

РЕЗУЛЬТАТЫ ИМПЛАНТАЦИИ СТЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ ПРИ РЕСТЕНОЗЕ РАНЕЕ ИМПЛАНТИРОВАННОГО КОРОНАРНОГО СТЕНТА

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

** ФГУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина
Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»,

*** краевая клиническая больница, г. Красноярск

Введение

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, 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].

Несмотря на то что на текущий момент предложены разнообразные методики повторных вмешательств, 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 вмешательств [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.

Материалы 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. проф. Очаповского, г. Краснодар; ФГУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии

кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Новосибирск, и краевая клиническая больница, г. Красноярск. В исследование включались больные с клинически обоснованной необходимостью повторных реваскуляризирующих вмешательств, возникшей после >4 недель со дня первичного стентирования. При этом степень рестеноза должна была быть ≥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, тиаенопиридины).

Все повторные вмешательства включали стандартную предилатацию, 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 предилатацией и позиционированием стента, превышающего длину поражения на 5 мм с каждого края. Вмешательство проводилось на фоне антиагрегантной терапии аспирином и тиаенопиридинами в терапевтических дозировках, интраоперационного введения болюса гепарина в дозе 10 000 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 определялись 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, перекрытие). 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

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

Примечание: АПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии;
ОВ – огибающая ветвь левой коронарной артерии;
ПКА – правая коронарная артерия;
СтЛКА – ствол левой коронарной артерии;
МДПС – минимальный диаметр просвета сосуда.

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

Примечание: МДПС – минимальный диаметр просвета сосуда.

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 (Cypher, J&J, США). Контрольная коронарография в течение 6 месяцев выполнена у 155 больных (95,7%). Основные клинические и ангиографические параметры пациентов отражены в таблицах 1 и 2.

За период наблюдения (9 месяцев) минимальная потеря просвета сосуда у больных составила $0,08 \pm 0,49$ мм, что определило частоту 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 Cypher у больных со стенозами рестенозами отражены в таблице 3.

Показатель поздней потери просвета сосуда достоверно не отличался у больных сахарным диабетом, и без него, однако, длина поражения ассоциировалась с тенденцией увеличения 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 вследствие высокой частоты повторного рестенозирования из-за выраженной пролиферации неоинтимы. В среднем поздняя потеря просвета сосуда при этом составляет > 1 мм по сравнению с $\sim 0,8$ мм после стентирования первичных поражений коронарных артерий [7]. Хотя внутрисосудистое облучение при рестенозах стентов превосходит традиционную баллонную ангиопластику [8], поздняя потеря просвета сосуда остается достаточно большой ($0,22 \pm 0,84$ мм – $0,64 \pm 0,69$ 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 обнадеживающим. По нашему мнению, это является отражением основного свойства стента Cypher подавлять пролиферацию неоинтимы, отмеченного при исследовании эффективности изделия у больных с первичными поражениями коронарных артерий [2, 10, 11]. Примечательно 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 требуются 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 травматизации 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 является крайне неблагоприятным клиническим фактором,отячающим прогноз заболевания. Методом выбора в данной ситуации является применение стентов с лекарственным антирестенозным покрытием металлической поверхности.

Поступила 10.01.2008

ЛИТЕРАТУРА

1. Blackman D. J., Porto I., Shirodaria C., Channon K. M., Banning A. P. Usefulness of high-pressure post-dilatation to optimize deployment of drug-eluting stents for the treatment of diffuse in-stent coronary restenosis // *American J. Cardiology*. 2004. Vol. 94. P. 922–925.
2. Degertekin M., Regar E., Tanabe K., Smits P. C., van der Giessen W. J., Carlier S. G., Feyter de P., Vos J., Foley D. P., Ligthart J. M., Popma J. J., Serruys P. W. Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis: the first clinical experience // *J. American Coll. Cardiology*. 2003. Vol. 41. P. 184–189.
3. Elezi S., Kastrati A., Hadamitzky M., Dirschinger J., Neumann F. J., Schömig A. Clinical and angiographic follow-up after balloon angioplasty with provisional stenting for coronary in-stent restenosis // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 1999. Vol. 48. P. 151–156.
4. Kastrati A., Mehilli J., Dirschinger J., Pache J., Ulm K., Schühlen H., Seyfarth M., Schmitt C., Blasini R., Neumann F. J., Schömig A. Restenosis after coronary placement of various stent types // *American J. Cardiology*. 2001. Vol. 87. P. 34–39.
5. Kastrati A., Mehilli J., von Beckerath N., Dibra A., Hausleiter J., Pache J., Schühlen H., Schmitt C., Dirschinger J., Schömig A. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2005. Vol. 293. P. 165–171.
6. Kastrati A., Schömig A., Elezi S., Schühlen H., Dirschinger J., Hadamitzky M., Wehinger A., Hausleiter J., Neumann F. J. Predictive

factors of restenosis after coronary stent placement // *J. American Coll. Cardiology*. 1997. Vol. 30. P. 1428–1436.

7. Lemos P. A., Hoyer A., Goedhart D., Arampatzis C. A., Saia F., van der Giessen W. J., McFadden E., Sianos G., Smits P. C., Hofma S. H., de Feyter P. J., van Domburg R. T., Serruys P. W. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study // *Circulation*. 2004. Vol. 109. P. 1366–1370.

8. Leon M. B., Teirstein P. S., Moses J. W., Tripuraneni P., Lansky A. J., Jani S., Wong S. C., Fish D., Ellis S., Holmes D. R., Kerieakes D., Kuntz R. E. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. P. 250–256.

9. Mehran R., Dangas G., Abizaid A. S., Mintz G. S., Lansky A. J., Satler L. F., Pichard A. D., Kent K. M., Stone G. W., Leon M. B. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome // *Circulation*. 1999. Vol. 100. P. 1872–1878.

10. Morice M. C., Serruys P. W., Sousa J. E., Fajadet J., Ban Hayashi E., Perin M., Colombo A., Schuler G., Barragan P., Guagliumi G., Molnar F., Falotico R., Group R. S. Randomized study with the sirolimus-coated Bx-velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions: a randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. P. 1773–1780.

11. Moses J. W., Leon M. B., Popma J. J., Fitzgerald P. J., Holmes D. R., O'Shaughnessy C., Caputo R. P., Kerieakes D. J., Williams D. O., Teirstein P. S., Jaeger J. L., Kuntz R. E. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 1315–1323.

12. Radke P. W., Kaiser A., Frost C., Sigwart U. Outcome after treatment of coronary in-stent restenosis results from a systematic review using meta-analysis techniques // *Eur. Heart J.* 2003. Vol. 24. P. 266–273.

13. Sousa J. E., Costa M. A., Abizaid A., Sousa A. G., Feres F., Mattos L. A., Centemero M., Maldonado G., Abizaid A. S., Pinto I., Falotico R., Jaeger J., Popma J. J., Serruys P. W. Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study // *Circulation*. 2003. Vol. 107. P. 24–27.

**A. N. FEDORCHENKO, A. G. OSIEV,
A. V. PROTOPOPOV, D. P. STOLJAROV,
K. V. KOCHKINA, M. G. SHMATKOV**

THE RESULTS OF DRUG-ELUTING STENT IMPLANTATION IN RESTENOSIS IN CORONARY STENT IMPLANTED EARLIER

The multicenter study of the effectiveness of antiproliferative drug-coated stents in the treatment of restenosis in coronary stents implanted earlier included 162 patients with clinical recurrent angina pectoris in the period of more than month after primary metal stenting. Sirolimus-eluting stents was successfully implanted into patients (Cypher, J&J, the USA). During the period of supervision (9 months) minimal lumen loss has made $0,08 \pm 0,49$ mm, it has defined frequency of restenosis development in 9,7% and frequency of repeated interventions in 7,4%.