



РЕЗУЛЬТАТЫ ПОШАГОВОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ: РАННЕЕ ВЫПОЛНЕНИЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГОЛОМЕТАЛЛИЧЕСКИХ СТЕНТОВ

А.В. Бочаров^{1*}, Л.В. Попов²

¹ Костромская областная клиническая больница имени Е.И. Королева, 156013, Российская Федерация, Кострома, пр. Мира, 114

² Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 105203, Российская Федерация, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Цель: сравнить отдаленные результаты аортокоронарного шунтирования (АКШ), проведенного в ранние сроки после стентирования по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) клиничко-зависимой артерии (КЗА) голометаллическими стентами, с результатами АКШ у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Проанализированы результаты 24-месячного наблюдения пошагового лечения пациентов с ОКС и многососудистым поражением, которым первым шагом выполнено стентирование КЗА голометаллическими стентами, а затем в срок до 90 дней проведена функциональная реваскуляризация миокарда методом АКШ. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении, медианой с интерквартильным размахом в виде 25- и 75-го перцентилей при асимметричном распределении. Тип распределения количественных переменных оценивался по критерию Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Эффективность и безопасность оценивались с применением критериев non-inferiority в сравнении с литературными данными по реваскуляризации миокарда методом стентирования. Различия определялись с использованием значения двустороннего 95%-го доверительного интервала разницы полученных неблагоприятных событий, исходя из выбранного дизайна non-inferiority.

Результаты. Хирургическая реваскуляризация коронарного русла в ранние сроки после стентирования КЗА голометаллическими стентами у больных с ОКС и многососудистым поражением эквивалентна АКШ, за исключением показателя повторной реваскуляризации.

Ключевые слова:	острый коронарный синдром, ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, голометаллический коронарный стент.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Бочаров А.В., Попов Л.В. Результаты пошаговой реваскуляризации миокарда у больных с острым коронарным синдромом и многососудистым поражением: раннее выполнение аортокоронарного шунтирования после стентирования с использованием голометаллических стентов. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(2):84–88. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-84-88

THE RESULTS OF STEP-BY-STEP MYOCARDIAL REVASCULARIZATION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE: EARLY PERFORMING CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY AFTER STENTING USING BARE-METAL STENTS

Aleksandr V. Bocharov¹, Leonid V. Popov²

¹ Kostroma Regional Clinical Hospital named after E.I. Korolev, 114, Mira ave., Kostroma, 156013, Russian Federation

² National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 70, Nizhnaya Pervomayskaya str., Moscow, 105203, Russian Federation

Objective: To compare the long-term results of coronary artery bypass grafting performed in the early period after stenting for acute coronary syndrome by bare-metal stents with the results of coronary artery bypass grafting in patients with coronary heart disease.

Material and Methods. The results of 24-month follow-up of step-by-step treatment of patients with acute coronary syndrome and multivessel lesion who received stenting of clinical-dependent artery with bare-metal stents as the first step and, then, underwent functional myocardial revascularization by aortocoronary bypass surgery within 90 days were analyzed. Results are presented as mean value and standard deviation ($M \pm SD$) in case of normal distribution and median with interquartile range in the form of 25 and 75 percentiles in case of non-normal distribution. The type of distribution of quantitative variables was assessed by the Lilliefors-corrected Kolmogorov–Smirnov test. Efficacy and safety assessments were carried out according to the criteria of non-inferiority in comparison with the literature data of myocardial revascularization by stenting. The differences were estimated using a two-way 95% confidence interval of the difference in adverse events based on the selected non-inferiority design.

Results. Surgical revascularization of the coronary bed in the early period after stenting of the clinically dependent artery using bare-metal stents in patients with acute coronary syndrome and multivessel lesion was equivalent to coronary artery bypass grafting, except for the rate of repeated revascularization.

Keywords:	acute coronary syndrome, coronary heart disease, coronary artery bypass grafting, bare-metal coronary stent.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Bocharov A.V., Popov L.V. The Results of Step-by-Step Myocardial Revascularization in Patients with Acute Coronary Syndrome and Multivessel Coronary Artery Disease: Early Performing Coronary Artery Bypass Surgery after Stenting Using Bare-Metal Stents. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(2):84–88. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-84-88

Сегодня невозможно себе представить лечение ишемической болезни сердца (ИБС) без использования современных инвазивных технологий – хирургических или эндоваскулярных [1–3]. Согласно результатам рандомизированных исследований, выполнение реваскуляризации миокарда любым методом улучшает среднесрочный и долгосрочный прогнозы у пациентов всех групп, независимо от анатомо-морфологических особенностей поражения коронарного русла [4]. В настоящее время не возникает дискуссий о необходимости проведения экстренной эндоваскулярной реваскуляризации клинко-зависимой артерии (КЗА) методом стентирования коронарных артерий (чрескожные коронарные вмешательства ЧКВ) у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) [5, 6]. Однако остаются

вопросы относительно предпочтительного метода полной реваскуляризации миокарда (аортокоронарное шунтирование АКШ или ЧКВ) у вышеуказанной группы пациентов. Главной проблемой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда является более высокая частота повторных реваскуляризации в отдаленном периоде по сравнению с АКШ [7, 8]. Их ведущими причинами являются рестеноз и поздний тромбоз коронарных стентов, частота которых зависит от типа и поколения используемых стентов [9, 10]. Несмотря на рекомендации Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда у больных ИБС с многососудистым поражением коронарного русла, регламентирующие применение только коронарных стентов с лекарственным покрытием [11], в Российской Федерации все

еще достаточно часто устанавливаются голометаллические коронарные стенты. Именно поэтому проблема эффективности хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов после ЧКВ с применением голометаллических стентов остается актуальной.

Основной задачей исследования стало сравнение отдаленных результатов АКШ, проведенного в ранние сроки после стентирования по поводу ОКС КЗА голометаллическими стентами, с результатами АКШ у больных ИБС, основанными на данных мета-анализа.

Материал и методы

Оценены долгосрочные результаты двухлетнего наблюдения пошагового лечения 97 больных с ОКС и многососудистым поражением, которым на первом этапе выполнено ЧКВ КЗА по экстренным показаниям, а затем в срок до 90 суток АКШ.

Первым этапом проведена неполная реваскуляризация с использованием голометаллических стентов («Синус», Ангиолайн, Россия) по причине ОКС, вторым этапом полная функциональная реваскуляризация миокарда методом АКШ в срок до 90 дней после ЧКВ. Критериями исключения являлись: возраст менее 18 и более 80 лет, ранее имплантированные коронарные стенты, отсутствие приверженности или наличие противопоказаний к приему антикоагулянтов и/или дезагрегантов, онкологические заболевания, заболевания системы крови, хроническая почечная недостаточность, низкая фракция выброса левого желудочка (>30%), наличие сопутствующей патологии, требующей оперативного лечения, невозможность выполнения АКШ, тяжесть поражения коронарного русла по шкале Syntax менее 22 баллов и более 33 баллов. По данным холтеровского мониторирования, у всех пациентов после ЧКВ КЗА имелись ишемические изменения миокарда.

Наблюдение за пациентами после АКШ осуществлялось на госпитальном и амбулаторном приемах каждые 3 мес. в течение 2 лет. Проводился мониторинг для оценки комбинированных конечных точек MACE (Major Adverse Cardiovascular Events сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) и MACCE (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, повторная реваскуляризация).

Средний возраст пациентов ($n=97$) составлял $59,8\pm 6,5$ лет, 86% пациентов были мужчинами. Сорока четырем больным (45,4%) основной группы проведено ЧКВ КЗА по поводу ОКС с подъемом сегмента ST, 53 (54,6%) – без подъема сегмента ST. В группе пациентов была выявлена следующая распространенность сопутствующих заболеваний: 92 (95%) пациента страдали гиперлипидемией, 94 (97%) – артериальной гипертензией, 93 (96%) – стенокардией напряжения III–IV функционального класса по классификации стенокардии Канадского кардиологического общества, 18 (19%) – сахарным диабетом, 46 (47%) – генерализованным атеросклерозом, 30 (31%) – инфарктом миокарда в анамнезе, у 29 (30%) пациентов определена приверженность табакокурению. Фракция выброса левого желудочка после ЧКВ КЗА равнялась $56\pm 8\%$.

У всех больных отмечалось трехсосудистое поражение коронарного русла, тяжесть которого составляла 25 [24; 29] баллов по шкале SYNTAX. Передняя нисходящая артерия являлась КЗА у 33 (34%), огибающая артерия – у 31 (32%), правая коронарная артерия – у 33 (34%) пациентов. Для реваскуляризации КЗА требовалось $1,15\pm 0,5$ стентов; длина стентированного участка – $26\pm 7,5$ мм, диаметр стентов – $3,1\pm 0,5$ мм. Критерии

успешности ЧКВ: резидуальный стеноз не более 10%, исчезновение объективных и субъективных симптомов острой ишемии миокарда после интервенции. Время до выполнения полной реваскуляризации от момента ЧКВ КЗА составляло 64 ± 17 дней. Пациенты перед выполнением ЧКВ получали нагрузочную дозу клопидогреля, им назначались бета-блокаторы, ацетилсалициловая кислота, статины и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Клинико-демографические показатели основной группы были статистически сопоставимы с группой сравнения (усредненные данные на основе мета-анализа S.N. Hoffman) [12].

Статистическая обработка проводилась в программе STATISTICA 13.3 (StatSoftInc., США). Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M\pm SD$) при нормальном распределении, медианой с интерквартильным размахом в виде 25- и 75-го перцентилей при асимметричном распределении. Тип распределения количественных переменных оценивался по критерию Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Данные сравнивались с использованием оценки значения двустороннего 95%-го доверительного интервала разницы полученных неблагоприятных событий, исходя из выбранного дизайна non-inferiority. Граница не меньшей эффективности $[\delta] = 0,1$ [13, 14]. Статистическая значимость устанавливалась при вероятности ошибки первого типа $p > 5\%$.

Результаты и обсуждение

За время наблюдения зафиксировано два события сердечно-сосудистой смертности из-за острого инфаркта миокарда, которые произошли в интервале от 9 до 12 мес. после полной реваскуляризации. Возврат клиники стенокардии у 14 пациентов (14,4%) потребовал повторной реваскуляризации. Частота событий MACE (сердечно-сосудистая смертность, нелетальные острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения) равнялась 0,0206 [95%-й доверительный интервал: 0,0057; 0,0721], частота MACCE (сердечно-сосудистая смертность, нелетальные острый инфаркт миокарда или острое нарушение реваскуляризация) – 0,1443 [95%-й доверительный интервал: 0,0880; 0,2278]. Клиническая неэффективность АКШ в группе сравнения по показателям MACE и MACCE равнялись 0,019 и 0,24 соответственно [12].

Согласно критериям non-inferiority, при статистическом анализе частот событий MACE и MACCE по стратегии пошагового лечения хирургическая реваскуляризация коронарного русла в ранние сроки после стентирования КЗА голометаллическими стентами у больных с ОКС и многососудистым поражением эквивалентна АКШ по критерию MACE и уступает АКШ по критерию MACCE.

Вышеприведенные данные демонстрируют, что АКШ, выполненное в ранние сроки после стентирования КЗА голометаллическими стентами по поводу ОКС, по отдаленным результатам сопоставимо стратегии классической хирургической реваскуляризации с учетом основных критериев безопасности (сердечно-сосудистая смерть, большие сосудистые события), однако значимо уступает по критерию эффективности (повторные реваскуляризации).

Ведущей причиной высокой частоты повторных реваскуляризаций явился рестеноз в зоне стентирования КЗА, что связано с применением голометаллических коронарных стентов. Согласно исследованиям, проведенным ранее [15, 16], и мета-анализам [17, 18], уровень повторных реваскуляризаций при использовании голометаллических стентов достигает 25%. В плане обсуждения данной проблемы большой интерес пред-

ставляют результаты Norwegian Coronary Stent Trial (NORSTENT) [19] – крупнейшего исследования, сравнивающего результаты ЧКВ с имплантацией голометаллических и стентов с лекарственным покрытием. Сходные данные по частотам повторных реваскуляризаций были получены и в проводимом нами исследовании – 14,4 и 14,5% соответственно. Следовательно, неудовлетворительные результаты пошаговой стратегии объясняются неудовлетворительными результатами первого этапа (ЧКВ), которые обусловлены использованием голометаллических коронарных стентов. Применение современных стентов 3-го поколения с лекарственным покрытием, вероятно, явилось бы решением этой проблемы. Согласно результатам исследований, даже установка стентов 2-го поколения с лекарственным покрытием статистически значимо уменьшала необходимость повторных реваскуляризаций [19–21]. Другим решением

проблемы может быть обязательное наложение анастомоза с имплантацией голометаллических стентов дистальнее стентированного участка коронарного русла во время выполнения АКШ, что, вероятно, также улучшит показатели, приблизив их к результату АКШ.

Выводы

Хирургическая реваскуляризация коронарного русла в ранние сроки после стентирования КЗА голометаллическими стентами у больных с ОКС и многососудистым поражением эквивалентна АКШ по критерию МАСЕ и уступает АКШ по критерию МАССЕ из-за высокой частоты повторной реваскуляризации.

Литература / References

- Koskinas K.C., Siontis G.C., Piccolo R., Franzone A., Haynes A., Rat-Wirtzler J., et al. Impact of diabetic status on outcomes after revascularization with drug-eluting stents in relation to coronary artery disease complexity: Patient-Level Pooled Analysis of 6081 Patients. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2016 Feb.;9(2):e003255. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003255.
- Bundhun P.K., Wu Z.J., Chen M.H. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions in patients with insulin-treated type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 6 randomized controlled trials. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016 Jan.;15:2. DOI: 10.1186/s12933-015-0323-z.
- Holzmann M.J., Rathsmann B., Eliasson B., Kuhl J., Svensson A.M., Nyström T., et al. Long-term prognosis in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus after coronary artery bypass grafting. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015 Apr.;65(16):1644–1652. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.052.
- Deb S., Wijesundera H.C., Ko D.T., Tsubota H., Hill S., Fremes S.E. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. *JAMA.* 2013 Nov.;310(19):2086–2095. DOI: 10.1001/jama.2013.281718.
- Stefanini G.G., Holmes J.R. Drug-eluting coronary-artery stents. *N. Engl. J. Med.* 2013;368:254–265.
- Prasad A., Herrman J. Myocardial infarction due to percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:453–464.
- Nordmann A.J., Briel M., Bucher H.C. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2006;27:2784–2814.
- Camenzind E., Steg P.G., Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation.* 2007;115:1440–1455.
- Jensen L.O., Thayssen P., Christiansen E.H., Maeng M., Ravkilde J., Hansen K.N., et al. Safety and efficacy of everolimus-versus sirolimus-eluting stents: 5-year results from Sort OUT IV. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016 Feb.;67(7):751–762. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.11.051.
- Sarno G., Lagerqvist B., Frobert O., Nilsson J., Olivecrona G., Omerovic E., et al. Lower risk of stents thrombosis and restenosis with unrestricted use of new-generation drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur. Heart J.* 2012 Mar.;33(5):606–613. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr479.
- Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019 Jan. 7;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
- Hoffman S.N., TenBrook J.A., Wolf M.P., Wong J.B., Pauker S.G., Salem D.N. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one to eight year outcomes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003 Apr.;41(8):1293–1304. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00157-8.
- Committee for proprietary medicinal products (CPMP) (2004). Points to consider on the choice of non-inferiority margin. http://home.att.ne.jp/red/akihiro/emea/215899en_ptc.pdf. (18.10.2018).
- Food and Drug Administration (FDA) (2016) Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness. Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM202140.pdf> (20.11.2018).
- Sabate M., Brugaletta S., Cequier A., Iñiguez A., Serra A., Jiménez-Quevedo P., et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomized trial. *Lancet.* 2016 Jan. 23;387(10016):357–366. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00548-6.
- Kaiser C., Galatius S., Erne P., Eberli F., Alber H., Rickli H., et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N. Engl. J. Med.* 2010;363:2310–2319. DOI: 10.1056/NEJMoa1009406.
- Palmerini T., Biondi-Zoccai G., Della Riva D., Stettler C., Sangiorgi D., D'Ascenzo F., et al. Stent Thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet.* 2012 Mar.;379(9824):1393–1402. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60324-9.
- Bangalore S., Kumar S., Fusaro M., Amoroso N., Attubato M.J., Feit F., et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation.* 2012 Jun.;125(23):2873–2891. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.097014.
- Bonaa K.H., Mannsverk J., Wiseth R., Aaberge L., Myreng Y., Nygård O., et al. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2016 Sept. 29;375(13):1242–1252. DOI: 10.1056/NEJMoa1607991.
- Palmerini T., Biondi-Zoccai G., Della Riva D., Mariani A., Sabaté M., Valgimigli M., et al. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013 Aug. 6;62(6):496–504. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.022.
- Venkitachalam L., Lei Y., Magnuson E.A., Chan P.S., Stolker J.M., Kennedy K.F., et al. Survival benefit with drug-eluting stents in observational studies: fact or artifact? *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2011 Nov. 1;4(6):587–594. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.960971.



Сведения об авторах

Бочаров Александр Владимирович*, канд. мед. наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Региональный сосудистый центр, Костромская областная клиническая больница имени Е.И. Королева. ORCID 0000-0002-6027-2898.
E-mail: bocharovav@mail.ru.

Попов Леонид Валентинович, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0530-3268.
E-mail: popovcardio@mail.ru.

Information about the authors

Aleksandr V. Bocharov*, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment of the Regional Vascular Center, Kostroma Regional Clinical Hospital n. a. E.I. Korolev. ORCID 0000-0002-6027-2898.
E-mail: bocharovav@mail.ru.

Leonid V. Popov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, National Medical and Surgical Center n. a. N.I. Pirogov. ORCID 0000-0002-0530-3268.
E-mail: popovcardio@mail.ru.

Поступила 19.02.2019
Received February 19, 2019