

На правах рукописи

Абросимов Андрей Викторович

**ТРОМБОЗЫ СТЕНТОВ С АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫМ
ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ**

(14.00.06 – кардиология)

Автореферат диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2010

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

Научные руководители:

доктор медицинских наук, академик РАМН **Л. А. Бокерия**

доктор медицинских наук, член-корреспондент РАМН **Б. Г. Алесян**

Официальные оппоненты:

Маликов Виктор Евсеевич – д. м. н., профессор, руководитель
отделения реабилитации больных ИБС Института коронарной и
сосудистой хирургии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.

Савченко Анатолий Петрович – д. м. н., профессор, руководитель
лаборатории рентгенодиагностики и ангиографических исследований
РКНПК МЗ РФ (Российский кардиологический научно-
производственный комплекс).

Ведущая организация: Российский научный Центр хирургии имени
академика Б. В. Петровского РАМН.

Защита состоится « 12 » февраля 2010 года в « 14 » часов на заседании
Диссертационного Совета Д 001.015.01. по защите диссертаций при
Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева
РАМН (121552, Москва, Рублевское шоссе, дом 135, конференц-зал
№2).

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

Автореферат разослан « 11 » января 2010 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета

доктор медицинских наук

Д. Ш. Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

Проблема лечения ишемической болезни сердца остается одной из наиболее актуальных и приоритетных задач мирового и отечественного здравоохранения [Бокерия Л.А., 2007; Ryden L., 2000]. В Российской Федерации в 2007 г. болезни сердца и сосудов были причиной более половины всех случаев смерти – 834.0 из 1463.9 в расчете на 100 000 населения, причем смертность от ИБС составила 418.1 (28.6%) случаев [Бокерия Л.А., 2008].

Первая операция транслуминальной баллонной ангиопластики сужения нативной коронарной артерии была выполнена А. Грюнтцигом 16 сентября 1977 г. [Gruentzig A., 1978], после чего рентгеноэндоваскулярная хирургия стала развиваться бурными темпами. Вторым рождением метода можно считать 1986 г., когда У. Сигварт и Ж. Пуэл открыли эру эндопротезирования венечных артерий [Sigwart U., 1987; Puel J., 1987]. В 2003-2004 гг. в мире ежегодно выполнялось более 2200000 вмешательств на коронарных артериях, причем более 90% из них составляло стентирование [Smith S., 2005; Silber S., 2005]. С накоплением опыта расширялись показания к проведению рентгеноэндоваскулярного лечения – все чаще коронарные вмешательства стали проводиться при таких формах коронарной патологии, как острый коронарный синдром, хронические окклюзии венечных артерий, поражение ствола левой коронарной артерии, рецидив стенокардии после операции АКШ, множественные поражения коронарных артерий, сочетание ИБС с сахарным диабетом и других. Однако как раз в этих сложных подгруппах поражений получил свое наибольшее распространение, замедлив тем самым дальнейшее развитие эндоваскулярной хирургии, рестеноз – непредумышленное

ятрогенное заболевание, поразившее более 200000 пациентов в 2001 г. во всем мире [Бокерия Л.А., Алекян Б.Г., 2007].

Появление в арсенале рентгеноэндоваскулярных хирургов стентов с антипролиферативным лекарственным покрытием открыло новые горизонты в лечении больных с атеросклеротическим поражением коронарного русла за счет снижения частоты рестенозирования в отдаленном периоде [Beyar R., 2001]. Широкое использование этих эндопротезов в клинической практике началось, когда появились первые обнадеживающие результаты годичных данных по их применению. Исследование RAVEL продемонстрировало отсутствие случаев рестеноза и реваскуляризации целевого повреждения через один год в группе, где использовался сиролимус, по сравнению с 23% в контрольной группе [Morice M., 2002]. Однако в 2004 году появились первые сообщения о поздних тромбозах стентов с антипролиферативным покрытием, редкие случаи возникновения которых ассоциировались большей частью с отменой дезагрегантной терапии [McFadden E., 2004]. На европейском конгрессе кардиологов в Барселоне в 2006 году были представлены данные нескольких исследований, в которых обращалось внимание на случаи поздних и очень поздних тромбозов у пациентов с ранее имплантированными стентами с лекарственным покрытием, что вызвало множество споров и разногласий [Camenzind E., 2007; Serruys P., 2007]. В результате этого большинство рандомизированных контролируемых исследований и регистров были направлены на изучение частоты возникновения, временных показателей и относительного риска развития поздних и очень поздних тромбозов стентов с антипролиферативным лекарственным покрытием. Внимание исследователей также привлекли вопросы продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии и

степени защиты, достигаемой путем её назначения, которые и по сей день сохраняют свою актуальность [Jaffe R., 2007].

Все эти нерешенные вопросы и послужили основанием к проведению настоящего исследования, основанного на накопленном в НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН за шестилетний (2002 – 2008 гг.) период опыте рентгеноэндоваскулярного лечения больных ИБС с использованием стентов с антипролиферативным лекарственным покрытием.

Цель исследования:

Определить частоту возникновения тромбозов стентов с антипролиферативным лекарственным покрытием в отдаленном периоде и разработать методы их профилактики и лечения.

Задачи исследования:

1. Определить частоту развития тромбозов стентов с антипролиферативным покрытием в отдаленном периоде.
2. Изучить клинические проявления и возможные осложнения при развитии поздних и очень поздних тромбозов стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием.
3. Определить факторы риска развития тромбоза стентов с антипролиферативным покрытием в отдаленном периоде.
4. Разработать методы лечения пациентов с поздними тромбозами стентов и меры профилактики развития данного осложнения.

Научная новизна.

Данное исследование является первым отечественным научным трудом, в котором проанализированы отдаленные результаты применения стентов с антипролиферативным лекарственным покрытием у 1215 больных с различными формами ИБС и представлен

подробный анализ случаев возникновения поздних и очень поздних тромбозов эндопротезов с лекарственным покрытием. В настоящей работе содержится решение актуальной научной задачи - разработка оптимальной тактики лечения пациентов с поздними тромбозами стентов, а также методов профилактики развития данного осложнения.

Практическая значимость.

Все научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, четко аргументированы, строго обоснованы и достоверны, так как получены на основании анализа большого клинического материала с применением самых современных и высокоинформативных методов обследования и статистической обработки полученных результатов. Выводы диссертации закономерно вытекают из основных научных положений, сформулированы кратко, имеют несомненное научное и практическое значение. Практические рекомендации изложены ясно, конкретно и могут служить руководством для кардиологов и кардиохирургов в кардиологических и кардиохирургических центрах, занимающихся проблемой лечения больных ИБС. Обоснованность большинства практических рекомендаций подтверждена результатами их использования в отделении рентгенохирургических методов исследования и лечения заболевания сердца и сосудов НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Тромбоз стента в отдаленном периоде является редким, но потенциально опасным осложнением, возникающим после имплантации эндопротезов с антипролиферативным лекарственным покрытием.
2. Точное определение позднего тромбоза стентов возможно только после выполнения контрольной коронарографии (или секции

сосуда).

3. Основной мерой профилактики поздних и очень поздних тромбозов стентов является соблюдение режима двойной дезагрегантной терапии.
4. Использование стентов с антипролиферативным покрытием при любом виде поражения коронарного русла у больных ИБС, несмотря на существующий риск развития поздних и очень поздних тромбозов, целесообразно, так как значительно улучшает отдаленные клинические результаты эндоваскулярного лечения.

Реализация результатов работы

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику и нашли применение в НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Результаты, полученные при выполнении диссертационного исследования, можно рекомендовать к внедрению в клиническую практику кардиологических и кардиохирургических центров страны.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, достаточно полно отражающих содержание диссертации, в том числе 2 статьи в центральной печати и 1 глава в «Руководстве по рентгеноэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов».

Апробация диссертационного материала

Основные положения работы доложены и обсуждены на: 13-ом Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2007 г.); 12-ой Ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2008 г.); 14-ом Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2008 г.); V-ой конференции

молодых ученых России с Международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины» (Москва, 2008 г.).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 134 страницах, состоит из введения, пяти глав, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 173 отечественных и зарубежных источника. Иллюстративный материал представлен 11 таблицами, 17 графиками и 16 ангиограммами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Клиническая характеристика пациентов.

За период с июня 2002 по январь 2008 года в отделении рентгенохирургических методов исследования и лечения заболеваний сердца и сосудов НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН было выполнено 2546 рентгеноэндоваскулярных вмешательств с имплантацией 5384 стентов с антипролиферативным лекарственным покрытием. В настоящее исследование были включены 1215 пациентов с различными формами ишемической болезни сердца, которым проводилась ангиопластика и стентирование коронарных сосудов с использованием стентов с антипролиферативным покрытием “Cypher” (“Cordis, Johnson&Johnson” США) и “Taxus” (“Boston Scientific”, США) в количестве 4253 (79%) и 1131 (21%) соответственно. Большинству - 639 (52.6%) больным анализируемой группы выполнена контрольная коронарография в отдаленном периоде (от 1.5 до 60 месяцев, в среднем 31 ± 7.8 месяца), а 576 (47.4%) - проведено анкетирование. Периоды наблюдения за пациентами были различными и составляли в среднем $32,5 \pm 15$ месяцев (от 6.2 до 74.2 месяцев).

Критерием включения в исследование явилась имплантация стентов

с антипролиферативным лекарственным покрытием.

Критериями исключения из настоящего исследования являлись: имплантация стентов без лекарственного покрытия, фатальные осложнения на госпитальном этапе (в период до 30 суток с момента вмешательства).

Среди всех исследованных 1215 пациентов мужчины составляли 85.3%, женщины – 14.7%. У 889 (73.2%) пациентов отсутствовала отрицательная динамика клинического состояния в отдаленном периоде; 314 (25.9%) больных обратились в стационар, из них 259 (21.3%) - в связи со стабильной стенокардией, 40 (3.4%) - с острым коронарным синдромом. Летальность в отдаленном периоде составила 12 (1%) случаев, из них кардиальная причина установлена в 2 (0.2%) случаях (смерть одного из этих пациентов была связана с поздним тромбозом стента по заключению патологоанатома), в 2 (0.2%) случаях причина летальности не была установлена, в 8 (0.6%) случаях причинами были онкологические заболевания и травмы. Повторные вмешательства проводились в 298 (24.5%) случаях, в частности по поводу тромбоза стента – в 21 (1.7%) случае, в связи с рестенозом – в 101 (8.3%) и в связи с прогрессированием атеросклероза – в 176 (14.5%) случаях.

В зависимости от приема клопидогреля пациенты распределились следующим образом: до 6 месяцев клопидогрель принимали 92 (7.6%) пациента (в большинстве случаев это были пациенты, которым стентирование выполнялось в 2003- 2004 годах, когда рекомендуемый режим дезагрегантной терапии составлял сначала 2-3, а затем 6 месяцев); 453 пациента, что составило 37.3%, принимали препарат от 6 месяцев до 1 года, и более года лекарство принимали 670 (55.1%) больных.

В зависимости от приема ацетилсалициловой кислоты пациенты распределились следующим образом: большинство – 1183 (97.4%) пациента - принимают препарат по настоящее время, а 32 (2.6%) больных отменили прием в связи с различными причинами (дискомфорт в области желудка, кровотечения, гематомы, рекомендации врачей по месту жительства).

На основании классификации Академического исследовательского консорциума (ARC) общее количество поздних и очень поздних тромбозов стентов в настоящем исследовании составило 35 (2.9%) случаев. Подтвержденные (определенные) тромбозы возникли в 26 (2.1%) случаях, вероятные – в 7 (0.6%), возможные – в 2 случаях (0.2%).

Каждому из 7 пациентов группы с вероятным тромбозом стентов была выполнена коронарография, при которой в 4 (0.3%) случаях имплантированные ранее стенты были проходимы, однако был выявлен прогресс атеросклероза в артерии вмешательства, в 3 (0.2%) случаях был выявлен гемодинамически значимый рестеноз в стенте.

Таким образом, основную группу настоящего исследования составили 25 пациентов с 26 случаями развития ангиографически подтвержденных тромбозов стентов (у одного пациента тромбоз стента возник дважды с периодичностью в 1 год), возникших в отдаленном периоде (от 1.5 до 50 месяцев, в среднем 26 ± 4.3 месяца).

Методы исследования и лечения.

Во время пребывания в клинике все пациенты получали консервативную терапию, им проводилось комплексное неинвазивное обследование (общеклинические и лабораторные методы исследования, ЭКГ, холтеровское мониторирование, Эхо-КГ, нагрузочные пробы, включая стресс-Эхо-КГ, при необходимости скintiграфия миокарда).

Всем больным выполнялась коронарография по стандартной методике. Ангиометрия проводилась с помощью интегрированной системы количественного автоматического анализа. Ангиографическая классификация сужений проводилась в соответствии с рекомендациями ACC/АНА [Smith S.C., 2001]. Анализ кровотока осуществлялся в соответствии с классификацией исследовательской группы исследования Тромболизис при Инфаркте Миокарда (TIMI) [Sheehan F.H., 1987].

Методика определения симптомсвязанной артерии, ответственной за субъективные и объективные проявления ишемии миокарда включала в себя: определение объективных признаков ишемии; определение ишемизированных областей миокарда ЛЖ; определение артерии, кровоснабжающей данные зоны миокарда. В первую очередь выполнялось стентирование симптомсвязанной артерии или сосуда с наибольшей степенью сужения (либо защищенного коллатеральными перетоками). При наличии окклюзии эпикардальной артерии и высоких шансах успешной реканализации в первую очередь предпринималась попытка ангиопластики окклюзированного сосуда.

Коронарное стентирование выполнялось по стандартной методике. Имплантировались баллонорасширяемые стенты с антипролиферативным покрытием двух производителей – «Cypher» фирмы «Cordis, Johnson&Johnson» и «Taxus» фирмы «Boston Scientific». Для всех пациентов при плановых вмешательствах использовалась схема дезагрегантной терапии с назначением ацетилсалициловой кислоты в дозе 300 мг и клопидогреля в дозе 75 мг в сутки не менее чем за 48 часов до вмешательства, при экстренных вмешательствах - ацетилсалициловой кислоты в дозе 300 мг и клопидогреля в нагрузочной дозе 600 мг до проведения вмешательства. После

стентирования всем пациентам назначался клопидогрель в суточной дозе 75 мг (1 таблетка), а также ацетилсалициловая кислота в суточной дозе 300 мг (однократный прием) в течение трех месяцев, а затем – 100-150 мг в сутки.

Ангиографически успешным стентирование считалось при наличии резидуального стеноза менее 20%, а также при наличии кровотока степени TIMI-III по стентированной артерии и отсутствии диссекций. Неудовлетворительный ангиографический результат - остаточный стеноз >20%, кровоток TIMI-II и менее степени, развитие диссекций артерии типа D-F (по классификации Национального Института сердца, легких и крови США (NHLBI)) [Detre K.M., 1991].

Успешной процедура коронарной ангиопластики считалась при достижении ангиографического успеха стентирования стеноза – «мишени» и отсутствии серьезных клинических осложнений на госпитальном этапе – летальности, острого инфаркта миокарда, экстренной операции аортокоронарного шунтирования, острого нарушения мозгового кровообращения.

Успешная коронарная ангиопластика окклюзированной коронарной артерии определялась как восстановление кровотока TIMI-III степени по реканализированному сосуду при отсутствии осложнений.

После выполнения ангиопластики в послеоперационном периоде выполнялся комплекс неинвазивных диагностических методов исследования (ЭКГ нагрузочные пробы, стресс – ЭХО-КГ) для определения эффективности выполненного вмешательства. Клинически эффективными вмешательства считались при повышении толерантности к физической нагрузке на 2 или более ФК, или при полном исчезновении стенокардии и/или объективных признаков ишемии. При отсутствии повышения нагрузочной толерантности или

возобновлении симптоматики стенокардии на госпитальном этапе вмешательство считалось клинически неэффективным.

Возобновление (или появление) клинических проявлений стенокардии в отдаленном периоде - появление у больных приступов стенокардии или утяжеление ее выраженности как минимум на I ФК, что подтверждалось снижением толерантности к физической нагрузке. Отдаленная клиническая эффективность - сохранение достигнутого хорошего клинического результата в отдаленном периоде наблюдения.

Рестеноз - значимое ($>50\%$) увеличение степени сужения стентированного сегмента коронарной артерии. Выделялся рестеноз в пределах стента ("in-stent") и рестеноз в пределах сужения ("in-lesion") – локализация поражения в пределах 5 мм проксимальнее или дистальнее ранее имплантированного стента.

Прогрессирование атеросклеротического процесса – значимое уменьшение диаметра просвета неустраненных сужений, либо ранее нестенозированных сегментов коронарной артерии.

Тромбоз стента в отдаленном периоде – окклюзия коронарной артерии на уровне (в пределах 5 мм) стентированного сегмента. В зависимости от времени возникновения выделялись поздние (от 30 суток до 12 месяцев) и очень поздние (после 12 месяцев) тромбозы. По степени достоверности тромбозы эндопротезов подразделялись на подтвержденные (определенные), вероятные и возможные.

Статистический анализ был проведен с помощью программ SPSS, версия 15.0, и Excel.

Для представления показателей использовалась дескриптивная (описательная) статистика. Количественные переменные характеризовались средними значениями, стандартными отклонениями, медианами, минимальными и максимальными

значениями, рангами, квантилями. Для качественных переменных применялись абсолютные и относительные показатели (доли с соответствующими 95%-ными интервалами, распределения).

Непосредственные результаты первичного стентирования группы больных с поздними и очень поздними тромбозами стентов.

Основную группу настоящего исследования составили 25 пациентов с 26 случаями развития ангиографически подтвержденных тромбозов стентов (у одного пациента тромбоз стента возник дважды с периодичностью в 1 год), возникших в отдаленном периоде (от 1.5 до 50 месяцев, в среднем 26 ± 4.3 месяца). Из всех пациентов 23 (92%) были мужского, 2 (8%) – женского пола. Возраст пациентов колебался от 36 до 80 лет, в среднем составляя 58 ± 5.1 лет.

Наличие инфаркта миокарда в анамнезе было отмечено у 18 (72%) больных, ангиопластику со стентированием или без него, а также операцию аортокоронарного шунтирования до имплантации стентов с лекарственным покрытием переносили 8 (32%) пациентов. Величина фракции выброса левого желудочка по данным ЭхоКГ, выполненной в покое колебалась от 42% до 66%, в среднем составив $56.1 \pm 4.9\%$. Из общепринятых факторов риска артериальная гипертензия отмечалась у 19 (76%) пациентов, сахарный диабет был выявлен у 5 (20%) больных, гиперлипидемия – у 14 (56%), ожирением страдали 4 (16%) пациента, курение было отмечено - у 16 (64%). При дальнейшем обследовании в 22 (88%) случаях выявлено многососудистое поражение коронарного русла, а у 7 (28%) пациентов установлено мультифокальное атеросклеротическое поражение артериальной системы.

Три (12%) пациента поступили с диагнозом нестабильная стенокардия, клинические проявления стенокардии напряжения III ФК

отмечались у 16 (64%) пациентов, стенокардии напряжения II ФК – у 6 (24%) больных. В зависимости от числа пораженных коронарных артерий преобладали пациенты с двухсосудистым поражением – 13 (52%) больных, три сосуда были поражены у 9 (36%) пациентов, поражение одного сосуда было выявлено у 3 (12%) больных.

У 25 пациентов исходно было выполнено стентирование 67 коронарных артерий с целью устранения 74 стенозов. Всего было имплантировано 83 стента с антипролиферативным покрытием. Диаметр имплантированных эндопротезов варьировал от 2.25 до 4.5 мм и в среднем составлял 2.87 ± 0.45 мм, протяженность стентированного сегмента колебалась в пределах от 13 до 122 мм, в среднем составив 47.4 ± 14.3 мм. Среднее количество стентов в расчете на один сосуд было 2.2 ± 0.4 , а в расчете на сосуд, в котором произошел тромбоз стента в отдаленном периоде – 2.2 ± 1.1 . В зависимости от локализации стентирование чаще всего выполнялось в ПКА – 22 (33%) случая, реже – в ПМЖВ – 21 (31%) случай, одинаковое количество раз вмешательство выполнялось в ОВ, ДВ и ВТК – 7 (10%) случаев в каждом сосуде; реже всего стентирование проводилось в ЗБВ и ЗМЖВ – 2 (4%) и 1 (2%) случай соответственно. Наибольшее количество поражений коронарных артерий относилось к типам С и В по классификации АСС/АНА, которые встретились в 38 (51.3%) и 29 (39,2%) наблюдениях соответственно. Наименьшая доля приходилась на тип А, который был отмечен в 7 (9.5%) случаях.

В 12 (48%) случаях при исходном вмешательстве проводилась реканализация окклюзированной коронарной артерии. Стентирование сосудов малого диаметра (≤ 2.5 мм) выполнялось в 12 (48%) случаях. Имплантация стента в область рестеноза в ранее стентированном сегменте проводилась в 4 (16%) случаях, бифуркационная методика

была использована также у 4 (16%) пациентов. В одном случае пациенту было выполнено стентирование ствола ЛКА по методике «crush». У 8 (32%) из 25 больных коронарная ангиопластика выполнялась в два этапа.

Частота ангиографического успеха при выполнении вмешательств составила 96%. Трансмурального или интрамурального инфарктов миокарда, случаев острого и подострого тромбозов стентов на госпитальном этапе выявлено не было. Клинически эффективными вмешательства были в 24 (96%) из 25 случаев. После выполнения стентирования коронарных артерий у большинства больных (84%) стенокардия отсутствовала, у 12% отмечалась клиника стенокардии I ФК, у 4% пациентов – стенокардия II ФК.

Отдаленные результаты первичного стентирования группы больных с поздними и очень поздними тромбозами стентов.

Поздние и очень поздние тромбозы в 19 (73.1%) случаях клинически проявлялись нестабильной стенокардией, в 6 (23.1%) – инфарктом миокарда: в 4 (15.4%) из них возникал Q-волновой, а в 2 (7.7%) – не Q-волновой инфаркт, и в одном (3.8%) случае явного клинического проявления у пациента не было. Ни у одного из пациентов, которым исходно проводилась реканализация и стентирование окклюзированной артерии, тромбоз в отдаленном периоде не манифестировал в виде инфаркта миокарда.

Фракция выброса левого желудочка после развития тромбоза в среднем в исследуемой группе снизилась на 5.7% (с 56.1 ± 6.9 до 50.4 ± 7.9), кроме того, у 4 (15.4%) больных этот показатель составлял менее 35% (28 - 32%), у 7 (26.9%) больных было отмечено умеренное его снижение (43 - 49%).

В зависимости от локализации тромбоз стентов в отдаленном периоде наиболее часто встречался в ПКА [14 (53.8%) случаев], реже всего был отмечен в ЗБВ и ВТК - по 1 случаю в каждом сосуде. В ДВ это осложнение развивалось дважды (7.7%), в ПМЖВ – трижды (11.5%). В ОВ тромбоз эндопротезов был выявлен в 4 (15.4%) случаях. В одном (3.8%) случае осложнение возникло одновременно в двух сосудах – ПМЖВ и ОВ.

В соответствии с временной шкалой распределение тромбозов стентов в отдаленном периоде было следующим: в сроки от 1 до 12 месяцев возникло 9 (34.6%) случаев, от 12 до 24 месяцев – также 9 (34.6%) случаев, от 24 до 36 месяцев – 5 (19.2%), от 36 до 48 месяцев – 2 (7.7%), а после 48 месяцев – 1 (3.8%) случай тромбоза. Обращает на себя внимание снижение частоты встречаемости тромбозов стентов спустя 24 месяца после вмешательства.

В зависимости от соблюдения режима двойной дезагрегантной терапии пациенты с поздними и очень поздними тромбозами стентов распределялись следующим образом: 21 (80.8%) случай тромбоза возник на фоне отмены клопидогрела, из них в 5 (19.2%) случаях пациенты также не принимали аспирин. У 5 (19.2%) больных осложнение возникло на фоне приема двойной антитромбоцитарной терапии. Следует отметить, что все случаи поздних тромбозов, возникших на фоне соблюдения режима двойной антитромбоцитарной терапии, развились в течение первых 8 месяцев после стентирования.

Результаты лечения пациентов с поздними и очень поздними тромбозами стентов.

Из 26 случаев возникновения поздних тромбозов в 21 (80.8%) выполнялось эндоваскулярное лечение, в 2 (7.8%) случаях в связи с прогрессированием атеросклеротического процесса в венечных

артериях и отсутствием противопоказаний была выполнена операция АКШ, в 3 (11.5%) - ввиду высокого риска хирургического и эндоваскулярного вмешательств была рекомендована консервативная терапия.

Непосредственные результаты рентгеноэндоваскулярных вмешательств в связи с поздними и очень поздними тромбозами стентов были изучены в 21 случае. Частота успеха выполнения реканализации, ТЛБАП и стентирования коронарных сосудов с тромбозом эндопротезов составила 81% (17 из 21 случая). В 4 (19%) случаях попытки восстановления кровотока по дистальному руслу артерии остались безуспешными. В этой связи отмечена корреляция между сроками возникновения клинических проявлений тромбоза стента и сроками оказания пациентам медицинской помощи, которые были различными – так 3 из 4 пациентов, у которых попытки реканализации окклюзированной артерии были безуспешными, поступили более чем через 3 месяца после первых клинических проявлений тромбоза стента.

В 1 (5%) случае, несмотря на успешно выполненную коронарную ангиопластику, на госпитальном этапе произошел летальный исход (пациент поступил в тяжелом состоянии через 18 часов от момента появления первых симптомов острого крупноочагового заднего инфаркта миокарда; после успешно выполненной реканализации и стентирования ПКА, в реанимационном отделении неоднократно происходили массивные желудочно-кишечные кровотечения, развитие острой сердечной, острой почечной, а затем и полиорганной недостаточности; смерть констатирована на 11 сутки с момента госпитализации).

Отдаленные (в сроки от 6 до 56 месяцев, в среднем 31 ± 9 мес.) **результаты рентгеноэндоваскулярных вмешательств** были изучены у 24 (96%) из 25 больных, которым проводилось лечение в связи с поздними и очень поздними тромбозами стентов. Общая выживаемость в отдаленном периоде в этой группе пациентов составила 92%. Частота летальности составила 8% (два пациента), один из которых умер в течение госпитального периода (см. выше), второй – через 6 месяцев от момента успешного вмешательства в связи с тромбозом двух сосудов (ПМЖВ и ОВ), манифестировавшего нестабильной стенокардией. Точной причины смерти установить не удалось, патологоанатомическое исследование не проводилось.

Случаев развития трансмурального или интрамурального инфарктов миокарда в данной группе больных не было. Возобновление клинических проявлений стенокардии в отдаленном периоде наблюдения отмечено у 2 (13.3%) пациентов. У обоих, причиной явилось рестенотическое поражение, однако, в сосудах, ранее не подвергавшихся лечению в связи с тромбозом стентов. Пациентам выполнены повторные эндоваскулярные вмешательства с хорошим ангиографическим и клиническим результатом.

Профилактика развития тромбозов стентов в отдаленном периоде и факторы риска их возникновения.

Профилактика поздних тромбозов стентов с антипролиферативным покрытием связана с влиянием на факторы риска их развития; основной мерой профилактики по данным настоящего исследования является соблюдение режима двойной дезагрегантной терапии.

Для выявления факторов риска в настоящем исследовании по данным литературы был выбран ряд факторов, вероятно влияющих на возникновение поздних и очень поздних тромбозов стентов. В двух параллельных группах, выделенных на основе

возникновения/отсутствия тромбоза в период наблюдения, были оценены групповые частоты появления соответствующих факторов, а также отношения шансов возникновения тромбоза при наличии и отсутствии таких факторов (вместе с 95%-ными доверительными интервалами).

Факторами, достоверно влияющими на возникновение тромбозов стентов в отдаленном периоде явились: нарушение режима двойной антитромбоцитарной терапии ($p<0.001$), количество имплантированных стентов ($p=0.023$), многососудистое поражение коронарных артерий ($p<0.001$), хронические тотальные окклюзии ($p<0.001$), стентирование артерий малого диаметра ($p=0.02$), стенозы типа C по классификации ACC/ANA ($p<0.001$). Такие факторы как бифуркационное стентирование и перенесенные эндоваскулярные вмешательства в прошлом по данным статистического анализа не достигли искомой значимости. Статистический расчет значимости других факторов риска тромбоза стента, встречающихся в литературе, таких как – сахарный диабет, сниженная фракция выброса ЛЖ, острый коронарный синдром, вмешательство в связи с рестенозическим поражением и другие, не представлялось возможным провести из-за недостаточного числа наблюдений в нашем исследовании.

Выводы:

1. Частота возникновения тромбозов после имплантации стентов с антипролиферативным лекарственным покрытием в течение трех лет в среднем составляет 0,6% в год (от 1 до 12 месяцев - 0.7%, от 12 до 24 месяцев – 0.7%, от 24 до 36 месяцев – 0.4%). При дальнейшем наблюдении от 36 до 48 месяцев частота развития осложнений составила 0.2%, после 48 месяцев – 0.1%.
2. Точное определение позднего тромбоза стентов возможно только после выполнения контрольной коронарографии (или секции сосуда).

3. Наиболее часто возникающим проявлением позднего тромбоза стента является нестабильная стенокардия (73.1%); реже тромбоз эндопротеза проявляется инфарктом миокарда (23.1%); наиболее редко осложнение возникает без четкого клинического проявления (3.8%).
4. Наибольшее количество поражений коронарных артерий при исходных вмешательствах в группе пациентов с тромбозами стентов в отдаленном периоде относилось к типу С (51.3%) по классификации АСС/АНА; реже встречались поражения типа В (39.2%); наименьшее количество стенозов относилось к типу А (9.5%).
5. Факторами риска развития позднего и очень позднего тромбоза стентов с антипролиферативным покрытием являются: нарушение режима двойной антитромбоцитарной терапии, количество имплантированных стентов, многососудистое поражение коронарных артерий, хронические тотальные окклюзии, стентирование артерий малого диаметра, стенозы типа С по классификации АСС/АНА.
6. Основной мерой профилактики поздних и очень поздних тромбозов стентов является соблюдение режима двойной дезагрегантной терапии. У 80.8% пациентов тромбозы стентов возникли на фоне отмены двойной дезагрегантной терапии.
7. Эндоваскулярная методика лечения пациентов с поздними тромбозами стентов сопровождается высокой технической и клинической эффективностью (81%).
8. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства при лечении хронических тотальных окклюзий коронарных артерий ассоциируются с повышением риска развития поздних тромбозов стентов, однако клинические проявления при этом минимальны или отсутствуют в

связи с наличием у пациентов коллатеральных путей кровоснабжения.

Практические рекомендации:

1. При подозрении на развитие позднего или очень позднего тромбоза стента (выявление острой ишемии в бассейне стентированной артерии, возврат клинических проявлений ИБС, безболевого ишемия миокарда) необходимо экстренное выполнение коронарографии.
2. Выбор метода лечения должен проводиться на основании данных селективной коронарографии. Предпочтение должно отдаваться эндоваскулярной методике ввиду ее высокой эффективности. При технической невозможности или высоком риске проведения эндоваскулярного метода лечения, целесообразно рассмотреть вопрос о выполнении коронарного шунтирования.
3. Невозможность соблюдения пациентом режима двойной дезагрегантной терапии в рекомендуемом периоде может являться противопоказанием к имплантации стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием.
4. Рекомендуемый срок двойной дезагрегантной терапии после имплантации стентов с антипролиферативным покрытием должен составлять не менее 24 месяцев. При выполнении стентирования у пациентов групп высокого риска возникновения позднего тромбоза стента возможно пролонгирование режима двойной дезагрегантной терапии на более длительные сроки.
5. С целью своевременного выявления рестенозирования и оценки прогрессирования атеросклеротического процесса всем больным показано проведение контрольной коронарографии через 12 месяцев после имплантации стентов с антипролиферативным покрытием. В сроки более 12 месяцев больным показано

выполнение нагрузочных проб с интервалом 6 месяцев, при выявлении ишемии – проведение коронарографии.

Список опубликованных работ:

1. Бокерия, Л. А. Оценка поздних тромбозов при использовании стентов «Cyrpher» в лечении больных с различными формами ишемической болезни сердца / Л. А. Бокерия, Б. Г. Алесян, Ю. И. Бузиашвили и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы 13-ого Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов – 2007. - Том 8. - №6. - С.182.

2. Алесян, Б. Г. Тромбозы стентов с антипролиферативным покрытием в отдаленном периоде / Б. Г. Алесян, А. В. Стаферов, Н. В. Закарян, А. В. Абросимов // Руководство по рентгеноэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов / Под ред.: Л. А. Бокерия, Б. Г. Алесян . – Т.3. Рентгеноэндоваскулярная хирургия ишемической болезни сердца. - М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2008. – С. 237-260.

3. Абросимов, А. В. Оценка поздних тромбозов при использовании стентов «Cyrpher» в лечении больных с различными формами ишемической болезни сердца / А. В. Абросимов, Н. В. Закарян, Стаферов А. В. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы двенадцатой ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых. – 2008 . - Том 9. - №6. - С.214.

4. Бокерия, Л. А. Оценка поздних тромбозов при использовании стентов «Cyrpher» в лечении больных с различными формами ишемической болезни сердца / Л. А. Бокерия, Б. Г. Алесян, Ю. И. Бузиашвили и др. // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Материалы 14-ого Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов – 2008. – Том 9. - №6. - С.194.

5. Бокерия, Л. А. Тромбозы стентов с антипролиферативным покрытием в отдаленном периоде (обзор литературы) / Л. А. Бокерия, Б. Г. Алесян, А. В. Абросимов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия – 2009. – №1. - С.38-47.

6. Абросимов, А. В. Оценка поздних тромбозов при использовании стентов «Cypher» в лечении больных с различными формами ишемической болезни сердца / А.В. Абросимов // Бюллетень московской Медицинской Академии им. Сеченова. Материалы V-ой конференции молодых ученых России с международным участием «фундаментальные науки и прогресс клинической медицины». – 2008. - №6. -С.5.

7. Бокерия, Л. А., Оценка поздних тромбозов при использовании стентов «Cypher» в лечении больных с различными формами ишемической болезни сердца / Л. А. Бокерия, Б. Г. Алесян, Ю. И. Бузиашвили и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы тринадцатой ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых. - 2009. -Том 10. - № 3. - С. 114.

8. Бокерия, Л. А., Результаты рентгеноэндоваскулярного лечения пациентов со стабильной стенокардией при поражении «незащищенного» ствола левой коронарной артерии. / Л. А. Бокерия, Б. Г. Алесян, Ю. И. Бузиашвили и др. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия – 2009. – № 6. – С 44-50.