СРАВНЕНИЕ СТРАТЕГИЙ ИМПЛАНТАЦИИ СТЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ ПОД КОНТРОЛЕМ ВНУТРИСОСУДИСТОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ИЛИ АНГИОГРАФИИ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ «ОРЕНБУРГ»

ЧАСТЬ 1. АКТУАЛЬНОСТЬ, ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ, НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.

*В.В. Демин – зав. отд. РХМДиЛ, д.м.н., проф. кафедры[1,2]
П.Ю. Галин – д.м.н., проф., зав. кафедрой[2]
Д.В. Демин – врач-рентгенхирург[1]
С.А. Долгов – врач-рентгенхирург[1]
М.М. Мурзайкина – врач-рентгенхирург[1]
А.В. Демин – врач-рентгенхирург[1]
А.А. Жердев – врач-рентгенхирург[1]
Е.А. Ильницкая – врач-кардиолог[1]
Е.В. Ломакина – врач-кардиолог[1]
Н.З. Минакаева – врач-кардиолог[1]
А.Г. Барышников – зав. отд. кардиологии[1]
М.Л. Лымарева – врач-кардиолог[1]
Т.Н. Кулинич – врач-кардиолог[1]

[1] *ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница»*
460018 Россия, г. Оренбург, ул. Аксакова, 23
[2]*ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России, кафедра терапии*
460000 Россия, г. Оренбург, ул. Советская, ул.М.Горького, пер. Дмитриевский, 6/45/7

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- внутрисосудистое ультразвуковое исследование
- оптическая когерентная томография
- стенты с лекарственным покрытием
- ангиография

РЕЗЮМЕ:

Цель работы: представить дизайн и непосредственные клинические результаты одноцентрового рандомизированного исследования «ОРЕНБУРГ» («Оптимальная имплантация стентов с лекарственным покрытием под объединенным контролем внутрисосудистого ультразвукового исследования и оптической когерентной томографии»).

Материал и методы: в исследование вовлечено 1032 пациента, которым имплантированы стенты с лекарственным покрытием шести видов. Пациенты рандомизированы в зависимости от вида имплантируемого стента, а также в соответствии с выполнением операции под контролем внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) – 676 больных или количественной ангиографии – 356. Всем пациентам перед завершением операции выполнялась оптическая когерентная томография (ОКТ), без дополнительного воздействия по ее результатам.

Результаты: представлены характеристики пациентов, включенных в исследование, которые свидетельствуют об отсутствии значимых различий в группах ангиографии и ВСУЗИ, а также в подгруппах пациентов с различными стентами. При анализе параметров индексной процедуры в группе ВСУЗИ было достоверно больше пациентов с вовлечением ствола левой коронарной артерии и бифуркационным поражением, а также число стентов на поражение, диаметр первого стента, общая длина использованных стентов, максимальный диаметр баллона для передилатации. В связи с особенностями линейки размеров стента Nobori, в данной подгруппе были существенно меньше диаметр и длина первого и второго имплантированных стентов, общая длина стентов на поражение, а также максимальный диаметр баллона для постдилатации. Кроме того, в данной подгруппе отсутствовали больные с поражением ствола левой коронарной артерии, было меньше случаев с ангиографически видимой кальцификацией, а также больше пациентов с поражением огибающей артерии. Непосредственный эффект вмешательства достигнут у 100% пациентов. В ближайшем послеоперационном периоде умер 1 пациент вследствие инфаркта миокарда в бассейне неоперированной артерии.

Заключение: ангиографические данные, а также результаты ВСУЗИ и ОКТ в анализируемых подгруппах будут представлены в следующей публикации.

COMPARISON BETWEEN IMPLANTATION OF DRUG-ELUTING STENTS UNDER CONTROL OF INTRAVASCULAR ULTRASOUND AND ANGIOGRAPHY: THE RANDOMIZED TRIAL «ORENBURG»

PART 1: STUDY DESIGN, DIRECT CLINICAL RESULTS

*Demin V.V. – MD, PhD, professor[1,2]
Galin P.Yu – MD, PhD, professor[2]
Demin D.V. – MD[1]
Dolgov S.A. – MD[1]
Murzajkina M.M. – MD[1]
Demin A.V. – MD[1]
Zherdev A.A. – MD[1]
Ilnickaya E.A. – MD[1]
Lomakina E.V. – MD[1]
Minakaeva N.Z. – MD[1]
Baryshnikov A.G. – MD[1]
Lymareva M.L. – MD[1]
Kulinich T.N. – MD[1]

***Адрес для корреспонденции (Correspondence to):** Демин Виктор Владимирович (Demin V.V.), e-mail: angiorenvd@mail.ru*

Статья поступила в редакцию в апреле 2015 года.

[1]*Orenburg Regional Clinical Hospital*
23, Aksakova str., Orenburg, Russian Federation, 460018
[2]*Orenburg State Medical University*
6/45/7, Sovetskaya str., M.Gorkogo str., Dmitrievskij av., Orenburg, Russian Federation, 460000

KEY-WORDS:

- intravascular ultrasound
- optical coherent tomography
- drug-eluting stents
- quantitative coronary arteriography

ABSTRACT:
Aim: was to provide design and direct clinical outcomes of ORENBURG (Optimal dRug Eluting steNts implantation guided By combination of intravascular Ultrasound and optical coheRence tomoGraphy) - single-center randomized clinical trial.
Materials and methods: 1032 patients were included in this study. These patients were treated with 6 types of drug eluting stents. Patients were randomized not only to the type of implanted stent, but also to the type of guidance of the procedure: intravascular ultrasound (IVUS) – 676 patients, quantitative coronary arteriography (QCA) – 356 patients. Before the procedure was finished, all patients underwent optical coherence tomography (OCT) analysis. Regardless of its results no more adjacent procedures were performed.
Results: we provide characteristics of patients included in this study. These characteristics showed an absence of significant differences between two groups of patients (IVUS and QCA groups) and between subgroups of patients, received different types of DES. While analyzing parameters of index procedure, it was emphasized that IVUS group involved a bigger number of patients with left main disease and bifurcation disease, and also a bigger number of stents per lesion, diameter of first stent, total length of used stents, maximal diameter of the postdilatation balloon. Characteristics of Nobori stent (range of sizes) can explain that significantly smaller diameter and length of the first and the second stent implanted, total length of stents per lesion, and maximal diameter of postdilatation balloon were recorded in the Nobori stent subgroup of patients. Besides that, in that subgroup were no patients with left main disease, smaller number of patients with angiographically evident calcifications, but was a bigger number of patients with circumflex artery disease. Immediate effect of the implantation was obtained in 100% of patients. According to the short-term follow-up, 1 patient died due to the myocardial infarction in the region of the untreated artery.
Conclusion: angiographic data, and IVUS and OCT results of analyzed patients are going to be published in the next article.

Введение

Внутрисосудистые методы визуализации значительно превосходят стандартную ангиографию как при оценке поражения до операции, так и при анализе результатов вмешательства. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ), выполненное до операции, дает наиболее точную информацию относительно степени поражения, его распространенности, качественных характеристик атероматозного субстрата, выраженности положительного ремоделирования [1–4]. После имплантации стента ВСУЗИ и оптическая когерентная томография (ОКТ) позволяют определить, насколько оптимально выполнено вмешательство [3–6]. Критериями оптимальности имплантации могут служить достижение целевых размеров стента, характер его аппозиции, состояние нативного сосуда по границам стента, выявление протрузии тканей через балки стента [1–4].

В период использования голометаллических стентов рядом исследований были показаны преимущества выполнения коронарного стентирования под контролем внутрисосудистого ультразвукового сканирования. В одноцентровом рандомизированном исследовании TULIP [7] шестимесячные ангиографические (частота рестенозов) и 12-месячные клинические (значимые сердечно-сосудистые осложнения, реваскуляризация целевого поражения) результаты были лучше в группе стентирования под контролем ВСУЗИ. Gaster A.L. и соавт. [8] сообщили о результатах рандомизированного исследования, показавшего, что в группе пациентов, оперированных под контролем ВСУЗИ, при сроках наблюдения от полугода до 3,5 лет, был вдвое меньше показатель повторных вмешательств и значимо снижен суммарный показатель серьезных сердечно-сосудистых событий, а также продемонстрирована экономическая эффективность использования внутрисосудистого ультразвука. Преимущества группы прямого стентирования под контролем внутрисосудистого ультразвука по сравнению с ангиографией в отношении значимых неблагоприятных коронарных событий показаны в исследовании DIPOL [9]. Одноцентровое рандомизированное исследование SIPS не выявило значимых различий в показателях групп с ВСУЗИ и ангиографическим контролем через 6 месяцев, а через 2 года отмечено снижение частоты повторных реваскуляризаций [10]. В многоцентровом нерандомизированном исследовании CRUISE использование ВСУЗИ сопровождалось достижением большей минимальной площади и большего минимального

диаметра просвета после операции и снижением частоты повторной реваскуляризации в течение 9 месяцев [11]. В регистре Бразильского общества интервенционных кардиологов CENIC в группе операций, выполненных под контролем ВСУЗИ, была меньше частота кардиальной смерти и Q-позитивного инфаркта миокарда [12]. В многоцентровом рандомизированном исследовании AVID ВСУЗИ также позволило добиться больших размеров стентированного сосуда и уменьшить частоту повторной реваскуляризации целевого сегмента через 12 месяцев в сосудах диаметром более 2,5 и менее 3,25 мм и венозных шунтах [13,14]. В многоцентровом рандомизированном исследовании RESIST [15] использование постдилатации по данным контрольного ВСУЗИ позволило достигнуть значимого увеличения площади просвета непосредственно после операции и через 6 месяцев, однако достигнутое при этом снижение частоты рестенозов было статистически недостоверным. В работе Choi J.W. и соавт. отмечено значительно более низкое число госпитальных реокклюзий артерий и тенденция к снижению повторных реваскуляризаций целевых сосудов через 6 месяцев [16]. В многоцентровом рандомизированном исследовании BEST [17] выполнение баллонной ангиопластики под контролем ВСУЗИ (с необходимостью использования стентов в половине случаев) позволило через 6 месяцев достигнуть подобных ангиографических, клинических и ультразвуковых результатов по сравнению с рутинным стентированием.

Многоцентровое рандомизированное исследование OPTICUS [18] стало одним из немногих, однозначно не показавших преимуществ внутрисосудистого ультразвукового контроля над ангиографическим при оценке ангиографических результатов через 6 месяцев и клинических – через 12 месяцев. В исследовании PRESTO [19] получены аналогичные результаты при наблюдении до 9 месяцев.

Parise H. и соавт. [20] опубликовали результаты метаанализа, объединившего результаты 5 рандомизированных многоцентровых и двух одноцентровых исследований, выполненных в эру металлических стентов. Констатировано, что использование внутрисосудистого ультразвука позволяет достигнуть лучшего непосредственного результата в отношении размеров просвета, а при наблюдении от 6 месяцев до 2,5 лет – снижения ангиографических рестенозов, повторных реваскуляризаций и значимых неблагоприятных коронарных событий при отсутствии влияния на смертность и частоту инфаркта миокарда. Практически идентичны результаты метаанализа, представленного Casella G. и соавт. [21]. В анализ включены данные 9 исследований, и при наблюдении до 6 месяцев в группе ВСУЗИ отмечено значимое снижение рестенозов и повторных реваскуляризаций без влияния на смертность и частоту инфаркта миокарда. В то же время, в мета-анализе, выполненном Lodi-Junqueira L. И соавт. [22] на основе пяти исследований (1754 пациента), не получено разницы в частоте смерти, нефатального инфаркта миокарда и значимых неблагоприятных коронарных событий в группах ВСУЗИ и ангиографии.

Использование стентов с лекарственным покрытием при плановых интервенционных вмешательствах по поводу поражений коронарных артерий позволило существенно улучшить результаты лечения, в первую очередь за счет снижения потребности в повторных реваскуляризациях. Вместе с тем, применение стентов с лекарственным покрытием в «реальном мире» выявило ряд специфических проблем, включая поздние и очень поздние тромбозы стентов, образование аневризм сосудов. Не определена окончательно оптимальная продолжительность двойной дезагрегантной терапии.

В значительной степени возникновение проблем, связанных со стентами с лекарственным покрытием, может закладываться на этапе имплантации стентов. Неточный подбор размеров стента и неоптимально выполненная имплантация являются одними из ведущих возможных причин неблагоприятных результатов в отдаленном периоде [23,6].

Все эти обстоятельства послужили причиной ренессанса внутрисосудистого ультразвука. В ряде работ последних лет показано, что имплантация стентов с лекарственным покрытием под контролем ВСУЗИ позволяет улучшить результаты лечения [23]. При анализе данных регистрового исследования MATRIX [24], в которое было включено 1504 пациента (42% из них оперированы под контролем ВСУЗИ), у пациентов в группе ВСУЗИ-контроля отмечено снижение частоты инфаркта миокарда и смертей, связанных с инфарктом миокарда, в сроки наблюдения 30 дней, 1 и 2 года, а также суммарного показателя значимых сердечных событий (MACE) в течение 30 дней. В регистровом исследовании Hur S.-H. и соавт. [25] анализировались трехлетние результаты лечения 8371 пациента, из которых под контролем ВСУЗИ оперировано 4627. В группе ВСУЗИ отмечено значимое снижение смертности: 96,4+0,3% против 93,6+0,4%, $P<0,001$. Вместе с тем, не получено различий в частоте инфаркта миокарда, повторной реваскуляризации целевого сосуда и тромбоза стента.

Roy P. и соавт. [26] в регистровом исследовании сравнивали группы по 884 пациента, оперированных под контролем ВСУЗИ или ангиографии, и отметили уменьшение тромбозов стентов с лекарственным покрытием и повторных реваскуляризаций в группе ВСУЗИ. В то же время через 12 месяцев после операции в группах сравнения не было значимых отличий

в частоте инфарктов миокарда и смертности. Ahmed K. и соавт. [27] представили анализ применения ВСУЗИ у экстренных больных на основе данных Корейского регистра пациентов с острым инфарктом миокарда (KAMIR). При сравнении результатов 2127 пациентов, оперированных с использованием ВСУЗИ (у большинства из них были имплантированы стенты с лекарственным покрытием) с 8235 больными с ангиографическим контролем не выявлено пользы от рутинного использования внутрисосудистого ультразвука, хотя 12-месячная смертность от всех причин была меньше в группе ВСУЗИ. Maluenda G. и соавт. [28] при анализе годичных результатов лечения пациентов с инфарктом миокарда, которым были имплантированы стенты с лекарственным покрытием, также не получили данных о преимуществе выполнения вмешательства под контролем ВСУЗИ.

В рандомизированном исследовании HOMEDESIVUS [29], включавшем 210 пациентов (50% оперированы под контролем ВСУЗИ) при 18-месячном наблюдении, не получено различий в частоте значимых сердечных событий (MACE) и поздних тромбозов стентов. В субанализ рандомизированного исследования RESET [30] было включено 543 пациента, которым имплантировались зотаролимус- или эверолимус-элютирующие стенты длиной не менее 28 мм; у 269 из них операция выполнялась под контролем ВСУЗИ. Данное исследование также не подтвердило пользу рутинного применения ВСУЗИ при имплантации стентов с лекарственным покрытием. Вместе с тем, применение ВСУЗИ по выбору оператора сопровождалось улучшением результатов. В другом субанализе сравнивались результаты из этого же исследования, но при использовании стентов длиной менее 24 мм (662 пациента с ВСУЗИ-контролем и 912 – без него). Польза ВСУЗИ не была подтверждена и в этом исследовании [31]. В рандомизированном многоцентровом исследовании AVIO [32], несмотря на достижение первичной конечной точки – статистически значимого увеличения минимального диаметра просвета после вмешательства – к 24 месяцам не получено статистически значимой разницы в частоте значимых неблагоприятных коронарных событий, реваскуляризации целевого поражения и сосуда, инфаркта миокарда и тромбоза стента в группах с использованием и без использования ВСУЗИ.

Одни из наиболее убедительных результатов в отношении положительного влияния использования ВСУЗИ при имплантации стентов с лекарственным покрытием показаны в исследовании ADAPT-DES [33]. В это проспективное многоцентровое нерандомизированное исследование включено более 8500 пациентов, из которых у 3349 использован внутрисосудистый ультразвук. Использование ВСУЗИ при наблюдении в течение года после операции сопровождалось уменьшением частоты тромбозов стентов, инфарктов миокарда, значимых неблагоприятных коронарных событий.

De la Torre Hernandez J.M. и соавт. [34] представили анализ четырех испанских регистров, посвященных использованию ВСУЗИ при лечении ствола левой коронарной артерии. Из 1670 пациентов 505 операция выполнялась под контролем внутрисосудистого ультразвука. В группе ВСУЗИ были значительно меньше показатели кардиальной смерти, инфаркта миокарда, реваскуляризации целевого поражения, вероятный или установленный тромбоз стента при наблюдении до трех лет. Сходные результаты получили в одноцентровом нерандомизированном анализе, включавшем 1016 пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии, Gao X.F. и соавт. [35]. Через год в группе ВСУЗИ были значительно меньше показатели кардиальной смерти, реваскуляризации целевого поражения, значимых неблагоприятных коронарных событий. Использованию ВСУЗИ при стентировании ствола левой коронарной артерии посвящено также регистровое исследование MAIN-COMPARE [36]. Из 975 пациентов у 756 стентирование выполнялось под контролем ВСУЗИ. При трехлетнем наблюдении в этой группе отмечено снижение смертности по сравнению с ангиографической группой.

В исследовании Ahn S.G. и соавт. [37] проанализированы результаты лечения у 85 пациентов (в том числе 49 оперированных под контролем ВСУЗИ), имевших длину стентированного сегмента не менее 64 мм с множественными перекрытиями стентов. Двухлетние результаты в группе ВСУЗИ были лучше по показателям значимых неблагоприятных коронарных событий, повторной реваскуляризации целевого поражения. В работе Chen S.-L. и соавт. [38] сравнивались результаты операций на бифуркациях коронарных артериях с применением двух-стентовой методики под контролем ВСУЗИ (n=324) и ангиографии (n=304). В группе ВСУЗИ при контроле через 12 месяцев были значительно ниже частота вероятного и установленного тромбоза стента, позднего тромбоза стента, кардиальной смерти, рестенозов в стентах. Kim S.H. и соавт. оценили отдаленные (четырехлетние) результаты лечения бифуркационных поражений под контролем ВСУЗИ [39]. Отмечено, что использование ВСУЗИ способствовало значительному снижению смертности и позднего тромбоза в группе стентов с лекарственным покрытием.

В метаанализе, опубликованном Klersy C. и соавт. [40] и включавшем 18 707 пациентов, при наблюдении в среднем в течение 20 месяцев отмечено, что в группе операций под контролем ВСУЗИ была значительно меньшей частота значимых неблагоприятных коронарных событий, смерти, инфаркта миокарда и тромбоза стента, а также больше величина просвета, но не было влияния на частоту повторных реваскуляризаций. В отличие от этого, в метаанализе Zhang Y. и соавт. [41] в группе ВСУЗИ получена меньшая частота значимых неблагоприятных коронарных событий, смерти и тром-

боза стента без влияния на частоту инфаркта миокарда и повторной реваскуляризации целевого поражения и целевого сосуда.

В 2014 году Ahn J.M. и соавт. [42] опубликовали результаты крупного метаанализа, основанного на данных трех рандомизированных и 14 обсервационных исследований и включившего 26 503 пациента, из которых 12 499 были оперированы под контролем ВСУЗИ. Показано, что использование ВСУЗИ сопряжено со значительным уменьшением риска смерти, инфаркта миокарда, повторной реваскуляризации целевого поражения и тромбоза стента. Другой крупный метаанализ, основанный на трех рандомизированных и 12 обсервационных исследованиях и включивший 24 849 пациентов и показавший аналогичные результаты, представлен Jang J.S. и соавт. [43].

Таким образом, несмотря на многократно продемонстрированные достоинства внутрисосудистого ультразвукового контроля для оптимальной имплантации стентов с лекарственным покрытием, клиническая эффективность не подтверждена данными рандомизированных исследований, а регистровые исследования показывают разнородные, а порой и противоречивые результаты.

Продемонстрировано также, что ОКТ является высокочувствительным методом для выявления неполной аппозиции стента, протрузии тканей через его структуру после операции и состояния эндотелизации в отдаленном периоде [5,6,44]. Таким образом, применение ВСУЗИ и ОКТ на этапе имплантации стентов с лекарственным покрытием потенциально может улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения.

На достижение параметров оптимальной имплантации стентов могут влиять факторы, связанные со структурой, дизайном, механическими свойствами платформы стента с лекарственным покрытием, а также использованного полимера. Это делает целесообразным проведение исследования с использованием нескольких различных стентов с лекарственным покрытием.

Материалы и методы

Цель и гипотеза исследования

В марте 2012 года на базе отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Оренбургской областной клинической больницы стартовало одноцентровое рандомизированное контролируемое проспективное исследование «ОРЕНБУРГ» («Оптимальная имплантация стентов с лекаРствЕННым покрытием под оБъединенным контролем внутрисосудистого Ультразвукового исследования и оптической когеРентной томоГрафии»).

Цель данного исследования - сравнение клинических результатов имплантации различных стентов с лекарственным покрытием под контролем внутрисосудистого ультразвукового исследования и ангиографии на протяжении 24 месяцев после операции и определение значимости данных оптической когерентной томографии для оценки непосредственных результатов стентирования и степени эндотелизации стента через 6 месяцев и 2 года.

В основу данного исследования положена следующая гипотеза: субоптимальные результаты по данным ВСУЗИ могут влиять на отдаленные результаты лечения; субоптимальные результаты по данным ОКТ, не выявляемые при ВСУЗИ, могут влиять на отдаленные результаты лечения; использование стратегии стентирования с достижением оптимальных результатов по данным внутрисосудистых методов визуализации позволяет сократить сроки применения дезагрегантов; современные стенты с лимус-продуцирующим лекарственным покрытием не отличаются принципиально по отдаленным результатам в исследуемых критериях.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом, рандомизированное исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov. (ID NCT01917201).

Включение пациентов

Набор пациентов завершен в декабре 2014 года. Всего в исследование включено 1032 последовательных пациента, которые подлежали плановому рентгеноэндоваскулярному лечению, отвечали критериям включения и подписали информированное согласие на включение в исследование.

Критерии включения пациентов в данное исследование:

Поражение de novo, диаметр сосуда не менее 2,75 мм, протяженность поражения не более 60 мм, степень стеноза более 60%, возможность покрытия поражения не более чем двумя стентами. При бифуркационном поражении – отсутствие необходимости стентирования боковой ветви (в том числе в стволе ЛКА). Возраст пациентов не менее 18 и не более 75 лет.

Критерии исключения:

In-stent рестенозы, шунты, бифуркационное поражение и ствол ЛКА при необходимости стентирования боковой ветви, протяженность поражения более 60 мм, невозможность длительной дезагрегантной терапии, невозможность явки на контрольное исследование.

Дизайн исследования, процедура стентирования

После оценки ангиограмм и принятии решения о включении в исследование производилась рандомизация по группам (метод конвертов) в соответствии с имплантируемыми стентами: Xience Prime / Xience V, Promus Element, Resolute Integrity, Biomatrix Flex, Nobori, Orsiro. После этого внутри каждой группы

выполнялась рандомизация по подгруппам (метод конвертов) имплантации стентов под контролем ВСУЗИ или без контроля ВСУЗИ (под контролем количественной ангиографии) в соотношении 2:1 **(рис. 1).**

Баллонная ангиопластика и стентирование выполнялись по стандартной методике. Ограничение в количестве стентов (не более двух на поражение) обусловлено стремлением снизить до минимума количество участков перекрытия стентов (потенциально влияющих на оптимальность их имплантации). Максимальная длина стентированного сегмента ограничена шестьюдесятью миллиметрами исходя из того, что стенты Nobori имеют максимальную длину 28 мм, а стенты Orsiro в первые годы набора пациентов были ограничены длиной 30 мм (в последние годы появились версии длиной 35 и 40 мм), а также для обеспечения возможности исследования всего стентирования сегмента с помощью оптической когерентной томографии не более чем за две протяжки катетера.

Все пациенты до вмешательства получали нагрузочную дозу клопидогреля (300 или 600 мг в зависимости от времени начала приема) и аспирина (300 мг). Интраоперационно назначался нефракционированный гепарин в начальной дозировке 100 ЕД/кг, с последующим поддержанием уровня активированного времени свертывания не ниже 300 сек. Блокаторы рецепторов гликопротеинов IIБ/IIIA назначались по усмотрению оператора, как правило, при выявлении признаков тромботических наложений при контрольном ОКТ. В послеоперационном периоде всем пациентам назначался аспирин (100 мг/день) для постоянного приема и клопидогрель (75 мг/день) по меньшей мере на 6 месяцев.

Данные исходной ангиографии подвергались количественной обработке. Количественный анализ данных коронарной ангиографии производился с помощью программ CAAS 5, интегрированных в ангиографические комплексы Artis Zee Floor (Siemens) и Infinix CF-i (Toshiba), на которых выполнялись диагностические исследования и коронарные вмешательства.

В группе пациентов, оперированных под контролем внутрисосудистого ультразвука, во время вмешательства выполнялось исходное или после предилатации (в зависимости от остаточного просвета) ВСУЗИ с радиочастотным анализом – Virtual Histology (VH, Volcano, 82,2 %) или i-MAP (Boston Scientific, 17,8 %). Выбор как длины, так и диаметров стентов для имплантации производился по данным ВСУЗИ. Критериями выбора размеров стента являлись следующие: опора на здоровые участки сосуда; диаметр стента должен соответствовать диаметру «медиа-медиа» в дистальном референсном сегменте или быть средним между диаметром просвета в проксимальном и дистальном референсных сегментах. После имплантации обязательно производилась передилатация стента – большим баллоном по исходному диаметру «медиа-медиа» в зоне поражения, на входе в стент – по исходному референсному диаметру просвета. После передилатации выполнялось контрольное ВСУЗИ с VH или i-MAP для оценки оптимальности имплантации стента.

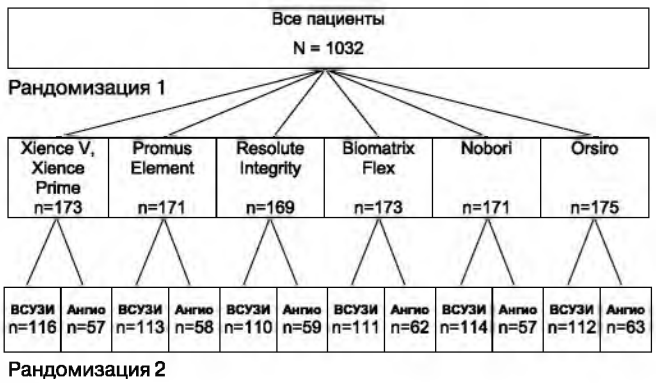

Рис. 1. Дизайн исследования

Для целей настоящего исследования приняты следующие критерии оптимальной имплантации:

- полная аппозиция по всей окружности;
- индекс симметричности >0,7;
- достижение целевого (номинального) диаметра стента;
- отсутствие диссекции интимы по краям стента;
- отсутствие пролабирования тканей.

В тех случаях, когда по данным контрольного ВСУЗИ критерии оптимальной имплантации не были достигнуты, проводилось дополнительное воздействие с использованием большего баллона, большего давления или большего времени воздействия – в зависимости от характера остаточной проблемы. В случае дополнительного воздействия выполнялось повторное контрольное ВСУЗИ с фиксацией достигнутого результата.

При достижении оптимальных критериев имплантации или после повторного воздействия и ВСУЗИ выполнялась оптическая когерентная томография. При ОКТ фиксировались возможные проблемы со стентом (малаппозиция балок, пролабирование тканей, тромбы), производились количественные измерения. Дополнительное воздействие по результатам ОКТ не выполнялось.

В группе пациентов, оперированных под контролем ангиографии, после достижения оптимального ангиографического результата выполнялась оптическая когерентная томография с определением тех же показателей, что и в первой группе.

График исследования представлен в **таблице 1.**

Динамическое наблюдение пациентов предполагает очный контроль в поликлиническом отделении больницы через месяц после операции, телефонный опрос через 3 и 12 месяцев, в также ангиографический контроль с оптической когерентной томографией через 6 и 24 месяца после вмешательства. По клиническим показаниям ангиография с возможным ОКТ производится в любые сроки.

Таблица 1. **График исследования**

	Операция	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
Анамнез	+					
Лабораторное обследование	+			+		+
ЭКГ, ЭхоКГ	+	+		+		+
Ангиография	+			+		+
ВСУЗИ	+					
ОКТ	+			+		+
Телефонный опрос	+		+		+	

Конечные точки

Первичными конечными точками исследования являются значимые неблагоприятные кардиоваскулярные события (MACE), под которыми понимаются все случаи смерти (кардиальной и некардиальной), инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация (целевого поражения).

В качестве вторичных конечных точек предполагается оценка рестеноза, степень эндотелизации, малаппозиции стента, поздняя потеря просвета аневризм целевого сосуда через 6 месяцев и 2 года. Сопоставление всех данных будет производиться по группам с использованием и без использования ВСУЗИ и по видам стентов, а также по группам в соответствии с интраоперационными результатами: (а) оптимальный результат при ВСУЗИ и ОКТ, (б) оптимальный результат при ВСУЗИ, субоптимальный – при ОКТ, (в) субоптимальный результат при ВСУЗИ и ОКТ, а также в подгруппах оптимального и субоптимального результата по ОКТ у пациентов без ВСУЗИ.

Таблица 2. **Характеристика пациентов в общей группе и в подгруппах ВСУЗИ**

Характеристика	Всего (n=1032)	Группа ВСУЗИ (n=676)	Группа ангиографии (n=356)	Значение p^{3-4}
1	2	3	4	5
Возраст, л	56,69±8,02	56,81±8,30	56,47±7,48	0,504
Пол м ж	 856(82,9%) 176(17,1%)	 562(83,1%) 114(16,9%)	 294(82,6%) 62(17,4%)	 0,945 0,851
Диабет	162(15,7%)	97(14,3%)	65(18,3%)	0,163
Ожирение	215(20,8%)	144(21,3%)	72(20,2%)	0,743
Дислипидемия	764(74,0%)	488(72,8%)	276(77,5%)	0,475
Хроническая почечная недостаточность	16(1,6%)	9(1,3%)	7(2,0%)	0,440
Артериальная гипертензия	962(93,2%)	632(93,5%)	330(92,7%)	0,928
Курение	598(57,9%)	402(59,5%)	196 (55,1 %)	0,479
ОИМ в анамнезе	632(61,3%)	420(62,1%)	212(59,6%)	0,691
АКШ в анамнезе	20(1,9%)	12(1,8%)	8(2,2%)	0,608
ЧКВ в анамнезе	281(27,2%)	181(26,8%)	100(28,1%)	0,733
Цереброваскулярные заболевания	57(5,5%)	34(5,0%)	23(6,5%)	0,366
Заболевания периферических артерий	43(4,2%)	26(3,8%)	17(4,8%)	0,496
Многососудистое поражение	578(56,0%)	368(54,4%)	210(59,0%)	0,459
Фракция выброса левого желудочка, %	59,89±8,07	59,86±7,72	59,94±8,70	0,918
Показания к операции – немая ишемия миокарда – стабильная стенокардия – нестабильная стенокардия – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	 10(1,0%) 1005(97,4%) 12(1,2%) 2(0,2%) 2(0,2%)	 5(0,7%) 657(97,2%) 10(1,5%) 1(0,1%) 1(0,1%)	 5(1,4%) 348(97,8%) 2(0,6%) 1(0,3%) 1(0,3%)	 0,305 0,951 0,196 0,645 0,645

Примечание: *ОИМ – острый инфаркт миокарда; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство*

Таблица 3.

Характеристика пациентов в подгруппах различных стентов, использованных при операциях

Характеристика	Xience V, Xience Prime (n=173)	Promus Element (n=171)	Resolute Integrity (n=169)	Biomatrix Flex (n=173)	Nobori (n=171)	Orsiro (n=175)
1	2	3	4	5	6	7
Возраст, л	(82,9 %) 176 (17,1 %)	56,63±7,93	56,66±9,92	56,34±7,39	56,27±8,05	56,89±7,19
Пол м ж	 146(84,4%) 27(15,6%)	 145(84,8%) 26(15,2%)	 131(77,5%) 38(22,5%)	 150(86,7%) 23(13,3%)	 144(84,2%) 27(15,8%)	 140(80%) 35(20%)
Диабет	30(17,3%)	21 (12,3%)	28(16,6%)	28(16,2%)	32(18,7%)	23(13,1%)
Ожирение	43(24,9%)	37 (21,6%)	41(24,3%)	33(19,1%)	32(18,7%)	29(16,6%)
Дислипидемия	129(74,6%)	127(74,3%)	134(79,3%)	125(72,3%)	122(71,3%)	127(72,6%)
Хроническая почечная недостаточность	3(1,7%)	2(1,2%)	0*	2 (1,2%)	7(4,1%)*	2(1,1%)
Артериальная гипертензия	161(93,1%)	162(94,7%)	161(95,3%)	160(92,5%)	158(92,4%)	160(91,4%)
Курение	104(60,1%)	110(64,3%)	90(53,3%)	99(57,2%)	97(56,7%)	98(56%)
ОИМ в анамнез	105(60,7%)	105(61,4%)	94(55,6%)	106(61,3%)	110(64,3%)	113(64,6%)
АКШ в анамнезе	2(1,2%)	3(1,8%)	4(2,4%)	3(1,7%)	5(2,9%)	3(1,7%)
Цереброваскулярные заболевания	7(4,0%)	6(3,5%)	14(8,3%)	11(6,4%)	11(6,4%)	8(4,6%)
Заболевания периферических артерий	9(5,2%)	6(3,5%)	8(4,7%)	5(2,9%)	7(4,1%)	8(4,6%)
Многососудистое поражение	93(53,8%)	94(55,0%)	93(55,0%)	110(63,6%)	95(55,6%)	93(53,1%)
Фракция выброса левого желудочка, %	60,14±8,63	58,76±8,67**	59,71±7,68	59,45±7,55	60,21±8,06	61,08±7,69**
Показания к операции – немая ишемия миокарда – стабильная стенокардия – нестабильная стенокардия – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	 2(1,2%) 168(97,1%) 3(1,7%) 0 0	 2(1,2%) 165(96,5 %) 2(1,2%) 1(0,6%) 1(0,6%)	 1(0,6%) 168(99,4%) 0 0 0	 2(1,2%) 167(96,5%) 2(1,2%) 0 1(0,6%)	 1(0,6%) 168(98,2%) 1(0,6%) 1(0,6%) 0	 1(0,6%) 168(98,2%) 1(0,6%) 1(0,6%) 0

Примечание: ** p4-6 < 0,01; ** p3-7 < 0,05; в остальных парах p > 0,05.*

Статистическая обработка представленных в статье данных проводилась с использованием программных пакетов Statistica 6.1 и Excel. Вычислялось среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (SD). Для оценки достоверности различий между средними использовался t-критерий Стьюдента, между выборочными совокупностями – критерий 2 Пирсона.

Результаты

В исследование включено 1032 последовательных пациента, получивших плановое рентгеноэндоваскулярное лечение в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения Оренбургской областной клинической больницы. Из них 676 пациентов рандомизированы в группу подвергнутых вмешательству под контролем ВСУЗИ, 356 больных оперированы под контролем количественной ангиографии. Характеристика пациентов приведена в **таблицах 2 и 3**.

Не отмечено достоверных различий в группах ангиографии и внутрисосудистого ультразвука по возрасту, полу, сопутствующей патологии, факторам риска, показаниям к операции. Группы пациентов, которым были имплантированы различные стенты, также были однородны, за исключением больных с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда, распределившихся неравномерно в силу малочисленности.

При анализе параметров индексной процедуры **(табл. 4)** обращают на себя внимание различия нескольких показателей. Значительно отличалось в подгруппах число пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии. Учитывая принципиальный подход, принятый в нашей клинике, о необходимости внутрисосудистого ультразвукового исследования при операциях на стволе левой коронарной артерии, при данной патологии допускался по выбору оператора перевод из группы ангиографии в группу ВСУЗИ. В то же время преобладание в группе ВСУЗИ пациентов с бифуркационным поражением носило случайный характер, хотя частично также обусловлено больными с поражением ствола ЛКА.

Таблица 4.

Параметры индексной процедуры в общей группе и в подгруппах ВСУЗИ и ангиографии

Характеристика	Всего (n=1032)	Группа ВСУЗИ (n=676)	Группа ангиографии (n=356)	Значение p^{3-4}
1	2	3	4	5
Оперированная артерия ПНА ОА ПВ ПКА Ствол ЛКА	 500(48,4%) 241(23,4%) 18(1,7%) 268(26,0%) 38(3,7%)	 339(50,1%) 148(21,9%) 12(1,8%) 173(25,6%) 35(5,2%)	 161(45,2%) 93(25,8%) 6(1,7%) 95(26,7%) 3(0,8%)	 0,373 0,231 0,918 0,771 <0,001
Многососудистое поражение	578(56,0%)	368(54,4%)	210(59,0%)	0,459
Тип поражения B2 или C	1020(98,8%)	667(98,7%)	353(99,2%)	0,958
Бифуркационное поражение	128(12,4%)	96(14,2%)	32(9,0%)	0,032
Тромб-содержащие поражения	4(0,4%)	2(0,3%)	2(0,6%)	0,515
Кальцификация	121(11,7%)	84(12,4%)	37(10,4%)	0,390
Окклюзия	118(11,4%)	80(11,8%)	38(10,7%)	0,619
Число стентов на поражение	1,47±0,50	1,51±0,50	1,38±0,49	<0,001
Диаметр 1-го стента, мм	3,47±0,42	3,49±0,42	3,43±0,41	0,024
Длина 1-го стента, мм	26,08±6,95	25,98±6,89	26,26±7,09	0,542
Диаметр 2-го стента, мм	3,09±0,38	3,09±0,39	3,10±0,36	0,793
Длина 2-го стента, мм	26,90±,77	26,93±6,94	26,91±6,36	0,982
Общая длина стентов на поражение, мм	38,61±15,71	39,69±15,98	36,68±15,13	0,003
Максимальный диаметр баллона, мм	3,70±0,50	3,79±0,51	3,56±0,44	<0,001
Максимальный диаметр баллона, мм	3,70±0,50	3,79±0,51	3,56±0,44	<0,001
Максимальное давление баллона, мм рт.ст.	13,97±,50	13,97±2,53	13,91±2,48	0,750
Дополнительный баллон по результатам ВСУЗИ	133(12,9%)	133(19,7%)	–	–
Использование блокаторов IIb/IIIa рецепторов	7(0,7%)	4(0,6%)	3(0,8%)	0,643

Примечание: *ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПВ – промежуточная ветвь; ПКА – правая коронарная артерия; Ствол ЛКА – ствол левой коронарной артерии (изолированно и в сочетании с поражением ПНА или ОА).*

Представляется в достаточной степени закономерным, что в группе ВСУЗИ были достоверно больше число стентов на поражение, диаметр первого стента, общая длина использованных стентов (при этом длина первого и второго стентов по отдельности достоверно не отличалась), а также максимальный диаметр баллона для постдилатации.

При анализе параметров индексной процедуры в подгруппах различных стентов **(табл. 5)** обращает на себя внимание отсутствие больных с поражением ствола ЛКА и относительно большее число пациентов с поражением огибающей артерии при имплантации стента Nobori, а также меньшее число случаев с ангиографически видимой кальцификацией в этой же подгруппе. Кроме того, в группе Nobori были существенно меньше диаметр и длина первого и второго имплантированных стентов и общая длина стентов на поражение (что объясняется особенностями линейки размеров данного стента), а также максимальный диаметр баллона для постдилатации, что в свете указанного выше является достаточно парадоксальным.

Непосредственный эффект вмешательства достигнут у 100% пациентов. Из исследования были исключены (и не вошли в число 1032 пациентов) 3 больных, у которых при окончательном контроле с помощью оптической когерентной томографии выявлен значительный объем пролабирования и/или тромбоза, не позволявший ограничится применением блокаторов IIB-IIIA ангиорецепторов и закончить операцию без использования дополнительного стента (что является нарушением протокола), а также 2 пациента, у которых после имплантации стентов отмечен диастаз между ними, также потребовавший дополнительного стента. В ближайшем послеоперационном периоде умер 1 пациент вследствие инфаркта миокарда в бассейне неоперированной артерии, исходно имевшей ангиографически незначимое поражение. Зарегистрировано два случая гемоперикарда у пациентов с реканализацией хронических окклюзий, один из которых купирован после дренирования перикарда, второй потребовал только динамического наблюдения. Других осложнений у пациентов не отмечено.

Таблица 5.

Параметры индексной процедуры в подгруппах различных стентов, использованных при операциях

	Xience V, Xience Prime (n=173)	Promus Element (n=171)	Resolute Integrity (n=169)	Biomatrix Flex (n=173)	Nobori (n=171)	Orsiro (n=175)	p
1	2	3	4	5	6	7	8
Оперированная артерия ПНА ОА ПВ ПКА Ствол ЛКА	 89(51,4%) 29(16,8%) 3 (1,7%) 52(30,1%) 4 (2,3%)	 74(43,3%) 44(25,7%) 2 (1,2%) 50(29,2%) 12 (7,0%)	 88(52,1%) 33(19,5%) 2(1,2%) 45(26,6%) 7(4,1%)	 84(48,6%) 41(23,7%) 4(2,3%) 42(24,3%) 8(4,6%)	 76(44,4%) 61(35,7%) 1(0,6%) 33(19,3%) 0	 89(50,9%) 33(18,9%) 6(3,4%) 46(26,3%) 7(4%)	 p< 0,01: 2-6,6-7 p< 0,05: 4-6 p< 0,001: 3-6, p< 0,01: 4-6,5-6,6-7 p< 0,05: 2-3,3-6
Многососудистое поражение	93(53,8%)	94(55,0%)	93(55,0%)	110(63,6%)	95(55,6%)	93(53,1%)	p> 0,05 во всех парах
Тип поражения B2 или C	171(98,8%)	170 (99,4%)	169(100%)	169(97,7%)	167(97,7%)	174(99,4%)	p> 0,05 во всех парах
Бифуркационное поражение	19(11,0%)	25(14,6%)	17(10,1%)	20(11,6%)	21(12,3%)	26(14,9%)	p> 0,05 во всех парах
Тромб-содержащие поражения	1(0,6%)	0	0	1(0,6%)	1(0,6%)	1(0,6%)	p> 0,05 во всех парах
Кальцификация	20(11,6%)	24(14,0%)	21(12,4%)	21(12,1%)	11(6,4%)	24(13,7%)	p< 0,05: 3-6,6-7
Окклюзия	19(11,0%)	23(13,5%)	13(7,7%)	14(8,1%)	22(12,9%)	27(15,4%)	p< 0,05: 4-7
Число стентов на поражение	1,44+0,50	1,44+0,50	1,46+0,50	1,43+0,50	1,46+0,50	1,55+0,50	p< 0,05: 2-7,5-7
Диаметр 1-го стента, мм	3,49+0,42	3,54+0,45	3,49+0,41	3,50+0,41	3,25+0,31	3,51+0,42	p< 0,001: 2-6,3-6,4-6,5-6,6-7
Длина 1-го стента, мм	27,44+7,84	27,28+6,80	26,77+7,55	26,39+6,86	22,95+4,88	25,65+6,58	p< 0,001: 2-6,3-6,4-6, 5-6,6-7 p< 0,05: 2-7,3-7
Диаметр 2-го стента, мм	3,05+0,35	3,12+0,42	3,09+0,36	3,13+0,41	3,00+0,27	3,12+0,43	p< 0,001: 4-6 p< 0,05: 3-6,5-6,6-7
Длина 2-го стента, мм	27,16+7,79	29,19+6,34	26,99+7,12	28,47+6,70	23,97+4,97	26,23+6,34	p< 0,001: 3-6,3-7,5-6 p< 0,01: 2-6,4-6,5-7 p< 0,05: 3-4
Общая длина стентов на поражение, мм	39,73+17,12	40,40+16,44	38,91+15,03	38,73+16,40	34,02+13,37	40,18+15,16	p< 0,001: 2-6,3-6,6-7 p< 0,01: 4-6,5-6
Максимальный диаметр баллона, мм	3,68+0,45	3,79+0,54	3,71+0,47	3,79+0,52	3,52+0,44	3,70+0,50	p< 0,001: 3-6,4-6,5-6,6-7 p< 0,01: 2-6 p< 0,05: 2-3,2-5
Максимальное давление баллона, мм рт.ст.	13,82+2,73	14,16+2,17	13,76+2,47	13,43+2,43	13,67+2,54	14,03+2,40	p< 0,01: 3-5 p< 0,05: 5-7
Дополнительный баллон по результатам ВСУЗИ	17(9,8%)	29(17,0%)	23(13,6%)	22(12,7%)	13(7,6%)	28(16%)	p< 0,05: 3-6,6-7
Использование блокаторов IIb/IIIa рецепторов	2(1,2%)	2(1,2%)	1(0,6%)	1(0,6%)	1(0,6%)	0	p> 0,05 во всех парах

Примечание: *см. примечания к табл. 4*

Обсуждение результатов

Рандомизированное одноцентровое исследование «ОРЕНБУРГ» представляет собой попытку анализа влияния рутинного использования внутрисосудистого ультразвукового исследования на результаты имплантации стентов с лекарственным покрытием на достаточно большом клиническом материале с широкими критериями включения пациентов. Выбор для анализа шести видов стентов ведущих производителей (из которых три имеют биодеградируемое покрытие) позволяет избежать влияния на результат исследования конструктивных особенностей эндопротезов. Для данного исследования приняты достаточно жесткие критерии успешности имплантации стентов, для достижения которых в группе ВСУЗИ предусмотрено повторное воздействие с дополнительным контролем. При первичном наборе пациентов достигнуто достаточно однородное распределение по группам с применением и без использования ВСУЗИ, а также по подгруппам различных стентов. При анализе параметров индексной процедуры отмечена несколько большая тяжесть поражения в группе ВСУЗИ (больше пациентов со стволовым и бифуркационным поражением) и меньшая – в группе стента Nobori по сравнению с другими стентами (отсутствие больных с поражением ствола ЛКА, меньше случаев с кальцификацией). Кроме того, на параметры индексной процедуры оказало некоторое влияние различие в линейке размеров использованных стентов. В частности, стент Nobori имеет

ограничение по длине (28 мм) и диаметру (до 3,5 мм) по сравнению с другими стентами, имеющими максимальную длину до 36–38 мм и диаметр по меньшей мере до 4 мм. Вследствие этого в подгруппе данного стента были меньше диаметр и длина первого и второго имплантированных стентов и общая длина стентов на поражение. В начале набора пациентов существовали ограничения по длине – 30 мм – и для стента Orsiro. Несмотря на то, что в последующем появились длины 35 и 40 мм, средняя длина имплантированных стентов Orsiro оказалась меньше, по сравнению с некоторыми другими стентами, а количество стентов на поражение – больше, чем в группах других эндопротезов.

Как и в большинстве ранее проведенных исследований, применение внутрисосудистого ультразвукового контроля в нашем опыте сопровождалось увеличением числа стентов на поражение, диаметра первого стента, общей длины использованных стентов, максимального диаметра баллона для постдилатации.

В госпитальном послеоперационном периоде не наблюдалось случаев тромбоза стентов. Отмечено два случая гемоперикарда и одна кардиальная смерть, связанная с инфарктом миокарда в бассейне неоперированной артерии.

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о достижении задачи по набору необходимого числа пациентов в соответствии с дизайном исследования. В следующей публикации будут представлены сравнительные исходные данные ангиографии и ВСУЗИ, а также достигнутые результаты по данным количественной ангиографии, внутрисосудистого ультразвукового исследования и оптической когерентной томографии. ■

Список литературы/References

1. Mintz G.S. Intracoronary Ultrasound. London and New York: Taylor & Francis. 2005, 408.

2. Colombo A., Tobis J. Techniques in Coronary Artery Stenting. London: Martin Dunitz. 2000, 422.

3. Демин В.В. Клиническое руководство по внутрисосудистому ультразвуковому исследованию. Оренбург: Южный Урал. 2005; 400.

Demin V.V. Klinicheskoe rukovodstvo po vnutrisosudistomu ultrazvukovomu skanirovaniyu [Clinical guide to intravascular ultrasound]. Orenburg: Yuzhnyj Ural [South Ural]. 2005; 400. [In Russ].

4. Демин В.В., Зеленин В.В., Желудков А.Н. Внутрисосудистое ультразвуковое сканирование при интервенционных вмешательствах на коронарных артериях: оптимальное применение и критерии оценки. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2003; 1: 66–72.

Demin V.V., Zelenin V.V., Zheludkov A.N. et al. Vnutrisosudistoe ultrazvukovoe skanirovanie pri intervencionnyh vmeshatelstvah na koronarnyh arteriyah: optimalnoe primenenie i kriterii ocenki [Intravascular ultrasound scanning during coronary interventions: optimum application and assessment criteria]. *International Journal of Interventional Cardioangiology*. 2003; 1: 66–72 [In Russ].

5. Демин В.В., Демин Д.В., Долгов С.А. и др. Сравнение информативности внутрисосудистого ультразвукового исследования и оптической когерентной томографии во время операции стентирования коронарных артерий. Ультразвуковые и лучевые технологии в клинической практике. Под ред. Сандрикова В.А., Фисенко Е.П., Кулагиной Т.Ю. М.: ООО «Фирма СТРОМ». 2012; 12–18.

Demin V.V., Demin D.V., Dolgov S.A. et al. Sravnenie informativnosti vnutrisosudistogo ultrazvukovogo issledovania I opticheskoj kogerentnoj tomografii vo vremj operacii stentirovanij koronarnyh arterij. [Comparison of intravascular ultrasound and optical coherence tomography informativeness in coronary stenting]. Ultrazvukovye i luchevye diagnostiki v klinicheskoj praktike [Ultrasound and radiology technic in clinical practice]. Ad by Sandrilov V.A., Fisenko E.P., Kulagina T.Yu. Moscow: «Firma STROM». 2012; 12–18 [In Russ].

6. Демин В.В., Демин Д.В., Долгов С.А. и др. Применение внутрисосудистого ультразвукового исследования и оптической когерентной томографии при имплантации коронарных стентов с лекарственным покрытием Областная больница в системе регионального здравоохранения. *Оренбург: Газпромпечать*. 2012; 73–77.

Demin V.V., Demin D.V., Dolgov S.A. et al. Primemenie vnutrisosudistogo ultrazvukovogo issledovania i opticheskoj kogerentnoj tomografii pri implantacii koronarnyh stentov s lekarstvennym pokrytiem. [Using of intravascular ultrasound and optical coherence tomography in coronary drug-eluting stents implantation]. Oblastnaj bolnitza v sisteme regionalnogo zdravoohranenij. [Regional clinic in regional health care system]. *Orenburg: Gazprompechat*. 2012; 73–77 [In Russ].

7. Oemrawsingh P.V., Mintz G.S., Scalij M.J. et al. Intravascular ultrasound guidance improves angiographic and clinical outcome of stent implantation for long coronary artery stenosis: Final results of randomized comparison with angiographic guidance (TULIP Study). *Circulation.* 2003; 107: 62–67.

8. Gaster A.L., Slothuus Skjoldborg U., Larsen J. et al. Continued improvement of clinical outcome and cost effectiveness following intravascular ultrasound guided PCI: Insights from a prospective, randomized study. *Heart.* 2003; 89 (9): 1043–1049.

9. Gil R.J., Pawlowski T., Dudek D. et al. Comparison of angiographically guided direct stenting technique with direct stenting and optimal balloon angioplasty guided with intravascular ultrasound. The multicenter, randomized trial results. *Am. HeartJournal.* 2007; 154 (4): 669–675.

10. Frey A.W., Hodgson J.M., Muller C. et al. Ultrasound-guided strategy for provisional stenting with focal balloon combination catheter. Results from the randomized Strategy for Intracoronary ultrasound-guided PTCA and Stenting (SIPS) trial. *Circulation.* 2000; 102 (20): 2497–2502.

11. Fitzgerald P.J., Oshima A., Hayase M. et al. Final results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE) study. *Circulation*. 2000; 102 (5): 523–530.

12. Sousa A., Abizaid A., Mintz G.S. et al. The influence of intravascular ultrasound guidance on the in-hospital outcomes after stent implantation: results from the Brazilian Society of Interventional Cardiology Registry – CENIC. J. *Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 54A.

13. Russo R.J., Attubato M.J., Davidson C.J. et al. Angiography versus intravascular ultrasound-directed stent placement: final results from AVID. *Circulation.* 1999; 100: I–234.

14. Russo R.J., Silva P.D., Teirstein P.S. et al. A Randomized Controlled Trial of Angiography versus Intravascular Ultrasound-Directed Bare-Metal Coronary Stent Placement (The AVID Trial). *Cathet Cardiovasc Intervent.* 2009; 2: 113–123.

15. Schiele F., Meneveau N., Vuillemenot A. et al. Impact of intravascular ultrasound guidance in stent deployment on 6-month restenosis rate: a multicenter, randomized study comparing two strategies – with and without intravascular ultrasound guidance. RESIST Study Group. REStenosis after IVUS guided Stenting. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1998; 32: 320–328.

16. Choi J.W., Goodreau L.M., Davidson C.J. Resource utilization and clinical outcomes of coronary stenting: A comparison of intravascular ultrasound and angiographical guided stent implantation. *Am. HeartJournal.* 2001; 142 (1): 112–118.

17. Schiele F., Meneveau N., Gilard M. et al. Final results of the Balloon Equivalent to Stent Study (BEST): a multicenter, randomized studycomparingintravascular ultrasound-guided balloon angioplasty with systematic stent implantation. TCT-234. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90 (6A): 93H-94H.

18. Mudra H., Di Mario C., De Jaegere P. et al. Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS Study). *Circulation.* 2001; 104 (18): 1343–1349.

19. Orford J.L., Denktas A.E., Williams B.A. et al. Routine intravascular ultrasound scanning guidance of coronary stenting is not associated with improved clinical outcomes. Am. HeartJournal. 2004; 148 (3): 501-506.

20. Parise H., Maehara A., Stone G.W. et al. Meta-analysis of randomized studies comparing intravascular ultrasound versus angiographic guidance of percutaneous coronary intervention in pre-drug-eluting stent era. *Am. J. Cardiol.* 2011; 107 (3): 374–382.

21. Casella G., Klauss V., Ottani F. et al. Impact of intravascular ultrasound-guided stenting on long-term clinical outcome: a meta-analysis of available studies comparing intravascular ultrasound-guided and angiographically guided stenting. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 2003; 59: 314–321.

22. Lodi-Junqueira L., de Sousa M.R., da Paixao L.C. et al. Does intravascular ultrasound provide clinical benefits for percutaneous coronary intervention with bare-metal stent implantation? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Syst Rev.* 2012; 1: 42.

23. Mintz G.S., Weissman N.J. Intravascular ultrasound in the drug-eluting stent era. *JACC.* 2006; 48 (3): 422–428.

24. Claessen B.E., Mehran R., Mintz G.S., et al. Impact of intravascular ultrasound imaging on early and late clinical outcomes following percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *JACC: Cardiovasc Interv.* 2011; 4 (9): 974–981.

25. Hur S.-H., Kang S.-J., Kim Y.-H., et al. Impact of intravascular ultrasound-guided percutaneous coronary intervention on long-term clinical outcomes in a real world population. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 2013; 81: 407–416

26. Roy P., Steinberg D.H., Sushinsky S.J., et al. The potential clinical utility of intravascular ultrasound guidance in patients undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *European Heart Journal.* 2008; 29: 1851–1857.

27. Ahmed K., Jeong M.H., Chakraborty R., et al. Role of intravascular ultrasound in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *American Journal of Cardiology.* 2011; 108: 8–14.

28. Maluenda G., Lemesle G., Ben-Dor I. et al. Impact of intravascular ultrasound guidance in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 2010; 75 (1): 86–92.

29. Jakabcin J., Spacek R., Bystron M., et al. Long-term health outcome and mortality evaluation after invasive

coronary treatment using drug eluting stents with or without the IVUS guidance. Randomized control trial. HOME DES IVUS. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 2010; 75: 578–583.

30. Kim J.-S., KangT.-S., Mintz G.S., et al. Randomized comparison of clinical outcomes between intravascular ultrasound and angiography-guided drug-eluting stent implantation for long coronary artery stenoses. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2013; 6 (4): 369–376.

31. Yoon Y.W., Shin S., Kim J.S. et al. Usefulness of intravascular ultrasound to predict outcomes in short-length lesions treated with drug-eluting stents. *Am. J. Cardiol.* 2013; 112 (5): 642–646.

32. Chieffo A., Latib A., Caussin C. et al. A prospective, randomized trial of intravascular-ultrasound guided compared to angiography guided stent implantation in complex coronary lesions: the AVIO trial. *Am. Heart Journal.* 2013; 165 (1): 65–72.

33. Witzenbichler B., Maehara A., Weisz G. et al. Relationship between intravascular ultrasound guidance and clinical outcomes after drug-eluting stents: the assessment of dual antiplatelet therapy with drug-eluting stents (ADAPT-DES) study. *Circulation.* 2014; 129 (4): 463–470.

34. De la Torre Hernandez J.M., Baz Alonso J.A., Gomez Hospital J.M. et al. Clinical impact of intravascular ultrasound guidance in drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary disease: pooled analysis at the patient-level of 4 registries. *JACC: Cardiovasc Interv.* 2014; 7 (3): 244–254.

35. Gao X.F., Kan J., Zhang J.J. et al. Comparison of one-year clinical outcome between intravascular ultrasound-guided versus angiography-guided implantation of drug-eluting stents for left main lesions: a single-center analysis of a 1,016-patient cohort. *Patient Prefer Adherence.* 2014; 8: 1299–1309.

36. Park S.-J., Kim Y.-H., Park D.-W. et al. Impact of intravascular ultrasound guidance on long-term mortality in stenting for unprotected left main coronary artery stenosis. *Circ Cardiovasc Intervent.* 2009; 2: 167–177

37. Ahn S.G., Yoon J., Sung J.K. et al. Intravascular ultrasound-guided percutaneous coronary intervention improves the clinical outcome in patients undergoing multiple overlapping drug-eluting stent implantation. *Korean Circ Journal.* 2013; 43: 231–238.

38. Chen S.-L., Ye F., Zhang J.-J. et al. Intravascular ultrasound-guided systematic two-stent techniques for coronary bifurcation lesions and reduced late stent thrombosis. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 2013; 81: 456–463.

39. Kim S.H., Kim Y.H., Kang S.J. et al. Long-term outcomes of intravascular ultrasound-guided stenting in coronary bifurcation lesions. *Am. J. Cardiol.* 2010; 106(5): 612–618.

40. Klersy C., Ferlini M., Raisaro A. et al. Use of IVUS guided coronary stenting with drug eluting stent: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials and high quality observational studies. *Int J Cardiol.* 2013; 170 (1): 54–63.

41. Zhang Y., Farooq V., Garcia-Garcia H.M. et al. Comparison of intravascular ultrasound versus angiography-guided drug-eluting stent implantation: a meta-analysis of one randomized trial and ten observational studies involving 19,619 patients. *EuroIntervention.* 2012; 8 (7): 855–865.

42. Ahn J.M., Kang S.J., Yoon S.H. et al. Meta-analysis of outcomes after intravascular ultrasound-guided versus angiography- guided drug-eluting stent implantation in 26,503 patients enrolled in three randomized trials and 14 observational studies. *Am. J. Cardiol.* 2014; 113 (8): 1338–1347.

43. Jang J.S., Song Y.J., Kang W. et al. Intravascular ultrasound-guided implantation of drug-eluting stents to improve outcome: a meta-analysis. JACC: Cardiovasc Interv. 2014; 7 (3): 233-243.

44. Gonzalo N., Serruys P.W., Regar E. Optical coherence tomography: clinical applications, and the evaluation of drug-eluting stents. *Minerva Cardiologica.* 2008; 56 (5): 511–525.