

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых  
заболеваний» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук

*«На правах рукописи»*

**Тарасов Роман Сергеевич**

**Эндоваскулярная реваскуляризация у больных инфарктом миокарда  
с элевацией сегмента ST  
при многососудистом поражении коронарного русла**

14.01.26 - сердечно-сосудистая хирургия

Диссертационная работа на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
д.м.н. Ганюков В.И.

Кемерово – 2014

Оглавление	2
Введение	8
Актуальность темы исследования	8
Цель и задачи исследования	10
Научная новизна	13
Теоретическая и практическая значимость	14
Методология и методы исследования	15
Положения, выносимые на защиту	20
Степень достоверности и апробация результатов	21
Глава 1. Современные подходы к реваскуляризации у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла и мультифокальном атеросклерозе (обзор литературы)	22
1.1 Первичное чрескожное коронарное вмешательство – приоритетный метод лечения больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST	22
1.2 Современные подходы к выбору стратегии реваскуляризации у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла, место поэтапной реваскуляризации и многососудистого стентирования	28
1.3 Прогностическая ценность шкалы «SYNTAX» в группе больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST	38
1.4 Целесообразность неполной реваскуляризации при многососудистом поражении коронарного русла	45
1.5 Применение стентов с лекарственным покрытием у пациентов с острым инфарктом миокарда	51
1.6 Мультифокальный атеросклероз, как фактор неблагоприятного прогноза для пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST	58

Глава 2. Общая характеристика обследованных больных, методы исследования	63
2.1. Общая характеристика обследованных больных	63
2.2. Сопоставление исследуемых групп пациентов (одномоментное и поэтапное чрескожное коронарное вмешательство) в общей и рандомизированной выборке	73
2.3. Методики, использованные в работе	77
Метод выполнения коронарографии	77
Методика выполнения чрескожного коронарного вмешательства и стентирования	78
Методика выполнения ультразвукового исследования сердца, экстракраниальных артерий и артерий нижних конечностей	80
Методики использования оценочных шкал	81
Методики оценки тридцатидневных и годовых результатов чрескожных коронарных вмешательств	83
Методики статистического анализа	84
Глава 3. Результаты стратегий многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в общей и рандомизированной выборке пациентов	86
3.1 Тридцатидневные результаты стратегии многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в общей когорте исследования	86
3.2 Годовые результаты стратегии многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в общей когорте исследования	89
3.3 Тридцатидневные результаты стратегии многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в рандомизированной когорте исследования	92

3.4	Годовые результаты стратегии многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в рандомизированной когорте исследования	94
	Глава 4. Результаты различных стратегий реваскуляризации у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST при многососудистом поражении в зависимости от тяжести поражения коронарного русла и мультифокального атеросклероза. Факторы, влияющие на неблагоприятный прогноз, дифференцированный выбор оптимальной стратегии реваскуляризации	96
4.1	Тридцатидневные результаты стратегии многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в общей когорте исследования в зависимости от тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX»	96
4.2	Прогностическая роль шкалы «SYNTAX» у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при оценке тридцатидневных результатов чрескожных коронарных вмешательств	100
4.3	Годовые результаты стратегии многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в общей когорте исследования в зависимости от тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX»	103
4.4	Прогностическая роль тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» при оценке годового периода	106
4.5	Тридцатидневные результаты стратегии многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в общей когорте исследования в зависимости от наличия или отсутствия мультифокального атеросклероза	109

4.6	Прогностическая роль мультифокального атеросклероза у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при оценке тридцатидневных результатов чрескожных коронарных вмешательств	112
4.7	Годовые результаты стратегии многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в общей когорте исследования в зависимости от наличия или отсутствия мультифокального атеросклероза	115
4.8	Прогностическая роль мультифокального атеросклероза у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при оценке годовых результатов чрескожных коронарных вмешательств	118
4.9	Факторы, ассоциированные с фатальным исходом после реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла	120
4.10	Комплексная оценка клинико-демографических и ангиографических факторов риска, дифференцированный выбор оптимальной стратегии реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла	124
Глава 5. Результаты реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от сроков выполнения второго этапа чрескожного коронарного вмешательства и применения критериев целесообразной неполной реваскуляризации		141
5.1	Результаты реваскуляризации в общей когорте исследования в зависимости от сроков выполнения второго этапа чрескожного коронарного вмешательства	141

5.2	Анализ результатов лечения в соответствии с критериями целесообразной неполной реваскуляризации	144
Глава 6. Обсуждение полученных результатов		148
6.1	Обсуждение результатов применяемых стратегий одномоментного многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в общей когорте пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST	148
6.2	Обсуждение результатов применяемых стратегий одномоментного многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в рандомизированной когорте пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST	151
6.3	Обсуждение результатов применяемых стратегий одномоментного многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в общей когорте пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST в зависимости от тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» и ее прогностическое значение	155
6.4	Обсуждение результатов применяемых стратегий одномоментного многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в общей когорте пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST в зависимости от наличия или отсутствия мультифокального атеросклероза. Факторы, связанные с фатальным исходом	158

6.5	Обсуждение результатов комплексной оценки факторов риска и дифференцированного выбора оптимальной стратегии реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла	165
6.6	Обсуждение результатов лечения в общей когорте пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST в зависимости от сроков выполнения чрескожных коронарных вмешательств на сосудах, не связанных с зоной первичного повреждения миокарда и критериев целесообразной неполной реваскуляризации	170
	Заключение	175
	Список сокращений	181
	Выводы	183
	Практические рекомендации	186
	Клинические примеры	188
	Список литературы	203

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является одной из основных причин смертности и инвалидизации населения в экономически развитых странах [44, 193], а также в Российской Федерации [3]. Открытие основных патофизиологических механизмов острого нарушения коронарного кровотока позволило разработать ряд лечебных мероприятий, применение которых снижает риск неблагоприятных исходов заболевания. Ведущее место в перечне методов патофизиологического лечения отводится реваскуляризации миокарда. Госпитальная летальность после коронарного шунтирования (КШ) при лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) в первые 48 часов от начала приступа достигает 50% [151], что наряду с лимитом времени для восстановления кровотока в инфаркт-зависимом сосуде является основным сдерживающим фактором использования данного метода реваскуляризации у больных ИМпST. Достижения интервенционной кардиологии позволили продемонстрировать неоспоримые преимущества чрескожных эндоваскулярных технологий над медикаментозным лечением [22, 28, 99, 167, 180], что ставит стратегию первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в положение приоритетной методики в лечении ИМпST [2].

Особую сложность в определении оптимальной стратегии реваскуляризации представляют пациенты с ИМпST, имеющие многососудистое поражение (МП) коронарного русла. Доля таких больных в общей когорте пациентов с ИМпST может колебаться от 40 до 70% [52, 142, 147, 166, 206]. Эти пациенты относятся к группе высокого риска развития значимых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий как в течение одного года, так и на протяжении пяти лет после первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [90, 109]. В то время, как частота MACE для больных с однососудистым поражением составляет порядка 14,5%, для пациентов с двух- и трехсосудистым

поражением 19,5% и 23,6%, соответственно [109]. При этом риск смерти на протяжении 5 лет у пациентов с МП возрастает двукратно [90].

В современных рекомендациях по реваскуляризации миокарда при ИМпСТ нет четких указаний на необходимый объем ЧКВ, касающийся сосудов, не связанных непосредственно с зоной инфаркта у пациентов со стабильной гемодинамикой, однако существуют указания на то, что реваскуляризация стенозов, вызывающих ишемию улучшает прогноз [22]. Вопрос о том, является ли возможным или даже необходимым многососудистое стентирование (МС) в рамках первичного ЧКВ до настоящего времени остается открытым [146]. Возможно, это связано с отсутствием рекомендаций, регламентирующих целесообразность полной и неполной реваскуляризации при МС или этапном подходе в данной группе больных. Термин «целесообразная неполная реваскуляризация» в литературе не имеет однозначной трактовки и практически не применяется в отношении пациентов с ИМпСТ, однако чаще всего им обозначают ситуации, в которых неполная реваскуляризация не ассоциируется с возрастанием риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий [71, 73]. При этом существуют соответствующие анатомические, функциональные и физиологические критерии, позволяющие предположить целесообразность полной или не полной реваскуляризации, однако они не являются окончательными и общепринятыми [71].

Между тем, не исключено, что применение дифференцированного подхода к выбору стратегии реваскуляризации при ИМпСТ и МП может улучшить исходы заболевания [69]. В настоящее время существует ряд шкал, которые могли бы давать объективную оценку тяжести состояния на основании клинических (Euro SCORE, ACEF score), ангиографических (SYNTAX score) или клинико-ангиографических данных (Functional SYNTAX score, New Risk Classification (NERS), Clinical SYNTAX score (CSS), Global Risk Classification (GRC)), однако в литературе пока нет убедительных данных, свидетельствующих о прогностической ценности той или иной шкалы для оценки исходов и

применения той или иной стратегии реваскуляризации в когорте больных ИМпСТ с МП.

Важнейший фактор успешности лечения больного, перенесшего ИМпСТ при МП коронарного русла - это доступность второго этапа реваскуляризации в реальной клинической практике, выбор оптимальных сроков которой, к сожалению, ограничен не только отсутствием серьезной доказательной базы, но и организационными аспектами системы здравоохранения. В случае следования рекомендациям и вмешательстве только на инфаркт-зависимой артерии в рамках первичного ЧКВ, вопрос об оптимальных сроках выполнения второго этапа реваскуляризации при МП не решен окончательно [22, 90, 146]. Потенциальным преимуществом выполнения второго этапа ЧКВ в ближайшем периоде времени после первичного ЧКВ у пациентов с МП является нивелирование риска осложнений со стороны стенозов в артериях, не связанных с областью поврежденного миокарда и укорочение периода госпитализации. Основным недостатком данного подхода заключается в возрастании нагрузки рентгеноконтрастным веществом с увеличением риска возникновения контрастиндукцированной нефропатии и риска осложнений при ЧКВ на не связанных с зоной инфаркта артериях [2]. С другой стороны, ранний период после перенесенного ИМпСТ является весьма нестабильным состоянием, что может рассматриваться как далеко не идеальная ситуация для выполнения ЧКВ по поводу стабильных стенозов [124]. При этом диффузный спазм коронарных артерий в той или иной степени присутствующий у больных ИМпСТ, вследствие эндотелиальной дисфункции и высокого уровня катехоламинов нередко приводит к переоценке значимости степени их сужения [86].

Отсутствие доказательной базы, касающейся применения стентов с лекарственным покрытием второго поколения у больных ИМпСТ с МП коронарного русла делает актуальным выполнение исследований новых устройств в рамках многососудистого стентирования при первичном ЧКВ и этапной реваскуляризации. Противоречивые данные об исходах стратегии множественной реваскуляризации при ИМпСТ могут быть связаны с

применением неоптимальных видов коронарных стентов у данной тяжелой категории пациентов [70]. Тестирование новых устройств в рамках стратегии реваскуляризации, не имеющей доказательной базы и отражения в международных руководствах может способствовать пересмотру существующих рекомендаций.

Малоизученным является влияние мультифокального атеросклероза (МФА) на результаты реваскуляризации среди больных ИМпСТ с МП коронарного русла. Можно предположить, что МФА способен являться независимым предиктором неблагоприятного исхода ЧКВ и индикатором тяжести коронарного атеросклероза [106]. Однако до настоящего времени окончательно не выяснена роль как условно гемодинамически значимых поражений ( $\geq 50\%$ ), так и гемодинамически не значимых стенозов ( $\leq 50\%$ ) периферических артерий в формировании отдаленного прогноза в данной группе больных.

Таким образом, ряд ключевых вопросов, касающихся выбора оптимальной стратегии реваскуляризации у больных ИМпСТ при МП коронарного русла не имеет достаточной доказательной базы, которая позволила бы улучшить результаты лечения этой тяжелой группы больных в клинической практике. К ним относятся определение места многососудистого стентирования в рамках первичного ЧКВ, обоснование оптимальных сроков выполнения второго этапа коронарной реваскуляризации, изучение критериев целесообразности неполной реваскуляризации и прогностической значимости шкалы «SYNTAX» и МФА, а также тестирование стентов с лекарственным покрытием второго поколения у пациентов с ИМпСТ при МП в рамках различных стратегий реваскуляризации.

## **Цель исследования**

Целью настоящей работы стала разработка оптимальных стратегий эндоваскулярной реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла.

## **Задачи исследования**

На основании цели исследования были сформулированы следующие задачи:

1. Изучить результаты многососудистого стентирования в рамках первичного чрескожного коронарного вмешательства как стратегии реваскуляризации у пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST в сравнении с поэтапным подходом.
2. Проанализировать результаты применения второй генерации стентов с лекарственным покрытием, содержащим зотаролимус, при многососудистом стентировании в рамках первичного чрескожного коронарного вмешательства и поэтапном подходе у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST.
3. Исследовать прогностическую значимость шкалы «SYNTAX» и ее влияние на выбор стратегии реваскуляризации при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST.
4. Изучить влияние мультифокального атеросклероза на результаты реваскуляризации пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла.
5. Разработать модель дифференцированного выбора стратегии реваскуляризации у пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла на основании комплексной оценки клинико-демографических и ангиографических факторов.

6. Определить оптимальные сроки выполнения второго этапа коронарной реваскуляризации у больных инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST с многососудистым поражением.
7. Оценить результаты применения критериев целесообразной неполной реваскуляризации в когорте пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST при многососудистом поражении.

### **Научная новизна**

1. Впервые изучены результаты стратегий многососудистого стентирования в рамках первичного чрескожного коронарного вмешательства и этапной реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST в зависимости от тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» и при использовании стентов с лекарственным покрытием второго поколения.
2. Впервые проведен анализ оптимальных сроков выполнения второго этапа коронарной реваскуляризации у пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении.
3. Впервые проведена оценка критериев целесообразной неполной реваскуляризации в когорте пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST при многососудистом поражении.
4. Впервые изучена прогностическая значимость шкалы «SYNTAX» и ее влияние на выбор стратегии реваскуляризации при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST.
5. Впервые выполнена оценка влияния субклинического и клинического мультифокального атеросклероза на исходы реваскуляризации больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении.
6. Впервые разработана модель комплексной оценки факторов риска, позволяющая осуществлять дифференцированный выбор оптимальной

стратегии реваскуляризации у пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Разработка оптимальных стратегий эндоваскулярной реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла позволит осуществлять дифференцированный выбор варианта лечения, аргументировано применять многососудистое стентирование в рамках первичного ЧКВ, выполнять второй этап коронарной реваскуляризации в оптимальные сроки, адаптировать критерии целесообразной неполной реваскуляризации для данной когорты больных, применять шкалу «SYNTAX» для прогностической оценки и выбора стратегии восстановления коронарного кровотока при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST, оценить роль субклинического и клинического мультифокального атеросклероза в формировании исходов реваскуляризации, применять оптимальные виды коронарных стентов при чрескожных коронарных вмешательствах по поводу острого инфаркта миокарда у больных высокого риска. В настоящей работе была проведена комплексная оценка совокупности клинико-демографических и ангиографических факторов и разработана модель, позволяющая определять риск неблагоприятного исхода после применения той или иной стратегии реваскуляризации и осуществлять выбор оптимального варианта лечения.

## Методология и методы исследования

Протокол исследования соответствовал этическим нормам Хельсинской декларации 1975 года, был одобрен Локальным этическим комитетом и зарегистрирован на сайте [www.clinical.gov](http://www.clinical.gov) (NCT01781715).

В исследование включались пациенты с ИМпСТ и МП, которые подверглись первичному ЧКВ (в сроки  $\leq 12$  часам от начала заболевания, или 12-24 часа при сохраняющейся ишемии). Под многососудистым поражением понималось наличие стенозов двух и более основных эпикардиальных артерий и\или их крупных ветвей ( $\geq 2,5$  мм)  $\geq 70\%$ .

Оценка выраженности атеросклеротического поражения коронарного русла проводилась в соответствии со шкалой «SYNTAX», позволяющей определить тяжесть поражения коронарного русла в баллах [201].

Все включенные в исследование больные имели длительный ангинозный приступ ( $\geq 30$  мин), начавшийся менее чем за 12 часов (или 12-24 часа при сохраняющейся ишемии) до госпитализации, элевацию сегмента на ЭКГ  $\geq 1$  мм в двух и более последовательных отведениях от конечностей и\или  $\geq 2$  мм в грудных отведениях.

С января 2009 года по декабрь 2013 года в нашем центре было выполнено 1690 первичных ЧКВ. Из этих больных 327 (19,3%) пациентов были включены в исследование. Вся исследуемая группа состояла из 227 последовательных пациентов, которые в период с 2009 по 2011 годы были включены в одноцентровый регистр и 100 больных, вошедших в рандомизированное исследование. Критериями исключения являлись следующие: (1) однососудистое поражение; (2) поражение ствола левой коронарной артерии ( $\geq 50\%$ ); (3) Малый диаметр коронарных артерий ( $\leq 2,5$  мм); (4) тяжелая острая сердечная недостаточность – Killip 3-4 (отек легких или кардиогенный шок); (5) отказ пациента от участия в исследовании; (6) наличие абсолютных противопоказаний к двойной антитромбоцитарной терапии;

Коронарография проводилась с использованием чрескожного трансрадиального или трансфemorального доступа по методике Judkins в катетеризационной лаборатории, оснащенной ангиографической установкой «Innova 2100» (General Electric, США). Оценка гемодинамических параметров и электрокардиографический контроль осуществлялся при помощи физиологической станции «Solar» (General Electric, США).

Методика выполнения ЧКВ соответствовала рекомендациям по лечению ИМпСТ и рекомендациям по коронарной ангиопластике Американской Ассоциации Сердца и Американского Кардиологического Колледжа [29]. Перед началом ЧКВ все пациенты получали нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты (250-500 мг) и клопидогреля (300-600 мг) и нефракционированный гепарин. Процедуры ЧКВ были записаны на CD диски в формате DICOM.

В рамках регистра было проведено пилотное исследование стратегии многососудистого стентирования, при этом вид реваскуляризации (многососудистое или этапное) в каждом случае определялся оператором, выполняющим вмешательство. После получения предварительных результатов, показавших безопасность множественного стентирования в рамках первичного ЧКВ, сравнение многососудистого стентирования и этапного подхода с жестко лимитированными сроками между вмешательствами, проведено в рандомизированном исследовании с использованием стентов с лекарственным покрытием второго поколения, содержащих зотаролимуc. В нем распределение пациентов в группы проводилось слепым методом с использованием закрытых конвертов, содержащих информацию о надлежащем способе реваскуляризации в соотношении 1:1.

В дальнейшем, с целью распределения пациентов на подгруппы в зависимости от анатомической тяжести поражения коронарного русла использовался он-лайн калькулятор ([www.syntaxscore.com](http://www.syntaxscore.com)). Выделяли следующие градации тяжести поражения коронарных артерий по шкале «SYNTAX»: низкая ( $\leq 22$  баллов), промежуточная (23-32 балла) и тяжелая ( $\geq 33$  баллов) [38, 161, 201]. Принимая во внимание небольшое количество больных с

тяжелой градацией поражения коронарного русла, для дальнейшего статистического анализа было решено объединить подгруппы промежуточного (23-32 балла) и тяжелого ( $\geq 33$  баллов) «SYNTAX» в одну когорту ( $\geq 23$  баллов).

Базовое медикаментозное сопровождение после ЧКВ подразумевало назначение аспирина, клопидогреля (на 12 месяцев), бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и статинов. Во всех случаях больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Под успехом ЧКВ понимался финальный кровоток по целевым артериям не менее третьей градации TIMI с резидуальным остаточным стенозом  $\leq 20\%$  в отсутствии осложнений.

В рамках рандомизированного исследования после скрининга пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения рандомизировались в одну из двух исследуемых групп: (1) Многососудистое стентирование в рамках первичного ЧКВ (МС пЧКВ), которое заключалось в имплантации стентов не только в инфаркт-зависимую артерию, но и в другие коронарные артерии, имеющие стенозы  $\geq 70\%$ , в соответствии с критериями включения в рамках одной процедуры; (2) Многососудистое стентирование в рамках этапной реваскуляризации (МС ЭР), подразумевающее стентирование только инфаркт-зависимой артерии в рамках первичного ЧКВ и выполнение стентирования других коронарных артерий, имеющих стенозы  $\geq 70\%$  в течение данного госпитального периода ( $8,6 \pm 4,2$  дней).

Всем пациентам было проведено скрининговое ультразвуковое исследование сердца, ветвей дуги аорты и магистральных артерий нижних конечностей, на основании чего делалось заключение о наличии МФА. С этой целью применялись аппараты «Sonos 2500» (Hewlett Packard, США) и «Acuson 128XP» (Acuson, США). Для эхокардиографии использовались секторные датчики с частотой 2,5-4 МГц, для ангиологического исследования – линейные датчики с частотой 7-7,5 МГц. Под понятием МФА в настоящем исследовании понималось поражение коронарного бассейна в сочетании со стенозами внекардиальных артерий  $\geq 30\%$  (артерий нижних конечностей и/или экстракраниальных артерий).

Первичными конечными точками исследования были значимые кардиоваскулярные события (MACE) под которыми понимались все случаи смерти (кардиальной и не кардиальной), повторный инфаркт миокарда, повторное вмешательство на целевых артериях (TVR) и нецелевых артериях (non-TVR). Кроме того, оценивалась частота комбинированной конечной точки, суммирующей смерть, повторный инфаркт миокарда и незапланированное вмешательство на целевых и нецелевых артериях.

Критериями рецидива инфаркта миокарда были симптомы миокардиальной ишемии, ассоциированные с депрессией или элевацией сегмента ST  $\geq 1$  мм в двух и более последовательных отведениях от конечностей или  $\geq 2$  мм в двух и более последовательных грудных отведениях длительностью 30 минут и более, а также появление нового зубца Q на ЭКГ, новой полной блокады левой ножки пучка Гиса и/или значимое повышение кардиоспецифических ферментов (МВ фракция креатинфосфокиназы и тропонина).

Определенный тромбоз стента (ТС) изучали на всем протяжении наблюдения, согласно общепринятой классификации ARC (Academic Research Consortium) [47]. В зависимости от времени развития тромбоза стента выделяли: острый тромбоз — 0-24 ч; подострый тромбоз — 24 ч-30 дней; поздний тромбоз — 30 дней - 1 год; очень поздний тромбоз — через 1 год после имплантации стента. По вероятности тромбоз стента подразделялся на определенный, возможный и вероятный. Оценка госпитальных результатов проводилась с помощью сбора клинических данных во время нахождения пациента в клинике. Отдаленные исходы регистрировались на визите пациента в клинику или путем телефонного опроса спустя 12 месяцев. Статистическая обработка материала проводилась с использованием программного пакета STATISTICA (data analysis software system) version 6.0 (StatSoft, Inc. [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com)). Сравнение количественных признаков в группах проводили с помощью критерия Манна - Уитни (для количественных признаков при ненормальном распределении) или критерия Стьюдента (для количественных нормально распределенных признаков); При оценке качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$

Пирсона с поправкой Йетса. Анализ прогностических факторов осуществлялся при помощи расчета отношения шансов с использованием таблиц 2x2. Различия принимались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

Логистические регрессии строились отдельно для каждой группы пациентов. Данные обрабатывались с помощью программы SPSS. Использовался модуль «логистическая регрессия», метод «пошагового включения».

Производилась оценка интегрального показателя, характеризующего комплексную оценку риска неблагоприятного исхода лечения. Данный показатель содержал информацию о всех факторах риска и измерялся по количественной шкале.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Реализация стратегии многососудистого стентирования в рамках первичного чрескожного коронарного вмешательства у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST не приводит к возрастанию риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий в сравнении с поэтапным подходом к реваскуляризации.
2. Применение стентов с лекарственным покрытием второй генерации, содержащих зотаролимус, при различных стратегиях чрескожного коронарного вмешательства у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST показывает удовлетворительные результаты реваскуляризации.
3. Тяжесть поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» имеет прогностическое значение в когорте пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при многососудистом поражении, оказывая существенное влияние на исходы лечения.
4. Мультифокальный атеросклероз является важным фактором, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при многососудистом поражении, увеличивая риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий.
5. Комплексная оценка клинико-демографических и ангиографических факторов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла позволяет осуществлять дифференцированный выбор стратегии реваскуляризации.
6. Существует период времени после инфаркта миокарда, являющийся оптимальным для реализации второго этапа чрескожной коронарной реваскуляризации у пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST при многососудистом поражении, что приводит к снижению риска неблагоприятных исходов заболевания.
7. Неполная целесообразная реваскуляризация у пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST не приводит к увеличению риска

неблагоприятных кардиоваскулярных событий в сравнении со стратегией целесообразной полной реваскуляризации.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных в исследовании результатов, которое было проведено в соответствии с принципами добросовестной клинической практики (Good Clinical Practice) обусловлена одобрением его дизайна Локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института, значительным количеством объектов исследования, что дало возможность получить статистически значимые различия между сравниваемыми группами, а также достаточным количеством публикаций в изданиях, рецензируемых ВАК России, отражающих основные положения исследования (19). Основные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования доложены на заседании Проблемной комиссии ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН (г. Кемерово, 2014), Международных конференциях «ASIA PCR» (Сингапур, 2012), «ТСТ Russia» (Москва 2013), XVII и XVIII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (г. Москва, 2011, 2012), IV Российском съезде интервенционных кардиоангиологов (г. Москва, 2011). Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику ФГБУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, МБУЗ Кемеровского кардиологического диспансера и Красноярской краевой клинической больницы. Получен патент на изобретение «Способ срочной гибридной реваскуляризации у больных мультифокальным атеросклерозом».

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПРИ МНОГОСОСУДИСТОМ ПОРАЖЕНИИ КОРОНАРНОГО РУСЛА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Первичное чрескожное коронарное вмешательство – приоритетный метод лечения больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

На сегодняшний день создана убедительная доказательная база, свидетельствующая о принципиальных преимуществах первичного ЧКВ над другими методами реперфузии при ИМпST. В частности, летальность при чрескожной реваскуляризации существенно ниже в сравнении с тромболитической терапией (ТЛТ). Одним из наиболее важных исследований, показавшем приоритет первичного ЧКВ является метаанализ, опубликованный в 2003 году [167]. Он включил 23 рандомизированных исследования, объединившие результаты первичного ЧКВ и ТЛТ у более чем семи с половиной тысяч больных. Анализ комбинированной конечной точки, включившей смерть, инфаркт миокарда и инсульт на протяжении восьми недель показал преимущества ЧКВ (8% против 14%,  $p < 0,0001$ ). Аналогичный результат был получен и при оценке летальности (7% против 9%,  $p = 0,0002$ ). Эта тенденция сохранялась и в отдаленном периоде наблюдения (18 месяцев).

Первичное ЧКВ продемонстрировало и ряд других преимуществ над ТЛТ. Это касалось частоты восстановления антеградного кровотока по инфаркт-зависимой артерии (ИЗА) [178], случаев реокклюзии ИЗА [95, 113], числа повторных инфарктов миокарда [57], показателей сократимости левого желудочка [112], риска внутричерепных кровоизлияний [167].

Приоритетная роль первичного ЧКВ нашла свое подтверждение и при анализе результатов реперфузионной терапии в тридцати странах Европы [180]. Эндovasкулярные вмешательства характеризовались снижением летальности на 47% по сравнению с тромболизисом (4,9% против 9,2%). Заслуживает внимания и

тот факт, что общее число пациентов, подвергнутых любому виду реперфузии для ИМпСТ, значительно больше в странах Европы, где доминирующим видом реваскуляризации является первичное ЧКВ, по сравнению со странами, где в качестве реперфузионного лечения предпочтение отдается ТЛТ (76% и 55%, соответственно). Таким образом, среднее число пациентов, не получивших любой вид реперфузии, составляет 45%, если национальный выбор в качестве приоритетной стратегии для лечения ИМпСТ останавливается на ТЛТ [2].

Принципиальным вопросом реперфузионной терапии при ИМпСТ является временной интервал от манифестации первых симптомов заболевания до восстановления кровотока. Максимальное снижение летальности удается получить при ранней реваскуляризации как с помощью ТЛТ, так и при первичном ЧКВ [42, 72]. При этом приоритетность первичного ЧКВ по снижению летальности по сравнению с ТЛТ не вызывает сомнений. Основными факторами, увеличивающими время до реваскуляризации являются следующие: госпитализация больного в госпиталь без программы ЧКВ с необходимостью перевода в ЧКВ-центр, транспортировка больного из удаленного района или задержки во время транспортировки, обусловленные напряженным трафиком, длительный процесс диагностики заболевания, сбора персонала и подготовки катетеризационной лаборатории к работе в ЧКВ-центре.

Известно, что преимущество первичного ЧКВ по сравнению с ТЛТ сохраняется лишь в том случае, если стентирование выполняется в течение 60-120 минут от потенциально возможного начала тромболизиса [41, 42, 144]. При этом один из недавно проведенных метаанализов показал, что чем выше вероятность летальности, тем шире временной интервал допустимый для выполнения первичного ЧКВ [28].

Важно понимать, что нередко такой принципиально значимый показатель как время задержки реперфузии, обусловленное первичным ЧКВ рассчитывается как разность показателей «дверь-баллон» и «дверь-игла», что ошибочно, так как после начала введения тромболитика восстановление кровотока происходит лишь спустя 30-60 минут, а раздувание баллона, как правило, приводит к

моментальному восстановлению антеградной перфузии. Кроме того, восстановление кровотока в ИЗА после первичного ЧКВ происходит более чем у 90% пациентов, тогда как при ТЛТ только в 40-60% случаев [207]. Как правило, тромбоз коронарных артерий существует дольше предполагаемого времени, а в этой ситуации тромболитический менее эффективен [162].

Таким образом, одним из факторов, ограничивающих применение первичного ЧКВ, является время его выполнения от потенциально возможного начала ТЛТ («время задержки, обусловленное первичным ЧКВ» = время «дверь-баллон» – «время дверь-игла») [2]. Международные рекомендации предлагают допустимым «временем задержки, обусловленного первичным ЧКВ» считать < 60 минут и < 120 минут, соответственно [22, 100]. Естественно, указанные временные интервалы задержки катетерной реперфузии рассматриваются только в случае поступления пациента в госпиталь, где отсутствует возможность выполнения первичного ЧКВ. В медицинском учреждении с организованной 24/7 эндоваскулярной помощью при ИМпСТ «время задержки, обусловленное первичным ЧКВ» должно быть минимизировано и не должно превышать 60 минут [2].

Эффективность первичного ЧКВ напрямую зависит от продолжительности заболевания. Этот постулат нашел свое подтверждение в ряде исследований [42, 178]. В частности, было показано увеличение летальности при задержке реперфузии на каждые 15 минут, а также влияние отсроченного восстановления кровотока в ИЗА на тридцатидневные исходы заболевания. Так, в группе первичного ЧКВ при поступлении в течение одного часа смертность к концу 30 суток составила 4,7%, если госпитализация происходила в промежуток времени 3-6 часов – 5,6%, 6-12 часов – 8,5% [37].

Таким образом, эффективность первичного ЧКВ прямо пропорциональна времени задержки реперфузии от момента возникновения симптомов ИМпСТ: чем больше время, тем выше смертность. Этот параметр должен влиять на принятие решения о проведении ТЛТ или первичного ЧКВ. Если же принято решение о

проведении первичного ЧКВ, то должен действовать принцип «как можно быстрее».

Актуальным вопросом выбора стратегии реперфузионной терапии при ИМпST остается и так называемый фармако-инвазивный подход, заключающийся в ТЛТ с последующим ЧКВ. Эффективность такой стратегии продолжает исследоваться в различных вариантах с разными видами тромболитиков и временными интервалами.

Идея фармако-инвазивного подхода проста и логично обоснована. Проведение раннего тромболиза (< 2 часов от начала симптомов) должно привести к эффективному растворению тромба, в результате чего быстро восстановленный антеградный кровоток ограничивает зону некроза, что в конечном итоге снизит вероятность шока и улучшит выживаемость больных. При этом последующее ЧКВ устранил главный недостаток ТЛТ - вероятность рецидива инфаркта в результате повторного тромбоза сосуда [2].

Ответ на вопрос о том, что является более эффективным первичное ЧКВ или фармако-инвазивная стратегия могло бы дать исследование с соответствующим дизайном, при этом «время задержки, обусловленное первичным ЧКВ» в группе чисто инвазивного подхода должно быть не более 60 минут, так как доказательство преимуществ ТЛТ при большей задержке ЧКВ уже получено. Таких исследований с идеальным дизайном пока не проведено, и на сегодняшний день невозможно однозначно говорить в целом о преимуществах фармако-инвазивной стратегии в сравнении с первичным ЧКВ.

Идея фармако-инвазивной стратегии стала развиваться на основании нескольких исследований [111, 128], в которых анализировались ситуации, когда первичное ЧКВ не могло быть проведено быстро. В них было показано, что догоспитальный тромболизис, выполненный до 2 часов от начала симптомов, или госпитальный тромболизис, выполненный до 3 часов от начала симптомов, ведут к преимуществам ТЛТ или сопоставимым результатам ТЛТ при сравнении с первичным ЧКВ, а последующие недостатки ТЛТ (отсутствие эффекта ТЛТ,

рецидив инфаркта, постинфарктную стенокардию) можно исправить ЧКВ, выполненным в ближайшее время после фибринолизиса.

В более поздних исследованиях [37, 56, 87, 169] сопоставляющих фармако-инвазивный подход с первичным ЧКВ «время задержки, обусловленное первичным ЧКВ» в группах инвазивной стратегии не всегда было оптимальным, от 70 до 90 минут. В них теоретические аспекты идеи выполнения ТЛТ до ЧКВ воплощались и на практике – число пациентов с кровотоком ТИМІ 3 градации после ТЛТ и перед началом ЧКВ было 64%, а в группе первичного ЧКВ только 28%.

Несмотря на теоретическое обоснование и определенное практическое подтверждение эффективности стратегии тромболизиса перед ЧКВ, а также на довольно длительные задержки в группе первичного ЧКВ ни отдельные исследования, ни метаанализы не продемонстрировали каких-либо преимуществ такой стратегии в сокращении объема некроза миокарда или улучшении исходов. Более того, в связи с тем, что в исследовании ASSENT-4 [37] показатели госпитальной летальности были достоверно выше при дополнении ЧКВ полной дозой тенектеплазы (6% против 3%,  $P=0,01$ ), новым требованием в дополнении к рекомендациям по реваскуляризации ACC/AHA/SCAI от 2007 года было не рекомендовать (Класс III) стратегию планируемой реперфузии с использованием полной дозы фибринолитического препарата с последующим немедленным ЧКВ [20].

Тем не менее, дополнения ACC/AHA/SCAI от 2007 [20] предлагают в подгруппах пациентов высокого риска (выраженный подъем сегмента ST, впервые возникшая блокада левой ножки пучка Гиса, предшествующий ИМ, класс по Killip >2, ФВ < 35% и т.д.), с низким риском кровотечения, которых госпитализировали в больницы без возможности проведения ЧКВ и ожидают значимые задержки в переводе в ЧКВ-центр использовать стратегию ТЛТ с иными режимами, чем полная доза фибринолитического препарата. Определенные преимущества получены для раннего фармако-инвазивного подхода при ЧКВ в ближайшие сроки (2-3 часа) после ТЛТ тенектеплазой [84].

Таким образом, в настоящее время нет данных о преимуществах фармакоинвазивного подхода даже раннего (догоспитального) над ранним первичным ЧКВ (ЧКВ при «времени задержки, обусловленное первичным ЧКВ» не более 60-120 минут).

На основании вышеизложенного можно с уверенностью говорить о том, что первичное ЧКВ обеспечивает лучшие результаты лечения ИМпСТ. Чем раньше выполняется вмешательство, тем выше выживаемость. Тромболитическая терапия может быть эффективнее катетерной реперфузии при задержке первичного ЧКВ. Допустимый интервал «времени задержки, обусловленного первичным ЧКВ», позволяющий сохранять преимущество эндоваскулярного подхода находится в основном в пределах < 60 - 120 минут, что в большинстве случаев является выполнимым. При прогнозируемом «времени задержки, обусловленного первичным ЧКВ» более 90-120 минут, необходимо отладить схему доставки больных в ЧКВ-центры и увеличить количество ЧКВ-центров, работающих в режиме 24 часа в сутки 7 дней в неделю. Пока идет процесс обеспечения доступности первичного ЧКВ, приемлемой стратегией для больных с прогнозируемой задержкой 90-120 минут может стать ранний фармакоинвазивный подход (ЧКВ в ближайшие сроки (2-3 часа) после ТЛТ, выполненного тенектеплазой) особенно у больных высокого риска ИМпСТ и давностью заболевания в пределах 2 часов.

## **1.2 Современные подходы к выбору стратегии реваскуляризации у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла, место поэтапной реваскуляризации и многососудистого стентирования**

### *Множественное стентирование в рамках первичного ЧКВ*

По данным литературы МП коронарного русла может встречаться у пациентов с ИМпST с частотой от 40 до 70% [52, 142, 147, 166, 206]. Пациенты с МП, перенесшие ИМпST относятся к группе высокого риска развития значимых кардиоваскулярных событий (МАСЕ) в течение одного года после первичного ЧКВ [109]. В то время, как частота МАСЕ для больных с однососудистым поражением составляет порядка 14,5%, для пациентов с двух- и трехсосудистым поражением 19,5% и 23,6%, соответственно [109]. При этом риск смерти на протяжении 5 лет у пациентов с МП возрастает двукратно [90]. Частично этот риск может быть объяснен замедлением восстановления функции левого желудочка и прогрессированием его патологического ремоделирования после перенесенного инфаркта миокарда [51, 52]. Кроме того, было показано, что сам по себе факт МП ассоциируется с развитием МАСЕ в отдаленном периоде наблюдения [141].

Существует несколько основных лечебных стратегий для пациентов с ИМпST и МП: ЧКВ только на инфаркт-зависимой артерии (ИЗА) с последующим мониторингом ишемии, многососудистое стентирование (МС) в рамках первичного ЧКВ, многоэтапное ЧКВ. В ранних рекомендациях Европейского общества кардиологов, касающихся выполнения реваскуляризации больным ИМпST после первичного ЧКВ, основанных на не рандомизированных исследованиях говорилось о сроках порядка 6 недель после выписки из стационара в случае наличия документированной ишемии миокарда [101]. Такой отсроченный вариант выполнения второго этапа ЧКВ был обусловлен данными, показывающими худшие исходы у пациентов с ИМпST, подвергшихся ранней

интервенции после первичного ЧКВ [142]. Однако более поздние исследования доказали эффективность и безопасность ранней реваскуляризации других артерий при МП [119, 143, 181].

В современных рекомендациях по реваскуляризации миокарда при ИМпST нет четких указаний на необходимый объем ЧКВ, касающийся сосудов, не связанных непосредственно с зоной инфаркта у пациентов со стабильной гемодинамикой, однако существуют указания на то, что реваскуляризация стенозов, вызывающих ишемию улучшает прогноз [22]. Вопрос о том, является ли возможным или даже необходимым МС в рамках первичного ЧКВ до настоящего времени остается открытым [146].

До сих пор не существует достаточной доказательной базы для МС у пациентов с ИМпST [146]. Вместе с тем, в литературе имеются и негативные данные, касающиеся МС в рамках первичного ЧКВ. В частности, при ИМпST на фоне стресса и повышения уровня катехоламинов может иметь место переоценка и недооценка значимости нецелевых стенозов коронарных артерий и неоправданное вмешательство на них [86]. Помимо этого, выполнение МС у пациентов с технически сложным поражением коронарного русла сопряжено с повышением риска осложнений и увеличением времени процедуры, дозы радиации и объема рентгенконтрастного вещества [36, 145]. К консервативной стратегии в отношении реваскуляризации не ИЗА склоняют и результаты недавнего рандомизированного исследования, в котором не показано достоверных различий по частоте МАСЕ на протяжении 6 месяцев в группах инвазивного подхода и консервативной тактики лечения пациентов с ИМпST и МП [148].

Исследования, изучающие подходы к реваскуляризации пациентов с МП и ИМпST дают противоречивые результаты. Ретроспективные не рандомизированные исследования, выполненные несколько лет назад демонстрируют возрастание риска реинфаркта, повторной реваскуляризации и инсульта у пациентов, подвергшихся МС при ИМпST [120]. Другие ретроспективные и проспективные исследования не показывают повышенного

риска МС в сравнении с ЧКВ только ИЗА по таким конечным точкам, как смерть, повторный инфаркт миокарда и реваскуляризация целевого стеноза (TLR) в течение госпитального периода и на протяжении 36 месяцев [184]. Более того, данные, такого крупного регистра как Нью-Йоркский, свидетельствуют о том, что у больных ИМпСТ с МП, подвергшихся МС имеется снижение риска возникновения МАСЕ в течение госпитализации [181].

В другом исследовании было показано, что пациенты после ЧКВ лишь целевого сосуда имели меньший риск смерти в сравнении с группой ЧКВ ИЗА и другой артерии в рамках первичного ЧКВ, при этом стратегия реваскуляризации, подразумевающая выполнение второго этапа ЧКВ в течение 60 дней оказалась наиболее выигрышной [70].

Потенциальным преимуществом агрессивного подхода при ЧКВ у пациентов с МП является нивелирование риска осложнений со стороны стенозов в не ИЗА и укорочение периода госпитализации. При этом основной недостаток данного подхода заключается в возрастании нагрузки рентгенконтрастным веществом с увеличением риска возникновения контрастиндуцированной нефропатии (КИН) и риска осложнений при ЧКВ на не ИЗА [148].

Ряд исследований продемонстрировало многообещающие результаты агрессивной стратегии у пациентов с МП в рамках первичного ЧКВ. Одна группа авторов показала снижение частоты повторного инфаркта миокарда и других ишемических событий, в то время как влияние на смертность не прослеживалось [69]. В другом исследовании было доказано преимущество пЧКВ лишь ИЗА с последующей медикаментозной терапией в сравнении с МС по ближайшим исходам, тогда как МС улучшало отдаленные результаты [136].

Еще одно исследование итальянских авторов сравнивало 3 подхода к реваскуляризации у 214 больных ИМпСТ и МП: ЧКВ ИЗА, этапное ЧКВ и МС. Частота МАСЕ на протяжении 2,5 лет в группах составила 50%, 20% и 23%, соответственно [25].

Одноцентровый регистр, куда было включено 745 пациентов с ИМпСТ и МП продемонстрировал безопасность и приемлемость МС в рамках пЧКВ. Kong и

соавт. провели анализ базы данных New York State Angioplasty Registry, куда включались больные ИМпСТ. Госпитальная летальность была ниже в группе МС по сравнению ЧКВ ИЗА (0,8% против 2,3%,  $P = 0,018$ ), при этом не получено различий по частоте ишемических осложнений, КИН и длительности госпитального периода. После проведенного множественного анализа МС определено как значимый предиктор, снижающий частоту госпитальной летальности [отношение шансов (ОШ) = 0,27, при 95% доверительном интервале (ДИ) = 0,08–0,90,  $P = 0,03$ ] [181]. Однако показатель госпитальной летальности 0,8% свидетельствует о тщательном отборе пациентов и поэтому не является реалистичным для контингента больных ИМпСТ, в связи с чем данные регистра не могут быть адекватно использованы в повседневной клинической практике [104].

Chen и соавт. сопоставили исходы первичного ЧКВ только ИЗА ( $n=1145$ ) и МС ( $n=239$ ) у пациентов с ИМпСТ и МП. Однолетняя выживаемость, свободная от повторных инфарктов миокарда, реваскуляризации целевого сосуда была аналогичной в группе МС 78% (95% ДИ 0,73–0,84) и ЧКВ ИЗА 78% (95% ДИ 0,75–0,81) [119].

Одним из наиболее информативных анализов, изучающих пользу МС у больных ИМпСТ является работа Kornowski R. [124]. Этот автор выделяет следующие преимущества стратегии МС:

1. Нестабильность бляшки в ИЗА не является единственным патофизиологическим фактором, определяющим течение инфаркта миокарда. Наряду с этим существуют и другие механизмы, обусловленные, в том числе, и поражением других коронарных артерий, такие, как эндотелиальная дисфункция и высокая агрегантная активность тромбоцитов [141]. В связи с этим вмешательство на не ИЗА может иметь пользу.

2. Известно, что полная реваскуляризация ассоциируется с наилучшим долгосрочным прогнозом.

3. Пациент чувствует себя более комфортно, когда выписывается из клиники с полностью завершенным лечением. Опыт показывает, что зачастую

пациенты с МП, которым рекомендуется медикаментозная терапия после первичного ЧКВ обращаются за вторым этапом ЧКВ в другую клинику.

Кроме того, Kornowski R. [124] обосновывает и аргументы против агрессивной стратегии лечения больных ИМпСТ с МП:

1. Острая стадия ИМпСТ является крайне не стабильным состоянием (гемодинамика, сердечная недостаточность, аритмии, реанимационные мероприятия и др.), что является далеко не идеальной ситуацией для выполнения ЧКВ по поводу стабильных стенозов. Это можно сделать в более безопасный период времени после стабилизации состояния.
2. Острая фаза ИМпСТ характеризуется чрезвычайно высокой протромботической и провоспалительной активностью, что создает потенциальный риск для выполнения ЧКВ на не ИЗА.
3. Диффузный спазм коронарных артерий в той или иной степени присутствует у значительной части больных ИМпСТ в том числе и за счет эндотелиальной дисфункции и высокого уровня катехоламинов, что нередко приводит к переоценке значимости стенозов [86].
4. Решение о выполнении вмешательства на не ИЗА во время первичного ЧКВ, как правило, не имеет под собой объективных данных, доказывающих наличие ишемии.
5. Выполнение МС подразумевает увеличение объема рентгенконтрастного вещества и может способствовать развитию КИН.
6. Возникновение каких-либо осложнений при ЧКВ на не ИЗА могут привести к катастрофическим последствиям, в том числе и к смертельному исходу во время вмешательства.
7. Ограниченная возможность для обсуждения с пациентом и его родственниками рисков и преимуществ стентирования не ИЗА по сравнению с медикаментозным лечением и хирургической операцией.

Таким образом, согласно данным ряда исследований МС в рамках первичного ЧКВ может быть безопасной стратегией лечения пациентов с МП, которая, вероятно, способна снижать частоту МАСЕ, как в госпитальном, так и в отдаленном периоде [25, 119, 181, 184]. Однако данная стратегия пока не нашла своего места в современных рекомендациях в связи с некоторой противоречивостью результатов. По-видимому, будущие исследования должны быть направлены на стратификацию факторов риска и пользы МС в зависимости от ряда клинических и ангиографических показателей, данных внутрисосудистых методов исследования (внутрисосудистый ультразвук, измерение ФРК, оптико-когерентная томография). Основной задачей в решении данного вопроса является выявление критериев, позволяющих определить категории пациентов, для которых выполнение МС будет являться оптимальным видом реваскуляризации, тогда как другим больным ЧКВ должно будет выполнено поэтапно в строго обоснованные и лимитированные сроки [2].

*ЧКВ лишь инфаркт-зависимой артерии с последующей медикаментозной терапией*

В ряде исследований доложено о более благоприятных исходах стратегии с ЧКВ только ИЗА и последующей медикаментозной терапией. Так по данным Corpus и соавт. риск повторного инфаркта миокарда и повторной реваскуляризации возрастает у пациентов после МС в рамках первичного ЧКВ по сравнению с вмешательством только на ИЗА (13,0 против 2,8%,  $P = 0,001$ ) и (25 против 15%,  $P = 0,007$ ), соответственно [142].

Данные New York State PCI Registry свидетельствуют об увеличении госпитальной летальности среди пациентов после МС по сравнению с ЧКВ только ИЗА (2,4% против 0,9%,  $P = 0,04$ ). При этом, больные подвергшиеся этапному ЧКВ на протяжении 60 дней от индексного события имели преимущества по показателю летальности в течение первого года по сравнению с ЧКВ только на ИЗА (1,3% против 3,3%,  $P = 0,04$ ) [70].

Khattab и соавт. не обнаружили преимуществ МС по показателю летальности [143]. При этом Roe и соавт. описали даже возрастание риска смерти и MACE при использовании стратегии МС [120].

Dambrink и соавт. рандомизировали 121 пациента с ИМпСТ и МП на группу этапного ЧКВ, выполняемого между 5 и 20 днем после первичного ЧКВ и консервативной терапии. Показания к этапному ЧКВ определялись на основании измерения фракционного резерва кровотока (ФРК), при этом 40% стенозов не ИЗА не показало гемодинамической значимости ( $\text{ФРК} > 0,75$ ), и последующее выполнение ЧКВ на не ИЗА было необходимо лишь в 52% больных из группы этапного ЧКВ. При этом к 6 месяцу не отмечено различий между группами по фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и частоте MACE. Авторы сделали заключение о том, что инвазивная стратегия по отношению к не ИЗА не приводит к возрастанию ФВ ЛЖ и уменьшению MACE, при этом наблюдается переоценка значимости стенозов в не ИЗА [148].

Недавно Sethi и соавт. был выполнен метаанализ 9 не рандомизированных и 2 рандомизированных исследований, в который вошло 4530 пациентов с МС в острую стадию инфаркта миокарда и 27323 больных, подвергшихся ЧКВ только на ИЗА. Частота МАСЕ (ОШ = 0,95, 95% ДИ 0,47–1,90) и летальности в отдаленном периоде (ОШ = 1,10, 95% ДИ 0,76 -1,59) в исследуемых группах не отличались [62].

Одноцентровое ретроспективное исследование Mohamad и соавт. показало что МС не критических стенозов в не ИЗА не влияло на частоту МАСЕ и летальность в течение одного года [68].

Недавно был опубликован вторичный анализ исследования APEx-acute myocardial infarction trial, в котором показано, что вмешательство на не ИЗА выполняется только в 9,9% случаев среди больных ИМпСТ и МП. Показатели летальности и летальности/застойной сердечной недостаточности/шока на протяжении 90 дней были выше в группе МС по сравнению с ЧКВ только ИЗА (12,5 против 5,6%,  $P = 0,001$  и 17,4 против 12%,  $P = 0,020$ , соответственно) [147].

Таким образом, существуют категории пациентов, для которых выполнение МС в рамках первичного ЧКВ ни только не улучшает ближайший и отдаленный прогноз, но и сопровождается повышенным риском осложнений. Вероятно, к таковым относятся больные, склонные к развитию КИН, и\или имеющие технически сложные поражения не ИЗА, вмешательство на которых сопровождается увеличением расхода рентгенконтрастного вещества, удлинением времени процедуры и возрастанием риска МАСЕ как в госпитальном, так и в отдаленном периоде [2, 120, 147, 148].

*Поэтапные ЧКВ у больных ИМпСТ с многососудистым поражением*

В рандомизированном исследовании SWISSI II показано превосходство этапных ЧКВ по сравнению с медикаментозной терапией в лечении больных ИМпСТ [81].

К сожалению, по данной тематике нет ни одного крупного опубликованного рандомизированного исследования. В литературе имеются результаты лишь нескольких относительно небольших рандомизированных исследований, включающих от 69 до 219 пациентов [25, 63, 148, 184, 195]. Однако все эти исследования имеют существенные ограничения в виде низких показателей летальности (от 1,9% в госпитальном периоде до 3,9% в отдаленном), что, безусловно, является следствием очень жесткого отбора пациентов с ИМпСТ. При этом 4 из 5 приведенных выше трайлов демонстрируют летальность в ближайшем после индексного события периоде от 0 до 1,4%, в связи с чем, их результаты не могут быть применены в реальной клинической практике.

Существует большое количество вариантов клинических ситуаций, требующих выбора особого подхода к их решению. Необходимо учитывать, как ангиографические факторы (количество пораженных сосудов, тяжесть поражения, локализация и тип стеноза, наличие хронической окклюзии, выполнение тромболизиса, развитие коллатералей, степень нарушения локальной сократимости, наличие жизнеспособного миокарда и др.), так и клинические (выраженность острой сердечной недостаточности, состояние гемодинамики на момент завершения ЧКВ, функция почек и т.д.). С учетом всех возможных факторов решение о выборе стратегии лечения всегда принимается индивидуально. К большому сожалению уже опубликованные клинические исследования и те трайлы, которые будут проведены в будущем, вряд ли смогут учитывать наличие и сочетание всех возможных факторов [2].

*Современные рекомендации о лечении больных ИМпСТ и МП*

В рекомендациях Европейского общества кардиологов [101] говорится о том, что первичное ЧКВ у больных с МП должно выполняться только на ИЗА. Решение о вмешательстве на не ИЗА должно приниматься после объективно доказанной ишемии. МС допускается лишь в случаях кардиогенного шока.

В 2009 году были опубликованы критерии целесообразности реваскуляризации, разработанные экспертами ряда международных обществ (ACCF/SCAI/STS/AATS/АНА/ASNC) [21]. Согласно этому документу в течение данной госпитализации вмешательство на не ИЗА не должны выполняться в следующих ситуациях: после успешного первичного ЧКВ или тромболитической терапии в отсутствии симптомов ишемии, признаков сердечной недостаточности, желудочковых нарушения ритма и при нормальной ФВ ЛЖ. С другой стороны, пациенты, перенесшие ИМпСТ после успешного первичного ЧКВ на ИЗА, но имеющие ишемию миокарда или высокий риск осложнений по результатам не инвазивных тестов, выполненных после выписки пациента, являются подходящими кандидатами на реваскуляризацию других коронарных артерий.

Таким образом, на сегодняшний день как уже опубликованные результаты исследований и регистров, так и еще не оконченные исследования не способны предложить окончательных и оптимальных подходов к реваскуляризации у больных ИМпСТ и МП. Требуется выполнение анализа, который должен быть направлен на стратификацию факторов риска и пользы МС в зависимости от ряда клинических и ангиографических показателей. Главным вопросом, на которые он должен будет ответить - это выявление критериев, позволяющих определить категории пациентов, для которых выполнение МС будет являться оптимальным видом реваскуляризации, тогда как другим больным ЧКВ должно будет выполнено поэтапно в строго обоснованные и лимитированные сроки.

### **1.3 Прогностическая ценность шкалы «SYNTAX» в группе больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST**

В клинической практике при лечении больных ИБС широко применяются различные шкалы, направленные на стратификацию риска и выбор оптимальной стратегии ведения пациентов. Эти прогностические модели могут использовать такие параметры, как общие клинические показатели, сопутствующую патологию, биохимические маркеры, функцию левого желудочка, критерии ишемии. К ним можно отнести шкалу «EuroScore», «ACEF score», «Global Risk Classification», шкалу «GRACE», «CADILLAC», «TIMI» и ряд других [96, 163, 165, 172, 202]. Однако очень немногие из применяемых шкал учитывают ангиографические показатели, несмотря на то, что их вклад в формирование неблагоприятных исходов, в особенности у больных, подвергающихся реваскуляризации, сложно переоценить.

Возможность объективной оценки тяжести поражения коронарного русла появилась относительно недавно, после публикации результатов исследования «SYNTAX», сравнивающего эффективность ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием первого поколения и коронарного шунтирования (КШ) у больных стабильной ИБС с многососудистым поражением и\или стенозом ствола левой коронарной артерии [161]. Это многоцентровое исследование, включившее 1800 пациентов с рандомизацией 1:1. Неотъемлемым требованием, предъявляемым ко всем пациентам, была потенциальная возможность реваскуляризации двумя способами: при помощи КШ и посредством ЧКВ. Данное решение принималось кардиохирургом и интервенционным кардиологом каждого центра. В отдаленном периоде наблюдения (через 12 месяцев) оценивались такие неблагоприятные события, как смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация и инсульт.

Больным выполнялась полная реваскуляризация, включая сосуды диаметром  $\geq 1,5$  мм со степенью стеноза  $\geq 50\%$ . Хирургическая техника выполнения КШ, а также методика имплантации стентов, наряду со схемой

медикаментозной терапии, соответствовала стандартам, принятым в каждом центре [161].

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по основным характеристикам. Частота значимых неблагоприятных кардиоваскулярных событий на протяжении 12 месяцев наблюдения была выше в группе ЧКВ в сравнении с группой КШ (17,8% против 12,4%, соответственно,  $P=0,002$ ). В основном это различие было обусловлено более высокой частотой повторной реваскуляризации среди больных, которые подверглись ЧКВ (13,5% против 5,9%, соответственно,  $P<0,001$ ). По частоте смерти и ИМ группы не различались, тогда как больные, перенесшие КШ, имели более высокий риск инсульта (2,2%, против 0,6%,  $P = 0,003$ ) [161, 201].

Одним из принципиальных достижений данного исследования стало появление общедоступного калькулятора ([www.syntaxscore.com](http://www.syntaxscore.com)), с помощью которого можно в баллах оценить тяжесть поражения коронарного русла, и на этом основании выбрать оптимальную стратегию реваскуляризации. Выделяли следующие градации тяжести поражения коронарных артерий: низкая ( $\leq 22$  баллов), промежуточная (23-32 балла) и тяжелая ( $\geq 33$  баллов) [38, 161, 201].

Результаты исследования подтвердили сопоставимую эффективность КШ и ЧКВ в подгруппах больных с многососудистым и стволовым поражением, где тяжесть стенозирования венечных артерий не превышала 32 баллов, тогда как оптимальной опцией реваскуляризации для пациентов с крайне тяжелым поражением ( $\geq 33$  балла) и/или поражением ствола левой коронарной артерии в сочетании с трехсосудистым поражением является КШ [161, 201, 200].

Серьезным ограничением исследования «SYNTAX» стало отсутствие использования прогностически важных клинических критериев наряду с анатомическими. Этот недостаток устранил недавно проведенный анализ, результатом которого стало появление шкалы «SYNTAX II» [33]. В этом исследовании было изучено влияние клинико-анатомических показателей на четырехлетние исходы в когорте пациентов, которые были включены в проект «SYNTAX». В процессе анализа было выявлено восемь клинических показателей,

обладающих прогностической значимостью: тяжесть поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX», возраст, клиренс креатинина, фракция выброса левого желудочка, поражение незащищенного ствола левой коронарной артерии, стенозы периферических артерий, женский пол и хроническое обструктивное заболевание легких.

Критериями периферического атеросклероза в данном исследовании были следующие: (1) поражение аорты и/или артерий, отличных от коронарных; и/или (2) операция хирургической реваскуляризации в анамнезе; и/или (3) снижение или отсутствие пульсации; и/или (4) подтвержденный стеноз более 50% по данным ангиографии; и/или комбинация этих факторов (определение Arterial Revascularisation Therapies Study Part I [ARTS I]) [54]. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась на основании формулы Cockcroft-Gault [51]. Под хронической обструктивной болезнью легких понималось длительное использование бронходилататоров или стероидов в связи с заболеванием легких (определение EuroSCORE) [85]. Фракция выброса левого желудочка определялась посредством трансторакальной эхокардиографии, при этом сократительная способность подразделялась на хорошую ( $\geq 50\%$ ), умеренно сниженную (30-49%) и низкую ( $< 30\%$ ) [33].

В одном из субисследований «SYNTAX» [23] было показано, что пациенты, имеющие трехсосудистое поражение с тяжелой сопутствующей патологией, оцениваемой по шкале EuroScore  $\geq 6$  потенциально могут иметь преимущества при выполнении КШ в сравнении с ЧКВ независимо от тяжести поражения коронарного русла. Многие другие исследователи также говорят о том, что шкала «SYNTAX» и ряд иных прогностических моделей, относящих пациентов к низкому или промежуточному риску могут недооценивать истинную тяжесть поражения вследствие неполного спектра оцениваемых параметров [24, 53, 65, 85].

В конечном виде шкала «SYNTAX II» представляет собой прогностическую модель, использующую два ангиографических параметра (тяжесть поражения коронарного русла в балах по шкале «SYNTAX» и стеноз незащищенного ствола

левой коронарной артерии) и шесть клинических показателей (возраст, клиренс креатинина, сократимость левого желудочка, пол, хроническую обструктивную болезнь легких и периферический атеросклероз) [33].

Применение усовершенствованной шкалы позволило аргументировано выбирать способ ревазуляризации (КШ или ЧКВ), учитывая не только анатомическую тяжесть поражения коронарного русла, но и прогностически важные клинические критерии. Кроме того, это стало шагом к улучшению механизма принятия решения о выполнении операции или интервенции, основываясь на персонифицированном подходе к каждому больному [33].

В настоящее время не существует убедительной доказательной базы, свидетельствующей о прогностической ценности шкалы «SYNTAX» для больных ИМпСТ, подвергающихся первичному ЧКВ. Между тем, имеется необходимость использования объективных критериев, в том числе и основанных на тяжести поражения коронарного русла, которые могли бы способствовать дифференцированному выбору стратегии ревазуляризации для этой категории больных.

При этом существуют немногочисленные публикации, утверждающие о существовании прогностической значимости шкалы «SYNTAX», что дает основания для дальнейших исследований в данном направлении и разработке алгоритмов для выбора оптимальных путей лечения больных ИМпСТ с МП [8, 103, 164, 170, 192, 200].

Пожалуй, одним из наиболее серьезных проектов, касающихся данной тематики стало объединение субанализов двух крупных рандомизированных исследований, сравнивающих результаты первичного ЧКВ на фоне различных режимов медикаментозного сопровождения: «STRATEGY» и «MULTISTRATEGY» [164]. В анализ было включено 807 пациентов с ИМпСТ давностью <12 часов от начала клинических проявлений или от 12 до 24 часов при сохраняющихся признаках ишемии. Исключались больные, получившие ТЛТ на протяжении последних 30 дней, имеющие в анамнезе геморрагический диатез, перенесшие хирургическое вмешательство в течение 15 дней до рандомизации, а

также имевшие признаки активного кровотечения или инсульт в течение 6 прошедших месяцев. При ЧКВ использовались как стенты, покрытые сиролимусом, так и эндопротезы без лекарственного покрытия. Все больные получали нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля с последующим назначением поддерживающей дозы препаратов. Продолжительность приема клопидогреля составила не менее 3 месяцев. Тяжесть поражения по шкале «SYNTAX» была оценена ретроспективно по стандартной методике [38, 161, 201, 201].

Первичной конечной точкой исследования была летальность на протяжении одного года наблюдения. Вторичными точками – инфаркт миокарда, реваскуляризация целевого сосуда и тромбоз стента.

Тяжесть поражения по шкале «SYNTAX» колебалась от 0 до 66 баллов ( $13,9 \pm 8,6$ ). На основании проведенного статистического анализа были выделены 3 градации тяжести стенозирующего процесса: низкая  $\leq 9$  ( $n = 311$ ),  $9 <$  промежуточная  $\leq 16$  ( $n = 234$ ) и тяжелая  $> 16$  ( $n = 262$ ).

На протяжении периода наблюдения частота неблагоприятных кардиоваскулярных событий (смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация, тромбоз стента) была существенно выше в группе больных с наибольшей тяжестью поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX». Таким образом, данный показатель стал независимым предиктором смерти и других MACE на протяжении одного года после индексного события.

Еще одним крупным исследованием, изучившим прогностическую роль шкалы «SYNTAX» в когорте последовательных пациентов с ИМпСТ ( $n=695$ ) стал одноцентровый британский регистр [170]. В отличие от предыдущего проекта, в данном исследовании использовалась общепринятая классификация тяжести поражения: низкая ( $\leq 22$  баллов), промежуточная (23-32 балла) и тяжелая ( $\geq 33$  баллов) [38, 161, 201, 201]. Авторы не отметили корреляции между значением баллов по шкале «SYNTAX» и такими факторами как пол и сахарный диабет. Однако была выявлена взаимосвязь с возрастом.

На протяжении 12 месяцев наблюдения выживаемость пациентов в группах с низкой, промежуточной и тяжелой градацией по шкале «SYNTAX» составила 94,7%, 88,7% и 82,1%, соответственно. Аналогичные результаты были получены в отношении количества случаев, свободных от смерти и незапланированной реваскуляризации [170]. Таким образом, выводы данного исследования полностью подтверждают правомерность заключения о прогностической роли шкалы «SYNTAX» в группе больных ИМпСТ [164].

Одним из ограничений данного исследования стало не использование клинических параметров, которые бы могли нести дополнительную информацию о тяжести состояния пациента в соответствии с существующими моделями рискметрии [24, 85], а также отсутствие анализа, направленного на дифференцированный выбор стратегий реваскуляризации при многососудистом поражении.

Еще одним фактором, который не был учтен в исследовании «SYNTAX» стало применение при ЧКВ устаревших и вышедших из применения в клинической практике стентов с лекарственным покрытием первого поколения. В связи с этим, недавно стартовало исследование EXCEL (Evaluation of XIENCE prime versus Coronary artery bypass surgery for Effectiveness of Left main revascularisation), куда планируется включить 2600 пациентов с поражением незащищенного ствола левой коронарной артерии, которые будут подвергнуты КШ и ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием второй генерации «XIENCE prime» [126].

При этом дизайн данного исследования базируется на постулате, полученном в исследовании «SYNTAX», гласящем, что при тяжелом поражении коронарного русла ( $\geq 33$  баллов), КШ будет иметь лучшие результаты в сравнении с ЧКВ [66, 153]. Однако не исключено, что применение более совершенных стентов, а также таких методов, позволяющих оценивать целесообразность реваскуляризации как фракционный резерв кровотока и внутрисосудистый ультразвук, смогут принципиальным образом улучшить исходы ЧКВ.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день исследования, связанные с определением прогностической значимости шкалы «SYNTAX» среди пациентов с ИМпST дают информацию о большом значении такого объективного показателя как анатомическая классификация тяжести поражения коронарного русла, однако не отвечают на ряд принципиальных вопросов, касающихся выбора оптимальной стратегии реваскуляризации, определения оптимальных сроков выполнения второго этапа ЧКВ после стентирования сосуда, связанного с зоной инфаркта. Данные исследования не учитывают и важности использования клинических показателей, применения критериев целесообразной полной или неполной реваскуляризации при многососудистом поражении, что, безусловно, требует проведения дополнительного глубокого изучения данных вопросов.

#### **1.4 Целесообразность неполной реваскуляризации при многососудистом поражении коронарного русла**

По данным литературы, неполная коронарная реваскуляризация может приводить к увеличению риска смерти, инфаркта миокарда, повторной реваскуляризации и снижающей качество жизни стенокардии [60, 71, 116, 160]. При этом определенная часть доказательной базы этого постулата была получена в исследованиях, выполненных в восьмидесятые годы двадцатого века. Так, было показано 15% снижение пятилетней летальности у больных с полной реваскуляризацией (ПР) в сравнении с неполной в кардиохирургии [134, 114]. Эта гипотеза нашла свое подтверждение и при использовании ЧКВ. В Нью-йоркском регистре отмечено возрастание летальности, ассоциированной с НР при ЧКВ, а в исследовании ARTS (Arterial Revascularization Therapies Study) НР приводила к увеличению необходимости выполнения коронарного шунтирования [107, 116, 194]. Еще в одном исследовании ПР способствовала увеличению сократительной способности левого желудочка, что рассматривалось как один из механизмов, улучшающих прогноз [61].

Несмотря на приведенные выше данные о негативной роли НР, результаты ряда современных исследований демонстрируют результаты, ставящие под сомнение их правомерность. В «Asan Medical Center Multivessel Registry» на 1914 пациентах с многососудистым поражением, подвергнутых коронарному шунтированию или ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием не было показано различий в частоте неблагоприятных кардиоваскулярных событий на протяжении 5 лет в зависимости от степени реваскуляризации [105]. Тем не менее, порядка 20% пациентов из группы НР имели существенное возрастание частоты неблагоприятных событий в отдаленном периоде наблюдения, что говорит о необходимости выработки четких критериев целесообразной НР и рациональной ПР.

Кроме того, рядом исследователей была показана целесообразность НР у некоторых категорий пациентов, в том числе при высоком риске осложнений, пожилых больных и пациентов с крайне тяжелой сопутствующей патологией [64, 97, 117]. Однако эти данные в большей степени относились к хирургической стратегии лечения.

Целесообразность НР при стентирующих процедурах также имеет противоречивую доказательную базу [115]. В частности, в эпоху стентов без лекарственного покрытия неполная реваскуляризация зачастую ассоциировалась с возрастанием отдаленной летальности при многососудистом поражении [108]. С появлением стентов с лекарственным покрытием некоторые исследования показали, что ПР не улучшает отдаленный прогноз [105, 115, 197].

В литературе не существует единого общепринятого определения и окончательных критериев НР, дефиниции этого термина разнятся в различных исследованиях, что существенно затрудняет сопоставление полученных в них результатов [150]. Тем не менее, наиболее часто используются следующие определения: под НР понимается отсутствие реваскуляризации сосудов диаметром  $>1,5$  мм при степени стенозов от 50 до 100% [161, 194] или же артерий со степенью стенозов  $>70\%$  [116], или артерий диаметром 1,5-2 мм и степенью стенозов от 50 до 100% [171].

Одной из основных проблем, касающейся дефиниции НР является то, что в большинстве исследований используется визуальная оценка степени стенозов, не подкрепленная объективными критериями, что нередко приводит к ошибочной интерпретации данных, в особенности, если они касаются таких прогностически важных сегментов как ствол левой коронарной артерии [129]. Таким образом, не полная корреляция между ангиографической картиной и сосудами фактически вызывающими ишемию не всегда оптимальным образом отражается на исходах реваскуляризации [45].

НР наиболее часто встречается у пациентов после ЧКВ по сравнению с больными, перенесшими коронарное шунтирование, 59% и 33%, соответственно

[71]. По данным других авторов, НР имеет место с частотой от 45% до 89% при стентировании артерий по поводу многососудистого поражения [116].

В последние годы появился термин «целесообразная неполная реваскуляризация» [71, 73]. Правомерность такого определения нашла подтверждение в ряде современных исследований. Так, в исследовании «SYNTAX» (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) не было получено различий по функциональному статусу, частоте смерти и инфаркта миокарда на протяжении 1 года после ЧКВ и коронарного шунтирования, и это несмотря на более низкую встречаемость ПР в группе ЧКВ, (56,7% против 63,2%,  $p=0,005$ ) [161, 174]. В другом исследовании сравнивались исходы ПР и НР при ЧКВ по поводу бифуркационных стенозов. Группе пациентов с ПР выполнялось стентирование как основной, так и боковой ветви диаметром  $>2$ мм, тогда как больным когорты НР стентировали лишь основной сосуд. В результате, не было отмечено преимуществ ПР над НР, более того, был показан потенциальный вред тотального восстановления кровотока [183].

Под термином «целесообразная неполная реваскуляризация» в литературе понимаются ситуации, в которых НР не ассоциируется с возрастанием риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий. При этом существуют соответствующие анатомические, функциональные и физиологические критерии.

Так, в число анатомических критериев целесообразной НР входит малый диаметр артерии ( $<2,5$ мм), не более одного эпикардального сосуда, оставшегося без реваскуляризации и стенозы в ветвях второго порядка при малосимптомном течении заболевания. К функциональным критериям относят нежизнеспособный миокард или малый объем жизнеспособного миокарда в области кровоснабжения артерии, тогда как к физиологическим фракционный резерв кровотока  $>0,80$  [71]. Гипотеза целесообразной НР нашла подтверждение в ряде недавно выполненных исследований [71, 73, 105].

Очень важные результаты, касающиеся функциональных критериев целесообразной реваскуляризации, получены в исследовании FAME [93]. Было

показано, что примерно треть всех ангиографически значимых стенозов при многососудистом поражении не являются таковыми. Стентирование стенозов со значением функционального резерва кровотока  $<0,80$  продемонстрировало лучшие отдаленные исходы в сравнении с анатомической ПР, основанной лишь на ангиографической оценке.

Проблема целесообразности ПР или НР среди больных острым коронарным синдромом и ИМ при МП коронарного русла в частности остается мало изученным вопросом. Согласно данным American College of Cardiology National Cardiovascular Database Registry [29, 30], острый коронарный синдром, наряду с наличием хронической окклюзии коронарной артерии и пожилым возрастом являются ведущими факторами, связанными с выполнением стентирования лишь одного сосуда при МП. Вероятно, это связано с несовершенством доказательной базы, касающейся многососудистого стентирования при ИМ, а также с экономическими факторами.

НР у стабильных пациентов зачастую является следствием отягчающих анатомических факторов и незначительного объема ишемизированного миокарда, тогда как при остром коронарном синдроме на первое место выходят рекомендации, регламентирующие стандарты выполнения реваскуляризации, которые не всегда учитывают риски, связанные с миокардом вне зоны кровоснабжения симптом-связанным сосудом и предписывают вмешиваться только на одном сосуде, за исключением случаев с кардиогенным шоком [99, 110]. При этом ишемию, обусловленную не ИЗА нередко можно выявить лишь с помощью специальных тестов, что приводит к выписке больных с многососудистым поражением из клиники без окончательного определения гемодинамической значимости стенозов артерий помимо симптом-связанной [45].

Между тем, существуют данные одноцентрового исследования, который показывает, что в когорте пожилых пациентов с острым коронарным синдромом наиболее важными показателями, влияющими на летальность являются возраст, ИМ в анамнезе и высокая градация тяжести поражения коронарного русла по

шкале «SYNTAX», тогда как фактор НР не оказывает значимого влияния на ближайший и отдаленный прогноз [115]. Это подтверждает и ряд ранее проведенных исследований, в которых демонстрировалось возрастание риска острого и подострого тромбоза стента, внезапной смерти и кровотечения при ПР у пожилых пациентов [46, 132, 152]. Однако эти данные не были подтверждены результатами исследований, изучающих проблему ПР и НР при ИМ.

О важности поиска адекватных критериев целесообразной НР при остром коронарном синдроме можно судить и по результатам исследования HORIZONS-AMI, в котором на выборке больных с ИМпСТ, подвергающихся первичному ЧКВ было показано, что наличие даже 50% стенозов в не ИСА ассоциируется с 40% ростом риска смертельного исхода на протяжении трех лет. В случаях, когда хотя бы одна не ИСА находилась в состоянии хронической окклюзии, этот риск возрастал в 2,5 раза [173].

При этом, нет необходимости выполнять ПР всем пациентам с множественным поражением коронарного русла, нужно вмешиваться лишь на стенозах, имеющих гемодинамическую значимость, подтвержденную функционально, как это доказало исследование FAME [88]. А измерение фракционного резерва кровотока возможно выполнять даже в рамках первичного ЧКВ при ИМпСТ [91]. Существует мнение, что после стентирования ИЗА необходимо оценить функциональную значимость всех имеющихся стенозов [45]. То есть, к моменту завершения инвазивной процедуры по поводу ИМпСТ с МП можно располагать исчерпывающей информацией о состоянии коронарного русла, на основании чего можно будет избрать оптимальную стратегию реваскуляризации. Требуется выполнение дальнейших исследований в данном направлении, результатом которых возможно станет рекомендация использования фракционного резерва кровотока в качестве метода, способного определить место целесообразной ПР и НР у пациентов с ИМ [92].

Таким образом, проблема определения целесообразности ПР и НР в различных клинических и анатомических ситуациях не имеет окончательного решения. Основной массив литературных данных и исследований по данной

тематике касается пациентов со стабильной ИБС при многососудистом поражении, тогда как подходы к реваскуляризации у больных инфарктом миокарда на фоне множественного стенозирования коронарного русла освещены недостаточно. Требуется выполнение дальнейших исследований, целью которых должен стать поиск критериев целесообразной ПР и НР у больных ИМпСТ с многососудистым поражением коронарного русла, что будет способствовать улучшению результатов лечения данной тяжелой категории больных.

## **1.5 Применение стентов с лекарственным покрытием у пациентов с острым инфарктом миокарда**

Стентирование коронарных артерий является приоритетным способом реваскуляризации сердца как при стабильной ИБС, так и в рамках острого коронарного синдрома. Ежегодно в мире выполняется более 1,7 миллиона ЧКВ [17].

Одной из краеугольных проблем, которая может возникнуть после имплантации стента является рестеноз внутри стента, причиной которого является повреждение эндотелия гиперплазия неоинтимы и тромбоз стента, связанный с неполной аппозицией эндопротеза, недостаточной эндотелизацией и проблемами, обусловленными антитромбоцитарной терапией [67].

Частота рестеноза, под которым понимается сужение в области стентированного сегмента  $\geq 50\%$ , после установки стента без лекарственного покрытия может составлять от 10 до 40% и зависит от клинических особенностей пациента, вида поражения и характера вмешательства [67].

Принципиальных достижений в профилактике и лечении рестеноза после имплантации коронарных стентов удалось достичь только в начале XXI века, когда в клинической практике стали применяться стенты с лекарственным покрытием, обеспечивающих антипролиферативный эффект. В их основу был положен принцип локального выделения цитостатиков, подавляющих гиперплазию гладкомышечных клеток и соединительной ткани.

Ряд рандомизированных и обсервационных исследований, посвященных ЧКВ при ИМ показал преимущества стентов с лекарственным покрытием над стентами без лекарственного покрытия по частоте рестеноза и повторной реваскуляризации [40, 49, 77, 78, 89, 154, 157, 175, 185-188, 204,]. Однако другие работы демонстрируют не значительное преимущество покрытых стентов или даже ухудшение результатов в сравнении со стентами без лекарственного покрытия [50, 58, 59, 140, 156, 168, 190].

До недавнего времени, пока не была накоплена достаточная доказательная база, применение стентов с лекарственным покрытием не было рекомендовано при первичном ЧКВ, однако и на сегодняшний день этот вопрос остается нерешенным. Значительная часть исследований, посвященных вопросу применения стентов с лекарственным покрытием, касается стабильных стенозов, и была выполнена на выборках пациентов без включения больных высокого риска и/или с тяжелой сопутствующей патологией и показаниями к имплантации покрытых лекарством эндопротезов «on-label» [130].

Одним из наиболее крупных исследований в области применения стентов с лекарственным покрытием при ЧКВ по поводу ИМпСТ стал мета-анализ 13 рандомизированных исследований со средним периодом наблюдения не менее 6 месяцев, выполненный в 2010 году [82]. Данный проект объединил результаты реваскуляризации 6769 пациентов, 4246 из них получили стенты с лекарственным покрытием, 2523 – без лекарственного покрытия. Конечными точками исследования были такие как смерть, повторный ИМ, реваскуляризация целевого сосуда (TVR), рестеноз в стенте и тромбоз стента.

В результате статистического анализа в объединенной выборке больных были получены следующие результаты. По сравнению со стентами без покрытия применение стентов с лекарственным покрытием ассоциировалось со значимым снижением частоты значимых неблагоприятных кардиоваскулярных событий (MACE), 15,5% против 9,3%, соответственно ( $p=0,00001$ ). При этом влияние покрытия стентов, содержащее сиролimus на снижение риска MACE было более выраженным по сравнению с паклитакселем. Сопоставление влияния сроков наблюдения в отдаленном периоде (3, 6, 9 и 12 мес.) выявило наибольшие преимущества стентов с лекарственным покрытием на девятом месяце.

Применение стентов с покрытием в сравнении с непокрытыми стентами не ассоциировалось со значимым снижением общей смертности (3,98% против 4,32%,  $p=0,64$ ), тогда как было получено достоверное различие по частоте повторного ИМ (3,38% против 4,01%,  $p=0,03$ ) и TVR (5,78% против 13,14%,  $p<0,00001$ ), а также рестенозу (7,28% против 22,01%,  $p <0,00001$ ) [82].

Риск развития тромбоза стента при использовании стентов с лекарственным покрытием был ниже в сравнении со стентами без лекарственного покрытия, но это преимущество не было статистически значимым (2,71% против 3,09%,  $p=0,27$ ). При этом во всех 13 исследованиях не было представлено полноценных данных о вероятности развития очень позднего тромбоза стента (>2 лет) [82]. Следует учитывать, что существуют другие публикации, демонстрирующие катастрофическое возрастание риска тромбоза стента после имплантации устройств, покрытых лекарством [32, 131, 190, 199]. Особое противоречие данных касается когорты больных ИМпСТ, это в частности может быть обусловлено гистологическими особенностями структуры нестабильной бляшки, оказывающей влияние на распределение лекарства в сосудистой стенке, и делающей его воздействие на окружающие ткани неравномерным [130].

Другими факторами, способствующими повышению риска тромбоза при использовании стентов с лекарственным покрытием в рамках первичного ЧКВ, могут быть сенсбилизация тканей с ответом в виде воспалительной реакции и замедление эндотелизации [158, 191].

В данном мета-анализе [82] была показана позитивная роль стентов с лекарственным покрытием при ИМ в сравнении с непокрытыми стентами по влиянию на риск реинфаркта, TVR и частоту рестеноза, однако различий по общей смертности и тромбозу стента не прослеживалось, что согласуется с данными других исследований [83, 137, 138].

Известно, что первичное ЧКВ является оптимальным видом реперфузионной терапии при ИМпСТ при условии его быстрого выполнения в центрах, обладающих достаточным опытом [98, 20, 122, 176, 179]. При этом было показано, что больные с реокклюзией ИЗА после первичного ЧКВ имеют крайне неблагоприятный прогноз на протяжении 12 месяцев наблюдения [35]. Таким образом, одной из важнейших проблем среди пациентов, подвергшихся первичному ЧКВ является сохранение проходимости стентированного сегмента в ИЗА и предотвращение острого и подострого тромбоза стента [75, 94].

Значимым фактором, увеличивающим риск тромботических осложнений у больных ИМпСТ помимо самого острого коронарного синдрома является активация тромбоцитов после имплантации стентов [82]. В связи с более выраженным воздействием на функцию эндотелия стентов с лекарственным покрытием по сравнению со стентами без покрытия, риск тромбоза теоретически должен быть выше в случае выделения цитостатика [76].

В частности, был доказан такой механизм вторичного повреждения эндотелия как токсическое воздействие лекарством или воспаление вследствие взаимодействия ткани с полимером стента. Так, например, после имплантации стентов первого поколения Cypher® (Cordis Corporation, a Johnson & Johnson company) и Taxus® (Boston Scientific Corporation) может наблюдаться грануломатоз и гиперчувствительная реакция, обусловленные некрозом, ремоделированием сосудистой стенки и нарушением продукции фибрина [159].

Еще одним фактором, повышающим риск тромбоза, может выступать мальаппозиция стента и пенетрация некротического ядра атеросклеротической бляшки, что наряду с выделением цитостатика после имплантации стента с лекарственным покрытием способствует замедленной эндотелизации и гиперагрегации тромбоцитов. Известно, что у пациентов с ИМпСТ стент чаще всего имплантируется в сегмент сосуда, содержащий тромб, при этом не всегда достигается его оптимальное расправление [34, 118, 189, 205].

Несмотря на это, мета-анализ 13 исследований не показал возрастания риска тромбоза стента с лекарственным покрытием по сравнению с непокрытыми эндопротезами [82]. И эти данные поддерживают преимущества покрытых стентов при ИМпСТ, однако требуются дальнейшие исследования, направленные на изучение риска очень позднего тромбоза (>2 лет) после имплантации стентов с лекарственным покрытием при ИМ, необходима оценка результатов первичного ЧКВ с использованием более современных устройств с новым дизайном, содержащих лекарство и усовершенствованный полимер – стентов второй генерации.

Заслуживает внимание еще одно крупное исследование, связанное со сравнением отдаленных (>4 лет) результатов имплантации стентов с лекарственным покрытием и непокрытых эндопротезов пациентам с ИМпСТ, включившем 2155 последовательных больных (у 1725 применялись стенты с лекарственным покрытием, тогда как в 430 случаях непокрытые стенты) [130]. Первичными конечными точками исследования были такие как смерть, повторный ИМ, реваскуляризация целевого сосуда (TVR) и тромбоз стента (использовалась классификация ARC) [47]. Средняя продолжительность наблюдения в отдаленном периоде составила 2,5 года.

В данном исследовании были получены следующие результаты. На протяжении 4 лет наблюдения пациенты, у которых применялись стенты с лекарственным покрытием, имели меньшую частоту смерти от всех причин (12,5% против 16,3%,  $p = 0,04$ ). У больных из группы стентов с лекарственным покрытием отмечена более высокая частота определенного тромбоза стента, 3,5% против 1,5% ( $p = 0,02$ ) [130].

Интересным фактом является то, что на протяжении первого года наблюдения значимых различий между группами по частоте конечных точек отмечено не было, однако при дальнейшей оценке результатов (1-4 года) пациенты группы стентов с лекарственным покрытием имели более высокий риск нефатального ИМ в комбинации с TVR (4,3% против 1,9%,  $p=0,02$ ) и очень поздним тромбозом стента. При этом данные результаты не реализовались в возрастание частоты смертельных исходов или ИМ, зарегистрированного вне комбинации с TVR [130].

Важным является то, что риск очень позднего тромбоза стента на протяжении периода наблюдения был существенно выше в когорте пациентов, которым имплантировались стенты с покрытием (1,5% против 0,2%,  $p=0,03$ ) [130]. Вероятно, это было связано с продолжительностью приема клопидогреля, как правило, не превышающей одного года, тогда как тромбозы стентов регистрировались и в более отдаленный период наблюдения, что может быть

обусловлено не полной аппозицией стента и замедленной эндотелизацией на фоне действия цитостатиком [79, 125, 158, 199].

Как на протяжении ближайшего, так и в отдаленном периоде пациенты из группы стентов с покрытием имели значимые преимущества перед когортой больных со стентами без покрытия в части уменьшения риска TVR.

Имеются и менее оптимистичные данные, касающиеся применения стентов с лекарственным покрытием при остром коронарном синдроме. В исследовании GRACE имплантация покрытых лекарством стентов значительно увеличивала летальность [139]. Другие авторы показали, что использование стентов с лекарственным покрытием при остром коронарном синдроме ассоциируется с возрастанием риска тромбоза стента [199]. Как правило, в таких исследованиях преимущества непокрытых стентов в части тромботических осложнений начинают проявляться после первого года наблюдения, что может быть обусловлено сохранением риска очень позднего тромбоза стента при использовании стентов с покрытием на протяжении периода времени не менее 3 лет [79].

Еще ряд исследований демонстрирует уменьшение риска TVR при аналогичных показателях летальности и ИМ в сравнении со стентами без лекарственного покрытия на протяжении 2 лет наблюдения [48, 55, 74, 155]. Кроме того, отдаленные результаты исследования DEDICATION способствовали тому, что в 2010 году на конгрессе American College of Cardiology вопрос о применении стентов с лекарственным покрытием при остром коронарном синдроме был признан противоречивым, что было обусловлено возрастанием риска кардиальной смерти в отдаленном периоде (8 месяцев – 3 года), аналогичная позиция высказывается и в Европейских рекомендациях по реваскуляризации больных ИМпСТ [130].

Таким образом, имеющиеся на настоящем уровне развития знания в целом поддерживают использование стентов с лекарственным покрытием при первичном ЧКВ, что имеет ряд преимуществ по сравнению с непокрытыми стентами. При этом комплекс вопросов, касающийся данного раздела

интервенционной кардиологии изучен недостаточно и содержит ряд противоречивых данных.

В частности, не существует полноценной доказательной базы, касающейся механизмов и риска очень позднего тромбоза стентов с лекарственным покрытием, имплантированных в острую стадию ИМпСТ, нет достаточного объема данных об эффективности стентов с лекарственным покрытием второго поколения, отсутствуют результаты исследований, изучающих результаты применения второй генерации стентов, содержащих лекарство при различных стратегиях реваскуляризации у больных ИМпСТ при многососудистом поражении коронарного русла.

## **1.6 Мультифокальный атеросклероз, как фактор неблагоприятного прогноза для пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST**

Атеросклероз является системным заболеванием, локализация которого может вовлекать в патологический процесс различные сосудистые регионы, в том числе коронарные артерии, сосуды головного мозга, а также периферические артерии [10].

Согласно современным взглядам, атеросклероз это мультифакторное заболевание, ассоциированное с хроническим очаговым поражением крупных и средних артерий, отложением и накоплением в интиме артерий липопротеидов низкой и очень низкой плотности, что сопровождается структурно-клеточными изменениями и реактивным разрастанием соединительной ткани с образованием фиброзных бляшек в сосудистой стенке [9].

В процессе изучения было выдвинуто несколько теорий атерогенеза: липидно-инфильтрационная, «реакция на повреждение», липопротеидная, мембранная, перекисно-модификационная, тромбогенная, иммунологическая, генетическая, вирусно-онкологическая. Ни одна из них не в силах объяснить патогенез данного заболевания и закономерностей его прогрессирования. Однако принципиальным фактором в каждой из данных гипотез является нарушение липидного обмена [1, 177].

Другим важнейшим звеном патогенеза атеросклероза является дисфункция эндотелия [19]. Развитие эндотелиальной дисфункции служит основой формирования протромботических условий и способствует атерогенезу [5, 6, 12, 14-16].

Поражение различных сосудистых регионов при МФА чаще всего происходит неравномерно. Стенозирование артерий тех или иных бассейнов, вовлеченных в патологический процесс, имеет неодинаковую выраженность. Вопрос о причинах преимущественного формирования атеросклеротических бляшек в артериях того или иного органа изучен недостаточно [13].

Многочисленные исследования показали высокую встречаемость МФА при ИБС [4, 31, 149]. Результаты крупного регистра, включившего более 19 тысяч больных, показали, что МФА выявлялся более чем в четверти случаев [31]. Эти данные подтверждаются и другим исследованием, в котором не менее 20% больных ИБС имели признаки ишемии более чем в одном сосудистом бассейне [76]. Российское исследование, изучавшее выборку больных острым коронарным синдромом, зарегистрировало МФА в 27,5% случаев [4].

В литературе имеются данные о негативном влиянии МФА на отдаленный прогноз в группе больных со стабильной ИБС и при остром коронарном синдроме. Около половины больных МФА умирают, главным образом, от инфаркта миокарда или инсульта в течение 7 лет после установления диагноза [208]. В работе Aboуans V. показано, что поражение периферических артерий есть независимый предиктор развития нежелательных сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС [196].

Системный характер атеросклеротического процесса и процессов, приводящих к дестабилизации атеросклеротической бляшки и атеротромбозу, подтверждает и то, что после острого коронарного события у больных в течение длительного времени сохраняется вероятность повторных обострений ишемической болезни сердца, до 6 раз более высокая, чем у больных со стабильной стенокардией. Это обуславливает высокий уровень смертности у данной категории больных [26]. При длительном наблюдении установлено, что пациенты, перенесшие ИМ, подвергаются существенному риску смерти и развития рецидивирующих эпизодов ишемии. Данные регистра OASIS показывают, что частота указанных событий наиболее высока на протяжении первых трех месяцев наблюдения, однако риск возникновения смерти, ИМ или инсульта остается высоким (более 7 % в год в течение, по меньшей мере, двух лет) [121]. Кроме того, по данным регистра GRACE, частота внутригоспитальных инсультов (2,1%) при ИМ выше, чем при нестабильной стенокардии (1,2%;  $p < 0,001$ ). Аналогично, после выписки частота инсультов выше при ИМ (1,3%), чем при нестабильной стенокардии (0,9%;  $p < 0,05$ ) [135].

В клинической практике по сей день основное внимание уделяется локальным проявлениям атеросклеротического процесса в манифестирующем артериальном бассейне, тогда как поражения сопутствующих сосудистых регионов остаются без должной диагностической оценки. Особая проблема заключается в выборе тактики ведения и определении прогноза пациентов с субклиническим атеросклерозом при отсутствии гемодинамически значимых поражений некоро-нарных бассейнов у больных с ИБС, в том числе с острыми ее формами [7].

Наличие субклинических (бессимптомных) поражений периферических артерий существенно ухудшает прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом [7, 106]. По данным исследования «PAMISCA» [106], наличие даже бессимптомных поражений периферических артерий негативно влияло на прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом. В данном исследовании наличие симптомных поражений периферических артерий увеличивало риск смертельного исхода более чем в 4 раза. Также был выше риск таких сердечно-сосудистых осложнений как инфаркт миокарда, тяжелая стенокардия, сердечная недостаточность. При бессимптомных поражениях периферических артерий риск смертельного исхода возрастал более чем в 2 раза.

Тем не менее, в литературе отсутствуют единые общепринятые критерии оценки уровня стенозов, подлежащих учету и описание методов их оценки. Нет единого представления о частоте выявления многососудистых форм атеросклероза, что связано как с различными подходами к его диагностике, так и с выбором для скрининга различных по нозологии, демографическим и другим фактором риска популяций [7, 39, 203]. Между тем, больные МФА – это тяжелая группа пациентов, требующая особого подхода к лечению [171].

Известно, что МФА является не только независимым предиктором неблагоприятного исхода ЧКВ у больных стабильной стенокардией, но и индикатором тяжести коронарного атеросклероза. Это особенно важно у больных ИМпST и МП коронарного русла [147]. Возможным механизмом, посредством которого реализуется осложненное течение заболевания при МФА, может быть

его ассоциация с комплексом факторов сердечно-сосудистого риска, ассоциированными заболеваниями и более агрессивным течением атеросклероза.

Выявление факторов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом имеет особое значение при выполнении реваскуляризации миокарда. Международная группа исследователей провела метаанализ восьми многоцентровых рандомизированных исследований, которые касались ЧКВ при стабильной ИБС. Основной целью являлась оценка роли МФА в формировании неблагоприятного прогноза. Больные МФА чаще переносили ИМ, инсульт, и имели более низкий клиренс креатинина ( $p < 0,001$ ). Было выявлено, что поражение периферических артерий у больных, подвергаемых плановой ЧКВ, связано с высоким уровнем смертности и ИМ после процедуры реваскуляризации миокарда. Более того, исследователи сделали вывод о том, что МФА является предиктором краткосрочной и долговременной смертности пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца при проведении ЧКВ [198].

Еще в одном исследовании, касавшемся пациентов со стабильной ИБС, подвергшихся операции коронарного шунтирования, была показана важность учета стенозов периферических артерий начиная от 30% и более, что позволяло выявить большее количество больных с неблагоприятным прогнозом по сравнению с учетом только стенозов  $\geq 50\%$ . Выбор в качестве прогностического фактора стенозов  $\geq 30\%$  был обусловлен существенным риском дестабилизации даже небольших атеросклеротических бляшек с развитием вазоконстрикторных и прокоагулянтных эффектов и, соответственно, возникновением неблагоприятных сосудистых событий [18].

Следует особо подчеркнуть, что исследований, которые касались бы прогностической роли МФА в когорте больных ИМпСТ с МП, подвергающихся первичному ЧКВ практически нет. Одной из недавних работ, посвященной данному вопросу является исследование, в котором было показано, что больные ИМсПСТ с МФА характеризуется тяжелым поражением коронарного русла (в 70,8% случаев выявляется многососудистое поражение коронарных артерий; тяжелое и крайне тяжелое поражение коронарных сосудов имеют 56,3%

пациентов). При этом результаты первичного ЧКВ у больных ИМпСТ и МФА характеризуются достоверным увеличением числа случаев основных неблагоприятных событий в основном за счет более частого развития повторного инфаркта миокарда [11]. При этом, ряд вопросов, в частности касающихся роли субклинического МФА, остаются без ответа.

Таким образом, несмотря на значительное число исследований, посвященных проблеме МФА и лечению ИМпСТ, ряд тактических аспектов, у больных с МП и МФА, остаются нерешенными. К ним можно отнести влияние системного атеросклеротического процесса различной степени выраженности на результаты первичного ЧКВ у больных ИМпСТ с МП, а также возможность практического применения стратификации риска у пациентов с МФА в выборе оптимальной стратегии реваскуляризации при ИМпСТ.

## ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика обследованных больных

В исследование включались пациенты с ИМпСТ и МП, которые подверглись первичному ЧКВ. С 2009 по 2013 год в Кузбасском кардиоцентре было выполнено 1690 первичных ЧКВ. Из этих больных 327 (19,3%) пациентов соответствовали критериям включения и вошли в настоящий анализ. Условно, в зависимости от методологии включения больных, вся когорта пациентов была представлена двумя группами: одноцентровый ретроспективный регистр (2009-2011гг) (n=227) и рандомизированное исследование (2011-2013гг) (n=100).

Протокол исследования соответствовал этическим нормам Хельсинской декларации 1975 года, был одобрен локальным этическим комитетом, кроме этого, рандомизированное исследование было зарегистрировано на сайте [www.clinical.gov](http://www.clinical.gov) (NCT01781715).

Под многососудистым поражением понималось наличие стенозов двух и более основных эпикардальных артерий и\или их крупных ветвей ( $\geq 2,5$  мм)  $\geq 70\%$ . Критериями исключения являлись следующие: (1) Однососудистое поражение; (2) Острая сердечная недостаточность Killip 3-4 (отек легких или кардиогенный шок); (3) Поражение ствола левой коронарной артерии  $\geq 50\%$ ; (4) Малый диаметр коронарных артерий ( $\leq 2,5$  мм);

Все рандомизированные больные имели длительный ангинозный приступ ( $\geq 30$  мин), начавшийся менее чем за 12 часов до госпитализации, элевацию сегмента на ЭКГ  $\geq 1$  мм в двух и более последовательных отведениях от конечностей и\или  $\geq 2$  мм в грудных отведениях.

Под успешным ЧКВ понимался финальный кровоток по целевым артериям не менее третьей градации TIMI с резидуальным остаточным стенозом  $\leq 20\%$ . Перед началом ЧКВ все пациенты получали нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля и нефракционированный гепарин.

Базовое медикаментозное сопровождение после ЧКВ подразумевало назначение аспирина, клопидогреля (на 12 месяцев), бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и статинов. Все основные исследуемые группы пациентов были сопоставимы по спектру назначаемых лекарственных препаратов. Во всех случаях больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн исследования общей когорты пациентов представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 - Дизайн исследования общей когорты пациентов

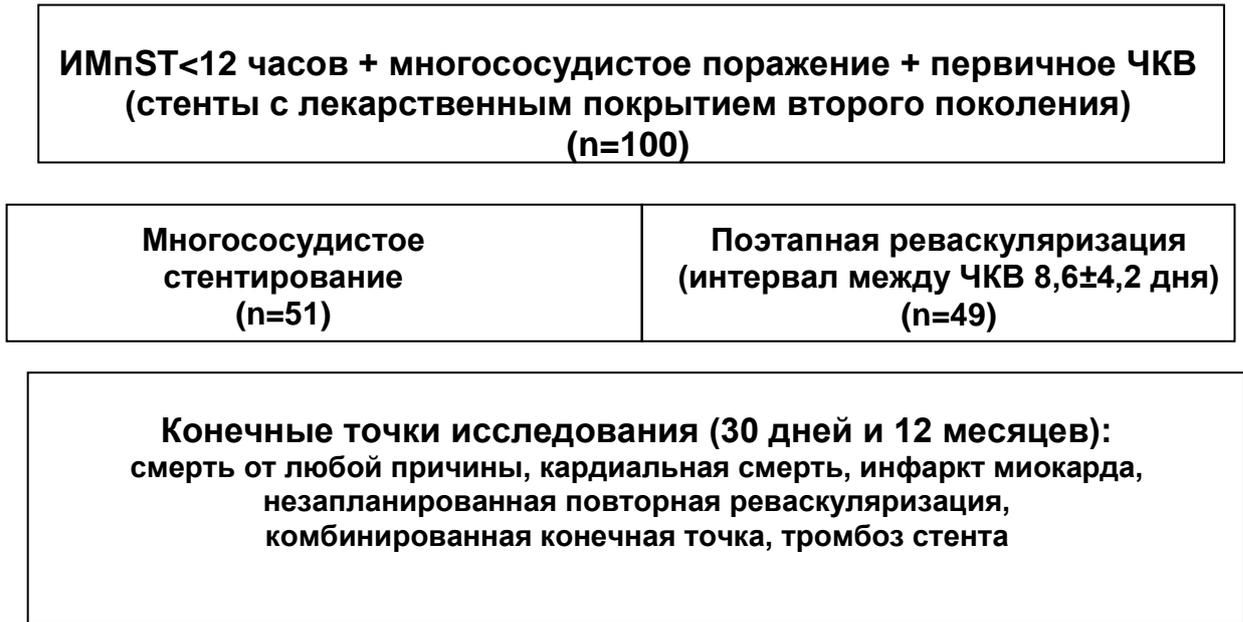


Рисунок 2 - Дизайн рандомизированного исследования

В рандомизированном исследовании после скрининга пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения рандомизировались в одну из двух исследуемых групп: (1) Многососудистое стентирование в рамках первичного ЧКВ (МС пЧКВ); (2) Многососудистое стентирование в рамках этапной реваскуляризации (МС ЭР) (8,6±4,2 дней).

В регистровой части выбор стратегии реваскуляризации осуществлялся интервенционным кардиологом, выполняющим вмешательство или консилиумом врачей.

Клинические и ангиографические данные были собраны в единую электронную базу. Процедуры ЧКВ были записаны на CD диски в формате DICOM.

Первичными конечными точками исследования были значимые кардиоваскулярные события (MACE) под которыми понимались все случаи смерти (кардиальной и не кардиальной), повторный инфаркт миокарда, повторное вмешательство на целевых артериях (TVR) и нецелевых артериях (non-TVR). Кроме того, оценивалась частота комбинированной конечной точки,

суммирующей смерть, повторный инфаркт миокарда и незапланированное вмешательство на целевых и нецелевых артериях.

Критериями рецидива инфаркта миокарда были симптомы миокардиальной ишемии, ассоциированные с депрессией или элевацией сегмента  $ST \geq 1$  мм в двух и более последовательных отведениях от конечностей или  $\geq 2$  мм в двух и более последовательных грудных отведениях длительностью 30 минут и более, а также появление нового зубца Q на ЭКГ, новой полной блокады левой ножки пучка Гиса и\или значимое повышение кардиоспецифических ферментов (МВ фракция креатинфосфокиназы и тропонина).

Определенный тромбоз стента (ТС) изучали на всем протяжении наблюдения, согласно общепринятой классификации ARC (Academic Research Consortium) [47].

Оценка результатов проводилась с помощью сбора клинических данных на визите пациента в клинику или путем телефонного опроса спустя 12 месяцев после индексного события.

Основные клиничко-демографические показатели исследуемой выборки пациентов представлены в Таблице 1. Средний возраст больных не превышал  $59,8 \pm 10,2$  лет, гендерный состав группы характеризовался преобладанием пациентов мужского пола. Значение фракции выброса левого желудочка по данным ЭхоКГ находилось в диапазоне от 20 до 70%. Подавляющее большинство пациентов страдало артериальной гипертензией, более 20% больных имело такую сопутствующую патологию как сахарный диабет и\или атеросклеротическое поражение периферических артерий (экстракраниальных и\или артерий нижних конечностей). Острая сердечная недостаточность второй градации по шкале Killip была диагностирована практически у каждого седьмого пациента, тогда как резидуальные явления перенесенного ОНМК лишь у 3,7% больных.

Таблица 1- Клинико-демографическая характеристика пациентов общей выборки

Показатели	Исследуемая выборка пациентов (n=327)	
	абс.	%
Возраст, лет	59,8±10,2 (31-88)	
Мужской пол	208	63,6
Фракция выброса левого желудочка, %	50,8±8,1 (20-70)	
Артериальная гипертензия	287	87,8
Сахарный диабет	66	20,2
Мультифокальный атеросклероз	88	26,9
Постинфарктный кардиосклероз	49	15
Резидуальные явления нарушения мозгового кровообращения	12	3,7
Острая сердечная недостаточность Killip II	50	15,3

Принимая во внимание тот факт, что отдельный раздел настоящего анализа будет посвящен результатам рандомизированного исследования (NCT01781715), пациенты которого (n=100) вошли в общую когорту (n=327), наряду с основными характеристиками общей группы исследования отдельно будут представлены и данные рандомизированной выборки. В Таблице 2 можно видеть клинико-демографические показатели данной когорты пациентов. В основном, представленные показатели существенно не отличаются от таковых в общей выборке больных. Это касается среднего возраста (59,2±11,1 лет), преобладания доли пациентов мужского пола, сохранной фракции выброса левого желудочка, встречаемости сопутствующей патологии и частоты проявлений острой сердечной недостаточности на уровне Killip 2.

Таблица 2 - Клинико-демографическая характеристика рандомизированной выборки пациентов

Показатели	Рандомизированная выборка (n=100)	
	n	%
Возраст, лет	59,2±11,1	
Мужской пол	65	65
Фракция выброса левого желудочка, %		51,6±8,3
Артериальная гипертензия	93	93
Сахарный диабет	23	23
Мультифокальный атеросклероз	26	26
Постинфарктный кардиосклероз	8	8
Резидуальные явления нарушения мозгового кровообращения	0	0
Острая сердечная недостаточность Killip II	11	11

В Таблице 3 представлена ангиографическая характеристика общей выборки пациентов, имплантированных стентов и стратегий реваскуляризации. У большинства исследуемых пациентов был реализован поэтапный подход, подразумевающий ЧКВ в рамках первичной процедуры лишь на ИЗА и стентирование не-ИЗА в отсроченном порядке, тогда как почти 27% больных подверглись многососудистому стентированию в рамках одной процедуры. Большинство пациентов имело гемодинамически значимое поражение всех трех основных эпикардиальных артерий. Средняя тяжесть поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» соответствовала промежуточному уровню и колебалась в диапазоне от 4 до 50,5 баллов.

Чаще всего в качестве ИЗА выступала ПКА или ПНА (41,3% и 37,3%, соответственно), тогда как поражение ОА являлась таковой только в 21,4%.

Таблица 3 - Ангиографическая характеристика общей выборки пациентов, стратегий реваскуляризации и имплантированных стентов

Показатели	Исследуемая выборка пациентов (n=327)	
	абс.	%
Одномоментное многососудистое стентирование	91	27,8
Поэтапная реваскуляризация	236	72,2
Интервал между этапами ЧКВ, дней	80,1±57,9	
Трехсосудистое поражение	182	55,7
Тяжесть поражения по шкале «SYNTAX», баллы	20,8±8,4 (4-50,5)	
ПНА ИЗА	122	37,3
ОА ИЗА	70	21,4
ПКА ИЗА	135	41,3
Объем рентгеноконтрастного вещества, мл	288,1±126,9 (100-750)	
Доза излучения, mGy	3068,5±1479,8 (750-10000)	
Среднее количество стентов в ИЗА	1,3±0,7	
DES в ИЗА	173	52,9
Среднее количество стентов в не-ИЗА	1,3±0,5	
DES в не ИЗА	157	48
Средняя длина стентов в ИЗА, мм	21,4±7,6	
Средний диаметр стентов в ИЗА, мм	3,3±0,5 (2,5-4)	
Средняя длина стентов в не-ИЗА, мм	18,8±7,2	
Средний диаметр стентов в не-ИЗА, мм	3,1±0,7	

Средний объем использованного рентгеноконтрастного вещества не превышал 288 мл и включал как выполнение диагностической, так и лечебной процедуры. Порядка 30% пациентов нуждались в имплантации более чем одного стента в ИЗА и не-ИЗА. Стенты с лекарственным покрытием при ЧКВ на ИЗА и не-ИЗА применялись приблизительно в половине случаев. Характеристики длины и диаметра эндопротезов представлены в Таблице 3.

В Таблице 4 обозначена ангиографическая характеристика пациентов, имплантированных стентов и стратегий реваскуляризации в рандомизированной выборке. Благодаря использованной методике рандомизации (метод конвертов), соотношение пациентов в исследованных группах (одномоментное МС и поэтапная реваскуляризация) составило приблизительно 1:1.

Обязательным условием исследования было выполнение второго этапа ЧКВ на сосудах, не связанных с инфарктом в течение госпитального периода. Данный интервал составил  $8,6 \pm 4,2$  дней. Значительное количество пациентов имело трехсосудистое гемодинамически значимое поражение коронарного русла (44%) и тяжесть поражения по шкале «SYNTAX»  $18,4 \pm 7,7$  балла. ПКА и ПНА являлись ИЗА в большинстве случаев (47% и 40%, соответственно), при этом поражение ОА являлась причиной инфаркта только у 13% пациентов.

Дизайн исследования предполагал использование идентичных стентов с лекарственным покрытием второй генерации в 100% случаев. В каждом случае имплантировались стенты покрытые зотаролимусом «Resolute Integrity». Характеристика стентов представлена в Таблице 4.

Таблица 4 - Исходная ангиографическая характеристика рандомизированной выборки пациентов

Показатели	Рандомизированная выборка (n=100)	
	n	%
Одномоментное многососудистое стентирование	51	51
Поэтапная реваскуляризация	49	49
Интервал между этапами ЧКВ, дней	8,6±4,2	
Трехсосудистое поражение	44	44
«SYNTAX», баллы	18,4±7,7	
ПНА ИЗА	40	40
ОА ИЗА	13	13
ПКА ИЗА	47	47
Объем рентгеноконтрастного вещества, мл	331,8±136,7 (100-750)	
Доза излучения, mGy	2592,2±912,5 (905-6800)	
Среднее количество стентов в ИЗА	1,35±0,6	
DES в ИЗА		100
Среднее количество стентов в не-ИЗА	1,3±0,6	
DES в не ИЗА		100
Средняя длина стентов в ИЗА, мм	22,5±6,7	
Средний диаметр стентов в ИЗА, мм	3,4±0,4	
Средняя длина стентов в не-ИЗА, мм	19,6±6,3	
Средний диаметр стентов в не-ИЗА, мм	3,2±0,5	

Таким образом, как дизайн регистрового, так и рандомизированного исследования был направлен на включение в анализ однородной когорты пациентов с ИМпST и многососудистым поражением, которые подвергались различным чрескожным стратегиям реваскуляризации в сроки, не превышающие 12 часов от момента развития симптомов заболевания. Исследуемая выборка характеризовалась преобладанием пациентов мужского пола с сохранной глобальной сократительной способностью левого желудочка и существенной долей больных с сахарным диабетом и МФА. Значительное количество пациентов имело трехсосудистое поражение эпикардальных артерий умеренной тяжести по шкале «SYNTAX». В общей выборке примерно в половине случаев были имплантированы стенты с лекарственным покрытием, тогда как в рамках рандомизированного исследования применялись однородные стенты с лекарственным покрытием (зотаролимус) второго поколения.

## 2.2 Сопоставление исследуемых групп пациентов (одномоментное и поэтапное ЧКВ) в общей и рандомизированной выборке

Одна из глобальных задач настоящего исследования предполагала изучение результатов различных стратегий реваскуляризации у пациентов с ИМпСТ и МП. В этой связи, как в общей выборке пациентов (n=327), так и в рандомизированной части (n=100) были выделены две группы больных: одномоментного многососудистого стентирования в рамках первичного ЧКВ и поэтапного ЧКВ. В данном разделе будет представлена характеристика этих двух групп.

В Таблице 5 показаны основные клинико-демографические характеристики пациентов общей когорты в зависимости от реализованной стратегии реваскуляризации. Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по всем базовым показателям.

Таблица 5 - Клинико-демографическая характеристика групп больных общей выборки

Показатели	Многососудистое стентирование (n=91)		Поэтапная реваскуляризация (n=236)		P
	абс.	%	абс.	%	
Возраст, лет	59,2±10,2		60,1±10,2		0,6
Мужской пол	62	68,1	154	65,3	0,6
Фракция выброса левого желудочка, %		51,1±8,8		50,7±7,8	0,97
Артериальная гипертензия	79	86,8	208	88,1	0,9
Сахарный диабет	17	18,7	49	20,8	0,8
Мультифокальный атеросклероз	20	21,9	68	28,8	0,4
Постинфарктный кардиосклероз	9	9,9	40	16,9	0,3
Резидуальные явления нарушения мозгового кровообращения	0		12	5,1	0,5
Острая сердечная недостаточность Killip II	11	12,1	28	11,9	0,8

Ангиографическая характеристика групп исследования показана в Таблице 6. Пациенты, подвергнутые различным стратегиям реваскуляризации, имели сопоставимую долю случаев с трехсосудистым поражением и тяжесть стенозирования коронарного русла по шкале «SYNTAX». Как в группе многососудистого стентирования, так и среди пациентов из когорты поэтапной реваскуляризации ПКА наиболее часто являлась ИЗА.

Таблица 6 - Исходная ангиографическая характеристика групп больных общей выборки

Показатели	Многососудистое стентирование (n=91)		Поэтапная реваскуляризация (n=236)		P
	n	%	n	%	
Трехсосудистое поражение	50	54,9	132	55,9	0,9
«SYNTAX», баллы	18,9±7,5		21,5±8,6		0,1
ПНА ИЗА	36	39,5	86	36,4	0,8
ОА ИЗА	17	18,7	53	22,5	0,8
ПКА ИЗА	38	41,7	97	41,1	0,9

В Таблице 7 представлена информация о сосудистых доступах, использованных при ЧКВ у больных общей когорты исследования и характеристика имплантированных стентов в зависимости от стратегии реваскуляризации в общей когорте пациентов. Трансрадиальный и трансфеморальный доступы использовались примерно в половине случаев, как в группе одноэтапного многососудистого стентирования, так и при поэтапной реваскуляризации. Плечевой доступ в группах применялся в 2 и 5 случаях, соответственно в связи со значимым атеросклеротическим поражением артерий подвздошно-бедренного сегмента и/или инфраренального отдела аорты. Успех ЧКВ отмечен более чем в 90% случаев в обеих группах исследования. Отмечена тенденция к большему расходу рентгеноконтрастного вещества в группе

поэтапной реваскуляризации. Различий в количестве, диаметре и длине имплантированных стентов в исследуемых группах не отмечено. Соотношение количества стентов с лекарственным покрытием, имплантированных в ИЗА и не ИЗА в группах пациентов было также сопоставимо.

Таблица 7- Характеристика сосудистых доступов и имплантированных стентов в группах больных общей выборки

Показатели	Многососудистое стентирование (n=91)		Поэтапная реваскуляризация (n=236)		P
	n	%	n	%	
Бедренный доступ	43\91	47,3	255\472	54,6	0,5
Лучевой доступ	46\91	50,5	212\472	45,4	0,6
Плечевой доступ	2\91	2,2	5\472	1	0,7
Успешное ЧКВ	84\91	92,3	444\472	94,1	0,9
Рентгеноконтрастное вещество, мл	328,2±120,7		364,1±165,5		0,07
Среднее количество стентов в ИЗА	1,3±0,5		1,4±0,6		0,7
DES в ИЗА	48	52,7	125	52,9	0,9
Среднее количество стентов в неИЗА	1,2±0,5		1,4±0,7		0,7
DES в не ИЗА	41	45	116	49,2	0,7
Средняя длина стентированного сегмента в ИЗА, мм	28,9±12,6		29,3±13,7		0,8
Средняя длина стентированного сегмента в неИЗА, мм	24,2±11,7		28,1±15,4		0,5
Средний диаметр стентов в ИЗА, мм	3,3±0,4		3,4±0,5		0,8
Средний диаметр стентов в неИЗА, мм	3,2±0,5		3,2±0,4		0,9

Таким образом, группы пациентов общей исследуемой когорты, разделенные по принципу реализованной стратегии реваскуляризации (одномоментное многососудистое стентирование и поэтапная реваскуляризация) были сопоставимы по основным клинико-демографическим и ангиографическим характеристикам, сосудистым доступам, техническому успеху ЧКВ,

превышающему 90%, соотношению стентов с лекарственным покрытием, имплантированным в ИЗА и не ИЗА, их диаметру и длине стентированного сегмента. Для исследуемых групп пациентов было характерным одинаково частое применение трансрадиального и трансфemorального доступа, использование стентов с лекарственным покрытием, имплантируемых примерно в половине случаев как в ИЗА, так и в не ИЗА. Большинство больных исследуемых групп имели трехсосудистое поражение коронарного русла со средним значением показателя SYNTAX, не превышающим 22 балла.

## 2.3 Методики, использованные в работе

### *Методика выполнения коронарографии*

Все пациенты в экстренном порядке доставлялись в катетеризационную лабораторию, где им выполнялась ангиография коронарных артерий трансрадиальным или трансфemorальным доступом по стандартной методике Judkins, которая заключалась в селективном контрастировании левой и правой коронарной артерии с использованием 7-8 проекций [123].

Степень стенозов коронарных артерий вычислялась при помощи центральной станции ангиографической установки. Гемодинамически значимыми стенозами считались поражения со степенью сужения артерии на 70% и более. Стенозы <50% расценивались как гемодинамически не значимые, тогда как степень поражения 50-65% являлась «пограничной», и требовалась уточнения степени лимитации кровотока при помощи стресс-теста, внутрисосудистого ультразвукового исследования или измерения фракционного резерва кровотока.

Помимо локализации и протяженности поражений, во внимание принимались также наличие боковых ветвей, их значимость и риск компретации кровотока по ним, выраженность кальциноза коронарных артерий и интракоронарного тромбоза. Кроме этого, оценивалась скорость кровотока в эпиардиальных коронарных артериях по шкале TIMI [202].

*Методика выполнения ЧКВ и стентирования*

Методика выполнения ЧКВ соответствовала рекомендациям по лечению ИМпСТ и рекомендациям по коронарной ангиопластике Американской Ассоциации Сердца и Американского Кардиологического Колледжа [27]. Перед началом ЧКВ все пациенты получали нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты (250-500 мг) и клопидогреля (300-600 мг) и нефракционированный гепарин.

Сроки выполнения первичного ЧКВ определялись в соответствии с необходимостью максимально возможного сокращения интервала времени от момента поступления пациента в клинику до эндоваскулярного восстановления кровотока в ИЗА (временной интервал «дверь-баллон» как правило не превышал 60 минут). В связи с чем, пациенты направлялись в катетеризационную лабораторию из приемного отделения стационара, минуя другие его подразделения.

После выполнения коронарографии с использованием трансфеморального или трансрадиального доступа и выявления морфологических изменений коронарного русла (локализация, характер, степень окклюзионно-стенотического поражения коронарного русла, наличие тромбоза, кальциноза, бифуркационной анатомии) всем больным проводилась чрескожная реваскуляризация миокарда. Основными ее стандартными этапами были следующие: (1) Установка проводникового катетера в устье целевой коронарной артерии; (2) Заведение в дистальные сегменты пораженного сосуда коронарного проводника; (3) Выполнение мануальной тромбоаспирации с использованием специальных катетеров при признаках выраженного интракоронарного тромбоза; (4) При необходимости баллонная дилатация целевого поражения (в случаях отсутствия восстановления удовлетворительного антеградного кровотока по артерии и невозможности визуализации протяженности и характера поражения и\или при особенностях стеноза, препятствующих позиционированию и имплантации стента); (5) Позиционирование и имплантация коронарного стента; При этом,

выбор диаметра коронарного стента основывался на необходимости превышения референсного диаметра артерии на 10%, тогда как длина стента подбиралась таким образом, чтобы проксимальная и дистальная его кромки выступали за пределы пораженного сегмента сосуда на 3-4 мм.

Медикаментозное сопровождение первичного ЧКВ, помимо назначения нагрузочных доз антиагрегантов заключалось в внутривенном введении нефракционированного гепарина из расчета 100 МЕ на 1 кг массы тела и достижением активированного времени свертывания >300 сек. Примерно в 7% случаев помимо нефракционированного гепарина пациентам осуществлялось введение препарата из группы GP IIb/IIIa ингибиторов тромбоцитов. Как правило, назначение этого препарата осуществлялось при массивном интракоронарном тромбозе и/или признаках обструкции микроциркуляторного русла с замедлением эпикардимального кровотока ниже 3 степени по шкале TIMI. У ряда пациентов антикоагуляционный потенциал достигался путем инфузии прямого ингибитора тромбина бивалирудина, применяемого в виде монотерапии. Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по количеству и структуре антитромботического медикаментозного сопровождения ЧКВ.

После окончания процедуры ЧКВ, в случаях трансрадиального доступа интродьюсер из лучевой артерии извлекался непосредственно на операционном столе с последующим наложением давящей повязки или применения другого специального устройства для гемостаза. Тогда как при трансфemorальном доступе интродьюсер из общей бедренной артерии удалялся спустя 4-6 часов (после снижения активированного времени свертывания <160 сек) с последующим наложением давящей повязки, или применения одного из видов ушивающих устройств.

В течение суток после выполнения первичного ЧКВ пациенты находились под мониторным наблюдением в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, где им проводилась комплексная терапия острого коронарного синдрома.

*Методика выполнения ультразвукового исследования сердца, экстракраниальных артерий и артерий нижних конечностей*

Всем пациентам на протяжении госпитального периода было проведено скрининговое ультразвуковое исследование сердца, ветвей дуги аорты и магистральных артерий нижних конечностей, на основании чего делалось заключение о наличии МФА. С этой целью применялись аппараты «Sonos 2500» (Hewlett Packard, США) и «Acuson 128XP» (Acuson, США). Для эхокардиографии использовались секторные датчики с частотой 2,5-4 МГц, для ангиологического исследования – линейные датчики с частотой 7-7,5 МГц.

При эхокардиографии измеряли размеры камер сердца, степень нарушения локальной и глобальной сократимости миокарда, наличие жидкости в полости перикардита, состояние папиллярных мышц.

При ультразвуковом исследовании экстракраниальных артерий и артерий нижних конечностей определяли степень стеноза, систолическую и диастолическую скорости кровотока. Учитывались стенотические поражения артерий начиная с 30% сужения их просвета.

Под МФА в настоящем исследовании понималось поражение коронарного бассейна в сочетании со стенозами внекардиальных артерий  $\geq 30\%$  (артерий нижних конечностей и/или экстракраниальных артерий).

В настоящем исследовании применялась градация степени антеградного эпикардального кровотока по классификации TIMI, что является важным фактором, определяющим клинические исходы и смертность при ИМ [127].

В соответствии с данной классификацией, степень эпикардального кровотока подразделяется на 4 градации: (1) 0 - Нет перфузии; антеградный кровоток дистальнее окклюзии сосуда отсутствует; (2) 1 - Протекание без перфузии; контрастное вещество проникает дистальнее окклюзированного сегмента, но «зависает» и не может достичь конечных ветвей целевого сосуда; (3) 2 - Частичная реперфузия; контрастное вещество проникает дистальнее окклюзированного сегмента и достигает конечных ветвей целевого сосуда. Тем не менее, скорость заполнения коронарного русла в целевом сосуде снижена по сравнению с соседними (не целевыми) артериями или скоростью кровотока в целевом сосуде, но проксимальнее места обструкции; (4) 3 - Полная реперфузия; контрастное вещество проникает дистальнее окклюзированного сегмента и достигает конечных ветвей целевого сосуда одновременно с движением контраста в соседних (не целевых) артериях.

Кровоток TIMI 3 в целевой артерии после ее стентирования в представленной работе являлся важнейшим критерием успешности ЧКВ.

Другой важной прогностической системой, использованной в исследовании была шкала «SYNTAX», благодаря которой было возможно в баллах оценить тяжесть поражения коронарного русла у конкретного пациента.

Применение этой системы возможно через специальные интерактивные калькуляторы ([www.syntaxscore.com](http://www.syntaxscore.com)). Данная шкала учитывает не только локализацию поражения (стенозы  $\geq 50\%$ ), но и такие важные ангиографические факторы как наличие или отсутствие окклюзии, ее морфология, давность, наличие и характеристики бифуркации, протяженность стеноза, извитость сосуда, кальциноз, тромбоз и диффузный характер поражения.

Выделяли следующие градации тяжести поражения коронарных артерий: низкая ( $\leq 22$  баллов), промежуточная (23-32 балла) и тяжелая ( $\geq 33$  баллов) [38, 161, 201].

Еще одной шкалой, применяемой для оценки 30-дневных и годовых результатов различных стратегий реваскуляризации стала классификация тромбоза стента «ARC» [47].

Для подтверждения «определенного» ТС достаточно выявления хотя бы одного из следующих критериев: (1) Ангиографические признаки ТС; (2) Патологоанатомическое подтверждение ТС на аутопсии или при исследовании ткани, полученной посредством биопсии; (3) Новые острые симптомы ишемии в покое; (4) Новые ишемические изменения на электрокардиограмме, предполагающие острую ишемию; (5) Типичное повышение уровней сердечных биомаркеров;

Критериями «вероятного» ТС являются следующие: (1) Любая необъяснимая смерть в первые 30 дней после стентирования; (2) Любой ИМ, связанный с ишемией в бассейне имплантированного стента без ангиографического подтверждения ТС и в отсутствии любой другой явной причины независимо от времени, прошедшего после процедуры.

В зависимости от времени развития тромбоза стента выделяли: острый тромбоз — 0-24 ч; подострый тромбоз — 24 ч-30 дней; поздний тромбоз — 30 дней-1 год; очень поздний тромбоз — через 1 год после имплантации стента [47].

*Методика оценки тридцатидневных и годовых результатов ЧКВ*

Тридцатидневные и годовые результаты ЧКВ в исследовании оценивались на основании возникновения сердечно-сосудистых осложнений и частоты повторной реваскуляризации целевой и не целевой коронарной артерии.

Первичными конечными точками исследования, определяющими его результаты были значимые кардиоваскулярные события (MACE) под которыми понимались все случаи смерти (кардиальной и не кардиальной), повторный инфаркт миокарда, повторное вмешательство на целевых артериях (TVR) и нецелевых артериях (non-TVR). Кроме того, оценивалась частота комбинированной конечной точки, суммирующей смерть, повторный инфаркт миокарда и незапланированное вмешательство на целевых и нецелевых артериях.

Оценка сердечно-сосудистых осложнений включала регистрацию случаев смерти от сердечных причин, нефатальный ИМ, TVR, незапланированную non-TVR. Независимо от количества и качества данных эпизодов в базу данных заносился только положительный или отрицательный ответ о неблагоприятных событиях. Частота TVR оценивалась на основании подсчета эпизодов повторных ЧКВ или КШ, у одного пациента учитывался только один эпизод.

Частота non-TVR оценивалась на основании подсчета эпизодов повторных ЧКВ и КШ, при которых вмешательству подвергались не целевые коронарные сосуды. Учитывался только один эпизод повторной реваскуляризации.

Оценка госпитальных результатов проводилась с помощью сбора клинических данных во время нахождения пациента в клинике. Отдаленные исходы регистрировались на визите пациента в клинику или путем телефонного опроса спустя 12 месяцев.

*Методика статистического анализа*

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программного пакета STATISTICA (data analysis software system) version 6.0 (StatSoft, Inc. [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com)). Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее значение с указанием стандартного отклонения. Сравнение количественных признаков в группах проводили с помощью критерия Манна - Уитни (для количественных признаков при ненормальном распределении) или критерия Стьюдента (для количественных нормально распределенных признаков); При оценке качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса. Анализ прогностических факторов осуществлялся при помощи расчета отношения шансов с использованием таблиц 2x2. Различия принимались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

Для выбора факторов, значимо влияющих на неблагоприятный исход лечения, применялся регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии. Логистические регрессии строились отдельно для каждой группы пациентов. Данные обрабатывались с помощью программы SPSS. Использовался модуль «логистическая регрессия», метод «пошагового включения».

Производилась оценка интегрального показателя, характеризующего комплексную оценку риска неблагоприятного исхода лечения. Данный показатель содержал информацию о всех факторах риска и измерялся по количественной шкале. Построение интегрального показателя проводилось по следующему алгоритму. Для каждого  $j$ -ого уровня (класса)  $i$ -ого фактора риска была оценена относительная частота наступления неблагоприятного исхода  $P_{ij}$ . Каждый пациент был представлен точкой (своими координатами, соответствующими значениям факторов риска) в  $k$ -мерном пространстве, где  $k$  – число факторов риска. В рассмотрение вводился эталонный пациент, т.е. виртуальный пациент, имеющий по всем факторам риска нулевую вероятность неблагоприятного

исхода. Тогда интегральный показатель отражал расстояние до эталонного пациента.

### **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СТРАТЕГИИ МНОГОСОСУДИСТОГО СТЕНТИРОВАНИЯ И ПОЭТАПНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ В ОБЩЕЙ И РАНДОМИЗИРОВАННОЙ ВЫБОРКЕ ПАЦИЕНТОВ.**

#### **3.1 Тридцатидневные результаты стратегии многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в общей когорте исследования**

Из 327 пациентов, вошедших в общую группу исследования в 91 случае (27,8%) была реализована стратегия МС в рамках пЧКВ, тогда как у 236 больных (72,2%) применялся поэтапный подход. В данном разделе будет представлено сопоставление тридцатидневных результатов одномоментного и поэтапного подхода при реваскуляризации миокарда.

Таблица 8 демонстрирует тридцатидневные результаты изучаемых стратегий реваскуляризации. В обеих исследуемых группах на протяжении 30 дней наблюдения количество фатальных исходов от всех причин значимо не различалось и составило 3,3% и 4,7% в когорте пациентов с одномоментным и поэтапным стентированием. Следует отметить, что абсолютное большинство случаев смерти (93%) носили кардиальный характер. Из трех фатальных исходов в группе многососудистого МС 2 были связаны с прогрессированием острой сердечной недостаточности (в одном случае после неуспешного ЧКВ на артерии, не связанной с зоной инфаркта, в другом при воздушной эмболии правой коронарной артерии при окклюзии передней нисходящей и ветви тупого края), тогда как еще один случай смерти произошел на вторые сутки после неуспешного ЧКВ ИЗА от разрыва миокарда и гемотампонады.

Из 11 случаев смерти в группе поэтапной реваскуляризации, один пациент умер от острого нарушения мозгового кровообращения, тогда как 10 от кардиальной причины. Из этих 10 случаев 4 были обусловлены прогрессированием острой сердечной недостаточности на фоне значительного объема повреждения миокарда и/или при неуспешном ЧКВ, причиной еще 2 случаев стал разрыв миокарда с гемотампонадой. В оставшихся 4 случаях

причиной был подострый ТС, приведший к рецидиву острого коронарного синдрома и необходимости экстренного повторного вмешательства на целевом сосуде.

Таблица 8 - Тридцатидневные результаты реваскуляризации в группах больных общей выборки

Показатели	Многососудистое стентирование (n=91)		Поэтапная реваскуляризация (n=236)		P
	n	%	n	%	
Смерть от всех причин	3	3,3	11	4,7	0,8
Кардиальная смерть	3	3,3	10	4,2	0,9
Инфаркт миокарда	1	1,1	8	3,4	0,4
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	1	1,1	7	3	0,2
Незапланированная реваскуляризация нецелевого сосуда (non-TVР)	0	0	2	1,3	0,8
Комбинированная конечная точка*	3	3,3	15	6,4	0,4
Тромбоз стента	1	1,1	7	3	0,6

\* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда

По частоте повторного ИМ группы также не различались, встречаемость этого осложнения на протяжении 30 дней составила 1,1% и 3,4%, соответственно. Следует отметить, что единственный ИМ в группе многососудистого стентирования был обусловлен тромбозом одного из трех имплантированных стентов, произошедшего на 14 сутки после ЧКВ. С учетом малого диаметра стента (2,5 мм) и отсутствия признаков ишемии на момент выполнения коронарографии повторная реваскуляризация целевого сосуда данному больному не выполнялась. В группе ЭР отмечено 8 случаев ИМ, при этом причиной 7 из них являлся определенный ТС, тогда как у двух пациентов ИМ развился вследствие дестабилизации стенозов в не ИЗА. В данной группе в 7 случаях

выполнена повторная экстренная реваскуляризация целевого сосуда, при этом в 2 случаях проведена незапланированная реваскуляризация не целевого сосуда.

Таким образом, анализ тридцатидневных результатов стратегий реваскуляризации в общей группе пациентов продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий между группами по изучаемым конечным точкам. Однако отмечена некоторая тенденция к большей частоте фатального исхода, ТС, ИМ и незапланированной повторной реваскуляризации целевого и не целевого сосуда в группе поэтапного подхода к стентированию коронарных артерий.

### **3.2 Годовые результаты стратегии многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в общей когорте исследования**

В данном разделе будет представлено сопоставление годовых результатов одномоментного и поэтапного подхода при реваскуляризации миокарда.

Таблица 9 демонстрирует годовые результаты изучаемых стратегий реваскуляризации. Несмотря на то, что в обеих исследуемых группах на протяжении 12 мес. наблюдения статистически значимых различий в частоте неблагоприятных кардиоваскулярных событий не получено, в когорте пациентов с поэтапным подходом данный риск был выше. Так, количество фатальных исходов от всех причин составило 3,3% и 5,9% у пациентов с одномоментным и поэтапным стентированием, соответственно. Структура и количество фатальных исходов от всех причин в группе МС, показанная на этапе тридцати дней к двенадцати месяцам наблюдения не изменилась, тогда как в группе ЭР она дополнилась тремя случаями (один больной умер спустя 6 мес. от онкопатологии, еще двое – от ИМ вследствие ТС через 4 и 6 мес. после ЧКВ). В обоих случаях смерти от инфаркта вследствие ТС в группе ЭР пациентам выполнялось экстренное повторное вмешательство на целевых сосудах (Таблица 9).

Структура нефатальных инфарктов в группе поэтапного подхода к 12 мес. наблюдения пополнилась шестью случаями. Два из них были обусловлены ТС, произошедшими через 4 и 6 мес. после ЧКВ на фоне приема стандартной двойной антитромбоцитарной терапии. Еще два инфаркта развились вследствие дестабилизации стенозов в артериях, не связанных с зоной первичного повреждения миокарда. В обоих этих случаях были выполнены экстренные ЧКВ. Оставшиеся два инфаркта имели другой генез, один из них был обусловлен интраоперационным повреждением миокарда во время запланированного ЧКВ на стенозе, не связанным с зоной первичного инфаркта, второй развился у пациента с 45% стенозом в стентированном сегменте и хронической окклюзией ветви тупого края при 60% стенозе правой коронарной артерии.

В группе МС с тридцатидневного периода наблюдения количество нефатальных ИМ увеличилось на 2. Оба они были обусловлены ТС, развившимся спустя 3 и 6 мес. после ЧКВ на фоне нерегулярного приема препаратов двойной антитромбоцитарной терапии. В одном из этих случаев выполнено экстренное вмешательство на целевом сосуде, в другом вмешательства не проводилось в связи с поздним поступлением пациента в клинику. Еще одно повторное ЧКВ было выполнено у пациента в связи с развитием у него клинически значимого рестеноза в стенте без лекарственного покрытия спустя 11 мес. после его имплантации (Таблица 9).

Отмечена тенденция к более частой встречаемости такого интегрального показателя как комбинированная конечная точка среди пациентов группы поэтапной реваскуляризации по сравнению с больными группы многососудистого стентирования, 10,2% против 7,7%, однако эти различия не достигли статистической значимости (Таблица 9).

Таблица 9- Годовые результаты реваскуляризации в группах больных общей выборки

Показатели	Многососудистое стентирование (n=91)		Поэтапная реваскуляризация (n=236)		P
	n	%	n	%	
Смерть от всех причин	3	3,3	14	5,9	0,5
Кардиальная смерть	3	3,3	12	5,1	0,7
Инфаркт миокарда	3	3,3	16	6,8	0,3
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	4	4,4	13	5,5	0,9
Незапланированная реваскуляризация нецелевого сосуда (non-TVR)	0	0	4	1,7	0,5
Комбинированная конечная точка*	7	7,7	24	10,2	0,6
Тромбоз стента	3	3,3	11	4,7	0,8

\* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда

Таким образом, несмотря на отсутствие статистически значимых различий между встречаемостью неблагоприятных кардиоваскулярных событий в исследуемых группах на протяжении 12 мес. наблюдения, пациенты, у которых был реализован поэтапный подход имели более высокий риск любого из учитываемых осложнений (Таблица 9).

### **3.3 Тридцатидневные результаты стратегии многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в рандомизированной когорте исследования**

В рамках анализа 30-дневных результатов различных стратегий реваскуляризации с использованием стентов с лекарственным покрытием второй генерации в рандомизированном исследовании не получено статистически значимых различий по конечным точкам между исследуемыми группами (Таблица 10).

В выборке пациентов, подвергшихся поэтапному ЧКВ неблагоприятных кардиоваскулярных событий зарегистрировано не было, тогда как среди больных, которым выполнялось одномоментное многососудистое стентирование при первичном ЧКВ имел место один случай кардиальной смерти от прогрессирующей острой сердечной недостаточности у пожилой пациентки, произошедшей на седьмые сутки после индексного события и ЧКВ, осложнившегося воздушной эмболией правой коронарной артерии при окклюзии передней межжелудочковой и ветви тупого края.

В этой же группе пациентов имел место один случай тромбоза одного из трех имплантированных стентов, произошедший на 14 сутки после ЧКВ у пожилого больного с сахарным диабетом, ставший причиной нефатального инфаркта миокарда. С учетом малого диаметра стента (2,5 мм) и отсутствия признаков ишемии на момент выполнения коронарографии повторная реваскуляризация целевого сосуда данному больному не выполнялась.

Таблица 10- Тридцатидневные результаты реваскуляризации в группах больных рандомизированной выборки

Показатели	Многососудистое стентирование (n=51)		Поэтапная реваскуляризация (n=49)		P
	n	%	n	%	
Смерть от всех причин	1	2	0	0	0,98
Кардиальная смерть	1	2	0	0	0,98
Инфаркт миокарда	1	2	0	0	0,98
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	0	0	0	0	-
Незапланированная реваскуляризация нецелевого сосуда (non-TVР)	0	0	0	0	-
Комбинированная конечная точка*	2	4	0	0	0,5
Тромбоз стента (по количеству стентов))	1\128	0,8	0\137	0	0,97

\* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда

### **3.4 Годовые результаты стратегии многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в рандомизированной когорте исследования**

В рамках анализа годовых результатов различных стратегий реваскуляризации с использованием стентов с лекарственным покрытием второй генерации в рандомизированном исследовании не получено статистически значимых различий по конечным точкам между исследуемыми группами (Таблица 11).

В выборке пациентов, подвергшихся поэтапному ЧКВ спустя 6 мес. после индексного события был зарегистрирован единственный случай смерти, носящий некардиальный характер (рак прямой кишки), при этом, дополнительных к тридцатидневным результатам фатальных событий в группе многососудистого стентирования отмечено не было (Таблица 11).

Среди пациентов, подвергшихся одномоментному МС в рамках первичного ЧКВ дополнительно произошло 2 случая ТС, ставших причиной нефатального ИМ и показанием к экстренной повторной реваскуляризации целевых сосудов. Эти неблагоприятные события стали следствием досрочной несанкционированной отмены пациентами двойной антитромбоцитарной терапии спустя 3 и 6 мес. после ЧКВ, соответственно. Характерным является то, что в каждом из этих случаев отмечался тромбоз лишь одного из трех имплантированных стентов в артериях, не связанных с зоной первичного повреждения миокарда.

Таким образом, годовые исходы реваскуляризации в группах многососудистого стентирования и поэтапного подхода с использованием стентов с лекарственным покрытием второй генерации статистически значимо не различались. Следует отметить, что стратегия одномоментного МС в представленных результатах представляется более сопряженной с риском неблагоприятных исходов на протяжении 12 мес. наблюдения. Это связано с развитием ТС у трех пациентов. Однако очевидно, что наиболее значимыми

факторами данного осложнения являлась не стратегия МС, а несанкционированная отмена пациентами антитромбоцитарных препаратов.

Таблица 11 - Годовые результаты реваскуляризации в группах больных рандомизированной выборки

Показатели	Многососудистое стентирование (n=51)		Поэтапная реваскуляризация (n=49)		P
	n	%	n	%	
Смерть от всех причин	1	2	1	2	0,6
Кардиальная смерть	1	2	0	0	0,98
Инфаркт миокарда	3	5,9	0	0	0,98
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	2	3,9	0	0	0,5
Незапланированная реваскуляризация нецелевого сосуда (non-TVР)	0	0	0	0	-
Комбинированная конечная точка*	4	7,8	1	2	0,4
Тромбоз стента (по количеству стентов)	3\128	2,3	0\137	0	0,2
Тромбоз стента (по количеству пациентов)	3	5,9	0	0	0,3

\* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда

## **ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ РАЗЛИЧНЫХ СТРАТЕГИЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПРИ МНОГОСОСУДИСТОМ ПОРАЖЕНИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ПОРАЖЕНИЯ КРОНАРНОГО РУСЛА И МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОЗ.**

### **4.1 Тридцатидневные результаты стратегии многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в общей когорте исследования в зависимости от тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX»**

На протяжении 30 дней наблюдения отмечены следующие результаты стратегий МС и поэтапной реваскуляризации в зависимости от тяжести поражения коронарного русла. В группе МС не отмечено значимых различий по основным конечным точкам исследования между подгруппами пациентов с умеренным и тяжелым поражением коронарного русла по шкале «SYNTAX», тогда как в группе поэтапной реваскуляризации больные с тяжелым коронарным атеросклерозом имели статистически значимые различия по сравнению с пациентами с умеренной тяжестью по шкале «SYNTAX» по частоте всех случаев смерти, кардиальной смерти и комбинированной конечной точки (Таблица 12).

Так, риск кардиальной смерти у пациентов с высокой тяжестью стенозирования колебался в пределах от 7,4-8%, тогда как среди больных с умеренной тяжестью 1,6-2%. При этом комбинированная конечная точка составила 11,1-11,5% и 1,6-4%, соответственно. Единственный фатальный исход в подгруппе пациентов с умеренным поражением коронарного русла, которым выполнялась стратегия МС был связан с разрывом миокарда и гемотампонадой на вторые сутки после неуспешного ЧКВ на ИЗА. Два случая смерти в подгруппе тяжелого коронарного поражения данной группы были обусловлены прогрессированием острой сердечной недостаточности (у одного пациента после

неуспешного ЧКВ на артерии, не связанной с зоной инфаркта и после ЧКВ, осложнившегося воздушной эмболией правой коронарной артерии на фоне окклюзии передней нисходящей и ветви тупого края). Из трех случаев кардиальной смерти в подгруппе умеренного поражения коронарного русла группы поэтапной реваскуляризации 2 были обусловлены вероятным подострым ТС (спустя 2 и 4 недели после ЧКВ), еще один – прогрессированием острой сердечной недостаточности. В подгруппе пациентов с тяжелым коронарным атеросклерозом данной группы имело место 7 случаев кардиальной смерти, 3 из которых являлись следствием подострого ТС с развитием ИМ и выполнением экстренного вмешательства на целевых сосудах, 2 пациента умерли от разрыва миокарда с гемотампонадой, спустя сутки после ЧКВ, еще 2 от прогрессирующей острой сердечной недостаточности после неуспешного ЧКВ (Таблица 12).

В группе МС отмечен лишь один случай нефатального ИМ в подгруппе тяжелого поражения коронарных артерий, который был обусловлен тромбозом одного из трех имплантированных стентов. В подгруппе умеренного поражения коронарного русла группы ЭР имели место 3 нефатальных ИМ, 2 из которых развились по причине подострого ТС, что послужило показанием к экстренному вмешательству на целевых сосудах, тогда как еще один произошел вследствие дестабилизации стеноза в артерии, не связанной с первичным ИМ и стал основанием для экстренного незапланированного ЧКВ (Таблица 12).

Таблица 12 - Тридцатидневные результаты реваскуляризации в группах больных общей выборки в зависимости от тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX»

Показатели	Многососудистое стентирование (n=91)				P	Поэтапная реваскуляризация (n=236)				P
	SYNTAX ≤22 (n=64)		SYNTAX ≥23 (n=27)			SYNTAX ≤22 (n=149)		SYNTAX ≥23 (n=87)		
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
Смерть от всех причин	1	1,6	2	7,4	0,4	3	2	8	9,2	0,03
Кардиальная смерть	1	1,6	2	7,4	0,4	3	2	7	8	0,06
Инфаркт миокарда	0	0	1	3,7	0,6	3	2	5	5,7	0,2
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	0	0	0	0	-	2	1,3	4	4,6	0,3
Незапланированная реваскуляризация нецелевого сосуда (non-TVR)	0	0	0	0	-	1	0,7	1	1,1	0,7
Комбинированная конечная точка*	1	1,6	3	11,1	0,1	6	4	10	11,5	0,05
Тромбоз стента	0	0	1	3,7	0,6	4	2,7	4	4,6	0,7

\* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда

В группе больных МС отмечен один случай ТС, произошедший у пациента с высокой тяжестью поражения по шкале «SYNTAX» (3,7%). Среди пациентов, подвергающихся ЭР риск развития этого осложнения был также выше у больных с более высоким значением показателя по шкале «SYNTAX», 4,6% против 2,7%, соответственно (Таблица 12). Сопоставление подгрупп с умеренной и тяжелой степенью поражения коронарного русла между исследуемыми группами не выявило статистически значимых различий.

Таким образом, на протяжении 30 дней наблюдения показаны худшие результаты реваскуляризации у пациентов с тяжестью поражения коронарного

русла по шкале «SYNTAX»  $\geq 23$  баллов, достигшие статистически значимых различий между подгруппами пациентов группы ЭР. Это прежде всего касалось как частоты всех случаев смерти и кардиальной смерти и комбинированной конечной точки.

## 4.2 Прогностическая роль шкалы «SYNTAX» у больных ИМпСТ при оценке тридцатидневных результатов ЧКВ

С целью определения прогностической значимости шкалы «SYNTAX» в когорте пациентов с ИМпСТ был выполнен анализ частоты тридцатидневных неблагоприятных кардиоваскулярных событий в объединенной группе больных (МС и ЭР).

Предварительно группы пациентов, сформированные по принципу тяжестью поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» были сопоставлены по основным клинико-демографическим характеристикам (Таблица 13).

Таблица 13 - Сопоставление исследуемых групп по основным клинико-демографическим факторам

Показатели	Исследуемая выборка пациентов (n=327)				P
	SYNTAX ≤22 (n=213)		SYNTAX ≥23 (n=114)		
	абс.	%	абс.	%	
Возраст, лет	59,1±9,9		60,9±10,6		0,08
Мужской пол	142	66,6	74	64,9	0,8
Фракция выброса левого желудочка, %		52,5±7,2		48,4±8,8	0,000009
Артериальная гипертензия	188	88,3	103	90,3	0,7
Сахарный диабет	47	22	20	17,5	0,4
Мультифокальный атеросклероз	56	26,3	33	28,9	0,7
Постинфарктный кардиосклероз	21	9,8	29	25,4	0,0001
Резидуальные явления нарушения мозгового кровообращения	8	3,7	3	2,6	0,8
Острая сердечная недостаточность Killip II	17	7,9	21	18,4	0,009

Для пациентов с тяжелым коронарным атеросклерозом было характерным следующее: (1) тенденция к более старшему возрасту; (2) снижение ФВ ЛЖ; (3) более частая встречаемость ПИКС; (4) более выраженная острая сердечная недостаточность (Таблица 13).

Из 14 случаев смерти от всех причин 10 имели место в подгруппе пациентов с тяжестью поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX»  $\geq 23$  баллов, и только 4 среди больных с умеренной тяжестью поражения. В структуре тридцатидневной кардиальной летальности (n=9) пациентов подгруппы «SYNTAX»  $\geq 23$  доминировали случаи, связанные с прогрессированием острой сердечной недостаточности (n=4), развитием подострого ТС и ИМ (n=3) и разрывом миокарда с гемотампонадой (n=2). В одном случае имела место некардиальная смерть от острого нарушения мозгового кровообращения (Таблица 14).

Среди четырех фатальных исходов в подгруппе пациентов с «SYNTAX»  $\leq 22$  баллов 2 были обусловлены подострым ТС, и по одному разрывом миокарда с гемотампонадой и прогрессированием острой сердечной недостаточности. В структуре конечных точек исследования на протяжении 30 дней наблюдения показан худший прогноз для пациентов «SYNTAX»  $\geq 23$  и по таким неблагоприятным событиям как ИМ и ТС.

Таблица 14 - Тридцатидневные результаты ЧКВ в объединенной группе больных общей выборки (многососудистое стентирование и поэтапная реваскуляризация) в зависимости от тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX»

Показатели	Исследуемая выборка пациентов (n=327)				P
	SYNTAX ≤22 (n=213)		SYNTAX ≥23 (n=114)		
	абс.	%	абс.	%	
Смерть от всех причин	4	1,9	10	8,8	0,008
Кардиальная смерть	4	1,9	9	7,9	0,02
Инфаркт миокарда	3	1,4	6	5,3	0,09
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	2	0,9	4	3,5	0,2
Незапланированная реваскуляризация нецелевого сосуда (non-TVR)	1	0,5	1	0,9	0,8
Комбинированная конечная точка*	6	2,8	14	12,3	0,002
Тромбоз стента	4	1,9	5	4,4	0,3

\* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда

Таким образом, у пациентов с ИМпСТ с многососудистым поражением тяжесть поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» ≥23 баллов явилась значимым фактором риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Наиболее убедительные различия с подгруппой «SYNTAX» ≤22 баллов продемонстрированы в отношении смерти от всех причин, кардиальной смерти и комбинированной конечной точки (Таблица 14).

### **4.3 Годовые результаты стратегии многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в общей когорте исследования в зависимости от тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX»**

На протяжении 12 месяцев наблюдения отмечены следующие результаты стратегий МС и ЭР в зависимости от тяжести поражения коронарного русла. В группе МС отмечены статистически значимые различия между подгруппами пациентов с умеренным и тяжелым поражением коронарного русла по шкале «SYNTAX» по таким конечным точкам исследования, как комбинированная конечная точка и ТС. Это было обусловлено регистрацией двух новых случаев ТС в подгруппе тяжелого поражения спустя 3 и 6 мес. после ЧКВ на фоне несанкционированной отмены пациентами двойной антитромбоцитарной терапии. Каждый из этих тромбозов стал причиной нефатального ИМ и поводом для выполнения незапланированного экстренного вмешательства на целевых сосудах (Таблица 15).

В группе поэтапной реваскуляризации больные с тяжелым коронарным атеросклерозом также имели статистически значимые различия по сравнению с пациентами с умеренной тяжестью по шкале «SYNTAX». Это касалось частоты всех случаев смерти, кардиальной смерти и комбинированной конечной точки. Структура смертельных исходов в подгруппе умеренной тяжести коронарного русла в сравнении с тридцатидневным периодом наблюдения дополнилась одним случаем некардиальной смерти через 6 мес. после индексного события (рак прямой кишки), в то время как в подгруппе с тяжелым поражением зарегистрировано 2 новых случая ТС спустя 4 и 6 мес. после ЧКВ на фоне стандартной двойной антитромбоцитарной терапии, что стало причиной ИМ и повторной реваскуляризации (Таблица 15).

В каждой из подгрупп когорты пациентов, определенных к ЭР в сравнении с 30-дневными результатами отмечено по 4 новых случая нефатальных ИМ. В подгруппе больных с умеренной тяжестью поражения коронарного русла причинами данного осложнения в первом случае спустя 2 мес. после ЧКВ стало

множественное поражение коронарного русла, включающее окклюзию ветви тупого края, 60% стеноз правой коронарной артерии и 45% стеноз в стенке передней нисходящей артерии. Повторная реваскуляризация у данного больного не проводилась в связи с поздним поступлением в клинику. У второго пациента спустя 11 мес. после индексного события произошла дестабилизация стеноза в артерии, не связанной с зоной первичного инфаркта, что стало показанием к экстренному ЧКВ на данном стенозе. Третий случай инфаркта был вызван ТС, произошедшим спустя 6 мес. после ЧКВ на фоне стандартной антитромбоцитарной терапии, тогда как четвертый явился интраоперационным повреждением миокарда во время планового ЧКВ на сосуде, не связанном с первичным инфарктом. Пять случаев незапланированного вмешательства на целевом сосуде в данной подгруппе пациентов стали следствием рестеноза в стентах без лекарственного покрытия спустя 4-12 мес. после эндоваскулярной процедуры.

В подгруппе больных с тяжелым поражением коронарного русла по шкале «SYNTAX», определенных к ЭР из 4 ИМ 2 оказались фатальными, и их причины были описаны выше, тогда как 2 нефатальных инфаркта были связаны с дестабилизацией стеноза в артерии, не связанной с зоной первичного инфаркта спустя 7 мес. после ЧКВ и с ТС через 4 мес. после индексного события при стандартной двойной антитромбоцитарной терапии, соответственно. Один случай повторного ЧКВ на целевом сосуде в данной подгруппе был обусловлен рестенозом в стенке без лекарственного покрытия спустя 4 мес. после процедуры. Сопоставление подгрупп с умеренной и тяжелой степенью поражения коронарного русла между исследуемыми группами не выявило статистически значимых различий.

Таблица 15 - Годовые результаты реваскуляризации в группах больных общей выборки в зависимости от тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX»

Показатели	Многососудистое стентирование (n=91)				P	Поэтапная реваскуляризация (n=236)				P
	SYNTAX ≤22 (n=64)		SYNTAX ≥23 (n=27)			SYNTAX ≤22 (n=149)		SYNTAX ≥23 (n=87)		
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
Смерть от всех причин	1	1,6	2	7,4	0,4	4	2,7	10	11,5	0,01
Кардиальная смерть	1	1,6	2	7,4	0,4	3	2	9	10,3	0,01
Инфаркт миокарда	0	0	3	11,1	0,04	7	4,7	9	10,3	0,2
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	1	1,6	2	7,4	0,4	7	4,7	8	9,2	0,3
Незапланированная реваскуляризация нецелевого сосуда (non-TVR)	0	0	0	0	-	2	1,3	2	2,3	0,9
Комбинированная конечная точка*	2	3,2	5	18,5	0,04	12	8	17	19,5	0,02
Тромбоз стента	0	0	3	11,1	0,04	5	3,4	7	8	0,2

\* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда

Таким образом, на протяжении 12 мес. наблюдения показаны худшие результаты реваскуляризации у пациентов с тяжестью поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX»  $\geq 23$  баллов, достигшие статистически значимых различий между подгруппами пациентов как группы поэтапной реваскуляризации, так и когорты больных, определенных к МС.

#### 4.4 Прогностическая роль тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» при оценке годового периода

С целью изучения прогностической значимости тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» пациенты общей исследуемой когорты были разделены на 2 группы: со значением данного параметра  $\leq 22$  и  $\geq 23$  баллов. На протяжении 12 месяцев наблюдения было показано значительное влияние данного фактора на риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Так, в группе пациентов со значением «SYNTAX»  $\leq 22$  баллов зарегистрировано 5 фатальных исходов, 4 из которых носили кардиальный характер. Единственный случай не кардиальной смерти произошел у больной спустя 6 месяцев после индексного события от онкопатологии кишечника. Случаи кардиальной смерти были обусловлены: разрывом миокарда и гемотампонадой на вторые сутки после не успешного ЧКВ ИЗА, двумя случаями вероятного ТС спустя 2 недели и 1 месяц после ЧКВ, внезапной остановкой кровообращения у больного с критическим множественным поражением коронарного русла после пЧКВ, ожидающего операции коронарного шунтирования в госпитальном периоде. В этой же группе больных было отмечено 7 не фатальных ИМ, 3 из них развились вследствие ТС в интервал времени от 3 дней до 6 месяцев после пЧКВ, 2 случая произошли на фоне дестабилизации стенозов в артериях, не связанных с зоной первичного повреждения миокарда в сроки от 3 недель до 11 месяцев после индексного события и стали поводом для экстренного ЧКВ, еще один ИМ явился осложнением планового ЧКВ на артериях, не связанных с областью первичного инфаркта через 12 месяцев, и последний случай произошел у пациента через 2 месяца после индексного события при 45% стенозе внутри стента в ИЗА, 60% стенозе правой коронарной артерии и окклюзии ветви тупого края. Шесть случаев из 10 повторного вмешательства на целевом сосуде были обусловлены развитием рестеноза в стенте во временной интервал от 4 до 12 месяцев после пЧКВ, тогда как оставшиеся 4 были связаны с ТС (Таблица 16).

В группе больных с тяжестью поражения коронарного русла  $\geq 23$  баллов выявлено 12 фатальных исходов, 11 из которых носили кардиальный характер. Единственный случай не кардиальной смерти смерти произошел у пациента спустя 2 недели после пЧКВ от острого нарушения мозгового кровообращения. Пять случаев смерти стали результатом ТС в сроки от 8 дней до 6 месяцев после пЧКВ, три фатальных события были следствием неуспешного ЧКВ и прогрессирующего характера острой сердечной недостаточности. Двое больных умерли от разрыва миокарда и гемотампонады в течение суток после ЧКВ вследствие позднего поступления в стационар и большого объема некроза и последний случай был связан с аэроземболией правой коронарной артерии у больной с тромботической окклюзией передней нисходящей ветви и субтотальным стенозом огибающей артерии. Несмотря на полную реваскуляризацию бассейна левой коронарной артерии, больная умерла при прогрессирующих явлениях острой сердечной недостаточности спустя неделю. Только 1 случай из 9 повторных вмешательств на целевых артериях стал следствием формирования рестеноза в стенке через 12 месяцев после пЧКВ, в то время как другие 8 выполнялись по поводу ТС (Таблица 16).

Таблица 16 - Годовые результаты реваскуляризации в общей когорте исследования в зависимости от тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX»

Показатели	SYNTAX ≤22 баллов (n=213)		SYNTAX ≥23 баллов (n=114)		P
	n	%	n	%	
Смерть от всех причин	5	2,3	12	10,5	0,004
Кардиальная смерть	4	1,9	11	9,6	0,003
Инфаркт миокарда	7	3,3	12	10,5	0,02
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	10	4,7	9	7,9	0,4
Незапланированная реваскуляризация нецелевого сосуда (non-TVР)	2	0,9	2	1,8	0,9
Комбинированная конечная точка*	10	4,7	12	10,5	0,008
Тромбоз стента	4	1,9	10	8,8	0,008

\* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда

Таким образом, была показана высокая прогностическая ценность тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» по влиянию на риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов после первичного ЧКВ. В частности, значение данного показателя на уровне 23 баллов и выше приводили к статистически значимому возрастанию частоты смерти, ИМ и ТС, равно как и комбинированной конечной точки (Таблица 16). Наиболее значимыми неблагоприятными событиями на протяжении 12 месяцев наблюдения, ассоциированными с тяжестью поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» ≥23 баллов стали: (1) смерть от любой причины – ОШ 4,9 (95% ДИ, p=0,004); (2) кардиальная смерть – ОШ 5,6 (95% ДИ, p=0,004); (3) ИМ – ОШ 3,5 (95% ДИ, p=0,01); (4) комбинированная конечная точка – ОШ 2,4 (95% ДИ, p=0,05); (5) ТС – ОШ 5 (95% ДИ, p=0,007).

#### **4.5 Тридцатидневные результаты стратегии многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в общей когорте исследования в зависимости от наличия или отсутствия мультифокального атеросклероза**

В течение 30 дней наблюдения в общей группе исследования было зарегистрировано 14 случаев смерти от всех причин, при этом 13 из 14 случаев имели кардиальный характер. В когорте пациентов, которым выполнено одномоментное МС в рамках пЧКВ отмечено 3 случая кардиальной смерти, 2 в подгруппе с МФА 1 и без такового. В подгруппе МФА фатальный исход был обусловлен неуспешным ЧКВ на ИЗА и гемотампонадой, развившейся на вторые сутки после процедуры стентирования артерии, не связанной с зоной инфаркта.

Среди пациентов без МФА смерть на седьмые сутки была обусловлена прогрессирующей острой сердечной недостаточностью у пожилой больной после ЧКВ, осложнившегося воздушной эмболией правой коронарной артерии на фоне окклюзии передней нисходящей артерии и ветви тупого края. В другом случае, причиной являлась прогрессирующая острая сердечная недостаточность после успешного ЧКВ ИЗА и неуспешного ЧКВ не-ИЗА (Таблица 17).

В группе больных, подвергшихся ЭР на протяжении 30 дней наблюдения отмечено 11 смертельных исходов, 10 из которых являлись кардиальными, тогда как 1 случай произошел по причине острого нарушения мозгового кровообращения у пациента с МФА. В подгруппе пациентов с МФА зарегистрировано 3 случая кардиальной смерти, причинами которых явились в одном случае подострый ТС (на вторые сутки после ЧКВ), тогда как в двух других смерть наступила на фоне прогрессирующих явлений острой сердечной недостаточности на 15 и 20 сутки, соответственно. Среди больных данной группы, имеющих МФА 3 случая фатального исхода из 7 были обусловлены ТС (на 8, 21 и 24 день после ЧКВ), у двух больных смерть произошла на фоне гемотампонады спустя сутки после ЧКВ, причиной еще 2 случаев стала прогрессирующая острая сердечная недостаточность, развившаяся после неуспешного ЧКВ ИЗА (Таблица 17).

Таким образом, подавляющее большинство фатальных исходов на протяжении 30 дней наблюдения имели кардиальный характер с основными причинами в виде прогрессирования острой сердечной недостаточности на фоне значительного объема повреждения миокарда и/или неуспешного ЧКВ, а также в связи с развитием подострого ТС на фоне приема стандартных доз препаратов двойной антитромбоцитарной терапии.

Следует отметить, что, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, большинство случаев смерти как в группе одномоментного МС так и при поэтапном подходе отмечено в подгруппах пациентов с МФА, 5% и 5,9%, соответственно, при этом в когортах больных без МФА частота данного события не превышала 2,8-4,2% (Таблица 17).

При анализе встречаемости других значимых неблагоприятных кардиоваскулярных событий статистически значимых различий между подгруппами пациентов с МФА и без МФА внутри групп больных, подвергавшихся многососудистому стентированию и поэтапной реваскуляризации получено не было. Тем не менее, частота каждого неблагоприятного события была выше среди больных с МФА по сравнению с пациентами без такового, при этом наиболее выраженная тенденция к такому различию отмечена по встречаемости ИМ в группе поэтапной реваскуляризации, 7,4% против 1,8%, соответственно ( $p=0,08$ ).

Таблица 17 - Тридцатидневные результаты реваскуляризации в группах больных общей выборки в зависимости от наличия или отсутствия мультифокального атеросклероза

Показатели	Многососудистое стентирование (n=91)				P	Поэтапная реваскуляризация (n=236)				P
	МФА (n=20)		Без МФА (n=71)			МФА (n=68)		Без МФА (n=168)		
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
Смерть от всех причин	1	5	2	2,8	0,8	4	5,9	7	4,2	0,8
Кардиальная смерть	1	5	2	2,8	0,8	3	4,4	7	4,2	0,8
Инфаркт миокарда	1	5	0	0	0,5	5	7,4	3	1,8	0,08
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	0	0	0	0	-	3	4,4	4	2,4	0,7
Незапланированная реваскуляризация нецелевого сосуда (non-TVР)	0	0	0	0	-	2	2,9	0	0	0,1
Комбинированная конечная точка*	1	5	2	2,8	0,8	5	7,4	7	4,2	0,5
Тромбоз стента	1	5	0	0	0,5	3	4,4	4	2,4	0,7

\* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда

Кроме того, лишь среди пациентов с МФА данной группы были отмечены случаи дестабилизации стенозов в артериях, не связанных с зоной первичного ИМ, что приводило к развитию острого коронарного синдрома и необходимости выполнения экстренного незапланированного вмешательства на этих сосудах (Таблица 17). Сопоставление подгрупп с МФА и без такового между исследуемыми группами не выявило статистически значимых различий.

#### 4.6 Прогностическая роль мультифокального атеросклероза у больных ИМпСТ при оценке тридцатидневных результатов ЧКВ

С целью определения прогностической значимости МФА в когорте пациентов с ИМпСТ был выполнен анализ частоты тридцатидневных неблагоприятных кардиоваскулярных событий в объединенной группе больных (МС и ЭР).

Группы пациентов, сформированные по принципу наличия или отсутствия МФА, были сопоставлены по основным клинико-демографическим показателям (Таблица 18).

Таблица 18 - Сопоставление групп пациентов по основным клинико-демографическим показателям

Показатели	Исследуемая выборка пациентов (n=327)				P
	МФА (n=88)		Без МФА (n=239)		
	абс.	%	абс.	%	
Возраст, лет	62,9±10		58,5±10		0,001
Мужской пол	57	64,7	159	66,5	0,8
Фракция выброса левого желудочка, %		49,7±9,2		51,2±7,5	0,1
Артериальная гипертензия	86	97,7	205	85,8	0,004
Сахарный диабет	24	27,3	43	18	0,09
Постинфарктный кардиосклероз	17	19,3	33	13,8	0,3
Резидуальные явления нарушения мозгового кровообращения	9	10,2	2	0,8	0,0001
Острая сердечная недостаточность Killip II	11	12,5	27	11,3	0,9
Тяжесть поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX», баллов	21,1±8,5		20,7±8,4		0,5

Для пациентов с МФА в сравнении с больными без МФА было характерным следующее: (1) более старший возраст; (2) абсолютное преобладание пациентов с артериальной гипертензией; (3) высокая частота встречаемости резидуальных явлений острого нарушения мозгового кровообращения (Таблица 18).

Из 14 случаев с фатальными исходами на протяжении 30 дней наблюдения 5 (5,7%) произошли в выборке пациентов с МФА, тогда как 9 (3,8%) среди больных без МФА. Один случай смерти в группе МФА носил некардиальный характер – острое нарушение мозгового кровообращения. Другими причинами смерти больных данной группы стали подострый ТС (n=2), прогрессирование острой сердечной недостаточности (n=1) и разрыв миокарда с гемотампонадой (n=1) на вторые сутки после неуспешного ЧКВ.

Пациенты с МФА по сравнению с больными без МФА оказались значительно более уязвимыми по риску развития ИМ, 6,8% против 1,3%, соответственно (p=0,02). При этом, среди пациентов с МФА в 4 из 6 случаев причиной инфаркта являлся подострый ТС, тогда как в 2 дестабилизация стеноза в артерии, не связанной с зоной первичного повреждения миокарда. Комбинированная конечная точка также значительно чаще регистрировалась в группе больных с поражением экстракардиальных сосудистых бассейнов, 11,4% против 4,6%, соответственно (Таблица 19).

Таким образом, МФА явился фактором, приводящим к существенному возрастанию риска ИМ и комбинированной конечной точки у пациентов с ИМпСТ после ЧКВ на протяжении 30 дней наблюдения. Кроме этого, отмечено увеличение частоты фатального исхода, повторного незапланированного вмешательства на целевых и нецелевых коронарных артериях, ТС.

Таблица 19 - Тридцатидневные результаты ЧКВ в объединенной группе больных общей выборки (многососудистое стентирование и поэтапная реваскуляризация) в зависимости от наличия или отсутствия МФА

Показатели	Исследуемая выборка пациентов (n=327)				P
	МФА (n=88)		Без МФА (n=239)		
	абс.	%	абс.	%	
Смерть от всех причин	5	5,7	9	3,8	0,6
Кардиальная смерть	4	4,5	9	3,8	0,9
Инфаркт миокарда	6	6,8	3	1,3	0,02
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	3	3,4	4	1,7	0,6
Незапланированная реваскуляризация нецелевого сосуда (non-TVR)	2	2,3	0	0	0,1
Комбинированная конечная точка*	10	11,4	11	4,6	0,04
Тромбоз стента	4	4,5	4	1,7	0,3

\* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда

#### **4.7 Годовые результаты стратегии многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в общей когорте исследования в зависимости от наличия или отсутствия мультифокального атеросклероза**

По сравнению с тридцатидневным этапом наблюдения, на протяжении последующих 11 месяцев в группе пациентов, подвергшихся многососудистому стентированию число неблагоприятных кардиоваскулярных событий дополнилось двумя случаями ТС, ставшими причиной нефатального ИМ в подгруппе пациентов без МФА в сроки спустя 3 и 6 месяцев, соответственно после индексного события. Оба случая тромбоза были обусловлены несанкционированной досрочной отменой пациентами двойной антитромбоцитарной терапии. В одном из этих случаев выполнено экстренное вмешательство на целевом сосуде, в другом последнее не выполнялось в связи с поздним поступлением больного в клинику. Еще один эпизод незапланированного вмешательства на целевом сосуде в данной подгруппе пациентов был обусловлен рестенозом в стенке без лекарственного покрытия, спустя 11 месяцев после пЧКВ (Таблица 20).

Подгруппа больных с МФА группы ЭР выглядела наиболее драматично. На протяжении 12 месяцев наблюдения структура неблагоприятных исходов здесь пополнилась двумя случаями ТС (через 4 и 6 месяцев вследствие досрочной отмены двойной антитромбоцитарной терапии), ставших причиной фатальных ИМ, по поводу которых проводились экстренные вмешательства на целевых сосудах. Еще один эпизод ТС в данной подгруппе спустя 4 месяца после индексного события привел к развитию нефатального ИМ и необходимости в экстренной повторной реваскуляризации целевого сосуда. Среди пациентов без МФА данной группы за указанный период наблюдения произошла одна некардиальная смерть (спустя 6 месяцев после первичного ЧКВ от онкопатологии кишечника). Кроме того, дополнительно к тридцатидневным результатам, были диагностированы 4 ИМ, один из которых развился через 2 месяца после индексного события у больного с 45% стенозом внутри стента при пограничном

поражении правой коронарной артерии и окклюзии ветви тупого края. Второй случай ИМ произошел вследствие дестабилизации стеноза в артерии, не связанной с зоной первичного повреждения миокарда через 11 месяцев после индексного события.

Таблица 20 - Годовые результаты реваскуляризации в группах больных общей выборки в зависимости от наличия или отсутствия мультифокального атеросклероза

Показатели	Многососудистое стентирование (n=91)				P	Поэтапная реваскуляризация (n=236)				P
	МФА (n=20)		Без МФА (n=71)			МФА (n=68)		Без МФА (n=168)		
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
Смерть от всех причин	1	5	2	2,8	0,8	6	8,8	8	4,8	0,4
Кардиальная смерть	1	5	2	2,8	0,8	5	7,4	7	4,2	0,5
Инфаркт миокарда	1	5	2	2,8	0,8	9	13,2	7	4,2	0,03
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	0	0	2	2,8	0,9	8	11,8	9	5,4	0,1
Незапланированная реваскуляризация нецелевого сосуда (non-TVР)	0	0	0	0	-	3	4,4	1	0,6	0,1
Комбинированная конечная точка*	1	5	5	7	0,8	11	16,2	16	9,5	0,2
Тромбоз стента	1	5	2	2,8	0,8	6	8,8	5	3	0,1

\* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда

Третий эпизод развился вследствие ТС через 6 месяцев после пЧКВ на фоне отмены двойной антитромбоцитарной терапии. Повторного вмешательства на целевом сосуда в данном случае не выполнялось в связи с поздним поступлением больного в клинику. И, наконец, четвертый ИМ являлся интраоперационным

осложнением планового ЧКВ на артерии, не связанной с зоной первичного инфаркта спустя 12 месяцев. В данной же подгруппе были зарегистрированы 3 рестеноза в стентах без лекарственного покрытия, спустя 5, 6 и 12 месяцев после первичного ЧКВ, соответственно. У всех этих пациентов выполнено повторное ЧКВ на целевом сосуде (Таблица 18). Сопоставление подгрупп с умеренной и тяжелой степенью поражения коронарного русла между исследуемыми группами не выявило статистически значимых различий.

Таким образом, несмотря на то, что статистически значимых различий между подгруппами исследуемых групп по частоте большинства неблагоприятных кардиоваскулярных событий получено не было, поэтапный подход к реваскуляризации миокарда у больных МФА являлся наименее благоприятной опцией лечения пациентов. Это было связано с высоким риском развития у данных пациентов ИМ, частота которого на протяжении 12 месяцев наблюдения достигла 13,2% по сравнению с 4,2% в подгруппе больных без МФА. Кроме того, риск смерти, повторной незапланированной реваскуляризации целевых и не целевых сосудов, а также встречаемость ТС в данной когорте исследования были наиболее частыми в сравнении с другими исследуемыми подгруппами пациентов (Таблица 20).

#### **4.8 Прогностическая роль мультифокального атеросклероза у больных ИМпСТ при оценке годовых результатов ЧКВ**

С целью определения прогностической значимости МФА в когорте пациентов с ИМпСТ был выполнен анализ частоты годовых неблагоприятных кардиоваскулярных событий в объединенной группе больных (МС и ЭР).

По сравнению с тридцатидневными исходами, годовая структура неблагоприятных кардиоваскулярных событий в когорте пациентов с МФА пополнилась двумя случаями кардиальной смерти, развившейся через 4 и 6 месяцев после индексного события вследствие ТС, повторного ИМ, по поводу чего выполнялись экстренные ЧКВ. Оба случая ТС произошли вследствие недостаточной комплаентности пациентов к двойной антитромбоцитарной терапии. Еще один ИМ в данной группе был нефатальным, его причиной также являлся ТС, произошедший через 4 месяца после пЧКВ при соблюдении пациентами рекомендаций к приему медикаментозных препаратов. Данное осложнение послужило показанием к экстренной повторной реваскуляризации. В течение периода наблюдения были отмечены 2 незапланированных ЧКВ на целевых сосудах, связанные с развитием рестеноза в стентах без лекарственного покрытия спустя 6 и 12 месяцев после их имплантации (Таблица 21).

Структура неблагоприятных кардиоваскулярных событий в группе больных без МФА выглядела более благоприятно. Был зарегистрирован лишь один случай фатального исхода, носящий некардиальный характер – смерть от онкопатологии кишечника через 6 месяцев после индексного события. Отмечено 6 новых случаев нефатального ИМ, в каждом из которых проводилась экстренная повторная реваскуляризация. У трех пациентов причиной данного осложнения стал ТС, развившейся через 3 (n=1) и 6 (n=2) месяцев после пЧКВ. Еще один ИМ стал следствием дестабилизации стеноза в артерии, не связанной с зоной первичного повреждения миокарда, это явилось показанием к экстренному ЧКВ. Следующий нефатальный ИМ стал интраоперационным осложнением планового ЧКВ. И, наконец, последний эпизод повторного нефатального инфаркта произошел у

пациента спустя 2 месяца после пЧКВ. Предпосылками к его развитию стали множественное поражение коронарного русла (хроническая окклюзия ветви тупого края и 60% стеноз правой коронарной артерии) при 45% стенозе в области имплантации стента (Таблица 21).

Таким образом, годовые исходы реваскуляризации показали неблагоприятное влияние МФА на структуру неблагоприятных кардиоваскулярных событий в сравнении с пациентами без признаков МФА. Это выражалось в статистически значимых различиях между группами по таким конечным точкам как повторный ИМ и комбинированная конечная точка. Наиболее важными неблагоприятными кардиоваскулярными событиями на протяжении 12 месяцев наблюдения при МФА независимо от реализованной стратегии реваскуляризации стали: (1) ИМ – ОШ 2,9 (ДИ 95%,  $p=0,03$ ) и (2) ТС – ОШ 2,9 (ДИ 95%,  $p=0,05$ ). Кроме того, отмечена тенденция к более высокому риску ТС, смерти от всех причин, кардиальной смерти и незапланированного повторного вмешательства на целевых сосудах в группе больных ИМпСТ с признаками МФА (Таблица 21).

Таблица 21- Годовые результаты ЧКВ в объединенной группе больных общей выборки (многососудистое стентирование и поэтапная реваскуляризация) в зависимости от наличия или отсутствия МФА

Показатели	Исследуемая выборка пациентов (n=327)				P
	МФА (n=88)		Без МФА (n=239)		
	абс.	%	абс.	%	
Смерть от всех причин	7	7,9	10	4,2	0,3
Кардиальная смерть	6	6,8	9	3,8	0,4
Инфаркт миокарда	9	10,2	9	3,8	0,05
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	8	9,1	10	4,2	0,1
Незапланированная реваскуляризация нецелевого сосуда (non-TVР)	2	2,3	1	0,4	0,4
Комбинированная конечная точка*	15	17	18	7,5	0,02
Тромбоз стента	7	7,9	7	2,9	0,09

\* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда

#### **4.9 Факторы, ассоциированные с фатальным исходом после реваскуляризации у больных ИМпСТ при многососудистом поражении коронарного русла**

В данном разделе будет представлен анализ факторов, связанных со смертельным исходом после реваскуляризации у пациентов с ИМпСТ и МП коронарного русла на протяжении 12 месяцев наблюдения.

Из 327 пациентов, включенных в исследования, на протяжении одного года было зарегистрировано 17 фатальных исходов. Следует отметить, что абсолютное большинство случаев смерти было отмечено в течение 30-дневного периода наблюдения (n=14), тогда как лишь 3 больных умерли в более поздние сроки.

Все причины 30-дневной кардиальной летальности условно можно разделить на три группы: (1) ТС с повторным или рецидивирующим ИМ (n=5); (2) прогрессирующее течение острой сердечной недостаточности, обусловленное критическим объемом поврежденного миокарда и\или поздним поступлением в клинику и\или неуспешным ЧКВ (n=5); (3) разрыв миокарда левого желудочка и гемотампонада (n=3). Лишь один случай смерти в 30-дневный период времени носил некардиальный характер и был связан с развитием острого нарушения мозгового кровообращения.

Среди трех фатальных случаев, зарегистрированных во временной интервал >30 дней – 12 месяцев, двое больных умерли от ТС, развившегося спустя 4 и 6 месяцев после индексного события, что послужило причиной повторного ИМ и показанием к выполнению экстренного ЧКВ. Оба этих случая были связаны с отклонениями в приеме двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с клиникой МФА и тяжестью поражения коронарного русла >23 баллов по шкале «SYNTAX». Лишь один случай смерти, наступившей спустя 6 месяцев после пЧКВ, носил некардиальный характер – больная умерла от онкопатологии кишечника.

С целью выявления факторов, связанных с развитием фатальных исходов после реваскуляризации было решено провести сопоставление клинико-

демографических и ангиографических характеристик пациентов, а также особенностей реализованных стратегий реваскуляризации в двух группах больных: (1) с фатальным исходом (n=17) и (2) без фатального исхода (n=310).

Проведенный анализ показал, что среди комплекса учитываемых клинико-демографических факторов, наиболее значимыми для развития фатального исхода после реваскуляризации у больных ИМпСТ с многососудистым поражением явились: (1) более старший возраст -  $66,6 \pm 8,2$  лет в сравнении с  $59,5 \pm 10,1$  лет у выживших пациентов ( $p=0,006$ ); (2) снижение ФВ ЛЖ -  $46,2 \pm 4,5\%$  против  $51,1 \pm 8,1\%$  в группе выживших ( $p=0,02$ ); (3) наличие в анамнезе ПИКС – у  $35,3\%$  пациентов в сравнении с  $14,2\%$  группы выживших больных ( $p=0,04$ ); (4) исходно выраженная острая сердечная недостаточность (Killip 2) – у  $29,4\%$  больных против  $10,9\%$  в когорте выживших пациентов ( $p=0,05$ ). Несмотря на отсутствие статистических различий, определенную важность для определения риска фатального исхода продемонстрировали и такие показатели, как женский пол и наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения (Таблица 22).

Таблица 22 - Сопоставление клинико-демографических характеристик групп больных с фатальным исходом и без такового

Показатели	Фатальный исход (n=17)		Выжившие (n=310)		P
	абс.	%	абс.	%	
Возраст, лет	66,6±8,2		59,5±10,1		0,006
Мужской пол	9	52,9	207	66,8	0,4
Фракция выброса левого желудочка, %		46,2±4,5		51,1±8,1	0,02
Артериальная гипертензия	15	88,2	281	90,6	0,9
Сахарный диабет	5	29,4	62	20	0,5
Мультифокальный атеросклероз	6	35,3	83	26,8	0,6
Постинфарктный кардиосклероз	6	35,3	44	14,2	0,04
Резидуальные явления нарушения мозгового кровообращения	2	11,8	10	3,2	0,2
Острая сердечная недостаточность Killip II	5	29,4	34	10,9	0,05

Для выявления ангиографических факторов и особенностей ЧКВ, связанных с развитием фатального исхода был проведен соответствующий анализ в группах умерших и выживших пациентов.

Выполненный анализ показал, что наиболее значимыми факторами развития фатального исхода после реваскуляризации у пациентов с ИМпСТ при МП являются такие как (1) неуспешное ЧКВ (финальный кровоток по целевой артерии ниже ТИМІ 3 и/или наличие значимых осложнений) и (2) исходная тяжесть поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» (Таблица 23).

Следует отметить, что, несмотря на отсутствие статистических различий между показателями, такие факторы как низкая частота применения стратегии одномоментного МС в рамках пЧКВ и высокая встречаемость трехсосудистого поражения коронарного русла показали определенную важность в определении риска фатального исхода (Таблица 23).

Таблица 23 - Сопоставление ангиографических характеристик и особенностей ЧКВ в группах больных с фатальным исходом и без такового

Показатели	Фатальный исход (n=17)		Выжившие (n=310)		P
	абс.	%	абс.	%	
Успех ЧКВ	11	64,7	299	96,5	0,0001
Одномоментное многососудистое стентирование	3	17,6	88	28,4	0,5
Поэтапная реваскуляризация	14	82,4	222	71,6	0,5
Трехсосудистое поражение	11	64,7	171	55,2	0,3
SYNTAX, баллы	25,1±8,4		20,5±8,4		0,03
Объем рентгеноконтрастного вещества, мл	296,9±90,3		287,6±128,6		0,8

Таким образом, выполненный анализ клинико-демографических и ангиографических факторов, а также особенностей ЧКВ показал, что наиболее значимыми параметрами, ассоциирующимися с высоким риском фатального исхода у пациентов с ИМпST при МП после реваскуляризации являются следующие: (1) возраст - 66,6±8,2 лет в сравнении с 59,5±10,1 лет у выживших пациентов (p=0,006); (2) снижение ФВ ЛЖ - 46,2±4,5% против 51,1±8,1% в группе выживших (p=0,02); (3) наличие в анамнезе ПИКС – у 35,3% пациентов в сравнении с 14,2% группы выживших больных (p=0,04), ОШ 3,3 (95% ДИ, p=0,02); (4) исходно выраженная острая сердечная недостаточность (Killip 2) – у 29,4% больных против 10,9% в когорте выживших пациентов (p=0,05); (5) неуспешное ЧКВ (финальный кровоток по целевой артерии ниже TIMI 3 и/или наличие значимых осложнений) ОШ 14,8 (95% ДИ, p=0,0001); (6) исходная тяжесть поражения коронарного русла по шкале SYNTAX (Таблица 22 и 23).

#### **4.10 Комплексная оценка клинико-демографических и ангиографических факторов риска, дифференцированный выбор оптимальной стратегии реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла**

С целью оценки клинико-демографических и ангиографических факторов риска неблагоприятного исхода реваскуляризации после применения одной из изучаемых стратегий (МС в рамках пЧКВ или поэтапный подход) и последующей разработки модели для дифференцированного выбора метода эндоваскулярного лечения пациентов с ИМпST при МП коронарного русла был выполнен отдельный статистический анализ. Для этого была выделена группа показателей, доступная для учета рентгеноэндоваскулярным хирургом на момент поступления пациента в катетеризационную лабораторию и выполнения коронарографии. Выявление основных клинико-демографических показателей осуществлялось путем сбора анамнеза. В зависимости от возраста пациенты разделялись на пожилых ( $\geq 60$  лет) и не пожилых ( $\leq 59$  лет). В качестве объективных количественно выраженных параметров учитывалось значение ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ, при этом степень снижения сократительной способности миокарда подразделялась следующим образом: нормальная ( $\geq 50\%$ ), умеренно сниженная (40-49%) и выражено сниженная ( $< 40\%$ ). После выполнения коронарографии производилась оценка выраженности тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX», по результатам которой использовалась следующая градация: умеренно выраженное поражение ( $\leq 22$  баллам) и тяжелое ( $\geq 23$  баллам). Прогностическая роль именно такой градации тяжести поражения коронарного русла была показана в предыдущих разделах настоящей работы.

Под неблагоприятным исходом реваскуляризации понималось хотя бы одно и более из следующих неблагоприятных кардиоваскулярных событий на протяжении 12 месяцев наблюдения: смерть от любой причины, ИМ, незапланированная повторная реваскуляризация миокарда и ТС.

Для выбора факторов, значимо влияющих на неблагоприятный исход лечения, применялся регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии. В качестве результативного признака  $Y$  использовалась переменная, отражающая исход той или иной стратегии реваскуляризации и принимающая значение  $Y=0$  в случае благоприятного исхода и  $Y=1$  в случае неблагоприятного исхода.

В группу изучаемых факторов вошли возраст пациента, его пол, наличие острой сердечной недостаточности по классификации Killip, МФА, ПИКС, артериальная гипертензия, сахарный диабет, инсульт в анамнезе, трехсосудистое или двухсосудистое поражение коронарного русла, планируемое применение стентов с лекарственным покрытием, а также показатели, характеризующие глобальную сократительную способность левого желудочка по данным ЭхоКГ и тяжесть поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX», о которых говорилось выше.

Логистические регрессии строились отдельно для каждой группы пациентов. Данные обрабатывались с помощью программы SPSS. Использовался модуль «логистическая регрессия», метод «пошагового включения».

В первой группе пациентов регрессионный анализ оставил в виде фактора, значимо влияющего на неблагоприятный исход, лишь наличие постинфарктного кардиосклероза. Однако построенная логистическая модель не являлась адекватной. Процент правильной классификации больных с благоприятным исходом равнялся 100, с неблагоприятным - 0%. Применение ROC- анализа не позволило достигнуть качественной классификации (площадь под ROC- кривой была равна 0,673; чувствительность-42,9%, специфичность – 91,7%).

В группе пациентов с ЭР регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии выделил в качестве значимого фактора неблагоприятного исхода только неиспользование стентов с лекарственным покрытием. Построенная на основе этого фактора регрессионная модель также не являлась адекватной. Логистическая модель в 100% случаев правильно классифицировала больных с благоприятным исходом лечения и на 0% с

неблагоприятным. Применение ROC- анализа не позволило достигнуть качественной классификации (площадь под ROC- кривой равна 0,59; чувствительность-94,4%, специфичность-23,5%).

Таким образом, применение логистической регрессии к исходным данным для выбора факторов, наиболее значимо влияющих на неблагоприятный исход лечения с зависимости от стратегии реваскуляризации, не дало положительных результатов.

Так как большинство факторов были измерены по качественной шкале (наличие или отсутствие признака), что значительно снижает возможность их использования в многомерном статистическом анализе данных, то было решено использовать интегральный показатель, характеризующий комплексную оценку риска неблагоприятного исхода лечения. Данный показатель содержал информацию о всех факторах риска и измерялся по количественной шкале.

Построение интегрального показателя проводилось по следующему алгоритму. Для каждого  $j$ -ого уровня (класса)  $i$ -ого фактора риска была оценена относительная частота наступления неблагоприятного исхода  $p_{ij}$ . Каждый пациент был представлен точкой (своими координатами, соответствующими значениям факторов риска) в  $k$ -мерном пространстве, где  $k$  – число факторов риска. В рассмотрение вводился эталонный пациент, т.е. виртуальный пациент, имеющий по всем факторам риска нулевую вероятность неблагоприятного исхода. Тогда интегральный показатель отражал расстояние до эталонного пациента. Чем ближе пациент находится в пространстве к эталонному пациенту, тем более вероятен для него благоприятный исход. Чем дальше от эталонного пациента находится рассматриваемый пациент, тем более вероятен для него неблагоприятный исход одной из стратегий реваскуляризации.

Таким образом, интегральный показатель для  $l$ -ого пациента вычисляется по формуле (Рисунок 3.)

$$R^l = \sqrt{\sum_{i=1}^k (p_{ij}^l - p_{ij}^*)^2} = \sqrt{\sum_{i=1}^k (p_{ij}^l - 0)^2} = \sqrt{\sum_{i=1}^k (p_{ij}^l)^2}$$

Рисунок 3 - Формула расчета интегрального показателя, отражающего риск неблагоприятного исхода той или иной стратегии реваскуляризации, где  $p_{ij}^l$  и  $p_{ij}^*$  относительные частоты неблагоприятного исхода по  $j$ -ому уровню  $i$ -ого фактора соответственно для  $l$ -ого и эталонного пациентов

Диапазон изменения интегрального показателя:  $[0;1]$ , где 0 соответствует нулевой вероятности неблагоприятного исхода, т.е. исход будет благоприятным. Если значение интегрального показателя равно 1, то это означает, что вероятность того, что лечение будет неблагоприятным равна 1. Величины  $(p_{ij}^l)^2$  будем называть прогностическими коэффициентами. Чем больше величина  $(p_{ij}^l)^2$ , тем большим риском неблагоприятного исхода обладает данный уровень (класс) фактора. Интегральный показатель строился отдельно для каждой из стратегий реваскуляризации (одномоментное МС и ЭР).

В Таблице 24 представлена информация по всем уровням факторов риска и их прогностических коэффициентах для пациентов из группы МС в рамках пЧКВ.

Таблица 24 - Прогностические коэффициенты факторов риска неблагоприятного исхода для пациентов, подвергающихся многососудистому стентированию в рамках первичного ЧКВ

Фактор риска	Уровень (класс) фактора	Число пациентов, имеющих данный уровень (класс)	Число пациентов, с неблагоприятным исходом, имеющих данный уровень (класс)	$P_{ij}$	$P_{ij}^2$
Пожилой возраст	нет	65	2	0,031	0,001
	да	26	5	0,192	0,037
Женский пол	нет	62	3	0,048	0,002
	да	29	4	0,138	0,019
Острая сердечная недостаточность (Killip)	1	76	6	0,079	0,006
	2	11	1	0,091	0,008
Мультифокальный атеросклероз	нет	70	5	0,071	0,005
	есть	20	2	0,1	0,01
Постинфарктный кардиосклероз	нет	81	4	0,049	0,002
	есть	10	3	0,3	0,09
Артериальная гипертензия	нет	8	1	0,125	0,016
	есть	83	6	0,072	0,005
Сахарный диабет	нет	73	5	0,068	0,005
	есть	18	2	0,111	0,012
Трехсосудистое поражение	нет	47	3	0,064	0,004
	есть	44	4	0,091	0,008
Тяжелый коронарный атеросклероз (SYNTAX $\geq 23$ баллов)	нет	66	3	0,045	0,002
	есть	25	4	0,16	0,026
Фракция выброса	1	9	1	0,111	0,012
	2	27	4	0,148	0,022
	3	55	2	0,036	0,001
Стенты с лекарственным покрытием	нет	40	3	0,075	0,006
	есть	51	4	0,078	0,006

Фракция выброса: 1 - выражено сниженная (<40%), 2 - умеренно сниженная (40-49%), 3 - нормальная ( $\geq 50\%$ );

Анализ результатов, представленных в Таблице 22, позволяет сделать вывод о том, что наибольшей прогностической способностью для неблагоприятного исхода для пациентов, подвергающихся стратегии МС в рамках пЧКВ, обладают следующие факторы: (1) наличие ПИКС, (2) тяжелый коронарный атеросклероз, (4) пожилой возраст, (5) женский пол.

Таким образом, вероятность наступления неблагоприятного исхода после реализации стратегии МС при пЧКВ значительно снижается у пациентов пожилого возраста, для пациентов мужского пола и при отсутствии ПИКС, при умеренной степени тяжести поражения коронарного русла (SYNTAX  $\leq 22$  баллов).

После того как для каждого уровня (класса) факторов риска были определены их прогностические коэффициенты, для каждого пациента был рассчитан интегральный показатель, характеризующий комплексную оценку риска неблагоприятного исхода. На следующем этапе исследования была построена однофакторная логистическая модель, в которой в качестве фактора, влияющего на неблагоприятный исход, использовался интегральный показатель. Основные результаты бинарной логистической регрессии представлены в Таблице 25.

Таблица 25 - Основные результаты бинарной логистической регрессии для первой группы пациентов

Показатель	B (коэффициент регрессии)	S.E. (стандартная ошибка)	Wald (статистика Вальда)	Sig (уровень значимости)	Exp(B)
<b>R-интегральный показатель</b>	25,582	8,045	10,112	0,001	1,289E11
<b>Константа</b>	-10,669	2,864	13,876	0,000	0,000

Чем выше значение интегрального показателя, тем выше вероятность неблагоприятного исхода.

Оценить вероятность неблагоприятного исхода для пациента можно с помощью логистической модели вида (Рисунок 4.)

$$P(Y = 1 / R) = \frac{1}{1 + e^{-(-10,669 + 25,582 \cdot R)}}$$

Рисунок 4 - Логистическая модель для оценки вероятности неблагоприятного исхода реализации той или иной стратегии реваскуляризации (объяснения в тексте)

Значение вероятности неблагоприятного исхода заключается в пределах от 0 до 1. Для разделения пациентов на две группы: с благоприятным и неблагоприятным исходами вводился порог классификации (порог отсечения). Если вычисленное значение вероятности  $Y$  меньше 0,5, то пациент должен быть отнесен к группе пациентов с благоприятным исходом, в противном случае к группе пациентов с неблагоприятным исходом.

Одним из критериев оценки качества прогностической модели являлась классификационная матрица (Таблица 26), оценивающая процент правильно классифицированных пациентов, по группам с благоприятным и неблагоприятным исходами.

Таблица 26 - Классификационная матрица для пациентов, подвергшихся многососудистому стентированию в рамках первичного ЧКВ

Наблюдаемые		Предсказанные		
		Исход		Процент правильной классификации (%)
		Благоприятный	Неблагоприятный	
Исход	Благоприятный	83	1	98,8
	Неблагоприятный	6	1	14,3

Анализ результатов, представленных в Таблице 26, показывает, что специфичность модели (доля правильно классифицированных больных с благоприятными исходами) равна 0,988 и является очень высокой. Чувствительность модели (доля правильно классифицированных больных с неблагоприятными исходами) равна 0,143 и является низкой. Однако, изменяя порог классификации, можно улучшить качество модели. Для этих целей применяется ROC-анализ.

ROC- кривая показывает зависимость процента верно классифицированных больных, с благоприятным исходом, от процента верно классифицированных больных, с неблагоприятным исходом. График ROC- кривой для пациентов, получивших многососудистое стентирование в рамках первичного ЧКВ на основе построенной логистической модели представлен на Рисунке 5.

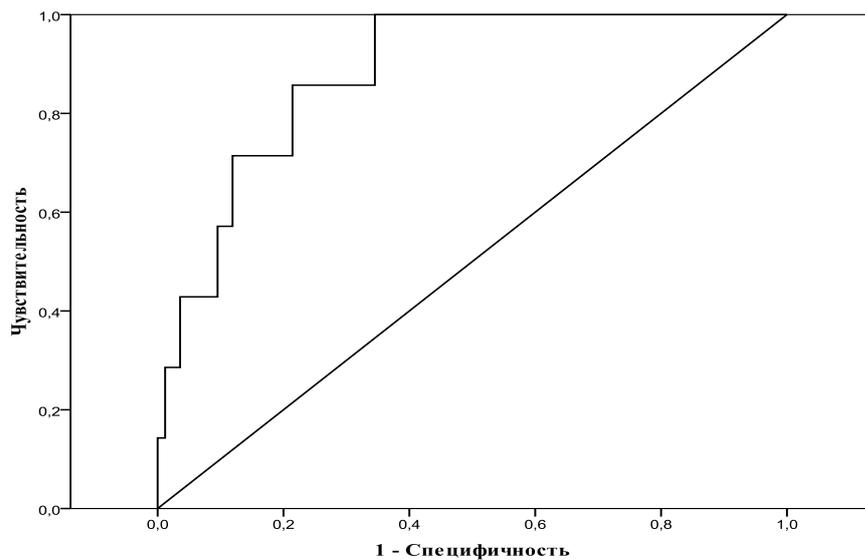


Рисунок 5 - График ROC-кривой для модели, построенной для пациентов, получивших многососудистое стентирование в рамках первичного ЧКВ (объяснения в тексте)

Качество классификации оценивалось с помощью показателя площади под ROC-кривой (AUC). Прогностическая способность модели тем больше, чем ближе значение показателя AUC к единице. В Таблице 27 представлены результаты ROC-анализа.

Таблица 27 - Площадь под ROC-кривой, отображающее качество классификации в группе пациентов, подвергающихся многососудистому стентированию в рамках первичного ЧКВ

Площадь под кривой (AUC)	Стд. ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,883	0,05	0,001	0,785	0,98

Площадь под кривой составила 0,883, что говорит о хорошей прогностической способности построенной модели. Используя координаты ROC-кривой, можно изменить порог классификации с целью повышения специфичности или чувствительности. В данном случае чувствительность являлась низкой, поэтому была необходимость в повышении данного показателя.

Как было отмечено ранее, при пороге отсечения 0,5 чувствительность модели равна 0,143, а специфичность 0,988. Снижая порог классификации до значения 0,08, можно повысить чувствительность до 0,857 (т.е. процент верно классифицированных больных, для которых можно прогнозировать неблагоприятный исход равен 85,7). При таком пороге классификации процент верно классифицированных больных с благоприятным исходом будет равен 78,6. Значения чувствительности и специфичности являлись высокими, что говорит об высоком качестве построенной логистической модели.

С помощью предложенного подхода для вновь поступивших пациентов с ИМпСТ при МП коронарного русла можно прогнозировать исход той или иной стратегии реваскуляризации.

Эффективность работы построенной модели можно проиллюстрировать на примере. Пусть имеются данные о двух пациентах (информация о наличии факторов риска, представленных в Таблице 28). На первоначальном этапе для

каждого пациента по формуле (Рисунок 3.) вычисляется значение интегрального показателя. Данное значение подставляется в формулу (Рисунок 5.) и определяется вероятность неблагоприятного исхода. Если данное значение меньше 0,08, то прогноз исхода для данного пациента является благоприятным, в противном случае неблагоприятным.

Таблица 28- Информация о факторах риска виртуальных пациентов и показатели вероятности неблагоприятного исхода при реализации стратегии многососудистого стентирования в рамках первичного ЧКВ

<b>Факторы риска</b>	<b>Пациент №1</b>	<b>Пациент №2</b>
Пожилой возраст	1	0
Женский пол	0	1
Острая сердечная недостаточность (Killip)	1	0
Мультифокальный атеросклероз	0	1
Постинфарктный кардиосклероз	0	1
Артериальная гипертензия	1	1
Сахарный диабет	0	0
Инсульт в анамнезе	0	0
Фракция выброса левого желудочка	1	2
Трехсосудистое поражение	1	0
Тяжелый коронарный атеросклероз (SYNTAX $\geq$ 23 балам)	0	1
Планирование использования стентов с лекарственным покрытием	0	0
Интегральный показатель оценки риска	0,312	0,408
Вероятность неблагоприятного исхода	0,064	0,44
Прогноз исхода	<b>Благоприятный</b>	<b>Неблагоприятный</b>

Аналогичным образом оценивались прогностические способности факторов риска и значение интегрального показателя для пациентов, подвергающихся ЭР.

В Таблице 29 представлены прогностические коэффициенты факторов риска для пациентов, подвергающихся ЭР.

Анализ результатов, представленных в Таблице 27, позволяет сделать вывод о том, что наибольшей прогностической способностью для стратегии ЭР обладают такие факторы риска как наличие в анамнезе инсульта, ПИКС, МФА.

Значительно снижает вероятность неблагоприятного исхода у пациентов этой группы отсутствие артериальной гипертензии и трехсосудистого поражения, а также применение стентов с лекарственным покрытием.

Используя значения прогностических коэффициентов, представленных в Таблице 29, для каждого пациента из группы ЭР был рассчитан интегральный показатель, характеризующий комплексную оценку риска неблагоприятного исхода.

Таблица 29 - Прогностические коэффициенты факторов риска для пациентов, подвергающихся поэтапной стратегии реваскуляризации

Факторы риска	Уровень (класс) фактора	Число пациентов, имеющих данный уровень (класс)	Число пациентов, с неблагоприятным исходом, имеющих данный уровень (класс)	$P_{ij}$	$P_{ij}^2$
Пожилой возраст	Нет	159	21	0,132	0,017
	Да	77	15	0,195	0,038
Женский пол	Нет	154	26	0,169	0,029
	Да	82	11	0,134	0,018
Острая сердечная недостаточность (Killip)	1	208	30	0,144	0,021
	2	28	6	0,214	0,046
Мультифокальный атеросклероз	Нет	167	22	0,132	0,017
	Есть	69	14	0,203	0,041
Постинфарктный кардиосклероз	Нет	196	26	0,1353	0,018
	Есть	40	10	0,25	0,063
Артериальная гипертензия	Нет	23	1	0,043	0,002
	Есть	213	35	0,165	0,027
Сахарный диабет	Нет	187	28	0,15	0,022
	Есть	49	8	0,163	0,027
Инсульт в анамнезе	Нет	225	33	0,147	0,022
	Есть	11	3	0,273	0,074
Трехсосудистое поражение	Нет	93	9	0,097	0,009
	Есть	143	27	0,189	0,036
Тяжелый коронарный атеросклероз (SYNTAX $\geq 23$ баллов)	Нет	146	22	0,150	0,023
	Есть	90	14	0,156	0,024
Фракция выброса левого желудочка	1	13	1	0,077	0,006
	2	67	15	0,224	0,05
	3	156	20	0,128	0,016
Планирование использования стентов с лекарственным покрытием	Нет	187	34	0,182	0,033
	Есть	49	2	0,041	0,002

Фракция выброса: 1 - выражено сниженная (<40%), 2 - умеренно сниженная (40-49%), 3 - нормальная ( $\geq 50\%$ );

Для прогноза вероятности неблагоприятного исхода строилась бинарная логистическая однофакторная регрессионная модель, в которой в качестве фактора, влияющего на исход, был выбран интегральный показатель риска R. Основные результаты регрессионного анализа представлены в Таблице 30.

Таблица 30 - Основные результаты бинарной логистической регрессии для пациентов, подвергающихся поэтапной реваскуляризации

Показатель	B (коэффициент регрессии)	S.E. (стандартная ошибка)	Wald (статистика Вальда)	Sig (уровень значимости)	Exp(B)
<b>R- интегральный показатель</b>	17,496	4,643	14,197	0,000	3,967E7
<b>Константа</b>	-11,296	2,589	19,039	0,000	0,000

Чем выше значение интегрального показателя, тем выше вероятность неблагоприятного исхода.

Оценить вероятность неблагоприятного исхода для пациента, подвергающегося поэтапной стратегии реваскуляризации можно с помощью логистической модели, представленной ниже (Рисунок 6).

$$P(Y = 1 / R) = \frac{1}{1 + e^{-(-11,296 + 17,496 \cdot R)}}$$

Рисунок 6 - Логистическая модель оценки риска неблагоприятного исхода, подвергающихся поэтапной реваскуляризации

В Таблице 31 представлена классификационная матрица, построенная на основании модели (Рисунок 6.) для пациентов, подвергающихся поэтапной стратегии реваскуляризации.

Таблица 31- Классификационная матрица для пациентов, подвергающихся поэтапной стратегии реваскуляризации

Наблюдаемые		Предсказанные		
		Исход		Процент правильной классификации (%)
		Благоприятный	Неблагоприятный	
Исход	Благоприятный	200	0	100
	Неблагоприятный	35	1	2,8

Анализ результатов, представленных в Таблице 31, показал, что построенная модель на 100% правильно классифицирует пациентов с благоприятным исходом (специфичность равна 1), однако чувствительность модели является низкой 0,028, поэтому имелась необходимость проведения ROC-анализа. На Рисунке 7 представлен график ROC-кривой модели, построенной для пациентов, подвергающихся поэтапной стратегии реваскуляризации.

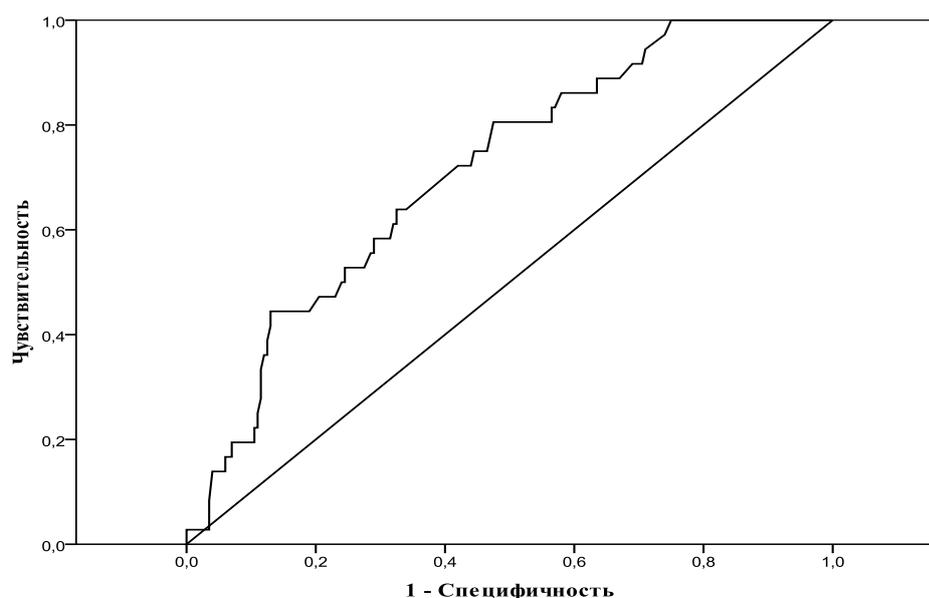


Рисунок 7 - График ROC-кривой для модели, построенной для пациентов, подвергающихся поэтапной стратегии реваскуляризации

Таблица 32 - Площадь под ROC-кривой, отображающее качество классификации в группе пациентов, подвергающихся поэтапной реваскуляризации

Площадь под кривой (AUC)	Стд. ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,712	0,043	0,000	0,628	0,795

Площадь под кривой AUC равна 0,712, что говорит о хорошем качестве классификации. Применение интегрального показателя риска позволило по данной группе факторов повысить качество классификации на 0,12 единиц.

Изменяя порог отсечения на 0,135, можно повысить чувствительность модели до 0,722, а специфичность до 0,58. С помощью предложенного подхода для вновь поступивших пациентов можно прогнозировать исход реваскуляризации в зависимости от применяемой стратегии реваскуляризации.

Эффективность работы данной модели можно проиллюстрировать на примере. Пусть имеются данные о двух пациентах (информация о наличии факторов риска, представленных в Таблице 33. Для каждого пациента по формуле (Рисунок 3) вычисляется значение интегрального показателя риска. Подставляя данное значение в формулу (Рисунок 4), определяется вероятность неблагоприятного исхода. Если данное значение меньше 0,135, то прогноз исхода для данного пациента является благоприятным, в противном случае неблагоприятным.

Таблица 33 - Информация о факторах риска виртуальных пациентов и показатели вероятности неблагоприятного исхода при реализации стратегии поэтапной реваскуляризации

<b>Факторы риска</b>	<b>Пациент №1</b>	<b>Пациент №2</b>
Пожилый возраст	0	1
Женский пол	0	1
Острая сердечная недостаточность (Killip)	1	0
Мультифокальный атеросклероз	0	1
Постинфарктный кардиосклероз	0	0
Артериальная гипертензия	1	0
Сахарный диабет	0	1
Инсульт в анамнезе	0	0
Фракция выброса левого желудочка	3	2
Трехсосудистое поражение	1	1
Тяжелый коронарный атеросклероз	0	0
Планирование использования стентов с лекарственным покрытием	1	0
Интегральный показатель оценки риска	0,491	0,565
Вероятность неблагоприятного исхода	0,062	0,196
<b>Прогноз исхода</b>	<b>Благоприятный</b>	<b>Неблагоприятный</b>

Применение этих двух моделей, позволяет рассчитывать для каждого пациента риск развития неблагоприятных исходов на протяжении 12 месяцев и дифференцированно выбирать оптимальную стратегию реваскуляризации.

В Таблице 34 представлены результаты оценки вероятности исхода реваскуляризации при использовании той или иной стратегии реваскуляризации для виртуального пациента с определенным набором клинико-демографических и ангиографических характеристик.

Таблица 34 - Оценки вероятности исхода реваскуляризации при использовании той или иной стратегии реваскуляризации

Факторы риска	Многососудистое стентирование в рамках первичного ЧКВ	Поэтапная реваскуляризация
Пожилыи возраст	0	0
Женский пол	1	1
Острая сердечная недостаточность (Killip)	0	0
Мультифокальный атеросклероз	1	1
Постинфарктный кардиосклероз	1	1
Артериальная гипертензия	1	1
Сахарный диабет	0	0
Инсульт в анамнезе	0	0
Фракция выброса левого желудочка	2	2
трехсосудистое поражение	0	0
Тяжелый коронарный атеросклероз	1	1
Планирование использования стенов с лекарственным покрытием	0	0
Интегральный показатель оценки риска	0,408	0,53
Вероятность неблагоприятного исхода	0,44	0,116
<b>Прогноз исхода</b>	<b>Неблагоприятный</b>	<b>Благоприятный</b>

Анализ результатов, представленных в Таблице 34, позволяет сделать вывод о том, что для данного пациента (женщина непожилого возраста, с признаками МФА, ПИКС и артериальной гипертензией в анамнезе, без выраженной острой сердечной недостаточности, с умеренно сниженной сократительной способностью левого желудочка и тяжелым поражением коронарного русла) целесообразнее выбрать стратегию ЭР, так как ее реализация будет сопровождаться значительно более низким риском развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий на протяжении последующих 12 месяцев.

Таким образом, разработанная модель комплексной оценки факторов риска неблагоприятного исхода после реализации той или иной стратегии реваскуляризации позволяет на основании ряда клиничко-демографических и ангиографических показателей, доступных на момент выполнения

коронарографии, прогнозировать вероятность развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий для пациента с ИМпST на протяжении последующих 12 месяцев и осуществлять дифференцированный выбор оптимальной стратегии реваскуляризации.

## **ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ ВЫПОЛНЕНИЯ ВТОРОГО ЭТАПА ЧКВ И ПРИМЕНЕНИЯ КРИТЕРИЕВ ЦЕЛЕСООБРАЗНОЙ НЕПОЛНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ**

### **5.1 Результаты реваскуляризации в общей когорте исследования в зависимости от сроков выполнения второго этапа ЧКВ**

В данном разделе будут представлены результаты реваскуляризации миокарда в общей когорте исследуемых пациентов в зависимости от сроков выполнения ЧКВ на сосудах, не связанных с зоной первичного повреждения миокарда.

В качестве одной из гипотез исследования предполагалось, что существует оптимальный период времени, в который выполнение ЧКВ на сосудах, не связанных с областью инфаркта способно улучшать лечение пациентов. Вся выборка больных была разделена на 2 группы: многососудистое стентирование, реализованное в срок  $\leq 60$  дней после индексного события и  $> 60$  дней.

На протяжении 12 месяцев наблюдения в группе пациентов у которых реваскуляризация сосудов, не связанных с зоной ИМ выполнялась на протяжении  $\leq 60$  дней после индексного события было выявлено 6 фатальных исходов, один из которых носил некардиальный характер (смерть от онкопатологии кишечника через 6 месяцев). Пять других случаев имели кардиальную причину. Первый из них произошел спустя двое суток после неуспешного ЧКВ на ИЗА от гемотампонады вследствие разрыва миокарда. Второй – от прогрессирования явлений острой сердечной недостаточности в ближайшие 3 суток после успешного вмешательства на ИЗА и не успешного не-ИЗА. Третий – спустя неделю от первичного ЧКВ от вероятного ТС или дестабилизации стеноза в сосуде, не связанном с областью инфаркта.

Четвертый случай смерти был обусловлен не успешным ЧКВ на ИЗА с развитием феномена «no-reflow» и прогрессирующим течением острой сердечной недостаточности. И, наконец, пятый случай имел место у больной, коронарография у которой осложнилась аэрозмболией правой коронарной артерии при тромботической окклюзии передней нисходящей ветви и субтотального стеноза огибающей артерии. Пациентка умерла спустя неделю при нарастающих явлениях сердечной недостаточности, несмотря на стентирование всех значимых стенозов в бассейне левой коронарной артерии (Таблица 35).

Из 9 фатальных исходов среди пациентов с запланированным ЧКВ на сосудах, не связанных с областью инфаркта, превышающим 60 дней, только один носил не кардиальный характер (смерть от острого нарушения мозгового кровообращения спустя 2 недели после индексного события). Три случая смерти из 8 кардиальных фатальных исходов были обусловлены определенным ТС, развившимися на протяжении периода госпитализации. Каждый из этих случаев послужил показанием к проведению экстренного ЧКВ на целевом сосуде. Еще одна смерть пациента через месяц после ИМ была связана с вероятным ТС или дестабилизацией стеноза в артерии, не связанной с зоной первичного повреждения миокарда. Две смерти стали следствием разрыва миокарда и гемотампонады спустя сутки после ЧКВ и были обусловлены поздним поступлением больных в клинику и большим очагом некроза. Один больной умер через сутки на фоне прогрессирующих явлений острой сердечной недостаточности после не успешного ЧКВ ИЗА. И последний фатальный исход развился внезапно у больного с критическим множественным поражением коронарного русла, который готовился на открытую реваскуляризацию миокарда после пЧКВ (Таблица 35).

Таблица 35 - Результаты реваскуляризации в общей когорте исследования в зависимости от сроков выполнения второго этапа ЧКВ

Показатели	Многососудистое стентирование в течение ≤60 дней (n=178)		Многососудистое стентирование в течение >60 дней (n=149)		P
	n	%	n	%	
Смерть от всех причин	6	3,4	9	6	0,4
Кардиальная смерть	5	2,8	8	5,4	0,4
Инфаркт миокарда	3	1,7	14	9,4	0,004
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	3	1,7	17	11,4	0,0001
Незапланированная реваскуляризация нецелевого сосуда (non-TVR)	0	0	7	4,7	0,01
Комбинированная конечная точка*	6	3,4	17	11,4	0,009
Тромбоз стента	3	1,7	10	6,7	0,04

\* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда

Таким образом, было продемонстрировано существенное влияние сроков выполнения полной реваскуляризации миокарда на исходы заболевания. Показаны статистически значимые преимущества МС, выполненного как в рамках пЧКВ, так и на протяжении ближайших 60 дней по сравнению со сроками запланированного вмешательства, превышающие 60 дней. Это реализовалось в возрастании риска ИМ (ОШ 6,0 (95% ДИ, p=0,005)), повторного вмешательства на целевом сосуда (ОШ 7,5 (95% ДИ, p=0,001)), незапланированного вмешательства на сосудах, не связанных с областью первичного повреждения миокарда (ОШ 18,8 (95% ДИ, p=0,004)), комбинированной конечной точки (ОШ 3,7 (95% ДИ, p=0,007)) и ТС (ОШ 4,2 (95% ДИ, p=0,03)).

## **5.2 Анализ результатов лечения в соответствии с критериями целесообразной неполной реваскуляризации**

В данном разделе будет представлен анализ исходов многососудистой реваскуляризации посредством ЧКВ у 190 пациентов общей когорты с ИМпСТ и МП коронарных артерий. В оставшихся 120 случаях реализовать стратегию МС в рамках пЧКВ или поэтапного подхода не удалось. Среди причин данного явления можно выделить следующие: (1) технический неуспех ЧКВ на одной из коронарных артерий; (2) отказ пациента от второго запланированного этапа ЧКВ; (3) комплекс организационных причин, не позволивших выполнить второй запланированный этап ЧКВ в течение 12 месяцев после индексного события, что в частности связано с неопределенностью оптимальных сроков выполнения второго этапа реваскуляризации на сосудах, не связанных с областью повреждения миокарда. Таким образом, из данного анализа исключались больные, ЧКВ у которых было неуспешным, или не получившие запланированного второго этапа реваскуляризации по какой-либо причине.

Пациенты были разделены на две группы: первую группу составили больные, получившие целесообразную ПР в рамках МС при пЧКВ или поэтапном подходе (n=137), во вторую группу вошли пациенты с так называемой ЦНР после МС или поэтапного ЧКВ (n=53). Среди пациентов, подвергшихся ПР, 65 (47,4%) больных получили ее при МС в рамках пЧКВ, а 72 (52,6%) за счет ЭР. В группе ЦНР стратегия одномоментного МС была реализована в 19 случаях (35,8%), тогда как у 34 пациентов (64,2%) она была выполнена при поэтапном подходе.

Во всех случаях НР признавалась целесообразной в связи с наличием соответствующих анатомических и\или функциональных критериев, используемых в литературе, но не исследованных в отношении когорты больных ИМпСТ: малый диаметр артерии (<2,5 мм), не более одного эпикардального сосуда, оставшегося без реваскуляризации, стенозы в ветвях второго порядка при малосимптомном течении заболевания, нежизнеспособный миокард или малый объем жизнеспособного миокарда в области кровоснабжения артерии.

У 14 пациентов (26,4%) ЦНР была продиктована наличием хронической окклюзии одной коронарной артерии с внутри- и/или межсистемными коллатеральными при бессимптомном течении ИБС после МС или выраженностью стенокардии напряжения не выше первого функционального класса. В 39 случаях (73,4%) НР была целесообразной в связи со стенозом >70% коронарной артерии диаметром 2-2,5мм при бессимптомном течении ИБС после МС или выраженностью стенокардии напряжения не выше первого функционального класса.

Проведенный анализ частоты неблагоприятных кардиоваскулярных событий на протяжении 12 месяцев наблюдения показал следующее. Пациенты обеих групп в целом имели удовлетворительные результаты лечения, что, повидимому, связано с выполнением ПР миокарда (группа полной реваскуляризации) или ЦНР при МС в рамках пЧКВ или при поэтапном подходе. Не было отмечено статистически значимых различий ни по одной из изучаемых конечных точек, включая фатальные исходы, ИМ и повторную незапланированную реваскуляризацию целевых сосудов (Таблица 36).

Таблица 36 - Годовые результаты лечения в общей когорте исследования в зависимости от выполнения полной или неполной целесообразной реваскуляризации

Показатели	Полная реваскуляризация (n=137)		Неполная целесообразная реваскуляризация (n=53)		P
	n	%	n	%	
Смерть от всех причин	2	1,5	0	0	0,9
Кардиальная смерть	1	0,7	0	0	0,6
Инфаркт миокарда	1	0,7	1	1,9	0,9
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	0	0	1	1,9	0,6
Незапланированная реваскуляризация нецелевого сосуда (non-TVR)	0	0	0	0	-
Комбинированная конечная точка*	3	2,2	1	1,9	0,7
Тромбоз стента	1	0,7	1	1,9	0,9

\* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда

Среди пациентов, получивших ПР, были зарегистрированы 2 случая смерти. Один из них был связан с развитием внезапной смерти спустя 2 недели после пЧКВ, которая была связана с вероятным ТС на фоне приема стандартной двойной антитромбоцитарной терапии. Второй фатальный исход носил некардиальный характер, и произошел через 6 месяцев после индексного события. Его причина была обусловлена онкопатологией кишечника. В группе ЦНР смертельных исходов не было.

В каждой из групп имели место по одному нефатальному ИМ, развившиеся через 6 месяцев после пЧКВ вследствие ТС при несанкционированной досрочной отмене пациентами двойной антитромбоцитарной терапии. У больного из группы ЦНР выполнялось экстренное ЧКВ, тогда как пациенту из группы ПР повторная

интервенция не выполнялась из-за позднего обращения за медицинской помощью и низкой комплаентностью к назначаемой терапии.

Таким образом, применение критериев ЦНР у больных ИМпСТ с МП коронарного русла показало удовлетворительные результаты лечения, что выражалось в отсутствии статистически значимых различий по встречаемости неблагоприятных кардиоваскулярных событий на протяжении 12 месяцев наблюдения в сравнении с пациентами, получившими ПР миокарда.

## ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 6.1 Обсуждение результатов применения стратегий одномоментного многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в общей когорте пациентов с ИМпСТ

Анализ тридцатидневных результатов стратегий реваскуляризации в общей группе пациентов продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий между группами по изучаемым конечным точкам. Однако отмечена некоторая тенденция к большей частоте фатального исхода, ТС, ИМ и незапланированной повторной реваскуляризации целевого и не целевого сосуда в группе поэтапного подхода к стентированию коронарных артерий (Таблица 8). На протяжении 12 мес. наблюдения отсутствие статистически значимых различий между встречаемостью неблагоприятных кардиоваскулярных событий в исследуемых группах также сохранилось, но пациенты, у которых был реализован поэтапный подход, имели более высокий риск любого из учитываемых осложнений (Таблица 9).

Результаты современных исследований и регистров не предлагают окончательных и оптимальных подходов к реваскуляризации у больных ИМпСТ и МП [22, 142, 146]. Вероятно, выбор конкретной стратегии реваскуляризации среди пациентов с ИМпСТ должен осуществляться индивидуально, с учетом множества факторов, клинических и ангиографических. Принимая во внимание сопоставимые результаты лечения пациентов, и даже более частую встречаемость неблагоприятных кардиоваскулярных событий в группе поэтапного ЧКВ в сравнении со стратегией обеспечивающей одномоментную реваскуляризацию, становится очевидным, что МС в рамках пЧКВ может быть безопасной и эффективной опцией лечения больных ИМпСТ с МП коронарного русла. По всей видимости, тенденция к более благоприятным исходам реваскуляризации методом МС обусловлена в частности неопределенностью оптимальных сроков выполнения второго этапа ЧКВ (на сосудах, не связанных с областью

инфарктирования миокарда) и ограниченной доступностью этого этапа для пациентов в условиях реальной клинической практики. Вопрос, связанный с влиянием сроков выполнения второго этапа реваскуляризации будет подробно освещен в соответствующем разделе.

Следует отметить, что, несмотря на неоднозначное место МС в рамках пЧКВ у больных без кардиогенного шока [119, 120, 143, 181, 184], в представленном исследовании эта стратегия не ассоциировалась с возрастанием риска ни одного из учитываемых неблагоприятных событий, как на протяжении 30-дневного, так и 12-месячного периода наблюдения. Реализация стратегии МС в данном исследовании, сопровождалась высокой частотой успешного ЧКВ. Оправданность выбора стратегии МС нашла подтверждение и при анализе отдаленных результатов. Так, количество фатальных исходов от всех причин составило 3,3% и 5,9% у пациентов с одномоментным и поэтапным стентированием, соответственно (Таблица 9). Структура и количество фатальных исходов от всех причин в группе МС, показанная на этапе тридцати дней к двенадцати месяцам наблюдения не изменилась, тогда как в группе поэтапного подхода она дополнилась тремя случаями.

Из трех фатальных исходов в группе МС 2 были связаны с прогрессированием острой сердечной недостаточности (в одном случае после неуспешного ЧКВ на артерии, не связанной с зоной инфаркта, в другом при воздушной эмболии правой коронарной артерии при окклюзии передней нисходящей и ветви тупого края), тогда как еще один случай смерти произошел на вторые сутки после неуспешного ЧКВ ИЗА от разрыва миокарда и гемотампонады. Развитие этих фатальных исходов, по всей вероятности, следует рассматривать, ни как осложнение примененного агрессивного подхода, а в большей степени как следствие неуспешной реваскуляризации.

Таким образом, отдаленные результаты стратегии МС не показали увеличения риска осложнений и частоты достижения конечных точек исследования по сравнению с концепцией ЭР.

Очевидно, что ряд отягчающих клинических и ангиографических факторов способен существенным образом удлинить время выполнения ЧКВ, увеличить объем вводимого рентгеноконтрастного вещества, привести к повышенному риску неблагоприятных исходов в госпитальном и отдаленном периоде. В связи с этим, стратегия одномоментного МС в рамках пЧКВ не должна являться доминирующей при лечении пациентов с ИМпСТ, однако она может быть успешно реализована у значительного числа больных, имея удовлетворительные результаты на протяжении 12 месяцев наблюдения.

## **6.2 Обсуждение результатов применения стратегий одномоментного многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в рандомизированной когорте пациентов с ИМпST**

В рамках анализа 30-дневных результатов различных стратегий реваскуляризации с использованием стентов с лекарственным покрытием второй генерации в рандомизированном исследовании также не было получено статистически значимых различий по конечным точкам между исследуемыми группами (Таблица 10). В выборке пациентов, подвергшихся поэтапному ЧКВ неблагоприятных кардиоваскулярных событий зарегистрировано не было, тогда как среди больных, которым выполнялось одномоментное МС при пЧКВ имел место один случай кардиальной смерти, связанный с большим объемом поврежденного миокарда и ятрогенным осложнением ЧКВ. Он имел место на седьмые сутки после индексного события и ЧКВ при явлениях прогрессирующей острой сердечной недостаточности у пожилой пациентки, с ятрогенным осложнением в виде воздушной эмболии правой коронарной артерии при окклюзии передней межжелудочковой и ветви тупого края.

Годовые исходы реваскуляризации в группах МС и поэтапного подхода с использованием стентов с лекарственным покрытием второй генерации также статистически значимо не различались. Следует отметить, что стратегия одномоментного МС в полученных результатах представляется в большей степени сопряженной с риском неблагоприятных исходов на протяжении 12 мес. наблюдения. Это связано с развитием ТС у трех пациентов. Однако очевидно, что наиболее значимыми факторами данного осложнения являлась не стратегия МС, а несанкционированная отмена пациентами антитромбоцитарных препаратов.

Одной из ключевых гипотез, подтвержденной результатами данного рандомизированного исследования, была идея о том, что в когорте пациентов ИМпST с МП, подвергшихся МС при пЧКВ или в рамках поэтапного подхода ( $8,6 \pm 4,2$  дней), применение стентов с зотаролимусовым покрытием второго поколения (Resolute Integrity) имеет многообещающие результаты, несмотря на

исходную тяжесть пациентов, в том числе, обусловленную высокой частотой встречаемости сахарного диабета (23%) (Таблица 2).

В соответствии с современными рекомендациями, ЧКВ при ИМпСТ должно выполняться лишь на ИЗА, за исключением случаев кардиогенного шока [142]. Эти рекомендации основаны на гипотезе, что однососудистое ЧКВ более безопасно и экономически приемлемо. Действительно, ряд исследований показывают преимущества консервативного подхода со стентированием только ИЗА, выражающиеся в снижении риска осложнений, связанных с ишемией миокарда в области кровоснабжения не ИЗА, уменьшении времени процедуры, объема рентгеноконтрастного вещества и дозы излучения [36, 70, 145].

При этом отсутствуют результаты рандомизированных исследований, которые бы могли дать окончательный ответ на вопрос о выборе стратегии реваскуляризации при ИМпСТ и МП. Также как нет доказательной базы, оценивающей результаты применения стентов с лекарственным покрытием второго поколения в данной когорте больных. Это особенно важно с учетом появления новых современных коронарных стентов с лекарственным покрытием, вероятно способных существенным образом улучшить исходы реваскуляризации.

Настоящее исследование преследовало цель дополнить наши знания об исходах ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием второго поколения при многососудистом стентировании (в рамках первичного ЧКВ и этапной реваскуляризации ( $8,6 \pm 4,2$  дней между этапами)) у больных ИМпСТ. Было показано, что МС в рамках пЧКВ у пациентов с ИМпСТ при использовании стентов второй генерации, содержащих зотаролимус ассоциируется с низкой частотой неблагоприятных кардиоваскулярных событий на протяжении 12 месяцев наблюдения. Это становится понятно при сравнении результатов с литературными данными, полученными на выборке пациентов с ИМпСТ и МП с использованием различных стентов (металлических и с лекарственным покрытием). Так риск неблагоприятных исходов в данной группе больных на протяжении 12 месяцев по результатам ряда исследований колеблется от 23,9 до 28%, частота повторного ИМ 1,6 - 8,8%, смерти 3,3-6,3%, ТС 1,8 - 4,2% [71, 73,

90, 109]. В настоящем рандомизированном исследовании при годовом наблюдении комбинированная конечная точка, ИМ, смерть и ТС регистрировались с частотой до 7,8%, 5,9%, 2% и 2,3% случаев, соответственно.

Возможным объяснением высокой результативности стратегии многососудистого ЧКВ (первичного и этапного) со стентами с лекарственным покрытием в виде зотаролимуса второго поколения являются оптимальные сроки полной реваскуляризации, а также хорошие характеристики данного устройства (доставляемость, радиальная устойчивость, толщина страт, состав полимерного покрытия и др.), позволяющие выполнить эффективное лечение при МП у больных ИМпСТ. К тому же, системный воспалительный ответ, имеющий место при данной патологии, непосредственно связан с дестабилизацией атеросклеротических бляшек не только в ИЗА, но и в других регионах коронарного русла, в связи с чем полная или субтотальная реваскуляризация может положительно влиять на исходы заболевания.

Полученные результаты подтверждают выдвинутую гипотезу о том, что МС (при пЧКВ или поэтапное) с применением второй генерации стентов с лекарственным покрытием безопасно и эффективно, что также может иметь и финансовую целесообразность по сравнению с НР за счет снижения риска осложнений и числа внеплановых ЧКВ. Кроме того, данная стратегия более удобна для пациента на фоне отсутствия необходимости в повторной госпитализации для выполнения экстренного или планового ЧКВ.

Таким образом, в когорте пациентов с ИМпСТ и МП коронарного русла, подвергшихся ревакуляризации с применением стентов с лекарственным покрытием (зотаролимус) второго поколения МС в рамках пЧКВ и ЭР (8,6±4,2 дней между этапами)) показывают сопоставимые удовлетворительные результаты и безопасность, а также демонстрируют большую эффективность при сравнении годовых результатов с литературными данными, включающими другие различные виды стентов.

Следует отметить, что стратегия одномоментного МС в представленных результатах представляется в большей степени сопряженной с риском

неблагоприятных исходов на протяжении 12 мес. наблюдения. Это связано с развитием ТС у трех пациентов. Однако очевидно, что наиболее значимыми факторами данного осложнения являлась не стратегия МС, а несанкционированная отмена пациентами антитромбоцитарных препаратов, что свидетельствует об особой важности постоянного приема пациентами препаратов двойной антитромбоцитарной терапии на протяжении периода времени, не менее одного года после пЧКВ.

### **6.3 Обсуждение результатов применения стратегий одномоментного многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в общей когорте пациентов с ИМпСТ в зависимости от тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» и ее прогностическая значимость**

Согласно 30-дневным результатам исследования, у пациентов с ИМпСТ и МП тяжесть поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX»  $\geq 23$  баллов явилась значимым фактором риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Наиболее убедительные различия с подгруппой «SYNTAX»  $\leq 22$  баллов продемонстрированы в отношении смерти от всех причин, кардиальной смерти и комбинированной конечной точки (Таблица 13). На протяжении 12 мес. наблюдения также показаны худшие результаты реваскуляризации у пациентов с тяжестью поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX»  $\geq 23$  баллов, достигшие статистически значимых различий между подгруппами пациентов как группы ЭР, так и когорты больных, определенных к МС (Таблица 14).

Основной задачей данного раздела стало определение прогностической роли шкалы «SYNTAX» для исходов реваскуляризации у пациентов с ИМпСТ при МП, в зависимости от примененных стратегий ЧКВ, что пока не нашло широкого отражения в литературе. В настоящее время не существует убедительной доказательной базы, свидетельствующей о прогностической ценности шкалы «SYNTAX» для больных ИМпСТ, подвергающихся первичному ЧКВ. Между тем, имеется необходимость использования объективных критериев, в том числе и основанных на тяжести поражения коронарного русла, которые могли бы способствовать дифференцированному выбору стратегии реваскуляризации для этой категории больных [8, 103, 164, 170, 192, 200].

В настоящем исследовании было показано, что на протяжении 30 дней и 12 месяцев наблюдения тяжесть поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX»  $\geq 23$  баллов является прогностически более неблагоприятным по развитию

большинства неблагоприятных кардиоваскулярных событий (Таблица 12, 13). В частности, на протяжении одного года, в группе МС для пациентов из подгруппы «SYNTAX»  $\geq 23$  баллов отмечалась более высокая встречаемость таких неблагоприятных исходов, как ИМ и комбинированная конечная точка в сравнении с когортой больных со значением «SYNTAX»  $\leq 22$  баллов, 11,1% против 0 и 18,5% против 3,2%, соответственно (Таблица 12). Риск развития неблагоприятных исходов в группе пациентов подгруппы «SYNTAX»  $\geq 23$  баллов, подвергшихся ЭР был еще более драматичным по сравнению с больными, имеющими меньшую тяжесть поражения коронарного русла. Частота смерти от всех причин, кардиальной смерти и комбинированной конечной точки в этих подгруппах пациентов соотносился как 11,5% против 2,7%, 10,3% против 2% и 19,5% против 8%, соответственно (Таблица 13).

Отдельно, с целью изучения прогностической значимости тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» пациенты общей исследуемой когорты были разделены на 2 группы: со значением данного параметра  $\leq 22$  и  $\geq 23$  баллов. На протяжении 12 месяцев наблюдения было показано значительное влияние данного параметра на риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий. В частности, значение «SYNTAX» на уровне 23 баллов и выше приводили к статистически значимому возрастанию частоты смерти, ИМ и ТС, равно как и комбинированной конечной точки (Таблица 15).

Таким образом, представленные данные показали, что тяжесть поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» имеет прогностическую роль у больных ИМпСТ независимо от применяемой стратегии реваскуляризации. Наиболее значимыми неблагоприятными событиями на протяжении 12 месяцев наблюдения, ассоциированными с тяжестью поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX»  $\geq 23$  баллов стали: (1) смерть от любой причины – ОШ 4,9 (95% ДИ,  $p=0,004$ ); (2) кардиальная смерть – ОШ 5,6 (95% ДИ,  $p=0,004$ ); (3) ИМ – ОШ 3,5 (95% ДИ,  $p=0,01$ ); (4) комбинированная конечная точка – ОШ 2,4 (95% ДИ,  $p=0,05$ ); (5) ТС – ОШ 5 (95% ДИ,  $p=0,007$ ).

При этом более существенное влияние данного фактора на исходы после ЧКВ отмечены в группе ЭР, что в частности выражалось в четырехкратном возрастании числа фатальных исходов от всех причин и пятикратном – случаев кардиальной смерти. Полученные результаты свидетельствуют о том, что шкала «SYNTAX» может успешно применяться не только у пациентов со стабильной ИБС, но и при ИМпСТ.

Показано, что наиболее высокий риск развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий на протяжении одного года после пЧКВ имеется у больных с «SYNTAX»  $\geq 23$  баллов, подвергающихся поэтапным ЧКВ, что, по-видимому, связано с технической сложностью стентирующей процедуры, сложностью достижения ПР, большим объемом миокарда, находящегося в условиях ишемии и риском дестабилизации коронарных стенозов. Вероятно, такие пациенты требуют рассмотрения возможности выполнения ПР в рамках одномоментного МС, ЭР в оптимальные сроки, в том числе и с применением операции коронарного шунтирования.

#### **6.4 Обсуждение результатов применения стратегий одномоментного многососудистого стентирования и поэтапной реваскуляризации в общей когорте пациентов с ИМпСТ в зависимости от наличия или отсутствия МФА**

##### **Факторы, связанные с фатальным исходом**

В течение 30 дней после ЧКВ, несмотря на отсутствие статистически значимых различий в подгруппах МС и ЭР, большинство случаев смерти как в когорте одномоментного МС так и при поэтапном подходе отмечено в подгруппах пациентов с МФА, 5% и 5,9%, соответственно, при этом в когортах больных без МФА частота данного события не превышала 2,8-4,2% (Таблица 16).

На протяжении 30 дней наблюдения, при разделении пациентов общей выборки на группы в зависимости от наличия или отсутствия МФА, последний явился фактором, приводящим к существенному возрастанию риска ИМ и комбинированной конечной точки у пациентов с ИМпСТ после ЧКВ. Кроме этого, отмечено увеличение частоты фатального исхода, повторного незапланированного вмешательства на целевых и нецелевых коронарных артериях, ТС (Таблица 18).

При дальнейшем наблюдении пациентов на протяжении 12 месяцев, статистически значимых различий между подгруппами МС и ЭР в зависимости от наличия или отсутствия МФА по частоте большинства неблагоприятных кардиоваскулярных событий получено не было. При этом поэтапный подход к реваскуляризации миокарда у больных МФА являлся наименее благоприятной опцией лечения пациентов. Это было связано с высоким риском развития у данных пациентов ИМ, частота которого на протяжении 12 месяцев наблюдения достигла 13,2% по сравнению с 4,2% в подгруппе больных без МФА. Кроме того, риск смерти, повторной незапланированной реваскуляризации целевых и нецелевых сосудов, а также встречаемость ТС в данной когорте исследования были наиболее частыми в сравнении с другими исследуемыми подгруппами пациентов (Таблица 19).

Годовые исходы реваскуляризации в группах пациентов с МФА и без такового, независимо от реализованных стратегий реваскуляризации показали неблагоприятное влияние МФА на структуру неблагоприятных кардиоваскулярных событий в сравнении с пациентами без признаков МФА. Это выражалось в статистически значимых различиях между группами по таким конечным точкам как повторный ИМ и комбинированная конечная точка. Кроме того, отмечена тенденция к более высокому риску ТС, смерти от всех причин, кардиальной смерти и незапланированного повторного вмешательства на целевых сосудах в группе больных ИМпСТ с признаками МФА (Таблица 20). Наиболее важными неблагоприятными кардиоваскулярными событиями на протяжении 12 месяцев наблюдения при МФА независимо от реализованной стратегии реваскуляризации стали ИМ – ОШ 2,9 (ДИ 95%,  $p=0,03$ ) и ТС – ОШ 2,9 (ДИ 95%,  $p=0,05$ ).

Основной гипотезой настоящего раздела исследования являлось предположение, что МФА со стенозами экстракраниальных артерий и/или артерий нижних конечностей  $\geq 30\%$  является важным фактором, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом в ближайшем и отдаленном периоде у больных ИМпСТ при МП коронарного русла. Данное предположение было подтверждено полученными результатами.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что МФА может являться фактором неблагоприятного прогноза не только в силу взаимосвязи с тяжестью поражения коронарного русла, но в основном как независимый предиктор развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у больных ИБС, что согласуется с данными литературы [7, 121, 106, 147, 208]. Возможным механизмом, посредством которого реализуется осложненное течение заболевания при МФА, может быть его ассоциация с комплексом факторов сердечно-сосудистого риска, ассоциированными заболеваниями и более агрессивным течением атеросклероза.

Ценность полученных результатов заключается в том, что они касаются, во-первых, малоизученной когорты больных ИМпСТ с МП, подвергшихся пЧКВ, во-

вторых, была показана прогностическая роль не только гемодинамически значимых стенозов периферических артерий, но и их поражения на 30-50%. Доказано, что выявление и учет стенозов  $\geq 30\%$  некоронарных сосудистых бассейнов является более эффективным, по сравнению с учетом только гемодинамически значимых поражений в отношении выделения группы пациентов высокого риска развития неблагоприятного отдаленного исхода не только среди пациентов с ОКС или планируемых на операцию коронарного шунтирования [18, 106], но и среди больных ИМпСТ с МП, подвергшихся пЧКВ.

Вероятно, пациенты с ИМпСТ требуют особого внимания к выявлению периферического атеросклероза, а также грамотного определения стратегии реваскуляризации уже на госпитальном этапе. Кроме того, МФА как предиктор неблагоприятного прогноза еще более значительно показывает свой вклад в структуру осложнений заболевания на протяжении 12 месяцев наблюдения.

Таким образом, скрининговое выявление атеросклероза экстракраниальных артерий и артерий нижних конечностей является необходимым компонентом ведения больных ИМпСТ с МП, подвергающихся пЧКВ. В случае выявления стенозов периферических артерий  $\geq 30\%$  требуется рассматривать таких пациентов, как больных с повышенным риском развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, частота которых наиболее высока при поэтапном подходе к выполнению. Возможно, это связано с его ассоциацией с комплексом факторов сердечно-сосудистого риска, ассоциированными заболеваниями и более агрессивным течением атеросклероза, а также неопределенностью оптимальных сроков выполнения второго этапа коронарной реваскуляризации, и ее недостаточной доступности в условиях реальной клинической практики.

Отдельно, в рамках исследования был проведен анализ комплекса клинικο-демографических и ангиографических факторов, связанных со смертельным исходом после реваскуляризации у пациентов с ИМпСТ и МП коронарного русла на протяжении 12 месяцев наблюдения. Из 327 пациентов, включенных в исследование, на протяжении одного года было зарегистрировано 17 фатальных исходов.

Все причины 30-дневной кардиальной летальности условно были разделены на три группы: (1) ТС с повторным или рецидивирующим ИМ (n=5); (2) прогрессирующее течение острой сердечной недостаточности, обусловленное критическим объемом поврежденного миокарда и\или поздним поступлением в клинику и\или неуспешным ЧКВ (n=5); (3) разрыв миокарда левого желудочка и гемотампонада (n=3). Лишь один случай смерти в 30-дневный период времени носил некардиальный характер и был связан с развитием острого нарушения мозгового кровообращения.

Проведенный анализ показал, что среди комплекса учитываемых клинико-демографических факторов, наиболее значимыми для развития фатального исхода после реваскуляризации у больных ИМпСТ с МП явились: (1) более старший возраст -  $66,6 \pm 8,2$  лет в сравнении с  $59,5 \pm 10,1$  лет у выживших пациентов ( $p=0,006$ ); (2) снижение ФВ ЛЖ -  $46,2 \pm 4,5\%$  против  $51,1 \pm 8,1\%$  в группе выживших ( $p=0,02$ ); (3) наличие в анамнезе ПИКС – у 35,3% пациентов в сравнении с 14,2% группы выживших больных ( $p=0,04$ ) ОШ 3,3 (95% ДИ,  $p=0,02$ ); (4) исходно выраженная острая сердечная недостаточность (Killip 2) – у 29,4% больных против 10,9% в когорте выживших пациентов ( $p=0,05$ ). Несмотря на отсутствие статистических различий, определенную важность для определения риска фатального исхода продемонстрировали и такие показатели, как женский пол и наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения.

Выполненный анализ ангиографических параметров и особенностей ЧКВ показал, что наиболее значимыми факторами развития фатального исхода после реваскуляризации у пациентов с ИМпСТ при МП являются такие как (1) неуспешное ЧКВ (финальный кровоток по целевой артерии ниже TIMI 3 и\или наличие значимых осложнений) ОШ 14,8 (95% ДИ,  $p=0,0001$ ) и (2) исходная тяжесть поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX». Следует отметить, что, несмотря на отсутствие статистических различий между показателями, такие факторы как низкая частота применения стратегии одномоментного МС в рамках пЧКВ и высокая встречаемость трехсосудистого поражения коронарного русла показали определенную важность в определении риска фатального исхода.

Согласно данным литературы основными демографическими предикторами госпитальной летальности у больных ИМ являются следующие: возраст старше 65-70 лет [80] и женский пол [182]. Это связывается с тем, что женщины, как правило, переносят ИМ в более пожилом возрасте, чем мужчины, более склонны к сахарному диабету и нередко подвергаются менее агрессивной терапии по сравнению с мужчинами. Эти данные отчасти находят свое подтверждение и в нашем исследовании. Так, умершие больные имели более старший возраст по сравнению с когортой выживших пациентов, который составил  $66,6 \pm 8,2$  лет. Была выявлена тенденция к большей доле больных женского пола среди пациентов с фатальным исходом в сравнении с выжившими больными – 47,1% против 33,2%, однако, это различие не достигло статистической значимости.

Среди клинических предикторов госпитальной летальности больных ИМ по данным литературных источников называется сахарный диабет, зачастую ассоциированный с такими значимыми прогностическими факторами, как тяжелое МП коронарного русла и нарушение липидного обмена [102]. В настоящем исследовании также получено подтверждение этому факту. Показана большая доля пациентов с сахарным диабетом в группе умерших больных, в сравнении с выжившими, 29,4% против 20%, соответственно, однако статистической значимости это различие не получило. Все пациенты, включенные в данную работу имели МП коронарного русла, однако среди пациентов с фатальным исходом доля больных с трехсосудистым поражением была более высокой, 64,7% против 55,2%, соответственно.

Большую значимость в качестве фактора, связанного с риском фатального исхода в представленном исследовании имел балл, отражающий тяжесть поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX». Группа умерших пациентов характеризовалась статистически более высоким значением этого показателя по сравнению с больными без фатального исхода,  $25,1 \pm 8,4$  против  $20,5 \pm 8,4$ , соответственно. Подобные данные ранее не находили отражения в литературе.

Другими клиническими факторами неблагоприятного исхода, нашедшими отражение в проведенном анализе, явились выраженность острой сердечной

недостаточности (Killip II) (пациенты с отеком легких и кардиогенным шоком исключались из исследования) и низкая сократительная способность левого желудочка. Доля умерших больных, имевших при поступлении в клинику признаки сердечной недостаточности (Killip II) составила 29,4% больных против 10,9% в когорте выживших пациентов ( $p=0,05$ ). Среднее значение ФВ ЛЖ у больных с фатальным исходом в настоящем исследовании было существенно более низкой в сравнении с выжившими пациентами.

В представленной работе обращает на себя внимание крайне низкий процент успешного ЧКВ в группе умерших больных – 64,7% в сравнении с 96,5% группы контроля ( $p=0,0001$ ). Данный факт можно объяснить, в том числе, и тяжестью поражения коронарного русла, выражающуюся во множественном диффузном окклюзионно-стенотическом поражении коронарного русла, зачастую сопутствуя той или иной степени кальциноза коронарных артерий, нашедшую отражение в значении балла, определенного при помощи шкалы «SYNTAX».

Таким образом, выполненный анализ клинико-демографических и ангиографических факторов, а также особенностей ЧКВ показал, что наиболее значимыми параметрами, ассоциирующимися с высоким риском фатального исхода у пациентов с ИМпST при МП после реваскуляризации являются следующие: (1) возраст -  $66,6 \pm 8,2$  лет в сравнении с  $59,5 \pm 10,1$  лет у выживших пациентов ( $p=0,006$ ); (2) снижение ФВ ЛЖ -  $46,2 \pm 4,5\%$  против  $51,1 \pm 8,1\%$  в группе выживших ( $p=0,02$ ); (3) наличие в анамнезе ПИКС – у 35,3% пациентов в сравнении с 14,2% группы выживших больных ( $p=0,04$ ); (4) исходно выраженная острая сердечная недостаточность (Killip 2) – у 29,4% больных против 10,9% в когорте выживших пациентов ( $p=0,05$ ); (5) не успешное ЧКВ (финальный кровоток по целевой артерии ниже TIMI 3 и\или наличие значимых осложнений); (6) исходная тяжесть поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX».

Не исключено, что более частая реализация стратегии одномоментного МС в когорте пациентов, имеющих факторы, увеличивающие риск фатального исхода, могла бы улучшить результаты лечения данной группы больных. Это нашло подтверждение в представленном исследовании, МС в группе умерших

больных было выполнено лишь в 17,6% случаев, тогда как среди выживших пациентов она была реализована в 28,4% ЧКВ.

## **6.5 Обсуждение результатов комплексной оценки факторов риска и дифференцированного выбора оптимальной стратегии реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла**

На сегодняшний день не существует достаточного количества исследований, связанных с определением прогностической значимости ряда оценочных шкал среди пациентов с ИМпST. Большинство таких шкал не дает информации, достаточной для выбора оптимальной стратегии реваскуляризации в этой группе больных, многие из них не учитывают анатомическую тяжесть поражения коронарного русла [96, 163, 165, 172, 202].

В настоящем исследовании для комплексной оценки факторов риска неблагоприятного исхода той или иной стратегии реваскуляризации был выделен ряд клиничко-демографических и ангиографических факторов, доступных для анализа на момент выполнения коронарографии пациенту с ИМпST и определен их удельный вес в формировании неблагоприятного прогноза. Среди них – тяжесть поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX», прогностическая значимость которой для пациентов с ИМпST была доказана в соответствующих разделах настоящей работы. Это позволило создать модель, позволяющую рассчитать вероятность развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий на протяжении последующих 12 месяцев в зависимости от выбранной стратегии реваскуляризации (МС в рамках пЧКВ или поэтапный подход). Выполнение такого расчета открывает возможность применения на практике дифференцированного выбора оптимальной стратегии реваскуляризации для конкретного пациента.

Проведение соответствующих расчетов позволило выделить комплекс клиничко-демографических и ангиографических факторов, вносящих наибольший вклад в неблагоприятный прогноз на протяжении 12 месяцев и определить их удельный вес.

К наиболее важным факторам, неблагоприятно влияющим на результаты реваскуляризации при МС в рамках пЧКВ отнесены такие как (1) ПИКС в анамнезе, (2) тяжелый коронарный атеросклероз (SYNTAX  $\geq 23$  балам), (4) пожилой возраст ( $\geq 60$  лет), (5) женский пол. Полученные данные показали, что оптимальные результаты стратегии МС могут быть получены у больных мужского пола, моложе 60 лет, без ПИКС в анамнезе и при тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX»  $\leq 22$  баллов.

Эти результаты могут получить логическое объяснение при их сопоставлении с данными литературы, где пожилой возраст, женский пол и тяжелый коронарный атеросклероз являются важными факторами, негативно влияющими на результаты лечения ИМ и реваскуляризации [24, 33, 85, 164, 192, 201]. В соответствующем разделе данной работы также было показано, что пожилой возраст, ПИКС и тяжелый коронарный атеросклероз (SYNTAX  $\geq 23$  балам) наряду с другими факторами являются значимыми предикторами фатального исхода.

Нередко сочетание таких факторов, как женский пол и пожилой возраст может быть ассоциировано с агрессивным течением коронарного атеросклероза, что выражается в высокой анатомической сложности поражения венечных артерий. Наличие ПИКС также может свидетельствовать о длительном существовании анамнеза ИБС, и в ряде случаев обуславливать снижение сократительной способности сердца и являться косвенным индикатором значительного объема нежизнеспособного миокарда в бассейне кровоснабжения целевых коронарных артерий, на которых предполагается выполнить вмешательство.

Высокая тяжесть поражения коронарного русла, как правило, предполагает технически сложное ЧКВ, в особенности, если реваскуляризация выполняется на двух и более коронарных артериях. Техническая сложность интервенции предполагает увеличение объема используемого рентгеноконтрастного вещества, количества имплантируемых стентов, увеличение длительности процедуры и возрастание риска осложнений.

Таким образом, предпочтительной когортой пациентов с ИМпСТ со стабильной гемодинамикой для реализации стратегии МС в рамках пЧКВ являются больные в возрасте до 60 лет, без ПИКС с умеренной тяжестью поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX»  $\leq 22$  баллов. При этом, дифференцированный выбор стратегии реваскуляризации необходимо осуществлять с учетом и многих других факторов риска, пользуясь соответствующим разработанным калькулятором.

В отношении поэтапной стратегии реваскуляризации при ИМпСТ в проведенном исследовании наибольшей негативной прогностической значимостью обладают такие факторы риска как (1) наличие в анамнезе инсульта, (2) ПИКС, (3) МФА, (4) трехсосудистое поражение коронарного русла и (5) применение стентов без лекарственного покрытия. Уменьшает вероятность неблагоприятного исхода у пациентов, подвергающихся поэтапным ЧКВ отсутствие артериальной гипертензии и трехсосудистого поражения, а также применение стентов с лекарственным покрытием.

В настоящей работе была показана негативная прогностическая значимость такого фактора как МФА, существенно ухудшающего прогноз у пациентов с ИМпСТ после эндоваскулярной реваскуляризации. Эти результаты коррелируют с данными литературы, где говорится о том, что МФА является не только независимым предиктором неблагоприятного исхода ЧКВ, но и индикатором тяжести коронарного атеросклероза [7, 26, 106, 147, 196, 208]. Возможно, пациенты с МФА, являясь прогностически сложной группой больных, требуют применения оптимальных стратегий ЧКВ, в основе которых лежит и такой фактор, как ПР миокарда. Достижение ПР миокарда становится более вероятным при выполнении МС в рамках пЧКВ, тогда как неопределенность оптимальных сроков для поэтапного подхода и особенности практической системы здравоохранения с недостаточной доступностью реваскуляризации в реальной клинической практике делают поэтапный подход менее оптимальным для таких пациентов.

Наличие трехсосудистого поражения коронарного русла зачастую свидетельствует о большом объеме миокарда, находящегося в зоне ишемии. По всей видимости, для таких пациентов возможность выполнения ПР миокарда также становится принципиальным вопросом, который может решить стратегия МС в рамках пЧКВ при условии умеренной тяжести коронарного атеросклероза по шкале «SYNTAX». Вероятно, одним из ключевых механизмов, посредством которых МС способно положительно влиять на прогноз у больных с трехсосудистым поражением коронарного русла, это превентивная составляющая, посредством которой предотвращается риск дестабилизации стенозов в артериях, непосредственно не связанных с зоной первичного повреждения миокарда [25, 119, 181, 184].

В настоящем исследовании применение стентов с лекарственным покрытием оказалось значимым фактором, положительно влияющим на прогноз у пациентов с ИМпСТ, подвергающихся ЭР. Эти данные согласуются с информацией, содержащейся в ряде литературных источников. Известно, что стенты с лекарственным покрытием показывают ряд преимуществ над стентами без лекарственного покрытия, снижая риск рестеноза и повторной незапланированной реваскуляризации целевых сосудов, их преимущества становятся наиболее убедительными у пациентов с сахарным диабетом, при имплантации эндопротезов в артерии небольшого калибра, бифуркационные поражения, протяженные стенозы [48, 55, 74, 155].

Таким образом, поэтапная стратегия реваскуляризации может быть оптимальной опцией лечения для больных ИМпСТ при отсутствии признаков МФА и инсультов в анамнезе, двухсосудистом поражении коронарного русла на фоне применения стентов с лекарственным покрытием. Следует учитывать и другие результаты данного исследования, показанные в предыдущих разделах. В частности, оптимальный период времени для реализации второго этапа ЧКВ в данной группе больных не должен превышать 60 дней после пЧКВ, а наибольшая доступность реваскуляризации отмечена при выполнении второго этапа ЧКВ на протяжении первичной госпитализации пациента в клинику. Необходимо

проводить анализ всего комплекса клинико-демографических и ангиографических параметров для дифференцированного выбора стратегии реваскуляризации еще на момент выполнения коронарографии и планировании пЧКВ.

Следует помнить, что удовлетворительные результаты такой стратегии реваскуляризации как поэтапный подход можно получить лишь при условии реализации второго этапа ЧКВ в период времени, не превышающий двух месяцев от ИМ. А больным, имеющим такие дополнительные факторы риска как тяжелый коронарный атеросклероз (более 23 баллов по шкале «SYNTAX») и\или МФА, второй этап ЧКВ целесообразно выполнить в течение данной госпитализации.

## **6.6 Обсуждение результатов лечения в общей когорте пациентов с ИМпСТ в зависимости от сроков выполнения ЧКВ на сосудах, не связанных с зоной первичного повреждения миокарда и критериев целесообразной неполной реваскуляризации**

В современных рекомендациях по реваскуляризации миокарда при ИМпСТ нет четких указаний на необходимый объем и сроки ЧКВ, касающихся сосудов, не связанных непосредственно с зоной инфаркта у пациентов со стабильной гемодинамикой, однако существуют указания на то, что реваскуляризация стенозов, вызывающих ишемию улучшает прогноз [22]. Вопрос о том, является ли возможным или даже необходимым МС в рамках пЧКВ до настоящего времени остается открытым [146].

До сих пор не существует достаточной доказательной базы для МС у пациентов с ИМпСТ [146]. Вместе с тем, в литературе имеются и негативные данные, касающиеся МС в рамках пЧКВ. В частности, при ИМпСТ на фоне стресса и повышения уровня катехоламинов может иметь место переоценка и недооценка значимости нецелевых стенозов коронарных артерий и неоправданное вмешательство на них [86]. Помимо этого, выполнение МС у пациентов с технически сложным поражением коронарного русла сопряжено с повышением риска осложнений и увеличением времени процедуры, дозы радиации и объема рентгенконтрастного вещества [36, 145].

В качестве одной из гипотез исследования предполагалось, что существует оптимальный период времени, в который выполнение ЧКВ на сосудах, не связанных с областью инфаркта способно улучшать лечение пациентов. Вся выборка больных была разделена на 2 группы: МС, реализованное в срок  $\leq 60$  дней после индексного события и  $> 60$  дней. В настоящем исследовании на протяжении 12 месяцев наблюдения было продемонстрировано существенное влияние сроков выполнения ПР миокарда на исходы заболевания. Показаны статистически значимые преимущества МС, выполненного как в рамках пЧКВ, так и на протяжении ближайших 60 дней по сравнению со сроками

запланированного вмешательства, превышающие 60 дней. Это реализовалось в возрастании риска ИМ, повторного вмешательства на целевом сосуде, незапланированного вмешательства на сосудах, не связанных с областью первичного повреждения миокарда, комбинированной конечной точки и ТС.

Важнейший фактор успешности лечения больного, перенесшего ИМпST при МП коронарного русла - это доступность второго этапа реваскуляризации в реальной клинической практике, выбор оптимальных сроков которой, к сожалению, ограничен не только отсутствием серьезной доказательной базы, но и организационными аспектами системы здравоохранения. Полученные данные свидетельствуют о том, что выполнение ПР в рамках МС при пЧКВ или в ближайшее время после выписки из стационара (не более 60 дней после ИМ и пЧКВ), ассоциируется с большей доступностью второго этапа реваскуляризации, в сравнении с запланированным в сроки превышающие 60 дней.

Таким образом, представленные результаты показывают преимущество лечения больных ИМпST с МП, как с использованием МС в рамках пЧКВ, так и при выполнении второго этапа реваскуляризации на протяжении 60 дней после индексного события. Данные стратегии, ассоциируясь с безопасностью и высокой доступностью полной реваскуляризации, демонстрируют существенные преимущества перед планированием второго этапа реваскуляризации в сроки, превышающие 60 дней по частоте неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Это реализовалось в возрастании риска таких неблагоприятных кардиоваскулярных событий при превышении временного интервала в 60 дней, как ИМ (ОШ 6,0 (95% ДИ,  $p=0,005$ )), повторное вмешательство на целевом сосуде (ОШ 7,5 (95% ДИ,  $p=0,001$ )), незапланированное вмешательство на сосудах, не связанных с областью первичного повреждения миокарда (ОШ 18,8 (95% ДИ,  $p=0,004$ )), комбинированная конечная точка (ОШ 3,7 (95% ДИ,  $p=0,007$ )) и ТС (ОШ 4,2 (95% ДИ,  $p=0,03$ )).

По данным литературы, неполная коронарная реваскуляризация может приводить к увеличению риска смерти, ИМ, повторной реваскуляризации и снижающей качество жизни стенокардии [60, 71, 116, 160]. В литературе не

существует единого общепринятого определения и окончательных критериев неполной реваскуляризации, дефиниции этого термина разнятся в различных исследованиях, что существенно затрудняет сопоставление полученных в них результатов [150]. В последние годы появился термин «целесообразная неполная реваскуляризация» [71, 73]. Так, по литературным данным, в число анатомических критериев ЦНР входит малый диаметр артерии ( $<2,5$ мм), не более одного эпикардального сосуда, оставшегося без реваскуляризации и стенозы в ветвях второго порядка при малосимптомном течении заболевания. Однако, исследования, в которых бы данные критерии тестировались на пациентах с ИМпСТ и МП на сегодняшний день отсутствуют.

В представленном исследовании пациенты были разделены на две группы: первую группу составили больные, получившие полную целесообразную реваскуляризацию в рамках МС при пЧКВ или поэтапном подходе ( $n=137$ ), во вторую группу вошли пациенты с так называемой ЦНР после МС или поэтапного ЧКВ ( $n=53$ ). Среди пациентов, подвергшихся ПР, 65 (47,4%) больных получили ее при МС в рамках пЧКВ, а 72 (52,6%) за счет поэтапной реваскуляризации. В группе ЦНР стратегия одномоментного МС была реализована в 19 случаях (35,8%), тогда как у 34 пациентов (64,2%) она была выполнена при поэтапном подходе. Неопределенность вида, объема и сроков реваскуляризации сосудов, не связанных непосредственно с зоной инфаркта, а также низкая доступность второго этапа реваскуляризации в реальной клинической практике делает стратегию одномоментного МС одним из вариантов решения данной проблемы. Наличие у пациентов с ИМпСТ, рассматривающихся в качестве кандидатов для МС в рамках пЧКВ или поэтапного подхода, стенозов  $\geq 70\%$  в коронарных артериях диаметром 2-2,5 мм или хронической окклюзии со сформированными коллатеральными, помимо поражения ИЗА и как минимум еще одного значимого сосуда, нередко затрудняет принятие решение об объеме реваскуляризации. В связи с этим, разработка критериев целесообразности реваскуляризации у данной когорты больных представляется весьма актуальной.

Во всех случаях НР признавалась целесообразной при наличии соответствующих анатомических и/или функциональных критериев, используемых в литературе, но не исследованных в отношении когорты больных ИМпСТ: малый диаметр артерии (<2,5 мм), не более одного эпикардального сосуда, оставшегося без реваскуляризации, стенозы в ветвях второго порядка при малосимптомном течении заболевания, нежизнеспособный миокард или малый объем жизнеспособного миокарда в области кровоснабжения артерии. Использование такого анатомического критерия в рамках настоящего исследования, как диаметр артерии 2-2,5 мм был оправдан, так как именно такой калибр сосуда зачастую является дилеммой для интервенционного кардиолога при выполнении многососудистого стентирования в рамках первичного ЧКВ или поэтапного подхода.

Полученные результаты показали перспективу применения критериев ЦНР и в группе пациентов с ИМпСТ. Годовые результаты продемонстрировали, что неполная реваскуляризация может являться опцией для пациентов со стенозами  $\geq 70\%$  небольших коронарных артерий (диаметром 2-2,5 мм) или хронической окклюзией со сформированными коллатеральными, помимо поражения ИЗА и как минимум еще одного значимого сосуда, которые подвергаются реваскуляризации в рамках МС при пЧКВ или поэтапном подходе. Невыполнение вмешательства на артериях небольшого калибра или хронических окклюзиях после реализации стратегии МС при условии бессимптомного или малосимптомного течения ИБС не сопровождалось увеличением частоты неблагоприятных кардиоваскулярных событий в сравнении с группой целесообразной ПР.

Низкая частота неблагоприятных кардиоваскулярных событий в исследуемой когорте пациентов с ИМпСТ по сравнению с данными литературы может быть объяснена рядом факторов: во-первых, дизайн исследования подразумевал исключение пациентов с тяжелой острой сердечной недостаточностью и поражением ствола левой коронарной артерии, во-вторых, все больные получили МС в рамках одной из стратегий реваскуляризации.

Таким образом, одним из основных результатов проведенного исследования стало получение данных, подтверждающих возможность эффективного применения критериев ЦНР в когорте больных ИМпСТ без выраженной острой сердечной недостаточности. Такой сценарий позволит получать удовлетворительные результаты лечения пациентов, избегая необоснованного риска, связанного с дополнительным инвазивным вмешательством.

Вопросы, касающиеся выбора стратегии ЧКВ, сроков и степени реваскуляризации миокарда при ИМпСТ на фоне множественного поражения коронарного русла на сегодняшний день не решены и обладают актуальностью, как с позиции практикующего кардиолога, так и на уровне получения новых знаний в научном поиске. Неопределенность в отношении дифференцированного подхода к реваскуляризации миокарда у больных ИМпСТ подталкивает к поиску объективных критериев, способных определить оптимальное лечение для конкретного пациента. Стратегия МС у больных ИМпСТ может быть использована как в рамках пЧКВ, так и при поэтапном подходе и представляется весьма перспективной. Критерии ЦНР могут быть эффективно реализованы и в группе пациентов с ИМпСТ, что будет способствовать оптимизации результатов лечения таких больных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты современных исследований и регистров не предлагают окончательных и оптимальных подходов к реваскуляризации у больных ИМпСТ и многососудистым поражением. С учетом полученных в настоящем исследовании результатов, становится очевидным, что МС в рамках пЧКВ может быть безопасной и эффективной опцией лечения больных ИМпСТ с МП коронарного русла. По всей видимости, тенденция к более благоприятным исходам реваскуляризации методом МС обусловлена в частности неопределенностью оптимальных сроков выполнения второго этапа ЧКВ (на сосудах, не связанных с областью инфарктирования миокарда) и ограниченной доступностью этого этапа для пациентов в условиях реальной клинической практики. Несмотря на неоднозначное место МС в рамках пЧКВ у больных без кардиогенного шока, в представленном исследовании эта стратегия не ассоциировалась с возрастанием риска ни одного из учитываемых неблагоприятных событий в ближайшем и отдаленном периоде наблюдения.

Стратегия одномоментного МС в рамках пЧКВ не должна являться доминирующей при лечении пациентов с ИМпСТ, однако она может быть успешно реализована у значительного числа больных, имея удовлетворительные результаты на протяжении 12 месяцев наблюдения. Такой вариант лечения должен применяться в рамках дифференцированного выбора стратегии реваскуляризации при использовании разработанного калькулятора, учитывающего совокупную оценку вероятности неблагоприятного исхода с учетом комплекса клинико-демографических и ангиографических показателей.

Одной из ключевых гипотез, подтвержденной результатами проведенного рандомизированного исследования, была идея о том, что в когорте пациентов с ИМпСТ и МП, подвергшихся МС при пЧКВ или в рамках поэтапного подхода ( $8,6 \pm 4,2$  дней), применение стентов с зотаролимусовым покрытием второго поколения имеет многообещающие результаты, несмотря на исходную тяжесть

пациентов, в том числе, обусловленную высокой частотой встречаемости сахарного диабета.

Возможным объяснением высокой результативности стратегии многососудистого ЧКВ (первичного и поэтапного) со стентами с лекарственным покрытием в виде зотаролимуса второго поколения являются оптимальные сроки полной реваскуляризации, а также хорошие характеристики данного устройства, позволяющие выполнить эффективное лечение при МП у больных ИМпСТ.

Полученные результаты подтверждают выдвинутую гипотезу о том, что МС (при пЧКВ или поэтапное) с применением второй генерации стентов с лекарственным покрытием безопасно и эффективно, что также может иметь и финансовую целесообразность по сравнению с неполной реваскуляризацией за счет снижения риска осложнений и числа внеплановых ЧКВ. Кроме того, данная стратегия более удобна для пациента на фоне отсутствия необходимости в повторной госпитализации для выполнения экстренного или планового ЧКВ.

Следует отметить, что стратегия одномоментного МС в представленных результатах является более угрожаемой по риску ТС при несанкционированной отмене пациентами антитромбоцитарных препаратов, что свидетельствует об особой важности постоянного приема больными двойной антитромбоцитарной терапии на протяжении периода времени, не менее одного года после пЧКВ.

Другой важной задачей данного исследования стало определение прогностической роли шкалы «SYNTAX» для исходов реваскуляризации у пациентов с ИМпСТ при МП, в зависимости от примененных стратегий ЧКВ, что пока не нашло отражения в литературе. Между тем, имеется необходимость использования объективных критериев, в том числе и основанных на тяжести поражения коронарного русла, которые могли бы способствовать дифференцированному выбору стратегии реваскуляризации для этой категории больных.

Представленные данные доказали, что тяжесть поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» имеет прогностическую роль у больных ИМпСТ независимо от применяемой стратегии реваскуляризации. При этом более

существенное влияние данного фактора на исходы после ЧКВ отмечены в группе ЭР, что в частности выражалось в четырехкратном возрастании числа фатальных исходов от всех причин и пятикратном – случаев кардиальной смерти.

Было показано, что наиболее высокий риск развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий на протяжении одного года после первичного ЧКВ имеется у больных с «SYNTAX»  $\geq 23$  баллов, подвергающихся поэтапным ЧКВ, что, по-видимому, связано с технической сложностью стентирующей процедуры, невозможностью достижения ПР, большим объемом миокарда, находящегося в условиях ишемии и риском дестабилизации коронарных стенозов. Вероятно, такие пациенты требуют рассмотрения возможности выполнения полной реваскуляризации в рамках одномоментного МС или ЭР в оптимальные сроки, в том числе и с применением операции коронарного шунтирования.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что другим важнейшим фактором риска, влияющим на исходы реваскуляризации у больных ИМпСТ является МФА. Это происходит не только в силу его взаимосвязи с тяжестью поражения коронарного русла, но и вследствие его независимой роли в развитии неблагоприятных кардиоваскулярных событий у больных. Возможным механизмом, посредством которого реализуется осложненное течение заболевания при МФА, может быть его ассоциация с комплексом факторов сердечно-сосудистого риска, ассоциированными заболеваниями и более агрессивным течением атеросклероза.

В проведенном исследовании было доказано, что выявление и учет стенозов  $\geq 30\%$  некоронарных сосудистых бассейнов является более эффективным, по сравнению с учетом только гемодинамически значимых поражений в отношении выделения группы пациентов высокого риска. Вероятно, пациенты с ИМпСТ требуют особого внимания к выявлению периферического атеросклероза, а также грамотного определения стратегии реваскуляризации уже на госпитальном этапе.

Немаловажным результатом проведенного исследования стал анализ клиничко-демографических и ангиографических факторов, а также особенностей ЧКВ, связанных с развитием фатального исхода. Он показал, что наиболее

значимыми параметрами, ассоциирующимися с высоким риском смерти у пациентов с ИМпСТ при многососудистом поражении после реваскуляризации являются: пожилой возраст, снижение ФВ ЛЖ, ПИКС, острая сердечная недостаточность (Killip 2), неуспешное ЧКВ, исходная тяжесть поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX».

Не исключено, что более частая реализация стратегии одномоментного МС в когорте пациентов, имеющих факторы, увеличивающие риск фатального исхода может улучшить результаты лечения данной группы больных. Это нашло подтверждение в представленном исследовании, многососудистое стентирование в группе умерших больных было выполнено лишь в 17,6% случаев, тогда как среди выживших пациентов она была реализована в 28,4% ЧКВ.

В современных рекомендациях по реваскуляризации миокарда при ИМпСТ нет четких указаний на необходимый объем и сроки ЧКВ, касающихся сосудов, не связанных непосредственно с зоной инфаркта у пациентов со стабильной гемодинамикой. В качестве одной из гипотез данного исследования предполагалось, что существует оптимальный период времени, в который выполнение ЧКВ на сосудах, не связанных с областью инфаркта способно улучшать результаты лечения пациентов.

Представленные результаты показали преимущество лечения больных ИМпСТ с МП, как с использованием МС в рамках пЧКВ, так и при выполнении второго ЭР на протяжении 60 дней после индексного события. Данные стратегии, ассоциируясь с безопасностью и высокой доступностью полной реваскуляризации, демонстрируют существенные преимущества перед планированием второго этапа реваскуляризации в сроки, превышающие 60 дней по частоте неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Неполная коронарная реваскуляризация может приводить к увеличению риска смерти, ИМ, повторной реваскуляризации и снижающей качество жизни стенокардии. В литературе не существует критериев ЦНР, адаптированных для когорты пациентов с ИМпСТ. Полученные результаты показали перспективу применения критериев ЦНР и в группе пациентов с ИМпСТ. Результаты

исследования продемонстрировали, что неполная реваскуляризация может являться опцией для пациентов со стенозами  $\geq 70\%$  небольших коронарных артерий (диаметром 2-2,5 мм) или хронической окклюзией со сформированными коллатеральными, помимо поражения ИЗА и как минимум еще одного значимого сосуда, которые подвергаются реваскуляризации в рамках МС при пЧКВ или поэтапном подходе. Невыполнение вмешательства на артериях небольшого калибра или хронических окклюзиях после реализации стратегии многососудистого стентирования при условии бессимптомного или малосимптомного течения ИБС не сопровождалось увеличением частоты неблагоприятных кардиоваскулярных событий в сравнении с группой целесообразной ПР. Одним из ключевых разделов представленного исследования стал субанализ, в котором на основании комплексной оценки клинико-демографических и ангиографических параметров, которыми располагает интервенционный кардиолог на момент выполнения коронарографии пациенту с ИМпСТ, был рассчитан удельный вес каждого фактора в формировании неблагоприятного прогноза при реализации той или иной стратегии реваскуляризации. Результатом проведенного исследования стала разработка специального калькулятора, при помощи которого становится возможным осуществлять дифференцированный выбор оптимальной стратегии реваскуляризации для конкретного пациента с ИМпСТ на этапе, предшествующим пЧКВ. Таким образом, в представленном диссертационном исследовании были разработаны оптимальные стратегии реваскуляризации для больных ИМпСТ при МП коронарного русла, учитывающие комплекс факторов: объем реваскуляризации при пЧКВ, сроки выполнения второго этапа вмешательства, применение стентов с лекарственным покрытием второй генерации, критерии ЦНР, прогностическую роль тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» и МФА.

Итоговым результатом проведенной работы стала разработка калькулятора, позволяющего рассчитывать вероятность неблагоприятного исхода на протяжении 12 месяцев при реализации стратегии одномоментного МС в рамках пЧКВ или

при поэтапном подходе. Данный научный продукт позволяет осуществлять дифференцированный выбор оптимальной стратегии реваскуляризации для пациентов с ИМ, учитывая совокупность клинико-демографических и ангиографических факторов, что будет способствовать улучшению результатов реваскуляризации у данной категории пациентов.

**Список сокращений**

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЗА – инфаркт-зависимая артерия

ИМ – инфаркт миокарда

ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

КИН – контрастиндуцированная нефропатия

КШ – коронарное шунтирование

МП – многососудистое поражение

МС – многососудистое стентирование

МФА – мультифокальный атеросклероз

НР – неполная реваскуляризация

Не-ИЗА – не инфаркт-зависимая артерия

ОА – огибающая артерия

ОШ – отношение шансов

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПКА – правая коронарная артерия

ПНА – передняя нисходящая артерия

пЧКВ – первичное чрескожное коронарное вмешательство

ПР – полная реваскуляризация

ТЛТ – тромболитическая терапия

ТС – тромбоз стента

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ЦНР – целесообразная неполная реваскуляризация

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭР – поэтапная реваскуляризация

DES – стенты с лекарственным покрытием

MACE – major adverse cardiac events (значимые неблагоприятные кардиоваскулярные события)

TLR - target lesion revascularization (реваскуляризация целевого стеноза)

TVR – target vessel revascularization (реваскуляризация целевого сосуда)

Non-TVR – non target vessel revascularization (реваскуляризация нецелевого сосуда)

## ВЫВОДЫ

1. Многососудистое стентирование в рамках первичного чрескожного коронарного вмешательства у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST является безопасной и эффективной опцией лечения, не приводящей к возрастанию риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий в сравнении с поэтапным подходом к реваскуляризации.
2. Применение стентов с лекарственным покрытием второй генерации, содержащих зотаролимус при многососудистом стентировании в рамках первичного чрескожного коронарного вмешательства или поэтапного подхода ( $8,6 \pm 4,2$  дней между этапами) у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST показывает сопоставимые удовлетворительные результаты реваскуляризации на протяжении 12 месяцев наблюдения.
3. Тяжесть поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX»  $\geq 23$  баллов имеет прогностическое значение в когорте пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при многососудистом поражении, независимо от применяемой стратегии реваскуляризации, приводя к возрастанию риска неблагоприятных исходов: смерти от всех причин (ОШ 4,9 (95% ДИ,  $p=0,004$ )), коронарной смерти (ОШ 5,6 (95% ДИ,  $p=0,004$ )), инфаркта миокарда (ОШ 3,5 (95% ДИ,  $p=0,01$ )), комбинированной конечной точки (ОШ 2,4 (95% ДИ,  $p=0,05$ )) и тромбоза стента (ОШ 5 (95% ДИ,  $p=0,007$ )), и оказывая наибольшее негативное влияние на исходы лечения в группе поэтапного подхода.
4. Мультифокальный атеросклероз является важным фактором, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при многососудистом поражении, увеличивая риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий независимо от применяемой стратегии реваскуляризации: инфаркта миокарда (ОШ 2,9 (95% ДИ,  $p=0,03$ )), комбинированной конечной точки (ОШ 2,5 (95% ДИ,  $p=0,01$ )), тромбоза стента (ОШ 2,9 (95% ДИ,  $p=0,05$ )), особо неблагоприятно

влияя на прогноз среди пациентов, подвергающихся поэтапным чрескожным коронарным вмешательствам.

5. Комплексная оценка клинико-демографических и ангиографических факторов у пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении перед первичным чрескожным коронарным вмешательством с помощью разработанного калькулятора позволяет осуществлять дифференцированный выбор оптимальной стратегии реваскуляризации. Наибольшее значение прогностического коэффициента ( $p_{ij}^2$ ), отражающего риск неблагоприятного исхода при реализации стратегии многососудистого стентирования в рамках первичного чрескожного коронарного вмешательства имеют такие факторы как постинфарктный кардиосклероз ( $p_{ij}^2=0,09$ ), тяжелый коронарный атеросклероз («SYNTAX»  $\geq 23$  баллов) ( $p_{ij}^2=0,03$ ), пожилой возраст ( $p_{ij}^2=0,04$ ), женский пол ( $p_{ij}^2=0,02$ ). При поэтапном подходе – инсульт в анамнезе ( $p_{ij}^2=0,07$ ), постинфарктный кардиосклероз ( $p_{ij}^2=0,06$ ), мультифокальный атеросклероз ( $p_{ij}^2=0,04$ ), трехсосудистое поражение коронарного русла ( $p_{ij}^2=0,04$ ).
6. Период времени  $\leq 60$  дней от инфаркта миокарда является оптимальным сроком для реализации второго этапа чрескожной коронарной реваскуляризации у пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST при многососудистом поражении, привышение этого срока приводит к возрастанию риска инфаркта миокарда (ОШ 6,0 (95% ДИ,  $p=0,005$ )), повторного вмешательства на целевом сосуде (ОШ 7,5 (95% ДИ,  $p=0,001$ )), незапланированного вмешательства на сосудах, не связанных с областью первичного повреждения миокарда (ОШ 18,8 (95% ДИ,  $p=0,004$ )), комбинированной конечной точки (ОШ 3,7 (95% ДИ,  $p=0,007$ )) и тромбоза стента (ОШ 4,2 (95% ДИ,  $p=0,03$ )).

7. Применение комплекса критериев целесообразной неполной чрескожной реваскуляризации ((1) малый диаметр артерии (<2,5 мм); (2) не более одного эпикардального сосуда, оставшегося без реваскуляризации; (3) стенозы в ветвях второго порядка при малосимптомном течении заболевания; (4) нежизнеспособный миокард или малый объем жизнеспособного миокарда в области кровоснабжения артерии) у пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST, которые подвергаются многососудистому стентированию при первичном вмешательстве или поэтапному подходу позволяет получать удовлетворительные результаты, аналогичные стратегии целесообразной полной реваскуляризации.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для получения оптимальных результатов лечения пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла следует выполнять многососудистое стентирование в рамках первичного чрескожного коронарного вмешательства или поэтапного подхода ( $8,6 \pm 4,2$  дней между этапами) с использованием стентов с лекарственным покрытием второй генерации.
2. При реализации поэтапного подхода в когорте пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла необходимо придерживаться оптимального временного интервала ( $\leq 60$  дней между этапами).
3. Следует производить оценку тяжести поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» ( $\geq 23$  баллов) и скрининговое выявление мультифокального атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST при многососудистом поражении, что позволит обнаружить больных с высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, нуждающихся в стратегиях реваскуляризации, ассоциированных с удовлетворительными и оптимальными результатами.
4. Перед выполнением первичного чрескожного коронарного вмешательства целесообразно производить комплексную оценку клинико-демографических и ангиографических факторов риска пациентов для дифференцированного выбора оптимальной стратегии реваскуляризации при помощи специального калькулятора.
5. Для получения результатов, сопоставимых со стратегией полной реваскуляризации следует использовать критерии целесообразной неполной реваскуляризации ((1) малый диаметр артерии ( $< 2,5$  мм); (2) не более одного эпикардального сосуда, оставшегося без реваскуляризации; (3) стенозы в ветвях второго порядка при малосимптомном течении

заболевания; (4) нежизнеспособный миокард или малый объем жизнеспособного миокарда в области кровоснабжения артерии).

## Клинические примеры

### *Пример №1*

Пациентка К. 74 лет была доставлена бригадой скорой медицинской помощи в Кузбасский кардиоцентр 26.03.2012г. с клиникой ОКС с давностью развития ангинозного статуса 4 часа. У больной имелось множество кардиоваскулярных факторов риска в виде сахарного диабета второго типа (тяжелое течение, осложненного макроангиопатией), артериальной гипертензии третьей степени, риск 4, церебрального атеросклероза с хронической ишемией головного мозга 2-3 степени.

По данным ЭКГ имели место признаки субэпикардального повреждения миокарда передней распространенной локализации в виде элевации сегмента ST в отведениях V1-V5 >2 мм. Был установлен диагноз: ИМпST, передний распространенный. Killip 1.

На догоспитальном этапе пациентка получила анальгезию посредством наркотического анальгетика, нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты 250 мг и клопидогреля 300 мг, а также нефракционированный гепарин внутривенно в количестве 10 тыс. международных единиц. Кроме этого, сублингвально применялся нитроглицерин.

На момент осмотра больной кардиологом, артериальное давление было на уровне 110/65 мм. рт. ст., частота сердечных сокращений 88 в минуту. Влажные хрипы в легких отсутствовали. После установления диагноза, пациентка из приемного отделения была транспортирована в катетеризационную лабораторию, где ей незамедлительно выполнена коронарография трансфеморальным доступом. По данным ангиографии имело место множественное поражение коронарного русла, выражающееся субтотальными поражениями проксимального и дистального сегмента правой коронарной артерии (Рисунок 8) и тромботической окклюзии проксимального сегмента передней нисходящей артерии с антеградным

кровотоком ТІМІ 0, субтотальном бифуркационном стенозе огибающей артерии (Рисунок 9).

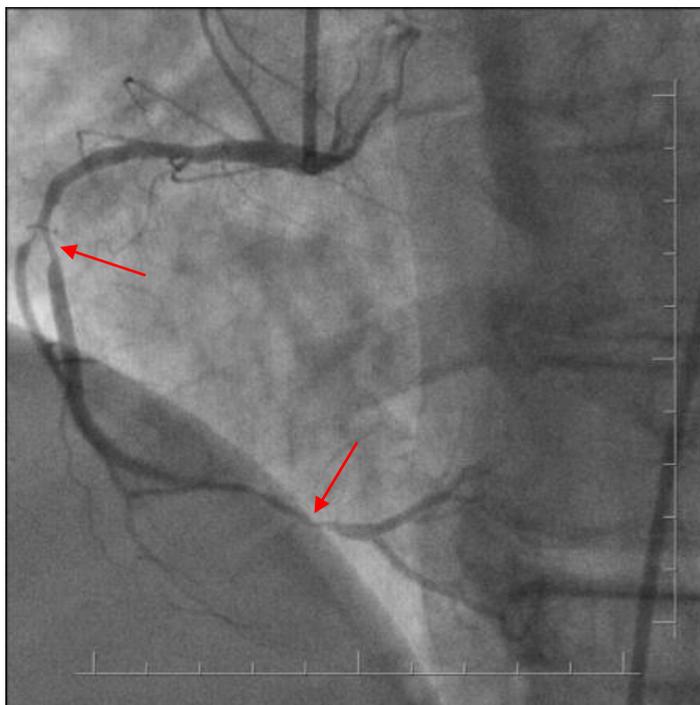


Рисунок 8 - Стенозы проксимального и дистального сегментов правой коронарной артерии (обозначены стрелками)

Тяжесть поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» составила 27,5 баллов, что соответствует тяжелой степени поражения венечных артерий. Пациентка была включена в рандомизированное исследование, изучающее результаты применения стентов с лекарственным покрытием второй генерации в рамках МС при пЧКВ и поэтапном подходе с интервалом времени между ЧКВ, не превышающими госпитальный период. После получения согласия на участие в исследовании, больная была рандомизирована в группу МС при пЧКВ.

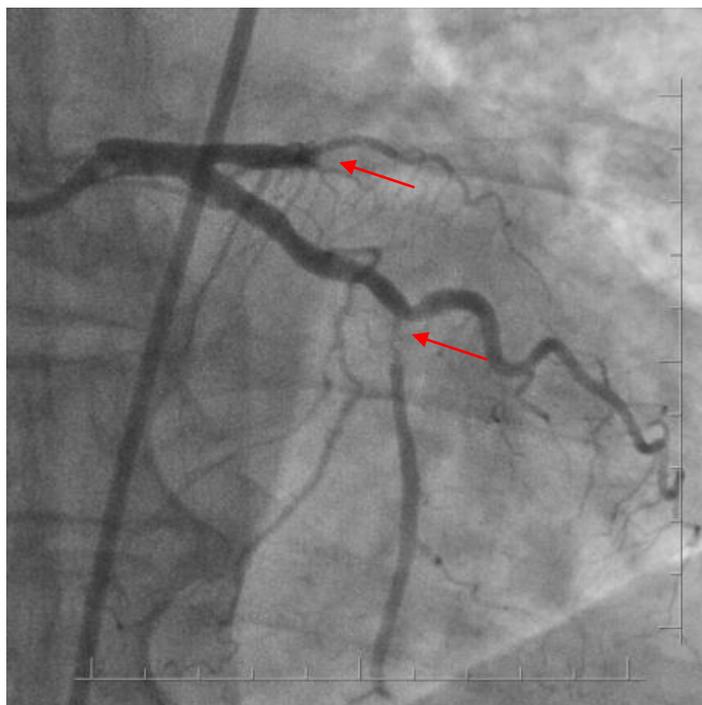


Рисунок 9 - Тромботическая окклюзия проксимального сегмента передней нисходящей артерии и бифуркационный стеноз огибающей артерии (обозначены стрелками)

В качестве антитромботического медикаментозного сопровождения ЧКВ выбран прямой ингибитор тромбина бивалирудин, был введен болюс препарата и начата его инфузия. Первым этапом ЧКВ стало восстановление антеградного кровотока по передней нисходящей артерии, для чего через тромботическую окклюзию в дистальный сегмент артерии был установлен коронарный проводник. По нему заведен катетер для тромбоаспирации, с помощью которого из артерии удалено большое количество красного тромба. Кровоток по ИЗА восстановился до второй градации по шкале TIMI. В область стеноза был имплантирован стент с лекарственным покрытием (зотаролимус) длиной 18 мм и диаметром 3,5 мм давлением 14 атмосфер (Рисунок 10).

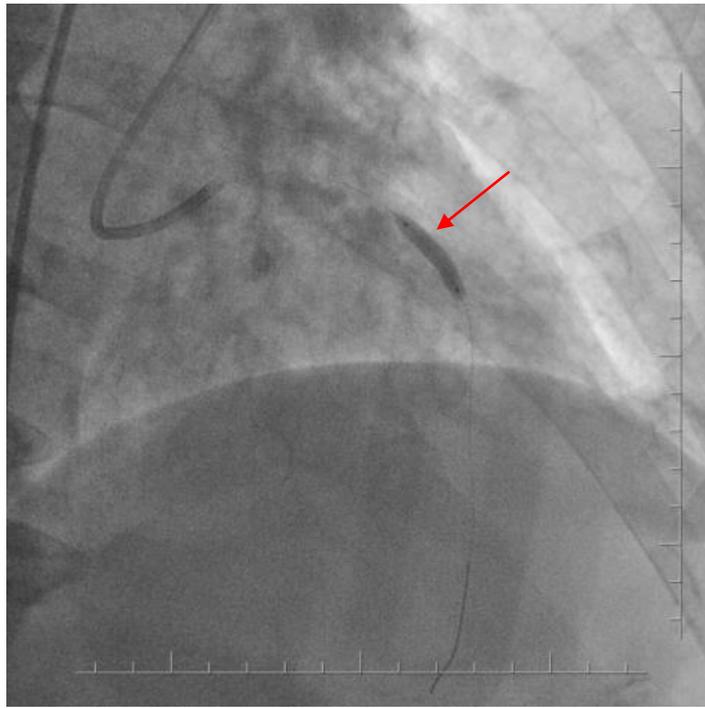


Рисунок 10 - Имплантация стента в проксимальный сегмент передней нисходящей артерии

При ангиографическом контроле отмечен дефект наполнения сосуда по проксимальной кромке стента, который мог быть обусловлен как дислокацией тромботических масс, так и диссекцией коронарной артерии, в связи с чем был имплантирован второй аналогичный стент. После установки второго стента в ИЗА были выявлены признаки дистальной эмболизации микроциркуляторного русла, проявляющиеся снижением степени антеградного кровотока до TIMI 0-1 (так называемый феномен no-reflow) (Рисунок 11). С целью купирования данного состояния интракоронарно введен нитроглицерин в дозе 200 мкг, и 40 мл гепаринизированного физиологического раствора. Удалось стабилизировать кровотоки в ИЗА на уровне TIMI 2, таким образом, сохранялось его замедление.

Следующим этапом предпринято вмешательство на субтотальном бифуркационном стенозе огибающей артерии. Для этого в дистальные отделы огибающей артерии и ветви тупого края установлены 2 коронарных проводника.

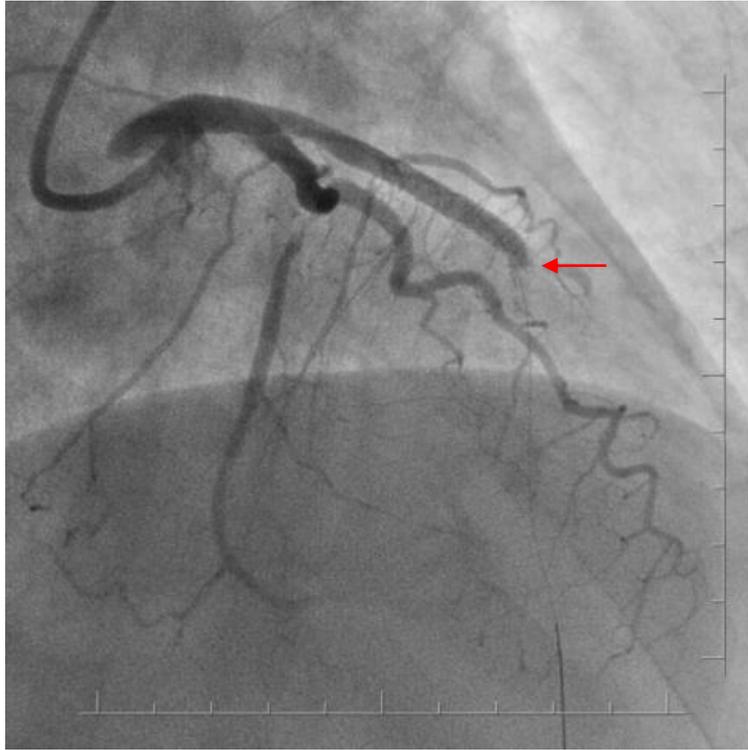


Рисунок 11 - Замедление кровотока по передней нисходящей артерии после имплантации второго стента (обозначено стрелкой)

Была выполнена преддилатация стеноза баллонным катетером длиной 20 мм и диаметром 2,5 мм давлением 10 атмосфер, после чего в область стеноза имплантирован стент с лекарственным покрытием (зотаролимус) длиной 18 мм и диаметром 3,5 мм давлением 18 атмосфер (Рисунок 12). Для получения оптимального результата стентирования бифуркационного поражения была использована одна из специальных техник («provisional-T»): коронарный проводник из ветви тупого края был извлечен и проведен вновь через ячейку имплантированного стента, выполнена крисинг-дилатация бифуркации путем одновременного раздувания двух баллонных катетеров (3,5 – 18 мм, 14 атмосфер и 2,5 – 20 мм 14 атмосфер). При ангиографии отмечен удовлетворительный ангиографический результат (Рисунок 13).

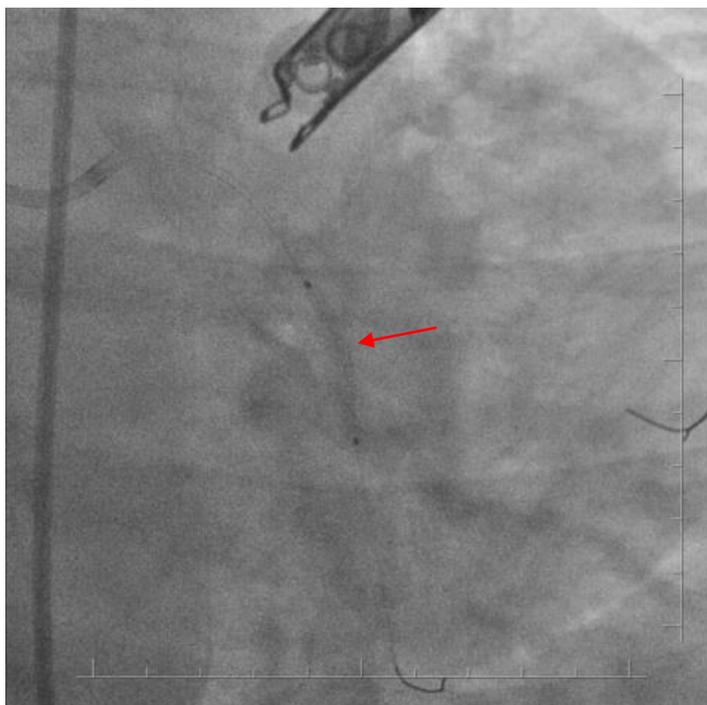


Рисунок 12 - Имплантация стента в огибающую артерию  
(обозначено стрелкой)

Далее было проведено вмешательство на правой коронарной артерии с преддилатацией проксимального и дистального стеноза баллонным катетером диаметром 2,5 мм и длиной 20 мм давлением 12 атмосфер. В пораженные сегменты были имплантированы коронарные стенты с лекарственным покрытием (зотаролимус) длиной 18 мм и диаметром 2,5 мм давлением 16 атмосфер в дистальный отдел и длиной 38 мм и диаметром 3 мм давлением 14 атмосфер в проксимальный и средний отдел. Был получен удовлетворительный результат с сохранением нормального коронарного кровотока по артерии (Рисунок 14).

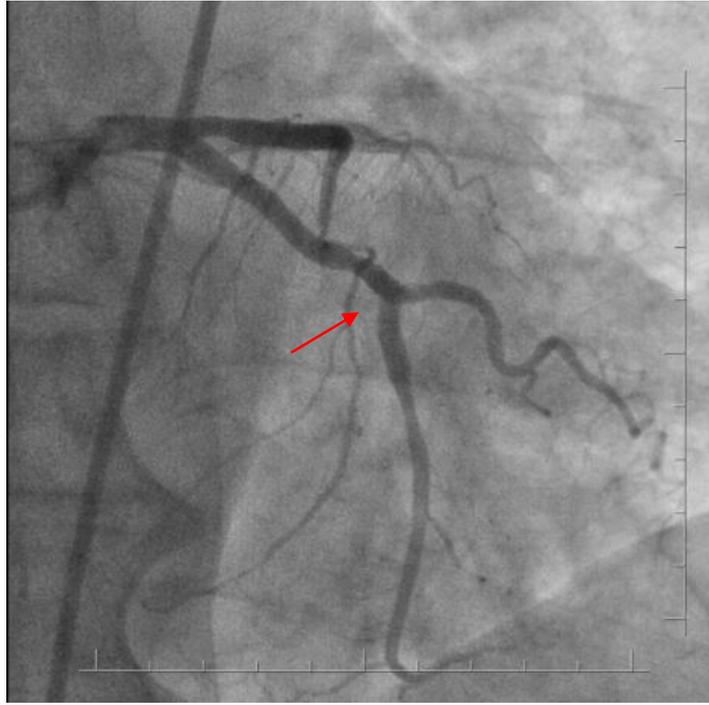


Рисунок 13 - Финальный ангиографический результат после стентирования огибающей артерии (обозначено стрелкой)

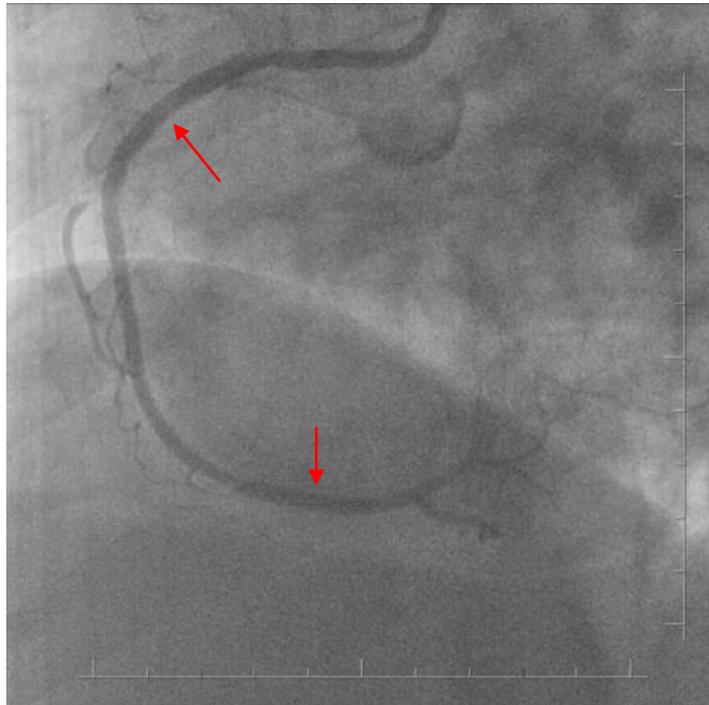


Рисунок 14 - Правая коронарная артерия после имплантации стентов в проксимальный и дистальный сегменты (обозначено стрелками)

На этом ЧКВ было завершено, временной интервал от момента поступления в клинику до восстановления антеградного кровотока по ИЗА составил 40 минут, длительность всей процедуры 60 минут, было израсходовано рентгеноконтрастного вещества 400 мл. Было имплантировано 5 стентов с лекарственным покрытием и достигнута полная реваскуляризация при тяжелом трехсосудистом поражении. Пациентка в отсутствии ангинозных болей и на фоне стабильной гемодинамики переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии для дальнейшего лечения и мониторингового наблюдения.

На протяжении последующего наблюдения в отделении реанимации состояние больной оставалось стабильным. Спустя 4 часа после ЧКВ из правой бедренной артерии был удален интродьюсер, выполнен гемостаз мануальной компрессией области пункции и наложена давящая повязка. Через сутки пациентка была переведена в инфарктное отделение клиники в удовлетворительном состоянии, где продолжила лечение. По результатам ЭхоКГ ФВ ЛЖ составила 38%, конечный диастолический размер левого желудочка 5,7 см, имелась гипокинезия передней стенки левого желудочка.

На четырнадцатые сутки больная была выписана из клиники на амбулаторный этап лечения с рекомендациями продолжить двойную антитромбоцитарную терапию на срок не менее 12 месяцев, а также были назначены препараты из групп статинов, бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и пероральный сахароснижающий препарат.

В течение дальнейшего наблюдения больной на протяжении 12 месяцев, ее состояние оставалось удовлетворительным. Клиника стенокардии напряжения не прослеживалась, имело место хроническая сердечная недостаточность на уровне 2-3 функционального класса по классификации NYHA. Течение сахарного диабета и артериальной гипертензии адекватно контролировалось медикаментозно. Спустя 1 год после ИМ пациентке выполнена коронарография, по результатам которой окклюзионно-стенотических изменений венечных артерий не выявлено, признаки рестеноза в стентах отсутствовали (Рисунок 15).

По данным ЭхоКГ ФВ ЛЖ составила 45%, сохранялся гипокинез передней стенки левого желудочка.

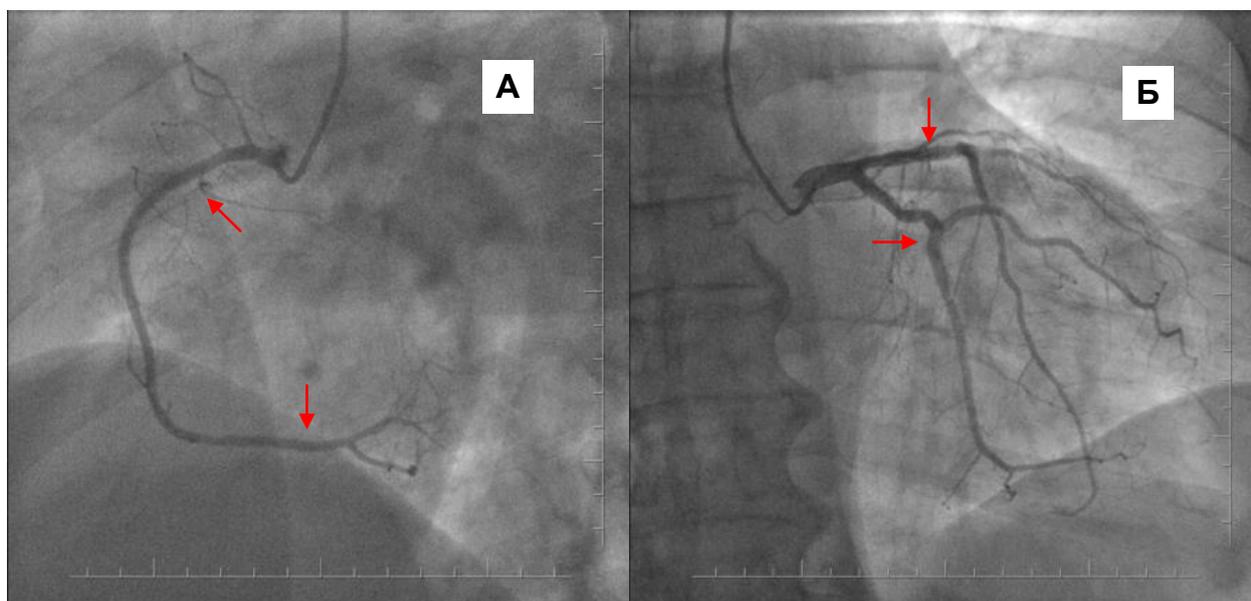


Рисунок 15 - Данные контрольной коронарографии через 12 месяцев, не выявившие рестенозов в стентах правой коронарной артерии (А) и левой коронарной артерии (Б) (обозначено стрелками)

Таким образом, при помощи МС в рамках пЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием второй генерации, несмотря на ряд технических сложностей и особенностей удалось выполнить полную реваскуляризацию миокарда при тяжелом трехсосудистом поражении коронарного русла у пожилой больной с множеством факторов риска, включающих сахарный диабет. Тем самым была восстановлена функция жизнеспособного миокарда в области кровоснабжения ИЗА и предотвращен риск дестабилизации ряда стенозов в системах огибающей и правой коронарной артерий. Кроме этого, посредством выполненной реваскуляризации и оптимальной медикаментозной терапии достигнуто удовлетворительное качество жизни пациентки.

*Пример №2*

Пациентка С. 59 лет была доставлена бригадой скорой медицинской помощи в Кузбасский кардиоцентр 01.02.2010г. с клиникой острого коронарного синдрома с давностью развития ангинозного статуса 3 часа. У больной присутствовало множество факторов риска, в том числе артериальная гипертензия третьей степени, риск 4, сахарный диабет и МФА со стенотическим поражением сонных артерий до 50%.

По данным ЭКГ имели место признаки субэпикардального повреждения миокарда задней локализации в виде элевации сегмента ST в отведениях II, III, AVF >2 мм. Был установлен диагноз: ИМпСТ, задний. Killip 1.

На догоспитальном этапе пациентка получила анальгезию посредством наркотического анальгетика, нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты 375 мг и клопидогреля 300 мг, а также нефракционированный гепарин внутривенно в количестве 5 тыс. международных единиц. Кроме этого, сублингвально применялся нитроминт.

На момент осмотра больной кардиологом, артериальное давление составило 150\85 мм. рт. ст., частота сердечных сокращений 92 в минуту. Влажные хрипы в легких отсутствовали. После установления диагноза, пациентка из приемного отделения была транспортирована в катетеризационную лабораторию, где ей проведена коронарография. По данным ангиографии имело место множественное поражение коронарного русла, включающее 70% стеноз проксимального сегмента и тромботическую окклюзию дистального отдела правой коронарной артерии с антеградным кровотоком TIMI 0 и 90% стеноз огибающей артерии (Рисунок 16). Тяжесть поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX» составила 26 баллов, что соответствовало тяжелой степени стенозирования венечных артерий.

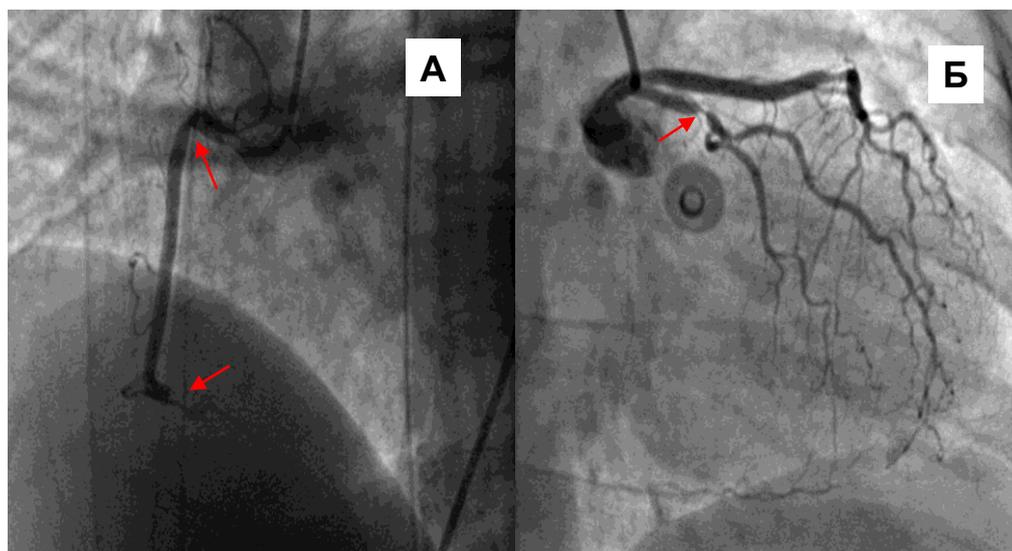


Рисунок 16 - Стеноз проксимального сегмента правой коронарной артерии и ее тромботическая окклюзия в дистальном отделе (А). Стеноз проксимального сегмента огибающей артерии (Б) (показано стрелками)

В качестве антитромботического медикаментозного сопровождения ЧКВ выбран нефракционированный гепарин, доза которого подбиралась до достижения активированного времени свертывания более 300 секунд. В данном случае было принято решение реализовать общепринятый подход к реваскуляризации - первым этапом провести ЧКВ на ИЗА, вторым – стентирование огибающей артерии в плановом порядке в следующую госпитализацию.

Через тромботическую окклюзию в дистальный сегмент артерии был установлен коронарный проводник. По нему заведен катетер для тромбoаспирации, с помощью которого из артерии удалены тромботические массы. Кровоток по ИЗА восстановился до третьей градации по шкале TIMI. В область стенозов были имплантированы стенты без лекарственного покрытия длиной 18 и 13 мм и диаметром 3 и 3,5 мм давлением 14 атмосфер.

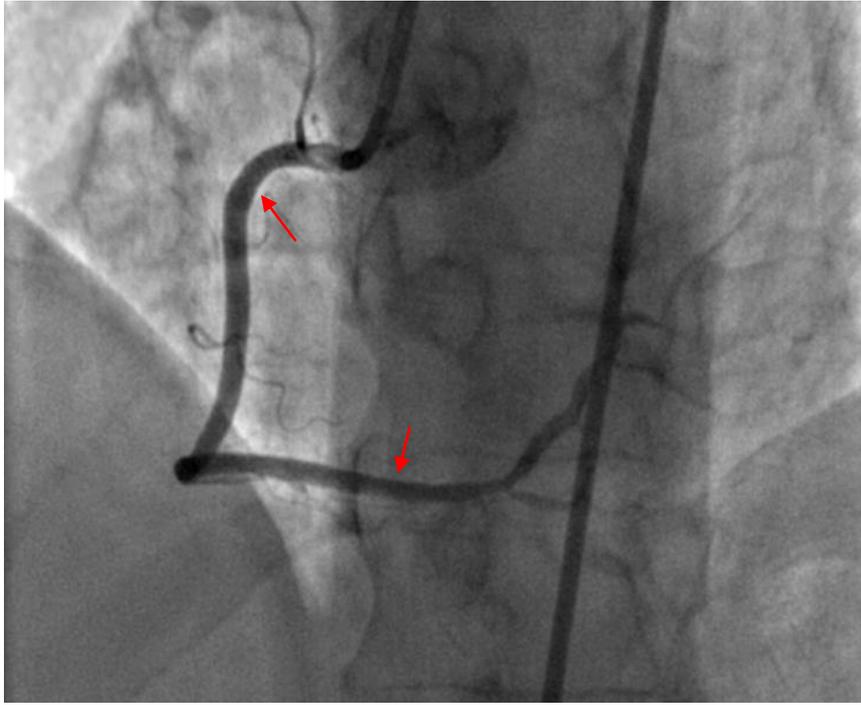


Рисунок 17 - Финальный ангиографический результат стентирования дистального и проксимального сегментов правой коронарной артерии (показано стрелками)

При ангиографическом контроле отмечен удовлетворительный результат вмешательства (Рисунок 17).

На этом ЧКВ было завершено, временной интервал от момента поступления в клинику до восстановления антеградного кровотока по ИЗА составил 35 минут, длительность всей процедуры 30 минут, было израсходовано рентгеноконтрастного вещества 200 мл. Имплантировано 2 стента и достигнута неполная реваскуляризация при тяжелом двухсосудистом поражении. Пациентка в отсутствии ангинозных болей и на фоне стабильной гемодинамики переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии для дальнейшего лечения и мониторингового наблюдения.

После нормализации показателей коагуляции интродьюсер из правой общей бедренной артерии был удален, наложена давящая повязка. Через сутки пациентка была переведена в инфарктное отделение клиники в удовлетворительном состоянии, где продолжила лечение. По результатам ЭхоКГ

ФВ ЛЖ составила 48%, конечный диастолический размер левого желудочка 5,9 см, имелась гипо- и акинезия сегментов боковой стенки левого желудочка.

На двенадцатые сутки больная была выписана из клиники на амбулаторный этап лечения с рекомендациями продолжить двойную антитромбоцитарную терапию на срок не менее 12 месяцев, также ей были назначены препараты из группы статинов, бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и пероральный сахароснижающий препарат. Второй этап планового ЧКВ на огибающей артерии был запланирован на срок через 4 месяца после инфаркта миокарда.

Спустя 3 месяца больная в экстренном порядке поступила в кардиоцентр с клиникой острого коронарного синдрома. По ЭКГ имелись признаки субэпикардального повреждения боковой стенки левого желудочка (элевация сегмента ST в отведениях II, V5-V6 на 2-3 мм). Был установлен диагноз ИМпST боковой локализации. Killip 1. Пациентка отрицала эпизоды нарушения рекомендаций по приему медикаментозных препаратов, в том числе и двойной антитромбоцитарной терапии.

По результатам коронарографии стенты в правой коронарной артерии без признаков тромбоза и рестеноза, имел место субтотальный стеноз огибающей артерии с тромботическим компонентом в сегменте с ранее выявленным гемодинамически значимым стенозом (Рисунок 18).

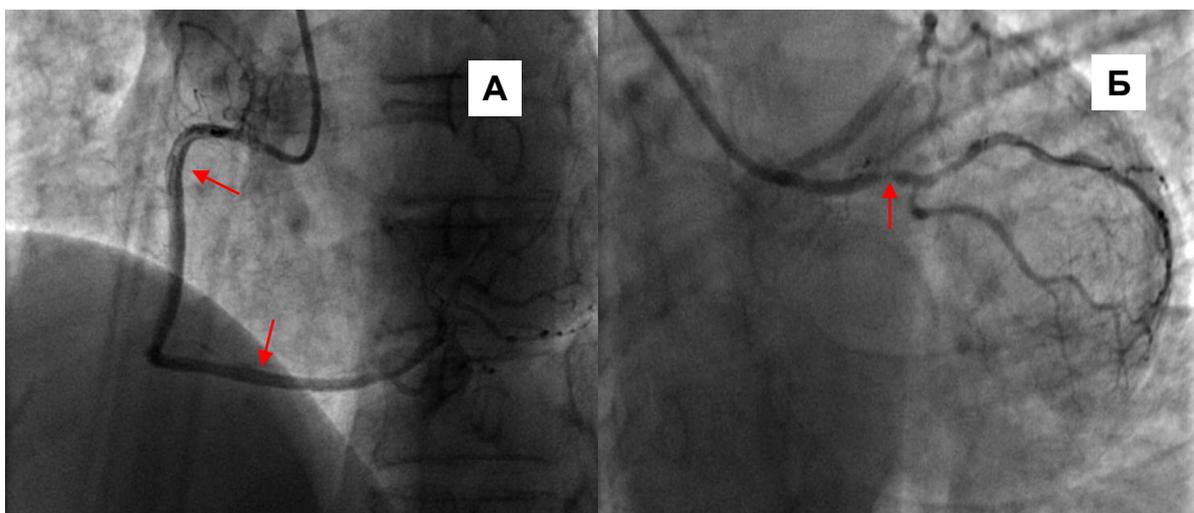


Рисунок 18. На коронарографии спустя 3 месяца отсутствие рестенозов в стентах правой коронарной артерии (А) и субтотальный стеноз огибающей артерии (Б) (показано стрелками)

Пациентке было выполнено успешное пЧКВ со стентированием огибающей артерии (Рисунок 19). Несмотря на это, при дальнейшем наблюдении отмечено снижение сократительной способности миокарда до 38% с появлением гипо- и акинеза ряда сегментов миокарда боковой стенки левого желудочка и гипокинезом задней стенки. После выписки из стационара клиника стенокардии у больной отсутствовала, однако имелись признаки хронической сердечной недостаточности 3-4 функционального класса по классификации NYHA.

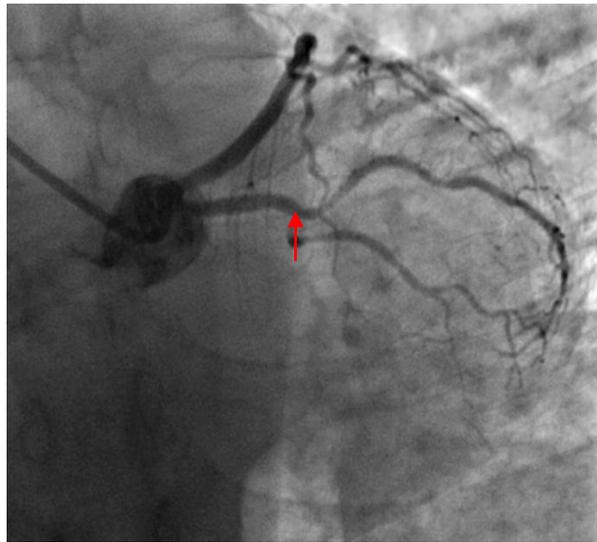


Рисунок 19 - Финальный результат стентирования огибающей артерии (показано стрелкой)

Таким образом, отсрочка выполнения второго этапа ЧКВ на артерии, не связанной с зоной первичного инфаркта на срок, превышающий 60 дней, несмотря на наличие у больной таких факторов риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий как мультифокальный атеросклероз и тяжесть поражения коронарного русла по шкале «SYNTAX», привело к развитию повторного ИМ с повреждением значительного региона сердечной мышцы, что являлось жизнеугрожающим осложнением заболевания и привело к гибели дополнительного объема жизнеспособного миокарда. Следствием этого явилось ухудшение качества жизни с усугублением клиники хронической сердечной недостаточности.

### Список литературы

1. Аксенов В. А. Новые практические рекомендации по коррекции гиперхолестеринемии АТР III – научно обоснованный алгоритм снижения коронарного риска / В. А. Аксенов, А. Н. Тиньков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. – № 2. – С. 87-95.
2. Барбараш Л.С. Организация и тактика проведения чрескожного коронарного вмешательства при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST / Л.С. Барбараш, В.И. Ганюков; Кемерово. - 2012. – 230 с.
3. Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия / Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова; 2009. – Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Москва. – 2010. – С. 7.
4. Грацианский, Н. А. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара / Н. А. Грацианский, А. Д. Эрлих // Кардиология. – 2009. – № 7. – С. 4-12.
5. Джеффри Т. Инфекционные причины атеросклероза: по материалам статьи (США, American Heart Journal) / Т. Джеффри, Д. К. Кейри // Международный мед. журн. – 2003. – Т. 6, № 3. – С. 201-209.
6. Егорова М. О. Повышенная сывороточная концентрация показателя острой фазы воспаления CRP и высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности – факторы повышенного риска развития и осложнений атеросклероза / М. О. Егорова // Клин. лаб. диагностика. – 2002. – № 6. – С. 3-6.
7. Значимость мультифокального атеросклероза для модификации шкалы риска отдаленной смертности GRACE у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / Зыков М.В., Зыкова Д.С., Кашталап В.В. и др. // Атеросклероз. – 2012. – Том 7(2). – С. 11-17.
8. Исходы различных стратегий реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении в зависимости от тяжести стенозирования коронарного русла по шкале

- «SYNTAX» / Тарасов Р. С., Ганюков В. И., Шушпанников П. А., и др. // Российский кардиологический журнал. – 2013. –Т. 2(100). С. 31-37. (107)
9. Кухарчук В. В. Нарушение липидного обмена: подходы: к профилактике и терапии / В. В. Кухарчук // Вестн. РАМН. – 2003. – № 1. – С. 61-64.
10. Лутай М. И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М. И. Лутай // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 1. – С. 17-24.
11. Синьков М.А. Эффективность первичного чрескожного коронарного вмешательства у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сопутствующим мультифокальным атеросклерозом / М.А. Синьков // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Новосибирск 2011.
12. Сыркин А. Л. Связь между тяжестью стенокардии, ее стабильностью и уровнем окислительной модификации липидов у больных ишемической болезнью сердца / А.Л. Сыркин, О.А.Азизова, С.В. Дриницина и др. // Терапевт. арх. – 2001. – № 9. – С. 38-42.
13. Титов В. Н. Кардинальные вопросы патогенеза атеросклероза: настоящее и перспективы / В. Н. Титов // Терапевт. арх. – 2001. – № 12. – С.78-82.
14. Титов В. Н. С-реактивный белок: физико-химические свойства, структура и специфические свойства / В. Н. Титов // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 8. – С. 3-9.
15. Титов В. Н. Экзогенные и эндогенные патологические факторы (патогены) как причина воспаления / В. Н. Титов // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 5. – С. 3-9.
16. Чазов Е. И. Взгляд из прошлого в будущее / Е. И. Чазов // Терапевт. арх. – 2004. – № 6. – С. 8-15.
17. Частные вопросы коронарной ангиопластики (издание второе переработанное и дополненное) / Ганюков В.И., Зырянов И.П., Осиев А.Г., и др. // Новосибирск. – 2008. – С. 311-324.
18. Частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом различной степени

выраженности, подвергшихся коронарному шунтированию / Шафранская К.С., Казачек Я.В., Кашталап В.В. // Медицина в Кузбассе. – 2011. – Том 10 (3). – С. 40-44.

19. Шляхто Е. В. Клеточные и молекулярногенетические аспекты эндотелиальной дисфункции / Е. В. Шляхто, О. А. Беркович, О. М. Моисеева // Вестн. РАМН. – 2004. – № 10. – С. 50-52.
20. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction / Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W., et al. // Am Coll Cardiol. - 2008. - Vol. 51. – P. 210–247.
21. 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization: a report by the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, / Patel M.R., Dehmer G.J., Hirshfeld J.W., et al. // J. Am. Coll. Cardiol. - 2009. - Vol. 53. – P. 530–553.
22. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / Kushner F.G., Hand M., Smith, Jr S.C., et al. // JACC – 2009. – Vol. 54. – P. 2209.
23. A global risk approach to identify patients with left main or 3-vessel disease who could safely and efficaciously be treated with percutaneous coronary intervention: the SYNTAX trial at 3 years / Serruys P.W., Farooq V., Vranckx P., et al. // JACC Cardiovasc Interv. – 2012. – Vol. 5. – P. 606–617. (120)
24. A new tool for the risk stratification of patients with complex coronary artery disease: the clinical SYNTAX score / Garg S., Sarno G., Garcia-Garcia H.M., et al. // Circ Cardiovasc Interv. – 2010. – Vol. 3. – P. 317–326.

25. A randomised trial of target-vessel versus multi-vessel revascularization in ST-elevation myocardial infarction: major adverse cardiac events during long-term follow-up / Politi L., Sgura F., Rossi R. et al. // *Heart* - 2010. Vol. 96. - P. 662–667.
26. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non ST-elevation myocardial infarction: Executive summary and Recommendations. A report of the American College of Cardiology / Braunwald E., Antman E. M., Brooks N. H. et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 1193-1209.
27. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Committee to Revise the 2009 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction) / Elliot M. A., Daniel T. A., Paul W. A. et al. // *Circulation* – 2009. – P. 82-292.
28. Acceptable reperfusion delay to prefer primary angioplasty over fibrin-specific thrombolytic therapy is affected (mainly) by the patient's mortality risk: 1 h does not fit all / Tarantini G., Razzolini R., Napodano M., et al. // *Eur Heart J*. - 2010. – Vol. 31(6) – P. 676-683.
29. Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology / Alexander K.P., Newby L.K., Cannon C.P., et al. // *Circulation*. - 2007. – Vol. 115. - P. 2549–2569.
30. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology / Alexander K.P., Newby L.K., Armstrong P.W., et al. // *Circulation*. – 2007. Vol. 115. - P. 2570–2589.
31. American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistic 2004: <http://www.americanheart.org>.

32. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents / Kastrati A., Mehilli J., Pache J., et al. // *N Engl J Med.* – 2007. – Vol. 356. – P. 1030–1039.
33. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II / Farooq V., van Klaveren D., Steyerberg E.W., et al. // *Lancet.* - 2013. – Vol. 381. – P. 639–650.
34. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: The importance of thrombus burden / Sianos G., Papafaklis M.I., Daemen J., et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 573–583.
35. Angiographically documented late reocclusion after successful coronary angioplasty of an infarct-related lesion is a powerful predictor of long-term mortality / Bauters C., Delomez M., Van Belle E., et al. // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99(17). – P. 2243-2250.
36. Angioplasty for chronic total occlusion by using tapered-tip guidewires / Saito S., Tanaka S., Hiroe Y. et al. // *Catheter Cardiovasc. Interv.* - 2003. – Vol. 59. – P. 305–311.
37. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-PCI): randomised trial. // *Lancet* 2006. – Vol.367. – P. 569 –578.
38. Assessment of the SYNTAX score in the SYNTAX study / Serruys P.W., Onuma Y., Garg S., et al. // *EuroIntervention.* - 2009. – Vol. 5. – P. 50-56.
39. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease / Kablak-Ziembicka A., Tracz W., Przewlocki T. et al. // *Heart.* - 2004. - Vol. 90. - P. 1286–1290.

40. Benefits of drug-eluting stents as compared to bare metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction: four year results of the PaclitAxel or Sirolimus-Eluting stent vs bare metal stent in primary angioplasty (PASEO) randomized trial / Di Lorenzo E., Sauro R., Varricchio A., et al. // *Am Heart J.* – 2009. – Vol. 158(4). – P. e43-50.
41. Betriu A. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis / A. Betriu, M. Masotti // *Am J Cardiol.* – 2005. – Vol. 95 – P. 100–101.
42. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients / E. Boersma // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 779–788.
43. Bolognese L. Early predictors of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction / L. Bolognese, G. Cerisano // *Am. Heart J.* 1999. Vol. – 138. – P. S79-S83.
44. Braunwald E. Historical milestones in reperfusion therapy for myocardial infarction. / E. Braunwald // Informa Healthcare USA Inc., New York. - 2008. – P. 1.
45. Bruyne B.D. Multivessel Disease From Reasonably Incomplete to Functionally Complete Revascularization / B.D. Bruyne // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125. – P. 2557-2559.
46. Clinical effectiveness of coronary stents in elderly persons: results from 262,700 Medicare patients in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry / Douglas P.S., Brennan J.M., Anstrom K.J., et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – Vol. – 53. – P. 1629–1641.
47. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions / Cutlip D. E., Windecker S., Mehran R. et al. // *Circulation* – 2007. – Vol. 115. – P. 2344-2351.
48. Clinical outcome after primary percutaneous coronary intervention with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial

- infarction / Jensen L.O., Maeng M., Thayssen P., et al. // *Circ Cardiovasc Intervent.* – 2008. – Vol. 1. – P. 176–184.
49. Clinical outcomes after sirolimus-eluting, paclitaxel-eluting, and bare metal stents (from the first phase of the prospective multicenter German DES.DE Registry) / Nienaber C.A., Akin I., Schneider S., et al. // *Am J Cardiol.* – 2009. – Vol. 104(10). – P. 1362-1369.
50. Clinical outcomes of drug-eluting stent use in patients with ST elevation myocardial infarction / Gurvitch R., Lefkovits J., Warren R.J., et al. // *Int J Cardiol.* – 2010. – Vol. 143(3). – P. 283-288.
51. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine / D.W. Cockcroft, M.H. Gault // *Nephron.* - 1976. – Vol. 16. P. 31–41.
52. Combined impact of age and estimated glomerular filtration rate on in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction (from the American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry) / Cardarelli F., Bellasi A., Fang-Shu Ou et al. // *Am. J. Cardiol.* 2009. Vol. 103. – P. 766–771.
53. Comparison between the NERS (New Risk Stratification) score and the SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery) score in outcome prediction for unprotected left main stenting / Chen S.L., Chen J.P., Mintz G., et al. // *J Am Coll Cardiol Interv.* – 2010. – Vol. 3. – P. 632–641.
54. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease / Serruys P.W., Unger F., Sousa J.E., et al. // *N Engl J Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 1117–1124.
55. Comparison of drug-eluting stents versus bare-metal stents for treating ST-segment elevation myocardial infarction / Shishehbor M.H., Amini R., Oliveria L.P., et al. // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2008. – Vol. 1. – P. 227–232.
56. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials / Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. // *Lancet* 2006. – Vol. 367. – P. 579–588.

57. Comparison of primary coronary angioplasty and TLT for AMI: a quantitative review / Weaver W.D., Simes R.J., Betriu A., et al. // JAMA – 1997. – Vol. 278. – P. 2093.
58. Comparison of six-month outcomes for primary percutaneous revascularization for acute myocardial infarction with drug-eluting versus bare metal stents (from the APEX-AMI study) / Patel M.R., Pfisterer M.E., Betriu A., et al. // Am J Cardiol. – 2009. – Vol. 103(2). – P. 181-186.
59. Comparison of three-year clinical outcome of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents versus bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the RESEARCH and T-SEARCH Registries) / Daemen J., Tanimoto S., Garcia-Garcia H.M., et al. // Am J Cardiol. – 2007. – Vol. 99(8). – P. 1027-1032.
60. Complete myocardial revascularization: between myth and reality / Zimarino M., Calafiore A.M., De Caterina R. // Eur Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 1824–1830.
61. Complete percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with impaired left ventricular function: pre- and post-procedural evaluation by cardiac magnetic resonance imaging / Kirschbaum S.W., Springeling T., Boersma E., et al. // J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv. – 2010. - Vol. 3. – P. 392– 400.
62. Complete versus culprit only revascularization in acute ST elevation myocardial infarction – a meta-analysis / Sethi A., Bahekar A., Bhuriya R. et al. // Catheter Cardiovasc. Interv. - 2011. - Vol. 77(2). – P. 163-70.
63. Complete versus culprit vessel percutaneous coronary intervention in multivessel disease: a randomized comparison / Ijsselmuiden A.J., Ezechiels J., Westendorp I.C. et al. // Am. Heart J. - 2004. - Vol. 148. – P. 467–474.
64. Complex coronary anatomy in coronary artery bypass graft surgery: impact of complex coronary anatomy in modern bypass surgery? Lessons learned from the SYNTAX trial after two years / Mohr F.W., Rastan A.J., Serruys P.W., et al. // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2011. – Vol. 141. - P. 130–140.

65. Contemporary and evolving risk scoring algorithms for percutaneous coronary intervention / Farooq V., Brugaletta S., Serruys P.W. // Heart 2011. – Vol. 97. – P. 1902–1913.
66. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial / Mohr F.W., Morice M.C., Kappetein A.P., et al. // Lancet. - 2013. - Vol. 381. – P. 629–638.
67. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies / Lowe H.C., Oesterle S.N., Khachigian L.M. // J Am Coll Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 183-193.
68. Coronary Revascularization Strategy for ST Elevation Myocardial Infarction with Multivessel Disease: Experience and Results at 1-Year Follow-Up / Mohamad T., Bernal J.M., Kondur A. et al. // Am. J. Ther. - 2010. Published online ahead of print 4 January 2010: <http://10.1093/eurheartj/ehq410>.
69. Culprit only versus complete coronary revascularization during primary PCI / Qarawani D., Nahir M., Abboud M. et al. // Int. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 123. P. 288–292.
70. Culprit vessel percutaneous coronary intervention versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease / Hannan E.L., Samadashvili Z., Walford G., et al. // JACC – Cardiovasc. Interv. – 2010. – Vol. 3. – P. 22–31. (26)
71. Dauerman H.L. Reasonable Incomplete Revascularization / H.L. Dauerman // Circulation – 2011. – Vol. 123. – P. 2337-2340.
72. Determinants of improvement in epicardial flow and myocardial perfusion for ST elevation myocardial infarction. Insights from TIMI 14 and InTIME-II / Antman E.M., Cooper H.A., Gibson C.M., et al. // Eur Heart J. – 2002. - Vol. 23. – P. 928-933.
73. Does reasonable incomplete surgical revascularization affect early or long-term survival in patients with multivessel coronary artery disease receiving left internal

- mammary artery bypass to left anterior descending artery? / Rastan A.J., Walther T., Falk V., et al. // *Circulation* – 2009. – Vol. 120(S). – P. 70 – 77.
74. Drug-eluting or bare-metal stents for acute myocardial infarction / Mauri L., Silbaugh T.S., Garg P., et al. // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 1330–1342.
75. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications / Luscher T.F., Steffel J., Eberli F.R., et al. // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115(8). – P. 1051-1058.
76. Drug-eluting stent implantation could be associated with long-term coronary endothelial dysfunction / Shin D.I., Kim P.J., Seung K.B., et al. // *Int Heart J.* – 2007. – Vol. 48(5). – P. 553-567.
77. Drug-eluting versus bare metal stents in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: eight-month follow-up in the Drug Elution and Distal Protection in Acute Myocardial Infarction (DEDICATION) trial / Kelbaek H., Thuesen L., Helqvist S., et al. // *Circulation* – 2008. – Vol. 118(11). – P. 1155-1162.
78. Drug-eluting versus bare-metal stents in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction / Hannan E.L., Racz M., Walford G., et al. // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2008. – Vol. 1(2). – P. 129-135.
79. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: Data from a large two-institutional cohort study / Daemen J., Wenaweser P., Tsuchida K., et al. // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369. P. 667–678.
80. Early drug therapy and in-hospital mortality following acute myocardial infarction / Erne P., Radovanovic D., Urban P., et al. // *Heart Drug.* – 2003. – Vol. 3. – P. 134–140.
81. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial / Erne P., Schoenenberger A.W., Burckhardt D. et al. // *JAMA* - 2007. - Vol. 297. – P. 1985–1991.

82. Efficacy and Safety of Drug-Eluting Stents in Patients with Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction (A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials) / Hao P.P., Chen Yu.G., Wang X.Li., et al. // *Tex Heart Inst J.* – 2010. – Vol. 37(5). – P. 516-524.
83. Efficacy and safety of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: a metaanalysis of randomized trials / De Luca G., Stone G.W., Suryapranata H., et al. // *Int J Cardiol.* – 2009. – Vol. 133(2). – P. 213-222.
84. Efficacy and Safety of Immediate Angioplasty Versus Ischemia-Guided Management After Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction in Areas With Very Long Transfer Distances Results of the NORDISTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction) / Bøhme E., Hoffmann P., Abdelnoor M., et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 102–110.
85. EuroSCORE refines the predictive ability of SYNTAX score in patients undergoing left main percutaneous coronary intervention / Capodanno D., Miano M., Cincotta G., et al. // *Am Heart J.* - 2010. – Vol. 159. – P. 103-109.
86. Exaggeration of non culprit stenosis severity during acute myocardial infarction: implications for immediate multivessel revascularization / Hanratty C.G., Koyama Y., Rasmussen H.H. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 40. – P. 911–916.
87. Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial / Ellis S.G., Armstrong P., Betriu A., et al. // *Am Heart J.* – 2004. – Vol. 147. – P. 16.
88. FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study / Pijls N.H., Fearon W.F., Tonino P.A., et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 56. – P. 177–184.

89. Firebird sirolimus eluting stent versus bare metal [sic] stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / Gao H., Yan H.B., Zhu X.L., et al. // *Chin Med J (Engl)*. – 2007. – Vol. 120(10). – P. 863-867.
90. Five year outcome after primary coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction: results from a single centre experience / Parodi G., Memisha G., Valenti R. et al. // *Heart*. - 2005. - Vol. – 91. – P. 1541-1544.
91. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction / Ntalianis A., Sels J.W., Davidavicius G., et al. // *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv*. – 2010. – Vol. 3. – P. 1274 –1281.
92. Fractional flow reserve in unstable angina and non-STsegment elevation myocardial infarction experience from the FAME (Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) study / Sels J.W., Tonino P.A., Siebert U., et al. // *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv*. -2011. – Vol. 4. – P. 1183–1189.
93. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention / Tonino P.A.L., De Bruyne B., Pijls N.H.J., et al. // *N Engl J Med*. – 2009. – Vol. 360. – P. 213–224.
94. Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up / Park D.W., Park S.W., Park K.H., et al. // *Am J Cardiol*. – 2006. – Vol. 98(3). – P. 352-356.
95. Frequent reocclusion of patent IRA between 4 weeks and 1 year / White H.D., French J.K., Hamer A.W., et al. // *JACC* – 1995. – Vol. 25. – P. 218.
96. GRACE Investigators et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry / Eagle K.A., Lim M.J., Dabbous O.H. // *JAMA*. - 2004. – Vol. 291. – P. 2727-2733.
97. Guerra M. Impact of incomplete surgical revascularization on survival / M. Guerra, J.C. Mota // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. – 2012. - Vol. 14. – P. 176–182.

98. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology / Silber S., Albertsson P., Aviles F.F., et al. // *Eur Heart J.* – 2005. – Vol. 26(8). – P. 804-847.
99. Guidelines on myocardial revascularization. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) / Wijns W., Kolh P., Danchin N., et al. // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2501–2555.
100. Guidelines: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology / Van de Werf F., Bax J., Betriu A., et al. // *Eur Heart J.* – 2008. – Vol. 29(23). – P.2909-2945.
101. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology / Silber S., Albertsson P., Aviles F.F. et al. // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. – P. 804-847.
102. Haq I. In-hospital Mortality after Acute Myocardial infarction / I. Haq, M.A. Sharif // *Pakistan's J Med Sci.* – 1993. – Vol. 9. – P. 249–251.
103. High SYNTAX score predicts worse in-hospital clinical outcomes in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction / Seref K., Ozgur A., Huseyin U., et al. // *Coronary artery disease.* - 2012. - DOI:10.1097/MCA.0b013e3283599486.
104. How to treat patients with ST-elevation acute myocardial infarction and multi-vessel disease? *European Heart Journal Advance Access* published November 30, 2010 / Widimsky P., Holmes Jr. David R. // *European Heart Journal* <http://doi:10.1093/eurheartj/ehq410>.
105. Impact of angiographic complete revascularization after drug-eluting stent implantation or coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery

- disease / Kim Y.H., Park D.W., Lee J.Y., et al. // *Circulation*. -2011. - Vol. 123. - P. 2373–2381.
106. Impact of clinical and subclinical peripheral arterial disease in mid-term prognosis of patients with acute coronary syndrome / Morillas P., Quiles J., Cordero A. et al. // *Am. J Cardiol*. – 2009. – Vol. 104. – P. 1494-1498.
107. Impact of completeness of percutaneous coronary intervention revascularization on long-term outcomes in the stent era / Hannan E.L., Racz M., Holmes D.R., et al. // *Circulation*. – 2006. - Vol.113. – P. 2406–2412.
108. Impact of incomplete revascularization on long-term mortality after coronary stenting / Wu C., Dyer A.M., King S.B., et al. // *Circ Cardiovasc Interv*. – 2011. – Vol. 4. – P. 413–421.
109. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction / Sorjja P., Gersh B.J., Cox D.A. et al. // *Eur. Heart J*. - 2007. - Vol. 28. - P. 1709-1716.
110. Impact of the presence and extent of incomplete angiographic revascularization after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: The Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trial / Rosner G.F., Kirtane A.J., Genereux P., et al. // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – P. 2613–2620.
111. Impact of Time to Treatment on Mortality After Prehospital Fibrinolysis or Primary Angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial / Juliard Steg P.G., Bonnefoy E., Chabaud S., et al. // *Circulation* – 2003. – Vol. 108. – P. 2851-2856.
112. Importance of IRA patency for recovery of LV function and late survival after PPCI / Brodie B.R., Stuckey T.D., Kissling G., et al. // *JACC* – 1996. – Vol. 28. – P. 319.
113. Improvement in three-month angiographic outcome suggested after PCI for MI (Zwolle trial) compared with successful thrombolysis (APRICOT trial) /

- Veen G., de Boer M.J., Zijlstra F., et al. // *Am J Cardiol* – 1999. – Vol. 84. – P. 793.
114. In the current era, complete revascularization improves survival after coronary artery bypass surgery / Kleisli T., Cheng W., Jacobs M.J., et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2005. - Vol. 129. – P. 1283–1291.
115. Incomplete revascularization in the drug eluting stent era permits meaningful long-term (12-78 months) outcomes in patients  $\geq 75$  years with acute coronary syndrome / Chen J., Xue Q., Bai J., et al. // *Journal of Geriatric Cardiology.* – 2012. – Vol. 9. - P. 336–343.
116. Incomplete revascularization in the era of drug-eluting stents: impact on adverse outcomes / Hannan E.L., Wu C., Walford G., et al. // *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv.* – 2009. - Vol. 2. - P. 17–25.
117. Incomplete revascularization reduces survival benefit of coronary artery bypass grafting: role of off-pump surgery / Synnergren M.J., Ekroth R., Oden A., et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2008. – Vol. 136. - P. 29–36.
118. Incomplete stent apposition and delayed tissue coverage are more frequent in drug-eluting stents implanted during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction than in drug-eluting stents implanted for stable/unstable angina: Insights from optical coherence tomography / Gonzalo N., Barlis P., Serruys P.W., et al. // *J Am Coll Cardiol Interv.* – 2009. – Vol. 2. – P. 445–452.
119. In-hospital and long-term outcomes of multivessel percutaneous coronary revascularization after acute myocardial infarction / Chen L.Y., Lennon R.J., Grantham J.A. et al. // *Am. J. Cardiol.* - 2005. Vol. 95. – P. 349-354.
120. Initial experience with multivessel percutaneous coronary intervention during mechanical reperfusion for acute myocardial infarction / Roe M.T., Cura F.A., Joski P.S., et al. // *Am. J. Cardiol.* - 2001. – Vol. 88(2). - P. 170-173.
121. Is routine stenting for acute myocardial infarction superior to balloon angioplasty? A randomised comparison in a large cohort of unselected patients /

- Suryapranata H., Luca De G., Hof van 't A. W. et al. // *Heart*. – 2005. – Vol. 91(5). – P. 641-645.
122. Is the volume-outcome relation still an issue in the era of PCI with systematic stenting? Results of the greater Paris area PCI registry / Spaulding C., Morice M.C., Lancelin B., et al. // *Eur Heart J*. – 2006. – Vol. 27. – P. 1054–1060.
123. Judkins, M. P. Selective coronary arteriography: a percutaneous transfemoral technic / M. P. Judkins // *Radiology*. – 1967. – Vol. 89. – P. 815.
124. Kornowski R. Completeness of revascularization in patients with ST-Elevation acute myocardial infarction / R. Kornowski // *Catheter Cardiovasc. Interv.* - 2008. - Vol. 72. – P. 934–936.
125. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: An observational study of drug-eluting versus bare-metal stents / Pfisterer M., Brunner-La Rocca H.P., Buser P.T., et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. – Vol. 48. – P. 2584–2591.
126. Left main coronary artery disease. Percutaneous interventional cardiovascular medicine / Farooq V., Serruys P.W., Stone G.W., et al. // *The PCR-EAPCI Textbook*, EUROPA edn. Toulouse, France: PCR Publishing. – 2012. – P. 329–405.
127. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. GUSTO Investigators / Simes R.J., Topol E.J., Holmes D.R., et al. // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91. – P.1923-1928.
128. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: Final results of the randomized national multicentre trial—PRAGUE-2 / Widimský P., Budešínský T., Voráč D., et al. // *Eur Heart J*. – 2003. – Vol. 24(1) – P. 94-104.
129. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis / Hamilos M., Muller O., Cuisset T., et al. // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. – P. 1505–1512.

130. Long-Term Clinical Outcome in STEMI Patients Treated With Primary PCI and Drug-Eluting or Bare-Metal Stents: Insights from a High-Volume Single-Center Registry / Pedersen S., Galatius S., Mogelvang R., et al. // *J INVASIVE CARDIOL.* – 2011. – Vol. 23. – P. 328–333.
131. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden / Lagerqvist B., James S.K., Stenestrand U., et al. // *N Engl J Med.* – 2007. – Vol. 356. - P. 1009–1019.
132. Long-term paclitaxel- eluting stent outcomes in elderly patients / Daniel E.F., David A.C., Stephen G.E., et al. // *Circulation:Cardiovasc interv.* – 2009. – Vol. 2. – P. 178–187.
133. Long-term recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction / Ottervanger J.P., van't Hof A.W., Reifers S. et al. // *Eur. Heart J.* - 2001. - Vol. – 22. – P. 785-790.
134. Long-term results following coronary bypass operation. Importance of preoperative actors and complete revascularization / Buda A.J., Macdonald I.L., Anderson M.J., et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1981. - Vol. 82. – P. 383–890.
135. Magnitude of and Risk Factors for In-Hospital and Postdischarge Stroke in Patients With Acute Coronary Syndromes. Findings From a Global Registry of Acute Coronary Events / Budaj A., Flaszinska K., Gore J. M. et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 3242-3247.
136. Management of multivessel coronary disease after ST elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty / Rigattieri S., Biondi-Zoccai G., Silvestri P. et al. // *J. Interv. Cardiol.* - 2008. - Vol. 21. – P. 1–7.
137. Meta-analysis of clinical trials on use of drug-eluting stents for treatment of acute myocardial infarction / Pasceri V., Patti G., Speciale G., et al. // *Am Heart J.* – 2007. – Vol. 153(5). – P. 749-754.
138. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction / Kastrati A., Dibra A., Spaulding C., et al. // *Eur Heart J.* – 2007. – Vol. 28(22). – P. 2706-2713.

139. Mortality following placement of drug-eluting and bare-metal stents for ST-segment elevation acute myocardial infarction in the Global Registry of Acute Coronary Events / Steg P.G., Fox K.A., Eagle K.A., et al. // *Eur Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 321–329.
140. Mortality following placement of drugeluting and bare-metal stents for ST-segment elevation acute myocardial infarction in the Global Registry of Acute Coronary Events / Steg P.G., Fox K.A., Eagle K.A., et al. // *Eur Heart J.* – 2009. – Vol. 30(3). – P. 321-329.
141. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction / Goldstein J.A., Demetriou D., Grines C.L. et al // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - Vol. 343. – P. 915-922.
142. Multivessel percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease and acute myocardial infarction / Corpus R.A., House J.A., Marso S.P., et al. // *Am. Heart J.* – 2004 – Vol. 148(3). – P. 493- 500.
143. Multi-vessel stenting during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. A single center experience / Khattab A.A., Abdel-Wahab M., Rother C. et al. // *Clin. Res. Cardiol.* - 2008. - Vol. 97. - P. 32-38.
144. Nallamotheu B.K. Bates E.R. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? / B.K. Nallamotheu, E.R. Bates // *Am J Cardiol.* – 2003. – Vol. 92. – P. 824-826.
145. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose / Freeman R.V., O'Donnell M., Share D. et al. // *Am. J. Cardiol.* - 2002. Vol. 90. – P. 1068–1073.
146. Nikolaos D.P. Staged Percutaneous Coronary Intervention for Multivessel STEMI Patients? / D.P. Nikolaos, K.M. Lampros // *Hospital chronicles.* – 2010. - Supplement. - P. - 58–59.
147. Nonculprit coronary artery percutaneous coronary intervention during acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI

- trial / Toma M., Buller C.E., Westerhout C.M. et al. // *Eur. Heart J.* - 2010. - Vol. 31. - P. 1701–1707.
148. Non-culprit lesions detected during primary PCI: treat invasively or follow the guidelines? / Dambrink J.H., Debrauwere J.P., van't Hof A.W., et al. // *EuroIntervention* - 2010. Vol. 5. – P. 968–975.
149. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis / Steg P. G., Bhatt D. L., Wilson P. W. F. et al. // *JAMA.* – 2007. – Vol. 297. – P.1197-1206.
150. Ong A.T.L., Complete revascularization: coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention / A.T.L. Ong, P.W. Serruys // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 249 –255.
151. Optimal timing of coronary artery bypass graft surgery after acute myocardial infarction / Braxton J.H., Hammond G.L., Letsou G.V., et al. // *Circulation* – 1995. – Vol. 92. – P.66-68.
152. Outcome in the elderly undergoing percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents: results from the prospective multicenter German Cypher Stent Registry / Wiemer M., Langer C., Kottmann T., et al. // *Am Heart J.* – 2007. – Vol. 154. – P. 682–687.
153. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial / Morice M.C., Serruys P.W., Kappetein A.P., et al. // *Circulation* 2010. – Vol. 121. – P. 2645–2653.
154. Outcomes with drug-eluting stents versus bare metal stents in acute ST-elevation myocardial infarction: results from the Strategic Transcatheter Evaluation of New Therapies (STENT) Group / Brodie B.R., Stuckey T., Downey W., et al. // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2008. – Vol. 72(7). – P. 893-900.

155. Outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in acute ST-elevation myocardial infarction: Results from the Strategic Transcatheter Evaluation of New Therapies (STENT) Group / Brodie B.R., Stuckey T., Downey W., et al. // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2008. – Vol. 72. – P. 893–900.
156. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction / Stone G.W., Lansky A.J., Pocock S.J., et al. // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 360(19). – P. 1946-1959.
157. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention / Laarman G.J., Suttorp M.J., Dirksen M.T., et al. // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 355(11). – P. 1105-1113.
158. Pathology of drug-eluting stents in humans: Delayed healing and late thrombotic risk / Joner M., Finn A.V., Farb A., et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 193–202.
159. Pathophysiology of vascular healing and stent mediated arterial injury / Nakazawa G., Ladich E., Finn A.V., et al. // *EuroIntervention.* – 2008. – Vol. 4. - Suppl C. – P. 7-10.
160. Patients with coronary artery disease not amenable to traditional revascularization: prevalence and 3-year mortality / Williams B., Menon M., Satran D., et al. // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2010. – Vol. 75. – P. 886–891.
161. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease / Serruys P.W., Morice M.C., Kappetein A.P., et al. // *The new england journal of medicine.* – 2009. – Vol. 360(10). – P. 961-972.
162. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis—a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention / Rittersma S.H., van der Wal A.C., Koch K.T., et al. // *Circulation* – 2005. – Vol. 111. – P. 1160–1165.
163. Predicting mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (PAMI risk score) /

- Addala S., Grines C.L., Dixon S.R., et al. // *Am J Cardiol.* - 2004. – Vol. 93. – P. 629-632.
164. Prediction of 1-Year Clinical Outcomes Using the SYNTAX Score in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Substudy of the STRATEGY (Single High-Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent Versus Abciximab and Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction) and MULTISTRATEGY (Multicenter Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study) Trials FREE / Garg S., Sarno G., Serruys P.W., et al. // *J Am Coll Cardiol Interv.* – 2011. – Vol. 4(1). – P. 66-75.
165. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score / Halkin A., Singh M., Nikolsky E., et al. // *J Am Coll Cardiol.* - 2005. – Vol. 45. – P. 1397-1405.
166. Predictors of 30-day and 1-year mortality after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction / Rasoul S., Ottervanger J.P., de Boer M.J. et al. // *Coron. Artery Dis.* - 2009. - Vol. 20. – P. 415–421.
167. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction a quantitative review of 23 randomized trials / Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L., et al. // *Lancet* – 2003. – Vol. 361. – P. 13–20.
168. Primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: long-term outcome after bare metal and drug-eluting stent implantation / Kukreja N., Onuma Y., Garcia-Garcia H., et al. // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2008. – Vol. 1(2). – P. 103-110.
169. Primary angioplasty vs. Early routine post-fibrinolysis angioplasty for AMI with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial / Fernandez-Aviles F., Alonso J.J., Pena G., et al. // *Eur Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 949-960.

170. Prognosis after primary percutaneous coronary intervention for stemi: can the syntax score help? / Brown A.J., McCormick L.M., West N.E.J., et al. // *Heart*. – 2011. – Vol. 97. – P. A29-A30.
171. Prognosis and Management of Patients With Acute Coronary Syndrome and Polyvascular Disease / Ferreira-Gonzalez I., Miralda G.P., Heras M. et al. // *Rev. Esp. Cardiol.* - 2009. - Vol. 62(9). - P. 1012–1021.
172. Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge / De Luca G., Suryapranata H., van't Hof A.W., et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 2737-2743.
173. Prognostic impact of a chronic total occlusion in a non-infarct-related artery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 3-year result from the HORIZON-AMI trial / Claessen B.E., Dangas G.D., Weisz G., et al. // *Eur Heart J*. – 2012. – Vol. 33. – P. 768–775.
174. Quality of life after PCI with drug-eluting stents or coronary-artery bypass surgery / Cohen D.J., Van H.B., Serruys P.W., et al. // *N Engl J Med*. -2011. – Vol. 364. – P. 1016–1026.
175. Randomized trial of sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent in acute myocardial infarction (SESAMI) / Menichelli M., Parma A., Pucci E., et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. – Vol. 49(19). – P. 1924-1930.
176. Relation between hospital specialization with primary percutaneous coronary intervention and clinical outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction: National Registry of Myocardial Infarction-4 analysis / Nallamothu B.K., Wang Y., Magid D.J., et al. // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 222–229.
177. Relation of high TG-low HDL cholesterol and LDL cholesterol to the incidence of ischemic heart disease: An 8-year follow-up in the Copengagen male Study / Jeppensen J., Hein H. O., Suadicani P. et al. // *Atherosclerosis, Thromb. and Vasc. Biol*. – 1997. – Vol. 17(6) – P. 1114-1120.

178. Relation of mortality of primary angioplasty during acute myocardial infarction to door-to-Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) time / Juliard J.M., Feldman L.J., Golmard J.L., et al. // *Am J Cardiol* - 2003. – Vol. 91. – P.1401-1405.
179. Reperfusion strategies in acute ST-segment elevation myocardial infarction: A comprehensive review of contemporary management options / Boden W.E., Eagle K., Granger C.B. // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. – Vol. 50. – P. 917–929.
180. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries / Widimsky P., Wijns W., Fajadet J., et al. // *Eur Heart J* – 2010. – Vol. 31(8). – P.943-957.
181. Safety of single versus multi-vessel coronary artery disease: report from the New-York State Angioplasty Registry / Kong J.A., Chou E.T., Minutello R.M. et al. // *Coron. Artery Dis.* - 2006. - Vol. 17. – P. 71-75.
182. Sex, Clinical Presentation, and Outcome in Patients with Acute Coronary Syndromes / Hochman J.S., Tamis J.E., Thompson T.D., et al. // *N Engl J Med*. – 1999. – Vol. 341. – P. 226–232.
183. Simple or complex stenting for bifurcation coronary lesions: a patient-level pooled-analysis of the Nordic Bifurcation Study and the British Bifurcation Coronary Study / Behan M.W., Holm N.R., Curzen N.P., et al. // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2011. – Vol. 4. - P. 57– 64.
184. Single vs. multivessel treatment during primary angioplasty: results of the multicentre randomised HEpacoat for cuLPrit or multivessel stenting for Acute Myocardial Infarction (HELP AMI) Study / Di Mario C., Mara S., Flavio A., et al. // *Int. J. Cardiovasc Intervent.* - 2004. – Vol. 6 – P. 128-133.
185. Single-center randomized evaluation of paclitaxel-eluting versus conventional stent in acute myocardial infarction (SELECTION) Chechi T., Vittori G., Biondi Zoccai G.G., et al. // *J Interv Cardiol.* - 2007. – Vol. 20(4). – P. 282-291.

186. Sirolimus-eluting stents compared with standard stents in the treatment of patients with primary angioplasty / Diaz de la Llera L.S., Ballesteros S., Nevado J., et al. // *Am Heart J.* – 2007. – Vol. 154(1). – P. 164-166.
187. Sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 9-month angiographic and intravascular ultrasound results and 12-month clinical outcome results from the MISSION! intervention study / van der Hoeven B.L., Liem S.S., Jukema J.W., et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 51(6). – P. 618-626.
188. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction / Spaulding C., Henry P., Teiger E., et al. // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 355(11). – P. 1093-1104.
189. Stent malapposition after sirolimus-eluting and bare-metal stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Acute and 9-month intravascular ultrasound results of the MISSION! Intervention study / van der Hoeven B.L., Liem S.S., Dijkstra J., et al. // *J Am Coll Cardiol Interv.* – 2008. – Vol. 1. – P. 192–201.
190. Stent thrombosis up to 3 years after stenting for ST-segment elevation myocardial infarction versus for stable angina--comparison of the effects of drug-eluting versus bare-metal stents / Leibundgut G., Nietlispach F., Pittl U., et al. // *Am Heart J.* – 2009. – Vol. 158(2). – P. 271-276.
191. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: One-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up / Sousa J.E., Costa M.A., Abizaid A.C., et al. // *Circulation* 2001. – Vol. 104. – P. 2007–2011.
192. SYNTAX score: an independent predictor of long-term cardiac mortality in patients with acute ST-elevation myocardial infarction / Yang C.H., Hsieh M.J., Chen C.C., et al. // *Coron Artery Dis.* – 2012. – Vol. 23(7). – P. 445-449.
193. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry

- of Myocardial Infarction 1, 2 and 3 / Rogers W.J., Canto J.G., Lambrew C.T., et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 36. – P. 2056-63.
194. The effect of completeness of revascularization on event-free survival at one year in the ARTS trial / van den Brand M.J., Rensing B.J., Morel M.A., et al. // J Am Coll Cardiol. – 2002. – Vol. 39. - P. 559–564.
195. The function of the left ventricle after complete multivessel one-stage percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction / Ochala A., Smolka G.A., Wojakowski W. et al. // J. Invasive Cardiol. - 2004. Vol. 16. – P. 699–702.
196. The general prognosis of patients with peripheral artery disease differs according to the disease localization / Aboyans V., Desormais I., Lacroix P. et al. // J Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 898-903.
197. The influence of complete coronary revascularization on long-term outcomes in patients with multivessel coronary heart disease undergoing successful percutaneous coronary intervention / Yang H.H., Chen Y., Gao C.Y. // J Int Med Res. – 2010. – Vol. 38. – P. 1106–1112.
198. The Influence of Peripheral Arterial Disease on Outcomes: A Pooled Analysis of Mortality in Eight Large Randomized Percutaneous Coronary Intervention Trials / Saw J., Bhatt D. L., Moliterno D. J. et al. // J Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 1567-1572. (97)
199. The risk of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with bare-metal and drug-eluting stents / Kukreja N., Onuma Y., Garcia-Garcia H.M., et al. // J Am Coll Cardiol Interv. – 2009. – Vol. 2. – P. 534–541.
200. The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase / Ong A.T., Serruys P.W., Mohr F.W., et al. // Am Heart J. – 2006. – Vol. 151. – P. 1194-1204.
201. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease / Sianos G., Morel M. A., Kappetein A. P. et al. // EuroIntervention – 2005. – Vol. 2. – P. 219-227.

202. 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 / Morrow D.A., Antman E.M., Charlesworth A., et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 2031-2037.
203. Treatment practices and outcomes of patients with established peripheral arterial disease hospitalized with acute myocardial infarction in a community setting / Spenser F.A., Lessard D., Doubeni C. et al. // *Am. Heart J.* -2007. - Vol. 153. - P. 140–146.
204. Two-year clinical follow-up after sirolimuseluting versus bare-metal stent implantation assisted by systematic glycoprotein IIb/IIIa inhibitor infusion in patients with myocardial infarction: results from the STRATEGY study / Valgimigli M., Campo G., Arcozzi C., et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. – Vol. 50(2). – P. 138-145.
205. Volumetric intravascular ultrasound analysis of paclitaxel-eluting and bare-metal stents in acute myocardial infarction. The harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction intravascular ultrasound substudy / Maehara A., Mintz G.S., Lansky A.J., et al. // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. – P. 1875–1882.
206. Wee Hyun Park and Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Predictors of six-month major adverse cardiac events in 30-day survivors after acute myocardial infarction (from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry) / Jang Hoon Lee, Hun Sik Park, Shung Chull Chae et al. // *Am. J. Cardiol.* - 2009. Vol. 104. – P. 182–189.
207. Widimsky P. Primary angioplasty vs. thrombolysis: the end of the controversy? / P. Widimsky // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31(6). - P. 634 - 636.
208. World Health Organization. The World Health Report: conquering, suffering, enriching humanity // World Health Organization. - 2005. – P. 53-57.