

*На правах рукописи*

**ИБРАГИМОВ РУСЛАН УВЭЙСОВИЧ**

**Сравнительный анализ оптической когерентной томографии  
эверолимус-выделяющих стентов с биodeградируемым  
полимером и постоянным полимером при стентировании  
ствола левой коронарной артерии**

сердечно-сосудистая хирургия 14.01.26

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н. Романов А.Б.

**Новосибирск -2019**

Работа выполнена в Центре интервенционной кардиологии  
ФГБУ «НМИЦ им.Мешалкина» Минздрава России

*Научный руководитель*

д-р мед.наук

**Романов Александр Борисович**

*Официальные оппоненты:*

**Осиев Александр Григорьевич**, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением рентгенхирургии Клинико-диагностического центра МЕДСИ г.Москва, специальность 14.01.26 сердечно-сосудистая хирургия;

**Тарасов Роман Сергеевич**, д-р мед.наук, заведующий лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза Отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово), специальность 14.01.26 сердечно-сосудистая хирургия;

*Ведущая организация:*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова (199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7/9)

Защита состоится **24.04. 2019** года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.063.01 при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

e-mail: [v\\_usoltseva@meshalkin.ru](mailto:v_usoltseva@meshalkin.ru)

[https://meshalkin.ru/nauchnaya\\_deyatelnost/dissertatsionnyy\\_sovet/soiskateli](https://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н.

Мешалкина» Минздрава России

и на сайте <https://meshalkin.ru/ibragimov-ruslan-uveysovich-886>

Автореферат разослан «23» апреля 2019 года

Ученый секретарь совета по защите

докторских и кандидатских диссертаций

д-р мед. наук

**Альсов Сергей Анатольевич**

### **Список сокращений**

Ст ЛКА – ствол левой коронарной артерии

АКШ - аортокоронарное шунтирование

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ОКТ – оптическая когерентная томография

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ДААТ – двойная антиагрегантная терапия

ВСУЗИ – внутрисосудисое ультразвуковое исследование

DES – drug eluting stent (стент с лекарственным покрытием)

ОА - огибающая артерия

ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь

ШНЗ – шкала неоинтимального заживления

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ЛКА – левая коронарная артерия

ПКА – правая коронарная артерия

ЗМЖВ – задняя межжелудочковая ветвь

ПрА – промежуточная артерия

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

ЧКВ на главном стволе левой коронарной артерии — это сложная процедура с повышенным риском как краткосрочных, так и долгосрочных тяжелых нежелательных явлений со стороны сердца. Результаты применения первого поколения лекарственных стентов по-прежнему указывают на значительный потенциал улучшения: показано, что происходит очень поздний тромбоз стента — в течение 5 лет наблюдения. У нового поколения выделяющих лекарство стентов улучшена радиальная прочность и уменьшена толщина каркаса, на них используются саморассасывающиеся покрытия для локальной доставки лекарственных соединений, которые рассасываются в течение 3 месяцев и воздействуют только непосредственно на стенку сосуда.

Эверолимус-выделяющий стент SYNERGY представляет собой пример последнего поколения стентов, основанных на платино-хромовой платформе стентов, у которых по сравнению со стентами из нержавеющей стали и кобальт-хромовыми стентами более высокая радиальная прочность. В нескольких исследованиях эверолимус-выделяющий стент SYNERGY показал очень низкое число повторных вмешательств и тромбозов стента [Kim YH, Park DW, Ahn JM, et al.]. Однако, исследования, которые могли бы сравнить эффективность и безопасность этого стента со стентом первого поколения при стентировании ствола ЛКА, не проводились. Поэтому в нашем исследовании выполняется сравнительный анализ неоинтимального заживления стента последнего поколения с биodeградируемым полимером и стента первого поколения с постоянным полимером (Xience), который на сегодняшний день является самым изученным лекарственным стентом.

Совсем недавно исследование OPTIMIZE показало, что у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца или низким риском ОКС,

проходивших лечение зотаролимус-выделяющим стентом, 3-месячная двойная антитромбоцитарная терапия не уступает в эффективности 12-месячной терапии по показателям клинических нежелательных явлений и мозговых явлений без существенного увеличения риска тромбоза стента [Feres F, Costa RA, Abizaid A et al.]. Эти исследования показывают, что короткая ДААТ (3 месяца) может быть безопасна после имплантации 2-го поколения выделяющих лекарство стентов.

Наше исследование представляет собой субисследование крупного многоцентрового рандомизированного исследования IDEAL LM, в котором изучалась частота больших кардиоваскулярных событий после имплантации в ствол ЛКА лекарственных стентов с биodeградируемым и постоянным полимерами за двухлетний период наблюдения [Lemmert ME, Oldroyd K, et al.]. Нами оценивались краткосрочный ангиографический и долгосрочный клинический результаты после имплантации стентов с биodeградируемым и постоянным полимерами при поражении главного ствола левой венечной артерии. До настоящего времени не проводился сравнительный анализ неоинтимального заживления исследуемых стентов.

## **Гипотеза**

Степень эндотелизации у стента с биodeградируемым полимером выше, чем у стента с постоянным полимером к 3 месяцам наблюдения

## **Цель исследования**

Оценить неоинтимальное покрытие стентов с биodeградируемым (Synergy) и постоянным (Xience) полимерами с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ).

## **Задачи исследования:**

1. Сравнить неоинтимальное заживление путем расчета шкалы Neointimal Healing Score (NIH score) для обеих групп (**первичная конечная точка**)
2. Сравнить процент покрытия и прилегания страт стентов с разными видами полимеров (**вторичная конечная точка**)
3. Сравнить процент поздней потери просвета сосуда в обеих группах к 3 месяцам наблюдения (**вторичная конечная точка**)
4. Сравнить МАССЕ среди двух групп в отдаленном послеоперационном периоде (**вторичная конечная точка**)

### **Научная новизна исследования**

- Впервые произведен расчет шкалы неоинтимального заживления стентов с различными полимерами с помощью оптической когерентной томографии
- Впервые дана сравнительная оценка внутрисосудистой визуализации стентов с разными полимерами через 3 месяца после имплантации
- Впервые оценен ангиографический количественный анализ стентирования ствола ЛКА стентами с биodeградируемым и постоянным полимерами через 3 месяца после имплантации

### **Отличие полученных новых научных результатов от результатов, полученных другими авторами**

Данная работа является первым проспективным рандомизированным исследованием по сравнению непосредственных и отдаленных результатов лечения с помощью оптической когерентной томографии у сопоставимых групп пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии. Впервые определена степень эндотелизации лекарственного стента с биodeградируемым полимером в стволе левой коронарной артерии в отдаленном периоде.

## **Практическая значимость работы**

Результаты исследования говорят об одинаковой эффективности результатов стентирования ствола ЛКА при использовании стентов с постоянным и биodeградируемым полимерами. Выбор хирурга может быть в пользу обоих стентов. Могут быть предложены рекомендации по приему ДААТ после имплантации стентов с постоянным и биodeградируемым полимерами у пациентов с повышенным риском кровотечений

## **Достоверность выводов и рекомендаций**

В диссертационную работу включено относительно небольшое количество клинических наблюдений (50 пациентов), которые были рандомизированы на 2 группы. Проведение научного анализа с использованием современных методов исследования и статистической обработки являются свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций. Представленная работа является пилотным, рандомизированным исследованием. Ввиду отсутствия данных в мировой литературе у данной группы пациентов и исследуемых методов, расчет объема выборки по первичной точке выполнить нельзя. Мы предположили, что для достижения разницы по ШНЗ в 20% будет достаточно для тестирования гипотезы, что потребует включение 50 пациентов.

Избранные методы статистической обработки результатов являются общепринятыми для медико-биологических исследований.

Критерии включения и исключения пациентов соответствуют цели и задачам работы. Характер набора первичного материала и его представление можно признать убедительными, учитывая высокое качество диагностической аппаратуры, высокую квалификацию клиники, в которой осуществлялось обследование пациентов, а в лечении данного вида сердечной патологии были использованы современные методы хирургического лечения, принятые во всем мире.

## **Краткая характеристика клинического материала (объекта исследования) и научных методов исследования**

Набор пациентов в первое проспективное, рандомизированное, клиническое исследование осуществлялся в период с октября 2015г. по февраль 2017г. в ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина” Минздрава России. Было получено одобрение локального этического комитета на проведение исследования. Форма информированного согласия подписана всеми участниками исследования.

Было скринировано 64 пациента с наличием гемодинамически значимого поражения СтЛКА по данным селективной коронарографии. Далее 14 пациентов были исключены из исследования в связи с несоответствием критериев (отказ пациента и применение двухстентовой техники). Пациенты были рандомизированы на 2 группы, в зависимости от производителя стента: на группу, где выполнялось стентирование СтЛКА коронарным стентом с постоянным полимером (Xience) и на группу с имплантацией стента с биodeградируемым полимером (Synergy). Таким образом, рандомизации согласно протоколу исследования были подвергнуты 50 пациентов по 25 в каждой группе. Набор клинического материала осуществлялся согласно критериям.

Качественные параметры представлены как доли в процентах от общего количества пациентов, количественные данные – в виде средних значений  $\pm$  стандартное отклонение. Межгрупповые сравнения количественных признаков выполнялись с использованием критерия Крускала-Уоллиса или t-критерия Стьюдента (при распределении значений близком к нормальному). Для анализа качественных признаков в исследуемых группах использован точный критерий Фишера. В группах порядковых, непрерывных данных с ненормальным распределением применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .



Расчеты производились с применением программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., Тусла, США) и SPSS Statistics 17.0 (SPSS, Чикаго, США).

### **Публикации и апробация работы**

По теме диссертации опубликовано 6 работ, из них 3 статьи в центральных медицинских журналах, входящих в систему РИНЦ и перечня ВАК (Российский индекс научного цитирования):

1. Ибрагимов Р.У., Хелимский Д.А., Крестьянинов О.В., Байструков В.И., Кретов Е.И., Покушалов Е.А., Козырь К.В. Современный взгляд на проблемы чрезкожного коронарного вмешательства при поражениях ствола левой коронарной артерии с использованием стентов с лекарственным покрытием // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.** 2017. Том 6 (2), стр 23-31

2. Ибрагимов Р.У., Бадоян А.Г., Крестьянинов О.В., Покушалов Е.А., Нарышкин И.А., Кретов Е.И., Прохорихин А.А., Хелимский Д.А. Сравнительный анализ эндотелиального покрытия эверолимус-выделяющих стентов Synergy с биодеградируемым покрытием и Xience с постоянным полимером с помощью оптической когерентной томографии через 3 месяца после ЧКВ на стволе левой коронарной артерии // **Патология кровообращения и кардиохирургия.** 2017. Том 21 (4), стр 59-68

3. Ибрагимов Р.У., Бадоян А.Г., Хелимский Д.А., Крестьянинов О.В., Покушалов Е.А., Романов А.Б. Результаты стентирования ствола левой коронарной артерии у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца с использованием стентов с биодеградируемым и постоянным полимерами. // **Патология кровообращения и кардиохирургия.** 2018, Том 22 (3), стр 49-55

Апробация диссертации проведена 18 декабря 2018 года на заседании экспертного совета ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. МЕШАЛКИНА» Минздрава России

## **Используемые оснащение, оборудование и аппаратура**

При выполнении стентирования ствола ЛКА использовался стандартный набор инструментов для выполнения интервенционных вмешательств. Для выполнения электрокардиографии использовался аппарат «Shiller AT-6» (Шиллер, Швейцария). Процедура коронарографии и расчет количественного анализа выполнялись на ангиографических установках «Innova 2100» - GE (Франция) и «Infinix» - Toshiba (Япония). Эхокардиография выполнялась на системе iE33 – Philips (Нидерланды). Оптическая когерентная томография выполнялась с помощью аппарата «I Lumien Optis»-Сент Джуд Медикал (США)

## **Личный вклад**

Автор лично проводил обследование и отбор больных, принимал участие в операциях, занимался предоперационной подготовкой и послеоперационным лечением больных, осуществлял диспансерное обследование и лечение в отдаленном периоде. Провел анализ клинических, лабораторных, инструментальных и ангиографических данных 50 пациентов. Лично провёл статистический анализ и интерпретацию данных, опубликовал эти результаты в центральной печати

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием клинического материала и методов исследования, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа оформлена в виде специально подготовленной рукописи, изложена на 97 страницах машинописного текста. Текст оформлен в соответствии с требованиями к работам, направляемым в печать. Список литературы насчитывает 181 источник. Работа содержит 17 рисунков и 11 таблиц.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Стент с биodeградируемым полимером не демонстрирует преимущество в эндотелизации по сравнению с постоянным полимером.
2. Покрытие и прилегание страт стента, а также поздняя потеря просвета сосуда статистически не различаются между группами
3. В обеих группах стенты продемонстрировали низкую частоту серьезных нежелательных явлений в раннем и отдаленном послеоперационных периодах без статистической разницы

### **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

В данное пилотное проспективное, рандомизированное, клиническое исследование было включено 50 пациентов с гемодинамически значимым поражением ствола ЛКА, которым выполнялось стентирование данного стеноза на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава РФ в период с 2015 года по 2017 года. До выполнения вмешательства пациенты были рандомизированы на две равные группы относительно вида имплантируемого стента. Тема и руководитель исследования были одобрены на экспертном совете. Набор клинического материала проходил на базе центров интервенционной кардиологии и центра хирургии аорты и коронарных артерий Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Каждый включенный пациент был проинформирован об этапах, принципах и рисках исследования, каждым подписано информированное согласие. Поскольку исследование является пилотным, размер выборки не рассчитывался.

Все пациенты, имеющие гемодинамически значимое поражение СтЛКА по данным селективной коронарографии рассматривались для включения в исследование.

Критериями включения являлись:

- 1) Пациенты со стабильной стенокардией напряжения, имеющих показания к ЧКВ СтЛКА согласно рекомендациям европейского общества кардиологов;
- 2) Возможность применения одностентовой техники (не истинное бифуркационное поражение)
- 3) возраст пациентов 18 лет и старше;
- 4) подписанная форма информированного согласия;
- 5) способность пациента выполнять условия исследования (повторная госпитализация).

Критериями исключения стали:

- 1) Острый инфаркт миокарда;
- 2) Наличие гемодинамически значимых стенозов в других коронарных бассейнах
- 3) Syntax Score более 32 баллов
- 4) Неспособность принимать ДААТ или гиперчувствительность к компонентам;
- 5) Большая хирургическая операция за последние 15 дней до процедуры ЧКВ;
- 6) Ожидаемая продолжительность жизни менее 12 месяцев.

Учитывая критерии включения и исключения, из 64 скринированных пациентов было отобрано 50, рандомизированных на две равные группы по 25 пациентов. Схема с этапами отбора пациентов представлена на рисунке 1. Данные всех пациентов, прошедших процедуру рандомизации, были подвергнуты анализу и представлены в работе.



Рисунок 1. Дизайн исследования

Все исследуемые подвергались подробному сбору анамнестических данных с целью определения давности и динамики развития ИБС, наличия в прошлом ИМ, перенесенных оперативных вмешательств и сопутствующих заболеваний. Достоверных межгрупповых различий по клинικο-демографическим характеристикам обнаружено не было. Большинство пациентов, включенных в исследование, были мужского пола (86%), средний возраст составил  $61,58 \pm 7,3$  лет. Существенная часть пациентов имела сопутствующую патологию: сахарный диабет, дислипидемия, хроническая болезнь почек (ХБП). В качестве сопутствующего заболевания артериальная гипертензия выявлена в 90% случаев в обеих группах.

### **Ангиографическая характеристика пациентов**

Для определения тяжести поражения коронарного русла всем пациентам вычислялся Syntax score. Согласно этой шкале каждой пораженной коронарной артерии, присваивалось определенное количество баллов в соответствии с ее вкладом в кровоснабжение миокарда левого желудочка. Среднее значение Syntax score составило  $20,19 \pm 8,6$  и статистически не отличалось между группами. Все поражения ствола, включенных в исследование, являлись бифуркационными и классифицировались согласно общепринятой классификации по Medina. Поражение СтЛКА типа medina 1:0:0 чаще встречалось в группе с имплантацией стента Xience (44%), в то время как в группе Synergy чаще отмечались поражения medina 1:1:0 (60%), но без достоверной разницы между группами ( $p=0,56$  и  $p=0,09$ , соответственно).

### **Методика эндоваскулярного вмешательства**

Выбор доступа (трансрадиальный, трансфеморальный или билатеральный) предоставлялся на усмотрение оперирующего хирурга.

Стентирование СтЛКА выполнялось по технике Provisional T-стентирование.

Provisional T-стентирование осуществлялось по следующей методике:

1. Проведение проводников в основную и боковую ветви
2. Предилатация стеноза СтЛКА

3. Позиционирование и имплантация стента в основную ветвь с перекрытием боковой ветви
  4. Финальная катетеризация -дилатация ОВ и БВ баллонами соответствующего диаметра для коррекции просвета ячеек стента
  5. Далее при достижении оптимального результата, коронарный проводник и баллонные катетеры удалялись, и выполнялась контрольная ангиография в нескольких проекциях
  6. При неудовлетворительном результате в БВ (выраженный остаточный стеноз или окклюзирующая диссекция, сопровождающиеся замедлением кровотока по ветви и клиническими проявлениями) осуществлялось стентирование боковой ветви по типу Т-стентирования, что означало выбывание пациента из исследования в связи с применением второго стента.
- Ангиометрию проводили с помощью компьютерной программы количественного ангиографического анализа коронарных артерий (QCA) на ангиографической станции. Для количественного анализа пораженного сегмента сосуда выполнялась коронарография в двух проекциях. Затем, выбиралась проекция с наименьшим укорочением пораженного сегмента. Калибровка осуществлялась по проводниковому катетеру, установленному в устье ЛКА. Минимальный диаметр и степень сужения артерии рассчитывались до и после ЧКВ, а также при последующем ангиографическом контроле (через 3 месяца) как указано. При этом оценивалась разница между минимальным диаметром сосуда после ЧКВ и минимальным диаметром сосуда на контроле, что позволяла вычислить позднюю потерю просвета.
- Внутрисосудистая визуализация и оценка 3-месячных результатов имплантации стентов была проведена всем 50 пациентам с использованием установки для высокоскоростной ОКТ в системе Фурье (C7XR; St. Jude/LightLab Imaging Inc., Вестфорд, США). Визуализация целевой артерии проводилась с использованием системы автоматической протяжки со скоростью 20 мм/сек (система C7XR). Были проанализированы томографические изображения поперечного сечения стентированного

сегмента с интервалом в 1 мм. На каждом срезе с помощью полуавтоматической системы, и, при необходимости, вручную, определялись контуры просвета сосуда. По всей окружности стентированного сосуда определялись такие показатели как гиперплазия неоинтимы, покрытые эндотелием и прилежащие к стенке артерии страты стента.

Страта стента рассматривалась как подходящая для анализа в случае, если она имела четкие, яркие, очертания и характерную тень, перпендикулярную источнику света. Далее производилась оценка каждой страты стента, которые затем делились на 4 категории (рис. 2):

1. Покрытые, прилежащие – страты, покрытые тканью и не пролабирующие в просвет сосуда.
2. Покрытые, мальаппозированные – страты, покрытые тканью, но пролабирующие в просвет сосуда.
3. Непокрытые, прилежащие – частично или полностью непокрытые страты, но прилежащие к стенке сосуда.
4. Непокрытые, мальаппозированные – страты, не имеющие покрытия и неприлегающие к стенке сосуда.

На основании ОКТ-параметров производился расчет ШНЗ по формуле, которая впервые была предложена в рамках исследования TROFI для оценки неоинтимального покрытия лекарственных стентов. [Onuma Y, Thuesen L, et al. 2013]

$$\text{ШНЗ} = (\% \text{ИДН} * 4) + (\% \text{МНС} * 3) + (\% \text{НС} * 2) + (\% \text{МС} * 1)$$

ИДН – количество страт с интралюминальным дефектом наполнения (пролабирующая бляшка и т.п) с коэффициентом

МНС – количество непокрытых страт в состоянии мальаппозиции

НС – количество непокрытых страт

МС – количество мальаппозированных страт

4,3,2 и 1 в данном случае весовые коэффициенты



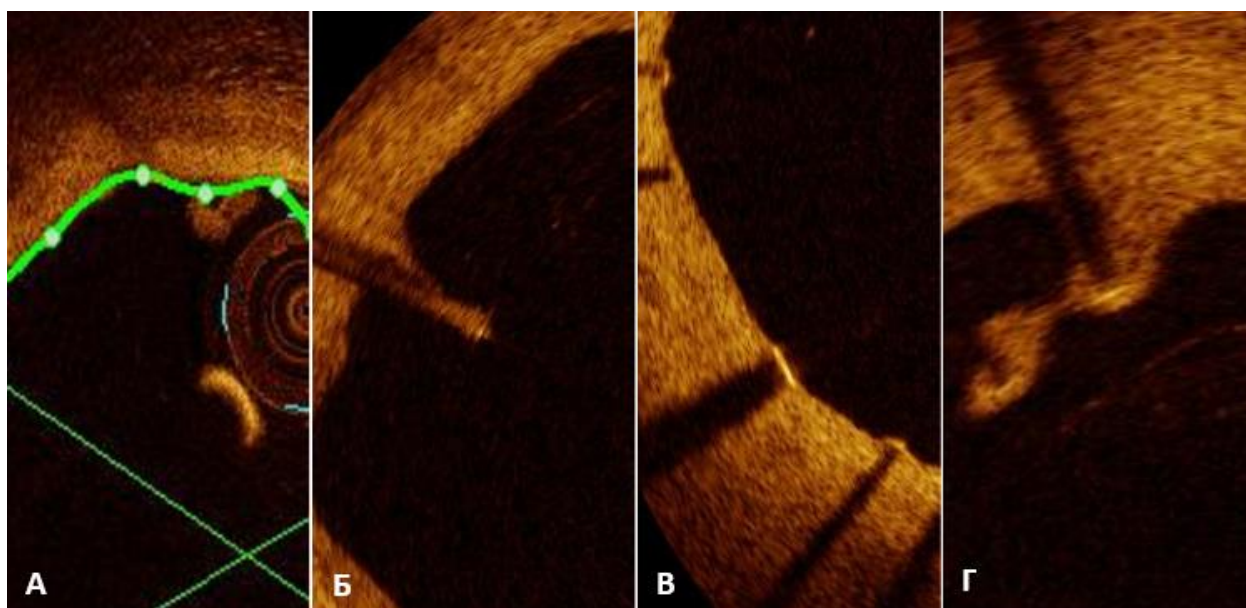


Рис. 2. Характеристики страт стента на основании ОКТ. А) Дефект наполнения (ILD); Б) Непокрытая и мальаппозированная страта (MU); В) Непокрытая страта с нормальным прилеганием; Г) Покрытая и мальаппозированная страта(М)

## Результаты исследования

### Первичная конечная точка и часть вторичных конечных точек

Через 3 месяца 50 целевых поражений были изучены посредством ОКТ (табл. 1). Среднее число страт, анализируемых в одном поражении, составило в среднем  $176,3 \pm 74,1$  и статистически не различалось в обеих группах. Процент покрытых страт стентов составил  $86,1 \pm 11,8\%$  в группе Xience и  $80,5 \pm 14,3\%$  в группе Synergy, соответственно;  $p=0,24$ . Количество мальаппозированных и непокрытых страт между группами статистически не различалось ( $4,9 \pm 3,8$  против  $5,1 \pm 4,5$  в группах с постоянным и биodeградируемым полимером, соответственно;  $p=0,92$ ).

Средний показатель неоинтимального заживления для всей выборки составил  $30,5 \pm 17,2$ . В группе с имплантацией стента с биodeградируемым полимером (Synergy) отмечался более высокий показатель ШНЗ ( $32,5 \pm 20,3$ ), чем в группе

постоянного полимера (Xience) ( $25,6 \pm 12,3$ ), но статистически не различался;  $p=0,118$  (рис.3). Хотелось бы отметить, что чем выше показатель ШНЗ, тем результат хуже, поскольку параметры формулы являются «отрицательными».

Таблица 1. ОКТ-анализ групп исследования

<b>Критерий</b>	<b>Общее N=50</b>	<b>Xience N=25</b>	<b>Synergy N=25</b>	<b>P</b>
Толщина неоинтимы (мм)	$0,11 \pm 0,1$	$0,099 \pm 0,7$	$0,109 \pm 0,11$	0,782
Процент покрытия страт (%)	$83,4 \pm 13,2$	$86,1 \pm 11,8$	$80,5 \pm 14,3$	0,238
Количество страт в стенте	$176,3 \pm 74,1$	$177,2 \pm 71,25$	$175,2 \pm 79,55$	0,94
<b>ШНЗ %</b>	<b><math>30,5 \pm 17,2</math></b>	<b><math>25,6 \pm 12,3</math></b>	<b><math>32,5 \pm 20,3</math></b>	<b>0,118</b>
Процент мальаппозированных и непокрытых страт	$4,9 \pm 4$	$4,9 \pm 3,8$	$5,1 \pm 4,5$	0,92
Процент непокрытых страт	$8,1 \pm 6,2$	$6,3 \pm 3,86$	$9,9 \pm 7,8$	0,098
Процент мальаппозированных страт	$0,3 \pm 0,5$	$0,28 \pm 0,54$	$0,37 \pm 0,5$	0,628

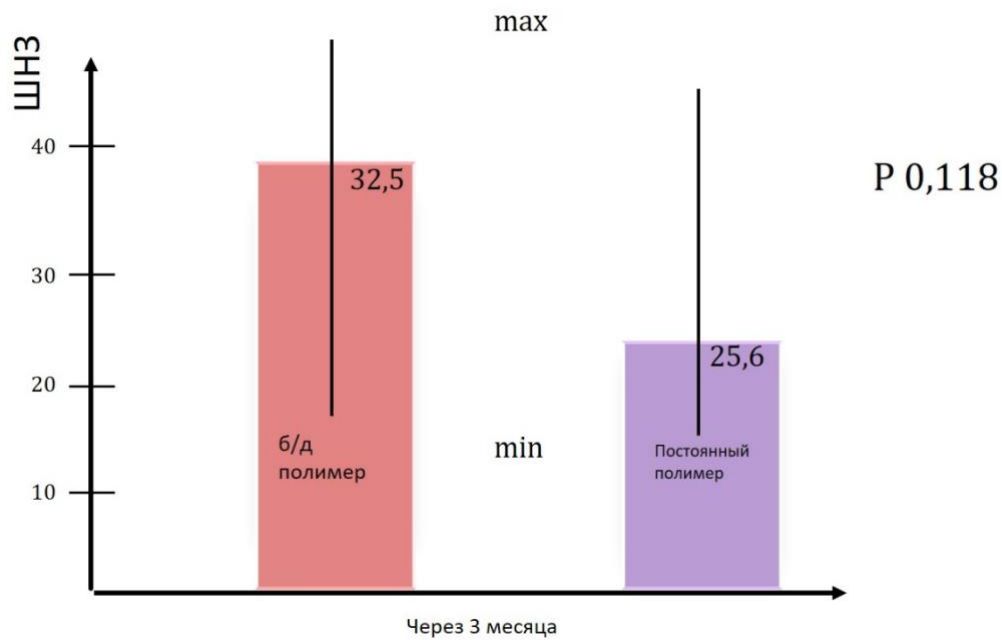


Рис. 3. Показатели шкалы неоинтимального заживления через 3 месяца в обеих группах

В целом, было выполнено 50 процедур стентирования ствола левой коронарной артерии. Сравнительная характеристика процедур ЧКВ в зависимости от имплантируемого стента показана в таблице 2. Показатели длины стента (в среднем 18,8 мм против 16,8 мм, соответственно) и диаметра стента ( $3,9 \pm 0,12$  мм против  $3,9 \pm 0,17$  мм) статистически значимо не отличались между группами. Сравнительно чаще в группе с имплантацией стента Xience выполнялась предилатация (52% против 32% случаев, соответственно), однако разница в группах была статистически не значима ( $p=0,25$ ).

Таблица 2. Характеристика процедуры в обеих группах

Критерий	Общее N=50	Xience	Synergy	P
Давление имплантации стента, атм	$13,6 \pm 3,2$	$13,6 \pm 3,4$	$13,6 \pm 3$	0,98

Длина стента, мм	17,8±6,7	18,81±7,4	16,8±5,9	0,41
Диаметр стента, мм	3,9±0,2	3,9±0,1	3,9±0,2	0,52
Преддилатация, n (%)	21 (42)	13 (52)	8 (32)	0,25
Постдилатация, n (%)	37 (74)	17 (68)	20 (80)	0,52

На контроле через 3 месяца отмечено, что поздняя потеря просвета по данным количественного анализа коронарных артерий (QCA) статистически не различалась в исследуемых группах и составила в среднем 0,5 мм ( $11,7 \pm 7,2$  % потеря просвета в группе Xience против  $14,1 \pm 10$  % в группе Synergy,  $p=0,5$ ) (таб. 3).

Таблица 3. Количественный анализ коронарных артерий (QCA) в двух группах

Критерий	Xience N=25	Synergy N=25	P
Минимальный диаметр после ЧКВ, мм	3,7±0,7	3,5±0,5	0,46
Минимальный диаметр на контроле ч/з 3 мес, мм	3,2±0,5	3±0,3	0,37
Поздняя потеря просвета (%)	11,7±7,2	14,1±10	0,5

Таким образом, через три месяца после процедуры все пациенты прошли контрольную коронарографию с применением анализа оптической

когерентной томографии. Показатель неоинтимального заживления (neointimal healing score) составил  $25,6 \pm 12,3$  в группе постоянного полимера (Xience) и  $32,5 \pm 20,3$  в группе биodeградируемого полимера (Synergy);  $p=0,12$ . В качестве вторичных точек исследования определялись: процент покрытых неоинтимой страт стента ( $86,1 \pm 11,8\%$  против  $80,5 \pm 14,3\%$ ;  $p=0,24$ ), число непокрытых и не прилежащих страт ( $4,9 \pm 3,8$  и  $4,1 \pm 4,5$ ;  $p=0,92$ ). При сравнении двух групп статистически значимые различия по всем показателям, анализируемым по данным ОКТ, не были выявлены.

### **Отдаленные клинические результаты стентирования СтЛКА в зависимости от свойства полимера**

Средний период наблюдения двух групп составил  $11 \pm 2$  месяца. Продолжительность приема двойной антиагрегантной терапии (Аспирин 100 мг и Клопидогрел по 75 мг в сутки) в группе с постоянным полимером составила 12 месяцев, а в группе с биodeградируемым полимером – 4 месяца.

#### **Вторичная конечная точка**

С целью оценки клинической эффективности свойства полимера установленных стентов была рассмотрена частота нежелательных сердечно-сосудистых событий (МАССЕ). Было зафиксировано 2 случая рестеноза, по одному в каждой группе, которые потребовали повторной реваскуляризации (таб. 4). Остальные случаи повторной реваскуляризации были связаны с поражениями de novo. Несмотря на разную продолжительность ДААТ в группах Xience и Synergy (12 мес. и 4 мес., соответственно), случаев тромбоза стента и геморрагических событий за период наблюдения не было отмечено.

Безопасность ЧКВ оценивалась исходя из частоты развития острых инфарктов миокарда и летальных исходов. В одном случае инфаркт миокарда в группе Synergy был связан с бассейном правой коронарной артерии. В обеих группах стенты Xience и Synergy продемонстрировали низкую частоту серьезных нежелательных явлений в послеоперационном периоде (МАСЕ) – 4 % и 8%,

соответственно. За период наблюдения не было зафиксировано летальных исходов.

Таблица 4. Клинические результаты за 12-ти месячный период наблюдения в обеих группах

Критерий		Xience N=25	Synergy N=25
Смерть		0	0
Инфаркт миокарда		0	1
Повторная реваскуляризация	целевого поражения	1	1
	нового поражения	2	4
Инсульт		0	0
МАССЕ, (%)		1 (4)	2 (8)
Большие кровотечения		0	0

Таким образом, данные проведенного исследования свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности и эффективности обоих типов полимеров для стентирования СтЛКА.

### Ограничения исследования

Данное исследование имеет несколько ограничений. В первую очередь, это пилотный проект с малым размером выборки. Во-вторых, отсутствует ангиографический контроль через 12 месяцев. В-третьих, малый период наблюдения (12 месяцев). Не до конца изучено влияние соотношения покрытых/непокрытых страт стентов с лекарственным покрытием на отдаленные клинические результаты. Дальнейшие проспективные рандомизированные исследования с большими выборками необходимы для

подтверждения полученных данных. В-четвертых, низкая частота событий – поражения ствола ЛКА в исследовании были стабильными, поэтому можно ожидать благоприятное заживление сосудов в этих относительно коротких и менее сложных поражениях. На основании полученных результатов ШНЗ выполнен расчет Sample size для возможного дальнейшего многоцентрового исследования с мощностью 80% и ошибкой 5%– 110 пациентов

### **Выводы**

1. Показатели шкалы неоинтимального заживления стентов с биodeградируемым и постоянным полимером достоверно не различаются и составляют 32,5% и 25,6% соответственно. Имеется тенденция к большей степени эндотелизации у стента с постоянным полимером.
2. Процент непокрытых страт, покрытых мальаппозированных страт и непокрытых страт в состоянии мальаппозиции достоверно не отличаются в обеих группах исследования.
3. Поздняя потеря просвета стента в наблюдаемых группах при расчетах количественного ангиографического анализа (quantative coronary analysis) статистически не различалась и составила 11,7 % в группе постоянного полимера и 14,1 % в группе биodeградируемого полимера
4. Общая частота неблагоприятных событий в обеих группах в отдаленном послеоперационном периоде наблюдения статистически не различалась и составила 4 % (Xience) и 8 % (Synergy), что может свидетельствовать о безопасности имплантации исследуемых стентов.

### **Практические рекомендации**

1. Оценка шкалы неоинтимального заживления должна быть выполнена у пациентов с высоким риском кровотечений для сокращения сроков ДААТ
2. При расчете шкалы неоинтимального заживления должны учитываться такие параметры как: ИДН – количество страт с интралюминальным дефектом наполнения (пролабирующий тромб и т.п); МНС – количество непокрытых страт в состоянии мальпозиции; НС – количество непокрытых страт; МС – количество не прилежащих страт.
3. Стенты с биodeградируемым полимером могут использоваться при стентировании ствола ЛКА
4. Оценка ШНЗ может выполняться не ранее 3 месяцев с момента стентирования

#### Публикации

Всего опубликованных работ 3, из них по теме диссертации – 3.

Работ, опубликованных в отечественных научных изданиях из списка ВАК - 3.

1. Работ в зарубежных научных изданиях – 0
2. Работ, опубликованных в материалах российских и зарубежных симпозиумов – 0

#### Работы по теме диссертации

1. Ибрагимов Р.У, Хелимский Д.А, Крестьянинов О.В, Байструков В.И, Кретов Е.И, Покушалов Е.А, Козырь К.В. Современный взгляд на проблемы чрезкожного коронарного вмешательства при поражениях ствола левой коронарной артерии с использованием стентов с лекарственным покрытием //



**Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.** 2017. Том 6 (2), стр 23-31

2. Ибрагимов Р.У., Бадоян А.Г., Крестьянинов О.В., Покушалов Е.А., Нарышкин И.А., Кретов Е.И., Прохорихин А.А., Хелимский Д.А. Сравнительный анализ эндотелиального покрытия эверолимус-выделяющих стентов Synergy с биodeградируемым покрытием и Xience с постоянным полимером с помощью оптической когерентной томографии через 3 месяца после ЧКВ на стволе левой коронарной артерии // **Патология кровообращения и кардиохирургия.** 2017. Том 21 (4), стр 59-68

3. Ибрагимов Р.У., Бадоян А.Г., Хелимский Д.А., Крестьянинов О.В., Покушалов Е.А., Романов А.Б. Результаты стентирования ствола левой коронарной артерии у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца с использованием стентов с биodeградируемым и постоянным полимерами. // **Патология кровообращения и кардиохирургия.** 2018, Том 22 (3), стр 49-55

**Выполнена кандидатская диссертация**

Соискатель

Ибрагимов Р.У.