

Причины развития рестеноза внутри стента

И.В. Першуков¹, Т.А. Батыралиев, А.Н. Самко, З.А. Ниязова-Карбен,
И.В. Левицкий, Ф. Беснилы, Т. Сулейманова, А. Гувен.

Международная исследовательская группа по инвазивной кардиологии (МИГИК)

(ГУЗ Областная клиническая больница №1, Воронеж;

Медицинский центр Сани Конукоглу, Газиантеп;

НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, Москва;

Университет Сутку Имам, Газиантеп)

Рестеноз внутри стента развивается в 15-40 % случаев. По своей морфологии рестеноз в стенте значительно отличается от рестеноза после обычной баллонной ангиопластики и имеет мало общего с атеросклеротическим процессом. В основе рестеноза в стенте лежит значительная пролиферация неоинтимы. Поскольку подходы к лечению рестеноза в стенте имеют различия с общепринятой тактикой лечения нативных поражений, то прогнозирование плохо поддающихся лечению разновидностей рестеноза является важной клинической задачей.

В 63 % случаев рестеноз внутри стента бывает диффузным процессом, превышая по длине 10 мм. Рестеноз в стенте оказывается агрессивнее, чем исходное нативное поражение, более чем в половине случаев. Чаше диффузный и агрессивный рестенозы в стенте возникают у женщин, у больных с сахарным диабетом, при стентировании окклюзионных поражений, применении проволочных и длинных стентов.

Ключевые слова: рестеноз в стенте, диффузный рестеноз, агрессивный рестеноз, предикторы.

Применение коронарных стентов способствовало значительному снижению частоты рестеноза и связанных с ним повторных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) по сравнению с баллонной ангиопластикой, но не позволило решить проблему рестеноза в целом. Исследователи выявили, что рестеноз внутри стента (PBC, in-stent restenosis) у части пациентов плохо поддается обычной баллонной дилатации [1]. Было замечено, что когда рестеноз внутри стента располагался центрально, то чрескожная баллонная коронарная ангиопластика была обычно успешна. Однако когда наблюдался диффузный рестеноз в стенте, то его возврат после ЧКВ был более вероятен [2]. Это изучение выявило различные признаки диффузного и агрессивного рестеноза внутри стента.

Материал и методы

С 1998 по 2002 гг. пациенты с поражением коро-

нарных артерий, подвергшиеся стентированию, наблюдались клинически в течение шести месяцев после инвазивного вмешательства. Всем пациентам, перенесшим имплантацию стента без осложнений (в первые 14 дней), предлагали вернуться через 4-6 месяцев для прохождения клинического контроля. Из этой группы наблюдения 502 пациента были повторно катетеризированы в связи с рецидивом стенокардии или иными сердечными осложнениями. У 465 пациентов при коронарографии был выявлен рестеноз внутри стента более 50 % от должного просвета сосуда.

Предыдущие исследовательские проекты МИГИК выявили значимые связи рестеноза в стенте с большей длиной стента, меньшим диаметром стентированного сегмента, наличием диссекции типов D, E, F, пожилым возрастом пациентов, предшествующей операцией коронарного шунтирования [3, 4]. Эти данные, по большей части, согласуются с результатами других исследователей [5-10].

Результаты исследований были обработаны при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc., США 2001). Определялся характер распределения выборок. При нормальном распределении для первичного сравнения данных между группами использовался однофакторный дисперсионный анализ. Показатели, имеющие не совсем точные скошенные вправо распределения, как правило, анализировались по логарифмической шкале. В таблицах значения по группам представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение.

Связь рестеноза внутри стента с предикторами была оценена логистическими регрессионными методами. Значимые предикторы при однофакторном регрессионном анализе были включены в многофакторную модель. Пошаговое исключение переменных использовалось для исключения незначимых предикторов. Результаты одно- и многофакторных моделей представлены в виде отношения шансов (ОШ) и их 95 % доверительного интервала (ДИ).

Результаты

Диффузный процесс отмечался у 63 % пациентов с PBC, в том числе было 18 % полных окклюзий от общего количества PBC. Различия между группами с диффузным и недиффузным PBC представлены в табл. 1, а значимые предикторы диффузного

¹ И.В.Першуков
394000, Воронеж, Московский проспект, 151.
ГУЗ ВОКБ №1.
Тел. 0732-133772.
Факс. 0732-136050.
E-mail: invasive@mail.ru

Таблица 1. Показатели групп с диффузным и агрессивным рестенозом в стенте

	Диффузный	Локальный	P	Агрессивный	Неагрессивный	P
Клинические показатели						
Возраст, лет	59±10	60±11	НД	60±10	59±11	НД
Пол, доля женщин, %	13	6	0,01	12	5%	0,03
Артериальная гипертензия, %	44	48	НД	46	47%	НД
Сахарный диабет, %	9	10	НД	9	11%	НД
Курение, %	61	62	НД	60	65%	НД
Фракция выброса ЛЖ, %	59±11	58±11	НД	58±11	58±12	НД
Многососудистое поражение, %	68	72	НД	69	72%	НД
Нестабильная стенокардия, %	28	32	НД	31	28%	НД
Ангиографические показатели						
Исходный минимальный просвет, мм	0,7±0,5	0,8±0,5	0,02	0,8±0,5	0,6±0,4	0,001
Длина стеноза, мм	16±9	12±7	0,001	14±8	18±12	0,001
Должный диаметр сосуда, мм	2,9±0,5	3,0±0,6	0,007	2,9±0,5	3,0±0,5	НД
Устьевое поражение, %	9	15	НД	12	8	НД
Исходная окклюзия, %	21	12	0,02	15	24	0,04
Бифуркационное поражение, %	33	30	НД	33	26	НД
Выраженный кальциноз, %	15	17	НД	16	13	НД
Визуализируемый тромб, %	2	1,4	НД	2	1	НД
Окончательный минимальный просвет, мм	2,9±0,6	3,1±0,6	0,001	2,9±0,6	3,0±0,5	НД
Процедурные показатели						
Число стентов на больного	2,2±1,5	1,9±1,4	НД	2,1±1,3	2,1±1,6	НД
Типы стентов						
Матричные, %	73	89	0,001	77	82	0,01
Проволочные, %	27	11	0,001	23	18	0,01
Длина стента, мм	38±26	29±20	0,001	36±25	33±22	НД
Окончательный размер баллона, мм	3,5±0,5	3,5±0,4	НД	3,5±0,5	3,5±0,4	НД
Соотношение баллон/артерия	1,23±0,19	1,20±0,20	НД	1,23±0,20	1,20±0,19	НД
Окончательное давление, атм.	15±4	16±4	НД	15±4	16±4	НД
Стентирование при диссекции, %	19	13	НД	18	16	НД
Дополнительное стентирование по длине, %	17	14	НД	17	11	НД

РВС отражены в табл. 2. Диффузный рестеноз оказался достоверно связан с меньшим должным диаметром сосуда (ДДС), меньшим исходным минимальным диаметром сосуда (МДС), большей длиной поражения, меньшим финальным МДС, сахарным диабетом и лицами женского пола. Используемый проволочный тип стента был также достоверно связан с РВС. В многофакторной модели оказалось, что наличие сахарного диабета, большая длина исходного поражения, меньший финальный минимальный просвет сосуда и имплантация проволочного стента были достоверно связаны с развитием РВС.

Когда рестеноз стали наблюдать внутри первых

моделей стентов, частота диффузного процесса была более 50 % и не имелось достоверных различий между матричными и проволочными стентами в долях диффузного рестеноза в стенте (53 % у проволочных стентов Wiktor против 58 % у матричных стентов Palmaz-Schatz). Однако в дальнейшем стенты стали имплантировать в поражения различной сложности, вследствие чего доля диффузного рестеноза в проволочном стенте стала значительно увеличиваться, достигнув 91 % для стента Gianturco-Roubin II.

Технические особенности, связанные с достижением большего просвета внутри стента, не оказали существенного влияния на развитие диффуз-

Таблица 2. Предикторы диффузного рестеноза внутри стента

Предикторы	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95 % ДИ	p	ОШ	95 % ДИ	p
Клинические						
Женский пол	2,41	1,19-4,90	0,015	1,87	0,87-4,00	0,1
Сахарный диабет	2,85	1,19-6,85	0,019	3,50	1,45-8,45	0,005
Ангиографические						
Исходный МДС	0,61	0,40-0,91	0,02	0,83	0,47-1,48	0,5
Исходный ДДС	0,59	0,40-0,87	0,008	0,78	0,45-1,34	0,4
Исходная окклюзия	1,65	0,95-2,88	0,08			
Длина поражения	2,16	1,52-2,98	0,0001	1,70	1,27-2,27	0,0004
Окончательный МДС	0,46	0,32-0,65	0,0005	0,57	0,35-0,90	0,02
Процедурные						
Длина стента	1,09	0,95-1,26	0,20			
Проволочный стент	1,62	1,01-2,59	0,04	2,29	1,11-4,69	0,02

ного РВС. Окончательный размер баллона, направлявшего стент, отношение диаметра баллона к должному просвету сосуда и используемое давление в баллоне не сказались значимо на формировании диффузного РВС. Диффузный РВС был связан с меньшими изменениями просвета в ходе ЧКВ по сравнению с локальным РВС. 68 % пациентов с диффузным РВС имели исходно многососудистое поражение, большинству из них было имплантировано более одного стента. По нашим данным, согласующимся с результатами других исследователей, оказалось, что РВС, обнаруженный в одном сегменте, увеличивал вероятность развития РВС в другом сегменте (54 % против 18 % РВС только в одном сегменте). Шанс развития РВС в другом сегменте при наличии РВС в анамнезе возрастал в 5,3 раза ($p < 0,001$). Шанс развития диффузного РВС возрастал в 3,5 раза (ДИ 1,45-8,45, $p < 0,005$) при наличии диффузного РВС в другом коронарном сегменте.

Агрессивный рестеноз по данному определению устанавливался при:

1) увеличении длины поражения;

2) уменьшении МДС при РВС по сравнению с исходным МДС до стентирования, а также при комбинации признаков.

Отдаленные потери просвета сосуда были закономерно больше в группе агрессивного РВС ($2,2 \pm 0,7$ мм против $1,9 \pm 0,6$ мм, $p < 0,001$), несмотря на меньший непосредственный прирост просвета в ходе ЧКВ ($2,1 \pm 0,7$ мм против $2,4 \pm 0,6$ мм, $p < 0,001$). Различия между группами с агрессивным и неагрессивным РВС представлены в табл. 1, а значимые предикторы агрессивного РВС приведены в табл. 3.

Агрессивный рестеноз в стенте чаще наблюдался у женщин, у пациентов с сахарным диабетом, в более коротких поражениях и с большим начальным МДС. Использование проволочных стентов и применение длинных стентов также увеличивало риск развития РВС. Наличие исходной окклюзии не оказалось статистически значимым предиктором агрессивного РВС. При многофакторном анализе в нашей

модели было выявлено, что женский пол, наличие сахарного диабета, большой исходный МДС, короткий размер исходного поражения и применение проволочного стента стали значимыми предикторами агрессивного рестеноза.

При анализе связи агрессивного и диффузного рестеноза была выявлена значимая разница: агрессивный рестеноз достоверно чаще отмечался при диффузных поражениях (57 % против 34 %, $p < 0,001$). Агрессивный рестеноз был самым ранним по времени от момента выполнения ЧКВ, если РВС был более протяженным и имел большую степень сложности по сравнению с исходным поражением. Если агрессивный РВС определялся только одним признаком (протяженнее или сложнее), то он возникал позже. Неагрессивный РВС был самым поздним процессом от момента вмешательства (рис. 1). Клинические проявления при агрессивном рестенозе обнаруживались достоверно чаще (47 % против 35 %, $p < 0,05$). Острый коронарный синдром (рис. 2) развивался значимо чаще при агрессивном

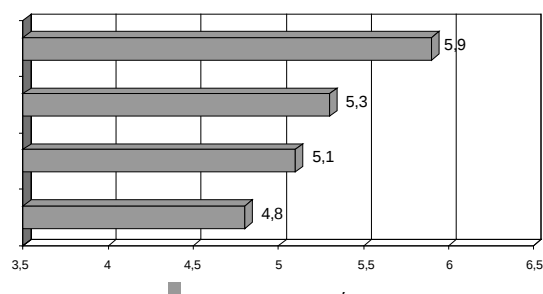


Рис. 1. Связь типа РВС со сроком его развития

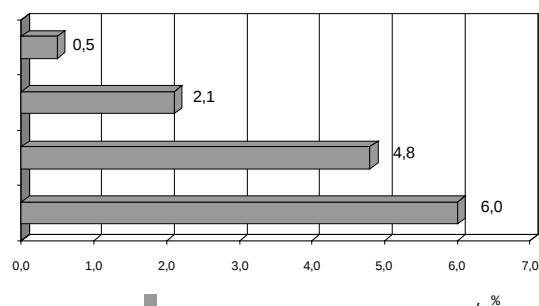


Рис. 2. Связь типа РВС с развитием острого коронарного синдрома

Таблица 3. Предикторы агрессивного рестеноза внутри стента.

Предикторы	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95 % ДИ	p	ОШ	95 % ДИ	p
Клинические						
Женский пол	3,73	1,43-9,73	0,007	2,76	1,03-7,39	0,04
Сахарный диабет	8,81	1,18-66,0	0,03	2,65	1,02-6,24	0,04
Ангиографические						
Исходный МДС	2,74	1,81-4,15	0,001	5,13	2,57-10,2	0,001
Исходная окклюзия	0,56	0,50-1,14	0,2			
Длина поражения	0,52	0,44-0,63	0,001	0,68	0,50-0,91	0,004
Процедурные						
Длина стента/поражения	1,32	1,01-1,75	0,03	1,65	0,64-4,24	0,3
Проволочный стент	1,94	1,11-5,37	0,01	1,37	1,01-1,82	0,04

PBC с увеличением сложности и длины поражения (6 % против 0,5 % при неагрессивном PBC $p < 0,02$). Агрессивный PBC только с увеличением сложности поражения приводил к острому коронарному синдрому чаще, чем агрессивный PBC с увеличением длины поражения (4,8 % против 2,1 %, $p < 0,05$).

Обсуждение

Предшествующие исследования Международной исследовательской группы по инвазивной кардиологии [3, 4] и работы других исследователей [5-8] выявили многие предикторы PBC. Однако степень рестеноза в стенте и его выраженность имеют не меньшее значение, чем наличие PBC само по себе. Например, длина PBC оказалась значимым признаком в развитии повторного рестеноза после ЧКВ в PBC [1]. Протяженный PBC встречался чаще, если исходное поражение было длинным. Однако PBC большей степени сложности может иметь место и при коротких исходных поражениях [7].

Предикторы агрессивного PBC выявлялись с применением однофакторной и многофакторной логистической регрессионной модели. Большой исходный МДС и короткое исходное поражение оказались значимыми ангиографическими факторами агрессивного PBC при однофакторном и многофакторном анализе. Аналогично меньшее сужение просвета сосуда при наблюдении после ЧКВ чаще нарастает в большей степени, чем исходная субтотальная окклюзия или критический стеноз.

Существует предположение, что агрессивные методы имплантации стента, превышение баллонного должного размера сосуда и высокое давление в баллоне могут вносить вклад в развитие агрессивного PBC [5]. Но у нас оказалось мало данных, свидетельствующих о том, что давление в баллоне и размер баллона сказались на развитии PBC.

Необычной, на первый взгляд, оказалась связь между большим непосредственным приростом МДС и развитием агрессивного рестеноза. Вместо общепринятого представления о большей частоте рестеноза в меньшем просвете сосуда [10] оказалось, что более благоприятные непосредственные ангиографические результаты после КС чаще приводили к агрессивному PBC. Соответственно, меньший непосредственный прирост МДС реже приводил к агрессивному рестенозу.

На основании предыдущих исследований инвазивные кардиологи считают, что проволочные стенты достоверно чаще приводят к развитию PBC. Однако неизвестно, как протекает процесс PBC в этих стентах. Данные о том, насколько агрессивный и диффузный процесс определяется типом стента, весьма немногочисленны. Нами выявлено, что применение проволочного стента является значимым предиктором как диффузного, так и агрессивного рестеноза. Из ранее выполненного сравнения стентов Palmaz-Schatz и Gianturco-

Roubin II видно, что частота PBC выше в группе проволочных стентов Gianturco-Roubin II, и эти стенты достоверно связаны с диффузным PBC.

Настоящее исследование показало, что наиболее важные характеристики, предсказывающие наличие или отсутствие рестеноза, также важны в предсказании серьезности рестеноза. В исследовании PBC Goldberg и соавт. оценивали роль окончательной площади поперечного сечения в процессе рестенозирования [9]. Оказалось, что рестеноз не следует представлять в виде дихотомической переменной, разделяя поражения на незначимые, т.е. менее 50 %, и значимые, т.е. более 50 %. Традиция рассмотрения процесса PBC как строго дихотомической переменной, возможно, объясняется выраженными клиническими различиями между этими состояниями. Это общепринятое представление, однако, не объясняет различий в типах рестеноза и не позволяет прогнозировать последующие события. В то время как два стента могут иметь статистически сходный уровень PBC, частоты диффузного и агрессивного PBC у них могут быть совсем разными. Однако пока не появилось ни одного сообщения о расхождениях в типах рестеноза после имплантации различных моделей стентов. Возможно, такие исследования будут выполнены уже на стентах, покрытых медикаментами с антипролиферативным или цитостатическим действием (сиролимус, паклитаксел, эверолимус).

Заключение

Таким образом, рестеноз в стенте представляет собой важную клиническую проблему. Количество больных с рестенозом в стенте увеличивается год от года в связи с ростом количества имплантаций стентов. Значительная доля рестенозических поражений носит диффузный и агрессивный характер. Существенные отличия рестеноза в стенте от атеросклеротического процесса требуют новых подходов к его профилактике и лечению.

Список литературы

1. Eltchaninoff H., Koning R., Tron C. et al. Balloon angioplasty for the treatment of coronary in-stent restenosis: immediate results and 6-months angiographic recurrent restenosis rate. J. Am. Coll. Cardiol., 1998, 32, 980-4.
2. Mintz G.S., Mehran R., Waksman R. et al. Treatment of in-stent restenosis. Semin. Interv. Cardiol., 1998, 3, 117-21.
3. Першуков И.В., Ниязова-Карбен З.А., Батыралиев Т.А. и др. Эффективность эксимерной лазерной коронарной ангиопластики в лечении больных с рестенозом после коронарного стентирования. // Кардиология 2003: №10, с. 35-44.
4. Pershukov I., Niyazova-Karben Z., Batyraliev T. et al. Predictors of early in-stent restenosis. Am. J. Cardiol., 2003, 92, 6, Suppl.1, 207-208L.
5. Kornowski R., Hong M.K., Tio F.O. et al. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. J. Am. Coll. Cardiol., 1998, 31, 224-30.

6. Mehran R., Dangas G., Abizaid A. et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*, 1999, 100, 1872-8.
7. Mehran R., Mintz G.S., Pichard A.D. et al. Morphologic and procedural predictors of diffuse in-stent restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997, 29, 76A.
8. Mercado N., Boersma E., Wijns W. et al. Clinical and quantitative coronary angiographic predictors of coronary restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 38, 645-52.
9. Goldberg S.L., Loussarian A., De Gregorio J. et al. Predictors of diffuse and aggressive intrastent restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 37, 1019-25.
10. Kuntz R.E., Safian R.D., Carrozza J.P. et al. The importance of acute luminal diameter in determining restenosis after coronary atherectomy or stenting. *Circulation*, 1992, 86, 1827-35.