

ВЛИЯНИЕ СТЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ У БОЛЬНЫХ С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕРЕДНЕЙ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ВЕТВИ ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

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

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

** Краевая клиническая больница, Красноярск

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

fedorchenko@mail.ru

Ключевые слова: стент с лекарственным покрытием, передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии, степень гиперплазии интимы, частота рестенозов.

Несмотря на прогресс технологии чрескожных коронарных вмешательств и проводимые клинические исследования по определению оптимального метода вмешательства у больных с поражением передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ), лучшая реваскуляризация стратегия у этой группы пациентов остается спорной. Коронарное шунтирование с использованием внутренней грудной артерии обладает высокой эффективностью у больных с проксимальным поражением ПМЖВ [1, 5, 10–12]. Чрескожные вмешательства не достигают схожей эффективности с коронарным шунтированием, в основном, из-за необходимости повторных вмешательств вследствие рестенозов [7, 8]. Однако стенты, покрытые сиролимусом, значительно снижают частоту рестенозов [6, 9]. Снижение частоты возникновения рестенозов может ликвидировать различие между двумя стратегиями и нивелировать преимущества коронарного шунтирования при лечении пациентов с поражением ПМЖВ. Целью предпринятого нами исследования явилось изучение клинических исходов стентирования ПМЖВ у больных с проксимальным типом поражения артерии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 459 пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией, имеющие признаки ишемии миокарда, со стенозами ПМЖВ $\geq 50\%$ и протяженностью поражения > 15 мм. В исследование не включались больные с недавно (≤ 48 ч) перенесенным инфарктом миокарда, ФВ ЛЖ $\leq 30\%$, поражениями ствола левой коронарной артерии, устьевыми или бифуркационными проксимальными поражениями. Тромбосодержащие и кальцинированные поражения также исключались из анализа.

Все больные получали антиагрегантную терапию клопидогрелем как минимум за пять дней до вмешательства в терапевтической дозировке или нагрузочную дозу 375 мг, в случаях одномоментного стентирования поражения. Курс антиагрегантной терапии клопидогрелем и аспирином (325 мг/день) продолжался на протяжении как минимум 4 месяцев после вмешательства. Вмешательство проводилось с использованием стандартной коронарной техники, с обязательной преддилатацией стенозов перед имплантацией стентов. При необходимости использовалась постдилатация для оптимизации ангиографических результатов вмешательства. Во время вмешательства использовали болюс гепарина 10 000 ЕД, с доведением дозировки препарата до 15000 ЕД в конце вмешательства. Блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов не применяли.

Пациенты были разделены на две группы наблюдений. Контрольную группу на ретроспективной основе составили больные с идентичной моделью металлических стентов (Vx Velocity, Cordis Corp.), по своим характеристикам соответствующие критериям исследования. Клинические результаты изучались нами в течение 30, 90, 180, 270 и 360 дней после вмешательства. Исследование носило многоцентровой характер, данные из клиник-участниц аккумулировались для окончательного анализа. Оценивали результаты коронарографий до и после вмешательств, по клиническим показаниям во время периода наблюдения. Проксимальное поражение ПМЖВ определялось нами как поражение сегмента артерии между устьем огибающей ветви и первой септальной или диагональной ветвями ПМЖВ. Количественный анализ коронарограмм проводился в зоне стента (только стентированный участок артерии) и в стентированном артериальном сегменте

(стентированный участок артерии и артериальный сегмент проксимально и дистально от стента на протяжении 5 мм). Бинарный рестеноз определялся нами как степень стеноза >50%. Поздняя потеря просвета сосуда вычислялась по разнице диаметров сосуда по окончании вмешательства и на протяжении периода наблюдения. ВСУЗИ использовалось в качестве дополнительного метода оценки результатов вмешательств у 125 пациентов одновременно с проведением контрольных коронарографий.

Первичной конечной точкой проводимого нами исследования была определена смерть от сердечных причин, ИМ с Q и без Q зубца и повторные реваскуляризации (ЧКВ или КШ) в течение года наблюдений. Вторичными контрольными конечными точками были выбраны смерть от всех причин, повторные вмешательства на «целевом» сосуде, обусловленные рестенозом стента или прогрессированием атеросклероза, и тромбоз стентов. Все побочные нежелательные явления (осложнения) фиксировались в течение госпитализации и на протяжении года наблюдения; к ним относили смерть от всех причин, развитие ОИМ и повторные реваскуляризации.

Результаты оценивались статистически с использованием t-теста Стьюдента, χ^2 или теста Фишера. Проводили многофакторный линейный и логистический регрессивный анализ полученных данных. Анализ выживаемости в течение года выполняли с применением метода Каплан-Майер.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 459 больных с проксимальными поражениями ПМЖВ 234 пациентам имплантированы стенты, покрытые сиролимусом, и 225 пациентам имплантированы металлические аналоги. Больные в группе не различались по факторам риска, классу стенокардии, типам и сложности поражения. 72,3% больных относились к мужскому полу, в среднем возрасте 61,3 года. Заболеваемость гиперлипидемией, артериальной гипертензией и сахарным диабетом была 71,2; 64,4; 25,1%, соответственно. Большинство поражений относилось к типу В (69,7%) со средним диаметром сосудов 2,73 мм и протяженностью поражения 14 мм. В проксимальном сегменте ПМЖВ локализовалось 29,3% поражений, в средней части артерии – 66,2% (табл. 1).

Техника вмешательств у больных обеих групп не отличалась. Все случаи стентирования были успешными. Средняя длина стентов была 20,7 мм с соотношением длины стент/по-

ражение 1:6 в обеих группах. Блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов назначались в случаях угрожающих диссекций в 14% случаев больным в обеих группах.

Контрольную коронарографию через 8 месяцев после первичного вмешательства выполнили у 84% больных из группы сиролимуса и у 83,7% пациентов в группе металлических стентов. В то время как исходные показатели

Таблица 1

Исходные данные больных и характеристика поражений

Признак	Стенты с сиролимусом (n=234)	Металлические стенты (n=225)
Возраст, годы	60,5±11,4	60,2±11,4
Мужской пол, %	75	69
ИМ в анамнезе, %	22	27
Сахарный диабет, %	23	28
Гиперлипидемия, %	70	72
Гипертензия, %	64	65
Курильщики, %	55	61
ФВ ЛЖ, %	56,6±10,6	56,0±10,4
Класс стенокардии, %		
1	56	66
2	38	31
3	6	3
Локализация поражения, %		
Устье	4	2
Проксимальный сегмент	29	30
Средняя часть	67	65
Дистальная часть	2	3
Тип поражения, %*		
A	7	8
B1	32	36
B2	37	35
C	24	21
Референтный диаметр, мм	2,74±0,42	2,73±0,50
Длина поражения, мм	14,1±5,75	13,97±5,58

Группы не отличались статистически; * – классификация Американского Колледжа Кардиологов и Американской Кардиологической Ассоциации

минимального просвета сосуда (в зоне стента и стентированного артериального сегмента) и степень стеноза были одинаковыми, измерения через 8 месяцев показали значительные преимущества стентов, покрытых сиролимусом. Значения потери просвета сосуда внутри стента (0,2 и 1,04 мм) и внутри стентированного артериального сегмента (0,26 и 0,81 мм) достоверно статистически различались с более низкими показателями в группе стентов, покрытых сиролимусом ($p < 0,001$ для каждого сравниваемого показателя). Частота возникновения бинарного рестеноза составила 2% в группе сиролимуса и 41,6% у больных с металлическими стентами ($p < 0,001$). Рестенозы стентированных артериальных сегментов зафиксированы в 10,2% в группе сиролимуса и 41,6% в группе металлических стентов ($p < 0,001$). Анализ подгруппы больных с проксимальным поражением ПМЖВ выявил сходные результаты преимущества стентов, покрытых сиролимусом. Частота рестеноза была 0 и 38%, соответственно, при стентах с сиролимусом и металлических аналогов (табл. 2).

Однофакторный анализ выявил в качестве основного прогностического фактора риска потери проходимости стентированного сосуда

минимальный диаметр просвета стентированного участка после вмешательства. Многофакторный анализ установил единственным прогностическим фактором референтный диаметр артерии ($p = 0,0005$).

Одновременно с контрольной коронарографией через 8 месяцев у 79 пациентов выполнялось ВСУЗИ (48 больным из группы сиролимуса и 31 пациенту с металлическими стентами). Отмечены значительно большие значения средней площади сосуда в группе стентов, покрытых сиролимусом (6,8 и 4,7 мм², $p < 0,001$), степень уменьшения площади гиперплазии неоинтимы (0,5 и 2,6 мм²) и ее объема (2,8 и 67 мм³) ($p < 0,001$ для каждого показателя).

В отличие от сходных результатов госпитального периода пребывания пациентов, анализ данных в течение года наблюдения показал значительное уменьшение в 59% комбинированной частоты осложнений (смерть от всех причин, инфаркт миокарда и потребность в повторных реваскуляризациях) у больных с имплантированными стентами, покрытыми сиролимусом (9,8 и 24,9%, $p < 0,001$) (табл. 3).

Снижение частоты комбинированных осложнений в группе больных с имплантированными стентами с сиролимусом, в основном, достиг-

Таблица 2

Результаты количественного анализа коронарограмм

Признак	Стент			Стентированный сегмент		
	Сиролимус	Металл	p	Сиролимус	Металл	p
Минимальный диаметр сосуда, мм						
До вмешательства	0,99±0,35	0,96±0,39	0,41	0,99±0,35	0,96±0,39	0,41
После	2,63±0,37	2,60±0,44	0,51	2,32±0,41	2,31±0,47	0,90
Через 8 мес.	2,41±0,52	1,60±0,81	<0,001	2,06±0,56	1,52±0,72	<0,001
Степень стеноза, %						
До вмешательства	63,6±11,8	64,7±12,2	0,34	63,6±11,8	64,7±12,2	0,34
После	5,2±8,1	5,5±8,7	0,62	16,7±9,0	16,7±8,7	0,95
Через 8 мес.	10,2±14,0	41,6±26,5	<0,001	24,0±15,5	44,4±23,2	<0,001
Поздняя потеря просвета, мм*						
Вся ПМЖВ	0,20±0,37	1,04±0,70	<0,001	0,26±0,45	0,81±0,67	<0,001
Прокс. ПМЖВ	0,20±0,33	1,02±0,77	<0,001	0,17±0,35	0,79±0,73	<0,001
Рестеноз, %						
Все больные	2,0	41,6	<0,001	10,2	41,6	<0,001
Прокс. ПМЖВ	0,0	38,3	<0,001	2,5	38,3	<0,001

* – разница между минимальным диаметром просвета сосуда после стентирования и в течение 8 месяцев

Таблица 3

Анализ частоты возникновения осложнений в группах исследования

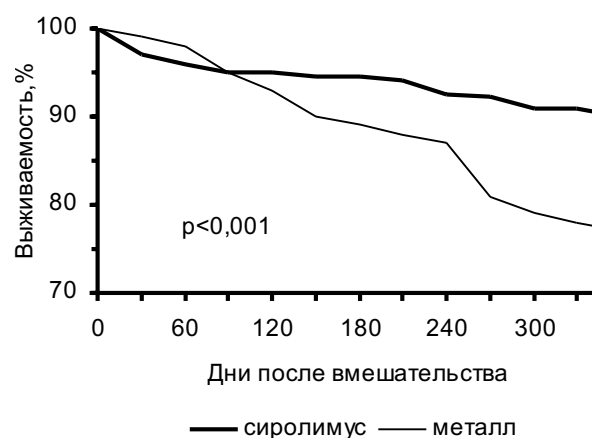
Осложнения	Сиролимус, % (n=234)	Металл, % (n=225)	p
Госпитальный период, %	3,4 (8/234)	1,3 (3/225)	0,222
Всего за 1 год, %	9,8 (23/234)	24,9 (58/225)	<0,001
Все смерти, %	0,9 (2/234)	1,3 (3/225)	0,68
Сердечные смерти, %	0,4 (1/234)	0,9 (2/225)	0,617
ИМ, %	3,8 (9/234)	2,7 (6/225)	0,602
Повторные вмешательства, %	6,0 (14/234)	23,1 (52/225)	<0,001
Комбинированные осложнения, %	12,0 (28/234)	27,5 (62/225)	<0,001
Тромбоз стентов 30 дней, %	0,0	0,4 (1/225)	0,49
Тромбоз стентов 360 дней, %	0,4 (1/234)	0	1,00
Подострый тромбоз, %	0	0	НД

Комбинированные осложнения – первичная конечная точка (сердечная смерть, Q или не Q инфаркт миокарда и повторные реваскуляризации)

нито путем снижения потребности в выполнении повторных реваскуляризации на 74%. В подгруппе больных с проксимальным поражением ПМЖВ прослежен аналогичный тренд с уменьшением частоты комбинированных осложнений у больных с сиролимусом на 50%, по сравнению с контрольной группой (10,4 и 20,6%, p не достоверно). Выживаемость в группах исследования отражена на рисунке.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенного исследования мы установили, что при поражении ПМЖВ имплантация стентов, покрытых сиролимусом, снижает степень гиперплазии интимы, частоту рестенозов и осложнений в течение года, по



Актуарные кривые выживаемости (Каплан-Майер) пациентов со стентами, содержащими сиролимус, и металлическими.

сравнению с имплантацией металлических аналогов. Результаты исследования базируются на популяционном исследовании больных, встречающихся в повседневной практике, что подтверждается и частотой возникновения рестенозов на металлических стентах в 41% случаев (по данным литературы – от 19 до 44%). Частота рестенозов, равная 2% в группе стентов, покрытых сиролимусом, является впечатляющим клиническим показателем, хотя в исследование не вошли больные с устьевыми, бифуркационными и множественными поражениями коронарного русла. Мы обнаружили значительные преимущества стентов с сиролимусом в подгруппе больных с проксимальными поражениями ПМЖВ, которые отличаются повышенной частотой рестенозов. Частота комбинированных осложнений в течение года составила 9,8% для всех больных и 10,4% для подгруппы с проксимальным поражением при частоте рестенозирования 2 и 0%, соответственно. Такое соотношение характерно и для других моделей лекарственных стентов, что служит, по-видимому, подтверждением гипотезы возникновения рестенозов при превышении длины дилатационного баллонного катетера над длиной имплантируемого стента. Возможно, что тщательный подбор размеров стентов, увеличение их длины или использование коротких баллонных катетеров для преддилатации, в сочетании с возможным ее избеганием и применением прямого стентирования, окажет положительное влияние на показатели рестенозов при использовании лекарственных стентов.

Таблица 4

Результаты исследований эффективности стентирования при поражениях ПМЖВ

Исследование	Дизайн	Кол-во больных	Контрольные показатели	Период наблюдения	Результаты
Diegeler с соавт. (82)	Металлические стенты vs ВГА	220	Сердечная смерть, ОИМ, повторные вмешательства	6 месяцев	Осложнения: 31 и 15% при хирургии (p=0,02); повторные вмешательства: 29 и 8%
Drenth с соавт. (84)	Металлические стенты vs ВГА	102	Смерть, ОИМ, ОНМК, повторные вмешательства	2,9 года	Осложнения: 23,5 и 9,8% при хирургии (p=0,02); повторные вмешательства: 15,7 и 4,1%
Gou с соавт. (117)	Металлические стенты vs ВГА	123	Сердечная смерть, ОИМ, повторные вмешательства	2,4 года	Осложнения: 31 и 7% при хирургии (p<0,001); повторные вмешательства: 24 и 0%
Собственные данные	Металлические стенты vs стенты с сиролимусом	459	Сердечная смерть, ОИМ, повторные вмешательства	1 год	Осложнения: 27,6 и 12% при сиролимусе (p<0,001); повторные вмешательства 19,3 и 9%

ВГА – внутренняя грудная артерия, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

Противоречивость в подходах к лечению больных с поражением проксимальной части ПМЖВ основана на результатах ранних исследований. Так, сравнительный анализ эффективности маммарного шунтирования и баллонной ангиопластики продемонстрировал одинаковую выживаемость пациентов, но более низкую потребность в повторных вмешательствах у больных хирургического профиля [3, 4]. Несмотря на то, что стентирование уменьшило потребность в повторных реваскуляризациях, хирургическое вмешательство по-прежнему отличалось более низкой частотой повторных вмешательств [7, 8].

В одном из недавно проведенных исследований изучалась эффективность стентирования металлическими стентами и минимально инвазивной хирургической техники при проксимальных поражениях ПМЖВ [2]. Основные характеристики пациентов были сходны с нашим исследованием (средний возраст больных 62 года, 29% диабетиков, ФВ ЛЖ 63, и 60% поражений отнесено к типу В). Средние размеры имплантированных в исследовании стентов составляли 15 мм в длину и 3,03 мм в диаметре. Через 6 мес. у больных, подвергнутых хирургической операции, была зафиксирована более низкая потребность в повторных вмешательствах (8 и 29% при стентировании, p<0,003), без различий в смертности и частоте возникновения инфаркта миокарда. Полученная в этом исследовании частота сочетанных осложнений

в 15% наблюдений уступает нашим результатам по этому показателю у больных стентированных лекарственными стентами (10,4%). Частота повторных реваскуляризаций этого исследования в 8% идентична нашему показателю в 9% (табл. 4).

Основываясь на этих данных, мы предполагаем, что стенты с сиролимусом могут ликвидировать различие в частоте повторных вмешательств между больными с поражениями проксимального участка ПМЖВ, лечеными хирургически и эндоваскулярно.

ВЫВОДЫ

Таким образом, нам удалось продемонстрировать снижение частоты рестенозирования и осложнений при лечении пациентов с проксимальным поражением ПМЖВ с помощью стентов, покрытых сиролимусом. Низкая частота потребности в повторных вмешательствах в сравнении с коронарным шунтированием уравновешивает эффективность подобной тактики с хирургической, на основании анализа отдаленных результатов лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cameron A., Davis K.B., Green G. et al. // *N. Eng. J. Med.* 1996. P. 216.
2. Diegler A., Thiele H., Falk V. et al. // *N. Eng. J. Med.* 2002. V. 347. P. 561–566.

3. Goodwin S.C., Yoon H.C. et al. // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2003. V. 26. P. 158–167.
4. Goy J., Eeckhout E., Burnard B. et al. // *Lancet.* 1994. V. 343. P. 1449–1453.
5. Loop F.D., Lytle B.W., Cosgrove D.M. et al. // *N. Eng. J. Med.* 1986. V. 314. P. 1.
6. Morice M.C., Serruys P.W., Sousa J.E. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2002. V. 346. P. 1773–1780.
7. Rodriguez A., Rodriguez A.M., Baild J. et al. // *Heart.* 2003. V. 89. P. 184–188.
8. Serruys P.W., Unger F., Jatene A. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2001. V. 344. P. 1117–1124.
9. The SIRIUS investigators. *Angiographic and clinical outcomes after a sirolimus-eluting stent compared to a standard stent in patients with native coronary artery stenosis* // *N. Eng. J. Med.* 2003. V. 349. P. 1315–1323.
10. van der Salm T.J., Kip K.E. et al. // *J. American Coll. Cardiology.* 2002. V. 39. P. 565–572.
11. Varnauskas E. // *Circulation.* 1985. V. 72. P. 90.
12. Yusuf S., Zucker D., Peduzzi P. et al. // *Lancet.* 1994. V. 344. P. 563–570.

IMPACT OF DRUG-COATED STENTS ON CLINICAL
OUTCOME OF PATIENTS WITH AFFECTED
ANTERIOR INTERVENTRICULAR BRANCH
OF LEFT CORONARY ARTERY

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

459 patients suffering from instable and stable angina and having some symptoms of myocardial ischemia, stenosis of anterior interventricular branch (AIVB) ≥ 50

% and the length of lesions exceeding 15 mm were examined in this multipurpose study aimed at determining the impact of drug-coated stents on clinical outcome of patients with the affected anterior interventricular branch of the left coronary artery. The patients were divided into two groups: those with implanted sirolimus-coated stents (234) and patients who had metal stents (225). Check coronary angiography was performed after 8 months. The measures of vessel lumen losses inside the stent (0.2 and 1.04 mm) and inside the stented arterial segment (0.26 and 0.81 mm) were reliably significant, with lower values observed in the group of sirolimus-coated stents. The occurrence of binary restenosis turned out to be 2% in the sirolimus group and 41.6% in patients with metal stents ($p < 0.001$). Restenoses of stented segments were observed in 10.2% of cases in the sirolimus group and 41.6% of cases in the metal stent group ($p < 0.001$). Simultaneously with check coronary angiography, intravascular ultrasonography was carried out after 8 months. Considerably large measures of a mean area of the vessels in the sirolimus-coated stents (6.8 mm² and 4.7 mm², $p < 0.001$), a decrease in neointima hyperplasia area (0.5 mm² and 2.6 mm²) and its volume (2.8 mm³ и 67 mm³) were obtained. It was found out that in the case of an affected AIVB the implantation of sirolimus-coated stents decreases the degree of intima hyperplasia, the occurrence of restenoses and complications in the course of year as compared to that of metal stents.