

БИОДЕГРАДИРУЮЩИЕ КОРОНАРНЫЕ СТЕНТЫ: ИСТОРИЯ ПРИМЕНЕНИЯ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

С. Н. Фуркало, И. В. Хасянова, Е. А. Власенко

Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова НАМН Украины, г. Киев

BIODEGRADABLE CORONARY STENTS: HISTORY OF APPLICATION AND OWN EXPERIENCE

S. N. Furkalo, I. V. Khasyanova, E. A. Vlasenko

В 1977 г. А. Грюнциг представил концепцию баллонной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) для восстановления кровотока по суженным венечным артериям. Однако специалистов беспокоила опасность возникновения острой окклюзии венечной артерии вследствие обратной эластической тяги и посттравматического повреждения внутренней и средней оболочек сосуда с образованием внутривенечной гематомы. В связи с этим необходимым условием безопасного выполнения ЧТКА была кардиохирургическая поддержка. В то же время преимущества ЧТКА могли нивелироваться в связи с формированием неинтимальных и стенозирующих изменений в зоне ангиопластики. Тем не менее, при благоприятном исходе в отдаленном послеоперационном периоде отмечали расширение просвета, регресс бляшек, ремоделирование. Немаловажную роль для успешного исхода интервенционного вмешательства играли изменения образа жизни пациента, профилактическое лечение, применение гиполипидемических препаратов.

Появление металлических стентов в 1986 г. было воспринято как паллиативное решение проблемы острой окклюзии венечных артерий. Однако имплантация постоянного инородного тела обусловила новое ятрогенное заболевание — рестеноз внутри стента. Разрастание неинтимы, спровоцированное имплантацией металлического стента, оказалось более интенсивным, чем после баротравмы вследствие ЧТКА: утрата просвета составила 0,32 мм — после баллонной ангиопластики, 0,65 мм — после имплантации стента.

С появлением внутрисосудистых имплантов возникли и такие потенциально смертельные осложнения, как подострый и поздний тромбоз стентов. Тем не менее, в целом стентирование оказалось более прогрессивной технологией, чем ЧТКА.

Появление в 1999 г. стентов, покрытых цитотоксическими и цитостатическими веществами, стало еще одним революционным шагом в лечении поражения венечных артерий. Использование "покрытых"

стентов позволило практически решить проблему избыточного разрастания неинтимы внутри стента, что наблюдали при имплантации инородного тела [1].

Однако возникла новая опасность: агрессивное воздействие полимерного и лекарственного вещества на внутреннюю оболочку венечной артерии обуславливало ее неполную эндотелизацию. Этот фактор в сочетании с нарушением аппозиции стента в просвете артерии стал причиной возникновения ее позднего тромбоза, а также ал-

Реферат

Обобщен опыт применения коронарных стентов нового поколения — биodeградирующих стент—платформ у 46 пациентов при ишемической болезни сердца (ИБС), которым имплантировали 60 стентов "Absorb". Нестабильное течение заболевания отмечено у 6 (13,0%) пациентов, стенокардия II — III функционального класса — у 40 (87%). Ранее стентирование осуществлено у 10, аортокоронарное шунтирование (АКШ) — у 4 пациентов, у 1 — эндопротезирование брюшной части аорты. Один стент "Absorb" имплантирован 33 больным, 2 стента — 11, 4 биodeградирующих стента — 1. В одном наблюдении выполнено стентирование венечных артерий и внутренней сонной артерии. У всех больных течение раннего послеоперационного периода без осложнений, неудачную имплантацию или острый тромбоз стента не наблюдали. Результаты исследования свидетельствуют о возможности применения технологии в различных клинических и ангиографических ситуациях. Необходимо дальнейшее изучение как непосредственных, так и отдаленных результатов для широкого внедрения биodeградирующих стентов в практику отделений интервенционной кардиологии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; коронарное стентирование; биodeградирующие стенты.

Abstract

Experience of application of a new generation coronary stents — biodegradable stent—platforms — was summarized, in 46 patients, suffering an ischemic heart disease, 60 stents "Absorb" were implanted. Unstable course of the disease was noted in 6 (13.0%) patients, coronary angina of functional class II — III — in 40 (87%). Early stenting was accomplished in 10, aortocoronary shunting — in 4 patients, and abdominal aorta endoprosthesis — in 1. One stent "Absorb" was implanted to 33 patients, two stents — to 11, four biodegradable stents — 1. In one observation the stenting of coronary arteries and a. carotis interna was conducted. In all the patients the immediate postoperative period course was uneventful, unfaithful implantation or an acute thrombosis of stent were not observed. The investigation results witnesses the possibility of application of this technology in various clinical and angiographic situations. For wide introduction of biodegradable stents into practice of interventional cardiology departments it is necessary to proceed with the immediate and late follow—up results studying.

Key words: ischemic heart disease; coronary stenting; biodegradable stents.

алергических реакций на фармакологические вещества.

С момента появления внутрисосудистых стентов интервенционные кардиологи мечтали о создании временного стента, который бы исчезал после выполнения своей функции [2, 3].

Стентирование с применением биодegradирующих (саморастворяющихся) стентов (BRS) имеет значительные концептуальные преимущества по сравнению с установкой непокрытых (BMS) или покрытых лекарственным средством (DES) металлических стентов [4].

Потенциально использование BRS может значительно уменьшить частоту такого тяжелого осложнения, как поздний тромбоз стента. После резорбции стента в сосуде отсутствуют такие провоцирующие тромбоз агенты, как непокрытые элементы каркаса стента, стойкие полимеры или фармакологические средства. Отсутствие инородных материалов уменьшает необходимость проведения длительной двойной антиагрегантной терапии, что значительно снижает риск возникновения осложнений, связанных с кровотечением.

С физиологической точки зрения, отсутствие жесткой металлической сетки уменьшает адаптивное касательное напряжение и облегчает восстановление тонуса сосуда, позднее расширение просвета и позднее ремоделирование сосуда [5, 6]. Кроме того, при необходимости проведения в последующем лечения BRS не препятствует выполнению стентирования или АКШ. Более предпочтителен BRS также в ситуациях, когда существует угроза излома и разрушения стентов, что наблюдают как в венечных, так и бедренных, большеберцовых артериях. Преимущество BRS очевидно и при опасности перекрытия боковых ответвлений венечной артерии металлическим стентом. Биодegradируемую конструкцию можно успешно контролировать с применением компьютерной или магниторезонансной томографии.

Практически единственным биодegradирующим стентом, широко

применяемым в клинической практике, стал стент из полимолочной кислоты "Absorb" (компания "Abbott", США).

В течение 2 лет после имплантации стента происходит полное растворение его полимерного каркаса, который не определяют по данным оптической когерентной томографии (ОСТ), внутрисосудистого ультразвукового исследования (IVUS). Эффектом биодegradации, по данным IVUS, в сроки от 6 мес до 2 лет после интервенции было позднее расширение просвета артерии в зоне биодegradации (на 10,9%) наряду со значительным уменьшением атеросклеротической бляшки (на 12,7%) без значительного уменьшения площади стенок сосуда. Не установлено, является ли этот "регресс бляшки", по данным IVUS, истинным и сопровождающимся изменением состава стенки сосуда и структуры бляшки (от атеросклеротической бляшки с тонкой "покрышкой" до бляшки с толстой "покрышкой") или ложным из-за биодegradации полимерного каркаса стента [7].

По мере исчезновения стента клеточные структуры стенки сосуда в течение длительного времени восстанавливаются под влиянием постепенно нормализующихся физиологических условий. После биодegradации полилактида полости, ранее заполненные распорками стента, постепенно заполняются протеогликаном и коллагеном.

После полного исчезновения стента (подтвержденное данными ОСТ, IVUS, фармакологически стимулированной динамической сосудодвигательной реакцией) стенка сосуда постепенно начинает реагировать на механическое растяжение под влиянием пульсирующего кровотока [8, 9]. Это является важным стимулятором восстановления биологических свойств клеток стенки сосуда. Таким образом, клетки преобразовывают механические сигналы в химические, что называют "механообразованием".

При имплантации постоянного металлического стента механообразование может не происходить из-за отсутствия растяжимости со-

суда в участках с металлической сеткой.

Итак, при постепенном исчезновении полимерного стента физиологические стимулы снова оказывают активное воздействие на стенку сосудов, возобновление пульсации имеет важное значение для наиболее эффективного восстановления стенки сосудов.

У пациентов после введения в просвет сосуда ацетилхолина сосудодвигательная реакция сегмента, в котором стоял стент, подтверждает, что: 1) последствия стентирования с применением полимерного каркаса полностью исчезают; 2) эндотелиальный слой восстанавливается; 3) функция реснитчатого эпителия восстанавливается; 4) нормализуются биохимические процессы с высвобождением оксида азота. Положительные результаты теста с ацетилхолином являются непрямым доказательством нормализации строения и функции эндотелия. В свою очередь, интактный эндотелий "посылает" химические сигналы, которые способствуют вазодилатации и препятствуют тромбообразованию (простаглицлин, тканевой активатор пламиногена, тромбомодулин), пролиферации гладкомышечных клеток и возникновению раздражения [10].

Обследованы 46 пациентов с ИБС, у которых имплантировали 60 биодegradирующих стентов "Absorb". Возраст больных в среднем $(54,1 \pm 4,2)$ года, мужчин — 43 (97,2%), женщин — 3 (2,8%). Нестабильное течение заболевания отмечено у 6 (13,5%) пациентов, стенокардия II — III функционального класса — у 40 (87%). Ранее стентирование произведено 10 пациентам, АКШ — 4, эндопротезирование брюшной части аорты — 1.

Один стент "Absorb" имплантирован 33 больным, 2 стента — 11, 4 — одному больному. В одном наблюдении выполнено стентирование венечных артерий и внутренней сонной артерии.

У 5 больных "Absorb" имплантировали по поводу хронической окклюзии венечной артерии, у 2 — при поражении бифуркации, у 1 —

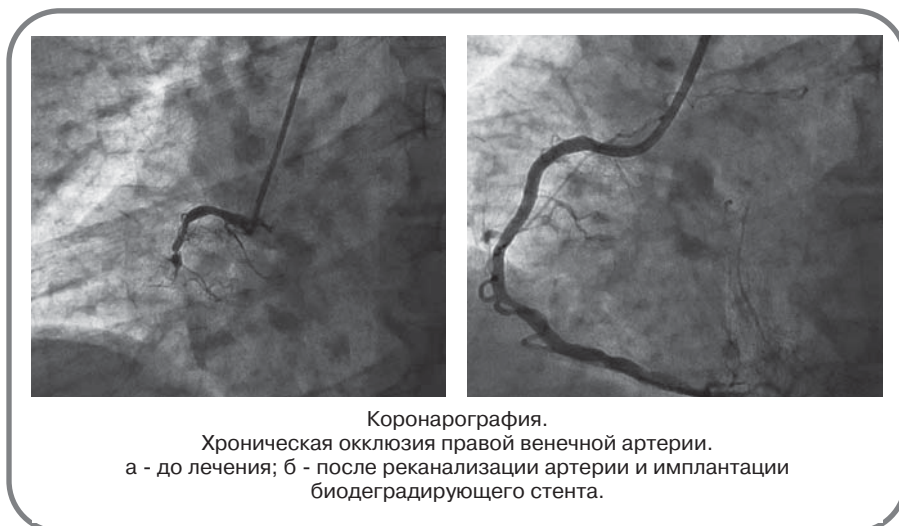
стент установлен в венозный шунт, у 3 — при диффузном поражении венечной артерии. У одного пациента биодеградирующий стент установлен в рестенозированный сегмент артерии после ранее выполненного стентирования; еще у одного — биодеградирующий стент применен при стентировании малоберцового ствола при облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей.

Больным назначали стандартную антиагрегантную терапию с применением клопидогрела и аспирина, при резистентности к тиенопиридинам и нестабильной стенокардии — тикагрелор.

У всех пациентов течение раннего послеоперационного периода без осложнений, неудачную имплантацию или острый тромбоз стента не наблюдали.

В отдаленном (8 мес) периоде наблюдения у одного больного возникли тромбоз стента в огибающей ветви левой венечной артерии, острый инфаркт миокарда, верифицированные по данным ангиографического исследования. Осуществлена реканализация окклюзированной артерии с восстановлением кровотока.

Особенности имплантации биодеградирующего стента "Absorb". В соответствии с рекомендациями компании—производителя, для адекватного расправления и имплантации стента рекомендует постепенное раздувание баллона, а именно расправление баллона через каждые 5 с на 2 атмосферы до номинального размера стент—системы. При достижении нужного размера стента в соответствии с комплаенсом баллона, его раздувают на 20 с, что обеспечивает оптимизацию имплантации эндопротеза. Перед имплантацией стента необходимо достичь полного расширения сосуда с помощью баллон—катетера адекватного диаметра. В большинстве наблюдений мы использовали низкокомплаенсные баллон—катетеры высокого давления до полного расправления баллона. После имплантации стента у всех больных применяли постдилатацию с помощью некомплаенсного баллон—ка-



Коронарография.
Хроническая окклюзия правой венечной артерии.
а - до лечения; б - после реканализации артерии и имплантации биодеградирующего стента.

тетера, размер которого был на 0,25 мм меньше номинального размера стента. Учитывая полимерную структуру стента и толщину прутьев (соответствующую размеру прутьев стентов первой генерации), необходима максимальная аппозиция прутьев к стенке артерии.

В отличие от металлических стентов, при перерастяжении стент "Absorb" утрачивает свою структуру вследствие разрыва прутьев из полимолочной кислоты, что, как правило, обуславливает потерю радиальной устойчивости.

Особого внимания заслуживает применение стентов при поражении бифуркации сосуда. Классическая постдилатация бифуркации с применением техники "целующихся" баллонов не может быть использована из—за возможной утраты гомогенности стента. Поэтому при необходимости выполнения постдилатации бифуркации в стенте применяют методику с созданием относительно низкого давления (3 — 4 атм) в баллон—катетерах адекватного размера. Возможен вариант применения баллонов заведомо меньшего диаметра.

Другим ограничением технологии является ограничение размеров стента. Так, существующие стенты "Absorb" диаметром 2,5, 3,0, 3,5 мм, длиной 12, 18, 28 мм, что не полностью удовлетворяет потребности, поскольку в настоящее время не выполняют стентирование основного ствола левой венечной артерии, а

также сосудов диаметром менее 2,5 мм.

Отдельного обсуждения заслуживает применение биодеградирующих стентов при диффузном поражении артерий и реканализации венечных артерий при их хронической окклюзии (см. рисунок).

В таких случаях применяют более одного стента. Методика имплантации стента в стент радикально не отличается от таковой при применении стандартных металлических стентов. Однако следует обеспечить минимальное перекрытие прутьев стентов на протяжении не более 1 мм. Необходимо, чтобы метка на баллоне проксимального стента совпала с платиновой меткой ранее установленного дистального стента. Прежде всего, это зависит от толщины прутьев — 150 мкм и значительного уменьшения просвета в месте перекрытия прутьев стента. Кроме рестеноза в этой зоне, возможно возникновение тромбоза стента.

При применении биодеградирующих стентов по поводу окклюзии артерии следует учитывать возможность гипоперфузии артерии и, как следствие, уменьшение ее диаметра. В такой ситуации может быть ошибочно применен стент меньшего, чем необходимо, диаметра, что в последующем чревато дислокацией стента и возникновением осложнений. Помочь может информация, полученная при визуализации артерии с применением IVUS или OCT.

Таким образом, наш опыт использования биодegradурущих стентов у пациентов по поводу ИБС свидетельствует о возможности применения этой технологии в различных клинических и ангиографических ситуациях.

В настоящее время биодegradурующие технологии называют четвертой революцией в интервенционной кардиологии, они представляют концепцию сосудистой восстанавливающей терапии. При применении BRS, покрытых препара-

том эверолимус — элютинг, в исследованиях отмечены обещающие клинические результаты в лечении простого поражения венечных артерий, при более сложном их стенозе технология недостаточно тестирована.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bioresorbable scaffolds: current knowledge, potentialities and limitations experienced during their first clinical applications / C. V. Bourantas, Y. Onuma, V. Farooq [et al.] // *Interv. J. Cardiol.* — 2013. — Vol. 167. — P. 11 — 21.
2. Bioresorbable scaffolds: current evidence and ongoing clinical trials / C. V. Bourantas, Y. Zhang, V. Farooq [et al.] // *Curr. Cardiol. Rep.* — 2012. — N 14. — P. 626 — 634.
3. Garg S. Coronary stents current status / S. Garg, P. W. Serruys // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 56. — P. 1 — 42.
4. Three-dimensional reconstruction of the post-dilated ABSORB everolimus — eluting bioresorbable vascular scaffold in a true bifurcation lesion for flow restoration / B. D. Gogas, R. J. van Geuns, V. Farooq [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovasc. Interv.* — 2011. — Vol. 4. — P. 1149 — 1150.
5. A comparison of the conformability of everolimus — eluting bioresorbable vascular scaffolds to metal platform coronary stents / J. Gomez-Lara, H. M. Garcia-Garcia, Y. Onuma [et al.] // *Ibid.* — 2010. — Vol. 3. — P. 1190 — 1198.
6. Oberhauser J. Design principles and performance of bioresorbable polymeric vascular scaffolds / J. Oberhauser, S. Hossainy, R. Rapoza // *EuroIntervention.* — 2009. — Vol. 5, suppl. F. — P. 15 — 22.
7. A bioresorbable everolimus—eluting coronary stent system (ABSORB): 2—years outcomes and results from multiple imaging methods / P. W. Serruys, J. A. Ormiston, Y. Onuma [et al.] // *Lancet.* — 2009. — Vol. 373. — P. 897 — 910.
8. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus—eluting vascular scaffold for the treatment of de novo coronary artery stenosis: 12—month clinical and imaging outcomes / P. W. Serruys, Y. Onuma, D. Dudek [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 58 — P. 1578 — 1588.
9. In vivo characterisation of bioresorbable vascular scaffold strut interfaces using optical coherence tomography with Gaussian line spread function analysis / A. Sheehy, J.—L. Gutierrez—Chico, R. Diletti [et al.] // *EuroIntervention.* — 2012. — Vol. 7. — P. 1227 — 1235.
10. Bioresorbable scaffolds in the treatment of coronary artery disease / Y. Zhang, V. Farooq, N. Muramatsu [et al.] // *Med. Devices (Auckl).* — 2013. — Vol. 6. — P. 37 — 48.

