

Отдаленные результаты перкутанных коронарных вмешательств у больных с хронической ишемической болезнью сердца

Ю.Н. Соколов, М.Ю. Соколов, А.В. Цыж, Н.Ю. Чубко, Хоррам Сохраб

Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, г. Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: перкутанные коронарные вмешательства, перкутанная транслюминальная коронарная ангиопластика, коронарное стентирование, элутинг-стенты

Начало эндоваскулярного лечения атеросклероза артерий было положено в работах С. Dotter и М. Judkins, которые в 1964 г. сообщили об опыте лечения больных с атеросклерозом сосудов нижних конечностей с использованием метода внутрисосудистой дилатации с помощью системы коаксиальных катетеров [3]. Для восстановления просвета артерии через пункционное отверстие в проходимой части сосуда, по установленному проводнику, поочередно вводились «бужи-катетеры» с последовательно увеличивающимся диаметром. Однако, вследствие того, что коаксиальные катетеры применяли только при лечении периферических сосудов, этот метод широкого распространения не получил. Настоящее признание метод эндоваскулярной дилатации получил после того, как А. Gruentzig разработал и применил на практике двухпросветный баллонный катетер, который с помощью проводниковых катетеров и управляемых металлических проводников мог проникать к отдаленным от места пункции пораженным участкам сосудистого русла, в частности к атеросклеротическим бляшкам в коронарных артериях (КА). Эндоваскулярную баллонную дилатацию КА у человека через пункционное отверстие в бедренной артерии впервые выполнил А. Gruentzig 16 сентября 1977 г. [8]. Этот метод автор назвал «Per-cutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, PTCA» (Перкутанная транслюминальная коронарная ангиопластика – ПТКА).

Следующий этап в развитии интервенционной кардиологии был связан с внедрением в клиническую практику стентов, то есть металлических эндопротезов, которые устанавливали в просвет КА, в основном, при помощи баллона-катетера для ангиопластики. Первые клинические случаи стентирования описаны U. Sigward в 1987 г. [18]. Этот пери-

од можно считать началом новой эры в интервенционной кардиологии.

Таким образом, вместе с медикаментозной терапией и хирургическим лечением ишемической болезни сердца (ИБС) в последнее десятилетие интервенционная кардиология активно внедряет в практику высокотехнологические способы восстановления коронарного кровотока. Одним из наиболее эффективных способов коронарной реваскуляризации является стентирование пораженных сегментов КА. Коронарное стентирование имеет ряд преимуществ перед другими видами реваскуляризации. Прежде всего, это малотравматичный способ восстановления коронарного кровотока, сопряженный с низким уровнем острых осложнений, которые составляют менее 1 % [5]. Использование стентирования при лечении больных пожилого возраста не увеличивает риск возникновения церебральных и других острых осложнений вмешательства. Методика коронарного эндопротезирования позволяет эффективно восстанавливать кровоток у больных в первые часы острого инфаркта миокарда (ОИМ), когда другие методы лечения более опасны или малоэффективны.

Однако существует и ряд ограничений, которые не позволяют использовать эту методику у всех категорий больных с ИБС. Несмотря на отсутствие различий по основным показателям (смертность, ОИМ) у больных после многососудистого стентирования и аортокоронарного шунтирования (АКШ) [1, 17, 19], высокая эффективность стентирования достигается за счет повторных вмешательств. Причина повторных вмешательств – это повторные сужения в месте ранее установленных стентов (рестенозы), которые развиваются у 16–20 % пациентов со стабильной стенокардией (исследования BENISTENT-I, BENISTENT II и

др.) [5], которым выполнили коронарное стентирование.

Рестеноз – это совокупность патофизиологических процессов, которые определяются реакцией сосудистой ткани на повреждение. Большая часть процессов, связанных с процессом рестенозирования, – это естественная реакция заживления артерии после повреждения [9, 13]. Возможно, именно естественность процесса рестенозирования и обуславливает сложность его профилактики. В настоящее время представление о механизме развития рестеноза следующее: индуцируемая вмешательством травма сосуда приводит к агрегации тромбоцитов, образованию микроскопического пристеночного тромба, воспалению, активации макрофагов и гладкомышечных клеток. Эти события инициируют продукцию и высвобождение факторов роста и цитокинов, что приводит к активному делению и миграции гладкомышечных клеток из меди и интимы, где они трансформируются, продуцируют экстрацеллюлярный матрикс и пролиферируют [9]. Механизмами, ответственными за возникновение рестеноза, являются: эластическая тяга, миграция вновь образованных гладкомышечных клеток в интиму, гиперплазия интимы, отрицательное сосудистое ремоделирование [9, 13].

Стентирование способно уменьшить влияние некоторых механизмов рестеноза, важную роль в этом процессе играет методика оптимальной имплантации стента под контролем внутрисосудистого ультразвукового датчика (IVUS). Это устройство позволило во многих случаях избежать неадекватного позиционирования эндопротеза (малопозиция, асимметричная имплантация и т. д.), что снижает уровень рестенозов в стенке почти на 50 % (исследование RESIST, AVID).

Очередная попытка повлиять на процесс рестенозирования была связана с использованием брахиотерапии – внутрисосудистого облучения пораженного сегмента КА во время имплантации стента короткоживущими радиоизотопами. Этот способ эффективно препятствует повторному стенозированию артерии после стентирования нативных поражений более чем на 50 % (PREVENT, INHIBIT и др.). Кроме того, методика эффективна при лечении уже обнаруженных рестенозов в стенках (Beta-WIRST и др.).

Однако в последние два года наиболее эффективным способом предотвращения рестенозов после стентирования признаны стенты с медикаментозным покрытием (элютинг-стенты). Поверхность эндопротезов имеет особое покрытие, кото-

рое после имплантации в сосудистое русло способно дозированно выделять в окружающие ткани (прежде всего в стенку пораженной КА) препараты цитостатического действия, снижая, тем самым, уровень митоза и миграции мышечных клеток, значительно уменьшая гиперплазию интимы на поверхности стента. Эффективность этого способа предотвращения рестенозов наиболее высока и патогенетически оправдана. Частота развития рестенозов после использования различных элютинг-стентов в группе пациентов с высоким риском рестенозов составляет 0–5 % (RAVEL, TAXUS, ELUTES, SIRIUS).

Это направление получило дальнейшее развитие в нескольких фундаментальных исследованиях. Так, покрытый рапамицином расширяемый баллоном стент BX Velocity испытывали в исследовании RAVEL (RAndomised (double blind) study with the Sirolimus coated BX VELOCITY balloon expandable stent (CYPHER) in the treatment of patients with De Novo native coronary artery Lesions), включавшем 238 пациентов. Это первое крупное исследование, в котором использовали систему двойного слепого сравнения для инвазивных методов лечения ИБС, значительно повысив тем самым достоверность результатов. В исследовании RAVEL сравнили эффективность элютинирующих и стандартных (непокрытых сиролимузом, далее «непокрытые») стентов при применении у пациентов с поражением одного сосуда в течение 12 мес. Результаты исследования были впервые изложены на XXIII Европейском конгрессе кардиологов в 2001 г. [16]. В группе пациентов, у которых применяли элютинг-стенты (n=118), не было выявлено случаев рестеноза в течение года наблюдения, причем у 96,7 % больных за этот период не было зафиксировано серьезных коронарных событий, тогда как в группе больных, у которых использовали непокрытые стенты, рестеноз выявлен у 26,6 % пациентов, а коронарные события – у 28,8 % [6, 7].

Исследования с помощью внутрисосудистого ультразвука подтвердили антипролиферативный эффект элютинг-стентов через 6 мес наблюдения – неоинтимальный рост составил 2 % по сравнению с 37 % в группе контроля ($P < 0,001$). Антипролиферативный эффект элютинирующих стентов в течение года также был подтвержден результатами внутрисосудистого ультразвукового исследования [14]. Более того, не выявлено также признаков рестенозического поражения сосуда по краям стента, которое наблюдается при использовании радиоактивных эндопротезов [15].

Следующим этапом исследования эффективности и безопасности элютинг-стентов стало проведение многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования SIRIUS (A multicenter, randomised, double blind study of the SIRo-limUS – coated BX velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) [12]. В этом исследовании были расширены показания для элютинг-стентирования, что позволило максимально приблизить результаты использования элютинг-стентов к реальным условиям клинической практики. В исследование включены 1100 пациентов с первичными повреждениями КА, причем повреждения артерий были более неблагоприятными, чем в исследовании RAVEL: более длинные сужения (15–30 мм) в сосудах диаметром 2,5–3,5 мм. Продолжительность клинического наблюдения будет составлять 5 лет с обязательным ангиографическим и частичным внутрисосудистым ультразвуковым контролем.

В результате расширения показаний по использованию элютинг-стента с сиролимусом изменились и результаты лечения. Проведение многососудистого стентирования, а также использование нескольких стентов при лечении одного поражения изменили частоту развития рестенозов, которая через 8 мес наблюдения внутри ранее установленного стента составила 3,2 % (непокрытые стенты – 35,4 %) и в стентированном сегменте артерии – 8,9 % (непокрытые стенты – 36,3 %).

Материал и методы

Обследованы 624 пациента с хроническими проявлениями ИБС, которые были госпитализированы в клинику в плановом порядке. При осмотре и опросе у больных были выявлены симптомы стенокардии напряжения, которые подтвердились тестом с дозированной физической нагрузкой (ДФН). В исследование не включали пациентов с симптомами нестабильной стенокардии и ОИМ, а также с признаками острого нарушения мозгового кровообращения давностью менее месяца, прогрессирующей почечной недостаточностью, рецидивирующим желудочно-кишечным кровотечением, выраженной анемией и индивидуальной непереносимостью к иодсодержащим веществам.

Больные, включенные в исследование, были разделены на четыре группы:

А – больные с поражением КА, которым была проведена ПТКА пораженных сегментов с использованием стандартных баллонов-катетеров (n=57);

Б – больные с поражением КА, которым было проведено стентирование пораженных сегментов с использованием стандартных стентов без медикаментозного покрытия поверхности (непокрытых стентов) (n=312);

В – больные с поражением КА, которым было проведено стентирование пораженных сегментов с использованием элютинг-стентов с медикаментозным покрытием поверхности (покрытых стентов) (n=195);

Г (группа контроля) – больные с поражением КА, которым проводили коронарорентрографию (КВГ), но не проводили интервенционных (ПТКА, стентирования) либо хирургических (АКШ) вмешательств (n=60);

БВ – была образована для оценки результатов лечения методом стентирования КА и включала пациентов групп Б и В.

За 2–3 сут до вмешательства (для больных группы Г до выписки из стационара) пациентам выполняли диагностическую КВГ по стандартной методике на ангиографической установке «COROSCOPI Hi-P» («Siemens», Германия). Анализ коронарограмм проводился минимум двумя врачами с определением всех количественных (локализации, процента сужения, продолжительности стеноза) и качественных (формы стеноза, признаков разрушения и изъязвления атеросклеротической бляшки, признаков пристеночного тромбообразования) характеристик. После анализа коронарограмм и определения степени доступности и безопасности коронарных стенозов больным в плановом порядке проводили коронарное стентирование или коронарную ангиопластику.

За 3 сут до проведения вмешательства пациентам назначали антиагрегантную терапию (кроме группы Г). Больные, которым планировалось проведение коронарной ангиопластики, получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 350 мг/сут. Больным, которым планировалось проведение стентирования, назначали комбинированную антиагрегантную терапию: ацетилсалициловую кислоту в дозе 350 мг/сут и клопидогрель (плавикс, «Sanofi-Synthelabo», Франция) в дозе 75 мг/сут. В случаях, если решение о проведении стентирования принималось менее чем за 3 сут, то пациент за 6–12 ч перед вмешательством получал клопидогрель в дозе 300 мг на фоне ранее получаемого аспирина. В течение суток после проведения ангиопластики или стентирования больному продолжали антикоагулянтную терапию надропарином (фраксипарин, «Sanofi-Synthelabo», Фран-

Таблиця 1
Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	Величина показателя в группах			
	А (n=57)	Б (n=312)	В (n=195)	Г (n=60)
Возраст, лет	49,80±1,1	54,0±0,4	57,0±0,6	55,4±1,2
ИМ в анамнезе, %	36,8°	50,4	34,0°	69,0
ФИ ЛЖ, %	56,0±0,7	59,0±1,2	59,0±1,4	59,0±1,0
ФК, %	II	14,0	9,8	8,4°
	III	68,4	81,2*	81,0
	IV	17,6°	9,0*°	10,6*°

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: * – в группе А; ° – в группе Г.

ция) в дозе 5700 МЕ анти-Ха (0,6 мл, с адекватными изменениями относительно массы больного) каждые 12 ч на фоне плановой антиагрегантной терапии: ацетилсалициловая кислота в дозе 350 мг/сут и клопидогрель в дозе 75 мг/сут в течение 30 сут (в течение минимум 90 сут в случае установки элутинг-стентов).

С целью определения уровня толерантности к физической нагрузке (ТФН) пациентам проводили парные тесты с ДФН (кроме больных группы Г) на велоэргометре до и после выполнения ангиопластики или стентирования. Исходный тест с ДФН проводили по стандартной методике, с непрерывным мониторингом ЭКГ. Нагрузку начинали со ступени 25 Вт, а каждая последующая ступень превышала предыдущую на 25 Вт. В покое, на каждой ступени и на пороговой нагрузке измеряли артериальное давление и частоту сокращений сердца. Пробу прекращали при появлении признаков неадекватности ее выполнения (электрокардиографические признаки ишемии миокарда, типичный приступ стенокардии) или при достижении пациентом расчетных параметров гемодинамики в соответствии с его возрастом. Через 7–8 сут после проведения вмешательства пробу с дозированной физической нагрузкой повторяли с целью определения ТФН пациентов после восстановления магистрального кровотока и сравнения параметров теста с таковыми после вмешательства. Впоследствии ТФН определяли каждые 3–6–12 мес, а затем ежегодно после проведения перкутанного коронарного вмешательства (ПКВ) (кроме пациентов группы Г).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Statistica 5.0, методом вариационной статистики с проведением корреляционного анализа, достоверность различий между группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. При сравнении непараметрических показателей использовали χ^2 -критерий. При оп-

ределении выживаемости пациентов на протяжении периода наблюдения был использован метод Каплана–Мейера.

Результаты и их обсуждение

Для полноценного сравнения результатов наблюдения за группами пациентов после ПКВ необходимо оценить исходные параметры всех групп (как клинические, так и ангиографические).

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Пациенты достоверно не различались по возрасту, однако больные групп А и Г, В и Г различались по наличию инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе. При анализе фракции изгнания (ФИ) левого желудочка (ЛЖ) не было обнаружено достоверных различий в указанных группах. Таким образом, можно предположить, что различия пациентов по наличию ИМ в анамнезе существенно не сказались на изменении ФИ ЛЖ, а следовательно на функциональном состоянии миокарда и клинических проявлениях коронарной недостаточности. Именно поэтому в группах, где было больше больных с постинфарктным кардиосклерозом, не выявляли большего количества пациентов с высоким функциональным классом (ФК) стенокардии. Больных III–IV ФК было больше в группах с низкой частотой ИМ в анамнезе (группы А и В).

Ангиографическая характеристика пациентов представлена в табл. 2. Общее количество пораженных сегментов, которые были скорректированы в процессе лечения, составляет 1071. При этом распределение поражений по локализации в эпикардиальных артериях в группах наблюдения достоверно не отличалось. Таким образом, группы различались по количественному составу, но были сопоставимы по основным клиническим и ангиографическим характеристикам.

Во время проведения теста с ДФН было обнаружено, что после адекватного восстановления

Таблица 2

Распространенность коронарного атеросклероза в исследуемых группах

Группа пациентов	Общее количество гемодинамически значимых поражений	Кол-во стентов на больного	Распространение поражений по локализации, %			
			Ствол ЛКА	ПМЖВ ЛКА	ОВ ЛКА	ПКА
А (n=57)	77	–	0	52,0	22,1	25,9
Б (n=312)	583	1,9	3,4	44,4	19,1	33,1
В (n=195)	411	2,1	2,9	53,0	20,0	24,1
Г (n=60)	99	–	3,0	45,5	14,1	37,4

Примечание. ЛКА – левая КА; ПМЖВ – правая межжелудочковая ветвь; ОВ – огибающая ветвь; ПКА – правая КА.

Таблица 3

Результаты теста с ДФН у больных до и после проведения перкутанных вмешательств в течение 12 мес наблюдения

Период наблюдения в группах		Величина показателя (M±m)					
		Мощность, Вт	Продолжительность теста, с	Работа, кДж	ДП, усл. ед.	ДП/W, усл. ед.	Суммарная депрессия, мм
А (n=57)	1 до лечения	64,29±3,17	7,23±0,35	34,00±3,79	180,83±4,73	3,29±0,20	3,39±0,30
	2 7–8 сут	102,58±3,14	11,88±0,42	125,53±11,05	233,88±5,59	2,42±0,10	0,83±0,26
	3 90 сут	107,43±3,86	12,95±0,47	143,71±17,08	235,34±6,02	2,26±0,07	0,78±0,30
	4 180 сут	100,69±3,38	12,14±0,41	114,03±11,67	234,63±5,69	2,39±0,07	3,67±2,78
	5 360 сут	101,50±3,28	11,90±0,40	122,33±11,37	234,43±5,49	2,40±0,07	3,07±2,58
Б (n=312)	1 до лечения	63,70±2,08	6,84±0,24	33,62±3,18	163,64±4,06	2,86±0,10	3,34±0,29
	2 7–8 сут	117,39±2,01	12,99±0,22	186,60±9,98	233,50±4,44	2,04±0,04	0,70±0,11
	3 90 сут	119,03±2,21	13,13±0,25	195,00±11,52	231,85±4,39	2,01±0,04	0,88±0,14
	4 180 сут	122,29±2,58	13,62±0,29	215,67±14,81	232,96±5,21	1,98±0,06	0,98±0,18
	5 360 сут	124,35±3,27	13,61±0,34	209,07±14,32	235,92±5,74	1,97±0,06	0,95±0,22
В (n=195)	1 до лечения	75,83±4,72	8,63±0,58	54,82±9,15	184,19±11,08	2,70±0,23	4,20±0,55
	2 7–8 сут	117,98±2,59	13,04±0,31	180,81±11,66	241,15±5,50	2,11±0,06	0,48±0,13
	3 90 сут	116,78±2,80	12,90±0,37	172,70±12,71	244,50±6,12	2,15±0,07	0,51±0,16
	4 180 сут	122,22±4,20	13,83±0,53	203,63±20,93	253,14±7,75	2,15±0,10	0,23±0,16
	5 360 сут	129,17±8,04	14,42±0,97	248,29±51,17	240,67±17,24	1,87±0,11	0,92±0,83

Примечание. Изменения результатов тестирования после проведения вмешательства по сравнению с результатами теста до процедуры реваскуляризации достоверны во всех группах (A_{1-2} , B_{1-2} , V_{1-2} , $P<0,00001$). После обследования на протяжении 12 мес (при отсутствии клинических проявлений рестеноза) у пациентов не было обнаружено статистически достоверных различий в изменении параметров теста с ДФН (A_{2-3} , B_{2-3} , V_{2-3} , A_{3-4} , B_{3-4} , V_{3-4} , A_{2-4} , B_{2-4} , V_{2-4}).

коронарного кровотока, кроме устранения жалоб на ангинозные боли, изменяется ТФН пациентов (табл. 3). Исходная пороговая мощность в группах А, Б и В составляла соответственно 64, 63 и 75 Вт, через 7–8 сут после проведения ПКВ пороговая мощность изменилась ($P<0,00001$) и составляла в среднем соответственно 102, 117 и 117 Вт. При этом тест проводился почти вдвое дольше, выполненная работа в группах А, Б, В возросла соответственно с 34, 33 и 54 кДж до 125, 186 и 180 кДж ($P<0,00001$). Более того, нагрузка после проведения ПКВ была выполнена в более экономном режиме, о чем свидетельствуют достоверные изменения показателей двойного произведения (ДП) на пороговой нагрузке и отношения двойного произведения к пороговой мощности (ДП/W) (см. табл. 3). Суммарная депрессия сегмента ST на пороговой нагрузке достоверно уменьшалась в 4–5 раз и не была связана с ангинозным приступом. Диагностическая депрессия сегмента ST во вре-

мя теста возникала крайне редко, в случаях неполной реваскуляризации миокарда (см. табл. 3). После проведения ПКВ во всех группах увеличивалась ТФН. Однако в группе А, где просвет артерии восстанавливался без использования стента, результат нагрузочного тестирования несколько ниже, чем в группах стентированных больных. Вероятно, этот эффект может быть связан с тем, что стент более стабильно ремоделировал просвет пораженной артерии и препятствовал уменьшению просвета в месте дилатации за счет эластической тяги стенки КА. При дальнейшем наблюдении за изменением ТФН после ПКВ было обнаружено, что возможность выполнения физической нагрузки не уменьшилась, а даже несколько увеличилась через 3–6 мес, что можно объяснить скорее повышением тренированности некоторых пациентов, чем достоверным изменением коронарного кровотока в течение указанного срока наблюдения.

Общая выживаемость больных после проведения стентирования (группа БВ), ангиопластики (группа А) и в группе контроля (группа Г) представлена на рис. 1. В результате наблюдения за больными в течение 60 мес было обнаружено, что ПКВ улучшали общую выживаемость больных с диагностированным коронарным атеросклерозом. Однако преимущества во влиянии на выживаемость пациентов выявлена в группе стентирования. Именно в группе БВ общая выживаемость была более высокой, и различия были достоверны по сравнению с группой контроля ($P < 0,025$). Позитивное влияние методики стентирования на выживаемость больных связано с низкой частотой возникновения острых осложнений, со стабильным устранением препятствия коронарному кровотоку и прекращением роста и развития той атеросклеротической бляшки, которая ремоделируется стентом. Псевдоэндоотелий, который покрывает поверхность стента в течение нескольких недель, вероятно, не обладает такими тромбогенными свойствами, как стенка артерии, измененная атеросклеротической бляшкой, а рестенотическое образование внутри стента редко вызывает фатальные ИМ в отдаленный период наблюдения. Этими феноменами можно объяснить более высокую выживаемость пациентов после стентирования по сравнению с группой контроля.

Однако адекватное восстановление коронарного кровотока у больных с хроническими проявлениями ИБС не исключает возникновения ОИМ, хотя фатальных ИМ в группе стентирования меньше, чем в группе контроля. Выживаемость пациентов без фатальных ОИМ после проведения перкутанных вмешательств представлена на рис. 2, 3. В результате длительного наблюдения за больными не обнаружено достоверных различий в вы-

живаемости пациентов без фатальных ОИМ, за исключением группы Г, которая не вошла в сравнительный анализ, так как все ОИМ в этой группе были фатальными. Таким образом, можно сделать вывод о том, что проведение ПКВ не исключает возможности развития ОИМ в отдаленный период после проведения вмешательства, однако эти события реже имеют фатальный характер по сравнению с пациентами группы контроля. В нашем исследовании ПКВ снижают вероятность фатального ИМ, но не исключают возможность его возникновения в период наблюдения. Следовательно, больным после проведения интервенционных вмешательств показано проведение вторичной профилактики, основанной на адекватной липидоснижающей и антиагрегантной терапии.

Наиболее заметные изменения при наблюдении за больными после ПКВ были обнаружены при анализе клинических проявлений рестенозов в группах А, Б и В. Мы рассматривали клинические проявления рестеноза, как рецидивирующую клинику стенокардии, подтвержденную измене-

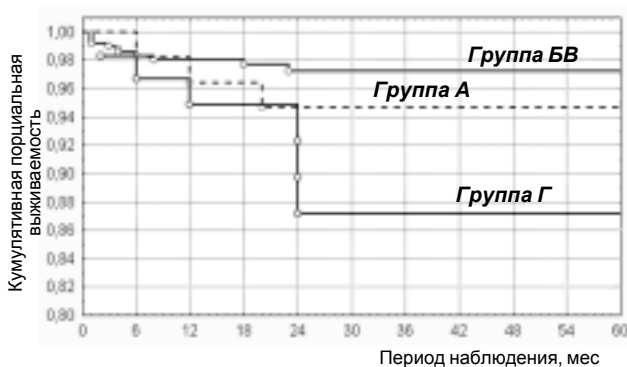


Рис. 1. Общая выживаемость больных в группах наблюдения. $P=0,49$ – при сравнении изменений в группах БВ и А, $P=0,025$ – при сравнении изменений в группах БВ и Г, $P=0,15$ – при сравнении изменений в группах А и Г.

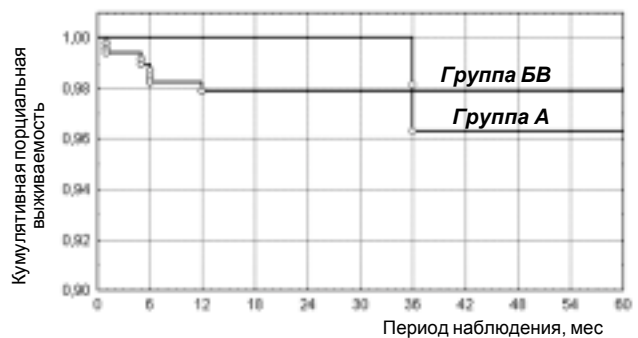


Рис. 2. Выживаемость больных без фатального ОИМ после проведения перкутанных коронарных вмешательств. $P=0,57$ – при сравнении изменений в группах А и БВ.

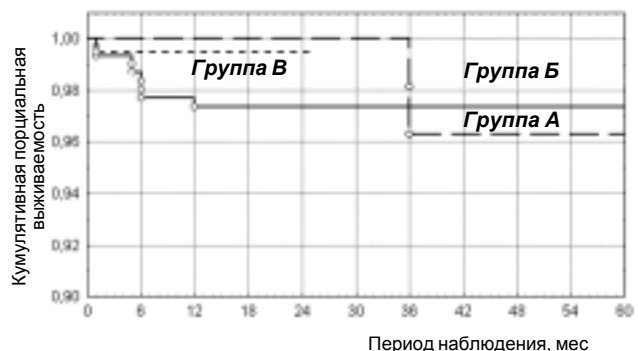


Рис. 3. Выживаемость больных без фатального ОИМ после проведения перкутанных коронарных вмешательств. $P=0,47$ – при сравнении изменений в группах А и Б, $P=0,61$ – при сравнении изменений в группах А и В, $P=0,26$ – при сравнении изменений в группах Б и В.

ниями ЭКГ в зоне ранее установленного стента во время теста с ДФН. У большей части пациентов с клиническими проявлениями рестеноза диагноз был подтвержден во время контрольной коронарографии (рис. 4, 5, 6). Исходная коронарог-

рамма больного с хронической ИБС с множественным поражением ЛКА и ПКА в сочетании со стенозом в стволе ЛКА (рис. 4). Проведено стентирование в стволе ЛКА (непокрытым стентом) и установлены один элютинг-стент в ПМЖВ ЛКА и

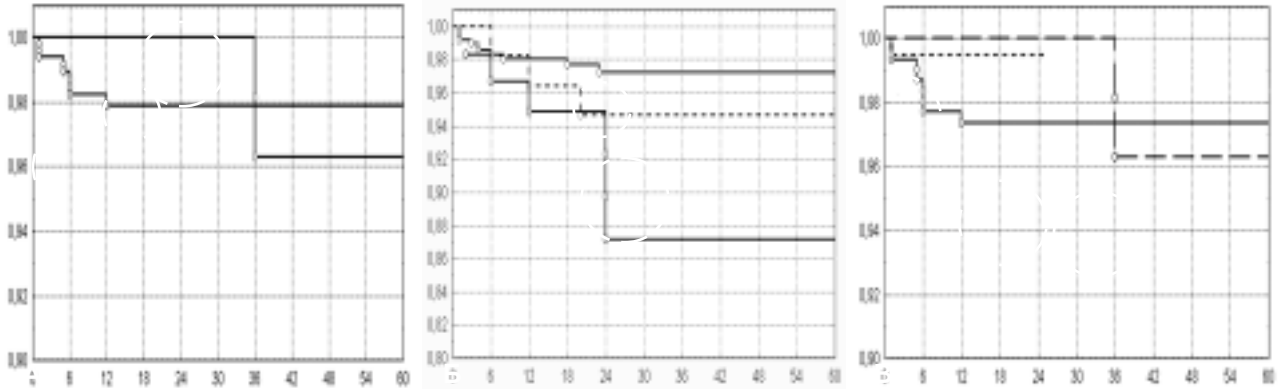


Рис. 4. Коронарограмма больного с поражением нескольких коронарных артерий на фоне декомпенсированного сахарного диабета: А – поражение в стволе ЛКА 75 %, стенозы в проксимальном и среднем сегментах ПМЖВ ЛКА 75 и 90 % (правая косая проекция, 30 °); Б – поражение в стволе ЛКА 75 %, стенозы в проксимальном и среднем сегментах ПМЖВ ЛКА 75 и 90 % (проекция «Spider»); В – множественное поражение ПКА в дистальной части артерии до 90 % в извитом сегменте и в средней трети артерии 75 %.

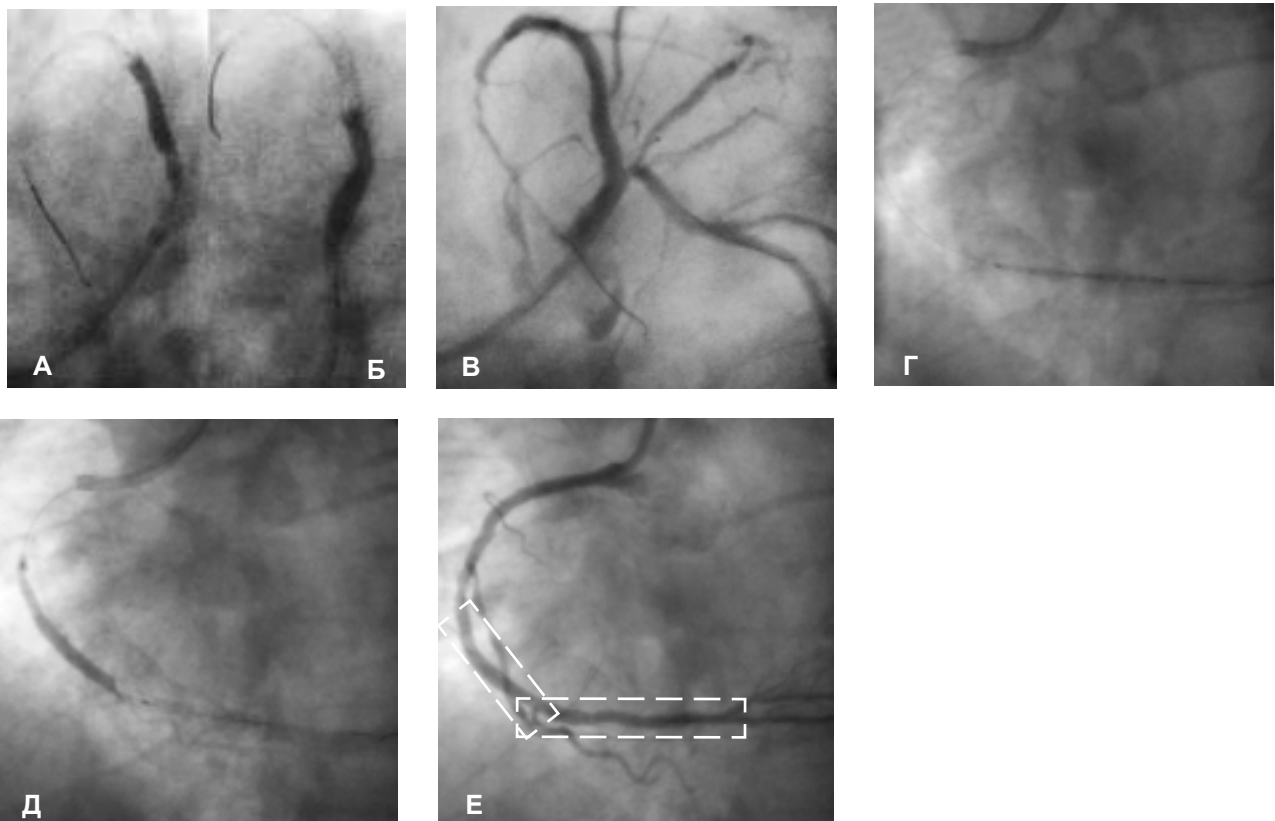


Рис. 5. Коронарограмма больного с поражением нескольких коронарных артерий: А – момент имплантации элютинг-стента в проксимальный сегмент ПМЖВ ЛКА; Б – момент имплантации непокрытого стента в ствол ЛКА после ранее установленного элютинг-стента в ПМЖВ ЛКА; В – контрольная коронарограмма после восстановления коронарного кровотока по ЛКА; Г – момент установки стента в среднюю часть ПКА; Д – момент установки стента в дистальную часть ПКА; Е – контрольная коронарограмма после стентирования ПКА (магистральный кровоток восстановлен полностью).

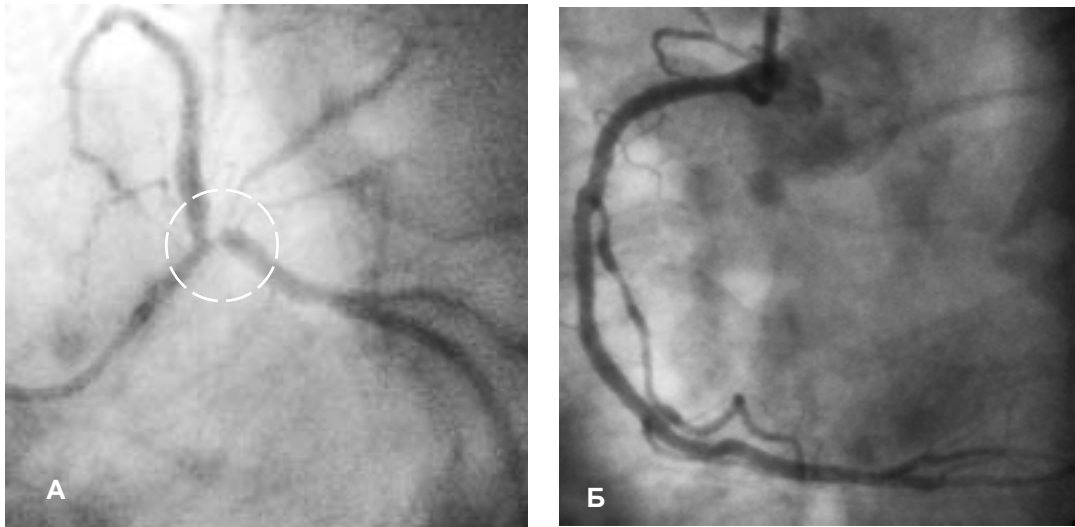


Рис. 6. Коронарограма больного через 6 мес после стентирования: А – умеренный, но прогрессирующий рестеноз в стволе ЛКА (в месте ранее установленного непокрытого стента в ствол ЛКА). Отсутствие неоинтимальной гиперплазии в зоне ранее установленного элютинг-стента в проксимальной части ПМЖВ ЛКА. Образовавшийся (de nova) стеноз в устье огибающей ветви ЛКА; Б – отсутствие неоинтимальной гиперплазии (ангиографический признак рестеноза) через 6 мес после имплантации двух элютинг-стентов в дистальную и среднюю части ЛКА.

два элютинг-стента в ПМЖВ ЛКА (рис. 5). На контрольной коронарограмме через 6 мес обнаружен рестеноз в месте ранее установленного стента в стволе ЛКА (рис. 6А) и отсутствие неоинтимальной гиперплазии в зоне всех элютинг-стентов (рис. 6Б). Необходимо отметить, что средняя длина стента в стволе ЛКА – 18 мм, он установлен в артерии диаметром более 4 мм (большой диаметр), то есть имплантация проведена в условиях с низким риском развития рестеноза. В то время как все элютинг-стенты, в данном клиническом случае, значительно длиннее (28 и 33 мм), а диаметр артерий, в которые они были установлены, – 2,5–3,5 мм, то есть имплантация проведена в условиях с высоким риском рестеноза. Тем не менее, через 6 мес рестеноз возник в зоне установки непокрытого стента, что подтверждает более высокую эффективность стентов с медикаментозным покрытием.

Более длительный период наблюдения за установленным элютинг-стентом представлен на рис. 7. На исходной коронарограмме обнаружен стеноз 75 % на границе проксимальной и средней трети ПМЖВ ЛКА (рис. 7А). Коронарный кровоток в пораженном сегменте был полностью восстановлен при помощи длинного элютинг-стента (рис. 7Б,В). Через 12 мес была проведена контрольная коронарография. На коронарограмме не обнаружено ангиографических признаков рестеноза (рис. 7Г). Клинических симптомов рецидива стенокардии также не выявлено.

В результате наблюдения за больными после ПКВ было обнаружено, что повторные сужения в месте ранее проведенных вмешательств возникали реже, если в пораженный сегмент устанавливали стент. Выживаемость пациентов без клинических проявлений рестеноза, представлена на рис. 8 и 9. Как и при проведении ПТКА, рестенозы после стентирования чаще всего проявлялись в период от 3 до 6 мес. Однако при проведении ПТКА рецидивы стенокардии отмечали у 34 % пациентов (в течение 60 мес наблюдения). В то же время, клинические признаки рестеноза в группе больных, которым проводили стентирование (группа БВ) выявляли только у 9 % пациентов за тот же период наблюдения ($P < 0,000001$). Этот эффект использования эндопротеза связан прежде всего с тем, что внутрисосудистый каркас позволяет исключить обратную эластическую тягу артерии, которая всегда присутствует после проведения баллонной ангиопластики. Установка эндопротеза также препятствует отрицательному ремоделированию стенки сосуда в отдаленный период. Эти оба фактора являются составными частями рестенозического процесса и практически полностью исключаются после стентирования. Однако гиперплазия интимы на поверхности стента и миграция гладкомышечных клеток с выделением межклеточного матрикса через бранши установленного стента в месте микроскопической травмы сосуда не исключаются, они обеспечивают условия для об-

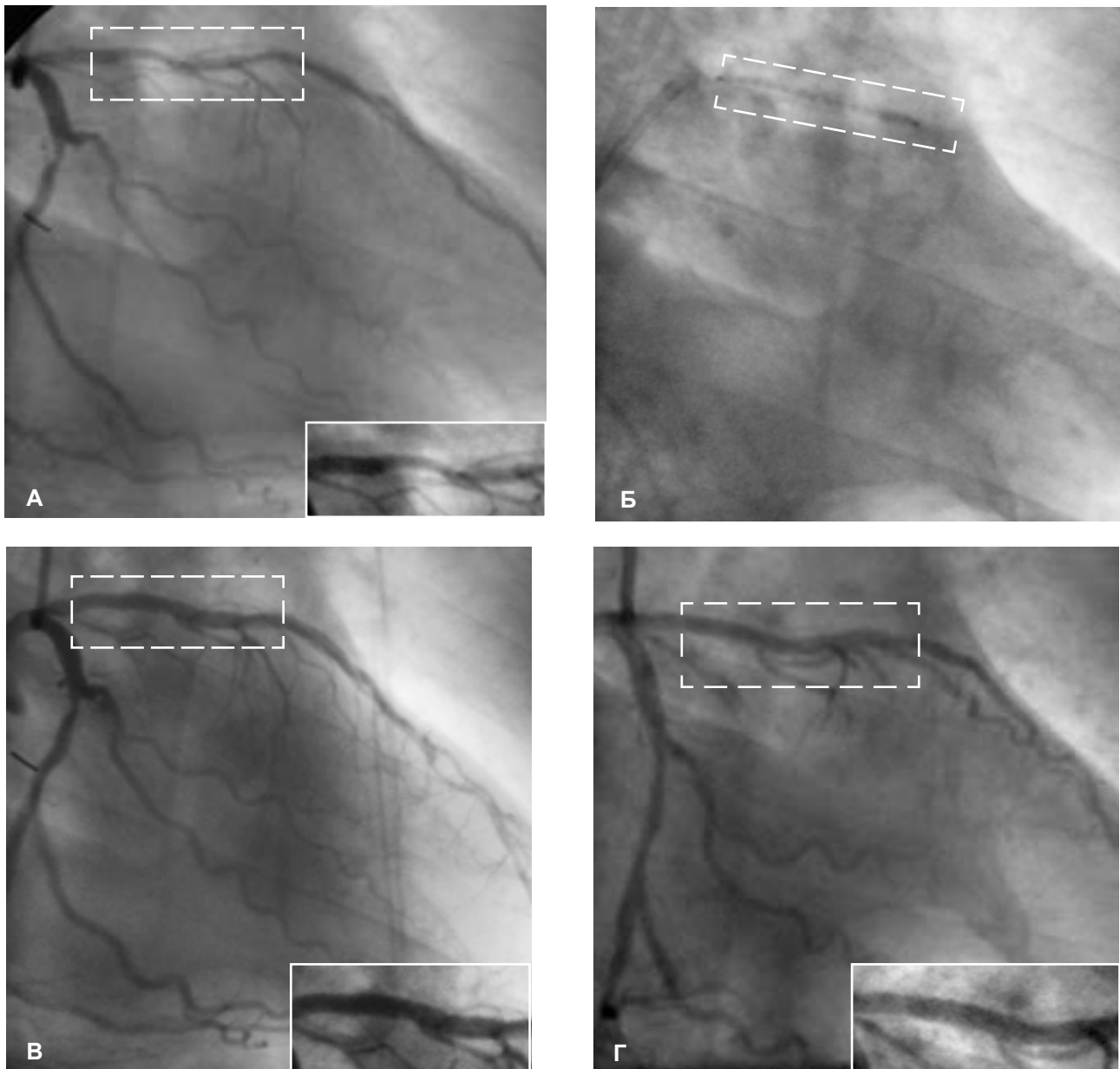


Рис. 7. Коронарограмма пациента со стенотическим поражением на границе проксимальной и средней трети ПМЖВ ЛКА: А – коронарограмма до проведения стентирования элютинг-стентом; Б – момент установки длинного элютинг-стента в пораженный сегмент; В – контрольная коронарограмма через несколько минут после установки элютинг-стента; Г – контрольная коронарограмма через 12 мес после установки элютинг-стента. На коронарограмме через 12 мес не определяют признаков эндотелиальной гиперплазии или других обструктивных изменений в месте установленного элютинг-стента.

разования повторного сужения внутри установленного стента.

Для торможения рестенотического процесса в исследовании использовали элютинг-стенты. После имплантации элютинг-стенты выделяли в окружающие ткани цитостатический препарат, который тормозил воспалительные процессы в месте имплантации стента, значительно уменьшая

деление и миграцию гладкомышечных клеток, что позволило снизить уровень рестенозов. Выделив из общей группы пациентов больных, которым установлены элютинг-стенты, обнаружили, что в группе В определяется наивысшая выживаемость без клинических проявлений рестенозов, а частота выявления рестенозов составляет 2 % (при наблюдении не более 24 мес) (рис. 9). Этот резуль-

тат значительно превышает количество рецидивов в группе ангиопластики (группа А, $P < 0,000001$) и стентирования с использованием непокрытых стентов (группа Б, $P < 0,0002$), которые составляют соответственно 34 и 13 %. Однако наблюдение за больными после имплантации элутинг-стентов продолжается и пока не превышает 24 мес. Но при этом необходимо отметить, что на фоне значительного снижения уровня клинических проявлений рестенозов, количество стентов, установленных одному больному, в группе В составляло 2,1, а в группе Б – 1,9 (см. табл. 2). Более того, элутинг-стенты чаще имплантировали в артерии малого и очень малого диаметра (рис. 10), а длина установленных стентов достоверно превышала те же параметры в группе непокрытых стентов (рис. 11). Известно, что диаметр артерии и длина поражения являются основными предикторами

рестеноза (чем меньше диаметр артерии или длиннее установленный стент, тем выше вероятность рестеноза). В результате наблюдения за больными группы В было обнаружено, что способность элутинг-стентов предотвращать образование рестеноза позволяет применять интервенционную технику восстановления коронарного кровотока при распространенных проявлениях коронарного атеросклероза (диффузных и мно-

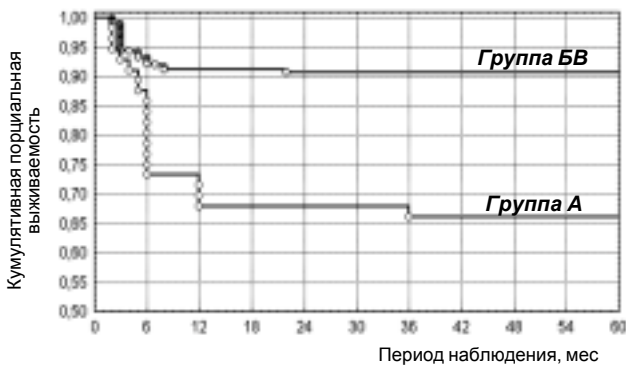


Рис. 8. Выживаемость больных без клинических проявлений рестеноза после проведения перкутанных коронарных вмешательств. Различия показателей в группах А и Б достоверны ($P=0,000001$).

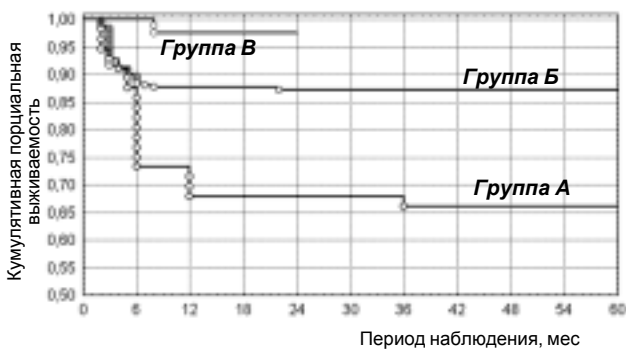


Рис. 9. Выживаемость больных без клинических проявлений рестеноза после проведения перкутанных коронарных вмешательств. Различия показателей достоверны: $P=0,0005$ – при сравнении изменений в группах А и Б, $P=0,000001$ – при сравнении изменений в группах А и В, $P=0,0002$ – при сравнении изменений в группах Б и В.

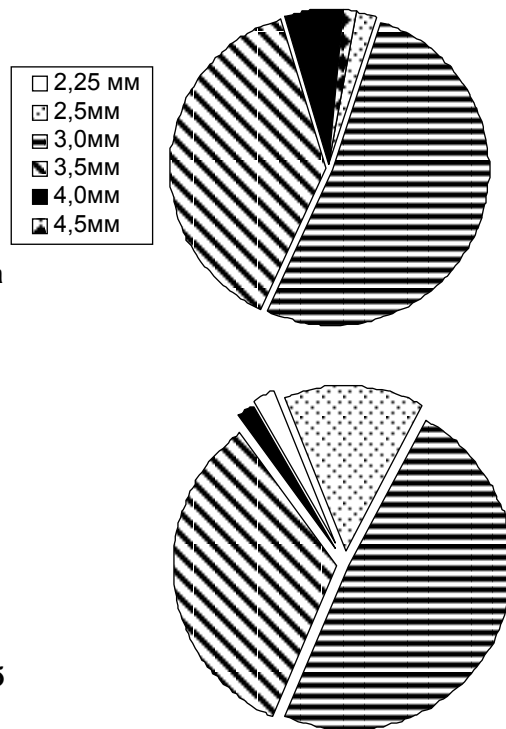


Рис. 10. Распределение стентов различного диаметра в группах Б (а) и В (б).

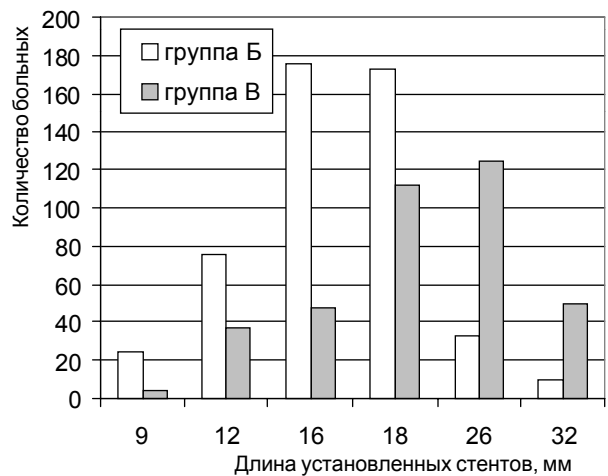


Рис. 11. Распределение стентов различной длины в группах Б и В.

гососудистых поражениях КА), а также применять элутинг-стенты в артериях малого и очень малого диаметра (см. рис. 10). Лечение диффузных проявлений коронарного атеросклероза, прежде всего, связано с полным покрытием всего пораженного сегмента (или целого сосуда) стентом с элутинирующим эффектом. Если таких сегментов несколько, то покрывается и непораженный участок артерии, чтобы избежать появления краевых рестенозов (сужение в непосредственной близости от ранее установленного стента). Подобная технология восстановления кровотока возможна лишь при использовании элутинг-стентов (рис. 12, 13).

Для объективной оценки состояния больных после ПКВ в отдаленный период, мы использовали показатель выживаемости, состоящий из всех ранее анализируемых показателей МАСЕ (общая смертность, ОИМ и рецидивы стенокардии). При наблюдении за группами А и БВ было обнаружено, что с высокой степенью достоверности убедительное преимущество остается у пациентов после имплантации стентов по сравнению с больными после проведения ПТКА (рис. 14). В группе стентирования выживаемость без МАСЕ в течение пяти лет наблюдения составила 88 %, в группе ангиопластики – только 61 % ($P < 0,00001$). Такое существенное различие оп-

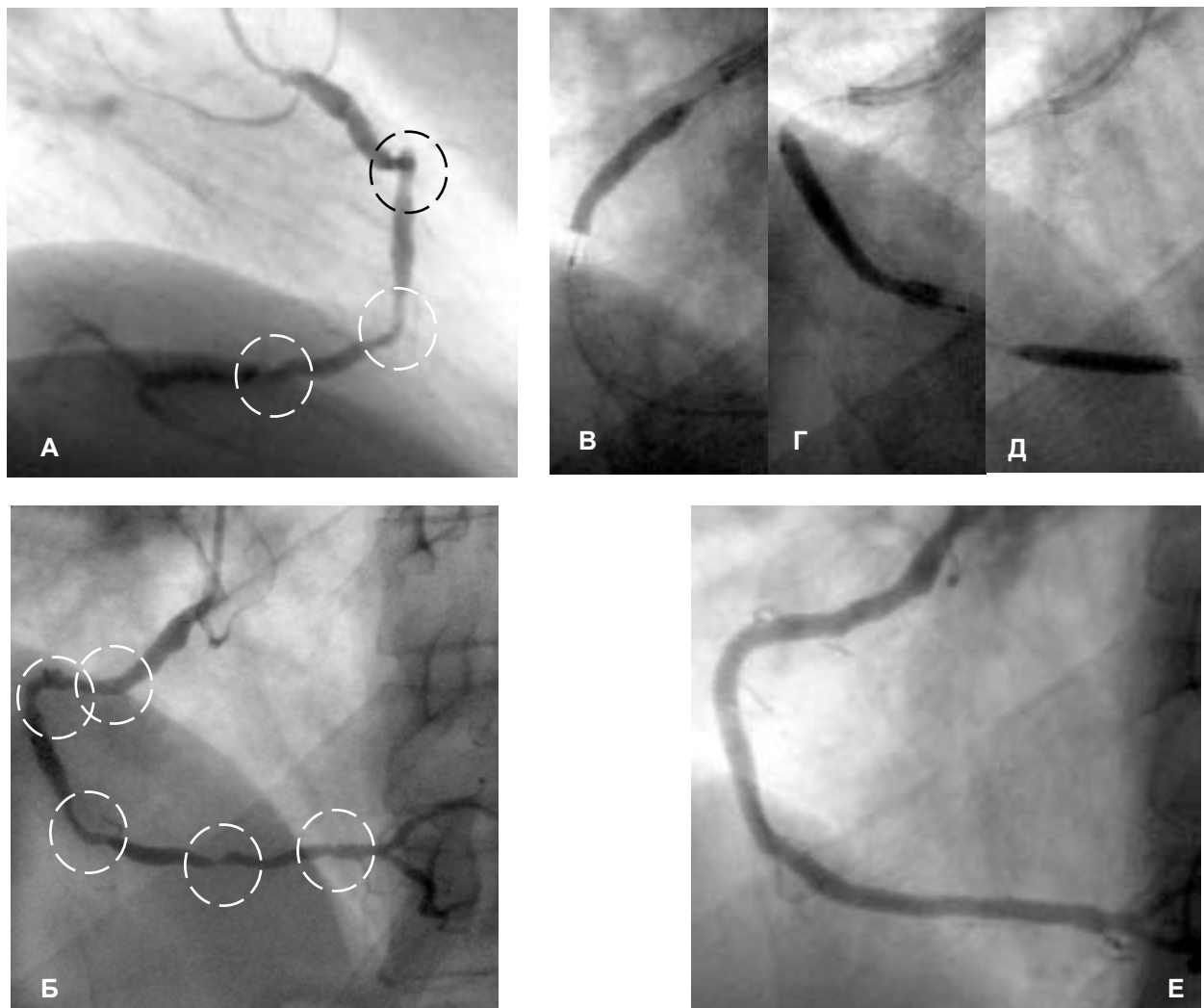


Рис. 12. Коронарограмма пациента с множественным поражением ПКА.

А и Б – коронарограмма до проведения элутинг-стентирования (в боковой (А) и левой косо́й (Б) проекции); диффузное поражение с наиболее выраженными сужениями в проксимальном, среднем и дистальном сегментах артерии; В, Г, Д – коронарограммы моментов имплантации длинных стентов во все пораженные сегменты ПКА; Е – контрольная коронарограмма через несколько минут после установки трех элутинг-стентов.

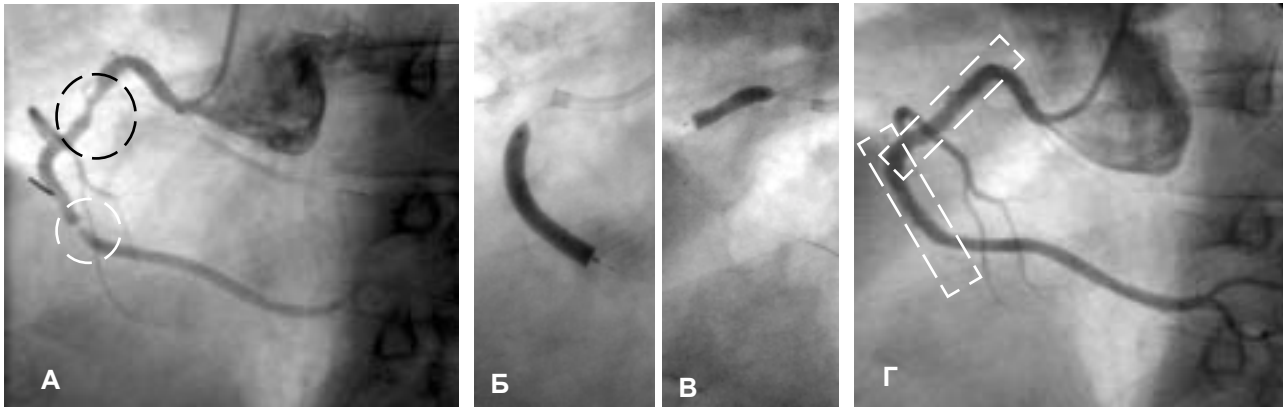


Рис. 13. Коронарограма больного с множественным поражением ПКА.

А – исходная коронарограмма с умеренным стенозом в проксимальном сегменте КА и субтотальным стенозом в средней трети артерии; Б – момент имплантации первого элютинг-стента в среднюю часть КА (длина стента 33 мм); В – момент имплантации первого элютинг-стента в проксимальный сегмент КА (длина стента 20 мм). Способ имплантации Стент-в-Стент, близлежащие неповрежденные участки артерии покрыты стентом; Г – контрольная коронарограмма после восстановления магистрального кровотока и имплантации двух элютинг-стентов в ПКА.

ределяется более низкой частотой возникновения острых тромбозов, а следовательно – меньшей частотой развития ОИМ в госпитальный период, более полной реваскуляризацией миокарда в группе стентирования, меньшим уровнем рестенозов в первые 3–6 мес после вмешательства, особенно в группе элютинг-стентов. В результате наблюдения за пациентами, которым было выполнено элютинг-стентирование, сделан вывод, что это наиболее эффективный способ реваскуляризации из всех перкутанных вмешательств, по крайней мере, при наблюдении за пациентами в течение 24 мес (рис. 15). При использовании эндопротезов с медикаментозным покрытием уровень выживаемости без MACE составил 96 %. Подобная эффективность элютинг-стентирования обеспечивается низким уровнем повторных сужений, а следовательно редкими рецидивами сте-

нокардии на фоне низкого уровня ближайших и отдаленных осложнений вмешательства.

Выводы

1. Адекватное восстановление коронарного кровотока при помощи перкутанного коронарного вмешательства улучшает выживаемость пациентов в течение 5 лет наблюдения по сравнению с группой контроля. Отдаленные результаты после перкутанных вмешательств были лучше в группах коронарного стентирования по сравнению с группой коронарной ангиопластики.

2. Проведение перкутанного коронарного вмешательства не исключает возможности возникновения острого инфаркта миокарда в период наблюдения за больными с хронической ишемической болезнью сердца, однако уменьшает частоту воз-

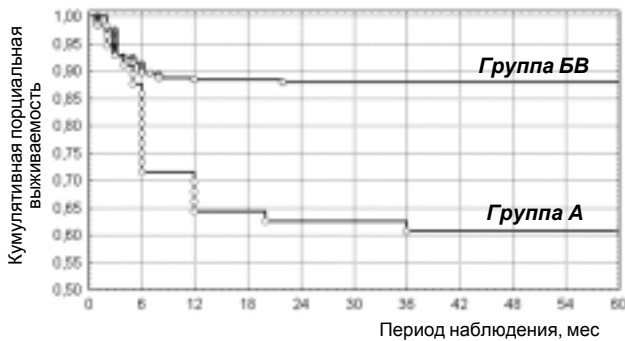


Рис. 14. Выживаемость больных без MACE (смерть, ОИМ, рецидив стенокардии) после проведения перкутанных коронарных вмешательств. $P=0,00001$ – при сравнении изменений в группах А и ВВ.

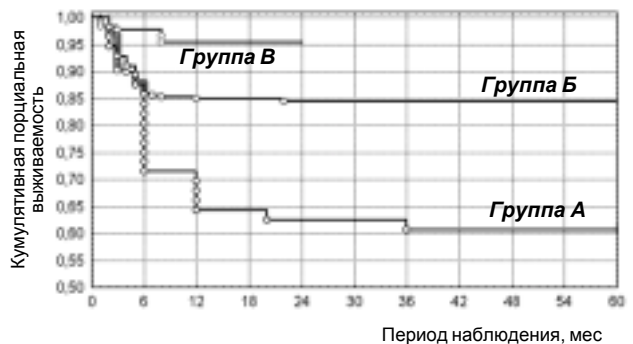


Рис. 15. Общая выживаемость больных без MACE (смерть, ОИМ, рецидив стенокардии) после проведения перкутанных коронарных вмешательств. $P=0,0001$ – при сравнении изменений в группах Б и В; $P=0,0007$ – при сравнении изменений в группах А и В.

никновения фатального інфаркта міокарда, що знижує смертність від серцево-судинних захворювань у пацієнтів в течение 5 лет наблюдения.

3. Частота возникновения больших кардиальных событий (смерть, инфаркт миокарда, рецидивы стенокардии) существенно ниже в группе пациентов после проведения стентирования (выживаемость без МАСЕ – 88 %) по сравнению с больными после коронарной ангиопластики (выживаемость без МАСЕ – 61 %). Наибольший клинический эффект в отдаленный период наблюдения достигается в группе больных после использования элютинг-стентов (выживаемость без МАСЕ – 96 % в течение 24 мес).

Література

1. Abizaid A., Costa M.A., Centemero M. et al. Arterial Revascularization Therapy Study Group. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104, № 5. – P. 533-538.
2. Condado J.A., Waksman R., Gurdziel O. et al. Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 727-732.
3. Dotter C.T., Judkins M.R. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction // *Circulation*. – 1964. – Vol. 30. – P. 654-670.
4. Ferns G.A., Raines E.W., Sprugel K.H. et al. Inhibition of neointimal smooth muscle accumulation after angioplasty by an antibody to PDGF // *Science*. – 1991. – Vol. 253. – P. 1129-1132.
5. Garcia E., Serruys P.W., Dawkins K. et al. BENESTENT-II trial: final results of visit II & III: a 7 month follow-up // *Eur. Heart J.* – 1997. – Vol. 18 (Suppl.). – P. 350.
6. Grube E., Gerckens U., Buellesfeld L. Drug-eluting stents: clinical experiences and perspectives // *Minerva Cardioangiol.* – 2002. – Vol. 50, № 5. – P. 469-473.
7. Grube E., Gerckens U., Muller R. et al. Drug-eluting stents: initial experiences // *Z. Kardiol.* – 2002. – Vol. 91 (Suppl. 3). – P. 44-48.
8. Gruentzig A. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis (letter to editor) // *Lancet*. – 1978. – Vol. 1. – P. 263.
9. Hanke H., Strohschneider Th., Oberhoff M. et al. Time course of smooth muscle cell proliferation in the intima and media of arteries following experimental angioplasty // *Circulat. Res.* – 1990. – Vol. 67, № 3. – P. 651-659.
10. Kurbaan A., Bowker T., Rickards A. Differential restenosis rate of individual coronary artery sites after multivessel angioplasty: Implications for revascularization strategy // *Amer. Heart J.* – 1998. – Vol. 135. – P. 703-708.
11. Pfeiffer H. Assessing the impact of drug-eluting stents. Hospitals must be prepared to absorb a potentially negative financial impact // *Health Exec.* – 2003. – Vol. 18, № 4. – P. 60-61.
12. Rensing B., Vos J., Smits P. et al. Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22. – P. 2125-2130.
13. Schwartz R., Holmes D., Topol E. The restenosis paradigm revisited: An alternative proposal for cellular mechanisms // *JACC*. – 1992. – Vol. 20, № 5. – P. 1284-1293.
14. Serruys P.W., Kozuma K., Costa M.A. et al. One year IVUS follow-up of Sirolimus coated Bx Velocity stent // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22, № 43. – P. 369.
15. Serruys P.W., Kozuma K., Costa M.A. et al. Lack of edge effect in Sirolimus coated Bx Velocity stent // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22, № 44. – P. 370.
16. Serruys P.W., Morice M.C., Sousa J.E. et al. The RAVEL study: a randomized study with the sirolimus coated Bx velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22, № 484. – P. 2624.
17. Serruys P.W., Unger F., van Hout B.A. et al. The ARTS study (Arterial Revascularization Therapies Study) // *Semin. Interv. Cardiol.* – 1999. – Vol. 4, № 4. – P. 209-219.
18. Sigwart U., Puel J., Mirkovitch V. et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty // *New Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 316. – P. 701-706.
19. Van den Brand M.J., Rensing B.J., Morel M.A. et al. The effect of completeness of revascularization on event-free survival at one year in the ARTS trial // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2002. – Vol. 39, № 4. – P. 559-564.

Поступила 17.01.2005 г.

Follow-up after percutaneous coronary interventions in patients with chronic ischaemic heart disease

Sokolov Yu.N., Sokolov M.Yu., Tsyzh A.V., Chubko N.Yu., Khorram Sohrab

During the last decade interventional cardiology has actively introduced high-tech methods for the restoration of the coronary blood flow. One of the most effective methods for coronary revascularization is considered to be stenting of the lesion segments of coronary arteries. 624 patients with chronic manifestations of IHD were investigated. All patients had symptoms of exertion angina pectoris during exercise test. Patients with symptoms of unstable angina pectoris and acute myocardial infarction (AMI) were excluded from the investigation. Patients randomized in the investigation were divided in to four groups. Group A – patients, who underwent percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) of the lesion segments with use of standard balloon catheters (n=57); group B – stenting with use of standard stents without medical surface coating (n=312); group C – stenting of the lesion segments with use of drug eluting stents (DES) (n=195); group D – coronaroveniculography, but no interventional (PTCA, stenting) or surgical (coronary artery bypass grafting) treatments (n=60). During follow-up we observed that adequate restoration of the coronary blood flow with the help of percutaneous coronary intervention (PCI) improves survival of patients during the five-year period, as compared to the control group (group D). The best results after percutaneous interventions have been obtained in the coronary stenting group (groups B and C), as compared to coronary angioplasty (group A). PCI does not exclude the occurrence of AMI in patients with chronic IHD during the follow-up period, although it reduces the rate of fatal AMI, which has a positive influence on the cardiac death in patients during the five year period. The rate of MACE (death, MI, recurrent angina pectoris) is markedly lower in the group of patients after stenting (MACE-free survival – 88 %), as compared to patients after coronary angioplasty (MACE-free survival – 61%), and maximal clinical effect during 24-months period is observed in the group of patients after using DES (group C) (MACE-free survival 96 %).