

*На правах рукописи*

**ЧЕРНИГИНА ТАТЬЯНА ПЕТРОВНА**

**ОСОБЕННОСТИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА  
СЕГМЕНТА ST**

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018 г.

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов».

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Шугушев Заурбек Хасанович**

**Официальные оппоненты:**

**Бабунашвили Автандил Михайлович** - доктор медицинских наук, профессор, Многопрофильная клиника «Центр Эндохирургии и Литотрипсии», отделение сердечно-сосудистой хирургии, заведующий отделением.

**Кротовский Алексей Георгиевич** - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра госпитальной хирургии №1 лечебного факультета, профессор кафедры.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Москва.

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года в «\_\_» часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.052.02, при ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, по адресу: 105203, Москва, Нижняя Первомайская, 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, по адресу: 105203, Москва, Нижняя Первомайская, 70 и на сайте [www.pirogov-center.ru](http://www.pirogov-center.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года.

Ученый секретарь  
объединенного диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**Матвеев Сергей Анатольевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Острый коронарный синдром (ОКС) является одной из главных причин смертности в развитых странах, что создает значительные проблемы для общественного здоровья в целом, и сохраняет свою актуальность, несмотря на совершенствование организационных, терапевтических, эндоваскулярных и хирургических подходов к ее решению [Алесян Б.Г. с соавт., 2013; Бокерия Л.А. с соавт., 2015; Концевая А.В. с соавт., 2013; Ощепкова Е.В. с соавт., 2013].

В клинической практике наиболее часто встречаются больные ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST), доля которых составляет 60% от общего числа госпитализированных пациентов по поводу ОКС [Концевая А.В. с соавт., 2013].

Приоритетной стратегией лечения значительной доли больных ОКСбпST является выполнение эндоваскулярной реваскуляризации миокарда в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ). При этом следует отметить, что такие больные отличаются разнородностью клинической и ангиографической картины в сочетании с тяжелым коморбидным фоном [Jneid H. Et al., 2012].

Пациенты с многососудистым поражением коронарного русла, которое по литературным данным встречается более чем у 50% больных ОКСбпST, относятся к одной из наиболее сложных категорий для инвазивного лечения. У данной когорты больных часто не представляется возможным определить симптом-связанную артерию, особенно при наличии пограничных стенозов (30-60%), «старых» коллатерализованных окклюзий, поражений ствола ЛКА, что осложняет выбор тактики лечения и отрицательно влияет на прогноз заболевания [Stone G.W. et al., 2011].

Большинство существующих отечественных и зарубежных исследований посвящены определению сроков инвазивной диагностики и выбору способа реваскуляризации миокарда у больных ОКСбпST с многососудистым поражением коронарного русла [Барбараш Л.С. и соавт., 2013; Ганюков В.И. и соавт., 2016; Жбанов И.В. и соавт., 2009; Windecker S. et al., 2014], тогда как в отношении объема эндоваскулярного вмешательства, единого мнения не существует. Это, в свою очередь, приводит к тому, что чаще всего полная реваскуляризация миокарда

у таких пациентов выполняется отсрочено, по мере повторного обращения в клинику, а порой и не выполняется вовсе.

Другой, не менее важной проблемой для больных ОКСбпST, являются агрессивные режимы антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, показанные при ЧКВ, которые сопряжены с высоким риском развития геморрагических осложнений [Budaj A. et al., 2009; Mehran R. et al., 2011; Wallentin L. et al., 2009], которые, в свою очередь, ассоциируются с увеличением частоты инфаркта миокарда (ИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), что приводит к удлинению сроков госпитализации и стоимости лечения [Chatrwalla A.K. et al., 2013; Mehran R. et al., 2011].

В связи с этим, определяющее значение в профилактике развития геморрагических осложнений, возникающих в раннем послеоперационном периоде, имеет выбор артериального доступа для выполнения ЧКВ и антитромботических препаратов для фармакологического сопровождения эндоваскулярного вмешательства [Ганюков В.И. и соавт., 2016; Шугушев З.Х. и соавт., 2014; Явелов И.С., 2013].

Большинство экспертов утверждают, что трансрадиальный доступ является более безопасным по количеству послеоперационных кровотечений в послеоперационном периоде, по сравнению с трансфеморальным доступом [Johnman C. et al., 2011; Khan R. et al., 2014; Zhen-xian Y. et al., 2008]. Однако, согласно результатам рандомизированных исследований, таких как RIVAL и SAFE-PCI, напротив, показатели общей летальности, ИМ, инсульта и кровотечений у больных ОКСбпST достоверно не различались в группе трансрадиального и трансфеморального доступов [Jolly S. et al., 2011; Rao S.V. et al., 2014].

Достоверные различия по частоте геморрагических осложнений между трансрадиальным и трансфеморальным доступами у больных ОКС получены в исследовании MATRIX. Однако, это исследование также не показало преимуществ того или иного доступа по влиянию на первичные конечные точки (смерть, ИМ, повторные вмешательства) через 30 дней после ЧКВ [Valgimigli M. et al. 2014].

Тем не менее, результаты указанных исследований следует интерпретировать с осторожностью, из-за ряда ограничений, главными из которых являются влияние

опыта хирурга на результаты исследования, а также включение двух разных групп пациентов – с подъемом и без подъема сегмента ST [Iqbal M. et al., 2014].

Учитывая индивидуальные особенности больных ОКС в плане развития геморрагических осложнений и экстренный характер проводимого вмешательства, задачей эндоваскулярного хирурга является обеспечение максимальной безопасности проводимого вмешательства в каждом конкретном случае, что во многом становится возможным благодаря правильному выбору антикоагулянтного препарата для сопровождения ЧКВ.

Несмотря на широкий спектр антитромботических препаратов для сопровождения ЧКВ, влияние их на прогноз у больных ОКС до конца не изучено. Это связано с тем, что в большинстве крупных рандомизированных исследований, препараты изучались не в монотерапии, а в комбинациях друг с другом, что на фоне агрессивных режимов антитромбоцитарной терапии, дополнительно повышало риск развития кровотечений [Budaj A. et al., 2009; Mehran R. et al., 2011; Rao S.V. et al., 2010]. Кроме того, активно обсуждаются вопросы целесообразности продолжения антикоагулянтной терапии у больных ОКСбпST после ЧКВ, а также механизмы влияния используемых антикоагулянтов на развитие серьезных сердечно – сосудистых осложнений [Kinnaird T. et al., 2016; Shah R. et al., 2015].

Таким образом, с учетом изложенного становится очевидным, что вопрос выбора тактики эндоваскулярного лечения больных ОКСбпST с многососудистым поражением коронарного русла в настоящее время остается до конца не изученным. Отсутствует единое мнение в отношении целесообразности выполнения полной реваскуляризации миокарда во время первоначального ЧКВ. Существующая доказательная база в отношении артериального доступа и антикоагулянтного препарата, используемого для фармакологической поддержки ЧКВ у больных ОКСбпST остается весьма неубедительной. Кроме того, не определены показания для пролонгированного использования антикоагулянтов после ЧКВ, что представляет данную проблему актуальной и требует дальнейшего изучения.

**Научная гипотеза исследования.** Совершенствование тактики эндоваскулярного лечения больных ОКСбпST с многососудистым поражением коронарного русла, основанное на четком определении объема и сроков

реваскуляризации миокарда в сочетании с использованием безопасного артериального доступа и современных антикоагулянтов во время ЧКВ, позволит повысить эффективность эндоваскулярного лечения и улучшить отдаленный прогноз больных.

### **Цель исследования**

Определить оптимальную тактику эндоваскулярного лечения больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла.

### **Задачи исследования**

1. Оценить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла, в зависимости от объема и сроков эндоваскулярного вмешательства.
2. Провести анализ безопасности ЧКВ у больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла, выполненных трансрадиальным и трансфеморальным доступом в ближайшем послеоперационном периоде.
3. Сравнить безопасность различных антикоагулянтов, используемых во время ЧКВ у больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла в ближайшем послеоперационном периоде.
4. Оценить частоту развития сердечно - сосудистых осложнений, возникающих в отдаленном периоде у больных ОКСбпСТ после многососудистого стентирования коронарных артерий, в зависимости от используемого антикоагулянта и артериального доступа для ЧКВ.
5. Уточнить показания к продленной инфузии антикоагулянтов после многососудистого стентирования коронарных артерий у больных ОКСбпСТ.

**Научная новизна.** Впервые у больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла:

- доказано, что выполнение полной реваскуляризации миокарда целесообразно во время первоначальной (индексной) госпитализации по поводу ОКС, и имеет достоверные преимущества перед отсроченной стратегией многососудистого стентирования коронарных артерий.
- Показано положительное влияние на отдаленный прогноз заболевания прямого ингибитора тромбина – бивалирудина, используемого для фармакологической поддержки ЧКВ, по сравнению с НФГ.

- Доказана возможность безопасного использования трансрадиального доступа, как при одномоментном, так и этапном многососудистом стентировании, основанная на анализе частоты развития геморрагических событий и связанных с ними сердечно – сосудистых осложнений, возникающих в раннем послеоперационном периоде.
- Изучены отдаленные результаты эндоваскулярного вмешательства, в зависимости от используемого антикоагулянтного препарата и артериального доступа во время ЧКВ, выполненного в период индексной госпитализации.
- Определены показания для пролонгированной антикоагулянтной терапии после ЧКВ.

**Практическая значимость работы.** Показано, что использование трансрадиального доступа для выполнения ЧКВ у больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла позволяет достоверно снизить количество кровотечений и связанных с ними сердечно – сосудистых осложнений, возникающих в раннем послеоперационном периоде наблюдения, что позволяет рассматривать его в качестве приоритетного доступа при выполнении многососудистого стентирования у таких пациентов.

- Доказано, что прямой ингибитор тромбина – бивалирудин позволяет достоверно предотвратить риск развития кровотечений после многососудистого стентирования, независимо от артериального доступа, и положительно влияет на выживаемость таких пациентов в отдаленном периоде наблюдения, что обуславливает целесообразность его широкого применения в клинической практике для фармакологической поддержки ЧКВ у больных ОКСбпСТ.
- Уточнены показания для пролонгированной антикоагулянтной терапии после ЧКВ, основанные на анализе осложнений, возникающих у больных ОКСбпСТ в послеоперационном периоде, на фоне использования современных антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов, что способствует повышению эффективности ЧКВ у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла.
- Выявлены факторы и группы риска больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла, которым противопоказано выполнение

отсроченной полной реваскуляризации миокарда, в связи с развитием серьезных сердечно – сосудистых осложнений в отдаленном периоде наблюдения.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

- Доказано, что полная реваскуляризация миокарда, выполненная больным ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла в период индексной госпитализации по поводу ОКС, отличается меньшей частотой сердечно – сосудистых осложнений в отдаленном периоде, по сравнению реваскуляризацией, выполненной в отдаленном периоде.
- Выявлено, что при наличии у больного ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла недостаточности кровообращения III класса по Killip, ИМ в анамнезе, протяженного поражения (более 20мм) в несимптомных артериях, сахарного диабета II типа, степени риска по шкале SYNTAXscore>25 и уровня холестерина крови > 6,5 ммоль/л, выполнение отсроченной полной реваскуляризации миокарда ассоциируется с высокой частотой сердечно – сосудистых осложнений.
- Показано, что трансрадиальный доступ может рассматриваться в качестве приоритетного при выполнении многососудистого стентирования у больных ОКСбпСТ, так как отличается меньшей частотой больших и малых кровотечений и ассоциированных с ними сердечно – сосудистых осложнений, возникающих в раннем послеоперационном периоде.
- Использование прямого ингибитора тромбина – бивалирудина, в сравнении с НФГ, во время ЧКВ, способствует снижению риска геморрагических осложнений в ближайшем послеоперационном периоде, не оказывая влияния на показатели частоты острого тромбоза стента, и положительно влияет на отдаленный прогноз больных ОКСбпСТ после многососудистого стентирования коронарных артерий.
- Сочетание трансрадиального доступа с использованием бивалирудина в качестве фармакологической поддержки ЧКВ, достоверно увеличивает безопасность эндоваскулярного вмешательства у больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла.

- Абсолютными показаниями к продленной инфузии бивалирудина в течение 4 часов после ЧКВ у больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла являются: диссекция коронарной артерии, возникшая после выполненного стентирования и потребовавшая имплантации дополнительного стента, протяженность поражения в симптом-связанной артерии более 25мм, а также недостаточность кровообращения III класса по Killip.

**Внедрение результатов работы в практику.** Полученные результаты внедрены в клиническую работу отделений кардиологии, сердечно – сосудистой хирургии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения НУЗ «Центральная клиническая больница №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД», ГАУЗ МО «Центральная городская клиническая больница г. Реутов», а также в учебный процесс на кафедре сердечно – сосудистой хирургии ФПКМР и госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Всероссийской научно – практической конференции с международным участием «Инновационная кардиоангиология 2016» (Москва, 2016); Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология 2016: вызовы и пути решения» (Екатеринбург, 2016); Международном конгрессе Acute Cardiovascular care (Португалия, 2016); XXII Всероссийском съезде сердечно – сосудистых хирургов (Москва, 2016); V Международном научно – практическом форуме «Ангиология: инновационные технологии в диагностике и лечении заболеваний сердца и сосудов. Интервенционная кардиология» (Челябинск, 2016); Международном конгрессе EuroPCR (Франция, Париж, 2017); Международном конгрессе Heart Failure (Франция, Париж, 2017).

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 7 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций результатов диссертационных исследований.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, в которых отражены обзор литературы, характеристика больных и методы исследования, результаты и их

обсуждение, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 148 источников, из них 41 отечественных и 107 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 8 таблицами и 19 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнена в виде проспективного двухцентрового рандомизированного исследования на кафедре сердечно – сосудистой хирургии ФПКМР Медицинского института РУДН в НУЗ «Центральная клиническая больница №2 им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД», а также в ГАУЗ МО «Центральная городская клиническая больница г. Реутов», в период с 2013 по 2016гг.

#### **Критерии включения:**

- ОКСбпСТ;
- ИМбпСТ;
- высокая и средняя степень риска по шкале GRACE;
- многососудистое поражение коронарного русла (SYNTAX score=23-32);
- отсутствие в анамнезе реваскуляризации миокарда.

#### **Критерии исключения:**

- очень высокий риск по шкале GRACE (кардиогенный шок, жизнеугрожающие аритмии, острая сердечная недостаточность и т.п.);
- поражения ствола ЛКА, требующие бифуркационного стентирования;
- необходимость реканализации хронической тотальной окклюзии коронарной артерии во время первоначального (индексного) ЧКВ.

Все пациенты методом конвертов были рандомизированы в 2 группы. В I группу вошли пациенты, которым полная реваскуляризация миокарда была выполнена во время первоначального эндоваскулярного вмешательства по поводу ОКС. Во II группу вошли пациенты, которым изначально было выполнено стентирование симптом-связанной артерии, а полная реваскуляризация миокарда выполнялась в течение индексной госпитализации. Ретроспективно, на основании данных архивных историй болезни, была сформирована контрольная III группа, в которой всем пациентам по аналогии со II группой, в ходе первоначального вмешательства выполнялось стентирование симптом-связанной артерии, а полная реваскуляризация - в различные сроки после госпитализации.

При невозможности определения симптом-связанной артерии, пациентам выполняли одномоментную полную реваскуляризацию миокарда. Однако, из-за невозможности рандомизировать таких пациентов в одну из указанных групп, такие пациенты исключались из исследования.

Дополнительно больные из I и II группы были рандомизированы в 2 подгруппы. В I подгруппе ЧКВ выполнялось трансрадиальным доступом, а во II подгруппе – трансфemorальным доступом. В обеих подгруппах, в соотношении 1:1, для фармакологической поддержки ЧКВ были использованы прямой ингибитор тромбина – бивалирудин (0,75мг/кг болюсно, с последующей инфузией со скоростью 1,75 мг/кг/ч во время ЧКВ) и НФГ в дозе 100 ЕД/кг.

Во время повторных вмешательств доступ выбирали аналогично первоначальной процедуре. При невозможности выполнения повторных вмешательств тем же доступом, что и при первоначальной процедуре ЧКВ, переходили на другой артериальный доступ, и такие больные также исключались из исследования.

Пациенты, которым вовремя ЧКВ был использован бивалирудин были условно разделены на 2 подгруппы, в подгруппу А - инфузия бивалирудина продолжалась в течение 4 часов после ЧКВ, и в подгруппу В – инфузия бивалирудина была прекращена в рентгенооперационной, по окончании ЧКВ.

Сроки выполнения катетеризации сердца у каждого пациента определяли согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению больных ОКСбпСТ 2015 года [Roffi M. et al., 2015].

Антиагрегантная терапия на дооперационном этапе включала в себя препараты АСК и ингибиторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов (тикагрелор в нагрузочной дозе 180мг либо клопидогрел в нагрузочной дозе 600мг). После ЧКВ антиагрегантная терапия была рекомендована в течение 12 месяцев: препараты АСК 75-100мг/сутки и тикагрелор 180мг/сутки либо клопидогрел 75мг/сутки.

Отдаленные результаты планировалось проследить через 12 месяцев после эндоваскулярного вмешательства.

Для оценки отдаленных результатов пациенты приглашались на повторную амбулаторную консультацию, во время которой проводился сбор анамнеза, выполнялась нагрузочная проба и трансторакальная ЭХОКГ. Пациенты с

положительной нагрузочной пробой были госпитализированы для выполнения коронарографии с последующим решением вопроса о повторном вмешательстве.

Критерии оценки непосредственных результатов: суммарная частота сердечно – сосудистых осложнений (смерть, ИМ, экстренные повторные вмешательства); большие кровотечения (BARC 3 или 5); частота острого тромбоза стента.

Вторичные критерии оценки непосредственных результатов: кровотечение из места доступа (BARC 1 или 2); сосудистые осложнения, связанные с доступом (артериовенозные фистулы, артериальный спазм, ложная аневризма).

Критерии оценки отдаленных результатов: суммарная частота сердечно – сосудистых осложнений (смерть, ИМ, повторные вмешательства на целевом сосуде, повторные вмешательства на целевом поражении).

### **Характеристика пациентов, включенных в исследование**

Всего в исследование включено 346 больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарных артерий. В ходе рандомизации, в I группу вошли 100 больных, во II группу – 124 больных. В контрольную III группу ретроспективным путем включено 122 больных.

Средний период выполнения полной реваскуляризации миокарда у больных из III группы, с учетом этапного лечения, составил  $6,5 \pm 1,2$  месяца.

В группе I, вмешательство трансрадиальным доступом выполнено 55 больным, а трансфemorальным – 45, в группе II – трансрадиальным – 57 больным, а трансфemorальным – 67, в группе III – 50 и 72 больным соответственно.

Дополнительно больные из I и II группы (n=224) были рандомизированы в 2 подгруппы, в зависимости от артериального доступа. В I подгруппе (n=112) - ЧКВ выполнялось трансрадиальным доступом, а во II подгруппе (n=112) – ЧКВ выполнялось трансфemorальным доступом. Больные из III группы в последующие расчеты не включались.

Бивалирудин (n=56) и НФГ (n=56) у больных обеих подгрупп использовались в равных соотношениях.

Медикаментозная терапия перед ЧКВ включала: препараты АСК (300-500мг), ингибиторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов (тикагрелор 180мг – 202 пациента (58,4%), либо клопидогрел 600мг – 144 пациента (41,6%); ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, статины, морфин.

Группы были сопоставимы по клинико-демографическим и ангиографическим показателям (табл.1, 2).

Таблица 1

## Ангиографическая характеристика пациентов

Характеристика	I группа (n=100)	II группа (n=124)	III группа (n=122)	p
Двухсосудистое поражение	64 (64%)	72 (58,1%)	53 (43,4%)	0,1245
Трехсосудистое поражение	36 (36%)	52 (41,9%)	69 (56,5%)	<b>0,0021</b>
Бифуркационные стенозы	8 (8%)	14 (11,3%)	24 (19,7%)	<b>&lt;0,0001</b>
Устьевые стенозы	2 (2%)	3 (2,4%)	5 (4,1%)	0,0843
Кальциноз	32 (32%)	40 (32,3%)	49 (40,2%)	<b>0,0042</b>
Среднее количество пораженных артерий на 1 пациента	2,36±0,48	2,42±0,49	2,56±0,49	0,0736
Средняя протяженность поражения в симптом-связанной артерии, мм	29,42±6,4	28,29±6,84	29,65±6,68	0,0675
Средний диаметр имплантированных стентов, мм	3,15±0,01	3,2±0,002	3,18±0,12	0,0764
Среднее количество стентов на одного пациента	2,8±0,32	2,65±0,31	2,43±0,33	0,1318
Средний показатель тяжести поражения коронарного русла по шкале SYNTAX	25±1,18	27±0,1	24±1,12	0,0064

Таблица 2

## Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Группа I (n=100)	Группа II (n=124)	Группа III (n=122)
Мужчин	81(81%)	102(82,3%)	98(80,3%)
Женщин	19(19%)	22(17,7%)	24(19,7%)
Средний возраст, лет	68,4±1,8	69,3±1,1	66,4±1,2
Данные анамнеза			
Среднее количество инфарктов миокарда в анамнезе	1,02±0,67	0,94±0,77	1,04±0,75
ОНМК	36 (36%)	48(38,7%)	44(36,1%)
Артериальная гипертензия	100(100%)	122 (98,4%)	122 (100%)
Сахарный диабет 2 типа	48(48%)	53(42,7%)	54(44,2%)
Курение	92(92%)	120(96,8%)	115(94,3%)

*Продолжение таблицы 2*

Лабораторные показатели			
Средний уровень креатинина сыворотки, мкмоль/л	116±3,12	118±2,42	113±3,14
Средний уровень холестерина, ммоль/л	6,3±1,14	6,7±1,2	6,18±1,31
Положительный тропониновый тест	77(77%)	82(66,2%)	88(72,1%)
Средний показатель СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	104,23±14,2	100,8±14,8	102,3±14,3
Данные объективного статуса пациента			
Недостаточность кровообращения(Killip)			
I	82(82%)	98(79,1%)	94(77%)
II	14(14%)	20(16,1)	23(18,9%)
III	4(4%)	6(4,8%)	5(4,1%)
Средние показатели ЧСС	98±10,5	101±11,2	98±11,3
Средние показатели уровня систолического АД, мм рт.ст.	111±12,8	109±10,7	108±12,6
Стратификация риска			
По шкале GRACE:			
Высокий (>140)	28(28%)	37(29,8%)	32(26,2%)
Средний (110-140)	72(72%)	87(70,2%)	90(73,8%)
По шкале CRUSADE:			
Очень высокий (>50)	10(10%)	14(11,3%)	17(14%)
Высокий (41-50)	42(42%)	52(42%)	50(41%)
Умеренный (31-40)	31(31%)	37(29,8%)	33(27%)
Низкий (21-30)	17(17%)	21(16,9%)	22(18%)

Следует отметить, что практически у 70% больных из каждой группы на момент госпитализации был диагностирован ИМбпST.

Всем включенным в исследование больным были имплантированы стенты с лекарственным покрытием. Проведение внутрисосудистых методов визуализации не предусматривалось. Механическая тромбэкстракция не применялась, в связи с отсутствием у пациентов, включенных в исследование, свежих окклюзионных поражений коронарных артерий.

**Статистический анализ результатов** проводился с использованием пакета программ Statistica 10.0 для MS Windows. Применялись методы дисперсионного, корреляционного, регрессионного, дискриминантного анализа и анализа сопряженности с использованием параметрических и непараметрических критериев. Полученные результаты клинического исследования анализировали с

помощью методов вариационной статистики с вычислением средней арифметической ( $M$ ), среднего квадратического отклонения ( $\delta$ ), средней ошибки средней арифметической ( $m$ ). Проводили проверку нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случае, когда закон распределения измеряемых величин можно было считать нормальным, был использован  $t$ -критерий Стьюдента. Для признаков, не отвечающих требованиям нормального распределения, использовали непараметрический тест Манна-Уитни ( $U$ -тест). Сопоставление групп по изучаемым параметрам проводили, используя критерии:  $U$ -критерий Манна—Уитни, точный Фишера, критерий Вальда—Вольфовица. Для анализа сопряженности применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона, для оценки достоверности различий между двумя группами –  $t$ -критерий, а для множественного сравнения использовались  $F$ -критерий и критерий Ньюмена-Кейлса. Сравнительный анализ показателей выживаемости проводили с помощью теста Гехана-Вилкоксона.

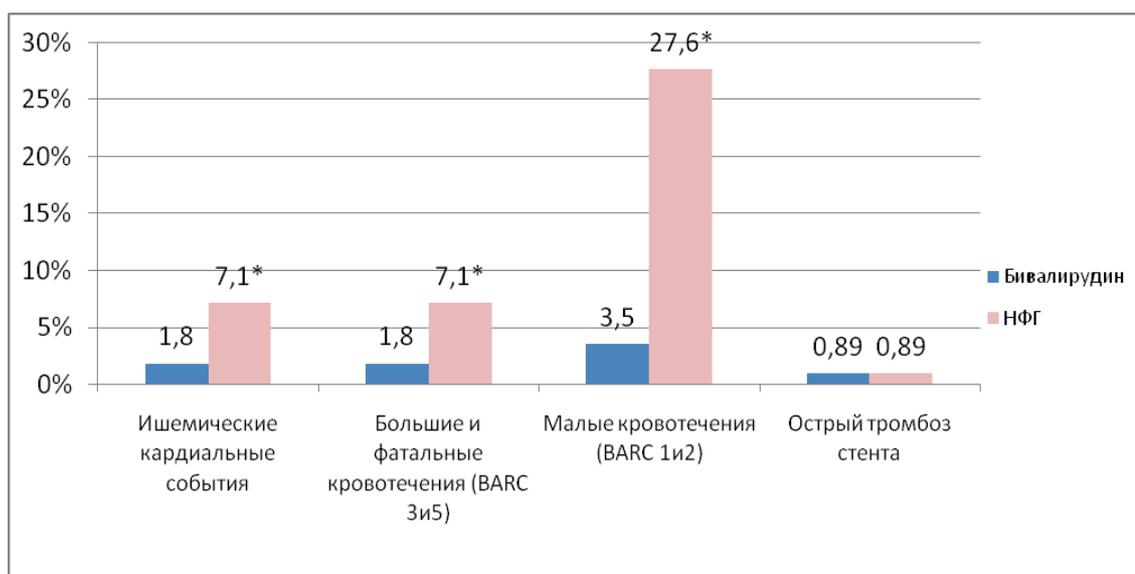
### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Выживаемость пациентов после ЧКВ составила 96% в I группе, 98,3% - во II группе и 97,5% - в III группе. Суммарная частота неблагоприятных сердечно – сосудистых осложнений (смерть ИМ, экстренные повторные вмешательства) в раннем послеоперационном периоде наблюдались у 7 (7%) больных из I группы, у 8 (6,4%) больных из II группы и у 9 (7,4%) больных из III группы. Достоверных различий по частоте острого тромбоза стента и серьезных кровотечений (BARC 3 и 5), включающих большие кровотечения из места доступа, между группами не получено.

В изучаемых подгруппах (I и II), большие и фатальные кровотечения (BARC 3 и 5), ассоциированные с артериальным доступом, а также малые кровотечения (BARC 1 и 2) достоверно чаще возникали у больных, которым выполнялся трансфеморальный доступа, по сравнению с трансрадиальным и составили 7,1 и 0,89% соответственно и 31,2 и 1,8% соответственно ( $p=0,0001$ ). При этом ассоциированные с большими кровотечениями серьезные кардиальные события, также достоверно чаще возникали у больных, которым ЧКВ выполнялось трансфеморальным доступом.

Кроме того, при выполнении ЧКВ радиальным доступом достоверно чаще возникал артериальный спазм, а при трансфеморальном доступе - малые кровотечения из места доступа (BARC 1 и 2).

Сравнительный анализ результатов ближайшего послеоперационного периода, в зависимости от используемого антикоагулянта для сопровождения ЧКВ, представлен на *рис. 1*.

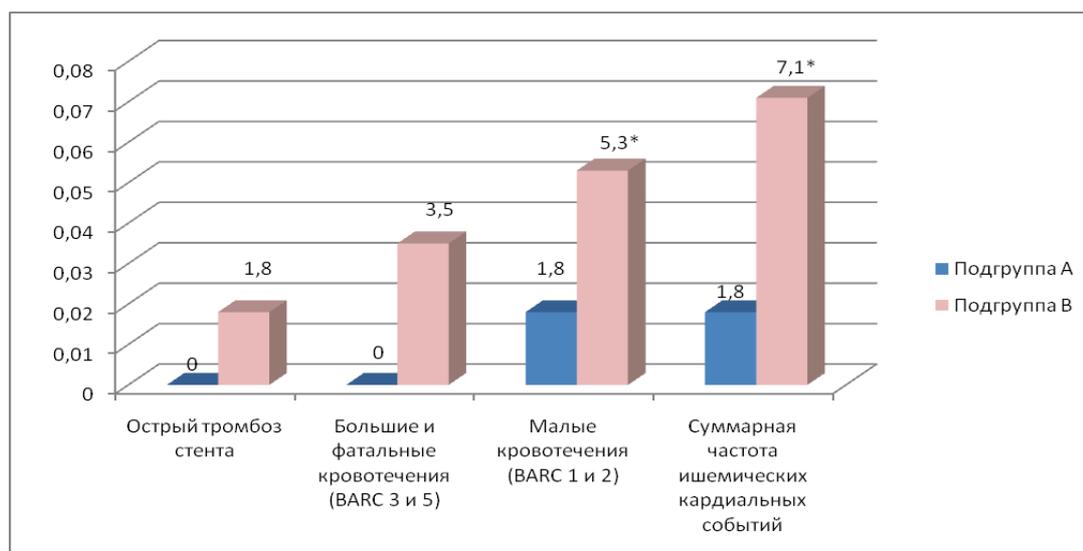


\* $p < 0,05$

**Рисунок 1. Оценка безопасности антикоагулянтов, используемых во время ЧКВ**

В группе больных, которым во время ЧКВ использовался бивалирудин, достоверно реже возникали большие/фатальные (BARC 3 и 5) и малые кровотечения (BARC 1 и 2), а также ассоциированные с большими кровотечениями кардиальные события.

Дополнительно проведенный анализ результатов лечения в зависимости от продолжительности инфузии бивалирудина в подгруппах А и В показал, что у больных из подгруппы А достоверно реже возникали серьезные сердечно – сосудистые осложнения в раннем послеоперационном периоде, как связанные, так и не связанные с кровотечением, по сравнению с больными из подгруппы В ( $p=0,001$ ). При этом острый тромбоз стентов и большие кровотечения, также чаще в подгруппе В (*рис. 2*).

\* $p < 0,05$ 

## Рисунок 2. Оценка эффективности и безопасности продленной инфузии бивалирудина

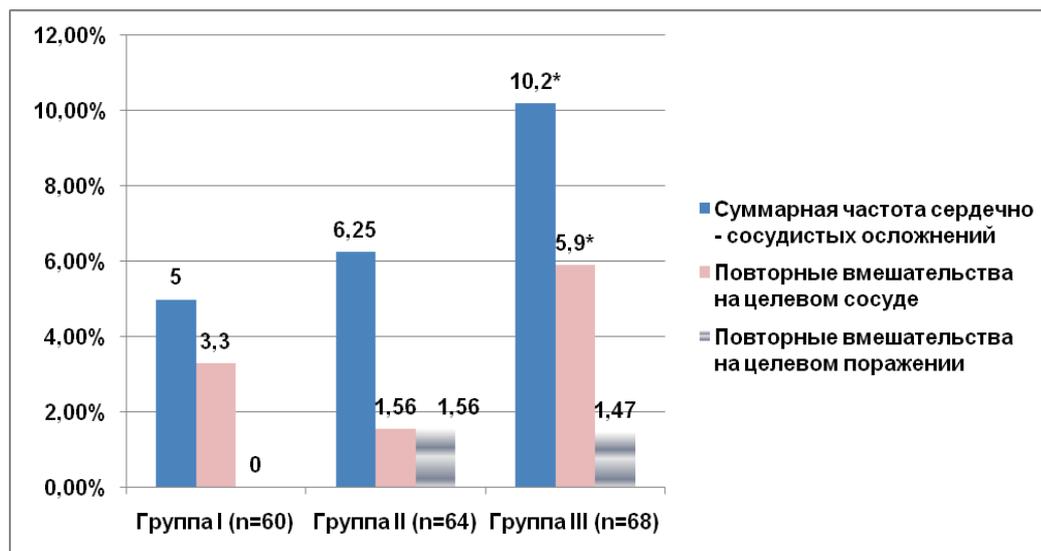
С учетом развившихся осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов из подгруппы А и В, были изучены возможные клинические и ангиографические факторы, провоцирующие развитие данных осложнений (рис.3).

Согласно проведенному анализу, абсолютным показанием к продленной инфузии бивалирудина в течение 4 часов после ЧКВ является диссекция коронарной артерий, возникшая после выполненного стентирования, протяженность поражения в симптом-связанной артерии более 25мм, а также недостаточность кровообращения III класса по Killip.

Отдельно в исследовании выявлено, что при использовании бивалирудина, большие и малые кровотечения, в том числе и из места доступа, встречались с одинаковой частотой, как при трансрадиальном, так и при трансфеморальном доступе и составили по 1,8% соответственно подгруппам ( $p > 0,05$ ), тогда как при использовании НФГ, кровотечения достоверно чаще возникали при трансфеморальном доступе, по сравнению с трансрадиальным и составили 34,8 и 1,8% соответственно ( $p < 0,001$ ). Частота ассоциированных с большими кровотечениями кардиальных ишемических событий при использовании бивалирудина также составила по 1,8% соответственно подгруппам ( $p > 0,05$ ), тогда как при использовании НФГ - 7,1 и 1,8% соответственно ( $p = 0,0277$ ).

Отдаленные клинические результаты лечения в сроки от 11 до 18 месяцев (средний срок  $12,92 \pm 1,4$  месяцев) прослежены у 192 пациентов, из которых, 60

пациентов были из I группы, 64 пациента - из II группы и 68 пациентов - из III группы (рис.3).

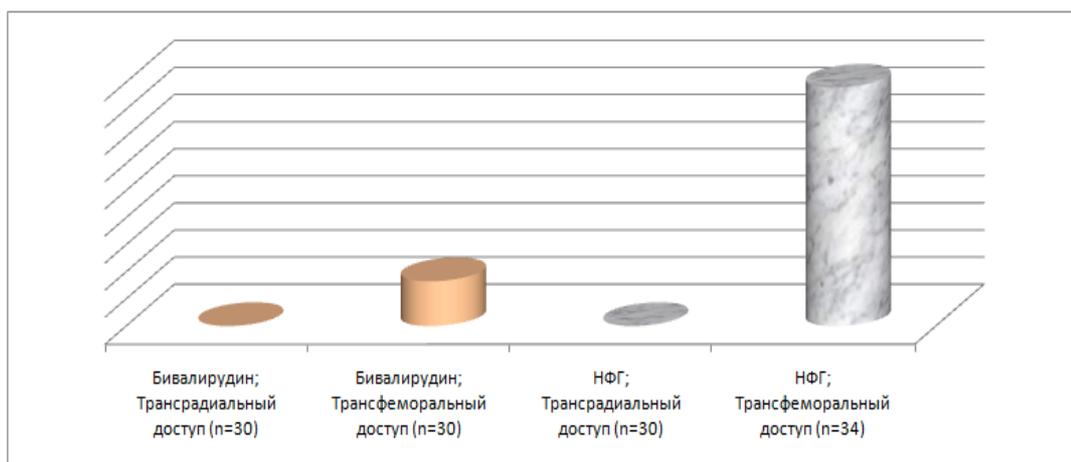


\*p<0,05

**Рисунок 3. Отдаленные результаты лечения, в зависимости от объема и сроков выполнения полной реваскуляризации миокарда**

Через 12 месяцев у пациентов из III группы, которым полная реваскуляризация миокарда выполнялась в отдаленные сроки после первичной госпитализации, суммарная частота серьезных сердечно – сосудистых осложнений и частота повторных вмешательств на целевом сосуде была достоверно выше, по сравнению с пациентами из I и II групп. При этом между I и II группами достоверных различий по данным показателям не выявлено.

Анализ отдаленных результатов в подгруппах (I и II) показал, что сердечно – сосудистые осложнения не наблюдались у больных, которым ЧКВ выполнялось трансрадиальным доступом, независимо от используемого антикоагулянта. При этом осложнения достоверно чаще наблюдались у пациентов, которым ЧКВ выполнялось трансфеморальным доступом с использованием НФГ (рис.4).

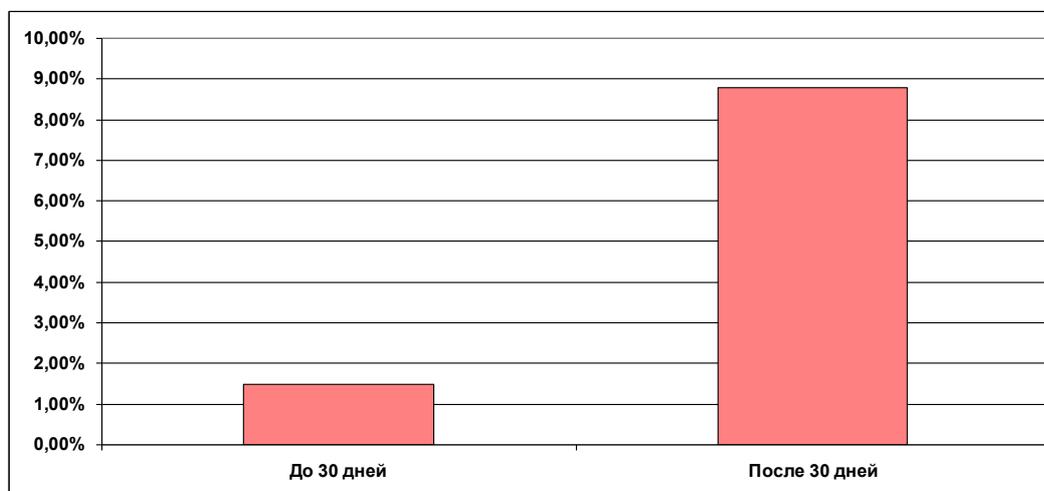


$p < 0,05$

**Рисунок 4. Суммарная частота сердечно – сосудистых осложнений, в зависимости от артериального доступа и используемого антикоагулянта**

Многофакторный анализ показал, что если у больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла имеется недостаточность кровообращения III класса по Killip, инфаркт миокарда в анамнезе, протяженность поражения в несимптомных артериях более 20мм, сахарный диабет, степень риска по шкале SYNTAXscore>25 и уровень холестерина крови > 6.5 ммоль/л, им целесообразно выполнять полную реваскуляризацию миокарда в период индексной госпитализации.

В ходе дополнительного анализа частота сердечно – сосудистых среди пациентов из III группы было выявлено, что наиболее часто осложнения возникали у больных, которым реваскуляризация выполнялась позднее 30 дней от момента диагностированного острого коронарного синдрома (рис.6).



$p < 0,05$

**Рисунок 12. Сравнительный анализ осложнений у пациентов из III группы, в зависимости от сроков выполнения полной реваскуляризации**

Выявлена прямая положительная корреляция между сроками выполнения полной реваскуляризации и развитием сердечно – сосудистых осложнений ( $r=0,58$ ,  $p<0,05$ ), которая показывает, что у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла выполнение полной реваскуляризации миокарда не должно выполняться в отсроченном периоде, так как это способствует ухудшению прогноза пациентов.

### **ВЫВОДЫ**

1. Выполнение полной реваскуляризации миокарда больным ОКСбпST с многососудистым поражением коронарного русла в отдаленные сроки после индексной госпитализации по поводу ОКС отрицательно влияет на прогноз заболевания и проявляется увеличением частоты больших сердечно – сосудистых осложнений, по сравнению с больными, которым полная реваскуляризация миокарда выполнялась в течение первичной (индексной) госпитализации.
2. При наличии у больного ОКСбпST с многососудистым поражением коронарного русла недостаточности кровообращения III класса по Killip, ИМ в анамнезе, протяженного поражения (более 20мм) в несимптомных артериях, сахарного диабета II типа, степени риска по шкале SYNTAXscore $>25$  и уровня холестерина крови  $> 6,5$  ммоль/л, выполнение отсроченной полной реваскуляризации миокарда ассоциируется с высокой частотой сердечно – сосудистых осложнений.
3. При выполнении многососудистого стентирования больным ОКСбпST трансрадиальный доступ может рассматриваться в качестве приоритетного, так как он отличается меньшей частотой больших и малых кровотечений в раннем послеоперационном периоде и ассоциируется с низкой частотой сердечно – сосудистых осложнений в отдаленном периоде.
4. Использование прямого ингибитора тромбина – бивалирудина во время ЧКВ способствует снижению риска геморрагических осложнений в ближайшем послеоперационном периоде, не оказывая влияния на показатели частоты острого тромбоза стента, и улучшает отдаленный прогноз больных ОКСбпST, по сравнению с использованием НФГ.

5. Сочетание трансрадиального доступа с использованием бивалирудина в качестве антикоагулянтной поддержки ЧКВ достоверно увеличивает безопасность эндоваскулярного вмешательства у больных ОКСбпСТ.
6. Абсолютными показаниями к продленной инфузии бивалирудина в течение 4 часов после ЧКВ являются диссекция коронарных артерий, возникшая после выполненного стентирования, поражение в симптом-связанной артерии протяженностью более 25мм, а также недостаточность кровообращения III класса по Killip.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Госпитализация больных ОКСбпСТ должна производиться в специализированные стационары, оснащенные рентгенохирургической операционной и позволяющие оказывать высокотехнологичную специализированную помощь в круглосуточном режиме.
2. Всем больным ОКСбпСТ, с целью решения вопроса о тактике лечения, должна проводиться стратификация риска развития неблагоприятных сердечно – сосудистых осложнений по шкале GRACE с обязательной оценкой функции почек.
3. Окончательное решение вопроса о сроках инвазивного лечения целесообразно принимать с учетом мнения кардиокоманды (Heart Team) на основании действующих Национальных и Международных рекомендаций по лечению больных ОКСбпСТ.
4. При выявлении у больного ОКСбпСТ многососудистого поражения коронарных артерий необходимо, первым этапом выполнить стентирование симптом-связанной артерии, а полную реваскуляризацию миокарда – в период индексной госпитализации. В случае невозможности определения симптом-связанной артерии, целесообразно одномоментное выполнение полной реваскуляризации миокарда.
5. Отсроченное выполнение полной реваскуляризации миокарда больным ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла противопоказано при наличии недостаточности кровообращения III класса по Killip, ИМ в анамнезе, протяженного поражения (более 20мм) в несимптомных артериях,

сахарного диабета II типа, степени риска по шкале SYNTAXscore>25 и уровня холестерина крови > 6,5 ммоль/л.

7. Антиагрегантная терапия больным ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла должна подбираться с учетом риска возможных кровотечений. При этом наряду с АСК, приоритетным препаратом является тикагрелор (нагрузочная доза 180мг), так как он является активным лекарством и позволяет избежать непредвиденных тромботических осложнений, обусловленных резистентностью к антитромбоцитраным препаратам.
8. ЧКВ у больных ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла целесообразно выполнять трансрадиальным доступом, учитывая агрессивные режимы антитромбоцитарной терапии и ассоциированного с ней высокого риска развития послеоперационных кровотечений.
9. Прямой ингибитор тромбина - бивалирудин может быть рекомендован для рутинного применения у больных ОКСбпСТ при выполнении многососудистого стентирования коронарных артерий, в связи с его высокой геморрагической безопасностью и положительным влиянием на прогноз таких пациентов.
10. Продленная инфузия бивалирудина в течение 4 часов после ЧКВ абсолютно показана при наличии диссекции коронарной артерий, возникшей после выполненного стентирования, поражения в симптом-связанной артерии протяженностью более 25мм, а также недостаточности кровообращения III класса по Killip.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **В рецензируемых научных изданиях:**

1. Чернигина, Т.П. Оценка эффективности антикоагулянтов, используемых при чрескожных коронарных вмешательствах у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / Т.П. Чернигина, Р.С. Голощапов-Аксенов, Д.А. Максимкин [и др.] // Трудный пациент. - 2016. - №6-7. - том 14. – С. 34-41.
2. Чернигина, Т.П. Особенности антикоагулянтной терапии у больных ОКС без подъема сегмента ST вовремя чрескожных коронарных вмешательств: результаты реальной клинической практики / Т.П. Чернигина, Р.С.

- Голощاپов-Аксенов, Д.А. Максимкин, З.Х. Шугушев // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Приложение. – 2016.- том 17.- №6. – С.156.
3. Чернигина, Т.П. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST: выбор оптимального артериального доступа / Т.П. Чернигина, Р.С. Голощاپов-Аксенов, Д.А. Максимкин, З.Х. Шугушев // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Приложение. – 2016.- том 17.- №6. – С.161.
  4. Чернигина, Т.П. Эндovasкулярное лечение больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с многососудистым поражением коронарного русла: выбор оптимальной стратегии реваскуляризации / Т.П. Чернигина, Р.С. Голощاپов-Аксенов, Д.А. Максимкин [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2017. – том 12. - № 1. – С.25-31.
  5. Чернигина, Т.П. Эффективность антикоагулянтов, используемых при чрескожных коронарных вмешательствах у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / Т.П. Чернигина, Р.С. Голощاپов-Аксенов, Д.А. Максимкин [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2017. – том 23. - № 2. – С.64-71.
  6. Чернигина, Т.П. Оптимальные сроки выполнения полной реваскуляризации миокарда у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с многососудистым поражением коронарного русла / Т.П. Чернигина, Р.С. Голощاپов-Аксенов, Д.А. Максимкин [и др.] // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2017. – т.11. - №1. – С. 37-45.
  7. Чернигина, Т.П. Оценка эффективности эндovasкулярного лечения больных ОКС без подъема сегмента ST / Т.П. Чернигина, Р.С. Голощاپов-Аксенов, Д.А. Максимкин, З.Х. Шугушев // Сб. тезисов докладов Всероссийской научно – практической конференции с международным участием «Инновационная кардиоангиология 2016». - М.: РУДН, 2016. - С.38-39.

**В других изданиях:**

8. Чернигина, Т.П. Эндovasкулярное лечение больных ОКС без подъема сегмента ST / Т.П. Чернигина, З.Х. Шугушев, Д.А. Максимкин, Р.С. Голощاپов-Аксенов // Сб. материалов Российского национального конгресса

кардиологов: «Кардиология 2016: вызовы и пути решения». - Екатеринбург, 2016. - С. 246-247.

9. Чернигина, Т.П. Выбор артериального доступа при выполнении чрескожных коронарных вмешательств у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / Т.П. Чернигина, Р.С. Голощапов-Аксенов, Д.А. Максимкин, З.Х. Шугушев // Сб. материалов Российского национального конгресса кардиологов: «Кардиология 2016: вызовы и пути решения». - Екатеринбург, 2016. - С. 11-17.
10. Shugushev, Z. Efficiency of endovascular treatment of patients with NSTEMI / Z. Shugushev, R. Goloshchapov-Aksenov, T. Chernigina [et al.] // European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. – 2016. – Vol.5. - Issue I\_suppl. – P.204-205.
11. Чернигина, Т.П. Оценка эффективности эндоваскулярного лечения больных ОКС без подъема сегмента ST / Т.П. Чернигина, Р.С. Голощапов-Аксенов, Д.А. Максимкин, З.Х. Шугушев // Материалы V международного медицинского научно-практического форума «Ангиология: инновационные технологии в диагностике и лечении заболеваний сосудов и сердца. Интервенционная кардиология», - Челябинск, 2016. - С. 242.
12. Shugushev, Z. One-step or two-step myocardial revascularisation in patients with ACS without ST-segment elevation with multivessel coronary artery disease / Z. Shugushev, T. Chernigina, R. Goloshchapov-Aksenov [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2017. – Vol. 19 (Suppl.1). – P. 330.
13. Shugushev, Z. Bivalirudin vs. unfractionated heparin during PCI in patients with ACS without ST-segment elevation: 12-months follow-up / Z. Shugushev, T. Chernigina, R. Goloshchapov-Aksenov [et al.] // Eurointerventional (Abstracts EuroPCR 2017). – Euro17A-POS109. – P. 109.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВТК – ветвь тупого края

ГАУЗ – Государственное автономное учреждение здравоохранения

ИМ – инфаркт миокарда

ЛКА – левая коронарная артерия

МО – Московская область

НФГ – нефракционированный гепарин

НУЗ – Негосударственное учреждение здравоохранения

НФГ – нефракционированный гепарин

ОА – огибающая артерия

ОКС – острый коронарный синдром

ОКСбпST- острый коронарный синдром без подъема сегмента ST

ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПНА – передняя нисходящая артерия

РЖД – Российские железные дороги

РУДН - Российский университет дружбы народов

РФ – Российская Федерация

САД – систолическое артериальное давление

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

ФВ – фракция выброса

ФГАОУ ВО – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

ФПКМР – Факультет повышения квалификации медицинских работников

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭХОКГ – эхокардиография