

ПЯТИЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ БИОРЕЗОРБИРУЕМЫХ СКАФФОЛДОВ В ИССЛЕДОВАНИИ ABSORB IV. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

FIVE-YEAR RESULTS OF BIORESORBABLE SCAFFOLDS IN THE ABSORB STUDY IV. (LITERATURE REVIEW)

**A. Zagorulko
M. Chernyaev
A. Koledinskiy**

Summary. Bioabsorbable scaffolds (BVS) have been developed for the endovascular treatment of coronary artery disease (CAD) with the goal of short-term restoration of the lumen of the affected vessel. In the future, according to the developers' plans, the frame of these scaffolds should degrade into carbon dioxide and water. Initial results from numerous studies were very good and encouraging. But over time, observations of scaffolds revealed that the risk of BRS thrombosis in the early stages is higher than that of drug-eluting metal stents. The main problem with the thrombosis of the frame is the so-called «suboptimal technique» of implantation.

Keywords: bioabsorbable scaffolds Absorb BVS, drug-eluting metal stents Xience DES, acute coronary syndrome ACS.

Загорюлко Алексей Иванович

Ассистент, Российский университет дружбы народов;
заведующий отделением рентгенохирургических
методов диагностики и лечения №2, Онкологический
центр №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» города Москвы»
alexrus80@yandex.ru

Черняев Михаил Викторович

к.м.н., ассистент,
Российский университет дружбы народов;
врач по рентгенэндо-васкулярным диагностике
и лечению, Москва, Россия
mikhailchernyaev@mail.ru

Колединский Антон Геннадьевич

д.м.н., Российский университет дружбы народов;
врач по рентгенэндо-васкулярным диагностике
и лечению, Москва, Россия
koledant@mail.ru

Аннотация. Биоабсорбируемые скаффолды (BVS) были разработаны для эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца (ИБС) с целью кратковременного восстановления просвета пораженного сосуда. В дальнейшем, по замыслам разработчиков данный каркас должен деградировать на углекислый газ и воду. Первоначальные результаты, полученные из многочисленных исследований, давали очень хорошие и обнадеживающие данные. Но с течением времени наблюдений за скаффолдами выяснилось, что риск тромбоза BVS в ранние сроки выше, чем у металлических стентов с лекарственным покрытием. Основной проблемой тромбоза каркаса является так называемая «неоптимальная техника» имплантации.

Ключевые слова: биоабсорбируемый скаффолд Absorb BVS, металлический покрытый стент Xience DES, острый коронарный синдром ОКС.

Введение

С момента одобрения скаффолдов Absorb в РФ, Европе и США до снятия с производства прошло около 10 лет. За это время было имплантировано более 150 тысяч каркасов. Проведено много исследований, но все они имели краткосрочный период наблюдения. Исследование Absorb IV включало в себя скаффолды (BVS), выделяющие эверолимус и металлические стенты с эверолимусом (DES), имплантированные с использованием улучшенной техники. Стентированию подвергались пациенты с ИБС и острым коронарным синдромом (ОКС). Продемонстрированные результаты через 1–3–5 лет по сравнению с металлическими DES оказались не хуже.

Металлические стенты с лекарственным покрытием DES изобретены для лечения стенозов коронарных

артерий и таких заболеваний как ИБС и ОКС. Антипролиферативное покрытие, нанесенное на поверхность стента уменьшает рестеноз и тромбоз каркаса. Наличие постоянного металлического стента в сосуде оказывает длительное отрицательное воздействие на коронарную артерию, ухудшает пульсацию, вазомоторику и служит жестким каркасом, внутри которого может развиваться пролиферация неоинтимы и неоатеросклероз, хронически сужая просвет стента. Многочисленные исследования для DES продемонстрировали поздние (более 1 года) нежелательные явления, связанные с рестенозами и тромбозами стента, которые продолжаются в течение 15 лет и могут составлять около 2 % в год [2, 3].

Биорезорбируемые сосудистые каркасы с лекарственным покрытием были разработаны для обеспечения краткосрочных механических поддерживающих

функций и затем подвергающихся полной резорбции в течение следующих нескольких лет, нормализации сосудистой структуры и функции [4,5]. Было показано, что скаффолды более выгодно отличаются от металлических стентов отсутствием артефактов при КТ, МРТ, процесс эндотелизации проходит быстрее. Применение скаффолдов у пациентов с ОКС показывает более лучшие результаты по сравнению с DES, особенно при оптикокогерентной томографии (ОКТ) [1]. В одном раннем рандомизированном исследовании даже сообщалось о низкой частоте рецидивов стенокардии при использовании BVS по сравнению с DES [6]. Наиболее широко изученным биорезорбируемым каркасом является поли (L-лактид) BVS Absorb (Abbott Vascular), выделяющий эверолимул. К сожалению, большинство рандомизированных исследований продемонстрировали увеличение частоты тромбозов скаффолда по сравнению с металлическим покрытым стентом [7–9]. Риск тромбоза чаще встречался в первые 3 года после имплантации скаффолда BVS, что совпадает со временем его биорезорбции. После резорбции частота событий была одинаковой для BVS и DES [10]. Более высокая частота нежелательных событий при BVS в течение 3 лет объясняется механическими свойствами каркаса первого поколения (толстые балки ~157 мкм), ограниченный диапазон расширения со склонностью к переломам.

Неоптимальная техника имплантации скаффолдов также способствовала увеличению частоты нежелательных явлений. В частности, лучшие результаты стентирования были получены в том случае, когда диаметр артерии (>2,5 мм) и меньше (<4,0 мм), если выполнялась предварительная дилатация и постдилатация регулярно под высоким давлением некомплаенсными баллонами [11, 12].

Чтобы ответить на многие вопросы было проведено исследование Absorb IV в которое включили 2604 больных, где сравнивали результаты стентирования Absorb BVS и Xience DES в течении 5 лет. Данное исследование представляло собой многоцентровое слепое рандомизированное исследование, где приняли участие пациенты из 5 стран (США, Канады, Германии, Австралии и Сингапура). Протокол был разработан главными исследователями и спонсором (Abbott Vascular) совместно с Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США.

Новаторские аспекты этого исследования включали: 1) активное обучение исследователей и мониторинг во время набора пациентов, чтобы пациенты с очень маленькими (или большими) целевыми сосудами не были включены в исследование; 2) обязательная преддилатация целевого очага и настоятельная рекомендация к постдилатации с использованием некомплаенсного баллона под высоким давлением; 3) включение паци-

ентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которые обычно имеют мягкие, богатые липидами атеросклеротические бляшки; 4) частая оценка всех возможных симптомов стенокардии; 5) все пациенты, исследовательский и медицинский персонал, а также специалисты по оценке результатов после завершения процедуры, доподлинно не знали о деталях исследования, чтобы минимизировать систематическую ошибку.

Полные критерии включения: пациенты в возрасте ≥ 18 лет со стабильной ишемической болезнью сердца или ОКС (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ОИМ6ST), инфаркт миокарда с подъемом ST (ОИМcST), перенесшие чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) на одном, двух или трех коронарных артериях. Стентированный сегмент не должен превышать длину ≤ 24 мм и диаметром от 2,5 до 3,75 мм. Данные пациенты были рандомизированы для стентирования скаффолдом Absorb BVS или металлическим стентом Xience DES. Предварительная дилатация скаффолда была обязательной, и настоятельно рекомендовалась постдилатация под высоким давлением с использованием некомплаенсного баллона, размер которого на 0,5 мм превышал номинальный диаметр каркаса. Двойная антиагрегантная терапия (ДАТТ) продолжалась в течение минимум 1 года, а прием аспирина продолжался неопределенно долго.

Успех слепого метода оценивали при выписке и через 1 год путем заполнения анкеты для пациентов. Клиническое наблюдение проводилось через 30 дней, через 1 год, а затем ежегодно в течение 5 лет. В дополнение к стандартным клиническим оценкам, при каждом контрольном визите пациентам задавались подробные вопросы о частоте, характеристиках, тяжести и провоцирующих признаках всех возможных симптомов стенокардии в любое время с момента последнего визита с использованием индивидуального 6-го визита. Качество жизни оценивалось исходно, через 6 месяцев, а затем при каждом ежегодном визите с помощью опросника Сиэтлской стенокардии (SAQ), состоящего из 7 пунктов визуально-аналоговой шкалы EuroQOL-5D.

Сердечные события, классификация и тяжесть стенокардии оценивались по клиническим событиям. Первичной конечной точкой была недостаточность целевого сосуда (TLF), комбинация сердечной смерти, ИМ целевого сосуда или реваскуляризации целевого поражения, вызванной ишемией через 30 дней. Основными вторичными конечными точками были TLF и подтвержденная стенокардия через 1 год. Другие оцениваемые комбинированные показатели включали недостаточность целевых сосудов (TVF), серьезные неблагоприятные сердечные события (MACE) и комбинированную конечную точку, ориентированную на пациента (PoCE).

В период с 15 августа 2014 г. по 31 марта 2017 г. 2604 пациента в 147 центрах разделены на Absorb BVS ($n = 1296$) и Xience DES ($n = 1308$). Исходные клинические и ангиографические характеристики групп были сопоставимы. Только 78 (2,7 %) из 2893 обработанных поражений имели диаметр артерии $< 2,25$ мм по данным коронарографии. Предилатация и постдилатация были выполнены в 1291 (99,9 %) из 1292 и 1088 (84,3 %) из 1290 поражений, в группе стентирования скаффолдов, соответственно. Максимальное соотношение диаметров каркаса и сосуда было выше для BVS, чем для DES, как и максимальное давление имплантации. ВСУЗИ или ОКТ использовался только в 201 (15,6 %) из 1291 BVS и в 167 (12,8 %) из 1306 процедур DES ($p = 0,04$).

Результаты исследования завершились через пять лет, было проанализировано 1174 (90,6 %) пациентов в группе скаффолдов BVS и 1190 (91,0 %) пациентов металлическими стентами DES. Использование антитромбоцитарных, антиангинальных и липидоснижающих средств было одинаковым в обеих группах во время наблюдения.

Через 5 лет выявленная стенокардия рецидивировала у 659 (53,0 %) пациентов, стентированных скаффолдом, и у 674 (53,3 %) пациентов, стентированным металлическим покрытым стентом (ОР: 0,97; 95 % ДИ: 0,88–1,08; $p = 0,63$). Частота стенокардии при каждом ежегодном последующем посещении была значительно меньше, но опять же не различалась между двумя группами, а также не было различий в общих итоговых или компонентных баллах опросника по Сиэтлской стенокардии SAQ.

Обсуждение

На сегодняшний день Absorb IV является крупнейшим рандомизированным исследованием, сравнивающим скаффолды Absorb BVS и металлические стенты Xience DES. Эти два стента покрыты лекарственным веществом эверолимус, выпускает компания Эбботт. В протокол Absorb IV включено 2604 пациента с диагнозами ИБС и ОКС, которым в большинстве случаев проводилась пре- и постдилатация, по сравнению с предыдущими исследованиями. Необходимо учитывать, что показатель тромбоза скаффолда через 30 дней и возврат стенокардии через 1 год не уступали стенту Xience DES. По завершению 5 лет получены основные долгосрочные результаты. 1) У пациентов с имплантацией скаффолда отмечались более высокие показатели тромбоза каркаса по сравнению с металлическим стентом (разница 3,0 %), связано это с увеличением частоты ишемии миокарда в стентированном сегменте, в основном это происходило в первые 3 года. 2) Комбинированная частота TVF, MACE и PoCE не была значимо выше в группе скаффолдов. 3) Общая частота тромбоза каркасов в группах

существенно не отличалась. 4) В данном исследовании симптомы стенокардии в течение 5 лет одинаково рецидивировали в группе BVS и DES и составили более 50 %. 5) Показатели качества жизни были одинаковыми в обеих группах по данным опросника SAQ и EuroQOL-5D.

В данном исследовании скаффолды были оценены на большой группе пациентов с диагнозом ОКС (более 50 %). Основываясь на предыдущих исследованиях, был проведен тщательный отбор сосудистых поражений пациентов и применялась тактика обязательной пре- и постдилатации.

Период риска развития тромбоза Absorb BVS в исследовании ABSORB IV закончился через 3 года, за это время происходит биорезорбция каркаса. В течение 3-летнего периода тромбоз скаффолда выявлен в 3,2 % случаев, что на 0,8 % больше, чем в группе металлического стента DES.

Результаты наблюдения за скаффолдами в 3-летний период риска могут быть дополнительно улучшены при регулярном использовании внутрисосудистой визуализации, которая в Absorb IV составила всего 15,6 %. Применение внутрисосудистой визуализации (ВСУЗИ) может значительно улучшить результаты при использовании BVS. Используя ВСУЗИ, мы можем обеспечить лучшее раскрытие стента и прилегание каркаса к стенке сосуда, тем самым способствуя покрытию эндотелием резорбируемых балок. Всё это может предотвратить повреждение скаффолда в момент имплантации, что является основной причиной повышенного риска тромбоза [13, 14].

Использование двойной дезагрегантной терапии за 3 года составило 48,0 % в обеих группах. Хотя назначение ДАТТ в течение 3 лет у всех пациентов с BVS можно продолжать более 1 года, но тромбоз скаффолда с этим никак не связан.

На сегодняшний день скаффолд BVS снят с производства и около 7 лет не используется, но все равно вызывает огромный интерес исследователей. Результаты, вероятно, будут улучшены при использовании каркасов с лучшими характеристиками, чем у BVS первого поколения. На основе Absorb BVS стали разрабатываться и появляться другие примеры скаффолдов. Например, BVS Firesorb (MicroPort), выделяющий сиролимус, имеет толщину балки от 100 до 125 мкм. В рандомизированном исследовании FUTURE-II (Испытание Firesorb у пациентов с ишемической болезнью сердца) ($n = 433$) эти каркасы имели почти такие же ангиографические результаты, как и металлические стенты DES, где показатели TLF через 1 год составили 0,9 % и 1,9 % соответственно без тромбоза каркаса. Компания Abbott Vascular разработала скаффолд Esprit из поли (L-лактида) толщиной 99 мкм с улучшенными механическими свойствами покрытый

эверолимусом. В настоящее время проходит испытания на пациентах с заболеваниями периферических сосудов. Резорбируемый каркас на основе железа с толщиной < 70 мкм показал такую же эффективность и безопасность в течение 1 года, как и металлический DES в коронарных артериях животных (свиней).

Заключение

Данное большое рандомизированное исследование Absorb IV, в котором проводили отбор коронарных поражений, использовали улучшенную технику имплантации скаффолдов у пациентов с ИБС и ОКС привели к незначительному повышению тромбоза каркаса в течение 3-х лет в сравнении с металлическими покрытыми

стендами Xience, что составило 3 % и 1 % соответственно. Однако, частота тромбоза каркасов после 3 лет была почти одинаковой у скаффолдов и металлических стентов. Надо отметить, что более половины пациентов, входящих в исследование, через пять лет рецидивировали симптомы стенокардии одинаково в обеих группах.

Необходимы дальнейшие исследования, в которых будут изучаться заболевания, связанные с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, у пациентов с ишемической болезнью сердца, для улучшения процедур ЧКВ, уменьшения тромбоза скаффолда.

Процесс разработки и применения резорбируемых стентов начался давно и уверенно шагает в будущее.

ЛИТЕРАТУРА

1. Загорюлько А.И., Колосов Р.В., Сидельников А.В., Коржева Ю.В., Колединский А.Г. Сочетанное эндоваскулярное лечение острого коронарного синдрома биорезорбируемыми скаффолдами и ангиопластика у пациента с критической ишемией нижней конечности — гибридное лечение в условиях многопрофильного стационара. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2018;14(6):901–907. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-901-907.
2. Madhavan MV, Kirtane AJ, Redfors B, et al. Stent-related adverse events >1 year after percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol. 2020; 75:590–604.
3. Yamaji K, Kimura T, Morimoto T, et al. Very long-term (15 to 20 years) clinical and angiographic outcome after coronary bare metal stent implantation. Circ Cardiovasc Interv. 2010; 3:468–475.
4. Kereiakes DJ, Onuma Y, Serruys PW, Stone GW. Bioresorbable vascular scaffolds for coronary revascularization. Circulation. 2016; 134:168–182.
5. Bangalore S, Bezerra HG, Rizik DG, et al. The state of the Absorb bioresorbable scaffold: consensus from an expert panel. J Am Coll Cardiol Intv. 2017; 10:2349–2359.
6. Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, et al. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. Lancet. 2015; 385:43–54.
7. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, et al. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease. N Engl J Med. 2015; 373: 1905–1915.
8. Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, et al. Bioresorbable scaffolds versus metallic stents in routine PCI. N Engl J Med. 2017; 376:2319–2328.
9. Stone GW, Gao R, Kimura T, et al. 1-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold in patients with coronary artery disease: a patientlevel, pooled meta-analysis. Lancet. 2016; 387: 1277–1289.
10. Stone GW, Kimura T, Gao R, et al. Time-Varying outcomes with the Absorb bioresorbable vascular scaffold during 5-year follow-up: a systematic meta-analysis and individual patient data pooled study. JAMA Cardiol. 2019; 4:1261–1269.
11. Stone GW, Abizaid A, Onuma Y, et al. Effect of technique on outcomes following bioresorbable vascular scaffold implantation: analysis from the ABSORB trials. J Am Coll Cardiol. 2017; 70:2863–2874.
12. Puricel S, Cuculi F, Weissner M, et al. Bioresorbable coronary scaffold thrombosis: multicenter comprehensive analysis of clinical presentation, mechanisms, and predictors. J Am Coll Cardiol. 2016; 67:921–931.
13. Sotomi Y, Suwannasom P, Serruys PW, Onuma Y. Possible mechanical causes of scaffold thrombosis: insights from case reports with intracoronary imaging. EuroIntervention. 2017; 12: 1747–1756.
14. Stone GW, Granada JF. Very Late thrombosis after bioresorbable scaffolds: cause for concern? J Am Coll Cardiol. 2015; 66:1915–1917.

© Загорюлько Алексей Иванович (alexrus80@yandex.ru); Черняев Михаил Викторович (mikhailcherniaev@mail.ru);

Колединский Антон Геннадьевич (koledant@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»