

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРОНАРНОЙ АНГИОПЛАСТИКИ С ИМПЛАНТАЦИЕЙ ГОЛОМЕТАЛЛИЧЕСКИХ СТЕНТОВ И СТЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ BIOLIMUS A9

Санбаев А. К., Рузанов И. С., Шитиков И. В., Олейник А. О., Титков И. В.

ФГБУ «Саратовский НИИ кардиологии» Минздрава России, cortison24@mail.ru

Цель исследования: изучить непосредственную и отдаленную клиническую эффективность коронарной ангиопластики (КА) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с использованием голометаллических стентов (ГМС) Tsunami Gold и стентов с лекарственным покрытием Nobori. В исследование включено 119 больных ИБС, которым была выполнена КА. Группа 1 – 58 пациентов, которым имплантирован стент Nobori, группа 2 – 61 пациент, которым имплантирован ГМС. Непосредственный клинический успех КА был достигнут в 100 % случаев в обеих исследуемых группах. В группе 1 полное отсутствие симптомов стенокардии и объективных признаков ишемии миокарда отмечено у 44 (75,8 %) пациентов, снижение функционального класса (ФК) стенокардии на 2 – у 14 (24,1 %) пациентов. В группе 2 полное отсутствие симптомов стенокардии и объективных признаков ишемии миокарда отмечено у 52 (85,2 %) пациентов, снижение ФК стенокардии на 2 – у 9 (14,7 %) пациентов. Различия между группами были статистически не достоверны. В отдаленном периоде в группе 1 сохранение достигнутого клинического результата отмечено у 53 из 58 пациентов (91,3 %), в группе 2 – у 43 из 61 (70,4 %) ($p=0,04$). Основной причиной ухудшения клинического состояния в отдаленном периоде в обеих группах стал рестеноз (5,1 % и 24,5 % соответственно, $p=0,01$). **Выводы:** Непосредственная клиническая эффективность КА с имплантацией стентов «Tsunami gold» и «Nobori» достоверно не отличалась. Отдаленные клинические результаты при имплантации стентов «Nobori» были достоверно лучше, чем при имплантации стентов «Tsunami gold» за счет значительно более высокого процента рестенозов при использовании ГМС.

Ключевые слова: стенты с лекарственным покрытием, клиническая эффективность, коронарная ангиопластика.

COMPARATIVE CLINICAL EFFICACY OF CORONARY ANGIOPLASTY WITH BARE-METAL STENT AND BIOLIMUS A9-ELUTED STENT IMPLANTATION

Sanbaev A. K., Ruzanov I. S., Shitikov I. V., Oleynik A. O., Titkov I.V.

Saratov Scientific Research Institute of Cardiology, cortison24@mail.ru

Goal: To investigate direct and long-term clinical efficacy of coronary angioplasty (CA) with bare-metal (BMS) Tsunami Gold stent and drug-eluted Nobori stent implantation in patients with ischemic heart disease (IHD). 119 patients with IHD were investigated, who had undergone CA. Group 1 – 58 patients to whom stent Nobori was implanted. Group 2 – 61 patient to whom BMS was implanted. Patients of both groups had 100 % immediate clinical success. In group 1 complete absence of clinical and objective signs of myocardial ischemia was found in 44 (75,8 %) patients, decrease of angina functional class (FC) for 2 – in 14 (24,1%) patients. In group 2 complete absence of clinical and objective signs of myocardial ischemia was found in 52 (85,2 %) patients, decrease of angina FC for 2 – in 9 (14,7 %) patients. The differences between two groups were statistically insignificant. The achieved clinical results and the results of exercise testing were kept unchanged during follow-up in 53 of 58 patients (91,3 %) in group 1, 43 of 61 patients in group 2 ($p=0,04$). The main reason for clinical worsening in long-term period was restenosis (5,1 % and 24,5 % respectively, $p=0,01$). **Conclusions:** Immediate clinical efficacy of CA was statistically comparable in two groups. Long-term clinical results of Nobori stent implantation were statistically better compared to Tsunami Gold stent, because of the significantly higher risk of restenosis after BMS implantation.

Key words: drug-eluted stents, clinical efficacy, coronary angioplasty.

Введение

Одной из важных проблем интервенционной кардиологии является рестеноз – повторное сужение в ранее стентированном сегменте коронарного русла более чем на 50 % [1]. В основе артериального рестенозирования лежат следующие патологические процессы: воспалительная реакция на механическое повреждение коронарной артерии, стимуляция факторов роста, миграция и пролиферация гладкомышечных клеток, образование

пристеночного тромба, миграция тромбоцитов и эластическое отрицательное ремоделирование (recoil) сосудистой стенки [4]. Рестеноз является основной причиной неблагоприятных кардиальных событий в отдаленном периоде, значительно ухудшающим статистику по отдаленной выживаемости, сравнительно с операциями коронарного шунтирования [7].

Следует отметить, что с момента внедрения баллонной коронарной ангиопластики (КА) А. Gruentzig в 1977 г. [6] методики интервенционного лечения ишемической болезни сердца (ИБС) шагнули вперед. На смену баллонной ангиопластике в 1986–1987 годах пришли металлические стенты [15]. С 2002 года стали применяться первые стенты с лекарственным покрытием (Sirolimus и Paclitaxel) [8], подробно изученные в ходе многочисленных рандомизированных исследований. В результате частота рестенозирования снизилась с 30–50 % до 5–10 % [5, 12]. Однако в настоящее время отмечается ухудшение статистики [1], связанное с тем, что в поле зрения интервенционных хирургов попадают все более сложные формы коронарного атеросклероза: хронические тотальные окклюзии, бифуркационные поражения, стенозы артерий малого диаметра, стенозы ствола левой коронарной артерии – вмешательства, при которых имеют повышенный риск рестеноза и тромбозов [2]. Кроме того появились стенты нового поколения, улучшенного дизайна, с иным лекарственным напылением, с иными сроками высвобождения препарата. Вместе с тем, в практике интервенционных кардиологов до сих пор продолжают применяться голометаллические стенты как более дешевые и доступные устройства. В связи с этим вновь возникает вопрос о клинической эффективности стентов с лекарственным покрытием сравнительно с голометаллическими стентами.

Цель исследования. Изучить непосредственную и отдаленную клинко-ангиографическую эффективность КА у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с использованием голометаллических стентов и стентов с лекарственным покрытием Nobori (Terumo, Япония).

Материалы и методы

В исследование включено 119 больных ИБС со стенозирующими поражениями коронарного русла, которым было выполнено коронарное стентирование. Среди пациентов, включенных в исследование, было 80 мужчин (70,5 %), 39 женщин (29,5 %). Средний возраст составил 56 ± 7 лет.

Критериями для включения явились: наличие стенокардии напряжения III–IV ф. к. с объективно доказанными признаками ишемии миокарда, отсутствие анамнестических указаний на перенесенный крупноочаговый инфаркт миокарда левого желудочка, наличие гемодинамически значимых атеросклеротических поражений в системе одной из крупных

эпикардиальных коронарных артерий. Средняя фракция изгнания левого желудочка по данным доплер-ЭХОКГ составила $61,2 \pm 5,6$ % без достоверных нарушений локальной сократимости.

У 91 пациента (76,4 %) на основании клинического обследования, по данным нагрузочных ЭКГ-проб, была диагностирована стенокардия напряжения 3 функционального класса (ФК), у 28 пациентов (23,5 %) – стенокардия напряжения 4 ФК. Все пациенты получали стандартную антиангинальную, дезагрегантную, антикоагулянтную терапию. Всем пациентам была выполнена КА и стентирование целевой артерии с достижением финального антеградного кровотока ТІМІ 3 по дистальному руслу артерии с резидуальным стенозом менее 20 % от референтного диаметра артерии. В зависимости от типа имплантированных стентов выделено 2 группы пациентов. К группе 1 отнесено 58 пациентов, которым был имплантирован стент с лекарственным покрытием – биолимус А9 «Nobori» (Terumo, Япония), во вторую группу вошел 61 пациент, которым имплантирован голометаллический стент «Tsunami gold» (Terumo, Япония).

Критерием непосредственной клинической эффективности КА считали полное исчезновение стенокардии и объективных признаков ишемии миокарда, а также повышение толерантности к физической нагрузке не менее чем на 2 ф.к. во внутригоспитальном периоде.

В данном исследовании отдаленный период наблюдения за больными с первоначально клинически эффективной КА составил в среднем 12 месяцев. Под благоприятным отдаленным результатом ангиопластики подразумевали сохранение достигнутого клинического улучшения пациента на протяжении не менее 12 месяцев. Под неблагоприятным отдаленным результатом ангиопластики подразумевали развитие инфаркта миокарда (ИМ), возобновление клинической симптоматики стенокардии, повышение ФК стенокардии. При этом под рестенозированием подразумевали возникновение гемодинамически значимого стеноза (более 50 %) в ранее дилатированном сегменте коронарной артерии. Под прогрессией атеросклеротического процесса подразумевали возникновение гемодинамически значимого стеноза в ранее неизменном сегменте коронарной артерии или увеличение степени выраженности ранее выявленного стеноза.

Конечной точкой данного исследования считали 12 месяцев наблюдения при благоприятном отдаленном результате ангиопластики. При неблагоприятном результате ангиопластики конечной точкой исследования считали развитие ИМ и повторную госпитализацию пациента в связи с ухудшением его клинического состояния в течение ближайших 12 месяцев наблюдения после проведения КА. Дальнейшую тактику лечения больных с ухудшением клинического состояния в данном исследовании не анализировали.

Статистическая обработка полученных результатов производилась при помощи программы STATISTICA 6. Для оценки достоверности различий в независимых выборках применялся критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0.05$.

Результаты

В целом, непосредственный клинический успех КА был достигнут в 100 % случаев в обеих исследуемых группах. При этом, полное отсутствие симптомов стенокардии наблюдалось у 96 пациентов (80,6 %), наличие объективных признаков ишемии миокарда, несмотря на снижение ФК стенокардии, на 2 и более у 23 пациентов (19,3 %). Непосредственные клинические результаты КА в зависимости от типа имплантированных стентов (группы 1 и 2) представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с достигнутым непосредственным клиническим успехом

Исследуемые группы	Полное отсутствие симптомов стенокардии и объективных признаков ишемии миокарда	Наличие объективных признаков ишемии миокарда, несмотря на снижение ф.к. стенокардии не менее чем на 2
Группа 1(n=58)	44 (75,8 %)	14 (24,1 %)
Группа 2(n=61)	52 (85,2 %)	9 (14,7 %)

$P = 0,3$.

Сохранение достигнутых клинических результатов в отдаленном послеоперационном периоде отмечено у 102 пациентов из 119 (80,6 %). В группе 1 отдаленный клинический успех отмечен у 53 из 58 пациентов (91,3 %), в группе 2 – у 43 из 61 (70,4 %) (таблица 2).

Таблица 2. Отдаленные клинические результаты КА в зависимости от типа имплантированных стентов

Группы пациентов	Сохранение достигнутого клинического результата	Ухудшение клинического состояния
Группа 1 (n=58)	53 (91,3 %)	5 (8,6 %)
Группа 2 (n=61)	43 (70,4 %)	18 (29,5 %)

$P = 0,04$.

В группе 1 среди пациентов с отсутствием отдаленного клинического успеха у 2 (3,4 %) больных отмечено повышение ФК стенокардии, возврат клиники стенокардии выявлен у 1 больного (1,7 %), ИМ – у двух (3,4 %). Всем пациентам с отсутствием отдаленного клинического успеха была выполнена повторная коронарография, по результатам которой выявлены следующие изменения: рестеноз – 3 (5,1 %), тромбоз стента – 2 (3,4 %). Следует

отметить, что у одного пациента ИМ вследствие тромбоза стента развился через 11 месяцев после оперативного вмешательства, после прекращения приема клопидогрела (таблица 3). Всем пациентам с ухудшением клинического состояния в отдаленном послеоперационном периоде были выполнены повторные процедуры КА.

Таблица 3. Отдаленные клиничко-ангиографические результаты КА в группе 1

Результат	Количество (n=58)
Сохранение достигнутого клинического результата	53 (91,3 %)
Повышение ФК стенокардии	2 (3,4 %)
Возврат клиники стенокардии	1 (1,7 %)
Инфаркт миокарда	2 (3,4 %)

В группе 2 среди пациентов с отсутствием отдаленного клинического успеха повышение ФК стенокардии отмечено у 7 больных (11,4 %), возврат клиники стенокардии – у 10 (16,3 %), ИМ – у 1 (1,6 %) больного. При повторной коронарографии выявлены следующие ангиографические причины ухудшения клинического состояния: рестеноз / реокклюзия 15 (24,5 %), прогрессия атеросклеротического процесса в других сегментах коронарного русла – 2 (3,2 %), тромбоз стента – 1 (1,6 %) (таблица 4). Реокклюзия отмечена у 2 пациентов (3,2 %) из группы 2 с выявленным возвратом клиники стенокардии в отдаленном послеоперационном периоде. У одного пациента ИМ, обусловленный тромбозом стента, развился через 2 месяца после выполненного вмешательства вследствие самостоятельного прекращения больным приема клопидогрела. Из 12 пациентов с ухудшением клинического состояния в отдаленном периоде 11 – перенесли повторные процедуры КА, одного направили на плановое коронарное шунтирование.

Таблица 4. Отдаленные клинические результаты КА в группе 2

Результат	Количество (n=61)
Сохранение достигнутого клинического результата	43 (70,4 %)
Повышение ФК стенокардии	7 (11,4 %)
Возврат клиники стенокардии	10 (16,3 %)
Инфаркт миокарда	1 (1,6 %)

Обсуждение

Благодаря ангиографическому успеху вмешательства был достигнут 100 %-ый непосредственный клинический успех. Сохранение объективных признаков ишемии

миокарда в непосредственном послеоперационном периоде было обусловлено выполненной у части пациентов неполной анатомической, но функционально адекватной реваскуляризацией.

Следует отметить, что с приходом стентов с лекарственным покрытием на смену голометаллическим отдаленная выживаемость пациентов без больших неблагоприятных кардиальных событий в течение 1 года возросла с 70 % до 95 % [9, 12, 14]. Такая же тенденция прослеживается и в нашем исследовании, отдаленный клинический результат статистически достоверно отличался в двух группах (91,3 % и 70,4 % соответственно, $p=0,04$).

Основной причиной ухудшения клинического состояния в отдаленном периоде явился рестеноз. Различия в проценте рестенозов между группами были статистически значимы (5,1 % и 24,5 % соответственно, $p=0,01$). При этом частота рестеноза в группе 1 была сопоставима с аналогичными показателями в рандомизированных исследованиях, проведенных на стентах с покрытиями Sirolimus (Cypher, Johnson&Johnson, США) и Paclitaxel (Taxus, Boston Scientific, США). Вместе с тем, в недавно проведенном исследовании Nobori 1 [3] частота рестенозов после имплантации стента с покрытием Biolimus была достоверно ниже сравнительно с Paclitaxel-покрытым стентом за период наблюдения 9 месяцев (0,4 % и 4,6 % соответственно, $p<0,01$). Аналогичная тенденция отмечена в исследованиях Nobori Core [10] и Nobori Japan [11], где проводилось сравнение стентов с покрытием Biolimus с Sirolimus-покрытыми аналогами, хотя статистически достоверной разницы получено не было.

Следует также учесть сроки высвобождения лекарственного препарата. В стентах Nobori они составляют 6–9 месяцев, тогда как у стента Cypher 80 % вещества высвобождается в течение первых 30 дней, а у стента Taxus после 31 дня выделения препарата вообще не происходит. Основываясь на этих данных, возможно предположить больший риск поздних тромбозов для стентов Nobori вследствие замедленной эндотелизации. Для стентов Cypher и Taxus частота поздних тромбозов не превышает 2 % [5, 12, 13]. Хотя в исследовании Nobori 1 отмечались преимущества Biolimus-покрытого стента, и по этому показателю в нашем исследовании процент поздних тромбозов стента Nobori составил 3,4 %.

Необходимо отметить, что голометаллические стенты в нашем исследовании также зарекомендовали себя как достаточно эффективные. Отдаленный успех в группе 2 составил 70,4 %, что не противоречило данным рандомизированных исследований [5, 12, 13]. Не было отмечено летальных исходов, частота тромбоза стента составила 1,6 % (1 пациент). Процент рестеноза составил 24,5 %, что не превышало показатели других авторов [5, 12, 13].

Выводы

1. Непосредственная клиническая эффективность КА с имплантацией стентов «Tsunami gold» и «Nobori» достоверно не отличалась.
2. Отдаленные клинические результаты при имплантации стентов «Nobori» были достоверно лучше, чем при имплантации стентов «Tsunami gold» за счет значительно более высокого процента рестенозов при использовании голометаллических стентов.
3. Отмечен более высокий риск тромбоза стентированного сегмента при имплантации стентов «Nobori», однако в большинстве случаев возникновение тромбозов было связано с самостоятельным, преждевременным прекращением пациентом приема клопидогрела.

Список литературы

1. Виллер А. Г. Хирургическая эндоваскулярная реканализация венечных артерий и аутовенозных шунтов: Дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.44. М., 2008. 196 с.
2. Akiyama T. Angiographic and clinical outcome following coronary stenting of small vessels: a comparison with coronary stenting of large vessels / Akiyama T., Moussa I., Reimers B. et al. // J Am Coll Cardiol – 1998. – Vol. 32. – P. 1610–1618.
3. Chevalier B. Randomized comparison of the Nobori biolimus A9-eluting coronary stent with the Taxus Liberté paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries. The NOBORI 1 trial – phase 2 / Chevalier B., Silber S., Park S.-J. et al. // Circ Cardiovasc Intervent 2009; 2:188–95.
4. Ellis S. G. Risk factors, time course and treatment effect for restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty of chronic total occlusion / Ellis S. G., Shaw R. E., Gershony G. et al. // Amer. J. Cardiol. – 1989. – Vol. 63. – P. 897–901.
5. Ellis S.G. Two-year Clinical Outcomes After Paclitaxel-Eluting Stent or Brachytherapy Treatment for Bare Metal Stent Restenosis: the TAXUS V ISR Trial / Ellis S. G.; O'Shaughnessy C. D.; Martin S. L. et al. // European Heart Journal. – 2008. – Vol. 29 (13). – P. 1625–1634.
6. Hall D. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: current procedure and future direction / Hall D., Gruentzig A. // AJR – 1984. – Vol. 142 (№ 1). – P. 13–16.
7. Hueb W. The medicine, angioplasty and surgery study (MASS): a prospective randomised trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenosis. Five years of follow-up / Hueb W., Cardoso R., Soares P. et al. // Circulation. –1996. – Vol. 98. – P. 1119. Abstr.
8. Morice M. C. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization / Morice M. C., Serruys P. W., Sousa J. E. et al. // N Engl J Med – 2002. – Vol. 346. – P. 1773–1780.

9. Moses J. W. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery/ Moses J.W., Leon M.B., Popma J.J. et al. // N Engl J Med – 2003. – Vol. 349 (14). – P. 1315–1323.
10. Ostojic M. First clinical comparison of Nobori-Biolimus A9 eluting stents with Cypher-Sirolimus eluting stents: NOBORI CORE nine months angiographic and one year clinical outcomes/ Ostojic M., Sagic D., Beleslin B. et al.// EuroInterv. – 2008. – Vol. 3. – P. 574–579.
11. Otsuka Y. Comparison of pharmacokinetics of the limus-eluting stents in japanese patients. / Otsuka Y., Saito S., Nakamura M. et al. // Catheterization and Cardiovascular Interventions – 2011, Apr 28. – doi: 10.1002/ccd.23096.
12. Regar E. Angiographic findings of the multicenter Randomized Study With the Sirolimus-Eluting Bx Velocity Balloon-Expandable Stent (RAVEL): sirolimus-eluting stents inhibit restenosis irrespective of the vessel size./ Regar E., Serruys P. W., Bode C. et al.// Circulation – 2002. – Vol. 106 (15). – P. 1949–1956.
13. Schampaert E. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). / Schampaert E., Cohen E.A., Schluter M. et al. // J Am Coll Cardiol – 2004. – Vol. 43 (6). – P. 1110–1115.
14. Schofer J. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). / Schofer J., Schluter M., Gershlick A. H. et al. // Lancet – 2003. – Vol. 362 (9390). – P. 1093–1099.
15. Sigwart U. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty/ Sigwart U., Puel J., Mirkovitch V., Joffre F., Kappenberg L. // N Engl J Med – 1987. – Vol. 316. – P. 701–706.

Рецензенты:

Агапов Валерий Владимирович, доктор медицинских наук, главный врач ГУЗ «Областной кардиохирургический центр» Министерства здравоохранения Саратовской области ,
г. Саратов.

Скворцов Юрий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздравсоцразвития России,
г. Саратов.