

На правах рукописи

Асадов Джамиль Ариф оглы

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ И РЕЗУЛЬТАТЫ
СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ
СТЕНТОВ С ПРОТИВОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ
СВОЙСТВАМИ И СТЕНТОВ БЕЗ ПОКРЫТИЯ**

14.00.44 – сердечно-сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2009

Работа выполнена в Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Российской Академии медицинских наук.

Научные руководители:

Доктор медицинских наук,
профессор, академик РАМН

Бокерия Лео Антонович

Кандидат медицинских наук

Чигогидзе Николай Автандилович

Официальные оппоненты:

Коков Леонид Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, руководитель отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Росмедтехнологий.

Муратов Равиль Муратович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения неотложной хирургии приобретенных пороков сердца Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

Ведущая организация: Российский Научный Центр Хирургии им. Б.В. Петровского РАМН.

Защита состоится 27 марта 2009 года в 14⁰⁰ часов на заседании Диссертационного совета Д 001.015.01. при Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН (121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135, конференц-зал №2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

Автореферат разослан «.....» 2009 г.

**Ученый секретарь
Диссертационного Совета:**

доктор медицинских наук

Д.Ш. Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

На сегодняшний день объем эндоваскулярных вмешательств при атеросклерозе КА продолжает прогрессивно увеличиваться по отношению к другим методам реваскуляризации миокарда. Создание внутрисосудистого эндопротеза (стента) для поддержки сосудистой стенки после баллонной ангиопластики открыло совершенно новую эру лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Распространение эндоваскулярных вмешательств выявило их ограничения и недостатки, среди которых основным оказался рестеноз. В конце 90-х годов появились стенты с полимерным покрытием, содержащим лекарственные вещества с антипролиферативной активностью, которые в несколько раз уменьшили вероятность рестеноза. Было проведено несколько ключевых рандомизированных исследований по применению стентов с антипролиферативными свойствами. В этих исследованиях проводился тщательный подбор больных, в них, как правило, не включались больные со сложными, протяженными стенозами, с факторами риска и сопутствующими заболеваниями. Известно, что вероятность рестеноза после стентирования у таких больных очень высока. Помимо большого числа исследований, свидетельствующих о высокой эффективности стентов с лекарственным покрытием в отношении рестеноза, в последнее время появляются сообщения о случаях тромбоза и иных осложнений после их имплантации на отдаленных сроках наблюдения. Подобные сообщения требуют внимания специалистов, поскольку эффективность лечения не может конкурировать с его безопасностью.

Несмотря на то, что использование стентов, выделяющих лекарства, широко распространено в современной практике, его влияние

на такие твердые конечные точки как смерть и инфаркт миокарда по сравнению со стентами без покрытия, не определено окончательно. Это является сигналом для глубокого и детального изучения влияния различных типов стентов не только на пролиферацию интимы в различных анатомических подгруппах атеросклероза коронарных артерий, но и на основные клинические исходы, отражающие эффективность лечения.

Цель исследования

Сравнительная оценка результатов эндоваскулярного лечения ИБС с использованием стентов с антипролиферативным лекарственным покрытием и стентов без покрытия на основании обобщенного мирового опыта и результатов собственных исследований в реальной клинической практике.

Задачи исследования

1. Оценить отдаленную эффективность стентов с лекарственным покрытием в отношении различных анатомических и клинических подгрупп пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий.
2. Определить возможность получения приемлемых отдаленных результатов имплантации голометаллических стентов у различных анатомических и клинических подгрупп пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий.
3. Сравнить отдаленную клиническую эффективность имплантации стентов с лекарственным покрытием и стентов без покрытия.
4. Оценить безопасность стентов с лекарственным покрытием и влияющие на нее факторы.

Научная новизна и практическая значимость

В представленной работе проведен глубокий анализ мирового опыта по применению стентов с лекарственным покрытием и металлических стентов в лечении пациентов с ИБС. На различных группах пациентов проведен сравнительный анализ показаний, эффективности, непосредственных и отдаленных результатов процедуры ТЛБАП с установкой СЛП и МС. Данная научная работа содержит решение актуальной научной задачи – определение показаний к использованию различных типов стентов в лечении пациентов, страдающих различными анатомическими формами атеросклероза КА.

Проведенный научный анализ позволяет улучшить алгоритм лечения пациентов с ИБС, в особенности, с сопутствующими факторами, влияющими на успех эндоваскулярных вмешательств. Изучение технических и медицинских свойств коронарных стентов позволит более детально прогнозировать непосредственный успех, эффективность и отдаленные результаты применения, в особенности у пациентов с высоким риском рестеноза. Изученные опытным путем и на практике преимущества и недостатки стентов с лекарственным покрытием и стентов без покрытия создают предпосылки для разработки более совершенных и эффективных конструкций коронарных эндопротезов.

Реализация результатов работы

Результаты исследования внедрены в практику лечебно-диагностической работы НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН и могут быть использованы в других кардиологических и кардиохирургических центрах.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Стенты с антипролиферативным лекарственным покрытием уменьшают вероятность рестеноза и повторных вмешательств при протяженных поражениях, стентировании сосудов малого диаметра и у пациентов с сахарным диабетом по сравнению с голометаллическими стентами.
2. В случае имплантации голометаллических стентов у пациентов с низким анатомическим и клиническим риском рестеноза выживаемость без повторных реваскуляризаций остается достаточно высокой.
3. Не выявлено достоверных различий в общей отдаленной выживаемости, частоте развития кардиальных осложнений и инфарктов миокарда между использованием СЛП и МС.
4. Применение стентов с антипролиферативным покрытием требует продолжительного приема дезагрегантных препаратов, что повышает риск некардиальных осложнений и некардиальных смертей.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на 11-ой ежегодной научной сессии НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева (Москва, 2007 год); на 12-ой ежегодной научной сессии НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева (Москва, 2008 год); на 14-м Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2008 год), на совместном заседании: отделения хирургического лечения сочетанных поражений коронарных и периферических артерий, отделения хирургического лечения ИБС и малоинвазивной хирургии коронарных артерий, лаборатории рентгенхирургических и электрофизиологических методов исследования и лечения и апробации новейших технологий НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.

Публикации по теме исследования

Материалы и выводы работы представлены в 8 публикациях (4 статьи в издании центральной печати, 4 тезиса).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 138 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 26 таблицами, 14 диаграммами и 12 рисунками. Библиографический указатель включает 202 источника: из них 32 работы отечественных авторов и 170 работ иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методы исследования

Всем пациентам в полном объеме проводилось комплексное неинвазивное обследование, включавшее в себя общеклинические и лабораторные методы исследования, ЭКГ, холтеровское мониторирование (по показаниям), ЭхоКГ в покое и с нагрузкой, при необходимости выполнялась сцинтиграфия миокарда. После выполнения комплекса неинвазивных диагностических процедур больным выполнялась коронарография, при наличии аневризмы ЛЖ (по данным ЭхоКГ) в сочетании с левой вентрикулографией.

Клиническая характеристика пациентов

В соответствии с задачами исследования было обследовано 230 больных с ИБС, из них 168 (73 %) мужчин и 62 (27 %) женщины. Возраст пациентов составил 40 – 76 лет (средний возраст 58,9±9,6 года).

Пациенты были разделены на две группы. В первую (рабочую) группу вошло 112 пациентов, которым в КА были имплантированы

стенты с лекарственным покрытием (за период с января 2005 г. – март 2007 г.), во вторую (контрольную) группу было включено 118 пациентов, которым были установлены голометаллические матричные стенты (за период с февраля 2005 г. – декабрь 2006 г.).

Проверка статистических гипотез по всем показателям свидетельствует о высоком уровне однородности двух групп пациентов по факторам риска. Обобщенные данные по факторам риска в обеих группах представлены на таблице 1.

	Группа 1 (СЛП) n=112 (100 %)	Группа 2 (МС) n=118 (100 %)	P
Возраст, лет	52,7±12,3	56,1±10,5 лет	n.s.
Мужчины, n (%)	76 (67,8)	92 (78)	n.s.
Курение, n (%)	35 (32,2)	39 (33)	n.s.
Артериальная гипертензия, n (%)	67 (59,8)	71 (60,2)	n.s.
Дислипидемия, n (%)	43 (38,4)	42 (35,6)	n.s.
Сахарный диабет, n (%)	35 (31,2)	37 (31,5)	n.s.
Ожирение, n (%)	36 (31,2)	39 (33)	n.s.

n.s. – различия недостоверны ($P>0,05$); n – количество пациентов

Таблица 1. Характеристика двух групп пациентов по факторам риска.

Длительность заболевания ИБС среди пациентов группы с СЛП колебалась от 4 месяцев до 8 лет, в группе с МС от 2 месяцев до 6 лет. Подавляющее число пациентов до вмешательства имело клинику стенокардии, соответствующую II и III ФК, общее число пациентов со СН II ФК составило 103 (44,8 %), со СН III ФК – 116 (50,4 %) от общего числа пациентов, включенных в исследование. По ФК стенокардии обе группы пациентов в высокой степени однородны, при статистической обработке достоверных различий выявлено не было ($P>0,05$). Показатель ФВ ЛЖ колебался от 40 % до 62 % (в среднем $47,3\pm5,1$ %). Умеренно сниженная (<50 %) ФВ ЛЖ выявлена у 37 (41,5 %) пациентов в группе 1 (в среднем $45,6\pm2,7$ %) и у 48 (40,7 %) пациентов в группе 2 (в среднем $44,9\pm5,1$ %) ($P>0,05$).

Анализ данных коронарографии

В рабочей группе у 112 пациентов выявлено 132 стеноза КА, в контрольной группе 157 стенозов у 118 пациентов. Двухсосудистые поражения в контрольной группе пациентов выявлялись в среднем в 1,8 раз чаще ($P=0,02$). Соотношение типов стенозов КА (по АНА/АСС) в двух группах пациентов до вмешательства отражено на диаграмме 1.

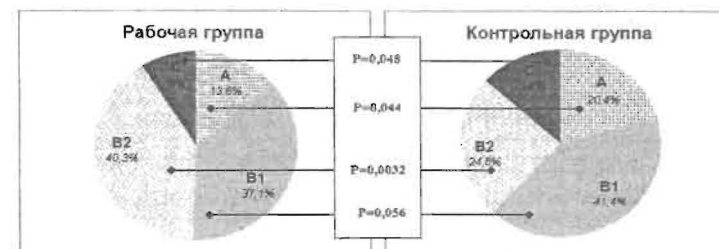


Диаграмма 1. Соотношение рентгеноморфологических типов стенозов в двух группах пациентов (по АСС/АНА).

Данные количественного анализа стенозов КА до вмешательства в двух группах пациентов представлены в таблице 2.

	Группа 1 СЛП	Группа 2 МС	P
Референтный диаметр артерии, мм	2,74±0,48	2,84±0,63	n.s.
Протяженность стеноза, мм	19,3±8,14	17,05±5,57	0,045
Степень исходного стеноза, %	79,7±9,8	84,5±8,4	n.s.

n.s. – различия недостоверны ($P>0,05$)

Таблица 2. Количественный анализ исходных стенозов в двух группах пациентов.

Непосредственные результаты стентирования

Предилатация выполнена в 36,9 % вмешательств ($n=85$). В случаях, требующих дополнительного стента, использовался стент с аналогичным покрытием. Соотношение типов установленных стентов СЛП:МС составило 1:1,17. В рабочей группе 112 пациентам со 132 стенозами имплантировано 139 сиролимус-выделяющих стентов, в

контрольной группе 118 пациентам со 157 стенозами имплантировано 163 голометаллических стента.

В таблице 3 представлено распределение имплантированных стентов исходя из диаметра стента, а также средний диаметр стентов в каждой из групп.

	СЛП n=139 (100 %)	МС n=163 (100 %)	P
2,5 мм, n (%)	30 (21,6)	39 (23,9)	n.s.
2,75 мм, n (%)	76 (54,7)	84 (51,5)	n.s.
3,0 мм, n (%)	21 (15,1)	25 (15,3)	n.s.
3,5 мм, n (%)	12 (8,6)	15 (9,2)	n.s.
Средний диаметр, мм	2,84±0,28	2,86±0,34	n.s.

n.s. – различия недостоверны (P>0,05); n – количество стентов

Таблица 3. Соотношение количества и диаметров стентов в двух группах пациентов.

Среднее значение длины имплантированных стентов в группе 1 несколько превышает аналогичный показатель во второй группе (P=0,43). Стентов длиной менее 18 мм установлено достоверно больше в контрольной группе пациентов (P=0,027), стентов длиной более 23 мм достоверно больше установлено в рабочей группе (P=0,035) (таблица 4).

	СЛП n=139 (100 %)	МС n=163 (100 %)	P
<18 мм, n (%)	22 (15,8)	46 (28,2)	0,027
18 – 23 мм, n (%)	68 (48,9)	81 (49,7)	n.s.
>23 мм, n (%)	49 (35,3)	36 (22,1)	0,035
Средняя длина, мм	23,2±3,1	20,8±2,9	0,043

n.s. – различия недостоверны (P>0,05); n – количество стентов

Таблица 4. Соотношение количества и длины стентов в двух группах пациентов.

Все пациенты без исключения получали двойную антитромбоцитарную дезагрегантную терапию, часть пациентов

получили ингибиторы IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов (таблица 5).

	Группа 1 (СЛП) n=112 (100 %)	Группа 2 (МС) n=118 (100 %)	P
Аспирин (325 мг за 48 часов)	112 (100)	118 (100)	n.s.
Тicloпиридины (75 мг мин за 48 ч.)	85 (76)	89 (75)	n.s.
Тicloпиридины (300 мг за 15 ч.)	27 (24)	29 (25)	n.s.
Ингибиторы IIb/IIIa (интраопер.)	6 (5,3)	8 (6,8)	n.s.

n.s. – различия недостоверны (P>0,05); n – количество пациентов

Таблица 5. Дезагрегантная подготовка крови в двух группах пациентов.

Непосредственный успех ангиопластики составил 97,3 % (109 пациентов из 112) в первой группе и 96,6 % (114 пациентов из 118) во второй группе (P>0,05). Смертельных исходов не было, достоверных различий в развитии осложнений между группами не отмечено (P>0,05). Клинически эффективной ангиопластика признана у 91 (81,2 %) пациента в первой группе и у 95 (80,6 %) пациентов во второй группе (P>0,05) (таблица 6).

	Группа 1 n=112	Группа 2 n=118	P
Успех процедуры, n (%)	109 (97,3)	114 (96,6)	n.s.
Осложнения в стентированной артерии (TVF), n (%)	2 (1,8)	2 (1,7)	n.s.
Тромбоз стента, n (%)	2 (1,8)	2 (1,7)	n.s.
Кардиальные осложнения (МАСЕ), n (%)	1 (0,9)	2 (1,7)	n.s.
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (0,9)	2 (1,7)	n.s.
Коронарное шунтирование, n (%)	–	–	–
Смерть, n (%)	–	–	–
Церебро-васкулярные осложнения, n (%)	–	–	–

n.s. – различия недостоверны (P>0,05); n – количество пациентов

Таблица 6. Непосредственные результаты стентирования в двух группах.

Отдаленные результаты стентирования

Средний срок отдаленного наблюдения в двух группах больных составил 13,2±2,63 мес, по истечении которого были выполнены

нагрузочные пробы с целью выявления ишемии миокарда и КГ. Подробные данные по отдаленным срокам наблюдения представлены в таблице 7.

	Группа 1 (СЛП) n=112 (100 %)	Группа 2 (МС) n=118 (100 %)	P
Средний срок наблюдения, мес	13,6±1,2	12,9±2,3	n.s.
Информация, доступная по больным, n (%)	102 (91)	110 (93,2)	n.s.
Обследовано на отдаленном этапе, n (%)	91 (81,2)	104 (88,1)	0,048
Контрольная КГ, n (%)	82 (73,2)	89 (75,5)	n.s.
Без стенокардин, n (%)	89 (87,8)	78 (71)	0,03

n.s. – различия недостоверны ($P>0,05$); n – количество пациентов

Таблица 7. Количественные данные отдаленного этапа исследования.

Проведенная КГ выявила рестенозы у 29 (13,7 %) пациентов, уровень рестеноза статистически значимо был ниже в группе с имплантированными СЛП в сравнении с контрольной группой ($P<0,001$). В группе 1 основная часть рестенозов приходится на проксимальный край стентированного сегмента, в группе 2 рестеноз развивался преимущественно в границах стента. В обеих группах наименьшая часть рестенозов сосредоточена у дистального края (таблица 8).

		Группа 1 (СЛП) n=102 (100 %)	Группа 2 (МС) n=110 (100 %)	P
Бинарный рестеноз, n (%)	Всего	6 (5,9)	23 (20,9)	<0,0001
	В границах стента	2 (2,1)	13 (11,8)	<0,0001
	Проксимальный край	3 (2,9)	7 (6,4)	<0,001
	Дистальный край	1 (0,9)	3 (2,7)	<0,001
Потеря просвета, мм		0,52±0,45	1,04±0,58	<0,001
Тромбоз стента (окклюзия), n (%)		4 (3,6)	—	<0,001
Прогрессирование атеросклероза, n (%)		18 (17,6)	15 (13,6)	n.s.

n.s. – различия недостоверны ($P>0,05$);

Таблица 8. Данные количественной ангиографии на отдаленном этапе.

В категории пациентов с СД рестеноз выявлен у 15 (13,1 % всех больных с СД) больных, среди которых преобладали пациенты из второй группы. Частота развития рестеноза среди пациентов с СД в первой группе составила 3,6 % (2 пациента), а во второй группе 15,2 % (9 пациентов) ($P<0,001$).

Наибольшая частота рестенозов в обеих группах возникла в морфологически сложных стенозах, в особенности типах В2 и С. В случае морфологически более благоприятного для стентирования стеноза типа А рестеноза в группе СЛП не отмечено (диаграмма 2).

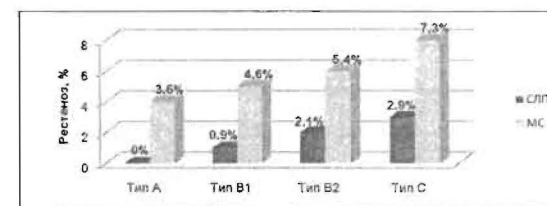


Диаграмма 2. Распределение частоты рестеноза в зависимости от морфологического типа исходного стеноза в отдаленном периоде.

На диаграмме 3 прослеживается обратная зависимость уменьшения частоты рестеноза с увеличением диаметра стентированной артерии в обеих группах. Частота рестеноза максимальна среди артерий малого диаметра. В диаметре 3,5 мм частота развития рестеноза не высокая, достоверно не различается между группами.

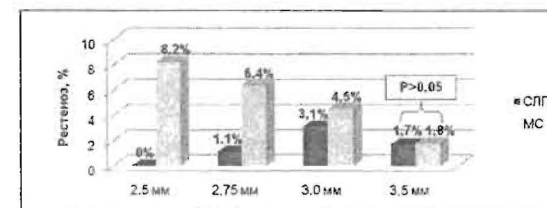


Диаграмма 3. Распределение частоты рестеноза в зависимости от диаметра стента.

При анализе влияния длины стента на частоту рестеноза обращает на себя внимание прямая зависимость в обеих группах. В стентированных сегментах длиной более 23 мм рестенозы обнаружены в 3 раза чаще при имплантации как СЛП, так и МС в сравнении с короткими стенозами до 18 мм (диаграмма 4).

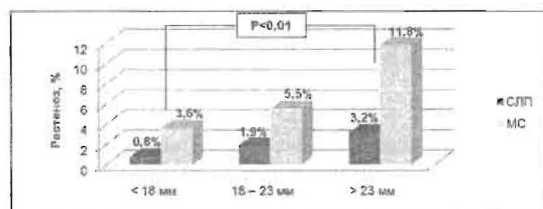


Диаграмма 4. Распределение частоты рестеноза в зависимости от длины стента.

Корреляционный анализ ангиографических рестенозов показал, что в группе с имплантированными СЛП корреляционная зависимость между диаметром стентированной артерии и частотой развития рестеноза практически отсутствует ($r=0,220$), в то время как в группе МС существует достаточно высокая обратная зависимость между указанными параметрами ($r=0,792$).

При анализе зависимости между длиной исходного поражения и частотой развития рестеноза в группе с имплантированными МС была выявлена высокая положительная корреляция ($r=0,819$). В группе с СЛП также существует корреляционная связь между длиной исходного стеноза и частотой рестеноза, однако расчеты отражают весьма умеренный ее характер ($r=0,306$), т.е. с точки зрения риска развития рестенозов длина поражения для СЛП не играет существенной роли, как для МС. Графические модели корреляции диаметра и частоты рестеноза, длины и частоты рестеноза представлены на диаграммах 5 и 6.

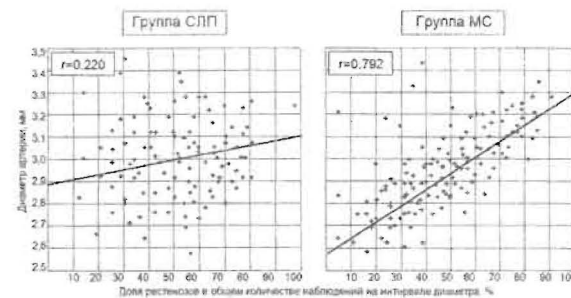


Диаграмма 5. Корреляционная зависимость между диаметром стентированной артерии и частотой развития рестеноза.

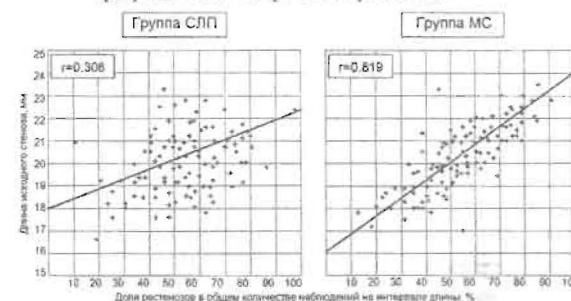


Диаграмма 6. Корреляционная зависимость между длиной исходного поражения и частотой развития рестеноза.

В течение контрольного периода рекомендованного режима двойной антиагрегантной терапии придерживались 90 (88,2 %) пациентов из группы 1 и 93 (84,5 %) пациента из группы 2 (таблица 9).

		Группа 1 n=102	Группа 2 n=110	P
Двойная антиагрегантная терапия, n (%)		90 (88,2)	93 (84,5)	n.s.
Аспирин 150 мг/сут, n (%)		98 (96)	106 (96,4)	n.s.
Тиенопиридины 75 мг/сут	Длительность терапии, мес	9,2±2,12	4,4±1,1	0,032
	Принимали, n (%)	90 (88,2)	93 (84,5)	n.s.

n.s. – различия недостоверны ($P>0,05$); n – количество пациентов

Таблица 9. Режим двойной антиагрегантной терапии в двух группах пациентов.

На отдаленном этапе доказанный тромбоз стентированного сегмента зафиксирован у 4 (3,9 %) больных, причем 3 пациентов были из группы с имплантированными СЛП. Отметим, что среди пациентов с тромбозом в первой группе 2 из 3 пациентов прервали двойную антиагрегантную терапию до рекомендованного срока. В группе СЛП отмечено 2 случая, а в группе МС 1 случай некардиальных осложнений, которые мы связываем с приемом дезагрегантов.

За время наблюдения умерло 4 (3,9 %) больных в группе 1 и 4 (3,6 %) в группе 2. В рабочей группе отмечено две некардиальные смерти. Обобщенные отдаленные результаты ангиопластики представлены в таблице 10.

	Группа 1 n=102	Группа 2 n=110	P
Без стенокардии, n (%)	89 (87,8)	78 (71)	0,03
Ангиографически доказанный рестеноз, n (%)	6 (5,9)	23 (20,9)	<0,001
Реваскуляризация целевого стеноза (TLR), n (%)	5 (4,9)	20 (18,2)	<0,001
Реваскуляризация новых стенозов (TVR), n (%)	7 (6,9)	5 (4,6)	0,044
Коронарное шунтирование, n (%)	1 (1,0)	2 (1,8)	n.s.
Тромбоз стента, n (%)	3 (2,9)	1 (0,9)	<0,001
Инфаркт миокарда, n (%)	3 (2,9)	4 (3,6)	n.s.
Кардиальные осложнения (MACE), n (%)	6 (5,9)	7 (6,3)	n.s.
Некардиальные осложнения, n (%)	2 (1,9)	1 (0,9)	0,04
Смерть (всего), n (%)	4 (3,9)	4 (3,6)	n.s.
Некардиальная смерть, n (%)	2 (1,9)	1 (0,9)	0,04

n.s. – различия недостоверны (P>0,05); n – количество пациентов

Таблица 10. Отдаленные результаты стентирования в двух группах пациентов.

Как следует из таблицы 10, по частоте развития ИМ и кардиальных осложнений достоверных различий между группами не выявлено, однако по частоте необходимости повторной реваскуляризации прослеживается достоверное увеличение в группе с имплантированными МС.

Анализ такого важного показателя как безопасность стентов по критериям тромбоза стента Консорциума по Академическим исследованиям (ARC) показал, что на ранних этапах различий по частоте тромбоза между группами не выявлено. Однако, на отдаленном сроке зафиксировано несколько большее число доказанных тромбозов в первой группе, хотя количество возможных тромбозов между группами не достигло значимого различия (таблица 11).

		Группа 1 n=102	Группа 2 n=110	P
Ранний Тромбоз (0-30 дней)	Всего	2 (1,9)	2 (1,8)	n.s.
	Доказанный	2 (1,9)	2 (1,8)	n.s.
	Вероятный	—	—	—
Поздний Тромбоз (30-365 дней)	Всего	5 (4,9)	3 (2,7)	0,03
	Доказанный	3 (2,9)	1 (0,9)	0,03
	Вероятный	—	1 (0,9)	0,046
	Возможный	2 (1,9)	1 (0,9)	n.s.
Очень поздний тромбоз (>365 дней)	Всего	1 (1,0)	—	0,046
	Доказанный	—	—	—
	Вероятный	1 (1,0)	—	0,046
	Возможный	—	—	—
Итого тромбозов		8 (7,9)	5 (4,5)	<0,01

n.s. – различия недостоверны (P>0,05); n – количество пациентов

Таблица 11. Анализ тромбоза стента по ARC в двух группах больных.

С помощью методики оценки выживаемости по Каплану-Майеру мы рассчитывали общую выживаемость, выживаемость без тяжелых кардиальных событий (MACE) и выживаемость без повторных реваскуляризаций (TLR) в течение 14 месяцев наблюдения.

При анализе общей выживаемости в период наблюдения не было выявлено значимых различий в риске смерти между двумя группами больных. Кривые выживаемости без тяжелых кардиальных событий (сердечная смерть, ИМ, операция КШ) имели тенденцию к расхождению после 4 месяцев наблюдения, однако, между группами с

имплантированными СЛП и МС различий по частоте встречаемости совокупности неблагоприятных кардиальных осложнений выявлено не было (диаграмма 6).

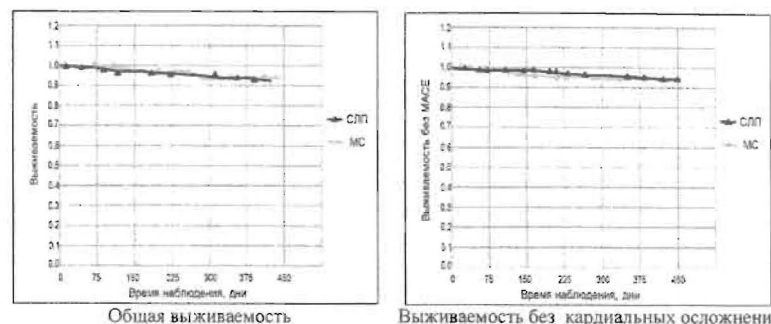


Диаграмма 4. Выживаемость пациентов в двух группах по Каплану-Майеру.

На диаграмме 7 представлена выживаемость в обеих группах без необходимости повторных реваскуляризаций целевого стеноза. Кривые выживаемости разошлись через 3 месяца наблюдения ($P=0,06$), статистически значимое расхождение между изучаемыми группами зафиксировано к 9 месяцам ($P<0,001$). Риск смерти без реваскуляризации достоверно ниже в группе СЛП, однако, как в группе с имплантированными СЛП, так и в группе с имплантированными МС остается достаточно низким.

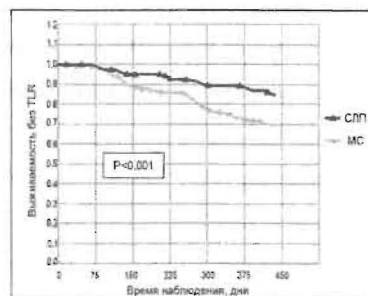


Диаграмма 7. Выживаемость пациентов в двух группах по Каплану-Майеру.

Обсуждение результатов.

В нашем исследовании две сформированные группы по клиническим характеристикам были достоверно идентичны и сопоставимы. На отдаленном этапе наблюдения мы получили результаты схожие с данными литературы: степень рестеноза в группе с СЛП по сравнению с группой с МС оказалась ниже с высоким уровнем достоверности ($P<0,001$). Имплантация СЛП пациентам с впервые выявленными стенозами коронарных артерий уменьшает риск ангиографического рестеноза в течение 14 месяцев на 15 % по сравнению с МС.

Проведенное исследование показало, что наибольшее количество стентов устанавливается в артерии диаметром до 3,0 мм, а частота рестеноза максимальна именно в этом интервале калибра. Корреляционный анализ зависимости частоты рестеноза от диаметра стентируемой артерии и длины пораженного участка позволяет судить о преимуществе СЛП перед МС. С точки зрения риска развития рестенозов диаметр артерии и длина поражения для стентов с антипролиферативным покрытием не играет существенной роли в отличие от стентов без покрытия.

В целом, исследование показало преимущество СЛП при стентировании сложных стенозов. В то время как СЛП предпочтительнее для профилактики рестенозов при морфологически сложных и протяженных поражениях и в артериях малого калибра, у пациентов с низким анатомическим или клиническим риском приемлемые результаты могут быть получены и при имплантации непокрытых металлических стентов. Мы полагаем, что возможность использования непокрытого лекарством стента обязательно следует рассмотреть в каждом конкретном случае.

Число рестенозов среди больных СД статистически достоверно больше в группе, в которой имплантировались МС ($P < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют в пользу применения СЛП в отношении пациентов, страдающих СД, поскольку их цитостатический эффект наиболее актуален при эндотелиальной дисфункции, которая выражена у этой распространенной категории больных.

Наше исследование показывает, что применение СЛП не дает каких либо преимуществ в частоте развития ИМ и смертности (кардиальной и некардиальной) более чем через год после имплантации, несмотря на то, что СЛП имеют низкий риск рестеноза и TLR. Применение СЛП в нашей практике не ассоциируется со значимой разницей в общей смертности, но связано с увеличением некардиальных осложнений и летальных исходов по сравнению с МС, которые мы связываем с приемом дезагрегантов. Применение СЛП не оказывает значимого положительного эффекта на общую выживаемость и развитие критических кардиальных осложнений по сравнению с МС. Общий риск смерти и комбинированный риск смерти и ИМ практически идентичны для двух групп больных, что подтверждается с помощью кривых выживаемости для двух исследуемых групп. За период наблюдения в 14 месяцев между пациентами с имплантированными СЛП и МС не выявлено достоверных различий в общем риске смерти после эндоваскулярного лечения ИБС.

По частоте тромбоза в раннем послеоперационном периоде различий между группами не наблюдалось, все случаи тромбоза были ангиографически доказаны. Спустя год после стентирования число тромбозов в группе СЛП достигло статистически значимо большей величины по сравнению с группой с МС. На интервале до года этот

показатель превалирует за счет доказанных тромбозов, а на интервале времени больше года за счет вероятных (предполагаемых) тромбозов.

С учетом существующих трудностей в определении тромбоза стента, показателем безопасности имплантации стента должна быть частота смертности и ИМ, чем мы и руководствовались. Возможно, ангиографическое доказательство было бы более предметным, чем анализ числа смертей и ИМ, потому что различие в частоте тромбоза в нашем исследовании может оказаться случайным. Трудно переоценить при этом роль двойной антиагрегантной терапии при имплантации СЛП, которую необходимо продолжить на неопределенное время, но большее, чем 12 месяцев.

ВЫВОДЫ

1. Имплантация стентов с антипролиферативными свойствами с впервые выявленными стенозами коронарных артерий уменьшает риск ангиографического рестеноза и вероятность повторных реваскуляризаций целевого стеноза по сравнению с голометаллическими стентами, в особенности при протяженных поражениях, стентировании сосудов малого диаметра и у пациентов с сахарным диабетом.
2. У пациентов с низким анатомическим или клиническим риском рестеноза приемлемые результаты могут быть получены при имплантации непокрытых металлических стентов, поскольку выживаемость без повторных реваскуляризаций в этом случае остается достаточно высокой.
3. Применение стентов с лекарственным покрытием не оказывает значимого положительного эффекта на общую выживаемость, частоту развития кардиальных осложнений и инфарктов миокарда,

но увеличивает вероятность некардиальных осложнений и летальных исходов, связанных с приемом дезагрегантных препаратов, по сравнению с металлическими стентами.

4. Использование стентов с антипролиферативным покрытием связано с повышенным риском позднего тромбоза при несоблюдении режима двойной антиагрегантной терапии по сравнению с голометаллическими стентами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование стентов с лекарственным покрытием целесообразно у отобранных больных с высоким риском рестеноза, в частности, при морфологически неблагоприятных типах стенозов, при стентировании сосудов диаметром менее 3,5 мм или длиной более 23 мм, а также у больных с сопутствующим сахарным диабетом.
2. Для достижения оптимальных непосредственных и отдаленных результатов следует уделять особое внимание правильному подбору типа стента, его размера, а также технике стентирования, чтобы максимально улучшить зависящие от оператора результаты.
3. Возможность имплантации стента без лекарственного покрытия обязательно следует рассмотреть в каждом конкретном случае с учетом всех ангиографических и клинических данных.
4. После имплантации покрытого лекарством стента двойная антитромбоцитарная терапия должна проводиться не менее 12 месяцев, но после тщательного взвешивания ее эффективности и риска с учетом вероятности кровотечений, повышенной чувствительности к аспирину или клопидогрелю, возможных оперативных вмешательств и любых иных состояний, обусловленных нарушением иммунной системы.

5. В случае имплантации стента с лекарственным покрытием, врач в доступной форме должен обсудить с пациентом возможность полноценной двойной антитромбоцитарной терапии и, если ожидается, что больной по любым причинам преждевременно прекратит прием клопидогреля, это должно рассматриваться как серьезный аргумент в пользу отказа от применения стента, выделяющего лекарства.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Бокерия, Л.А. Перспективы применения растворимых стентов в лечении атеросклеротических заболеваний сосудов / Л.А. Бокерия, Х. Шенгюль, М.В. Авалиани, Б.Р. Мартиросян, Э.А. Гусейнов, Д.А. Асадов, Н.А. Чигогидзе // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2007. – Т.8. – №4. – С. 95–101.
2. Бокерия, Л.А. Результаты эндоваскулярного лечения с использованием стентов с антипролиферативным покрытием у больных ишемической болезнью сердца с ожирением / Л.А. Бокерия, М.А. Какителашвили, Н.А. Чигогидзе, Д.А. Асадов, И.Ю. Сигаев // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. – №2. – С. 14–18.
3. Асадов, Д.А. Международный опыт применения стентов с антипролиферативными свойствами (обзор литературы) / Д.А. Асадов // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2008. – Т.9. – №6. – С. 11–16.
4. Чигогидзе, Н.А. Влияние метаболического синдрома на результаты стентирования коронарных артерий / Н.А. Чигогидзе, М.А. Какителашвили, И.В. Ключников, А.М. Закут, Д.Ш. Самуилова, Д.А. Асадов // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2008. – Т.9. – №6. – С. 3–9.

5. Чигогидзе, Н.А. Эффективность коронарной ангиопластики с использованием стентов с цитостатическим покрытием и стентов без покрытия / Н.А. Чигогидзе, Д.А. Асадов // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2007. – Т.8. – №3. – С. 112.
6. Чигогидзе, Н.А. Наш опыт по применению стентов с лекарственными свойствами и голометаллических стентов / Н.А. Чигогидзе, Д.А. Асадов // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2008. – Т.9. – №3. – С. 116.
7. Бокерия, Л.А. Результаты эндоваскулярного лечения с использованием стентов с антипролиферативным покрытием у больных ИБС с ожирением / Л.А. Бокерия, М.А. Какителашвили, Д.А. Асадов, И.Ю. Сигаев, Н.А. Чигогидзе // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2008. – Т.9. – №3. – С. 114.
8. Чигогидзе, Н.А. Влияние метаболического синдрома на результаты стентирования коронарных артерий стентами с цитостатическим лекарственным покрытием / Н.А. Чигогидзе, И.В. Ключников, И.Ю. Сигаев, М.А. Какителашвили, Д.А. Асадов // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2008. – Т.9. – №6. – С. 207.