На правах рукописи

Тепляков Дмитрий Валентинович

Ангиографическая оценка коронарного кровотока и перфузии миокарда при первичном чрескожном коронарном вмешательстве и селективном введении эптифибатида

Специальность: 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Санкт–Петербург 2017 год

Работа выполнена в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор **Минько Борис Александрович**

Официальные оппоненты:
Шматов Дмитрий Викторович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии СПб ГУ, зам. директора по лечебной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» МЗ РФ

Борисова Наталья Александровна, доктор медицинских наук, профессор, зав.отделением «Рентгенохирургических методов диагностики и лечения» СПб.ГБУЗ «Детская городская больница № 1».

Ведущее научное учреждение:
ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ

Защита диссертации состоится «28» июня 2017 г. В 12:00 на заседании диссертационного совета Д 208.116.01 в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте http: // rrcrst.ru / dissertaczionnyie-issledovaniya /

Автореферат разослан «____»_____ 2017 года.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Мус Виктор Федорович

Общая характеристика работы

Актуальность исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться самой актуальной медицинской и социально значимой проблемой. Летальность при ССЗ в странах Восточной Европы достигает 58%. Ведущей причиной смертности является острый коронарный синдром (ОКС). В течение последних десяти лет с открытием новых рентген-хирургических отделений и увеличением выполненных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в Российской Федерации существенно улучшилось качество оказываемой помощи больным с ОКС [Бокерия Л.А. и соавт. 2012, Волынский Ю.Д. и соавт. 2013].

Своевременно выполненное первичное ЧКВ представленное баллонной ангиопластикой и /или имплантацией коронарного стента является наиболее эффективным способом восстановления кровотока в коронарной артерии, позволяет купировать симптоматику ОКС [Иоселиани Д.Г. и соавт.2004, 2013]. Лечение тромб-содержащих поражений коронарных артерий включает комплексное применение различных по характеру малоинвазивных хирургических вмешательств с использованием тромбэкстракции и фармакологических антитромбоцитарных препаратов [Иоселиани Д.Г. и соавт. 2008, Deibele A.J., et al. 2010]. Результатом качественно выполненного ЧКВ является восстановление проходимости коронарной артерии и сократимости миокарда левого желудочка.

Однако реваскуляризация коронарной артерии с тромботическими изменениями не всегда приводит к восстановлению перфузии миокарда из-за поражения микроциркуляторного русла, с сохранением стойкой ишемии, развитием некроза сердечной мышцы и осложнений, нивелирующих пользу выполненного вмешательства. Данный феномен регистрируется в 5 - 50% случаев. Развитие феномена отсутствия /снижения кровотока и является предиктором возможных осложнений, включающих различные формы аритмий и сердечной недостаточности. По данным Stone G.W., et al. 2002, смертность через 12 месяцев при восстановлении полноценной перфузии миокарда составила 3,0%, а при отсутствии перфузии - 18,3%. Различия в смертности сохранялись и при трехлетнем наблюдении за больными, где у больных с полноценной реперфузией миокарда летальность составила 3%, а с отсутствующим миокардиальным кровотоком - 13% [Henriques J.P.S.et al. 2003].

Основными причинами развития феномена отсутствия/снижения считается ишемический интерстициальный отек, вазоконстрикция и

дистальная микроэмболизация материалом атеросклеротической бляшки или частицами тромба [Eeckhout E., et al. 2001, Jaffe R. 2010]. Диагностика феномена отсутствия/снижения кровотока у больных с ОКС в процессе экстренных вмешательств базируется на анализе данных ангиографического исследования и оценке сегмента ST [Shroder R., et al.1994]. В целях определения состояния просвета коронарной артерии и оценки коронарного и миокардиального кровотока применяют разработанные методики качественной и количественной ангиографической перфузии, а также выполняют оценку вентрикулографии, манометрии и данных ЭКГ.

На современном этапе весьма актуальными продолжают оставаться вопросы оценки состояния коронарных артерий и перфузии миокарда, а также разработка способов профилактики поражения микроциркуляторного русла в ходе выполнения ЧКВ у больных с ОКС [Ito H., et al. 1996. Jaffe R., Dick A. 2010]. Применение с целью профилактики дистальной эмболии, как основного фактора способствующего развитию поражения микроциркуляторного русла, различных воздействий и устройств: фильтров, дистальных окклюзирующих систем и реолитической тромбэктомии не всегда обеспечивает улучшение клинических результатов ЧКВ [Иоселиани Д.Г. и соавт. 2012]. С целью предотвращения развития феномена отсутствия/снижения кровотока и улучшения клинических результатов коронарной интервенции используют интракоронарное введение верапамила, аденозина и блокаторов гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa [Clays M.J., et al. 2004, De Rosa S., et al. 2013].

Перспективным способом комплексной профилактики поражения микроциркуляторного русла является сочетание мануальной тромбаспирации с селективным интракоронарным введением болюсной дозы блокатора гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa эптифибатида, которое включает эвакуацию тромботических масс из просвета коронарной артерии и дезагрегацию свежего тромба.

Цель исследования

Изучение роли селективного введения блокатора гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa эптифибатида через аспирационный катетер при выполнении первичного чрескожного коронарного вмешательства у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST.

Задачи исследования

1. Разработать оптимальную методику интракоронарного введения эптифибатида при выполнении первичного чрескожного коронарного вмешательства.

2. Оценить клинические и ангиографические факторы, способствующие поражению микроциркуляторного русла при имплантации стента у больных с острым коронарным синдромом.

3. На основании комплекса ангиографических показателей: оценки коронарного кровотока по протоколу исследования TIMI, оценки скорости кровотока по методике TIMI Frame Count, оценки перфузии миокарда по шкале TIMI MBG и анализа степени снижения сегмента ST, оценить эффективность интракоронарного введения болюсной дозы эптифибатида в отношении профилактики поражения микроциркуляторного русла.

4. Разработать и обосновать оптимальный алгоритм выполнения малоинвазивных хирургических вмешательств с интракоронарным введением эптифибатида у больных с массивным тромбозом коронарной артерии.

5. Оценить безопасность селективного введения эптифибатида у больных с острым коронарным синдромом.

Научная новизна

Показана высокая эффективность селективного интракоронарного введения эптифибатида по сравнению с традиционным внутривенным в отношении профилактики синдрома No-Reflow при выполнении первичного ЧКВ.

Показано, что в целях профилактики синдрома No-Reflow у больных с ОИМ целесообразно использовать селективное интракоронарное введение болюсной дозы 180 мкг/кг эптифибатида после выполнения мануальной тромбаспирации.

Впервые, для селективного интракоронарного введения болюсной дозы блокатора гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa эптифибатида был применен аспирационный катетер, что позволило достичь максимальной локальной концентрации препарата в зоне тромбоза коронарной артерии.

Впервые использованы комплексные критерии эффективности мануальной тромбаспирации, позволяющие оценить риск поражения микроциркуляторного русла при имплантации коронарного стента и, таким образом, оптимизировать объем вмешательства

Дана оценка безопасности введения болюсной дозы эптифибатида через аспирационный катетер и по предложенному алгоритму.

Практическая значимость

Разработана методика интракоронарного введения блокатора IIb/IIIa у больных с ОКС, посредством использования аспирационного катетера, как устройства для инфузии фармакологических препаратов, позволяющая достичь максимальной локальной концентрации препарата в зоне тромбоза.

В клиническую практику внедрен алгоритм комбинированной профилактики мануальной тромбаспирации и селективного введения блокатора гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa эптифибатида через аспирационный катетер, позволяющий уменьшить риск развития синдрома No-Reflow у больных с ОКС со стойким подъемом сегмента ST при выполнении первичных чрескожных коронарных вмешательств.

Доказана эффективность и безопасность предложенной методики при выполнении стентирования коронарной артерии с массивными тромботическими изменениями.

Основные положения выносимые на защиту

1. Предиктором развития синдрома No-Reflow является неудовлетворительный результат мануальной тромбаспирации (отсутствие эвакуированного материала и/ или остаточные тромботические изменения с обструкцией коронарной артерии более чем на 90% и/или дистальной макроэмболии).
2. Интракоронарное введение болюсной дозы эптифибатида после выполнения мануальной тромбаспирации является важным компонентом комплексной профилактики поражения микроциркуляторного русла при стентировании тромб-содержащего поражения коронарной артерии.
3. Введение болюсной дозы эптифибатида через аспирационный катетер в зону тромботических изменений не приводит к развитию аритмий или нарушению проводимости, не вызывает снижения сократительной способности миокарда.

Апробация работы

Материалы исследования отражены в 13 печатных работах, в том числе в 4 статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикации данных диссертационных исследований. Методика, клинические случаи и основные результаты были доложены на III, IV, VI Ежегодных научно-

практических конференциях АНО «Интервенционные рентгенологии Северо-Западного федерального округа», на VI, VII, IX Международных конгрессах «Невский Радиологический форум» 2013, 2014, 2017гг.», доложены на научно практических и региональных конференциях по современным медицинским технологиям (Псков, май 2013, В. Новгород, январь 2014, Ярославль, октябрь 2014), на международном конгрессе EURO–PCR 2014 (Париж, Франция), «Кардиология – 2016» июнь 2016 Москва.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения РХМДиЛ и кафедры сердечно-сосудистой хирургии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, отделения РХМДиЛ СПб ФГБУ «СПМЦ» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, используется при обучении курсантов циклов повышения квалификации и первичной специализации по кардиологии на кафедре Госпитальной терапии им. М.С. Кушаковского СЗГМУ им. И.И. Мечникова, лаборатории ИБС института физиологии им. И.П. Павлова РАН, кафедре фармакологии Первого Санкт-Петербургского ГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Объем и структура работы

Диссертационная работа содержит введение, 4 главы, выводы, практические рекомендации, список литературы, содержащий 38 источников на русском языке и – 134 на иностранном. Работа изложена на 139 страницах машинописного текста, содержит 13 таблиц, иллюстрирована 9 диаграммами и 31 рисунком.

Материалы и методы исследования

С сентября 2011 по декабрь 2014 в СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница» было выполнено более 3100 диагностических коронароангиографий больным с ОКС, которым одномоментно проведено 1454 ЧКВ. Из всех больных, в процессе чрескожных коронарных вмешательств, эптифибатид применялся у 512 пациентов, мануальная тромбаспирация у 397 пациентов. Схема отбора больных для последующего анализа представлена на диаграмме 1.

Диаграмма 1. **Схема отбора больных**

Критериями включения больных в исследование были:

1) типичные ангинозные боли в грудной клетке, продолжительностью более 30 минут

2) подъем сегмента ST на 1 мм в двух и более в отведениях

3) давность появления ангинозных болей менее 12 часов

4) массивный тромбоз коронарной артерии по данным селективной коронароангиографии

5) всем больным выполнялась мануальная тромбаспирация

6) имелись показания к использованию блокатора гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa – эптифибатида

Критериями исключения из исследования были:

1) кардиогенный шок

2) необходимость имплантации 2 и более коронарных стентов

3) необходимость выполнения постдилатации коронарного стента

В соответствии с выделенными критериями в анализ включены 143 больных с ОКС со стойким подъемом сегмента ST, 101 мужчина и 42 женщины, которым в процессе экстренного ЧКВ, была выполнена

мануальная ТА с последующей имплантацией коронарного стента, а в качестве антитромбоцитарной терапии использовался эптифибатид.

Все обследованные больные были разделены на две основные группы в зависимости от способа введения болюсной дозы эптифибатида, сопоставимые по возрасту, полу и характеру поражения коронарных сосудов. Группу интракоронарного введения болюсной дозы эптифибатида составили 74 больных: 53 мужчины и 21 женщина, средний возраст – 61,3 ±8,7 года. Во вторую условно контрольную группу внутривенного введения было включено 69 больных: 48 мужчин и 21 женщина, средний возраст – 63,6 ± 8,6 года.

Клиническая характеристика больных

Артериальная гипертензия в анамнезе была установлена у 52 (71,2%) больных в группе интракоронарного введения препарата и у 53 (76,8%) в контрольной группе, дислипидемия у 57 (76,0%) и у 54 (78,2%), курение у 48 (65,8%) и у 39 (56,5%) пациентов, соответственно. Наличие сахарного диабета в анамнезе было отмечено у 26 (35,6%) больных в группе интракоронарного введения и у 20 (29,0%) в контрольной группе внутривенного введения. Впервые возникший эпизод ангинозных болей был диагностирован у 46 (61,7%) больных в группе интракоронарного введения эптифибатида и у 50 (68,2%) больных в группе внутривенного введения. Анамнестически диагноз ИБС (ОИМ или стенокардия напряжения) был ранее установлен у 28 (38,3%) больных в группе интракоронарного введения болюсной дозы эптифибатида и у 19 (31,8%) – в группе внутривенного введения. Длительность клиники стенокардии варьировала от 2 месяцев до 4,5 лет. Ранее были стентированы 2 больных в группе внутривенного введения болюсной дозы эптифибатида. Больных после выполненного АКШ в настоящем исследовании не было. 25 больных (33,8%) принимали ацетил - салициловую кислоту в исследуемой группе перед госпитализацией и 19 (31,8%) больных - в контрольной группе внутривенного введения болюсной дозы эптифибатида, что свидетельствовало о наличии толерантности к действию аспирина и недостаточной эффективности АТ с использованием пероральных препаратов. Клинические проявления нестабильной стенокардии, предшествовавшие развитию тяжелого ангинозного приступа, были у 11 (15,1%) и у 5 (7,2%) больных разных групп соответственно. Повышение маркеров некроза миокарда в первом анализе крови при поступлении в стационар, свидетельствующее о развитии дистальной эмболии частицами тромба до развития тромботической окклюзии, было

выявлено у 12 (16,4%) больных в группе интракоронарного введения и у 7 (10,1%) больных в контрольной группе.

Таблица 1.

Клиническая характеристика обследованных больных

	Группа интракоронарного введения	Группа внутривенного введения
Мужской пол	53 (71,6%)	48 (69,5%)
Женский пол	21 (28,4%)	21 (30,5%)
Возраст	61,3±8,7	63,6±8,4
Сахарный диабет	26 (35,6%)	20 (29,0%)
Артериальная гипертензия	52 (71,2%)	53 (76,8%)
Курение	48 (65,8%)	39 (56,5%)
Дислипидемия	57 (76,0%)	54 (78,2%)
ОИМ/Стенокардия напряжения	17 (23,2%)	14 (24,6%)
Нестабильная стенокардия до ОИМ	11 (15,1%)	5 (7,2%)
Повышение кардиомаркеров	12 (16,4%)	7 (10,1%)

Признаки острой левожелудочковой недостаточности определялись у 10 (13,5%) больных в группе интракоронарного введения болюсной дозы эптифибатида, из них ОЛЖН Killip II класса – у 6 (8,1%), а Killip III класса – у 4 (5,4%).В группе внутривенного введения эптифибатида ОЛЖН была выявлена у 10 больных: II класс по Killip была у 7 (10,1%) пациентов, III класс по шкале Killip 3 (4,3%) больных.

Методика мануальной тромбаспирации

Аспирационный катетер последовательно присоединялся к трехходовому крану и аспирационному шприцу, промывался гепаринизированным физиологическим раствором и подводился по коронарному проводнику к зоне тромботических изменений. Проводниковый катетер устанавливался таким образом, чтобы обеспечить достаточную поддержку при продвижении аспирационного катетера.

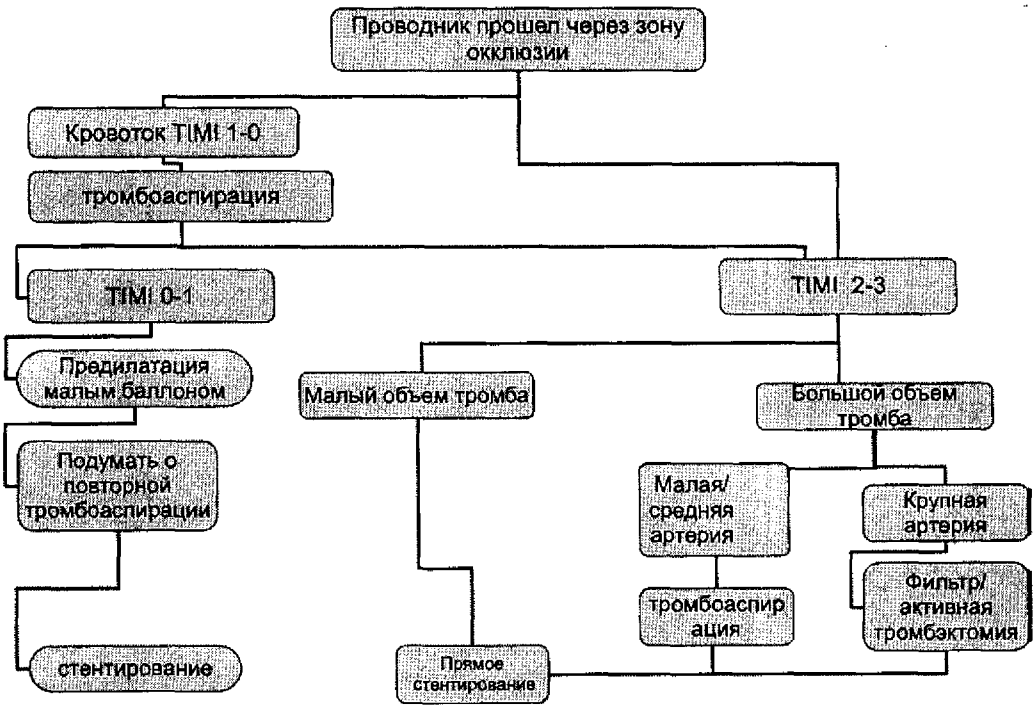

Диаграмма 2 **Алгоритм определения показаний к выполнению мануальной тромбаспирации**

1. При невозможности пройти зону окклюзии, выполняли баллонную ангиопластику катетером небольшого диаметра (1.5-2.0мм).
2. Для предотвращения дистальной эмболии аспирацию начинали проксимальнее зоны тромбоза.
3. При внезапном прекращении поступления крови в незаполненный шприц, необходимо было извлечь и промыть аспирационный катетер, так как его отверстие могло быть обтурировано крупным тромбом.
4. С целью профилактики системной эмболии, наиболее грозным осложнением, которой является ишемический инсульт, кончик проводникового катетера должен был интубировать коронарную артерию на несколько миллиметров и аспирация крови должна была продолжаться до полного удаления катетера.
5. После окончания тромбаспирации необходимо было промыть проводниковый катетер.

После выполнения мануальной тромбаспирации, интракоронарно дробно вводился нитроглицерин в дозировке 100–300 мкг (в зависимости от артериального давления), затем – болюсная доза эптифибатида 180 мкг/кг и через 2-3 минуты выполнялась контрольная ангиография в 2-3 проекциях для оценки коронарного кровотока и определения диаметра и длины требуемого стента. Способ введения болюсной дозы эптифибатида, интракоронарный

или внутривенный, определялся оперирующим хирургом. После введения болюсной дозы инфузия эптифибатида в дозировке 2 мкг/кг/мин продолжалась в течение процедуры и до 2-4 часов после ее окончания.

Коронарное стентирование

Коронарный стент имплантировался в измененный участок в соотношении 1:1 с референтным диаметром артерии. Давление, необходимое для имплантации стента не превышало 12-14 атмосфер. После имплантации стента, повторно интракоронарно вводился нитроглицерин и выполнялась контрольная ангиография для оценки состояния коронарного кровотока по шкале TIMI и контрольное исследование степени миокардиального кровотока и перфузии миокарда по шкале Myocardial Blush Grade.

Ангиографический результат считался удовлетворительным, если остаточный стеноз после стентирования составлял менее 20%. При этом не было выявлено осложнений выполненного исследования в виде перфорации, диссекции, тромбоза или эмболии дистального русла коронарной артерии.

Неудовлетворительным ангиографическим результатом считали наличие выраженного остаточного стеноза (>20% после стентирования), кровоток по дилатированной артерии менее 3 степени по шкале TIMI, развитие выраженной диссекции артерии (типа C-F), перфорации коронарной артерии.

Ангиографическая оценка степени кровотока и степени тромбоза в эпикардиальной артерии

С целью ангиографической оценки эпикардиального кровотока в инфаркт-ответственной артерии использовались критерии шкалы исследования TIMI, которая позволяла оценить степень восстановления кровотока в градации от 0 до 3 степени. Где 0 степень соответствовала отсутствию кровотока, 3 степень – полному его восстановлению, а 1 и 2 степень - частичному заполнению коронарного русла.

Для выполнения корректной оценки перфузии сердечной мышцы выполнялась селективная ангиография коронарной артерии с продолжительностью регистрации до наступления венозной фазы исследования. Перфузия миокарда оценивалась с помощью ангиографических денситометрических критериев, используемых в шкале TIMI Myocardial Blush Grade (MBG), что позволяло рентгенологически оценить перфузию миокарда по степени поступления контраста в микроциркуляторное русло и образования затенения ткани – степени образования «румянца» в бассейне инфаркт-ответственной артерии. В этой

шкале также выделяют 4 степени: MBG 0 степени – отсутствие прокрашивания миокарда, 1 и 2 степень – уменьшенная интенсивность прокрашивания миокарда, 3 – степень высокая (нормальная) интенсивность прокрашивания, сопоставимая со степенью прокрашивания миокарда в бассейне не пораженной коронарной артерии. Восстановление нормальной перфузии миокарда характеризовалось интенсивным прокрашиванием сердечной мышцы и соответствовало 3 степени шкалы MBG.

Определение скорости кровотока в эпикардиальной артерии: TIMI frame count corrected (cTFC)

У всех больных определялась скорость коронарного кровотока по времени прохождения столба контрастного вещества к дистальному руслу коронарной артерии по методике cTFC. По этой методике, анализ начинался с того кадра ангиографии, когда контрастное вещество контактировало с обеими стенками артерии в приустьевой зоне. Последним являлся кадр, на котором контрастное вещество достигало стандартной конечной точки. Такими точками являлись: первая ветвь задней левожелудочковой артерии в бассейне ПКА, наиболее дистальная ветвь маргинальной артерии в бассейне ОВ ЛКА, наиболее дистальная бифуркация в бассейне ПМЖВ ЛКА. Количество кадров, подсчитанное в бассейне ПМЖВ ЛКА, делилось на коэффициент 1,7. Применение коэффициента связано с большей длиной ПМЖВ ЛКА и позволяло сравнивать результаты измерений в коронарных артериях.

Оценка сократительной способности миокарда левого желудочка и динамики сегмента ST

При отсутствии противопоказаний, по решению оперирующего хирурга, в конце процедуры выполнялась вентрикулография левого желудочка. Всего вентрикулография была выполнена 43 больным: 16 в группе интракоронарного введения болюсной дозы эптифибатида и 27 в контрольной группе. В полости левого желудочка устанавливался катетер Pigtail 5-6Fr, определялось конечное диастолическое давление (нормальное значение менее 18 мм рт. ст.) и показатель dP/dT (нормальное значение более 1200). При выполнении вентрикулографии вводилось 40 мл рентгенконтрастного вещества со скоростью 13 мл/секунду автоматическим шприцом Medrad Mark ProVis V (США) с одновременной регистрацией в правой косой проекции (RAO 30^0), затем выполнялся анализ конечного диастолического и конечного систолического объемов, рассчитывалась

фракция выброса, степень митральной недостаточности, нарушения сегментарной сократимости миокарда левого желудочка.

Всем больным в срок до 72 часов после ЧКВ было выполнено эхокардиологическое исследование по стандартному протоколу, основными показателями которого были объемы левого желудочка, фракция выброса, нарушения локальной сократимости.

Снижение сегмента ST оценивалось по соотношению амплитуды в начале и конце коронарного вмешательства. В этом исследовании ориентировались на общепринятый электрокардиографический критерий реперфузии миокарда, при котором снижение амплитуды на 70 и более процентов свидетельствовало об эффективном восстановлении перфузии жизнеспособного миокарда и отсутствии развития синдрома No-Reflow.

Результаты выполненных исследований

Все больные, включенные в исследование, были разделены на две основные группы по способу введения болюсной дозы эптифибатида: 74 больных составили группу селективного интракоронарного введения. Контрольную группу составили 69 больных с традиционным, внутривенным способом введения болюсной дозы 180 мг/ кг. У всех больных были выявлены ангиографические признаки массивного тромбоза: тромботическая окклюзия - у 139 (97,2%) больных, а массивный тромбоз 4 степени по шкале TTG – у 4 больных (2,8%).

Таблица 2.

Данные селективной коронароангиографии и результаты стентирования

Тип кровоснабжения Правый Сбалансированный Левый	 56 (76,7%) 8 (11,0%) 10 (12,3%)	 58 (84,1%) 3 (4,3%) 8 (11,6%)
1-сосудистое поражение 2- сосудистое поражение 3- сосудистое поражение	19 (26,0%) 33 (45,2%) 21 (28,8%)	21 (30,4%) 34 (49,3%) 14 (20,3%)
ПМЖВ ЛКА ОВ ЛКА ПКА	28 (38,4%) 8 (11,0%) 38 (50,6%)	21 (30,4%) 16 (23,2%) 32 (46,3%)
Бифуркационное поражение	18 (23,3%)	15 (21,7%)
Трансрадиальный	55 (75,3%)	48 (69,6%)

артериальный доступ		
Стент с лекарственным покрытием (DES)	38 (51,4%)	37 (53,6%)
Стент без лекарственного покрытия (BMS)	36 (48,6%)	32 (46,4%)
Длина стента	21.5±5.9 мм	19.8±6.8 мм
Диаметр стента	3.09±0.35	3.13±0.32 мм

По данным селективной ангиографии коронарных артерий правый доминантный тип коронарного кровоснабжения был выявлен в большинстве случаев у 114 (79.7%) больных, левый доминантный тип – у 18 (12.6%), сбалансированный - у 11 (7.7%). Наиболее часто, у больных 33 (45,2%) в исследуемой группе и у 34 больных (49,3%) в контрольной группе встречалось поражение 2-х коронарных артерий. Из 143 больных вмешательство в бассейне передней межжелудочковой артерии (ПМЖВ ЛКА) выполнялось у 49 пациентов (34,2 %), в бассейне - огибающей артерии – у 24 (16,7%) и в бассейне правой коронарной артерии – у 70 (48,9%). При стентировании коронарных артерий у 75 больных (52,4%) были использованы стенты с лекарственным антипролиферативным покрытием, в остальных случаях (47,6%) имплантировались стенты без лекарственного покрытия. Данные ангиографической оценки коронарного кровотока по шкале TIMI flow grade представлены на диаграмме 3.

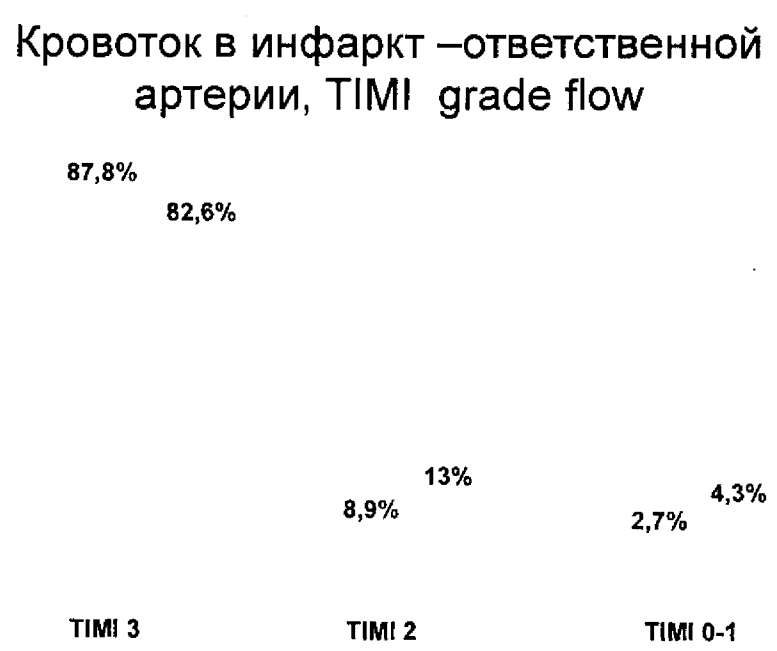

Диаграмма 3. **Оценка кровотока по шкале TIMI grade flow**

Для анализа эпикардиального кровотока использовались данные ангиографической съемки, полученные сразу после имплантации коронарного стента.

Оценка перфузии миокарда

Полноценная перфузия миокарда 3 степени по шкале MBG была выявлена – у 46,2% больных в группе интракоронарного введения болюсной дозы эптифибатида по сравнению с 40,4% в контрольной группе ($p<0.5$). Так же в группе интракоронарного введения болюсной дозы эптифибатида реже регистрировалась сниженная степень MBG: 2 степень 28,4% vs. 33,3% и 0-1 степень у 25,7% vs. 26,3%, соответственно. В нашем исследовании селективное интракоронарное введение болюсной дозы эптифибатида позволило уменьшить частоту поражения микроциркуляторного русла на 12,6%. Данные оценки перфузии миокарда представлены на диаграмме 4.

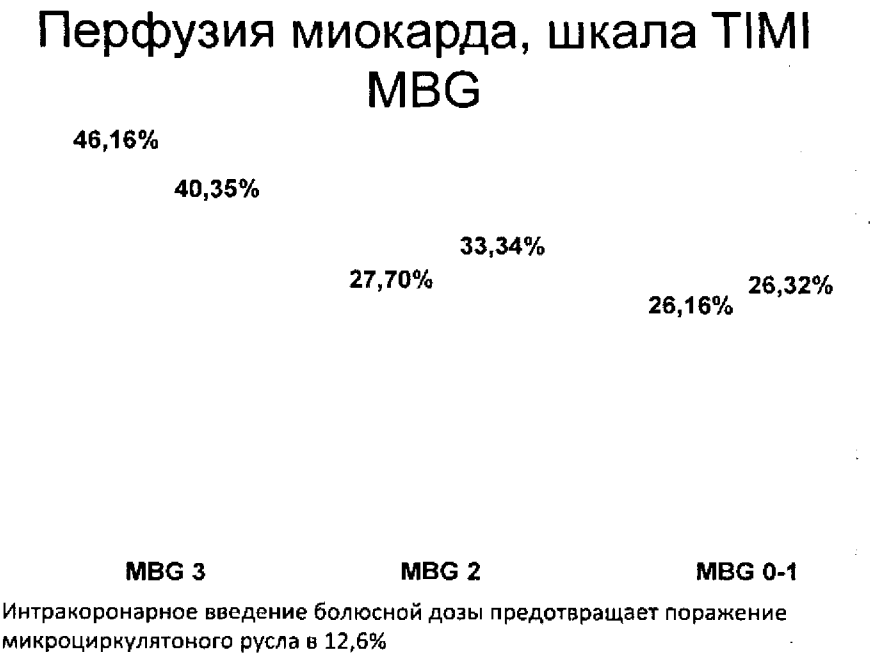

Диаграмма 4. **Оценка перфузия миокарда по шкале TIMI MBG**

Частота восстановления полноценной перфузии миокарда при эффективной и неэффективной тромбаспирации представлена на диаграмме 5.

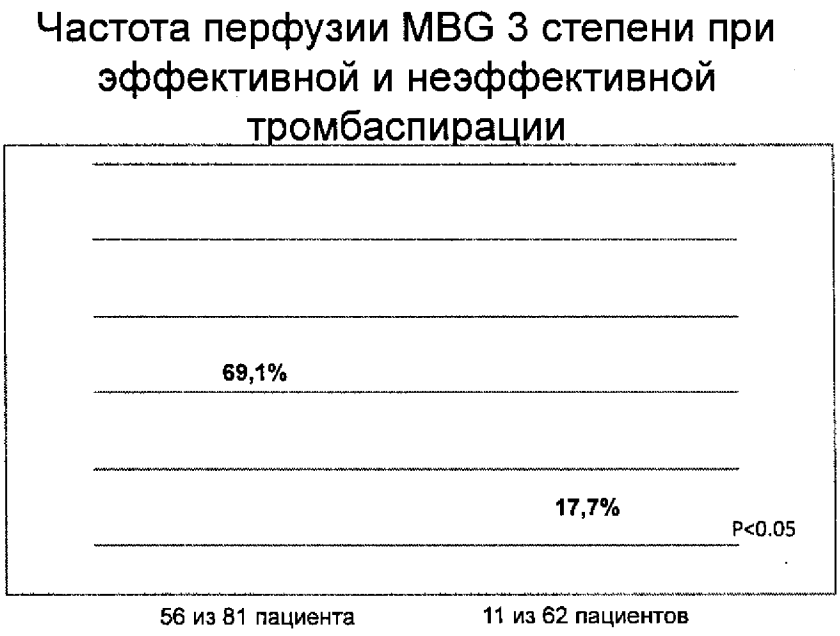

Диаграмма 5. **Перфузия миокарда при эффективной и неэффективной тромбаспирации**

Выделено 3 фактора, наличие которых, обуславливает неэффективный результат мануальной тромбаспирации: отсутствие удаленного материала, развитие дистальной макроэмболии тромботическими массами и остаточный стеноз более 95% просвета коронарной артерии. Последний из перечисленных критериев позволяет косвенно оценить остаточный объём тромботических масс в просвете артерии. Оценка эффективности мануальной ТА по предложенным критериям позволяет определить больных с высоким риском поражения микроциркуляторного русла в ходе выполнения первичного ЧКВ и оптимизировать объём вмешательства за счет выполнения повторной тромбаспирации (в том числе с использованием аспирационного катетера большего диаметра) и/ или применения повторного болюса эптифибатида.

Оценка скорости кровотока по методике TIMI frame count corrected

Оценка скорости коронарного кровотока по шкале cTFC показала более благоприятные результаты в группе интракоронарного введения: 24,5±6,5 кадра в сравнении с 33,0±7,0. Данные различия являются достоверно значимыми ($p<0.01$). Оценка скорости коронарного кровотока по TIMI frame count corrected (cTFC) представлена на диаграмме 6.

Диаграмма 6. **Скорость коронарного кровотока по TIMI frame count corrected (cTFC)**

Во всех случаях расчет значения cTFC проводился после повторного интракоронарного введения нитроглицерина, что было необходимо для достоверного определения диаметра коронарной артерии.

Оценка динамики сегмента ST

Снижение сегмента ST оценивалось по соотношению амплитуды в начале и конце коронарного вмешательства. В группе интракоронарного введения снижение сегмента ST выявлено у 39 из 74 больных (52,7%), а в группе внутривенного введения болюсной дозы эптифибатида – выявлено у 33 из 69 больных (47,8%). Данное различие не являлось статистически значимым ($p<0.5$). Результаты анализа динамики сегмента ST представлены на диаграмме 7.

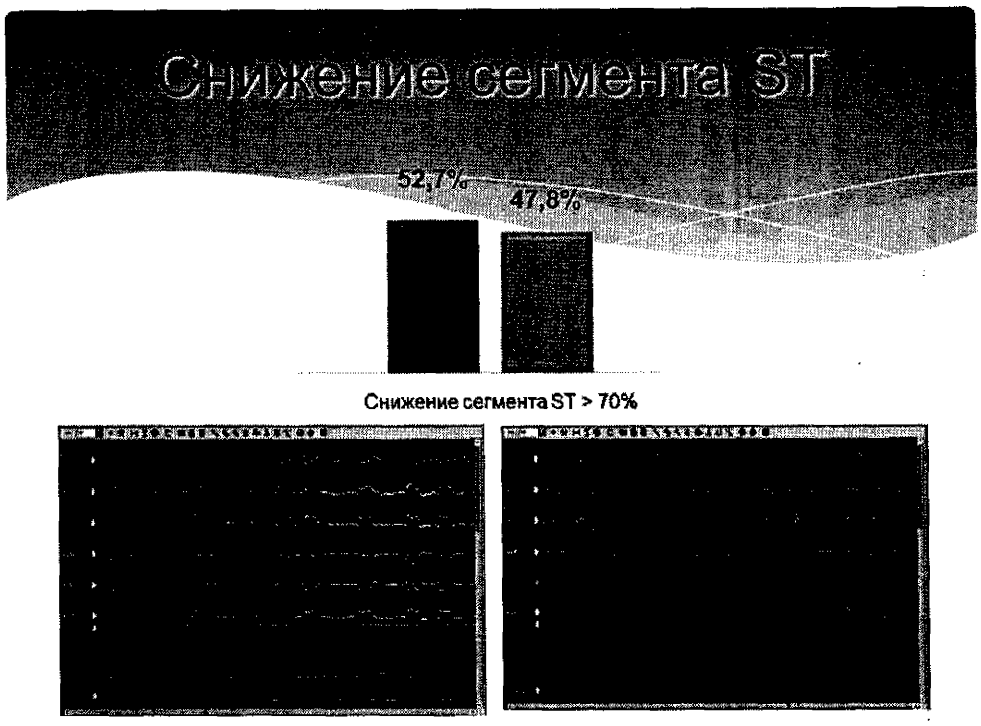

Диаграмма 7. **Оценка снижения сегмента ST**

Оценка сократительной способности миокарда

Вентрикулография (ЛВГ) была проведена 43 больным. Эхо-КГ была выполнена всем больным в течение 72 часов после вмешательства. Фракция выброса левого желудочка, по данным ЛВГ, составила 46,5% в группе интракоронарного введения болюсной дозы эптифибатида и 48,1% у больных с внутривенным введением препарата. Результаты оценки сократительной функции по данным вентрикулографии и эхокардиографии представлены на диаграмме 8.

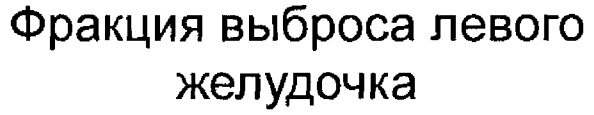

Диаграмма 8. **Фракция выброса левого желудочка**

Селективное введение болюсной дозы эптифибатида через аспирационный катетер не вызвало снижения сократительной способности миокарда левого желудочка во время выполнения первичного ЧКВ.

Результаты комплексного ангиографического и ЭКГ обследования больных с ОКС в различных группах представлены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты комплексного ангиографического и ЭКГ обследования больных

		Группа интракоронарного введения	Группа внутривенного введения
Кровоток по шкале TIMI	0-1	2 (2,7%)	3 (4,3%)
	2	7 (9,5%)	9 (13,1%)
	3	65 (87,8%)	57 (82,6%)
Перфузия миокарда по шкале TIMI MBG	0-1	19 (25,7 %)	18 (26,3%)
	2	21 (28,4%)	23 (33,3%)
	3	34 (45,9%)	28 (40,4%)
Скорость кровотока по cTFC		24,5±6,5	33,0±7,0
Снижение сегмента ST		52,7%	47,8%

Анализ ангиографических данных позволил установить полноценное восстановление коронарного кровотока 3 степени по шкале TIMI Grade Flow у 65 больных (87,8%) в группе интракоронарного введения и у 57 (82,6%) больных в группе внутривенного введения эптифибатида. Оценка перфузии миокарда выявила лучшие результаты в группе селективного введения эптифибатида: полноценная перфузия миокарда 3 степени по шкале TIMI MBG была у 30 (46,2%) больных в группе интракоронарного введения и у 23 (40,4%) больных в группе внутривенного введения эптифибатида. Оценка скорости кровотока по методике TIMI Frame Count показала статистически достоверные лучшие результаты в группе интракоронарного введения эптифибатида по сравнению с контрольной группой: 24,5 и 33,0 кадра, соответственно. Значимым в комплексной диагностике синдрома No-Reflow является анализа снижения сегмента ST более чем на 70% амплитуды по данным ЭКГ, который был зарегистрирован у 39 (52,7%) больных в группе интракоронарного введения болюсной дозы эптифибатида и у 33 (47,8%) больных в контрольной группе. Селективное интракоронарное введение болюсной дозы эптифибатида через аспирационный катетер обеспечивает

максимально высокую концентрацию препарата в зоне тромботических изменений и дозазависимую дезагрегацию свежего тромба, что позволяет снизить частоту поражения микроциркуляторного русла на 12,6%.

Осложнения чрескожных коронарных вмешательств

Введение эптифибатида в зону тромбоза коронарной артерии через аспирационный катетер по предложенной методике ЧКВ не сопровождалось развитием осложнений: нарушениями ритма и проводимости, снижением сократительной способности миокарда с развитием острой левожелудочковой недостаточности. Селективное интракоронарное введение болюсной дозы эптифибатида не сопровождалось развитием тампонады или значимого кровотечения, несмотря на то, что pH препарата равен - 5.35. В обеих группах во время выполнения первичного ЧКВ не было смертельных исходов. Смертность во время госпитализации составила 5,6% (8 больных). Наиболее частым осложнением в обеих группах было кровотечение из места артериального доступа, в большинстве случаев не потребовавшее проведения гемотрансфузии.

Таким образом, сочетание мануальной тромбаспирации с интракоронарным введением эптифибатида через аспирационный катетер по предложенному алгоритму представляется эффективным и безопасным способом комплексной профилактики поражения микроциркуляторного русла у больных с ОКС при выполнении первичного ЧКВ.

Выводы

1. Разработанная методика селективного введения эптифибатида через аспирационный катетер превосходит рутинный внутривенный режим использования препарата, так как обеспечивает высокую локальную концентрацию антитромбоцитарного вещества и уменьшает риск поражения микроциркуляторного русла при выполнении первичного чрескожного коронарного вмешательства.
2. Статистически достоверным предиктором развития синдрома не восстановления кровотока является неудовлетворительный результат мануальной тромбаспирации, который характеризуется отсутствием эвакуированного материала и/или наличием остаточных тромботических изменений в коронарной артерии с обструкцией более 90% просвета или дистальной макроэмболией.
3. Селективное интракоронарное введение болюсной дозы эптифибатида предотвращает поражение микроциркуляторного русла на 12,6% по

сравнению с внутривенным по данным анализа ангиографических показателей коронарного кровотока и перфузии миокарда, а также данных анализа снижения сегмента ST.

4. Использование предложенных критериев оценки эффективности мануальной тромбаспирации позволяет оптимизировать объем первичного чрескожного коронарного вмешательства и качественно улучшить конечные его результаты за счет уменьшения частоты развития поражения микроциркуляторного русла.
5. Селективное введение болюсной дозы эптифибатида через аспирационный катетер является безопасным и не приводит к снижению сократительной способности миокарда левого желудочка во время выполнения чрескожных коронарных вмешательств.

Практические рекомендации:

1. В целях профилактики синдрома No-Reflow при остром коронарном синдроме целесообразно применять интракоронарное введение эптифибатида через аспирационный катетер.
2. У больных с острым коронарным синдромом интракоронарное ведение подогретого до температуры тела дозы эптифибатида должно проводится через аспирационный катетер в течение 2-3 минут.
3. Мануальная тромбаспирация должна выполняться строго в соответствии с общепринятой методикой: начинаться при положении катетера проксимальнее тромба, продвижение катетера вперед должно осуществляться без усилия, при прекращении поступления крови в аспирационный шприц продвижение катетера должно быть прекращено. Извлечение катетера выполняют при продолжающейся аспирации крови с целью профилактики системной эмболии.
4. Оценка эффективности мануальной тромбаспирации позволяет определить риск поражения микроциркуляторного русла и оптимальный план вмешательства.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Причины дисфункции левого желудочка и развития острой левожелудочковой недостаточности у больных нижним q-образующим инфарктом миокарда. Сравнение данных эхокардиографии, коронарографии и центральной гемодинамики / Сайганов С.А., Хурцилава О.Г., Тепляков Д.В., Архипова Е.И. // Сердце: журнал для практикующих врачей, 2009. - Т. 8. - № 6. с. - 334-339.

2. **Влияние первичной коронарной баллонной ангиопластики на систолическую функцию левого желудочка у больных с острой сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда с зубцом Q нижней локализации / Сайганов С.А., Хурцилава О.Г., Хубулава Г.Г., Тепляков Д.В., Архипова Е.И. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2010. т. 169, №1. – с. 33-38.**

3. Критерии диагностики и распространенность кардиального синдрома Х по данным трех стационаров Санкт-Петербурга / Колесниченко М.Г., Болдуева С.А., Леонова И.А., Рыжкова Д.В., Кечерукова А.В., Тепляков Д.В // Кардиосоматика, 2012, №3, с. 5-11.

4. Опыт применения блокатора гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa эптифибатида: сравнения поражения микроциркуляторного русла при интракоронарном и внутривенном введении / Тепляков Д.В., Минько Б.А. // IV Межд. науч. практ. конф. «Актуальные вопросы интервенционной радиологии» СПб РНЦРХТ, 2013, 18-19 окт. с 77.

5. Оценка поражения микроциркуляторного русла миокарда у больных с острым коронарным синдромом при селективном и внутривенном введении блокатора гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa интегрилин / Тепляков Д.В., Минько Б.А. // Науч. прак. конф. «Инновации в современном федеральном мультидисциплинарном медицинском центре» СПб. РНЦРХТ 24-25 окт. 2013, с.48.

6. Опыт интракоронарного введения блокатора гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa интегрилина больным с ОКС / Тепляков Д.В., Назаров Е.М., Минько Б.А. // СПб 5-7апр. 2013, «Международный VI Невский радиологический форум 2013». Сборник научных работ.

7. Значимость применения ранней инвазивной стратегии у больных с острым коронарным синдромом. Результаты городского стационара / Тепляков Д.В., Смирнов Г.Б., Новикова Т.Н., Назаров Е.М. // Актуальные вопросы интервенционной радиологии. Сложный пациент. СПб. 18-19 окт. 2013 Материалы конференции, с. 74.

8. **Оценка и профилактика поражения микроциркуляторного русла при эндоваскулярных вмешательствах у больных с острым коронарным синдромом./ Минько Б. А., Тепляков Д. В. // Артериальная гипертензия, 2014; т. 20, № 3, с. 48-54.**

9. Предикторы поражения микроциркуляторнрго русла у больных с ОКС при выполнении коронарного стентирования / Тепляков Д.В., Назаров Е.М., Тхагапсов А.З. // «Международный VII Невский радиологический форум 2014», СПб 4-8 апр. 2014, Сбор. науч. работ, с. 283-284.

10. **Выбор антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии у пациентки старческого возраста с ОКС с подъемом сегмента ST при выполнении чрескожного коронарного вмешательства. Клинический случай / Тепляков Д.В., Тхагапсов А.З. // Диагностическая и интервенционная радиология, 2015. т. 9, №4, с. 87-91.**

11. **Опыт применения блокатора рецепторов 2b/3a эптифибатида у больных старческого возраста с острым коронарным синдромом при выполнении чрескожного коронарного вмешательства / Тепляков Д.В., Назаров Е.М., Тхагапсов А.З., Волков А.В. // Успехи геронтологии, 2016. т. 29, № 1, с. 164-167.**

12. Комплексная профилактика поражения микроциркуляторного русла при выполнении первичного ЧКВ / Тепляков Д.В., Назаров Е.М., Волков А.В., Смирнов Г.Б. // Кардиология 2016, «Итоги и перспективы», Москва, Сбор. тез., с. 45.

13. Оценка эффективности мануальной тромбаспирации с целью определения риска поражения микроциркуляторного русла при выполнении первичного чрескожного коронарного вмешательства / Тепляков Д.В., Минько Б.А., Волков А.В. // Международный конгресс «IX Невский радиологический форум 2017», СПб 20-23 апр. 2017, Сборник научных работ.