

Тромбоз стента и аневризма коронарной артерии после имплантации стента, покрытого сиролимусом (Cypher), и двух стандартных металлических стентов (Vx Sonic) у одного пациента (клиническое наблюдение)

К.В. Никитин*, С.В. Роган, О.Е. Сухоруков, В.В. Мазурова, Д.Г. Иоселиани
ГБУЗ «Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии»
Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия

Использование стентов с лекарственным покрытием для лечения стенозирующих поражений коронарных артерий показало их преимущество перед стандартными металлическими стентами (СМС) как в снижении частоты рестенозов до 3%, так и в уменьшении главных неблагоприятных кардиологических осложнений (МАСЕ) в ближайшие и среднеотдаленные сроки после ЭВП. Однако изучение более отдаленных результатов применения стентов, выделяющих лекарство (СВЛ), выявило проблему позднего тромбоза стентов (0,6% в год), сопряженную с тяжелыми осложнениями и летальными исходами. Проведенные исследования позволили сделать предварительные выводы.

1. Тромбоз стента возникает после имплантации как СМС, так и стентов с лекарственным покрытием.

2. Различий по общей частоте возникновения тромбоза стента между покрытыми и голометаллическими стентами в среднеотдаленные сроки практически нет, но есть данные о более частом позднем возникновении ТС после имплантации лекарственных стентов по сравнению с СМС.

3. Одной из причин позднего тромбоза СВЛ в отличие от СМС, помимо преждевременного прекращения двойной антиагрегантной терапии (аспирин + клопидогрель),

может быть образование локальных аневризм коронарных артерий (1–3, 9–12).

Имплантация СВЛ в отличие от СМС вызывает каскад растянутых во времени этапов заживления, который представляет собой 5 отдельных процессов: 1) тромботическая стадия (осаждение тромбоцитов – может длиться до 14 дней, и отложение фибрина – может длиться до 30 дней); 2) стадия воспаления (начинается сразу после имплантации стента и длится не менее 3 мес); 3) стадия тканевой грануляции (пролиферация гладкомышечных клеток вместе с хронической клеточной инфильтрацией); 4) развитие экстрацеллюлярного матрикса, компоненты которого (протеогликаны и коллагеновые субтипы) являются основой формирующейся рестенотической структуры, может длиться больше года; 5) стадия ремоделирования сосудистой стенки (может длиться более 18 мес) (4–6).

Повреждение стенки артерии стентом с лекарственным покрытием является причиной замедленного заживления, что может быть связано с аллергической реакцией гиперчувствительности замедленного типа (5–7). СВЛ успешно подавляют пролиферацию гладкомышечных клеток, что снижает вероятность рестеноза, однако при этом способствуют удлинению стадии отложения фибрина, что увеличивает вероятность тромбоза. Одновременно удлиняется воспалительный ответ (более 90 дней) и замедляется эндотелизация. J.R. Nebecker и соавт. (7), а также R. Virmani и соавт. (8) считают, что гиперчувствительность, связанная со стентами, скорее всего, возникает как реакция на синтетический полимер, включенный в их состав, который не растворяется и является

* Адрес для переписки:

Никитин Константин Викторович
ГБУЗ «НПЦ интервенционной кардиоангиологии» ДЗ г. Москвы
Россия, 101000 Москва, Сверчков пер., 5
Тел. (+7 495) 624-96-36
E-mail: kastet@yandex.ru

Статья получена 17 октября 2012 г.

Принята в печать 19 декабря 2012 г.

источником постоянного асептического воспаления, что косвенно подтверждают данные ВСУЗИ: скопление эозинофилов, гигантских клеток и лейкоцитов в месте имплантации СВЛ. Это в свою очередь вызывает глубокое деструктивное воздействие покрытых стентов на сосудистую стенку с ее истончением и возможным образованием в отдаленном периоде локальных сосудистых аневризм, что также является существенным фактором риска ТС и развития кардиологических осложнений (9–11).

Таким образом, неопределенность и отсутствие общего взгляда на проблему позднего ТС и коронарных аневризм при использовании СВЛ объясняются в первую очередь поздними сроками формирования аневризм и низкой частотой развития этих осложнений. Сравнительная оценка металлических стентов и стентов с лекарственным покрытием выполнялась на отдельных группах больных. Мы обладаем клиническим примером, когда оба варианта стентов были имплантированы одному больному, что гарантировало одинаковую аутоиммунологическую реакцию на имплантацию стентов. В аспекте решения данной проблемы нам представляется интересным обсудить отдаленные ангиографические результаты у пациента с имплантированными СВЛ (Cypher) и СМС (Bx Sonic) на фоне длительной поддерживающей двойной дезагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота и клопидогрель).

Клинический пример

Пациент Б., 54 года, был госпитализирован БСМП в ОРИТ НПЦ ИК 31.03.05 в связи с развитием ангинозного статуса и выявленными на ЭКГ острыми очаговыми изменениями миокарда. Диагноз при поступлении: ИБС. Острый Q-необразующий заднедиафрагмальный инфаркт миокарда (ИМ) (более 6 ч от начала ангинозного приступа).

Из анамнеза известно, что повышения АД не отмечалось. Физические нагрузки пациент переносил хорошо, боли в грудной клетке не беспокоили. Курит, злоупотребление алкоголем отрицает. Наследственность отягощена по ИБС по мужской линии. Ухудшение состояния наступило внезапно в день поступления в виде возникшего на фоне психоэмоциональной нагрузки приступа давящих загрудинных болей длительностью около 1 ч, сопровождавшегося онемением обеих рук, потливостью. Боли купировались после в/в введения ненаркотических анальгетиков.

На момент поступления в стационар (спустя более 6 ч от ангинозного статуса) болей в грудной клетке не было. Состояние средней степени тяжести. Кожные покровы обычной окраски и влажности. В легких везикулярное дыхание с жестковатым оттенком проводится во всех отделах, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца умеренно приглушены, ритмичны. ЧСС 65 уд/мин. АД 145/65 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень у края реберной дуги, пальпаторно безболезненна. Отеков нет.

На ЭКГ при поступлении: ритм синусовый, правильный. PQ – 0,12 с. QRS – 0,09 с. Элевация сегмента ST в aVF отведении до 1 мм, реципрокная депрессия сегмента ST в aVL отведении до 1 мм. В анализе крови отмечено повышение МБ-фракции КФК, умеренный лейкоцитоз, миоглобин-тест положительный, тропонин-тест положительный; отмечается дислипидемия 2Б типа: общий холестерин 6,4 ммоль/л, триглицериды 2,28 ммоль/л.

Учитывая сроки ИМ и отсутствие стенокардии, коронароангиография (КАГ) по экстренным показаниям не проводилась. В последующем проводилось консервативное лечение, на фоне которого ангинозные боли не рецидивировали, гемодинамические показатели оставались стабильными. При ЭхоКГ выявлена умеренная гипокинезия задней стенки ЛЖ в базальной трети, общая сократимость удовлетворительная, ФВ левого желудочка 58%, митральная регургитация I степени. На 10-е сутки заболевания проведен нагрузочный тест, который сопровождался дискомфортом в грудной клетке и изменениями на ЭКГ – депрессия сегмента ST в V5–6 отведениях на 1 мм, толерантность к нагрузке высокая.

На 11-е сутки ОИМ проведена диагностическая КАГ и вентрикулография (ВГ) для определения состояния венечного русла и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. Выявлено: умеренный гипокинез нижнебазального сегмента, фракция выброса ЛЖ – 55%. Тип коронарного кровообращения сбалансированный. ПМЖВ и ОВ ЛКА не изменены. ПКА окклюзирована в проксимальном сегменте, ее дистальное русло хорошо заполняется через межсистемные коллатерали (рис. 1).

Учитывая данные обследования (ВГ и КАГ, результаты нагрузочного теста и клиническое течение заболевания), пациенту было рекомендовано продолжение консервативного лечения с приемом дезагрегантов (аспирин), небольшой дозы ингибиторов АПФ, нитратов и β-блокаторов, статинов, соблюдение диеты, контроль липидного спектра, отказ от курения.

В мае 2005 г. в связи с неэффективностью антиангинальной терапии и возобновлением при-

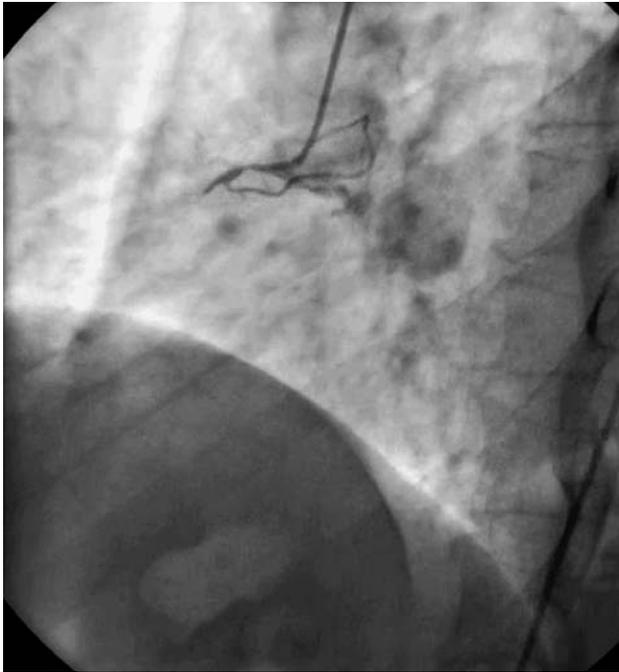


Рис. 1. Хроническая окклюзия ПКА в проксимальном сегменте.

ступов стенокардии, в ИКК им. Мясникова РКНПК пациенту выполнены эндоваскулярные процедуры: механическая реканализация, ТЛАП и стентирование проксимального сегмента ПКА стентом с лекарственным покрытием (Cypher 2,75 × 33). После выписки пациенту рекомендован длительный прием аспирина, клопидогреля, β-адреноблокаторов, статинов. На фоне проводимой терапии состояние пациента оставалось стабильным: боли стенокардитического характера не беспокоили, хорошо переносил физические нагрузки, при контроле липидного спектра общий холестерин – 5,0 ммоль/л, триглицериды – 1,64 ммоль/л, ЛПНП – 2,8 ммоль/л, СРБ – 0.



Рис. 2. Стенотическое поражение ср/ЗОВ ЛКА.

19.11.06 г. вновь госпитализирован в НПЦ ИК с повторным ИМ (в зоне рубца). При проведении экстренной КАГ и ВГ выявлены: гипокинез диафрагмального и нижнебазального сегментов со снижением общей сократимости (ФВ ЛЖ 49%); прогрессирование атеросклероза в виде появления резкого (более 70%) стеноза в среднем сегменте ОВ ЛКА (рис. 2), *in-stent* стеноза на проксимальном конце стента ПКА и аневризматического локального расширения этой артерии на дистальном конце стента (рис. 3).

Проведены процедура прямого стентирования ср/З ОВ (Vx Sonic 3 × 13), а также ТЛАП и стентирование ПКА (Vx Sonic 3,5 × 8 в проксимальный участок нативной артерии перед ранее установленным СВЛ) с хорошим непосредственным ангиографическим результатом (рис. 4, 5).

После выписки в течение последующих полутора лет на фоне терапии статинами, антиагрегантной терапии (аспирин), антагонистами кальция у пациента сохранялись редкие приступы стенокардии при умеренных нагрузках. Прием комбинации аспирин + клопидогрель пациент прекратил самостоятельно спустя 6 мес с момента предыдущей выписки.

18.07.07 г. пациент вновь поступил в НПЦ ИК с клинической картиной нестабильной стенокардии. После стабилизации состояния переведен в кардиологическое отделение. В анализе крови данных о повреждении миокарда не получено, показатели общего холестерина и триглицеридов не превышают допустимых значений. При проведении нагрузочного теста выявляется ишемия миокарда (депрессия сегмента ST до 2 мм в V5–V6 отведениях), нагрузка сопровождалась ангинозными болями. 24.07.07 выполнена контрольная ВГ и КАГ и выявлены: умеренный гипо-



Рис. 3. *In-stent* стеноз на проксимальном конце стента ПКА.

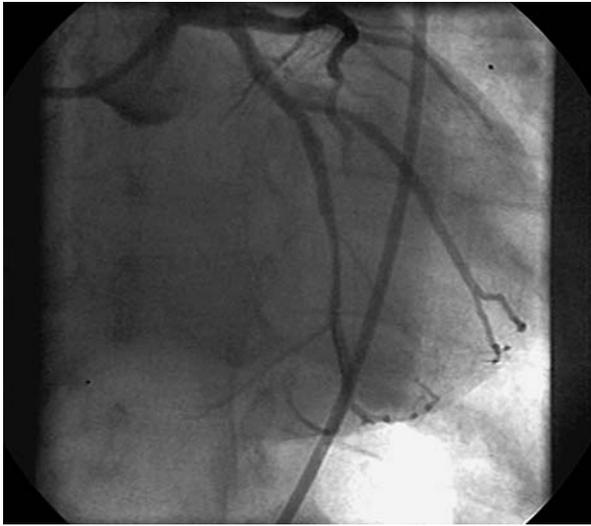


Рис. 4. Непосредственный результат стентирования ср/3 ОВ ЛКА.



Рис. 5. Непосредственный результат эндопротезирования СМС пр/3 ПКА, локальное аневризматическое расширение на дистальном конце стента.

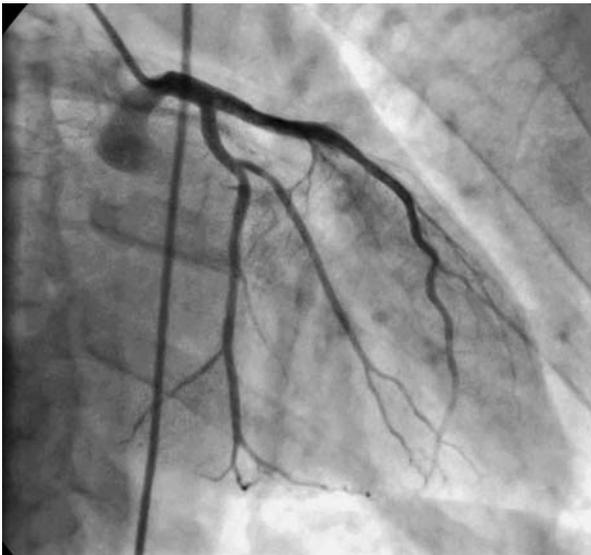


Рис. 6. Хороший отдаленный (8 мес) результат стентирования ОВ ЛКА.

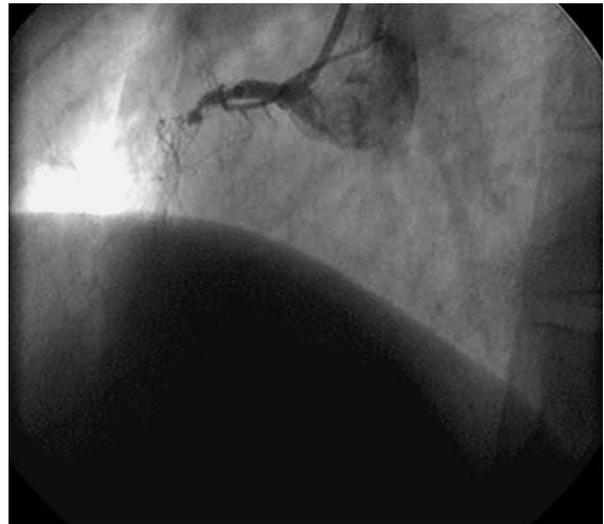


Рис. 7. Окклюзия стента в проксимальном сегменте ПКА.

кинез диафрагмального и нижнебазального сегмента, фракция выброса ЛЖ – 58%; стентированный ранее средний сегмент ОВ ЛКА – без признаков рестенозирования (рис. 6), в ПКА – в проксимальном сегменте магистральная окклюзия стента (возможно, в месте “перехлеста” дистального конца СМС и проксимального конца СВЛ) (рис. 7). Проведены механическая реканализация и ТЛАП ПКА на нескольких уровнях с хорошим ангиографическим эффектом (рис. 8).

В последующем пациент постоянно принимал статины, ИАПФ и β -блокаторы, дезагреганты (аспирин + клопидогрель). Состояние удовлетворительное, без приступов стенокардии, физические нагрузки переносил хорошо.

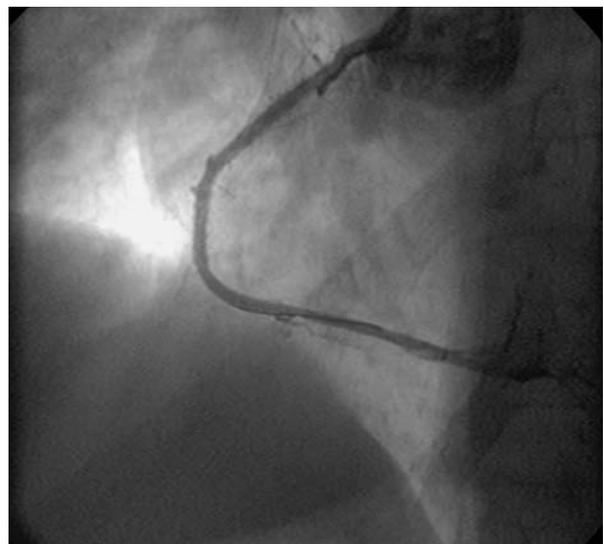


Рис. 8. Непосредственный результат механической реканализации и ангиопластики ПКА.



Рис. 9. *In-stent* стенозирование в проксимальном и среднем сегментах ПКА. Локальное аневризматическое расширение на дистальном конце СВЛ.



Рис. 10. Хороший результат ангиопластики рестеноза в стентах ПКА. Сохраняется локальное аневризматическое расширение в области дистального конца СВЛ.

Повторно в плановом порядке госпитализирован в НПЦ ИК 24.07.2009 г. в связи с появлением приступов стенокардии при незначительных физических нагрузках. При обследовании сократимость миокарда удовлетворительная, умеренный гипокинез базальной трети задней стенки, фракция выброса – 62%. Проба с физической нагрузкой положительная: депрессия сегмента ST в II, III, aVF, V4–V6 отведениях на 1 мм, ангинозные боли. В анализе крови: СРБ – 0, гиперхолестеринемия 6,6 ммоль/л. Контрольная КАГ: сохраняется хороший отдаленный результат стентирования ср/ЗОВ, выявлены *in-stent* стеноз в теле и на дистальном конце “покрытого” стента в ПКА, отмечается увеличение размеров аневризматического расширения на дистальном конце СВЛ (рис. 9). Выполнена ТЛАП *in-stent* стеноза с хорошим ангиографическим эффектом (рис. 10).

Выписан в стабильном удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжения приема статинов (с увеличением дозы препарата до адекватной) и двойной дезагрегантной терапии.

Обсуждение

Приведенный выше клинический пример наглядно демонстрирует неудовлетворительный отдаленный ангиографический результат и необходимость повторных реваскуляризации после имплантации СВЛ у отдельных пациентов, в то время как у этих же пациентов отмечается хороший отдаленный результат при использовании СМС. По мнению ряда авторов, формирование локаль-

ной сосудистой аневризмы в месте имплантации СВЛ представляется как следствие хронического воспалительного процесса, повлекшего за собой истончение стенки артерии. В сравнении с установленным СМС, вероятно, именно полимерное покрытие СВЛ спустя длительный период времени оставалось тем “раздражающим фактором”, который вызвал хроническое асептическое воспаление (9–11). S. Luthra и J. Tatoullis (9) показали, что хронический воспалительный процесс в месте имплантации может вызвать истончение, эрозию и привести к развитию аневризматического расширения сосудистой стенки на фоне длительной двойной антиагрегантной терапии. K. Övünç и соавт. (11) также описали случай формирования аневризм коронарных артерий спустя 1 год после имплантации сиролимус-покрытых стентов.

В объеме решения данной проблемы в последнее время усилия по снижению риска ТС сконцентрировались на разработке полимеров с более высокой биосовместимостью или способностью к биодеградации для высвобождения препарата, а также продолжаются клинические испытания новых платформ стентов из полимеров со сниженной площадью поверхности (резервуаров). Другие стратегические направления нацелены на улучшение приживления за счет введения в состав покрытия полимера антитромботических средств, полного отказа от

применения металлических сплавов и перехода к биodeградируемым стентовым платформам (scaffold).

Таким образом, на сегодняшний день остаются нерешенные вопросы повышения безопасности СВЛ. Одним из способов по предупреждению аневризм коронарных артерий, связанных с имплантацией СВЛ, а также позднего тромбоза СВЛ могут быть строгий отбор пациентов для имплантации “покрытых” стентов, а также раннее выявление пациентов с гиперчувствительностью на полимер СВЛ, для определения показаний к назначению именно таким пациентам длительной двойной дезагрегантной терапии (аспирин и клопидогрель).

Список литературы

1. Park D.-W., Park S.-W., Park K.-H. et al. Frequency of and Risk Factors for Stent Thrombosis After Drug-Eluting Stent Implantation During Long-Term Follow-Up. *Am. J. Cardiol.*, 2006, 98, 352–356.
2. Iakovou I., Schmidt T., Bonizzi E. et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*, 2005, 293, 2126–2130.
3. Jeremias A., Sylvia B., Bridges J. et al. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation*, 2004, 109, 1930–1932.
3. Farb A., Sangiorgi G., Carter A.J. et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation*, 1999, 99, 44–52.
4. Schwartz R.S., Huber K.C., Murphy J.G. et al. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury results in a porcine model. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1992, 19, 267–274.
5. Virmani R., Kolodgie F.D., Farb A. Drug-eluting stents: are they really safe? *Am. Heart Hosp. J.*, 2004, 2, 85–88
6. Nebecker J.R., Virmani R., Bennet C.L. et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting stents: A review of the available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 47, 175–181.
7. 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.
8. Luthra S., Tatoulis J. Drug-eluting stent-induced Left Anterior Descending Coronary Aneurysm: Repair by Pericardial Patch – Where Are We Headed? *Ann. Thorac. Surg.*, 2007, 83, 1530–1532.
9. Takano M., Inami S., Jang I.-K. Evaluation by Optical Coherence Tomography of Neointimal Coverage of Sirolimus-Eluting Stent. Three Months After Implantation. *Am. J. Cardiol.*, 2007, 99, 1033–1038.
10. Artang R., Dieter R.S. Analysis of 36 Reported Cases of Late Thrombosis in Drug-Eluting Stents Placed in Coronary Arteries. *Am. J. Cardiol.*, 2007, 99, 1039–1043.
11. Övünç K., Yorgun H., Özer N. Multiple coronary artery aneurysm formation one year and four years after sirolimus-eluting coronary stent implantation. *Cardiovasc. Revascular. Med.*, 2009, 10, 4, 252–254.
12. Abergel E., Roguin A. Coronary Aneurysm Occuring Late after Drug-eluting Stent Implantation. *ISRN Cardiol.*, 2011, doi: 367512.
13. Alfonso F., Perez-Vizcayno M. J., Ruiz M. et al. Coronary Aneurysms after Drug-eluting Stent Implantation: clinical, angiographic and intravascular ultrasound findings. *JACC*, 2009, 53, 22, 2053–2060.