

На правах рукописи

Прохорихин Алексей Андреевич

**Исследование безопасности и эффективности применения биodeградируемого
каркаса у пациентов со стенозом коронарной артерии**

14.01.26 — сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Новосибирск, 2019

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

Научный руководитель к-т мед.наук **Кретов Евгений Иванович**

Официальные оппоненты:

Бабунашвили Автандил Михайлович, д-р мед. наук, проф., Многопрофильная клиника ЦЭЛТ (Центр эндохирургии и литотрипсии) г. Москва, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии; специальность 14.01.26 сердечно-сосудистая хирургия

Ганюков Владимир Иванович

, д-р мед.наук ,

ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово), заведующий лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения, специальность 14.01.26 сердечно-сосудистая хирургия

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2)

Защита состоится 25.12. 2019 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.063.01 при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.
Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

e-mail: v_usoltseva@meshalkin.ru

<http://meshalkin.ru>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
и на сайте <https://meshalkin.ru/prokhorikhin-aleksey-andreyevich>

Автореферат разослан «25» ноября 2019года

Ученый секретарь диссертационного
Совета Д 208.063.01
д-р мед. наук

Альсов Сергей Анатольевич

Список использованных сокращений

БСК – биodeградируемый сосудистый каркас

ГМС – голометаллические стенты

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST

кДА – килодальтон

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОШ – отношение шансов

СЛП – стенты с лекарственным покрытием

СтЛКА – ствол левой коронарной артерии

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика

HR – hazard ratio

МАСЕ – major adverse cardiac events

ТСТ – Transcatheter cardiovascular therapist

TLF – target lesion failure

TVF – Target vessel failure

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смертности в мире [Roth G. A. et al.]. Ключевую роль в патогенезе ИБС составляет атеросклеротическое поражение коронарных артерий [Rafieian-Koraei M. et al.]. Основу лечения пациентов с ИБС составляет медикаментозная терапия, тем не менее, при наличии нестабильных или клинически значимых атеросклеротических поражений для улучшения прогноза заболевания или уменьшения текущей симптоматики используется подход хирургической реваскуляризации миокарда [Task Force Members et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease]. На сегодняшний день основным и наиболее часто используемым методом реваскуляризации является чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), представляющее собой баллонную ангиопластику коронарной артерии с последующей имплантацией стента [Head S. J. et al.].

Стент (англ. stent) — специальная, изготовленная в форме цилиндрического каркаса упругая металлическая или пластиковая конструкция, которая помещается в просвет полых органов и обеспечивает расширение участка, суженного патологическим процессом.

Активное применение стентов дало возможность эффективно лечить коронарные поражения разной сложности, но в тоже время выявило и слабые стороны данного метода лечения – в частности вероятность развития рестеноза или тромбоза стента, как следствие ответной реакции организма на имплантированное инородное тело [Hess O. et al.]. В результате, с появлением первых коронарных стентов и получением первых результатов имплантации, между компаниями-производителями началась постоянная «гонка вооружений», направленная на усовершенствование технологии и снижения рисков имплантации устройств. Таким образом всего за 30 лет медицина проделала путь от применения простых голометаллических (непокрытых) стентов (ГМС) до высокотехнологичных низкопрофильных стентов с лекарственным покрытием (СЛП), имеющим класс IA рекомендаций к использованию при ЧКВ [Neumann F. J. et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization].

Однако, параллельно развитию технологии стентов, развивалась теория негативного влияния данных устройств на сосудистое русло и, как следствие, на отдаленные результаты коронарного стентирования [Gyöngyösi M. et al.]. Коронарный стент, будучи имплантированным в артерию, представляет собой недеградируемый каркас, который навсегда остается в просвете сосуда после имплантации, с одной стороны затрудняя последующее неинвазивное исследование или вмешательство на коронарных сосудах, а с другой являющийся фактором риска потенциального тромбоза или рестеноза, после полного выделения антипролиферативного препарата. В дополнение, постоянное присутствие металлического каркаса стента сковывает

сосуд, нарушая таким образом вазомоторную функцию и приводя к аномальным микроциркуляторным процессам в сосуде [Serruys P. W., Garcia-Garcia H. M., Onuma Y.].

Разработка и внедрение в клиническую практику биodeградируемых сосудистых каркасов (от англ. scaffold – «каркас») позволили совершить новый шаг в области хирургического лечения ИБС [Waksman R.]. Обладая сопоставимой с металлическими стентами радиальной жесткостью, позволяющей в остром периоде поддерживать просвет артерии и выделяя антипролиферативный препарат, уменьшающий неоинтимальную гиперплазию, биodeградируемые сосудистые каркасы (БСК) полностью резорбируются в отдаленном послеоперационном периоде, снижая риск развития позднего тромбоза и рестеноза, с одной стороны, и освобождая стенку артерии от сковывания, с другой стороны, восстанавливая нормальную физиологию сосуда и позволяя при необходимости проводить повторные вмешательства на данном участке артерии. Одним из таких устройств является БСК Absorb производства компании Abbott Vascular.

Первые клинические испытания данного устройства задали оптимистичный настрой относительно данной технологии: так в исследованиях Absorb Cohort A и Absorb Cohort B, включивших 30 и 101 пациентов, соответственно, частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий MACE (от англ. – Major Adverse Cardiac Events) составила 3,4% и 11%, соответственно, при отсутствии случаев тромбоза устройства [Nieman K. et al., Serruys P. W. et al.]. Это позволило инициировать крупные рандомизированные исследования Absorb II и Absorb III, в которых БСК сравнивался с одним из лучших представителей СЛП – стентом Xience (Abbott Vascular). В данных исследованиях частота осложнения, связанного с целевым поражением TLF (от англ. – target lesion failure) в течение года составила 5% и 7,8%, соответственно, а частота тромбоза устройства составила 0,6% и 1,5% [Serruys P. W. et al., Ellis S. G. et al.]. При этом данные показатели значимо не отличались от группы СЛП, что позволило судить о достаточной безопасности данного устройства. Однако, данные рандомизированные исследования имели жесткие критерии включения и результаты касаются лишь малой части общей популяции пациентов с коронарным атеросклерозом. Результаты применения биodeградируемого каркаса в обычной клинической практике нашли отражение в ретроспективном регистре GHOST EU [Capodanno D. et al.]. В данном регистре частота неблагоприятных событий, в особенности тромбоза стента в раннем послеоперационном периоде, была неожиданно высокой. Тем не менее, отсутствие крупных проспективных исследований в «неселективной» когорте пациентов с достаточно длинным периодом послеоперационного наблюдения не позволяет сделать окончательные выводы относительно безопасности и эффективности БСК Absorb и выявить критерии, влияющие на данные показатели. Поиск решения таких открытых вопросов и послужил целью настоящего исследования.

Гипотеза

Применение биodeградируемого каркаса Absorb у пациентов с ишемической болезнью сердца не связано с повышенным риском устройство-ассоциированных осложнений.

Цель исследования

Целью данного исследования является оценка эффективности и безопасности применения биodeградируемого каркаса Absorb у пациентов с ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике.

Задачи исследования

1. Оценить непосредственный успех лечения поражения.
2. Оценить частоту осложнения, связанного с целевой артерией в раннем (6 месяцев) и отдаленном (24 месяца) послеоперационном периоде, определяемое как кардиогенная смерть; инфаркт миокарда, связанный с целевой артерией и реваскуляризация целевой артерии по клиническим показаниям.
3. Оценить частоту тромбоза стента согласно критериям Консорциума по академическим исследованиям (диагностированный или возможный) в раннем (6 месяцев) и отдаленном (24 месяца) послеоперационном периоде.
4. Выявить предикторы неблагоприятных событий.

Новизна исследования

Впервые была проведена проспективная оценка непосредственных и отдаленных результатов имплантации БСК Absorb с соблюдением оптимального протокола имплантации у пациентов с ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике, т.е. в «неселективной» когорте пациентов.

Отличие полученных новых научных результатов от результатов, полученных другими авторами

Впервые выполнено исследование, посвященное оценке безопасности и эффективности применения биodeградируемого каркаса Absorb у пациентов с ИБС в рутинной клинической

практике и имеющее проспективный дизайн с длительным периодом наблюдения. В отличие от опубликованных ранее работ, в данном исследовании у подавляющего большинства пациентов была соблюдена оптимальная техника имплантации БСК, что с учетом дизайна исследования позволило по-новому оценить предикторы неблагоприятных событий, ассоциированные с имплантацией устройства.

Практическая значимость полученных новых научных знаний

На основании выполненного исследования были получены новые данные и дополнены уже существующие практические знания о результатах применения биodeградируемых сосудистых каркасов в реальной клинической практике. Проведенное исследование позволило определить эффективность и безопасность применения БСК Absorb в нерандомизированной, неотобранной популяции пациентов. Был оценен непосредственный успех имплантации устройства при условии соблюдения техники оптимальной имплантации, а на основании отдаленного послеоперационного наблюдения была выявлена частота развития неблагоприятных клинических событий, определена частота развития тромбоза устройства. Полученные данные помогли выявить факторы риска неблагоприятных событий. В конечном итоге, это будет способствовать улучшению непосредственных и отдаленных результатов эндоваскулярного лечения пациентов с различными формами ИБС.

На основании полученных данных, с учетом большего по сравнению со стентами с лекарственным покрытием риска тромбоза биodeградируемых каркасов Absorb, уже в 2016 году в клинической практике ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России было приостановлено широкое применение биodeградируемых каркасов. Материалы диссертации использовались для подготовки докладов на всероссийских и международных конференциях по сердечно-сосудистой хирургии, а также при составлении обучающих лекций для врачей – сердечно-сосудистых хирургов и врачей по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению. Диссертационная работа может быть использована для подготовки учебных пособий и методических рекомендаций.

Достоверность выводов и рекомендаций

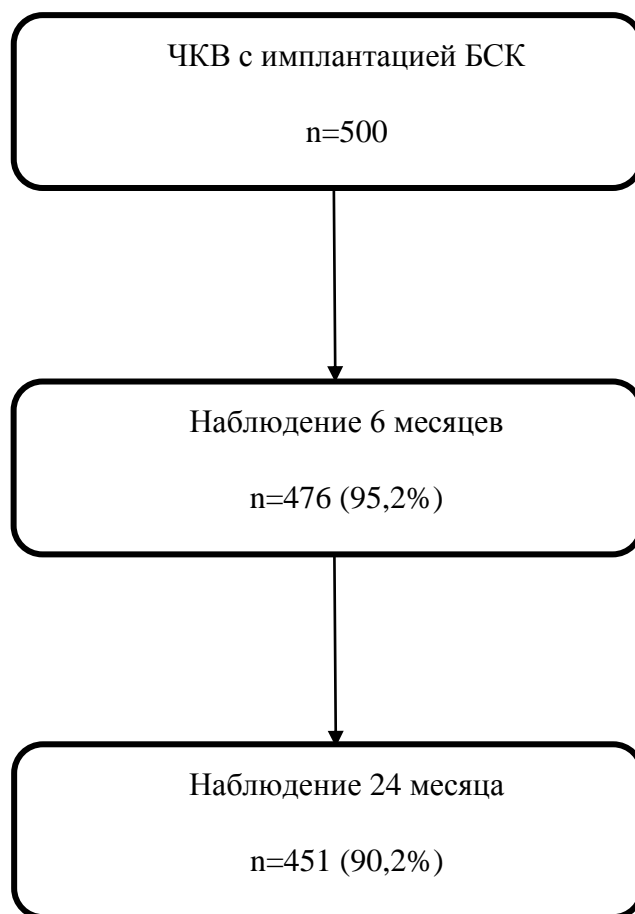
Достаточное число клинических наблюдений (500 пациентов), использование высокоинформативных и современных методик, комплексный подход к научному анализу с применением современных методов статистической обработки и современного программного

компьютерного обеспечения является свидетельством достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

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

Исследование проводилось с октября 2014 по декабрь 2017 года на базе ФГБУ «Национальный медицинский центр имени академика Е.Н. Мешалкина». В данном одноцентровом проспективном регистровом исследовании, одобренном локальным этическим комитетом, была набрана одна группа пациентов (n=500), страдающих различными формами ИБС, имеющих показания к чрескожной коронарной реваскуляризации (рисунок 1).

Рисунок 1. Схема дизайна исследования



Критерии включения:

- Возраст старше 18 лет;
- Показания к ЧКВ со стентированием
- Подписанное информированное согласие

Критерии исключения:

- Отказ от участия в исследовании.

Пациенты были обследованы по стандартному протоколу, принятому в клинике для данной группы пациентов, который включает осмотр кардиолога, трансторакальную эхокардиографию и электрокардиографию, биохимический и клинический анализ крови, общий анализ мочи.

Биодеградируемый каркас Absorb (Abbott Vascular) был имплантирован в гемодинамические поражения коронарных артерий, при этом оператор не испытывал ограничений относительно и морфологии стентуемых одномоментно поражений. Вследствие этого разрешалось как использование нескольких устройств Absorb, так и одномоментное использование голометаллических и лекарственных стентов. Имплантация БСК в соответствии с оптимальной методикой имплантации (преддилатация, сайзинг, постдилатация) была настоятельно рекомендована.

В качестве первичных устройство- и пациент-ориентированных конечных точек определялись такие параметры как несостоятельность целевой артерии (в англоязычной литературе Target Vessel Failure, TVF) и серьезные неблагоприятные кардиальные и цереброваскулярные явления (в англоязычной литературе Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events, MACCE).

В качестве вторичных конечных точек определялись отдельные параметры первичных конечных точек: смерть от всех причин, кардиальная смерть, инфаркт миокарда, инфаркт миокарда в целевой артерии, реваскуляризация по клиническим показаниям, реваскуляризация целевой артерии по клиническим показаниям, инсульт. Также определялась частота возникновения тромбоза стента и успех лечения поражения. На этапах послеоперационного наблюдения отдельно оценивалась динамика качества жизни пациента посредством определения функционального класса стенокардии согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов и хронической сердечной недостаточности согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в таблице 1. Средний возраст в исследуемой группе (n=500) составил 61.26 ± 8.57 лет, количество мужчин составило 72% (n=360). Факторы риска и сопутствующая патология были представлены следующим образом: анамнез курильщика – 24.6%(n=126), ИМ в анамнезе – 47%(n=235), артериальная гипертензия 90.6%(n=453), фибрилляция предсердий – 12%(n=60), сахарный диабет – 22%(n=110), хроническая почечная недостаточность (ХПН) – 6%(n=30). Среди участников исследования 45.4%(n=227) в прошлом перенесли процедуру коронарной реваскуляризации (ЧКВ или АКШ).

При поступлении у участников исследования определялись следующие формы ИБС: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) – 5%; инфаркт миокарда без подъема

сегмента ST (ИМбпST) – 2,6%; нестабильная стенокардия 38%; стабильная стенокардия напряжения – 47%, бессимптомная ишемия миокарда – 7,4%.

При проведении инструментального обследования систолическое артериальное давление (САД) составило 131.72 ± 16.39 мм.рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) - 71.2 ± 7.69 уд/мин. По данным эхокардиографии фракция выброса левого желудочка составила $57.95 \pm 10.86\%$, при этом оценивалась степень митральной регургитации (МР): МР 1 степени – 63%; МР 2 степени – 9,6%, МР 3 степени – 1,4%, и аортального стеноза (АС): АС 1 степени – 6,8%; АС 2 степени – 0,6%; АС 3 степени – 0,2%.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики участников исследования

| | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|------------------|
| Количество участников | | n=500 |
| Возраст, Ср \pm СО | | 61.26 \pm 8.57 |
| Мужской пол, n(%) | | 360 (72%) |
| Факторы риска | | |
| Анамнез курения, n(%) | Не курит | 374 (74.8%) |
| | В прошлом | 32 (6.4%) |
| | Курильщик | 94 (18.8%) |
| Сахарный диабет, n(%) | | 110 (22%) |
| Гиперхолестеринемия, n(%) | | 389 (77.8%) |
| Семейный анамнез ИБС, n(%) | | 155 (31%) |
| Артериальная гипертензия, n(%) | | 453 (90.6%) |
| Фибрилляция предсердий, n(%) | Пароксизмальная форма | 32 (6.4%) |
| | Персистирующая/постоянная форма | 28 (5.6%) |
| Инфаркт миокарда в анамнезе, n(%) | | 235 (47%) |
| АКШ в анамнезе, n(%) | | 29 (5.8%) |
| ЧКВ в анамнезе, n(%) | | 198 (39.6%) |
| ХПН в анамнезе, n(%) | | 30 (6%) |
| Клиника ИБС | | |
| Острый коронарный синдром, n(%) | ИМпST | 25 (5%) |
| | ИМбпST | 13 (2.6%) |
| | Нестабильная стенокардия | 190 (38%) |
| Стабильная стенокардия, n(%) | | 235 (47%) |
| Бессимптомная ишемия, n(%) | | 37 (7.4%) |

| Данные инструментального обследования | | |
|---------------------------------------|-----------|----------------|
| Систолическое АД, мм.рт.ст. | Ср ± СО | 131.72 ± 16.39 |
| | Min:Max | 85:220 |
| ЧСС, n | Ср ± СО | 71.2 ± 7.69 |
| | Min:Max | 46:150 |
| ФВЛЖ, % | Ср ± СО | 57.95 ± 10.86 |
| | Min:Max | 18:82 |
| Митральная регургитация, n(%) | 1 степени | 315 (63%) |
| | 2 степени | 48 (9,6%) |
| | 3 степени | 7 (1,4%) |
| Аортальный стеноз, n(%) | 1 степени | 34 (6,8%) |
| | 2 степени | 3 (0,6) |
| | 3 степени | 1 (0,2%) |

Объем выборки не оценивался в связи с отсутствием подобных исследований. Статистический анализ проводился по принципу “intention-to-treat”. Количественные данные представлены в виде средних и стандартных отклонений, либо в виде медианы и 25-75% перцентилей; качественные – в виде абсолютных и относительных (%) значений. Для сравнения качественных переменных независимых выборок использовался двусторонний точный критерий Фишера. Время до достижения конечных точек представлено в виде графика Каплан-Мейера. Поиск предикторов конечных точек осуществлялся при помощи логистического регрессионного анализа. Уровень значимости для всех используемых методов установлен как $p < 0,05$. Все расчеты производились с применением программного статистического пакета IBM SPSS Statistics (версия 23).

Использованное оснащение, оборудование и аппаратура

При обследовании пациентов использовалось следующее оборудование: аппарат для записи ЭКГ MAC 5500 “Wipro GE Medical Systems Ltd” (Индия), с регистрацией 3 стандартных, 3 усиленных и 6 грудных отведений. Концентрация тропонина I в сыворотке крови определялась на иммунохемилюминисцентном анализаторе Architect i2000SR (ABBOTT, США). Эхокардиографическое и доплеровское исследование проводили на аппаратах «Vivid 7» General Electrics. Всем пациентам выполнялась селективная коронарография по методике M. P. Judkins. При выполнении чрескожного коронарного вмешательства с имплантацией биodeградируемых каркасов/стентов использовался стандартный набор инструментов для выполнения

интервенционных вмешательств. Все рентгенхирургические процедуры производились с использованием ангиографических установок «Innova 4200» (Дженерал электрик, США) или «Infinix» (Тошиба, Япония).

Личный вклад автора в получении новых научных результатов

Личное участие автора осуществлялось на всех этапах работы и включало в себя анализ литературных источников, отбор, обследование и включение в исследование пациентов. Автором производилось составление электронной базы данных. Занимался ведением пациентов в пред-, интра- и послеоперационном периодах. Принимал участие в качестве первого ассистента на операциях чрескожной коронарной реваскуляризации. Осуществлял амбулаторное наблюдение и стационарное обследование пациентов в отдаленном периоде. Автором был выполнен статистический анализ и интерпретация данных обследования и результатов лечения пациентов. Личное участие автора в получении научных результатов, представленных в диссертации, подтверждается соавторством в публикациях по теме диссертации.

Апробация работы и публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликованы 3 работы в центральных медицинских журналах России из перечня ВАК:

1. Прохорихин А. А. и др. Оценка эффективности и безопасности биodeградируемого каркаса Absorb: 6-месячные результаты регистра GABI R: Russia //Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2019. – Т. 23. – №. 1S. – С. 26-33.

2. Прохорихин А. А. и др. Отдаленные результаты применения биodeградируемого каркаса у пациентов со стенозом коронарной артерии в реальной клинической практике //Патология кровообращения и кардиохирургия – 2019 – Т.23 – №3. – С. 9-19

3. Kretov E. I., Baystrukov V.I., Prokhorikhin A.A. et al. Mid-term outcome of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer: results from a multinational prospective ‘all-comers’ registry //Coronary artery disease. – 2017. – Т. 28. – №. 6. – С. 457-464.

Основные положения диссертации были представлены на следующих российских и зарубежных мероприятиях:

1. Международная конференция EuroPCR-2017, 21-25 мая, 2017 г., Париж, Франция. Тема доклада: «GABI-R Russia: six-month clinical outcomes in patients with ABSORB implantation».

2. Международная конференция EuroPCR – 2019, 21-24 мая, 2019 г., Париж, Франция. Тема доклада: «German-Austrian ABSORB register (GABI-R) to evaluate the short- and long-term safety and therapy outcomes of the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system in patients with coronary artery stenosis: GABI-R Russia substudy 2-year outcomes».

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием клинического материала и методов обследования, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 78 страницах машинописного текста. Указатель литературы содержит 80 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 16 таблицами и 6 рисунками.

Положения, выносимые на защиту

1. Использование техники оптимальной имплантации при применении БСК Absorb в условиях рутинной клинической практики ведет к высокой частоте успеха лечения поражения.
2. Несмотря на достижение высокой частоты успеха лечения поражения, применение биodeградируемого каркаса Absorb в рутинной клинической практике связано с повышенным риском развития устройство-ассоциированных неблагоприятных событий, в особенности тромбоза каркаса.
3. Применение БСК Absorb при протяженных и бифуркационных поражениях, имплантация БСК в поражения, расположенные в дистальном коронарном русле являются независимыми предикторами развития тромбоза устройства.
4. Использование БСК Absorb у пациентов с высокими функциональными классами стенокардии и ХСН, наличием фибрилляции предсердий в анамнезе, многососудистого поражения коронарных артерий и имплантация БСК в дистальные сегменты коронарных артерий являются независимыми предикторами развития устройство-ассоциированных осложнений.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Интраоперационные данные и непосредственные результаты имплантации биodeградируемого сосудистого каркаса

При проведении реваскуляризации всем пациентам проводилась оценка анатомии коронарного русла с оценкой морфологии имеющихся поражений. В подавляющем большинстве случаев – 97,6%(n=488) использовался трансрадиальный операционный доступ. У пациентов были выявлены следующие варианты поражения коронарного :1-сосудистое поражение КА – 40,8%(n=204), 2-сосудистое - 32,8%(n=164), 3-сосудистое - 26,4%(n=132) (Таблица 2).

Таблица 2. Интраоперационные характеристики участников исследования

| | | |
|--|------------------|----------------|
| Количество участников | | n=500 |
| Количество стентированных поражений на пациента, n | Ср ± СО | 1.21 ± 0.45 |
| | Min:Max | 1:3 |
| Имплантация стентов/БСК, n(%) | Только БСК | 450 (90%) |
| | БСК + ГМС/СЛП | 50 (10%) |
| Имплантация стентов/БСК с перекрытием (overlapping) , n(%) | | 78 (15,6%) |
| Операционный доступ, n(%) | Трансрадиальный | 488 (97,6%) |
| | Трансфеморальный | 2 (0,4%) |
| | Трансбрахиальный | 10 (2%) |
| Время флюороскопии, мин, Ср ± СО | | 15.73 ± 8.65 |
| Количество введенного контраста, мл, Ср ± СО | | 173.06 ± 58.92 |
| Поражение коронарных артерий, n(%) | 1-сосудистое | 204 (40.8%) |
| | 2-сосудистое | 164 (32.8%) |
| | 3-сосудистое | 132 (26.4%) |

Ср – среднее; СО – стандартное отклонение; БСК – биodeградируемый сосудистый каркас; ГМС – голометаллический стент; СЛП – стент с лекарственным покрытием

Стентирование было выполнено в 603 целевых поражениях (средняя длина 23.33 ± 9.85 мм, средний % сужения КА - $85.17 \pm 11.68\%$). Простая и сложная морфология поражений встречалась в равной степени: А/В1 – 45.44% (n=274), В2/С – 54.56% (n=329). При проведении ЧКВ в 7.96% (n=48) случаев имело место бифуркационное стентирование, в 13,77% (n=83) была выполнена

реваскуляризация хронической окклюзии коронарной артерии; в 4,64% (n=28) случаев выполнялось лечение ввиду рестеноза ранее стентированной артерии (Таблица 3). Всего было имплантировано 609 БСК и 11 СЛП и 44 ГМС (Таблица 4). Успех лечения поражения наблюдался в 98.51% (n=594) случаев.

Таблица 3. Ангиографические характеристики стентированных поражений

| Количество стентированных поражений | | n=603 |
|-------------------------------------|----------|---------------|
| Степень стеноза, % | Ср ± СО | 85.17 ± 11.68 |
| | М(Q1:Q3) | 85 (75:99) |
| Длина поражения, мм | Ср ± СО | 23.33 ± 9.85 |
| | М(Q1:Q3) | 18 (18:28) |
| | Min:Max | 7:90 |
| Поражения de novo, n(%) | | 563 (93.37%) |
| Бифуркационное поражение, n(%) | | 48 (7.96%) |
| Хроническая окклюзия, n(%) | | 83 (13.77%) |
| Рестеноз, n(%) | | 28 (4.64%) |
| Локализация поражения, n(%) | СтЛКА | 5 (0.83%) |
| | ПНА | 269 (44.61%) |
| | ПКА | 162 (26.87%) |
| | ОА | 166 (27.53%) |
| | АКШ | 1 (0.17%) |
| Морфология поражения, n(%) | A/B1 | 274 (45.44%) |
| | B2/C | 329 (54.56%) |
| Кальциноз (легкий/умеренный) , n(%) | | 22 (3.65%) |
| Извитость (легкая/умеренная), n(%) | | 46 (7.63%) |
| Остаточный стеноз, % | Ср ± СО | 11.42 ± 10.09 |
| | М(Q1:Q3) | 10 (5:15) |
| Преддилатация, n(%) | | 588 (97.51%) |
| Постдилатация, n(%) | | 516 (85.57%) |
| Успех лечения поражения, n(%) | | 594 (98.51%) |

Ср – среднее; СО – стандартное отклонение; СтЛКА – ствол левой коронарной артерии; ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарной артерии; ОА –огибающая артерия; АКШ – аортокоронарный шунт; М – медиана

Таблица 4. Характеристики имплантированных устройств

| Количество стентов | имплантированных | n=664 |
|--|------------------|--------------|
| Тип имплантированного устройства, n(%) | БСК | 609 (91.72%) |
| | СЛП | 11 (1.66%) |
| | ГМС | 44 (6.63%) |
| Длина имплантированного устройства, мм | Ср ± СО | 22.03 ± 5.66 |
| | М(Q1:Q3) | 18 (18:28) |
| | Min:Max | 8:40 |
| Диаметр имплантированного устройства, мм | Ср ± СО | 3.15 ± 0.37 |
| | М(Q1:Q3) | 3 (3:3.5) |
| | Min:Max | 2.5:4 |

Ср – среднее; СО – стандартное отклонение; М – медиана; БСК – биодеградируемый сосудистый каркас; ГМС – голометаллический стент; СЛП – стент с лекарственным покрытием

При выполнении ЧКВ на в 97,51% (n=588) случаев была выполнена предилатация поражения, постдилатация после имплантации устройств проводилась в 85,57% (n=516) случаев. Таким образом оптимальная техника имплантации (ОТИ) была соблюдена в 85,08% (n=513) случаев. Успех лечения поражения наблюдался в 98.51% (n=594) случаев (Таблица 3). При сравнении случаев с и без использования ОТИ (85,08% и 14,92%, соответственно), частота достижения успеха лечения поражения в данных подгруппах статистически значимо различалась (99,6% и 92,2%, соответственно, p<0.001). Всего было имплантировано 609 БСК и 11 СЛП и 44 ГМС (Таблица 4).

На этапе госпитального наблюдения всего в 2 случаях было зарегистрировано развитие нежелательных явлений:

В первом случае у пациента с многососудистым поражением была проведена одномоментная имплантация БСК Absorb в переднем нисходящем сегменте ЛКА и имплантация лекарственного стента в ПКА. В послеоперационном периоде у пациента возникли острые боли в области сердца, на ЭКГ была зарегистрирована депрессия сегмента ST. После проведения контрольной коронарографии, в месте имплантации СЛП была выявлена диссекция артерии типа В, на место диссекции был имплантирован СЛП. Дальнейший послеоперационный период протекал без осложнений

Во втором случае, послеоперационный период осложнился развитием у пациента острого ишемического инсульта, потребовавшего экстренного проведения тромбэкстракции в условиях рентгеноперационной.

Результаты промежуточного периода наблюдения (6 месяцев)

Через 6 месяцев после индексного ЧКВ с имплантацией БСК, при опросе пациентов потеря контакта составила 4.2% (n=24). За время наблюдения частота возникновения TVF и MACCE составила 4.2% (n=21) и 5% (n=25), соответственно. Определенный тромбоз каркаса наблюдался в 1.6% (n=8) случаев (Таблица 5)

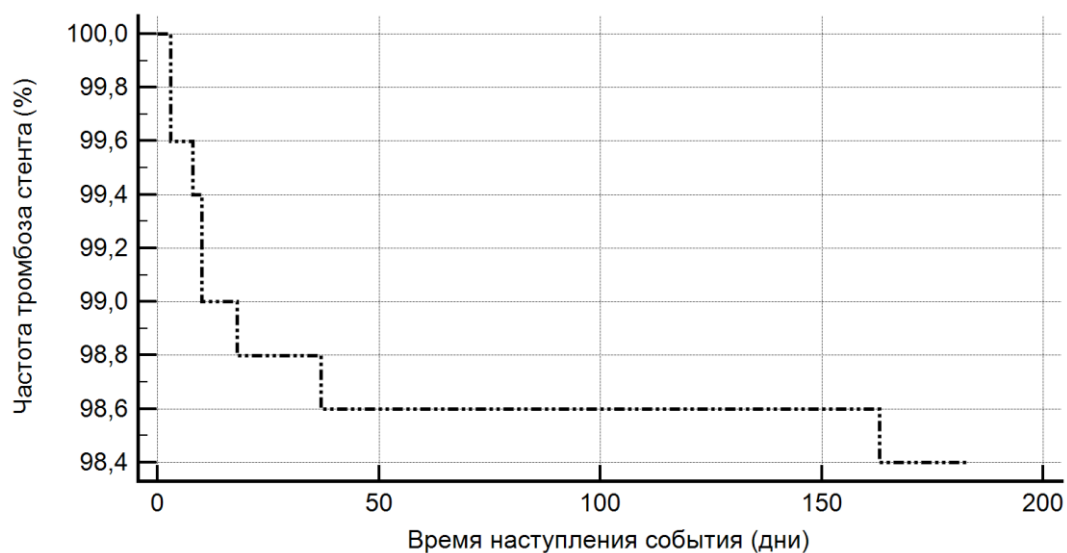
Таблица 5. Результаты 6-месячного наблюдения

| | | |
|--|-------------------------|---------------|
| Количество участников | | n=500 |
| Срок наблюдения, дни | Ср ± СО | 184 ±3.12 |
| | М(Q1:Q3) | 185 (183:186) |
| Потерян контакт, n(%),n | | 24 (4.8%) |
| TVF, n(%) | | 21 (4.2%) |
| MACCE, n(%) | | 25 (5%) |
| Смерть, n(%) | от всех причин | 6 (1.2%) |
| | кардиальная смерть | 5 (1%) |
| Инфаркт миокарда, n(%) | любой | 12 (2.4%) |
| | в целевой артерии | 8 (1.6%) |
| Реваскуляризация по клиническим показаниям, n(%) | любая | 25 (5%) |
| | целевой артерии | 13 (2.6%) |
| Тромбоз каркаса, n(%) | определенный | 8 (1.6%) |
| Стенокардия, ФК CCS, n (%) | 0-I | 202 (40.4%) |
| | II | 199 (39.8%) |
| | III-IV | 69 (13.8%) |
| | Неизвестно/неопределимо | 30 (6%) |
| ХСН, ФК NYHA, n (%) | 0-I | 181 (36.2%) |
| | II | 227 (45.4%) |
| | III-IV | 62 (12.4%) |
| | Неизвестно/неопределимо | 30 (6%) |

Ср – среднее; СО – стандартное отклонение; М – медиана; TVF –target vessel failure; MACCE – major adverse cardiac and cerebrovascular events; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Частота определенного тромбоза БСК составляет 1.6%. Если обратиться к кривой Каплан-Мейера, становится видно, что большая часть тромбозов (6 из 8) также наблюдается в первые 30 дней после ЧКВ, что подпадает под определение острого тромбоза (Рисунок 2).

Рисунок 2. График времени до наступления события (Тромбоз стента)



Результаты отдаленного периода наблюдений (24 месяца)

Через 2 года послеоперационного наблюдения посредством телефонного опроса была проведена оценка отдаленных результатов (Таблица 6). Потеря контакта составила 9.8% (n=49). За время наблюдения частота возникновения TVF и MACCE составила 11.6% (n=58) и 12.6% (n=63), соответственно. Определенный/вероятный тромбоз каркаса наблюдался в 3.2% (n=16) случаев.

Таблица 6. Отдаленные результаты 24-месячного наблюдения

| | | |
|--|--------------------|-----------------------|
| Количество участников | | n=500 |
| Срок наблюдения, дни | Ср ± СО | 736.62 ± 14.74 |
| | М(Q1:Q3) | 734.00(732.00:738.00) |
| Потерян контакт, n(%),n | | 49 (9.8%) |
| TVF, n(%) | | 58 (11.6%) |
| MACCE, n(%) | | 63 (12.6%) |
| Смерть, n(%) | от всех причин | 16 (3.2%) |
| | кардиальная смерть | 13 (2.6%) |
| Инфаркт миокарда, n(%) | любой | 17 (3.4%) |
| | в целевой артерии | 15 (3%) |
| Реваскуляризация по клиническим показаниям, n(%) | любая | 96 (19.2%) |
| | целевой артерии | 44 (8.8%) |
| Инсульт, n(%) | | 6 (1.2%) |

| | | |
|----------------------------|-------------------------|-------------|
| Тромбоз каркаса, n(%) | определенный/вероятный | 16 (3.2%) |
| Стенокардия, ФК CCS, n (%) | 0-I | 195 (39%) |
| | II | 183 (36.6%) |
| | III-IV | 52 (10.4%) |
| | Неизвестно/неопределимо | 8 (1.6%) |
| ХСН, ФК NYHA, n (%) | 0-I | 162 (32.4%) |
| | II | 183 (36.6%) |
| | III-IV | 86 (17.2%) |
| | Неизвестно/неопределимо | 7 (1.4%) |

Ср – среднее; СО – стандартное отклонение; М – медиана; TVF –target vessel failure; MACCE – major adverse cardiac and cerebrovascular events; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Было проведено историческое сравнение с данными проспективного регистрового постмаркетингового исследования, оценивающего безопасность и эффективность применения современных стентов с лекарственным покрытием. Были оценены 2-летние результаты исследования Resolute US (стент Resolute integrity, n=1359). Результаты сравнения представлены в таблице 8.

Таблица 8. Сравнение результатов проспективных регистров

| | Absorb | Resolute US | p, 95 %ДИ |
|-------------------------------------|------------|-------------|-----------|
| Количество участников | 500 | 1359 | n/a |
| TVF, n(%) | 58 (11.6%) | 99 (7.3%) | p<0.05 |
| Тромбоз стента | 16 (3.2%) | 3 (0.2%) | p<0.05 |
| Реваскуляризация целевого поражения | 44 (8.8%) | 58 (4,3%) | p<0.05 |

Как видно из выше приведенного сравнения, частота возникновения неблагоприятных явлений при имплантации БСК Absorb, значимо выше по сравнению с современным СЛП. Можно с большой уверенностью предполагать, что большая частота тромбоза в популяции с имплантированными БСК является причиной большей частоты TVF, в первую очередь за счет ассоциированных с тромбозом инфарктов и повторных реваскуляризаций.

Предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений

Для определения предикторов неблагоприятных событий, ассоциированных с имплантацией биodeградируемого каркаса Absorb был проведен однофакторный и многофакторный логрессионный анализ (Таблица 9)

Таблица 9. Результаты одно- и многофакторного логистического регрессионного анализа предикторов отдаленных событий.

| Событие | Признак | Однофакторный анализ | | Многофакторный анализ | |
|---------|--|----------------------|----------|-----------------------|----------|
| | | ОШ (95% ДИ) | <i>p</i> | ОШ (95% ДИ) | <i>p</i> |
| TVF | Количество артерий с ангиографически значимыми стенозами более 50% (инкремент 1 артерия) | 1,53 (1,01-2,15) | 0,014 | 1,48 (1,21-1,81) | 0,001 |
| | 3-х сосудистое поражение коронарных артерий | 1,84 (1,04-3,27) | 0,036 | - | - |
| | Имплантация БСК в дистальную треть ПКА | 2,31 (1,21-4,42) | 0,012 | 2,44 (1,2-4,94) | 0,013 |
| | Сахарный диабет в анамнезе | 1,56 (0,85-2,86) | 0,155 | - | - |
| | Фибрилляция предсердий в анамнезе | 2,14 (1,06-4,32) | 0,034 | 12,4 (2,7-57) | 0,001 |
| | ФК стенокардии, CCS (инкремент 1 ФК) | 1,25 (0,99-1,58) | 0,051 | - | - |

| | | | | | |
|----------------|---|-------------------------|-------|-------------------------|-------|
| | 4 ФК стенокардии, ССС | 2,39 (0,98- 5,83) | 0,055 | 3,69 (1,36- 9,96) | 0,010 |
| | 3 ФК ХСН, NYHA | 1,85 (1,07- 3,22) | 0,029 | - | - |
| Тромбоз БСК | Имплантация БСК в дистальную треть ПНА | 6,77 (1,36- 33,8) | 0,020 | 18 (2,67-122) | 0,003 |
| | Общая длина имплантированных БСК на пациента, мм (инкремент 12 мм) | 1,01 (0,98- 1,05) | 0,438 | 1,14 (1,03- 1,27) | 0,012 |
| | Бифуркационное поражение | 2,25 (0,62-8,2) | 0,218 | 4,84 (1,07-22) | 0,041 |
| | Количество артерий с ангиографически значимыми стенозами более 50% (инкремент 1 артерия) | 1,68 (0,90- 3,14) | 0,102 | 2,95 (1,34- 6,48) | 0,007 |
| | Сахарный диабет в анамнезе | 1,19 (0,38- 3,76) | 0,769 | - | - |

В итоге, исходя из результатов регрессионного анализа, основными предикторами развития несостоятельности целевого поражения являются: многососудистое поражение коронарного русла (шанс TVF увеличивается в 1,48 раз при увеличении количества пораженных эпикардиальных коронарных артерий на 1), имплантация БСК в дистальную треть ПКА (увеличение в 2,44 раза), наличие ФП в анамнезе (увеличение в 12,4 раза), наличие высоких функциональных классов стенокардии и ХСН (увеличение в 3,69 и 1,85 раз, соответственно)

Основными предикторами тромбоза БСК Absorb являются: общая длина имплантированных БСК на пациента (шанс тромбоза увеличивается в 1,14 раз при увеличении общей протяженности имплантированных БСК на 1 мм), многососудистое поражение коронарного русла (шанс тромбоза увеличивается в 2,95 раз при увеличении количества

пораженных эпикардиальных коронарных артерий на 1), имплантация БСК в дистальную треть ПНА или бифуркационное поражение (увеличение в 18 и 4,84 раз, соответственно)

Ограничения исследования

Основное ограничение исследования безусловно связано с его дизайном, поскольку в настоящее время золотым стандартом доказательной медицины являются рандомизированные исследования. Определенные недостатки связаны с методом сбора данных наблюдения – телефонным контактом, ввиду чего оценка клинического статуса пациента была достаточно затруднена. Более того, такой характер сбора данных не позволяет достоверно оценить приверженность пациентов к двойной антиагрегантной терапии, при нарушении которой повышается риск неблагоприятных явлений. К сожалению, оценить влияние этого аспекта на полученные результаты не представляется возможным. Однако, в случае возникновения серьезных неблагоприятных явлений, исследователи запрашивали имеющуюся медицинскую документацию, на основании которой комитет по оценке нежелательных явлений подтверждал/опровергал наличие события, поэтому достижение участником исследования жестких конечных точек (смерть, инфаркт, реваскуляризация) было документально подтверждено. Был потерян контакт с 9.8% пациентов, что могло привести к потере данных о возможных клинических событиях, однако, такая доля потери контакта на стадии наблюдения является нормой для подобного рода исследований.

ВЫВОДЫ

1. Применение техники оптимальной имплантации (преддилатация, сайзинг, постдилатация баллоном высокого давления) при использовании биodeградируемого каркаса Absorb для лечения ишемической болезни сердца в популяции обычной клинической практики достоверно увеличивает частоту успешного лечения поражения в сравнении со стандартной техникой (99,6% и 92,2%, соответственно, $p < 0.001$).

2. При сравнении с результатами проспективных регистровых исследований, оценивающих безопасность и эффективность применения современных лекарственных стентов, отмечается более высокая частота развития устройство-ассоциированных неблагоприятных событий. Так, в отдаленном послеоперационном периоде (24 месяца) частота возникновения TVF и определенного/вероятного тромбоза составила 11.6% (n=58) и 3.2% (n=16).

3. Имплантация БСК Absorb характеризуется высокой частотой развития определенного/вероятного тромбоза каркаса как в остром (30 дней) – 1,4% (n=7) послеоперационном периоде, так и в отдаленном операционном периоде – 1,8% (n=9).

4. Применение биодеградируемого сосудистого каркаса Absorb у пациентов с протяженными и бифуркационными, а также поражениями, расположенными в дистальном коронарном русле связано с повышенным риском развития тромбоза устройства.

5. Риск развития несостоятельности целевой артерии (TVF) значительно выше при использовании БСК Absorb у пациентов с высокими функциональными классами стенокардии и ХСН, наличием фибрилляции предсердий в анамнезе, многососудистого поражения коронарных артерий и в случаях если БСК имплантирован в дистальные сегменты коронарных артерий

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В рутинной клинической практике не рекомендуется применение БСК Absorb, за исключением случаев контролируемых клинических исследований.

2. При запуске в учреждении программы имплантации биодеградируемых каркасов отбор пациентов должен проводиться не только на основании клинического статуса пациента, но и с учетом анатомии и морфологии поражений коронарного русла.

3. При выборе кандидатов для имплантации БСК, предпочтение должно отдаваться стабильным пациентам с изолированными, короткими, некальцинированными стенозами проксимальных сегментов коронарных артерий.

4. При имплантации БСК, для достижения успеха лечения поражения и профилактики осложнений, ассоциированных с устройством необходимо тщательно соблюдать технику имплантации, включающую преддилатацию поражения, оптимальный подбор размера каркаса по отношению к длине и диаметру пораженного сегмента артерии и постдилатацию некомплаенсным баллоном высокого давления.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Прохорихин А. А. и др. Оценка эффективности и безопасности биодеградируемого каркаса Absorb: 6-месячные результаты регистра Gabi R: Russia // **Патология кровообращения и кардиохирургия.** – 2019. – Т. 23. – №. 1S. – С. 26-33.

2. Прохорихин А. А. и др. Отдаленные результаты применения биодеградируемого каркаса у пациентов со стенозом коронарной артерии в реальной клинической практике // **Патология кровообращения и кардиохирургия** – 2019 – Т.23 – №3. – С. 9-19

3. Kretoy E. I., Baystrukov V.I., Prokhorikhin A.A. et al. Mid-term outcome of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer: results from a multinational prospective 'all-comers' registry // **Coronary artery disease**. – 2017. – T. 28. – №. 6. – С. 457-464.