная клиническая больница №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД», а также в учебный процесс на кафедре госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского института и кафедры сердечно – сосудистой хирургии ФНМО ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Основные положения, выносимые на защиту

1. Показана сопоставимая высокая эффективность ЧКВ в раннем послеоперационном периоде, как у пациентов с имплантированными БЭ, так и СЛП. Тем не менее, в группе больных с БЭ, чаще наблюдался острый тромбоз протеза, возникающий вследствие их деформации, в особенности, у пациентов с дистальным типом поражения коронарного русла.
2. Доказано, что отдаленные результаты лечения (до 3 лет) больных ХИБС не отличаются по эффективности у пациентов с БЭ и стентами, покрытыми эверолимусом. При этом кардиальные осложнения в виде ИМ, рестеноза и повторных вмешательств, чаще всего возникают в течение первого года наблюдения и встречаются у пациентов, которым была выполнена реканализация хронических тотальных окклюзий, а также при последовательной имплантации двух эндопротезов.
3. Выявлено, что у больных сопутствующим СД 2 типа с имплантированными БЭ, наблюдается тенденция к увеличению частоты рестеноза и повторных вмешательств, при сравнении с группой пациентов, которым имплантированы стенты, покрытые эверолимусом. Однако, данные показатели, а также суммарная частота кардиальных осложнений, достоверно не различаются, что позволяет рекомендовать имплантацию БЭ у данной когорты больных, особенно в случаях отказа в операции АКШ.

4. Доказано, что у больных с преимущественно дистальным типом поражения коронарного русла, чаще происходит деформация БЭ, что приводит к увеличению частоты острого и подострого тромбоза протеза. При этом показано, что в случае отсутствия деформации эндопротезов, их эффективность по частоте рестеноза и повторных вмешательств, при имплантации в дистальные сегменты артерий (при диаметре $\geq 2,5$ мм), достоверно выше, чем при имплантации традиционных стентов с лекарственным покрытием.
5. Показано, что у всех пациентов, полная абсорбция коронарных эндопротезов наступает позднее 48 месяцев наблюдения. Так, к 36 месяцу - у 80% пациентов наблюдается лишь частичная абсорбция страт БЭ, тогда как полная абсорбция наблюдается лишь к 60 месяцу наблюдения. При этом минимальная площадь просвета (МПП) сосуда достоверно увеличивается, по сравнению с данными, полученными на ранних сроках наблюдения, в том числе, и у больных СД 2 типа, тогда как при имплантации СЛП, МПП значительно снижается с увеличением сроков наблюдения.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XXI Всероссийском съезде сердечно – сосудистых хирургов (Москва, 2015); международном конгрессе ICNC-2015 (International Conference on Nuclear Cardiology and Cardiac CT (Испания, Мадрид, 2015); Всероссийской научно – практической конференции с международным участием «Инновационная кардиоангиология 2016» (Москва, 2016); Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология 2016: вызовы и пути решения» (Екатеринбург, 2016); международном конгрессе EuroPCR-2016 (Франция, Париж, 2016); Европейском конгрессе кардиологов (ESC 2016) (Италия, Рим, 2016).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликованы 11 печатных работ, из них 7 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикаций результатов диссертационных исследований.

Личный вклад автора

Автор диссертации самостоятельно разработал дизайн исследования и его задачи, участвовал в отборе и формировании групп больных, выполнял эндоваскулярные вмешательства более чем у 50% больных, включенных в исследование, наблюдал и курировал их в послеоперационном периоде, проводил статическую обработку, анализ и интерпретацию полученных результатов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, в которых отражены обзор литературы, характеристика больных и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 158 источников, из них 26 отечественных и 132 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 47 рисунками.

Проведение диссертационного исследования одобрено этическим комитетом Российского университета дружбы народов.

Автор выражает благодарность заведующему кафедрой госпитальной хирургии с курсом детской хирургии - к.м.н., доценту Файбушевичу Александру Георгиевичу, своему научному руководителю - к.м.н., доценту Максимкину Даниилу Александровичу, за помощь в выборе темы диссертации и ценные советы при написании работы, а также всему коллективу кафедры. Особая благодарность заведующему отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения НУЗ «Центральная клиническая больница №2 им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД» - д.м.н.

Шугушеву Заурбеку Хасановичу, за возможность выполнения диссертационного исследования в условиях курируемого отделения, а также искреннее признание всему коллективу отделения РХМДЛ, за оказанную практическую помощь в выполнении работы.

ГЛАВА I

Современные возможности эндоваскулярного лечения больных хронической ишемической болезнью сердца (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Этапы эндоваскулярного лечения больных ХИБС: проблемы и пути их решения

На протяжении последнего десятилетия отмечается существенное снижение показателей смертности от ССЗ в экономически развитых странах мира, благодаря совершенствованию ОМТ, а также активному внедрению в клиническую практику высокотехнологичных хирургических методов лечения [16-18].

Приоритетной стратегией лечения большинства больных ХИБС является выполнение эндоваскулярной реваскуляризации миокарда в сочетании с ОМТ.

Первым эндоваскулярным вмешательством, выполненным больному ХИБС в конце 70-х годов XX столетия, является транслюминальная баллонная ангиопластика (ТЛБАП) [90].

1.1.1 Транслюминальная баллонная ангиопластика

Транслюминальная баллонная ангиопластика коронарных артерий положила начало развитию рентгенэндоваскулярной хирургии. Вплоть до 90-х годов XX столетия, методика ТЛБАП активно применялась в клинической практике. Вмешательства стали выполнять у больных стабильной стенокардией с поражением одной или нескольких артерий, а также у больных острым коронарным синдромом [17].

Однако анализ отдаленных результатов данных вмешательств у больных ХИБС показал высокую частоту возврата стенокардии и повторных вмешательств, за счет рестеноза, возникающего в месте выполненного вмешательства, а также большое количество острых окклюзий целевых артерий, приводящих к возникновению ИМ [49,61].

Основным механизмом, приводящим к развитию рестеноза после баллонной ангиопластики, является констриктивное ремоделирование в ответ на баротравму сосуда и диссекция неоинтимы, усиление синтеза внеклеточных белков, а также миграция и пролиферация гладкомышечных элементов [17].

Высокая частота рестеноза, составляющая по данным разных авторов, от 13 до 47%, а также острой окклюзии, заставили ученых задуматься о необходимости разработки новых технологий, которые будут дополнять данную методику и преодолевать недостатки традиционной ТЛБАП [90].

1.1.2 Голометаллические стенты

Одним из решений, направленных на борьбу с осложнениями ТЛБАП, стала разработка и внедрение в практику внутрисосудистых эндопротезов - металлических стентов [72].

Первое стентирование коронарной артерии человека выполнено в Тулузе, J.Puel и U.Sigwart, 28 марта 1986 года [105].

Применение голометаллических стентов (ГМС) значительно снизило частоту рестеноза, поскольку каркас стента препятствовал развитию констриктивного ремоделирования, позволял устранить последствия диссекций в интимае после ТЛБАП, а также предотвратить эластическое спадение артерии, улучшая, тем самым, ближайшие результаты вмешательства. Доказательством этому факту являются результаты рандомизированных исследований Stent Restenosis Study (STRESS) и Belgium-Netherlands Stent Study (BENESTENT) [87].

В 1987 г. Американская администрация по продовольствию и лекарствам — Food and Drug Administration (FDA) дала разрешение на проведение в США исследований по применению баллонорасширяемых интракоронарных стентов Gianturco-Roubin и Palmaz-Schatz [154].

Хороший непосредственный результат имплантации был достигнут в 93% наблюдений. Экстренное АКШ потребовалось у 4,2% пациентов, общая частота ИМ составила 16%, подострого тромбоза стента — 7,6%,

госпитальная летальность - 1,7%. Эти данные показали, что стентирование при острой или угрожающей окклюзии сосуда снижает необходимость в АКШ и уменьшает частоту ИМ [154].

Появление стентов и их активное применение позволило эффективно лечить поражения различной сложности. Но по мере накопления опыта применения ГМС было выявлено, что проблема рестеноза, по-прежнему остается нерешенной и актуальной [17]. Несмотря на преимущества ГМС над ТЛБАП частота возникновения рестеноза достигала 40% и более, что было сопоставимо с частотой рестеноза после ТЛБАП [72].

Триггером рестеноза при стентировании является местная воспалительная реакция, возникающая в ответ на баротравму в момент имплантации и нахождение инородного металлического каркаса внутри сосуда. Воспалительный процесс инициирует адгезию, миграцию моноцитов и нейтрофилов в ответ на повреждение интимы и разрушение атеросклеротической бляшки. Локальные воспалительные инфильтраты, содержащие моноциты, лимфоциты, эозинофиллы и гистиоциты стимулируют, в дальнейшем, пролиферацию гладкомышечных клеток [34].

Представленный клеточный механизм формирования рестеноза соответствует механизму формирования рестеноза после баллонной ангиопластики – пролиферация и миграция гладкомышечных элементов в неоинтиму с секрецией белков внеклеточного матрикса [96].

По мнению А. Curcio и соавт. (2011), немаловажными факторами возникновения рестеноза являются артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет и ожирение [44].

Также причиной возникновения рестеноза первых генераций ГМС являлась большая ширина страт стента, что способствовало повышенной металлонасыщенности артерии. Кроме того, увеличение длины покрытия коронарной артерии стентом до 35 мм и более, повышало частоту рестеноза в два раза [19].

В целом, в отдаленном периоде, ГМС не показали преимуществ перед ТЛБАП, поскольку инородное металлическое тело внутри сосуда, само по себе являлось триггером рестеноза [17,83].

Кроме того, перед исследователями стояла другая важная задача, направленная на сокращение непосредственных осложнений стентирования в виде острого тромбоза стента, частота которого достигала 15-16% [80].

Внедрение оптимальной комбинации антиагрегантных препаратов, включающих препараты ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов на тромбоцитах, показавших свою эффективность в крупных рандомизированных исследованиях, позволили, в дальнейшем, значительно снизить частоту тромбоза с $16\pm 0,4\%$ в начале 90-х годов XX столетия, до $2,8\pm 1,2\%$ к началу 2000-х годов [9,80].

Снижение частоты рестеноза путем подавления пролиферативной активности гладкомышечных клеток, в месте имплантированного стента, стало следующим этапом в лечении больных ХИБС, в результате чего в практику стали внедряться СЛП, а также происходило совершенствование самого дизайна стента, путем уменьшения ширины страт [19].

1.1.3 Стенты с лекарственным покрытием первого поколения

Применение стентов с лекарственным покрытием у больных ХИБС позволило радикально повысить эффективность эндоваскулярного лечения, за счет сокращения частоты поздних рестенозов стентов, по сравнению с ГМС [151].

Многочисленные рандомизированные исследования (RAVEL, TAXUS VI, SIRIUS, ENDEAVORI-II, SPIRIT, FIRST II-III, NORSTENT) продемонстрировали высокую эффективность СЛП, в отличие от ГМС, у различных когорт больных ИБС [31,52-54,106,141].

Разрабатывая различные модификации стентов с лекарственным покрытием, производители стремились к улучшению отдаленных результатов. В процессе разработки системы доставки учитывались фармакокинетические, фармакологические, механические требования.

Лекарство, нанесенное на стент, должно дозированно и равномерно выделяться в локальную зону пораженного сегмента коронарной артерии. Препарат должен выделяться в определенном интервале и ингибировать различные этапы воспалительного каскада, предотвращая, тем самым, развитие процесса рестенозирования.

Первыми представителями СЛП, получившими широкое распространение в практике, были стенты «Cypher» с лекарственным покрытием рапамицин (Cordis, Johnson&Johnson, США) и «Taxus» с лекарственным покрытием паклитаксел (BostonScientific, США) [17].

Поначалу рапамицин (сиролимус), как цитостатик - иммуносупрессор, был одобрен в 1999 г. FDA в США для использования в клинической практике, как препарат подавляющий реакцию отторжения пересаженной почки. Рапамицин блокирует фазу G1 интерфазы клеточного цикла путем связывания специфического белка, что подавляет активность определенных цитокинов, влияющих на пролиферацию Т-лимфоцитов. Кроме того, препарат предотвращает пролиферацию Т-лимфоцитов и миграцию гладкомышечных клеток меди [41].

Паклитаксел первоначально был выделен из коры тихоокеанского тиса. Это противоопухолевый препарат с мощным антипролиферативным действием, который используется при лечении опухолей молочной железы и яичников. Этот препарат блокирует фазы G1-G2 интерфазы клеточного цикла путем связывания белка тубулина. Паклитаксел изменяет структуру цитоскелета, что прерывает процесс пролиферации и миграции клеток. Липофильность этого препарата позволяет проходить гидрофобный барьер клеточной мембраны, что удлиняет его антипролиферативный эффект [75].

В рандомизированных исследованиях TAXUS I-VI приведены клинические результаты применения СЛП в сравнении с ГМС, которые показали превосходство СЛП первого поколения над ГМС в уменьшении частоты рестеноза после ЧКВ [47,50,67,147].

Так, в исследовании TAXUS V, в котором оценивалась эффективность стентов, покрытых паклитакселом у пациентов с первичным осложненным поражением нативных коронарных артерий с длиной поражения до 46 мм, через 9 месяцев наблюдения, частота повторных вмешательств составила 8,7% в группе стентов, покрытых паклитакселом, по сравнению с 15,7% в группе контроля ($p=0,003$). При этом частота неблагоприятных кардиальных событий составила 15 и 21,2% соответственно; $p=0,008$ [50].

В исследовании TAXUS VI отмечено, что через 2 года наблюдения, частота тромбоза стентов была сопоставимой в обеих группах и составила 0,9%. При этом достоверных различий по частоте больших кардиальных осложнений не наблюдалось (16,4 и 22,5% соответственно; $p=0,12$) [47].

Следовательно, у больных с осложненными стенозами коронарных артерий, эффективность стентов, покрытых паклитакселом была выше, чем ГМС.

В ходе рандомизированного многоцентрового проспективного исследования RAVEL, в котором изучалась эффективность и безопасность стентов «Cypher», показано, что выживаемость через 1 год после операции составила 94% в группе стентов «Cypher», против 70,7% в группе ГМС ($p<0,001$), а частота больших кардиальных событий через 5 лет составила 25,8 и 35,2% соответственно ($p=0,03$) [52].

Аналогичная тенденция в отношении стента «Cypher» прослеживается и в исследовании SIRIUS, в которое вошли 1058 пациентов с первичным поражением нативных коронарных артерий длиной от 15 до 30 мм. Кроме того, в этом исследовании участвовали около 25% пациентов, страдающих сопутствующим СД 2 типа [155].

Через 5 лет после вмешательства, по частоте ИМ достоверных различий не выявлено (6,2% в группе стента «Cypher» против 6,5% в группе ГМС; $p=0,90$), тогда как по суммарной частоте неблагоприятных событий, группы достоверно различались (20,3 и 33,5% соответственно; $p<0,0001$). К 6 году

наблюдения, данный показатель составил 22,6 и 37,7% соответственно ($p < 0,001$).

Положительные результаты, проведенных клинических исследований привели к увеличению количества стентирований с применением СЛП, в том числе и пациентов со сложными поражениями коронарного русла (хронические тотальные окклюзии, бифуркационные стенозы, стенозы ствола левой коронарной артерии) [17].

Однако, позднее, стали появляться сообщения о том, что использование СЛП первого поколения ассоциируется с высокой частотой повторных вмешательств (10-40%), обусловленных рестенозом, а также кардиальных событий (смерть, ИМ) в отдаленном периоде после стентирования [2,4,7].

В качестве основной причины высокой частоты рестеноза первой генерации СЛП рассматривается длительное выделение лекарственного препарата, которое способствовало задержке эндотелизации, дисфункции эндотелия сосудов и активизации местных реакций гиперчувствительности [26,56].

Неоднозначные мнения об эффективности применения СЛП первого поколения, способствовали разработке и внедрению в практику стентов второго и третьего поколения, с более тонкими стратами, состоящими из новых сплавов, полимерных покрытий, антипролиферативных препаратов, обладающих улучшенной биологической совместимостью [30].

1.1.4 Стенты с лекарственным покрытием второго и третьего поколения

Масштабные клинические исследования показали безопасность использования стентов с антипролиферативным покрытием второго и третьего поколения, в сравнении со стентами первого поколения [135].

Примером этому явились результаты исследования E. Kedhi и соавт. (2010), в котором был отмечен низкий риск определенного и вероятного тромбоза стентов второго поколения с периодом наблюдения более 2 лет [ОШ = 0,35; ДИ 95%] [86].

Так, стент «Endeavor» (Medtronic, Minneapolis, MN, США), покрытый зотаралимусом, стал первым устройством, который изучали в исследованиях ENDEAVOR I и II, где он показал низкий процент поздних тромбозов и других нежелательных явлений, по сравнению с ГМС [53,54,106]. Данный стент разработан с использованием фосфорилхолиновой полимерной системы, зотаралимуса и кобальтовой платформы стента «Driver» (ГМС), что позволило уменьшить толщину, то есть металлонасыщенность, сохранив высокую радиальную устойчивость и гибкость, обеспечивая адаптацию стента к особенностям коронарной анатомии.

Однако, как показывает рандомизированное, многоцентровое исследование ENDEAVOR III, где сравнивалась эффективность стентов «Endeavor», покрытых зотаралимусом и «Cypher», покрытых сиролимусом, польза первых, не всегда убедительна [81].

В исследование приняло участие 436 пациентов с первичным поражением нативных коронарных артерий длиной до 28 мм. Через 3 года наблюдения частота ИМ составила 3,9 и 10,8% соответственно ($p=0,028$), а частота летальных исходов - 3,3 и 7,2% соответственно ($p=0,14$). При этом по частоте повторных вмешательств группы достоверно различались в пользу стента «Cypher» (17,9 против 12,2% соответственно; $p=0,002$) [81].

Таким образом, несмотря на снижение случаев ИМ и смертности при использовании стентов, покрытых зотаралимусом, частота повторных вмешательств была достаточно высокой.

Напротив, в ходе исследования ENDEAVOR IV, где сравнивалась эффективность и безопасность стента «Endeavor» и стента «Taxus», покрытого паклитакселом, показано, что через 5 лет частота повторных реваскуляризаций составила 7,7% в группе стента «Endeavor», против 8,6% в группе стента «Taxus» ($p=0,70$). По частоте поздних тромбозов стентов достоверных различий также не выявлено (1,3 и 2,0% соответственно; $p=0,42$). При этом по частоте ИМ, стент «Endeavor» имел существенные преимущества (2,6 и 6,0% соответственно; $p=0,002$) [142].

Еще одним представителем стентов второго поколения является эверолимус-покрытый стент «XienceV» (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, США), выполненный на основе стента «Multi-LinkVision», из кобальт-хромового сплава. Толщина полимерной структуры является самой тонкой и составляет 5,3 мкм. Полное высвобождение лекарственного препарата с поверхности стента происходит через 120 дней [89].

В исследовании SPIRIT FIRST сравнивалась эффективность стента «Xience V», покрытого эверолимусом, с металлическим стентом «Multi-Link Vision». В первой группе, через 12 месяцев частота рестеноза составила 8,1%, а во второй – 15,4%. Частота повторных вмешательств составила 7,7 и 21,5%, соответственно, а больших кардиальных осложнений 15,4 и 21,4% соответственно ($p < 0,05$) [141].

По результатам данного исследования авторы сделали заключение, что использование стента «Xience V», снижает частоту ангиографического и клинического проявления рестеноза через 12 месяцев наблюдения.

Другим доказательством высокой эффективности стентов покрытых эверолимусом, было рандомизированное исследование SPIRIT III, в котором сравнивались стенты «Xience V» и «Taxus» через год после имплантации. Исследование показало достоверную разницу по показателю поздней потери просвета «late lumen loss» через 8 месяцев после ЧКВ, который был на 50% ниже, чем в группе со стентами «Taxus» [63].

Интересными представляются отдаленные результаты исследований SPIRIT PRIME, RESOLUTE, где также изучались результаты имплантации стентов третьего поколения, покрытых эверолимусом, у пациентов с протяженными поражениями коронарных артерий. Было показано, что частота тромбозов стентов не превышала 0,2-0,7% в год. Частота рестеноза стентов также была низкая и составляла около 3%. Кроме того, отмечена низкая частота повторных вмешательств в течение пяти лет, которая составила 5,0-6,3% [141, 158].

Использование СЛП при выполнении коронарного стентирования у больных ХИБС стало в последние десятилетия новым ведущим стандартом эндоваскулярного лечения. Однако проблема рестеноза сохраняется даже и при использовании новых поколений СЛП [4,7,12,26].

Одной из наиболее вероятных причин этого является нерастворимое полимерное покрытие, на которое наносится антипролиферативное вещество, и которое становится само по себе фактором воспаления, после высвобождения лекарства [77].

Данная научная гипотеза послужила поводом для дальнейшего совершенствования эндоваскулярного инструментария. В целях борьбы с рестенозом в отдаленном периоде после ЧКВ стали разрабатываться и внедряться в практику стентов с биodeградируемым полимерным покрытием на основе полимолочной кислоты.

К таким устройствам относятся стенты «Biomatrix» (Biosensors), «Nobori» (Terumo), «Orsiro» (Biotronik), покрытые биолимусом, обеспечивающим своевременную эндотелизацию стентированного сегмента и уменьшение пролиферативного ответа на воспаление (согласно инструкции производителя) [66,68,91].

1.1.5 Стенты с биodeградируемым полимерным покрытием

Безопасность и эффективность данных стентов показана в исследованиях FUTURE, BEACON, STEALTH, LEADERS, NOBORI I, NOBOR I-II [40,55,65,91,128,136,155].

Вещество биолимус-A9 синтезировано на основе модификации препарата рапамицин. Обладает высокой липофильностью, способностью адсорбироваться в тканях, свойством присоединяться к цитоплазматическим протеинам, ингибирует клеточную пролиферацию и блокирует клеточный цикл между фазами G1 и S. В результате биолимус-A9 ингибирует пролиферацию T-лимфоцитов [65].

Так, в исследовании FUTURE II, в котором изучались стенты с биodeградируемыми полимерами в сравнении с ГМС, через 6 месяцев

наблюдения не отмечалось ни одного случая неблагоприятных кардиальных событий. При этом поздняя потеря просвета сосуда составила 0,12 мм в стентах с биодеградируемым полимером и 0,85 мм в ГМС ($p < 0,001$) [150].

В исследовании BEACON через 6 месяцев после ЧКВ, суммарная частота больших кардиальных событий составила 4,8 и 6,5% соответственно [66].

В клиническом исследовании STEALTH показано отсутствие достоверных различий по частоте позднего тромбоза стентов с биодеградируемым полимерным покрытием и ГМС, которая составила через 30 дней после ЧКВ 3,7 и 2,5% соответственно, а через 360 дней 5,1 и 5,0 соответственно ($p > 0,05$). Аналогичная тенденция сохранилась и к двухлетнему сроку наблюдения [68].

Трехлетние результаты исследования LEADERS показали низкую частоту больших кардиальных событий при имплантации стентов покрытых биолимузом, по сравнению со стентами, покрытыми сиролимузом (15,7 и 19,0%, соответственно; $p < 0,05$) [128,157].

В исследовании NOBORI I через 9 месяцев после эндоваскулярного вмешательства не было зарегистрировано ни одного летального исхода, при этом показатели в группе со стентами, покрытыми биолимузом были достоверно лучше, в сравнении со стентами покрытыми паклитаклесом. Частота ИМ составила 4,7 и 8,6% соответственно; рестеноза по данным ангиографии - 7,1 и 14,3% соответственно указанным группам; ($p < 0,05$), однако клинические симптомы стенокардии наблюдались лишь у больных, которым были имплантированы стенты, покрытые паклитаклесом и встречались у 2,9% пациентов [40].

В многоцентровом исследовании NOBORI II, где сравнивались группы пациентов с более тяжелым и простым поражением коронарного русла, в том числе, с хроническими окклюзиями и бифуркационными стенозами, через 12 месяцев после вмешательства, частота рестеноза, по данным ангиографии, составила 4,5 против 2,2% соответственно указанным группам

($p=0,003$), а через 2 года наблюдения - 5,9 и 2,8% соответственно ($p=0,001$).
Общая частота неблагоприятных сосудистых событий - 3,4% [11,55].

Проведенные исследования показали низкую частоту неблагоприятных сердечно - сосудистых событий в отдаленном периоде при применении стентов, покрытых биолимусом-A9 у разных когорт пациентов [11,40,55,65,66,91,92,128,156].

Анализируя представленные исследования, следует отметить, что СЛП различных генераций, несомненно, способствовали достоверному улучшению результатов ЧКВ у больных ХИБС. Тем не менее, несмотря на совершенствование технологий, проблема рестеноза остается до конца нерешенной, особенно у больных СД 2 типа, диффузным поражением коронарного русла, кальцинозом коронарных артерий. Кроме того, длительное нахождение металлического стента в просвете артерии, способствует изменению ее геометрии, а также развитию хронического воспалительного ответа в зоне имплантации, что создает некий порочный круг в решении данной проблемы.

1.2 Особенности реваскуляризации миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа

У больных СД 2 типа часто встречается многососудистое, диффузное поражение коронарного русла, а быстрое прогрессирование атеросклероза значительно повышает потребность в проведении реваскуляризации миокарда [10,13,20]. Объективным доказательством этому является анализ результатов крупных исследований, в которых указывается, что реваскуляризация миокарда у больных СД 2 типа с многососудистым поражением коронарного русла, улучшает долгосрочный прогноз, независимо от морфологических особенностей поражения [58,110].

Эффективность агрессивного подхода в лечении данной категории больных доказана большим количеством рандомизированных и наблюдательных исследований [55,96], в связи с чем, в настоящее время сложно представить себе лечение сердечно – сосудистых осложнений у

больных СД 2 типа без современных хирургических и эндоваскулярных технологий [36,74,110].

Тем не менее, многочисленные исследования показывают, что по частоте развития сердечно-сосудистых осложнений, результаты АКШ при многососудистом поражении коронарных артерий и диабете превосходят результаты ЧКВ, даже при использовании СЛП [99].

Более того, большинство авторов сходятся во мнении, что прогноз пациентов с СД 2 типа, подвергшихся любому виду реваскуляризации, имеют худший отдаленный прогноз послеоперационного периода, по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена [3,25,36,37].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда у больных ХИБС с многососудистым поражением коронарного русла и сопутствующим СД (2018), наиболее предпочтительным методом реваскуляризации миокарда является АКШ – класс рекомендаций IA. Напротив, ЧКВ, не рекомендуются для лечения таких пациентов, если степень тяжести коронарного русла по шкале SYNTAX >22 – класс рекомендаций III, а при SYNTAXscore от 0 до 22 – класс рекомендаций IIb [110].

Важно отметить, что результаты влияния реваскуляризации миокарда на прогноз пациентов с СД были получены на различных этапах усовершенствования фармакотерапии, а также инструментария и технологий выполнения ЧКВ или АКШ, что не позволяет проводить прямые сопоставления этих методов у данной когорты пациентов.

Несмотря на достигнутый прогресс в хирургических и интервенционных методах лечения больных ИБС, лечение больных СД 2 типа, является существенной проблемой для эндоваскулярной хирургии, в связи с высокой частотой рестеноза и повторных вмешательств на целевом поражении [3,25,36]. В связи с этим, у данной когорты пациентов, актуальным является изучение эффективности новых поколений стентов, в том числе и

биоабсорбируемых эндопротезов, которые возможно позволят изменить отношение к эндоваскулярному лечению больных СД 2 типа.

1.3 Проблемы эндоваскулярного лечения больных ХИБС с дистальным типом поражения коронарного русла

Высокая частота неблагоприятных сердечно – сосудистых событий, а также рестеноза, в отдаленном периоде после ЧКВ, в особенности наблюдается у пациентов с дистальным типом поражения коронарного русла. [58,138].

В действующих рекомендациях Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда (2018), отсутствуют указания на тактику лечения пациентов с дистальным типом поражений коронарных артерий.

Однако учитывая, что чаще всего у таких пациентов наблюдается сопутствующий СД 2 типа, то тактика лечения практически не отличается от таковой у больных СД, для которых ЧКВ не рекомендованы в качестве стратегии выбора при лечении ИБС [109].

Неудовлетворительное дистальное русло, особенно в сочетании с кальцинозом, в реальной практике чаще всего не позволяет выполнить таким пациентам операцию АКШ, в связи с чем, они получают отказ в проведении хирургического лечения, вследствие чего, единственной альтернативой консервативному лечению у них, является эндоваскулярная реваскуляризация миокарда [23].

Тем не менее, в литературе существуют сообщения, в которых указывается, что даже имплантация СЛП в дистальные отделы коронарных артерий, особенно при диаметре 2,5мм, ассоциируется с высокой частотой рестеноза и связанных с этим повторных вмешательств [38,72,102].

В связи с этим, у пациентов с дистальным типом поражения коронарного русла, также актуально изучение новых поколений стентов, с целью повышения эффективности ЧКВ и улучшения прогноза.

1.4 Перспективы эндоваскулярного лечения больных ИБС

Современные исследования по изучению эффективности СЛП при лечении больных ХИБС показали отсутствие необходимости в постоянном металлическом каркасе в просвете артерии, который, в свою очередь, приводит к нарушению вазомоторной функции сосуда и последующим за этим осложнениям [116].

В связи с указанными проблемами, в практику стали внедряться биоабсорбируемые эндопротезы (БЭ), которые легли в основу сосудистой репаративной терапии (СРТ). Основной целью данной генерации эндопротезов было нивелировать эффект хронического воспаления вокруг инородного тела, за счет полной биоабсорбции и, тем самым, улучшить прогноз таких пациентов после выполненного ЧКВ [83,93,113,133].

1.4.1 Основные патофизиологические принципы сосудистой репаративной терапии

СРТ включает в себя три фазы патофизиологического процесса: реваскуляризацию, восстановление и растворение (абсорбцию).

Первая фаза – фаза реваскуляризации длится около 3 месяцев после вмешательства. Следом наступает фаза восстановления, когда постепенно уменьшается поддерживающая функция каркаса. Происходит частичная абсорбция БЭ, он переходит в разрозненную структуру, внедренную в новообразованную эндотелиальную ткань. В завершении фазы восстановления БЭ перестает механически поддерживать сосуд, что позволяет артерии вернуться в свое нормальное состояние, возобновляется способность к реагированию на физиологические стимулы (вазоконстрикция и вазодилатация) [48,132].

Завершающая фаза - растворение (абсорбция) БЭ, длится около 24 месяцев после имплантации. Фрагменты эндопротеза постепенно распадаются на молочную кислоту, которая в конечном итоге превращается в двуокись углерода и воду [93,121].

Согласно инструкции производителя, через 2 года страты БЭ должны быть полностью абсорбированы, а на их месте образоваться скопления протеогликанов и отсутствовать признаки воспаления. Через 3 года страты БЭ должны замещаться фибробластами, гладкомышечными клетками и межклеточным матриксом. Через 4 года страты должны быть слабо определимы, так как их место заполнено соединительной тканью, которая становится неотъемлемой частью артериальной стенки. [132].

Такое доброкачественное образование неоинтимы и замена БЭ соединительной тканью дали представление о возможном механизме регрессии бляшек. Учитывая то, что соединительная ткань со временем естественно сжимается, БЭ провоцирует образование фиброзной покрышки над атеросклеротической бляшкой, которая со временем стабилизируется [127,129].

Кроме того, как показано в исследованиях ABSORB, после имплантации БЭ не происходит уменьшения просвета стента при нормальной скорости эндотелизации за первые 6 месяцев [127].

1.4.2 Физические характеристики биоабсорбируемых эндопротезов

Биоабсорбируемые сосудистые эндопротезы должны обладать радиальной жесткостью, чтобы противостоять эластическому спадению сосуда после завершения вмешательства, а также полностью рассасываться в отдаленном периоде. Пластичный материал БЭ создает меньше деформаций трехмерной геометрии коронарных артерий, что должно способствовать уменьшению количества рестенозов [129], а после полной абсорбции – восстановлению нормальной вазомоторной функции, что активизирует атеропротективную активность здоровой сосудистой стенки [146].

Первыми в клинической практике БЭ из полимера молочной кислоты начали использовать японские специалисты [28].

Более 20 лет назад был разработан и внедрен в клиническую практику первый БЭ - Igaki-Tamai Bioabsorbable Stent из L-хирального полимера (рис.1) [146]



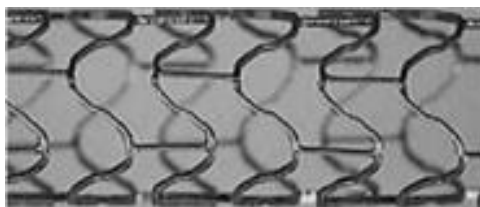
Рисунок 1 - Igaki-Tamai Bioabsorbable Stent – первый БЭ

Эндопротез был сделан из биоразлагаемой термопластичной алифатической полиэфирной нити на основе молочной кислоты, которая в процессе гидролиза разлагалась на окись углерода и воду. Лекарственного препарата, снижающего риск рестеноза, в структуре стента не содержалось. Толщина балок БЭ Igaki-Tamai Bioabsorbable Stent составляла 170 мкм, площадь соприкосновения с интимальной оболочкой артерии – 24%. Биоразложение эндопротеза происходило за счет равномерного растворения, при этом протез сохранял свою форму до момента полного растворения [112, 133].

Поскольку имплантация первого БЭ была связана со сложным техническим процессом (перед имплантацией стента его нагревали до высокой температуры, вследствие чего возникал высокий риск термического поражения сосудистой стенки), то дальнейшие исследования с ним не проводились. Тем не менее, изобретение этого БЭ остается одним из важнейших событий в истории развития биоадсорбируемых стентов.

В дальнейшем разработан и имплантирован человеку первый металлический биоабсорбируемый стент, который был вырезан с помощью промышленного лазера из трубки, изготовленной из сплава магния WE-43 (Biotronic, Германия) (рис.2) [51].

Толщина балок стента составляла 165 мкм, площадь соприкосновения каркаса стента с интимальной оболочкой артерии – 10% [112].



**Рисунок 2 – Металлический биоабсорбируемый стент WE-43
(Biotronic, Германия)**

Биоразложение стента происходило за счет эрозии, начинающейся с поверхностных слоев каркаса, и постепенно приводило к постепенному истончению всего каркаса стента.

Согласно данным экспериментальных исследований, полное биоразложение протеза происходило в течение двух месяцев, при этом радиальную устойчивость он утрачивал гораздо раньше, в пределах нескольких суток. Кроме того, стент терял способность предотвращать патологическое ремоделирование стенки артерии в ранние сроки после имплантации.

В структуре стента также отсутствовал лекарственный препарат, подавляющий патологическое разрастание неоинтимы артерии.

За 4 месяца динамического наблюдения частота развития рестеноза составила 50%, необходимость повторных вмешательств на ранее стентированном сегменте коронарной артерии – 45%. Все эти факты стали препятствием для дальнейшего внедрения данного стента в практику [51,112].

Одним из первых БЭ, одобренных к использованию в клинической практике, был «Absorb BVS» (Abbott Vascular, США), который состоит из поли-L-молочной кислоты (PLLA) – полукристаллического деградируемого полимера, имеет более толстые страты в сравнении с другими СЛП (рис.3).

Толщина страт БЭ составляет 156 мкм и необходима для достаточной радиальной устойчивости в период реваскуляризации, покрыт полимером поли-D, L-молочной кислоты и лекарственным веществом – эверолимус,

площадь соприкосновения каркаса стента с интимальной оболочкой артерии – 25% [115].

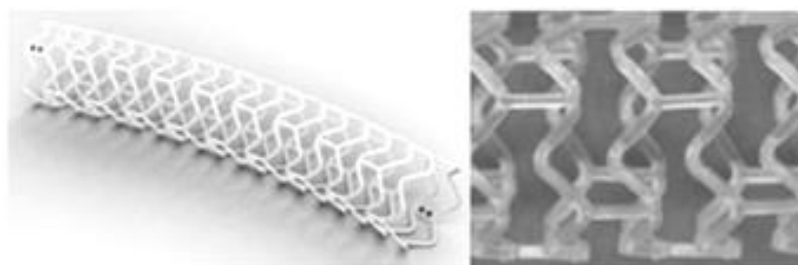


Рисунок 3 – Структура биоабсорбируемого эндопротеза «Absorb BVS» (AbbottVascular, США)

Платформа «Absorb BVS» напоминает рисунок стента «Multi-Link», покрытого смесью 1:1 рассасывающегося полимера поли-D, L-лактида и антипролиферативного препарата эверолимус 8,2 мкг/мм [129,133].

В настоящее время существует более 20 БЭ на разных стадиях разработки. Все разработки направлены на уменьшение толщины статы при сохранении радиальной устойчивости [127].

Большинство эндопротезов прошли лишь доклинические испытания и находятся на стадии разработки. Эндопротезы, которые имплантировали человеку, состояли из полимолочной кислоты, магния, йодированного дезаминотирозина поликарбоната, покрытые различными лекарственными веществами (эверолимус, сиролимус, паклитаксель) (рис.4).

ABSORB	DESOLVE	ART Pure	MAGMARIS	FANTOM
				
PLLA, everolimus-eluting Strut thickness 150 µm, coat thickness 3 µm/side Full mass loss at approximately 3 years CE mark in January 2011	PLLA, novolimus-eluting Strut thickness 150 µm, coat thickness <3 µm/side Full mass loss at approximately 1 year CE mark in May 2014	PLLA, drug-free Strut thickness 170 µm, uncoated Full mass loss at approximately 1 year CE mark in May 2015	Mg, sirolimus-eluting Strut thickness 150 µm, coat thickness 8 µm/side Full mass loss at approximately 1 year CE mark in June 2016	TP, sirolimus-eluting Strut thickness 125 µm, uncoated Full mass loss at approximately 1 year CE mark in April 2017

Рисунок 4 - Биоабсорбируемые эндопротезы, одобренные к применению в клинической практике

В Российской Федерации с июля 2013 года был зарегистрирован и разрешен к применению БЭ «Absorb BVS» [35].

Химическая структура и механизм биоразложения протеза «Absorb BVS» такой же, как и у ранее существовавшего протеза Igaki-Tamai Bioabsorbable Stent, но в отличие от него, был применен другой способ полимеризации, что упрощало имплантацию эндопротеза. При биоразложении протеза «Absorb BVS» радиальная устойчивость сохранялась до двух лет, а срок высвобождения лекарственного препарата достигал 30 суток (данные компании «Abbott Vascular») [93].

Существуют также потенциальные недостатки эндопротеза «Absorb BVS», такие как хрупкость полимера молочной кислоты, по сравнению с кобальт-хромовым сплавом традиционных стентов, вызывающая деформацию и миграцию страт с последующим риском тромбообразования, что диктует целесообразность строгого соблюдения технических особенностей имплантации [102,106,123].

В исследовании Absorb Cohort A было выявлено значимое острое и позднее (через 6 месяцев) эластическое спадение просвета сегмента, из-за недостаточной радиальной жесткости эндопротеза «Absorb BVS» [127].

Для увеличения радиальной жесткости, улучшения растяжимости без риска перелома страт была разработана версия «Absorb 1.1». Толщина страт «Absorb 1.1» составляла 0,15 мм (толщина страт стента «Xience» 0,081 мм, а БЭ «Igaki-Tamai» – 0,17 мм), сопоставимая с толщиной страт первых металлических стентов [78].

Большая толщина страт каркаса «Absorb BVS» делает его более тромбогенным. Известно, что стенты с толщиной страты 0,162 мм в 1,5 раза чаще подвержены тромбозам, чем стенты со стратами толщиной 0,081 мм ($p < 0,001$) [92]. Страты эндопротеза провоцируют усиленную альтерацию эндотелиального слоя в верхней точке протеза, в отличие от нижней точки протеза, что и может провоцировать агрегацию тромбоцитов [117].

Участками наибольшей тромбогенности являются области «перехлеста» двух эндопротезов, где толщина балок суммарно составляет 0,3 мм [78], в связи с чем, производители не рекомендуют имплантировать каркасы «Absorb BVS» «внахлест» [124].

Однако существуют экспериментальные исследования, доказывающие, что страты БЭ не являются тромбогенными, за счет цитостатического покрытия протеза, уменьшающего риск его тромбоза [78,92].

1.4.3 Технические особенности имплантации биоабсорбируемых эндопротезов

Технические особенности имплантации БЭ отражены в многоцентровом реестре IT-DISAPPEARS. Планируя имплантацию БЭ, важно соблюдать технические особенности, так как при несоблюдении правил имплантации, возможен перелом каркаса [149].

Подготовка места имплантации – основополагающий этап операции. Она достигается путем предилатации баллонными катетерами различного диаметра, начиная с малого диаметра и завершая диаметром, соответствующим диаметру сосуда. При наличии кальциноза используют «режущие» баллонные катетеры. Оптимальной считается предилатация, после которой остаточный стеноз $\leq 40\%$. После предилатации вводят 100-200мг нитроглицерина и выполняют контрольную коронарографию, как минимум, в двух ортогональных проекциях, для окончательной оценки диаметра и длины места поражения [38].

Следует учитывать, что «Absorb BVS» можно раздувать не более чем на +0,5 мм от номинального размера, поскольку при превышении должного размера возможно снижение радиальной устойчивости и поломка каркаса [93,149].

Для точной оценки диаметра, особенно в сомнительных ситуациях, необходимо использовать визуализирующие методики (внутрисосудистый ультразвук, оптическая когерентная томография) [25,33].

Определившись с размером БЭ, его доставляют к месту поражения. Имплантировать следует постепенно с шагом 2 атм. каждые 5 секунд, до необходимого давления, которое следует удерживать в течение 30 секунд. После имплантации и контрольной ангиографии следует обязательно выполнить постдилатацию баллонным катетером высокого давления, не превышающим диаметр установленного каркаса более чем на 0,5 мм [131-133].

При необходимости имплантировать более одного БЭ, для начала устанавливаются дистальный каркас. При позиционировании проксимального каркаса ориентируются на платиновые метки дистального каркаса. Соединяют проксимальные метки дистального каркаса с меткой системы доставки проксимального каркаса (метки баллона на 1 мм дальше от краев каркаса) [119].

1.4.4 Доказательная база применения биоабсорбируемого эндопротеза «Absorb BVS»

Первым рандомизированным клиническим исследованием, в котором доказана эффективность и безопасность первой генерации БЭ было исследование **ABSORB** (Cohorta A и Cohorta B) на примере БЭ «Absorb BVS 1.0», покрытого эверолимусом, с толщиной страт 150 мкм [27,35].

Однако это исследование было без контрольной группы. Первая фаза исследования была проведена в 2006 году, прооперировано 30 пациентов. Для динамического наблюдения были доступны 29 пациентов, поскольку 1 пациент подписал отказ от дальнейшего участия в исследовании. Послеоперационное наблюдение проводилось через год: 1 пациент (3,4%) поступил с клиникой острого коронарного синдрома, у 42% зафиксирован рестеноз каркаса, случаев тромбоза в каркасе не зафиксировано.

ABSORB Cohorta B - вторая фаза исследования, начавшаяся в 2009 году и включила 101 пациента. Дизайн БЭ был модифицирован для увеличения радиальной жесткости. Оценивалась безопасность БЭ «Absorb BVS» 1.1 с толщиной страт 156 мкм, покрытых эверолимусом [48,85,115].

Условно пациенты были разделены в 2 группы, в зависимости от срока наблюдения. В первой группе (срок наблюдения 6 месяцев и 2 года), краевой рестеноз был зафиксирован через 6 месяцев у одного пациента. По данным внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) и оптической когерентной томографии (ОКТ) было зарегистрировано уменьшение просвета БЭ на 2%, поздней потери просвета на $0,19 \pm 18$ мм и рестеноза на 5,4%. Кроме того, по данным ОКТ отмечалась эндотелизация в 96,8% случаев [48].

Во второй группе (срок наблюдения 12 месяцев и 3 года), отмечено уменьшение площади просвета через 12 месяцев до $0,27 \pm 0,32$ мм и рестеноз эндопротеза, который встречался у 1,94% пациентов (по данным ВСУЗИ). Эндотелизация была отмечена в 96,69% случаев [35].

Из 101 пациента у трех отмечалось повышение сердечных маркеров, и еще трем пациентам была проведена повторная реваскуляризация (5,9% конечная точка) [48,85,115,132].

Интересным представляется исследование «**The Absorb Extend**», в которое включено 800 пациентов из 100 клиник, при этом 50 пациентам было установлено 2 эндопротеза друг за другом [43].

Показано, что у 8 пациентов развился ИМ без Q-зубца в течение первых 7 дней, еще у 3 пациентов – ИМ с зубцом Q в течение 30 дней после вмешательства. Суммарная частота больших кардиальных событий через 30 дней после ЧКВ составила 2,1%, через 180 дней - 2,9%, а через 365 дней - 4,3% соответственно [27,85].

Данные ВСУЗИ и ОКТ, выполненных пациентам, участвовавшим в ABSORB Cohorta A и ABSORB Cohorta B, к концу 1-го года после ЧКВ показали достоверное улучшение вазомоторной функции сосуда [128,132].

Таким образом, по результатам проведенных исследований, БЭ «Absorb BVS» 1.0 и «Absorb BVS» 1.1, по мнению авторов исследований, были сопоставимы с металлическими стентами по частоте рестенозов [88,129,133].

Дальнейшие клинические исследования были сравнительными. Так, исследование **ABSORB Japan**, в котором проводилось сравнение «Absorb BVS» с кобальт-хромовым стентом покрытым эверолимусом, показало, что суммарная частота сердечной смерти, ИМ и повторных вмешательств на стентированном сегменте артерии, составила 4,2%, тогда как в группе кобальт-хромовых стентов она составила 3,8% ($p>0,05$). Вторичной конечной точкой считали позднюю потерю просвета при ангиографическом контроле через 13 месяцев, которая составила $0,13\pm 0,30$ мм в группе БЭ и $0,12\pm 0,32$ мм в группе кобальт-хромовых стентов [62].

В исследовании **Absorb China** сравнивались результаты имплантации БЭ «AbsorbBVS» и стентов «Xience V», покрытых эверолимусом. В качестве конечной точки было принято считать уменьшение площади поперечного сечения более чем на 0,15 мм при коронарографии через 1 год после имплантации БЭ.

По результатам исследования, уменьшение площади просвета составило $0,19\pm 0,38$ мм в экспериментальной группе, против $0,13\pm 0,38$ мм в контрольной группе ($p=0,01$). В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного случая тромбоза в течение года наблюдения [61,149].

Следующим крупным клиническим исследованием было – **ABSORB II**, в которое вошли 501 пациент от 18 до 85 лет с ИБС. Группы разделены случайным образом в расчете 2:1 («AbsorbBVS» 335 пациентов и «Xience» 166 пациентов). Пациенты проходили клиническое наблюдение через 30 дней, 180 дней, 1 год и 5 лет [130].

На 2 году наблюдения статистически значимых различий по первичным конечным точкам не обнаружено. Частота больших коронарных событий составила 7,6% в группе «AbsorbBVS» и 4,3% в группе «Xience» (95% ДИ, 0,79-4,04), при этом показатель повторных вмешательств на целевом поражении составил 7 и 3% соответственно (ОШ = 1,71; 95%; ДИ, 0,47-6,2). Показатель повторных вмешательств на целевом сосуде составлял 8,5% в

группе «AbsorbBVS» и 6,7% в группе «Xience» (ОШ = 1,27; 95% ДИ, 0,65-2,49).

Через 2 года исследования в группе «AbsorbBVS» 36% продолжали принимать двойную антиагрегантную терапию (ДААТ), а в группе «Xience» - 34% ($p=0,677$). Остальные пациенты обеих групп остались на монотерапии препаратами ацетилсалициловой кислоты.

Через 3 года наблюдения, частота повторных вмешательств на целевом поражении составила в группе «AbsorbBVS» 11,7%, а в группе «Xience» - 8,1% (ДИ 1,10-1,73; $p=0,006$), ИМ в бассейне стентированного сосуда 7,8 и 4,2% соответственно (95% ДИ 1,26-2,35; $p=0,0006$), а кардиальная смертность по 1,1% в обеих группах (95% ДИ, 0,47–1,88; $p = 0,85$). Частота позднего тромбоза была выше в группе «AbsorbBVS» и составила 2,4% против 0,6% в группе «Xience» (ДИ 1,70–8,11; $p = 0,001$) [88,128,132,149].

Результаты исследования показали, что в группе «AbsorbBVS» частота неблагоприятных событий выше, чем в группе «Xience». Предполагается, что такие данные были получены по причине несоблюдения технических аспектов имплантации эндопротеза «Absorb BVS».

Указания на относительно высокую частоту кардиальных осложнений, связанных с имплантацией эндопротеза «Absorb BVS», описаны в результатах регистра **The AMC Single Centre Real World PCI Registry**, проведенного в Академическом медицинском центре Амстердама, в период с 2012 по 2013 годы, включавшего 135 пациентов, из которых 54 (39%) были с острым коронарным синдромом.

Конечная точка в виде неблагоприятных кардиальных событий достигнута у 8,5% пациентов, среди которых, у 3 % был зафиксирован ИМ, и еще у 3 % - тромбоз эндопротеза, при этом 6,3% пациентам выполнена повторная реваскуляризация, вызванная возвратом стенокардии [93].

В более позднем исследовании **ABSORB III** частота неблагоприятных событий при имплантации БЭ «Absorb BVS» была выше, по сравнению со стентом «Xience V», при этом разница не была достоверной.

Результаты ABSORB III по первичным конечным точкам - частоте повторных вмешательств на целевом поражении через 3 года составили 13,4% - у пациентов с «AbsorbBVS» и 10,4% у пациентов со стентами покрытыми эверолимусом ($p=0,06$).

Между 1 и 3 годами, частота повторных вмешательств на целевом поражении составила 7% у пациентов с «AbsorbBVS» и у 6% пациентов со стентами покрытыми эверолимусом ($p= 0,39$). Частота ИМ в целевом сосуде через 3 года составила 8,6% при имплантации «AbsorbBVS» и 5,9% при имплантации стентов покрытых эверолимусом ($p= 0,03$). Тромбоз стента был диагностирован у 2,3 и 0,7% пациентов соответственно ($p= 0,01$).

Исследователи пришли к выводу, что частота нежелательных событий у пациентов с AbsorbBVS была выше, чем у пациентов со стентами покрытыми эверолимусом [49,62].

Аналогичная тенденция наблюдается и в исследовании **ABSORB IV**, в которое вошли пациенты с ХИБС и острым коронарным синдромом. В группу «Absorb BVS» вошло 1296 пациентов, а в группу «Xience» - 1308 пациентов. Через 12 месяцев значимый рестеноз целевого поражения составил 7,8 и 6,4% соответственно ($p=0,0006$). При этом по частоте позднего тромбоза стента достоверных различий не выявлено (0,7 и 0,3% соответственно; $p=0,1586$) [139].

Таким образом, из-за рентгенонегативных свойств БЭ актуальна проблема деформации протеза, которая может возникать при имплантации и создавать предпосылки для развития острого тромбоза [113,149].

Несовершенные технические характеристики первых генераций БЭ «Absorb BVS» привели к тому, что с 2017 года он снят с производства, а также не применяется в клинической практике. Тем не менее, с 2013 года накоплен большой опыт применения данных эндопротезов, что обуславливает целесообразность проведения исследований, направленных на изучение отдаленных результатов выполненных вмешательств, частоты

развития возможных осложнений, с целью определения дальнейшей тактики ведения таких пациентов.

1.4.5 Методы внутрисосудистой визуализации при имплантации биоабсорбируемых коронарных эндопротезов

Поскольку эндопротез «Absorb BVS» изготовлен из поли-L-лактида, который является рентггеннегативным материалом, то для его визуализации на проксимальном и дистальном концах нанесены рентгеноконтрастные маркеры из платины.

В целях своевременной диагностики деформации протеза, а также мальпозиции, протрузии атеросклеротической бляшки, целесообразно рутинное применение метода ОКТ во время ЧКВ [33,100,145].

ОКТ и ВСУЗИ позволяют более объективно оценить результаты имплантации БЭ, а также подобрать диаметр и длину, позволяют методы внутрисосудистой визуализации [148].

ОКТ построена на принципах «видения в мутных средах». Метод основан на интерференционном приеме и измерении рассеянного от оптических неоднородностей широкополосного света в инфракрасном диапазоне [24,33]. Изображение получают в режиме реального времени на живом объекте. Картина оптической неоднородности визуализируется с пространственным разрешением 15-20 мкм до глубины 1-2 мм.

К началу 2000-х годов было проведено несколько клинических исследований по изучению ОКТ, которые показали превосходство метода перед ВСУЗИ в визуализации микроструктуры коронарных артерий [45,59,98].

ОКТ позволяет визуализировать структуру нормальных и пораженных атеросклерозом артерий. В нормальной артериальной стенке выделяется трехслойная структура. Интима находится вне зоны разрешения ОКТ, ее толщина 5-10 мкм и представлена ярким сигналом внутренней эластической мембраны [59,60].

Возможности ОКТ в диагностике атеросклероза достаточно широки, на сегодняшний день метод является лучшим инструментом для обнаружения нестабильной бляшки. Высокая разрешающая способность позволяет прижизненно идентифицировать тонкую фиброзную капсулу <65 мкм.

Критерии нестабильной, склонной к разрыву бляшки сформулированы R. Virmani и соавт. [153]. Такое утверждение делается на основе результатов ряда работ, в которых сравнивались возможности ОКТ, ВСУЗИ и ангиоскопии [84,94,95,96,125].

Кальциноз коронарных артерий - это важный маркер атеросклероза [64].

На ОКТ кальций визуализируется как область с низким сигналом и четкими границами. Кальциевые отложения могут быть обнаружены при выполнении ОКТ с высокой чувствительностью (96%) и специфичностью (97%) [24,33].

Преимуществом ОКТ перед другими методами отображения кальция является возможность создания трехмерного объемного изображения кальциевой области, которое невозможно получить с помощью ВСУЗИ, из-за слабой проникающей способности. ОКТ может эффективно использоваться для сбора информации относительно количества кальция и его расположения относительно сосудистого просвета, чтобы обеспечить успех таким методам лечения, как ротационная атерэктомия и баллонирование [33].

Исследования 2000-х гг. показали, что ОКТ способна идентифицировать макрофаги [97,98]. Макрофаги (пенистые клетки) – неперенный компонент атеросклеротической бляшки в период развития и в момент разрыва. ОКТ позволяет обнаруживать присутствие макрофагов и их количество, демонстрирует макрофаги, как пятна с высокой интенсивностью сигнала. Высокая плотность макрофагов коррелирует с высоким риском разрыва бляшки и ассоциирована с острым коронарным синдромом [33,101].

T.Kume с соавт. (2006), показали особенности отображения коронарного тромбоза [97]. Авторы, проводившие исследования при остром коронарном синдроме, также продемонстрировали возможности ОКТ в выявлении

тромбов. Однако не всегда можно отличить тромбы от других тканей, аномально появившихся внутри просвета сосудов, особенно при стентировании. Остаточное количество крови в коронарном сосуде как результат недостаточной ее замены прозрачным раствором или лохмотья интимы могут имитировать тромбы [94].

Е.Regar и соавт. (2006), продемонстрировали успешное применение ОКТ для выбора оптимального места имплантации стента [122]. ОКТ дает более достоверную информацию о распространении неоинтимы на стратах стентов с лекарственным покрытием и позволяет определить толщину слоя [98,103]. Данная информация полезна для определения оптимальных сроков приема ДААТ или антикоагулянтной терапии.

ОКТ позволяет прижизненно в деталях анализировать состояние страт стента [63] и тканевое покрытие стента с последующим его анализом [144].

Методология получения и анализа изображений ОКТ для оценки стентов была предложена G. Guagliumi и соавт. [140]. Высокое разрешение ОКТ имеет преимущество перед ВСУЗИ в случае длительного наблюдения за стентом, особенно при количественной оценке гиперплазии неоинтимы [39,79,98,103,122,144].

В отличие от металлических стентов, «Absorb BVS» пропускает свет, что делает возможным получать на ОКТ объемное изображение. Страты таких каркасов визуализируются как «ящики» с четкими границами. Такие свойства позволяют визуализировать раскрытие биodeградируемых каркасов, а также наблюдать постепенную деградацию до полного исчезновения полимера и появления неоинтимы [111].

При помощи ОКТ возможно зафиксировать такие неудачи, как недораскрытый стент с неправильной позицией страт, диссекцию сосудистой стенки дистальнее или проксимальнее имплантированного стента, диссекцию стентированного сегмента, протрузию ткани между стратами стента [57].

Только при ОКТ явно видна умеренная гиперплазия неоинтимы, что свойственно биodeградируемым каркасом с мощными сильнодействующими средствами [38,69].

В пилотном исследовании на 250 стентированных сегментах, неоинтима в 97% случаев обнаружена при помощи ОКТ [33]. Эти данные подтверждают необходимость использования данного метода исследования для адекватной имплантации биodeградируемых каркасов, поскольку возможен риск тромбоза при наличии нераскрывшихся адекватно стратах [42].

Ограничениями ОКТ является ее малая глубина проникновения на 2-3 мм. Это препятствует качественному изображению атеросклеротических поражений, содержащих некротическое разрушение. Также получению интракоронарного ОКТ-изображения в клинической практике препятствует неспособность инфракрасного излучения проникнуть через кровь. Следовательно, ОКТ отличается от ВСУЗИ тем, что ОКТ требует смывания крови из просвета сосуда [97,120,148].

1.5 Антиагрегантная терапия: особенности назначения у различных групп больных ХИБС

В исследовании ISAR и других клинических исследованиях определена оптимальная длительность приема ДААТ после имплантации ГМС и составила месяц, после установки стента, в то время как после установки СЛП – в течение 6 месяцев [126]. При повышенном риске позднего тромбоза стента срок приема ДААТ увеличивают, и, напротив, при риске кровотечения сроки сокращают.

По рекомендациям Американской Ассоциации Сердца (АНА) обязательный срок приема ДААТ после ЧКВ составляет 12 месяцев [107].

Эффективность длительной терапии у больных ИБС изучалась несколько лет в исследованиях Duke Heart Registry, FAST-MI, CASPARAA, CHARISMA [32,34,104].

Результаты этих исследований были противоречивы: одни показывали, что не было различий по частоте повторных вмешательств, в других показан

повышенный риск развития кровотечений при длительном приеме ДААТ, третьи подтверждали, что 6 месяцев - недостаточный срок приема ДААТ для предотвращения повторных коронарных событий.

Мета-анализ 12 исследований, в которых проанализировано 56799 больных, длительно получающих ДААТ, не выявил влияния на показатели общей смертности [70,71].

Удлинению срока приема ДААТ может послужить сопутствующая патология (в том числе СД 2 типа), сложность стеноза, характеристика эндопротеза. Окончательного ответа, влияет ли продолжительность ДААТ на уменьшения риска тромбообразования или нет, не существует [53].

Отдельная группа пациентов, которым сокращают срок приема ДААТ, это пациенты с мерцательной аритмией. Данной группе пациентов после ЧКВ необходимо принимать тройную антитромботическую терапию, что несет повышенный риск кровотечения, высокая частота инсульта, как продемонстрировано в исследовании WOEST [82,108].

Пациенты со стабильной и нестабильной ИБС и сопутствующим СД 2 типа имеют неблагоприятный прогноз в отношении краткосрочных и долгосрочных рисков после ЧКВ, чем больные без СД 2 типа [3,25].

Тем не менее, в исследовании DAPT при приеме ДААТ наблюдалось снижение риска инфаркта миокарда, по другим конечным точкам различий не было. Следовательно, несмотря на всевозможные риски СД 2 типа, его наличие не должно быть единственным критерием при назначении ДААТ [71].

В 2014 г. были опубликованы исследования, в которых сравнивали эффективность ДААТ длительностью 6 месяцев в сравнении с 12 и 24 месяцами (ITALIC, SECURITY, ISAR-SAFE). Эти исследования доказали, что нет преимуществ приема 12-ти месячного курса ДААТ в сравнении с 6-ти месячным курсом в плане частоты ишемических событий и в снижении частоты конечных точек (ИМ, смерть, тромбоз стента, инсульт, крупные кровотечения) [35,82,126].

На сегодняшний день нет четкого ответа на вопрос о сроках ДААТ. Главной задачей является предотвращение рисков тромбозов и возможного риска развития кровотечений у больных ИБС как стабильного, так и нестабильно течения [35,137].

У пациентов, которым были имплантированы БЭ, в большинстве проведенных исследований, ДААТ не отличалась от таковой при имплантации СЛП. Однако, учитывая неоднозначные сроки абсорбции БЭ, в настоящее время нет четкого понимания вопроса о сроках ДААТ у таких пациентов [109].

Согласно действующим рекомендациям, длительность ДААТ у больных стабильной ИБС составляет 6 месяцев после стентирования стентами с лекарственным покрытием (класс рекомендации IA). После имплантации биоабсорбируемых эндопротезов, длительность ДААТ минимум 12 месяцев – класс рекомендаций IIa C [143].

Таким образом, применение БЭ для эндоваскулярного лечения больных ХИБС является новым перспективным направлением, основной целью которого, является нивелировать эффект длительного нахождения металла в просвете сосуда без потери его просвета.

Представленные результаты исследований показывают сопоставимую эффективность применения БЭ и традиционных стентов с лекарственным покрытием для эндоваскулярного лечения больных ХИБС. Однако в отношении безопасности БЭ, особенно их первых генераций, которым является «Absorb BVS», существует ряд проблемных вопросов, которые, в первую очередь, связаны с техническими характеристиками самого эндопротеза (хрупкость страт и их большая толщина), а также особенностями имплантации (соблюдением технических правил, рутинного использования визуализирующих методов контроля имплантации), а также сроков ДААТ.

Кроме того, в реальной клинической практике до конца не изучены сроки резорбции эндопротеза и связанные с этим возможные осложнения, а

также возможность применения и эффективность БЭ у больных СД 2 типа, а также пациентов, с преимущественно дистальным типом поражения коронарного русла, при доказанной ишемии миокарда.

Несовершенные технические характеристики БЭ «Absorb BVS», привели к тому, что с 2017 года он снят с производства, а также не применяется в клинической практике. Тем не менее, накопленный с 2013 года опыт имплантации эндопротеза «Absorb BVS» обуславливает проведение исследований, направленных на детальное изучение отдаленных результатов выполненных вмешательств, с решением вышеуказанных задач.

Дальнейшие перспективы сосудистой репаративной терапии с использованием новых, усовершенствованных поколений БЭ, возможно откроют широкие горизонты в лечении различных групп больных ИБС и позволят существенно повысить эффективность ЧКВ у данной когорты пациентов.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Работа проведена в виде проспективного, рандомизированного исследования, на клинической базе кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского института Российского университета дружбы народов, в Центральной клинической больнице №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД», отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения, с 2014 по 2018 г.

Критерии включения:

- наличие, по данным ангиографического исследования первичного атеросклеротического поражения коронарных артерий;
- ишемия миокарда, подтвержденная данными нагрузочных тестов;
- стабильная стенокардия напряжения II-III ФК (CCS);
- безболевая ишемия миокарда;
- стеноз коронарной артерии по данным цифровой количественной ангиографии $\geq 70\%$;
- диаметр целевого сосуда не менее 2,5 мм, в том числе в дистальных сегментах;
- согласие пациента на диагностику и лечение.

Критерии исключения:

- острый коронарный синдром;
- бифуркационное поражение;
- поражение ствола ЛКА;
- чрезмерная извитость сосуда;
- недостаточность кровообращения IV ФК (NYHA);
- противопоказания или невозможность приема ДААТ;

В исследование были включены 115 больных ХИБС, в том числе с наличием СД 2 типа в анамнезе и дистальным типом поражения коронарных артерий, которые методом «конвертов» были рандомизированы в две основные группы.

В I группу вошли пациенты, которым был имплантирован БЭ «Absorb BVS», а во II группу - пациенты, которым был имплантирован металлический стент, покрытый эверолимусом.

До проведения планового ЧКВ, пациентам проводились лабораторные и инструментальные методы исследования: клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, мониторинг ЭКГ по Холтеру, пробы с физической нагрузкой (велозргометрия, стресс-эхокардиография с добутамином), трансторакальная ЭХОКГ, ЭГДС, коронарография.

Кроме того, по мере необходимости проводилась коррекция медикаментозной терапии ИБС. Обязательным условием в отношении ДААТ, которая включала в себя препараты ацетилсалициловой кислоты (75-100мг/сутки) и ингибиторы P₂Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрел 75 мг/сутки), было начало приема препаратов, как минимум за 5 дней до вмешательства.

Всем пациентам из I группы ЧКВ проводилось с использованием ОКТ, которую выполняли как до, так и после имплантации эндопротеза.

Во II группе, ОКТ выполняли преимущественно пациентам ХИБС с сопутствующим СД 2 типа.

Дополнительно проводился анализ результатов эндоваскулярного вмешательства у пациентов с сопутствующим СД 2 типа, а также дистальным типом поражения коронарного русла, которые методом случайной выборки были отобраны из каждой группы.

Во время ЧКВ в обеих группах был использован антикоагулянт гепарин в дозе 75-100 ЕД/кг внутривенно. После ЧКВ всем пациентам был рекомендован прием ДААТ в течение 12 месяцев, включающей препараты

ацетилсалициловой кислоты (75-100мг/сутки) и ингибиторы P₂Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрел 75 мг/сутки).

Повторные визиты пациентов, с целью оценки отдаленных результатов лечения, планировали через 12, 24 и 36 месяцев после ЧКВ.

На повторных визитах пациентам выполнялась трансторакальная ЭХО КГ, ЭКГ-нагрузочные пробы, коронарография, ОКТ (всем пациентам из I группы и пациентам с СД 2 типа из II группы).

В случае наличия положительного ЭКГ-нагрузочного теста в сочетании рестенозом стента/БЭ, выявленного при КАГ и подтвержденного визуализирующими методами, пациентам проводилось повторное эндоваскулярное вмешательство.

2.2 Критерии оценки результатов исследования

Время от поступления до момента выписки из стационара считалось госпитальным периодом наблюдения.

Критерии ангиографического успеха: остаточный стеноз менее 20%, кровотоков TIMI III, отсутствие признаков диссекций, мальпозиции страт.

Критерии оценки непосредственных результатов (первичная конечная точка): суммарная частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, повторное вмешательство). *Вторичная конечная точка* - частота рестеноза и острого либо подострого (доказанного или вероятного) тромбоза стента / БЭ, степень абсорбции страт эндопротеза (для пациентов I группы).

Критерии оценки отдаленных результатов: суммарная частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, повторное вмешательство на целевом поражении).

Рецидивом стенокардии считалось появление клиники стенокардии при ее отсутствии после вмешательства.

Диагноз ИМ после вмешательства выставляли при наличии признаков ишемии миокарда (ангинозные боли, изменение сегмента ST), повышении

уровня тропонина в 5 раз от нормальных значений в течение 48 часов после ЧКВ.

Рестеноз стента, либо БЭ, определяли, как уменьшение просвета стента на 50% и более по данным КАГ или внутрисосудистых визуализирующих методов.

Тромбоз стента определялся по таким критериям как, полная или частичная окклюзия стента после ЧКВ. Тромбозы классифицировали на ранний (до 30 суток после ЧКВ), поздний (до года после ЧКВ) и очень поздний (более года после ЧКВ).

2.3 Методы обследования и лечения

Все пациенты были госпитализированы в отделение кардиологии, где им выполнялось клинично-инструментальное обследование, включающее в себя сбор анамнестических данных, физикальный осмотр, выполнение лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ-нагрузочные пробы, ЭКГ, ЭХОКГ, КАГ).

Сбор анамнестических данных и физикальное обследование

При сборе анамнеза уделялось внимание выявлению основных симптомов сердечно-сосудистых заболеваний по опроснику Роуза, наличию сопутствующей патологии, оценка образа жизни (физическая активность, питание больного, вредные привычки), наследственности.

При осмотре обращалось внимание на цвет кожных покровов и видимых слизистых оболочек, области сердца, выполнялось измерение АД и ЧСС, определение индекса массы тела (ИМТ).

ИМТ – отношение массы тела в кг к росту, выраженному в м². Масса тела считалась избыточной при ИМТ выше 25 кг/м², при ИМТ выше 30 кг/м² фиксировалось ожирение.

Лабораторные методы исследования

Включали качественную и количественную оценку состава крови и мочи, основные биохимические показатели крови.

Важное диагностическое значение уделяли определению липидного профиля, включая общий холестерин, уровень триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП, содержанию глюкозы в крови. Кроме того, всем пациентам выполнялась коагулограмма, и определялись электролиты плазмы крови.

Гиперлипидемию регистрировали при повышении уровня общего холестерина более 5,0 ммоль/л, ЛПНП более 3,0 ммоль/л, уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л.

Диагноз СД выставлялся в соответствие с критериями ВОЗ: гликозилированный гемоглобин (HbA1c) $\geq 6,5\%$, уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или капиллярной крови $\geq 6,1$ ммоль/л, уровень глюкозы через 2 часа $\geq 11,1$ ммоль/л, при приеме внутрь 75,0 г глюкозы.

Оценивалась функция почек на основании расчета скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м²) по разработанной при исследовании MDRD формуле:

- для мужчин – $186 \times (\text{креатинин в крови [мг/дл]}^{-1,154}) \times (\text{возраст [года]}^{-0,203})$;
- для женщин - $186 \times (\text{креатинин в крови [мг/дл]}^{-1,154}) \times (\text{возраст [года]}^{-0,203}) \times 0,742$; креатинин в крови [мг/дл] = креатинин (мкмоль/л) / 88.

Инструментальные методы исследования

К инструментальным методам диагностики относились: регистрация ЭКГ в 12 отведениях, ЭКГ-нагрузочные пробы (велоэргометрия стресс-эхокардиография с добутамином), коронарография, ОКТ.

Электрокардиография

Электрокардиография - это методика регистрации электрических полей, образующихся при работе сердца. Всем больным применялась общепринятая методика ЭКГ в 12 грудных отведениях (три стандартных, три усиленных и 6 грудных отведений I, II, III, aVL, aVF, aVR, V1-V6). В каждом отведении регистрировалось не менее 4 сердечных циклов при скорости движения бумаги 50 мм/сек. Для выявления эпизодов безболевого ишемии проводилось суточное мониторирование 3-х канальной ЭКГ по Холтеру с помощью

аппаратуры General Electric (США). Регистрировалось ЭКГ в положении лежа на спине, после 10-15 минутного отдыха и проводилась при поступлении пациента в стационар, накануне перед вмешательством, после вмешательства и перед выпиской из стационара. Во время чрескожного коронарного вмешательства ЭКГ регистрировалась постоянно в стандартных и усиленных отведениях.

Велоэргометрия

Исследование с дозированной физической нагрузкой пациента, позволяющее выявить порог толерантности к физической нагрузке и клинические и/или электрокардиографические признаки ишемии миокарда. Исследование выполнялось велоэргометре «eBIKEL» фирмы «General Electric» (США).

До проведения теста записывали ЭКГ покоя в 12 отведениях в положении лежа и в положении сидя. Проба проводилась по методике непрерывно возрастающих нагрузок в несколько ступеней до достижения субмаксимальной ЧСС или других критериев прекращения пробы.

Тест начинали с минимальной мощности 25Вт и постепенно увеличивали каждые 3 минуты на 25Вт до достижения общепринятых критериев прекращения пробы. Контроль артериального давления и регистрацию ЭКГ в 12 отведениях проводили после каждой ступени нагрузки, сразу после ее окончания и каждую минуту восстановительного периода [18].

Согласно рекомендациям, пробу завершали при достижении субмаксимальной ЧСС (75% от максимальной ЧСС для данного возраста) или при появлении других общепринятых критериев прекращения пробы (появлении клиники стенокардии или ишемических изменений на ЭКГ, артериальной гипо- или гипертонии, угрожающих жизни аритмий).

Проба считалась положительной, если в момент нагрузки отмечался подъем или депрессия сегмента ST более 1 мм, приступ стенокардии и снижение АД. Пробу считали отрицательной, если пациент достигал субмаксимальной ЧСС без клинических симптомов и ишемических

изменений на ЭКГ. При оценке пробы учитывалась длительность ишемических изменений в восстановительном периоде.

Порог толерантности оценивали, как низкий при достижении пороговой мощности 50 Вт и ниже, средний порог - 75-100 Вт, высокий порог - 125 и выше [18].

Исследование выполнялось в предоперационном периоде, во время выписки из стационара, а также на каждом из повторных визитов.

Трансторакальная эхокардиография

Метод, направленный на исследование функциональных и морфологических изменений сердца, клапанного аппарата, определения локальной сократимости, систолической и диастолической функции левого желудочка. Трансторакальная эхокардиография с использованием доплерографии выполнялась на аппарате General Electric «Vivid 3 Pro» (США) с кардиальным датчиком 1,5-3,6 мГц при стандартных трансторакальных доступах.

Данный метод исследования позволяет оценить линейные размеры правых и левых камер сердца, массу миокарда ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ, конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), фракцию выброса (ФВ), ударный объем (УО), толщину стенок ПЖ и ЛЖ. Фракцию выброса (ФВ) левого желудочка определяли по методике, предложенной Simpson.

При определении локальной сократительной функции миокарда использовалась традиционная интерпретация нарушений сокращения: нормокинез - равномерное утолщение эндокарда в фазу систолы; гипокинез - уменьшение утолщения эндокарда в одной из зон в систолу по сравнению с остальными участками; акинез - отсутствие утолщения эндокарда в систолу в одном из участков; дискинез - парадоксальное движение сердечной мышцы в систолу.

Фармакологическая стресс-эхокардиография с добутамином

Метод выполнялся для верификации ишемии миокарда в предоперационном периоде, а также во время повторных визитов.

Начальная скорость внутривенной инфузии добутамина в периферическую вену составляла 10 мкг/кг в минуту, при отсутствии нарушений локальной сократимости левого желудочка, с последующим увеличением дозы каждые 3 минуты до 20, 30 и 40 мкг/кг в минуту.

У больных с исходными изменениями на ЭКГ начальная скорость инфузии была 5 мкг/кг в минуту, с последующим увеличением дозы каждые 5 минут до 10, 15 и 20 мкг/кг в минуту. При отрицательном результате увеличение дозы до 30 и 40 мкг/кг в минуту с интервалом в 3 минуты.

Если при введении добутамина в дозе 40 мкг/кг в минуту не удавалось индуцировать ишемию миокарда, выполнялось дополнительное внутривенное введение атропина болюсами по 0,3 мг вплоть до 1,2 мг.

Эхокардиографическое изображение записывали исходно в покое и в конце каждой ступени в четырех основных проекциях: парастернальной левожелудочковой по длинной и короткой оси, апикальной четырехкамерной и апикальной двухкамерной.

На протяжении всего исследования параллельно осуществляли контроль и запись ЭКГ, измерение артериального давления на каждой ступени нагрузки.

Критерии прекращения пробы

- достижение ЧСС, составляющей более 85% от максимальной для данного возраста;
- возникновение ишемии миокарда (стенокардия, изменение сегмента ST на ЭКГ или выраженные нарушения локальной сократимости левого желудочка);
- введение максимально возможной дозы фармакологического препарата;
- развитие приступа стенокардии или ее эквивалентов;

- появление угрожающих нарушений проводимости и ритма в виде частых политопных, групповых, ранних желудочковых экстрасистол, пароксизмальных нарушений ритма;
- повышение систолического артериального давления более 230 мм рт.ст., диастолического артериального давления более 130 мм рт.ст.

Расчет индекса движения стенки левого желудочка в покое и на последней ступени стресс-теста с использованием модели 17-сегментов: сумма баллов (1 – нормальная сократимость данного сегмента, 2 – гипокинезия, 3 – акинезия, 4 – дискинезия).

Оценка результатов пробы. **Нормальным** считали результат при отсутствии нарушений локальной сократимости в покое и во время стресс-теста. **Ишемия миокарда** – нарушения сократимости более двух сегментов на пике стресс – теста или двухфазный ответ на низкие и высокие дозы добутамина у больных с нарушенной локальной сократимостью миокарда до начала теста. **Патологический неишемический результат** – нарушение сократимости как минимум одного сегмента до начала пробы, не меняющееся во время стресс - теста. **Неинформативный** – преждевременное прерывание стресс – теста или не интерпретируемые результаты визуализации.

Существенные изменения ЭКГ без возникновения нарушений локальной сократимости не считались критериями положительного теста.

Коронароангиография

Исследование выполнялось на аппарате «INNOVA 3100» фирмы «General Electric» (США) по методике М. Judkins, с отдельной катетеризацией коронарных артерий.

Под местной анестезией 0,5% раствором новокаина или 1% раствором лидокаина выполнялась пункция правой/левой бедренной артерии (в 90% случаев) или лучевой артерии по методу Сельдингера. В просвет соответствующей артерии устанавливался интрадьюсер 6F с гемостатическим клапаном, через который выполнялась инъекция гепарина 5000 ЕД.

По стандартному диагностическому проводнику 0,035 дюймов с формой кончика «J» в корень аорты, к устью соответствующей коронарной артерии, проводили диагностический катетер.

Для выполнения пункции лучевой артерии предплечье отводили, а запястье максимально разгибали на марлевом валике. Перед выполнением пункции определяли направление лучевой артерии. Пункция артерии производилась проксимальнее шиловидного отростка лучевой кости.

С целью профилактики артериального спазма при трансрадиальном доступе, всем пациентам внутриартериально вводили верапамил и перлинганит.

Для селективной катетеризации левой коронарной артерии (ЛКА) использовали катетеры Judkins Left 3,5-6,0 и Amplatz Left I-III. Для селективной катетеризации правой коронарной артерии использовали катетеры Judkins Right 3,5-4,0, 3 Direction Right Control (3DRC), Amplatz Right I-II. Величина кривизны катетера зависела от размера восходящей аорты.

Катетеризация ЛКА осуществлялась в передне-задней проекции путем вращательных и обратно-поступательных движений. Катетер доводился до левого синуса аорты, при этом катетер располагали коаксиально на 2-3мм вглубь ствола ЛКА, без упора в стенку артерии.

После первого пробного контрастирования ЛКА, медленно, интракоронарно, вводили 250-1000 мкг нитроглицерина в зависимости от исходного уровня артериального давления.

Визуализация системы ЛКА проводилась минимум в пяти-шести проекциях:

- переднезадняя проекция (AP);
- левая косая каудальная (LAO 0-15°; CAU 30-35°);
- левая косая краниальная проекции (LAO 0-15°; CRA 30-35°);
- правая косая краниальная проекция (RAO 0-30°; CRA 35-45°);
- левая боковая проекция (LAO 90°);

- проекция «spider» (LAO 30-50°; CAU 25-30°).

Катетеризация правой коронарной артерии (ПКА) осуществлялась в левой косой проекции (LAO 30-40°). Визуализация системы ПКА выполнялась в трех-четырех проекциях:

- левая косая проекция (LAO 30-40°);
- правая косая проекция (RAO 30-45°);
- левая косая краниальная проекция (LAO 0-30°; CRA 30-40°);
- левая боковая проекция (LAO 90°).

Для визуализации во всех случаях использовались водорастворимые, неионные, изоосмолярные или низкоосмолярные контрастные препараты: «Омнипак 350» или «Визипак 320», фирмы «GE Healthcare» (Норвегия). Контрастное вещество вводилось вручную, объем однократной подачи 8-10 мл, со скоростью 2-4 мл в секунду.

Оценка коронарного русла и характера поражения коронарных артерий оценивали, как минимум в двух ортогональных проекциях. Значимым считался стеноз более 70%.

Исследование выполнялось всем пациентам в предоперационном периоде для определения тактики лечения, а также на каждом из повторных визитов.

Оптическая когерентная томография

Проводилась для качественной и количественной оценки морфологии коронарных артерий, получения изображений просвета и структуры стенки коронарной артерии.

Для выполнения ОКТ использовалось следующее оборудование: катетер для визуализации; устройство для протяжки; консоль, состоящая из источника излучения, системы обработки сигналов, системы хранения данных, дисплея [24]. Использовалась мобильная система «OPTIS», фирмы «St. Jude» (США), и «Lunawave», фирмы «Terumo» (Япония).

Необходимый инструментарий для проведения исследования:

- интрадьюсер;

- проводниковый катетер без боковых отверстий;
- гемостатический Y-образный коннектор;
- проводник диаметром 0,014 дюйма (0,356 мм);
- мобильная система «OPTIS» либо «Lunawave»;
- катетер для визуализации;
- автоматический инъекторный шприц.

Основные этапы выполнялись по общепринятой методике. Через ранее установленный интрадусер выполнялась катетеризация устья необходимой коронарной артерии. Далее выполнялась ангиография, по результатам которой выбиралась наилучшая проекция, в которой визуализируется стеноз. Внутривартериально вводился гепарин (75 - 100 ЕД/кг массы тела), после чего при помощи «torch-device», в дистальные сегменты артерии проводился коронарный проводник (0,014 дюймов).

Перед процедурой ОКТ для профилактики вазоспазма интракоронарно вводился нитроглицерин 250 – 300 мкг, после чего по коронарному проводнику заводился катетер для визуализации и позиционировался дистальнее целевого поражения, и в режиме «Live View» получали изображение.

Оптимальное контрастирование сосуда обеспечивалось правильным позиционированием катетера и выполнялось при помощи специальных устройств. При автоматической протяжке просвет сосуда освобождался от крови путем введения контрастного препарата. Скорость протяжки составляла 3 мл/сек для ПКА, и 4 мл/сек для ЛКА.

По окончании процедуры выполнялась контрольная ангиография, с целью исключения возможных осложнений вмешательства, с последующим изучением полученных изображений, по которым определяли диаметр целевой артерии, средний остаточный просвет (late lumen loss - LLL), среднюю площадь поперечного сечения сосуда (minimal lumen area - MLA) и длину поражения.

Кроме того, с помощью ОТК оценивались признаки нестабильности атеросклеротической бляшки (средний размер бляшки 2-3 мм в диаметре; наличие липидного ядра, которое занимает более 40% объема и кровоизлияния в бляшку; толщина фиброзной капсулы менее 65 мкм; ангиогенез интимы и выраженная степень воспаления внутри капсулы); признаки тромбоза (красные тромбы идентифицировались как выпячивания в полость артерии с сигналом высокой интенсивности, дающие тень, белые тромбы – образования с интенсивным сигналом, которые проецируются на стенку сосуда и ослабляют сигнал в этой области, но меньше, чем красные); степень кальциноза.

По результатам ОКТ определяли зону имплантации стента / БЭ, а также необходимый диаметр и длину имплантируемого устройства.

ОКТ также выполняли непосредственно после ЧКВ, с целью выявления возможного смещения сосудистого каркаса, неполного его раскрытия и диссекций.

ЧКВ с использованием ОКТ выполнялось всем пациентам из I группы, которым были имплантированы БЭ, а также пациентам из II группы с сопутствующим СД 2 типа.

В отдаленном периоде, при повторных визитах, ОКТ выполнялось только пациентам из I группы, для анализа процессов абсорбции БЭ «Absorb BVS», в том числе, пациентам с СД 2 типа. Во II группе только пациентам с сопутствующим СД 2 типа.

Стентирование коронарных артерий

Основные этапы эндоваскулярного вмешательства на коронарных артериях выполнялись по общепринятой методике. Под местной анестезией производился артериальный доступ (трансфеморальный или трансрадиальный). По стандартному проводнику диаметром 0,035 или 0,038 дюймов устанавливался интрадьюсер диаметром 6-7F. Далее выполнялась катетеризация устья пораженной коронарной артерии проводниковым

катетером Judkins Left, Extra Backup – для ЛКА и Judkins Right, 3DRC, Amplatz Right – для ПКА.

После катетеризации устья коронарной артерии соответствующим проводниковым катетером выполнялась коронарография как минимум, в двух проекциях, в которых наилучшим образом визуализировался стеноз. Далее выполнялось внутриартериальное введение гепарина из расчета 70-100 ЕД/кг массы тела, после чего к проводниковому катетеру подключалась система, состоящая из «У»-образного коннектора и переходника, соединенного с краником, предназначенным для дозированной подачи контрастного вещества.

Выполнение коронарного вмешательства осуществлялось на фоне постоянного мониторинга ЭКГ, пульсоксиметрии и непрямого измерения АД с интервалом измерения 5-10мин.

После выбора и съемки оптимальных проекций выполнялись количественные расчеты ангиографических показателей пораженного сегмента.

Далее с помощью устройства «torch-device», предварительно сформировав изгиб дистального мягкого участка проводника под углом 30 – 45° на протяжении 3 – 5 мм в дистальные участки артерии проводился коронарный проводник.

При проведении проводников предпочтение отдавали проекциям, в которых четко визуализировалось взаимоотношение основных и боковых ветвей. После проведения проводника через область стеноза повторяли коронарографию, с целью уточнения анатомии пораженного участка, поскольку после «выпрямления» артерии проводником могут изменяться характеристики суженного участка, в частности, его протяженность, что может повлиять на выбор необходимого размера стента.

Выбор коронарного проводника зависел от морфологических особенностей поражения. В качестве проводников «первого выбора»

использовались: ATW («Cordis», США), Whisper ES («AbbottVascular», США), Fielder («Asahi», Япония), BMW («Boston Scientific, США»).

Для выполнения механической реканализации артерии предпочтение отдавалось следующим проводникам: HT Whisper ES («AbbottVascular», США), Pilot 150, 200 («AbbottVascular», США), HT Progress 40, 80, 120, 140 («AbbottVascular», США).

В случаях необходимости преддилатации стенозированного участка, выбирали баллонный катетер диаметром 2,0-2,5мм. Позиционирование баллона осуществлялось так, чтобы его центр соответствовал зоне максимального сужения. Давление раздувания баллона при преддилатации колебалось от 10-14 атм. Преддилатация выполнялась с использованием следующих баллонных катетеров: Emerge («Boston Scientific», США), Apex («Boston Scientific», США), Trek, Mini Trek («Abbott Vascular», США), Tazuna, Ryugin («Terumo», Япония).

У пациентов, которым планировалась имплантация БЭ «Absorb BVS», преддилатация проводилась в обязательном порядке, начиная с баллонных катетеров диаметром 2 мм, с последующим увеличением до диаметра эндопротеза, планируемого для имплантации.

Длина и диаметр коронарного стента подбирались на основании данных цифровой количественной ангиографии таким образом, чтобы стент выступал за пределы пораженного сегмента на 2-3мм, а соотношение диаметра стента к диаметру артерии составляло 1:1. После прицельного позиционирования стента и съемки выполнялась его имплантация под давлением 14-20атм. Время перекрытия кровотока составляло 10-15с [Бокерия, Алесян рук-во].

После выполнения преддилатации, баллонный катетер удалялся, выполнялась внутриартериальная инъекция нитроглицерина 250 мкг и контрольная коронарография.

В исследовании применялись БЭ «Absorb BVS» и стенты, покрытые эверолимусом семейства «Promus» (фирмы «Boston Scientific», США) и

Xience (фирмы «Abbott Vascular», США), а также стент «Synergy» (фирмы «Boston Scientific», США).

Для выполнения постдилатации, с целью обеспечения полной аппозиции стента к сосудистой стенке использовали некомплаинсные баллонные катетеры: Quantum Maverick, Emerge («Boston Scientific», США), NC Empira («Cordis», США), NC Trek («Abbott Vascular», США).

После окончания вмешательства выполнялась контрольная ангиография коронарных артерий минимум в двух перпендикулярных проекциях и, при получении удовлетворительного ангиографического результата, удаление проводникового катетера.

В случае выполнения ЧКВ трансфеморальным доступом интрадьюссер удалялся через 2-3 часа после окончания вмешательства. Гемостаз выполнялся мануальным способом с последующим наложением на область пункции давящей повязки. При наличии механических ушивающих устройств («PerClose Proglide», фирмы «Abbott Vascular», США и «EXOSEAL», «Cordis», США), по окончании процедуры ЧКВ.

При трансрадиальном доступе интрадьюссер удалялся в рентгеноперационной по окончании процедуры ЧКВ, гемостаз осуществлялся наложением давящей повязки, либо специального компрессионного устройства TR Band («Terumo», Япония).

Коронарное стентирование проводилось преимущественно трансфеморальным доступом. Начинали процедуру с пункции бедренной (лучевой) артерии и установки 6F интродьюсера. Затем внутриаартериально был введен раствор гепарина из расчета 75-100 ЕД на 1 кг массы тела пациента.

Имплантация БЭ «Absorb BVS» выполнялась в строгом соответствии с техническими правилами:

- медленное повышение давления в системе доставки при раскрытии эндопротеза с шагом в 2 атм. каждые 5 секунд, до тех пор, пока эндопротез полностью не раскроется;

- нагнетенное давление следует поддерживать в течение 30 секунд;
- далее в шприце-манометре медленно создавать отрицательное давление до полного сдувания баллонного катетера, после чего, последний извлекался из системы доставки.

После имплантации «Absorb BVS» обязательно выполнялась постдилатация некомплайнсными баллонными катетерами высокого давления. При необходимости имплантации второго эндопротеза диастаз между протезами составлял не более 3мм.

После выполнения всех манипуляций проводился ангиографический контроль не менее чем в двух ортогональных проекциях. При достижении хорошего ангиографического результата коронарный проводник удалялся, и производилась съемка без проводника.

Характер кровотока по коронарным артериям оценивался ангиографически в соответствии с классификацией TIMI:

- TIMI 0 – отсутствие антеградного кровотока (отсутствие перфузии);
- TIMI I – слабое проникновение контрастного вещества дистальнее пораженного сегмента и невозможность полностью заполнить дистальное русло (проникновение без перфузии);
- TIMI II – замедленное наполнение и вымывание контрастного вещества из дистального русла (слабая перфузия);
- TIMI III – удовлетворительный антеградный кровоток (полная перфузия).

Качественной оценкой результата ЧКВ по данным ОКТ являлись следующие параметры: отсутствие мальпозиции страт, отсутствие краевых диссекций, минимальная площадь просвета артерии более 4,5 мм².

В течении суток после ЧКВ пациент находился под наблюдением в блоке кардиореанимации, где было постоянное мониторирование ЭКГ и АД, контроль общего и биохимического анализов крови.

2.4 Статистическая обработка результатов исследования

Статистический анализ результатов проводился с использованием пакета программ Statistica 10.0 для MS Windows.

Полученные результаты клинического исследования анализировали с помощью методов вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M), среднего квадратического отклонения (δ), средней ошибки средней арифметической (m). Проводили проверку нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случае, когда закон распределения измеряемых величин можно было считать нормальным, был использован t -критерий Стьюдента. Для признаков, не отвечающих требованиям нормального распределения, использовали непараметрический тест Манна-Уитни (U -тест).

Значения по группам в таблицах представлены в виде медианы и межквартильного интервала. Сопоставление групп по изучаемым параметрам проводили, используя критерии: U -критерий Манна—Уитни, точный Фишера, критерий Вальда—Вольфовица. Для оценки достоверности различий между двумя группами – t -критерий, а для множественного сравнения использовались F -критерий и критерий Ньюмена-Кейлса.

Сравнительный анализ показателей выживаемости проводили с помощью теста Гехана-Вилкоксона. Статистически достоверными считали различия при величине $p < 0,05$.

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Характеристика больных, включенных в исследование

В исследование вошли 115 больных ХИБС, в том числе с сопутствующим СД 2 типа и дистальным типом поражения коронарных артерий.

В ходе рандомизации больные были равномерно распределены в группы, однако с учетом критериев включения, 5 пациентов из I группы были исключены из исследования. Таким образом, в I группу вошли 55 человек, из которых 44 (80%) мужчин и 11 (20%) женщин, а во II группу - 60 человек, из которых 51 (85%) мужчина и 9 (15%) женщин.

Среди всех пациентов I группы, СД 2 типа встречался у 32 (58,1%) человек (подгруппа Ia), а среди пациентов из II группы – у 29 (48,3%) человек (подгруппа IIa) ($p>0,05$).

Дистальный тип поражения коронарного русла наблюдался в I группе у 30 (54,5%) пациентов (подгруппа Id), а во II группе - у 27 (45%) пациентов (подгруппа IIд) ($p>0,05$).

Пациенты обеих групп были сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам (*табл. I*).

Средний возраст пациентов из I группы составил $55,7\pm 7,44$ лет, а из II группы – $58,5\pm 8,68$ лет.

Более половины пациентов обеих групп имели в анамнезе ИМ (50,9 и 58,3% соответственно I и II группам), а также факторы риска сердечно – сосудистых осложнений, такие как гиперхолестеринемия (47,3 и 43,3% соответственно), а также курение. При этом число курильщиков в обеих группах составляло 80% и более.

По частоте встречаемости артериальной гипертензии группы достоверно различались (72,7 и 88,3% соответственно I и II группам: $p=0,033$).

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	I группа	II группа	p
Всего пациентов, абс.	55	60	
Мужчин, абс., %	44 (80%)	51 (85%)	0,482
Женщин, абс., %	11 (20%)	9 (15%)	
Средний возраст, год	55,7±7,44	58,5 ±8,68	0,065
Стенокардия напряжения			
II ФК, абс., %	14 (25,5%)	16 (26,7%)	0,938
III ФК, абс., %	41 (74,5%)	44 (73,3%)	
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс., %	28 (50,9%)	35 (58,3%)	0,424
Артериальная гипертензия, абс., %	40 (72,7%)	53 (88,3%)	0,033
Гиперхолестеринемия, абс., %	26 (47,3%)	26 (43,3%)	0,067
Сахарный диабет 2 типа, абс., %	32 (58,2%)	29 (48,3%)	0,111
Ожирение, абс., %	18 (32,7%)	20 (33,3%)	0,089
Недостаточность кровообращения			
I – III ст. (NYHA). абс., %	40 (72,7%)	46 (76,6%)	0,061
ОНМК, абс., %	4 (7,3%)	5 (8,3%)	0,069
Нарушение ритма	9 (16,3%)	11 (18,3%)	0,188
Табакокурение, абс., %	46 (83,6%)	48 (80%)	0,164

* $p < 0,05$ – различия достоверные

Показатели глобальной сократительной способности миокарда левого желудочка представлены в *табл.2*.

Следует отметить, что конечный систолический и диастолический размеры, толщина миокарда задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки соответствовали нормальным значениям. Систолическая функция миокарда у пациентов из обеих групп была сохранной.

В I группе, у 36,4% пациентов, и у 36,7% из II группы, выявлены нарушения локальной сократительной способности миокарда левого желудочка, причиной которых явился перенесенный ИМ.

Таблица 2

Морфофункциональные показатели левого желудочка

Показатель	I группа	II группа	p
Конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, см	5,1±0,76	5,1±0,72	0,8435
Конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, см*	3,4±0,80	3,1±0,63	0,0469
Конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, мл	98,5±33,1	107,3±31,9	0,1490
Конечный систолический объем (КСО) ЛЖ, мл	42,7±19,1	46,4±21,7	0,3319
ФВ ЛЖ, %	58,4±7,6	56,2±6,9	0,0890
ТМЖП, мм	1,2±0,20	1,2±0,23	0,5030
ТЗСЛЖ, мм	1,2±0,18	1,2±0,19	0,7751
Зоны нарушения локальной сократимости, % пациентов	36,4%	36,7%	0,9732

* $p < 0,05$ – различия достоверные

Ангиографическая характеристика больных представлена в табл.3.

Таблица 3

Ангиографическая характеристика пациентов

Показатель	I группа	II группа	p
<i>Тип поражения</i>			
Однососудистое, %	21 (38,2 %)	20 (33,4 %)	0,5876
Двухсосудистое, %	24 (43,6%)	29 (48,3 %)	0,6137
Трехсосудистое, %	10 (18,2%)	11 (18,3 %)	0,9832
A, %	22 (40,0%)	21 (35,0%)	0,5799
B, %	12 (21,8%)	17 (28,3%)	0,4216
C, %	21 (38,2%)	22 (36,7%)	0,8668
<i>Степень кальциноза коронарных артерий</i>			
0 – нет	29 (52,8%)	25 (41,7%)	0,2351
I - незначительный, %	19 (34,5%)	24 (40%)	0,5459
II - умеренный, %	6 (10,9%)	8 (13,3%)	0,6913
III - массивный, %	1 (1,8%)	3 (5%)	0,3523

* $p < 0,05$ – различия достоверные

По результатам выполненной КАГ, у 9,1% пациентов из I группы и у 10% - из II группы, выявлены симптомные хронические тотальные окклюзии коронарных артерий ($p > 0,05$).

Средние показатели стенозирования просвета сосуда, по данным количественной цифровой ангиографии, составили в I группе $78,4 \pm 7,3\%$, а во II группе $79,2 \pm 6,8\%$.

В обеих группах преимущественно встречалось двухсосудистое поражение коронарного русла ($43,6\%$ - в I группе и $48,3\%$ - во II группе; $p=0,61$), а также тип поражения А (I группа - 40% ; II группа - 35% ; $p=0,58$) и С (I группа - $38,2\%$; II группа - $36,7\%$; $p=0,86$).

Признаки кальциноза артерий были диагностированы у $47,2\%$ пациентов из I группы, при этом у $1,8\%$ пациентов выявлялся массивный кальциноз. Во II группе кальциноз наблюдался у $58,3\%$ пациентов, что выше, чем в I группе, при этом массивный кальциноз диагностирован у 5% пациентов.

В целом, по ангиографическим показателям, группы были сопоставимы между собой и достоверно не различались.

Клинико-демографические показатели пациентов с сопутствующим СД 2 типа достоверно не различались при сравнении двух соответствующих подгрупп, в которые были распределены пациенты, в зависимости от имплантированных стентов (*табл.4*).

При этом следует отметить, что, в целом, в когорте пациентов с сопутствующим СД 2 типа, по сравнению с общей когортой пациентов, чаще наблюдается ИМ в анамнезе, частота которого превышает 80% , а также артериальная гипертензия. Более чем у половины пациентов с СД 2 типа наблюдается гиперхолестеринемия.

Средний возраст пациентов из Ia подгруппы составил $56,3 \pm 8,66$ лет, а из IIa подгруппы - $59,9 \pm 6,61$ лет.

Ангиографическая характеристика пациентов с сопутствующим СД 2 типа, представлена в *табл.5*.

Таблица 4

Клинико-демографическая характеристика пациентов с сопутствующим СД 2 типа

Показатель	Ia подгруппа	IIa подгруппа	p
Всего пациентов, абс.	32	29	
Мужчин, абс., %	27 (84,3%)	23 (79,3%)	0,763
Женщин, абс., %	5 (15,7%)	6 (20,7%)	0,882
Средний возраст, год	56,3±8,66	59,9±6,61	0,072
Стенокардия напряжения			
II ФК, абс., %	7 (21,9%)	6 (20,7%)	
III ФК, абс., %	25 (78,1%)	23 (79,3%)	0,065
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс., %	28 (87,5%)	26 (89,6%)	0,728
Артериальная гипертензия, абс., %	30 (93,7%)	27 (93,1%)	0,542
Гиперхолестеринемия, абс., %	14 (43,7%)	15 (51,7%)	0,073
Ожирение, абс., %	12 (37,5%)	13 (44,8%)	0,067
Недостаточность кровообращения I – III ст. (NYHA). абс., %	30 (93,7%)	28 (96,5%)	0,111
ОНМК, абс., %	2 (6,3%)	2 (6,9%)	0,389
Нарушение ритма	5 (15,6%)	8 (27,6%)	0,061
Табакокурение, абс., %	29 (90,6%)	25 (86,2%)	0,269

Таблица 5

Ангиографическая характеристика пациентов с сопутствующим СД 2 типа

Показатель	Ia подгруппа	IIa подгруппа
<i>Тип поражения</i>		
Однососудистое, %	10 (31,3 %)	9 (31,1 %)
Двухсосудистое, %	14 (43,7%)	13 (44,8 %)
Трёхсосудистое, %	8 (25,0%)	7 (24,1 %)
A, %	13 (40,6%)	8 (27,6%)
B, %	8 (25,0%)	11 (37,9%)
C, %	11 (34,4%)	10 (34,5%)
<i>Степень кальциноза коронарных артерий</i>		
0 – нет	20 (62,5%)	17 (58,6%)
I - незначительный, %	7 (21,9%)	5 (17,3%)
II - умеренный, %	5 (15,6%)	6 (20,7%)
III - массивный, %	0 (0%)	1 (3,4%)

p > 0,05 для обеих групп

Следует отметить, что среди пациентов, которым были имплантированы БЭ, у 15-20% пациентов встречался незначительный, либо умеренный кальциноз коронарных артерий, при этом более чем у половины пациентов, кальциноза не было.

Анализ общей когорты пациентов показал, что преимущественно атеросклеротические бляшки локализовались в средних и дистальных сегментах коронарных артерий (*табл.6*). При этом согласно критериям включения, минимальный диаметр дистального сегмента артерии был равен 2,5мм.

Таблица 6

Распределение пациентов в зависимости от локализации атеросклеротической бляшки в коронарной артерии

Целевой сегмент	I группа	II группа
Проксимальный, абс., %	11 (17,4%)	10 (15,4%)
Средний, абс., %	14 (25,5%)	23 (38,3%)
Дистальный, абс., %	30 (54,5%)	27 (45%)

p>0,05 для обеих групп

В *табл.7* показано распределение пациентов в зависимости от пораженной коронарной артерии.

Таблица 7

Распределение пациентов в зависимости от пораженной коронарной артерии

Название коронарной артерии	I группа	II группа	p
ПНА, %	22 (40,0%)	20 (33,3%)	0,4583
ПКА, %	10 (18,2%)	16 (26,7%)	0,2772
ОА, %	14 (25,4%)	15 (25%)	0,9553
ВТК, %	6 (10,9%)	2 (3,3%)	0,1107
ЗНА, %	3 (5,5%)	1 (1,7%)	0,2681
ЗБВ, %	-	1 (1,7%)	0,3362
ДА, %	-	4 (6,7%)	0,0513
ИМА, %	-	1 (1,6%)	0,3362

p>0,05 - достоверных различий нет

Как в I, так и во II группе, чаще всего наблюдалось поражение передней нисходящей артерии (ПНА), которое встречалось у 40 и 33,4% соответственно, а также огибающей артерии (ОА) – 25,4 и 25% соответственно.

ОКТ в I группе выполнена у 55 (100%) пациентов в 66 артериях, из них – 33 артерии у больных СД 2 типа. Во II группе - у 29 (48,3%) пациентов в 38 артериях, преимущественно у больных страдающих СД 2 типа.

Основные характеристики поражения, полученные в результате выполнения ОКТ у пациентов I и II группы, представлены в *табл.8 и 9*.

Таблица 8

Результат ОКТ у пациентов I группы (n=55)

Показатель	Значение
Средняя МПП, мм ²	2,13±1,1
Средний объем бляшки, %	78,4% ±7,37
Фиброзная АСБ, абс., %	28 (50,9%)
Фиброзно-кальцинированная, абс., %	21 (38,2%)
Фиброатерома, абс., %	5 (9,1%)
ФАТК, абс., %	1 (1,8%)
Мальпозиция, абс., %	5 (9,1%)
Диссекция	
Тип А, абс., %	16 (29,1%)
Тип В, абс., %	3 (5,5%)

МПП – минимальная площадь просвета; АСБ – атеросклеротическая бляшка; ФАТК – фиброатерома с тонкой капсулой

Так, фиброзная АСБ выявлена у половины пациентов из каждой группы, которым выполнялась ОКТ. При этом прогностически неблагоприятный тип АСБ – фиброатерома с тонкой капсулой (ФАТК) – встречалась достаточно редко, по одному пациенту из каждой группы.

Мальпозиция стентов либо БЭ выявлялась практически у 10% оперированных пациентов из каждой группы, кому выполнялась ОКТ, что потребовало повторной баллоной дилатации.

Кроме того, линейные краевые диссекции (тип А) выявлялись у 20-30% оперированных больных.

Результат ОКТ у пациентов Па подгруппы (n=29)

Показатель	Значение
МПП, мм ²	2,03±0,43
Объем бляшки, %	80,5% ±4,94
Фиброзная АСБ, абс., %	15 (55,6%)
Фиброзно-кальцинированная, абс., %	9 (33,3%)
Фиброатерома, абс., %	3 (11,1%)
ФАТК, абс., %	2 (7,4%)
Мальпозиция, абс., %	2 (7,4%)
Диссекция	
Тип А, абс., %	6 (22,2%)
Тип В, абс., %	1 (3,7%)

МПП – минимальная площадь просвета; АСБ – атеросклеротическая бляшка; ФАТК – фиброатерома с тонкой капсулой

В I группе имплантировано 65 биорезорбируемых эндопротезов «Absorb BVS» (AbbottVascular, США), преимущественно в средний и дистальный сегменты (50,8 и 31,8%, соответственно), при этом у 14,5% пациентов - в одну артерию имплантировано два эндопротеза.

Средний диаметр имплантированных эндопротезов составил 2,87±0,3мм, а средняя длина – 22,7±4,9 мм. Среднее количество БЭ на одного пациента составило 1,2±0,1.

Имплантация БЭ «Absorb BVS» проходила с соблюдением всех технических правил имплантации, указанных производителем (предилатация с остаточным стенозом ≤40%, правильно подобранный диаметр эндопротеза, медленное раздувание баллонного катетера, с шагом 2 атм. каждые 5 сек).

Пациентам II группы имплантировано 84 стента, покрытых эверолимусом, преимущественно в средний и дистальный сегменты (51,2 и 32,1%, соответственно), при этом у 24 (40%) пациентов - в одну артерию имплантировано два стента.

Средний диаметр имплантированных стентов составил 2,87±0,28 мм, а средняя длина – 24,1±6,5 мм. Среднее число стентов на одного пациента составило 1,4±0,49.

При сравнении показателей среднего диаметра и длины стента или БЭ в исследуемых группах, достоверных различий не выявлено (*табл.10*).

Таблица 10

Параметры имплантированных стентов

Показатель	I группа	II группа	P
Средний диаметр, мм	2,87±0,30	2,87±0,28	0,6319
Средняя длина, мм	22,7±4,9	24,1±6,5	0,3857

Во II группе было имплантировано 48 стентов семейства «Promus», 22 стента - семейства «XIENCE», а также 14 стентов - «Synergy».

По среднему показателю МПП артерии в зоне поражения, достоверных различий в группах и подгруппах, среди пациентов, которым выполнялось ОКТ, достоверных различий не выявлено (*рис.5*).

Так, в I группе МПП составила $2,18 \pm 0,41 \text{ мм}^2$, у пациентов из погруппы Ia (с сопутствующим СД 2 типа) - $2,07 \pm 0,34 \text{ мм}^2$ и в погруппе IIa (также больные с СД 2 типа) - $2,02 \pm 0,43$ ($p=0,4307$).

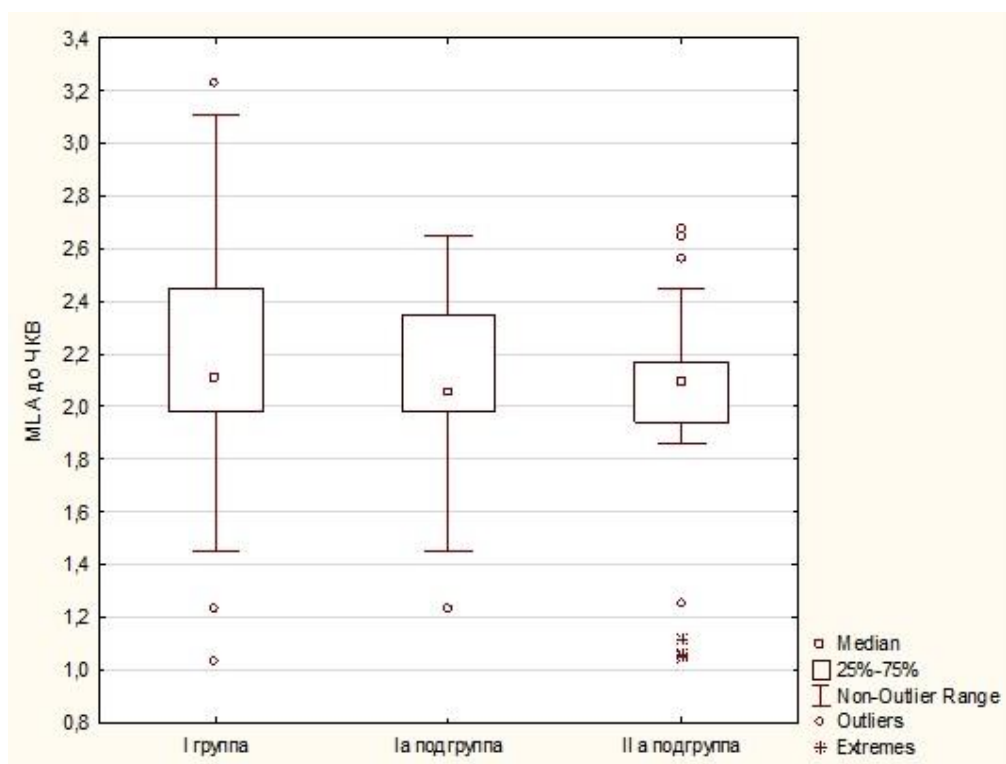


Рисунок 5 - Средние показатели МПП до вмешательства

После ЧКВ показатели МПП составили $5,56 \pm 0,47 \text{ мм}^2$ в I группе, $5,69 \pm 0,46 \text{ мм}^2$ - во IIa подгруппе и в $5,59 \pm 0,47 \text{ мм}^2$ – в Ia подгруппе ($p=0,2887$) (рис.6).

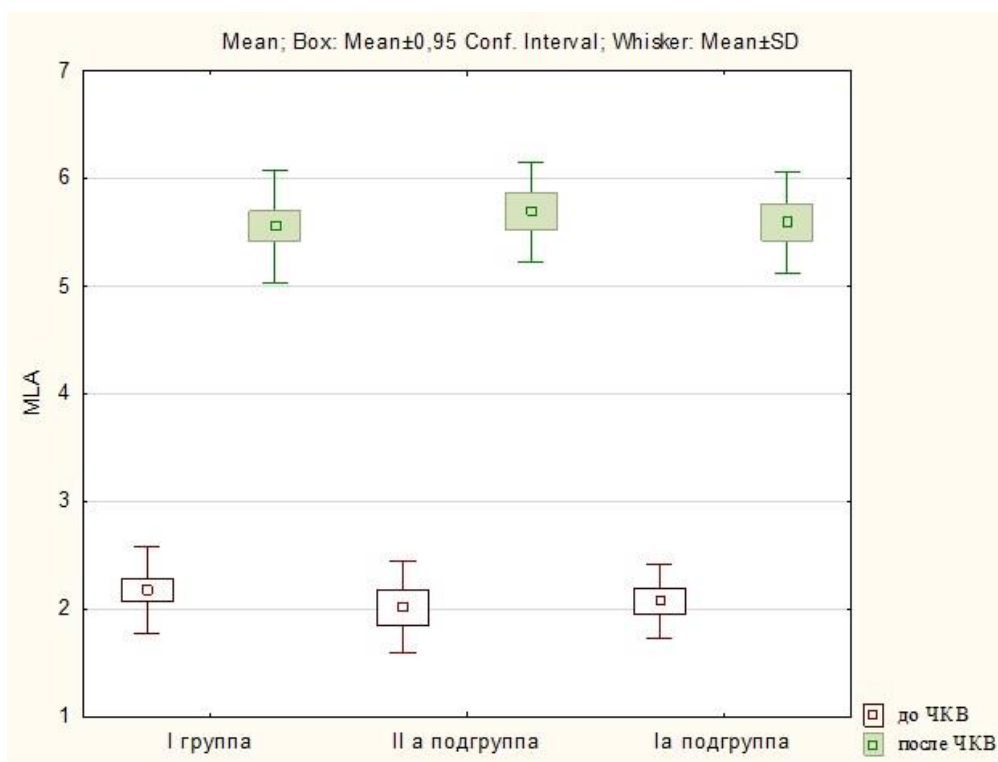


Рисунок 6 - Средние значения МПП до и после вмешательства

При сравнении показателя МПП в исследуемых группах и подгруппах между собой, отмечаются достоверные различия, отражающие адекватно выполненное стентирование коронарной артерии.

3.2 Непосредственные результаты лечения

В целом, ЧКВ в обеих группах выполнено без осложнений, получен кровотоков ТІМІ ІІІ, интраоперационных тромбозов стентов или БЭ не было.

Выживаемость в раннем послеоперационном периоде в обеих группах составила 100%.

У 1(1,8%) пациента из I группы во время выполнения ОКТ возникла артериальная гипотензия и брадикардия (падение АД ниже 90 мм рт.ст., потеря ориентации, повышенное потоотделение, снижение пульса ниже 50 уд/мин), которые были купированы медикаментозно (в/в инфузия 0,9%

раствора хлорида натрия, дексаметазон 8-12 мг в/в, атропин 0,5 мл в/в). Во II группе ОКТ проведена без осложнений.

В течение первых суток у 1 (1,8%) пациента из I группы, которому БЭ был имплантирован в дистальный сегмент ПНА, развилась клиника ИМ с подъемом сегмента ST. Выполнена контрольная коронарография, при которой выявлены признаки острого тромбоза БЭ. Многочисленные попытки реканализации не привели к успеху, что послужило поводом считать причиной тромбоза БЭ - деформацию (перелом) каркаса, которая не визуализировалась при ОКТ, выполненном в финале операции.

Еще у 2 пациентов из I группы и у 1 пациента из II группы выявлен тромбоз стента (БЭ) на 3 и 4 сутки после ЧКВ соответственно, что потребовало экстренного повторного вмешательства.

Клиника сопровождалась затяжным ангинозным приступом и изменением сегмента ST на электрокардиограмме.

Причиной тромбоза БЭ у одного пациента также явилась деформация, а у другого – в результате смены антиагрегантного препарата (тикагрелора на клопидогрел) в ближайшем послеоперационном периоде, без соблюдения соответствующих инструкций. Во II группе – тромбоз стента произошел на фоне приема клопидогреля.

Всем пациентам выполнена баллонная ангиопластика в ранее установленном эндопротезе под контролем ОКТ, с последующей сменой антиагрегантного препарата (клопидогреля на тикагрелор).

После повторного вмешательства пациенты в удовлетворительном состоянии, после проведенного лечения были выписаны из стационара.

Частота возникших в раннем послеоперационном периоде кардиальных событий, представлена в *табл.11*.

В таблице показано, что достоверных различий по неблагоприятным кардиальным событиям между группами не выявлено. При этом следует отметить, что в группе пациентов с имплантированными БЭ, чаще наблюдались случаи деформации эндопротеза, с последующим развитием

тромбоза и ИМ. Деформация БЭ наблюдалась у пациентов, которым имплантация выполнялась в дистальные сегменты коронарных артерий.

Таблица 11

Сравнительный анализ сердечно-сосудистых осложнений, возникших в раннем послеоперационном периоде

Осложнение	I группа (n=55)	II группа (n=60)
ИМ, абс., %	3 (5,4%)	1 (1,7%)
Тромбоз, абс., %	3 (5,4%)	1 (1,7%)
Повторное вмешательство на целевом поражении (TLR), абс., %	3 (5,4%)	1 (1,7%)
Повторное вмешательство на целевом сосуде (TVR), абс., %	0	0
Суммарная частота кардиальных осложнений, %	5,4%	1,7%

* $p > 0,05$

Дополнительный анализ осложнений раннего послеоперационного периода показал, что в подгруппах Ia и IIa, среди больных с сопутствующим СД 2 типа, в послеоперационном периоде у 1(3,1%) пациента на 4-е сутки и еще у 1(3,4%) пациента на 3-и сутки, соответственно, развился ИМ, который потребовал повторного вмешательства на целевом сегменте (табл.12).

При сравнении указанного показателя между подгруппами, достоверных различий не выявлено.

Таблица 12

Частота сердечно сосудистых осложнений в подгруппах с сахарным диабетом 2 типа (Ia и IIa)

Осложнение	Ia подгруппа (n=32)	IIa подгруппа (n=29)
ИМ, абс., %	1 (3,1%)	1 (3,4%)
Тромбоз, абс., %	1 (3,1%)	1 (3,4%)
Повторное вмешательство на целевом поражении (TLR), абс., %	1 (3,1%)	1 (3,4%)
Повторное вмешательство на целевом сосуде (TVR), абс., %	0	0
Выживаемость, %	100%	100%

* $p > 0,05$

В целом, частота кардиальных событий в раннем послеоперационном периоде у больных с СД 2 типа была невысокой и сопоставимой с пациентами без СД.

В подгруппах больных с дистальным типом поражением коронарного русла, наблюдается некоторое увеличение частоты осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов, которым были имплантированы БЭ. Так, ИМ, возникший вследствие острого тромбоза БЭ и потребовавший экстренного повторного вмешательства, встречался у 6,7% пациентов в Id подгруппе и у 3,7% - в подгруппе Пд. Однако, при сравнении указанных показателей среди пациентов из обеих подгрупп, статически достоверных различий не выявлено (табл.13).

Таблица 13

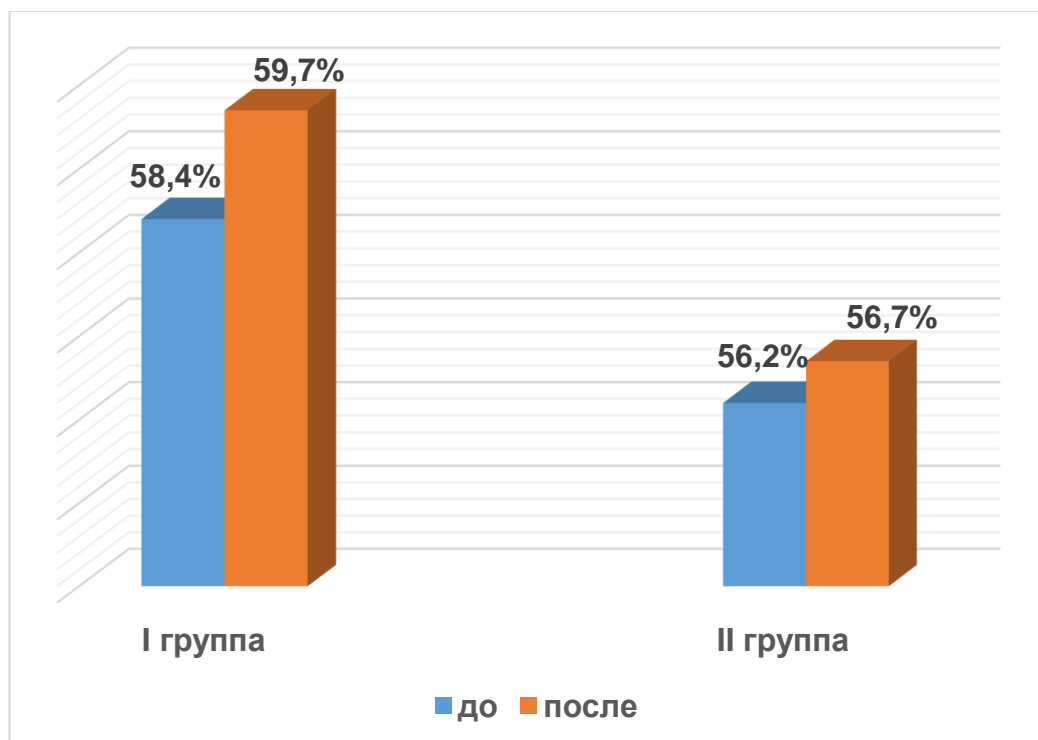
Частота сердечно сосудистых осложнений в подгруппах с дистальным типом поражения коронарного русла (Id и Пд)

Осложнение	Id подгруппа (n=30)	Пд подгруппа (n=27)
ИМ, абс., %	2 (6,7%)	1 (3,7%)
Тромбоз, абс., %	2 (6,7%)	1 (3,7%)
Повторное вмешательство на целевом поражении (TLR) , абс., %	2 (6,7%)	1 (3,7%)
Повторное вмешательство на целевом сосуде (TVR) , абс., %	0	0
Выживаемость,%	100%	100%

* $p>0,05$

На госпитальном этапе у всех больных, которые отмечали клинические симптомы стенокардии, произошел достоверный регресс функционального класса. Так, в I группе регресс клиники стенокардии до I ФК произошел у 32 (58,2%) пациентов, и сохранился на уровне II ФК – у 23 (41,8%) пациентов. Во II группе регресс клиники стенокардии до I ФК произошел у 37 (61,7%) пациентов, и сохранился на уровне II ФК – у 23 (38,3%) пациентов ($p=0,0001$).

Результаты оценки систолической функции миокарда ЛЖ, в пред- и раннем послеоперационном периодах, представлены на *рис.7 и 8*.



$p > 0,05$

Рисунок 7 - Динамика фракции выброса ЛЖ в группах

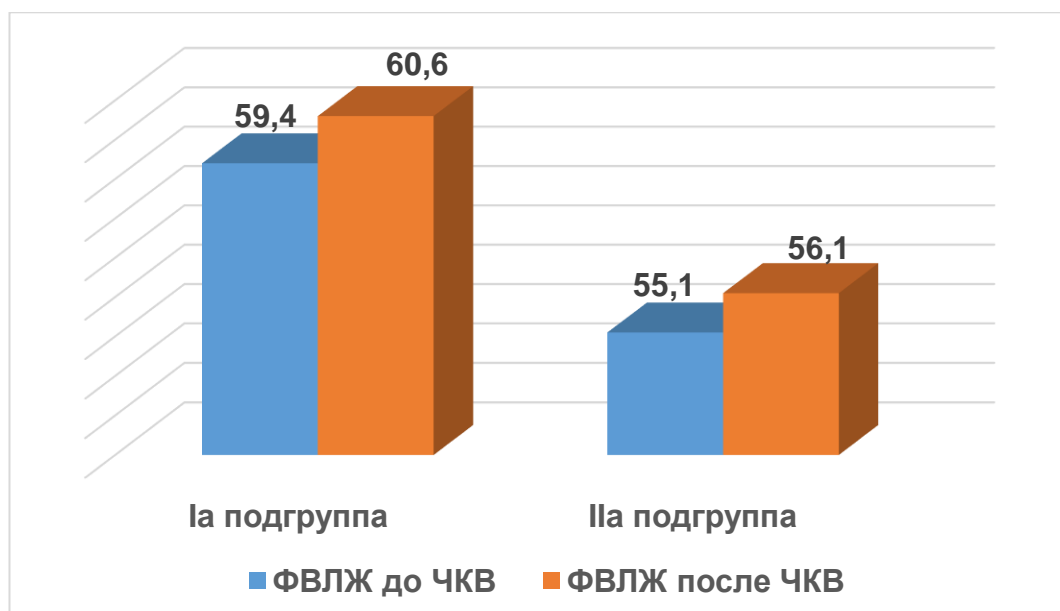
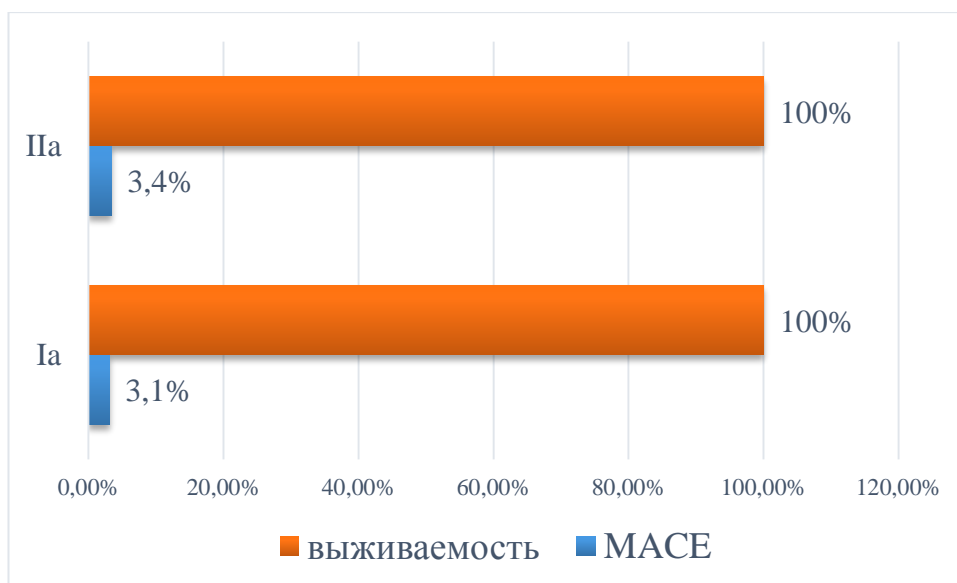


Рисунок 8 - Динамика фракции выброса ЛЖ у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа

Показано, что к моменту выписки больного из стационара, как у пациентов в основных группах, так и у пациентов с сопутствующим СД 2 типа, произошло незначительное увеличение фракция выброса ЛЖ ($p>0,05$).

Суммарная частота неблагоприятных кардиальных событий, возникших в раннем послеоперационном периоде в подгруппах больных с СД 2 типа (Ia и IIa) и дистальным типом поражения коронарных артерий (Id и IIд), представлены соответственно на *рис. 9 и 10*.



$p>0,05$

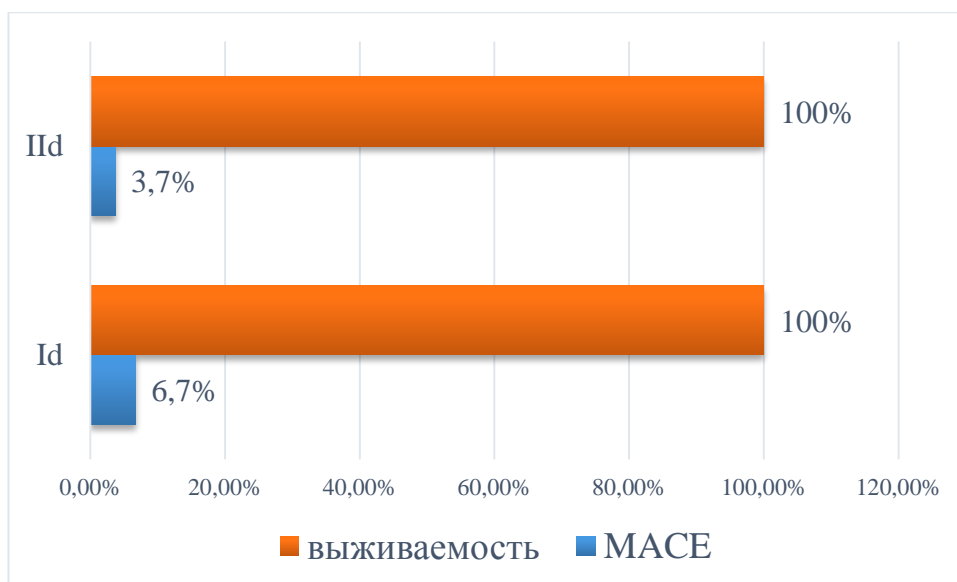
MACE – большие сердечно – сосудистые события (смерть, ИМ, повторные вмешательства)

Рисунок 9 - Суммарная частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в раннем послеоперационном периоде у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Так, выживаемость во всех подгруппах составила 100%. Среди пациентов с СД 2 типа, суммарная частота кардиальных событий составила 3,1 и 3,4% соответственно в подгруппах Ia и IIa ($p>0,05$).

В подгруппах Id и IIд, с дистальным типом поражения коронарного русла, частота неблагоприятных событий в раннем послеоперационном периоде составила 6,7 и 3,7% соответственно ($p>0,05$).

Однако статистических различий при сравнении указанных показателей между подгруппами, не выявлено.



$p > 0,05$

MACE – большие сердечно – сосудистые события (смерть, ИМ, повторные вмешательства)

Рисунок 10 - Суммарная частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в раннем послеоперационном периоде у пациентов с дистальным типом поражения коронарных артерий

Суммарная частота неблагоприятных кардиальных событий, возникших в раннем послеоперационном периоде в основных группах, представлена соответственно на *рис. 11*.

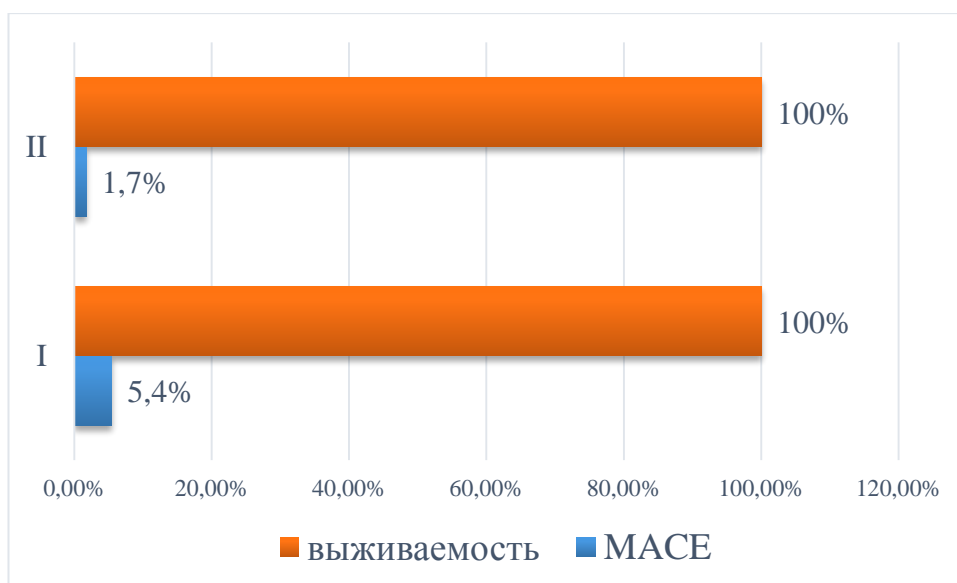


Рисунок 12 - Суммарная частота неблагоприятных сердечно -сосудистых событий в раннем послеоперационном периоде в основных группах

На рисунке показано, что выживаемость в основных группах составила 100%, а суммарная частота кардиальных событий (смерть, ИМ, экстренное повторное вмешательство) в I и II группах, составила 5,4 и 1,7% соответственно; $p=0,26$. При этом, также как и в подгруппах больных СД и больных с дистальными поражениями коронарных артерий, достоверных различий по неблагоприятным кардиальным событиям не выявлено.

Таким образом, представленные непосредственные результаты эндоваскулярного лечения больных ХИБС, показали сопоставимую высокую эффективность ЧКВ, как у пациентов с имплантированными БЭ, так и СЛП. Тем не менее, в группе больных с БЭ, чаще наблюдался острый тромбоз протеза, возникший вследствие их деформации, в особенности, у пациентов, которым имплантация была выполнена в дистальные сегменты артерий.

3.3 Отдаленные результаты лечения

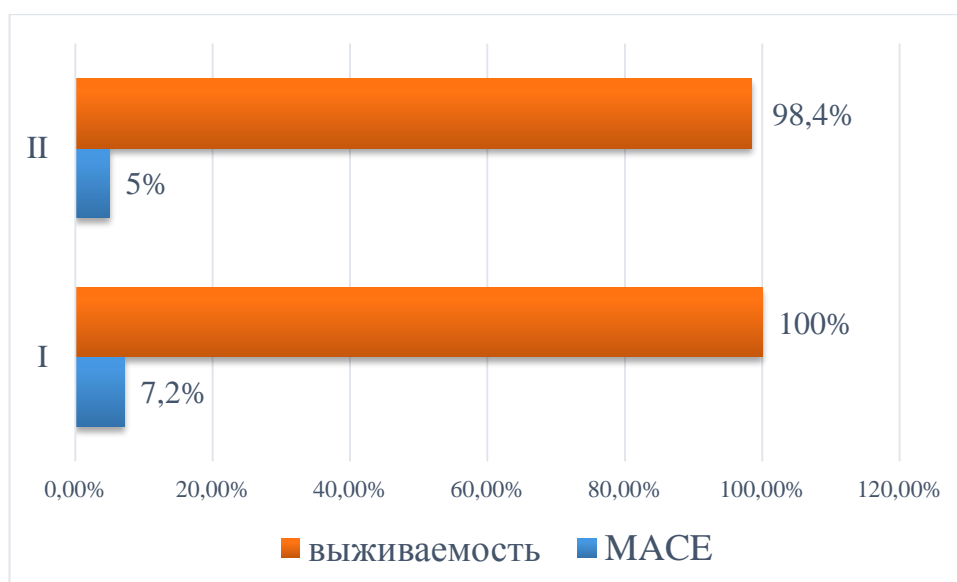
Отдаленные результаты были прослежены согласно планируемому дизайну, через 12, 24 и 36 месяцев после вмешательства.

Через 12 месяцев результаты прослежены у всех пациентов.

Выживаемость в I группе составила 100%. 1 пациент (1,8%) из этой группы обратился через 11 месяцев после вмешательства с клиникой стенокардии. При обследовании выявлен рестеноз в ранее установленном эндопротезе «Absorb BVS» $>70\%$, при ОКТ - МПП составило $2,11 \text{ мм}^2$, в связи с чем, выполнена баллонная ангиопластика в месте рестеноза.

Остальным пациентам контрольная коронарография была выполнена на плановом повторном визите.

По суммарной частоте сердечно – сосудистых событий (MACE), которая составила 7,2% - в I группе и 5% - во II группе, статистической разницы между группами не выявлено ($p>0,05$) (рис.12).



$p > 0,05$

MACE – большие сердечно – сосудистые события (смерть, ИМ, повторные вмешательства)

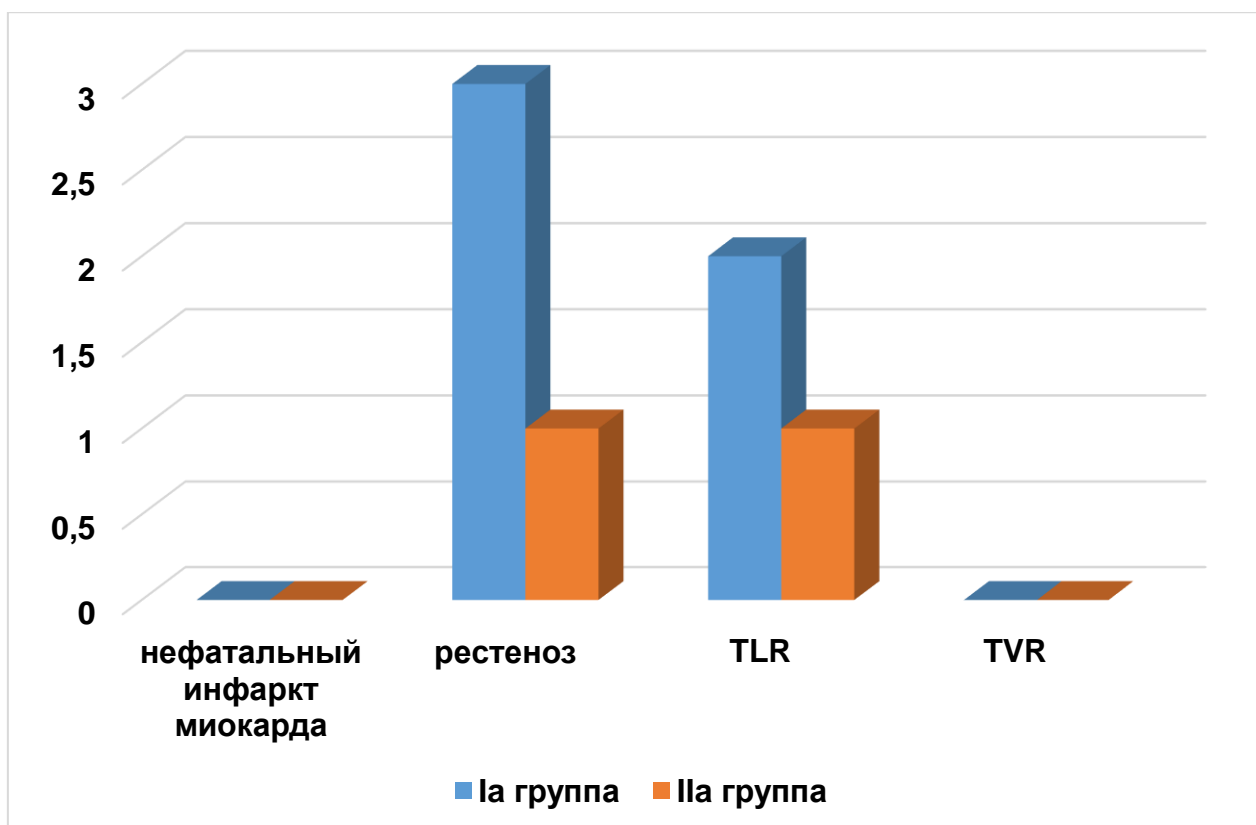
Рисунок 12 - Суммарная частота сердечно-сосудистых событий через 12 месяцев после стентирования

В целом, рестеноз ранее имплантированного БЭ выявлен у 9,1% пациентов, при этом у 7,3% пациентов потребовалось повторное вмешательство на стентированном сегменте, в связи с наличием доказанной ишемии миокарда.

Во II группе выживаемость составила 98,4%, 1 пациент умер от некардиальных причин. Рестеноз выявлен у 3,3% пациентов, что также потребовало повторного вмешательства, в связи с наличием доказанной ишемии миокарда.

В Ia подгруппе рестеноз наблюдался у 3(10,7%) пациентов, среди которых, 2 (7,1%) пациентам потребовалось повторное вмешательство. Во IIa подгруппе, рестеноз наблюдался у 1 (3,8%) пациента, который также потребовал повторного вмешательства (рис.13).

Статистических различий между подгруппами не было, $p > 0,05$.



TLR – target lesion revascularization – повторное вмешательство на стентированном сегменте;

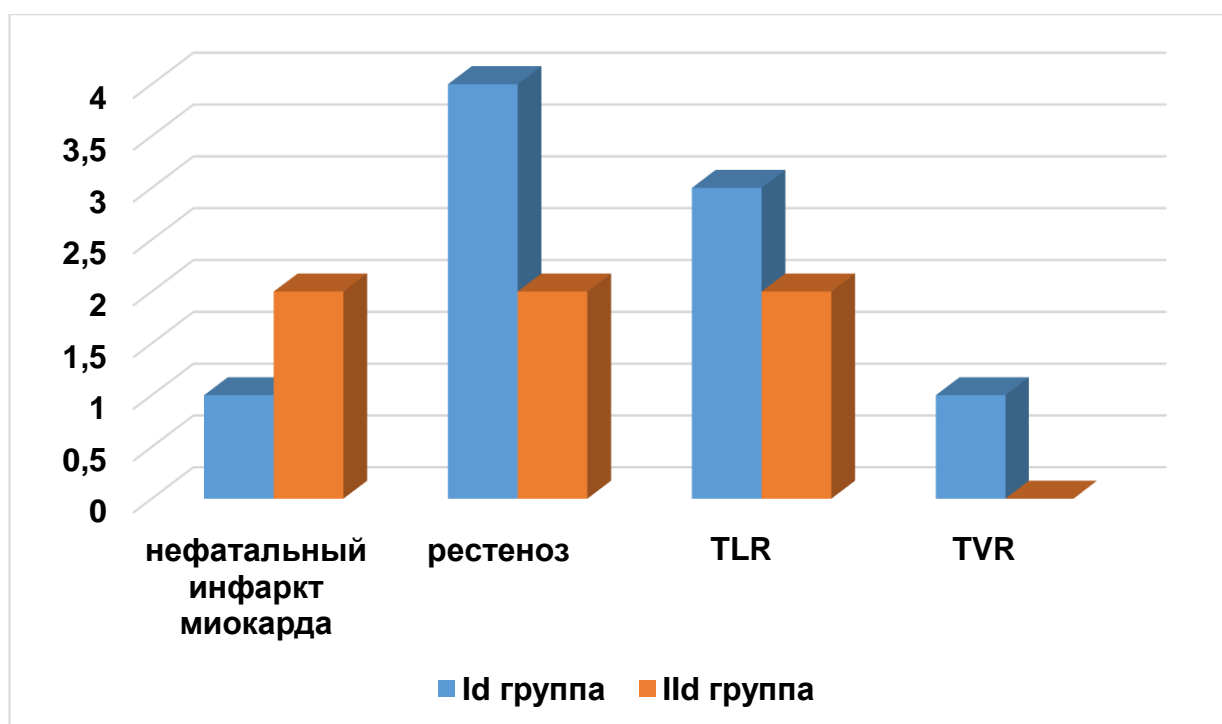
TVR – target vessel revascularization – повторное вмешательство на стентированном сосуде

Рисунок 13 – Сердечно – сосудистые события у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в анамнезе через 12 месяцев после стентирования

В подгруппах Id и IId, с дистальным поражением коронарного русла, нефатальный ИМ встречался у 3,3 и 7,4% больных соответственно.

У 13,3% пациентов из подгруппы Id, по данным цифровой КАГ выявлен рестеноз БЭ, при этом повторное вмешательство потребовалось у 10% пациентов (*рис.14*).

Статистических различий по частоте осложнений между подгруппами также не наблюдалось, $p > 0,05$.



TLR – target lesion revascularization – повторное вмешательство на стентированном сегменте;

TVR – target vessel revascularization – повторное вмешательство на стентированном сосуде

Рисунок 14 – Сердечно - сосудистые события у пациентов с дистальным типом поражения, через 12 месяцев после стентирования

Таким образом, в подгруппе больных с СД 2 типа, 12-месячные результаты лечения были сопоставимы по частоте рестеноза и повторных вмешательств, а также суммарной частоте кардиальных событий, которая составила в подгруппах Ia и IIa, 6,3 и 3,4% соответственно ($p > 0,05$).

Однако в подгруппах Id и IIд, с дистальным поражением коронарного русла, рестеноз и связанные с ним повторные вмешательства, чаще у пациентов, которым был имплантирован БЭ, по сравнению со СЛП. При этом сравнение данных показателей между подгруппами не выявило достоверных различий. Аналогичная тенденция наблюдалась и по суммарному показателю кардиальных событий, который составил 10 и 7,4% соответственно изучаемым подгруппам ($p > 0,05$).

Интересными представляются данные, касательно приема ДААТ к 12 месяцу наблюдения (*рис 15*).

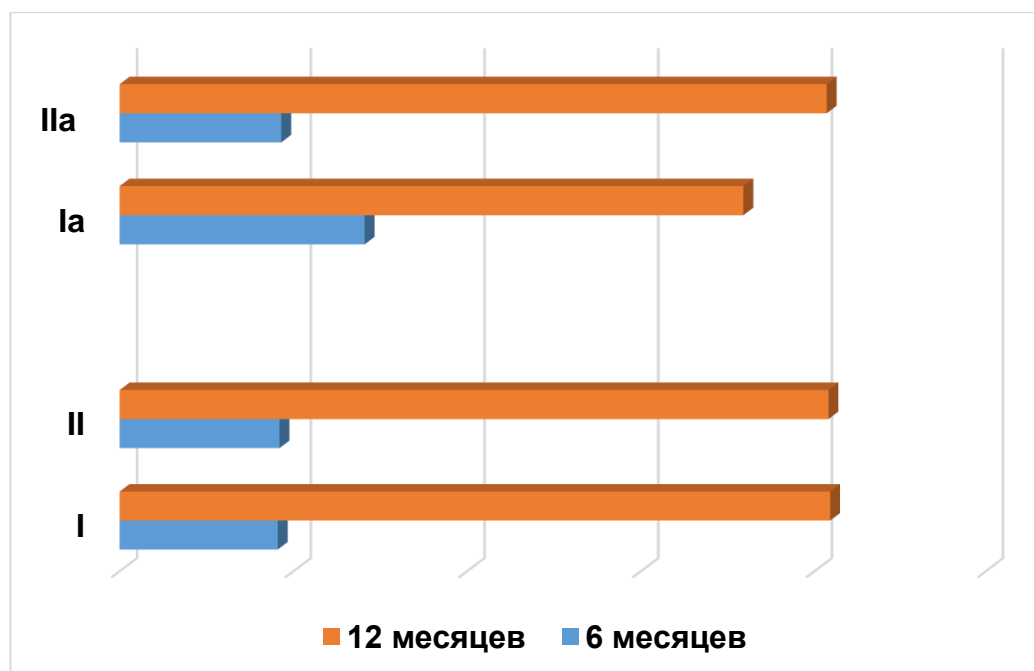


Рисунок 15 - Длительность приема ДААТ в основных группах

На рисунке показано, что к 12 месяцу наблюдения, ДААТ принимали 81,8 и 81,6% пациентов, соответственно I и II группам, в том числе, из Ia и IIa подгрупп, ДААТ в течение рекомендуемого срока принимали 71,8 и 81,4% пациентов. Остальные пациенты прекратили прием ингибиторов P₂Y₁₂ самостоятельно, через 6 месяцев после ЧКВ, что не отразилось на частоте позднего тромбоза стентов или БЭ в указанный период наблюдения.

ОКТ выполнялось только пациентам из I группы, для анализа процессов абсорбции БЭ «Absorb BVS», в том числе, пациентам с СД 2 типа. Во II группе только пациентам с сопутствующим СД 2 типа (табл. 14).

Таблица 14

Динамика МПП (мм²) по данным ОКТ через 12 месяцев после ЧКВ

Сроки	I группа	II группа
После ЧКВ	5,56±0,52	5,69±0,46
Через 12 месяцев	5,53±0,85	5,66±0,76

$p > 0,05$

Средние показатели МПП в I группе составили $5,50 \pm 0,85 \text{ мм}^2$ (после вмешательства $5,56 \pm 0,52 \text{ мм}^2$). При этом в подгруппе Ia, с сопутствующим СД 2 типа – $4,68 \pm 0,25 \text{ мм}^2$.

Достоверных изменений показателя МПП в исследуемых группах и подгруппах не наблюдалось.

Через 12 месяцев у большей части пациентов страты были покрыты неоинтимальным слоем, однако признаков абсорбции эндопротеза не выявлено (рис.16,17).

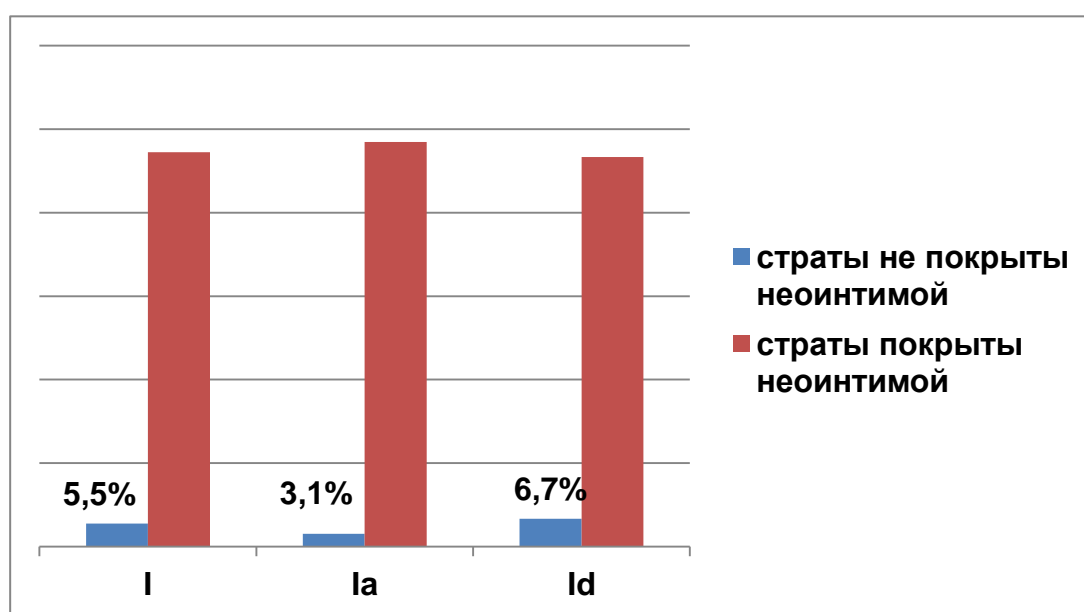


Рисунок 16 – Результат ОКТ через 12 месяцев после имплантации «Absorb BVS»

У пациентов с дистальным типом поражения коронарного русла в 6,7% случаев через 12 месяцев страты не полностью покрыты неоинтимой и в 3,1% случаев у пациентов с СД 2 типа. Неполное покрытие неоинтимой страт не повлияло на частоту сердечно – сосудистых осложнений и не потребовало удлинения срока двойной антиагрегантной терапии.

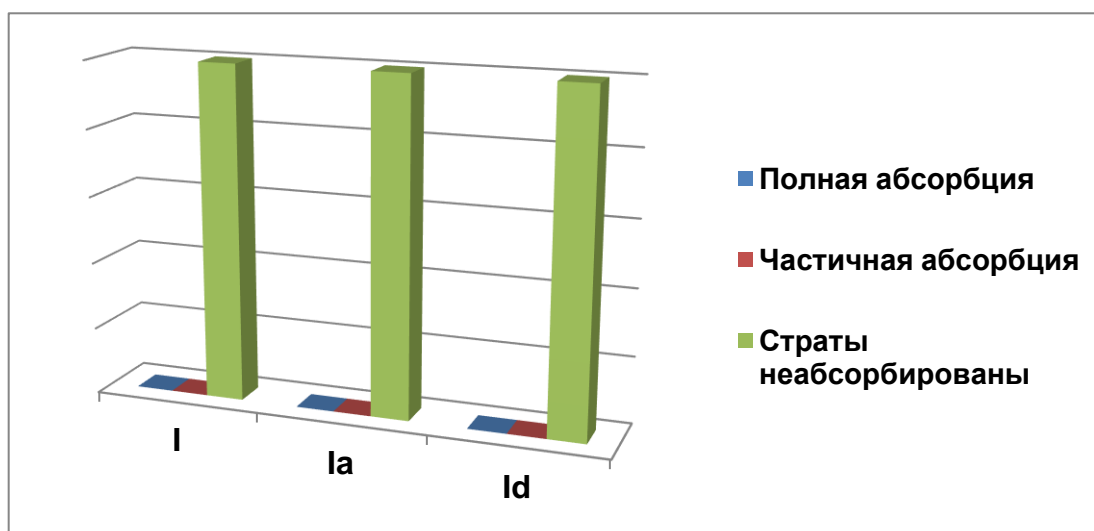


Рисунок 17 – Результат ОКТ через 12 месяцев после имплантации «Absorb BVS» (степень абсорбции эндопротеза)

Через 24 месяца, результаты были прослежены у 48 (87,2%) пациентов из I группы и 52 (86,7%) пациентов из II группы (рис. 18).

Суммарная частота неблагоприятных сердечно - сосудистых событий в I группе составила 4,2%, а во II группе – 5,8%. Выживаемость - 100 и 98,1% соответственно ($p>0,05$).

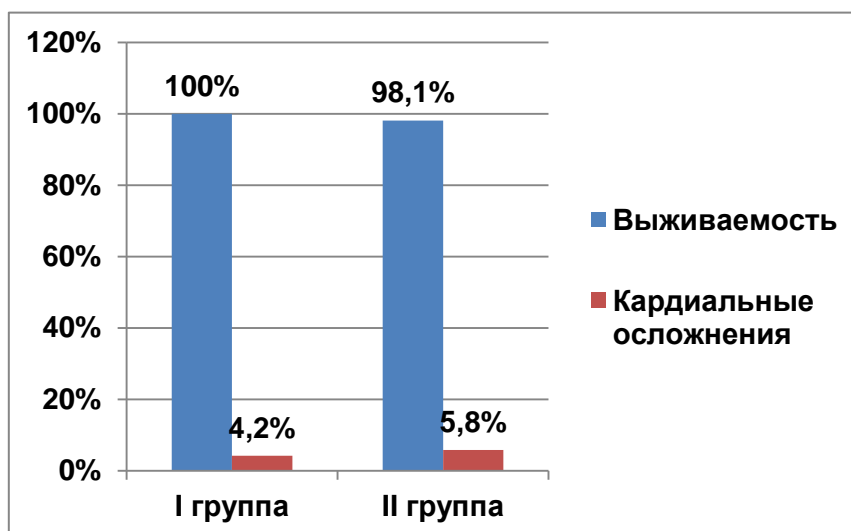


Рисунок 18 - Суммарная частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий через 24 месяца после вмешательства

За прошедший период 1 пациент из II группы обратился с типичным ангинозным приступом, с иррадиацией в левую руку, не купированным

нитроглицерином. Специфических изменений сегмента ST на ЭКГ и повышения сердечных тропонинов не было.

При выполнении коронарографии выявлен рестеноз ранее имплантированного СЛП до 90%. Поскольку поражение было в дистальном сегменте коронарного русла, выполнена баллонная ангиопластика баллоном с лекарственным покрытием «Agent» («Boston Scientific», США).

В I группе при плановой госпитализации у 2 (4,2%) пациентов при выполнении коронарографии выявлен рестеноз БЭ, одному из которых потребовалось повторное вмешательство. У 1 пациента выявлен стеноз *de novo*, в целевой артерии проксимальнее имплантированного БЭ. В место стеноза имплантирован СЛП.

Во II группе 1 пациент (1,9%) умер от некардиальных причин, у 2 пациентов (3,8%) при плановой госпитализации выявлен рестеноз ранее стентированного сегмента, в 1 случае рестеноз был гемодинамически значимый, что потребовало повторного вмешательства (*табл.15*).

Таблица 15

Кардиальные осложнения, возникшие через 24 месяца после вмешательства

Показатель	I группа (n=48)	II группа (n=52)
Инфаркт миокарда,%	0	1,9%
Рестеноз,%	4,2%	5,7%
TLR,%	2,1%	3,8%
TVR,%	2,1%	0
Выживаемость,%	100%	98%

**p>0,05*

В Ia подгруппе у 1 (3,3%) пациента при плановом обследовании выявлен рестеноз целевого поражения и еще у 1 (3,3%) пациента стеноз до 80% в целевой артерии, на фоне возникшей клиники стенокардии.

Во IIa подгруппе зафиксирован 1(3,8%) случай нефатального ИМ. По данным коронарографии, у 2 (7,7%) пациентов выявлен рестеноз ранее

имплантированного стента, при этом 1 пациенту потребовалось повторное вмешательство на целевом сегменте (рис.19).

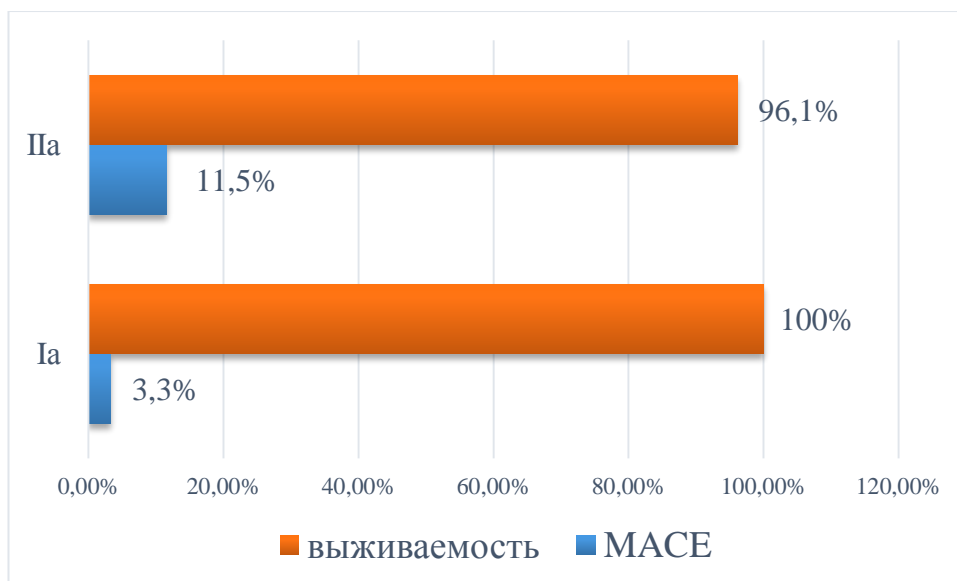


Рисунок 19 - Суммарная частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий через 24 месяца после вмешательства у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (* $p>0,05$)

Суммарная частота больших сердечно-сосудистых осложнений в подгруппах больных СД 2 типа составила 3,3 и 11,5% соответственно для подгрупп Ia и IIa ($p>0,05$).

В *таблице 16*, представлена суммарная частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, возникших к 24 месяцу наблюдения у пациентов с преимущественно дистальным типом поражения коронарного русла.

Таблица 16

Кардиальные осложнения, возникшие через 24 месяца после вмешательства у пациентов с дистальным поражением коронарного русла

Показатель	Id подгруппа	IIд подгруппа
Инфаркт миокарда,%	0	3,7%
Рестеноз,%	6,7%	7,4%
TLR,%	3,3%	3,7%
TVR,%	0	0
Выживаемость,%	100%	96,3%
Суммарная частота осложнений,%	3,3%	7,4%*

* $p<0,05$

В подгруппах больных с дистальным типом поражения коронарного русла, к 24 месяцу наблюдения уменьшились показатели суммарной частоты сердечно – сосудистых осложнений, по сравнению с наблюдением через 12 месяцев. При этом на данном этапе наблюдения, указанные показатели достоверно различались, в пользу БЭ.

Тенденции к увеличению частоты рестеноза в группе больных с БЭ не отмечается, и показатели достоверно не различаются при сравнении со СЛП.

Следует отметить, что рестеноз БЭ наблюдался в основном у пациентов, которым выполнялась реканализация хронической тотальной окклюзии коронарной артерии.

Через 24 месяца, при выполнении ОКТ пациентам из I группы, отмечается незначительное увеличение показателя МПП, в том числе и у больных с сопутствующим СД 2 типа.

Так, по сравнению с 12-месячными результатами, через 24 месяца МПП у пациентов I группы увеличилась с $5,53 \pm 0,85$ до $5,55 \pm 0,60 \text{ мм}^2$ ($p > 0,05$), в том числе у больных СД 2 типа, из подгруппы Ia, с $4,68 \pm 0,25$ до $4,87 \pm 0,12 \text{ мм}^2$ ($p > 0,05$). При этом во IIa группе, наоборот, отмечалось уменьшение МПП, по сравнению с данными через 12 месяцев ($5,04 \pm 0,36$ и $5,66 \pm 0,76 \text{ мм}^2$ соответственно, $p < 0,05$).

На *рис.20* показано, что к 24 месяцу, у 80% пациентов страты БЭ были вообще неабсорбированы, тогда как лишь у 20%, наблюдалась частичная абсорбция. Полной абсорбции страт БЭ не наблюдается ни у одного пациента.

Аналогичные результаты получены при выполнении ОКТ у когорты пациентов с СД 2 типа. При этом у пациентов с дистальным типом поражения коронарного русла, наблюдалось несколько большее количество частично абсорбированных эндопротезов, по сравнению с общей когортой и пациентами, страдающими СД 2 типа (*рис.21,22*).

Антиагрегантная терапия включала только препараты ацетилсалициловой кислоты. При этом случаев позднего тромбоза эндопротезов на данном этапе наблюдения не зарегистрировано.

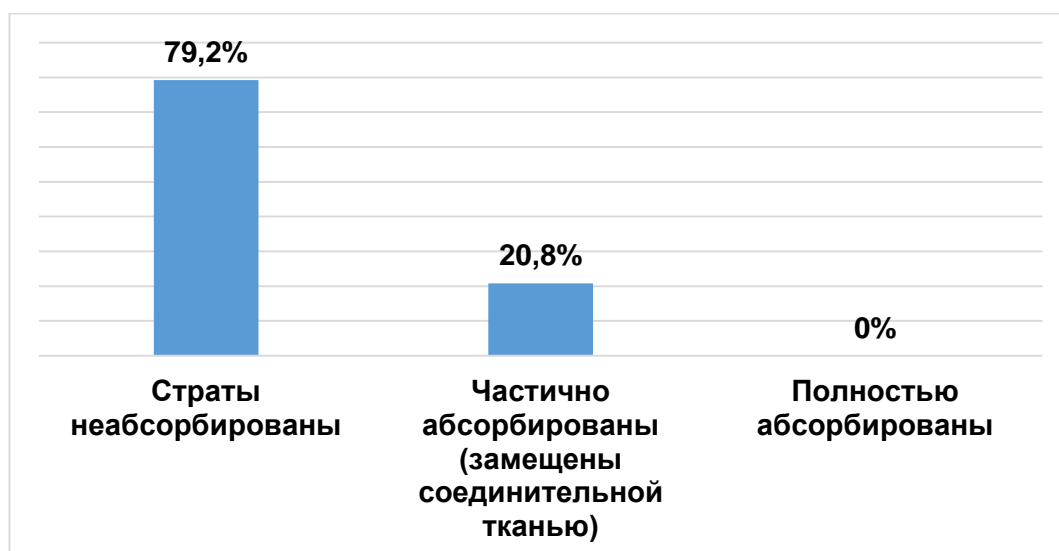


Рисунок 20 – Результат ОКТ через 24 месяца после имплантации «Absorb BVS» (I группа, общая когорта)

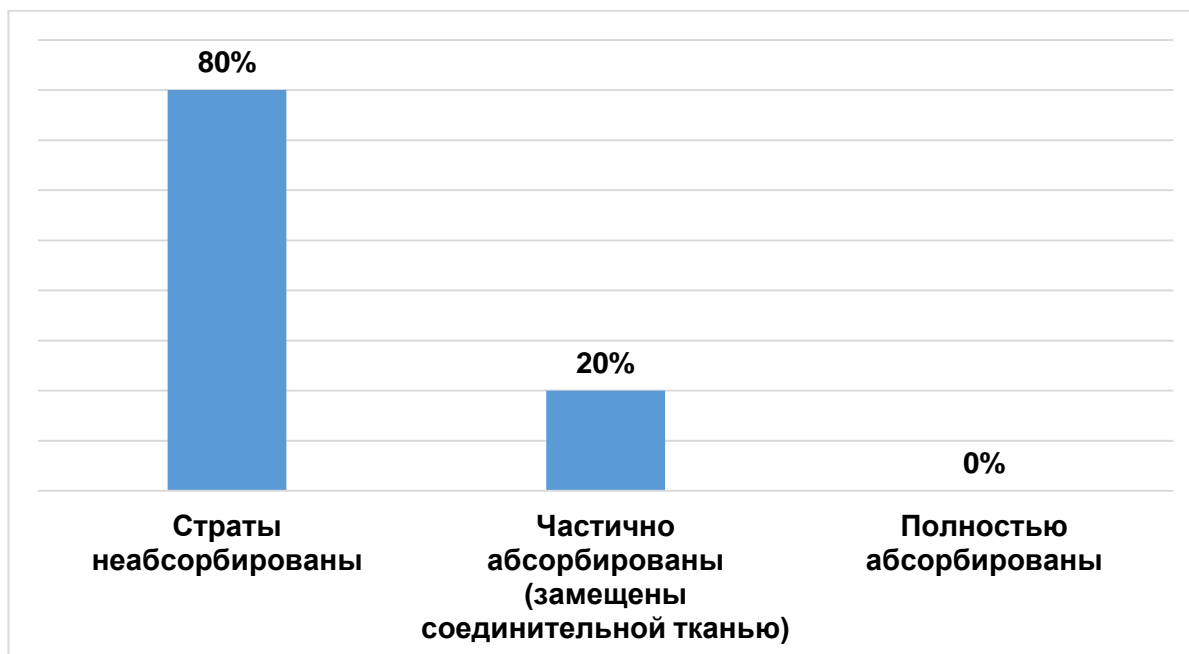


Рисунок 21 – Результат ОКТ через 24 месяца после имплантации «Absorb BVS» (I группа, когорта пациентов с СД 2 типа)

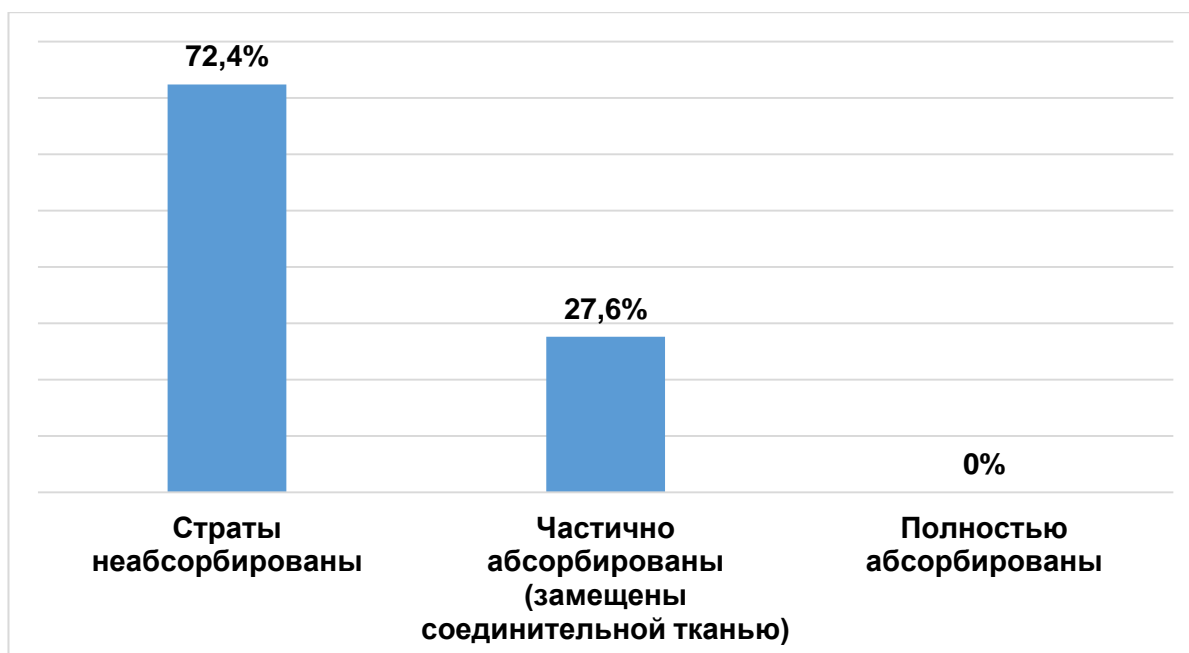


Рисунок 22 – Результат ОКТ через 24 месяца после имплантации «Absorb BVS» (I группа, когорта пациентов с дистальным типом поражения коронарного русла)

Таким образом, данные, полученные через 24 месяца после эндоваскулярного лечения больных ХИБС, продолжают демонстрировать сопоставимую эффективность БЭ, по сравнению со стентами, покрытыми эверолимусом. При этом следует отметить, что поздних тромбозов БЭ не наблюдалось, несмотря на отсутствие полной резорбции БЭ и отмену приема ингибиторов P_2Y_{12} у всех пациентов, участвовавших в исследовании.

У больных СД 2 типа, сохраняется тенденция к увеличению частоты рестеноза в группе больных с БЭ. Однако, при сравнении указанного показателя между подгруппами, достоверных различий не выявлено. Аналогичная тенденция прослеживается и в отношении суммарной частоты кардиальных событий.

В подгруппах больных с дистальным типом поражения коронарного русла уменьшилась суммарная частота сердечно – сосудистых осложнений, по сравнению с наблюдением через 12 месяцев. При этом отмечаются достоверные различия по данному показателю в пользу БЭ.

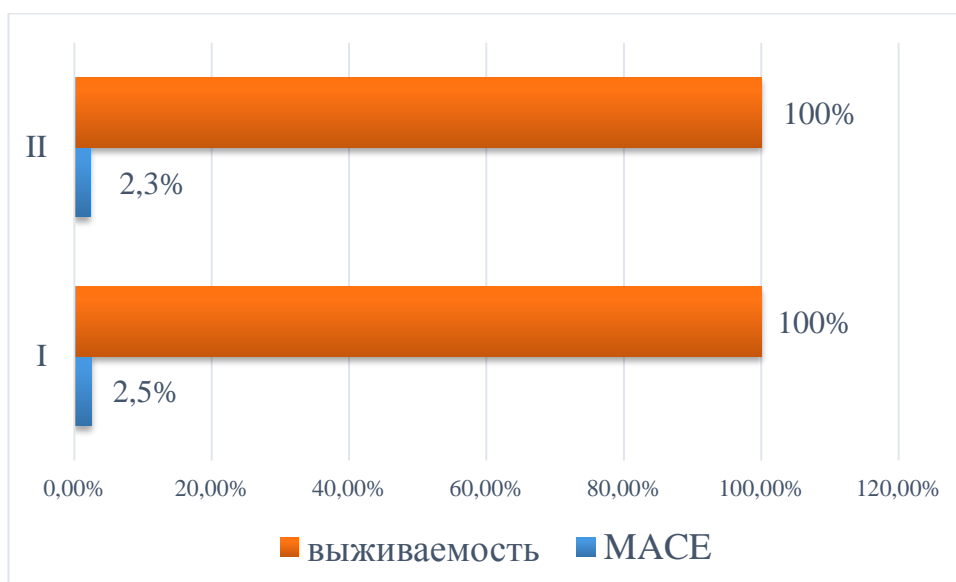
Через 36 месяцев в I группе результаты прослежены у 40 пациентов, из них 25 (62,5%) - это больные СД 2 типа, а во II группе - у 44 пациентов, из них 22 (50%) – больные СД 2 типа.

Выживаемость пациентов в обеих группах составила 100%. Суммарная частота неблагоприятных сердечно сосудистых событий составила в I группе 2,5%, во II группе - 2,3% (рис.23).

В обеих группах не было зарегистрировано ни одного случая ИМ и поздних тромбозов стентов или БЭ.

В I группе, при выполнении КАГ рестеноз БЭ выявлен у 2 (5%) пациентов. У 1 пациента выявлен стеноз в целевом сосуде, проксимальнее эндопротеза, потребовавший эндоваскулярного вмешательства. Во II группе - у 2 (4,5%) пациентов, одному из которых потребовалось повторное вмешательство на стентированном сегменте.

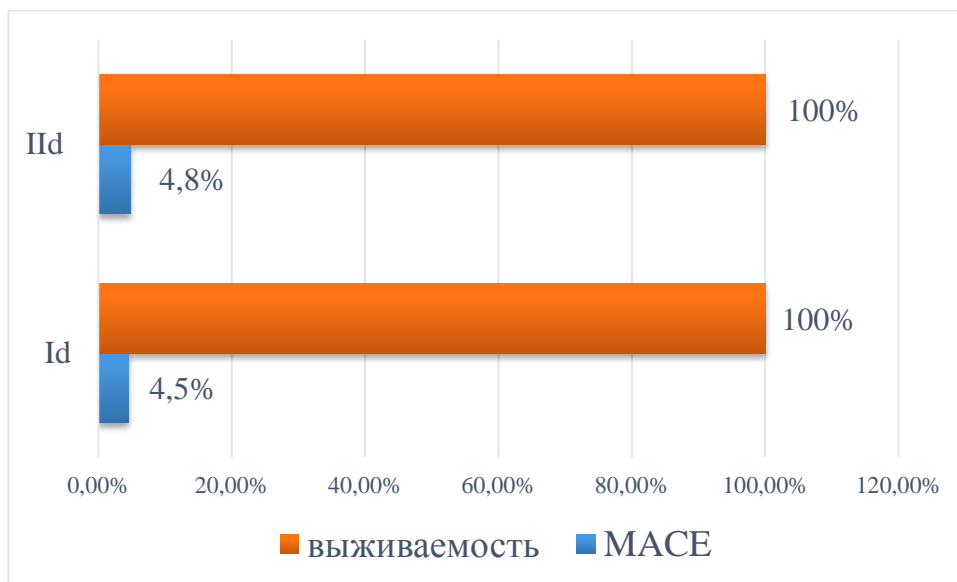
Анализ результатов лечения больных СД 2 типа показал, что у пациентов из I группы, суммарная частота сердечно-сосудистых осложнений составила 4%, тогда как у пациентов из II подобных осложнений не наблюдалось ($p>0,05$).



MACE – большие сердечно – сосудистые события (смерть, ИМ, повторные вмешательства)

Рисунок 23 - Суммарная частота неблагоприятных сердечно сосудистых событий через 36 месяцев

У пациентов, которым ЧКВ выполнено в дистальных сегментах коронарных артерий суммарная частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составила 4,5 и 4,8% соответственно для Id и Pd подгрупп ($p>0,05$) (рис.24).



MACE – большие сердечно – сосудистые события (смерть, ИМ, повторные вмешательства)

Рисунок 24 - Суммарная частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с дистальным поражением коронарного русла через 36 месяцев после вмешательства

При выполнении ОКТ в I группе, у 80% пациентов наблюдается частичная абсорбция страт БЭ и замещение их соединительной тканью. Однако полной абсорбции страт, по-прежнему, не наблюдается ни у одного пациента (рис. 25).

Так, по сравнению с 24-месячными результатами, через 36 месяцев, МПП у пациентов I группы достоверно увеличилась с $5,55\pm 0,6$ до $5,63\pm 0,13\text{мм}^2$ ($p<0,05$), в том числе у больных СД 2 типа, из подгруппы Ia, с $4,87\pm 0,12$ до $5,11\pm 0,2\text{мм}^2$ ($p<0,05$). При этом во IIa группе, наоборот, отмечается достоверное уменьшение МПП, по сравнению с данными через 24 месяца ($4,64\pm 0,27$ и $5,04\pm 0,36\text{мм}^2$ соответственно, $p<0,05$).

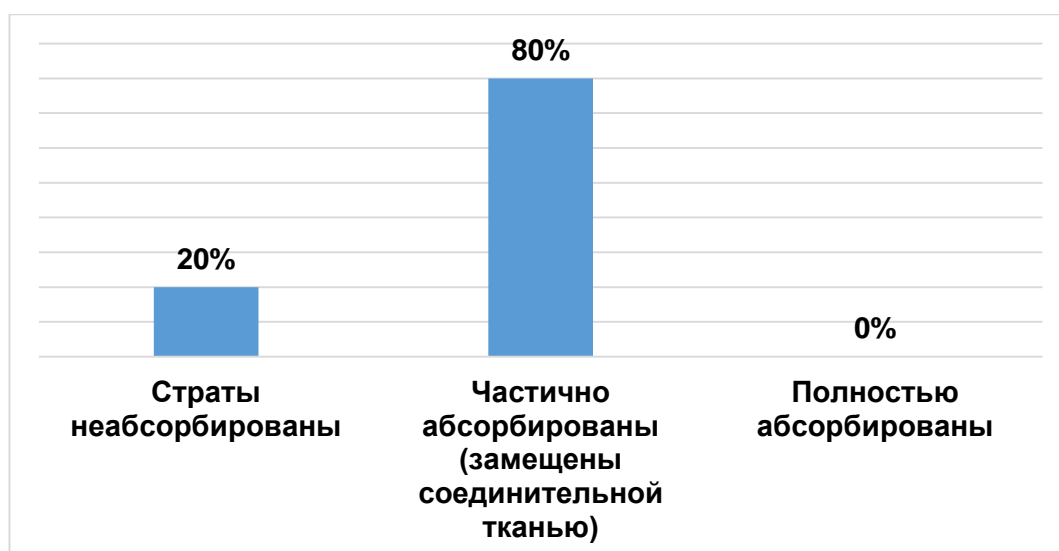


Рисунок 25 – Результат ОКТ через 36 месяцев после имплантации «Absorb BVS» (I группа, общая когорта пациентов)

На *рисунках 26 и 27* показана степень абсорбции страт эндопротеза у пациентов с СД 2 типа и с дистальным типом поражения коронарного русла.

Следует отметить, что в изучаемых подгруппах, наблюдается аналогичная тенденция в отношении абсорбции эндопротезов, как и в общей когорте пациентов. При этом не отмечено ни одного случая позднего тромбоза эндопротеза.

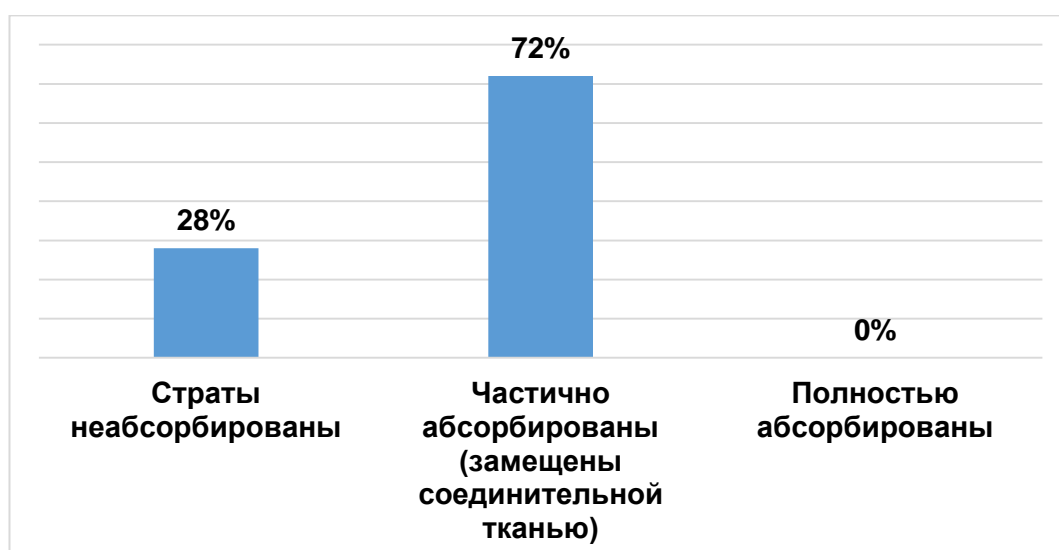


Рисунок 26 – Результат ОКТ через 36 месяцев после имплантации «Absorb BVS» (I группа, когорта пациентов с СД 2 типа)

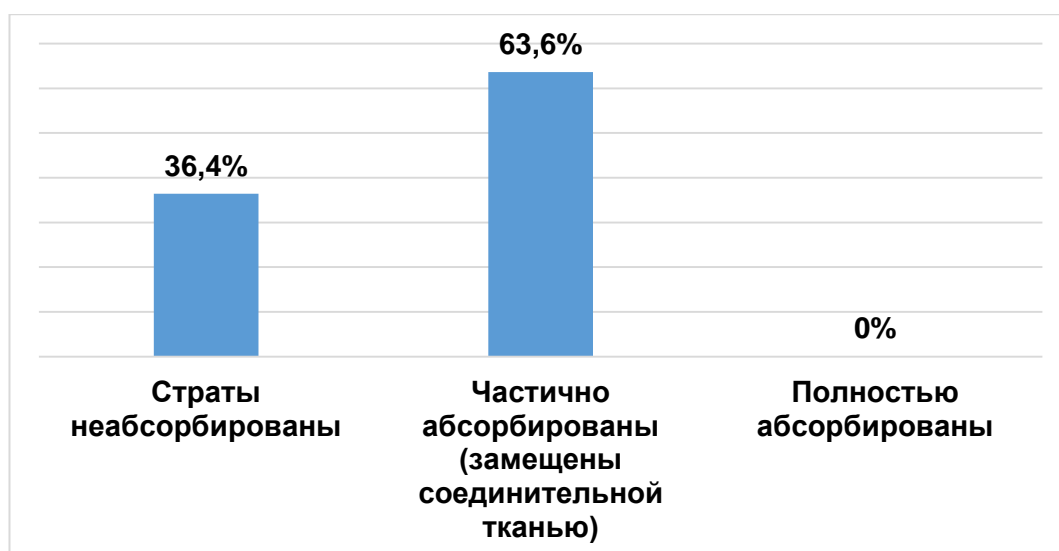


Рисунок 27 – Результат ОКТ через 36 месяцев после имплантации «Absorb BVS» (I группа, когорта пациентов с дистальным типом поражения коронарного русла)

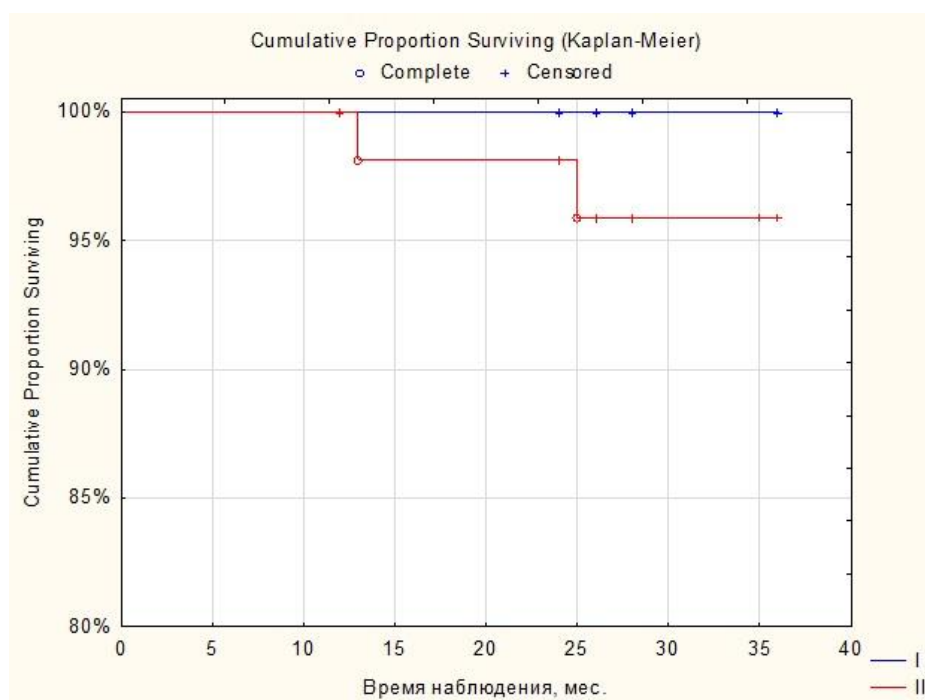
Таким образом, анализ результатов лечения, проведенный через 36 месяцев после вмешательства, показал, что на данном этапе наблюдения, частота кардиальных осложнений значительно ниже, как в группе с БЭ, так в группе СЛП, по сравнению с ранними сроками наблюдения.

Практически у 80% пациентов происходит лишь частичная реабсорбция страт БЭ. При этом особенно интересными представляются результаты по показателю МПП, который достоверно увеличился, по сравнению с данными, полученными на ранних сроках наблюдения, в том числе, и у больных СД 2 типа. В то же время, при имплантации СЛП, МПП продолжала достоверно снижаться.

Частота кардиальных осложнений в подгруппах больных СД 2 типа, которым имплантированы БЭ, к 36 месяцу наблюдения превышает аналогичные показатели у пациентов со стентами, покрытыми эверолимусом. Тем не менее, отсутствие достоверных различий по эффективности и безопасности между этими группами пациентов, позволяет рекомендовать имплантацию БЭ у данной когорты больных, особенно в случаях отказа в операции АКШ.

У больных с дистальным типом поражения коронарного русла, к 36 месяцу наблюдения, частота кардиальных осложнений сохраняется высокой, как в группе больных с БЭ, так и в группе больных со СЛП. При этом полученные результаты достоверно не различаются, что не противоречит возможности имплантации БЭ в дистальные сегменты коронарных артерий, как своего рода альтернативе СЛП.

Выживаемость пациентов участвовавших в исследовании к 36 месяцу представлена на *рис.28*.



Gehan's Wilcoxon Test $WW = 90,000$ Sum = 17442, Var = 4390,4 Test statistic = 1,350732 p = ,17678

Cox-Mantel Test I = ,4991004 U = ,9647059 Test statistic = 1,365529 p = ,17209

Рисунок 28 – Выживаемость, свободная от кардиальных осложнений

На рисунке показано, что изучаемые группы не различались по частоте выживаемости, свободной от кардиальных осложнений, проанализированной к концу проводимого исследования.

3.4 Клинические примеры

Приводим наиболее интересные клинические примеры пациентов в различные периоды наблюдения, которые демонстрируют различные сроки абсорбции эндопротезов, а также возможные осложнения и методы их лечения.

Клинический пример №1

Пациент К., 56 лет.

Диагноз: ИБС: стенокардия напряжения 3 ФК. Постинфарктный кардиосклероз 2012г. Артериальная гипертензия III ст., риск 4. ХСН I ФК II (NYHA).

По данным коронарографии выявлена окклюзия проксимального сегмента ПНА (рис.29).

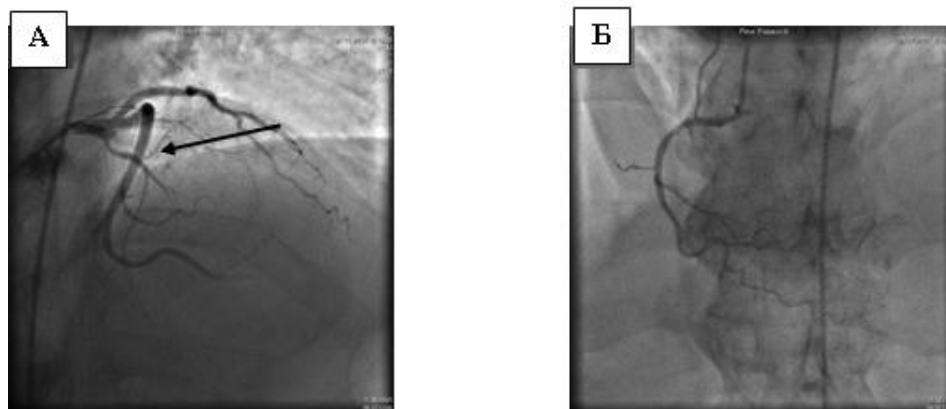


Рисунок 29 - Коронарография пациента до вмешательства (А – система левой коронарной артерии; Б – система правой коронарной артерии)

В 2014 году выполнена реканализация передней нисходящей артерии (ПНА), с последующей имплантацией двух эндопротезов «Absorb BVS» 2,5x28 мм и 3,0x28 мм в средний и проксимальный сегменты соответственно под контролем ОКТ. Показатель МПП в ПНА составил 7 мм². (рис.30,31).

Пациент выписан из стационара в удовлетворительном состоянии на пятые сутки после ЧКВ.

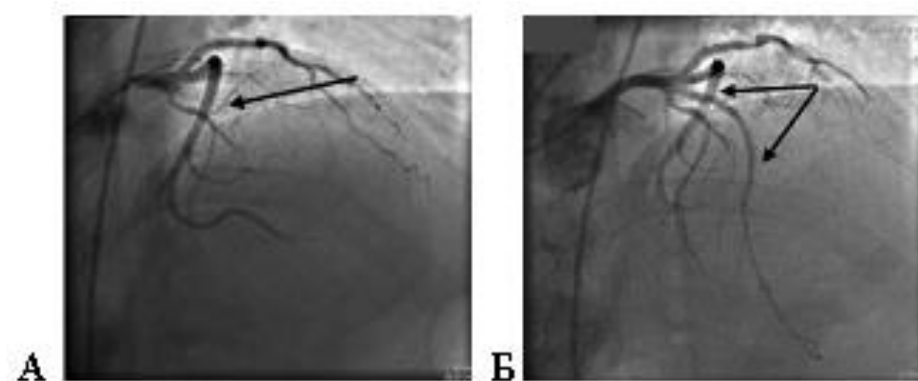


Рисунок 30 - Коронарография пациента (А - до вмешательства, стрелкой показана окклюзия ПНА; Б – после имплантации «Absorb BVS»)

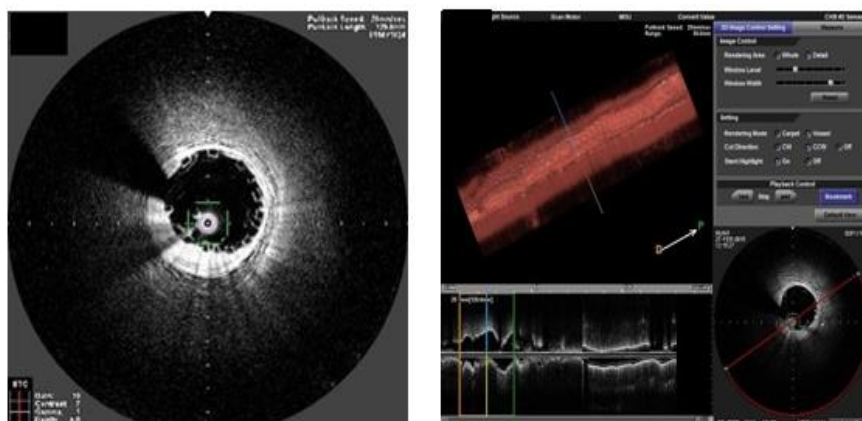


Рисунок 31 – Непосредственный результат имплантации БЭ по данным ОКТ

Повторная госпитализация через 12 месяцев, для планового обследования. Выяснилось, что пациент самостоятельно прекратил принимать двойную антиагрегантную терапию через 6 месяцев после вмешательства. Ангинозные боли в покое и при физической нагрузке не беспокоили.

По данным коронарографии, выполненной через 12 месяцев, ранее имплантированные биоабсорбируемые эндопротезы проходимы. По данным ОКТ - страты покрыты неоинтимой, признаков рестеноза нет, МПП 7,0 мм². (рис.32).

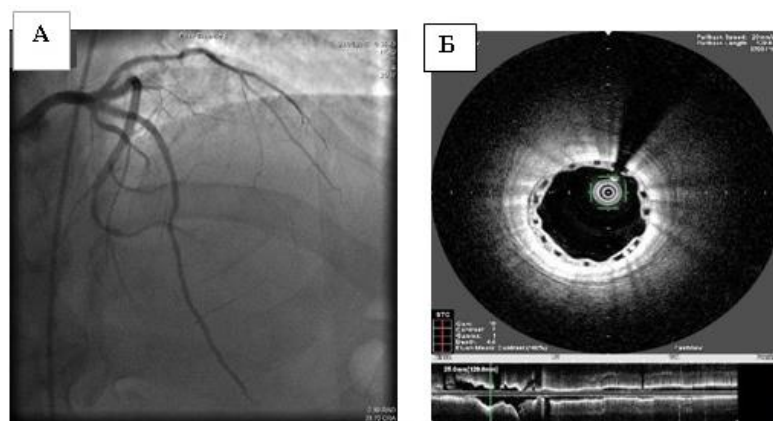


Рисунок 32 - Результат эндоваскулярного лечения через 12 месяцев после ЧКВ: А – коронарография, Б – ОКТ

Плановые госпитализации, через 24 и 36 месяцев – без особенностей. Полной абсорбции страт БЭ не наблюдалось.

Через 5 лет после ЧКВ плановая госпитализация в отделении кардиологии. Пациент в течение года до госпитализации стал ощущать периодически возникающие боли за грудиной, возникающие при физической нагрузке. При коронарографии выявлен рестеноз ранее имплантированных эндопротезов до 80%, МПП по данным ОКТ составила 2,54 мм² (рис.33).

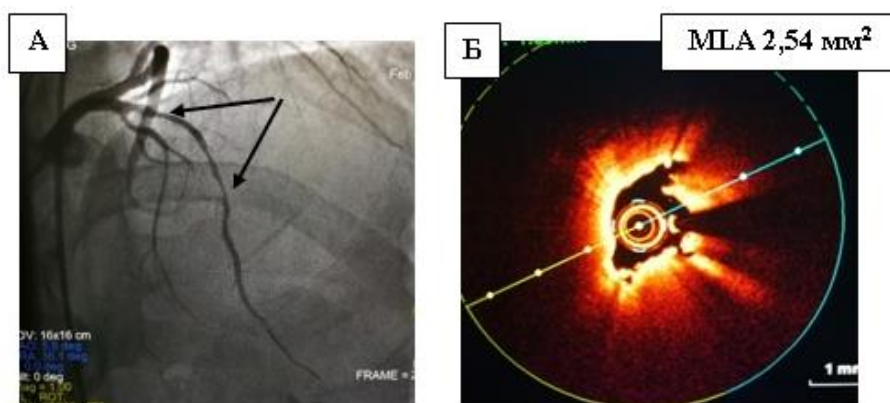


Рисунок 33 – Рестеноз биоабсорбируемого эндопротеза через 5 лет после ЧКВ: А – коронарография; Б – ОКТ

С учетом того, что при ОКТ визуализировалось несколько страт БЭ, несмотря на длительный срок имплантации, было принято решение о

выполнении пациенту баллонной ангиопластики места рестеноза баллонным катетером с лекарственным покрытием («Agent» 2,5x30 mm).

Кровоток по ПНА восстановлен, диссекций нет, МПП, по данным ОКТ, составила 5,93 мм² (рис.34).

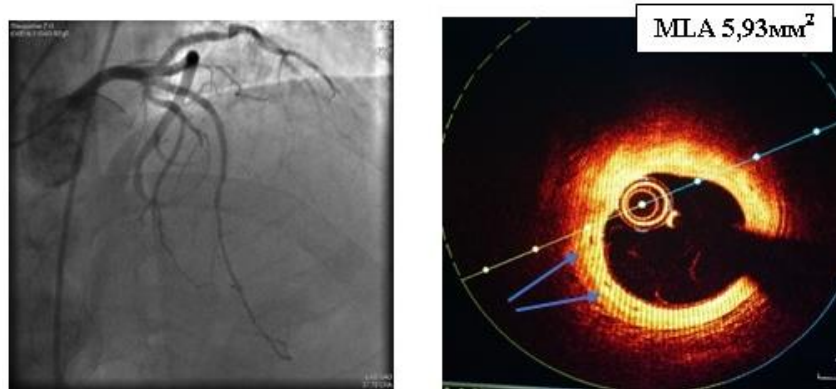


Рисунок 34 - Результат баллонной ангиопластики (стрелками указаны остатки неабсорбированных страт)

Пациент выписан из стационара на 5-е сутки после ЧКВ. Состояние удовлетворительное, ангинозные боли не рецидивировали, отрицательной динамики на ЭКГ и ЭХО-КГ нет.

Данный клинический случай демонстрирует эпизод рестеноза последовательно имплантированных БЭ после реканализации хронической тотальной окклюзии, что позволяет рассматривать данный тип поражения коронарного русла, а также последовательную имплантацию двух БЭ, как факторы неблагоприятного прогноза у данной когорты пациентов.

Клинический пример №2

Пациентка К., 63 лет

Диагноз: ИБС: постинфарктный кардиосклероз. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. НК II. Артериальная гипертензия III ст., 2 ст., риск IV. Сахарный диабет 2 типа.

Коронарография: стеноз ПКА в дистальном сегменте до 80%. По данным ОКТ, МПП = 2,3 мм².

В 2016 году имплантирован «Absorb BVS» 2,5x28 мм в дистальный сегмент ПКА под контролем ОКТ.

После ЧКВ пациенту рекомендован прием двойной антиагрегантной терапии: клопидогрель 75 мг, кардиомагнил 75 мг в течение 12 месяцев. Выписка из стационара на 5 – е сутки после вмешательства.

Плановые госпитализации, через 12 и 24 месяцев – без особенностей. Полной абсорбции страт БЭ не наблюдалось.

Повторная госпитализация через 3 года после имплантации «Absorb BVS» для планового контрольного обследования. Жалоб не предъявляет, ангинозных болей нет.

При коронарографии – видимых ангиографических признаков рестеноза в месте стентирования нет. По данным ОКТ - страты эндопротеза покрыты неоинтимой, полной абсорбции не наблюдается (*рис.35*).

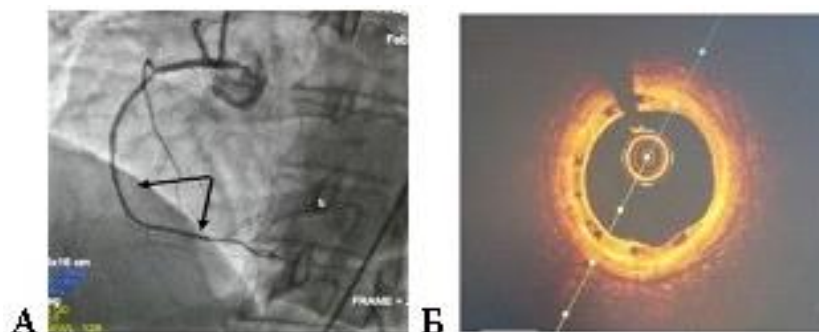


Рисунок 35 - Результат эндоваскулярного лечения через 3 года после вмешательства: А – коронарография (стрелками показано место имплантации эндопротеза); Б – ОКТ (визуализируются неабсорбированные страты эндопротеза, MLA 5,7 – 6,0 мм²)

Данный клинический пример показывает несоответствие сроков полной абсорбции эндопротеза, указанных в инструкции производителя, реальному процессу абсорбции. При этом каких-либо неблагоприятных кардиальных событий у пациента не отмечено.

*Клинический пример №3**Пациент Б., 60 лет*

Диагноз: ИБС: постинфарктный кардиосклероз. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, многососудистое поражение.

Коронарография: ранее установленные стенты в ПНА, ЗНА проходимы, стеноз ветви тупого края - 80%; МПП по данным ОКТ - 1,9 мм² (рис.36).

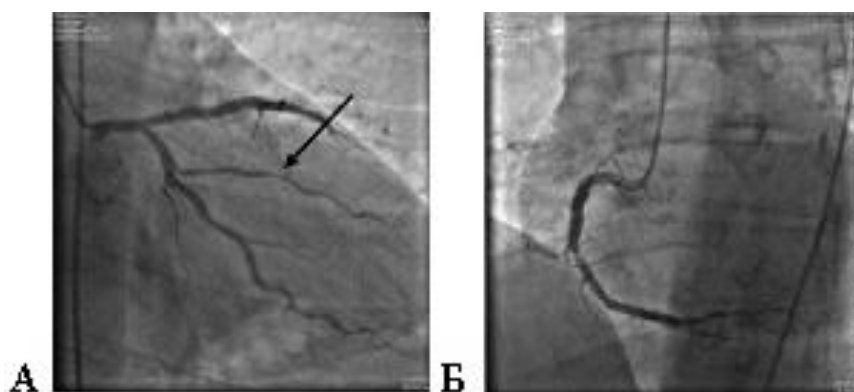


Рисунок 36 - коронарография (А – стрелкой указано место стеноза ветви тупого края (80%); Б – ПКА (стеноз в среднем сегменте (до 50%))

В 2014 году имплантирован биоабсорбируемый эндопротез «Absorb BVS» 2,5x28 мм под контролем ОКТ (рис.37).

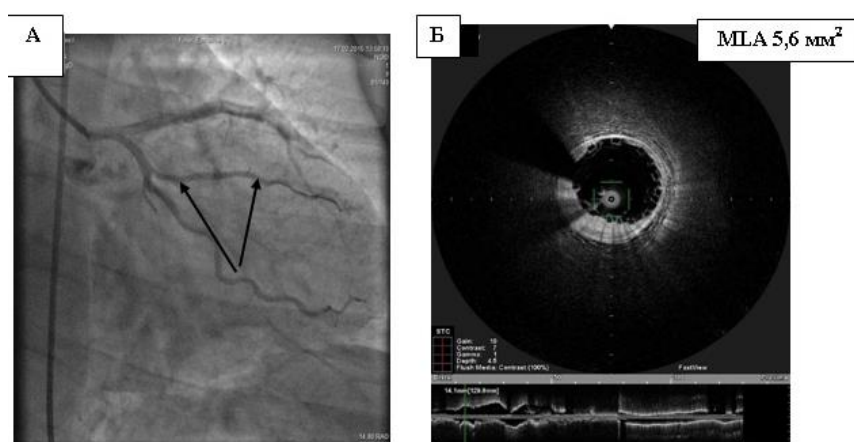


Рисунок 37 - Результат эндоваскулярного лечения после имплантации «Absorb BVS» в ветвь тупого края

Пациенту рекомендован прием антиагрегантной терапии: клопидогрель 75 мг/сут и кардиомагнил 75 мг/сут в течение 12 месяцев.

Через 13 месяцев стали возникать приступы стенокардии, купируемые после приема 1 дозы изокета.

На коронарографии выявлен рестеноз ранее установленного эндопротеза в ВТК до 70%. При ОКТ страты покрыты неоинтимой не полностью, МПП 2,9 мм² (рис.38).

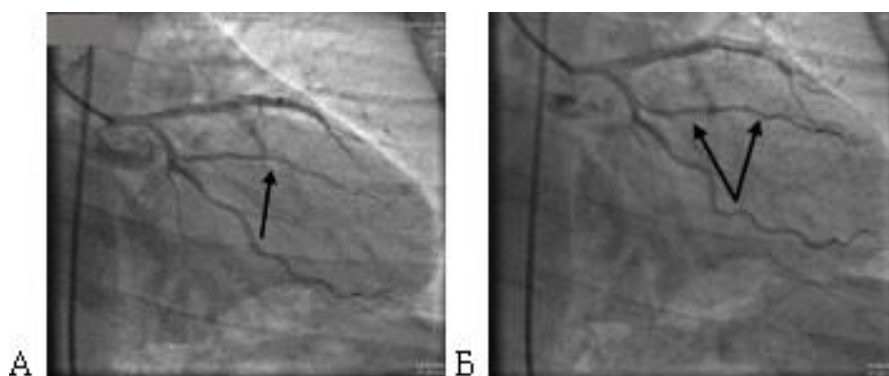


Рисунок 38 – Отдаленный результат лечения (А - коронарография через 13 месяцев после имплантации БЭ, стрелкой указан рестеноз эндортеза до 70%; Б – финальный результат баллонной ангиопластики)

Выписан под наблюдение кардиолога по месту жительства и рекомендован прием антиагрегантной терапии: клопидогрель 75 мг/сут и кардиомагнил 75 мг/сут в течении 12 месяцев.

Повторные визиты через 24 и 36 месяцев – без особенностей. На 36 месяце наблюдения, по данным ОКТ, полной абсорбции страт БЭ не наблюдалось.

Повторная плановая госпитализация через 5 лет после первичного вмешательства. Приступы стенокардии не рецидивировали.

На контрольной коронарографии без признаков значимого рестенозирования. Выполнена контрольная ОКТ ветви тупого края: признаков рестеноза нет, страты «AbsorbBVS» полностью абсорбированы и замещены соединительной тканью (рис.39).

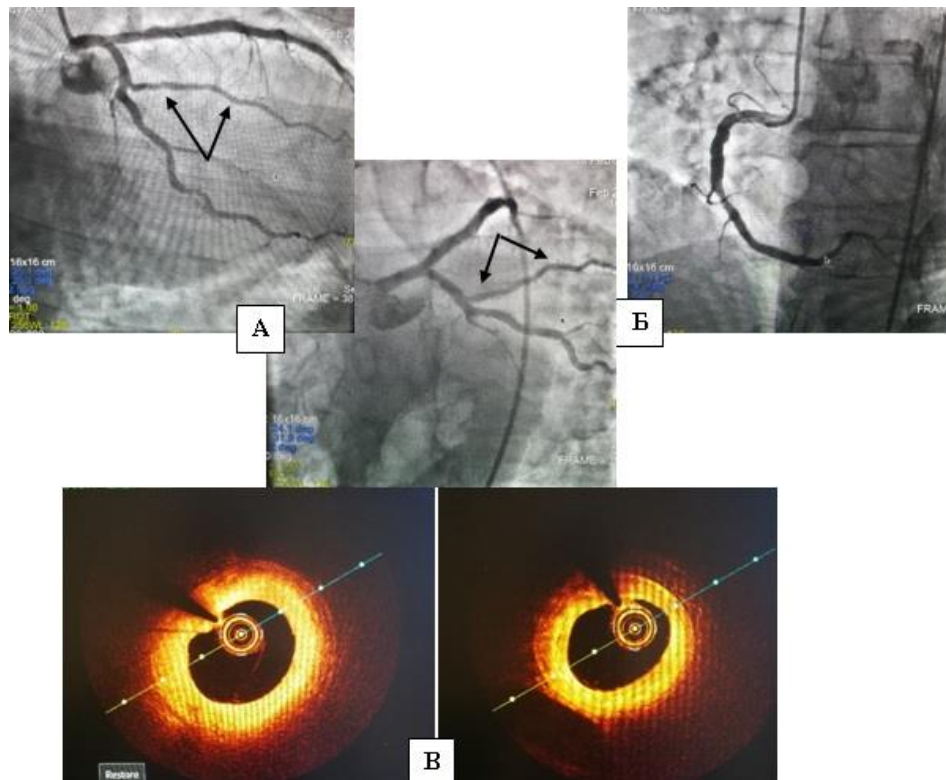


Рисунок 39 - Результат эндоваскулярного лечения через 5 лет после имплантации «Absorb BVS» и 4 года после баллонной ангиопластики (А – стрелками показано место имплантации БЭ; Б – ПКА; В – ОКТ ветви тупого края - MLA 6,5 – 7,8 мм²)

Данный клинический случай демонстрирует раннее развитие рестеноза при имплантации БЭ в дистальные отделы коронарных артерий, но в то же время отражает высокую эффективность выполненной ангиопластики и сохранение остаточного просвета сосуда в отдаленном периоде после абсорбции эндопротеза.

Клинический пример № 4

Пациент Д., 63 лет

Диагноз: ИБС: безболевая форма ишемии миокарда. ПИКС (2012 г.). Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, многососудистое поражение. Преходящая ПВЛНПГ. Гипертоническая болезнь III ст., риск 4.

Анамнез заболевания: в 2012г. перенес острый ИМ нижней стенки ЛЖ. В 2013 г. выполнено стентирование ОА. В последующем проходил плановое обследование, на КАГ (2015 г.) стент проходим, стеноз ПНА и ПКА до 50%. Повышение АД до 150/90 мм рт.ст. Постоянно принимает кардиомагнил 75 мг, конкор 2,5 мг, эналаприл 10 мг/сут. В 2016 г. пациент госпитализирован в отделение кардиологии для планового обследования.

ХМ-ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 50-70-105 уд/мин, 12 НЖЭС, 619 одиночных ЖЭС. Преходящая блокада ПВЛНПГ. Пауз и ишемических эпизодов не выявлено.

ЭКГ: синусовый ритм. ЧСС 92 уд/мин. БПВЛНПГ. Рубцовые изменения миокарда передней распространенной локализации.

ЭХО КГ: аорта 3,4 см. Створки аортального клапана уплотнены. Расхождение в норме 2,0 см. Левое предсердие 3,8 см. КСР 2,9 см, КДО 87 мл, КДР 5,4 см, КСО 28 мл. ТЗСд 1,2 см, ТМЖПд 1,6 см. Сократительная способность миокарда сохранена. ФВ 50%. Зоны парадоксального движения миокарда: гипокинез базального и среднего боковых сегментов; гипокинез нижних сегментов ЛЖ.

ВЭМ: проба на коронарную недостаточность отрицательная.

Коронарография: Правый тип коронарного кровоснабжения. Ствол ЛКА кальцинирован, в терминальном отделе стеноз 30%. ПНА – проходима, в проксимальном сегменте стеноз до 50%, в среднем сегменте протяженный стеноз 70%, далее неровности контуров. ОА – проходима, в проксимальном сегменте стеноз до 50%, далее неровности контуров. ПКА – в проксимальном и среднем сегментах стеноз до 60%. ЗНА – в средней трети стеноз 60% (рис.40).

По данным ОКТ, МПП составила 3,7 мм².

Было принято решение об имплантации в зону протяженного стеноза ПНА биорезорбируемого эндопротеза.

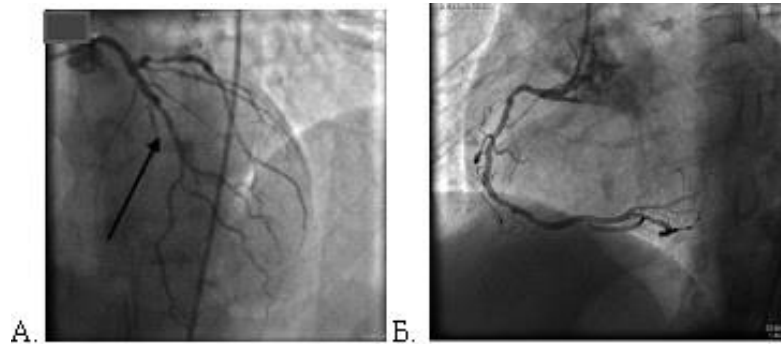


Рисунок 40 – Коронарография (ЛКА – стрелкой указан протяженный стеноз ПНА; Б – ПКА)

После серии преддилатаций баллонным катетером «Арех» 2,5х20мм, последовательно имплантированы два «Absorb BVS» в средний и проксимальный сегменты артерии (3,0х18 и 3,5х18 мм соответственно).

По данным ОКТ выявлено неполное прилегание страт, что потребовало повторной постдилатации.

Постдилатация баллонными катетерами «Empira» 3,5х15 и 3,75х10 мм (рис.41) На контрольной ангиограмме кровотока TIMI III, диссекций нет.

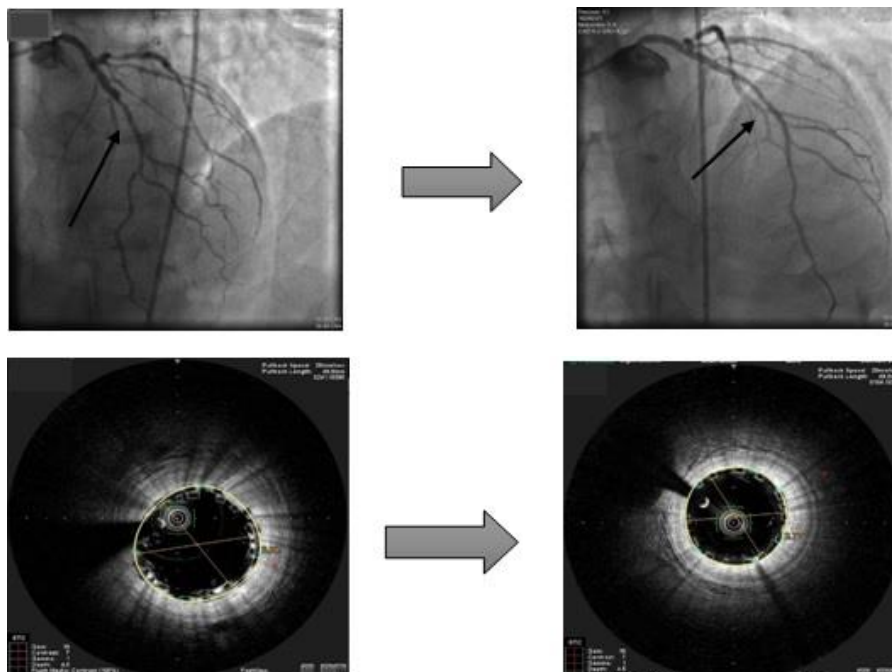


Рисунок 41 – Финальный результат операции (вверху - коронарография до и после вмешательства; внизу результаты ОКТ – до и после вмешательства)

По данным ОКТ, МПП после выполненного ЧКВ составила 6,5 мм².

В первые сутки, в условиях отделения интенсивной терапии, у пациента развилась клиника ИМ с подъемом сегмента ST.

Экстренная повторная коронарография, при которой выявлена окклюзия ПНА на уровне дистального ранее имплантированного эндопротеза. (рис.42).



Рисунок 42 - экстренная КАГ через сутки после ЧКВ (стрелками показана окклюзия ПНА)

Было принято решение о проведении ЧКВ. Многочисленные попытки реканализации не привели к успеху. Предположительно, причиной тромбоза явилась механическая деформация эндопротеза. Проведение ОКТ не представлялось возможным.

Пациент наблюдался в условиях отделения интенсивной терапии для кардиологических больных. Проводилась оптимальная антиангинальная терапия, мониторинг АД, ЧСС, ЭКГ. На 7-е сутки пациент был переведен в отделение кардиологии.

ЭХО-КГ: ФВ – 50%. Гипокинез миокарда боковой, нижней, передней стенок в базальном и среднем сегментах. Акинез верхушки с участком дискинеза бокового сегмента.

Выписан из стационара в удовлетворительном состоянии на 12-е сутки после ЧКВ. Пациенту был рекомендован прием ДААТ: кардиомагнил 75

мг/сут, клопидогрель 75 мг/сут (на 12 месяцев), конкор 5 мг/сут, престариум 5 мг/сут, крестор 20 мг/сут, соталекс 80 мг 2р/день.

Данный клинический пример показывает неудовлетворительный опыт имплантации БЭ в дистальные отделы коронарного русла, где риск развития механической деформации существенно повышается.

Клинический пример №5

Пациент Ч., 36 лет

Диагноз: ИБС: стенокардия напряжения 2 ФК. ПИКС (2014г.). Артериальная гипертензия II ст. Ожирение I ст.

Анамнез заболевания: АД не контролирует (max 190/100 мм.рт.ст), адаптирован к 130/80 мм рт.ст. В течении 4 лет периодически возникали боли за грудиной. В 2014 году рецидив болей, обратился в поликлинику по месту жительства, где поставлен диагноз: острый инфаркт миокарда. Лечение в стационаре – консервативное. Постоянно принимает кардиомагнил 75 мг, периндоприл 2,5 мг, аторвастатин 20 мг, бисопролол 2,5 мг, спиронолактон 25 мг.

В феврале 2015 года госпитализирован в ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» для обследования, проведения коронарографии.

ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 70 уд/мин. Нормальное положение ЭОС.

ЭХО-КГ: аорта 3,5 см. Створки аортального клапана уплотнены. Левое предсердие 3,8 см. КСР 3,3 см, КДО 91 мл, КДР 5,3 см, КСО 45 мл. ТЗСд 1,3 см, ТМЖПд 1,3 см. ФВ 58%. Умеренное снижение сократительной функции миокарда без нарушения локальной сократимости миокарда. Нарушение диастолической функции ЛЖ по рестриктивному типу

ХМ-ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 47-72-120 уд/мин, 3 НЖЭС, ЖЭС не зарегистрировано. Пауз и ишемических эпизодов не выявлено.

ВЭМ проба: проба на коронарную недостаточность не доведена до диагностически значимых критериев. Толерантность к физической нагрузке

высокая. Гипертоническая реакция АД на нагрузку (230/120 мм рт.ст.). Нарушения ритма и проводимости не индуцированы.

Коронарография: правый тип коронарного кровоснабжения. Ствол ЛКА не изменен. ПНА – в проксимальном сегменте протяженный стеноз 70%, далее контуры ровные. ОА – устьевой стеноз 30-40%. ПКА – проходима, не изменена (рис. 43)

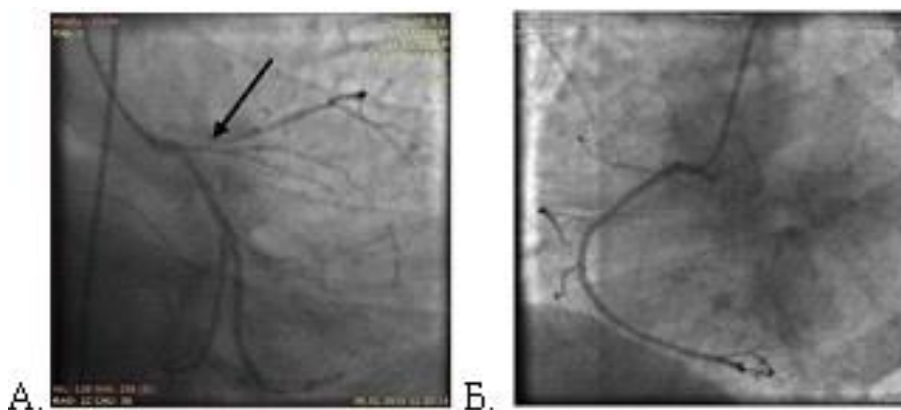


Рисунок 43 - Коронарография (А. – система ЛКА - стрелкой указан стеноз проксимального сегмента ПНА; Б - ПКА)

Принято решение о выполнении баллонной ангиопластики и стентирования проксимального сегмента ПНА.

После серии преддилатаций баллонным катетером «Empira» 3,0x20мм, в место остаточного стеноза имплантирован «Absorb BVS» 3,0x28мм, с последующей постдилатацией баллонным катетером «Quantum Maverick» 3,5x15мм. МПП по данным ОКТ, выполненной после ЧКВ составила 6,4 мм².

В течение 1-х суток после ЧКВ пациент наблюдался в условиях отделения интенсивной терапии для кардиологических больных. Проводился мониторинг АД, ЧСС, ЭКГ. В качестве антиагрегантной терапии пациент получал тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки и кардиомагнил 75 мг. Послеоперационный период протекал без особенностей, осложнений не было. На 2-е сутки пациент был переведен в отделение кардиологии.

На 3 сутки после ЧКВ пациент стал предъявлять жалобы на давящую боль за грудиной, с иррадиацией в нижнюю челюсть. Болевой синдром длился около часа.

На ЭКГ элевация сегмента ST. Выяснилось, что пациенту вместо тикагрелора в течение 3-х дней выдавался клопидогрел в стандартной дозе.

Выполнена экстренная КАГ, дана нагрузочная доза тикагрелора 180 мг. На КАГ выявлен тромбоз ранее имплантированного «Absorb BVS» в проксимальном сегменте ПНА (рис.44).

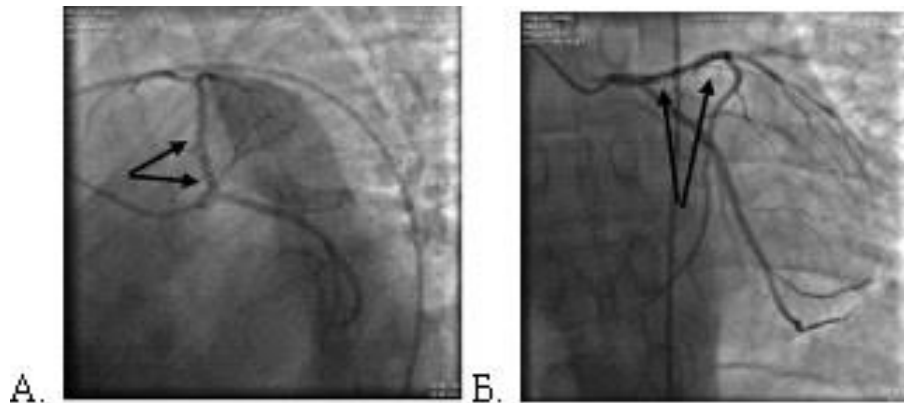


Рисунок 44 - Результат экстренной коронарографии, выполненной на 4 – е сутки после ЧКВ (стрелками указаны тромботические массы в просвете БЭ)

По данным выполненного ОКТ, в просвете БЭ визуализируются тромботические массы, при этом видимых признаков мальпозиции БЭ не отмечалось (рис.45).

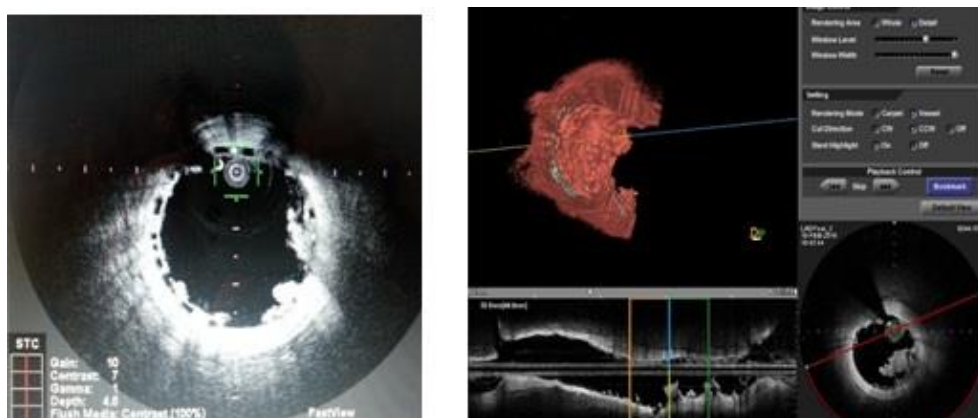


Рисунок 45 - Результат ОКТ (в просвете БЭ визуализируются тромботические массы)

Принято решение выполнить баллонную ангиопластику стентированного сегмента артерии. Вмешательство проходило под инфузией бивалирудина (по схеме).

На контрольной ОКТ страты эндопротеза плотно прилегают к стенкам артерии, выраженная редукция тромботических масс на фоне инфузии бивалирудина, МПП 6,5 мм². На ангиограмме, просвет ПНА восстановлен, кровоток TIMI 3 (рис. 46).

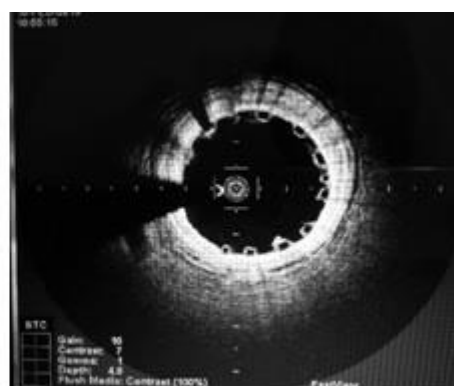


Рисунок 46 - Результат баллонной ангиопластики после диагностированного тромбоза эндопротеза «Absorb BVS» (слева – коронарография; справа – ОКТ)

После ЧКВ пациент наблюдался в условиях отделения интенсивной терапии для кардиологических больных. Жалоб не предъявлял. Гемодинамика стабильная. На 3 – и сутки пациент переведен в отделение кардиологии с положительной динамикой.

ЭХО-КГ: ФВ – 58%. КДР 4,3 см, КДО 101 мл, КСО 42 мл. Локальная сократимость миокарда ЛЖ не нарушена.

Выписан из стационара в удовлетворительном состоянии на 7-е сутки после ЧКВ. Было рекомендовано продолжить прием ДААТ: тикагрелор 90 мг 2 р/сут, кардиомагнил 75 мг/сут (на 12 месяцев), конкор 2,5 мг/сут, престариум 2,5 мг/сут, липримар 20 мг/сут.

Плановая госпитализация через 12 месяцев после ЧКВ.

В течение указанного периода (12 месяцев) пациент принимал назначенную терапию. Ангинозные боли не рецидивировали.

Коронарография: в сравнении с предыдущей без особенностей, ранее имплантированные биоабсорбируемый эндопротез проходим.

По данным ОКТ, страты не резорбированы, полностью покрыты неоинтимой, признаков рестеноза нет (*рис.47*)

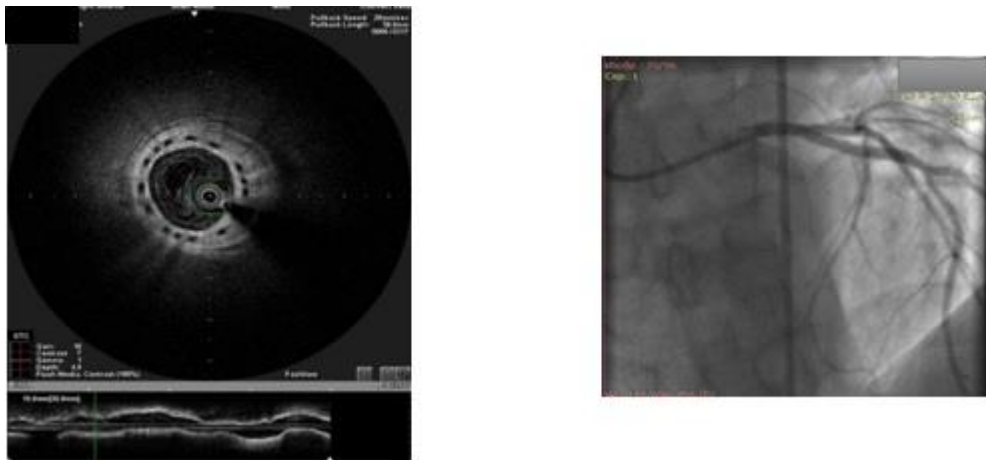


Рисунок 47 - Результат КАГ (справа) и ОКТ (слева) через 12 месяцев после ЧКВ

На 5 – е сутки пациент выписан из стационара в удовлетворительном состоянии под наблюдение кардиолога по месту жительства.

Данный клинический пример демонстрирует риск развития острого тромбоза стентированного сегмента при несоблюдении правил приема ДААТ, а именно правил перехода с одного препарата на другой. В то же время, при соблюдении приема оптимальной медикаментозной терапии, данный пример демонстрирует хороший отдаленный результат, без каких-либо кардиальных событий.

Таким образом, представленные клинические наблюдения показывают, что при отборе пациентов для имплантации БЭ, должны учитываться не только клиничко-анамнестические факторы, но и ангиографические, такие как

наличие хронической тотальной окклюзии, поражение дистальных сегментов коронарных артерий, которые могут выступать в качестве факторов неблагоприятного прогноза и увеличивать частоту повторных вмешательств, вследствие развития рестеноза эндопротеза, а также возможной его деформации.

ГЛАВА IV

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда в сочетании с ОМТ остается приоритетной стратегией лечения больных ХИБС [16,17].

Внедрение в клиническую практику СЛП существенно снизило уровень неоинтимальной пролиферации и частоту осложнений, связанных с внутрискелетальным рестенозом, открыв новые перспективы в лечении больных с коронарным атеросклерозом, в том числе и со сложными поражениями коронарного русла [39,45,52,71,124,132].

Однако, несмотря на то, что в целом, СЛП продемонстрировали свою высокую эффективность при вмешательствах на коронарных артериях, проблема рестеноза стентов в отдаленном периоде остается до конца нерешенной. Особенно это касается больных СД 2 типа, у которых частота рестеноза стентов в 2-3 раза превышает аналогичные показатели у больных без диабета [42].

Среди общей популяции больных, страдающих ССЗ, доля больных СД 2 типа составляет 80%, в связи с чем, выбор метода хирургического лечения для таких пациентов является актуальной и важной задачей [13,20,25].

Агрессивность атеросклероза и повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 2 типа связаны с высокой активностью воспалительных процессов. Кроме того, диабет, сам по себе является независимым фактором неблагоприятного прогноза больных ИБС, при этом немаловажную роль играют и морфологические особенности поражения коронарного русла. Так, по данным коронароангиографии, у больных СД 2 типа часто можно визуализировать диффузное поражение коронарного русла с преимущественной локализацией атеросклеротических бляшек в дистальных отделах артерий, при этом известно, что имплантация стентов в дистальные сегменты артерий имеет неблагоприятные перспективы, вследствие высокой частоты рестеноза стента [2].

В связи с этим, в настоящее время внимание эндоваскулярных хирургов обращено к новому альтернативному методу лечения — сосудистой репаративной терапии (СРТ), основной идеей которой является то, что поддержка сосуда изнутри и доставка лекарственного вещества в пораженный атеросклерозом участок коронарной артерии должны быть временными [127].

Применение БЭ легло в основу СРТ. БЭ нивелирует эффект хронического воспаления, потенцирующего рестеноз, за счет полной биоабсорбции до двуокиси углерода и воды и возвращает сосуду его вазомоторную функцию [46].

Рандомизированные исследования ABSORB, ABSORB II-IV, FSSU REREGISTRY показали, что БЭ «Absorb BVS» достоверно снижает частоту повторных вмешательств и серьезных сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, экстренные повторные вмешательства) [49, 82, 90, 112].

Однако рандомизированные исследования ABSORB II и ABSORB III показали, что суммарная частота сердечно-сосудистых событий выше в группе, где был имплантирован «Absorb BVS».

Предположительно, такая ситуация сложилась из-за несоблюдения технических особенностей имплантации, которые очень важны при имплантации БЭ [59,82].

Примером этому является исследование ABSORB IV, которое проводилось с соблюдением техники имплантации эндопротеза. В исследовании не получено достоверных различий по частоте неблагоприятных сердечно – сосудистых событий, в сравнении со СЛП. Однако в данное исследование вошли пациенты, как со стабильным течением ИБС, так и острым коронарным синдромом, в связи с чем, его результаты невозможно интерпретировать однозначно [134].

Неоднозначные сведения об отдаленном прогнозе пациентов после имплантации БЭ у больных ИБС, особенно в когорте больных с сопутствующим СД 2 типа, а также преимущественно дистальным типом

поражения коронарного русла, легли в основу научной задачи проведенного исследования [11, 14, 20].

Представленное исследование было рандомизированным, в котором изучались результаты лечения больных ХИБС, которым имплантированы БЭ (I группа) и традиционные стенты, покрытые эверолимусом (II группа). При этом больные острым коронарным синдромом исключались из исследования.

Следует отметить, что у 63,6% пациентов из I группы и у 58,3% пациентов из II группы на момент госпитализации диагностирована стенокардия высокого функционального класса. Больше 50% пациентов в каждой группе имели в анамнезе перенесенный ИМ, а у более 70% пациентов диагностировалась недостаточность кровообращения I-III функционального класса (NYHA).

Отягощающими факторами риска в обеих группах выступали артериальная гипертензия, нарушение ритма сердца (около 20% пациентов), гиперхолестеринемия, ожирение. При этом более 30% пациентов из каждой группы страдали сопутствующим СД 2 типа. В целом, из всей когорты больных, количество пациентов с СД 2 типа составило 53,04%.

Кроме того, другой отличительной особенностью пациентов, включенных в исследование, был дистальный тип поражения коронарного русла, который наблюдался практически у половины больных в каждой группе.

Согласно критериям включения, в исследование вошли пациенты с дистальным типом поражения, у которых диаметр артерии в данном сегменте был равен 2,5мм и более.

По данным коронарографии примерно у 40% пациентов из каждой группы наблюдался умеренный кальциноз, а у 1 (1,8%) пациента из I группы и у 3 (5%) пациентов II группы – массивный кальциноз коронарных артерий.

Согласно полученным данным частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, экстренные повторные вмешательства) на госпитальном этапе составляла 5,4% в I группе и 1,7% - во II группе.

Причиной экстренного вмешательства во всех случаях был острый тромбоз эндопротеза, который стал причиной ИМ.

Следует отметить, что указанные осложнения возникли у пациентов, которым ЧКВ выполнялось на дистальных сегментах коронарных артерий. Причиной развития острого тромбоза у 1 (1,8%) пациента из I группы стала самопроизвольная отмена антиагрегантных препаратов.

Возможными причинами послеоперационной деформации эндопротеза явилась чрезмерная извитость дистального русла, а также наличие умеренного кальциноза. Кроме того, сам эндопротез «Absorb BVS» изготовлен из полукристаллического деградируемого полимера, и несмотря на то, что он имеет более толстые страты, чем обычные металлические СЛП, он отличается достаточно высокой хрупкостью материала [111].

Все вмешательства, выполняемые у пациентов из обеих групп, проводились на фоне ДААТ, которая назначалась минимум за 5 дней до выполнения ЧКВ, и была рекомендована на период 12 месяцев после выполненного вмешательства.

Через 12 месяцев наблюдения, по суммарной частоте сердечно – сосудистых событий (MACE), которая составила 7,2% - в I группе и 5% - во II группе, статистической разницы между группами не выявлено ($p>0,05$)

В подгруппах больных СД 2 типа, 12-месячные результаты лечения были сопоставимы по частоте рестеноза и повторных вмешательств, а также суммарной частоте кардиальных событий, которая составила в подгруппах 6,3% при имплантации БЭ и 3,4% - при имплантации СЛП ($p>0,05$).

Однако в подгруппах с дистальным поражением коронарного русла, рестеноз и связанные с ним повторные вмешательства, чаще у пациентов, которым был имплантирован БЭ, по сравнению со СЛП. При этом сравнение данных показателей между подгруппами не выявило достоверных различий. Аналогичная тенденция наблюдалась и по суммарному показателю кардиальных событий в данных подгруппах, который составил 10 и 7,4% соответственно изучаемым подгруппам ($p>0,05$).

Представленные результаты перекликаются с результатами, продемонстрированными в исследованиях ABSORB (Cohorta, Cohorta B), ABSORB China, ABSORN Japan. При этом в исследованиях ABSORB II, ABSORB III в отдаленном периоде частота неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений была выше у пациентов, которым имплантирован «Absorb BVS», чем в проведенном нами исследовании [27,44,47,59].

Указанную тенденцию можно объяснить тем, что в нашем исследовании принимало участие большее количество сложных больных, имеющих многочисленную сопутствующую патологию, в том числе, СД 2 типа, многососудистое поражение коронарного русла, дистальный тип поражения коронарного русла. При этом сравнительный анализ полученных результатов показал одинаковую эффективность СЛП и БЭ у пациентов ХИБС, в том числе с наличием СД 2 типа в анамнезе, что позволяет рекомендовать БЭ у данной когорты пациентов.

Более того, положительный вклад в результаты лечения больных СД 2 типа, на наш взгляд, внесло строгое соблюдение технических правил имплантации БЭ, которые были первоначально отражены в многоцентровом реестре IT-DISAPPEARS, с обязательной подготовка места имплантации БЭ, медленной имплантацией (2 атм каждые 5 секунд) и постдилатацией баллонным катетером высокого давления [144].

Немаловажной составляющей при имплантации БЭ, являлось применение методов внутрисосудистой визуализации: ВСУЗИ и ОКТ в дополнение к КАГ, что позволяло правильно планировать ЧКВ, контролировать прилегание страт эндопротеза к сосудистой стенке [24].

ОКТ выполнялась у всех пациентов из I группы, как во время операции, так и на запланированных этапах контроля за отдаленными результатами лечения, а также пациентам с СД 2 типа из II группы.

Через 12 месяцев наблюдения, у всех обследованных пациентов, признаков полной или частичной абсорбции эндопротеза не выявлено, что

соответствует существующим патофизиологическим стадиями СРТ на данном этапе.

У пациентов с дистальным типом поражения коронарного русла в 6,7% случаев через 12 месяцев страты не полностью покрыты неоинтимой и в 3,1% случаев у пациентов с СД 2 типа. Неполное покрытие неоинтимой страт не повлияло на частоту сердечно – сосудистых осложнений и не потребовало удлинения срока двойной антиагрегантной терапии.

Следует отметить, что рестеноз БЭ наблюдался у пациентов, которым была выполнена реканализация хронической тотальной окклюзии, а также у пациентов, которым были последовательно имплантированы 2 БЭ в одну артерию.

Интересным представляется факт того, что к 12 месяцу наблюдения, ДААТ принимали 81,8 и 81,6% пациентов, соответственно I и II группам, в том числе, из Ia и IIa подгрупп, ДААТ в течение рекомендуемого срока принимали 71,8 и 81,4% пациентов. Остальные пациенты прекратили прием ингибиторов P₂Y₁₂ самостоятельно, через 6 месяцев после ЧКВ, что не отразилось на частоте позднего тромбоза стентов или БЭ в указанный период наблюдения.

Через 24 месяца, суммарная частота неблагоприятных сердечно - сосудистых событий в I группе составила 4,2%, а во II группе – 5,8%. Выживаемость - 100 и 98,1% соответственно (p>0,05).

Суммарная частота больших сердечно-сосудистых осложнений в подгруппах больных СД 2 типа составила 3,3 и 11,5% соответственно для подгрупп Ia и IIa (p>0,05).

В подгруппах больных с дистальным типом поражения коронарного русла, к 24 месяцу наблюдения уменьшились показатели суммарной частоты сердечно – сосудистых осложнений, по сравнению с наблюдением через 12 месяцев. При этом на данном этапе наблюдения, указанные показатели достоверно различались, в пользу БЭ.

Тенденции к увеличению частоты рестеноза в группе больных с БЭ не отмечается, и показатели достоверно не различаются при сравнении со СЛП.

Следует отметить, что рестеноз БЭ наблюдался в основном у пациентов, которым выполнялась реканализация хронической тотальной окклюзии коронарной артерии.

Через 24 месяца, при выполнении ОКТ пациентам из I группы, отмечается незначительное увеличение показателя МПП, в том числе и у больных с сопутствующим СД 2 типа. При этом не наблюдается полной абсорбции страт БЭ ни у одного пациента, хотя согласно инструкции производителя, на данном этапе наблюдения уже должна происходить абсорбция страт эндопротеза.

Нами выявлено, что у 80% пациентов страты БЭ были вообще неабсорбированы, тогда как лишь у 20%, наблюдалась частичная абсорбция.

Показатель МПП через 24 месяца составил $5,52 \pm 0,60 \text{ мм}^2$, что несколько выше в сравнении с показаниями через 12 месяцев, что указывает на увеличение просвета сосуда в отдаленном периоде после имплантации «Absorb BVS».

Аналогичные результаты получены при выполнении ОКТ у когорты пациентов с СД 2 типа. При этом у пациентов с дистальным типом поражения коронарного русла, наблюдалось несколько большее количество частично абсорбированных эндопротезов, по сравнению с общей когортой и пациентами, страдающими СД 2 типа.

Антиагрегантная терапия включала только препараты ацетилсалициловой кислоты. При этом случаев позднего тромбоза эндопротезов на данном этапе наблюдения не зарегистрировано.

В исследовании ABSORB II через 2 года наблюдения не выявлено статистически значимого различия по частоте неблагоприятных сердечно сосудистых осложнений (смерть, ИМ, повторное вмешательство на целевом поражении) между группами с БЭ и СЛП, что сопоставимо с результатами нашего исследования [44].

Через 36 месяцев выживаемость пациентов в обеих группах составила 100%. Суммарная частота неблагоприятных сердечно сосудистых событий составила в I группе 2,5%, во II группе - 2,3%. При этом не было зарегистрировано ни одного случая ИМ и поздних тромбозов стентов или БЭ.

При выполнении ОКТ в I группе, у 80% пациентов наблюдается частичная абсорбция страт БЭ и замещение их соединительной тканью. Однако полной абсорбции страт, по-прежнему, не наблюдается ни у одного пациента

Так, по сравнению с 24-месячными результатами, через 36 месяцев, МПП у пациентов I группы достоверно увеличилась с $5,55 \pm 0,6$ до $5,63 \pm 0,13 \text{ мм}^2$ ($p < 0,05$), в том числе у больных СД 2 типа, из подгруппы Ia, с $4,87 \pm 0,12$ до $5,11 \pm 0,2 \text{ мм}^2$ ($p < 0,05$). При этом во IIa группе, наоборот, отмечается достоверное уменьшение МПП, по сравнению с данными через 24 месяца ($4,64 \pm 0,27$ и $5,04 \pm 0,36 \text{ мм}^2$ соответственно, $p < 0,05$).

Следует отметить, что у больных СД 2 типа и дистальным типом поражения коронарного русла, наблюдается аналогичная тенденция в отношении абсорбции эндопротезов, как и в общей когорте пациентов.

Таким образом, полученные данные демонстрируют сопоставимую эффективность БЭ, по сравнению со стентами, покрытыми эверолимусом у больных ХИБС, в том числе, страдающих СД 2 типа и с дистальным типом поражения коронарного русла. При этом следует отметить, что поздних тромбозов БЭ не наблюдалось, несмотря на отсутствие полной резорбции БЭ и отмену приема ингибиторов P_2Y_{12} у всех пациентов, участвовавших в исследовании.

У больных СД 2 типа, сохраняется тенденция к увеличению частоты рестеноза в группе больных с БЭ. Однако, при сравнении указанного показателя между подгруппами, достоверных различий не выявлено. Аналогичная тенденция прослеживается и в отношении суммарной частоты кардиальных событий.

В подгруппах больных с дистальным типом поражения коронарного русла уменьшилась суммарная частота сердечно – сосудистых осложнений, по сравнению с наблюдением через 12 месяцев. При этом отмечаются достоверные различия по данному показателю в пользу БЭ.

С увеличением сроков наблюдения отмечается снижение частоты кардиальных осложнений в обеих группах, по сравнению с ранними сроками наблюдения.

Отсутствие достоверных различий по эффективности и безопасности БЭ и СЛП у больных СД 2 типа и пациентов с дистальным типом поражения коронарного русла, позволяет рекомендовать имплантацию БЭ у данной когорты больных, особенно в случаях отказа в операции АКШ.

Практически у 80% пациентов происходит лишь частичная реабсорбция страт БЭ. При этом особенно интересными представляются результаты по показателю МПП, который достоверно увеличился, по сравнению с данными, полученными на ранних сроках наблюдения, в том числе, и у больных СД 2 типа.

ВЫВОДЫ

1. Непосредственные результаты эндоваскулярного лечения больных ХИБС показали сопоставимую эффективность ЧКВ, как у пациентов с имплантированными БЭ, так и стентами, покрытыми эверолимусом. Тем не менее, в группе больных с БЭ, чаще наблюдался острый тромбоз протеза, вследствие деформации эндопротеза, в особенности, у пациентов с дистальным типом поражения коронарного русла.
2. Отдаленные результаты лечения больных ХИБС (до 3 лет) также демонстрируют сопоставимую эффективность БЭ и стентов, покрытых эверолимусом. При этом кардиальные осложнения в виде ИМ, рестеноза и повторных вмешательств, чаще всего возникают в течение первого года наблюдения и встречаются у пациентов, которым была выполнена реканализация хронических тотальных окклюзий, а также при последовательной имплантации двух эндопротезов.
3. У больных ХИБС с сопутствующим СД 2 типа, отмечается тенденция к увеличению частоты рестеноза и повторных вмешательств в группе пациентов с имплантированными БЭ. Однако, данные показатели, а также частота кардиальных осложнений, достоверно не различаются, при сравнении с группой пациентов, которым имплантированы СЛП, что позволяет рекомендовать имплантацию БЭ у данной когорты больных, особенно в случаях отказа в операции АКШ.
4. У больных ХИБС с преимущественно дистальным типом поражения коронарного русла чаще происходит деформация БЭ, что приводит к увеличению частоты острого и подострого тромбоза протеза. При этом показано, что в случае отсутствия деформации эндопротезов, их эффективность по частоте рестеноза и повторных вмешательств, при имплантации в дистальные сегменты артерий (при диаметре $\geq 2,5$ мм), достоверно выше, чем при имплантации традиционных стентов с лекарственным покрытием.

5. Полная реабсорбция БЭ наступает позднее 2-х лет наблюдения. Так, к 3 – му году, у 80% пациентов наблюдается лишь частичная абсорбция страт БЭ, тогда как полная абсорбция наблюдается лишь к 5-му году наблюдения. При этом МПП сосуда достоверно увеличивается, по сравнению с данными, полученными на ранних сроках наблюдения, в том числе, и у больных СД 2 типа. В то же время, при имплантации традиционных СЛП, МПП значительно снижается с увеличением сроков наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При имплантации БЭ обязательно рутинное использование методов внутрисосудистой визуализации.
2. Имплантация БЭ после реканализации хронической тотальной окклюзии, а также последовательная имплантация двух БЭ в одну артерию, ассоциируются с высоким риском развития рестеноза в отдаленном периоде.
3. Имплантация БЭ в дистальные сегменты коронарных артерий может быть рекомендована при диаметре артерии не менее 2,5мм, а также при отсутствии чрезмерной извитости и признаков кальциноза.
4. Биоабсорбируемые эндопротезы могут быть использованы для эндоваскулярного лечения больных ХИБС с сопутствующим СД 2 типа, особенно, в случае отказа таким пациентам в операции АКШ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алекян, Б.Г.* Рентгенэндоваскулярные диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации / Б.Г. Алекян, А.М. Григорьян, А.В. Стаферов – 2016 год. М.: Ла График М.; 2017, 220с.
2. *Арсеничева, О.В.* Роль эндотелиальной дисфункции и метаболического синдрома в развитии осложнений интервенционных вмешательств у пациентов с ишемической болезнью сердца / О.В. Арсеничева, М.Г. Омеляненко // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Том 94, №2. – С. 5-9.
3. *Безденежных, Н.А.* Реваскуляризация миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца при сахарным диабетом 2 типа / Н.А. Безденежных, А.Н. Сумин // Сахарный диабет. – 2016. – т. 19. - № 6. – С. 471-478.
4. *Березовская, Г.А.* Фибронектин – фактор риска или защиты после интракоронарного стентирования? / Г.А. Березовская, М.А. Карпенко, Н.Н. Петрищев // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2013. –Т. 12, №4. – С. 12 – 19.
5. *Бойцов, С.А.* Градиент смертности населения в возрасте 40—59 лет в субъектах Российской Федерации / С.А. Бойцов, И.В. Самородская, В.В. Третьяков // Вестник российской академии медицинских наук. – 2014. – 69, №7- 8. – С. 106–111.
6. *Бокерия, Л.А.* Сердечно-сосудистая хирургия; Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова. М: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2014. – 220 с.
7. *Веселовская, Н.Г.* Прогнозирование риска рестеноза коронарных артерий после их стентирования у пациентов с ожирением / Н.Г. Веселовская, Г.А. Чумакова, А.А. Суворова // Сердце. – 2013.- Т.12№5. – С. 305 – 310.
8. *Вестник росздравнадзора №5.* 2015 «Борьба с сердечно – сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе» И.Е. / Чазова, Е.В. Ощепкова. - С. 7-10.

9. *Гиляревский, С.Р.* Проблема профилактики «позднего» тромбоза стентов с лекарственным покрытием: роль сочетанного применения антиагрегантной терапии / С.Р. Гиляревский // Сердце. – 2007. – Т. 6. - №5. – С. 23 - 28.
10. *Голубятникова, Г.А.* ИБС при сахарном диабете / Г.А. Голубятникова // Проблемы эндокринологии. – 2008. – №4. – С. 48 – 69.
11. *Голухова, Е.З.* Реваскуляризация миокарда у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа: обзор современных технологий / Е.З. Голухова, Е.В. Кузнецова // Сахарный диабет. – 2016. – т. 19. - № 5. – С.406-413.
12. *Гранкин, Д. С.* Клинико-ангиографическая эффективность использования платинового стента Воа Platinum в лечении коронарного атеросклероза : автореф.дис...канд.мед.наук. 14.00.34 / Гранкин Денис Сергеевич. – 2006. – 17 с.
13. *Дедов, И.И.* Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2015. - № 1S. – С. 1-112.
14. *Дедов, И.И.* Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный диабет. - 2017. - №1. – т. 20. – С. 13-41.
15. *Заболеваемость взрослого населения России в 2016 году.*
<https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god>.
16. *Карпов, Ю.А.* Коронарная ангиопластика и стентирование / Ю.А. Карпов, А.Н. Самко, В.В. Буза. – Москва. - 2010. – 312 с.
17. *Коваленко, И.Б.* Эндоваскулярное лечение пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: этапы развития, проблемы и пути их решения / И.Б. Коваленко, М.В. Судакова, Н.И. Жернакова // Научные

- ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. – 2011. – Т.99 №4. – С.24-29.
18. *Лупанов, В.П.* Функциональные нагрузочные пробы в диагностике ИБС / В.П. Лупанов // Сердце. – 2002. - №6. – 294с.
 19. *Майлян, Д.Э.* Современное состояние проблемы in-stent рестенозов / Д.Э. Майлян, Ю.И. Афанасьев, Д.О. Гагарна // Научные ведомости БелГУ. Серия медицина. Фармация. – 2015. – Т.207. - №10. Вып. 30. – С.5-12
 20. *Мкртумян, А.М.* Кардиоваскулярные осложнения сахарного диабета 2 типа и особенности коррекции углеводного обмена / А.М. Мкртумян // Сердце. – 2013. - №6. – С.268–277.
 21. *Оганов, Р.Г.* Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации / Р.Г. Оганов, А.В. Концевая, А.М. Калинина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. - №4. – С.4–9.
 22. *Осиев, А.Г.* Сравнительная характеристика покрытых стентов, использованных при эндоваскулярном лечении больных ишемической болезнью сердца / А.Г. Осиев, С.П. Мироненко, Д.С. Елкина // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2013. - №1. – С.91-95.
 23. *Полиморфизмы генов eNOS и GPx-1 ассоциированы с риском развития рестеноза после стентирования коронарных артерий непокрытыми стентами / Ю.А. Шувалова [и др.] // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2011. - №25. – С.47-53*
 24. *Руководство по оптической когерентной томографии / Н.Д. Гладкова, Н.М. Шахова, А.М. Сергеев. – М.: Физматлит, 2007. - 296 с.*
 25. *Сумин, А. Н.* Факторы риска больших сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца при наличии сахарного диабета 2 типа / А.Н. Сумин, Н.А. Безденежных, А.В. Безденежных [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – т. 6. - № 122. – С. 30-37.

26. *Ярбекова, Р.Р.* Ближайшая и отдаленная эффективность чрескожного коронарного вмешательства у больных ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий и сахарным диабетом II типа / Р.Р. Ярбекова, Н.А. Чегогидзе, И.Ю. Сигаев // *Анналы хирургии.* – 2014. - №5.- С. 21 – 26.
27. *Abizaid, A.* The ABSORB EXTEND study: preliminary report of the twelve-month clinical outcomes in the first 512 patients enrolled / A. Abizaid, J. Costa Ribamar, A.L Bartorelli., R.Whitbourn, R.J. van Geuns, B. Chevalier [et al.] // *EuroIntervention.* – 2015. - №10(12). – P. 1396-1401.
28. *Agrawal, C.M.* Evaluation of poly (L-lactic acid) as a material for intravascular polymeric stents / C.M. Agrawal, K.F. Haas, D.A Leopold., H.G. Clark // *Biomaterials.* – 1992. - 13(3). – P. 176-182.
29. *Alfonso, F.* Current treatment of in-stent restenosis / F. Alfonso, R.A. Byrne, F. Rivero, A. Kastrati // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. - №63. – P. 2659–2673.
30. *Alfonso, F.* Second-generation drug-eluting stents. Moving the field forward / F. Alfonso, C.J. Fernandez // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. - №58(1). – P. 26-29.
31. *Baber, U.* Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials / U. Baber, R. Mehan, S.K. Sharma, S. Brar [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. - №58(15). - P. 1569-1577.
32. *Belch, J.J.* Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR trial) / J.J. Belch, J. Dormady, G.M. Biasi [et al.] // *J Vasc Surgery.* – 2010. -№52(4). – P. 825-833.
33. *Bezerra, H.G.* Intracoronary optical coherence tomography: a comprehensive review clinical and research applications / H.G. Bezerra, M.A. Costa, G. Guagliumi, A.M. Rollins, D.I. Simon // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2009. - №2(11). – P. 1035-1046.
34. *Bhatt, D.L.* Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the

- Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial / D.L. Bhatt, E.J. Topol // *Am Heart J.* – 2004. - №148(2). – P. 263-268.
35. *Bonaca, M.P.* Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: Insights from PEGASUS-TIMI / M.P. Bonaca, D.L. Bhatt, P.G. Steg, R.F. Storey [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. - №37(14). – P. 1133-1142.
36. *Bundhun, P.K.* Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions in patients with insulintreated type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 6 randomized controlled trials / P.K. Bundhun, Z.J. Wu, M.H. Chen // *Cardiovasc Diabetol.* – 2016. - № 15. – P. 2.
37. *Byrne, R.A.* Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014 / R.A. Byrne, M. Joner, A. Kastrati // *Eur Heart J.* – 2015. - № 36. – P. 3320-3331.
38. *Caixeta, A.* Predictors of Long-term Adverse Events After Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation: A 1,933-Patient Pooled Analysis From International Registries / A. Caixeta, C.M. Campos, C. Felix // *EuroIntervention.* - 2018: EIJ-D-16-00796. DOI: 10.4244/EIJ-D-16-00796 [Epub ahead of print].
39. *Capodanno, D.* Comparison of optical coherence tomography and intravascular ultrasound for the assessment of in-stent tissue coverage after stent implantation / D. Capodanno, F. Prati, T. Pawlowsky, M. Cera [et al.] // *EuroIntervention.* – 2009. - №5(5). – P. 538–543.
40. *Chevalier, B.* Randomized comparison of the Nobori Biolimus A9-eluting coronary stent with the Taxus Liberté paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the NOBORI 1 trial--Phase 2 / B. Chevalier, S. Silber, S.J. Park [et al.] // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2009. - №2(3). –P. 188-195.
41. *Cho, J.R.* MicroRNA-761 inhibits Angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration by targeting mammalian target of

- rapamycin / J.R. Cho, C.Y. Lee, J. Lee, [et al.] // Clin Hemorheol Microcirc. – 2015. - №63(1). – P.45-56.
42. *Cook, S.* Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation / S. Cook, P. Wenaweser, M. Togni, M. Billinger [et al.] // Circulation. – 2007. №115(18). – P.2426-2434.
43. *Costa, J.R.Jr.* Three-year clinical outcomes of patients treated with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds: Final results of the ABSORB EXTEND trial investigators / J.R.Jr. Costa, A. Abizaid, R. Whitbourn // Catheter Cardiovasc Interv. – 2019. – Vol.93. - № 1. – P. E1-E7. DOI: 10.1002/ccd.27715.
44. *Curcio, A.* Mechanisms of smooth muscle cell proliferation and endothelial regeneration after vascular injury and stenting: approach to therapy / A. Curcio, D. Torella, C. Indolfi // Circ J. – 2011. - №75(6). – P.1287-1296.
45. *Diaz-Sandoval, L.J.* Optical coherence tomography as a tool for percutaneous coronary interventions / L.J. Diaz-Sandoval, B.E. Bouma, G.J. Tearney, I.K. Jang // Catheter Cardiovasc Interv. – 2005. - №65(4). – P.492-496.
46. *Diletti, R.* ABSORB II randomized controlled trial: a clinical evaluation to compare the safety, efficacy, and performance of the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system against the XIENCE everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of subjects with ischemic heart disease caused by de novo native coronary artery lesions: rationale and study design / R. Diletti, P.W Serruys, V. Farooq [et al.] // Am Heart J. – 2012. - №164(5). – P. 654-663.
47. *Doi, H.* Impact of post-intervention minimal stent area on 9-month follow-up patency of paclitaxel-eluting stents: an integrated intravascular ultrasound analysis from the TAXUS IV, V, and VI and TAXUS ATLAS Workhorse, Long Lesion, and Direct Stent Trials / H. Doi, A. Maehara, G.S. Mintz, A. Yu [et al.] // JACC Cardiovasc Interv. – 2009. - №2(12). - 1269-1275.
48. *Dudek, D.* Four-year clinical follow-up of the ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold in patients with de novo coronary

- artery disease: The ABSORB trial / D. Dudek, Y. Onuma, J.A. Ormiston, L. Thuesen [et al.] // *EuroIntervention*. – 2012. - №7(9). – P.1060-1061.
49. *Ellis, S.G.* ABSORB III Investigators. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease / S.G. Ellis, D.J. Kereiakes, D.C. Metzger [et al.] // *N Engl J Med*. – 2015. - №373(20). - 1905-1915.
50. *Ellis, S.G.* Two-year clinical outcomes after paclitaxel-eluting stent or brachytherapy treatment for bare metal stent restenosis: the TAXUS V ISR trial / S.G. Ellis, C.D. O'Shaughnessy C.D., S.L. Martin, K. Kent, T. McGarry [et al.] // *Eur Heart J*. – 2008. - №29(13). – P.1625-1634.
51. *Erbel, R.* Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial / R. Erbel, C. Di Mario, J. Bartunek [et al.] // *Lancet*. - 2007. - №369(9576). – P.1869-1875.
52. *Fajadet, J.* Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stent: three-year results of the RAVEL trial / J. Fajadet, M.C. Morice, C. Bode [et al.] // *Circulation*. – 2005. - №111(8). – P.1040-1044.
53. *Fajadet, J.* Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial / J. Fajadet, W. Wijns, G.J. Laarman, R. Bonan, R.E. Kuntz // *Circulation*. – 2006. - №114(8). – P.798-806.
54. *Fajadet, J.* Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions. Clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II Trial / J. Fajadet, W. Wijns, G.J. Laarman, R. Bonan, R.E. Kuntz // *Minerva Cardioangiol.*- 2007. - №55(1). – P.1-18.
55. *Fath-Ordoubadi, F.* One year clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction treated with a new generation DES: NOBORI AMI study Manchester Royal Infirmary, Manchester, United Kingdom. Presented at Euro PCR-2010, Paris, France.

56. *Finn, A.V.* Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization / A.V. Finn, M. Joner, G. Nakazawa [et al.] // *Circulation*. – 2007. - №115(18). – P.2435-2441.
57. *Floré, V.* Clinical outcomes of bioresorbable vascular scaffolds implanted with routine versus selective optical coherence tomography guidance: results from a singlecentre experience / V. Floré, A.J. Brown, J.P. Giblett [et al.] // *EuroIntervention*. – 2019. – Vol.14. - №17. – P.1776-1783. DOI: 10.4244/EIJ-D-18-00262.
58. *Frye, R.L.* A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease / R.L. Frye, P. August, M.M. Brooks [et al.] // *N Engl J Med*. – 2009. - №360(24). - 2503-2515.
59. *Fujino, Y.* Serial assessment of vessel interactions after drug-eluting stent implantation in unprotected distal left main coronary artery disease using frequency-domain optical coherence tomography / Y. Fujino, G.F. Attizzani, H.G. Bezerra [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv*. – 2013. - №6(10). – P.1035-1045.
60. *Fujino, Y.* Frequency-domain optical coherence tomography assessment of unprotected left main coronary artery disease—a comparison with intravascular ultrasound / Y. Fujino, H.G. Bezerra, G.F. Attizzani [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv*. – 2013. - №82(3). - E173-183.
61. *Gao, R.* ABSORB China Investigators. Bioresorbable Vascular Scaffolds Versus Metallic Stents in Patients With Coronary Artery Disease: ABSORB China Trial / R. Gao, Y. Yang, Y. Han, Y. Huo [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2015. - №66(21). – P.2298-2309.
62. *Gogas, B.D.* Bioresorbable polymeric scaffolds for coronary revascularization: Lessons learnt from ABSORB III, ABSORB China, and ABSORB Japan / B.D. Gogas, S.B. King, H. Samady // *Glob Cardiol Sci Pract*. – 2015. - №2015(5). – P.62.

63. *Gonzalo, N.* Reproducibility of quantitative optical coherence tomography for stent analysis / N. Gonzalo, H.M. Garcia-Garcia, P.W. Serruys, K.H. Commissaris [et al.] // *EuroIntervention*. - 2009. - №5(2). – P.224–232.
64. *Greenland, P.* ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the american college of cardiology foundation clinical expert consensus task force (ACCF/AHA writing committee to update the 2000 expert consensus document on electron beam computed tomography) developed in collaboration with the society of atherosclerosis imaging and prevention and the society of cardiovascular computed tomography / P. Greenland, R.O. Bonow, B.H. Brundage, M.J. Budoff, M.J. Eisenberg, S.M. Grundy [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. - №49(3). – P.378–402.
65. *Grube, E.* BioMatrix Biolimus A9-eluting coronary stent: a next-generation drug-eluting stent for coronary artery disease / E. Grube, L. Buellesfeld // *Expert Rev Med Devices*. – 2006. - №3(6). – P.731-741.
66. *Grube, E.* Six-month results of a randomized study to evaluate safety and efficacy of a Biolimus A9 eluting stent with a biodegradable polymer coating / E. Grube, K.E. Hauptmann, L. Buellesfeld, V. Lim, A. Abizaid // *EuroIntervention*. – 2005. - №1(1). – P.53-57.
67. *Grube, E.* TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions / E. Grube, S. Silber, K.E. Hauptmann [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol.107. - №1. – P. 38-42.
68. *Grube, E.* Safety and Performance Evaluation of Biosensors Biolimus A9™ Eluting Stent (BioMatrix™) STEALTH I: a 4-year safety follow-up, e-poster, TCT 2008.
69. *Guagliumi, G.* Optical coherence tomography assessment of in vivo vascular response after implantation of overlapping bare-metal and drug-eluting stents

- / G. Guagliumi, G. Musumeci, V. Sirbu, H.G. Bezerra [et al.] // JACC Cardiovasc Interv. – 2010. - №3(5). – P.531–539.
70. *Gwon, H.C.* Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study / H.C. Gwon, J. Hahn, K.W. Park [et al.] // *Circulation.* – 2012. - №125(3). – P.505-513.
71. *Hermiller, J.B.* Benefits and Risks of Extended Dual Antiplatelet Therapy After Everolimus-Eluting Stents / J.B. Hermiller, M.W. Krucoff, D.J. Kereiakes, S. Windecker [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2016. - №9(2). – P.138-147.
72. *Hoffmann, R.* Coronary in-stent restenosis - predictors, treatment and prevention / R. Hoffmann, G.S. Mintz // *Eur Heart J.* – 2000. - №21(21). – P.1739-1749.
73. *Holzmann, M.J.* Long-term prognosis in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus after coronary artery bypass grafting / M.J. Holzmann, B. Rathsman, B. Eliasson [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – Vol. 65. - № 16. – P. 1644-1652.
74. *Hommels, T.M.* The 1 year safety and efficacy outcomes of Absorb bioresorbable vascular scaffolds for coronary artery disease treatment in diabetes mellitus patients: the ABSORB DM Benelux study / T.M. Hommels, R.S. Hermanides, S. Rasoul [et al.] // *Neth Heart J.* - 2019. DOI: 10.1007/s12471-019-1293-7 [Epub ahead of print].
75. *Hong, M.* Paclitaxel-coated Gianturco-Roubin II (GR II) stents reduce neointimal hyperplasia in a porcine coronary in-stent restenosis model / M. Hong, R. Kornowski, O. Bramwell [et al.] // *Coron Artery Dis.* – 2001. - №12(6). - 513-515.
76. <http://nao24.ru/obshestvo/5632-rosstat-v-rossii-smertnost-ot-bolezney-serdca-i-sosudov-dostigla-minimuma-c-2010-goda.html#hcq=4qJrQer>
[Электронный ресурс].

77. *Hwang, C.W.* Stent- based delivery is associated with marked spatial variations in drug distribution / C.W. Hwang, D. Wu, E.R. Edelman // *J Am Coll Cardiol.* – 2001. - №37. - 1 A.
78. *Ishibashi, Y.* Lessons learned from acute and late scaffold failures in the ABSORB EXTEND trial / Y. Ishibashi, Y. Onuma, T. Muramatsu, S. Nakatani, J. Iqbal, H.M. Garcia-Garcia [et al.] // *EuroIntervention.* – 2014. - №10(4). – P. 449-457
79. *Ito, S.* Intracoronary imaging with optical coherence tomography after cutting balloon angioplasty for in-stent restenosis / S. Ito, M. Itoh, T. Suzuki // *J Invasive Cardiol.* – 2005. - №17(7). – P.369-370.
80. *Joner, M.* Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk / M. Joner, A.V. Finn, A. Farb, E. K. Mont [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 2006. - №48(1). – P.193–202.
81. *Kandzari, D.* Late-term clinical outcomes with zotarolimus- and sirolimus-eluting stents. 5-year follow-up of the ENDEAVOR III (A Randomized Controlled Trial of the Medtronic Endeavor Drug [ABT-578] Eluting Coronary Stent System Versus the Cypher Sirolimus-Eluting Coronary Stent System in De Novo Native Coronary Artery Lesions) / D. Kandzari, L. Mauri, J.J. Popma [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2011. - №4(5). – P.543-550.
82. *Kandzari, D.E.* Identifying the "optimal" duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent revascularization / D.E. Kandzari, D. Angiolillo, M.J. Price, P.S. Terstein // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2009. - №2(12). – P.1279-1285.
83. *Kandzari, D.E.* Comparison of long-term (seven year) outcomes among patients undergoing percutaneous coronary revascularization with versus without stenting / D.E. Kandzari, R.H. Tuttle, J.P. Zidar, J.G. Jollis // *Am J Cardiol.* – 2006. - №97(10). – P.1467-1472.
84. *Kashiwagi, M.* Feasibility of noninvasive assessment of thin-cap fibroatheroma by multidetector computed tomography / M. Kashiwagi, A.

- Tanaka, H. Kitabata, H. Tsujioka, H. Kataiwa, K. Komukai [et al.] // JACC Cardiovasc Imaging. – 2009. - №2(12). – P.1412-1419.
85. *Katagiri, Y.* Relation between bioresorbable scaffold sizing using QCA-Dmax and long-term clinical outcomes in 1,232 patients from three study cohorts (ABSORB Cohort B, ABSORB EXTEND, and ABSORB II) / Y. Katagiri, Y. Onuma, T. Asano, P. Chichareon [et al.] // EuroIntervention. – 2018. - №14(9). – P. e1057-e1066.
86. *Kedhi, E.* Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial / E. Kedhi, K.S. Joesoef, E. McFadden [et al.] // Lancet. – 2010. - №375(9710). – P. 201-209.
87. *Kelbaek, H.* SCANDSTENT investigators. Sirolimus versus bare metal stent implantation in patients with total coronary occlusions: subgroup analysis of the Stenting Coronary Arteries in Non-Stress/Benestent Disease (SCANDSTENT) trial / H. Kelbaek, S. Helqvist, L. Thuesen [et al.] // Am Heart J. – 2006. - №152(5). – P.882-886.
88. *Kimura, T.* A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan / T. Kimura, K. Kozuma, K. Tanabe, S. Nakamura, M. Yamane [et al.] // Eur. Heart J. – 2015. - №36(47). – P.3332-3342.
89. *Kirtane, A.* The «final» 5-year follow-up from the ENDEAVOR IV trial comparing a zotarolimus-eluting stent with a paclitaxel-eluting stent / A. Kirtane, M.B. Leon, M.W. Ball, H.S. Bajwa [et al.] // JACC Cardiovasc Interv. – 2013. - №6(4). – P.325-333.
90. *Klomp, M.* One-year clinical outcome in an unselected patient population treated with the Genous endothelial progenitor cell capturing stent / M. Klomp, M.A. Beijk, J.G. Tijssen, R.J. de Winter // Catheter Cardiovasc Interv. – 2011. - №77 (6). – P.809-817.

91. *Koh Tian Hai*. National Heart Centre, Singapore. BEACON Registry: An All-Comers Trial of the Biolimus A9-Eluting Stent. Presented at Angioplasty Summit-TCT Asia Pacific 2006
92. *Kolandaivelu, K.* Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings / K. Kolandaivelu, R. Swaminathan, W.J. Gibson, V.B. Kolachalama [et al.] // *Circulation*. – 2011. - №123(13). – P.1400-1409.
93. *Kraak, R.P.* Initial experience and clinical evaluation of the Absorb bioresorbable vascular scaffold (BVS) in real-world practice: the AMC Single Centre Real World PCI Registry / R.P. Kraak, M.E. Hassell, M.J. Grundeken, K.T. Koch [et al.] // *EuroIntervention*. – 2015. - №10(10). – P.1160-1168.
94. *Kubo, T.* Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angioscopy / T. Kubo, T. Imanishi, S. Takarada, A. Kuroi, S. Ueno, T. Yamano [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. - №50(10). – P.933–939.
95. *Kubo, T.* Implication of plaque color classification for assessing plaque vulnerability: a coronary angioscopy and optical coherence tomography investigation / T. Kubo, T. Imanishi, S. Takarada, A. Kuroi, S. Ueno, T. Yamano [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv*. – 2008. - №1(1). – P.74-80.
96. *Kume, T.* Measurement of the thickness of the fibrous cap by optical coherence tomography / T. Kume, T. Akasaka, T. Kawamoto, H. Okura, N. Watanabe, E. Toyota [et al.] // *Am Heart J*. – 2006. - №152(4). – P.755.e1-4.
97. *Kume, T.* Assessment of coronary arterial plaque by optical coherence tomography / T. Kume, T. Akasaka, T. Kawamoto, N. Watanabe, E. Toyota, Y. Neishi [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2006. - №97(8). – P.1172-1175.
98. *Kume, T.* Visualization of neointima formation by optical coherence tomography / T. Kume, T. Akasaka, T. Kawamoto, N. Watanabe, E. Toyota, R. Sukmawan [et al.] // *Int Heart J*. – 2005. - №46 (6). – P.1133–1136.

99. *Luthra, S.* Systematic Review of Therapies for Stable Coronary Artery Disease in Diabetic Patients / S. Luthra, M.M. Leiva-Juárez, D.P. Taggart // *Ann Thorac Surg.* – 2015. – Vol. 100. - № 6. – P. 2383-2397.
100. *MacNeill, B.D.* Intravascular optical coherence tomography: cellular imaging / B.D. MacNeill, B.E. Bouma, H. Yabushita, I.K. Jang, G.J. Tearney // *J Nucl Cardiol.* – 2005. - №12(4). – P.460-465.
101. *MacNeill, B.D.* Focal and multi-focal plaque distributions in patients with macrophage acute and stable presentations of coronary artery disease / B.D. MacNeill, I.K. Jang, B.E. Bouma, N. Iftimia, M. Takano, H. Yabushita [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. - №44(5). – P.972-979.
102. *Martín-Reyes, R.* Subacute drug-eluting stent thrombosis caused by stent underexpansion: evaluation by optical coherence tomography / R. Martín-Reyes, S. Jiménez-Valero, F. Navarro, R. Moreno // *Case Rep Med.* – 2011. - №9. –P.1-3.
103. *Matsumoto, D.* Neointimal coverage of sirolimus-eluting stents at 6-month follow-up: evaluated by optical coherence tomography / D. Matsumoto, J. Shite, T. Shinke [et al.] // *Eur Heart J.* – 2007. - №28(8). – P.961-967.
104. *Matteau, A.* Balancing Long-Term Risks of Ischemic and Bleeding Complications After Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting Stents / A Matteau, R.W. Yeh, E. Camenzind, P.G. Steg [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2015. - №116(5). – P.686-693.
105. *Meier B.* Use and Abuse of Coronary Stenting. *Hospital Chronicles.* 2006; Suppl.:99-103
106. *Meredith, I.T.* First-in-human study of the Endeavor ABT-578-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent system in de novo native coronary artery lesions: Endeavor I Trial / I.T. Meredith, J. Ormiston, R. Whitbourn, I.P. Kay [et al.] // *Eurointervention.* – 2005. – №1(2). – P.157-164.
107. *Miyazaki, T.* Acute stent thrombosis of a bioresorbable vascular scaffold implanted for ST-segment elevation myocardial infarction / T. Miyazaki,

- V.F. Panoulas, K. Sato, T. Naganuma, A. Latib, A. Colombo // *A Int J Cardiol.* – 2014. - №174(2)Ю - e72-74.
108. *Montalescott, G.* Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting: A Review of the Evidence / G. Montalescott, D. Brieger, A.J. Dalby, SPark S.J., Mehrah R. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Aug 18;66(7):832-847.
109. *Neumann, F-J.* 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / F-J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson, F. Alfonso [et al.] // *European Heart Journal.* – 2018. – Vol. 00. – P. 1–96.
110. *O’Gara, P.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines / P. O’Gara, F.G. Kushner, D.D. Ascheim, D.E. Casey [et al.] // *Circulation.* – 2013. - №128(16). – P. e240-327.
111. *Onuma, Y.* Intracoronary optical coherence tomography and histology at 1 month and 2, 3, and 4 years after implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in a porcine coronary artery model: an attempt to decipher the human optical coherence tomography images in the ABSORB trial. Y. Onuma, P.W. Serruys, L.E. Perkins [et al.] / *Circulation.* – 2010. -№122(22). – P.2288-2300.
112. *Ormiston J.* Bioabsorbable drug-eluting stents: {Доклад} // EuroPCR 2010. 17th-20th May 2010. Paris.
113. *Ormiston, J.A.* Bioabsorbable coronary stents / J.A. Ormiston, P.W. Serruys // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2009. - №2(3). – P.255-260.
114. *Ormiston, J.A.* Bioresorbable polymeric vascular scaffolds: a cautionary tale / J.A. Ormiston, F. De Vroey, P.W. Serruys, M.W. Webster // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2011. - №4(5). – P.535-538.
115. *Ormiston, J.A.* A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary lesions (ABSORB): a prospective

- open-label trial / J.A. Ormiston, P.W. Serruys, E. Regar [et al.] // *Lancet*. – 2008. -№371(9616). – P.899-907.
116. *Palmerini, T.* Clinical outcomes with bioabsorbable polymer versus durable polymer-based drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis / T. Palmerini, G. Biondi-Zoccai, D. Della Riva, A. Mariani [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2014. - №63(4). – P.299-307.
117. *Papafaklis, M.I.* In vivo assessment of the three-dimensional haemodynamic micro-environment following drug-eluting bioresorbable vascular scaffold implantation in a human coronary artery: Fusion of frequency domain optical coherence tomography and angiography / M.I. Papafaklis, C.V. Bourantas, V. Farooq, R. Diletti, T. Muramatsu, Y. Zhang [et al.] // *EuroIntervention*. – 2013. - №9(7). – P.890.
118. *Park, S.J.* In – stent neoatherosclerosis: a final common pathway of late stent failure / S.J. Park, S.J. Kang, R. Virmani, M. Nakano [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. - 2012. – Vol. 59. – P.2051-2057.
119. *Pereira, G.T.R.* Optical coherence tomography evaluation of the absorb bioresorbable scaffold performance for overlap versus non-overlap segments in patients with coronary chronic total occlusion: insight from the GHOST-CTO registry / G.T.R. Pereira, A. La Manna, Y. Ichibori [et al.] // *Int J Cardiovasc Imaging*. - 2019. DOI: 10.1007/s10554-019-01636-3. [Epub ahead of print].
120. *Prati, F.* Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis / F. Prati, E. Regar, G.S. Mintz, A. Arbustini, C. Di Mario [et al.] // *Eur Heart J*. – 2010. - №31(4). – P.401-415.
121. *Rampat R.*, Association between inflammatory biomarkers and neointimal response following elective implantation of the ABSORB bioresorbable vascular scaffold / R. Rampat, T. Williams, T. Mayo [et al.] // *Coron Artery*

Dis. – 2019. – Vol. 30. – № 3. – P. 183-187. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000699.

122. *Regar, E.* Images in cardiology. Acute recoil in sirolimus eluting stent: real time, in vivo assessment with optical coherence tomography / E. Regar, J. Schaar, P.W. Serruys // *Heart*. – 2006. - №92(1). – P.123.
123. *Ruiz-Salmeron, R.J.* Bioresorbable vascular scaffold collapse causes subacute thrombosis / R.J. Ruiz-Salmeron, S. Pereira, D. de Araujo // *J Invasive Cardiol*. – 2014. - №26(7). - E98-99.
124. *Rzeszutko, L.* Biodegradable vascular scaffold ABSORB BVS - scientific evidence and methods of implantation / L. Rzeszutko, R. Depukat, D. Dudek // *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*. – 2013. - №9(1). – P.22-30.
125. *Sawada, T.* Feasibility of combined use of intravascular ultrasound radiofrequency data analysis and optical coherence tomography for detecting thin-cap fibroatheroma / T. Sawada, J. Shite, H.M. Garcia-Garcia, T. Shinke, S. Watanabe, H. Otake [et al.] // *Eur Heart J*. – 2008. - №29(9). – P.1136-1146.
126. *Schulz, S.* Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 3A Trial Investigators. ISAR-REACT 3A: A study of reduced dose of unfractionated heparin in biomarker negative patients undergoing percutaneous coronary intervention / S. Schulz, J. Mehilli, F.J. Neumann, T. Schuster [et al.] // *Eur Heart J*. – 2010. - №31(20). –P.2482-2491.
127. *Serruys, P.W.* A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods / P.W. Serruys, J.A. Ormiston, Y. Onuma, E. Regar, N. Gonzalo, H.M. Garcia-Garcia [et al.] // *Lancet*. – 2009. - №373(9667). – P.897-910.
128. *Serruys, P.* LEADERS: 3-Year Follow-up from a Prospective. Randomized Trial of Eiolimus A9-Eluting Stents with a Bioabsorbable Polymer Vs. Sirolimus-Eluting Stents with a durable polymer / P. Serruys [et al.] // *Am Coll Cardiol*. – 2010. - №56. – P. B9.

129. *Serruys, P.W.* From metallic cages to transient bioresorbable scaffolds: change in paradigm of coronary revascularization in the upcoming decade? / P.W. Serruys, H.M. Garcia-Garcia, Y. Onuma // *Eur Heart J.* – 2012. - №33(1). – P.16-25b.
130. *Serruys, P.W.* A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial / P.W. Serruys, B. Chevalier, D. Dudek, A. Cequier [et al.] // *Lancet.* – 2015. - №385(9962). P.43-54.
131. *Serruys, P.W.* Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold for the treatment of de novo coronary artery stenosis: 12-month clinical and imaging outcomes / P.W. Serruys, Y. Onuma, D. Dudek, P.C. Smits, J. Koolen, B. Chevalier [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. -№58(15). – P.1578-1588.
132. *Serruys, P.W.* Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus drug-eluting vascular scaffold for treatment of de novo coronary artery stenosis: six-month clinical and imaging outcomes / P.W. Serruys, Y. Onuma, J.A. Ormiston [et al.] // *Circulation.* – 2010. - №122(22). – P.2301-2312.
133. *Serruys, P.W.* Absorb trial first-in-man evaluation of a bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system: two-year outcomes and results from multiple imaging modalities / P.W. Serruys, J. Ormiston, Y. Onuma [et al.] // *Lancet.* - 2009.- №373. - P.897-910.
134. *Simsek, C.* Long-term invasive follow-up of the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: five-year results of multiple invasive imaging modalities / C. Simsek, A. Karanasos, M. Magro, H.M. Garcia-Garcia, Y. Onuma [et al.] // *EuroIntervention.* – 2016. - №11(9). – P.996-1003.

135. *Sosnowski, C.* Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real life practice (COMPARE): a randomised trial / C. Sosnowski // *Kardiol Pol.* – 2010. - №68(4). – P.493-496.
136. *Stefanini, G.G.* Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial / G.G. Stefanini, B. Kalesan, P.W. Serruys [et al.] // *Lancet.* – 2011. - №378(9807). – P.1940-1948.
137. *Steg, P.G.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis / P.G. Steg, S. James, R.A. Harrington, D. Ardissino [et al.] // *Circulation.* – 2010. - №122(21). – P.2131-1241.
138. *Stettler, C.* Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis / C. Stettler, S. Allemann, S. Wandel [et al.] // *BMJ.* – 2008. - №337Ю - a1331.
139. *Stone, G.W.* Blinded outcomes and angina assessment of coronary bioresorbable scaffolds: 30-day and 1-year results from the ABSORB IV randomised trial / G.W. Stone, S.G. Ellis, T. Gori, D.C. Metzger, B. Stein [et al.] // *Lancet.* – 2018. - №392(10157). – P.1530-1540.
140. *Stone, G.W.* 1-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold in patients with coronary artery disease: a patient-level, pooled meta-analysis / G.W. Stone, R. Gao, T. Kimura, D.J. Kereiakes [et al.] // *Lancet.* – 2016. - №387(10025). – P.1277-1289.
141. *Stone, G.W.* SPIRIT III Investigators. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial / G.W. Stone, M. Midei, W. Newman [et al.] // *JAMA.* – 2008. - №299(16). – P.1903-1913.

142. *Stone, G.W.* Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease / G.W. Stone, A. Rizvi, W. Newman [et al.] // *N Engl J Med.* – 2010. - №362(18). – P.1663-1674.
143. *Stuckey, T.D.* Impact of Aspirin and Clopidogrel Hyporesponsiveness in Patients Treated With Drug-Eluting Stents: 2-Year Results of a Prospective, Multicenter Registry Study / T.D. Stuckey, A.J. Kirtane, B.R. Brodie, B. Witzenbichler [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2017. - №10(16). – P.1607-1617.
144. *Suzuki, Y.* In vivo comparison between optical coherence tomography and intravascular ultrasound for detecting small degrees of in-stent neointima after stent implantation / Y. Suzuki, F. Ikeno, T. Koizumi [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2008. - №1(2). – P.168-173.
145. *Takarada, S.* Advantage of next-generation frequency-domain optical coherence tomography compared with conventional time-domain system in the assessment of coronary lesion / S. Takarada, T. Imanishi, Y. Liu [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2010. - №75(2). – P.202–206.
146. *Tamai, H.* Initial and 6-month results of biodegradable poly-l-lactic acid coronary stents in humans / H. Tamai, K. Igaki, E. Kyo, K. Kosuga, A. Kawashima, S. Matsui [et al.] // *Circulation.* – 2000. - №102(4). – P.399-404.
147. *Tanabe, K.* TAXUS III Trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation / K. Tanabe, P.W. Serruys, E. Grube, P.C. Smits, G. Selbach [et al.] // *Circulation.* – 2003. - №107(4). – P.559-564.
148. *Tearney, G.J.* Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the international working group for intravascular optical coherence tomography standardization and validation / G.J. Tearney, E. Regar, T. Akasaka, T. Adriaenssens [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. - №59(12). – P.1058-1072.

149. *Testa, L.* Italian Diffuse/Multivessel Disease ABSORB Prospective Registry (IT-DISAPPEARS). Study design and rationale / L. Testa, G. Biondi Zoccai, F. Tomai [et al.] // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. – 2015. - №16(3). – P.253-258.
150. *Tsuchiya, Y.* Effect of everolimus-eluting stents in different vessel sizes (from the pooled FUTURE I and II trials) / Y. Tsuchiya, A.J. Lansky, R.A. Costa, R. Mehran [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2006. - №98(4). – P.464-469.
151. *Vaknin-Assa, H.* Characterization and clinical outcomes of drug-eluting in-stent restenosis / H. Vaknin-Assa, A. Assali, E. Lev [et al.] // *Isr Med Assoc J*. – 2010. - №12 (5). – P.273-276.
152. *Virmani, R.* Drug-eluting stents: caution and concerns for long-term outcome / R. Virmani, A. Farb, G. Guagliumi [et al.] // *Coron Artery Dis*. – 2004. - Vol 15. – P.313-318.
153. *Virmani, R.* Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions / R. Virmani, P.D. Kolodgie, A.P. Burke [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2000. - №20(5). – P.1262-1275.
154. *Vrints, C.J.* Acute Luminal Gain after Stenting: Comparison of Gianturco-Roubin and Palmaz-Schatz Stents / C.J. Vrints, F. Cools, J. Bosmans, M. Claeys, J.P. Snoeck // *J Invasive Cardiol*. – 1996. - №8(3). – P.135-143.
155. *Weisz, G.* Five-year follow-up after sirolimus-eluting stent implantation results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) Trial / G. Weisz, M.B. Leon, D.R. Holmes [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2009. - №53(17). – P.1488-1497.
156. *Windecker, S.* Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial / S. Windecker, P.W. Serruys, S. Wandel, P. Buszman [et al.] // *Lancet*. – 2008. - №372(9644). – P.1163-1173.

157. *Wykrzykowska, J.J.* Value of the SYNTAX score for risk assessment in the all-comers population of the randomized multicenter LEADERS (Limus Eluted from A Durable versus ERodable Stent coating) trial / J.J. Wykrzykowska, S. Garg, C. Girasis, T. de Vries [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. - №56(4). – P.272-277.
158. *Yeh, R.W.* 5-Year Safety and Efficacy of Resolute Zotarolimus-Eluting Stent: The RESOLUTE Global Clinical Trial Program / R.W. Yeh, S. Silber, L. Chen, S. Chen, S. Hiremath [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2017. - №10(3). – P.247-254.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АКШ – аортокоронарное шунтирование
- АСБ – атеросклеротическая бляшка
- БЭ – биоабсорбируемый эндопротез
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование
- ВТК – ветвь тупого края
- ВЭМ – велоэргометрия
- ГМС – голометаллический стент
- ДА – диагональная артерия
- ДААТ – двойная антиагрегантная терапия
- ДИ – доверительный интервал
- ЗБВ – задняя боковая артерия
- ЗНА – задняя нисходящая артерия
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМА – интрамедиальная артерия
- ИМТ – индекс массы тела
- КДО – конечный диастолический объем
- КДР – конечный диастолический размер
- КСО – конечный систолический объем
- КСР – конечный систолический размер
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛКА – левая коронарная артерия
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- МЖП – межжелудочковая перегородка
- МПП – минимальная площадь просвета
- МРТ – магнитно – резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная томография
ОА – огибающая артерия
ОАО «РЖД» - открытое акционерное общество «Российские железные дороги»
ОКТ – оптическая когерентная томография
ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия
ПЖ – правый желудочек
ПКА – правая коронарная артерия
ПНА – передняя нисходящая артерия
РЖД – российские железные дороги
СД – сахарный диабет
СЛП – стенты с лекарственным покрытием
СРТ – сосудистая репаративная терапия
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ТЛБАП – транслюминальная баллонная ангиопластика
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
УО – ударный объем
ФАТК – фиброатерома с тонкой капсулой
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФК – функциональный класс
ФРК – фракционный резерв кровотока
ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ – электрокардиография
ЭОС – электрическая ось сердца
ЭХО КГ – эхокардиография