

*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**

14.01.26- сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук



Научный руководитель:

д.м.н. Романов Александр Борисович

Новосибирск 2018

## **Оглавление**

Список сокращений.....	3
Введение.....	4
<b>Глава 1.</b> Современный взгляд на проблему чре­зкожного коронарного вмешательства при поражениях ствола левой коронарной артерии и пациентов с ишемической болезнью сердца (обзор литературы) .....	10
1.1 Анатомия и гистология ствола левой коронарной артерии .....	11
1.2 Особенности атеросклеротического поражения ствола левой коронарной артерии.....	12
1.3 Неинвазивная диагностика при поражении ствола левой коронарной артерии.....	13
1.4 Инвазивная диагностика при поражении ствола левой коронарной артерии.....	16
1.5 Хирургическое лечение пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии.....	18
1.6 Что говорят рекомендации?.....	23
1.7 ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием и АКШ при стенозах ствола левой коронарной артерии.....	25
1.8 Рандомизированные контролируемые исследования.....	28
1.9 Подходы к стентированию бифуркационных поражений ствола левой коронарной артерии.....	32
<b>Глава2.</b> Материал и методы исследования.....	37
2.1 Дизайн исследования.....	37
2.2Общеклинические методы исследования.....	40
2.3 Общая клиническая характеристика пациентов.....	47

2.4 Ангиографическая характеристика пациентов.....	48
2.5 Методика эндоваскулярного лечения.....	49
2.6 Методы статистического анализа.....	54
<b>Глава 3. Результаты исследования.....</b>	<b>57</b>
3.1 Первичная конечная точка и часть вторичных конечных точек.....	57
<b>Глава 4. Отдаленные клинические результаты стентирования ствола левой коронарной артерии.....</b>	<b>62</b>
<b>Глава 5. Обсуждение результатов исследования.....</b>	<b>66</b>
Ограничения исследования.....	71
Выводы.....	72
Практические рекомендации.....	72
Список литературы.....	73

## Список сокращений

Ст ЛКА – ствол левой коронарной артерии

АКШ - аортокоронарное шунтирование

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ОКТ – оптическая когерентная томография

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ДАТ – двойная антиагрегантная терапия

ВСУЗИ – внутрисосудистое 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

## **Введение**

### **Актуальность проблемы**

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 [1]. 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 [2]. Эти исследования показывают, что короткая ДАТ (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 [3]. 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
2. Сравнить процент покрытия и прилегания страт стентов с разными видами полимеров
3. Сравнить процент поздней потери просвета сосуда в обеих группах к 3 месяцам наблюдения
4. Сравнить МАССЕ среди двух групп в отдаленном послеоперационном периоде

### **Новизна исследования**

- Впервые будет производиться расчет шкалы неоинтимального заживления стентов с различными полимерами с помощью оптической когерентной томографии

- Впервые будет дана сравнительная оценка внутрисосудистой визуализации стентов с разными полимерами через 3 месяца после имплантации (степень образования неинтимы)
- Впервые будет оцениваться ангиографический количественный анализ стентирования ствола ЛКА стентами с биodeградируемым и постоянным полимерами через 3 месяца после имплантации

### **Практическая значимость**

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 ДАТ после имплантации стентов с постоянным и биodeградируемым полимерами у пациентов с повышенным риском кровотечений

### **Достоверность выводов и результатов**

Диссертационная работа проведена согласно протоколам GCP (Good Clinical Practice), нормам и принципам клинической практики.

В процессе работы использовались высокотехнологичные методы лабораторно-инструментального обследования. При научном анализе полученных данных применялись современные методы статистической обработки, что говорит о высокой достоверности результатов исследования, а также рекомендаций, сформулированных на их основе и отраженных в диссертационной работе.

### **Внедрение результатов исследования**

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику кардиохирургического отделения ФГБУ «Новосибирский НИИПК им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава РФ. Полученные данные

используются в лекциях и на практических занятиях кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПК Новосибирского государственного медицинского университета. Полученные результаты исследования позволили сделать данную операцию более эффективной и безопасной, что в целом будет способствовать улучшению результатов чрескожных коронарных вмешательств на стволе левой коронарной артерии

### **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

### **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 чрескожного 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**

### **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 93 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

## Глава 1

### Обзор литературы

#### **Современный взгляд на проблему чрезнажного коронарного вмешательства при поражениях ствола левой коронарной артерии и пациентов с ишемической болезнью сердца**

Поражения ствола ЛКА представляют собой наиболее опасное проявление коронарного атеросклероза. Смертность при данном типе поражений возникает в 3–4 раза чаще по сравнению с поражением других сегментов коронарных артерий [4]. При диагностической коронарографии гемодинамически значимый стеноз ствола ЛКА (СтЛКА) выявляется у 5-10% пациентов [5]. Для большинства пациентов со стенозом СтЛКА характерно многососудистое поражение. По данным различных регистров и исследований, случаи изолированного поражения ствола составляют 6-9%, тогда как в 70-90% случаев стеноз СтЛКА сочетается с многососудистым поражением коронарного русла [5].

На основании ранних клинических исследований, демонстрирующих преимущества аортокоронарного шунтирования (АКШ) над медикаментозной терапией в отношении выживаемости, АКШ рассматривалось как золотой стандарт лечения данных поражений в течение долгого времени. Тем не менее, вместе с совершенствованием эндоваскулярного инструментария, процедуры стентирования, антитромботических агентов, а также сопутствующей медикаментозной терапии, ЧКВ при поражениях ствола ЛКА получают все более широкое распространение и показывают благоприятные клинические исходы у данных пациентов. Следует отметить, что внедрение стентов с лекарственным

покрытием с более низким риском рестеноза привело к тому, что этот малоинвазивный подход утвердился в качестве разумной альтернативы для лечения как защищенного, так и незащищенного СтЛКА [6,7].

Ствол левой коронарной артерии (ЛКА) представляет собой проксимальный сегмент левой коронарной артерии от ее устья до деления на ветви: переднюю межжелудочковую ветвь (ПМЖВ) и огибающую ветвь (ОВ). В 23% случаев от ствола ЛКА отходит три или четыре ветви. В большинстве случаев ЛКА ответственна за кровоснабжение приблизительно 75% массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) [8]. Поэтому значимое атеросклеротическое поражение ствола ЛКА может вызывать жизнеугрожающие нарушения ритма сердца и дисфункцию ЛЖ [9]. Хирургическое лечение ИБС направлено на восстановление кровотока по коронарному руслу и устранение стенокардии, предотвращение таких катастрофических событий как инфаркт миокарда и внезапная смерть больного. Реваскуляризация путем аортокоронарного шунтирования (АКШ) или чрезкожного коронарного вмешательства (ЧКВ) является единственным эффективным способом лечения таких больных [10].

То, что стенокардия и инфаркт сердечной мышцы являются результатом стенозирования коронарной артерии первым описал Carrel A., в 1910 году [11], что и позволило ему предложить в качестве лечения шунтирование. Однако внедрить эту идею тогда ему не удалось. Спустя тридцать лет Beck C.S. повторил эту идею в эксперименте [12]. Vienberg A.M. впервые выполнил анастомоз внутренней грудной артерии с коронарной артерией [13]. И только затем, в 1969 году Favaloro R.G. et al. с коллегами применили множественное шунтирование коронарного русла [14]. Выживаемость пациентов со значимым поражением ствола ЛКА при хирургическом лечении оказалась гораздо лучше, чем при медикаментозном [15].

### **1.1 Анатомия и гистология ствола левой коронарной артерии**

В стволе ЛКА выделяют три анатомические части: устье, среднюю треть и терминальный отдел. Reig J. и Petit M. описали морфометрическую анатомию

ствола левой коронарной артерии по результатам аутопсии 100 пациентов. Средняя длина ствола ЛКА составила  $10,8 \pm 5,2$  мм, средний диаметр составил  $4,86 \pm 0,80$  мм. В 62% случаев ствол ЛКА делится на 2 ветви (ПМЖВ и ОВ), в остальных случаях от ствола отходило 3 и более ветвей. Средний угол отхождения составил  $86,7 \pm 28,8^\circ$ . [16]

При гистологическом исследовании в устьевом отделе ствола ЛКА обнаруживается большое количество гладкомышечных клеток и эластических волокон. В непосредственной близости от этого отдела гладкомышечные клетки располагаются перпендикулярно направлению артерии. Посмертные исследования показали, что эластические волокна обнаруживаются не только в стволе ЛКА, но и в проксимальных сегментах ПМЖВ и ОВ [17]. Наиболее частой причиной стенозирования ствола ЛКА является атеросклеротическое поражение. Однако существуют много заболеваний не атеросклеротического генеза, которые вызывают сужение просвета ствола ЛКА, такие как сифилитический аортит, артериит Такаясу, ревматоидный артрит у детей, лучевой аортит у пациентов через 5-16 лет после радиационной терапии опухоли средостения, также поражение аортального клапана может вторично вызывать сужение устья ЛКА.

## **1.2 Особенности атеросклеротического поражения ствола ЛКА.**

Ствол ЛКА по сравнению с другими коронарными артериями содержит большое количество эластических волокон, что объясняет более высокую скорость рестеноза после баллонной ангиопластики за счет феномена «эластического спадения» [17].

Существует взаимосвязь между длиной ствола ЛКА и пораженным сегментом. У пациентов с коротким стволом ( $<10$  мм), стенозы чаще локализуется в устье чем в области бифуркации (55% против 38%), в отличие от длинных стволов, в которых стеноз чаще развивается в области бифуркации, чем в устье (77% против 18%) [18]. Средний сегмент вовлекается только у 5-7% больных [18]. Устьевые стенозы чаще встречается у женщин (44% против 20%) и ассоциируются с большей площадью просвета сосуда, менее выраженным кальцинозом и более выраженным

отрицательным ремоделированием, чем стенозы в средней или дистальной трети ствола [16,18].

Хорошо известно, что атеросклеротические бляшки имеют тенденцию к развитию в районах с низким напряжением сосудистой стенки [19]. Частью ствола с наименьшим напряжением сосудистой стенки являются боковые стенки бифуркации, напротив карины. В то время как артериальная стенка в области разделения потока крови чаще всего не поражена [19]. Исследования с использованием внутрисосудистого ультразвука [11] показали, что в 90% случаев атеросклеротические бляшки с дистального сегмента ствола распространяется на проксимальную часть ПНА [6].

### **1.3 Неинвазивная диагностика при поражении ствола левой коронарной артерии**

В связи с возможными рисками при выполнении коронарографии, для постановки показаний к этому исследованию необходимо проведение неинвазивных тестов и исследований, позволяющих выявить ишемию миокарда или визуализировать стенотическое поражение.

#### **Электрокардиография**

Электрокардиография (ЭКГ) это метод оценки электрической активности сердца используется в качестве скрининга у пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Однако при поражении ствола левой коронарной артерии никаких специфических проявлений зарегистрировать на ЭКГ не удастся [20].

#### **Эхокардиография**

Эхокардиография используется для оценки глобальной и регионарной сократимости миокарда ЛЖ и может быть использована для ранней диагностики ишемии миокарда. В 1976 году Weuman A.E. et al. сообщили о возможности визуализации ствола ЛКА при трансторакальной эхокардиографии [21]. Ствол ЛКА может быть визуализирован обычным 3.5–5 МГц датчиком при наличии хорошего акустического окна. В 1980 году Chen C.C. et al. описали

эхокардиографические критерии поражения ствола ЛКА [22]. Используя эти критерии ему удалось диагностировать 75% поражений ствола ЛКА. Использование современных аппаратов позволяет выявлять поражения ствола ЛКА более чем в 90% случаев [23,24]. Применение чреспищеводной (ЧП) эхокардиографии позволяет хорошо визуализировать ствол ЛКА и проксимальные сегменты ПМЖВ и ОВ, а также оценить коронарный кровоток при применении доплерографии [5]. Vrublevsky A.V. с соавторами показал высокую чувствительность и специфичность ЧП-ЭХО кардиографии в диагностике стенотического поражения коронарного русла. Чувствительность и специфичность этого метода для ствола ЛКА составила 98% [25]

### **Стресс - тесты**

Нагрузочные тесты широко используются в клинической практике для диагностики поражений коронарного русла у пациентов с ИБС. Для интерпретации результатов наиболее часто оцениваются изменения на ЭКГ такие как горизонтальная или косонисходящая депрессия или подъем сегмента ST более чем на 1 мм. [26]. У пациентов с поражением ствола ЛКА или многососудистым поражением коронарного русла чаще отмечается низкая толерантность к физической нагрузке. Критериями прекращения пробы при этом являются появление стенокардии и изменения ST-сегмента, снижение систолического давления на фоне нагрузки. Так же отмечается сохранение депрессии более чем на 5 минут после остановки нагрузки [27].

Стресс-эхокардиография может быть выполнена либо с физической нагрузкой, либо с фармакологической пробой. При этом чувствительность пробы колеблется от 72 до 95% по данным различных авторов [28,29]. Однако эта проба не позволяет дифференцировать поражение ствола ЛКА и поражения его ветвей [30]

### **Магнитно-резонансная томография**

Магнитно - резонансная томография (МРТ) наиболее привлекательна среди неинвазивных методов визуализации коронарного русла, так как ее применение не требует введения нефротоксичных контрастных веществ и использования радиоактивного излучения. Коронарные артерии впервые удалось визуализировать

на МР томограмме в начале 90-х. Полученные при МРТ данные свидетельствуют о высокой чувствительности (97%) и специфичности (70%) метода [31]. Однако такая высокая чувствительность и специфичность характерны только для проксимального поражения коронарного русла. При поражении ствола ЛКА эти показатели равны 100% [32]. К недостаткам данного метода диагностики можно отнести его высокую стоимость, значительную продолжительность исследования, частое возникновение артефактов и невозможность выполнения данной процедуры у пациентов с металлосодержащими имплантатами.

### **Электронно-лучевая компьютерная томография**

Электронно-лучевая компьютерная томография (ЭЛКТ) — это новая технология, специально созданная для визуализации сердца. Сбор информации выполняется за 50 мс синхронно с ЭКГ. Без использования контрастного вещества эта методика позволяет обнаружить небольшие включения кальция в атеросклеротическую бляшку. С начала 90-х годов этот метод используется для количественного анализа кальцификации артерий сердца. Однако эта методика не позволяет выявить атеросклеротические бляшки, не содержащие кальций, а наличие кальция не обязательно связано с гемодинамически значимым поражением коронарного русла. [33]. Введение контрастного вещества в периферическую вену позволило повысить информативность данной методики. По данным различных рандомизированных исследований чувствительность и специфичность этого метода колеблются от 63% до 94% [34]. К преимуществам этой методики по сравнению со спиральной компьютерной томографией (СКТ) можно отнести лишь низкую радиационную нагрузку на пациента.

### **Спиральная компьютерная томография**

Контрастная КТ дает возможность диагностики коронарного атеросклероза. Технически улучшенная СКТ и мультidetекторная КТ могут быть использованы для неинвазивной оценки анатомии и патологии коронарных сосудов. Применение мультиспиральной КТ позволило снизить время процедуры и радиационную нагрузку на пациента. [35]. Чувствительность и специфичность данного метода при 64-битном сканировании достигает 94%. [36]. По сравнению с ангиографией,

МСКТ дает представление о составе атеросклеротической бляшки и позитивном ремоделировании стенки артерии [37].

Таким образом, приведенные литературные данные позволяют считать, что магнитно-резонансная томография, мультиспиральная компьютерная томография и электронно-лучевая компьютерная томография могут, являются альтернативой коронарной ангиографии. Применение этих методов может быть использовано в качестве скрининга у больных с ИБС для выявления поражения ствола левой коронарной артерии.

#### **1.4 Инвазивная диагностика при поражении ствола левой коронарной артерии**

Коронарная ангиография является «золотым стандартом» для выявления и определения значимости поражения коронарного русла. Эта распространенная инвазивная процедура осложняется инфарктом миокарда (ИМ) и острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) менее чем в 1% случаев и имеет летальность менее 0,1% [38]. Применение коронарной ангиографии позволяет определить анатомию ствола ЛКА, локализацию поражения, его выраженность. По данным Bergelson BA и Tomasso CL. для выявления поражения ствола ЛКА необходимо выполнять ангиографию в каудальной проекции с небольшой ангиуляцией вправо и влево. [39] Поражение ствола ЛКА повышает риск осложнений при выполнении ангиографии в 2-3 раза. Во время проведения ангиографии может возникнуть гипотония, вследствие чего может возникнуть глобальная ишемия миокарда, что может оказаться фатальным для пациента. Наиболее часто при устьевом поражении ствола ЛКА возникает окклюзия ствола катетером, что проявляется демпфированием кривой артериального давления.

Однако ангиография имеет свои ограничения. При выполнении ангиографии визуализируется лишь внутренний просвет ствола ЛКА. Inzer JM и соавт. сравнивали результаты ангиографии и аутопсии и показали, что в 71% случаев ангиография недооценивает выраженность поражения ствола ЛКА [40]. Fisher L.D. с соавторами проанализировал 870 ангиограмм с поражением ствола ЛКА. Им было показано, что в 19% случаев отмечается существенное расхождение во



мнении специалистов в оценке степени поражения ствола ЛКА - один специалист указывает стеноз ствола ЛКА более 50%, а другой указывает на отсутствие стенотического поражения [41]. Короткая длина ствола и струя контраста из катетера в устье аорты также не всегда позволяют адекватно оценить поражение.

### **Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ)**

Внутрисосудистый ультразвук позволяет визуализировать внутренний просвет артерии, оценить морфологическую характеристику поражения. В 90% случаев у пациентов при отсутствии ангиографического поражения ствола ЛКА выявляется его атеросклеротическое поражение [42]. По данным Черкавской О.В. в 17 из 38 случаев исследований ствола ЛКА имелись гемодинамически незначимые атеросклеротические изменения стенки артерии, которые не были визуализированы на ангиограмме. [6]. Это может быть объяснено как «позитивным ремоделированием» артерии, так и диффузным атеросклеротическим поражением коронарного русла. [43,44]. Iyisoy A. с соавт. также показал, что в 38% случаев ствол ЛКА без атеросклеротического поражения имеет конусообразную форму, что может быть принят за гемодинамически значимое поражение ствола ЛКА [45].

В вопросе критериев значимости поражения ствола ЛКА в литературе единого мнения нет. Большинство авторов считает поражение ствола значимым, если площадь остаточного просвета менее 6 мм<sup>2</sup>. [46,47], стеноз по площади более 50% и минимальный диаметр просвета менее 3 мм [48]. Однако по данным Burns WB с соавт. и менее выраженное поражение ствола ЛКА может являться гемодинамически значимым [49]. В работе была проанализирована частота серьезных кардиальных осложнений у пациентов, которые подверглись однососудистому вмешательству. При ангиографии ствол ЛКА был признан нормальным или незначительно измененным. В сроки от 2 до 4 лет сердечно-сосудистые события такие как ОИМ и внезапная смерть значительно чаще возникали у пациентов со стенозом ствола более 20% и площадью бляшки более 3,5 мм<sup>2</sup> по данным ВСУЗИ.

### **Оптическая когерентная томография (ОКТ)**

Оптическая когерентная томография - метод прямой оптической визуализации. Основной принцип метода – анализ интерференции отраженного монохроматического света инфракрасного диапазона в оптически прозрачной среде. Отражение света от различных по глубине структур создает сигналы интерференции с разными частотами. Получение объемного изображения достигается путем вращения системы вокруг своей оси и одновременно поступательного движения от дистального конца к проксимальному. В результате происходит спиралеобразное сканирование поверхности сосудистого сегмента [50]. Фундаментальным достоинством метода оптической когерентной томографии является возможность на основании анализа полученных изображений построения изображения гистологических срезов (так называемая виртуальная гистология). Благодаря высокой разрешающей способности метод оптической когерентной томографии находит свое применение до и после стентирования: для оценки референсного диаметра перед стентированием, выявления пролапса тканей между решетками стента, характеристики структуры бляшки до и после стентирования. Важным является способность метода оптической когерентной томографии выявления пролапса тканей, диссекции под стентом и за его пределами, а также мальаппозицией страт стентов. Большинство из этих явлений практически всегда выявляются в той или иной степени при оптической когерентной томографии после стентирования.

### **Другие инвазивные методы определения гемодинамической значимости стеноза ствола левой коронарной артерии**

Определение значимости поражения коронарного русла также может быть выполнено с помощью исследования фракционного резерва кровотока (FFR) . [51]. FFR (Fractional flow reserve) представляет собой отношение максимального объемного кровотока в стенозированной коронарной артерии к теоретически нормальному максимальному объемному кровотоку в этой артерии. FFR рассчитывающееся как отношение  $P_d$  (среднее давление за стенозом эпикардиальной артерии) к  $P_a$  (среднее давление в аорте) во время индуцированной максимальной лекарственной гиперемии. По данным различных авторов значение

FFR менее 0.75 при пограничном поражении ствола ЛКА является стойким предиктором серьезных кардиальных осложнений в течение 3 лет. [52,23]. Jasti V. с соавт. показал, что при пограничном стенозе ствола ЛКА предикторами выживаемости пациентов является площадь остаточного просвета по ВСУЗИ более 5.9 мм<sup>2</sup>, остаточный просвет более 2,8 мм и FFR более 0,8 [54].

### **1.5 Хирургическое лечение пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии**

После первого описания атеросклеротического поражения ствола ЛКА, было обнаружено, что эта патология связана с плохим прогнозом продолжительности жизни. Lim J.S. с соавт. [55] описал 141 пациента со значимым поражением ствола ЛКА. Пятилетняя выживаемость у этих пациентов составила 49%. Более высокая смертность была выявлена в группе пациентов с выраженной клиникой стенокардии, гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), застойной сердечной недостаточностью (СН). De Mots H. с соавт. [56] описал 38 пациентов с поражением ствола ЛКА. Семилетняя выживаемость составила 44%. Автор обнаружил, что на продолжительность жизни влияет функция ЛЖ. Conley MJ. с соавт. [57] обследовал трехлетнюю выживаемость у пациентов со стенотическим поражением ствола ЛКА более 50%. Выживаемость была статистически выше в группе со стенозом 50-70%, чем в группе со стенотическим поражением более 70%, Выживаемость в течение одного года у таких больных составила 91% и 72% соответственно, а в течение трех лет - 66% и 41%.

Также была обнаружена зависимость продолжительности жизни в группе больных со стенозом более 70% от наличия застойной СН, гипертрофии миокарда, нарушений ритма, КДЦ более 15 мм.рт.ст,

Emond M. с соавт. [58] при анализе результатов рандомизированного исследования CASS показал, что двенадцатилетняя выживаемость у пациентов с двухсосудистым поражением и с поражением ствола ЛКА составляет 49%, а без поражения ствола ЛКА 60%. При трехсосудистом поражении с поражением ствола выживаемость составляла 35% и достигала 41 % у больных без поражения ствола ЛКА.

С тех пор, когда Cohen M.V. с соавт. [59] описал хирургический способ лечения поражения ствола ЛКА, было выполнено несколько нерандомизированных исследований, показавших преимущество хирургического метода лечения над лекарственной терапией. [60-62]. Первым рандомизированным исследованием стало исследование Veteran Administration Study. Takaro T. с соавт. [63] при анализе двух групп пациентов со стенотическим поражением ствола левой коронарной артерии обнаружил достоверную разницу в выживаемости пациентов в течение 3,5 лет после АКШ в сравнении с группой пациентов, получавших лекарственную терапию. В исследовании ECSS [64] также было продемонстрировано преимущество АКШ над лекарственной терапией. В подгруппе с поражением ствола ЛКА пятилетняя выживаемость была 92.9% в группе АКШ и 61.7% в группе лекарственной терапией. В исследовании CASS [65] была оценена трехлетняя выживаемость у 1442 пациентов с поражением ствола ЛКА. В группе хирургии она составила 91% и 69% для группы лекарственной терапии. Летальность в группе хирургии составила 4.2%. АКШ недостоверно повышало выживаемость только в одной группе: у пациентов с нормальной функцией ЛЖ и стенозом 50-59% ствола ЛКА. Во всех остальных группах пациентов разница между выживаемостью больных, получавших хирургическое и медикаментозное лечение, была достоверной. Результаты этого исследования показали, что АКШ является методом выбора у пациентов со значимым поражением ствола ЛКА. Поэтому АКШ является «золотым стандартом» в лечении поражения ствола ЛКА. [66]. Однако, ряд авторов отмечают, что поражение ствола ЛКА увеличивает риск операции АКШ [67]. Летальность при АКШ у пациентов с поражением ствола достигает 2.8%, что практически в 2 раза выше, чем в группе пациентов, подвергшихся АКШ без поражения ствола ЛКА. А при изолированном поражении ствола ЛКА летальность при АКШ составляет 4.7% [68].

### **Чрезкожные коронарные вмешательства у пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии**

Поскольку ствол ЛКА является начальной частью коронарного русла, имеет большой диаметр и короткую длину, стенозы ствола ЛКА представлялись

анатомически привлекательной мишенью, даже в ранний период баллонной ангиопластики. Однако, поскольку ствол ЛКА содержит больше эластической ткани по сравнению с другими участками коронарных артерий, обычная баллонная ангиопластика была связана с высокими показателями рестеноза и ранней смертности [69]. Внедрение голометаллических стентов возродило интерес к ЧКВ ствола ЛКА и снизило частоту острых осложнений таких как феномен «эластического спадения», тромбоз и диссекция. Однако, поскольку в те времена ЧКВ выполнялась у пациентов, не подходящих на АКШ, большинство исследований включали значительное количество пациентов, которые подвергались экстренному эндоваскулярному вмешательству и таким образом, демонстрировали высокий уровень острых осложнений и ранней смертности [70]. В противоположность этому, среди плановых операций, у пациентов с низким уровнем риска, непосредственные и краткосрочные результаты были приемлемыми [12,70]. Тем не менее, частота рестеноза оставалась высокой (от 20% до 40%), особенно при вовлечении бифуркации.

После распространения стентов с лекарственным покрытием (DES), которые значительно снизили частоту рестеноза и повторной реваскуляризации, ЧКВ стало широко применяться при более сложных поражениях СтЛКА. В нескольких исследованиях стенты с лекарственным покрытием первого поколения показали более благоприятные ангиографические и клинические результаты по сравнению с голометаллическими стентами [71-73]. Даже после того, как появилась проблема позднего тромбоза стентов, связанного с ранними поколениями DES, показания для выполнения ангиопластики со стентированием у пациентов со стенозом ствола ЛКА стали менее принципиальными, и частота выполнения ЧКВ при стеновых поражениях начала резко возрастать [74]. После этого, новые поколения DES, с более тонкими стратами и биосовместимыми полимерами, были внедрены в клиническую практику, что позволило дополнительно снизить риск тромбоза и рестеноза по сравнению с предыдущими генерациями стентов [75,76].

И хотя на сегодняшний день существуют ограниченные данные относительно долгосрочных результатов стентов с лекарственным покрытием новых поколений при стентировании ствола ЛКА, эти стенты уже используются по умолчанию.

С момента своего возникновения ЧКВ стремительно развивается, опережая другие методы лечения ИБС. ЧКВ несравнимо менее инвазивно, чем АКШ. Первая баллонная ангиопластика нативной коронарной артерии была впервые выполнена Грюнцигом в 1977 году [77]. Однако, оно остается процедурой, связанной с некоторой степенью риска и не всегда надежным эффектом.

Первые проспективные многоцентровые исследования результатов ЧКВ начались в 1987-1990 годах (АСМЕ), когда сравнили результаты ЧКВ и терапевтического лечения ИБС [78]. Результаты этого исследования подтвердили не только превосходство, но и возможности самого широкого применения ЧКВ.

Основной задачей рандомизированных исследований RITA-2 и Emroy- CASS [79,80] было сравнение непосредственных и отдаленных результатов консервативной терапии и ЧКВ у пациентов со стабильной стенокардией и одно-, двух- или трехсосудистым поражением коронарного русла. Основными результатами этих исследований было отсутствие статистически значимых различий в частоте летальности и развития ОИМ в отдаленные сроки наблюдения. Основное отличие было в качестве жизни пациентов, у пациентов после ЧКВ оно было выше.

Затем наступила эпоха сравнений ЧКВ с АКШ. Первым сравнительным успехом ЧКВ стала меньшая частота периоперационных осложнений. Для сравнения ЧКВ и АКШ были выполнены рандомизированные одноцентровые исследования, охватившие более тысячи пациентов [81]. В них включили пациентов с однососудистым поражением коронарного русла. При наблюдении в течение 2,5 лет выживаемость не отличалась в обеих группах, однако после ЧКВ чаще требовались повторные инвазивные процедуры.

Последующие рандомизированные исследования уже включали более 5000 больных с многососудистым поражением коронарного русла [82]. Послеоперационные осложнения при ЧКВ возникали втрое реже, чем при АКШ.

При последовавшем трехлетнем наблюдении разницы в смертности между больными, которым выполнили ЧКВ или АКШ не было. Аналогичные результаты были получены и в других многоцентровых исследованиях [83-86].

В последние десятилетия АКШ и ЧКВ стали общепризнанной альтернативой терапевтическому лечению больных со стенозирующим поражением коронарного русла [87]. Результаты сравнительных исследований [88] в целом не показали различия в смертности после АКШ и ЧКВ.

Однако результаты эндоваскулярного лечения поражения ствола ЛКА на начальном этапе до появления стентов были неудовлетворительными, за счет высокой интраоперационной летальности (15%), высокого процента рестеноза (до 65%), неудовлетворительных отдаленных результатов: ИМ у 20-25% в течение первых 4 недель, высокая частота повторных вмешательств (60%). Смертность составляла до 30% в течение первого года после выполнения операции [89]. Kosuga К. и соавт. [90] описали ЧКВ у 175 пациентов, которые были распределены на три группы: группу с ОИМ, с нестабильной стенокардией и группу со стабильной стенокардией. Летальность в первых двух группах была очень высокой (до 40%), частота повторных вмешательств во всех трех группах достигала 40%. Пятилетняя выживаемость во всех группах составила около 50%.

Такая неблагоприятная статистика на этом этапе была связана не только с недостаточными техническими возможностями эндоваскулярных методов лечения, но и с недооценкой ряда факторов, оказывающих влияние на результаты ангиопластики. Предпочтение отдавалось АКШ, а интервенционные методы применялись преимущественно в случаях отказа от хирургического лечения либо при ОИМ.

В 1986 году Sigwart, используя экспериментальные данные, выполнил первое коронарное стентирование у человека и открыл новую эру в интервенционной кардиоангиологии. [91]. Первоначально основным показанием для стентирования являлось наличие острой или угрожающей окклюзии коронарной артерии после ЧКВ. В первых крупных исследованиях была продемонстрирована очень высокая эффективность стентирования в лечении этого серьезного осложнения баллонной

ангиопластики. Далее, с накоплением опыта и совершенствованием стентов, встал вопрос о сравнении непосредственных и отдаленных результатов ангиопластики и стентирования. Результаты таких исследований, как BENESTENT-II и STRESS убедительно продемонстрировали преимущества стентирования. Были продемонстрированы преимущества стентирования как непосредственно после процедуры, так и в отдаленном периоде. [92,93] Применение стентов позволило улучшить результаты ЧКВ у пациентов с поражением ствола ЛКА.

### 1.6 Что говорят рекомендации?

Согласно рекомендациям по чрескожным коронарным вмешательствам ACCF/AHA/SCAI 2011 года, ЧКВ ствола ЛКА показано у пациентов с поражением устьевого и среднего сегмента, или имеющих низкий балл по шкале SYNTAX (<23) при условии повышенного риска открытой хирургической реваскуляризации [94]. Так же ЧКВ предпочтительней при нестабильной стенокардии / ИМ без подъема ST, если пациент не является кандидатом на проведение АКШ или в случае острого инфаркта миокарда без подъема ST, если коронарный кровоток скомпрометирован и ЧКВ может быть выполнена быстрее и безопаснее, чем операция АКШ. У пациентов с бифуркационным стенозом, повышенным хирургическим риском и баллами по шкале SYNTAX 23-32 ЧТКА может быть рассмотрено в отдельных случаях. Хотя данные рекомендации не полностью поддерживают ЧКВ при стенозах СтЛКА, это значительное отступление по сравнению с предыдущими рекомендациями, которые не рекомендовали ЧКВ ЛКА, если пациент подходил для операции АКШ, кроме случаев нестабильной стенокардии/ИМ без подъема ST с нестабильностью гемодинамики [95].

В рекомендациях по реваскуляризации миокарда 2018 года ESC/EACTS ЧКВ показано в случае поражения ствола ЛКА с баллами по шкале SYNTAX менее 22 - I класс, баллом по шкале SYNTAX 23-32 - IIa класс и класс III при баллах по шкале SYNTAX более 32 [96] (таблица 1)

Таблица 1

		2011 ACCF/AHA/SCAI	2018 ESC/EACTS
--	--	-----------------------	-------------------



		Класс	УД	Класс	УД
СИБС	Устье или Ствол левой коронарной артерии	IIa	B		
	Бифуркация Ствола левой коронарной артерии	IIb	B		
	Низкий SYNTAX score $\leq 22$	IIa	B	I	A
	Низкий – средний SYNTAX score 22-32	IIa	B	IIa	A
	Высокий SYNTAX score $\geq 32$	NP		III	B

СИБС = стабильная ишемическая болезнь сердца; ОКС= Остры коронарный синдром; ESC = Европейское кардиологическое общество; EACTS= Европейская ассоциация кардиоторакальных хирургов; ACCF= Фонд Американской коллегии кардиологов; АНА = Американская ассоциация сердца; SCAI= Общество сердечно–сосудистой ангиографии и интервенции; УД= Уровень доказательности; ИБС= Ишемическая болезнь сердца; NP=Не рекомендовано рекомендациями; SYNTAX — синергизм между ЧКВ с TAXUS и кардиохирургией;

Таблица 1: Рекомендации основных обществ при чрескожном вмешательстве на незащищенном Стволе левой коронарной артерии.

И Американские, и Европейские руководства рекомендуют обсуждение командой эндоваскулярных хирургов, кардиологов и кардиохирургов (Heart Team) при выборе между операцией АКШ и ЧКВ в лечении поражений СтЛКА.

### **1.7 ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием и АКШ при стенозах СтЛКА**

Первое многоцентровое исследование было предпринято в 1994 году. В него были включены 107 пациентов. Оценивались непосредственные и среднесрочные результаты ЧКВ ствола ЛКА [97]. Стенты были использованы в 50% случаев, атерэктомия в 30% случаев, баллонная ангиопластика в 20%. Успех процедуры был достигнут в 96,4 %. Однако, несмотря на удовлетворительный ангиографический результат летальность составила 20.6%, и отдаленные результаты также были неблагоприятными.

В исследование ULTIMA [98] было включено 279 пациентов. Непосредственные и отдаленные результаты также были неудовлетворительными: летальность 13.7%, смертность в течение 1-го года 24.2%. Однако при мультифакторном анализе было выявлено, что летальность коррелирует с ФИ <30%, высокой степенью митральной регургитации, уровнем креатинина > 2,0 мг/дл, выраженным кальцинозом ствола ЛКА. По этой причине пациенты были разделены на две группы. В группе низкого риска вмешательства смертность в течение 1-го года составила всего 3,4%. Повторные вмешательства потребовались в 24,5% случаев. Подобные же результаты были получены Silvestri M. с соавт. [99]. Он определил группу низкого риска вмешательства как пациентов моложе 75 лет, без предыдущего АКШ, с ФИ >35%, без ХПН и дыхательной недостаточности. Смертность среди этих пациентов в течение года составила 7%, необходимость в повторных вмешательствах возникла в 28% случаев.

По мнению Brigouir C. с соавт. на результативность эндоваскулярного лечения оказывают влияние следующие факторы: возраст старше 75 лет, почечная недостаточность, ФИ<40%, выраженная регургитация на митральном клапане, предшествующие ОНМК [100]. У больных с выраженной сопутствующей патологией летальность оказалась высокой и составляла по данным различных авторов до 6 %, тогда как у компенсированных больных летальность колебалась от 0 до 2%. Смертность в течение года в группе повышенного риска составила 18.8% [101].

В исследовании ULTRA [102] на 284 пациентах также были получены оптимистичные результаты стентирования ствола ЛКА у пациентов со стабильной стенокардией по сравнению с пациентами, которым ангиопластика выполнялась в экстренном порядке. Летальность в группе ОИМ составила 34%, тогда как при плановом вмешательстве она не превышала 0.6%. В отдаленном периоде частота рестеноза в группе стабильных пациентов составила 22%.

По результатам всех этих исследований АКШ было признано «золотым стандартом» в лечении поражения ствола ЛКА, так как частота повторных вмешательств при АКШ была гораздо ниже. [103]

Park S.J. с соавт. [104] описал 127 случаев стентирования ствола ЛКА у пациентов с нормальной ФИ. Успех процедуры составил 99.1%. Летальных исходов не было. В 1 случае развился тромбоз стента и возник Q-ИМ. Рестеноз определялся у 19% пациентов. Также было показано, что частота возникновения рестеноза коррелирует с выполнением атерэктомии и остаточным просветом после стентирования по данным ВСУЗИ. Частота повторных вмешательств в течение 2 лет была выше в группе, где остаточный просвет после стентирования был  $<3,6$  мм. Ehara M. с соавт. [105] показали, что частота повторных вмешательств у пациентов с остаточным просветом более 12 мм<sup>2</sup> снижается до 2,2% при применении стентов без лекарственного покрытия.

В 2002 году Lefevre T. [106] представил данные регистра Франции по больным с поражением ствола ЛЕСА. Было проведено сравнение непосредственных и отдаленных результатов в группах больных с АКШ и больных со стентированием ствола ЛКА. 32% пациентов относились к группе повышенного хирургического риска. Летальность была выше в группе больных с АКШ (3,8% против 0%). Смертность в течение 6 месяцев составила 6.4% у больных с 4КВ и 8.1% у больных с АКШ. Однако частота повторных вмешательств была гораздо выше в группе больных с ЧКВ 15,2% и 2.7%. Следует учитывать, что эти данные были получены в нерандомизированном исследовании, а большинство пациентов, подвергшихся 4КВ, имели высокий риск хирургического вмешательства. Смертность в течение первого года после операции АКШ составила 11,3%.

Несмотря на сопоставимые результаты ЧКВ и АКШ при поражении ствола ЛКА, как по частоте развития серьезных осложнений, так и по выживаемости, основным фактором, ограничивающим широкое внедрение ЧКВ во всех вышеперечисленных исследованиях, явилось частое развитие рестеноза в месте баллонной дилатации или стентированном сегменте и необходимость в повторной процедуре.

Появление стентов с лекарственным покрытием позволило резко снизить частоту повторных вмешательств при проведении ЧКВ. [107,108]. Преимущество применения стентов с лекарственным покрытием при стентировании ствола ЛКА первым продемонстрировал Park S.J. с соавт. [109]. 102 пациентам были имплантированы стенты с лекарственным покрытием и 121 пациенту стенты без лекарственного покрытия. Летальных случаев, ОИМ и тромбозов стентов не было зафиксировано. Частота возникновения рестеноза в группе покрытых стентов была гораздо ниже (7.0% против 30.3%). Частота повторных вмешательств в течение года составила 2% в группе стентов с лекарственным покрытием и 17.4% в группе обычных стентов. Подобные результаты были получены и в других исследованиях [110-112]. Chieffo A. с соавт. [113] описал результаты стентирования ствола ЛКА стентами с лекарственным покрытием у 85 пациентов (41 с покрытием сиролимус и 44 с покрытием паклитаксель) и сравнил их с результатами стентирования 64 пациентов стентами без лекарственного покрытия. На госпитальном этапе различий между двумя группами пациентов выявлено не было. В течение 6 месяцев частота повторных вмешательств в группе стентов с лекарственным покрытием была ниже, но достоверных различий получено не было (14.1% против 24.2% при  $p=0,13$ ).

Valgimini M. с соавт. [114] проанализировал частоту рестеноза при стентировании ствола ЛКА в зависимости от применяемого лекарственного покрытия. Значимых различий в группах стентов с покрытием содержащим сиролимус и паклитаксель получено не было. Частота повторных вмешательств составила 9% и 11% соответственно ( $p=0,67$ ).

## **1.8 Рандомизированные контролируемые исследования**

Первым проспективным контролируемым исследованием, посвященным выбору между ЧКВ и АКШ у пациентов со стенозом ствола ЛКА, было исследование LeMans. Наибольшим ограничением данного исследования было малое количество пациентов (52 пациента в группе ЧКВ и 52 в группе АКШ). Примерно треть всех пациентов в группе ЧКВ получило стенты с лекарственным покрытием, и более чем у двух третьих пациентов в группе АКШ была использована левая внутренняя грудная артерия. Через 1 год наблюдений не было выявлено разницы выживаемости и основным неблагоприятным кардиоваскулярным и цереброваскулярным событиям (MACCE). [115]

Современные рекомендации по реваскуляризации миокарда основываются на результатах исследования SYNTAX, в котором было рандомизировано 1800 пациентов с трехсосудистым поражением или поражением СтЛКА, которым были проведены ЧКВ или АКШ. У 357 пациентов были использованы стенты покрытые паклитакселом (TAXUS), а 348 пациентам было проведено АКШ [116]. После 1 года наблюдений практически не было разницы между группами по первичной конечной точке: основным неблагоприятным кардиоваскулярным и цереброваскулярным событиям (13,7% в группе АКШ против 15,8% в группе ЧКВ,  $P=0,44$ ). В группе ЧКВ риск повторной реваскуляризации был выше (11,8% против 6,5%,  $P=0,02$ ), а в группе АКШ – выше частота инсульта (2,7% против 0,3%,  $P=0,01$ ). Эти различия сохранились и при длительном наблюдении. При трехлетнем наблюдении были некоторые различия между группами с низким, средним и высоким баллом по шкале SYNTAX. У пациентов с низким и средним баллом практически не было разницы в частоте основных неблагоприятных кардиоваскулярных и цереброваскулярных событий в обеих группах (23% у группы АКШ против 18% в группе ЧКВ,  $P=0,33$ ). Частота MACCE была значительно выше для группы ЧКВ при высоком балле по шкале SYNTAX (более 32) (21,2% в группе АКШ против 37,3% в группе ЧКВ,  $P=0,0003$ ). Те же результаты были получены после пятилетнего наблюдения [117].

В исследование PRECOMBAT было включено 600 пациентов с незащищенным стенозом ствола ЛКА, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 в

группы ЧКВ с сиролимус-выделяющим стентом (Cypher) и АКШ [118]. Первичная конечная точка исследования - основные неблагоприятные кардиоваскулярные и цереброваскулярные события (смерть от любых причин, ОИМ, инсульт, повторная реваскуляризация) достоверно не различались в течение одногодичного и двухгодичного периода наблюдения в обеих группах (8,7% в группе ЧКВ и 6,7% в группе АКШ,  $P=0,01$  non-inferiority, и 12,2% в группе ЧКВ и 8,1% в группе АКШ,  $P=0,12$ ). Частота повторной реваскуляризации была выше в группе ЧКВ при двухгодичном наблюдении (9,0% против 4,2%,  $p=0,02$ ).

В 2015 году Ahn с соавт. опубликовал пятилетние результаты исследования PRECOMBAT. За пять лет наблюдений это исследование не показало значимых различий относительно частоты основных неблагоприятных кардиоваскулярных и цереброваскулярных событий между пациентами, перенесшими ЧКВ с сиролимус-выделяющим стентом и пациентами, которым была проведена операция АКШ [119].

Недавно были опубликованы результаты исследования EXCEL, в котором сравнивались ЧКВ с эверолимус-выделяющим стентом и АКШ у пациентов со стенозом ствола ЛКА и баллами по шкале SYNTAX менее 33. Через 3 года наблюдений ЧКВ с эверолимус-выделяющим стентом был не хуже АКШ в отношении первичной конечной точки (MACCE) (15,4% против 14,7%,  $p=0,02$  non-inferiority) [120].

### **Данные регистров**

В регистре MAIN-COMPARE сравнивались результаты ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием или голометаллических стентов и АКШ у 2240 пациентов с незащищенным стенозом ствола ЛКА [121]. За три года наблюдений в группах ЧКВ и АКШ не было различий в уровнях смерти, Q-позитивного инфаркта миокарда или инсульта, вне зависимости от типа использованного стента. Использование стентов с лекарственным покрытием и голометаллических стентов привело к возрастанию риска повторной реваскуляризации в 6 и 10 раз соответственно, относительно АКШ.

В субанализе регистра DELTA сравнивались ЧКВ или АКШ у возрастных пациентов со стенозом ствола ЛКА. Достоверной разницы по первичной конечной точке не было достигнуто (смерть от любых причин, инсульт и инфаркт миокарда) (32,6% против 30,2%,  $P=0,69$ ) [122]. Однако частота повторной реваскуляризации была выше в группе ЧКВ (10% против 4,2%,  $P=0,05$ ).

### **Мета-анализы**

В 2010 году был опубликован мета-анализ 27 исследований, который включал 11148 пациентов с поражением ствола ЛКА [123]. 6334 пациентам была проведена операция АКШ, а 4814 – ЧКВ с использованием стента с лекарственным покрытием. Через 30 дней, ЧКВ при поражении ствола ЛКА ассоциировалась с более низкой частотой МАССЕ [ОШ = 0,57, 95% ДИ 0.36-0.89] и инсульта (ОШ = 0,22, 95% ДИ 0.11-0.44) по сравнению с АКШ. Через 12 месяцев, в группе ЧКВ отмечался более высокий уровень повторной реваскуляризации (ОШ = 3,72, 95% ДИ 2.75-5.03), но более низкие показатели инсульта (ОШ = 0,25, 95% ДИ 0.14-0.44) и смертности (ОШ = 0,69, 95% ДИ 0.49-0.97). Через 60 месяцев, ЧКВ ассоциировалось с более низкими показателями инсульта (ОШ = 0,42, 95% ДИ 0.28-0.62) и более высоким уровнем МАССЕ (ОШ = 1,30, 95% ДИ 1.10- 1.55) и повторной реваскуляризации (ОШ = 3,54, 95% ДИ 2.75-4.54). Однако разницы в показателях смертности между группами не было. Другие мета-анализы показали схожие результаты [124,125].

### **Выбор стента с лекарственным покрытием для стентирования ствола ЛКА.**

Данные нескольких регистров и одного крупного рандомизированного исследования, ISAR- LEFT MAIN (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug-Eluting Stents for Unprotected Coronary Left Main Lesions) свидетельствуют о том, что стенты покрытые сиролимусом и стенты покрытые паклитакселом в

равной степени эффективны и безопасны у пациентов, которым выполнялось стентирование ствола ЛКА, показывая сопоставимые риски смерти, инфаркта миокарда, повторной реваскуляризации и тромбоза стента [126-128].

В исследовании ISAR-LEFT MAIN 2 сравнивались стенты покрытые зотаралимусом (ZES) и эверолимусом (EEC) при лечении стенозов СтЛКА. В данном исследовании не было показано значимой разницы в первичной конечной точке, которая включала MACE и рестеноз по данным ангиографии [126]. Результаты этого исследования позволяют предположить, что использование стентов с лекарственным покрытием второго поколения осуществимо, с аналогичными результатами что и с использованием стентов с лекарственным покрытием первого поколения. Кроме того, оба типа стентов обеспечивают сопоставимые результаты через 1 год.

### **Отдаленные результаты ЧКВ при поражениях СтЛКА**

По данным исследований частота внезапной сердечной смерти или тромбоза стента в группе пациентов, которым выполнялась ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием при поражениях ствола ЛКА и в группе пациентов с ЧКВ на других коронарных артериях была сопоставима [129]. Так согласно регистру DELFT, за 3 года наблюдений частота определенного, вероятного и возможного тромбоза стента с лекарственным покрытием после стентирования ствола ЛКА составила 0,6%, 1,1% и 4,4% соответственно [128]. В ходе исследования ISAR-LEFT MAIN частота определенного и вероятного тромбоза стента у пациентов со стенозом ствола ЛКА составила 0,5-1,0% соответственно [126]. Это послужило причиной для отказа от рутинного ангиографического обследования после ЧКВ на стволе ЛКА.

Несмотря на то, что имплантация стента с лекарственным покрытием снижает риск рестеноза стентированного участка, у пациентов, которым выполняется ЧКВ при поражениях СтЛКА, рестеноз может повлечь фатальные последствия. Основными



факторами риска у пациентов с ЧКВ на стволе ЛКА являются: вовлечение бифуркации, использование стратегии двух стентов, сахарный диабет, острая почечная недостаточность и недораскрытие стента [130]. Современные методики визуализации такие как ОКТ и ВСУЗИ дают возможность контролировать адекватность раскрытия стента, что позволяет снизить частоту рестеноза [130].

На данный момент не существует точных рекомендаций по длительности двойной антитромбоцитарной терапии после имплантации стентов с лекарственным покрытием у пациентов со стенозом ствола ЛКА. Поэтому вопрос о длительности двойной антитромбоцитарной терапии у данной подгруппы пациентов должен решаться с учетом современных клинических рекомендаций [131]. В исследовании Migliorini с соавт. 215 пациентам, перенесшим ЧКВ на СтЛКА с использованием стентов с лекарственным покрытием через 12 часов после получения дозы 600мг клопидогреля была проведена световая трансмиссионная агрегометрия. Через 3 года смертность и частота тромбоза стента были выше в группе пациентов с высокой резидуальной реактивностью тромбоцитов [132]. Полученные результаты требуют дальнейших исследований для определения взаимосвязи данных тестов тромбоцитарной активности и антитромбоцитарной терапии в группе пациентов с проведенной ЧКВ на пораженном СтЛКА.

### **1.9 Подходы к стентированию бифуркационных поражений ствола левой коронарной артерии**

Около 70% всех поражений ствола ЛКА приходится на бифуркационное поражение [39]. Стентирование бифуркации - это наиболее сложное и рискованное ЧКВ на стволе ЛКА. Баллонная ангиопластика бифуркационного поражения сопряжена с неудовлетворительными как непосредственными, так и отдаленными результатами [133]. Напротив, стентирование бифуркации, по мнению многих авторов, позволяет добиться удовлетворительных результатов [134,135]. Оклюзия боковой ветви - наиболее частое осложнение, с которым приходится сталкиваться при выполнении стентирования. Для борьбы с этим осложнением и улучшения

результатов рекомендовалось использование атерэктомии [136]. Было предложено множество техник бифуркационного стентирования с использованием одного стента [137] (рис. 1), двух стентов -Т-стентирование [138] (рис. 2), криссинг-стентирование [139] (рис.3) culotte - стентирование [140] (рис.4), crush-стентирование [137] (рис.5)

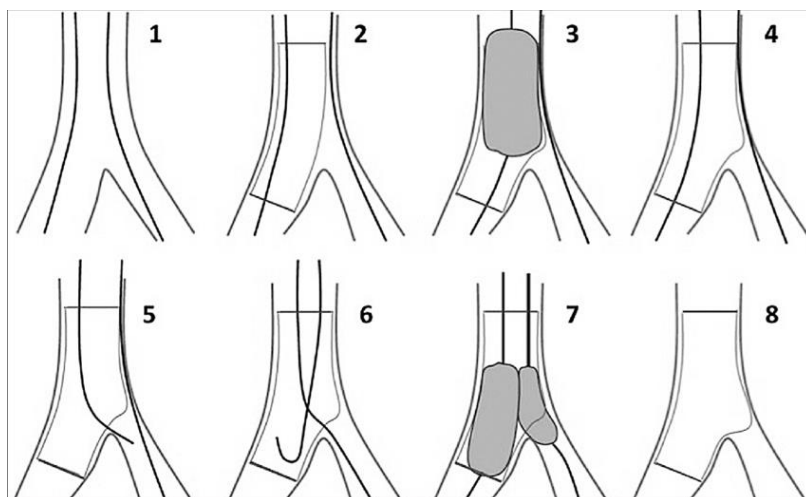


Рисунок 1. Бифуркационное стентирование с использованием 1 стента (Provisional-T- стентирование).

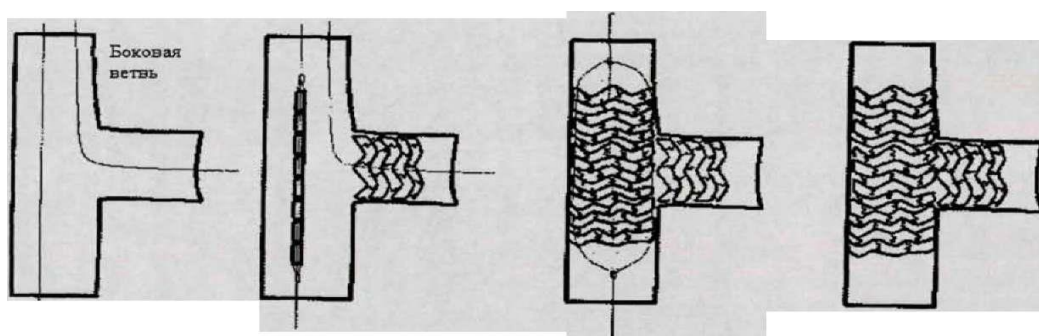


Рисунок 2. Т-техника стентирования

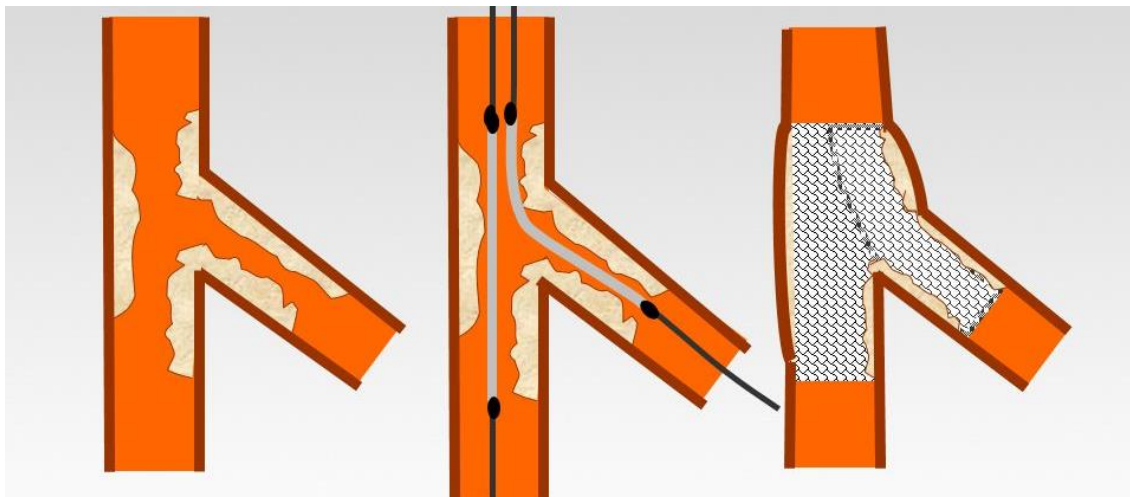


Рисунок 3. Киссинг-стентирование

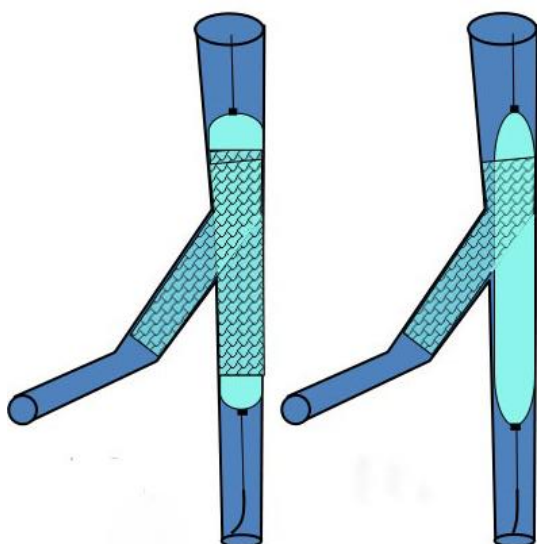


Рисунок 4. Culotte- стентирование

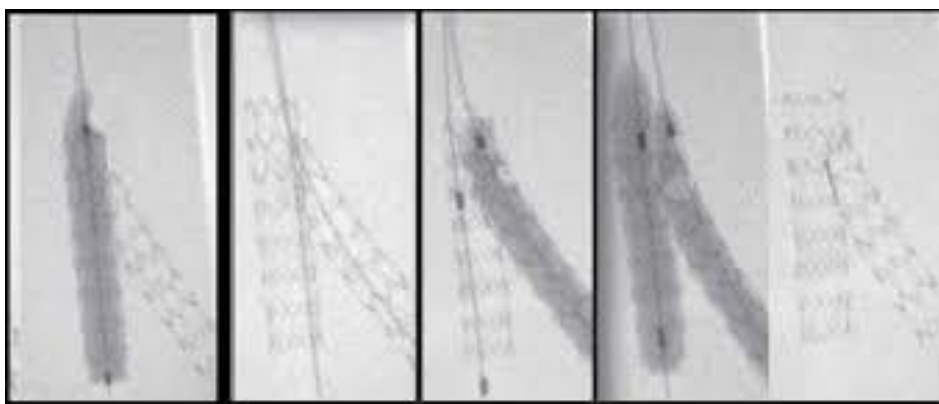


Рисунок 5. Crush-стентирование

Однако ни одна из предложенных техник не могла гарантировать сохранность боковой ветви, что при стентировании ствола ЛКА может означать окклюзию или резкое стенозирование либо ПМЖВ либо ОВ, с вытекающими из этого серьезными последствиями. Однако в отдаленном периоде при выполнении бифуркационного стентирования ствола ЛКА обычными стентами частота повторных вмешательств была очень высокой - до 40% [142]. Применение стентов с лекарственным покрытием при стентировании бифуркации ствола ЛКА позволило снизить частоту повторных вмешательств до 7-10% по данным разных авторов. [143,144]. Kim Y.H. с соавт. [145] предложил применение различных тактик бифуркационного стентирования в зависимости от диаметра ствола ЛКА, его ветвей и поражения устья ОВ. Стентирование выполнялось одним либо двумя стентами в зависимости от данных, полученных в результате ангиографии и ВСУЗИ. При отсутствии поражения в устье ОВ применялась техника с использованием 1 стента из ствола ЛКА в устье ПМЖВ. В 42,2% случаев, когда поражение устья ОВ было значимым, применялись техники стентирования с использованием 2 стентов.

В отдаленном периоде частота рестеноза была равна 5.3% в группе с применением одного стента и 17.7% в группе, где применялось два стента с лекарственным покрытием.

### **Диссекция ствола левой коронарной артерии**

Диссекция ствола ЛКА — это достаточно редкое событие. В литературе описано около 250 таких случаев. Диссекция может возникнуть как осложнение коронарной ангиографии или ЧКВ, либо развиться спонтанно. Большинство пациентов, у которых была диагностирована спонтанная диссекция ствола ЛКА - это молодые женщины, 25% из которых находились в послеродовом периоде [146]. Причинами спонтанной диссекции называют применение оральных контрацептивов, прием кокаина, травму грудной клетки. Большинство спонтанных диссекций приводит к смерти пациента, причина которой выясняется на аутопсии [147].

Ятрогенная диссекция ствола ЛКА возникает в 0.03 -0.1% случаев всех диагностических процедур [148,149]. Причиной возникновения диссекции

наиболее часто является повреждение интимы сосуда катетером либо проводником. [150,151]. Лечение этого состояния заключается либо в экстренном АКШ, либо в стентировании ствола ЛКА. Применение АКШ в этом случае менее приемлемо, так как это удлиняет период ишемии и может вызвать нарушение функции ЛЖ и смерть. Применение стентирования диссекции ствола ЛКА стентами без лекарственного покрытия было описано многими авторами [152-154]. Непосредственные и отдаленные результаты были удовлетворительными. Рестеноза в течение 6 месяцев ни у одного пациента выявлено не было.

### **Заключение**

АКШ расценивается многими авторами как «золотой стандарт» в лечении поражения ствола левой коронарной артерии. Однако непосредственные результаты шунтирования у пациентов с поражением ствола ЛКА хуже, нежели у пациентов без такого поражения. ЧКВ на начальном этапе имело неудовлетворительные результаты. Однако с накоплением опыта и развитием самой методики, появлением сначала голометаллических стентов, а затем и стентов с лекарственным покрытием, позволило рассматривать стентирование, как альтернативу АКШ.

### **Резюме**

Таким образом, современные литературные данные показали, что стентирование ствола ЛКА являются достаточно безопасной процедурой, с высокой частотой непосредственного успеха, низкой летальностью и малым числом осложнений, особенно у пациентов с низким риском хирургического вмешательства. Применение стентов с лекарственным покрытием позволило снизить частоту повторных вмешательств до 10-12%. Остается ряд вопросов, решение которых позволило бы оптимизировать применение этой методики. К ним относятся: выработка показаний к хирургическому или эндоваскулярному лечению поражения ствола ЛКА, оптимизация методики проведения стентирования, оценка значимости сопутствующей патологии в эффективности проводимого лечения, значение ВСУЗИ и МСКТ в диагностике и оценке эффективности проведенного лечения поражения ствола ЛКА.

## **Глава 2.**

### **Материал и методы исследования**

#### **2.1 Дизайн исследования**

Данная работа представляет собой результаты одноцентрового проспективного рандомизированного пилотного исследования по стентированию СтЛКА с последующим ОКТ-контролем через 3 месяца. В период с 2015 по 2017 гг на базе центра рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения в ФГБУ НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина 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. (рис. 6) Данные всех пациентов, прошедших процедуру рандомизации, были подвергнуты анализу и представлены в работе.



Рис. 6

**Гипотезой** настоящего исследования явилось предположение о том, что к 3 месяцам наблюдения у стента с биodeградируемым полимером (Synergy) степень эндотелизации выше, в отличие от стента с постоянным полимером (Xience).

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

**Первичная конечная точка:** определялась шкала неоинтимального (NIH score) заживления через 3 месяца после имплантации стента по данным ОКТ.

В качестве вторичных конечных точек принимались такие данные ОКТ как покрытие и прилегание страт стентов с разными видами полимеров, позднюю потерю просвета сосуда в обеих группах к 3 месяцам наблюдения, МАССЕ среди двух групп в отдаленном послеоперационном периоде (ИМ в бассейне ЛКА, повторная реваскуляризация бассейна ЛКА, смерть от сердечно-сосудистой причины, ишемический инсульт, большие кровотечения)

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.

До операции всем пациентам выполнялись электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, трансторакальная эхокардиография (ЭХОКГ).

Этапы исследования (таб. 2):

- 1- дооперационный
- 2- интраоперационный- ЧТКА со стентированием ствола ЛКА по методике Provisional T-стентирование
- 3- ранний послеоперационный период: 2-4 день после стентирования, день выписки



4- период выполнения контрольной коронарографии с оценкой рестеноза в стенке (количественный анализ сосуда) и оптической когерентной томографии через 3 месяца

5- отдаленный послеоперационный период – 12 месяцев после вмешательства

## 2.2 Общеклинические методы 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. Выяснение жалоб пациентов и исследование объективного статуса позволяло определить функциональный класс сердечной недостаточности по классификации NYHA (Таб.3) и ФК стенокардии по Канадской классификации (Таб.4).

Таблица 2

Методы исследования	ЭТАПЫ				
	1	2	3	4	5
Физикальный осмотр	+	-	+	+	+
CH (CCS)	+	-	+	+	+
Клин. анализы	+	-	+	+	-
ЭКГ	+	+	+	+	-
ЭХО КГ	+	-	- +	+	-
КГ, ОКТ, QCA	-	-	-	+	-
ЧТКА	-	+	-	+-	-

Таблица 3

Нью-Йоркская классификация функционального состояния больных с хронической сердечной недостаточностью (в модификации), NYHA, 1964.	
ФК	Ограничение физической активности и клинические проявления
I ФК	Ограничений в физической активности нет. Обычная физическая нагрузка не вызывает выраженного утомления, слабости, одышки или сердцебиения
II ФК	Умеренное ограничение физической активности. В покое какие-либо патологические симптомы отсутствуют. Обычная физическая нагрузка вызывает слабость, утомляемость, сердцебиение, одышку и др. симптомы
III ФК	Выраженное ограничение физической активности. Больной комфортно чувствует себя только в состоянии покоя, но малейшие физические нагрузки приводят к появлению слабости, сердцебиения, одышки и т.п.
IV ФК	Невозможность выполнять какие-либо нагрузки без появления дискомфорта. Симптомы сердечной недостаточности имеются в покое и усиливаются при любой физической нагрузке

Таблица 4

Функциональные классы стенокардии (классификация Canadian Cardiovascular Society)	
ФК	Характеристика
I	Обычный уровень физической нагрузки не вызывает приступа стенокардии. Стенокардия развивается при значительном, ускоренном или особо длительном напряжении (усилии).

II	Стенокардия возникает при быстрой ходьбе или быстром подъеме по лестнице: ходьбе на подъем; ходьбе или подъеме по лестнице после еды; в холодную или ветреную погоду; при эмоциональном напряжении; либо только в первые часы после пробуждения. Стенокардия развивается при ходьбе на расстояние > 2 кварталов (> 500 м) по ровной местности, при подъеме на > 1 пролет обычных ступенек, в нормальном темпе, при обычных условиях
III	Стенокардия возникает при ходьбе на 1-2 квартала (< 500 м) по ровной местности, при подъеме на 1 пролет обычных ступенек, в нормальном темпе, при обычных условиях
IV	Ангинальные симптомы могут присутствовать в покое

### Метод электрокардиографии

Электрокардиография выполнялась всем обследованным. Регистрация ЭКГ проводили в 12 отведениях на электрокардиографе «Shiller AT-6» (Шиллер, Швейцария) регистрационный номер 96/924. По данным электрокардиографического исследования определяли наличие ишемических и рубцовых изменений миокарда ЛЖ, нарушения метаболизма и ритма сердца, признаки перегрузки и гипертрофии миокарда.

### Метод эхокардиографии (ЭХО КГ)

Всем пациентам проводили ЭХОКГ с цветной доплерографией на ультразвуковом аппарате «VIVID 7 (GE Healthcare, США) регистрационный номер 92/38.

Оценивали следующие морфофункциональные параметры сердца: размеры левого и правого предсердий, правого желудочка; конечный диастолический (КДР) и конечный систолический (КСР) размеры ЛЖ (см); конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объем ЛЖ (мл), участки гипо-, дис- и акинезии. Оценка глобальной сократимости ЛЖ проводилась по величине общей фракции выброса (ФВ ЛЖ). Функция миокарда оценивалась с помощью двухмерной ЭхоКГ и доплер- ЭхоКГ на основе анализа скоростных, временных и объемных показателей внутрисердечной гемодинамики.

### **Метод коронароангиографии.**

Всем обследованным выполнялась селективная коронарография по методике М. Р. Judkins на моноплановой ангиографической установке «Innova 4200» (Дженерал электрик, США) или «Infinix» (Тошиба, Япония). Все исследования проводились путем пункции либо лучевой артерии по Сельдингеру (трансрадиальный доступ). В качестве рентгеноконтрастного вещества применяли «Ультравист» или «Визипак». Препарат вводили в левую коронарную артерию по 8–10 мл со скоростью 3–4 мл/сек, в правую коронарную артерию по 6–8 мл со скоростью 2 мл/сек. Для катетеризации ЛКА использовали левые диагностические катетеры Judkins или Amplatz диаметром 6 Fr. Для ЛКА записывали шесть стандартных проекций:

- 1) прямая (переднезадняя) проекция без ангуляции;
- 2) правая косая проекция с каудальной ангуляцией;
- 3) правая косая проекция с краниальной ангуляцией;
- 4) левая косая проекция с краниальной ангуляцией;
- 5) левая косая с каудальной ангуляцией («паук»);
- 6) левая боковая проекция.

Для катетеризации ПКА использовали правые диагностические катетеры Judkins или Amplatz диаметром 6 Fr. Для ПКА, как правило, записывали три проекции:

- 1) левая косая проекция;
- 2) переднезадняя проекция с краниальной ангуляцией;

### 3) правая боковая проекция.

Для определения тяжести поражения коронарного русла всем пациентам вычислялся Syntax score (рис. 7). Согласно этой шкале каждой пораженной коронарной артерии присваивалось определенное количество баллов в соответствии с ее вкладом в кровоснабжение миокарда левого желудочка. Также оценивались такие факторы, как наличие окклюзии, трифуркационное и бифуркационное поражения, извитость артерии, протяженность поражения, кальциноз, наличие тромбоза, аорто-устьевое поражение и диффузное поражение коронарных артерий. Расчет проводился с использованием online-калькулятора (<http://www.syntaxscore.com/>).

Расчёт по шкале SYNTAX



Шаги	Оцениваемая переменная	Описание
Шаг 1	Тип кровообращения	Удельный вес сегментов коронарных артерий зависит от доминирующей артерии (правой или левой). Ко-доминирование (сбалансированный тип кровоснабжения миокарда) в SYNTAX не учитывается.
Шаг 2	Коронарный сегмент	<p>Поражённый сегмент влияет на оценку по шкале; каждому сегменту присваивается свой балл, в зависимости от расположения: с 0,5 (напр., постеролатеральная ветвь) до 6 (ствол в случае левого типа кровообращения).</p> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="flex: 1;"> <p><b>Правый тип</b></p>  <p><b>Левый тип</b></p>  </div> <div style="flex: 1;"> <p><b>Балл</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ +6</li> <li>■ +5</li> <li>■ +3,5</li> <li>■ +2,5</li> <li>■ +1,5</li> <li>■ +1</li> <li>■ +0,5</li> </ul> </div> </div>
Шаг 3	Диаметр стеноза	<p>Балл каждого сегмента умножается на 2 в случае стеноза 50-99% и на 5 в случае окклюзии. При окклюзии также добавляются баллы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Длительность &gt;3 месяцев или неизвестна +1</li> <li>— Культи артерии +1</li> <li>— Мостовые коллатерали +1</li> <li>— Микроканалы +1 на каждый невидимый сегмент</li> <li>— Первый сегмент после окклюзии +1 если &lt;1,5 мм в диаметре</li> <li>+1 если имеются 2 боковые ветви одна из которых ≥1,5 мм, другая &lt;1,5 мм</li> <li>+0 если все боковые ветви ≥1,5 мм (напр., бифуркационный стеноз)</li> </ul>
Шаг 4	Поражение в месте трифуркации	<p>Наличие бляшек в месте трифуркации добавляет баллы по количеству поражённых сегментов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— 1 сегмент +3</li> <li>— 2 сегмента +4</li> <li>— 3 сегмента +5</li> <li>— 4 сегмента +6</li> </ul>
Шаг 5	Бляшки в месте бифуркации	<p>Наличие бляшек в месте бифуркации добавляет баллов согласно типу бифуркации в соответствии с классификацией Medina [29]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Medina 1, 0, 0 или 0, 1, 0 или 1, 1, 0: добавить 1 балл</li> <li>— Medina 1, 1, 1 или 0, 0, 1 или 1, 0, 1 или 0, 1, 1: добавить 2 балл</li> </ul> <p>В дополнение угол бифуркации &lt;70° добавляет 1 балл.</p>
Шаг 6	Аорто-устьевые поражения	Наличие добавляет 1 балл.
Шаг 7	Степень извитости	При наличии выраженной извитости проксимальнее поражённого сегмента добавляет 2 балла.
Шаг 8	Длина бляшки	Длина >20 мм добавляет 1 балл.
Шаг 9	Кальцификация	Наличие выраженной кальцификации добавляет 2 балла.
Шаг 10	Тромбоз	Наличие тромбоза добавляет 1 балл.
Шаг 11	Диффузное поражение/ малые сосуды	Наличие диффузно поражённых и суженных сегментов дистальнее бляшки (т.е. когда хотя бы 75% длины сегмента дистальнее бляшки имеет диаметр сосуда <2 мм) добавляет 1 балл на сегмент.

Рис. 7 Анатомическая шкала Syntax Score.

## Метод количественного ангиографического анализа

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. После выделения необходимого сегмента, программа автоматически высчитывала референсный диаметр, минимальный диаметр, процент стеноза по диаметру, длина стеноза определялась по осевой потере просвета более чем на 50% от должного диаметра сосуда. КА считались гемодинамически незначимо стенозированными в случае сужения их просвета менее 50% по диаметру и значимо – при стенозах более 50%. Минимальный диаметр и степень сужения артерии рассчитывался до и после ЧКВ, а также при последующем ангиографическом контроле (через 3 месяца) как указано на рисунке 8. При этом оценивалась разница между минимальным диаметром сосуда после ЧКВ и минимальным диаметром сосуда на контроле, что позволяла вычислить позднюю потерю просвета.

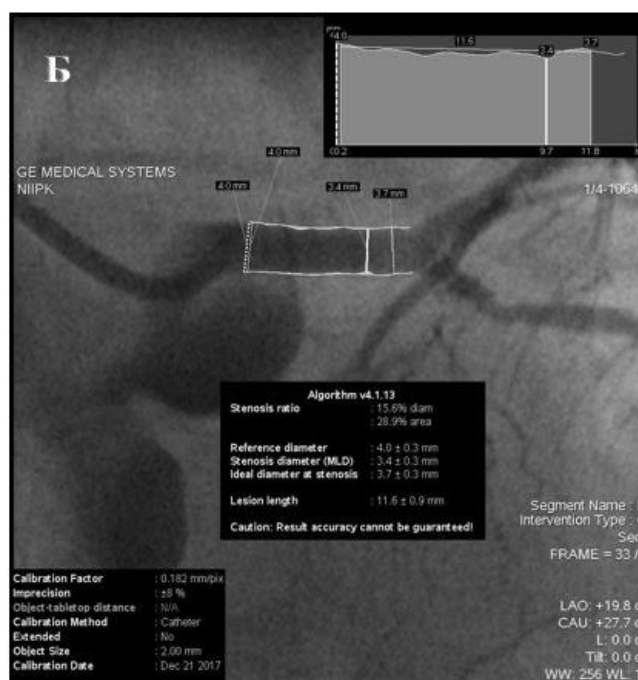
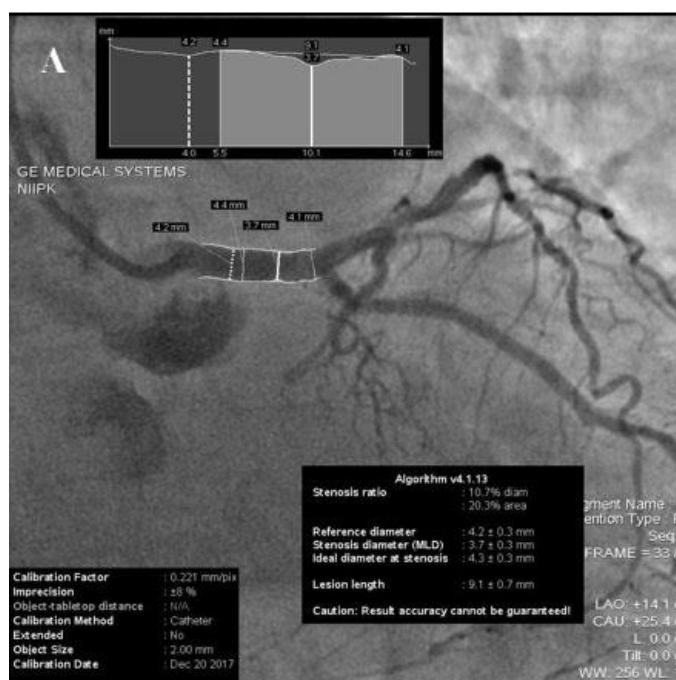


Рисунок 8. Количественный ангиографический анализ (расчет поздней потери просвета сосуда): А) Минимальный диаметр сразу после стентирования; Б) Минимальный диаметр через 3 месяца

### Метод оптической когерентной томографии

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 (рис. 9). На каждом срезе с помощью полуавтоматической системы, и, при необходимости, вручную, определялись контуры просвета сосуда.

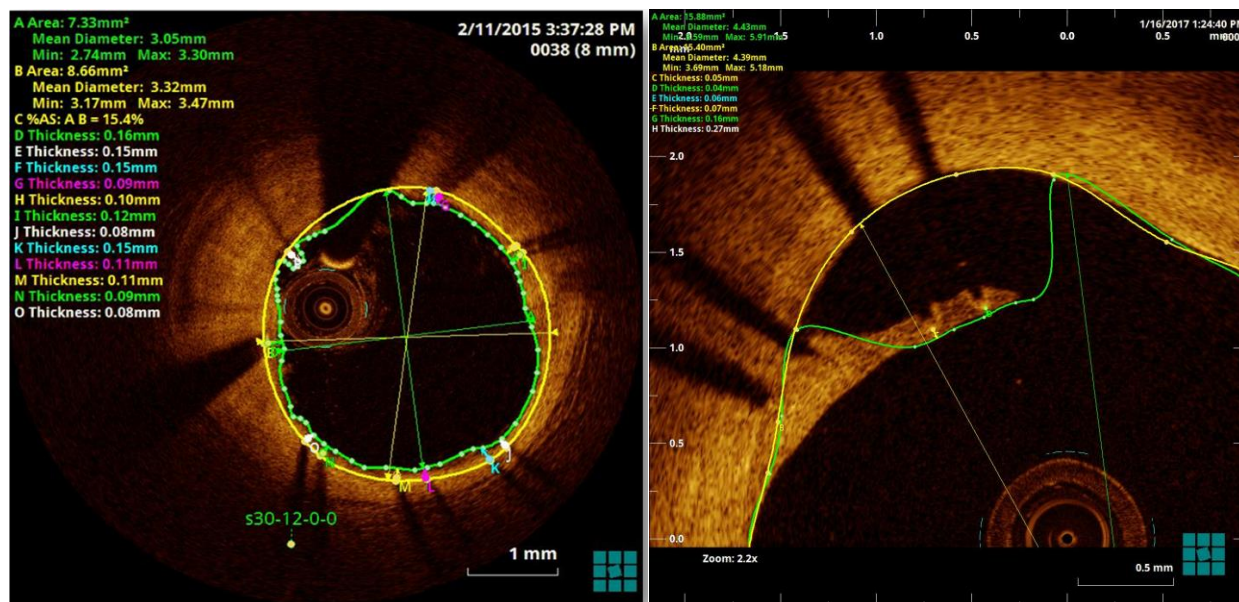


Рис.9. Метод – Анализ сечения томограммы (Cross-section level)



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. 10):

1. Покрытые, прилежащие – страты, покрытые тканью и не пролабирующие в просвет сосуда.
2. Покрытые, мальпозированные – 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. [181]

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

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



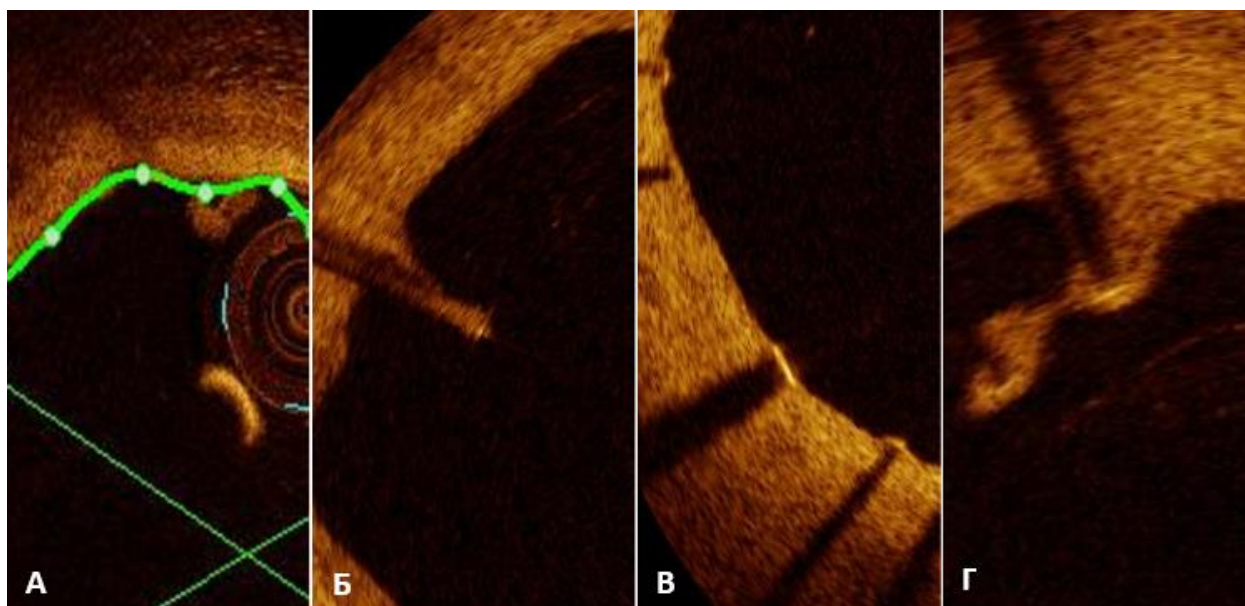


Рис. 10. Характеристики страт стента на основании ОКТ. А) Дефект наполнения (ILD); Б) Непокрытая и мальаппозированная страта (MU); В) Непокрытая страта с нормальным прилеганием; Г) Покрытая и мальаппозированная страта(М)

#### Оборудование клиники, рентгенооперационных

Таблица 5

Наименование оборудования	Страна - изготовитель	Фирма - изготовитель
Электрокардиограф «Кардиовит» АТ-10	Швейцария	Шиллер
Эхокардиографический аппарат «VIVID 7»	США	Дженерал электрик
Моноплановая ангиографическая установка «Адвантекс LCV»	США	Дженерал электрик

Моноплановая ангиографическая установка «Infinix»	Япония	Тошиба
Аппарат Ilumien Optis	США	Сент Джуд Медикал
Персональный компьютер с программным обеспечением.		

### 2.3 Общая клиническая характеристика пациентов

Достоверных межгрупповых различий по клинико-демографическим характеристикам обнаружено не было. Общая характеристика пациентов по группам представлены в таблице 6.

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.

Диагноз ПИКС был верифицирован при документированном подтверждении данных анамнеза, ЭКГ признаков рубцовых изменений миокарда, выявлении участков асинергии при ЭХО КГ.

**Таблица 6.** Общая клиническая характеристика пациентов

Критерий	Общее N=50 (%)	Xience N=25(%)	Synergy N=25(%)	P
Возраст	$61,58 \pm 7,3$	$60,13 \pm 7,3$	$63,13 \pm 7,3$	0,26
Мужской пол	43 (86)	22 (88)	21 (84)	1,0

Вес		84,3±15,1	82,3±12,2	85±17,4	0,62
Курение		14 (28)	8 (32)	6 (24)	0,75
Сахарный диабет		8 (16)	6 (24)	2 (8)	0,24
Дислипидемия		17 (34)	11 (44)	6 (24)	0,23
ХБП		13 (26)	8 (32)	5 (20)	0,52
Инсульт в анамнезе		4 (8)	3 (12)	1 (4)	0,61
ПИКС		24 (48)	13 (52)	11 (44)	0,78
ЧТКА в анамнезе		27 (54)	12 (48)	15 (60)	0,79
АКШ		5 (10)	2 (8)	3 (12)	1,0
ГБ		45 (90)	21 (84)	24 (96)	0,35
ФВ ЛЖ		53,7±17,3	62,13±8,07	56,8±15,5	0,24

ХБП- хроническая болезнь почек, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ГБ – гипертоническая болезнь, ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка

## 2.4 Ангиографическая характеристика пациентов

Характеристика целевых поражений представлена в таблице 7. Среднее значение Syntax score составило 20,19±8,6 и статистически не отличалось между группами. Все поражения ствола, включенных в исследование, являлись бифуркационными и классифицировались согласно общепринятой классификации по Medina (таб. 2).

**Таблица 7.** Ангиографическая характеристика.

Критерий	Общее N=50	Xience N=25	Synergy N=25	P
Syntax score	21,2±6,9	19,25±10,19	21,2±6,9	0,54

Medina 1:0:0	19 (38)	11 (44)	8 (32)	0,56
Medina 1:0:1	8 (16)	6 (24)	2 (8)	0,25
Medina 1:1:0	23 (46)	8 (32)	15 (60)	0,09

Как видно из таблицы, 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).

## 2.5 Методика эндоваскулярного вмешательства

Всем пациентам проводилась премедикация нагрузочной дозой клопидогреля 300-600мг и 100мг аспирина перед проведением процедуры. Всем пациентам сразу после установки интродюсера в артерию болюсно вводился гепарин в дозе 120 ЕД на кг и контролем АСТ>280 сек, дополнительная доза гепарина 5000 ЕД вводилась каждый час вмешательства. После процедуры все пациенты принимали по 75 мг клопидогреля в сутки, с дальнейшей рекомендацией приема препарата как минимум в течение одного года и по 100 мг аспирина в сутки пожизненно.

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

Стентирование СтЛКА выполнялось по технике Provisional Т-стентирование.

Provisional Т-стентирование осуществлялось по следующей методике (рис.11,12):

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 кинетическая дилатация ОВ и БВ баллонами соответствующего диаметра для коррекции просвета ячеек стента

5. Далее при достижении оптимального результата, коронарный проводники 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.

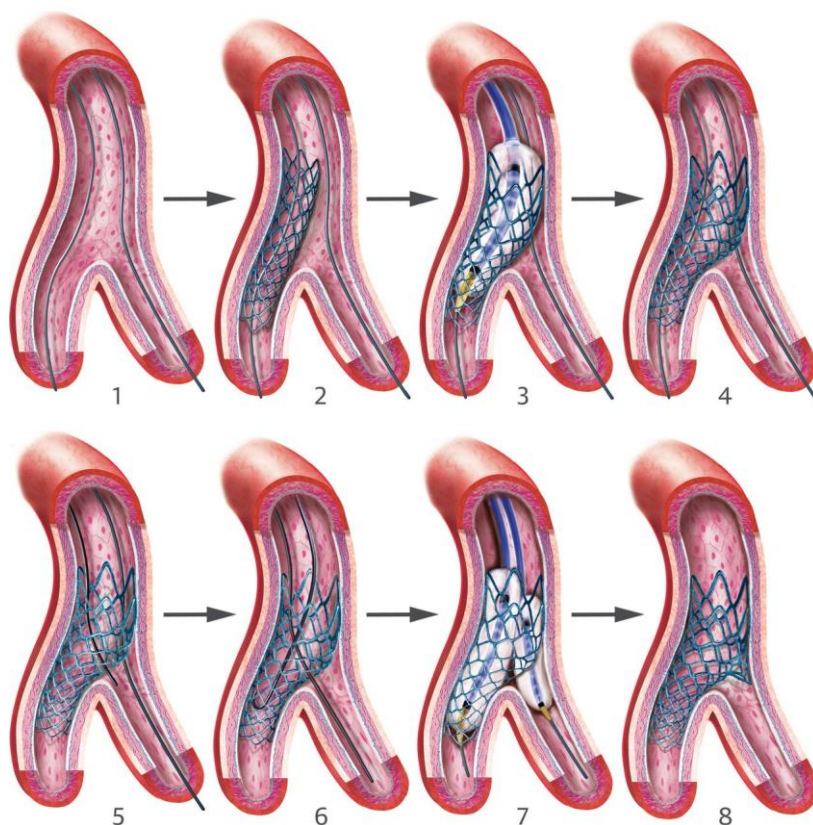


Рис.11. Схематическая пошаговая техника Provisional Т-стентирования. (1) проведение проводников в главную и боковую ветви. (2) стентирование главной ветви с перекрытием устья боковой ветви. (3,4) при необходимости проксимальная оптимизация стента баллонным катетером меньшей длины. (5,6) рекроссинг проводников для последующей катетеризации боковой ветви. (7) катетеризация боковой ветви для постдилатации. (8) финальная ангиограмма для исключения остаточных стенозов и диссекция в главной и боковой ветвях.

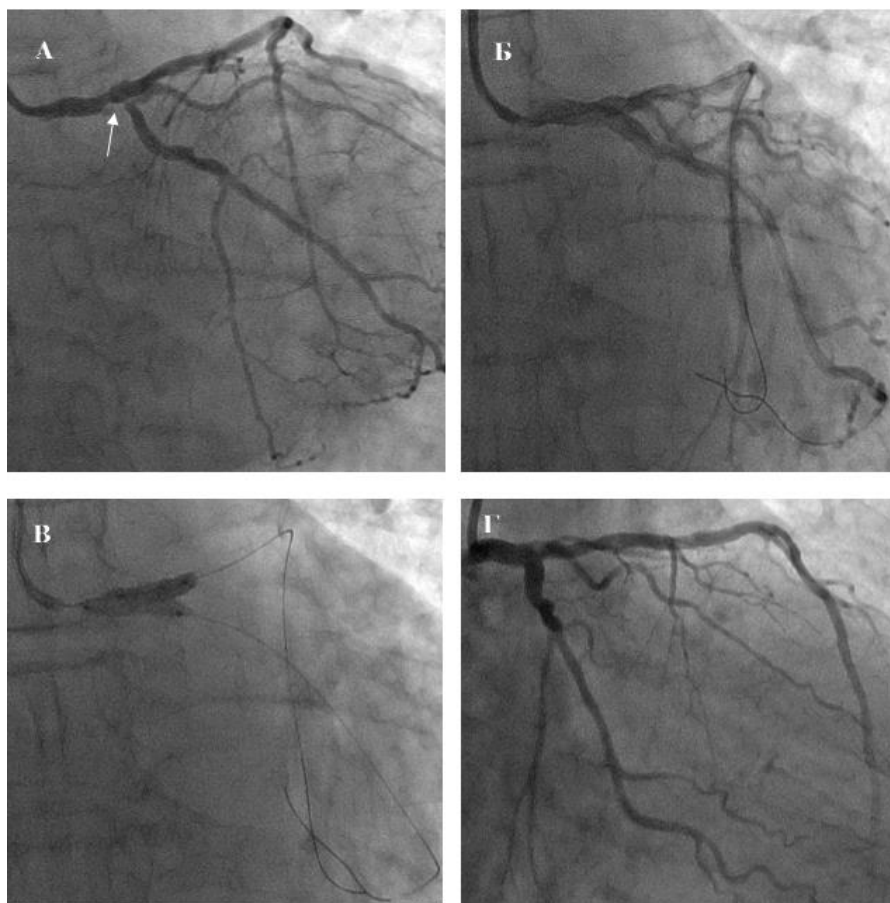


Рис. 12. Техника Provisional Т-стентирования. А) На коронарограмме отмечается бифуркационный стеноз СтЛКА (указано стрелкой) по Medina 1:0:1. Б) Коронарные проводники проведены в дистальные отделы ПНА и ОА и выполнено прямое стентирование из СтЛКА в ОА с перекрытием устьям ПНА. В) Выполнен рекроссинг проводников и ксисинг-постдилатация. Г) На финальной коронарограмме не отмечаются остаточные стенозы и диссекции.

## Клинические примеры

### Клинический пример 1.

Пациент С. мужчина 55 лет. Поступил в клинику с жалобами на давящую загрудинную боль при физической нагрузке. Стенокардия напряжения II функционального класса. Ангиографически определяется бифуркационный стеноз СтЛКА по классификации Medina 1:0:0 (рис. 13). В устье левой коронарной артерии

установлен проводниковый катетер JL 3.5. Коронарные проводники проведены в дистальные отделы ПНА и ОА. Выполнено стентирование СтЛКА с переходом в ПНА и перекрытием устья ОА стентом Xience Prime 4x23 мм давлением 14 атм. Далее выполнен рекроссинг проводников с последующей кининг-постдилатацией баллонными катетерами 3x15 мм (в ПНА) и 3x15 мм (в ОА) давлениями 10 атм. При контрольном контрастировании отмечается хороший ангиографический результат без остаточных диссекций и стенозов. Через 3 месяца при ОКТ-анализе стентированного сегмента отмечается хорошее прилегание стент стентов с хорошим неоинтимальным покрытием.

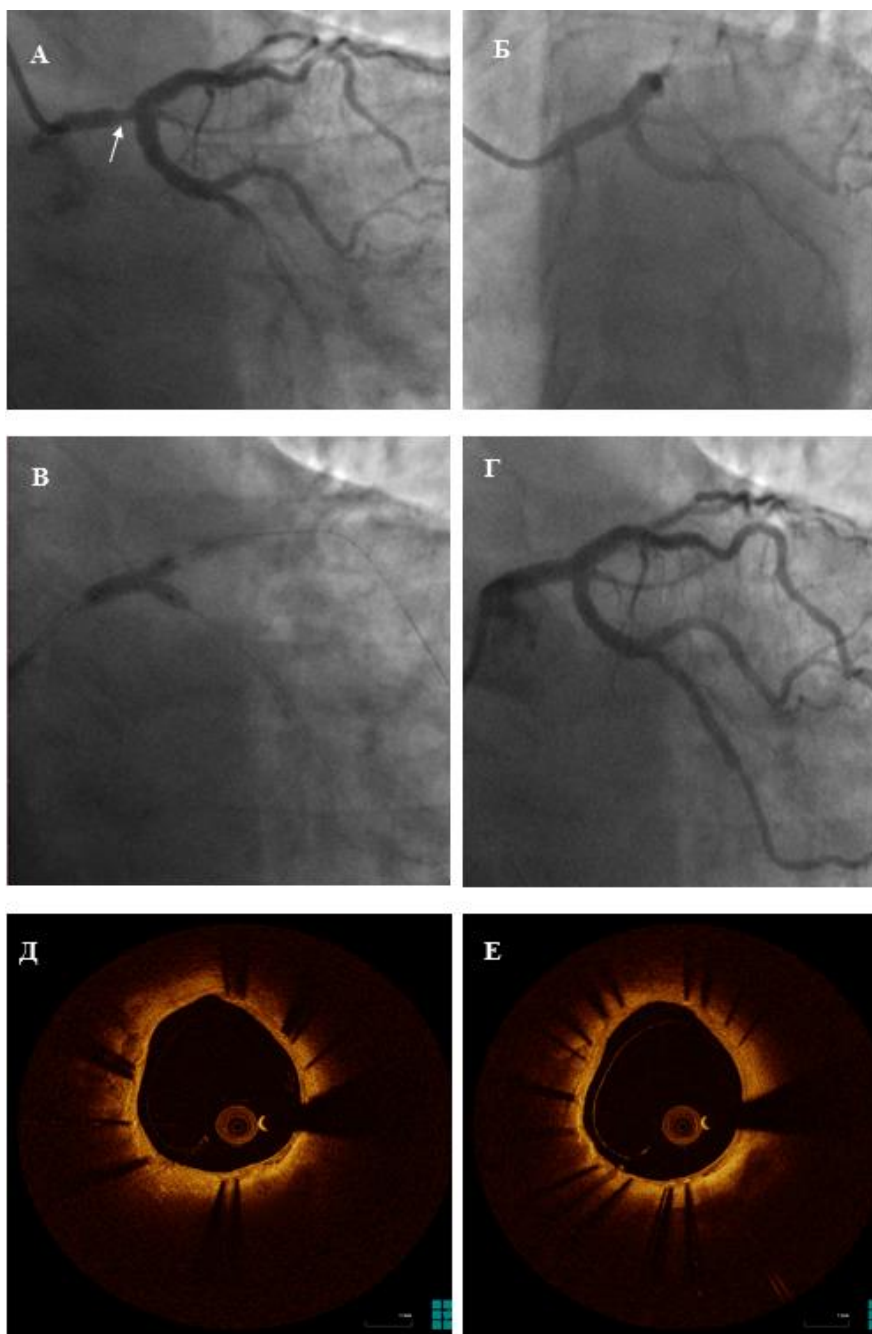


Рис. 13. А) стеноз СтЛКА 70% (Medina 1:0:0). Б) Выполнено прямое стентирование стентом Xience Prime 4x23 мм из СтЛКА в ПНА. В) Киссинг-постдилатация баллонными катетерами 3x15 мм (в ПНА) и 3x15 мм (в ОА). Г) Хороший финальный ангиографический результат. Д,Е) На ОКТ-анализе стентированного сегменте через 3 месяца отмечается хорошее покрытие неоинтимой и прилегание страт стентов.



### Клинический пример 2.

Пациент П. мужчина 67 лет. Поступил в клинику с жалобами на выраженную загрудинную боль при незначительной физической нагрузке. Стенокардия напряжения III функционального класса. В 54 года перенес АКШ. Ангиографически определяется бифуркационный стеноз СтЛКА по классификации Medina 1:0:0 (рис. 14). Выполнено Provisional T-стентирование СтЛКА стентом Synergy 4x16 мм. При контрольной коронарограмме отмечается хороший ангиографический результат. Кровоток по ПНА и ОА TIMI III. Через 3 месяца на ОКТ отмечаются участки с хорошим прилеганием страт стентов, с участками мальпозированных и непокрытых страт.

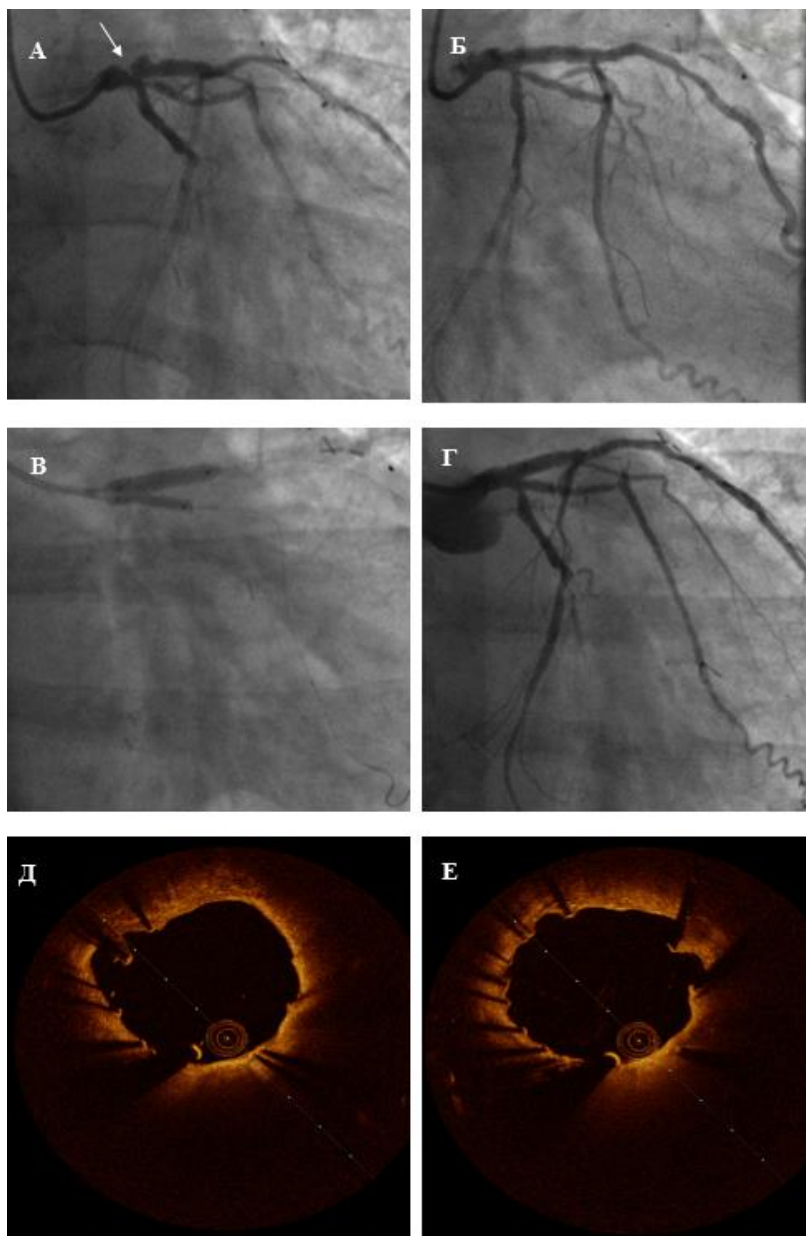


Рис.14. А) Ангиографически отмечается стеноз СтЛКА 75-80% (Medina 1:0:0). Б) Проводники проведены в ПНА и ОА и выполнено прямое стентирование СтЛКА с выходом в ПНА стентом Synergy 4x16 мм. В) Финальная кинизация-постдилатация. Г) Хороший ангиографический результат. Д,Е) ОКТ-анализ через 3 месяца: участки хорошо прилежащих и покрытых страт чередуются с участками мальпозированных и непокрытых страт.

## 2.6 Методы статистического анализа

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. 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).

## Резюме

Таким образом, для выполнения поставленной цели были оценены клиничко-ангиографические характеристики 50 пациентов с бифуркационными поражениями СтЛКА. Далее пациенты были рандомизированы в две группы в

зависимости от имплантируемого стента: группа с имплантацией коронарного стента Xience (Abbott vascular) и Synergy (Boston Scientific). Для оценки и последующего сравнения неоинтимального заживления, через 3 месяца всем пациентам был выполнен ОКТ-анализ стентированного сегмента с расчетом шкалы неоинтимального заживления. Полученные данные обработаны статистическими методами исследования.

## Глава 3

### Результаты исследования

#### 3.1 Первичная конечная точка и часть вторичных конечных точек

Через 3 месяца 50 целевых поражений были изучены посредством ОКТ (табл. 8). 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;  $p=0,12$  (рис.15).

**Таблица 8.** ОКТ-анализ групп исследования

Критерий	Общее N=50	Xience N=25	Synergy N=25	P
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±13,2	86,1±11,8	80,5±14,3	0,238
Количество страт в стенке	176,3±74,1	177,2±71,25	175,2±79,55	0,94
<b>ШНЗ %</b>	<b>30,5±17,2</b>	<b>25,6±12,3</b>	<b>32,5±20,3</b>	<b>0,118</b>
Процент мальаппозированных и непокрытых страт	4,9±4	4,9±3,8	5,1±4,5	0,92
Процент непокрытых страт	8,1±6,2	6,3±3,86	9,9±7,8	0,098
Процент мальаппозированных страт	0,3±0,5	0,28±0,54	0,37±0,5	0,628

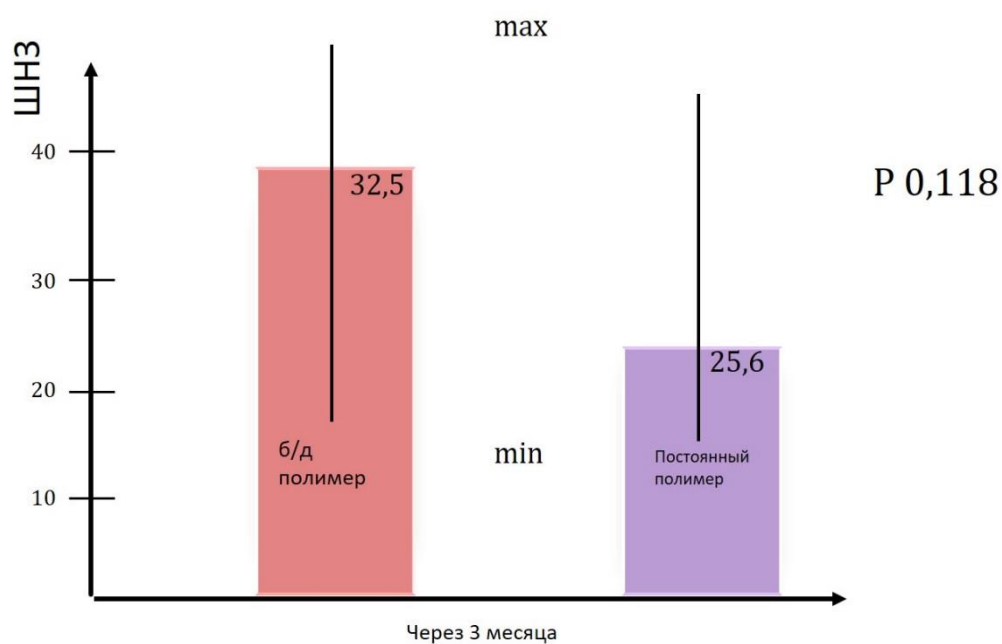


Рис. 15. Показатели шкалы неинтимального заживления через 3 месяца в обеих группах

В целом, было выполнено 50 процедур стентирования ствола левой коронарной артерии. Сравнительная характеристика процедур ЧКВ в зависимости от имплантируемого стента показана в таблице 9. 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 преддилатация (52% против 32% случаях, соответственно), однако разница в группах была статистически не значима ( $p=0,25$ ).

**Таблица 9.** Характеристика процедуры в обеих группах

<b>Критерий</b>	<b>Общее N=50</b>	<b>Xience</b>	<b>Synergy</b>	<b>P</b>
Давление имплантации стента, атм	$13,6 \pm 3,2$	$13,6 \pm 3,4$	$13,6 \pm 3$	0,98
Длина стента, мм	$17,8 \pm 6,7$	$18,81 \pm 7,4$	$16,8 \pm 5,9$	0,41
Диаметр стента, мм	$3,9 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,1$	$3,9 \pm 0,2$	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. 10).

**Таблица 10.** 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

### Клинический пример 3

Пациент К. мужчина 84 лет. Поступил в клинику с диагнозом прогрессирующая стенокардия напряжения и жалобами на приступы боли за грудиной давящего характера, возникающие при обычной физической нагрузке, купирующиеся приемом нитратов. Анамнез артериальной гипертензии с 2012 года с максимальным повышением АД до 220 мм рт ст. Адаптирован на фоне терапии к АД 130/68 мм рт. ст. Клиника стенокардии напряжения около 2-х месяцев с постепенным прогрессированием. ОИМ отрицает. По данным ЭхоКГ нарушений локальной сократимости ЛЖ не выявлено; ФВ = 56%. Тропонины отрицательные. Ангиографически определяется бифуркационный стеноз СтЛКА 80% по классификации Medina 1:0:1 (рис. 16). Через установленный интродьюсер 6Fr в устье левой коронарной артерии установлен проводниковый катетер. Коронарные проводники проведены в дистальные отделы ПНА и ОА. Выполнено прямое стентирование СтЛКА с выходом в ОА с перекрытием устья ПНА стентом Synergy 4.0\*24 мм, давлением 10 атм. Второй коронарный проводник проведен через ячейку стента в ПНА. Выполнена "Киссинг"-дилатация баллонными катетерами 4.0x15мм в ПНА и 3.0x15мм в ОА, давлением 12атм. При контрольном контрастировании отмечается хороший ангиографический результат. Ранний послеоперационный

период протекал без осложнений. Через 3 месяца при ОКТ-анализе стентированного сегмента отмечается хорошее прилегание страт стентов с неоинтимальным покрытием.

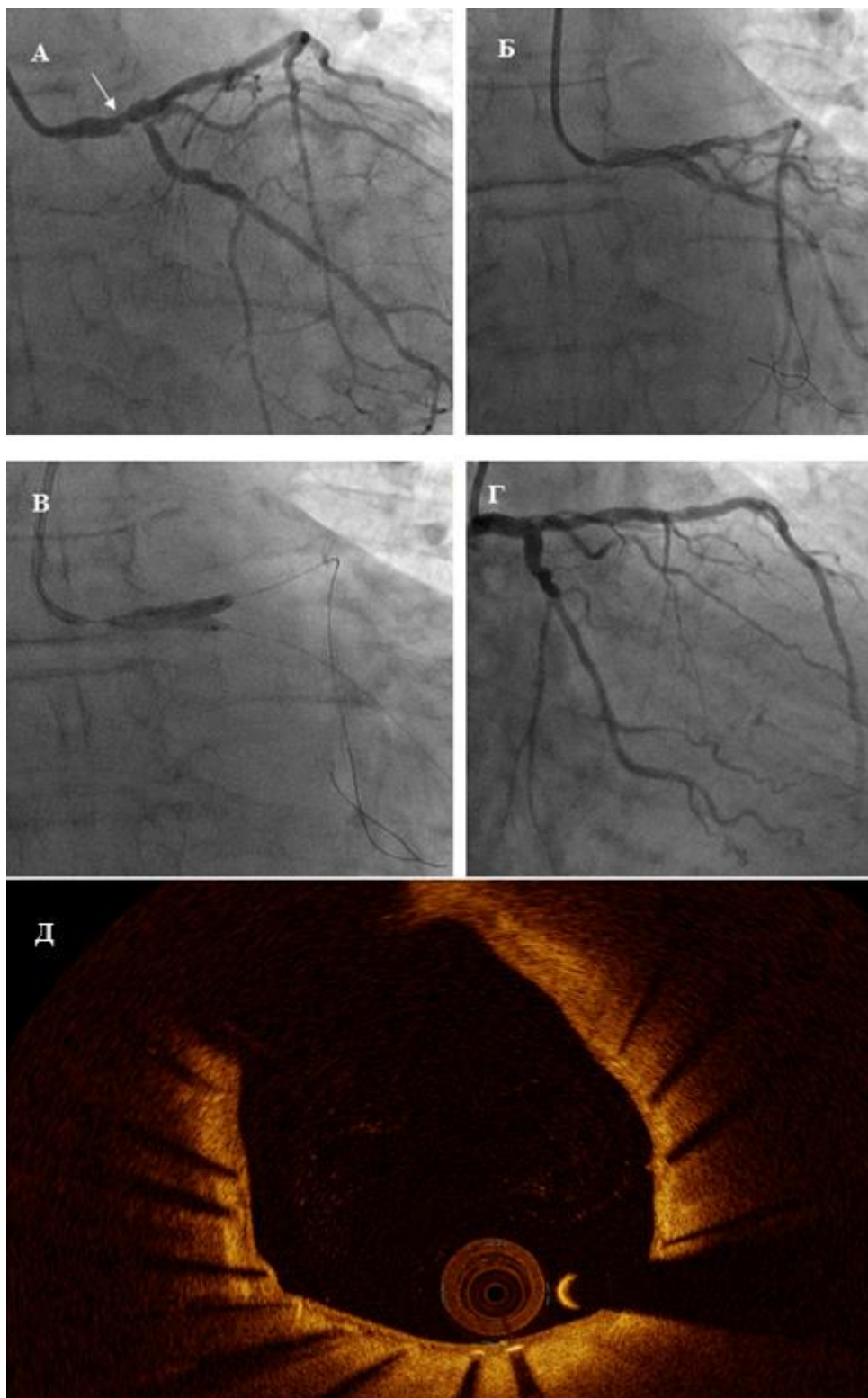


Рис.16. А) Ангиографически отмечается стеноз СтЛКА 80% (Medina 1:0:1). Б) Проводники проведены в ПНА и ОА и выполнено прямое стентирование СтЛКА с

выходом в ОА стентом Synergy 4x24 мм. В) Финальная катетеризация-постдилатация. Г) Хороший ангиографический результат. Д) ОКТ-анализ через 3 месяца: наблюдается эндотелизация стента.

## Резюме

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.

## Глава 4

### 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. 11). 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 (MACE) – 4 % и 8%, соответственно. За период наблюдения не было зафиксировано летальных исходов.

**Таблица 11.** 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

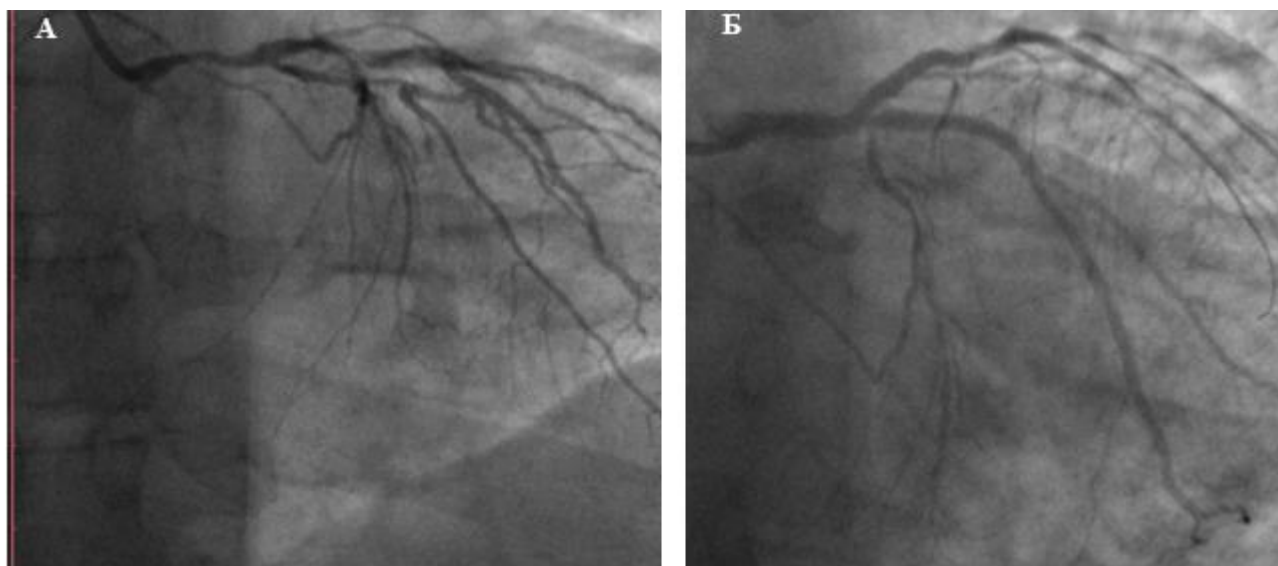
#### **Клинический пример 4.**

Пациент Г. мужчина 63 лет. Поступил в клинику с диагнозом стабильная стенокардия напряжения III ФК. При поступлении предъявлял жалобы на жгучие боли за грудиной, возникающие при незначительных нагрузках (ходьбе до 50 метров), купирующиеся в покое и приеме нитратов. Одышка при ходьбе до 200-

300 метров. Повышение АД в течение многих лет, максимально до 200/100 мм рт.ст. На фоне регулярного приема гипотензивных препаратов адаптирован к 120/80 мм рт.ст.

С 2011 г. стали беспокоить жгучие боли при умеренных нагрузках, купировались в покое и приемом нитратов. 30.05.2011 г. выполнена операция ЧТКА со стентированием ПКА. После операции отметил улучшение самочувствия: боли за грудиной при нагрузках возникали реже, уменьшилась потребность в нитратах.

За последние 3 месяца отметил ухудшение состояния: боли за грудиной стали возникать при минимальных нагрузках, часто ночью в покое. По данным коронарографии (рис 17): Правый тип. Стеноз СтЛКА 80%, диффузное поражение п/3 ПНА со стенозом до 80%, стеноз ПрА 90%, стент в ПКА без рестеноза, стеноз д/3 ПКА 55%. По данным количественного анализа коронарограммы (QCA): референсные диаметры СтЛКА, ПНА и ОА составили 3.4 мм, 2.2 мм и 2.3 мм, а минимальные диаметры сосудов 1.7мм, 0.7мм и 2 мм, соответственно. Проведена операция ЧТКА со стентированием СтЛКА с выходом в ПНА стентом Xience 3x23 мм с хорошим ангиографическим результатом. Одномоментно выполнено стентирование ПНА и ПрА. Послеоперационный период протекал без особенностей. В послеоперационном периоде отмечал улучшение симптоматики: боли за грудиной стали возникать реже, при интенсивной физической нагрузке, реже принимал нитраты. Через 3 месяца по данным ОКТ стентированного сегмента СтЛКА отмечается хорошее прилегание страт стента. По данным количественного анализа коронарограммы (QCA): минимальные диаметры СтЛКА, ПНА и ОА составили 2.7мм, 2.4 мм и 2 мм, соответственно. На контрольной коронарограмме стентированные сегменты без рестеноза. Через 12 месяцев посредством телефонного звонка осуществлялся клинический follow-up в отдаленном периоде. Неблагоприятных событий за данный период не отмечалось.



**Рис.17** А) Ангиографически отмечается стеноз СтЛКА 80% (Medina 1:0:0). Б) Финальный результат.

### Резюме

Таким образом, 50 пациентам с бифуркационным поражением СтЛКА были имплантированы стенты с разным типом полимера – постоянным (Xience) и биodeградируемым (Synergy). Непосредственный процедурный успех, определенный как ангиографический успех без возникновения больших сердечно-сосудистых осложнений, составил 100%. Через 3 месяца все пациенты были повторно госпитализированы для выполнения коронарографии и ОКТ стентированного сегмента. Поздняя потеря просвета по данным количественного анализа коронарных артерий (QCA) статистически не различалась в исследуемых группах. Средний показатель неоинтимального заживления для всей выборки составил  $30,5 \pm 17,2$  и статистически не различался в группах с постоянным и биodeградируемым полимерами ( $25,6 \pm 12,3$  против  $32,5 \pm 20,3$ , соответственно;  $p=0,12$ ). Период наблюдения составил в среднем 112 месяца. Смерти, нарушений мозгового кровообращения, больших кровотечений за данный период наблюдения не были зафиксированы. Было зафиксировано 2 случая рестеноза, по одному в каждой группе, которые потребовали повторной реваскуляризации. 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 (MACE) – 4 % и 8%, соответственно.

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

## Глава 5

### Обсуждение результатов исследования

В настоящем исследовании проведена сравнительная оценка результатов неоинтимального заживления стентов с постоянным и биodeградируемым полимерами. По результатам исследования установлено, что: 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 биodeградируемого полимера; 2) процент непокрытых неоинтимой 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 QCA (quantative coronary analysis) 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 составляет 4 % (Xience) и 8 % (Synergy), что может свидетельствовать о безопасности имплантации исследуемых стентов.

В нашем исследовании через 3 месяца после имплантации стентов мы не обнаружили статистически значимых различий по данным ОКТ-анализа между группами Xience и Synergy. Оба эверолимус-выделяющих стента имеют положительные характеристики профиля заживления. По истечении срока наблюдения показатели неоинтимального заживления (первичная конечная точка) составили  $25,6 \pm 12,3$  в группе Xience и  $32,5 \pm 20,3$  в группе Synergy ( $p=0,12$ ), при

среднем значении покрытых страт  $83,4 \pm 13,2\%$ . Также в данных группах отмечаются низкие показатели мальпозированных ( $0,28 \pm 0,54\%$  и  $0,37 \pm 0,5\%$ ) и непокрытых страт ( $6,3 \pm 3,9$  и  $9,9 \pm 7,8$ ), соответственно. Следует отметить, что наши коллеги, Robert-Jan van Geuns и др. на EuroPCR 2017 представили результаты ОКТ-анализа 101 пациентов в рамках субисследования “IDEAL-LM”, где также не выявили статистически значимых различий между группами Xience и Synergy по всем исследуемым показателям.

Оптическую когерентную томографию можно рассматривать как метод внутрисосудистой визуализации коронарных артерий, обеспечивающий новый подход к наблюдению за пациентами после процедур ЧКВ. Благодаря высокому пространственному разрешению ОКТ позволяет точно измерить толщину и распределение неоинтимы [50]. Кроме того, ОКТ позволяет оценивать покрытие тканью каждой страты стента [155]. Хотя клиническое значение ОКТ-анализа остается неясной, неоинтимальное покрытие и мальаппозиция страт, по-видимому, являются значимыми факторами риска тромбоза стента [156]. Так, в исследовании Finn AV и др. [157], по данным аутопсий при многофакторном анализе было обнаружено, что присутствие 30% непокрытых страт ассоциировано с увеличением риска тромбоза стента в 9 раз. Кроме того, при наличии тромбоза была обнаружена более высокая частота мальпозиции, чем при отсутствии тромба (29% против 6%;  $p=0,02$ ).

К сожалению, отсутствуют крупные многоцентровые исследования, касающиеся стентирования СтЛКА с ОКТ контролем. В то же время имеются крупные, рандомизированные исследования, демонстрирующие результаты профилей заживления стентов разных поколений. Внедрение стентов с лекарственным покрытием улучшило клинические результаты по сравнению с использованием непокрытых стентов, уменьшая неоинтимальную гиперплазию и частоту реваскуляризации целевой артерии [158,159]. Данные ОКТ-анализа групп исследования “RESOLUTE ALL comers” через 13 месяцев после имплантации количество непокрытых страт в группе зотаролимус-выделяющего и эверолимус-

выделяющего стентов составило 7,4 и 5,8% ( $p=0,378$ ), а количество не прилежащих страт– 1,8% и 1,4% ( $p=0,569$ ), соответственно [160].

Несмотря на то, что стенты с лекарственным покрытием заметно снизили частоту рестеноза, длительная персистенция инородного тела в коронарной артерии и продолжительное действие лекарственного покрытия препятствуют раннему заживлению сосуда, вызывают локальное воспаление стенки, и, потенциально, могут стать причиной позднего рестеноза и тромбоза [161,162]. Так, результаты мультицентрового рандомизированного исследования “TROFL II trial” продемонстрировали лучшие показатели неинтимального заживления биодеградируемого стента Absorb по сравнению с Xience у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST через 6 месяцев наблюдения (1,74 против 2,8;  $p<0,001$ ). Результаты двуцентрового рандомизированного исследования “SORT-PUT VIII OCT study”, сравнивающего показатели заживления биодеградируемых стентов Synergy и Biomatrix через 1 месяц после имплантации, не показали статистически значимых различий между группами, но отметили, что стенты Synergy продемонстрировали тенденцию к лучшему раннему покрытию стента (72,2% против 64,3%;  $p=0,09$ ) [163]. Данные об оптимальной аппозиции стента могут иметь ключевое значение для пациентов, продолжающих прием ДААТ в контексте планируемых оперативных вмешательств, риска развития кровотечения или сопутствующего нарушения ритма сердца и связанного с ним режима антикоагулянтной терапии. Все эти пациенты могут извлечь пользу от ранней отмены ДААТ в результате полной эндотелизации стента.

Внедрение стентов с лекарственным покрытием (СЛП) в клиническую практику значительно снизило показатели рестеноза и как следствие частоту повторных реваскуляризаций, но было связано с повышенным риском позднего тромбоза стента [164,165]. Среди всех предикторов тромбоза стента раннее прекращение ДААТ является наиболее важным фактором [166-168]. И хотя абсолютная частота тромбоза стента является довольно низкой, в большинстве случаев ТС манифестируют в виде острого инфаркта миокарда (ИМ) и сопровождаются

высокой летальностью. Поскольку эндотелизация страт СЛП занимает достаточно длительный период времени, являясь основной патологической детерминантой возникновения ТС по сравнению с голометаллическими стентами [169-171], долгосрочная ДААТ рекомендована большинством согласительных документов [131]. Однако длительная ДААТ связана с дозозависимым балансом между повышенным риском кровотечения и уменьшением риска ишемических событий [172-174]. Даже после публикации крупных клинических исследований, изучавших ДААТ после имплантации СЛП, вопрос об оптимальной продолжительности ДААТ остается предметом активных обсуждений.

В настоящее время вопрос сокращения режима ДААТ изучался во многих исследованиях. Так в исследование STOPDAPT было включено 1525 пациентов, у которых после имплантации стента Xience назначалась ДААТ на 3 месяца. Через 1 год не было отмечено ни одного случая тромбоза стента, а общая частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и кровотечений составила 2,8%. В данное исследование было включено только 17 пациентов с поражением СтЛКА [175]. В исследованиях OPTIMIZE [176] и RESET [177] изучалась возможность сокращения сроков ДААТ до 3 месяцев при использовании зоторалимус-выделяющих стентов. В обоих исследованиях данная стратегия была не хуже стандартной стратегии в отношении комбинированной точки, состоящей из ИМ, смертности, инсульта и больших кровотечений. В другом крупном мета-анализе, который включал 11473 пациента, сравнивалось три режима ДААТ: 3,6 и 12 месяцев. ДААТ длительностью 3 месяца ассоциировалась с более высокой частотой ИМ или ТС у пациентов с острым коронарным синдромом, при этом статистически значимой разницы у пациентов со стабильными формами ИБС не отмечалось. Так же надо отметить, что короткая ДААТ ассоциировалась с более низкой частотой больших кровотечений независимо от клинической формы ИБС [178].

В последние десятилетия возможность эндоваскулярной хирургии значительно улучшились с точки зрения технологии устройства, процедурных методов и фармакологического сопровождения. В частности, внедрение и широкое применение стентов с лекарственным покрытием (СЛП) является фундаментальной составляющей всех этих достижений.

Стенты с лекарственным покрытием отличаются между собой из поколения в поколение. Их эволюция была связана не только со снижением их профиля, улучшением доставки, но и с оптимизацией высвобождения цитостатика из полимера. В стентах третьего поколения полимер, на котором фиксируется цитостатик, нанесен на стороне стента, контактирующей со стенкой сосуда (аблюминально), и постепенно растворяется вместе с лекарством. В теории, такая особенность в строении стента должна обеспечить более раннее заживление сосуда и покрытие страт стента неоинтимой, тем самым снижая риск поздних тромботических осложнений. Применение подобных стентов изучалось при простых поражениях коронарного русла с хорошими результатами. Так, исследование SENIOR включало 1200 пациентов с высоким риском кровотечения, которые были рандомизированы на две группы: в первой пациентам имплантировали голометаллический стент, во второй - СЛП (Synergy). В обеих группах ДААТ назначалась в течении 1 месяца при стабильной форме ИБС и на 6 месяцев при ОКС. Через год частота МАССЕ была выше в группе ГМС (16% против 12% в группе СЛП, относительный риск 0,71; ДИ 0,52 – 0,94  $p=0,02$ ) [179]. При этом частота ТС составила 1% и не различалась между группами.

Пациенты со стенозами СтЛКА составляют группу высокого риска и именно при данном типе поражений многие врачи, боясь ишемических событий, предпочитают пролонгировать ДААТ. В данном исследовании изучалось применение стента третьего поколения в сочетании с ДААТ в течении 4 месяцев у пациентов с поражениями СтЛКА. При этом важно отметить, что во всех случаях имплантация стентов осуществлялась с контролем ОКТ. Через 1 год наблюдений в ни одного случая ТС не отмечалось. При этом через 3 месяца при контрольной



коронарографии в сочетании с ОКТ был выявлен высокий процент покрытых неоинтимой страт ( $83,4 \pm 13,2\%$ ) [180].

Результаты нашей работы разнятся с первоначальной гипотезой о лучшей эндотелизации коронарного стента с биodeградируемым полимером (Synergy) по сравнению с постоянным (Xience) и оба стента продемонстрировали высокий процент неоинтимального заживления и низкую частоту неблагоприятных событий. В связи с чем ДААТ в течение 4 месяцев может быть рассмотрена после стентирования СтЛКА. Это особенно важно у пациентов с высоким риском кровотечения. Однако требуются дальнейшие многоцентровые исследования с оценкой клинических результатов для окончательных выводов.

Подводя итог, можно предположить, что коронарный стент, имея аблюминальное покрытие с биodeградируемым полимером и оптимальный профиль неоинтимального заживления, может быть рекомендован при стентировании ствола левой коронарной артерии. Однако требуются дальнейшие крупные многоцентровые рандомизированные исследования с оценкой клинических результатов для окончательных выводов.

### **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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kim YH, Park DW, Ahn JM, et al. Everolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis. The PRECOMBAT-2 (premier of randomized comparison of bypass surgery versus angioplasty using sirolimus-eluting stent in patients with left main coronary artery disease) study. JACC Cardiovasc Interv 2012;5:708-17
2. Feres F, Costa RA, Abizaid A et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. JAMA. 2013 Dec 18;310(23):2510-22.
3. Lemmert ME, Oldroyd K, et al. Reduced duration of dual antiplatelet therapy using an improved drug-eluting stent for percutaneous coronary intervention of the left main artery in a real-world, all-comer population: Rationale and study design of the prospective randomized multicenter IDEAL-LM trial. Am Heart J. 2017 May;187:104-111.
4. Шевченко О.П., Мишнев О.Д. Ишемическая болезнь сердца. М.: Реафарм, 2005. - 416 с.

5. Карпов Р.С., Павлюкова Е.Н., Врублевский А.В., Чернов В.И., Усов В.Ю..  
Современные методы диагностики коронарного атеросклероза Бюллетень  
СО РАМН, №2 (120), 2006 г.. 105-117
6. Черкавская О.В. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование  
коронарных артерий в комплексной диагностике и оптимизации результатов  
эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца: Диссертация на  
соискание ученой степени кандидат медицинских наук. 2000
7. Бокерия Л. А., Алекян Б. Г., Бузиашвили Ю. И., и др. Непосредственные и  
отдаленные результаты стентирования ствола левой коронарной артерии у  
больных ишемической болезнью сердца / // Кардиология. — 2006. — Т. 46,  
№ 3. — С. 4 — 12.
8. Kalbfleisch H, Hort W. «Quantitative study on the size of coronary artery  
supplying areas postmortem.» Am Heart J 1977; 94: 183-188
9. Li M, Zheng X, Liu H, Liu Y. Recurrent syncope attributed to left main coronary  
artery severe stenosis. Case Rep Med. 2015;2015:782347.
10. Karabulut A, Cakmak M. Treatment strategies in the left main coronary artery  
disease associated with acute coronary syndromes. J Saudi Heart Assoc.  
2015;27(4):272-6.
11. Carrel A., "On the experimental surgery of the thoracic aorta and the heart" Ann  
Surg. 1910;25;83-95
12. Beck C.S. "Principles underlying the operative approach to the treatment of  
myocardial ischemia" Ann Surg. 1943;118;788-806
13. Vienberg A.M., "Development of anastomosis between coronary vessels and  
transplanted internal mammary artery" Can Med Assoc J; 1946;55;117-119
14. Favalaro R.G., Effler D.B., Groves L.K. et al, "Combined simultaneous  
procedures in the surgical treatment of the coronary artery disease" Ann Thorac  
Surg 1969;8:20-29
15. Farinha JB, Kaplan MA et al. "Disease of the left main coronary artery. Surgical  
treatment and long-term follow up in 267 patients " Am J Cardiol 1978; 42: 124-  
128

16. Reig J, Petit M. "Main trunk of the left coronary artery: anatomic study of the parameters of clinical interest" *Clin Anat* 2004; 17:6-13
17. Boucek RJ, Takeshita R, Brady AH. "Microanatomy and intramural physical forces within the coronary arteries (man)" *Anat Rec* 1965; 153: 233-241
18. Park SJ, Minz GS. "Left main stem disease" *Informa* 2006. p. 165
19. Papafaklis MI, Bourantas CV, Theodorakis PE, et al. Association of endothelial shear stress with plaque thickness in a real three-dimensional left main coronary artery bifurcation model. *Int J Cardiol.* 2007 Feb 7;115(2):276-8. Epub 2006 Jun 9.
20. Mark D.B., Hlatky M.A., Harrel F.E. Jr, et al. "Electrocardiography for predicting prognosis in CAD." *Ann Intern Med* 1987; 106:793-800
21. Weuman AE, Feigenbaum H, Dillon JC, et al. "Noninvasive visualization of the left main coronary artery by cross-sectional echocardiography." *Circulation* 1976; 54: 169-174
22. Chen CC, Monganroth J, Ogawa S, et al. "Detecting left main coronary artery disease by apical, cross-sectional echocardiography." *Circulation* 1980; 62:288-293
23. Monganroth J, Chen CC, David D, et al. "Echocardiography detection of coronary artery disease. Detection of effects of ischemia on regional myocardial wall motion and visualization of left main coronary artery disease." *Am J Cardiol* 1980;46:1178-1187
24. Ryan T, Armstrong WF, Feigenbaum H. "Prospective evaluation of the left main coronary artery using digital two-dimensional echocardiography." *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:807-812
25. Vrublevsky AV, Boshchenko AA, Karpov RS. "Diagnostic of main coronary artery stenosis and occlusions: multiplane transoesophageal Doppler echocardiographic assessment." *Eur J Echocardiogr* 2001 ;2:170-177
26. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. "ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines." *Circulation* 2002; 106:1883-1892

27. McHam SA, Marwick TH, Pashkow FJ, et al. "Delayed systolic blood pressure recovery after graded exercise: an independent correlate of angiographic coronary disease." *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1351-1357
28. Roger VL, Pellikka PA, Oh JK, et al. "Identification of multivessel coronary artery disease by exercise echocardiography." *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 109-114
29. Crouse LJ, Harbrecht JJ, Vacek JL, et al. "Exercise echocardiography as a screening test for coronary artery disease and correlation with coronary arteriography" *Am J Cardiol* 1991;67:1213-1218
30. Ho YL, Wu CC, Chao CL, et al. "Localizing individual coronary artery obstructions with the dobutamine stress echocardiography." *Cardiology* 1997; 88:197-202
31. Manning WJ, Li W, Edelman RR. "A preliminary report comparing magnetic resonance coronary angiography with conventional angiography." *N Engl J Med* 1993; 328:828-832
32. Post JC, van Rossum AC, Hofman MB, et al. "Clinical utility of two-dimensional magnetic resonance angiography in detecting coronary artery disease." *Eur Heart J* 1997; 18:426-433
33. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. "American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease." *Circulation* 2000;102:126-140
34. Georgiou D, Budoff MJ, Kaufer E, et al. "Screening patients with chest pain in the emergency department using electron beam tomography: a follow-up study." *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:105-110
35. Nieman K, Cademartiri F, Lemos PA et al. "Reliable noninvasive coronary angiography with fast submillimeter multislice spiral computed tomography." *Circulation* 2002; 106:2051-2054
36. Ferencik M. et al. Quantitative parameters of image quality in 64- slice computed tomography angiography of the coronary arteries. *Eur J Radiol.* 2006 Mar;57(3):373-379. Epub 2006 Jan 24

37. Hoffmann MH, Shi H, Schmitz BL, et al. "Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography." *JAMA* 2005;293:2471-2478
38. Davidson CJ, Fishman RF, Bonow RO. "Cardiac catheterization." In: Braunwald E, ed. *Heart Disease*. 5th edn. Saunders, Philadelphia, 1997; 177— 203
39. Bergelson BA, Tomasso CL. "Left main coronary artery stenosis: assessment, diagnosis, and therapy" *Am Heart J* 1995; 129: 350-359
40. Inzer JM, Kishel J, Kent KM, et al. "Accuracy of angiographic determination of left main coronary arterial narrowing. Angiographic-histologic correlative analysis in 28 patients" *Circulation* 1981; 1056-1054
41. Fisher LD, Judkins MP, Lesprance J et al. "Reproducibility of coronary atherosclerotic reading in the coronary artery surgery study (CASS)" *Cathet Cardiovasc Diagn* 1982; 8:565-575
42. Nissen SE, Yock P. "Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications " *Circulation* 2001; 103: 604-616
43. Hausmann D, Blessing E, Mugge A, et al. "Angiographically undetected plaque in the left main coronary artery. Findings of intravascular ultrasound imaging " *Int J Card Imaging* 1997; 13: 293-299
44. Ge J, Liu F, Gorge G, et al. "Angiographically 'silent' plaque in the left main coronary artery detected by intravascular ultrasound " *Coron Artery Dis* 1995; 6:805-810
45. Iyisoy A, Ziada K, Schoenhagen P et al. "Intravascular ultrasound evidence of ostial narrowing in nonatherosclerotic left main coronary arteries" *Am J Cardiol* 2002; 90: 773-775
46. Mintz GS "Intravascular ultrasound imaging: practical consideration" *The Paris Course of Revascularization*; Paris 2003 p. 35-61
47. Fassa AA, Wagatsuma K, Higano ST et al. "Intravascular ultrasound - guided treatment for Angiographically indeterminate left main coronary artery disease: long - term follow - up study" *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:204-211

48. Abizaid AS, Mintz GS, Abizaid A et al. "One-year follow-up after intravascular ultrasound assessment of moderate left main coronary artery disease in patients with ambiguous angiograms " J Am Coll Cardiol 1999; 34: 707-715
49. Bums WB, Hermiller JB, Kisslo K et al. "Prognostic significance of left main coronary artery disease detected by intravascular ultrasound" J Invas Cardiol 1995; 7: 119-121
50. The Clinical Atlas of Intravascular Optical Coherence Tomography (OCT) on the App Store on iTunes. Appstore (Электронный ресурс). Eds Radu M.D., Räber L., GarciaGarcia H., Serruyus P.
51. Bishop AH, Samady H. "Fractional flow reserve: critical review of an important physiologic adjunct to angiography" Am Heart J 2004; 147: 792-802
52. Lesar MA, Masden R, Jasti V. "Physiological and intravascular ultrasound assessment of an ambiguous left main coronary stenosis" Catheter Cardivasc Interv 2004; 62:547-552
53. Jiminez-Navarro M, Hernandez-Garcia JM, Alonso-Briaes JH, et al. "Should we treat patients with moderately severe stenosis of left main coronary artery and negative FFR results?" J Invasive Cardiol 2004; 16:398-400
54. Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V, et al. "Correlation between FFR and intravascular ultrasound in patients with ambiguous left main coronary artery stenosis " Circulation 2004; 110:2831-2836
55. Lim JS, Proudftt W, Sone M. "Left main coronary arterial obstruction; long term follow-up of 141 nonsurgical cases" Am J Cariol 1975; 36:131-135
56. DeMots H, Rosch J, McAnulty JH, et al. "Left main coronary artery disease" Cardiovasc Clin 1977; 8: 201-211
57. Conley MJ, Ely RL, Kisslo J, et al. "The prognostic spectrum of left main stenosis" Circulation 1978; 57: 947-952
58. Edmond M, Mock MB, Devis KB, et al. "Long - term survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. Circulation 1994; 90:2645-2657



59. Cohen MV, Cohn PF, Herman MV, Gorlin R. "Diagnosis and prognosis of main left coronary artery obstruction." *Circulation* 1972; 45 (Suppl 1): 57-65
60. ObermanA, Harrell RR, Rassel RO Jr., et al. "Surgical versus medical treatment in disease of the left main coronary artery" *Lancet* 1976; 2: 591-594
61. Talano JV, Scanlon PJ, Meadows WR, et al. " Influence of surgery on survival in 145 patients with left main coronary artery disease" *Circulation* 1975; 52 (Suppl): 105-111
62. McConahay DR, Killen DA, McCallister BD, et al. "Coronary artery bypass surgery for left main coronary artery disease" *Am J Cardiol* 1976; 37: 885-889
63. Takaro T, Hultgren NH, LiptonMJ, et al. " The VA cooperative randomized study of surgery for coronary artery occlusive disease: II subgroup with significant left main lessions" *Circulation* 1976;54 (Suppl 3) 107-117
64. European Coronary Surgery Study Group. "Prospective randomized study of coronary artery bypass in stable angina pectoris. Second interim report by the European Coronary Surgery Study Group" *Lancet* 1980; 2: 491-495
65. Chaitman BR, Fisher LD, Bourassa MG, et al. "Effect of coronary bypass surgery on survival patterns in subsets of patients with left main coronary artery disease. Report of Collaborative Study in Coronary Artery Surgery (CASS)" *Am J Cardiol* 1981; 48: 765-777
66. Joseph P. Ornato, Richard L. Page, Barbara Riegel et al." A Report of the American College of ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention" *Circulation* 2006;113; 156-175
67. Ellis SG, Hill CM, Lytle BW "Spectrum of surgical risk for left main coronary stenosis: benchmark for potentially competing percutaneus therapies" *Am Heart J* 1998; 135:335-338
68. d'Allones FR, Corbineau H, Breton H, et al. "Isolated left main coronary artery stenosis: long term follow up in 106 patients after surgery" *Heart* 2002; 87: 544-548
69. Rodriguez A., Bernardi V., Navia J., Baldi J., Grinfeld L., Martinez J., Vogel D., Grinfeld R., Delacasa A., Garrido M., Oliveri R., Mele E., Palacios I., O'Neill W.

- Argentine randomized study: coronary angioplasty stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II): 30- day and one-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:51-58.
70. Colombo A, Moses JW, Morice MC, et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation* 2004; 109:1244 -1249.
  71. Erglis A, Narbutė I, Kumsars I, et al. A randomized comparison of paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents for treatment of unprotected left main coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:491–497.
  72. Tamburino C, Di Salvo ME, Capodanno D, et al. Comparison of drug-eluting stents and bare-metal stents for the treatment of unprotected left main coronary artery disease in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2009;103:187–193
  73. Palmerini T, Marzocchi A, Tamburino C, et al. Two-year clinical outcome with drug-eluting stents versus bare-metal stents in a real-world registry of unprotected left main coronary artery stenosis from the Italian Society of Invasive Cardiology. *Am J Cardiol*. 2008;102:1463–1468
  74. Ramadan R, Boden WE, Kinlay S. Management of Left Main Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(7):e008151. Published 2018 Mar 31.
  75. Lee PH, Kwon O, Ahn JM, et al. Safety and Effectiveness of Second-Generation Drug-Eluting Stents in Patients With Left Main Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Feb 27;71(8):832-841.
  76. Benedetto U, Taggart DP, Sousa-Uva M, et al. New-generation stents compared with coronary bypass surgery for unprotected left main disease: A word of caution. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 May;155(5):2013-2019.e16.
  77. Gruentzig AR. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. *Lancet* 1978;i:263
  78. Parisi A.F., Folland E.D., Hartigan P. "A comparison of angioplasty with medical Therapy in the treatment of single-vessel coronary disease. Veteran Affairs ACME investigators" *N Engl. J. Med*. 1992;326:10-16.

79. Hartigan PM, Giacomini JC, Folland ED et al. Two- to three-year follow-up of patients with single-vessel coronary artery disease randomized to PTCA or medical therapy (results of VA cooperative study). *Am J Cardiol* 1998; 82: 1445-1450
80. Ellis SG, Fisher L, Dushman-Ellis S, et al. Comparison of coronary angioplasty with medical treatment for single- and double-vessel coronary disease with left anterior descending coronary involvement: Long-term outcome based on an Emory-CASS registry study. *Am Heart J*. 1989;118:208–20.
81. Goy J.J., Eeckhout E., Burnand B. Et al. "Coronary angioplasty versus left internal mammary artery grafting for isolated proximal left anterior descending artery stenosis" *Lancet*. 1994;343:1449-1453
82. King S.B. Ill, Lembo N.J., Weintraub W.S. "A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST)" *N Engl. J. Med*. 1994;331:1044-1050.
83. Hamm C.W., Reimers J., Ischinger T. et al. "A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI)" *N Engl. J. Med*. 1994;331:1037-1043
84. Rodriguez A., Boullon F., Perez-Balino N. et al "Argentine randomized trial of percutaneous transluminal coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in multivessel disease (ERACI) in-hospital results and I-year follow-up. ERACI Group." *JACC* 1993;22:1060-1067.
85. The BAR! protocol. Protocol for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. *Circulation* 1991;84(suppl V). V-1-27
86. Mark DB, Lam LC, Lee KL, et al. Effects of coronary angioplasty, coronary bypass surgery, and medical therapy on employment in patients with coronary artery disease. A prospective comparison study. *Ann Intern Med*. 1994 Jan 15;120(2):111-7.
87. The Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization (BAR!) Investigators, Five-year clinical and functional outcome comparing bypass surgery

- and angioplasty in patients with multivessel coronary disease: a multicenter randomized trial. *JAMA* 1997; 277:715-721
88. Jones R.H., Kesler K., Phillips H.R., Mark D.B., Smith P.K., Nelson C.L., Newman M.F., Reves J.G., Anderson R.W., Califf R.M. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1013-1025
  89. O'Keefe JH, Harztler GO, Rutherford BD, et al. Left main coronary angioplasty: early and late results of 127 acute and elective procedures. *Am J Cardiol* 1989; 64:144-147
  90. Kosuga K, Tamai H, Ueda K, et al. "Initial and long-term results of angioplasty in unprotected left main artery" *Am J Cardiol* 1999; 83: 32-37
  91. Puel J, Joffe F, Rousseau H, et al. "Endoprothesis coronariennes autoexpansives dans le prevetion des restenses après angioplastie transluminale" *Arch Mal Coeur* 1987; 8: 1311-1312
  92. Fishman DL, Leon MB, Baim DS, et al. "STRESS trial. A randomized comparison of coronary stent placement and ballon angioplasty in the tratmrnt of coronary artery disease" *N Engl J Med* 1994; 331:496-501
  93. Garcia E, Serruys PW, Dawkins K, et al. "BENESTENT II Trial- final results of visit II & III: a 7 month follow-up." *Eur Heart J* 1997; 18 (suppl): 350
  94. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:e44–e122.
  95. King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation*. 2008 Jan 15;117(2):261-95. Epub 2007 Dec 13.

96. Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson, et al. ESC Scientific Document Group; 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, European Heart Journal,ehy394
97. Ellis SG, Tamai H, Nobuyoshi M, et al. "Contemporary percutaneous treatment of unprotected left main stenosis: initial results from multicenter registry analysis 1994-1996" *Circulation* 1997; 96: 3867-3872
98. Tan WA., Tamai H, Park S J, et al. "Long-Term Clinical Outcomes After Unprotected Left Main Trunk Percutaneous Revascularization in 279 Patients" *Circulation*. 2001;104:1609-1614
99. Silvestri M, Barragan P, Sainsous J, et al. "Unprotected left main coronary artery stenting: immediate and medium-term outcomes of 140 elective procedures." *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1543-1550
100. Brigouri C, Sarais C, Pagnotta P, Airolidi F, et al. Elective versus provisional pumping in high-risk percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J*. 2003 Apr; 145(4):700-707
101. Silvestri M, Lefevre T, Labrunie P, Khalife K, Bayet G, Morice MC, Bedossa M, Chmait A. on behalf of the FLM registry investigators. The French registry of left main coronary artery treatment: Preliminary results. *J Am Coll Cardiol (suppl)* 2003;41:45A
102. Nishikawa H, Nakajima K, Tamai H, et al. "ULTRA experiences." Presented at the Complex Catheter Technique 2002 Meeting, Kobe, Japan
103. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. "ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task force on Practice Guidelines" *Circulation* 2004; 110 (14): e 340-437
104. Park SJ, Hong MK, Lee CW, et al. "Elective stenting of unprotected left main coronary artery stenosis: effect of debulking before stenting and intravascular ultrasound guidance" *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1054-1060

105. Ehara M, Kato O, Ito S, et al. "Long term prognosis of percutaneous intervention for the left main coronary artery: how to achieve an outcome as reliable as bypass surgery" *Am J Cardiol* 2004; 94 (suppl 6A):3E
106. Lefevre T. "Left main stenting" Presented at the Complex Catheter Technique 2002 Meeting, Kobe, Japan
107. Moses et al. Rapamycin (sirolimus) eluting stent for prevention of in-stent restenosis. SIRIUS . *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-1323.][Morice et al. Rapamycin (sirolimus) eluting stent for prevention of in-stent restenosis. RAVEL. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-1780
108. Fajadet J, Morice MC, Bode C, et al. "Maintenance of long-term clinical benefit with SES. Three-year result of the RAVEL study" *Circulation* 2005; 111:1040-1044
109. Park SJ, Kim YH, Lee BK, et al. " Sirolimus-eluting stent implantation for the left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation" *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 351-356
110. Valgimigli M, van Mieghem CA, Ong AT, et al. "Short- and long- term clinical outcome after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of the left main coronary artery disease: insight from the Rapamicin-Eluting and Taxus Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital registries (RESEARCH and T-RESEARCH)" *Circulation* 2005; 111:1383-1389
111. de Lezo JS, Medina A, Pan M, et al. "Rapamicin-eluting stents for the treatment of unprotected left main coronary disease" *Am Heart J* 2004; 148 481-485
112. Gershlik A, Guagliumi G, Guyon P, et al. "Sirolimus-eluting stent and unprotected left main stenosis: the multicenter e-CYPHER registry" *Heart* 2005; 91: A5-i72
113. Chieffo A, Stankovic G, Bonizzoni E, et al. "Early and mid-term results of drug -eluting stent implantation in unprotected left main" *Circulation* 2005; 111:791-795

114. Valgimini M, Malagutti P, Aoki J, et al. " Sirolimus - versus paclitaxel - eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease " JIM SYLLABUS 2006; 200-221
115. Buszman PE, Buszman PP, et al. Left Main Stenting in Comparison With Surgical Revascularization: 10-Year Outcomes of the (Left Main Coronary Artery Stenting) LE MANS Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2016 Feb 22;9(4):318-327.
116. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med. 2009 Mar 5;360(10):961-72.
117. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. Lancet. 2013 Feb 23;381(9867):629-38.
118. Seung-Jung Park, M.D., Young-Hak Kim, M.D., Duk-Woo Park, M.D., et al. Randomized Trial of Stents versus Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2011; 364:1718-1727
119. Ahn JM, Roh JH, Kim YH, et al. Randomized Trial of Stents Versus Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease: 5-Year Outcomes of the PRECOMBAT Study. J Am Coll Cardiol. 2015 May 26;65(20):2198-206.
120. Gregg W. Stone, M.D., Joseph F. Sabik, M.D., Patrick W. Serruys, M.D., et al. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2016; 375:2223-2235
121. Park DW, Seung KB, Kim YH, et al. Long-term safety and efficacy of stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 5-year results from the MAIN-COMPARE (Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty Versus Surgical Revascularization) registry. J Am Coll Cardiol. 2010 Jul 6;56(2):117-24.
122. Chieffo A, Meliga E, Latib A, et al. Drug-eluting stent for left main coronary artery disease. The DELTA registry: a multicenter registry evaluating percutaneous

- coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for left main treatment. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012 Jul;5(7):718-27.
123. Alam M, Huang HD, Shahzad SA, et al. Percutaneous coronary intervention vs. coronary artery bypass graft surgery for unprotected left main coronary artery disease in the drug-eluting stents era--an aggregate data meta-analysis of 11,148 patients. *Circ J.* 2013;77(2):372-82.
  124. Sardar P, Giri J, Elmariah S, et al. Meta-Analysis of Drug-Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Grafting in Unprotected Left Main Coronary Narrowing. *Am J Cardiol.* 2017 Jun 1;119(11):1746-1752.
  125. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu ME, et al. Left main coronary artery stenosis: a meta-analysis of drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013 Dec;6(12):1219-30.
  126. Cassese S, Kufner S, Xhepa E, et al. Three-year efficacy and safety of new-versus early-generation drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease insights from the ISAR-LEFT MAIN and ISAR-LEFT MAIN 2 trials. *Clin Res Cardiol.* 2016 Jul;105(7):575-84.
  127. Julinda Mehilli, Adnan Kastrati, Robert A. Byrne MB, et al. Paclitaxel- Versus Sirolimus-Eluting Stents for Unprotected Left Main Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology.* Volume 53, Issue 19, 12 May 2009, Pages 1760-1768
  128. Meliga E, Garcia-Garcia HM, Valgimigli M, et al. Longest available clinical outcomes after drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease: the DELFT (Drug Eluting stent for LeFT main) Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jun 10;51(23):2212-9.
  129. Serruys P., AT O., Piek J.J., et al. A randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: the SPIRIT first trial. *Euro. Intervention,* 2005,1,58-65.
  130. De Caterina AR, Cuculi F, Banning AP., et al. Incidence, predictors and management of left main coronary artery stent restenosis: a comprehensive review in the era of drug-eluting stents. *EuroIntervention.* 2013 Mar;8(11):1326-34.



131. Marco Valgimigli, Héctor Bueno, Robert A Byrne, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 3, 14 January 2018, Pages 213–260
132. Migliorini A, Valenti R, Marcucci R, et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term clinical outcome after drug-eluting stenting for unprotected left main coronary disease. *Circulation*. 2009 Dec 1;120(22):2214-21.
133. Mathias DW, Fishman-Mooney J, Lange HW, et al. "Frequency of success and complication of coronary angioplasty of a stenosis at the ostium of a branch vessel" *Am J Cardiol* 1991; 67: 491-495
134. Suwadi JA, Berger PB, Rihal CS, et al. "Immediate and long - term outcome of intracoronary stent implantation of the true bifurcation lesion" *J Am Cardiol* 2000; 35: 929-936
135. Pan M, Lezo JS, Medina A, et al. "Simple and complex stent strategies for bifurcated coronary arterial stenosis involving the side branch origin" *Am J Cardiol* 1999; 83:1320-1325
136. Lewis B, Leya F, Johnson S, et al "Outcome of angioplasty (PTCA) and atherectomy (DCA) for bifurcation and non-bifurcation lesion in CAVEAT" *Circulation* 1993; 88 (Suppl 1): 1601
137. Cervinka P, Foley DP, Sabate M, et al. "Coronary bifurcation stenting using dedicated bifurcation stents" *Cathet Cardiovasc Interv* 2000; 49: 105-111
138. Shebian I, Albiero R, Marcio F, et al. "Immediate and long- term result of "T" stenting for bifurcation coronary lesions" *Am J Cardiol* 200; 85: 1141-1144
139. Lefevre T, Louvard Y, Morice MC, et al. "Stenting of bifurcation lesions: classification, treatments, and results." *Cathet Cardiovasc Interv* 2000; 49: 274-283
140. Chevalier B, Glatt B, Royer T, Guyon P. "Placement of coronary stents in bifurcation lesions by the "culotte" nechnique" *Am J Cardiol* 1998; 82: 943-949

141. Colombo A. Bifurcational lesions and the "crush" technique: understanding why it works and why it doesn't - a kiss is not just a kiss *Cathet Cardiovasc Interv* 2004;94:913-917
142. Park SJ, Lee CW, Kim YH, et al. "Technical feasibility, safety and clinical outcome of stenting of unprotected left main coronary artery bifurcation narrowing" *Am J Cardiol* 2002; 104:1609-1614
143. Chieffo A, Stankovic G, Bonizzoni E, et al. "Early and mid-term results of drug -eluting stent implantation in unprotected left main" *Circulation* 2005; 111:791-795
144. Park SJ, Kim YH, Lee BK, et al. " Sirolimus-eluting stent implantation for the left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation" *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 351-356
145. Kim YH, Park SW, Hong MK, et al."Comparison of simple and complex stenting techniques in the treatment of unprotected left main coronary artery bifurcation stenosis." *Am J Cardiol* 2006; 97: 1597-1601
146. Conraads VM, Vorlat A, Colpaert CG, et al. "Spontaneous dissection of three major coronary arteries subsequent to cystic medial necrosis" *Chest* 1999; 116: 1473-1475
147. Jorgensen MB, Aharonian V, Mansukhani P, Maher PR. "Spontaneous coronary dissection: a cluster of cases with rare finding" *Am Heart J* 1994; 127: 1382-1387
148. Cameron J ."Left main coronary artery dissection during coronary angioplasty or angiography treated by stent insertion without requirement for emergency bypass graft surgery" *Aust NZ J Med* 2000; 20: 726-728
149. Lee SW, Hong MK, Kim YH, et al "Bail-out stenting for left main coronary artery dissection during catheter-based procedure: acute and long-term results." *Clin Cardiol* 2004; 27: 393-395
150. Kovac JD, De Bono DP. "Cardiac catheter complications related to left main stem disease " *Heart* 1996; 76: 76-78

151. Slack JD, Pinkerton CA, Van Tassel JW, Orr CM. " Left main coronary artery dissection during percutaneous coronary angioplasty" *Catheter Cardiovasc Diagn* 1986; 12: 255-260
152. Garcia-Robles JA, Garcia E, Rico M, et al "Emergency coronary stenting for acute occlusive dissection of the left main coronary artery" *Catheter Cardiovasc Diagn* 1993; 30: 227-229
153. Al-Saif SM, Liu MW, Al-Mubarak N, et al "Percutaneous treatment of catheter-induced dissection of the left main coronary artery and adjacent aortic wall: case report." *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 49; 86-89
154. Connors JP, Thnavoro S, Shaw RC, et al. "Urgent myocardial revascularization for dissection of the left main coronary artery" *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84: 349-352
155. Murata A, Wallace-Bradley D, Tellez A et al. Accuracy of optical coherence tomography in the evaluation of neointimal coverage after stent implantation. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging*,2010; 3: 76–84.
156. Cook S, Wenaweser P, Togni M et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation*, 2007; 115: 2426–2434.
157. Finn AV, Joner M, Nakazawa G et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation*, 2007; 115: 2435–2441.
158. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Clinical outcomes with drug-eluting and bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:496-504.
159. Min GS, Lee JH, Park JH, et al. Long-term safety and efficacy of sirolimus- and Paclitaxel-eluting stents in patients with acute myocardial infarction: four-year observational study. *Korean Circ J* 2012;42:266-73.
160. Gutierrez-Chico JL, van Geuns RJ, Regar E., et al. Tissue coverage of a hydrophilic polymer-coated zotarolimus-eluting stent vs. a fluoropolymer-coated

- everolimus-eluting stent at 13-month follow-up: an optical coherence tomography substudy from the RESOLUTE All Comers trial. *Eur Heart J* 2011;32(19):2454-63.
161. Virmani R, Farb A, Guagliumi G et al. Drug-eluting stents: caution and concerns for long-term outcome. *Coron Artery Dis* 2004;15:313–8.
  162. Claessen BE, Beijk MA, Legrand Vet al. Two-year clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up of the XIENCE V everolimus eluting stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions: the SPIRIT II trial. *Circulation* 2009;120:339–47.
  163. Ida Riise Balleby , Trine Krejberg Ørhøj , Christian Juhl Terkelsen , et al. Early healing after treatment of coronary lesions by everolimus, or biolimus eluting bioresorbable polymer stents. One-month results of the SORT-OUT VIII OCT study. Presented at EuroPCR 2015.
  164. Colombo A., Drzewiecki J., Banning A., Grube E., Hauptmann K., Silber S., Dudek D., Fort S., Schiele F., Zmudka K., Guagliumi G., Russell M.E.; TAXUS II Study Group. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation*. 2003;108(108):788-94.
  165. Moses J.W., Leon M.B., Popma J.J., Fitzgerald P.J., Holmes D.R., O'Shaughnessy C., Caputo R.P., Kereiakes D.J., Williams D.O., Teirstein P.S., Jaeger J.L., Kuntz R.E.; SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1315-23.
  166. Armstrong E.J., Feldman D.N., Wang T.Y., Kaltenbach L.A., Yeo K.K., Wong S.C., Spertus J., Shaw R.E., Minutello R.M., Moussa I., Ho K.K., Rogers J.H., Shunk K.A. Clinical presentation, management, and outcomes of angiographically documented early, late, and very late stent thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(2):131-140.
  167. Schulz S., Schuster T., Mehilli J., Byrne R.A., Ellert J., Massberg S., Goedel J., Bruskina O., Ulm K., Schömig A., Kastrati A. Stent thrombosis after drug-

- eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J*. 2009;30(22):2714-21.
168. Holmes D.R. Jr., Kereiakes D.J., Garg S., Serruys P.W., Dehmer G.J., Ellis S.G., Williams D.O., Kimura T., Moliterno D.J. Stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(17):1357-65.
  169. Nakazawa G., Finn A.V., Joner M., Ladich E., Kutys R., Mont E.K., Gold H.K., Burke A.P., Kolodgie F.D., Virmani R. Delayed arterial healing and increased late stent thrombosis at culprit sites after drug-eluting stent placement for acute myocardial infarction patients: an autopsy study. *Circulation*. 2008;118(11):1138-45.
  170. Kotani J., Awata M., Nanto S., Uematsu M., Oshima F., Minamiguchi H., Mintz G.S., Nagata S. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(10):2108-11.
  171. Finn A.V., Joner M., Nakazawa G., Kolodgie F., Newell J., John M.C., Gold H.K., Virmani R. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation*. 2007;115(18):2435-41.
  172. Berger P.B., Bhatt D.L., Fuster V., Steg P.G., Fox K.A., Shao M., Brennan D.M., Hacke W., Montalescot G., Steinhubl S.R., Topol E.J.; CHARISMA Investigators. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation*. 2010;121(23):2575-83.
  173. Bowry A.D., Brookhart M.A., Choudhry N.K. Meta-analysis of the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared to antiplatelet monotherapy for the prevention of vascular events. *Am J Cardiol*. 2008;101(7):960-6.
  174. Doyle B.J., Rihal C.S., Gastineau D.A., Holmes D.R. Jr. Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: implications for contemporary practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(22):2019-27.

175. Natsuaki M, Morimoto T, Yamamoto E, et al. One-year outcome of a prospective trial stopping dual antiplatelet therapy at 3 months after everolimus-eluting cobalt-chromium stent implantation: ShortT and OPTimal duration of Dual AntiPlatelet Therapy after everolimus-eluting cobalt-chromium stent (STOPDAPT) trial. *Cardiovasc Interv Ther*. 2016 Jul;31(3):196-209.
176. Feres F., Costa R.A., Abizaid A., et al. OPTIMIZE Trial Investigators. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA*. 2013;310(23):2510-22.
177. Kim B.K., Hong M.K., Shin D.H., et al.. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 9;60(15):1340-8.
178. Palmerini T., Della Riva D., Benedetto U., et al. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *Eur Heart J*. 2017;38(14):1034-1043.
179. Varenne O, Cuisset T, Chaïb A, et al. The SYNERGY II Everolimus elutiNg stent In patients Older than 75 years undergoing coronary Revascularisation associated with a short dual antiplatelet therapy (SENIOR) trial: rationale and design of a large-scale randomised multicentre study. *EuroIntervention*. 2017 Jan 20;12(13):1614-1622.
180. Ибрагимов Р.У., Бадоян А. Г.,Крестьянинов О. В., Покушалов Е. А.,Нарышкин И. А., Кретов Е. И., Прхорихин 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 чрескожного коронарного вмешательства на стволе левой коронарной артерии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21(4):59-68.
181. Onuma Y, Thuesen L, et al. Randomized study to assess the effect of thrombus aspiration on flow area in patients with ST-elevation myocardial

infarction: an optical frequency domain imaging study-TROFI trial. Eur Heart J. 2013 Apr;34(14):1050-60.