

Чрескожные коронарные вмешательства с использованием лекарственных стентов: прошлое, настоящее и будущее (обзор данных литературы)

И.Э. Кузнецова, Н.В. Церетели, О.Е. Сухоруков, Д.А. Асадов*

ГБУЗ "Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии Департамента здравоохранения города Москвы", Россия

Сердечно-сосудистая патология является одной из самых главных причин инвалидизации и смертности взрослого населения экономически-развитых стран, в том числе и Российской Федерации (1, 2). Последние данные Всемирной организации здравоохранения свидетельствуют о том, что сердечно-сосудистые заболевания ежегодно являются причиной более 30% всех летальных исходов в мире, а инфаркт миокарда (ИМ) переносят 32 млн человек (3). В общей структуре смертности сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации имеют самый высокий процент среди развитых стран мира и достигли к 2000 г. 55%, причем более 36% приходится на долю ИБС (4).

Инвазивные чрескожные методы лечения коронарного атеросклероза были впервые применены Andreas Gruntzig в конце 1970-х годов, когда он и A. Senning описали процедуру, названную чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластикой. Они сообщили, что 6 из 32 пациентов (19%), которым провели баллонную ангиопластику, имели рестеноз, или повторное сужение сосуда, спустя несколько месяцев после начальной процедуры (5). Последующие исследования большого количества пациентов после коронарной ангиопластики зарегистрировали частоту рестеноза около 33% (6).

Феномен рестеноза после чрескожных вмешательств

Внутрисосудистый эндопротез (стент) для поддержки сосудистой стенки после транс-

люминальной ангиопластики (ТЛАП) впервые имплантировал в коронарную артерию U. Sigwart в 1986 г. в Швейцарии. Это был самораскрывающийся стент Wallstent из нитинола (7). Эндопротезирование обеспечило высокую частоту непосредственного успеха и устранило ряд серьезных осложнений, свойственных ТЛАП, – выраженных диссекций, острых окклюзий коронарных артерий (КА) (8).

Оказалось, что стенты значительно сократили частоту рестеноза – повторного сужения просвета сосуда, ранее подвергнутого ангиопластике (9). Совершенствование технологий, создание новых протезов, сплавов, а также медикаментозная модификация стентов хоть и значительно сократили частоту, но не решили проблемы рестеноза.

Гистопатология рестеноза после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) различна и в целом характеризуется пролиферацией неоинтимальной ткани. Степень пролиферации неоинтимы напрямую зависит от выраженности повреждения эндотелия при ЧКВ, интенсивности воспалительного ответа и в случае имплантации коронарного стента – биосовместимости самого имплантата. Клинические показатели могут позитивно или негативно влиять на частоту развития рестеноза. Проведенные крупные многоцентровые исследования показывают эффективность использования стентов с лекарственным покрытием, но остается немало вопросов касательно механизма рестеноза, на которые еще нет ответа.

Клинически рестеноз имеет много определений. Понятие "ангиографический рестеноз" обычно основано на более чем 50% различии диаметра стеноза на стентированном участке и в нативном сосуде. Однако в то время как ангиографические параметры рестеноза дополняют понимание механизмов рестеноза, клинические результаты

* Адрес для переписки:

Асадов Джамиль Арифович
ГБУЗ "НПЦ интервенционной кардиоангиологии ДЗ г. Москвы"
Россия, 101000 Москва, Сверчков пер., 5
Тел. (495) 624-96-36
E-mail: asadov_djamil@mail.ru
Статья получена 25 февраля 2013 г.
Принята в печать 11 марта 2013 г.

должны быть расценены как истинный критерий успеха лечения (10). Клиническое определение успеха включает повторные вмешательства, которые обычно основаны на клинических симптомах или других признаках миокардиальной ишемии.

Прогностические факторы рестеноза

S.L. Goldberg и соавт. (11) оценили 456 поражений КА с рестенозом в стенте. Они определили диффузный рестеноз, как имеющий протяженность поражения более 10 мм или как увеличение протяженности поражения относительно первоначального, или рестенозическое сужение, более выраженное, чем первоначальное. Авторы выяснили, что диффузный рестеноз был связан с меньшим референсным диаметром артерии, большей протяженностью поражения, женским полом, большей длиной стента и использованием спиральных стентов. Другие исследования демонстрировали связь между рестенозом и множественным стентированием, меньшим конечным минимальным диаметром просвета (12) и недостаточным использованием внутрисосудистого ультразвука вследствие технических и финансовых трудностей (13).

Многие большие исследования показали, что больные сахарным диабетом (СД) имели более высокую частоту рестеноза после имплантации стента по сравнению с больными без диабета (14). Другое исследование показало, что важный вклад в большую частоту реваскуляризации при диабете вносит не только рестеноз, но и прогрессирование коронарного атеросклеротического поражения (15). На основании большого числа проводимых исследований можно заключить, что СД действительно предрасполагает к рестенозу в стенте, однако выраженность влияния СД на рестеноз представляется спорной.

Стенты с лекарственным покрытием: эволюция или революция?

На сегодняшний день большинство используемых коронарных стентов состоит из нержавеющей медицинской стали марки 316L, сплавов кобальта и хрома или нитинола (сплав никеля и титана) размерами от 8 до 38 мм в длину и от 2,25 до 5 мм в диаметре (16).

Углубленное понимание процесса рестеноза в стенте привело к исследованию широ-

кого диапазона препаратов, мишенью для которых служат различные пути, приводящие к рестенозу. Первые два стента с лекарственным покрытием (СЛП), которые появились в Европе, США и Канаде в 2003–2004 г., были покрыты сиролимусом и паклитакселем (17). Сиролимус и паклитаксел являются и иммуносупрессивными, и антипролиферативными средствами, но отличаются механизмом действия.

Высвобождение лекарственного средства должно быть предсказуемым. Транспортное связующее средство доставки (чаще всего полимерный носитель) должно быть биологически инертным и должно следовать за изменениями в конфигурации стента в течение расширения и имплантации.

Полимерное покрытие, его тип также влияют на частоту рестеноза и тромбоза (18), так как она может быть связана с сосудистым воспалением и более длительным заживлением (19). В настоящее время в клиническом использовании находятся биологически совместимые покрытия естественно встречающегося полимера фосфолипидов (20).

Клинические исследования стентов с лекарственным покрытием

На сегодняшний день проведено большое количество многоцентровых, рандомизированных исследований по применению лекарственных стентов, доказывающих их эффективность в отношении рестеноза при сравнении с МС. Все исследования многократно освещались и ранее. Важное же научно-практическое значение представляет тщательный метаанализ наибольшего количества таких исследований.

Sondhi и соавт. в 2006 г. провели метаанализ 12 исследований, проводившихся по данной проблеме с 1996 по 2005 г. (4902 пациента). По выводам группы исследователей, СЛП не влияют на общий риск смерти, или комбинированный риск смерти, или ИМ по сравнению с МС. СЛП тем не менее имеют низкий базовый риск рестеноза по сравнению с МС (8% – для СЛП и 31% – для МС). СЛП требовали TLR в 4% по сравнению с МС, TLR для которых достигла 15%.

A. Kastrati и соавт. (22) провели метаанализ 14 исследований, сравнивающих СЛП и МС (4958 пациентов). Исследователи подтвердили, что применение стентов с лекарственным покрытием, содержащим сиролимус, не оказывает значимого положительного эффекта на общую долгосрочную выжива-

емость и MACE по сравнению с МС. Общий риск смерти и комбинированный риск смерти или ИМ были практически идентичными как для пациентов с имплантированными СЛП, так и для пациентов с МС. Авторы отмечают значимое уменьшение в частоте повторных реваскуляризаций (TLR), связанное с использованием сиролимус-покрытых стентов, и практически никакого значимого различия в общем риске тромбоза СЛП и МС. Тем не менее было подтверждено небольшое увеличение риска тромбоза стента, содержащего сиролимус, после первого года.

В метаанализе E. Camenzind (23) клинически ориентированный метаанализ сфокусирован на случаях смерти, ИМ с зубцом Q, и сумме случаев смерти и Q-ИМ, как лучше отражающих частоту тромбозов стентов, использование ограничивающих определенный тромбоза (как, например, поздний тромбоз стента по данным ангиографии). К наиболее позднему имеющемуся результату общая смертность и количество ИМ с зубцом Q была на 38% (сиролимус) и на 16% (паклитаксель) выше при применении СЛП по сравнению с контролем, в котором использовались МС.

В совокупности исследования, сравнивавшие стенты, покрытые сиролимусом или паклитакселем, были слишком малы, чтобы сделать окончательные выводы относительно преимущества двух типов антипролиферативного покрытия. Метаанализ выявил, что рестеноз возникает реже в группе сиролимуса (9,3%), чем в группе паклитакселя (13,1%). По частоте случаев тромбоза стента, смертности, в том числе и от ИМ, была сходной в обеих группах пациентов. Несмотря на то что этот метаанализ свидетельствует в пользу сиролимуса в отношении рестеноза, для получения более достоверного результата необходимы более масштабные исследования с дополнительной статистической обработкой (24).

Показания для использования различных типов коронарных стентов

Появление лекарственных стентов, а также совершенствование технологий и методик, открыло новые возможности в лечении сложных и нестандартных поражений КА. Длина поражения, а также диаметр сосуда были сами по себе независимыми предикторами рестеноза. Метаанализ показал, что

стентирование сосудов малого диаметра значительно уменьшило частоту повторных реваскуляризаций по сравнению с баллонной ангиопластикой, до этого широко распространенной в отношении малокалиберных поражений (25). Недавние исследования TAXUS-IV показывают, что покрытые лекарственным средством стенты уменьшают степень рестеноза в сосудах малого диаметра (26).

Различные исследования, сравнивающие стентирование с ТЛАП окклюзий КА, показали, что стентирование уменьшает степень ангиографического и клинического рестеноза и реокклюзии (27). Недавно в ряде исследований, сравнивающих покрытые лекарственным средством стенты с металлическими аналогами, была подтверждена большая эффективность первых (28).

Для лечения бифуркационных поражений используются различные методы стентирования, каждый из которых обладает собственными преимуществами и показаниями. Использование покрытых стентов сопровождается более низкой частотой рестенозов, хотя степень рестеноза остается более высокой в боковых ветвях, чем в основном сосуде (29).

Исследования безопасности и эффективности показали, что стентирование незащищенного стеноза в стволе может быть реальной альтернативой аортокоронарному шунтированию (30). Анализ недавних исследований показывает ведущую роль покрытых стентов при поражении ствола. Исследование SYNTAX также продемонстрировало хорошие результаты вмешательств с применением стентов с покрытием по сравнению с коронарным шунтированием (31).

Тромбоз как “ахиллесова пята” лекарственных стентов

В использовании стентов есть негативная сторона, а именно тромбоз стента. Различают два различных типа тромбозов: ранний тромбоз стента, который встречается в течение первых 30 дней, и поздний тромбоз стента, который встречается после 30 дней. J.L. Orford и соавт. (32) изучили данные 4500 пациентов клиники Мейо и отметили частоту тромбоза, составившую 0,51%. Проблема состоит в том, что пациенты с тромбозом стента имеют 70–87% риск смертельного исхода или ИМ.

Поздний тромбоз стента может встречаться при снижении реэндотелизации сосуда и имплантированного стента. По данным А.Т. Ong и соавт. (33), частота поздних тромбозов составляет приблизительно 0,35% ангиографически, но клинически, вероятно, более высока, потому что некоторое количество случаев, таких как внезапная кардиальная смерть или ОИМ, могут не регистрироваться. Причина поздних тромбозов неизвестна и сейчас изучается. Исследование идет в трех направлениях: плохая реэндотелизация из-за токсической природы лекарственного средства, аллергия на лекарственное средство и ремоделирование просвета сосуда (19).

Непрерывное формирование неоинтимы в течение долгого времени – феномен, наблюдаемый с выделяющими лекарственное средство стентами. В отличие от металлических стентов, в которых пик формирования неоинтимы приходится на 6 мес и затем регрессирует, с выделяющими лекарственное средство стентами, которые замедляют рост неоинтимы, истинная продолжительность этого процесса неизвестна.

Перспективы развития эндоваскулярного лечения ИБС

Итак, существующие стенты, очевидно, являются промежуточным звеном технического развития методики инвазивного транскатетерного лечения коронарного атеросклероза. Проведенные множественные и масштабные исследования выявили большое количество недостатков широко применяемых имплантируемых каркасных устройств.

Тенденция дальнейшего развития эндоваскулярного лечения сердечно-сосудистой патологии многогранна. На сегодняшний день разработан и успешно применяется лекарственный стент третьего поколения – с биodeградируемым полимером на основе молочной кислоты (PLA). Стент с подобной системой локальной доставки лекарства в перспективе способен сблизить эффективность стентов с лекарственным покрытием и безопасность голометаллических стентов. Первым подобным стентом массового производства стал стент Nobori (фирма Terrumo). R. Virmani и соавт. (35) в эксперименте продемонстрировали полную эндотелизацию на 28-й день имплантации стента. Отличительной особенностью стента является одностороннее аблюминальное его покрытие биodeградируемым полимером

с цитостатическим препаратом (биолимуc A9), что и обеспечивает своевременную эндотелизацию стентированного сегмента. Управляемое размытие полимера при этом снижает пролиферативный ответ в острый период формирования рестеноза, в конечном итоге превращая стент в голометаллический. Проведенные рандомизированные испытания с 9-месячным отдаленным периодом Nobori 1, 2, PK, Core продемонстрировали эффективность и безопасность подобных стентов, однако влияние на отдаленную выживаемость, а также на частоту тяжелых кардиальных осложнений не оценивалось (34).

Широкое применение стентов показало, что их постоянное присутствие в сосуде является источником тромбоза, хронического воспаления и пролиферации неоинтимы, приводящих к рестенозу. Постоянно присутствующий в сосуде стент ослабляет геометрию сосуда, а полимер, используемый в качестве основы для локальной доставки лекарств, может вызывать раздражение сосуда, эндотелиальную дисфункцию, гиперреактивность сосуда и хроническое воспаление в месте имплантации (35). Имплантация металлических конструкций в КА может в дальнейшем не только затруднять проведение необходимых хирургических вмешательств, но и создавать артефакты для современных неинвазивных методов кардиовизуализации.

В противоположность MC биоабсорбируемые стенты, после того как они полностью элиминируют из сосуда, оставляют после себя только расширенный просвет сосуда, позволяя восстанавливаться вазореактивности с потенциальным сосудистым ремоделированием. Поздний тромбоз стента в ситуации исчезновения стента из просвета сосуда также исключен, что не требует продолжительной антитромботической терапии. Биоабсорбируемые стенты могут доставлять лекарства или гены, возможно, играя роль в лечении нестабильных бляшек (36). Такие стенты были созданы, прошли доклинические и даже клинические испытания. Металлические биоабсорбируемые стенты на основе магния имеют потенциал, сопоставимый со стальными стентами. Именно на этом свойстве основаны исследования их эффективности и безопасности у животных и пациентов. В. Heublein и соавт. (37) провели серии доклинических испытаний с магниевым стентом, которые показа-

ли высокий уровень полной деградации стента в течение 60–90 сут от момента имплантации и хорошую биосовместимость. При сравнении у животных стента из магниевого сплава со стентом из стали 316 L было отмечено положительное ремоделирование сосуда в случае магниевого стента с редукцией роста неоинтимы и полным абсорбированием стента в интервале от 30 до 56 сут.

В настоящее время ведутся исследовательские проекты по комбинированию магниевых стентов с локальной доставкой лекарств, препятствующих рестенозу. Это оказалось необходимо, поскольку относительно быстрое (30–60 сут) исчезновение стента из сосуда стало триггером последующей воспалительной реакции и пролиферации неоинтимы (38). Таким образом, если стенты, несущие на себе антипролиферативные вещества, замедляют или останавливают воспаление и рост неоинтимы, то можно будет достигнуть оптимальных результатов в коронарной реваскуляризации на магневой платформе (39).

Список литературы

- Sehgal S.N., Baker H., Vezina C. Rapamycin (AY-22, 989) a new antifungal antibiotic. Fermentation, isolation and characterization. J. Antibiot. (Tokyo), 1975, 28, 727–735.
- National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). NHLBI fact book fiscal year 1997. Bethesda, MD: NHLBI, 1998.
- Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия 2000 год. М.: НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2001, 3–5.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса. Сердечная недостаточность, 2002, 2, 57–58.
- Gruntzig A.R., Senning A., Siegenthaler W.E. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. N. Engl. J. Med., 1979, 301, 61–68.
- Holmes D.R.Jr., Vlietstra R.E., Smith H.C. et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Am. J. Cardiol., 1984, 53, 77C–81C.
- Myler R. Coronary and peripheral angioplasty: historical perspective. In: "Textbook of interventional cardiology", W.B. Saunders, 1999, 127–141.
- Serruys P.W., Van Hout B., Bonnier H. et al. Effectiveness, costs and cost-effectiveness of a strategy of elective heparin-coated stenting compared with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease: the BENESTENT II Study. Lancet, 1998, 352, 673–681.
- Serruys P.W. ARTS I – the rapamycin eluting stent; ARTS II – the rosy prophecy. Eur. Heart J., 2002, 23, 757–759.
- Rosenschein U., Topol E.J. Uncoupling clinical outcomes and coronary angiography: a review and perspective of recent trials in coronary artery disease. Am. Heart J., 1996, 132, 910–920.
- Goldberg S.L., Loussarian A., De Gregorio J. et al. Predictors of diffuse and aggressive intra-stent restenosis. J. Am. Coll. Cardiol., 2001, 37, 1019–1025.
- Kasaoka S., Tobis J.M., Akiyama T. et al. Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. J. Am. Coll. Cardiol., 1998, 32, 1630–1635.
- Lee S.G., Lee C.W., Jong M.K. et al. Predictors of diffuse-type in-stent restenosis after coronary stent implantation. Catheter. Cardiovasc. Interv., 1999, 47, 406–409.
- Mathew V., Gersh B.J., Williams B.A. et al. Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era: a report from the prevention of REStenosis with tranilast and its outcomes (PRESTO) trial. Circulation, 2004, 109, 476–480.
- Gilbert J., Raboud J., Gilbert J., Zinman B. Meta-analysis of the effect of diabetes on restenosis rates among patients receiving coronary angioplasty stenting. Diabetes Care, 2004, 27, 990–994.
- Borovetz H.S., Burke J.F., Chang T.M. et al. Application of materials in medicine, biology and artificial organs, in: Ratner B.D., Hoffman A.S., Schoen F.J., Lemons J.E. (Eds.). Biomaterials Science, 2nd ed., Boston, Elsevier Academic Press, 2004, 455, 4–79.
- Baim D.S. New devices for percutaneous coronary intervention are rapidly making bypass surgery obsolete. Curr. Opin. Cardiol., 2004, 19, 593–597.
- Guagliumi G., Farb A., Musumeci G. et al. Sirolimus-eluting stent implanted in human coronary artery for 16 months: pathological findings. Circulation, 2003, 107, 1340–1341.
- Virmani R., Guagliumi G., Farb A., et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? Circulation, 2004, 109, 701–705.
- Sousa J.E., Serruys P.W., Costa M.A. New frontiers in cardiology. Drug-eluting stents: part 1. Circulation, 2003, 107, 2274–2279.
- Rudd J.H.F., Davies J.R., Weissberg P.L. Atherosclerotic Biology and Epidemiology of Disease. In: Topol E.J., ed. Textbook of Cardiovascular Medicine. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. Chapter 1.
- Kastrati A., Mehilli J., Pache J. et al. Analysis of 14 Trials Comparing Sirolimus-Eluting Stents with Bare-Metal Stents. N. Engl. J. Med., 2007, 356, 1030–1039.
- Camenzind E. et al. ESC 2006. Abstracts.
- Kastrati A., Dibra A., Eberle S. et al. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. JAMA, 2005, 294 (7), 819–825.
- Hausleiter J., Kastrati A., Mehilli J. et al. Predictive factors for early cardiac events and angiographic restenosis after coronary stent placement in small coronary arteries. J. Am. Coll. Cardiol., 2002, 40, 882–889.
- Ellis S., Popma J., Lasala J. et al. Relationship between angiographic late loss and target lesion revascularization after coronary stent implantation: analysis from the TAXUS-IV trial. J. Am. Coll. Cardiol., 2005, 45 (8), 1193–2000.
- Agostoni P., Valgimigli M., Biondi-Zoccai G.G. et al. Clinical effectiveness of bare-metal stenting compared with balloon angioplasty in total coronary occlusions: insights from a systematic overview of randomized trials in light of the

- drug-eluting stent era. *Am. Heart. J.*, 2006, 151 (3), 682–689.
28. Hwang C.W., Levin A.D., Jonas M. et al. Thrombosis modulates arterial drug distribution for drug-eluting stents. *Circulation*, 2005, 111, 1619–1626.
29. Colombo A., Moses J.W., Morice M.C. et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation*, 2004, 109, 1244–1249.
30. Silvestri M., Barragan P., Sainsous J. et al. Unprotected left main coronary artery stenting: immediate and medium-term outcomes of 140 elective procedures. *J. Am. Coll. Cardiol*, 2000, 35, 1543–1550.
31. Ong A.T., Serruys P.W., Mohr F.W. et al. The SYNERGY between Percutaneous Coronary Intervention with TAXus and Cardiac Surgery (SYNTAX) Study: design, rationale and run-in phase. *Am. Heart. J.*, 2006, 151, 1194–1204.
32. Orford J.L., Lennon R., Melby S. et al. Frequency and correlates of coronary stent thrombosis in the modern era: analysis of a single center registry. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 40, 1567–1572.
33. Ong A.T., McFadden E.P., Regar E. et al. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, 45, 2088–2092.
34. Chevalier B. et al. Randomized controlled trial between biolimus-eluted Nobori and paclitaxel-eluted Taxus coronary stents. *Eurointervention*, 2007, 2, 426–424.
35. Virmani R., Farb A., Guagliumi G., Kolodgie F. Drug-eluting stents: Caution and concerns for long-term outcome. *Coron. Artery Dis.*, 2004, 15, 313–318.
36. Blindt R., Hoffmeister K.M., Bienert H., et al. Development of a new biodegradable intravascular polymer stent with simultaneous incorporation of bioactive substances. *Int. J. Artif. Organs*, 1999, 22, 843–853.
37. Heublein B., Rohde R., Kaese V. et al. Biocorrosion of magnesium alloys: A new principle in cardiovascular implant technology? *Heart*, 2003, 89, 651–656.
38. Waksman R. Biodegradable Stents: They do their job and disappear. *J. Invasive Cardiol.*, 2006, 18 (2), 70–74.
39. Tsuji T., Tamai H., Igaki K. et al. Biodegradable stents as a platform to drug loading. *Int. J. Cardiovasc. Intervent.*, 2003, 5, 13–16.