

**На правах рукописи**

**МАТУСОВ**  
**Архип Владимирович**

**ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ МЕТОДИКИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ  
РЕСТЕНОЗА ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ**

**14.00.44 – сердечно-сосудистая хирургия**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук**

**Москва – 2009**

Работа выполнена в ФГУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова Росздрава»

**Научный руководитель:**

академик РАМН, доктор медицинских наук,  
профессор

**ШЕВЧЕНКО**  
**Юрий Леонидович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

**ТАРИЧКО**  
**Юрий Васильевич**

Российский Университет Дружбы Народов

доктор медицинских наук

**ИВАНОВ**  
**Владимир Александрович**

3-й Центральный военный клинический  
госпиталь им. А.А. Вишневского

**Ведущая организация:** Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко.

Защита диссертации состоится \_\_\_\_\_ 2009 г. в 14:00 на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.123.01 при ФГУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова Росздрава» (105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова Росздрава» (105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 65).

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2009 г.

**Ученый секретарь совета по защите  
докторских и кандидатских диссертаций**  
доктор медицинских наук, профессор

Матвеев С.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из ведущих причин летальности в большинстве стран мира. Ежегодно от ИБС умирают 650 000 европейцев, а острый инфаркт миокарда (ОИМ) становится причиной смерти примерно у 420 000 человек [American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines, 2006]. По данным Л.А. Бокерия и соавт. заболеваемость ИБС в Российской Федерации (в расчете на 100 000 взрослого населения) составила 483, с ростом на 3,2% по отношению к предыдущему году.

В настоящее время эндоваскулярные методы занимают одно из ведущих мест в лечении больных ИБС и активно применяются в кардиологической практике в течение последних нескольких десятилетий. Несмотря на впечатляющие результаты применения металлических стентов (МС), невозможно было преодолеть высокий риск возникновения рестеноза венечных артерий (ВА) [Ellis S.G. et al., 1989; Farb A. et al., 2002]. Рестеноз развивается в 50% случаев после транслюминальной баллонной ангиопластики (ТБА) и в 12–25% случаев после имплантации стента без антипролиферативного покрытия, а его ангиографическим критерием является сужение просвета ВА на 50% и более, развивающееся в течение до 6 месяцев после операции [Garcia E. et al., 1997; Mintz G.S. et al., 1998].

В течение 90-х годов происходил активный поиск средств и методик, которые позволили бы снизить частоту развития рестеноза. Эффективность применения с этой целью цитостатиков в 1997 году доказали D.I. Axel et al., показав, что даже кратковременный контакт паклитакселя с культурой гладкомышечных клеток (ГМК) приводит к ингибированию их пролиферации на длительное время. Радикальным решением проблемы рестеноза стало внедрение в начале 2002 года в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием (СЛП) [Morice M.C. et al., 2002; Moses J.W. et al., 2003; Sousa J.E. et al., 2003].

Накопленный в последующие годы материал использования СЛП обогатил науку новыми данными и заставил специалистов столкнуться с проблемой позднего тромбоза стента [Camenzind E., 2005]. На ежегодном Европейском конгрессе кардиологов в 2006 году были опубликованы результаты исследования, свидетельствующие о высокой частоте позднего тромбоза стентов, покрытых сиролimusом (СПС) (Cypher) – более 2%. Последующие предупреждения об осложнениях поступили в ходе завершеного в 2006 году исследования BASKET-LATE [Kaiser C. et al., 2005]. В работах Park et al. (2006 г.) и Daemen et al. (2007 г.) также указывается на более высокий уровень позднего тромбоза СЛП по сравнению с МС. Одним из ключевых открытий, ведущих к пониманию этой тенденции, стала работа Kotani et al. (2006 г.), в которой было проведено

ангиоскопическое обследование 15 СПС и 22 непокрытых МС через 6 месяцев после имплантации. Все 22 МС были полностью эпителизированы, в то время как только 2 (13%) СЛП имели полную эпителизацию.

При появлении данных о поздних тромбозах СЛП вновь возник интерес к альтернативным методикам локальной доставки лекарств в ВА для профилактики их рестеноза. Локальная доставка лекарственных препаратов с помощью перфорированных баллонных катетеров была предложена Н. Wolinsky ещё в 1980-х годах. В 1999 году С. Herdeg et al. применили перфорированный баллонный катетер для локальной доставки раствора паклитакселя для профилактики рестеноза в исследовании *in vivo*, но лишь в 2006 году Sheller et al. опубликовали результаты первого рандомизированного клинического исследования РАССОСАН ISR (n=52), сравнивавшего применение обычных баллонных катетеров и баллонов Рассосан (B Braun, Германия), покрытых паклитакселем, для ТБА уже рестенозированных ВА. Результаты (уменьшение просвета артерии и числа острых коронарных событий) были лучше в группе, где использовались баллоны с лекарственным покрытием (БЛП). Эти многообещающие результаты способствовали появлению новых устройств для локальной доставки паклитакселя и проведению исследований в этой области.

В настоящее время для клинического применения доступны три баллонных катетера для локальной доставки паклитакселя: БЛП SeQuent Please (B Braun, Германия), БЛП DIOR (EuroCor, Германия) и двойной баллонный катетер Genie (Acrostak, Швейцария). Несмотря на общую идею локальной доставки лекарства, все три баллонных катетера имеют свои отличия, как в конструкции, так и в концепции применения. Все существующие исследования (группа исследований PERCAD I–VI, DEBUT-Registry, PERFETTO, LOCAL-TAX) сравнивают применение каждого из устройств с классическими методиками (ТБА, имплантация СЛП и МС). Однако в настоящее время не существует ни одного клинического исследования, которое освещало бы и сопоставило непосредственные клинические и ангиографические результаты применения существующих нестентовых эндоваскулярных устройств для профилактики рестеноза ВА, также не сформулированы чёткие показания к применению каждого из них.

## **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Улучшить результаты лечения пациентов с ИБС за счет применения новейших эндоваскулярных нестентовых методик профилактики рестеноза венечных артерий.

## **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Проанализировать клинические и ангиографические результаты эндоваскулярного лечения больных ишемической болезнью сердца с

применением устройств для локальной доставки паклитакселя в венечные артерии.

2. Оценить возможности клинического применения баллонного катетера с лекарственным покрытием SeQuent Please и факторы, на них влияющие.

3. Оценить возможности клинического применения баллонного катетера с лекарственным покрытием DIOR и факторы, на них влияющие.

4. Оценить возможности клинического применения двойного баллонного катетера Genie для локальной аппликации паклитакселя и факторы, на них влияющие.

5. Определить показания и разработать алгоритм применения эндоваскулярных методик локальной доставки лекарственных препаратов во время ангиопластики и стентирования венечных артерий у пациентов с ИБС.

## **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. Применение нестентовых методик локальной доставки лекарственных веществ в венечные артерии для профилактики рестеноза является перспективной альтернативой СЛП.

2. Использование баллонных катетеров для локальной аппликации паклитакселя является безопасным методом, не ухудшающим результат эндоваскулярного вмешательства.

3. Представленные для клинического применения баллонные катетеры для локальной доставки лекарств имеют свои особенности, преимущества и недостатки, определяющие показания к их использованию.

4. Применение баллонов для локальной доставки паклитакселя является средством выбора в ситуациях, когда имплантации стента после ТБА желательно избежать (при рестенозе внутри стента, выполнении ТБА через ячейку стента, в венечных артериях малого диаметра).

5. Ангиографическая оценка поражения венечных артерий позволяет осуществить выбор баллонного катетера для локальной доставки паклитакселя в зависимости от тактики оперативного вмешательства.

## **НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

1. Впервые выполнено сравнение интраоперационного применения существующих эндоваскулярных методик локальной доставки паклитакселя в целях профилактики рестеноза венечных артерий.

2. Впервые в России применена методика локальной аппликации паклитакселя с помощью двойного баллонного катетера Genie.

3. Определён алгоритм подбора и использования баллонных катетеров для локальной доставки паклитакселя в зависимости от их свойств и ангиографической картины поражения венечных артерий.

## **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

1. Определены интраоперационные особенности применения различных баллонных катетеров для локальной доставки лекарственных препаратов.
2. Определены непосредственные клинические и ангиографические результаты применения БЛП SeQuent Please.
3. Определены непосредственные клинические и ангиографические результаты применения БЛП DIOR.
4. Определены непосредственные клинические и ангиографические результаты применения двойного баллонного катетера Genie.
5. Разработан алгоритм выбора и методики применения баллонных катетеров для локальной лекарственной доставки в зависимости от ангиографической картины поражения и интраоперационной тактики.

## **РЕАЛИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Результаты проведенного исследования были апробированы и нашли применение в практике работы отделений рентгенохирургических методов диагностики и лечения Национального медико-хирургического Центра имени Н.И. Пирогова. Полученные материалы используются для учебного процесса преподавателями кафедры грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсом рентгенэндоваскулярной хирургии Института усовершенствования врачей Национального медико-хирургического Центра имени Н.И. Пирогова.

## **АПРОБАЦИЯ ДИССЕРТАЦИИ**

Основные положения диссертации доложены на XIV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2008), XVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2009), XIII Ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН (Москва, 2009).

## **ПУБЛИКАЦИИ**

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ.

## **ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация изложена в монографическом стиле на 177 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, включающих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных наблюдений и их обсуждение, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 206 источников (из них 4 отечественных и 202 иностранных). Диссертация содержит 30 таблиц и иллюстрирована 31 рисунком.

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

### МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в исследование были включены 67 больных ИБС, которым в период с октября 2007 г. по апрель 2009 г. выполняли ТБА и стентирование ВА. В основную группу вошли пациенты, которым выполняли операции с применением баллонных катетеров для локальной доставки паклитакселя. В группу сравнения были отобраны пациенты, которым имплантировали стенты, покрытые паклитакселем (СПП). Средний возраст оперированных пациентов составил 55 (41 – 71) лет.

Таблица № 1.

Демографическая и клиническая характеристика больных ИБС (n = 67)

<b>Всего пациентов</b>	<b>67</b>
Возраст пациентов, лет	41 – 71
Мужчины/женщины	56/11
Стенокардия II ф.к.*	14 (20,9%)
Стенокардия III-IV ф.к.*	45 (67,2%)
Нестабильная стенокардия	3 (4,5%)
Острый ИМ	2 (3,0%)
ИМ в анамнезе	36 (53,7%)
КШ в анамнезе	5 (7,5%)
Сниженная сократительная способность миокарда (ФВ<50%)	5 (7,5%)
Гиперхолестеринемия	33 (49,3%)
Артериальная гипертензия	52 (77,6%)
Табакокурение	25 (37,3%)
Сахарный диабет	11 (16,4%)

\* – функциональный класс стенокардии по канадской классификации кардиологов

В исследование были включены больные ИБС, имевшие хотя бы один гемодинамически значимый стеноз или окклюзию ВА, требовавшие выполнения эндоваскулярной реваскуляризации.

В качестве основной методики пациентам выполняли обработку поражённого участка артерии паклитакселем (SeQuent Please, DIOR, Genie) с последующей установкой стента без лекарственного покрытия (Coroflex Blue, B Braun) или без неё (n=43). В качестве методики сравнения (группа контроля) пациентам выполняли установку СПП (n=31) – Taxus (Boston Scientific), Coroflex Please (B Braun), Taxcor (EuroCor).

На Рисунке №1 представлена диаграмма распределения пациентов по выполненным методикам операций. Общее число сочетанных операций по методикам представлено в Таблице №2. Распределение артерий по выполненным методикам представлено в Таблице №3.

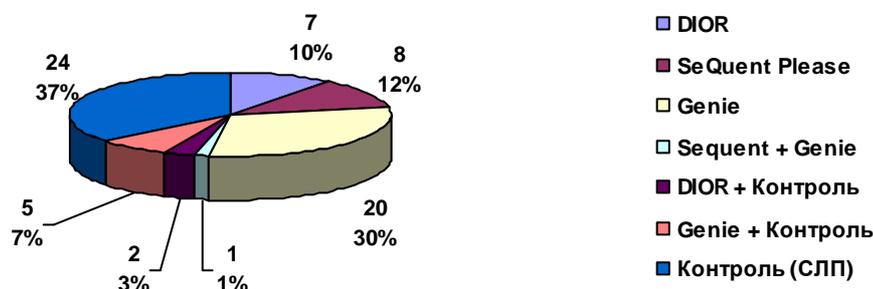


Рисунок №1. Распределение пациентов по выполненным операционным методикам.

Таблица №2.

Одномоментные операции на одной или двух артериях у пациентов, включённых в исследование

Методики операций	На одной артерии		На разных артериях			
	Контроль (СПП)	Genie	SeQuent Please	DIOR	Genie	Контроль (СПП)
ТБА*	1			1***		1
МС*			1	2	1	
СПС*						1
DIOR				1		
Genie		2	1		2	
Контроль		2**		2****	4	3
<b>Всего</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>5</b>

\* - оперированные участки не включены в группу наблюдения

\*\* - 1-му из 2-х в зону, обработанную паклитакселем, имплантирован СПП

\*\*\* - ТБА устья боковой ветви через ячейку стента обычным баллоном

\*\*\*\* - 1 из 2-х – ТБА устья боковой ветви БЛП DIOR через ячейку стента без стентирования

Таблица №3.

Распределение оперируемых артерий по выполненным методикам

Группа	ПМЖА	ДВ	ОА	ВТК (ОА→ВТК)	ПКА	Всего
DIOR	5	1	2	–	1	9 (11%)
SeQuent	5	–	–	–	4	9 (11%)
Genie	13	–	5	2	10	30 (37%)
Контроль (СПП)	17	–	4	5	10	36 (41%)
<b>Всего</b>	<b>40</b>	<b>1</b>	<b>11</b>	<b>7</b>	<b>25</b>	<b>84 (100%)</b>

Всего оперировано 84 поражённых (стенозированных или окклюзированных) сегментов ВА у 67 пациентов. Ангиографическая характеристика оперированных пациентов представлена в Таблице №4.

Таблица №4.

Ангиографическая характеристика оперированных пациентов

<b>Всего пациентов</b>		<b>67</b>
Локальный стеноз (<30 мм)		37 (55,2%)
Протяжённый (≥30 мм) или тандемный (≥30 мм) стеноз		20 (29,8%)
Короткая субокклюзия (<30 мм)		5 (7,5%)
Протяжённая субокклюзия (≥30 мм)		2 (3,0%)
Короткая окклюзия (<30 мм)		–
Протяжённая окклюзия		3 (4,5%)
Поражённый артерии*	Проксимальный сегмент	33 (49,2%)
	Средний	17 (25,4%)
	Дистальный	1 (1,5%)
	Диффузное	16 (23,9%)
Ин-стент рестеноз		4 (6,0%)
Бифуркационное поражение**		8 (11,9%)
Поражение артерии малого диаметра (≤2,5 мм)		5 (7,5%)
Однососудистое поражение		31 (46,3%)
Двухсосудистое поражение		24 (35,8%)
Трёхсосудистое поражение		12 (17,9%)
<i>Окклюзия 1 и более шунтов у больных, перенесших КШ</i>		<i>4 из 5 (80%)</i>

\* - При поражении на границе артериальных сегментов учитывали поражение более проксимально расположенного сегмента. При поражении двух и более сегментов артерии, при суммарной протяжённости поражения более 30 мм поражение считали диффузным. Поражение ДВ ПМЖА и ВТК ОА считали поражением среднего сегмента.

\*\* - Бифуркационным считали поражение, расположенное в зоне отхождения боковых ветвей диаметром не менее 2 мм.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Предоперационное обследование и послеоперационное лечение пациентов проводили в объёме, предусмотренном существующими медицинскими стандартами. После выполнения операции пациентам назначали двойную антиагрегантную терапию (аспирин 100 мг/сутки + клопидогрель 75 мг/сутки) на срок не менее 3 месяцев после ТБА и имплантации МС (в том числе при использовании баллонов для локальной доставки паклитакселя) и не менее 9 месяцев после имплантации СПП.

## **Коронарография и шунтография**

Коронароангиографию (КАГ) и коронарошунтографию выполняли в лабораториях катетеризации сердца, оснащённых цифровыми ангиографическими комплексами INFINIX 8000 (TOSHIBA, Япония), типовыми системами мониторинга гемодинамики и аппаратами для кардиореанимации. КАГ проводили по методике Джадкинса с использованием чрезбедренного доступа по Сельдингеру.

## **Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ)**

Исследование проводили на установке GALAXY II компании Boston Scientific (США). Всего ВСУЗИ было выполнено 3 пациентам (1,5%) непосредственно перед выполнением реваскуляризирующей эндоваскулярной операции. Оценку результата сканирования производили немедленно с использованием ультразвуковой продольной реконструкции стентированного сосудистого сегмента и количественного анализа полученного изображения.

Во II, III и IV главах диссертации представлена описательная статистика основных групп наблюдения. Данные представлены как n (%) для количественных величин. Величины с нормальным распределением представлены как  $M \pm m$ , величины с непараметрическим распределением – как медиана (минимальное – максимальное значения).

## **ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ МЕТОДИКИ ЛЕЧЕНИЯ СТЕНОЗИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ**

### **Транслюминальная баллонная ангиопластика**

Преддилатацию (расширение просвета артерии перед имплантацией стента) выполняли всем пациентам, имеющим критические (более 80%) стенозы, субокклюзию или полную окклюзию ВА. Отдельно от стентирования ТБА выполнялась в двух типах случаев:

- 1) с целью дилатации устья боковой ветви при имплантации стента в зоне бифуркации артерии в 3 случаях;
- 2) при лечении рестеноза с помощью одной из основных методик без выполнения повторного стентирования.

Для выполнения ТБА применяли баллонные катетеры с монорельсовой системой доставки по проводнику СТО (Acrostak), Sprinter и Sprinter Legend (Medtronic), Voyager (Abbot Vascular), Maverick (Boston Scientific).

### **Стентирование венечных артерий**

Прямое стентирование выполняли пациентам контрольной группы, имевшим локальные или протяжённые стенозы менее 80% диаметра просвета

стентруемой ВА. Во всех остальных случаях имплантацию стента выполняли с предшествующей предилатацией участка поражения. Продольный размер стента выбирали таким образом, чтобы перекрыть всю зону поражения.

В основной группе выполняли имплантацию стентов без лекарственного покрытия. В группе сравнения выполняли имплантацию стентов, покрытых паклитакселем (таблица №5).

Таблица №5.

Виды применявшихся стентов

<b>Стенты без покрытия (основная группа)</b>	
Coroflex Blue (BBraun)	56 (57,1%)
<b>Стенты, покрытые паклитакселем</b>	
Coroflex Please (BBraun)	19 (19,4%)
Taxcor (EuroCor)	19 (19,4%)
Taxus (Boston Scientific)	4 (4,1%)
<b>ВСЕГО</b>	<b>98 (100%)</b>

**Ротационная атерэктомия (ротаблиция)**

В рамках исследования ротаблицию выполняли 3 пациентам с рестенозом в стентированных участках. Использовали устройство Rotablator (Boston Scientific) и комплект инструментов для него. За зону поражения заводили специальный проводник RotaWire, по нему к зоне рестеноза подводили головку бура. Вращение бура осуществлялось турбиной, приводимой в движение сжатым воздухом или азотом. Скорость вращения бура устанавливали от 6,6 до 15 тысяч оборотов в минуту. Ротаблицию использовали исключительно для удаления массы избыточной неоинтимы в зоне рестеноза. После выполнения ротаблиции, специальный проводник заменяли на обычный коронарный проводник и продолжали процедуру выполнением баллонной ангиопластики рестеноза.

**ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ МЕТОДИКИ ПРОФИЛАКТИКИ  
РЕСТЕНОЗА ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ**

**Локальная аппликация паклитакселя с помощью баллонов с лекарственным покрытием**

Баллонный катетер SeQuent Please создан на основе обычного баллонного катетера, на поверхность которого нанесён паклитаксель, соединённый с бесполимерным матриксом, которым является контрастное вещество иопромид (ультравист). Баллонный катетер SeQuent Please использовали для выполнения предилатации первичных стенозов ВА в течение 40 секунд, затем имплантировали стент без лекарственного покрытия. При критических стенозах и окклюзиях ВА перед использованием БЛП выполняли предилатацию обычным баллонным катетером. При

выполнении ангиопластики рестеноза выполняли инфляцию БЛП SeQuent Please в течение 40 секунд, однако, без последующей установки стента.

Баллонный катетер DIOR имеет кристаллы паклитакселя, заключенные в нанопорах полимерной плёнки, из которой изготовлен баллон. Благодаря этому лекарственный препарат защищён не только от преждевременного вымывания, но также и от его потери при проведении баллона через ячейки стента или в артерии малого диаметра. Баллонный катетер DIOR применяли для преддилатации первичных стенозов ВА одной инфляцией баллона в течение 40 секунд, либо в течение двух инфляций по 20 секунд, с последующей установкой МС. Для ТБА устья боковой ветви через ячейку стента и для ТБА рестеноза стентированного участка после выполнения его ротаблиации применяли БЛП DIOR без последующей имплантации стента. При критических стенозах и окклюзиях ВА перед использованием БЛП выполняли преддилатацию обычным баллонным катетером.

### **Локальная аппликация паклитакселя с помощью двойного баллонного катетера Genie**

Баллонный катетер Genie (Acrostak, Швейцария) для локальной доставки лекарственного препарата имеет концевые части более широкого диаметра, которые при раздувании под давлением 2 атм., расправляясь, перекрывают кровоток по артерии, а в центральной части баллона через поры лекарственный препарат поступает в сформированный концевыми участками «резервуар» (рисунок №2).

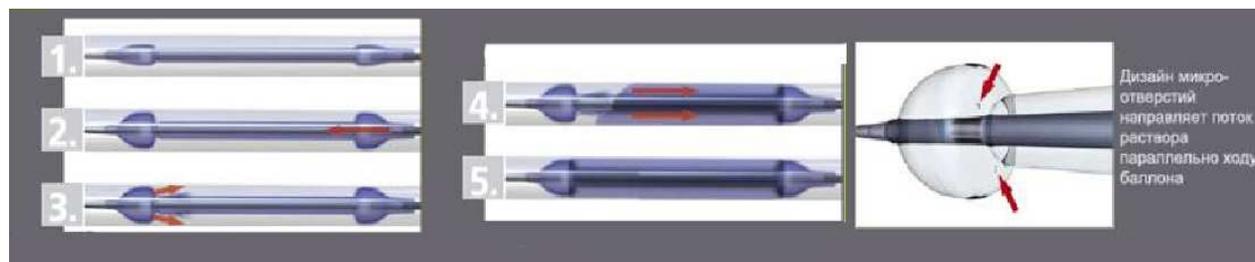


Рисунок №2. Схема применения баллонного катетера Genie: 1. Баллон позиционирован в артерии. 2. При начале ТБА расправляются концевые участки. 3. Концевые участки расправлены, через открывшиеся поры поступает раствор паклитакселя. 4. Заполнение раствором препарата сформированного концевыми участками «резервуара». 5. «Резервуар» полностью заполнен раствором препарата. В нижней части рисунка стрелками указаны поры, через которые поступает раствор паклитакселя.

Двойной баллонный катетер Genie применяли для обработки как локальных, так и протяжённых поражений ВА. Для улучшения проникновения раствора препарата в артериальную стенку, перед применением баллонного катетера Genie выполняли преддилатацию обычным

баллонным катетером с целью разрушения бляшки и создания микронадрывов интимы. При необходимости обработки протяжённых участков выполняли последовательную серию аппликаций паклитакселя по всей длине поражения в направлении от дистального конца к проксимальному, каждый раз позиционируя баллон с перекрытием небольшой части предыдущего обработанного участка. Баллон раздували до давления 2 атм., и выполняли экспозицию паклитакселя в течение 40-60 секунд для каждого участка. При возникновении симптомов ишемии у пациента аппликацию паклитакселя выполняли в течение 20 секунд дважды (в сумме 40 секунд) для каждого участка. Использовали раствор 10 мкМоль (0,43 мг в 50 мл) паклитакселя, который готовили в операционной непосредственно перед выполнением аппликации согласно стандартной схеме из инструкции по применению баллонного катетера Genie. Для приготовления раствора использовали препарат Паксен (IVAR-CR, Чехия). Средний внутрикоронарный расход готового раствора разведения составлял от 5 до 15 мл.

Во всех случаях локальной аппликации паклитакселя, как с помощью БЛП SeQuent Please и DIOR, так и с применением двойного баллонного катетера Genie, и с последующей имплантацией МС мы соблюдали принцип обработки участка артерии на протяжении большем, чем длина имплантируемого стента для избежания краевого рестеноза.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИБС С ПРИМЕНЕНИЕМ НЕСТЕНТОВЫХ МЕТОДИК ПРОФИЛАКТИКИ РЕСТЕНОЗА**

### **Ангиографический успех операций**

При анализе полученных результатов полнота реваскуляризации миокарда у каждого конкретного больного не рассматривалась. Ангиографическим критерием успеха операции считали восстановление просвета артерии после ТБА с остаточным стенозом менее 20%. Непосредственный итоговый ангиографический успех ТБА отмечен в 100% случаев. Все примененные методики (ТБА в сочетании с локальной аппликацией паклитакселя с последующей имплантацией МС или без неё) показали одинаковую интраоперационную эффективность и не осложняли конечный результат эндоваскулярной операции по сравнению с группой сравнения (имплантацией СПП).

### **Клинический успех операций**

Все пациенты были выписаны через 3-5 дней после операции, за исключением трёх пациентов с острым инфарктом миокарда, которые были выписаны согласно существующим стандартам через 21 день после ИМ.

Динамика количества пациентов до и после оперативного лечения, разделённых на группы по функциональным классам стенокардии согласно канадской классификации кардиологов, представлена на диаграмме (рисунок №3).

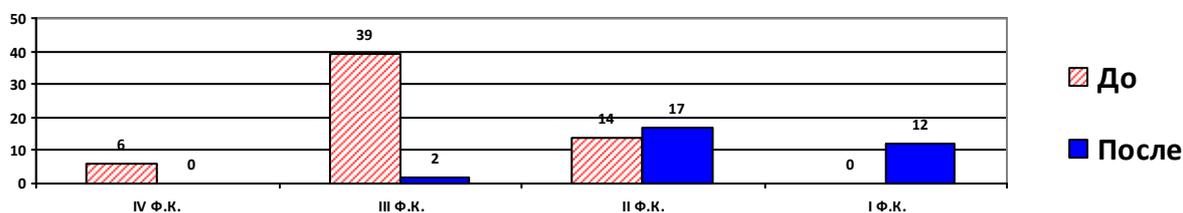


Рисунок №3. Функциональный класс стенокардии до (n=59) и после (n=31) операции.

Общее число пациентов со стенокардией уменьшилось с 59 до 31 после выполнения ТБА. Динамика состояния пациентов с каждым из исходных функциональных классов стенокардии представлена в Таблице №6.

Таблица №6.

До операции		Ф.К. после операции			
Ф.К.	Число	III	II	I	Нет
IV	6	2	2		2
III	39		13	8	18
II	14		2	4	
<b>Всего:</b>	<b>59</b>	<b>2</b>	<b>17</b>	<b>12</b>	<b>31</b>

Причинами сохранения стенокардии у пациентов являлись невозможность полного восстановления миокардиальной перфузии в силу перенесённого ранее ИМ и в одном случае – интраоперационное осложнение (окклюзия ДВ после имплантации стента).

#### **Особенности интраоперационного использования баллонных катетеров для локальной аппликации паклитакселя**

В рамках исследования оценивали интраоперационные аспекты применения различных методик в зависимости от клинических и ангиографических характеристик пациентов.

БЛП SeQuent Please применяли для ТБА в 9 случаях при локальных (<30 мм) поражениях ВА. БЛП DIOR применяли в 6 случаях при локальных (<30 мм) и в 3 случаях при протяжённых (≥30 мм) поражениях ВА. Двойной баллонный катетер Genie использовали для аппликации паклитакселя в 19 случаях при локальных (<30 мм) и в 11 случаях при протяжённых (≥30 мм) поражениях ВА.

БЛП SeQuent Please использовали для ТБА рестеноза стентированных ранее участков в 2 случаях (в одном случае после предварительной ротаблиции). Двойной баллонный катетер Genie использовали в 1 случае для локальной аппликации паклитакселя в зону рестеноза стентированного участка после предварительной ротаблиции. БЛП DIOR также применяли в 1 случае для ТБА и локальной аппликации паклитакселя в зону рестеноза стентированного участка после ротаблиции. Во всех 4 случаях ТБА рестеноза выполняли аппликацию паклитакселя без последующей имплантации стента.

БЛП DIOR применяли в 1 случае для ТБА устья ДВ малого диаметра через ячейку стента без последующего стентирования и в 1 случае для прямой ТБА артерии малого диаметра без стентирования, однако, в силу развития диссекции интимы в центральном участке ТБА, в зону диссекции имплантировали короткий стент без лекарственного покрытия.

### **Интраоперационные осложнения**

Всего интраоперационных осложнений возникло 6 (9%), из них 2 (3%) у пациентов из группы DIOR и 4 (6%) у пациентов из группы Genie. Два из них (3%) были связаны с особенностями методики локальной аппликации паклитакселя (длительное перекрытие кровотока в артерии), и остальные 4 (6%) возникли в результате «классических» этапов операции (ТБА, стентирования) и не были ассоциированы с локальной аппликацией паклитакселя. В большинстве ситуаций коррекция интраоперационной тактики позволило успешно завершить операцию и избежать клинических последствий. Только 1 осложнение (1,5%) привело к клинически значимому эффекту (развитие ИМ после окклюзии боковой ветви и неуспешной её реканализации). Общее количество интраоперационных осложнений представлено в таблице №7. В группе контроля осложнений не отмечалось.

Таблица №7.

Осложнения во время операций у пациентов, включённых в исследование

<b>Осложнение</b>	<b>Методика</b>	<b>Число</b>	<b>Исход</b>
Периферический спазм	Genie	1 (1,5%)	Разрешение спазма после введения нифедепина
	DIOR	1 (1,5%)	
Диссекция после ТБА	DIOR	1 (1,5%)	Имплантация стента
Диссекция после стентирования	Genie	1 (1,5%)	Имплантация стента
Дислокация стента	Genie	1 (1,5%)	Расценено как успех операции (стеноз <20%)
Окклюзия боковой ветви стентом	Genie	1 (1,5%)	Неудача реканализации, острый ИМ

## Оценка влияния дизайна баллона на особенности его клинического применения

На рисунке №4 представлены выполненные нами микрофотографии поверхностей исследуемых БЛП, снятые с разным увеличением. Поверхность БЛП SeQuent Please и БЛП DIOR имеет различный внешний вид, что обусловлено их дизайном и технологией изготовления. Паклитаксель, соединённый с гидрофильным матриксом, находится на поверхности баллонного катетера SeQuent Please (шероховатая поверхность), в то время как в БЛП DIOR частицы паклитакселя находятся в нанопорах на поверхности полимерной плёнки баллона (гладкая поверхность). Очевидно, что цитостатик, находящийся в нанопорах полимерной плёнки БЛП DIOR лучше защищён от внешнего воздействия. В то же время, высокая концентрация паклитакселя в смеси с гидрофильным матриксом БЛП SeQuent Please оптимальна для применения в линейных участках артерии, где матрикс обеспечивает более долгое удержание препарата на артериальной стенке. Также, становится очевидным невозможность применения баллонного катетера SeQuent Please при бифуркационном стентировании через ячейку стента или в зоне выраженной извитости ВА ввиду риска разрушения лекарственного матрикса и возникновения эмболических осложнений.

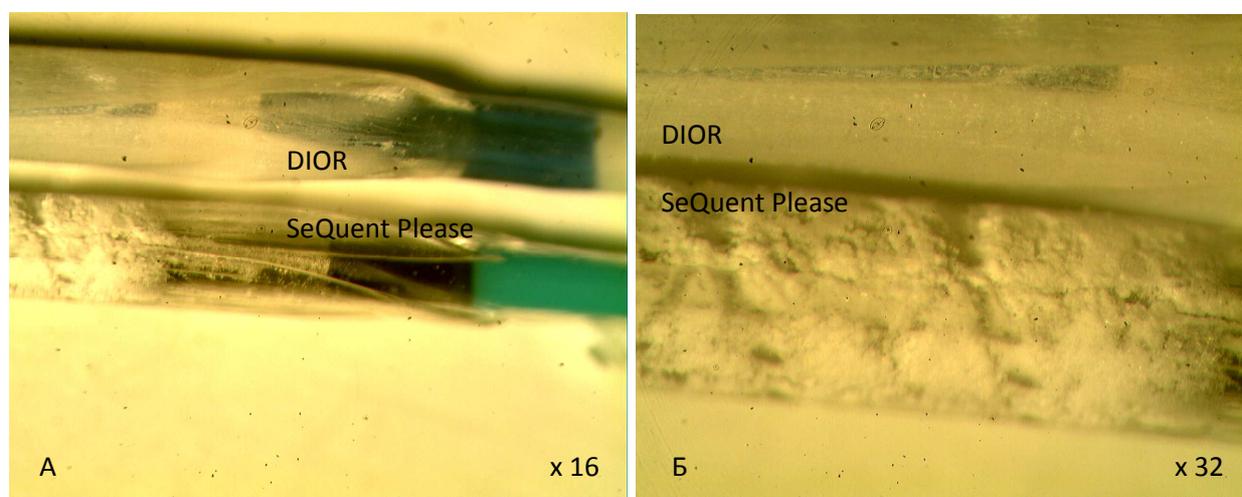


Рисунок №4. Микрофотографии БЛП SeQuent Please и DIOR при различном увеличении (А, Б).

В ходе исследования мы выявили особенности применения различных устройств (DIOR, SeQuent Please, Genie) для локальной доставки лекарственного вещества (паклитакселя), обусловленные их дизайном и физическими свойствами, и связанные с ними преимущества и недостатки.

Техника применения БЛП Dior аналогична обычной ТБА, при этом происходит равномерная обработка артериальной стенки лекарственным веществом. Особенности конструкции (нанопоры) позволяют заводить БЛП

Diog через ячейку стента для ТБА боковых ветвей без риска потери лекарственного вещества, имеется возможность его использования в ВА малого диаметра (2 – 2,5 мм), при ин-стент рестенозах и бифуркационном стентировании. Официальная форма лекарственного вещества на баллоне не требует дополнительной подготовки к использованию, а риск применения аналогичен риску обычной ТБА (риск диссекции артериальной стенки). Недостатком является то, что обрабатываемый сегмент ограничен длиной баллона.

Техника применения БЛП SeQuent Please также аналогична обычной ТБА, и при ней происходит равномерная обработка лекарственным веществом артериальной стенки. Официальная форма лекарственного вещества на баллоне не требует дополнительной подготовки к использованию, а особенности биорастворимого матрикса обеспечивают более длительное удержание лекарства на стенке артерии, что предполагает более высокую эффективность лекарственной ТБА без стентирования, например, при ТБА рестеноза. Имеется возможность использования в артериях малого диаметра (2 – 2,5 мм) и при ин-стент рестенозах, а риск применения аналогичен риску обычной ТБА (риск диссекции артериальной стенки). Однако, особенности конструкции (биорастворимый матрикс на поверхности баллона) ограничивают возможность применения баллона через ячейки стента, а обрабатываемый сегмент ограничен длиной баллона

При применении двойного баллонного катетера Genie также происходит равномерная обработка лекарственным веществом артериальной стенки. Особенности конструкции и методика применения позволяет использовать один баллонный катетер для обработки длинных участков артерии, и даже применение на нескольких артериях у одного пациента. Рабочее давление 2 атм. обуславливает снижение риска осложнений. Липофильный раствор паклитакселя с его низкой концентрацией (8,5393 мг в 1000 мл раствора) обеспечивает его быстрое проникновение в клетки артериальной стенки. Имеется возможность использования баллонного катетера Genie в артериях малого диаметра (2 – 2,5 мм), при ин-стент рестенозах и бифуркационном стентировании. Тем не менее, особенности конструкции (расширенные концевые части) ограничивают возможность применения баллона через ячейки стента. Кроме того, методика использования требует дополнительных навыков и занимает большее время, также необходимо приготовление раствора паклитакселя в открытом виде и специальная его утилизация в связи с токсичностью препарата.

Таким образом, в результате нашего исследования была доказана интраоперационная безопасность применения сравниваемых эндоваскулярных методик профилактики рестеноза венечных артерий, представлена характеристика каждого баллонного катетера, выявлены

существенные различия технических свойств, которые определяют разные показания к клиническому применению во время эндоваскулярных операций на венечных артериях у пациентов с ИБС.

Исходя из имеющихся литературных данных и результатов нашего исследования, на основании выявленных особенностей БЛП SeQuent Please, БЛП DIOR и двойного баллонного катетера Genie, мы выявили следующие клинические ситуации, в которых данные устройства могут быть применены для локальной аппликации паклитакселя (таблица №8).

Таблица №8.

Возможности применения устройств для локальной доставки паклитакселя

Критерий	Баллонный катетер		
	SeQuent Please	DIOR	Genie
Локальный стеноз или окклюзия с последующей имплантацией МС	да*	да*	да*
Протяжённый стеноз или окклюзия с последующей имплантацией МС	возможно с использованием нескольких БЛП	возможно с использованием нескольких БЛП*	возможно с использованием одного баллона*
ТБА артерии малого диаметра без стентирования	Прямая ТБА	Прямая ТБА*	После преддилатации*
Бифуркационный стеноз (ТБА, стентирование)	да	да	да
ТБА через ячейку стента	нет	да*	нет
Рестеноз в стенте (ТБА без стентирования)	Прямая ТБА*	Прямая ТБА	После преддилатации
Рестеноз в стенте (ротаблиция + ТБА без стентирования)	Прямая ТБА*	Прямая ТБА*	После преддилатации*

\* – на основании собственного клинического опыта

Выявление данных особенностей позволило разработать следующий алгоритм выбора и применения устройств для локальной лекарственной доставки в зависимости от ангиографической картины поражения ВА (рисунок №5).

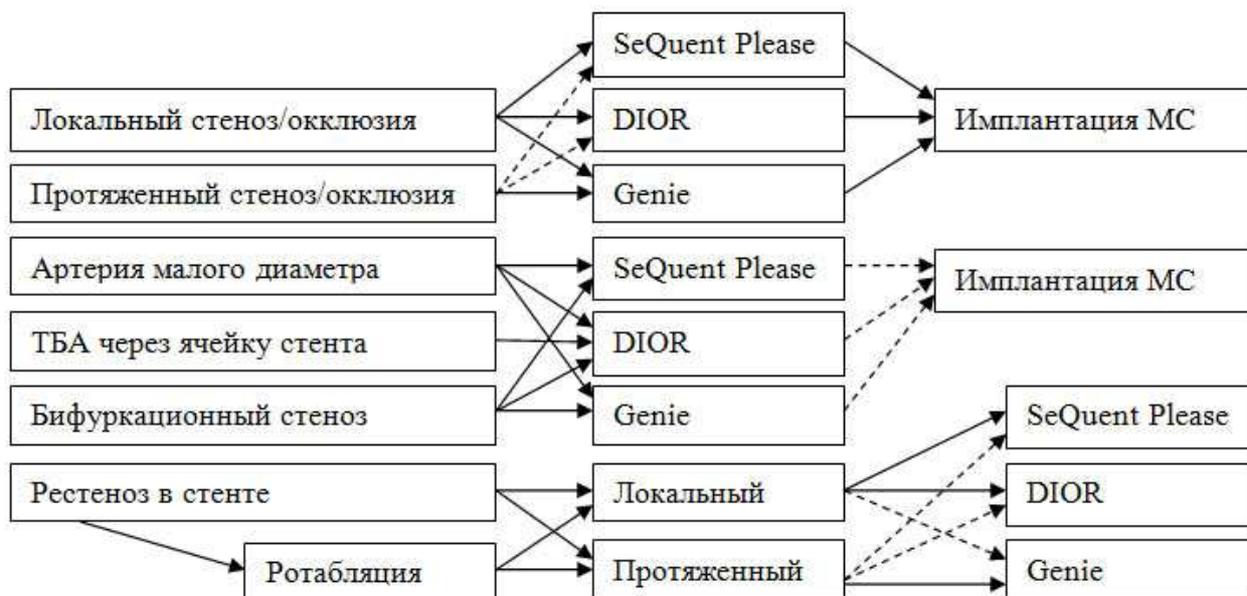


Рисунок №5. Алгоритм применения баллонных катетеров для локальной доставки лекарственных препаратов. Сплошными стрелками указаны предпочтительные варианты, пунктирными – допустимые.

## ВЫВОДЫ

1. Проблема позднего тромбоза стентов с лекарственным покрытием (0,6% в течение каждого года после операции [Daemen J. et al., 2007]) вынуждает вести поиск альтернативных методов профилактики коронарного рестеноза. В настоящее время в клинической практике нашли эффективное применение специальные баллонные катетеры для локальной аппликации паклитакселя как определённая альтернатива стентам с лекарственным покрытием. Интраоперационное использование баллонных катетеров для локальной лекарственной доставки является эффективным (ангиографический успех в 100% наблюдений) и безопасным (успешно интраоперационно разрешённые осложнения у 3% пациентов) методом, не ухудшающим результат эндоваскулярного вмешательства.

2. Баллонный катетер с лекарственным покрытием SeQuent Please является удобным и простым в использовании устройством, аналогичным обычному баллонному катетеру, позволяющим выполнить локальную аппликацию паклитакселя одновременно с ангиопластикой в зоне, ограниченной длиной баллона. Данный баллонный катетер может быть использован как в сочетании с последующей имплантацией металлического стента, так и без неё, что особенно важно в случаях рестеноза венечных артерий или в венечных артериях малого диаметра (менее 2,5 мм), когда дополнительной имплантации стента желательно избежать. Баллонный катетер SeQuent Please неприменим для заведения через ячейку стента.

3. Баллонный катетер с лекарственным покрытием DIOR является устройством со свойствами, аналогичными обычному баллонному катетеру, позволяющим выполнение локальной аппликации паклитакселя одновременно с ангиопластикой в зоне, ограниченной длиной баллона. Особенности конструкции баллонного катетера DIOR позволяют использовать его как при первичных стенозах венечных артерий с последующей имплантацией металлического стента, так и при выполнении баллонной ангиопластики боковых ветвей через ячейку стента при бифуркационном стентировании, а также при баллонной ангиопластике рестеноза или венечных артерий малого диаметра (менее 2,5 мм).

4. Двойной баллонный катетер Genie благодаря своей оригинальной конструкции и методике применения позволяет аппликацию паклитакселя на неограниченных по длине участках артерий, что даёт возможность избежать излишней смены и расхода инструментов. В то же время, методика использования данного баллонного катетера требует дополнительных навыков и отдельного приготовления раствора лекарственного вещества. Баллонный катетер Genie также неприменим для заведения через ячейку стента.

5. Особенности конструкций и методик использования каждого из баллонных катетеров для локальной доставки паклитакселя определяют возможности, преимущества и недостатки их интраоперационного применения. С учётом этих особенностей, оценка ангиографических характеристик поражения позволяет подобрать оптимальный вид баллонного катетера для локальной аппликации паклитакселя в зависимости от выбранной операционной тактики.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для локальной аппликации паклитакселя при лечении первичных локальных стенозов и/или окклюзий ВА следует применять специальные баллонные катетеры (SeQuent Please, DIOR, Genie) с последующей имплантацией МС.

2. Для лечения протяжённых поражений ВА предпочтительно применение баллонного катетера Genie с целью выполнения последовательной серии аппликаций паклитакселя по всей длине поражённого участка после выполнения его предилатации.

3. При выполнении локальной аппликации паклитакселя перед стентированием, длина обрабатываемого паклитакселем участка артерии должна превышать длину стента, охватывая оба его конца для профилактики развития краевого рестеноза.

4. Для подготовки баллонного катетера Genie к применению необходимо полностью удалить воздух из его внутреннего просвета. Для этого баллон следует погрузить в раствор паклитакселя 10 мкмоль

(вторая стадия разведения), присоединить стерильный шприц к канюле баллонного катетера и заполнить его внутренний просвет с помощью потягивания поршня шприца «на себя».

5. Для лечения рестеноза стентированных ранее участков ВА без повторной имплантации стентов следует выполнять ангиопластику и аппликацию паклитакселя с применением специальных баллонных катетеров (SeQuent Please, DIOR, Genie). В случае коротких участков поражения ВА предпочтительно применение БЛП SeQuent Please или БЛП DIOR с целью упрощения процедуры ангиопластики и сокращения времени операции благодаря выполнению аппликации паклитакселя одновременно с ТБА.

6. Применение баллонных катетеров для локальной аппликации паклитакселя при лечении рестеноза стентированных участков венечных артерий может выполняться после выполнения ротационной атерэктомии.

7. Для выполнения ТБА артерий малого диаметра без стентирования следует выполнять ангиопластику с аппликацией паклитакселя с применением специальных баллонных катетеров (SeQuent Please, DIOR, Genie). В случае коротких участков поражения ВА предпочтительно применение БЛП SeQuent Please или БЛП DIOR с целью упрощения процедуры ангиопластики и сокращения времени операции благодаря выполнению аппликации паклитакселя одновременно с ТБА.

8. Для выполнения ТБА боковых ветвей через ячейку стента при бифуркационном стентировании следует применять БЛП DIOR, поскольку паклитаксель, находящийся в нанопорах плёнки на поверхности баллона, защищён от внешнего воздействия до расправления баллона.

9. При выполнении локальной аппликации паклитакселя с помощью баллонных катетеров DIOR и Genie с целью профилактики ишемии в зоне дистальных сегментов артерии рекомендуется выполнение двух аппликаций длительностью по 20 секунд для каждого из участков. В случае развития спазма периферических ветвей для его купирования целесообразно селективное введение раствора блокаторов кальциевых каналов (нифедипина).

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Оценка результатов лечения критической ишемии нижних конечностей у больных сахарным диабетом с использованием вазaproстана // Современные методы диагностики и лечения заболеваний в клинике и эксперименте. – М., 2005. – С.283-284.
2. **Эндоваскулярная эмболизация каротидно-кавернозного соустья отделяемыми баллонами // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2008. – Т.3, №1. – С.153-154 (соавт. Боломатов Н.В., Германович В.В., Никонова О.В., Виллер А.Г., Кузнецов А.Н.).**
3. Лечение пациентов с тромбозом легочной артерии в условиях многопрофильного стационара // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2008. – Т.9, №6. – С.106 (соавт.: Стойко Ю.М., Харпунов В.Ф., Батрашов В.А., Виллер А.Г., Боломатов Н.В., Дьячков С.И., Горбатов Е.А.).
4. Осложнения радиочастотной реканализации окклюзированных венечных артерий // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2008. – Т.9, №6. – С.194 (соавт.: Виллер А.Г., Боломатов Н.В., Харпунов В.Ф., Дьячков С.И.).
5. Эндоваскулярная хирургия патологии церебральных артерий // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2008. – Т.9, №6. – С.197 (соавт.: Шевченко Ю.Л., Кузнецов А.Н., Боломатов Н.В., Виллер А.Г., Харпунов В.Ф., Германович В.В.).
6. Стентирование почечных артерий при сложной анатомии с ограничениями артериального доступа // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2008. – Т.9, №6. – С.197 (соавт.: Харпунов В.Ф., Батрашов В.А., Виллер А.Г., Боломатов Н.В., Дьячков С.И.).
7. Нестентовые лекарственные технологии для предупреждения рестеноза венечных артерий // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2009. – Т.10, №3. – С.120 (соавт.: Виллер А.Г., Харпунов В.Ф., Боломатов Н.В., Дьячков С.И., Броннов О.Ю.).