

Причины тромбозов стентов коронарных артерий

В.И. Ганюков¹, А.А. Шилов, Н.С. Бохан, Г.В. Моисеенков, Л.С. Барбараш
УРАМН НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
СО РАМН, Кемерово, Россия

Цель работы — определение факторов, влияющих на возникновение тромбоза стентов коронарных артерий.

Наличие острого коронарного синдрома, поздний прием клопидогреля, сниженная фракция выброса из левого желудочка были признаны одними из основных факторов развития тромбоза стентов.

Кроме того, в настоящем исследовании было показано, что мужской пол, возраст старше 60 лет, многососудистое поражение и окклюзия коронарной артерии также являются факторами, увеличивающими риск развития тромбоза стентов.

По результатам наших наблюдений, тромбоз стента у больных с сахарным диабетом встречается не чаще, чем у других больных.

Ключевые слова: тромбоз стента, чрескожное коронарное вмешательство.

Список сокращений

ИМ — инфаркт миокарда

НС — нестабильная стенокардия

СД — сахарный диабет

ОКС — острый коронарный синдром

ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

ПНА — передне-нисходящая артерия

ПКА — правая коронарная артерия

ОА — огибающая артерия

BMS — bare metal stent

DES — drug eluting stent

Введение. Тромбоз стента — редкое, но грозное по своим последствиям осложнение, которое может клинически проявляться ИМ, НС или внезапной коронарной смертью (1). Совершенствование техники имплантации стентов и введение режима двойной антиагрегационной терапии значительно снизило частоту этого осложнения с $16\% \pm 0,4\%$ до $2,8\% \pm 1,2\%$ в 1992-2002 годах (23,27). Тромбоз стента без лекарственного покрытия возникает менее чем в 1% случаев, чаще в течение первого месяца после имплантации (1,25). В настоящее время широко обсуждается вопрос о повышенном риске развития тромбоза стентов с антипролиферативным покрытием в отдаленном периоде. По данным ряда исследований (2,3,22,26,28) частота этого осложнения для DES первого поколения составляет 1,2-1,3%, что выше по сравнению с BMS, однако статистической разницы при этом не получено (22). Клиническая значимость этих событий остается предметом дальнейшего обсуждения (4).

В ближайшем послеоперационном периоде, вне зависимости от типа имплантированного стента, существуют факторы, связанные непосредственно с состоянием больного, с процедурой и техникой вмешательства, а также факторы, связанные с поражением коронарных артерий. Эти факторы играют важную роль в возникновении острого и подострого тромбоза стентов. В то же время, в отдаленном периоде развитие этого осложнения больше зависит от степени эндотелизации сосудистой стенки и интенсивности дезагрегационной терапии (5).

К факторам, связанным с состоянием пациентов, относятся СД, ОКС, пожилой возраст, низкая фракция выброса, серьезные кардиальные осложнения в течение 30 дней после процедуры, перенесенный ИМ, резистентность к клопидогрелю, реакция гиперчувствительности (6,7, 8, 9, 10,11, 12, 13, 14).

К факторам, связанным с поражением коронарных артерий, относятся поражение типа «С», рестеноз внутри стента, кальциноз, тотальная окклюзия, бифуркационное или многососудистое поражение, стеноз венозного шунта, большая протяженность стентированного сегмента (8,10, 12,14).

К факторам, связанным с техническими особенностями процедуры, относятся феномен замедленного или отсутствующего кровотока после стентирования (slow-reflow / no-reflow), неполное (субоптимальное) раскрытие стента, резидуальная диссекция, методика «crush» бифуркационного стентирования, окклюзия боковой ветви, замедленное заживление сосудистой стенки, необходимость применения ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa (9,12,15,16).

Еще одним важным фактором развития тромбоза стента в отдаленном периоде является прекращение дезагрегантной терапии (13, 17, 18). Так, по данным мультицентрового исследования, куда вошли 2229 пациентов с тромбозом стента от 1 до 9 месяцев после ЧКВ, в 29% случаев

¹ Адрес для переписки:

Ганюков Владимир Иванович

650002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар 6,

факс: +7(3842) 64-27-18

тел. +7 (3842) 341550, +79131273905,

e-mail : ganjukov@mail.ru

Статья получена 15 ноября 2010 г.

Принята в печать 23 декабря 2010 г.

Таблица 1

Сравнение клинических и демографических показателей в основной и контрольной группах

Критерии	Основная группа (n=62)	Контрольная группа (n=204)	Достоверность
Мужчины	51 (82,3%)	174 (85,3%)	P = 0.705
Женщины	11 (17,7%)	30 (14,7%)	
Возраст (лет)	54,5±10	56,3±8,2	P = 0.152
Артериальная гипертензия	58 (93,6%)	181 (88,7%)	P = 0.389
Сахарный диабет	12 (19,3%)	33 (16,1%)	P = 0.696
Фракция выброса (%)	55,1 ± 10,7	57,3 ± 9,3	P = 0.107

Таблица 2

Сравнение ангиографических данных в основной и контрольной группах

Сосуд, на котором выполнялось ЧКВ	Основная группа (n=68)	Контрольная группа (n=233)	Достоверность
ПНА	31 (45,6%)	117 (50,2%)	P = 0.594
ПКА	28 (41,2%)	90 (38,6%)	P = 0.812
ОА	9 (13,2%)	26 (11,2%)	P = 0.152
Средний диаметр стента (мм)	3,0 ± 0,5	3,0 ± 0,5	P = NS

Таблица 3

Сравнение непосредственных ангиографических результатов в основной и контрольной группах

Критерии	Основная группа (n=62)	Контрольная группа (n=204)	Достоверность
Непосредственный успех процедуры	62 (100%)	204 (100%)	P = NS
Кровоток TIMI 3	62 (100%)	204 (100%)	P = NS
Осложнения	0	0	P = NS
Диаметр в месте имплантации стента (мм)	3,2 ± 0,3	3,3 ± 0,5	P = 0.136
Процент остаточного стеноза	6,2 ± 2,7	6,6 ± 2,2	P = 0.237

причиной позднего тромбоза явилось преждевременное прекращение приема антиагрегантов (24).

В то же время данных о сочетанном усугубляющем влиянии уже известных факторов на развитие тромбоза стента в литературе немного, что и определило цель нашего исследования.

Цель работы. Определение влияния сочетания различных факторов, ответственных за развитие тромбоза стента коронарных артерий.

Материал и методы. Ретроспективно анализировались результаты 2225 ЧКВ, выполненных в 2006-2008 годах в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН г. Кемерово. У 62 больных (2,8%) зарегистрирован тромбоз стента. В 47 из 62 случаев тромбоза стента (75,8%) ЧКВ выполнялось в связи с наличием у

пациента острого коронарного синдрома (ОКС), в остальных случаях — в связи с хроническим течением ИБС. В исследовании мы использовали классификацию тромбозов стентов, предложенную Академическим исследовательским консорциумом (Academic Research Consortium — ARC) в 2006 г. (19): острый — в пределах 24 часов, подострый — от 24 часов до 30 суток, поздний — от 30 суток до 12 месяцев и очень поздний — после 12 месяцев после проведения процедуры; определенный/подтвержденный — развитие ОКС и ангиографическое подтверждение тромбоза или окклюзии стента или патолого-анатомическое подтверждение тромбоза стента; вероятный — необъяснимая смерть в течение 30 суток после стентирования, ИМ в бассейне артерии вмешательства без ангиографического подтверждения

Таблица 4

Значимые отличия различных критериев в основной и контрольной группе

Критерии	Основная группа (n=62)	Контрольная группа (n=204)	Достоверность
ОКС	47 (75,8 %)	91 (44,6 %)	P = 0.006
Многососудистое поражение	31 (50 %)	29 (14,2 %)	P < 0.001
Количество окклюзий	37 (59,7%)	68 (33%)	P = 0.01
Протяженность стентированного сегмента (мм)	25,3 ± 5,8	18,6 ± 7	P < 0.001
Двойная антитромботическая терапия как минимум за сутки до ЧКВ	14 (22,6%)	117 (57,3%)	P < 0.001
Прием двойной дезагрегантной терапии после ЧКВ	46 (74,2%)	199 (97,5%)	P < 0.001

тромбоза стента; возможный — необъяснимая смерть после 30 суток от момента стентирования.

В работе использовались методы корреляционного и регрессионного анализа. Значения в таблицах представлены в виде средней арифметической величины вариационного ряда ± стандартное отклонение. В качестве статистической гипотезы использовалась альтернативная с уровнем значимости не менее 95% ($p=0.05$). Все показатели подчинялись нормальному распределению. Для проверки гипотез о равенстве средних применялся парный критерий Стьюдента. Значимость различий в частоте аллелей между сравниваемыми выборками определяли с использованием критерия хи-квадрат. Для проведения факторного анализа применялся метод вращения Варимакса с нормализацией Кайзера. При подсчете использовались программы Биостат и SPSS 13 версии.

В контрольную группу методом произвольной выборки вошли 204 больных, у которых в отдаленном периоде по клиническим или ангиографическим признакам данных за тромбоз стента не выявлено.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующей патологии, непосредственному успеху ЧКВ (таблицы 1, 2, 3).

Помимо сроков наступления тромбоза стентов, оценивалось клиническое состояние больного, экстренность вмешательства, характер поражения, исходный процент стеноза, режим антикоагулянтной терапии, наличие антипролиферативного покрытия стента.

Результаты. 62 пациентам, у которых развился тромбоз стента после ЧКВ исходно имплантировано 78 эндопротезов. У 50 больных имплантирован 1 стент, у 12 — имплантировано 2 и более стентов. Во всех случаях ЧКВ достигнут удовлетворительный результат, кровоток TIMI 3 градации.

В течение 1 месяца тромбоз зафиксирован у 27 из 62 больных (43,6%), поздний тромбоз отмечен в 18 случаях (29%) и очень поздний тромбоз подтвержден у 17 пациентов (27,4%).

У 56 (90,3%) больных тромбоз стента расценен как определенный, у 2 (3,2%) — как вероятный и у 4 (6,5%) — как возможный тромбоз эндопротеза. Из 78 имплантированных стентов тромбоз отмечен в 72 стентах (92,3%).

Тромбоз стента привел к смерти 2 больных (3,2%). Инфаркт миокарда (ИМ) был у 22 пациентов (35,5%), нестабильная стенокардия — у 38 (61,3%) больных.

При анализе возможных причин тромбозов стента выявлены следующие закономерности (таблица 4).

Как видно из таблицы 4, одним из факторов развития тромбоза стента является выполнение ЧКВ при ОКС: в основной группе при данной нозологии выполнено свыше 75% эндоваскулярных процедур, что статистически отличается ($p = 0.006$) от контрольной группы, где лишь в 44,6% эндоваскулярные вмешательства выполнялись при ОКС. Окклюзия коронарных артерий также явилась предиктором тромбоза стента — достоверное большее их количество наблюдалось в основной группе по сравнению с контрольной (59,7% и 33% соответственно, $p = 0.01$). Многососудистый характер поражения венечных артерий достоверно чаще встречался в группе тромбоза стентов (50%) при сравнении с контрольной группой (33%), $p < 0.001$. Большая длина стентированного сегмента явилась еще одним фактором, увеличивающим риск развития тромбоза стента: $25,3 \pm 5,8$ мм в основной группе в сравнении с $18,6 \pm 7$ мм контрольной, $p < 0.001$. Значимой причиной тромбоза стентов явилась длительность приема двойной антитромботической терапии до

Таблица 5

**Факторный анализ методом выделения
(метод вращения Варимакса с нормализацией Кайзера)**

	Компонента				
	1	2	3	4	5
Возраст	-,361	,142	-,103	,344	,728
Пол	,206	-,139	,161	-,208	,839
Фракция выброса	,216	,713	-,024	,381	-,132
ОКС	,726	,073	,126	-,052	-,026
Окклюзия коронарной артерии	,063	,131	,758	-,140	,041
Прием клопидогреля во время ЧКВ	-,032	-,013	,022	,927	,005
Многососудистое поражение	-,125	-,100	,784	,158	,032
Большая протяженность стеноза	,136	-,854	-,058	,214	-,056
Соблюдение рекомендаций по приему клопидогреля	-,818	,069	,240	-,036	-,025
Объясненная дисперсия 73,42%					

и после ЧКВ. Достоверно чаще ($p < 0.001$) отмечены нарушения в приеме рекомендованной антитромботической терапии в группе тромбозов стентов.

Для анализа влияния преимущественного фактора на тромбоз стента был проведен факторный анализ методом выделения при помощи метода вращения Варимакса с нормализацией Кайзера (таблица 5).

Как видно из таблицы 5, кроме описанных выше причин, дополнительным отдельным фактором, повышающим риск тромбоза стента, явилась сниженная (менее 50%) фракция выброса ЛЖ. В то же время выявились сочетанные факторы (многососудистое поражение с окклюзией коронарной артерии, возраст пациентов старше 60 лет и мужской пол), которые при взаимном сочетании увеличивают вероятность тромбоза стента.

Обсуждение. В настоящем наблюдении из факторов, связанных с пациентом, наличие ОКС стало одним из главных предикторов тромбоза стента. 75,8% ЧКВ, при которых в отдаленные сроки отмечен тромбоз стента, выполнялись при ОКС. В связи с экстренным характером эндоваскулярного вмешательства предварительная терапия клопидогрелем при ОКС не проводилась и в большинстве случаев основной группы (77,4%) данный препарат применялся в процессе проведения ЧКВ. Поздний прием клопи-

догреля (во время ЧКВ), как видно из таблицы 5, явился одним из факторов последующего тромбоза стента. В исследовании мы получили взаимосвязь между сниженной (менее 50%) фракцией выброса и развитием тромбоза стента.

В настоящем исследовании получено увеличение риска развития тромбоза стента при сочетании таких факторов, как мужской пол и возраст старше 60 лет, а также многососудистое поражение и окклюзия коронарной артерии. При этом в проведенной работе мы не смогли выявить влияние наличия сахарного диабета на тромбоз стента.

Из причин, связанных с поражением коронарных артерий, получена достоверная связь между числом окклюзий венечных артерий и частотой тромбозов стента (59,7% окклюзий основной группы в сравнении с 33% окклюзий контрольной группы, $p = 0.01$). Подтвердились данные о взаимосвязи длины стентированного сегмента коронарной артерии и частотой тромбозов: в основной группе длина стентированного сегмента достоверно больше: $25,3 \pm 5,8$ мм и $18,6 \pm 7$ мм соответственно, $p < 0.001$. Как видно из таблицы 5, в проведенном исследовании выявлен повышенный риск развития тромбоза стента при сочетании окклюзии коронарной артерии и многососудистого поражения венечных артерий.

Мы не зафиксировали влияние факторов, связанных с техникой вмешательства на развитие

тромбоза стента. Во всех случаях проведения ЧКВ отмечался 100% успех процедуры, остаточный стеноз был менее 10%, кровоток соответствовал TIMI 3. Перечисленные выше факторы исключали, на наш взгляд, неполное раскрытие стента, наличие феномена slow-reflow/no-reflow, краевые диссекции по краям имплантированного стента.

В то же время проведенное исследование показало крайне важную роль приема двойной анти-тромботической терапии пациентом после ЧКВ. Более 25% больных не придерживались рекомендаций, данных на госпитальном этапе о режиме и продолжительности приема клопидогреля.

Вывод. Наиболее значимыми факторами, повышающими риск тромбоза стента, являются: наличие у пациента острого коронарного синдрома, многососудистое поражение, сниженная фракция выброса, исходная окклюзия венечных артерий, длинный (более 25 мм) стентированный сегмент коронарной артерии, а также прекращение приема двойной антитромботической терапии после эндоваскулярного вмешательства. Сочетание мужского пола и возраста более 60 лет, а также окклюзия коронарной артерии при наличии многососудистого поражения венечных артерий являются дополнительными предикторами тромбоза стента.

Список литературы

1. Jaffe R., Strauss B.H. Late and very late thrombosis of drug eluting stents: evolving concepts and perspectives. J. Amer. Coll. Cardiol., 2007, 50, 119-127.
2. Bavry A.A., Kumbhani D.J., Helton T.J. et al. Late thrombosis of drug eluting stents: a meta-analysis of randomizer clinical trials. Amer. J. Med., 2006, 199, 1056-1061.
3. Daemen J., Wenaweser P., Tsuchida K. et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. Lancet, 2007, 369, 667-678.
4. Stone G.W., Moses J.W., Ellis S.G. et al. Safety and efficiency of sirolimus and paclitaxel eluting coronary stents. N. Engl. J. Med., 2007, 356, 998-1008.
5. Luscher T.F., Steffel J., Eberli F.R. et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. Circulation, 2007, 115, 1051 — 1058.
6. Bliden K. P., DiChiara J., Tantry U. S. et al. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate? J. Amer. Coll. Cardiol., 2007, 49, 657-666.
7. Ellis S.G., Colombo A., Grube E. et al. Incidence, timing, and correlates of stent thrombosis with the polymeric paclitaxel drug- eluting stent: TAXUS II, IV, V and VI meta-analysis of 3,445 patients followed for up to 3 years. J. Amer. Coll. Cardiol., 2007, 49, 480-488.
8. Ge L., Airolidi F., Iakovou I. et al. Clinical and angiographic outcome after implantation of drug-eluting stents in bifurcation lesions with the crush stent technique: importance of final kissing balloon post- dilation. J. Amer. Coll. Cardiol., 2007, 46, 613-620.
9. Hoyer A., Iakovou I., Ge I. et al. Long- term outcomes after stenting of bifurcation lesions with the successful implantation of drug-eluting stents. JAMA, 2005, 293, 2126-2130.
10. Kuchulakanti P. K., Chu W. W., Torguson R. et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel- eluting stents. Circulation, 2006, 113, 1108-1113.
11. Nebeker J.R., Virmani R., Bennett C. L. et al. Hypersensitivity cases associated with drug — eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. J. Amer. Coll. Cardiol., 2006, 47, 175-181.
12. Pfisterer M., Brunner-LaRossa H.P., Buser P.T. et al., BASKETLATE Investigations. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit drug-eluting versus bare-metal stents. J. Amer. Coll. Cardiol., 2006, 48, 2584-2591.
13. Urban P., Gershlick A.H., Guagliumi G. et al. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher register. Circulation, 2006, 113, 1434-1441.
14. 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.
15. Moreno R., Fernandez C., Hernandez R. et al. Drug-eluting stent thrombosis result from a pooled analysis including 10 randomized studies. J. Amer. Coll. Cardiol., 2005, 45, 954-959.
16. Biondi-Zoccai G. G., Agostoni P., Sangiorgi G. M. et al. Incidence, predictors, and outcomes of coronary dissections left untreated after drug- eluting stent implantation. Eur. Heart J., 2006, 27, 540 -546.
17. 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.
18. Fujii K., Carlier S.G., Mintz G.S. et al. Stent underexpansion and residual reference segment stenosis and related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. An intravascular ultrasound study. J. Amer. Coll. Cardiol., 2005, 45, 995-998.
19. Hoyer A., Iakovou I., Ge L. et al. Long-term outcomes after stenting of bifurcation lesions with the “crush” technique: predictors of an adverse outcome J. Amer. Coll. Cardiol., 2006, 47, 1949-1958.
20. Joner M., Finn A. V., Farb A. et al. Pathology of drug — eluting stents in humans. Delayed healing and late thrombotic. J. Amer. Coll. Cardiol., 2006, 48, 193-202.

21. Vermeersch P., Agosoni P., Verheye S. et al. Randomized double-blind comparison of sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent implantation in diseased saphenous vein grafts: six-month angiographic, intravascular ultrasound, and clinical follow-up of the RRISC trial. J. Amer. Coll. Cardiol., 2006, 48, 2423-2431.

22. Mauri I., Hsieh W., Massaro J. M. et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug — eluting stents. N. Engl. J. Med., 2007, 356, 1020-1029.

23. Joner M., Finn AV., Farb A., et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. J. Amer. Coll. Cardiol., 2006, 48, 193-202.

24. Iakovou I. T. Schmidt., E. Bonizzoni et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. JAMA, 2005, 293, 2126-2130.

25. Алесян Б. Г., А. В. Стаферов, Н. В. Закарян, А. В. Абросимов. Тромбозы стентов с антипролиферативным покрытием в отдаленном периоде. В кн.: Руководство по рентгеноэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов. Под ред.: Л. А. Бокерия, Б. Г. Алесян. т.3. «Рентгеноэндоваскулярная хирургия ишемической болезни сердца». М., НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2008, стр 237-260.

26. В.В. Буза, В.В. Лопухова, И.В. Левицкий и др. Поздние тромбозы после имплантации коронарных стентов с лекарственным покрытием. Кардиология, 2007, 6, 85-87.

27. Гиляревский Р. Проблема профилактики «позднего» тромбоза стентов с лекарственным покрытием: роль сочетанного применения антиагрегантной терапии. Сердце, 2007, 6, 5, 23-28.

28. Першуков И.В., Батыралиев Т.А. Тромбоз стентов, выделяющих лекарственные вещества, и его фармакологическая профилактика. Кардиология, 2007, 7, 60-67.