

# Поздние осложнения чрескожных коронарных вмешательств

Член-корр. РАН Д.В. Шумаков, к.м.н. Г.Г. Шехян, Д.И. Зыбин, к.м.н. А.А. Ялымов, Е.В. Степина, М.А. Попов

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

## РЕЗЮМЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место в мире в структуре причин смертности. В настоящее время стандартом интервенционного лечения пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий является чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Внедрение в клиническую практику стентов второго поколения с лекарственным покрытием (СЛП) позволило увеличить эффективность и безопасность ЧКВ за счет уменьшения выраженности воспалительных изменений, а также увеличения скорости заживления и эндотелизации артерии в месте имплантации стента. Однако техника и технология вмешательства сами по себе препятствуют полному восстановлению структуры и функции сосудов и сопряжены с риском отсроченного нарушения функции стента. У пациентов, перенесших ЧКВ с имплантацией СЛП, сохраняется риск поздних осложнений стентирования (тромбоз стента, рестеноза, неоатеросклероза и кровотечения), информация о которых представлена в настоящем обзоре. Важную роль в патогенезе острого коронарного синдрома после стентирования, а также в рецидивировании клинических симптомов после ЧКВ играет неоатеросклероз. Расширенная коронарная визуализация и длительная двойная антитромбоцитарная терапия, возможно, будут иметь фундаментальное значение для дальнейшего понимания и лечения этого процесса.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, стент с лекарственным покрытием, рестеноз коронарных артерий, тромбоз стента, кровотечение.

**Для цитирования:** Шумаков Д.В., Шехян Г.Г., Зыбин Д.И. и др. Поздние осложнения чрескожных коронарных вмешательств. РМЖ. 2020;10:25–28.

## ABSTRACT

Late complications of percutaneous coronary interventions

D.V. Shumakov, G.G. Shekhyan, D.I. Zybin, A.A. Yalymov, E.V. Stepina, M.A. Popov

Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirsky, Moscow

According to the World Health Organization, cardiovascular diseases occupy first place in the world as the causes of fatal outcomes. At present, percutaneous coronary intervention (PCI) is the standard treatment regimen of patients with atherosclerotic lesions of the coronary arteries. The introduction of second-generation drug-eluting stents (DES) into clinical practice has increased the efficacy and safety of PCI by reducing the severity of inflammatory changes, as well as increasing the rate of regeneration and endothelialization of the artery at the stent implantation site. However, the technique and technology of intervention itself prevent the complete regeneration of vascular structure and function and are associated with the risk of late stent dysfunction. Patients who have undergone PCI with DES implantation remain at risk of late stenting complications (stent thrombosis, restenosis, neoatherosclerosis and bleeding), which are described in this review. Neoatherosclerosis plays an important role in the pathogenesis of acute coronary syndrome after stenting, as well as the recurrence of clinical symptoms after PCI. Advanced cardiac imaging and long-term dual antiplatelet therapy may be of fundamental importance for further understanding and treatment of this pathological process.

**Keywords:** coronary heart disease, percutaneous coronary intervention, drug-eluting stents, restenosis, stent thrombosis, bleeding.

**For citation:** Shumakov D.V., Shekhyan G.G., Zybin D.I. et al. Late complications of percutaneous coronary interventions. RMJ. 2020;10:25–28.

## ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место в мире в структуре причин смертности [1]. В Российской Федерации ишемическая болезнь сердца (ИБС) встречается у 13,5% населения [2], при этом 44,9% случаев смерти от всех причин у женщин и 55,4% у мужчин приходится именно на пациентов с ИБС (14% у лиц трудоспособного возраста) [3]. В настоящее время в лечении ИБС одно из ведущих мест занимает чрескожное коронарное вмешатель-

ство (ЧКВ) с имплантацией стента, которое ежегодно выполняется не менее чем у 5 млн пациентов во всем мире [4]. Внедрение в повседневную клиническую практику стентов с лекарственным покрытием (СЛП) второго поколения, которые в значительной степени заменили голометаллические стенты (ГМС), способствовало уменьшению выраженности воспалительных изменений, а также увеличению скорости заживления и эндотелизации артерии в месте имплантации стента [5]. Как следствие, при использовании СЛП наблюдалось снижение частоты осложнений, связан-

ных со стентированием, что способствовало расширению показаний к ЧКВ. Однако проблема безопасности вмешательства остается актуальной. Настоящий обзор посвящен наиболее часто встречающимся поздним осложнениям стентирования: тромбоз стента (ТС), рестеноз, неоатеросклероз и кровотечение.

## ТРОМБОЗ СТЕНТА

Под ТС подразумевается его тромботическая окклюзия [6]. ТС относится к большим осложнениям ЧКВ и ассоциирован с высоким риском заболеваемости и смертности. В отличие от рестеноза, на фоне которого могут возникать симптомы, характерные для стабильной стенокардии, ТС является острым процессом, который обычно манифестирует в виде острого коронарного синдрома (ОКС). Определение и классификация ТС представлены в таблице 1 [7].

По данным ранних публикаций [8, 9], ТС после ЧКВ отмечался в 16% случаев, при этом показатель 30-дневной смертности составлял 15–30%. По крайней мере отчасти, подобные результаты были обусловлены низкоэффективными схемами профилактики ТС (препараты ацетилсалициловой кислоты, дипиридамол, декстран). С совершенствованием методов стентирования и внедрением двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) в клиническую практику наблюдалось выраженное снижение частоты ТС до 0,7% в течение 1 года и 0,2–0,6% в течение последующего наблюдения [10–12]. Распространенность ТС при плановом ЧКВ составляет 0,3–0,5% и увеличивается до 3,4% при ОКС. Не получено статистически значимых различий в отношении частоты ТС при использовании ГМС и СЛП. Однако для ГМС по сравнению с СЛП характерно более раннее развитие тромбоза (первые 30 дней с момента вмешательства по сравнению с 3 мес. и более) [13].

В крупных рандомизированных исследованиях и регистрах были идентифицированы факторы, ассоциированные с ТС. Так, в исследовании CHAMPION-PHOENIX инфаркт миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST на момент поступления, ангиографические характеристики тромботических поражений и длина стента являлись независимыми предикторами острого ТС [14]. В исследовании ACUITY была установлена ассоциация между сахарным диабетом (СД), почечной недостаточностью, количеством баллов по шкале Duke Jeopardy score, минимальным диаметром просвета стента, назначением тиенопиридинов в предоперационном периоде, исходным уровнем гемоглобина, протяженностью поражений коронарных артерий и ранним ТС [15]. В субанализе HORIZONS-AMI при использовании внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) были идентифицированы следующие предикторы ТС: площадь поперечного сечения менее 5 мм, некорректное позиционирование стента, пролапс или протрузия атеросклеротической бляшки, краевая диссекция, резидуальный стеноз и бифуркационное стентирование [16]. В исследовании Triton-TIMI 38 инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST был ассоциирован с более высоким риском ТС, который снижался на 50% при использовании некоторых антитромбоцитарных препаратов [17].

В настоящее время особое внимание уделяется позднему и очень позднему ТС. Если при развитии острого и подострого ТС основную роль, по-видимому, играют анатомические особенности коронарного русла, а так-

**Таблица 1.** Определение и классификация ТС в соответствии с ARC (Academic Research Consortium)

Классификация	Критерии
<b>Определение</b>	
Определенный тромбоз стента	ОКС с ангиографически или патологоанатомически документированным ТС
Вероятный тромбоз стента	Необъяснимая смерть в течение 30 дней или инфаркт миокарда с поражением инфаркт-связанной артерии без ангиографического подтверждения
Возможный тромбоз стента	Любая необъяснимая смерть по прошествии 30 дней
<b>Классификация по времени</b>	
Ранний	В течение 30 дней после стентирования <ul style="list-style-type: none"> <li>• острый — в течение 24 ч</li> <li>• подострый — от 24 ч до 30 дней</li> </ul>
Поздний	Спустя 30 дней — 1 год после стентирования
Очень поздний	Спустя 1 год после стентирования

же техники и технологии стентирования, то механизм отсроченных тромботических явлений представляется более сложным [18, 19]. В исследованиях идентифицированы следующие факторы риска позднего и очень позднего ТС: СД, ОКС во время исходной процедуры, почечная недостаточность, пожилой возраст, снижение фракции выброса левого желудочка, сердечно-сосудистые осложнения в течение 30 дней после исходной процедуры. Особенности ангиопластики (малый размер сосуда, бифуркационное стентирование, многососудистое поражение, наличие кальцификаций и окклюзий, использование длинных стентов), скорее всего, ассоциированы с поздним ТС как для ГМС, так и для СЛП. Риск ТС увеличивается при нарушениях, связанных с ДАТ: несоблюдение режима приема препаратов, субоптимальная дозировка, лекарственные взаимодействия, коморбидный фон, генетический полиморфизм. К позднему ТС также могут приводить неоатеросклероз (НА) в стенте и поздние реакции гиперчувствительности.

## РЕСТЕНОЗ

Применение коронарных стентов позволило улучшить прогноз при ЧКВ по сравнению с изолированной баллонной ангиопластикой, которая сопровождалась как механическими осложнениями (окклюзия, диссекция и т. д.), так и высокой частотой рестенозов (до 40–50%). К концу 1990-х гг. до 70% ЧКВ выполнялись с имплантацией ГМС [20]. Несмотря на совершенствование технологий вмешательства и медикаментозной терапии, риск рестеноза после имплантации ГМС оставался достаточно высоким и составлял около 20%, и внедрение в клиническую практику СЛП позволило дополнительно снизить частоту рестенозов [21, 22].

Одним из наиболее важных предикторов рестенозов является СД (табл. 2). Так, у пациентов с СД, перенесших имплантацию ГМС, риск развития рестеноза увеличивается на 30–50% [23]. При этом применение СЛП у больных с СД также не позволяет полностью предотвратить данное осложнение. Механизм формирования рестеноза при СД, вероятно, является комплексным и включает в себя как системные (например, вариабельность воспалительного

Таблица 2. Предикторы рестеноза

Факторы риска	Анатомические факторы	Хирургические особенности
<p>СД</p> <p>Хроническая почечная недостаточность</p> <p>Перенесенный инфаркт миокарда</p> <p>Предварительное ЧКВ</p> <p>Резистентность или реакции гиперчувствительности на фоне антитромбоцитарной терапии</p>	<p>Хроническая окклюзия</p> <p>Рестеноз в анамнезе</p> <p>Бифуркационное поражение</p> <p>Малый диаметр сосуда (&lt;2,75 мм)</p> <p>Протяженное поражение &gt;20 мм</p> <p>Выраженный кальциноз</p> <p>Поражение устья сосуда</p>	<p>Недостаточное раскрытие стента</p> <p>Избыточное расширение стента малого размера</p> <p>Повреждение стента</p> <p>Неравномерное расширение стента (с неоднородным отложением лекарственного средства)</p>

ответа), так и анатомические (например, стентирование сосудов малого диаметра; протяженность и диффузный характер поражений) факторы [24]. Также на распространенность рестенозов независимо влияют диаметр сосуда и протяженность поражения [22]. Кроме того, при длине стента свыше 35 мм (по сравнению с длиной менее 20 мм) наблюдалось практически двукратное увеличение частоты рестеноза. Немаловажную роль играет минимальный диаметр просвета стента [25].

## НЕОАТЕРОСКЛЕРОЗ

НА называют процесс трансформации нормального слоя интимы в атерогенную неоинтиму внутри стента. Процесс опосредован накоплением липидных макрофагов и в некоторых случаях сопровождается кальцификацией в области стентирования [26]. В отличие от атеросклероза в нативных коронарных артериях, прогрессирующего в течение десятилетий, формирование неоинтимы после ЧКВ происходит в течение нескольких месяцев — нескольких лет [27].

НА в стенке проявляется инфильтрацией и апоптозом макрофагов и последующим образованием некротического ядра [28]. Точная причина высокой скорости процесса в настоящее время не установлена, однако предложено несколько механизмов, в т. ч. неполное эндотелиальное покрытие, приводящее к эндотелиальной дисфункции. На фоне данного процесса, преимущественно после имплантации СЛП, нарушается формирование клеточных соединений, снижаются экспрессия антитромботических молекул и продукция оксида азота. Кроме того, при НА имеет место проникновение липопротеинов высокой плотности и протеогликанов в субэндотелиальное пространство [29].

В исследовании [29] изучалась распространенность НА у 142 пациентов с ГМС и 157 со СЛП. Было установлено, что частота возникновения НА была выше в группе СЛП, чем в группе ГМС (31% и 16% соответственно;  $p < 0,001$ ). Проявления НА манифестировали через 2160 дней (интерквартильный размах 1800–2880 дней) при использовании ГЛС и 420 дней (интерквартильный размах 361–683 дней) при использовании СЛП. Аналогичные результаты были продемонстрированы в другом исследовании, где формирование НА было документировано через 111 дней (медиана) в группе СЛП и через 295 дней в группе ГМС [30]. В работе [31] с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) было показано, что НА отмечался в 58 (43,3%) из 134 случаев ТС [31]. Медиана времени до очень позднего ТС для всех пациентов составила 5,95 года (интерквартильный размах 2,99–8,65 года), для пациентов, перенесших имплантацию СЛП, — 4,52 года (интерквартильный размах 2,1–6,5 года), для пациентов, перенесших имплантацию ГМС, — 8,24 года (интерквар-

тильный размах 5,0–11,49 года). У пациентов с разрывом атеросклеротической бляшки чаще наблюдалась инфильтрация макрофагами (50,2% против 22,2% у пациентов со стабильной атеросклеротической бляшкой;  $p < 0,0001$ ) и реже — кальцификация (4% против 17,2% соответственно;  $p < 0,0001$ ). Как и в предыдущих исследованиях, имплантация СЛП была сопряжена с увеличением риска НА (отношение рисков (ОР) 2,2; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,15–4,3,  $p = 0,02$ ).

Для выявления механизмов недостаточности стента можно использовать ВСУЗИ или ОКТ [32]. Однако разрешение ОКТ (10–20 мкм) по сравнению с разрешением ВСУЗИ (80–120 мкм) делает его предпочтительным методом интракоронарной визуализации для оценки неоинтимальной ткани в стентированном сегменте.

Многоцентровой анализ показал, что среди пациентов, которым были установлены СЛП первого и второго поколения, распространенность НА, определяемого с помощью ОКТ, составила 27,4% (58/212) [33]. Первое поколение СЛП по сравнению со стентами второго поколения показало более высокую скорость развития НА (45,5% против 10,8%;  $p < 0,001$ ). Разницы между типами стентов установлено не было. Кроме того, пациенты с НА имели более высокий риск развития ОКС (19% против 3,9%;  $p = 0,001$ ). Многофакторный анализ показал, что хроническая болезнь почек, уровень липопротеинов низкой плотности выше 70 мг/дл и длительность наблюдения с момента установки стента были независимыми предикторами развития НА.

В недавнем опубликованной работе М. Kuroda et al. были представлены результаты долгосрочного наблюдения за 175 пациентами, у которых была выполнена коронарография с ОКТ-визуализацией за период с 2005 по 2013 г. [34]. Наличие НА было независимым предиктором сердечной смерти, реваскуляризации целевого сосуда (РЦС) и очень поздним ТС. В исследовании [35] НА был ассоциирован с более высокой потребностью в РЦС (55% и 9% у пациентов с и без НА соответственно;  $p < 0,001$ ), выраженной клинической симптоматикой (57% и 13% у пациентов с и без НА соответственно;  $p < 0,001$ ). В европейском протоколе PRESTIGE Consortium из 134 пациентов с очень поздним ТС у 58 был выявлен НА по данным ОКТ. Во всех случаях НА сопровождался клиникой ОКС (77% — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST), при этом основной причиной тромбоза был разрыв бляшки внутри стента. Как показал проведенный в последующем многофакторный анализ, СЛП, в отличие от ГМС, являлся предиктором НА. Кроме того, предшествующий инфаркт миокарда сопровождался повышением риска разрыва бляшки у пациентов с НА (ОР 4,87, 95% ДИ: 1,73–13,73,  $p = 0,003$ ).

Таким образом, не вызывает сомнений, что НА является распространенным осложнением ЧКВ с имплантацией СЛП. Широкое внедрение интракоронарной визуализа-

ции, особенно ОКТ, неизбежно будет способствовать повышению осведомленности и более глубокому пониманию данного процесса. Следует подчеркнуть, что НА не является доброкачественным процессом и может приводить к очень позднему ТС.

## КРОВОТЕЧЕНИЕ

Кровотечения после ЧКВ являются значимой причиной общей и сердечно-сосудистой смертности [36]. После острой кровопотери повышается риск развития ТС, вероятно, за счет образования незрелых крупных тромбоцитов с большей реактивностью [37]. По данным регистра [38], частота больших кровотечений после ЧКВ составляет 1,7%, при этом до 50% случаев связаны с сосудистым доступом. В остальных случаях наиболее распространенной локализацией являются органы желудочно-кишечного тракта. Внедрение радиального доступа в клиническую практику способствовало значительному снижению распространенности больших кровотечений в послеоперационном периоде [39].

В настоящее время предложено несколько инструментов оценки риска кровотечений, полученных в регистрах и клинических исследованиях ОКС и ЧКВ. Шкала CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse out comes with Early implementation of the ACC/ANA guidelines) была разработана на когорте из 71 277 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST и прошла валидацию на 17 857 больных [40]. При оценке риска больших кровотечений во время пребывания в стационаре используются исходные характеристики (женский пол, анамнез СД, облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, инсульта), клинические (частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, признаки правожелудочковой сердечной недостаточности) и лабораторные (гематокрит, расчетное значение клиренса креатинина) параметры на момент поступления. Однако для данной модели характерна умеренная точность (с-статистика 0,68 и 0,73 для консервативного лечения и инвазивного лечения соответственно).

Шкала ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) была разработана на когорте из 17 421 пациента с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, включенных в исследования ACUITY и HORIZONS-AMI [41]. По результатам анализа были выявлены независимые предикторы кровотечений (женский пол, пожилой возраст, увеличение сывороточной концентрации креатинина, концентрация лейкоцитов, анемия и инфаркт миокарда с подъемом или без подъема сегмента ST, применение низкомолекулярных гепаринов и ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa). Модель позволила прогнозировать риск больших кровотечений, не связанных с аортокоронарным шунтированием, в течение 30 дней и смертности в течение 1 года наблюдения. Следует отметить, что представленная шкала не была валидирована на независимой когорте больных. Кроме того, для нее характерна умеренная точность (с-статистика 0,74). Изменение практики инвазивных вмешательств (например, внедрение радиального доступа), снижение дозировки низкомолекулярных гепаринов, снижение частоты использования ингибиторов GPIIb/IIIa и применение более эффективных ингибиторов рецепторов аденозиндифосфата тромбоцитов P2Y<sub>12</sub> (ингибиторы P2Y<sub>12</sub>) потенци-

ально могут модифицировать расчетную величину риска. Таким образом, вероятность ишемических событий и геморрагических осложнений следует оценивать индивидуально в каждом конкретном случае. Однако важно подчеркнуть, что одни и те же факторы могут быть ассоциированы с риском и тромбоза, и кровотечений.

Достижение баланса между тромботическими событиями и геморрагическими осложнениями у пациентов, получающих длительную ДАТ, вызывает определенные затруднения. Имплантация СЛП второго поколения и назначение ДАТ в течение 6 мес. представляется достаточным для предотвращения большинства случаев ТС. Внедрение шкал PRECISE-DAPT и DAPT может индивидуализировать решения относительно длительности ДАТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние 40 лет произошли значительные изменения в области интервенционной ангиологии у пациентов с ОКС, которые позволили повысить эффективность и безопасность ЧКВ. Внедрение в клиническую практику СЛП первого поколения значительно снизило частоту рестеноза при увеличении риска позднего ТС. Использование СЛП второго поколения сопровождалось уменьшением частоты данного осложнения, однако техника и технология стентирования сами по себе препятствуют полному восстановлению структуры и функции сосудов с соответствующим риском отсроченного нарушения функции стента. В данной ситуации следует отметить роль НА как фактора риска ОКС и позднего рецидивирования симптомов у пациентов, перенесших ЧКВ. Расширенная коронарная визуализация и длительная ДАТ, возможно, будут иметь фундаментальное значение для дальнейшего понимания и лечения этого процесса.

## Литература

- Murray C.J.L., Lopez A.D. Measuring global health: motivation and evolution of the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2017;390(10100):1460–1464.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В. и др. Ишемическая болезнь сердца у лиц 55 лет и старше. Распространенность и прогноз. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):21–28. [Shalnova S.A., Deev A.D., Kapustina A.V. et al. Coronary heart disease in persons older than 55 years. Prevalence and prognosis. *Cardiovascular Therapy and prevention*. 2014;13(4):21–28 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-21-28.
- Демографический ежегодник России. 2015: Статистический сборник / Росстат. М.; 2015. [The demographic year book of Russia. 2015: Statistical handbook / Posstat. M.; 2015 (in Russ.).]
- Serruys P.W., Rutherford J.D. The birth, and evolution, of percutaneous coronary interventions: a conversation with Patrick Serruys. *Circulation*. 2016;134:97–100. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023681.
- Mauri L., Silbaugh T.S., Wolf R.E. et al. Long-term clinical outcomes after drug-eluting and bare-metal stenting in Massachusetts. *Circulation*. 2008;118(18):1817–1827. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.781377.
- Burzotta F., Parma A., Pristipino C. et al. Angiographic and clinical outcome of invasively managed patients with thrombosed coronary bare metal or drug-eluting stents: the OPTIMIST study. *Eur Heart J*. 2008;29(24):3011–3021. DOI: 10.1093/eurheartj/ehh479.
- Cutlip D.E., Windecker S., Mehran R. et al. Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17) 2344–2351. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313.
- Cutlip D.E., Baim D.S., Ho K.K. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*. 2001;103:1967–1971. DOI: 10.1161/01.cir.103.15.1967.
- Iakovou I., Schmidt T., Bonizzi E. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293:2126–2130. DOI: 10.1001/jama.293.17.2126.
- Kedhi E., Joesoef K.S., McPadden E. et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet*. 2010;375:201–209. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62127-9.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>