

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.
Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

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

Прохорихин Алексей Андреевич

Диссертация на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности
14.01.26 — сердечно-сосудистая хирургия

Научный руководитель:
к.м.н., Кретов Евгений Иванович

Новосибирск 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 3 |
| ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ СОСУДИСТЫХ КАРКАСОВ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР). | 13 |
| 1.1. История применения биodeградируемых сосудистых каркасов в сердечно-сосудистой хирургии..... | 13 |
| 1.2. Современное состояние проблемы применения биodeградируемых каркасов в лечении ишемической болезни сердца. | 23 |
| ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 30 |
| 2.1. Дизайн исследования | 30 |
| 2.2. Общеклинические методы обследования | 33 |
| 2.3. Общая характеристика клинического материала | 39 |
| 2.4. Устройство исследования, методы эндоваскулярных вмешательств и их инструментальное обеспечение. | 41 |
| 2.5. Статистические методы | 43 |
| ГЛАВА 3 ОЦЕНКА НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ И ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИМПЛАНТАЦИИ БИОДЕГРАДИРУЕМОГО СОСУДИСТОГО КАРКАСА | 44 |
| 3.1. Непосредственные результаты имплантации биodeградируемого сосудистого каркаса. | 44 |
| 3.2. Результаты промежуточного периода наблюдения (6 месяцев)..... | 49 |
| 3.3. Результаты отдаленного периода наблюдений (24 месяца)..... | 53 |
| 3.4. Предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений..... | 54 |
| ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ | 58 |
| ВЫВОДЫ | 67 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 68 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ | 69 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 70 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смертности в мире [1,2]. Ключевую роль в патогенезе ИБС составляет атеросклеротическое поражение коронарных артерий [3,4]. 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 [5,6]. 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 [7,8].

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 [9]. 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 [10].

Однако, параллельно развитию технологии стентов, развивалась теория негативного влияния данных устройств на сосудистое русло и, как следствие, на отдаленные результаты коронарного стентирования [11,12]. 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 [13,14].

Разработка и внедрение в клиническую практику биodeградируемых сосудистых каркасов (от англ. scaffold – «каркас») позволили совершить новый шаг в области хирургического лечения ИБС [15,16]. 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 [17,18]. 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% [19,20]. 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 биодеградируемого каркаса в обычной клинической практике нашли отражение в ретроспективном регистре GHOST EU [21]. 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 исследования

Применение биодеградируемого 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 биодеградируемого 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.

Научная новизна

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 лечения поражения 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 имени академика 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), 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.

Критерии включения:

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

Критерии исключения:

- Отказ от участия в исследовании.

Биодеградируемый каркас Absorb (Abbott Vascular) был имплантирован в гемодинамические поражения коронарных артерий, при этом оператор не испытывал ограничений относительно и морфологии стентруемых 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.

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 биodeградуиремь 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 данного исследования

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 2 работы в центральных медицинских журналах России из перечня ВАК и в рецензируемых зарубежных журналах

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

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.

Основные 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 биодеградируемого 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.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ СОСУДИСТЫХ КАРКАСОВ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР).

1.1. История применения биodeградируемых сосудистых каркасов в сердечно-сосудистой хирургии

Исторически, множество попыток предпринималось для создания методов и устройств, которые могли бы осуществить репарацию атеросклеротически повреждённого сосуда и восстановить его нормальную функцию.

В ранних 1960-х, для лечения ИБС была разработана операция аортокоронарного шунтирования. Имея более чем 60-летнюю историю применения, данная операция до сих пор является наиболее эффективным способом реваскуляризации коронарных артерий и демонстрирует прекрасные клинические результаты [22,23], однако, тяжесть оперативного вмешательства ограничивает рутинное использование данного подхода [24,25,26].

В 1970-х мировому сообществу был представлен метод чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА), основной целью которого являлось восстановление проходимости пораженного сосуда. Будучи впервые выполненной у человека в 1977 году доктором Андреасом Грюнцигом [27,28], ЧТКА быстро нашла применение в мировой кардиохирургической практики. Данная революционная технология расценивалась как начальный шаг к восстановительной терапии сосудов. Однако, из-за возникающего после раздувания баллона дефицита собственной радиальной упругости стенки сосуда, рестеноз вследствие эластического возврата стенки артерии, констриктивное ремоделирование и гиперплазия неоинтимы оказались основными побочными эффектами баллонной ангиопластики. Это привело к росту количества повторных реваскуляризаций в отдаленном периоде, обнажив недостатки метода ЧТКА [29,30].

Чтобы предотвратить рестеноз, была реализована концепция постоянно поддерживающих стенку сосуда устройств – коронарных стентов, представляющих собой сетчатую упругую конструкцию цилиндрической формы. В сложенном состоянии это устройство доставляется к суженному участку коронарной артерии и, будучи раскрытым, поддерживает проходимость сосуда и препятствует эластическому возврату стенки сосуда.

Первые устройства подобного типа были произведены из металла и ввиду этого приобрели название голо-металлических стентов. Wallstent – саморасширяемый стент из нержавеющей стали, был первым коронарным стентом, имплантированным Жак Пуэлем и Ульрихом Зигвартом человеку в 1986 г [31]. Технические особенности, связанные с доставкой устройства, ограничили его применимость, поэтому первым стентом, широко применявшимся в кардиохирургии принято считать баллонорасширяемое устройство Palmaz-Schatz.

В сравнении с ЧТКА, имплантация стентов позволила значительно улучшить непосредственные результаты коронарных вмешательств при ИБС. Казалось, что технология металлических стентов еще на шаг приблизила человечество к восстановительной терапии сосудов. Однако, после широкого применения ГМС в 1990-х, было обнаружено, что, хотя ГМС и снижают частоту рестеноза по сравнению с баллонной ангиопластикой, подобные события наблюдались в 20-30% случаев из-за рестеноза стентированных участков коронарных артерий [32,33]. Данный вид рестеноза возникал в основном за счет избыточной пролиферации интимы сосуда в области стентированного сегмента, инициированной местным воспалительным ответом организма на инородное тело.

Разработка стентов с лекарственным покрытием стала очередной революцией в кардиохирургии [34]. Использовались различные агенты, влияющие на воспаление, активацию тромбоцитов, тромбообразование и пролиферацию гладкомышечных клеток. Покрытие ГМС при помощи золота, углерода, фосфорилхолина и гепарина не принесли результатов, а активация или подавление различных гормональных рецепторов, включая эстроген, глюкокортикоиды и минералокортикоиды показали слабую эффективность [36,37]. Покрытие ГМС

такими антипролиферативными препаратами как сиролимус и паклитаксел позволило значительно уменьшить частоту рестеноза стента. Данные препараты наносились на металл стента при помощи полимерного матрикса, предотвращая таким образом контакт организма с металлом и обеспечивая постепенное местное выделение антипролиферативного агента в течение нескольких недель после имплантации и предотвращая рестеноз.

Первым клинически успешным СЛП был стент Cypher, производства компании Cordis. Клиническое исследование, проведенное в 2002 году, привело к одобрению его использования в Европе и США [35]. Последующие исследования коммерческих аналогов (Taxus, Endeavor) лишь подтвердили эффективность применения данной технологии.

Эйфория от использования СЛП длилась недолго – в 2006 г. возникли опасения относительно применения данных устройств ввиду увеличившегося количества случаев позднего тромбоза стентов [38,39]. В ряде популяционных исследований было подтверждено, что эти опасения были реальными, и тромбоз стентов возникал из-за отсроченной эндотелизации стента ввиду как длительного выделения антипролиферативного препарата, так и воспалительной реакции на полимерное покрытие стента [40,41].

Данное обстоятельство предопределило дальнейшее развитие рынка коронарных устройств в сторону улучшения свойств полимерного покрытия. Для решения проблем первой генерации СЛП. Были разработаны стенты, отличающейся большей биосовместимостью полимерного покрытия или использующие биodeградируемое покрытие как матрицу для антипролиферативного препарата. Данные виды устройств сегодня составляют основу рынка коронарных стентов.

Однако, несмотря на то, что в СЛП был улучшен полимер, выделяющий антипролиферативный препарат, платформа стента 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 является

фактором риска потенциального тромбоза или рестеноза. В дополнение, постоянное присутствие металлического каркаса стента сковывает сосуд, нарушая таким образом вазомоторную функцию и приводя к аномальным микроциркуляторным процессам в сосуде [42,43].

Таким образом сформировались предпосылки для создания новой технологии в области коронарных стентов – биodeградируемым сосудистым каркасам. Основными требованиями к такой технологии, стали продиктованные предыдущим опытом: необходимость в поддержке стенки сосуда для предотвращения раннего эластического возврата, высвобождение антипролиферативного препарата для предотвращения рестеноза и достаточная степень резорбции, позволяющая нивелировать негативное влияние длительного сковывания каркасом сосуда и восстановить нормальную гемодинамику и микроциркуляцию в стентированном сегменте сосуда. Дополнительными преимуществами биodeградируемых стентов вытекающие из свойства резорбции должны были стать возможность проведения операции коронарного шунтирования к стентированному сосуду, улучшение качества неинвазивных визуализационных исследований (КТ, МРТ), возможность лечения рестенозов без насаивания друг на друга новых стентов.

Первые попытки создания биodeградируемых стентов начались более 20 лет назад. В 1996 году группа ученых из клиники Мейо и Кливлендской клиники сообщила об отрицательных результатах имплантации лабораторным животным коронарных стентов, покрытых 5 различными видами биodeградируемых полимеров (полигликолиевая кислота/сополимер полимолочной кислоты, поликапролактон, полигидрокси-бутират/-валерат, полиортоэфир и полиэтиленоксид/полибутилен тетрафталат). Результатом имплантации стало развитие выраженного воспаления, приведшее к гиперплазии неоинтимы артерий и возникновению тромбоза [44].

Однако, А.Линкофф с соавторами продемонстрировал, что стент, покрытый высокомолекулярным полимером молочной кислоты (321 килодальтон) хорошо переносился организмом и показал свою эффективность, в то время, как

имплантация стента, покрытого низкомолекулярным полимером молочной кислоты (80 килодальтон) ассоциировался с интенсивной воспалительной реакцией интимы артерии [45]. Также они доказали возможность выделения молочной кислотой антипролиферативного препарата, хотя подавления пролиферации неоинтимы и не наблюдалось. В 1998 году, Ямаваки с соавторами опубликовал результаты применения полностью биodeградируемого стента из полимолочной кислоты с ингибитором тирозин-киназы в модели свиньи, свидетельствовавшие об успешном подавлении пролиферации интимы [46]. Данные эксперименты сформировали научный базис для дальнейших исследований у человека. Стоит заметить, что, несмотря на впечатляющие результаты доклинических испытаний первых биodeградируемых устройств, технология не получила дальнейшего развития ввиду технической сложности производства полимера каркаса и большой конкуренции со стороны стентов с лекарственным покрытием.

С дальнейшим развитием полимерной индустрии, работы по созданию биodeградируемых каркасов возобновились. Большое доклиническое исследование БСК из полимолочной кислоты открыло путь данным устройствам в клиническую практику [47]. В исследовании было имплантировано 35 каркасов в коронарные артерии 17 лабораторных свиней. Отличительной особенностью данного исследования стало использования оптической когерентной томографии (ОКТ) для определения эндотелизации и характера резорбции каркаса непосредственно после имплантации (2 случая), через 28 дней (2 случая), 2 года (3 случая), 3 года (5 случаев) и 4 года (5 случаев). Во всех случаях также выполнялось гистологическое исследование, при этом 5 препаратов артерий через два года были исследованы на хроматографе для определения степени биорезорбции полимолочной кислоты.

Через 28 дней, по данным ОКТ в артерии определялись четкие, прямоугольные края страт каркаса. По данным гистологического анализа, все страты каркаса оставались интактны без малейших признаков тромбоза. Исследование препаратов артерий через 2 года после имплантации продемонстрировало, что в среднем 60 ± 20 страт каркаса различимы на ОКТ и имеют все те же четкие, прямоугольные края. Несмотря на схожий результат с

данными ОКТ, гистологическое исследование выявило, что эти структуры состоят из протеогликана, с резидуальным количеством полимолочной кислоты, которое более не определялось при помощи хроматографии. ОКТ исследование артерий через 3 года показало уменьшение количества видимых страт до 28 ± 9 на каркас. Гистология показала, что пространство, занимаемое ранее стратами БСК, было замещено соединительной тканью с богатым протеогликаном матрикса. Через 4 года только 10 ± 6 страт было различимо при проведении ОКТ. Гистологический анализ продемонстрировал, что материал страт располагался лишь по периметру соединительной ткани, заместившей тело самой страты. Таким образом гистологический и хроматографический анализ позволил сделать вывод о практически полной резорбции каркасов через 3-4 года.

Говоря о начале широкого клинического применения биodeградируемых каркасов, стоит остановиться на двух основных представителях.

БСК IGAKI-TAMAI, названный в честь основных разработчиков, представляющий собой биodeградируемый каркас из левоизомера полимолочной кислоты без лекарственного покрытия, стал первым в своем роде устройством, применённым для лечения ИБС у человека. Это устройство было саморасширяемым, поэтому при имплантации требовалось интракоронарное введение подогретого до $70-80$ °C контрастного вещества и 30-секундное раздувание баллонного катетера, на котором был монтирован стент. Первый опыт применения устройства у человека включал 15 добровольцев и был опубликован в 2000 г. Результаты продемонстрировали полное отсутствие тромбоза стента или серьезных неблагоприятных кардиальных явлений (MACE) через 30 дней после имплантации и один случай реваскуляризации целевого поражения через 6 месяцев [48].

Однако, несмотря на обнадеживающие результаты, возможность борьбы с рестенозом посредством добавления антипролиферативного агента и разрешение на клиническое применение при поражении периферических артерий в Евросоюзе (CE-mark), данное устройство не смогло удержать лидерство и стать широко применяемым в клинической практике в первую очередь из-за самораскрываемого

дизайна и связанного с ним опасения применения подогретого контраста в коронарных артериях [49].

Это удалось другому представителю биodeградируемых стентов, который на протяжении почти целого десятилетия оставался единственным коммерчески доступным устройством подобного типа.

Биodeградируемый сосудистый каркас Absorb производства компании Abbott Vascular, представляет собой биodeградируемую полимерную структуру, выполненную из левоизомера полимолочной кислоты. Основным отличием от стента IGAKI-TAMAI являются лекарственное покрытие, содержащее цитостатик эверолимус, матрицей для которого является смесь право- и левоизомеров молочной кислоты, обладающая меньшим уровнем кристаллизации чем основа каркаса. За счет этого происходит контролируемое выделение антипролиферативного препарата. Также данный БСК является баллонорасширяемым, что не требует интракоронарного введения теплого контраста.

Успех данного устройства был обеспечен в первую очередь мощной программой клинических исследований.

Первыми исследованиями применения биodeградируемого каркаса Absorb у людей, позволившие в полной мере изучить применимость и физиологию устройства стали Absorb Cohort A и Absorb Cohort B. Absorb Cohort A является так называемым «first-in-man study», т.е. первым исследованием с применением БСК Absorb в клинической практике. В данное многоцентровое проспективное исследование было включено 30 пациентов с различными формами ИБС (стабильная стенокардия напряжения, нестабильная стенокардия, бессимптомная ишемия миокарда). Такие характеристики коронарного русла, как стеноз ствола левой коронарной артерии (СтЛКА), бифуркационные поражения и острые тромботические окклюзии, а также наличие более одного поражения в целевой артерии являлись основными критериями невключения. Частота успеха имплантации БСК составила 100%. Общая длительность послеоперационного наблюдения составила 5 лет, при этом не было зарегистрировано ни одного случая

кардиальной смерти, реваскуляризации целевого поражения по клиническим показаниям или тромбоза БСК [17].

Absorb Cohort В представляет собой 5-летнее проспективное, мультицентровое исследование в одной группе с участием 101 пациента, которые были разделены на 2 подгруппы по срокам применения внутрисосудистой визуализации. Основные клинические конечные точки исследования характеризовали безопасность и эффективность устройства через 30 дней, шесть месяцев, а затем каждый год в течение пяти лет. Целевые поражения, подвергшиеся имплантации БСК в большинстве своем оценивались как поражения средней сложности уровня В (В1 – 45%, В2 – 50%) согласно морфологической классификации поражений коронарных артерий АСС/АНА. Отдаленные 5-летние результаты показали, применимость биодegradируемых каркасов в изолированном поражении, сопровождающуюся низкой частотой рестеноза (7.8%) и развития серьезных неблагоприятных кардиальных явлений (от англ. MACE – major adverse cardiac events) – 11%. Случаев тромбоза стента за весь период наблюдения зарегистрировано не было. Также, благодаря средствам внутрисосудистой визуализации была продемонстрирована биорезорбция каркаса через 3-4 года в совокупности с постепенным увеличением просвета и восстановлением вазомоторной функции сосуда, которая наблюдалась в 80% случаев при интракоронарном введении нитроглицерина при проведении контрольной ангиографии [18].

Основными недостатками данного исследования явились относительно небольшой набор участников, а также невозможность проведения финального инвазивного исследования ввиду отсутствия симптомов у части исследуемых, что с одной стороны позволяет предположить положительные результаты лечения, но с другой стороны не позволяет достичь достаточной статистической мощности для определения конечных визуализационных точек.

Absorb Extend является проспективным контролируемым исследованием, включившим 812 пациентов с более сложными поражениями коронарного русла. Основные клинические конечные точки исследования включали оценку

безопасности и эффективности через 30 дней, шесть месяцев, а затем каждый год в течение трех лет. Оценка результатов визуализирующих методов также проводилась в 4 различных временных точках в течение двух лет в двух группах пациентов.

Данное исследование положительно отличается от вышеприведенных более широкими критериями включения, заключающимися в первую очередь в лечении более протяженных поражений (≤ 28 мм) и возможностью лечения нескольких артерий.

Анализ клинических и инвазивных данных первых 512 пациентов за 1 год продемонстрировал низкую частоту развития MACE – 4,3% и частоту развития недостаточности целевого поражения на уровне 4,9% [50].

Однако стоит упомянуть, что данное исследование также обозначило негативную тенденцию к тромбозу каркаса. Было зарегистрировано 2 случая подострого и 2 случая позднего тромбоза. И хотя по мнению исследователей эти случаи возникли в результате перерыва в приеме двойной антиагрегантной терапии либо невосприимчивости к препарату клопидогрел, объем данных не позволяет сделать конкретных выводов.

Исследования Absorb II и Absorb III стали первыми рандомизированными исследованиями в которых БСК сравнивался с одним из наиболее изученных и доказавших свою клиническую эффективность и безопасность лекарственных стентов линейки Xience (Abbott Vascular).

Absorb II представляет собой проспективное, рандомизированное, контролируемое клиническое исследование типа non-inferiority, основной целью которого стала проверка гипотезы о не меньшей клинической безопасности и эффективности Absorb по сравнению со стентами XIENCE. Таким образом, согласно дизайну исследования, клинические конечные точки: смерть, инфаркт миокарда, реваскуляризация целевого поражения и тромбоз стента, оценивались через 30 дней, шесть месяцев, а затем каждый год в течение трех лет. Также, конечными точками клинического исследования стали изменение размеров просвета сосуда с течением времени (late lumen loss) и вазомоторики

стентированного сегмента сосуда, которые оценивались посредством оценки изменения диаметра стентированного сегмента в ответ на интракоронарное введение вазодилататоров. Оценки визуализирующих исследований также проводились через два и три года. В клиническое исследование Absorb II был включен 501 пациент в центрах Европы и Новой Зеландии.

Absorb III представляет собой проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование, в которое включили 2008 пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией, сравнивающее БСК Absorb с эверолимус-выделяющим стентом XIENCE (Abbott Vascular). Первичной конечной точкой исследования ABSORB III является несостоятельность целевого поражения (от англ. TLF – target lesion failure), определяемая как совокупность кардиальной смерти, инфаркта миокарда в целевой артерии и реваскуляризацию целевого поражения по клиническим показаниям.

Можно с полной уверенностью утверждать, что основу успеха данного устройства составили промежуточные результаты двух вышеперечисленных исследований. Так 12-месячные результаты сравнения саморассасывающегося каркаса и лекарственного стента в исследовании Absorb II не показало статистической разницы по частоте развития серьезных неблагоприятных кардиальных явлений (17 (5%) в группе Absorb и 5 (3%) в группе Xience), а также по совокупной ориентированной на устройство конечной точке TLF (16 (5%) в группе Absorb и 5 (3%) в группе Xience, $p=0.35$). Кроме это была достигнута статистическая разница по клиническому течению стенокардии (прогрессирование клиники наблюдалось у 72 пациентов (22%) в группе саморассасывающегося каркаса и у 50 пациентов (30%) в группе лекарственного стента, $p=0.04$). Также было зарегистрировано 3 случая вероятного либо определенного тромбоза стента в группе Absorb, при отсутствии таковых в группе Xience [19].

Промежуточные 12-месячные данные полученные исследования Absorb III также продемонстрировали не меньшую безопасность и эффективность саморассасывающегося каркаса. Первичная конечная точка TLF составила 7,8% и 6,1% в группах Absorb и Xience, соответственно, при достигнутой статистической

значимости ($p_{\text{noninferiority}}=0.007$). Тромбоз стента наблюдался несколько чаще в группе Absorb (1.5% против 0.7%, $p = 0.13$), в основном из-за подострого тромбоза (1-30 дней с момента имплантации устройства) [20].

И хотя авторами был сделан вывод о не меньшей безопасности и эффективности БСК в сравнении с лекарственными стентами, основная группа экспертов придерживалась выжидательной позиции по данному вопросу, заявляя о том, что окончательные выводы можно будет сделать только после достижения 3-летнего периода наблюдения, когда потенциальное преимущество биодegradации БСК должно вылиться в снижение частоты TLF, достигающее 17% в исследованиях СЛП с длительным периодом наблюдения [51,52]. Мировое медицинское сообщество ожидало отдаленных результатов рандомизированных исследования.

1.2. Современное состояние проблемы применения биодegradируемых каркасов в лечении ишемической болезни сердца.

Временной точкой, с которой начался современный этап применения биодegradируемых стентов, можно считать 30 октября 2016 года. Тогда, на проходившем в Вашингтоне, крупнейшем в мире съезде интервенционных кардиологов ТСТ (от англ. – Transcatheter cardiovascular therapist), были продемонстрированы результаты 3-летнего периода наблюдения в исследовании Absorb II. К удивлению мирового сообщества, основная гипотеза исследования относительного того, что через 3 года прирост к диаметру просвета артерии при провоцировании вазодилатации стентированных артерий (т.е. вазореактивность) будет статистически больше в группе стента Absorb в сравнении с группой недеградирuемого металлического стента Xience, была опровергнута. Данный показатель составил $0,047 \pm 0,109$ и $0,059 \pm 0,117$ мм ($p > 0.05$) в группах Absorb и Xience, соответственно. Результаты применения внутрисосудистого ультразвукового исследования с целью определения изменения минимальной площади просвета артерии также были не в пользу БСК, составив $(4.32 \pm 1.48$ мм²

против 5.38 ± 1.51 мм²; $p < 0.0001$). И хотя исследование изначально не имело достаточной расчетной статистической мощности для клинических точек, была получена статистическая разница относительно несостоятельности целевого поражения (10% против 5% в группах Absorb и Xience, соответственно, HR 2,17 [95% CI 1,01–4,70]; log-rank test $p = 0,0425$) при большей частоте тромбоза БСК (9 случаев против 0) [53].

Таким образом было поставлено под сомнение одно из основных положений концепции биодеградируемых стентов – восстановление вазомоторной функции сосуда и началась активная дискуссия относительно безопасности данного БСК.

Однако, основным ударом по этой технологии стали результаты нескольких исследований, продемонстрировавших большую частоту возникновения неблагоприятных кардиальных явлений, в особенности ранних и поздних тромбозов стентов.

Ghost EU представляет собой мультицентровое ретроспективное регистровое исследование имплантации каркаса Absorb. В то время как основные исследования, приведенные выше ограничены относительной простотой целевых поражений, применение саморассасывающихся каркасов в более сложных случаях, у пациентов «реальной клинической практики» с наличием кальцинированных, бифуркационных поражений, хронических окклюзий нашло отражение в исследовании Ghost EU. Было проанализировано 1189 случаев имплантации каркаса. Основной клинической точкой явилась несостоятельность целевого поражения, определенная как совокупность сердечно-сосудистой летальности, инфаркта миокарда в целевой артерии и реваскуляризация целевого поражения обусловленная ишемией через 30 дней и 6 месяцев после реваскуляризации, которая составила 2,2% через 30 дней и 4,4% через 6 месяцев. И хотя данные результаты были названы исследователями «приемлемыми», субанализ продемонстрировал значительную частоту тромбоза в первые 30 дней на уровне 1,5% (16 из 23 случаев тромбоза за все время). Также было продемонстрировано, что такие показатели клинического и интраоперационного статуса как сахарный диабет, остиальные и бифуркационные поражения, поражения артерий малого

диаметра могут стать предикторами тромбоза, однако учитывая ретроспективный характер исследования было невозможно сделать однозначные выводы [21].

Другое, проспективное многоцентровое рандомизированное исследования применения стента Absorb в сравнении со стентом Xience (AIDA trial) через 2 года наблюдения продемонстрировало значительное превышение частоты тромбоза стента в группе Absorb (3,5% против 0,9%, $p=0,001$) несмотря на то, что относительно первичной точки исследования – несостоятельность целевой артерии (от англ. TVF – Target vessel failure) группы достоверно не различались. Статистический риск тромбоза биodeградируемого стента в 5 раз превысила данный показатель в группе Xience (HR 5.22, 95% ДИ: 2.00-13.59; $p<0.001$) [54]. Отличительной особенностью данного исследования стало то, что в него включалась не узкая популяция пациентов, как в исследованиях Absorb II и Absorb III, а пациенты с различными формами ИБС и морфологией поражения коронарных артерий. Также это исследование выгодно отличалось от себе подобных относительно большой выборкой пациентов для не спонсируемого компанией исследования. Таким образом, несмотря на то, что формально исследование не выявило статистически достоверной разницы и доказало то, что стент Absorb не хуже стента Xience относительно основной точки исследования, применение биodeградируемого стента в широкой популяции пациентов было поставлено под вопрос из-за повышенного риска тромбоза.

Тем не менее, основными данными, продемонстрировавшим меньшую безопасность БСК Absorb в сравнении с СЛП, стали результаты 3-летнего наблюдения в исследовании Absorb III. Хотя частота достижения основной точки исследования между группами исследования достоверно не различалась (13,4% и 10,4% в группах Absorb и Xience, соответственно), частота инфаркта миокарда в стентированном сосуде была статистически выше в группе Absorb (8.6% против 5.9%; $p=0.03$) так же, как и частота тромбоза устройства (2,3% против 0,7%, $p=0,01$) [55]. Стоит отметить, что тромбоз стента в основном возник в отдаленном периоде, чего согласно концепции биodeградируемых стентов просто не должно происходить.

В итоге, в 2016 был проведен мета-анализ рандомизированных исследований с применением биodeградируемого стента Absorb. В него вошли данные исследований Absorb II, Absorb III, Absorb China, Absorb Japan, EVERBIO II и TROFI II. Первичная конечная точка безопасности, заявленная как частота определенного/вероятного тромбоза стента достоверно различалась в группах и составила 1,3% против 0,5% в группе СЛП ($p=0.05$). Более того был подтвержден повышенный риск тромбоза биodeградируемого каркаса (OR 1.99, 95% ДИ: 1.00–3.98; $P=0.05$), в особенности в первый месяц после имплантации (OR 3.11, 95% ДИ: 1.24–7.82; $P=0.02$)[56].

Совокупность данных исследований вызвала огромную дискуссию в научном сообществе. Защитники устройства указывали на то, что основными предикторами тромбоза являлись малый диаметр стентированного сегмента артерии и такие заболевания обмена веществ, как сахарный диабет. Также компания-производитель утверждала, что имплантация БСК происходила с нарушением техники и зачастую размер каркаса был некорректно подобран относительно диаметра целевого сосуда. Тем не менее управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US FDA) был выпущен бюллетень, предупреждающий о повышенном риске применения данного устройства у пациентов с ИБС. Евросоюз пошел дальше, и запретил коммерческую реализацию данного продукта, оставив возможность использования устройства лишь для клинических исследований. Под таким давлением в Сентябре 2017 года компания объявила об отзыве устройства с рынка для более глубоко изучения и модификации.

Данным уроком воспользовались другие компании, разрабатывающие технологию биорезорбируемых сосудистых каркасов. Сейчас насчитывается несколько десятков разрабатываемых устройств, однако в рамках данной работы будут описаны лишь на наиболее известные представители.

На сегодняшний день разработка биodeградируемых стентов разделилась на 2 основных направления в зависимости от используемого материала для создания

платформы стента [57]. В первом направлении продолжилось применение полимеров молочной кислоты в качестве основы каркаса.

Каркас ART-BRS изготовлен из стереосополимера, содержащего 98% лево- и 2% правоизомера молочной кислоты с толщиной страты 170 мкм. Отличительной особенностью данного устройства является то, что данный БСК не имеет лекарственного покрытия. В результате этого каркас эндотелизируется в течение 1 месяца после имплантации, а полностью резорбируется к 24 месяцам, что было продемонстрировано в доклиническом исследовании [58]. В исследовании ARTDIVA данный БСК был впервые применен в клинической практике. Через 6 месяцев после имплантации, среди 30 участников исследования не было отмечено ни одного случая кардиальной смертности или тромбоза устройства и всего 1 случай реваскуляризации целевого поражения по клиническим показаниям

БСК DeSolve является очень похожим на Absorb устройством из сополимера молочной кислоты с толщиной страты 150 мкм. Отличает данный БСК покрытие из новолимуса (аналог сиролимуса) и лучшие механические свойства при имплантации: большая эластичность каркаса и, как следствие, устойчивость к поломкам при постдилатации [59]. Несколько итераций данного устройства успешно прошло этап клинических исследований с периодом наблюдения до 5 лет, при этом случаев острого тромбоза БСК отмечено не было [60,61,62].

Второе направление характеризуется использованием биodeградируемого металла в качестве материала каркаса. Эта идея возникла в результате того, что одним из недостатков стентов из биополимеров является недостаточная радиальная жесткость и прочность по сравнению с недеградируемыми металлическими стентами. Поэтому, при создании БСК из полимолочной кислоты, толщина страты была вынуждено увеличена до 150 микрон, чтобы хоть как-то компенсировать недостаток физико-механических свойств. В качестве металла для материала каркаса был выбран сплав, содержащий в основном элементы магния. Этот металл является одним из микроэлементов организма, участвующих во многих процессах, а также обладающий антитромботическим свойством, что также является

преимуществом для биodeградируемых стентов. Первым таким устройством стал стент Magmaris производства швейцарской компании Biotronik.

Отличительной особенностью данного БСК, помимо материала, является и скорость резорбции. Компания-разработчик заявляет, что через 1 год 99% от всей массы каркаса резорбируется. Данный БСК показал прекрасные клинические результаты [63,64,65]. Основным достижением, продемонстрированным в данных клинических исследованиях стало отсутствие случаев тромбоза устройства. Таким образом, данный вид металлического БСК подает большие надежды для широкого клинического применения.

Тем не менее, существует большой разрыв в клиническом применении БСК Absorb и остальных представителей биodeградируемых каркасов. Так в клинических исследованиях с применением Absorb было включено более 30 тысяч

пациентов, в то время как вторая по величине программа клинического исследования БСК Magmaris насчитывает чуть более 1 тысячи участников [66].

Таким образом, на основании негативного опыта с БСК Absorb были выпущены обновленные рекомендации по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов [10], призвавших на данный момент ограничить использование БСК клиническими исследованиями, до тех пор, пока применимость технологии в рутинной клинической практике не будет однозначно доказана (Рисунок 1).

Резюме:

| Recommendations | Class ^a | Level ^b |
|---|--------------------|--------------------|
| DES are recommended over BMS for any PCI irrespective of: <ul style="list-style-type: none"> ● clinical presentation ● lesion type ● planned non-cardiac surgery ● anticipated duration of DAPT ● concomitant anticoagulant therapy.^{100,578,579,640} | I | A |
| Radial access is recommended as the standard approach, unless there are overriding procedural considerations. ^{172,638,641} | I | A |
| BRS are currently not recommended for clinical use outside of clinical studies. ^{642–650} | III | C |

© ESC 2018

Figure 3. Recommendations on choice of stent and access site. Reprinted with permission from Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2018; Epub ahead of print.

Рисунок 1. Рекомендации по реваскуляризации миокарда ESC 2018 г. [6]

Опыт использования первых биodeградируемых устройств позволил сделать основной вывод о том, что данная технология подходит далеко не для всех пациентов и применение в рутинной клинической практике должно быть поставлено под сомнение. 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, что и стало основной целью данной диссертационной работы.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

В основу данной диссертационной работы положено исследование, проводившееся с октября 2014 по декабрь 2017 года на базе ФГБУ «Национальный медицинский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Данное исследование было одобрено Локальным этическим комитетом учреждения.

В исследование было включено 500 пациентов с различными формами ИБС, которым была показана реваскуляризация коронарных артерий методом чрескожной транслюминальной ангиопластики с имплантацией стента/БСК. Учитывая наблюдательный характер исследования, к участникам предъявлялись минимальные критерии отбора, включавшие возраст пациента более 18 лет, наличие технической возможности имплантации биodeградируемого каркаса Absorb, а также наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании (Таблица 1).

Таблица 1. Критерии включения/исключения

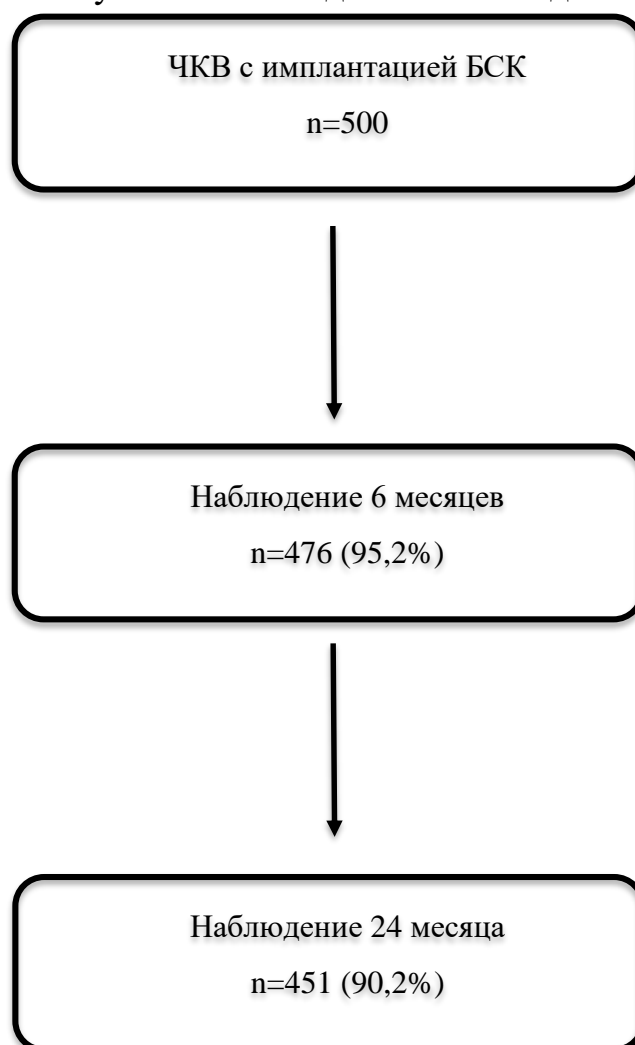
| Критерии включения | Критерии исключения |
|---|------------------------------------|
| 1. Возраст более 18 лет | 1. Отказ от участия в исследовании |
| 2. Показания к ЧКВ со стентированием | |
| 3. Подписанное информированное согласие | |

Единственным критерием исключения был отказа пациента от участия в исследовании. После включения в исследование наблюдение пациента и фиксация конечных точек выполнялась на госпитальном этапе, а также через 6 и 24 месяца после оперативного вмешательства. Контакт с пациентами осуществлялся посредством телефонного разговора или очного визита в лечебное учреждение.

Дизайн исследования проиллюстрирован на Рисунке 2. К концу периода наблюдения потеря контакта с участниками исследования составила 9,8% (49 пациентов)

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

Рисунок 2. Схема дизайна исследования



Первичная устройство-ориентированная конечная точка: несостоятельность целевой артерии (в англоязычной литературе Target Vessel Failure, TVF) — осложнение, связанное с целевой артерией (артерии подвергшейся реваскуляризации), определяемое как совокупная частота кардиогенной смерти;

инфаркта миокарда, связанного с целевой артерией и реваскуляризации целевой артерии по клиническим показаниям.

Первичная пациент-ориентированная конечная точка: серьезные неблагоприятные кардиальные и цереброваскулярные явления (в англоязычной литературе Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events, MACCE) – осложнение, определяемое как совокупная частота кардиальной смерти, любого инфаркта миокарда, реваскуляризации целевой артерии и инсульта.

Кардиальная смерть определялась в случаях смерти от непосредственных кардиальных осложнений либо в случаях смерти от неизвестной причины. Инфаркт миокарда определялся согласно 3-му универсальному определению инфаркта миокарда [67,68]. Реваскуляризация по клиническим показаниям определялась как: 1) $\geq 50\%$ сужение стентированного сегмента артерии при возврате клиники стенокардии или ишемии миокарда по данным неинвазивного обследования 2) $\geq 70\%$ сужение стентированного сегмента артерии вне зависимости от клиники стенокардии. Реваскуляризацией считалось проведение ЧКВ с имплантацией стента либо аортокоронарного шунтирования. Инсульт определялся как появление очаговой и/или общемозговой неврологической симптоматики, которая сохраняется более 24 часов или приводит к смерти больного в более короткий промежуток времени вследствие цереброваскулярной патологии

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 согласно определению ARC (от англ. – Academic Research Consortium) [69]. Так, определенный (или подтвержденный) тромбоз стента определялся при наличии ангиографического подтверждения. Вероятный тромбоз стента определялся как необъяснимая или кардиальная смерть в течение 30 дней с момента имплантации стента либо возникновение инфаркта миокарда в целевой артерии. Успешное лечение поражения определялось как наличие кровотока степени TIMI 3 при

остаточном стенозе не более 30% после имплантации устройства на момент завершения ЧКВ [70]. 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.

2.2. Общеклинические методы обследования

В данном исследовании 500 пациентов с ишемической болезнью сердца были обследованы по стандартному протоколу, принятому в клинике для данной группы пациентов, который включает осмотр кардиолога, трансторакальную эхокардиографию (ТТ ЭхоКГ) и электрокардиографию (ЭКГ), биохимический и клинический анализ крови, общий анализ мочи (Таблица 2).

Таблица 2. Методы обследования, примененные на этапах исследования

| Методы исследования | Этапы | | |
|--|----------------------------|----------------------|----------------------|
| | Госпитализация (Включение) | Наблюдение 6 месяцев | Наблюдение 24 месяца |
| Физикальный осмотр (жалобы, анамнез, АД) | + | - | - |
| CCS, NYHA | + | + | + |
| Клинические анализы | + | - | - |
| ЭКГ | + | - | - |
| ЭхоКГ | + | - | - |
| КГ | + | - | - |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Телефонный опрос + запрос медицинской документации | - | + | + |
|---|---|---|---|

Клинические данные получали путем сбора жалоб, анамнеза пациента, оценки общего статуса, антропометрии, измерения артериального давления по методу Короткова. Выяснение жалоб пациентов и исследование объективного статуса позволяло определить функциональный класс сердечной недостаточности по классификации NYHA и ФК стенокардии по Канадской классификации (Таблицы 3-4)

Таблица 3. CCS

| 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 |

Таблица 4. NYHA

| Нью-Йоркская классификация функционального состояния больных с хронической сердечной недостаточностью, NYHA | |
|--|---|
| 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. |

Электрокардиография выполнялась всем обследованным. Регистрация ЭКГ производили с использованием аппарата MAC 5500 “Wipro GE Medical Systems Ltd” (Индия), с регистрацией 3 стандартных, 3 усиленных и 6 грудных отведений. По данным электрокардиографического исследования определяли наличие ишемических и рубцовых изменений миокарда ЛЖ, нарушения метаболизма и ритма сердца, признаки перегрузки и гипертрофии миокарда.

Всем пациентам проводили ЭХОКГ с цветной доплерографией на ультразвуковом аппарате «VIVID 7 (GE Healthcare, США). 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. Выполнялась оценка глобальной сократимости ЛЖ.

Всем пациентам в анамнезе либо во время индексной госпитализации проводилась инвазивная коронароангиография с целью определения поражений коронарного русла согласно стандартной методике. Всем обследованным выполнялась селективная коронарография по методике М.Р.Judkins с использованием ангиографических установок «Innova 4200» (Дженерал электрик, США) или «Infinix» (Тошиба, Япония).

Исследование проводилось путем пункции бедренной, либо лучевой артерии по Сельдингеру (трансфеморальный либо 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.

При анализе коронарограмм определялся тип коронарного кровоснабжения (правый, левый или сбалансированный), количество пораженных коронарных артерий. Также определялась морфология целевых поражений и характер кровотока в пораженной артерии до и после ЧКВ согласно классификации TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) (Таблица 5-6).

Таблица 5. Морфология стенозов

| Тип | Характеристики |
|--|--|
| А | <ul style="list-style-type: none"> • Локальный (менее 10 мм) • Концентрический • Легко проходимый • Неизогнутый сегмент (<45°) • Неполная окклюзия • Отсутствие крупных ветвей в области стеноза • Отсутствие тромбоза • Гладкий контур • Незначительный или отсутствующий кальциноз |
| В1 – 1 признак В2 – 2 и более признаков | <ul style="list-style-type: none"> • Тубулярный (10-20 мм) • Эксцентрический • Незначительная извитость проксимального сегмента • Незначительно изогнутый сегмент (45-90°) • Тотальная окклюзия, существующая менее 3 мес • Стеноз в области бифуркации, требующий применения двух проводников • Тромбоз • Неправильный контур • Средний или выраженный кальциноз |

| | |
|---|---|
| <p>C1 – 1 признак</p> <p>C2 – 2 и более признаков</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Диффузный (более 20 мм) • Эксцентрический • Выраженная извитость проксимального сегмента • Очень изогнутый сегмент ($>90^\circ$) • Тотальная окклюзия, существующая более 3 мес, с развитыми коллатеральями • Невозможность обхода всех крупных ветвей в области стеноза • Тромбоз • Неправильный контур • Выраженный кальциноз |
|---|---|

Таблица 6. Шкала TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction). Оценка коронарного кровотока.

| Класс TIMI | Характеристика |
|--------------------------------------|--|
| TIMI 0 – отсутствие кровотока | Отсутствие антеградного поступления контрастного вещества дистальнее места поражения |
| TIMI I – минимальный кровоток | Контраст поступает дистальнее места поражения, но в небольших количествах и не может полностью заполнить дистальный сегмент коронарной артерии |
| TIMI II – редуцированный кровоток | Контраст поступает дистальнее места поражения и заполняет дистальный сегмент коронарной артерии, но его заполнение и освобождение от контраста происходит медленнее, чем в проксимальном сегменте от места поражения |
| TIMI III – нередуцированный кровоток | Нормальный антеградный кровоток дистальнее места поражения |

2.3. Общая характеристика клинического материала

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в таблице 7. 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 (MP): MP 1 степени – 63%; MP 2 степени – 9,6%, MP 3 степени – 1,4%, и аортального стеноза (АС): АС 1 степени – 6,8%; АС 2 степени – 0,6%; АС 3 степени – 0,2%.

Таблица 7. Клинико-демографические характеристики участников исследования

| | |
|-----------------------|------------------|
| Количество участников | n=500 |
| Возраст, Ср \pm СО | 61.26 ± 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 |
| | 1 степени | 315 (63%) |

| | | |
|-------------------------------|-----------|-----------|
| Митральная регургитация, n(%) | 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%) |

2.4. Устройство исследования, методы эндоваскулярных вмешательств и их инструментальное обеспечение.

Биодеградируемый сосудистый каркас Absorb производства компании Abbott Vascular, представляет собой биодеградируемую полимерную структуру, выполненную из левоизомера полимолочной кислоты. Данный БСК имеет лекарственное покрытие, содержащее цитостатик эверолимус с концентрацией 100 нг/см², матрицей для которого является смесь право- и левоизомеров молочной кислоты, обладающая меньшим уровнем кристаллизации чем основа каркаса. За счет этого происходит контролируемое выделение антипролиферативного препарата, с высвобождением до 75% от абсолютного количества препарата в течение 30 дней.

Процесс биорезорбции стента и можно разделить на 4 стадии:

1. Гидратация полимера. Полимолочная кислота по своей природе является гидрофильным соединением, таким образом вода(H₂O) начинает проникать в каркас непосредственно с момента имплантации.

2. Деполимеризация посредством гидролиза, сопровождаемая уменьшением молекулярной массы устройства.

3. Фрагментация полимера на сегменты с небольшой массой, в результате чего происходит хаотичный разрыв цепей, связывающих участки кристаллической структуры, с последующей потерей радиальной жесткости каркаса.

4. Ассимиляция или растворение мономера. Фагоциты организма могут поглощать малые фрагменты полимера, превращая в растворимые мономерные

анионы. Растворимый мономер (L-лактат) превращается в пируват, который затем участвует в цикле Кребса, конечными продуктами которого являются вода и диоксид углерода.

Процедура ЧКВ

Все пациенты получали не менее 75 мг ацетилсалициловой кислоты перед ЧКВ. Пациентам, не получавшим ранее в течение 7 дней клопидогрел в дозе 75 мг, назначалась нагрузочная доза 300–600 мг или 180 мг тикагрелора. Интраоперационная антикоагуляция достигалась введением нефракционированного гепарина в дозе 70–100 Ед. на килограмм массы тела. Было рекомендовано поддерживать активированное время свертывания на уровне более 250 сек. Назначение ингибиторов Пв/Ша было на усмотрение оперирующего врача. Всем пациентам после выписки были назначены ацетилсалициловая кислота и клопидогрел в дозе не менее 75 мг или тикагрелор 90 мг 2 раза в день на срок не менее 2 лет.

Выбор доступа (трансрадиальный, трансфеморальный, трансбрахиальный) и методика реканализации в случае хронической окклюзии коронарной артерии (ХОКА) предоставлялись на усмотрение оперирующего хирурга.

Имплантация устройства выполнялась в соответствии со стандартной практикой проведения чрескожных коронарных вмешательств, однако соответствующая техника имплантации, включающая адекватную преддилатацию поражения баллонным катетером, оптимальный сайзинг при выборе размера устройства (посредством проведения количественного анализа коронарограммы) и постдилатацию баллоном (некомплаенсным) высокого давления, была строго рекомендована. Отсутствовали ограничения относительно количества и морфологии одномоментно стентруемых поражений. Также допускалось одномоментное использование как голометаллических, так и стентов с лекарственным покрытием.

2.5. Статистические методы

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).

Резюме:

Таким образом, для выполнения поставленных задач в исследование было включено 500 человек с показаниями к ЧКВ со стентированием. Кроме отказа пациента от участия в исследовании не имелось других критериев исключения. У всех участников проводилась оценка клинического статуса, включающая осмотр, сбор жалоб и анамнеза, клиничко-лабораторное обследование. Полученная проспективная группа пациентов характеризуется достаточной гетерогенностью относительно клиничко-демографических характеристик, что говорит о том, что данная выборка является неселективной когортой пациентов, в большой степени отображающая популяцию пациентов в рутинной клинической практике. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 24 месяцев. Полученные данные были обработаны современными статистическими методами.

ГЛАВА 3 ОЦЕНКА НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ И ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИМПЛАНТАЦИИ БИОДЕГРАДИРУЕМОГО СОСУДИСТОГО КАРКАСА

3.1. Непосредственные результаты имплантации биodeградируемого сосудистого каркаса.

При проведении реваскуляризации всем пациентам проводилась оценка анатомии коронарного русла с оценкой морфологии имеющих поражения. 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 8).

Таблица 8. 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 9).

Таблица 9. 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(%) | А/В1 | 274 (45.44%) |
| | В2/С | 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 коронарная артерии; ОА – огибающая артерия; АКШ – аортокоронарный шунт; М – медиана

При выполнении ЧКВ на в 97,51% (n=588) случаев была выполнена преддилатация 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 9). 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 10).

Таблица 10. Характеристики имплантированных устройств

| | | |
|--|----------|--------------|
| Количество имплантированных стентов | 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

Клинический пример

Пациент П, 60 лет. Поступил в клинику с жалобами на выраженную боль за грудиной при незначительной физической нагрузке. Стенокардия напряжения III ФК. Ангиографически определена хроническая окклюзия правой коронарной артерии (Рисунок 3А). Проведено оперативное лечение: В устье правой коронарной артерии установлен проводниковый катетер JR 3.5. Коронарными проводниками различной жесткости реканализована ХОКА ПКА. Выполнена преддилатация реканализованного сегмента баллонным катетером Quantum 3*15 мм, 12 атм (Рисунок 3Б). Далее выполнена последовательная имплантация БСК Absorb 3*28 мм, Absorb 3*28 мм, Absorb 3*28 мм, 12 атм. Постдилатация баллонным катетером Quantum 3*15 мм, 16 атм. Хороший ангиографический результат (Рисунок 3В).

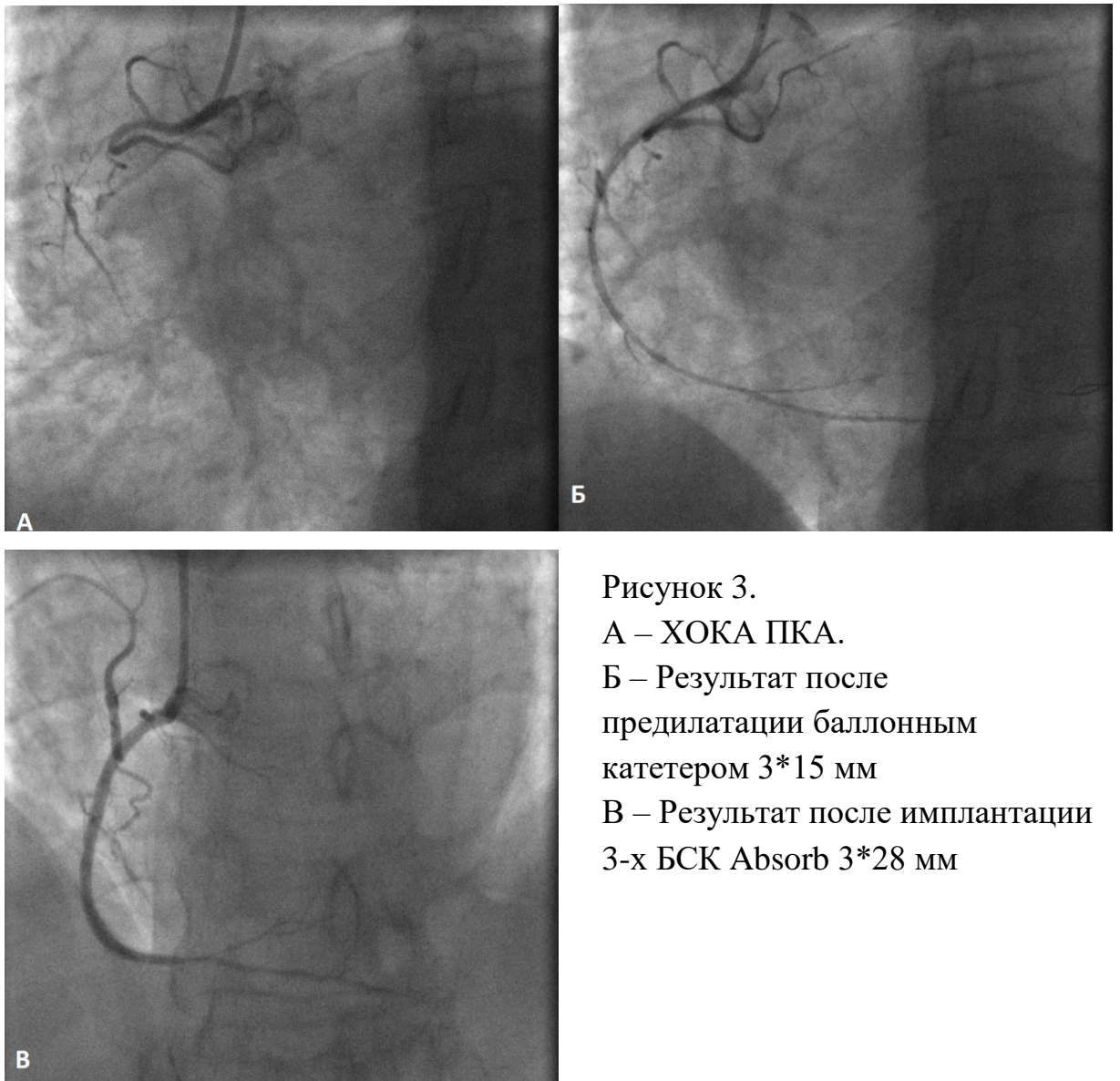


Рисунок 3.

А – ХОКА ПКА.

Б – Результат после
преддилатации баллонным
катетером 3*15 мм

В – Результат после имплантации
3-х БСК Absorb 3*28 мм

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 острой очаговой неврологической симптоматики. После выполнения КТ-

исследования головного мозга, пациент был доставлен в рентгеноперационную, где была проведена механическая тромбэкстракция.

3.2. 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 11)

Таблица 11. Отдаленные 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; МАССЕ – major adverse cardiac and cerebrovascular events; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Клинический пример

Пациентка Д, 67 лет. Поступила в клинику с жалобами на давящую боль за грудиной при физической нагрузке. Стенокардия напряжения II ФК. Ангиографически определен бифуркационный стеноз огибающей артерии и второй ветви тупого края 75%, 1.1.1 по Медина (Рисунок 4А). Проведено оперативное лечение: В устье левой коронарной артерии установлен проводниковый катетер JL 3.5. Коронарные проводники проведены в дистальные отделы ВТК и ОА. Выполнена преддилатация стенозированного сегмента баллонным катетером NC TREK 3*15 мм, 16 атм. Далее выполнена имплантация БСК Absorb 3*28 мм, 12 атм. Постдилатация баллонным катетером NC TREK 3*15 мм, 20 атм. Хороший ангиографический результат (Рисунок 4Б).





Рисунок 4.

А – Бифуркационный стеноз ОА и ВТК 2 75%, 1.1.1 по Медина.

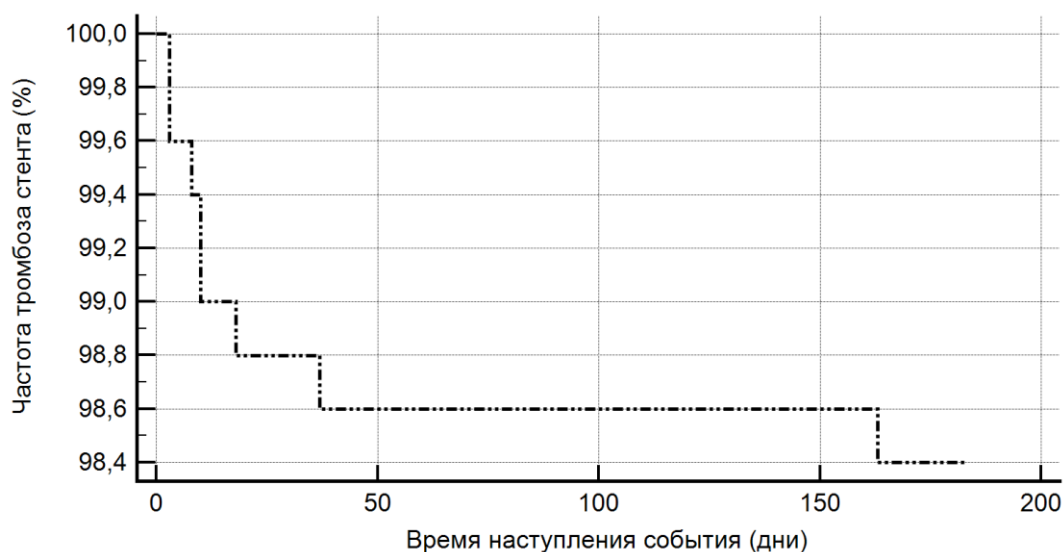
Б – Результат после имплантации БСК Absorb 3*28 мм

В – Тромбоз БСК через 3 месяца после имплантации на контрольной коронарографии

Через 3 месяца после вмешательства пациентка поступает в клинику с жалобами на давящие за грудиной болями. При проведении селективной коронарографии выявлен тромбоз БСК (Рисунок 4Б).

Частота определенного тромбоза БСК составляет 1.6%, что подтверждает тренд, наблюдающийся более ранних исследованиях. Если обратиться к кривой Каплан-Мейера, становится видно, что большая часть тромбозов (7 из 8) также наблюдается в первые 30 дней после ЧКВ, что подпадает под определение острого тромбоза (Рисунок 5).

Рисунок 5. График времени до наступления события (Тромбоз стента)



Данные пациентов со случаями тромбоза БСК представлены в Таблице 12. Помимо сходства во времени наступления события, локализация поражения

преимущественно в ПНА, длина стентированного сегмента более 18 мм и использование Клопидогреля в качестве одного из компонентов антиагрегантной

терапии обращают на себя внимание как факторы, объединяющие данную группу пациентов. Исходя из данных клинического исхода можно утверждать, что случаи тромбоза каркаса внесли существенный вклад в первичную конечную точку TVF – 4.2%, при этом результат является сопоставимым с данными регистров по применению современных СЛП [71,72]. Тем не менее можно отметить относительно большую частоту тромбоза устройства в сравнении с данными исследований с СЛП.

Таблица 12. Случаи определенного тромбоза стента

| № | Дней после ЧКВ, n | Диагноз ИБС | Сахарный диабет | Целевая артерия | Тип устройства | Длина стентированного сегмента | Диаметр устройства | Ингибитор рецепторов P2Y12 при выписке | Клинический исход |
|---|-------------------|-------------|-----------------|-----------------|----------------|--------------------------------|--------------------|--|-------------------|
| 1 | 18 | ИМпST | нет | ПНА | БСК | 18 | 3,0 | Клопидогрел | ИМ |
| 2 | 163 | СИБС | да | ПНА | БСК | 46 | 3,0 | Клопидогрел | ИМ |
| 3 | 3 | СИБС | да | ПНА | БСК | 46 | 2,5 | Клопидогрел | Смерть |
| 4 | 37 | НС | нет | ПНА | БСК | 28 | 3,0 | Тикагрелор | ИМ |
| 5 | 3 | НС | нет | ПНА | БСК | 28 | 3,0 | Клопидогрел | Смерть |
| 6 | 10 | ИМблST | да | ПНА | БСК | 18 | 3,0 | Клопидогрел | ИМ |
| 7 | 8 | СИБС | нет | ПНА | БСК | 18 | 3,5 | Нет (Варфарин) | ИМ |
| 8 | 10 | СИБС | да | ОА | БСК | 18 | 3,5 | Клопидогрел | ИМ |

3.3. Результаты отдаленного периода наблюдений (24 месяца)

Через 2 года послеоперационного наблюдения посредством телефонного опроса была проведена оценка отдаленных результатов (Таблица 13). Потеря контакта составила 9.8% (n=49). За время наблюдения частота возникновения TVF и МАССЕ составила 11.6% (n=58) и 12.6% (n=63), соответственно. Определенный/вероятный тромбоз каркаса наблюдался в 3.2% (n=16) случаев.

Таблица 13. 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%) |
| МАССЕ, 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 ССС, 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

3.4. Предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений

Для определения таких предикторов была проведен однофакторный и многофакторный логрессионный анализ, результаты которого представлены в таблице 14.

Таблица 14. 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, ССС (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 | 1,68 (0,90-3,14) | 0,102 | 2,95 (1,34-6,48) | 0,007 |

| | | | | | |
|----------------------------|------------------|-------|---|---|---|
| 50% (инкремент 1 артерия) | | | | | |
| 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 эпикардальных 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 эпикардальных коронарных артерий на 1), имплантация БСК в дистальную треть ПНА или бифуркационное поражение (увеличение в 18 и 4,84 раз, соответственно)

Резюме:

Применение БСК Absorb в реальной клинической практике с использованием техники оптимальной имплантации ведет к высокой частоте успеха имплантации. Тем не менее был продемонстрирован повышенный риск неблагоприятных явлений и в особенности тромбоза устройства ассоциированный с имплантацией БСК Absorb в сравнении с современными лекарственными стентами. В популяции исследования риск тромбоза был достоверно выше при имплантации устройства в протяженные либо бифуркационные поражения, в дистальное коронарное русло. Частота неблагоприятных событий, связанных с БСК Absorb была значительно выше при использовании устройства у пациентов с высокими функциональными классами стенокардии и ХСН, наличием фибрилляции предсердий в анамнезе,

многососудистого поражения коронарных артерий и в случаях если БСК имплантировано в дистальные сегменты коронарных артерий.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Биодеградируемый каркас Absorb является первым в своем роде устройством, получившим широкое распространение в клинической практике. Первичные данные относительно сопоставимой с лекарственными стентами безопасности и эффективности устройства были получены на основании ранних результатов ряда инициальных и рандомизированных исследований [17,18,19,20].

Начальный оптимизм относительно данной технологии был развеян при получении 3-летних результатов исследования Absorb II [27]. В данном исследовании были последовательно опровергнуты гипотезы относительно лучшего восстановления вазомоторной активности сосуда и не меньшей потери площади просвета артерии при внутрисосудистом анализе в группе Absorb в сравнении с группой Xience. Также была продемонстрирована значимо большая частота развития инфаркта миокарда в целевой артерии и частота тромбоза устройства. В исследовании Absorb III, при анализе результатов 2-летнего наблюдения была продемонстрирована связь БСК с повышенной частотой первичной конечной точки – несостоятельности целевого поражения (от англ. – Target lesion failure), вызванная увеличением частоты инфаркта миокарда в целевой артерии и тромбоза каркаса [28]. В мета-анализе, включившем 7 рандомизированных исследований с общим количеством участников 5583 и средним периодом наблюдения 2 года, имплантация БСК Absorb была достоверно ассоциирована с меньшей эффективностью и безопасностью за счет увеличения риска несостоятельности целевого поражения, повторного инфаркта миокарда и тромбоза каркаса [30]. Это фактически привело к тому, что коммерческая реализация данного устройства была остановлена, а использование Absorb в Европе было разрешено только для клинических исследований.

Так в чем же ценность и новизна исследования, ставшего основой данной диссертационной работы? В первую очередь необходимо понимать какой разрыв имеется между БСК Absorb и другими технологиями биодеградируемых каркасов.

На данный момент в мире насчитывается порядка 20 известных биodeградируемых устройств, прошедших клинические исследования (например, Magmaris, Biotronik; DeSolve, Elixir Medical; Xinsorb, HuaAn Biotechnology). В различных клинических исследованиях с Absorb на сегодня насчитывается более 30 тысяч участников, в то время как вторая по величине программа клинического исследования БСК Magmaris насчитывает чуть более 1 тысячи участников. Это делает Absorb с одной стороны самым исследованным устройством, а с другой позволяет нам экстраполировать основные выводы и опасения относительно технологии биodeградируемых каркасов на других представителей. Таким же подходом руководствуются и наши коллеги из Европейского общества кардиологов [10].

Однако, имеющийся клинический опыт рутинного применения БСК Absorb по сути ограничен несколькими регистрами, включая уже упомянутый регистр Ghost EU [21, 31]. При этом имеющиеся проспективные данные отображают лишь промежуточные результаты послеоперационного наблюдения, а имеющиеся отдаленные результаты представлены ретроспективными данными. Более того большая часть устройств в данных исследованиях была имплантирована без соблюдения оптимальной техники имплантации, которая включает преддилатацию, оптимальный подбор размера устройства и постдилатацию баллоном высокого давления. Влияние применения данной техники было наглядно продемонстрировано при субанализе исследования Absorb III, в котором частота достижения первичной точки в подгруппах с и без использования техники составила 8.7% и 11.4%, а частота тромбоза – 1.1% и 2%, соответственно [28].

В настоящем исследовании частота пре- и постдилатации составили 97.5% и 85.6%, соответственно, за счет чего была достигнута высокая частота применения оптимальной техники имплантации (85,08%), что привело к успешному лечению поражения в 98,51% случаев. Таким образом, представленное исследование является единственным крупным проспективным регистром в «неселектированной» когорте пациентов с ИБС, в котором применялась оптимальная методика имплантации, достигнута высокая частота успеха лечения поражения и имеющиеся отдаленные 2-летние результаты. Более того, при сравнении

подгрупп с и без использования ОТИ, было выявлено положительное влияние ОТИ на достижение успеха лечения поражения. Также к преимуществам данного исследования можно отнести то, исследуемая популяция имела гетерогенность относительно формы ИБС (так, в равной степени представлены ОКС и СИБС, 45.6% против 54.4%), при этом в большинстве случаев (59.2%) встречаются двух- и трехсосудистые поражения коронарных артерий. Целевые поражения, несмотря на относительное равенство простых (A/B1) и сложных (B2/C), 45.4% против 54.6%, отличаются значительной протяженностью (M (Q1:Q3) - 18 (18:28) мм).

При сравнении полученных результатов с 2-летними результатами рандомизированных исследований, в данном исследовании была зарегистрирована относительно большая частота достижения устройство-ориентированной конечной точки и определенного/вероятного тромбоза каркаса (11.6% против 9.4%, 3.2% против 2.3%, соответственно), что безусловно является нормой для регистровых исследований, в которых участвуют более тяжелые категории пациентов [32]. Естественно данное сравнение не может быть корректным ввиду разницы дизайнов и существенных различий исходных характеристик участников исследований.

Таблица 15. 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 |

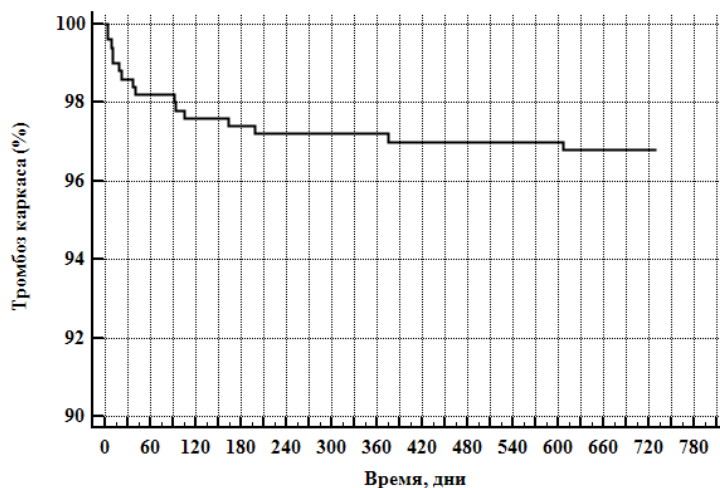
Таким образом для объективной оценки безопасности и эффективности применения БСК в рутинной клинической практике необходимо проводить сравнения с другими проспективными регистрами, отсутствие которых мы отмечали ранее.

Ввиду этого 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) [73]. Результаты сравнения представлены в таблице 15.

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. Это полностью коррелирует с данными рандомизированных исследований.

Более того, если посмотреть на график Каплан-Майера (Рисунок 6), отражающий временное соотношение случаев определенного/вероятного тромбоза каркаса, можно отметить два момента. Во-первых, около половины случаев (7 из 16; 1,4%) тромбоза каркаса произошли в первые 30 дней с момента имплантации устройства. Интервал в 30 дней является своеобразной психологической отметкой, поскольку к этому моменту у большинства коронарных устройств завершается выделение основного объема антипролиферативного препарата и большая часть страт стента уже покрывается неоинтимой [74]. Ввиду этого, тромбозы в течение первых 30 дней с момента имплантации как правило происходит либо при отмене антиагрегантной терапии, либо в результате неоптимальной имплантации устройства.

Рисунок 6. График времени до наступления события (Тромбоз стента)



Однако в крупных популяционных исследованиях и ряде мета-анализов общая частоты тромбоза в остром периоде не превышала 0,5%, что существенно ниже, чем в текущем исследовании [75,76,77]. Во-вторых, тромбоз стента после 30 дней обычно носит спорадический характер, однако в данном исследовании тромбоз каркаса наблюдался в 1,8% случаев. Учитывая тот факт, что на госпитальном этапе в подавляющем большинстве случаев (98,51%) была достигнута оптимальная имплантация БСК, а рекомендации по приему антиагрегантной терапии не отличаются от рекомендаций при имплантации металлических стентов, логично предположить, что риск тромбоза ассоциирован с характеристиками и дизайном БСК Absorb.

Таблица 16. Сравнительная характеристика страт БСК и СЛП

| | Absorb | Xiience V |
|---|--------|-----------|
| Толщина страты, мкм | 15 | 81 |
| Толщина полимера, мкм | 7 | 7,8 |
| Ширина страты, мкм | 140 | 88,8 |
| Площадь поверхности покрытия просвета сосуда, % | 26-32 | 10,7 |

При детальном рассмотрении дизайна БСК Absorb и сравнении его с дизайном стента Xiience (Таблица 16), можно отметить как сравнительно большую толщину и ширину страт (в 1,5-2 раза), что приводит к значительно большему покрытию внутренней поверхности сосуда стратами (в 3 раза) и,

соответственно, большей площади контакта устройства с кровью.

Более толстые и широкие страты необходимы для сопоставимой с СЛП радиальной жесткостью. Тем не менее, такие параметры устройства приводят к рециркуляции и стагнации крови вокруг страт, что в свою очередь увеличивает риск тромбоза устройства, особенно в условиях неоптимальной имплантации [78].

Вышеперечисленные характеристики делают данное устройство очень восприимчивым к недораскрытию и мальпозиции страт, что было подтверждено введением оптимальной техники имплантации. Тем не менее помимо процедуральных характеристик, безусловно влияющих на результат имплантации устройства и безопасность его функционирования, необходимо определить пациент-ассоциированные предикторы риска тромбоза БСК и риска возникновения устройство-ассоциированных осложнений.

Помимо вышеперечисленных характеристик устройства БСК, диктующих необходимость проведения оптимальной техники имплантации, в данном исследовании были определены пациент-ассоциированные предикторы риска тромбоза БСК и риска возникновения устройство-ассоциированных осложнений. Согласно результатам проведенного логрессионного анализа, повышенный риск тромбоза каркаса в первую очередь связан с имплантацией устройства при более сложных с анатомической точки зрения случаях – многососудистых, протяженных и бифуркационных поражениях, поражениях дистального русла коронарных артерий. Это может быть объяснено тем, что с одной стороны увеличивается площадь контакта БСК с кровью, а с другой стороны большим относительным сужением просвета артерии. В таких условиях риск осложнений, связанных с дизайном БСК может амплифицироваться [79,80].

Повышенный риск несостоятельности целевой артерии также сопряжен с имплантацией устройства в дистальное коронарное русло и применением БСК у более тяжелой категории пациентов с многососудистым поражением, высокими функциональными классами стенокардии и ХСН и фибрилляцией предсердий. В данном случае можно предположить, что риски, связанные с тяжелой группой пациентов, являются общими, тем не менее это тоже необходимо учитывать.

Суммируя вышеизложенное можно утверждать, что текущая итерация биодеградируемого каркаса Absorb связана с повышенным риском устройство-ассоциированными неблагоприятными событиями. Тем не менее, я считаю, что данная технология, не утратила своей актуальности. На данный момент можно выделить следующие перспективы развития технологии БСК:

Первый путь – дальнейшее улучшение технологии по следующим показателям:

- Улучшение геометрии стента. В ряде стендовых и доклинических испытаний было показано как толщина страты влияет на риск тромбоза стента. Суть заключается в том, что толщина страты прямопропорционально влияет на площадь соприкосновения стента с кровью. Учитывая тот факт, что стент, несмотря на биосовместимость, является инородным телом, взаимодействие стента с кровью может вызывать активацию тромбоцитов и приводить к тромбозу. Также толстые страты больше влияют на микроциркуляцию крови, вызывая завихрения и застой форменных элементов крови, пребывание которых в таком состоянии приводит к их оседанию и формированию тромбов. Форма страты стента также влияет на микроциркуляцию, оказывая воздействие на так называемый shear-стресс – взаимодействие форменных элементов крови со стенкой артерии. Придание стратам большей обтекаемости, придание поверхности свойств супергидрофильности может значительно снизить травматизацию тромбоцитов и как следствие их активацию. Однако данные нововведения необходимо проводить без потери жесткостно-упругостных свойств устройства.

- Увеличение радиальной жесткости. Модификация данного параметра поможет улучшить непосредственные результаты имплантации стента за счет уменьшения эластического возврата стенки артерии. Увеличение жесткости всей конструкции и отдельных ее элементов позволит также расширить показания к применению стентов при сложных кальцинированных и бифуркационных поражениях, а также позволит нивелировать возможный андерсайзинг (от англ. “undersizing” – недооценка размеров сосуда и выбор устройства с изначально

меньшим диаметром раскрытия). Результатом станет уменьшение случаев тромбоза стента.

- Оптимизация скорости биодegradации. Учитывая данные клинических исследований, учеными была предложена временная точка в 6 месяцев, как необходимый срок, в течение которого необходимо, чтобы стент выполнял каркасную функцию и поддерживал стенку артерии. Однако после этого рубежа, необходимо максимально ускорить процесс биорезорбции, поскольку организм может реагировать на компоненты стента развитием местного воспалительного процесса, что как известно, увеличивает риск тромбоза.

- Улучшение рентгеноконтрастности устройства. Не самый явный, но тем не менее необходимый показатель. В основном это касается стентов из полимеров, поскольку полимеры изначально обладают нулевой рентгеноконтрастностью. Тем не менее, возможность визуализации стента без дополнительных средств позволит снизить частоту врачебных ошибок при имплантации, что найдет отражение как в непосредственных, так и отдаленных клинических результатах.

Второй путь – поиск новых материалов и способов их применения в данной области. В настоящее время в мире набирает популярность такой метод как электроспиннинг. Эта технология позволяет работать с огромным пулом полимеров, в число которых входят такие биодegradируемые полимеры как поликапролактон, полигликолиевая кислота, полигидроксиалканоат, полиэстер уретан и т.д. Установки для электроспиннинга являют собой своеобразные 3D-принтеры, работающие с растворимыми полимерами. К сожалению сложность данного подхода заключается в широте выбора возможных материалов для создания биодegradируемых стентов и влиянии большого числа факторов на изготавливаемый материал. Тем не менее работы в данной области не будут прекращаться в ближайшей десятилетней перспективе.

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 биodeградируемого 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 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
- ОТИ – оптимальная техника имплантации
- СЛП – стенты с лекарственным покрытием
- СтЛКА – ствол левой коронарной артерии
- ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
- ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
- HR – hazard ratio
- MACE – major adverse cardiac events
- TCT – transcatheter cardiovascular therapist
- TLF – target lesion failure
- TVF – target vessel failure

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roth G. A. et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015 //Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – Т. 70. – №. 1. – С. 1-25.
2. Kwan G. F. et al. Endemic cardiovascular diseases of the poorest billion //Circulation. – 2016. – Т. 133. – №. 24. – С. 2561-2575.
3. Rafieian-Kopaei M. et al. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes //International journal of preventive medicine. – 2014. – Т. 5. – №. 8. – С. 927.
4. Munro J. M., Cotran R. S. The pathogenesis of atherosclerosis: atherogenesis and inflammation //Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology. – 1988. – Т. 58. – №. 3. – С. 249-261.
5. Task Force Members et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology //European heart journal. – 2013. – Т. 34. – №. 38. – С. 2949-3003.
6. Patel M. R. et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology appropriate use criteria task force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic ... //Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – Т. 69. – №. 17. – С. 2212-2241.
7. Head S. J. et al. Current practice of state-of-the-art surgical coronary revascularization //Circulation. – 2017. – Т. 136. – №. 14. – С. 1331-1345.
8. Kalra A. et al. New-generation coronary stents: current data and future directions //Current atherosclerosis reports. – 2017. – Т. 19. – №. 3. – С. 14.

9. Hess O. et al. Why don't we return to bare metal stents? //EuroIntervention. – 2008. – T. 4. – №. 1. – C. 36-41.
10. Neumann F. J. et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization //European heart journal. – 2018. – T. 40. – №. 2. – C. 87-165.
11. Gyöngyösi M. et al. Longitudinal straightening effect of stents is an additional predictor for major adverse cardiac events //Journal of the American College of Cardiology. – 2000. – T. 35. – №. 6. – C. 1580-1589.
12. Lee J. H. et al. Analysis of trends and prospects regarding stents for human blood vessels //Biomaterials research. – 2018. – T. 22. – №. 1. – C. 8.
13. Serruys P. W., Garcia-Garcia H. M., Onuma Y. From metallic cages to transient bioresorbable scaffolds: change in paradigm of coronary revascularization in the upcoming decade? //European heart journal. – 2011. – T. 33. – №. 1. – C. 16-25.
14. Cornelissen A., Vogt F. J. The effects of stenting on coronary endothelium from a molecular biological view: Time for improvement? //Journal of cellular and molecular medicine. – 2019. – T. 23. – №. 1. – C. 39-46.
15. Waksman R. Biodegradable stents: they do their job and disappear //The Journal of invasive cardiology. – 2006. – T. 18. – №. 2. – C. 70-74.
16. Md S. T. A. et al. A Review based on Biodegradable and Bioabsorbable Stents for Coronary Artery Disease //Procedia Computer Science. – 2019. – T. 152. – C. 354-359.
17. Nieman K. et al. ABSORB cohort a trial: five year clinical and MSCT results of the ABSORB bioresorbable everolimus eluting vascular scaffold. – 2011.
18. Serruys P. W. et al. A polylactide bioresorbable scaffold eluting everolimus for treatment of coronary stenosis: 5-year follow-up //Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – T. 67. – №. 7. – C. 766-776.
19. Serruys P. W. et al. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial //The Lancet. – 2015. – T. 385. – №. 9962. – C. 43-54.

20. Ellis S. G. et al. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease //New England Journal of Medicine. – 2015. – T. 373. – №. 20. – C. 1905-1915.
21. Capodanno D. et al. Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicentre GHOST-EU registry //EuroIntervention. – 2015. – T. 10. – №. 10. – C. 1144-1153.
22. Laukkanen J. A. et al. All-cause mortality and major cardiovascular outcomes comparing percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in the treatment of unprotected left main stenosis: a meta-analysis of short-term and long-term randomised trials. – 2017.
23. Buchanan G. L., Giustino G., Chieffo A. Decision making between percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multi-vessel coronary disease //Revista Española de Cardiología (English Edition). – 2014. – T. 67. – №. 6. – C. 428-431
24. Gálvez-Montón C. et al. One hundred years of myocardial infarction //Eur Heart J. – 2012. – T. 33. – C. 2888-91.
25. Monrief T., Koyfman A., Long B. Coronary artery bypass graft surgery complications: A review for emergency clinicians //The American journal of emergency medicine. – 2018. – T. 36. – №. 12. – C. 2289-2297.
26. Safaie N. et al. In-hospital complications of coronary artery bypass graft surgery in patients older than 70 years //Journal of cardiovascular and thoracic research. – 2015. – T. 7. – №. 2. – C. 60.
27. Grüntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis //The Lancet. – 1978. – T. 311. – №. 8058. – C. 263.
28. Grüntzig A. R., Senning Å., Siegenthaler W. E. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty //New England Journal of Medicine. – 1979. – T. 301. – №. 2. – C. 61-68.
29. Byrne R. A. et al. Coronary balloon angioplasty, stents, and scaffolds //The Lancet. – 2017. – T. 390. – №. 10096. – C. 781-792.

30. Kahn J. K., Hartzler G. O. Frequency and causes of failure with contemporary balloon coronary angioplasty and implications for new technologies //The American journal of cardiology. – 1990. – T. 66. – №. 10. – C. 858-860.
31. Sigwart U. et al. Intravascular stents to prevent occlusion and re-stenosis after transluminal angioplasty //New England Journal of Medicine. – 1987. – T. 316. – №. 12. – C. 701-706.
32. Van Belle E. et al. Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels //Circulation. – 1997. – T. 96. – №. 5. – C. 1454-1460.
33. Hwang C. W., Wu D., Edelman E. R. Physiological transport forces govern drug distribution for stent-based delivery //Circulation. – 2001. – T. 104. – №. 5. – C. 600-605.
34. Hess O. et al. Why don't we return to bare metal stents? //EuroIntervention. – 2008. – T. 4. – №. 1. – C. 36-41.
35. Morice M. C. et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization //New England Journal of Medicine. – 2002. – T. 346. – №. 23. – C. 1773-1780.
36. Hadoke P. W. F., Iqbal J., Walker B. R. Therapeutic manipulation of glucocorticoid metabolism in cardiovascular disease //British journal of pharmacology. – 2009. – T. 156. – №. 5. – C. 689-712.
37. Ryu S. K., Mahmud E., Tsimikas S. Estrogen-eluting stents //Journal of cardiovascular translational research. – 2009. – T. 2. – №. 3. – C. 240-244.
38. McFadden E. P. et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy //The Lancet. – 2004. – T. 364. – №. 9444. – C. 1519-1521.
39. Nordmann A. J., Briel M., Bucher H. C. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis //European heart journal. – 2006. – T. 27. – №. 23. – C. 2784-2814.
40. Otsuka F. et al. Pathologic etiologies of late and very late stent thrombosis following first-generation drug-eluting stent placement //Thrombosis. – 2012. – T. 2012.

41. Taniwaki M. et al. Mechanisms of very late drug-eluting stent thrombosis assessed by optical coherence tomography //Circulation. – 2016. – T. 133. – №. 7. – C. 650-660.
42. Zhang Y. et al. Bioresorbable scaffolds in the treatment of coronary artery disease //Medical Devices (Auckland, NZ). – 2013. – T. 6. – C. 37.
43. Whitbeck M. G., Applegate R. J. Second generation drug-eluting stents: a review of the everolimus-eluting platform //Clinical Medicine Insights: Cardiology. – 2013. – T. 7. – C. CMC. S11516.
44. Van der Giessen W. J. et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries //Circulation. – 1996. – T. 94. – №. 7. – C. 1690-1697.
45. Lincoff A. M. et al. Sustained local delivery of dexamethasone by a novel intravascular eluting stent to prevent restenosis in the porcine coronary injury model //Journal of the American College of Cardiology. – 1997. – T. 29. – №. 4. – C. 808-816.
46. Yamawaki T. et al. Intramural delivery of a specific tyrosine kinase inhibitor with biodegradable stent suppresses the restenotic changes of the coronary artery in pigs in vivo //Journal of the American College of Cardiology. – 1998. – T. 32. – №. 3. – C. 780-786.
47. Onuma Y. et al. Intracoronary optical coherence tomography and histology at 1 month and 2, 3, and 4 years after implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in a porcine coronary artery model: an attempt to decipher the human optical coherence tomography images in the ABSORB trial //Circulation. – 2010. – T. 122. – №. 22. – C. 2288-2300.
48. Tamai H. et al. Initial and 6-month results of biodegradable poly-l-lactic acid coronary stents in humans //Circulation. – 2000. – T. 102. – №. 4. – C. 399-404.
49. Nishio S. et al. Long-term (> 10 years) clinical outcomes of first-in-human biodegradable poly-l-lactic acid coronary stents: Igaki-Tamai stents //Circulation. – 2012. – T. 125. – №. 19. – C. 2343-2353.
50. Abizaid A. et al. The ABSORB EXTEND study: preliminary report of the twelve-month clinical outcomes in the first 512 patients enrolled //EuroIntervention:

journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology. – 2015. – T. 10. – №. 12. – C. 1396-1401.

51. Li P., Liu J. P. Long-term risk of late and very late stent thrombosis in patients treated with everolimus against paclitaxel-eluting stents: an updated meta-analysis //Coronary artery disease. – 2014. – T. 25. – №. 5. – C. 369-377.

52. Gada H. et al. 5-year results of a randomized comparison of XIENCE V everolimus-eluting and TAXUS paclitaxel-eluting stents: final results from the SPIRIT III trial (clinical evaluation of the XIENCE V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions) //JACC: Cardiovascular Interventions. – 2013. – T. 6. – №. 12. – C. 1263-1266.

53. Serruys P. W. et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial //The Lancet. – 2016. – T. 388. – №. 10059. – C. 2479-2491.

54. Wykrzykowska J. J. et al. Bioresorbable scaffolds versus metallic stents in routine PCI //New England Journal of Medicine. – 2017. – T. 376. – №. 24. – C. 2319-2328.

55. Kereiakes D. J. et al. 3-year clinical outcomes with everolimus-eluting bioresorbable coronary scaffolds: the ABSORB III trial //Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – T. 70. – №. 23. – C. 2852-2862.

56. Cassese S. et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials //The Lancet. – 2016. – T. 387. – №. 10018. – C. 537-544.

57. Capodanno D. Bioresorbable scaffolds in coronary intervention: unmet needs and evolution //Korean circulation journal. – 2018. – T. 48. – №. 1. – C. 24-35.

58. Yahagi K. et al. Comparison of a Drug-Free Early Programmed Dismantling PDLA Bioresorbable Scaffold and a Metallic Stent in a Porcine Coronary Artery Model at 3-Year Follow-Up //Journal of the American Heart Association. – 2017. – T. 6. – №. 6. – C. e005693.

59. Ormiston J. A. et al. An independent bench comparison of two bioresorbable drug-eluting coronary scaffolds (Absorb and DESolve) with a durable metallic drug-eluting stent (ML8/Xpedition) //EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology. – 2015. – T. 11. – №. 1. – C. 60-67.
60. Verheye S. et al. A next-generation bioresorbable coronary scaffold system: from bench to first clinical evaluation: 6-and 12-month clinical and multimodality imaging results //JACC: Cardiovascular Interventions. – 2014. – T. 7. – №. 1. – C. 89-99.
61. Abizaid A. et al. Serial multimodality imaging and 2-year clinical outcomes of the novel DESolve novolimus-eluting bioresorbable coronary scaffold system for the treatment of single de novo coronary lesions //JACC: Cardiovascular Interventions. – 2016. – T. 9. – №. 6. – C. 565-574.
62. Verheye S. et al. TCT-16 Prospective, Multi-Center Evaluation of the DESolve Novolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffold: Imaging Outcomes and 5-Year Clinical and Imaging Results //Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – T. 70. – №. 18 Supplement. – C. B7-B8.
63. Haude M. et al. Sustained safety and clinical performance of a drug-eluting absorbable metal scaffold up to 24 months: pooled outcomes of BIOSOLVE-II and BIOSOLVE-III //EuroIntervention. – 2017. – T. 13. – №. 4. – C. 432-439.
64. Haude M. et al. Safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de-novo coronary artery lesions (BIOSOLVE-II): 6 month results of a prospective, multicentre, non-randomised, first-in-man trial //The Lancet. – 2016. – T. 387. – №. 10013. – C. 31-39.
65. Verheye S. et al. Safety and performance of a resorbable magnesium scaffold under real-world conditions: 12-month outcomes of the first 400 patients enrolled in the BIOSOLVE-IV registry //EuroIntervention. – 2019.
66. Jinnouchi H. et al. Fully bioresorbable vascular scaffolds: lessons learned and future directions //Nature Reviews Cardiology. – 2018. – C. 1.
67. Thygesen K. et al. Third universal definition of myocardial infarction //Circulation. – 2012. – T. 126. – №. 16. – C. 2020-2035.

68. Thygesen K. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) //Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – T. 72. – №. 18. – C. 2231-2264.
69. Groupe E., Kristensen S. Stent thrombosis: definitions, mechanisms and prevention //E-journal of Cardiology Practice. – 2007. – T. 32. – №. 5.
70. Morrow D. A. et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy //Circulation. – 2000. – T. 102. – №. 17. – C. 2031-2037.
71. Varenhorst C. et al. Stent thrombosis rates the first year and beyond with new-and old-generation drug-eluting stents compared to bare metal stents //Clinical Research in Cardiology. – 2018. – T. 107. – №. 9. – C. 816-823.
72. Onuma Y. et al. The everolimus-eluting stent in real-world patients: 6-month follow-up of the X-SEARCH (Xience V Stent Evaluated at Rotterdam Cardiac Hospital) registry //Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – T. 54. – №. 3. – C. 269-276.
73. American College of Cardiology et al. TCT-192: Two-Year Patient Outcomes with the Resolute Zotarolimus-Eluting Stent: Results of the RESOLUTE International Registry //Journal of the American College of Cardiology. – T. 58. – №. 20 Supplement. – C. B51.
74. Bozsak F. et al. Optimization of drug delivery by drug-eluting stents //PloS one. – 2015. – T. 10. – №. 6. – C. e0130182.
75. Moreno R. et al. Periprocedural (30-day) risk of myocardial infarction after drug-eluting coronary stent implantation: a meta-analysis comparing cobalt-chromium and stainless steel drug-eluting coronary stents. – 2011.
76. El-Hayek G. et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing biodegradable polymer drug-eluting stent to second-generation durable polymer drug-eluting stents //JACC: Cardiovascular Interventions. – 2017. – T. 10. – №. 5. – C. 462-473.

77. Philip F. et al. Stent Thrombosis With Second-Generation Drug-Eluting Stents Compared With Bare-Metal Stents: Network Meta-Analysis of Primary Percutaneous Coronary Intervention Trials in ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction //Circulation: Cardiovascular Interventions. – 2014. – T. 7. – №. 1. – C. 49-61.
78. Kolandaivelu K. et al. Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings //Circulation. – 2011. – T. 123. – №. 13. – C. 1400-1409.
79. Waksman R. et al. Comparison of acute thrombogenicity for metallic and polymeric bioabsorbable scaffolds: magmaris versus absorb in a porcine arteriovenous shunt model //Circulation: Cardiovascular Interventions. – 2017. – T. 10. – №. 8. – C. e004762.
80. Koppa T. et al. Thrombogenicity and early vascular healing response in metallic biodegradable polymer-based and fully bioabsorbable drug-eluting stents //Circulation: Cardiovascular Interventions. – 2015. – T. 8. – №. 6. – C. e002427.