

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СТЕНТОВ, ПОКРЫТЫХ СИРОЛИМУСОМ, ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИФУЗНЫХ (ДЛИННЫХ И ОЧЕНЬ ДЛИННЫХ) АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Бабунашвили А. М.<sup>1</sup>, Карташов Д. С.<sup>1</sup>, Бабокин В. Е.<sup>2</sup>, Озашвили И. Г.<sup>2</sup>, Юдин И. Е.<sup>3</sup>

**Цель.** Сравнительная оценка эффективности стентов, покрытых сиролимусом (I группа — 116 пациентов), и стентов без лекарственного покрытия (II группа — 117 пациентов) при лечении диффузных (длинных) атеросклеротических поражений коронарных артерий.

**Материал и методы.** Группы были сравнимы по основным признакам. Диабет отметили у 19% и 13,7%, многососудистые поражения 87,1% и 80,4%, калибр менее 2,75 мм — 46,5% и 23,9%, соответственно. Длина поражения составила 25,9±6,6 мм (28-93 мм) в I группе и 22,1±7,8 мм (26-102 мм) во II группе. Всего имплантировано 473 стента в 232 артериях (2,1 стента на одну артерию); в I группе 184 стента в 116 артериях (наложение двух и более стентов 87,9% случаев) и 289 стентов в 117 артериях во II группе (суперпозиция стентов в 87,1% случаев).

**Результаты.** Непосредственный успех в ранние сроки отмечен у 113 пациентов в I группе (97,4%) и у 116 пациентов во II группе (99,1%) (p=0,74). В обеих группах не наблюдали острый тромбоз стентов. Подострый тромбоз (в сроки 1-3 недели) отметили у 2 пациентов (1,7%) в I группе и у 1 (0,85%) во II группе (p=0,47). В отдаленном периоде ангиографический рестеноз наблюдали у 12 пациентов в I группе (10,6%) и у 66 во II группе (56,9%) (p<0,0025). При этом, во II группе у 47 пациентов из 66 отмечался диффузный рестеноз (71,2%), тогда как в I группе случаев диффузного рестеноза не было. Выживаемость без стенокардии и MACE через 12 мес. в I группе составила 79,8%, во II группе — 31%.

Российский кардиологический журнал 2017, 8 (148): 42–50  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-42-50>

**Ключевые слова:** диффузный атеросклероз, длинные поражения коронарных артерий, стенты с лекарственным покрытием, сиролимус.

<sup>1</sup>АО Центр эндохирургии и литотрипсии, Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва; <sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия.

Бабунашвили А. М.\* — д.м.н., зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии, Карташов Д. С. — зав. операционным блоком, Бабокин В. Е. — к.м.н., зав. отделением кардиохирургии, Озашвили И. Г. — м.н.с. отделения кардиохирургии, Юдин И. Е. — н.с. центра доказательной медицины.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 Avtandil.babunashvili@gmail.com

АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ИКУЗ — интракоронарное ультразвуковое исследование, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, МДА — минимальный диаметр артерий, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, СЛП — стент с лекарственным покрытием, СБЛП — стент без лекарственного покрытия, ЦКА — цифровая компьютерная ангиография, ФИ — фракция изгнания, MACE — Major Adverse Clinical Event (большие кардиальные осложнения).

Рукопись получена 20.07.2017  
 Рецензия получена 24.07.2017  
 Принята к публикации 31.07.2017

## EFFICACY OF SIROLIMUS ELUTING STENTS IMPLANTATION IN DIFFUSE (LONG AND EXTREMELY LONG) CORONARY ATHEROSCLEROTIC LESIONS

Babunashvili A. M.<sup>1</sup>, Kartashov D. S.<sup>1</sup>, Babokin V. E.<sup>2</sup>, Ozashvili I. G.<sup>2</sup>, Yudin I. E.<sup>3</sup>

**Aim.** Comparison of efficacy of stents coated with sirolimus (group I — 116 patients), and bare metallic stents (group II — 117 patients) in treatment of diffuse (long) atherosclerotic lesions in coronary arteries.

**Material and methods.** The groups were comparable by main parameters. Diabetes was found in 19% and 13,7%, respectively; multivessel lesion in 87,1% and 80,4%; vessel caliber less than 2,75 mm — 46,5% and 23,9%, respectively. Length of the lesion was 25,9±6,6 mm (28-93 mm) in group I and 22,1±7,8 mm (26-102 mm) in group II. Totally, 473 stents implanted into 232 arteries (2,1 per artery): group I — 184 stents in 116 arteries (overlap of 2> stents in 87,9% cases) and 289 in 117 in group II (superposition of stents in 87,1%).

**Results.** The direct success at short term was noted in 113 patients in group I (97,4%) and in 116 in group II (99,1%) (p=0,74). In both groups there were no cases of acute thrombosis of stents. Subacute thrombosis (in 1-3 weeks) was noted in 2 patients (1,7%) in group I and in 1 (0,85%) in group II (p=0,47). Long term

angiographic restenosis was noted in 12 patients from group I (10,6%) and in 66 in group II (56,9%) (p<0,0025). Also, in group II 47 patients from 66 had diffuse restenosis (71,2%), as in group I there was no diffuse restenosis. Survival rate with no MACE or angina in 12 months was 79,8% in group I, and 31% in group II.

Russ J Cardiol 2017, 8 (148): 42–50  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-42-50>

**Key words:** diffuse atherosclerosis, long lesions of coronary arteries, drug eluting stents, sirolimus.

<sup>1</sup>The Center of Endosurgery and Lithotripsy, Moscow; <sup>2</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow; <sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Несмотря на значительный прогресс в интервенционной кардиологии, лечение длинных (>20 мм) поражений коронарных артерий при диффузных атеросклеротических изменениях стенок сосудов остается нерешенной проблемой. При этом, до внедрения стентов баллонная ангиопластика таких пораже-

ний часто осложнялась острой окклюзией просвета дилатированной артерии (5–10%) [1–3], применение стентов значительно уменьшило частоту острых осложнений, однако, частота рестенозов и повторных реваскуляризаций миокарда в отдаленном периоде остается очень высокой (30–60%) [4–6]. Новые стенты

с лекарственным покрытием возродили надежду на катетерное лечение коронарного атеросклероза без рестенозов, и первые результаты рандомизированных многоцентровых исследований показали, что имплантация стентов с лекарственным покрытием сопровождается значительным снижением частоты рестенозов (0-7%) [7], несмотря на сложность атеросклеротического поражения просвета сосудов. Однако до настоящего времени не известна эффективность применения этих стентов при лечении длинных поражений коронарных артерий с диффузными атеросклеротическими изменениями стенки.

### Материал и методы

Был проведен сравнительный ретроспективный анализ двух групп пациентов: I группа — 116 пациентов, леченных с помощью стентов с лекарственным покрытием сиролимус (СЛП) и II группа — 117 пациентов, которым был имплантирован металлический стент без лекарственного покрытия (СБЛП). Критериями включения пациентов в исследуемые группы были:

1. Стенотические поражения без признаков свежих пристеночных тромбов;
2. Длина поражения 25 мм и более;
3. Отсутствие ранее проведенных реваскуляризирующих процедур (аорто-коронарное шунтирование (АКШ) или ангиопластика);
4. Хроническая стабильная стенокардия II-IV функционального класса по CCS (Canadian Cardiac Society);
5. Наличие повторного ангиографического исследования в отдаленные сроки после стентирования.

Характеристика основных клинических критериев в обеих группах пациентов приведена в таблице 1.

Возраст пациентов I группы составил 47-75 лет (средний возраст 60 лет), II группы — 38-77 лет (средний возраст 58,9 лет). Сравнительный анализ двух групп по другим признакам приведен в таблице 2.

Проверка статистических гипотез об извлечении обеих выборок из одной и той же генеральной сово-

купности по всем показателям дает положительный результат, что говорит о высоком уровне однородности обеих групп пациентов. По сравниваемым признакам группы отличаются незначительно.

Из обеих групп отдельно были выделены пациенты с дополнительными факторами риска развития рестеноза (как известно, длина поражения является независимым фактором развития рестеноза после стентирования), такими как: 1) сахарный диабет; 2) калибр артерии менее 2,75 мм; 3) женский пол. Распределение пациентов по критерию дополнительных факторов риска развития рестеноза после стентирования приведено в таблице 3.

По данным цифровой компьютерной ангиографии (ЦКА) минимальная и максимальная длина поражения в первой группе составили — 28,34 мм и 107,4 мм, во второй группе — 31,8 мм и 112,56 мм. Максимальное количество стентов для покрытия длинного поражения составило в I группе — 4, во II группе — 6. Минимальная и максимальная длина имплантированных стентов варьировала в первой группе — 13-33 мм, во второй — 12-40 мм. Распреде-

Таблица 1

#### Характеристика двух групп пациентов

	I группа (СЛП)	II группа (СБЛП)
Всего, n	116	117
Мужчин, n	106	109
Возраст, лет	60±8	58,9±9,5
Артериальная гипертензия	67	70
Нарушение функции почек	6	7
Гиперлипидемия	74	81
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	11	7
ИМ в анамнезе	43	46
ХСС III-IV ФК по CCS	93	97
ФИ ЛЖ менее 0,5	14	11
ВСЕГО	116	117

**Сокращения:** ХСС — хроническая стабильная стенокардия, ФИ ЛЖ — фракция изгнания левого желудочка, ФК по CCS — функциональный класс стенокардии по классификации Canadian Cardiac Society, СЛП — стент с лекарственным покрытием, СБЛП — стент без лекарственного покрытия.

Таблица 2

#### Сравнительный анализ двух групп пациентов по основным признакам

	I группа (СЛП)	II группа (СБЛП)	Значение p
Однососудистые поражения	12,9%	19,6%	0,78
Многососудистые поражения	87,1%	80,4%	0,67
Женский пол	10	18	0,56
Диабет	19%	13,7%	0,45
Длина поражения, мм	25,9±6,6	22,1±7,8	0,21
Калибр артерии 2,75 мм и менее	54	28	0,024
Бифуркационные поражения	17	14	0,54
Степень исходного стеноза, %	88,7±8,4	88,3±6,8	0,78

**Сокращения:** СЛП — стент с лекарственным покрытием, СБЛП — стент без лекарственного покрытия.

Таблица 3

Наличие дополнительных факторов риска рестеноза у пациентов сравниваемых групп

	I группа (СЛП)	II группа (СБЛП)	Значение p
Калибр артерии менее 2,75 мм + диабет	32	24	0,78
Женский пол + Калибр артерии менее 2,75 мм + диабет	5	9	0,44

Сокращения: СЛП — стент с лекарственным покрытием, СБЛП — стент без лекарственного покрытия.

Таблица 4

Распределение атеросклеротических поражений по артериям

	I группа (СЛП)			II группа (СБЛП)			ВСЕГО
	ПМЖА	ПКА	ОА	ПМЖА	ПКА	ОА	
Средняя длина поражения, мм	25,4±6,6	26,2±6,1	27±6,7	22,2±8,1	22,4±7,7	20,4±6,5	23,6±7,6
Бифуркационные поражения*	13	-	4	10	-	4	31
Калибр 2,75 мм и менее	28	5	21	18	4	6	82
Базовый диаметр артерии, мм	2,8±0,34	3,01±0,3	2,7±0,29	3,04±0,4	3,43±0,56	3,11±0,5	3,1±0,5
Количество имплантированных стентов	103	42	39	120	144	25	473
Количество стентов на одну артерию	1,7:1	1,7:1	1,3:1	2,3:1	2,8:1	2,1:1	2,03:1
ВСЕГО	61	25	29	53	52	12	232

Примечание: \* — при значимой боковой ветви, требующей защиты и/или стентирования (например, при калибре более 2,2 мм и кровоснабжении большого объема массы миокарда).

Сокращения: ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ОА — огибающая артерия, СЛП — стент с лекарственным покрытием, СБЛП — стент без лекарственного покрытия.

ление поражений по артериям представлено в таблице 4.

Среднее значение длины поражения в первой группе было несколько выше (25,9±6,6 мм), чем во второй (22,1±7,8 мм). Тактика стентирования во второй группе характеризовалась применением более коротких стентов, что потребовало увеличения их количества, по сравнению с первой группой (в среднем 2,47 стентов на 1 артерию и 1,6 стентов на 1 артерию, соответственно). Следовательно, во второй группе отмечали достоверное увеличение количества процедур стентирования с наложением двух и более стентов (108 процедур из 117, 92,3%), по сравнению с первой группой (56 процедур из 116, 48,3%) (p<0,0024). Гипотетически, наложение стентов увеличивает концентрацию металла (т.н. “металлонасыщенность”) в просвете артерии и, следовательно, увеличивает риск значительной гиперплазии интимы и рестеноза. С другой стороны, первая группа отличалась достоверно меньшим базовым диаметром стентируемой артерии (2,86±0,33 мм), в сравнении со второй группой (3,24±0,53 мм) (p<0,0015). Как известно, уменьшение калибра стентируемой артерии является доказанным независимым фактором риска развития рестеноза внутри стента. Самые длинные поражения локализовались в ПКА в обеих группах и поэтому наибольшее количество стентов на одну артерию было имплантировано в этот сосуд. Кроме того, наибольшее значение базового диаметра артерии отмечали в ПКА в обеих группах (3,01±0,3 мм в I группе и 3,43±0,56 мм во II группе), что должно способство-

вать уменьшению риска возникновения рестенозов внутри стентов.

Из 31 бифуркационного поражения в обеих группах применялись методики защиты боковой ветви проводником (11 процедур) и финальная баллонная ангиопластика методом “целующихся баллонов” (20 вмешательств). Стентирование боковой ветви не проводилось.

Повторные ангиографические исследования проводились в сроки 6-19 мес. в I группе (средний показатель — 7,9±2,4 мес.), и 6-52 мес. (среднее значение — 9,4±1,8 мес.) во II группе. Проводилась также оценка клинической картины ИБС с применением неинвазивных тестов (тредмил-тест, эхокардиография).

**Техника стентирования при длинных атеросклеротических поражениях.** В течение 5 сут. до процедуры пациенты получали клопидогрел в дозе 75-150 мг/сут. У 21 пациента во время процедуры был применен препарат, ингибирующий рецепторы тромбоцитов П2/У1а (интегриллин или реопро). В обеих группах перед имплантацией стентов выполнялась преддилатация баллоном катетером длинного стеноза на всем протяжении (соотношение диаметра баллона к базовому диаметру артерии 1,05-1,1/1). Преддилатация проводилась низким давлением в баллоне (6-10 атм) для уменьшения степени механической травмы стенки артерии. При наличии жестких и/или кальцинированных бляшек давление в баллоне поднималось постепенно до полного расправления баллонного сегмента (максимальное значение примененного давления 16 атм). Процедура стентирования плани-

Таблица 5

## Данные цифровой компьютерной ангиографии в двух группах пациентов

	МДА до, мм	МДА после, мм	Прирост, мм
Группа I (стенты с лекарственным покрытием)	0,52±0,4	2,88±0,4	2,37±0,48
Группа II (стенты без лекарственного покрытия)	0,68±0,37	3,19±0,4	2,47±0,51
Среднее значение	0,6±0,4	3,02±0,4	2,42±0,5

**Сокращение:** МДА — минимальный диаметр артерии.

рвалась таким образом, чтобы покрывался стеноз на всем протяжении, включая 5-8 мм интактной стенки артерии проксимальнее и дистальнее длинного стеноза. Длины отдельных стентов подбирались таким образом, чтобы максимально уменьшить количество имплантируемых стентов. Диаметр стента подбирали из соотношения стент/базовый диаметр артерии 1,1/1. Для имплантации стентов применялось высокое давление в баллоне (14-20 атм), имея в виду, что для СЛП хороший контакт нанесенного на поверхность стента сиролимуса с сосудистой стенкой является критически важным для предотвращения ответной реакции стенки сосуда (рестеноз) на инородное тело (стент). Как известно, имплантация стента под высоким давлением обеспечивает именно такие условия.

В целях снижения риска подострого тромбоза стентов, антиагрегантная терапия клопидогрелем (75 мг/сут.) назначалась пациентам в течение 1 года после процедуры.

В случае имплантации двух и более стентов применялась техника наложения стентов, при этом длина участка наложения двух стентов не превышала 5 мм (для максимального уменьшения концентрации металла в местах наложения стентов). Если разница в калибре стентированных сегментов превышала 1 мм, то место наложения двух стентов дополнительно расширялось баллоном большего диаметра (баллоном более проксимально имплантированного стента). Для предотвращения механической травмы интактной стенки артерии дополнительная баллонная дилатация за пределами стентированных сегментов не проводилась (лучший контроль за положением баллона внутри стента достигали при режиме кино съемки без дополнительной инъекции контрастного вещества). Непосредственные и отдаленные ангиографические результаты в обязательном порядке оценивались с помощью цифровой компьютерной ангиографии в оптимальной проекции для визуализации стентированного сегмента на всем протяжении.

**Критерии оценки непосредственного и отдаленного ангиографического результата.** Непосредственный ангиографический успех процедуры оценивался следующим образом:

а) отсутствие диссекции стенки артерии (любой степени) за пределами стентированного сегмента;

б) остаточный стеноз внутри стентированного сегмента не более 20%;

в) кровоток ТІМІ ІІІ в стентированной артерии.

В отдаленном периоде критерием развития рестеноза после стентирования считали наличие стеноза более 50% от базового диаметра анализируемого сегмента артерии, либо внутри стентированного сегмента (внутри стента) либо в пределах 5 мм дистальнее и проксимальнее стентов (внутри стентированного сегмента). Кроме того, в группе рестенозов выделялись пациенты с локальным и диффузным (на всем протяжении стентированного сегмента) характером рестеноза.

**Статистические методы анализа, примененные в исследовании.** Для установления однородности сравниваемых групп была применен метод проверки статистических гипотез об извлечении выборок из одной и той же генеральной совокупности. Проверку однородности по качественным признакам проводили путем расчета таблиц сопряженностей с вычислением коэффициента ассоциации Юла и коэффициента контингенции Пирсона. Для установления тесноты связи между отдельными клиническими признаками определяли коэффициент корреляции “r”.

Выживаемость по Каплану-Майеру рассчитывали с помощью программы Statistica с определением количества цензурированных наблюдений. Достоверность различия между сравниваемыми группами по определенному признаку оценивалась с помощью Student t-test (при значении  $p < 0,05$ ).

### Результаты

**А) Непосредственные клинические и ангиографические результаты** — согласно критериям оценки непосредственных ангиографических результатов в группе СЛП успешными были признаны 115 вмешательств из 116 (99,1%). В одном случае степень остаточного стеноза составила 28,2% (при кровотоке ТІМІ ІІІ) при наличии плотного, эксцентрического стеноза. Во ІІ группе все процедуры были признаны удачными. Ни в одном из случаев в обеих группах не отмечали диссекцию стенки артерии вне пределов стентированного сегмента, а также кровоток менее ТІМІ ІІІ.

Степень остаточного стеноза после стентирования в первой группе варьировала от 0 до 28,2% (среднее значение  $5,91 \pm 5,02\%$ ), во второй — от 0 до 18,1%

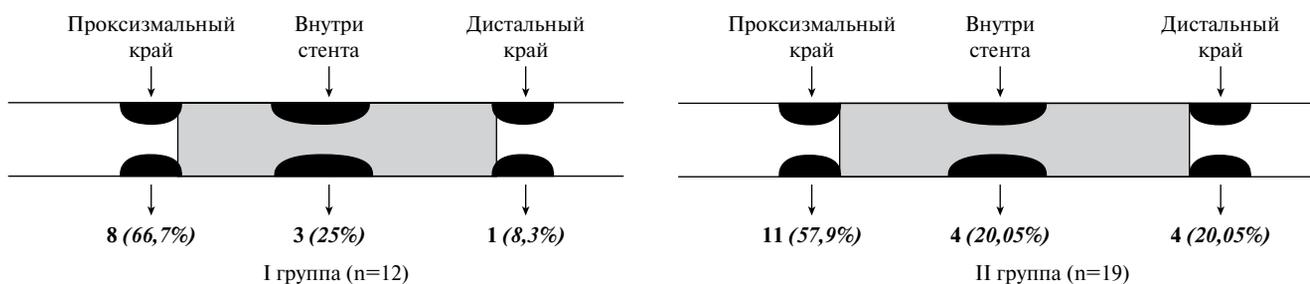


Рис. 1. Распределение локальных рестенозов относительно имплантированного стента в двух группах.

Таблица 6

**Зависимость частоты развития рестенозов от калибра артерии и длины пораженного сегмента артерии**

Интервалы по калибру артерии, мм	Доля рестенозов в общем количестве наблюдений на интервале	
	I группа (СЛП)	II группа (СБЛП)
2,25-2,49	20%	75%
2,50-2,74	8%	81%
2,75-2,99	15%	61%
3,00-3,24	8%	51%
3,25-3,49	0%	0%
3,50-3,74	6%	45%
3,75-3,99	0%	0%
4,00-4,24	0%	22%
4,25-4,49	0%	0%
4,50-4,74	0%	0%
Корреляция r	-0,835	-0,858
Интервалы по общей длине поражения, мм		
13-22	0%	0%
23-32	12%	63%
33-42	14%	44%
43-52	0%	54%
53-62	0%	71%
63-72	100%	57%
73-82	0%	75%
83-92	50%	71%
93-102	0%	100%
Корреляция r	0,250	0,821

**Сокращения:** СЛП — стент с лекарственным покрытием, СБЛП — стент без лекарственного покрытия.

(средний показатель  $10,8 \pm 4,7\%$ ,  $p=0,4$ ). Данные ЦКА в обеих группах приведены в таблице 5.

Минимальный диаметр артерии и прирост просвета сосуда после стентирования во II группе был достоверно выше ( $p=0,015$ ), по сравнению с I группой, что может свидетельствовать о формировании лучшей геометрии просвета артерии и создании лучших гемодинамических условий в стентированном сегменте во II группе. С другой стороны, это предположение подтверждается наличием недостоверной разницы показателей остаточного стеноза между двумя группами.

В обеих группах не наблюдали острый (в госпитальном периоде) тромбоз стентов. Подострый тромбоз (в сроки 1-3 недели) отметили у 2 пациентов (1,7%) в первой группе и у 1 (0,85%) во второй ( $p=0,47$ ). В одном случае подострого тромбоза стента на месте бифуркации ПМЖА (I группа) развился распространённый Q-образующий инфаркт миокарда, в двух остальных случаях отмечали инфаркт миокарда без Q-зубца. Летальных исходов не наблюдали. Отметим, что, несмотря на длинные участки стентирования и/или имплантация двух и более стентов в одной артерии подострый тромбоз отмечали лишь в одном случае (бифуркационный стеноз ПМЖА), что является, по нашему мнению, заслугой адекватной антиагрегантной терапии клопидогрелем (150 мг/сут.) в предоперационный период. Все пациенты, включенные в исследование, получали антиагрегантную терапию в течение минимум 5 сут. до стентирования.

В целом, оценивая как ангиографические, так и клинические результаты, успешным вмешательство было признано у 113 пациентов из 116 в первой группе (97,4%) и у 116 пациентов из 117 во второй группе (99,1%) ( $p=0,74$ ).

**Б) Отдаленные клинические и ангиографические результаты**

1. Ангиографические данные:

Ангиографический рестеноз наблюдали у 12 пациентов в первой группе (10,6%) и у 66 во второй группе (56,9%) ( $p<0,0025$ ). При этом, во второй группе у 47 пациентов из 66 отмечался диффузный рестеноз (71,2%), тогда как в первой группе случаев диффузного рестеноза не было. Распределение локальных рестенозов в стентированном сегменте артерии в обеих группах схематически представлено на рисунке 1.

Как следует из рисунка 1, основная часть локальных рестенозов была сосредоточена на проксимальном конце стентированного сегмента в обеих группах, наименьшая частота расположения рестенозов отмечалась на дистальном конце стента. Как показал корреляционный анализ ангиографических рестенозов во II группе, существует достаточно высокая зависимость (коэффициент  $r=0,664$ ) между длиной исход-

Таблица 7

**Зависимость между показателем минимального диаметра артерии и частотой рестеноза в отдаленном периоде**

Интервалы МДА сразу после, мм	I группа (СЛП)		II группа (БСЛП)		Доля рестенозов в количестве наблюдений	
	Количество наблюдений	Количество рестенозов	Количество наблюдений	Количество рестенозов	I группа	II группа
2,11-2,30	5	2	1	1	40%	100%
2,31-2,49	4	0	3	2	0%	67%
2,50-2,69	12	1	3	3	8%	100%
2,70-2,88	10	2	7	3	20%	43%
2,89-3,08	10	1	18	11	10%	61%
3,09-3,27	7	0	16	6	0%	38%
3,28-3,47	6	0	7	5	0%	71%
3,48-3,66	3	0	4	2	0%	50%
3,67-3,86	1	0	3	1	0%	33%
3,87-4,06	1	0	7	2	0%	29%
Корреляция r					-0,658	-0,758

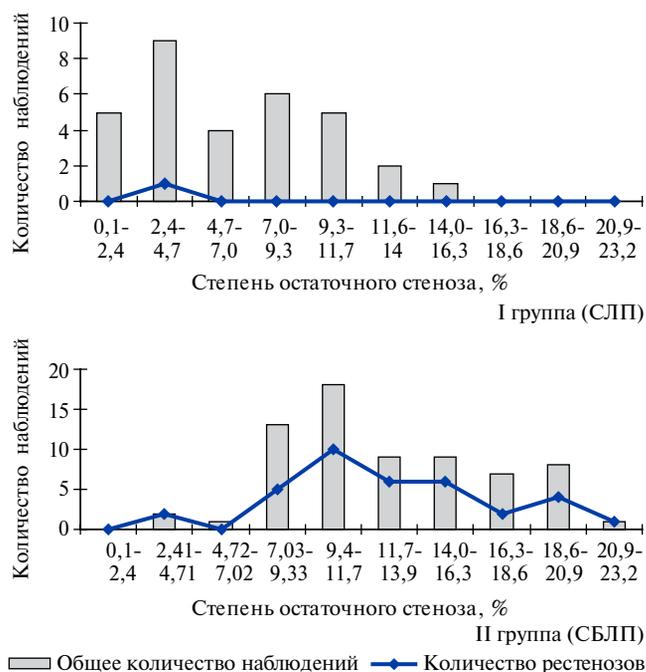
**Сокращения:** МДА — минимальный диаметр артерии, СЛП — стент с лекарственным покрытием, БСЛП — стент без лекарственного покрытия.

ного поражения и частотой развития диффузного рестеноза внутри стентированного сегмента. При этом выявленная корреляция не зависит от количества имплантированных стентов для покрытия длинного поражения. Кроме того, статистические расчеты показали, что частота развития рестенозов в обеих группах не зависит от таких факторов, как количество пораженных артерий (одно- или многососудистые поражения), возраст и пол.

Интересны результаты анализа зависимости частоты возникновения рестенозов от калибра стентированной артерии и исходной длины пораженного сегмента сосуда. Результаты корреляционного анализа приведены в таблице 6.

Расчеты демонстрируют высокую обратную зависимость частоты развития рестенозов от калибра стентированной артерии в обеих группах. Заметим, что в I группе в артериях калибром 3 мм и более рестенозы практически отсутствуют. С другой стороны, тесная корреляционная связь между исходной длиной поражения и частотой возникновения рестенозов существует только во второй группе; то есть, с точки зрения риска развития рестенозов, длина поражения для стентов с лекарственным покрытием не играет существенной роли.

По данным ЦКА минимальный диаметр артерии в I группе ( $2,61 \pm 0,62$  мм) достоверно выше ( $p=0,0016$ ), чем во II группе ( $1,72 \pm 0,87$  мм), что свидетельствует о лучшей геометрии просвета артерии и параметрах гемодинамики в отдаленном периоде после стентирования СЛП. С другой стороны, анализ параметров ЦКА сразу после процедуры и в отдаленном периоде показывает, что для уменьшения риска рестеноза имеет значение и техника стентирования. В частности, необходимо добиться максимальной величины МДА и хорошего контакта стента с внутренней поверхностью артерии. Зависимость частоты ресто-



**Рис. 2.** Зависимость частоты рестеноза от степени остаточного стеноза сразу после процедуры стентирования.

ноза от МДА сразу после процедуры показана в таблице 7. Как следует из таблицы 7, в обеих группах существует четко выраженная обратная корреляционная связь между частотой возникновения рестенозов и показателем МДА сразу после процедуры.

Другим важным параметром ЦКА является степень остаточного стеноза после процедуры стентирования. Зависимость между этим показателем и частотой рестенозов приведена на рисунке 2. Исходя из данных диаграммы (рис. 2), существует корреляционная связь между величиной остаточного стеноза сразу после процедуры и частотой возникновения рестенозов,

**Таблица 8**

**Отдаленные клинические результаты в двух группах пациентов**

	I группа (СЛП)	II группа (СБЛП)	Значение p
ИМ	2,6%	4,3%	Ns
Летальность	0	2,6%	Ns
Рецидив стенокардии	11,5%	59,5%	0,0057
Положительный стресс-тест	11,5%	61,2%	0,015
МАССЕ	4,4%	6,8%	Ns
Без стенокардии и МАСЕ	88,5%	31,1%	0,001
ПРМ	11,5%	49,1%	0,024

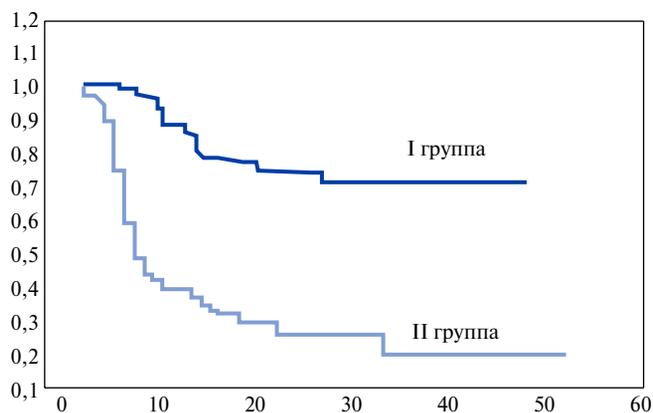
**Сокращения:** ПРМ — повторная реваскуляризация миокарда, МАСЕ — “большие” (клинически значимые) сердечно-сосудистые происшествия, МАССЕ — “большие” (клинически значимые) сердечно-сосудистые и церебральные происшествия, ns — статистически недостоверная разница, СЛП — стент с лекарственным покрытием, СБЛП — стент без лекарственного покрытия.

однако, расчеты показывают, что эта зависимость умеренная (коэффициент корреляции  $r=0,411$ ).

Степень стеноза внутри стентированного сегмента в отдаленном периоде в первой группе составила —  $14,36 \pm 8,88\%$  (минимальное и максимальное значение 0 и 67,89%), во второй группе —  $54,6 \pm 16,55$  (минимальное и максимальное значение 13,89% и 90,98%) ( $p=0,0035$ ). Принято, что степень сужения внутри стентированного сегмента в отдаленном периоде отражает интенсивность образования неоинтимы, как ответной реакции на имплантацию инородного тела (чем и является металлический стент). Очевидно, что сиролimus, обладая выраженными антипролиферативными и противовоспалительными свойствами, способствует значительному угнетению пролиферативных процессов в стенке артерии и тем самым уменьшает степень сужения в отдаленном периоде после процедуры. Тем самым, создаются оптимальные гемодинамические условия в стентированном сегменте артерии. Еще более точным показателем процесса образования неоинтимы является т.н. “позднее уменьшение” просвета артерии, отражающее разницу между МДА сразу после процедуры и в отдаленном периоде. Так, в первой группе этот показатель был равен —  $0,29 \pm 0,04$  мм, а во второй —  $1,47 \pm 0,77$  мм ( $p < 0,001$ ).

Результаты анализа отдаленных клинических результатов приведены в таблице 8.

Таким образом, применение стентов с лекарственным покрытием значительно улучшает клиническую картину ИБС в отдаленном периоде у пациентов с длинными поражениями коронарных артерий. Так, достоверно уменьшается частота рецидивов стенокардии и потребность в повторных реваскуляризациях миокарда; увеличивается количество пациентов без стенокардии. Тем не менее, разница в частоте сердечно-сосудистых и церебральных происшествий



**Рис. 3.** Выживаемость пациентов в двух группах, рассчитанная по методу Каплана-Мейера.

недостоверна и практически не различается в обеих группах. Практически половина пациентов во второй группе в отдаленном периоде нуждались в повторных реваскуляризациях миокарда; и особенно важно, учитывая преобладающий характер диффузных рестенозов (71%), выполнение повторных эндоваскулярных процедур является достаточно проблематичным. С другой стороны, покрытие металлическим стентом длинных участков артерии, включая дистальное русло (место предполагаемого анастомоза), зачастую делает проведение аорто-коронарного шунтирования затруднительным [6], и большое количество таких пациентов продолжают только медикаментозное лечение. Выбор метода лечения пациентов во II группе с рецидивом стенокардии и рестенозом был распределен следующим образом: повторное эндоваскулярное вмешательство — (68,1%), АКШ — (14,5%), медикаментозное лечение — (17,4%). Преимущества применения стентов с лекарственным покрытием доказывает анализ выживаемости без стенокардии и МАСЕ у пациентов в обеих группах (рис. 3).

**Обсуждение**

Диффузные атеросклеротические изменения стенок коронарных артерии в сочетании с длинными стенозированными поражениями являются достаточно распространенными и считаются прогностически неблагоприятными [8]. Такие поражения коронарного русла представляют большую проблему для лечения, поскольку выполнить АКШ при длинных стенозах (включая дистальное русло), не всегда возможно или требует выполнения травматичной эндартерэктомии [9] на длинном участке артерии, которая часто сопровождается периоперационными осложнениями и увеличением летальности после операции [10, 11]. Из-за неэффективности операции АКШ при диффузных поражениях коронарного русла была

предложена операция лазерной туннелизации миокарда, однако, несмотря на вполне обнадеживающие первые клинические результаты [12-14], эта операция так и не смогла стать массовой при указанном типе атеросклеротических поражений коронарных артерий [15, 16]. Другие методы, такие как in-situ артериализация венозной системы сердца из-за плохого состояния дистального русла [17], сочетание хирургической реваскуляризации с генной терапией (интракоронарное введение фактора роста эндотелиальных клеток VEGF) [18] пока находятся на стадии разработки. Интервенционные методы лечения до последнего времени считались малоэффективными. Так, баллонная ангиопластика таких сужений сопровождается развитием продленной диссекции стенки артерии и высоким риском острого тромбоза просвета артерии [19-21], что сопровождается клинически значимыми осложнениями [22, 23]. Внедрение стентирования в клиническую практику улучшило непосредственные результаты, однако в отдаленном периоде сохраняется высокий риск возникновения рестенозов и рецидива стенокардии [24-26].

С внедрением в клинической практике стентов с лекарственным покрытием и первыми обнадеживающими результатами исследований RAVEL и SIRIUS и других исследований [27, 28], появилась надежда на решение проблемы рестенозов и повторных реваскуляризаций миокарда у пациентов с длинными и диффузными атеросклеротическими поражениями. Проблема заключалась в том, что указанные выше исследования не включали пациентов с длинными стенозирующими поражениями и в реальной клинической практике требовалось проверить способность СЛП снижать частоту рецидивов стенокардии и ангиографических рестенозов в указанной группе пациентов. С другой стороны, в литературе часто встречаются опасения по поводу поздней и замедленной эндотелизации поверхности СЛП (поскольку сиролimus подавляет пролиферацию клеток), и, значит, оголенная поверхность стента способствует увеличению риска острого и подострого тромбоза стента, поэтому многие авторы не рекомендовали “металлизировать” большую поверхность интимы сосуда на большом протяжении, поскольку это дополнительно увеличивает риск тромбоза стентированной артерии. Кроме того, в случае необходимости выполнения АКШ усложняется, поскольку место предполагаемого анастомоза оказывается стентировано.

В нашем исследовании, несмотря на длинные участки стентирования как в группе СЛП, так и в группе с обычными стентами, не наблюдали случаев острого тромбоза, а частота подострого тромбоза составила всего 1,3%. При этом, в группе с СЛП подострый тромбоз отметили в 1,7% случаев, что недостоверно отличается от аналогичного показателя

в группе с обычными стентами ( $p=0,47$ ). Таким образом, теоретические предпосылки увеличения частоты острых и подострых тромбозов стентов с лекарственным покрытием не подтверждаются реальной клинической практикой. По нашему мнению, решающую роль в снижении риска тромбозов стентов играют адекватная пре- и послеоперационная антиагрегантная терапия, а также прецизионная оценка непосредственного ангиографического результата с помощью цифровой компьютерной ангиографии и, возможно, интракоронарного ультразвукового исследования — ИКУЗ (отсутствие значимого остаточного стеноза и диссекции стенки сосуда за пределами стентированного участка артерии). Согласно выражению P. Serruys “врач — не менее тромбогенный фактор, чем стент” [29].

Как определить длину поражения при диффузном атеросклеротическом поражении коронарной артерии, т.е. начало и конец бляшки? Вопрос имеет большое практическое значение, поскольку определяет тактику стентирования; в частности, диаметр и длину имплантируемых стентов на каждом из участков длинного поражения. Вероятно, более точным методом при определении длины поражения является ИКУЗ [30], но как показывает наш опыт, достаточно эффективно позволяет ориентироваться цифровая компьютерная ангиография. Мы пользуемся термином “эффективная длина стеноза”, т.е. начальные и конечные точки поражения определяются как стеноз более 50% от базового диаметра анализируемого сегмента артерии.

Еще одним спорным вопросом среди исследователей являются участки наложения стентов, когда используются два и более стентов для полного покрытия длинного стеноза. В нашем исследовании техника наложения стентов применялась в подавляющем большинстве процедур: в 87,9% (102 пациента) в первой группе и в 87,1% (101 пациент) случаев во второй. На этих участках увеличивается “металлонасыщенность”, толщина стента, и вполне резонно звучит мысль, что эти факторы могут затруднить эндотелизацию поверхности стента и на этих участках потенциально увеличивается риск возникновения фокальных рестенозов. В случае применения стентов с лекарственным покрытием, на участках наложения двух стентов удваивается доза препарата сиролimus, что может привести к токсическому эффекту, резкому угнетению процесса митотического деления клеток, истончению стенки сосуда и возникновению аневризматических расширений просвета артерии. Тем не менее, в нашем исследовании на сравнительно большом клиническом материале (323 пациента) было показано, что в большинстве случаев фокальные рестенозы в обеих группах возникали на краях стентов, и локальный рестеноз внутри стента не развивался в местах наложения стентов.

С другой стороны, в группе с СЛП не было отмечено случаев возникновения аневризматических расширений просвета сосуда в местах соприкосновения стентов. На участках наложения стентов мы всегда применяли дополнительное расширение баллоном с высоким давлением (>14 атм), в целях лучшего прижатия утолщенного участка стента к внутренней поверхности просвета сосуда. Этот прием может обеспечить наилучшие условия эндотелизации в местах наложения стентов и снижает риск возникновения пристеночного тромба.

Диабет как независимый фактор риска рестеноза и причина повторных реваскуляризации миокарда [31] имелся в обеих группах (16 пациентов в I группе, и 22 пациента во II группе). Несмотря на сочетание двух факторов риска рестеноза (диабет и длина стеноза) в I группе рестеноз наблюдался только у 1 пациента (6,25%) и у 17 пациентов (77,3%) во II группе. Несмотря на то, что две группы пациентов с диабетом

были малочисленны для статистического анализа, налицо тенденция к уменьшению частоты рестенозов в случае применения стентов с лекарственным покрытием.

Учитывая предельно низкий показатель выживаемости без стенокардии и МАСЕ (31%) в отдаленном периоде во второй группе, можно признать нецелесообразным стентирование стентами без лекарственного покрытия на большом протяжении при наличии длинных стенозов. С другой стороны, применение стентов с СЛП показывает хорошие отдаленные ангиографические и клинические результаты (рестеноз 10,6%, выживаемость без стенокардии и МАСЕ 79,8%), что может быть сравнимо с результатами АКШ. Учитывая проблемы АКШ при наличии длинных поражений (включая дистальное русло), стенты с лекарственным покрытием могут быть реальной альтернативой и методом выбора у этой категории пациентов.

### Литература

- De Feyter PJ, van den Brand M, Laarmann G, et al. Acute coronary artery occlusion during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Frequency, prediction, clinical course management and follow-up. *Circulation*; 1991; 83: 927-36.
- Lincoff AM, Popma JJ, Ellis SG, Hacker J. Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: Clinical, angiographic and therapeutic profile. *J Am Coll Cardiol.*; 1992; 19: 926-35.
- Kaul U, Upasani PT, Agarwal R, et al. In-hospital outcome of percutaneous transluminal coronary angioplasty for long lesions and diffuse coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Diagn*, Aug 1995; 35(4): 294-300.
- Di Sciascio G, Patti G, Nasso G, et al. Early and long-term results of stenting of diffuse coronary artery disease. *Am J Cardiol*, Dec 2000; 86 (11): 1166-70.
- Mayoux G, Cantie P, Mourali S, et al. Implantation of long coronary stents. Immediate and long-term results. *Arch Mal Couer Vaiss*, Jan 2000; 93 (1): 11-8.
- Rodionov AL, Rafeali YR, Babokin VE. Functioning of aortocoronary bypass grafts depending on the lesion and on the anatomical characteristics of coronary arteries. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017; 45 (3): 181-5. Russian (Родионов А.Л., Рафаели И.Р., Бабокин В.Е. Функционирование аортокоронарных трансплантатов в зависимости от поражения и анатомических особенностей коронарных артерий. *Альманах клинической медицины*. 2017; 45 (3): 181-5). doi:10.18786/2072-0505-2017-45-3-181-185
- Sheiban I, Carriero L, Catuzzo B, et al. Drug-eluting stent: the emerging technique for the prevention of restenosis. *Minerva Cardioangi*, Oct 2002; 50 (5): 443-53.
- Bigi R, Cortigiani L, Colombo P, et al. Prognostic and clinical correlates of angiographically diffuse coronary lesions. *Heart*, Sep 2003; 89 (9): 1009-13.
- Belov UV, Sanay EV. Endocardectomy from coronary arteries for disuse lesion of coronary vascular bed. *Khirurgiya* 2003; 10: 81-3. Russian (Белов Ю.В., Санай Е.В. Эндартерэктомия из коронарных артерий при диффузном поражении коронарного русла. *Хирургия*, 2003; 10: 81-3).
- Baev V, Iliiev R, Lakimov T, et al. Multiple coronary endarterectomy in patients with diffusal coronary disease. *Khirurgiya (Sofia)* 2004; 60 (3): 9-11.
- Cherian KM, Ajit M, Sankar NM. The role of endarterectomy and TMR in diffuse coronary artery disease. *Ann Thorac Surg*, Sep 2001; 72 (3): 976-7.
- Stamou SC, Boyce SW, Cooke RH, et al. One-year outcome after combined coronary artery bypass grafting and transmyocardial laser revascularization for refractory angina pectoris. *Am J Cardiol*, Jun 2002; 89 (12): 1365-8.
- Horvath KA. Results of clinical trials of transmyocardial laser revascularization versus medical management for end-stage coronary disease. *J Clin Laser Med Surg*, Oct 2000; 18 (5): 247-52.
- Shipulin VM, Andreev SL, Sukhodolo IV, et al. Development of transmyocardial laser revascularization in patients with ischemic heart disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015; 38: 81-9. Russian (Шипулин В.М., Андреев С.Л., Суходоло И.В., и др. Разработка трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации миокарда у паци-  
ентов с ишемической болезнью сердца. *Альманах клинической медицины*. 2015; 38: 81-9). DOI:10.18786/2072-0505-2015-38-81-89
- Bernheim MW. Transmyocardial laser revascularization. *AANA J*, Jun 2001; 69 (3): 195-7.
- Hayat N, Shafie M, Gummaa MK, Khan N. Transmyocardial laser revascularization: is the entisiasm justified? *Clin Cardiol*, Apr 2001; 24 (4): 321-4.
- Oesterle SN, Reifart N, Hauptmann E, et al. Percutaneous in situ coronary venous arterialization: report of the first human catheter-based coronary artery bypass. *Circulation*, May 2001; 103 (21): 2539-43.
- Huwer H, Welter C, Ozbek C, et al. Simultaneous surgical revascularization and angiogenic gene therapy in diffuse coronary artery disease. *Eur J Cardiothorac Surg*, Dec 2001; 20 (6): 1128-34.
- Cowley MG, Dorros G, Kelsey SF, et al. Acute coronary events associated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol.*; 1984; 53: 12C.
- Sinclair IN, McCabe CH, Sipperly ME, Baim DS. Predictors, therapeutic options, and long-term outcome of abrupt reclosure. *Am J Cardiol.*; 1988; 61 (Suppl. G): 61G.
- Detre KM, Holmes DR, Holubrov R, et al. Incidences and consequences of periprocedural occlusion. The 1985-1986 National Heart, Lung and Blood Institute PTCA-registry. *Circulation*; 1990; 82: 739-48.
- Ellis SG, Roubin GS, King SB III, et al. Angiographic and clinical predictors of acute closure after native vessel coronary angioplasty. *Circulation*; 1988; 77: 372-6.
- Simpfendorfer C, Belardi J, Ballamy G, et al. Frequency management, and follow-up of patients with acute coronary occlusions after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol.*; 1987; 59: 267-77.
- Cavallina C. Clinical, angiographic and procedural factors predicting coronary restenosis after stent implantation: synthesis of the evidence. *Ital Heart J Suppl*, Jul 2001; 2 (7): 719-32.
- Wong P, Lau KW, Lim YL, Oesterle SN. Stent placement for non-STRESS/BENESTENT lesions: a critical review. *Catheter Cardiovasc Interv*, Oct 2000; 51 (2): r223-33.
- Goldberg SL, Loussarian A, De Gregorio G, et al. Predictors of diffuse and aggressive intra-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*, Mar 2001; 37 (4): pp. 1019-25.
- Degertekin M, Serruys P, Foley DP, et al. Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation: long-term (up to 2 years) clinical, angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation*, Sep 2002; 106 (13): 1610-3.
- Muller R, Bullesfeld L, Gerckens U, Grube E. State of treatment of coronary artery disease by drug releasing stents. *Herz*, Sep 2002; 27 (6): 508-13.
- Serruys PW, Di Mario C. Who was thrombogenic: the stent or the doctor? *Circulation*, Mar 1995; 91(6): 1891-3.
- Tardif JC. The future of intravascular ultrasound in the detection and management of coronary artery disease. *Clin J Cardiol*, Jul 2000; 16 Suppl D: 12D-5D.
- Tanigawa T, Ishiwata S, Yamamoto T, et al. Influence of diabetic mellitus on the initial and long-term outcome of patients treated with coronary stenting. *J Cardiol*, Mar 2002; 39 (3): 133-40.