

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТЕНТОВ С АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫМ ПОКРЫТИЕМ В ЛЕЧЕНИИ РЕСТЕНОЗОВ РАННЕ ИМПЛАНТИРОВАННЫХ КОРОНАРНЫХ СТЕНТОВ

А.Н. Федорченко*, А.Г. Осиев**, А.В. Протопопов***, Д.П. Столяров***, К.В. Кочкина***

* Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского, Краснодар

** ФГУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина Росмедтехнологий»

*** Краевая клиническая больница, Красноярск

fedorchenko@mail.ru

Ключевые слова: баллонная ангиопластика, стентирование, рестеноз, стент с антипролиферативным покрытием.

Несмотря на то, что применение стентов значительно снизило частоту возникновения рестенозов, в сравнении с баллонной ангиопластикой, рестенозы продолжают оставаться главной нерешенной проблемой чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), возникая в 15–50% наблюдений [4, 6]. Повторные сужения стентированных сегментов после вмешательств по поводу рестенозов представляют еще более сложную клиническую ситуацию, и большая часть из них требует дальнейших повторных вмешательств [3, 9]. Локальные рестенозы стентов имеют благоприятный прогноз лечения, но более половины случаев представлены диффузными поражениями с эффективностью повторных вмешательств <50% [9].

На текущий момент предложены разнообразные методики повторных вмешательств, однако только внутрикоронарное облучение доказало свою эффективность в коррекции стентовых рестенозов [12]. Тем не менее метод имеет достаточные ограничения, вследствие развития краевых рестенозов и довольно высокой частоты тромбозов стентов [8]. Как обсуждаемый путь лечения стентовых рестенозов применение стентов с антипролиферативным покрытием выглядит многообещающим. Большое количество исследований показывает высокую эффективность сиролимуса, в процессе угнетения гиперплазии неоинтимы – ключевого механизма развития рестенозов не только после первичных вмешательств, но и после повторных чрескожных коронарных интервенций [2, 10, 11]. Однако после первых нескольких обнадеживающих результатов в литературе не встречается систематизированных сообщений об эффективности применения стентов с антипролиферативным покрытием для лечения рестенозов стентов [13]. Учитывая клиническую важность затронутой темы, мы

предприняли многоцентровое исследование эффективности использования стентов, покрытых сиролимусом при использовании в качестве средства борьбы со стентовыми рестенозами коронарных артерий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие клинические центры, использующие стенты, покрытые сиролимусом, в лечении больных с рестенозами коронарных стентов – Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского, (Краснодар), ФГУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина и Краевая клиническая больница (Красноярск). В исследование включались больные с клинически обоснованной необходимостью повторных реваскуляризирующих вмешательств, возникшей после >4 недель после первичного стентирования. При этом степень рестеноза должна была быть $\geq 60\%$, диаметр сосуда от 2,5 до 3,0 мм, а длина поражения ≤ 45 мм. Принципиальными критериями исключения пациентов из исследования являлись: тотальная окклюзия стентированного сосудистого сегмента, поражение незащищенного ствола левой коронарной артерии, инфаркт миокарда в течение ближайших 2 недель, непереносимость антиагрегантной сопутствующей терапии (аспирин, тиенопиридины).

Все повторные вмешательства включали стандартную преддилатацию, после чего в зону рестеноза имплантировали один или два стента, покрытых сиролимусом (Cypher, Johnson & Johnson). Использовали стенты длиной 18 и 33 мм, диаметром 2,5 и 3,0 мм. Стентирование выполнялось высоким давлением ≥ 12 атм., с обязательной преддилатацией и позиционированием стента, превышающего длину поражения

на 5 мм с каждого края. Вмешательство проводилось на фоне антиагрегантной терапии аспирином и тиенопиридинами в терапевтических дозировках, интраоперационном введении бляуса гепарина в дозе 10000 ЕД. После вмешательства все больные продолжали получать двойную антиагрегантную терапию в течение, как минимум, 6 месяцев. Для контрольных исследований пациенты подвергались повторным госпитализациям через 6 месяцев, амбулаторные консультации осуществлялись, по возможности, через 30 дней и 10 месяцев.

Степень стенозов, характер поражений определялся нами на основании стандартной многопроекционной коронарографии. Анализ коронарограмм проводили с использованием количественной автоматической обработки изображений. Для изучения выбирали проекции, где сосудистый сегмент не подвергался пространственным искажениям (укорочение, перекрывание). Для калибровки использовали кончик диагностического катетера, заполненного контрастным веществом.

Конечной первичной точкой исследования являлась поздняя потеря просвета сосуда в стентированном сегменте в течение периода наблюдения отдаленных результатов. В качестве вторичной клинической конечной точки мы определили частоту выполнения повторных вмешательств у исследуемых больных. Учитывались также ангиографические характеристики – степень рестенозов и частота возникновения тотальных окклюзий. Клинические результаты – смерть от любых причин, частота развития инфаркта миокарда – принимались как критерии безопасности вмешательств. Для статистической обработки данных мы выбрали метод многовариантного анализа, в который были включены основные изучаемые параметры. Значение $p < 0,05$ принималось как достоверное.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для нашего исследования мы отобрали 162 пациента, которым успешно были имплантированы стенты, покрытые сиролимусом (Cyrpher, J&J, США). Контрольная коронарография в течение 6 месяцев выполнена у 155 больных (95,7%). Основные клинические и ангиографические параметры пациентов представлены ниже.

За период наблюдения (9 месяцев) минимальная потеря просвета сосуда у больных составила $0,08 \pm 0,49$ мм, что определило час-

Клинические характеристики больных со стеновыми рестенозами

Возраст, годы	52,9±11,1
Мужской пол, n (%)	111 (68,5)
Курильщики, n (%)	23 (14,2)
Гиперхолестеринемия, n (%)	138 (85,2)
Артериальная гипертензия, n (%)	123 (75,9)
Сахарный диабет, n (%)	48 (29,6)
Почечная недостаточность, n (%)	1 (0,6)
КШ в анамнеза, n (%)	10 (6,2)
ОИМ в анамнезе, n (%)	79 (48,8)
Поражения периферических сосудов, n (%)	24 (14,8)

Данные коронарографии и характеристика выполненных вмешательств

Локализация поражений, %	
ПМЖВ	92 (56,8)
ОВ	33 (20,4)
ПКА	34 (21,0)
Ствол ЛКА	1 (0,6)
Диффузный характер рестенозов стенов, %	118 (72,8)
Эксцентричные поражения, %	77 (47,5)
Выраженный кальциноз, %	15 (9,3)
Диаметр сосуда, мм	2,56±0,39
исходные данные	
МДПС, мм	0,76±0,29
Степень стеноза, %	70,3±10,2
Длина поражения, мм	15,8±7,7
Характеристики вмешательств	
Кол-во имплантированных стенов	
1	103 (63,6)
2	48 (29,6)
3	11 (6,8)
Длина стенов, мм	18,9±4,9
результаты вмешательств	
МДПС, мм	1,96±0,40
Степень остаточного стеноза, %	23,6±10,7

тоту развития рестенозов в 9,7% случаев (15 больных из 155) и частоту повторных вмешательств в 7,4% (12 из 162). Анализируемые ангиографические показатели после имплантации стентов Cyrpher у больных со стеновыми рестенозами представлены далее.

Показатель поздней потери просвета сосуда достоверно не отличался у больных с сахарным диабетом и без него, однако длина поражения ассоциировалась с тенденцией увеличе-

Результаты коронарографии на протяжении периода наблюдения	
Поздняя потеря просвета сосуда, мм	0,08±0,49
Частота рестенозов, %	9,7
Частота тотальных окклюзий, %	1,3
МДПС, мм	1,89±0,54
Степень стеноза, %	27,5±17,14

ния этого параметра ($p=0,09$). Так, в группе больных с рестенозами <10 мм длиной поздняя потеря просвета сосуда составила $0,04\pm 0,25$ мм, для рестенозов >10 мм – <18 мм – $0,08\pm 0,58$ мм, а для более длинных (>18 мм) – $0,17\pm 0,55$ мм. Хотя многофакторный анализ не определил длину поражения, как и заболеваемость сахарным диабетом, в качестве прогностического фактора рестенозирования после имплантации стентов Cypher.

Мы зарегистрировали два смертельных исхода (1,2%) среди наблюдаемых больных в течение 9 месяцев. Один больной умер в результате гемодинамических расстройств при ОИМ, возникшем в результате тромбоза стента, другой – после операции коронарного шунтирования по поводу прогрессирования коронарного атеросклероза. Всего в течение наблюдения мы отметили развитие ОИМ у двух больных (1,2%) после отмены тиенопиридинов и как результат окклюзии боковой ветви при имплантации стента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение больных с рестенозами стентов с помощью повторных вмешательств представляет серьезную проблему, обусловленную высокой частотой повторного рестенозирования вследствие выраженной пролиферации неоинтимы. В среднем, поздняя потеря просвета сосуда при этом составляет >1 мм, по сравнению с 0,8 мм после стентирования первичных поражений коронарных артерий [7]. Хотя внутрисосудистое облучение при рестенозах стентов и превосходит традиционную баллонную ангиопластику [8], поздняя потеря просвета сосуда остается достаточно большой ($0,22\pm 0,84$ – $0,64\pm 0,69$ мм) и зависит от источника радиации, клинических протоколов ведения пациентов. В сравнении с этими результатами, полученное нами значение поздней потери просвета сосуда ($0,08\pm 0,49$ мм) выглядит весьма обнадеживающе. По нашему мнению, это является отражением основного свойства стента

та Cypher подавлять пролиферацию неоинтимы, отмеченного при исследовании эффективности изделия у больных с первичными поражениями коронарных артерий [2, 10, 11]. Важно и то, что у больных, среди которых отмечена различная степень рестенозирования, в половине случаев повторных вмешательств не потребовалось. Таким образом, низкие значения показателя поздней потери просвета сосуда определяют низкую частоту повторного рестенозирования.

Контрольная коронарография, выполненная больным через 6 месяцев, не выявила значительных прогностических факторов риска развития рестенозов или тромбозов стентов Cypher. Благоприятные отдаленные клинические результаты с частотой выполнения повторных вмешательств только у 7,4% больных также свидетельствуют о стабильности ангиографических проявлений. Хотя очевидно, что для подтверждения наших данных требуется более длительный период наблюдения и большее количество пациентов. Несмотря на то, что мы зафиксировали более высокую степень гиперплазии неоинтимы при увеличивающейся длине поражений, каких-либо взаимосвязей с повышенным риском развития рестенозов у стентов Cypher выявлено не было.

При сравнении наших показателей необходимо отметить, что полученное значение поздней потери просвета превосходит результаты применения стента Cypher в группе с первичными поражениями ($0,16\pm 0,47$ мм) в опубликованных исследованиях ($0,26\pm 0,67$ мм) [13]. Однако в исследовании RESEARCH, включающем больных с рестенозами стентов, этот показатель был $0,17\pm 0,76$ мм [7]. Применение ВСУЗИ увеличивало величину поздней потери просвета сосуда до $0,45\pm 0,40$ мм [1]. Эти данные схожи с результатами, полученными в исследовании ISAR-DESIRE [5], где поздняя потеря просвета сосуда в группе из 100 больных составила 0,45 мм. Такая разница исследуемых показателей может быть объяснена исключением из нашего исследования больных с тотальными окклюзиями стентов, так как именно эта группа больных представляет самую сложную категорию пациентов с высочайшим риском рестенозов. При дополнительном исключении из исследования RESEARCH больных с окклюзиями показатель поздней потери просвета сосуда снижается до $0,11\pm 0,67$ мм. Другим объяснением низкой величины потери просвета в нашем исследовании является редкое использование преддилатации для снижения трав-

матизации сосудистой стенки и ответной реакции на дилатацию. Такая техника выполнения вмешательства весьма привлекательна в плане уменьшения частоты возникновения возможных диссекций (а значит, и рестенозов) по краям стентированного сосудистого сегмента.

ВЫВОДЫ

Развитие рестенозов ранее имплантированных коронарных стентов – крайне неблагоприятный клинический фактор, отягчающий прогноз заболевания. Методом выбора в данной ситуации является применение стентов с лекарственным антирестенозным покрытием металлической поверхности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Blackman D.J., Porto I., Shirodaria C. et al. // *Am. J. Cardiology*. 2004. V. 94. P. 922–925.
2. Degertekin M., Regar E., Tanabe K. et al. // *J. Am. Coll. Cardiology*. 2003. V. 41. P. 184–189.
3. Elezi S., Kastrati A., Hadamitzky M. et al. // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 1999. V. 48. P. 151–156.
4. Kastrati A., Mehilli J., Dirschinger J. et al. // *Am. J. Cardiology*. 2001. V. 87. P. 34–39.
5. Kastrati A., Mehilli J., von Beckerath N. et al. // *JAMA*. 2005. V. 293. P. 165–171.
6. Kastrati A., Schumig A., Elezi S. et al. // *J. Am. Coll. Cardiology*. 1997. V. 30. P. 1428–1436.
7. Lemos P.A., Hoye A., Goedhart D. et al. // *Circulation*. 2004. V. 109. P. 1366–1370.
8. Leon M.B., Teirstein P.S., Moses J.W. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2001. V. 344. P. 250–256.
9. Mehran R., Dangas G., Abizaid A.S. et al. // *Circulation*. 1999. V. 100. P. 1872–1878.
10. Morice M.C., Serruys P.W., Sousa J.E. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2002. V. 346. P. 1773–1780.
11. Moses J.W., Leon M.B., Popma J.J. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2003. V. 349. P. 1315–1323.
12. Radke P.W., Kaiser A., Frost C. et al. // *Eur. Heart J.* 2003. V. 24. P. 266–273.
13. Sousa J.E., Costa M.A., Abizaid A. et al. // *Circulation*. 2003. V. 107. P. 24–27.

EFFICIENCY OF ANTIPROLIFERATIVE STENTS IN TREATING RESTENOSIS OF PREVIOUSLY IMPLANTED CORONARY STENTS

A.N. Fedorchenko, A.G. Ossiyev, A.V. Protopopov, D.P. Stolyarov, K.V. Kochkina, M.G. Shmatkov

162 patients with clinical recurrence of angina over a month after primary stenting with metal stents were included in this multipurpose study of the efficiency of antiproliferative stents in treating restenosis of previously implanted CA stents. Sirolimus-coated stents (Cypher, J&J, USA) were successfully implanted in the patients. During the observation period (9 months) minimum lumen loss amounted to 0.08 ± 0.49 mm, which led to the occurrence of restenosis development equal to 9.7% and the frequency of repeated interventions – 7.4%.