

APŽVALGINIS STRAIPSNIS

Kraujagyslių plėtikliai intervencinėje kardiologijoje

Virgilijus Grinius, Ramūnas Navickas, Ramūnas Unikas

Kauno medicinos universiteto Kardiologijos institutas, Kardiologijos klinika

Raktažodžiai: kraujagyslių plėtikliai, susiaurėjimo atsinaujinimas, vaistus išskiriantys plėtikliai, trombozė.

Santrauka. Pirmąją perkutaninę vainikinių arterijų angioplastiką 1977 m. atliko A. Gruentzig. Taigi perkutaninės intervencijos įgavo didelę reikšmę gydant išeminę širdies ligą. Tačiau per pirmuosius šešis mėnesius po vainikinių arterijų angioplastikos procedūrų išlieka tam tikra vidinės kraujagyslės sienelės sluoksnio įtrūkimo ir susiaurėjimo atsinaujinimo (angl. restenosis) rizika. Dvieju didelių klinikinių studijų (STRESS ir BENESTENT) tyrėjai dar 1994 m. įrodė, jog, naudojant kraujagyslių plėtiklius (angl. stent), žymiai sumažėjo susiaurėjimo atsinaujinimo atvejų. Nuo 1994 m. iki šiol kraujagyslių plėtikliai dažnai ir sėkmingai naudojami nepaisant dviejų problemų: poūmės kraujagyslių plėtiklio trombozės (1–2 proc.) ir susiaurėjimo atsinaujinimo (5–40 proc.). Poūmė plėtiklio trombozė įvyksta per pirmąjį mėnesį po procedūros. Jos galima išvengti skiriant ligoniui du antitrombozinius medikamentus, t. y. aspiriną ir klopidoogrelį. Nedidelė poūmės plėtiklio trombozės rizika išlieka ir ilgiau nei po vieno mėnesio implantavus vaistus išskiriančius kraujagyslių plėtiklius. To galima išvengti pratęsus antitrombozinį gydymą. Vaistus išskiriantys plėtikliai yra svarbi naujovė intervencinėje kardiologijoje. Naudojant kraujagyslių plėtiklius, kraujagyslės susiaurėjimo atsinaujinimą galima sumažinti iki 3–5 proc. natyvinėse vainikinėse arterijose, jei yra stabili vainikinių arterijų būklė. Tačiau ilgalaikės studijos, kurių metu buvo lyginami standartiniai metaliniai plėtikliai su vaistus išskiriančiais plėtikliais, nenustatė didžiųjų išeminių įvykių (mirties, miokardo infarkto) skirtumą, ypač sergantiesiems cukriniu diabetu, po susiaurėjimų kraujagyslių išsišakojimo vietoje gydymo. Remiantis pateikiamomis rekomendacijomis, vaistus išskiriantys kraujagyslių plėtikliai turėtų būti naudojami gydant mažesnio spindžio arterijas, atsinaujinusį susiaurėjimą. Nepaisant kai kurių trūkumų, implantavus vaistus išskiriančius kraujagyslių plėtiklius, gydymo rezultatai nuolat gerėja.

Intervencinės kardiologijos pažanga susijusi su dviem žymiais atradimais – balionine transluminaline angioplastika ir kraujagyslių plėtiklių naudojimu. Vokiečių gydytojas A. Gruentzig sukūrė dvispindį balioninį kateterį, kuriuo saugiai buvo galima išplėsti susiaurėjimus klubinėje ir šlaunies arterijoje. Šios balioninės kateterinės sistemos miniatiūrizacija sudarė prielaidas atlikti pirmąją perkutaninę transluminalinę vainikinių arterijų angioplastiką (PTVA), kurią 1977 metais Ciuriche atliko taip pat A. Gruentzig.

Nuo tada, kai buvo pradėtos pirmosios perkutaninės procedūros, įvyko spartus intervencinės kardiologijos progresas. Šį progresą paspartino nauja intervencinė kardiologinė įranga, pagalbina medikamentiniai būdai, nauji vaizdinės diagnostikos ir fiziologinių parametrų matavimo kateteriai – visa tai padėjo įveikti kai kuriuos balioninės angioplastikos ir angiografijos ribotumus.

Plėtikliai

Vainikinių arterijų (VA) praplėtimas, naudojant kraujagyslių plėtiklius, per pastarąjį dešimtmetį tapo greičiausiai besivystančia metodika intervencinėje kardiologijoje. Metodikos, kurias naudojant galima palaikyti išplėstą spindį aterosklerozės pažeistose arterijose, idėja priskiriama Ch. Dotter (1), kuris jau 1960 metais bandė įstatyti vamzdelinius implantus į šuns periferines arterijas. Tokie implantai gana greitai užkrešėdavo, todėl vietoje jų buvo įstatomi vamzdeliai iš pintos plieninės vielos. Tokios procedūros rezultatai buvo kur kas geresni. Išemine širdies liga (IŠL) sergantiems ligoniams ši idėja tapo realybe daugiau kaip po 20 metų. 1986 metais U. Sigwart (2) (Šveicarija) ir J. Piel (Prancūzija), o dar po metų G. Roubin ir R. Schatz (JAV) implantavo plėtiklius į žmogaus vainikines arterijas. Pirmasis kraujagyslių plėtiklis, patvirtintas klinikiniam naudojimui, 1992 m. buvo Gian-

turco-Roubin sukurtas plėtiklis, kurį JAV kontrolės organizacija Maisto ir vaistų administracija (angl. *the Food and Drug Administration (FDA)*) leido naudoti gydant ūminių kraujagyslės užsikimšimų po nesėkmingos PTVA (3). Kiek vėliau kraujagyslių plėtikliai buvo implantuojami kraujagyslei vėl susiaurėjus.

Pirmieji kraujagyslių praplėtimų, naudojant plėtiklius, rezultatai nebuvo labai geri: plėtiklių poūmė trombozė buvo apie 20 proc. Dėl agresyvaus antikoaguliacinio gydymo užfiksuota daug kraujavimų, pasitaikydavo ir plėtiklių „pametimo“ didžiosiose kraujagyslėse bei embolizacijų plėtikliais atvejų (4). Nepaisant šių problemų, daugelis tikėjo išplėsto spindžio palaikymo idėja, todėl tyrimai buvo tęsiami, gerinama plėtiklių gamybos technologija, keičiamas pacientų paruošimas procedūrai bei priežiūra po jos.

Kraujagyslių plėtikliai dažniausiai gaminami iš nerūdijančio plieno, tačiau yra plėtiklių, pagamintų iš kobalto, kobalto ir chromo lydinio. Buvo plėtiklių, pagamintų iš tantalo, aukso, nitinolio, bet klinikiniai rezultatai nebuvo geresni palyginus su plėtikliais, pagamintais iš plieno ar chromo.

Kraujagyslių plėtiklių gamybos technologija taip pat buvo tobulinama keleta etapų. Pirmiausia bandyta gaminti plėtiklius iš supintų vielų, tarp jų buvo ir savaimė, t. y. be išpūtimo balionėliu vamzdelio formą įgaunančių plėtiklių (pagamintų iš nitinolio). Tačiau klinikinėje praktikoje plačiausiai naudojami iš metalinio vamzdelio lazeriu išpjaujami plėtikliai. Lazeriu išpjovus vamzdelyje skylę, lieka tik plėtiklio karkasas iš nedidelio kiekio metalo, turinčio tinklo formą. Jo vidinės, vadinamosios radialinės jėgos turi pakakti, kad išlaikytų arterijos spaudžiamąją jėgą ir nesublūkštų. Be to, metalo turi būti kuo mažiau, kad būtų kuo mažesnis kraujagyslę dirginantis poveikis. Įtarus kraujagyslių plėtiklio trombozės pavojų, kol metalinis karkasas dar nepasidengęs normaliu endoteliumu, plėtiklius pradėta dengti antitrombozinėmis dangomis (heparino, silicio karbido ir kt.), bet didesnių priva-lumų, palyginus su kitais plėtikliais, tokie plėtikliai neturėjo.

Nuo 1990 metų, kai pasaulio didžiosiose klinikose buvo implantuojama vos keletas kraujagyslių plėtiklių, kraujagyslių praplėtimo plėtikliais procedūrų skaičius labai išaugo ir 1998 metais jau sudarė vieną milijoną per metus (5, 6).

Dabar kraujagyslių plėtimo, naudojant plėtiklius, indikacijos panašios kaip ir prieš dešimtmetį, tačiau atliktos randomizuotos studijos, kurių metu įrodytas teigiamas kraujagyslių plėtimo poveikis PTVA rezultatams. STRESS (7), BENESTENT I, II (8) tyrimų duomenimis, kraujagyslių susiaurėjimo po kraujagyslių praplėtimo procedūrų, naudojant plėtiklius,

buvo 16–22 proc. pacientų palyginus su 31–42 proc., kai plėtikliai nebuvo naudojami ($p < 0,05$). Per 6 mėn. pacientams po kraujagyslių praplėtimo procedūrų, naudojant plėtiklius, įvykdavo mažiau didžiųjų širdies komplikacijų (angl. *MACE – major adverse cardiac events*): miokardo infarktų, gydytos kraujagyslės revaskulizacijų (angl. *TVR – target vessel revascularisation*), sumažėjo net mirties atvejų. START (9) tyrimo duomenimis, po 6 mėn. PTVA ir kraujagyslių praplėtimo, naudojant plėtiklius, rezultatai buvo panašūs, tačiau per ketverius metus buvo reikšmingai sumažėjęs gydyto pažeidimo revaskulizacijos (angl. *TLR – target lesion revascularization*) poreikis tuose arterijų segmentuose, kuriuose buvo implantuoti plėtikliai – tik 12 proc. palyginti su 25 proc. PTVA grupėje ($p = 0,0006$). Todėl dabar plėtikliai implantuojami užbaigiant net 80–90 proc. visų angioplastikų. Tobulėjant kraujagyslių plėtiklių dizainui, formai, mažėjant jų virbų (angl. *strut*) storiui bei atsiradus daugybei įvairių plėtiklių rūšių, jau įmanoma pasiekti toliau esančius pažeidimus ir mažesnio skersmens kraujagyslėse panaudoti plėtiklius esant dar sudėtingesnei kraujagyslių anatomijai. Anksčiau to padaryti buvo neįmanoma. Kraujagyslių plėtiklių implantavimo metodikos tobulinamos toliau. Remiantis intravaskuliniu ultragarsu, nustatyti nauji kraujagyslių praplėtimo rezultatų vertinimo kriterijai. Naudojant naujas metodus, galima praplėsti dvi ar net tris vainikines arterijas vienos procedūros metu, implantuoti tris ir daugiau plėtiklių, praplėsti kairės vainikinės arterijos kamieną, kraujagyslių išsišakojimo vietas, vainikinės arterijos aneurizmas, fistules.

Kraujagyslės susiaurėjimo atsinaujinimas

Laikui bėgant, didelę problemą sudaro implantuoto plėtiklio viduje atsirandantis susiaurėjimas. Žymieji interveciniai kardiologai šį susidariusį sunkumą, siekiant išlaikyti atvirą ir platų kraujagyslės spindį, vadina „Achilo kulnu“.

Susiaurėjimas plėtiklio vietoje priklauso ne tik nuo plėtiklio rūšies, bet ir nuo kitų aplinkybių: vaistų, ypač antitrombozinių, vartojimo, plėtiklio implantavimo tikslumo, priklausomai nuo kraujagyslės pažeidimo pobūdžio, t. y. jis neturi būti per trumpas, turi atitikti pažeistą vainikinės arterijos segmento ilgį. Yra ir individualių, t. y. nuo paciento priklausančių priežasčių: vainikinių arterijų vingiuotumas, vaistų vartojimo tikslumas, galima alergija.

Nustačius pagrindinę susiaurėjimo atsinaujinimo po vainikinių arterijų intervencijų priežastį – intimos proliferaciją, atsirado galimybė plėtiklius dengti anti-proliferacinėmis medžiagomis (rapamicinu, paklitakseliu, prednizolonu, takrolimu, everolimu ir kt.).

Vaistus išskiriantys plėtikliai

Naudoti ne tik metalinės struktūros, bet dengtus (angl. *coating*) kokia nors vaistine medžiaga, kuri apsaugotų nuo susiaurėjimo atsinaujinimo, siūlyta jau anksčiau, bet tik tada, kai buvo sukurti plėtikliai, išskiriantys antiproliferacines medžiagas, vadinamieji vaistus išskiriantys plėtikliai (angl. *drug-eluting stents – DES*), kuriuos naudojant, susiaurėjimų plėtiklių viduje dažnis, įvairių klinikinių tyrimų duomenimis, per pirmuosius pusę metų nuo implantavimo sumažėjo iki 4–9 proc. palyginus su 15–20 proc. naudojant įprastus plėtiklius (10).

Vaistus išskiriančių plėtiklių atsiradimą žymiausi pasaulio intervenciniai kardiologai pavadino trečiaja intervencinės kardiologijos revoliucija (11).

1 lentelėje pateikiami PTVA ir kraujagyslių pralėtimo įvairiais plėtikliais rezultatai.

Pasaulinėje klinikinėje praktikoje ir rinkoje jau patvirtinti du vaistus išskiriantys plėtikliai – tai *Cypher®* plėtiklis, kurio paviršius padengtas polimeru, dvi savaites po implantacijos išskiriančiu imunosupresantą sirolimą (*Rapamune®*), kuris dėl labai mažos dozės ir koncentracijos nepasižymi sisteminiu poveikiu, o veikia tik implantuoto plėtiklio vietoje. Plėtiklis padengtas 5 mikronų sluoksnio polimeru, kuris išskiria 140 µg sirolimo viename plėtiklio kvadratiname centimetre. 53 proc. veikliosios vaistinės medžiagos išsi-

skiria per pirmąsias tris dienas, o 80 proc. – per pirmąjį mėnesį po plėtiklio implantavimo. Jis mažina endotelio proliferaciją, neointimos augimą ir taip apsaugo nuo susiaurėjimo atsinaujinimo. Kitas vaistus išskiriantis plėtiklis – *Taxus®* plėtiklis, impregnuotas antiproliferacine medžiaga paklitakseliu, kuris yra priešnavikinis vaistas, bet dėl labai mažų vietinių dozių taip pat nesukelia jokių nepageidaujamų poveikių (12).

Pirmųjų klinikinių studijų, naudojant vaistus išskiriančius kraujagyslių plėtiklius, rezultatai buvo stulbinantys. Randomizuotoje studijoje RAVEL, kurios metu tirti pacientai, gydyti standartiniais metaliniais plėtikliais (n=118) ir CYPHER plėtikliais (n=120) po 6 mėn. susiaurėjimo atsinaujinimas pirmiesiems buvo net 26,6 proc., vaistus išskiriančių plėtiklių grupėje – nė vieno! SIRIUS studijoje, kurios metu naudoti CYPHER plėtikliai, lyginant jau žymiai didesnes tiriamųjų grupes ir sunkesnės klinikinės būklės (net 26,4 proc. sirgo cukriniu diabetu, 41,6 proc. gydytos kelios kraujagyslės), jau buvo užfiksuota ir kraujagyslių susiaurėjimo atsinaujinimo atvejų, bet šis skaičius buvo nedidelis – 3,2 proc. Vaistus išskiriančių plėtiklių grupės pacientams ir 35,4 proc. metalinių plėtiklių grupės pacientams, tai sudarė net 91 proc. sumažėjimą vaistus išskiriančiais plėtikliais gydytų pacientų grupėje (p<0,001).

SIROL SR studijoje nagrinėtas plėtiklio susiaurė-

1 lentelė. Kateteriniai vainikinių arterijų aterosklerozės gydymo būdai

Prietaisas / būdas	Indikacijos	Pranašumai	Apribojimai, trūkumai	Komplikacijos
Perkutaninė transluminalinė angioplastika	Bet kuris nekalcifikuotas arterijos susiaurėjimas ar užsikimšimas	Paprastas, lengvai pritaikomas būdas	Žiočių pažeidimai, calcifikuoti susiaurėjimai, susiaurėjimo atsinaujinimo pavojus	Vidinės kraujagyslės įtrūkimas, ūminis ar užsikimšimas, MI
Plėtikliai (metaliniai)	Dažniausiai vidutinio ir didelio spindžio arterijos	Galima išvengti vidinės kraujagyslės sienelės sluoksnio įtrūkimo ir užsikimšimo, sumažėja susiaurėjimo atsinaujinimo tikimybė	Sudėtinga implantuoti smulkiosiose arterijose, galimas šoninių šakų užkimšimas	Plėtiklio trombozė, MI, plėtiklio susiaurėjimas (sumažėja vartojant vaistus išskiriančius plėtiklius)
Vaistus išskiriantys plėtikliai	Dažniausiai vidutinio ir didelio spindžio arterijos, buvusio plėtiklio susiaurėjimas	Galima išvengti vidinės kraujagyslės sienelės sluoksnio įtrūkimo, užsikimšimo, dar labiau sumažėja susiaurėjimo tikimybė	Sudėtinga implantuoti smulkiosiose arterijose, galimas šoninių šakų užkimšimas	Plėtiklio trombozė, MI, plėtiklio susiaurėjimas (mažesnė nei paprastų plėtiklių)

MI – miokardo infarktas.

jimo atsinaujinimas naudojant CYPHER plėtiklius. Tirta 200 pacientų, kuriems nustatyta 260 vainikinių arterijų pažeidimų naudojant minėtus vaistus išskiriančius plėtiklius. Vidutinis pacientų amžius – 65 ± 12 metų. Jie buvo gydyti ir klopidogreliu: pradinė dozė – 600–800 mg, o vėliau – 150 mg/d. arba tiklopidinu (500 mg/d.), 2 mėn. Po dvejų metų didžiųjų širdies komplikacijų buvo 15,5 proc. (2,65 proc. – mirtis, MI be Q bangos – 1,1 proc., GPR – 11,1 proc.). Taigi vaistus išskiriantys plėtikliai yra saugūs ir efektyvūs, rezultatai, praėjus dvejiems metams po kraujagyslių praplėtimo, yra geri (13).

Pastebėta, kad kuo mažesnio skersmens kraujagyslė, kuo ilgesnis pažeidimas (kartu ir jam gydyti naudojamas plėtiklis), tuo didesnė kraujagyslės susiaurėjimo atsinaujinimo rizika. Klinikiniame tyrime TAXUS VI iš 446 ligonių pusei jų gydyti naudoti TAXUS plėtikliai, o kitai pusei – metaliniai plėtikliai. Visi pacientai tirti po 9 mėn. Tai grupei pacientų, kurių kraujagyslės vidinis spindis buvo mažesnis nei 2,5 mm, gydytos kraujagyslės revaskulizacijų buvo 15 proc. TAXUS ir 31,1 proc. metalinių plėtiklių grupėje; gydyto pažeidimo revaskulizacijų atitinkamai – 8,3 proc. ir 29,5 proc. ($p < 0,05$). Jei arterijos spindis didesnis ir viršijo 2,6 mm, tai vėliau susiaurėjimo tikimybė mažesnė – gydytų kraujagyslės revaskulizacijų 8,9 proc. TAXUS grupėje ir 27,8 proc. metalinių plėtiklių grupėje, o gydyto pažeidimo revaskulizacijų – 4,4 ir 27,8 proc. ($p < 0,05$). Taigi šis tyrimas įrodė, kad vaistus išskiriantys plėtikliai TAXUS žymiai sumažino kraujagyslės pažeidimo riziką tiek mažesnio, tiek didesnio spindžio kraujagyslėse (14).

PREMIER studijoje analizuota pirminės perkutaninės vainikinių kraujagyslių intervencijos rezultatai naudojant vaistus išskiriančius plėtiklius arba metalinius plėtiklius. Nustatyta, kad vaistus išskiriančių plėtiklių grupėje buvo didesnis mirtingumas po 6 mėnesių (3,6 proc. gydytų vaistus išskiriančiais plėtikliais, 1,2 proc. – gydytų metaliniais plėtikliais, $p = 0,043$). Tačiau vaistus išskiriančių plėtiklių grupėje buvo mažesnis pacientų hospitalizacijų skaičius (15).

Farmakologinių medžiagų rapamicino ir paklitakselio poveikis yra skirtingas, bet nėra mokslškai pagrįstų duomenų, kad vienos rūšies plėtikliai turėtų didesnę privalumą palyginti su kitos praplečiant „de novo“ vainikinės arterijos susiaurėjimus. Nuo 2003 iki 2004 metų REALITY studijoje buvo analizuota 1386 pacientų duomenys 90 šalių Europoje, Lotynų Amerikoje ir Azijoje, tirtiems pacientams buvo naudoti CYPHER ir TAXUS kraujagyslių plėtikliai. Vainikinių arterijų spindis buvo santykinai mažas – 2,25 mm ir 3,00 mm (vidutinis normalus – 3,0–3,5 mm). Nebuvo analizuoti tiesioginio kraujagyslių pra-

plėtimo (t. y. be predilatacijos balionu), kraujagyslių išsišakojimo vietų ir žiočių pažeidimo duomenys. Iš visų pacientų 28 proc. sirgo ir cukriniu diabetu. Klinikinės baigtys po 8 mėn. buvo vienodos abiejose tiriamųjų grupėse: mirštamumas – 1,8 ir 1,2 proc.; Q bangos miokardo infarktas – 0,1 proc. ir 0,9 proc., gydyto pažeidimo revaskulizacija – 5,0 ir 5,4 proc. atitinkamai CYPHER ir TAXUS grupėse. Taigi šioje didelės imties klinikinių duomenų studijoje buvo padaryta išvada, kad abi vaistus išskiriančių plėtiklių rūšys yra saugios ir efektyvios (16).

TAXUS-IV tyrime lyginti paklitakseliu dengti metaliniai plėtikliai gydant 667 ir 659 pacientus. Po 9 mėnesių miokardo infarktų, plėtiklių trombozių ir mirčių skaičius nesiskyrė. Beje, plėtiklio trombozė labai reta – tik 0,6 proc. TAXUS grupėje ir 0,8 proc. metalinių plėtiklių grupėje ($p = 0,8$). Tačiau gydyto pažeidimo revaskulizacijų, pakartotinių vainikinių arterijų intervencijų, aortos–vainikinių arterijų jungties operacijų būtinybė buvo didesnė metalinių plėtiklių grupėje (17).

Pastaraisiais metais pasirodė pranešimų, kad vaistus išskiriantys plėtikliai gali būti susiję su didesne trombozės rizika. BASKET–LATE studijoje, atliktoje Bazelyje, Šveicarijoje, kurioje buvo analizuoti pacientų, kuriems implantuoti plėtikliai, rezultatai, praėjus 7–18 mėn. po procedūros, teigiama, kad trombozė susijusi su nemirtinu ir mirtinu miokardo infarktu. Reikėtų pastebėti, kad vaistus išskiriančių plėtiklių trombozė nebuvo dažnesnė palyginus su metaliniais (1,4 proc. vaistus išskiriančių plėtiklių grupėje, 0,8 proc. – metalinių plėtiklių grupėje, $p = 0,5$). Nemirtinas miokardo infarktas ir mirtis nuo miokardo infarkto buvo dažnesni grupėje pacientų, kuriems naudoti vaistus išskiriantys plėtikliai (18). Atkreiptinas dėmesys į tai, kad pacientai, praėjus pusei metų, jau nevartojo klopidogrelio (tik aspiriną).

Kitų autorių duomenimis, pvz., JAV plėtiklių registro duomenimis, 2005 m. išanalizuoti 6906 pacientų kraujagyslių praplėtimo rezultatai 140 medicinos centruose. 397 pacientai buvo gydyti metaliniais plėtikliais, 3873 – CYPHER ir 2636 – TAXUS. Po vienerių metų mirtis/miokardo infarktas buvo dažnesni grupėje pacientų, kuriems implantuoti metaliniai plėtikliai, palyginus su pacientais, kuriems naudoti vaistus išskiriantys plėtikliai (9,0 ir 5,2 proc.; $p = 0,002$), tačiau vienodas abiejų vaistus išskiriančių plėtiklių grupėse. Plėtiklių trombozė iš esmės nesiskyrė visose grupėse, trombozė įvykdavo retai ir svyravo nuo 0,5 iki 0,8 proc. (19).

Didelė reikšmė teikiama vaistų, ypač antitrombozinių, vartojimui po kraujagyslių praplėtimo procedūrų. Klopidogrelio, aspirino vartojimo nutraukimas

susiję su žymiai didesne komplikacijų rizika. Aspirino vartojimo nutraukimas tris kartus padidina didžiųjų širdies komplikacijų riziką pacientams, kuriems implantuoti kraujagyslių plėtikliai.

Poūmės plėtiklio trombozės rizika

Plėtiklis – tai metalinis svetimkūnis kraujagyslėje bei kraujotakoje, todėl yra tam tikra jo trombozės rizika. Ūminė plėtiklio trombozė (per pirmąją parą po procedūros) įvyksta dažniausiai dėl neoptimalaus implantavimo – likusios (ne visai padengtos plėtikliu) vidinės kraujagyslių sienelės sluoksnio įtrūkimo ties arčiau ar toliau esančiu plėtiklio galu, nepakankamo plėtiklio išspaudimo į arterijos sienelę, rečiau – dėl kraujo krešėjimo sistemos defektų ar nepakankamos hipokoaguliacijos. Trombozės, įvykstančios vėliau nei po 24 valandų, vadinamos poūmėmis plėtiklio trombozėmis. Kliniškai jos gali pasireikšti ūminiu miokardo infarktu, nestabiliąja krūtinės angina, net staigia mirtimi. Jų rizika išlieka tol, kol plėtiklis nepasidengia normaliu endoteliumu. Metaliniai plėtikliai pasidengia endoteliumu per mėnesį, todėl trombozės pavojus nelieka. Dėl vaistus išskiriančių plėtiklių antiproliferacinių ir citostatinių savybių jie endotelizuojasi daug vėliau – praėjus dviem ir daugiau mėnesių po jų implantavimo, todėl trombozės pavojus išlieka ilgiau.

Siekiant išvengti plėtiklių trombozių, bandyta skirti varfarino, tačiau klinikiniai tokio gydymo rezultatai nebuvo geri. Todėl antikoagulantai pakeisti aspirino ir tiklopidino deriniu ir jie vartojami vieną mėnesį po metalinių plėtiklių implantavimo (20). Dėl nepageidaujamų reakcijų (ypač dėl gyvybei pavojingos neutropenijos) tiklopidinas dabar visiškai pakeistas klopidogreliu. Jo vartojimo kartu su aspirinu veiksmingumas įrodytas daugelio klinikinių randomizuotų tyrimų. Perkutaninių angioplastikų ir kraujagyslių praplėtimo rekomendacijose, parengtose Europos kardiologų draugijos 2005 metais, siūloma tokia antiagregantų vartojimo tvarka (21).

Aspirinas

- Prieš suplanuotą kraujagyslių praplėtimo procedūrą, sergantiesiems lėtine išemine širdies liga skiriama įsotinamoji 500 mg geriamojo aspirino dozė bent tris valandas iki procedūros, jei iki tol pacientas nevartojo aspirino.
- Esant ūminiams išeminiams sindromams, aspirinas įeina į standartines šių sindromų gydymo schemas.
- Po visų intervencijų 100 mg aspirino per dieną rekomenduojama vartoti ilgą laiką.

Klopidogrelis

- Prieš suplanuotą kraujagyslių praplėtimo procedūrą sergantiesiems lėtine išemine širdies liga skiriama įsotinamoji 300 mg (4 tab.) geriamojo klo-

pidogrelio dozė bent prieš šešias valandas iki procedūros, jei pacientas iki tol šio vaisto nevartojo, geriausiai – dieną iki procedūros.

- Prieš „pirminę“ intervenciją (be prieš tai buvusios trombolizės), jei diagnozuotas ūminis miokardo infarktas su ST segmento pakilimu, prieš skubią angioplastiką, esant ūminiam išeminiam sindromui be ST segmento pakilimo, ir prieš vadinamąjį *ad hoc* kraujagyslių praplėtimą, atliekamą iš karto po diagnostinės procedūros, skiriama įsotinamoji 600 mg (8 tab.) dozė.
- Po visų procedūrų, implantavus metalinius plėtiklius, skiriama 75 mg klopidogrelio per dieną, kečurias savaites.
- Po vaistus išskiriančių plėtiklių implantavimo skiriama 75 mg klopidogrelio per dieną, 6–12 mėnesių.
- Po kraujagyslių praplėtimo procedūrų dėl ūminių išeminių sindromų be ST segmento pakilimo skiriama 75 mg per dieną, 9–12 mėnesių.

Cukrinis diabetas

Sergantiesiems cukriniu diabetu yra didesnė komplikacijų rizika po perkutaninių vainikinių arterijų intervencijų. Jiems dažniau įvyksta didžiosios širdies komplikacijos, gydyto pažeidimo revaskulizacijos, gydytos kraujagyslės revaskulizacija ir kraujagyslių susiaurėjimo atsinaujinimas. Vaistus išskiriantys plėtikliai mažina šiuos rodiklius. Antroje lentelėje pateikiama, kaip sergantiesiems cukriniu diabetu didėja kraujagyslių susiaurėjimo atsinaujinimo rizika palyginti su nesergančiais cukriniu diabetu.

SIRIUS klinikiniu tyrimu nustatyta, kad, praėjus 8 mėn. po kraujagyslių praplėtimo CYPHER vaistus išskiriančiais plėtikliais, cukriniu diabetu sergantiesiems kraujagyslių susiaurėjimas atsirado tik 8,3 proc. lyginant su 48,5 proc. kontrolinės grupės tiriamųjų, kuriems implantuotas metalinis plėtiklis ($p < 0,001$).

Aštuonių klinikinių tyrimų (SIRIUS, E-SIRIUS, RAVEL, DIABETES- I, TAXUS-II, IV ir VI) metaanalizė parodė, kad vaistus išskiriantys plėtikliai pagerina gydymo rezultatus. Šiose studijose dalyvavo net 1497 cukriniu diabetu sergantys pacientai, pusė iš jų gydyti vaistus išskiriančiais plėtikliais (išskiriantys sirolimą arba paklitakselį) ($n=713$), o kiti – paprastais metaliniais plėtikliais ($n=784$). Klinikiniai rezultatai, praėjus 12 mėn. po procedūros, rodo, kad vaistus išskiriantys plėtikliai sumažino didžiųjų širdies komplikacijų net 61 proc. ($p < 0,0001$), gydyto pažeidimo revaskulizacijų – 66 proc. ($p < 0,001$). Šis poveikis buvo vienodas gydant sirolimo ir paklitakselio plėtikliais. Nebuvo miokardo infarkto ir trombozės rizikos skirtumų (22).

2 lentelė. Susiaurėjimo atsinaujinimo rizika (proc.) praėjus 6 mėn. po perkutaninės transluminalinės vainikinių arterijų angioplastikos ir kraujagyslių praplėtimo metaliniais ir vaistus išskiriančiais plėtikliais

Procedūros rūšis	Nesergantieji cukriniu diabetu	Sergantieji cukriniu diabetu
PTVA	30–40	50–60
Metaliniai plėtikliai	15–20	20–40
Vaistus išskiriantys plėtikliai	3–7	7–15

PTVA – perkutaninė transluminalinė vainikinių arterijų angioplastika.

Nustatyta, kad sergantiesiems cukriniu diabetu prognozė blogesnė – pakartotinė revaskulizacija per pirmuosius metus po procedūros buvo reikalinga 16,0 proc. sergančiųjų cukriniu diabetu ir 10,9 proc. nesergančių šia liga; mirtis arba miokardo infarktas penkerių metų laikotarpiu taip pat dažniau ištiko sergančiuosius cukriniu diabetu (25,4 vs. 17,9 proc., $p=0,008$) (23).

Kito tyrimo metu taip pat nustatyta neigiama cukrinio diabeto įtaka prognozei, ankstyviesiems ir vėlyviesiems gydymo rezultatams: po vienerių metų stebėjimo sergantiesiems cukriniu diabetu dažniau reikėjo gydytos kraujagyslės revaskulizaciją (12,3 vs. 8 proc.; $p=0,06$), jų didesnis mirštamumas (5,4 vs. 2,5 proc.; $p=0,03$), jiems dažniau radosi didžiųjų širdies komplikacijų (16,3 vs. 9,3 proc.; $p=0,003$) (24).

Aspirino vartojimo nutraukimas tris kartus padidina didžiųjų širdies komplikacijų riziką pacientams, kuriems implantuotas kraujagyslių plėtiklis (25).

Vaistus išskiriantys plėtikliai – didelė pažanga intervencinėje kardiologijoje. Jų naudojimas indikuotinas esant vainikinių arterijų pažeidimams, kai yra

padidėjusi kraujagyslių susiaurėjimo atsinaujinimo rizika, pvz., esant mažesnio spindžio kraujagyslėms, ilgesniems susiaurėjimams ar sergant cukriniu diabetu. Tačiau, pasirodžius šiems naujiems plėtikliams, kyla daug klausimų. Iki šiol nebaigti klinikiniai tyrimai, kuriuose vertinamas vaistus išskiriančių plėtiklių efektyvumas gydant atsinaujinusį susiaurėjimą po ūminio MI, veninių jungčių susiaurėjimo ar susiaurėjimus kraujagyslių išsišakojimo vietoje.

Jau sukurti ir kliniškai išbandomi per 1 mėn. po implantacijos besirezorbuojantys (išnykstantys) magnio plėtikliai. Bandomos ir kitos įvairios biologiškai aktyviosios antiproliferacinės medžiagos, panašios į rapamiciną ir paklitakselį: everolimas, takrolimas (atliekamos šios srities klinikinės studijos) (26). Lietuvoje, medicinos centruose, atliekančiuose perkutanines vainikinių arterijų tyrimo ir gydymo procedūras, ypač pastaruosius trejus ketverius metus, lyginant su ankstesniais (27), plėtikliai, gydant tiek sergančiuosius lėtine išemine liga, tiek ūminiu miokardo infarktu, naudojami vis dažniau.

Stents in interventional cardiology

Virgilijus Grinius, Ramūnas Navickas, Ramūnas Unikas

Institute of Cardiology, Clinic of Cardiology, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: stents; restenosis; drug-eluting stents; thrombosis.

Summary. Since the first percutaneous transluminal coronary angioplasty performed by A. Gruentzig in 1977, percutaneous coronary interventions have become the most important treatment modality for coronary heart disease. Coronary angioplasty carried a significant risk of coronary flow-limiting dissections and restenosis during the first six months following the procedure. Two main studies comparing percutaneous transluminal coronary angioplasty and coronary stenting (STRESS and BENESTENT) performed in 1994 showed a significant reduction in restenosis rate using stents. Thus, until now stents are the most widely used devices for coronary intervention despite two problems: subacute stent thrombosis (1–2%) and still high restenosis rate (5–40%). Subacute stent thrombosis occurs within the first month after stent placement and can be prevented using the double antiplatelet regimen with aspirin and clopidogrel. Some risk of subacute thrombosis remains beyond the first month when drug-eluting stents are used. This requires prolonged antiplatelet therapy. Drug-eluting stents are the most significant innovation in interventional cardiology. They can reduce the incidence of restenosis in native stable coronary arteries to 3–5%. However, the long-term studies comparing bare-metal stents and drug-eluting stents did not show any significant differences in the rate of major adverse cardiac

events (death, myocardial infarction), especially in patients with diabetes after the treatment of bifurcational lesions. According to proposed recommendations, drug-eluting stents should be used in small vessels, restenotic lesions, and in saphenous vein grafts. Despite some disadvantages, the results of coronary stenting using drug-eluting stents continue to improve.

Correspondence to V. Grinius, Institute of Cardiology, Kaunas University of Medicine, Sukilėlių 17, 50161 Kaunas, Lithuania. E-mail: virgilijusg@yahoo.com

Literatūra

- Dotter CT. Transluminally-placed coilspring endarterial tube grafts. Long-term patency in canine popliteal artery. *Invest Radiol* 1969;4(5):329-332.
- Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:70-6.
- Serruys PW, Keane D. The bailout stent: is a friend in need always a friend indeed? *Circulation* 1993;88:2455-7.
- Schatz RA, Baim DS, Leon M, Ellis SG, Goldberg S, Hirshfeld JW, et al. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study. *Circulation* 1991;83:148-61.
- Lane DM. Dramatic increase in use of coronary stent. *Am J Cardiol* 1999;84:1141.
- Jakobs AK. Coronary stents – have they fulfilled their promise? *N Engl J Med* 1999;341(26):2005-6.
- Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
- Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, 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.
- Betriu A, Masotti M, Serra A, Alonso J, Fernandez-Aviles F, Gimeno F, et al. 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 Coll Cardiol* 1999;34(5):1498-506.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346(23):1773-80.
- Saia F, Marzocchi A, Serruys PW. Drug-eluting stents. The third revolution in percutaneous coronary intervention. *Ital Heart J* 2005;6(4):289-303.
- Vishnevetsky D, Patel P, Tijerino H, Gandhi PJ. Sirolimus-eluting coronary stent. *Am J Health-Syst Pharm* 2004;61(5):449-56.
- Commeau P, Roquebert PO, Barragan P. Sirolimus for in-stent restenosis: long term results of SirolSR registry. *Am J Cardiol* 2005;96:97H.
- Grube E, Dawkins KD, Guagliumi G, Banning A, Zmudka K, Thuesen L, et al. TAXUS VI Trial: 2 year outcomes in high-risk subgroups (small lesions, longer lesions, multiple overlapping stents). *Am J Cardiol* 2005;96:41H.
- Kernis SJ, Cohen D, Reid K, Bach RG, Messenger JM, Krumholz H et al. Cutting edge strategies in acute coronary syndrome and myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005;96:47H.
- Morice MC, Serruys PW, Colombo A, Meier B, Tamburino C, Guagliumi G, et al. Prospective randomized multi-center head-to-head comparison of the sirolimus-eluting stent (Cypher) and the paclitaxel-eluting stent (Taxus): twelve month outcome of the REALITY trial. *Am J Cardiol* 2005;96:53H.
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-31.
- Gruberg L. BASKET-LATE: late clinical events related to late stent thrombosis after stopping clopidogrel: drug-eluting vs bare-metal stenting. Available from: URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/529648v>
- Williams DO, Abbott JD, Kip KE. Outcomes of 6906 patients undergoing percutaneous coronary intervention in the era of drug-eluting stents. Report of the DES cover Registry. Available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=pubmed>
- Schomig A. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084-9.
- Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804-47.
- Kumbhani D, Bavry AA, Helton TJ, Bhatt DL. Drug-eluting stents: clinical and angiographic outcomes in diabetic patients. *Am J Cardiol* 2005;96:32H.
- Lee TT, Feinberg L, Baim DS, Holmes DR, Aroesty JM, Carrozza JP Jr, et al. Effect of diabetes mellitus on five-year clinical outcomes after single-vessel coronary stenting (a pooled analysis of coronary stent clinical trials). *Am J Cardiol* 2006;98(6):718-21.
- Schaan BD, Quadros A, Sarmento-Leite R, Gottschall CA. Diabetes and coronary stent implantation: experience from a reference center in interventional cardiology. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50(1):38-45.
- Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50 279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27(22):2667-74.
- Grube E, Buellesfeld L. Rapamycin analogs for stent-based local drug delivery. Everolimus- and tacrolimus-eluting stents. *Herz* 2004;29:162-6.
- Vaicekavičius E, Navickas R, Unikas R, Janavičius A, Jaruševičius G, Kalinauskienė E, et al. Perkutaninė miokardo revaskuliarizacija ligoniams, sergantiems ūminiais koronariniiais sindromais. Gydymo apimtys ir strategija. (Percutaneous revascularization of myocardium: extent, application and treatment strategy of acute coronary syndromes.) *Medicina (Kaunas)* 2004;40 Suppl 1:106-10.

*Straipsnis gautas 2006 12 12, priimtas 2007 03 05
Received 12 December 2006, accepted 5 March 2007*