

## РЕНТГЕНОЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ БИОРАСТВОРИМОГО СОСУДИСТОГО КАРКАСА (СТЕНТА) В КОРОНАРНЫЕ АРТЕРИИ (ПЕРВЫЙ ОПЫТ)

Миронов В.М., Самко А.Н., Меркулов Е.В.

**В** статье представлены данные о первом в России опыте применения биоразстворимого стента-каркаса при рентгеноэндоваскулярном лечении коронарного атеросклероза. Дано описание биоразстворимого сосудистого каркаса (стента) Absorb и этапов его биодegradации в сосуде, приведен клинический пример с ангиограммами и результатами внутрисосудистого ультразвукового контроля. Сказано о необходимости дальнейшего изучения этого передового и, по-видимому, перспективного метода лечения коронарного атеросклероза.

**Ключевые слова:** биоразстворимый стент-каркас, биодegradация, коронарный атеросклероз, рентгеноэндоваскулярное лечение.

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ.  
г. Москва, Россия

## X-RAY GUIDED ENDOVASCULAR IMPLANTATION OF BIOSOLUBLE VASCULAR STENT INTO CORONARY ARTERIES (FIRST EXPERIENCE)

Mironov V.M., Samko A.N., Merkulov E.V.

**T**his article presents data of the first application experience of biosoluble stent in endovascular treatment of coronary atherosclerosis in Russia. It gives description of biosoluble endovascular stent "Absorb" and stages of its biodegradation in the vessel, gives a clinical example with angiograms and results of intravascular ultrasound control. Also states the necessity of further research of this advanced and apparently perspective method of coronary atherosclerosis treatment.

**Keywords:** biosoluble stent, biodegradation, coronary atherosclerosis, x-ray guided endovascular treatment.

Cardiology Research Center of Russian Federation.  
Moscow, Russia

**В** 1977 году Andreas Gruntzig произвел революцию в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца, впервые выполнив транслюминальную баллонную ангиопластику. Он доказал, что гемодинамически значимые сужения коронарных артерий можно устранить с помощью баллонной дилатации. В то время метод сопровождался ранними и поздними осложнениями [1].

Некоторые из недостатков баллонной ангиопластики удалось устранить с появлением голометаллических стентов (ГМС). Стало возможным прижатие балками металлического стента травмированной интимы артерии, и тем самым удалось снизить число тромбозов и спадений артерии (рекойл) как в госпитальном, так и отдаленном периодах. Однако и в этих случаях частота осложнений, по данным различных авторов, достигала 16-44%.

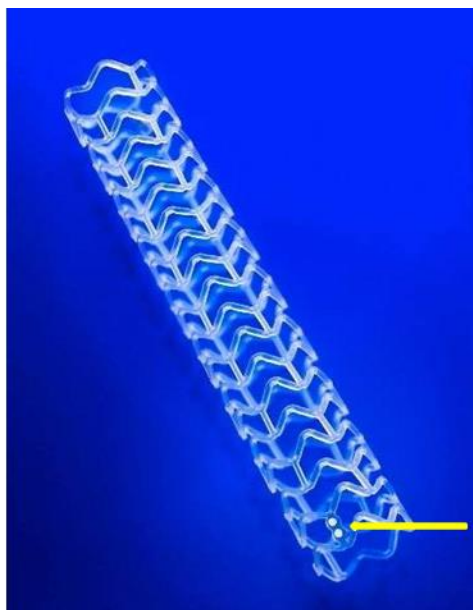
Большое количество рестенозов при установке ГМС послужило толчком к появлению стентов с лекарственным покрытием (СЛП).

Удалось достигнуть 0% рестеноза, хотя при исследовании больших групп пациентов с различной выраженностью атеросклеротического поражения и сопутствующих заболеваний рестеноз достигал 7- 16% [3-5]. Впоследствии стали накапливаться данные об осложнениях, связанных с установкой стентов с лекарственным покрытием [6-8].

Перспектива использования временного сосудистого стента или биоразстворимого каркаса всегда была целью интервенционного сообщества.

Структура биоразстворимого сосудистого каркаса (БСК).

БСК Absorb имеет платформу, изготовленную из поли-L-лактида (PLLA), который успешно используется во многих областях медицины (рассасывающиеся швы, ортопедические импланты, наполнитель аппарата для гемодиализа). Поли-L-лактид является полукристаллическим полимером, состоящим из тонких пластинок кристаллов, взаимосвязанных случайными

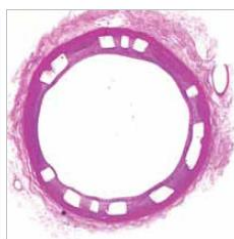


**Рис. 1. Биоразстворимый сосудистый каркас Absorb.**

Стрелкой показана пара рентгеноконтрастных платиновых маркеров.

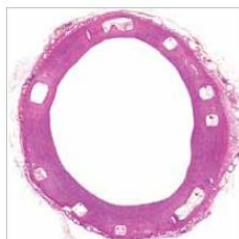
цепями полимера, образующего аморфный сегмент. Платформа по своей форме напоминает рисунок стента Multi-Link, покрыта смесью 1:1 рассасывающегося полимера поли-D,L-лактида и антипролиферативного препарата Эверолимус (8,2 мкг/мм). На проксимальном и дистальном концах находятся пары рентгеноконтрастных маркеров из платины, позволяющие визуализировать место имплантации БСК при коронарной ангиографии. БСК закреплен на системе доставки, имеющей те же характеристики, что и система доставки металлических стентов последнего поколения того же производителя (Рис. 1).

Сосудистая репаративная терапия (СРТ) основана на предположении, что поддержка сосуда изнутри и доставка лекарственного вещества в пораженный атеросклерозом участок коронарной артерии необходимы непродолжительное время после эндоваскулярного вмешательства. Несколько исследователей поддержали эту концепцию и доказали отсутствие клинической пользы от долгосрочного постоянного нахождения стента в сосуде [2,10-14]. Использование биоразстворимого сосудистого каркаса (БСК) Absorb исключает постоянное нахождение



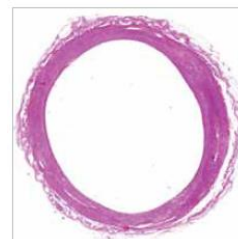
**Рис. 2. Схема.**

Фаза реваскуляризации, 3 месяца после имплантации. Балки БСК покрыты слоем эндотелия.



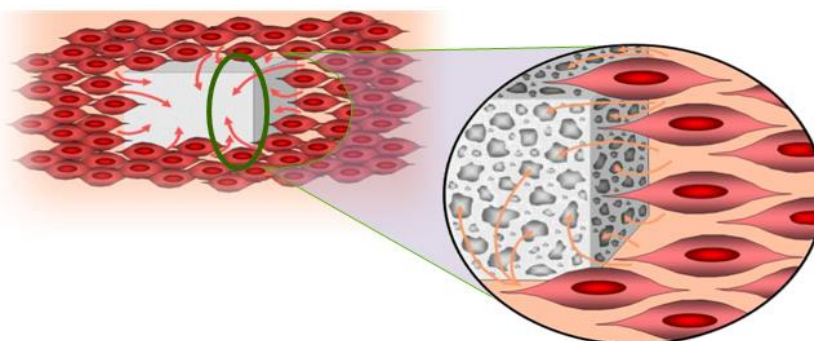
**Рис. 3. Схема.**

Фаза восстановления, 6 месяцев после имплантации. БСК постепенно прекращает выполнять поддерживающую функцию, растворяясь, превращается в разрозненную структуру, внедренную в новообразованную эндотелиальную ткань.



**Рис. 4. Схема.**

БСК в этот период представляет собой инертные вкрапления в сосудистой стенке, постепенно распадающиеся после установки в период 12-24 месяцев на молочную кислоту, которая, в конечном счете, превращается в диоксид углерода и воду.



**Рис. 5. Схема.**

Замещение бывших балок БСК фибробластами (через 3 года), гладкомышечными клетками и межклеточным матриксом.

ние инородного тела в организме и предполагает возвращение сосуду его физиологических функций.

В отличие от стентирования, которое предполагает только одно действие – реваскуляризацию, установка биорастворимого каркаса предполагает три фазы процесса: реваскуляризацию, восстановление и растворение. Все эти три фазы являются составными частями СРТ.

Фаза реваскуляризации длится около 3 месяцев после вмешательства (Рис. 2), в течение которых БСК показал схожие клинические результаты по сравнению со стентами с лекарственным покрытием. По таким показателям, как хорошая доставляемость, минимальное спадение (рекойл) в остром периоде, высокая радиальная сила и контролируемое высвобождение антипролиферативного препарата Эверолимус (для минимизации роста неоинтимы) БСК и стенты с лекарственным покрытием последнего поколения достоверно не различались.

В фазу восстановления БСК постепенно прекращает выполнять поддерживающую функцию, растворяясь, превращается из цельного каркаса в разрозненную структуру, внедренную в новообразованную эндотелиальную ткань (Рис. 3). В конце фазы восстановления БСК перестает механически сдерживать сосуд, что позволяет артерии вернуться в свое нормальное состояние, не скованное металлическим каркасом.

Фаза растворения начинается, когда каркас перестал выполнять свою поддерживающую функцию, в отсутствие сдерживающих структур артерия восстанавливает способность к реагированию на физиологические стимулы (Рис. 4). БСК в этот период представляет собой инертные вкрапления в сосудистой стенке, которые в период 12-24 месяцев после установки постепенно распадаются на молочную кислоту, которая, в конечном счете, превращается в диоксид углерода и воду. Молочная кислота легко превращается в лактат, в норме присутствующий в кровотоке и участвующий в метаболических процессах человеческого организма. Уровень лактата в крови во время растворения БСК не выходит за рамки нормальных значений, как в покое, так и при физической нагрузке. Через 2 года на месте балок БСК находятся скопления протеогликанов, отсутствуют признаки воспаления. Через 3 года начинается замещение бывших балок БСК фибробластами, гладкомышечными клетками и межклеточным матриксом (Рис. 5). Через 4 года места, в которых находились балки, в значительной степени неразличимы, так как соединительная ткань выполнила их место и стала неотъемлемой частью артериальной стенки [15].

Это доброкачественное образование неоинтимы и замена БСК соединительной тканью дало представление о возможном механизме регрессии бляшек и было продемонстрировано в исследовании ABSORB [16]. Учитывая то, что соединительная ткань со временем естественно сжимается, БСК провоцирует образование фиброзной покрышки над атеросклеротической бляшкой, которая со временем уменьшается в размерах и стабилизируется.

#### **Наш опыт установки БСК Absorb.**

В августе и декабре 2012 г. впервые в России в РК НПК Минздрава РФ были установлены 3 БСК Absorb двум пациентам с ИБС и стенозами в коронарных артериях.

#### **Приводим клиническое наблюдение.**

Пациентка Н., 61 год, поступила в РКНПК МЗ РФ с клиникой стенокардии III-IV ФК, сохраняющейся на фоне многокомпонентной антиангинальной терапии в условиях ограничения физической активности. При МСКТ коронарных артерий определялись кальцинаты в проекции стенок коронарных артерий: в среднем сегменте ПНА объемом 25 мм<sup>3</sup>, КИ – 28 ЕД, в проксимальном сегменте ОА объемом 12 мм<sup>3</sup>, КИ 12 ЕД, во всех сегментах ПКА 21 мм<sup>3</sup>, КИ – 24 ЕД. Суммарный КИ = 64 ЕД. При коронарной ангиографии от 5.12.12 г.: сбалансированный тип коронарного кровоснабжения. Ствол левой коронарной артерии не изменен. Передняя нисходящая артерия (ПНА) при компьютерном анализе (QCA) в проксимальном сегменте с переходом на средний сегмент стенозирована на 91% (Рис. 6), далее имеет гемодинамически незначимые неровности контуров. Огибающая артерия (ОА) имеет неровности контуров в среднем сегменте, артерия тупого края не изменена. Правая коронарная артерия с неровными контурами на всем протяжении, без гемодинамически значимого стенозирования. Во время коронарной ангиографии было проведено измерение фракционного резерва кровотока (ФРК) в ПНА и ОА. ФРК в среднем сегменте ПНА = 0,64, в дистальном сегменте ОА = 0,97. Под местной анестезией раствором лидокаина 2%-10 мл правым радиальным доступом был установлен интродьюсер 6F.

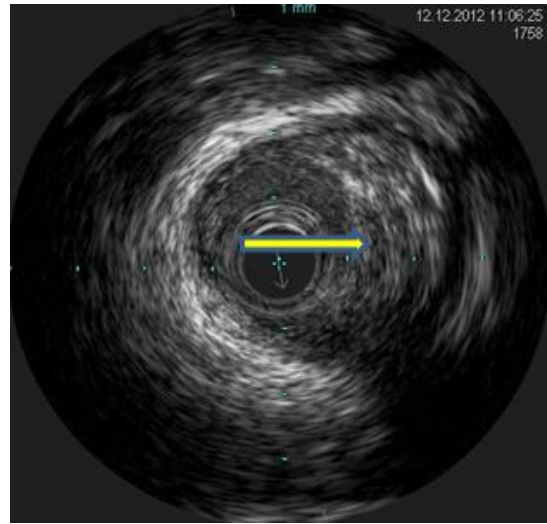
К устью левой коронарной артерии подведен направляющий катетер РВ 3,5 и в дистальный сегмент ПНА проведен интракоронарный проводник. После ряда преддилатаций баллонными катетерами 3,0x20 и 3,5x20 мм было выполнено внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ): в проксимальном и среднем сегментах ПНА определяется гетерогенная эксцентрическая атеросклеротическая бляшка с признаками кальциноза, сужающая просвет на 72,1% площади (Рис. 7), протяженностью 37 мм, должный диаметр ПНА в проксимальном и среднем сегменте – 3,7 мм.





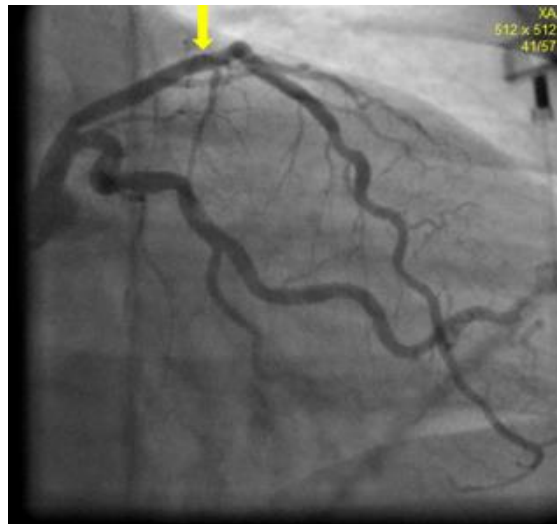
**Рис. 6. Коронарография.**

Левая коронарная артерия. Стеноз проксимального и среднего сегмента передней нисходящей артерии (стрелка).



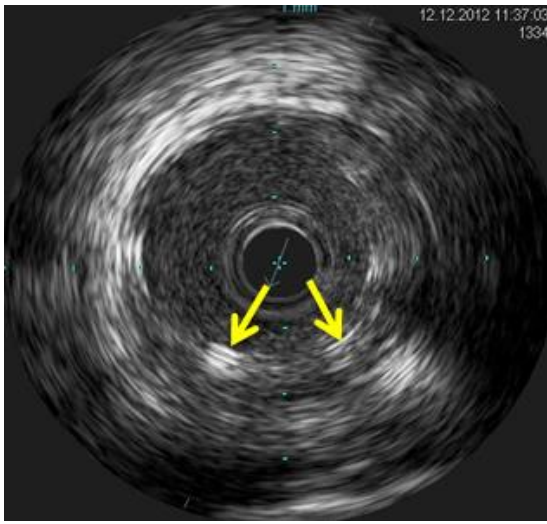
**Рис. 7. ВСУЗИ ПНА.**

До установки БСК Absorb. Стрелкой показана гетерогенная эксцентрическая атеросклеротическая бляшка с признаками кальциноза.



**Рис. 8. Коронарография.**

Результат ангиопластики и установки БСК Absorb. Стрелкой показано место установки БСК.



**Рис. 9. ВСУЗИ.**

После установки БСК Absorb. Стрелками показаны балки БСК.

В проксимальном и среднем сегменте ПНА последовательно установлены два биорастворимых сосудистых каркаса Absorb 3,5x28 и 3,5x12 мм, давлением до 14 атмосфер, длительностью до 30 сек. Выполнена постдилатация БСК баллонным катетером 3,5x20 мм, давлением до 18 атмосфер, длительностью до 30 сек (Рис. 8).

При контрольном ВСУЗИ в проксимальном и среднем сегменте ПНА определяются БСК полностью расправленные, без признаков пристеночного тромбоза и краевых диссекций. Диаметр просвета артерии в месте установки БСК 3,7 мм (Рис. 9).

Проводник, катетер и интродьюсер удале-

ны, выполнен гемостаз места пункции, наложена тугая асептическая повязка. После вмешательства приступы стенокардии не рецидивировали, через 2 дня пациентка была выписана домой в удовлетворительном состоянии.

**Заключение.**

Наш первый опыт имплантации биорастворимых каркасов показал их эффективность. К особенностям установки БСК можно отнести то, что в отличие от обычных металлических стентов, для установки которых требуется минимальная подготовка сосуда перед имплантацией, при установке биорастворимых каркасов требуется максимальная подготовка места стеноза перед имплантацией с помощью балло-

нирования. Биоразстворимые технологии предполагают восстановление сосуда до более естественного состояния, сохраняя его исходные физиологические функции. В сосуде отсутствует источник хронического раздражения и воспаления, а, следовательно, нет необходимости в длительной двойной антиагрегантной терапии. К тому же, сосуд остается свободным для дальнейшего (при необходимости) как эндоваскулярного, так и хирургического (АКШ-МКШ) лечения. Наличие рентгеноконтрастных меток на концах каркаса дает возможность использовать неинвазивные методы визуализации в случае необходимости. При дальнейшем динамическом наблюдении с помощью МСКТ есть возмож-

ность оценить состояние каркаса и его проходимость в отличие от ГМС и СЛП. В настоящее время биоразстворимые технологии всё ещё находятся в начальном состоянии своего развития, но они быстро прогрессируют и, возможно, в скором времени потеснят обычные металлические стенты из шкафов рентгенооперационных кабинетов (и коронарных артерий пациентов). Для более точной оценки эффективности и безопасности биоразстворимых сосудистых каркасов-стентов необходимы рандомизированные исследования и длительный период наблюдения (3-5 лет) за отдаленными результатами лечения.

### Список литературы:

1. Grüntzig A. Transluminaldilatationofcoronary-arterystenosis. *Lancet*. 1978; 1: 263.
2. Serruys PW, deJaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*. 1994; 331: 489-495
3. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1773-1780.
4. Самко А.Н. Стенты с лекарственным покрытием при лечении острого инфаркта миокарда (современное состояние вопроса). В кн.: Сердечно-сосудистая патология. Сборник трудов к 80-летию Е.И.Чазова. М.: Медиа Медика., 2009, с. 258-265.
5. Garg S, Serruys PW. Coronary stents: looking forward. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: S43-78.
6. Byrne RA, Eberle S, Kastrati A, et al. Distribution of angiographic measures of restenosis after drug-eluting stent implantation. *Heart*. 2009; 95: 1572-1578.
7. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2001; 103: 192-195.
8. Räber L, Wohluend L, Wigger M, et al. Five-year clinical and angiographic outcomes of a randomized comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: results of the Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization LATE trial. *Circulation*. 2011; 123: 2819-2828.
9. Serruys PW, Lijten HE, Beatt KJ, Geuskens R, De Feyter PJ, van den Brand M, Reiber JH, ten Katen HJ, van Es GA, Hugenholtz PG. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty, a time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months. *Circulation* 1988 Feb;77(2):361-71.
10. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, Mioka S, Ueno K, Yokoi H, Hamasaki N, Horiuchi H, Ohishi H. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am CollCardiol*. 1988 Sep; 12(3):616-23.
11. Asakura M, Ueda Y, Nanto S, Hirayama A, Adachi T, Kitakaze M, Hori M, Kodama K. Remodeling of in-stent neointima, which became thinner and transparent over 3 years: serial angiographic and angioscopic follow-up. *Circulation*. 1998 May;97(20):2003-6.
12. Witkowski A, Ruzyło W, Gil R, Górecka B, Purzycki Z, Kośmider M, Polorński L, Lekston A, Gasior M, Zmudka K, Pieniazek P, Buszman P, Drzewiecki J, Ciećwierz D, Sadowski Z. A randomized comparison of elective high-pressure stenting with balloon angioplasty: six-month angiographic and two-year clinical follow-up. On behalf of AS (Angioplasty or Stent) trial investigators. *Am Heart J*. 2000 Aug;140(2):264-71.
13. Betriu A, Masotti M, Serra A, Alonso J, Fernández-Avilés F, Gimeno F, Colman T, Zueco J, Delcan JL, García E, Calabuig J. Randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of de novo coronary artery lesions (START): a four-year follow-up. *J Am CollCardiol*. 1999 Nov 1;34(5):1498-506.
14. Kandzari DE, Tuttle RH, Zidar JP, Jollis JG. Comparison of long-term (seven year) outcomes among patients undergoing percutaneous coronary revascularization with versus without stenting. *Am J Cardiol*. 2006 May 15;97(10):1467-72.
15. Onuma Y, Serruys PW, Perkins LE, et al. Intracoronary optical coherence tomography and histology at 1 month and 2, 3, and 4 years after implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in a porcine coronary artery model: an attempt to decipher the human optical coherence tomography images in the ABSORB trial. *Circulation*. 2010; 122: 2288-2300.
16. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet*. 2008; 371: 899-907.