

## СТЕНТЫ, ВЫДЕЛЯЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА: ДОЛГИЙ ПУТЬ К СНИЖЕНИЮ ЧАСТОТЫ ОСЛОЖНЕНИЙ ЧКВ

**И.В. Першуков, FACC, FSCAI**

ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ, Москва

БУЗ ВО ВОКБ №1, Воронеж

БУЗ ВО ВГКБСМП №1, Воронеж



Выполнение реваскуляризации миокарда – один из основных методов лечения пациентов с ИБС. Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) появились более 30 лет назад, и к настоящему времени в этой области достигнуты значительные технологические успехи. Однако все еще остается ряд вопросов, нуждающихся в обсуждении и решении. Об особенностях применения стентов с лекарственным покрытием у пациентов с ИБС и ОКС мы беседуем с сопредседателем секции интервенционной кардиологии РКО (ВНОК), профессором кафедры кардиологии ФГБУ УНМЦ Управления делами Президента РФ, членом Американской коллегии кардиологов и Американского общества ангиографии сердца и интервенций, д.м.н. Игорем Викторовичем Першуковым.

**[?]** – *Игорь Викторович, когда впервые был установлен коронарный стент и в чем его основные преимущества по сравнению с баллонной ангиопластикой?*

– Чрескожные коронарные вмешательства начали проводить с 1977 г., когда швейцарский кардиолог Andreas Gruentzig провел первую чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику. До 1986 г. был поиск альтернатив баллонной ангиопластике: выполнялись атерэктомии, другие процедуры. В 1986 г. Ulrich Sigwart в Лозанне и Jacques Puel в Тулузе первыми установили стент в коронарную артерию. Дан-

ный тип стента, а он был саморасправляющимся из металла, имеющего память, как показала практика, оказался неоптимальным, и сегодня такие стенты не используют для лечения поражений в коронарных артериях. В 1993–1994 гг. стало ясно, что стенты выигрывают у баллонной ангиопластики. Это показали завершившиеся исследования со стентом Palmaz-Schatz, которые проводились в Европе и США. Такие расширяемые баллоном стенты не только уменьшают количество острых осложнений, в первую очередь – частоту внезапного закрытия сосуда от выраженной диссекции, уменьшают риск развития тромбоза. Они еще и позволяют снизить частоту рестеноза. Ведь механизм баллонной ангиопластики – это нанесение управляемой травмы: растрескивание, расплющивание, раздавливание бляшки, и именно растягивание этого сегмента сосуда – необходимое условие для эффективности процедуры. Если этого не сделано или сделано в недостаточной степени – то баллонная ангиопластика, со стентом или без, не будет эффективна. Обеспечить нормальный просвет сосуда – необходимое условие для оптимального непосредственного и отдаленного исхода вмешательства.

**[?]** – *Когда появились первые стенты, пригодные для использования в клинической практике?*

– Стенты оказались эффективны впервые в 1993–1994 гг. Так, в 1990-х гг. в Европе и США

был разрешен стент Palmaz-Schatz. Именно с такими стентами удавалось получать наилучшие результаты. К концу 1990-х стало понятно, что основная проблема вмешательств – рестеноз. В 2001 г. каждый четвертый пациент из примерно 1 250 000 больных, перенесших ЧКВ в США, попал на вмешательство из-за рестеноза в уже имеющемся сосуде со стентом. 20–25% рестенозов – это та плата за удобство вмешательств, при которых не требовалось проведения общей анестезии, разреза грудной клетки, и больные соглашались и будут впредь стремиться на эту процедуру.

**[?]** – *Что было сделано для снижения частоты рестенозов?*

– Был долгий поиск решения этой проблемы. Нельзя сказать, что он начался только в конце 1990-х, но все решения и покрытия, которые были испробованы (гепарины и т. д.), не превосходили в этом плане обычный металлический стент (bare metal stent), или, как его еще называют, стандартный металлический стент. Первым эффективным средством снижения частоты рестеноза оказался сиролимус (рапамицин). Очень слабый по своим данным иммуносупрессор, который не нашел своего применения ни в трансплантологии, ни где-то еще, кроме как в интервенционных вмешательствах. Он оказался удобен и в плане нанесения его на стент. Но просто напылить вещество на стент оказалось неприемлемым: при напылении не удавалось достичь равномерности выделения лекарственного вещества. Именно поэтому от термина «стент с лекарственным покрытием» зарубежные специалисты давно отказались, как только стало понятно, что покрытие ничего не обеспечивает. То есть coated stents – это неправильное название того, что мы понимаем под стентами, выделяющими/элюирующими антипролиферативное лекарство (drug eluting stents). Имеет значение именно элюция – замедленное выделение лекарственного вещества. Так удастся обеспечить

в месте дилатации, в месте растресканной, раздавленной атеросклеротической бляшки блокирование цикла клеточного деления. Но мы не можем избирательно действовать только на гладкомышечные клетки, это подавление деления клеток охватывает все клетки, в т. ч. – и эндотелиоциты. И поэтому стент, образно говоря, остается голым, причем на очень долгий срок.

**[?]** – *Какой срок выделения лекарства оказался наиболее приемлемым?*

– Первоначально испытывались сроки выделения 14–28 дней. Оказалось, что срок выделения около месяца – оптимален для тех препаратов, которые были на тот момент, например, сиролимус (его назвали рапамицин из-за того, что первоначально его добыли на острове Рапа-Нуи). За ним последовали другие «лимусы» и цитостатик, который используется также в онкологии, – паклитаксел. Стент, выделяющий сиролимус, – это Cypher, а эффективный стент, выделяющий паклитаксел, – Taxus. Но с 2012 г. стент Cypher снят с промоции во всем мире именно потому, что новые стенты с другими «лимусами» в первую очередь обошли его в своих результатах.

**[?]** – *Позволило ли использование таких стентов полностью решить проблему рестеноза?*

– Частота рестенозов драматически уменьшилась. Сначала у исследователей было впечатление, что рестеноз исчез совсем, но потом оказалось, что рестеноз все-таки есть, но его частота была уже не 20–25%, а 7–9% у самых сложных больных с сахарным диабетом и другими сопутствующими заболеваниями. К тому же рестеноз сегодня оценивают не до полугода, как ранее для обычных металлических стентов, а до 9–12 мес. В настоящее время правильно говорить о рестенозе в течение года после вмешательства, в первую очередь оценивая

его при имплантации стентов, выделяющих лекарства. Для обычных стентов первоначально срок рестеноза ограничивали полугодом. Соответственно, стенты, выделяющие антипролиферативные лекарства, остаются долго неэндотелизированными, голыми. И как только прекращается двойная антитромботическая терапия или хотя бы убирается один из ее компонентов, будь то ацетилсалициловая кислота, или клопидогрел, или тикагрелор, то в течение срока до 1 года после вмешательства это зачастую приводит к тромбозу стента с развитием инфаркта миокарда, вплоть до летального исхода. Двойная антитромботическая терапия в данном случае – стандартная. И все рекомендации последнего десятилетия говорят о том, что оптимальная терапия должна продолжаться год. Независимо от того, какой имплантирован стент – стандартный или выделяющий лекарство, двойная антитромботическая терапия проводится в любой ситуации, равно как и в ситуации обострения ИБС, т.е. после любого ОКС (инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии) – в течение года.

**[ ? ] – Каким был следующий шаг в развитии интервенционных вмешательств?**

– Появились новые препараты, новые генерации лимусов: эверолимус, такролимус, зотаролимус. Несколько компаний сегодня выпускают такие стенты. В чем преимущество стентов с такими веществами? Они уменьшают частоту тромбоза стента и также уменьшают количество рестенозов.

Например, стенты второго поколения семейства Promus состоят из платино-хромовой платформы, биосовместимого полимерного покрытия и лекарственного вещества эверолимус. При разработке этих стентов использовались технологии, призванные снизить риск развития ранних (тромбоз) и поздних (рестеноз) осложнений. Они позволяют сохранить просвет сосуда свободным, уменьшая частоту развития рестеноза и последующих реваскуля-

ризацій (Beijk M. A. et al., 2007; Biondi-Zoccai G. et al., 2008; Raber L. et al., 2011). То есть у них и безопасность, и эффективность выше. Что показали исследования последних лет: что, в частности, стенты с эверолимусом (семейства Promus, Xience) позволили достигать сходных частот осложнений при 3-месячной двойной антитромботической терапии по сравнению с терапией в течение 12 мес. Это не единственное исследование, подобные исследования проводились и ранее, и они продолжают в настоящее время. В частности, исследование DAPT, результатов которого мы ожидаем в 2014 г. Но мое мнение, как и мнение других кардиологов в России и в мире, что в данной ситуации следует проявлять известную осторожность. Мы очень долго подходили к выработке положений по вопросу длительности проведения антитромботической терапии. Даже несмотря на новые эффекты, новые горизонты, которые открывают эти новые стенты второго поколения, а они действительно хороши и перспективны. Их следует использовать сегодня в первую очередь. Но сокращать ли при этом срок антитромботической терапии – это вопрос дискуссии, наверное, даже не одного месяца, а еще многих лет. Потому что нельзя сказать, как поведут себя стенты в реальной клинической практике. Есть рандомизированные исследования, куда строго отбираются больные по каким-то определенным признакам. Они, как правило, составляют только отдельную (меньшую) часть из всей популяции пациентов, нуждающихся во вмешательствах. И регистр, который так и назывался – STENT, показал, что до 60% больных не подпадают под критерии, которые вырабатываются исследованиями, первоначально оценивающими стенты. Следовательно, только каждому 3-му больному можно говорить о сокращенном курсе антитромботической терапии, а больше половины больных не попадает в эти строгие рамки, и для них риск будет выше. И никто не знает на самом деле, когда наступает эндотелизация этих современных стентов. Даже проводимые по-

вторные внутрисосудистые ультразвуковые исследования не могут дать 100%-ного прогноза эндотелизации стента для конкретного пациента. То есть нам требуются еще годы наблюдений после того, как эти стенты вошли в практику, для того чтобы с уверенностью сказать, что 3-месячный курс или 6-месячный курс будет так же эффективен, как годичный. Это – та разумная сдержанность (не хочу говорить – пессимизм), которая обусловлена горьким опытом предыдущих лет.

Взять к примеру тот же стент Cypher. Он вышел на европейский рынок в 2001 г. и на американский рынок в 2003-м, после завершения исследования SIRIUS. И только в 2006 г. швейцарские ученые представили первые данные об их безопасности. До этого времени компании-производителю удавалось замалчивать о проблемах, которые реально отмечались у сотен пациентов, с отдаленными осложнениями. Все это выглядело как отдельные всплески, отдельные случаи, которые не укладывались в систему.

Следующий, 2007 г. был для стентов с лекарствами тоже драматичен, потому что Philippe Gabriel Steg сказал, что в регистре GRACE стенты, выделяющие лекарства, установленные у пациентов с ОКС, небезопасны, они вызывают больше осложнений, также в отдаленном периоде, по сравнению с обычными стентами. И это также потребовало пересмотра подходов к лечению больных. Метаанализ на тот момент опубликованных 8 исследований показал, что такого избыточного риска нет, но понадобились последующие исследования, которые показали, что сделанные выводы из регистра GRACE прямо не опровергнуты, но ничем дальше не подтверждены.

Именно поэтому следует проявлять осторожность. Эти стенты могут рассматриваться как наилучшая стратегия при ОКС, и сегодня они предпочтительны, но необходимо строго оговориться, что курс антитромботической терапии должен продолжаться не менее 1 года. Поэтому если мы говорим о стентах с эве-

ролимусом (PROMUS Element), то при любой имплантации у пациента с ОКС мы говорим о двойной антитромботической терапии на 1 год. Если это стабильный больной, мы можем дискутировать, но и здесь важно понимать, насколько высок риск осложнений или потребности в каких-то внесердечных вмешательствах, когда нам эта терапия может повредить. То есть несердечные хирургические вмешательства, когда нужно убирать клопидогрел, или еще какие-то ситуации (онкологические заболевания, вызывающие кровотечения при распаде опухоли, о которых не было известно на момент стентирования). Обязательно нужно опрашивать больного, сможет ли он принимать эту терапию не менее 1 года. И если ожидаемая продолжительность жизни у больного по несердечным основаниям невелика, то нужно рассматривать более простую (не хочу говорить – дешевую) альтернативу самым лучшим стентам. Может быть, обычный стент или даже баллонная ангиопластика окажутся столь же эффективными в продлении жизни больного при ее сопоставимом качестве, чем стент, из-за которого будут сложности, если потребуются внезапно отменить антитромботические агенты из-за внезапного кровотечения, которое ожидаемо при определенных состояниях.

**[?] – Каковы сегодня показания к ЧКВ и АКШ?**

– Показания к вмешательствам и к ЧКВ, и к АКШ в мире формулируются с конца 1980-х гг. Тогда же появились и классификации типов стенозов и степени успеха вмешательства в них непосредственно, и потом прогнозов каких-то отдаленных событий. К настоящему времени есть рекомендации по реваскуляризации миокарда в Европе и в США и есть критерии реваскуляризации: когда следует выбирать шунтирование, когда следует предпочитать чрескожные вмешательства, как правило, со стентированием. Их можно найти на страницах

журналов и в интернете, к сожалению, не всегда в переводе достойного качества.

Например, если у пациента есть поражение в 3 коронарных артериях – мы говорим о передней нисходящей, огибающей и правой. Передняя и огибающая как две ветви левой являются условно так же значимыми, как и правая, хотя самая значимая из них – передняя нисходящая. И если стеноз развивается в проксимальном сегменте передней, то такого пациента при наличии других стенозов нужно рассматривать как кандидата на шунтирование. Это исторически сложившиеся тенденции, которые сегодня сложно оспаривать: они показывали, что операция шунтирования именно из-за стеноза проксимального сегмента передней нисходящей артерии давала выигрыш в выживаемости больных. И стентирование пока не превзошло шунтирование в отношении лечения таких пациентов. Важно понимать, что мы говорим о морфологическом подходе к болезни. Если поражены все три сосуда, то предпочтительно шунтирование. Исключение сегодня составляют больные, у которых развился острый коронарный синдром, даже если есть поражение, например основного ствола или всех 3 сосудов. Здесь морфология отходит на второй план, но нужно учитывать: если пациент не в шоке, то мы можем ограничиться стентированием симптом-связанного стеноза, т.е. инфаркт-связанной артерии, пусть даже – стеноза ствола. И такие работы в мире и в России сегодня есть, и это хороший, правильный тренд выполнения вмешательств. Но массово стентировать все стволы и трехсосудистые поражения у больных без клиники ОКС не стоит.

В отношении трехсосудистых (комплексных) пациентов сегодня используют шкалы поражений, в первую очередь – шкалу SYNTAX, которая позволяет ранжировать больных по низкому риску, это до 22 баллов по шкале SYNTAX, промежуточному и высокому. Все поражения, что выше 22 баллов – от 23 и более, должны рассматриваться как показания для

шунтирования. Такие пациенты должны идти на открытую операцию.

В отношении неморфологических показаний. Стентирование у больных с ОКС реально продлевает жизнь, такие вмешательства при инфаркте миокарда или нестабильной стенокардии спасают пациентов. Если мы говорим о вмешательствах при стабильных состояниях, то здесь два вопроса: улучшение качества жизни и изменение прогноза, который далеко не всегда мы можем гарантировать. Как правило, мы влияем только на качество жизни, т.е. пациент становится или бессимптомным, у него уходит стенокардия, или класс стенокардии значительно снижается.

**[?] – Можно ли как-то влиять на прогноз и ожидаемую продолжительность жизни?**

– Продолжительность жизни можно изменить (увеличить), если мы будем стентировать стволые поражения, исправлять то, что заведомо сократит жизнь больного. В отношении показаний к шунтированию и их объема на сегодняшний день, то в разных странах количество открытых операций сокращается по-разному: в Европе на 1 пациента с шунтированием в среднем приходится 4 пациента со стентированием, и это постоянно растущий тренд, начиная с 1994 г, когда количество операций стентирования и шунтирования в Европе сравнялось. В США это соотношение где-то 1:6, и такой выбор в пользу чрескожных вмешательств произошел годом раньше, в 1993 г. За тот год примерно 300 тыс. пациентов были шунтированы, и стольким же пациентам выполнили еще даже не стентирование, а только баллонную ангиопластику. В России в последние годы количество чрескожных вмешательств также стало больше количества операций коронарного шунтирования, хотя о таких соотношениях между этими вмешательствами, как в Европе и США, речи не идет.

**[?]** – *Если подвести некий итог, то какие аргументы в настоящее время можно привести в пользу стентирования?*

– В пользу стентирования сегодня – малая травматичность, отсутствие наркоза и удобство: возможность выполнения таких вмешательств повторно и многократно, даже в случае рестеноза. Минус в том, что некомплаентные пациенты дискредитируют и себя,

и метод, когда они прекращают прием необходимых препаратов. Далеко не все кардиологи помнят о том, что нужна двойная антитромботическая терапия, нужны статины, после любого ОКС нужны те классы препаратов, которые реально позволят удержать результаты вмешательства. Само по себе вмешательство окажется в итоге малоэффективным, если будет происходить постинфарктное ремоделирование миокарда в отсутствие необходимой терапии.