
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.13-004.6-08 + 616.379-008.64

**ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
СО СТЕНОЗИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ
И СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ****К. Ф. Лешкевич, Е. В. Ковш, Ю. П. Петров,
А. Э. Бейманов, П. Ф. Черноглаз****Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск**

Целью данного анализа является систематизация исследований эффективности использования различных стентов у больных со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий и сопутствующим сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, рестеноз, имплантация коронарных стентов, стенты без медикаментозного покрытия, стенты с медикаментозным покрытием, стенты, покрытые сиролимусом, стенты, покрытые паклитакселем, исследования.

**ENDOVASCULAR TREATMENT IN PATIENTS
WITH ATHEROSCLEROTIC CORONARY STENOSES OF CORONARY ARTERIES
AND DIABETES MELLITUS****Ch. F. Leshkevich, E. V. Kovsh, J. P. Petrov
A. E. Beimanov, P. F. Chernoglaz****Republican Research and Practical Centre of Cardiology, Minsk**

The Aim of this analysis is systematization of trials different stents in patient with atherosclerotic coronary stenoses of coronary arteries and diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, restenosis, coronary stents implantation, bare-metal stent (BMS), drug-eluting stent (DES), Sirolimus-Eluting stent, Paclitaxel-Eluting stent, trials.

Введение

Эндоваскулярные методы лечения миокарда широко используются в лечении больных со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий и сахарным диабетом (СД). Учитывая доказанное неблагоприятное влияние СД на возникновение и прогрессирование атеросклеротического процесса, а также постоянно увеличивающееся количество больных диабетом, в большинстве стран мира непрерывно возрастает и число кандидатов для проведения интервенционных методов лечения. Так, если в 2000 г. количество зарегистрированных во всем мире больных СД составило около 160 [1] миллионов, то к 2025 году прогнозируемое число этих больных может превысить 300 миллионов. Уже сейчас бо-

лее 25% всех процедур реваскуляризации проводятся у пациентов, страдающих СД [2].

В целом у больных ИБС эндоваскулярные методы реваскуляризации миокарда доказали свою эффективность при сравнении с консервативной терапией в плане устранения симптомов стенокардии и быстрого восстановления трудоспособности пациентов. Эти преимущества обусловлены патогенетическим характером инвазивного лечения, при котором устраняются препятствия для нормального кровотока и восстанавливается адекватная перфузия сердечной мышцы. Проведение чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) позволяет улучшить коронарный кровоток, а имплантация сосудистых эндопротезов (стентов) резко снизила количество рестенозов, делая

этот подход методом выбора у большинства больных ИБС. Но относится ли данное благополучие применительно к больным СД?

Действительно, пациенты, страдающие СД, представляют группу высокого риска неблагоприятных исходов, что связано с частым вовлечением в патологический процесс сосудов малого диаметра (дистальный тип поражения), многососудистым поражением коронарных артерий, преобладанием окклюзирующих и гемодинамически значимых (субкритических, критических) стенозов, а также большей частотой стенозов ствола левой коронарной артерии [3]. Но наиболее тревожным является факт существенно более высокой частоты повторных стенозов коронарных артерий после ЧТКА и стентирования у больных СД при сравнении с нормогликемическими пациентами.

Результаты крупных исследований показали, что процент рестеноза при наличии СД составляет до 45%, в то время как у больных без диабета частота рестеноза, как правило, не превышает 35%. Такие результаты не могли быть признаны удовлетворительными и стимулировали развитие новых усовершенствованных методов интервенционного лечения.

Неблагоприятное влияние СД на увеличение риска развития рестеноза обусловлено тремя основными факторами: нарушением упруго-эластических свойств артерий, гиперплазией интимы с неблагоприятным ремоделированием сосудистой стенки в результате миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, а также высокой активностью факторов воспаления в сосудистой стенке [4]. С целью подавления этих процессов и уменьшения риска рестеноза было предложено использование стентов с медикаментозным покрытием. В качестве покрытия используются фармакологические вещества, обладающие цитостатическим, антипролиферативным и противовоспалительным действием (например, рапамицин или паклитаксел). Технологически слой препарата на стенте покрывается полимерной основой, обеспечивающей медленное (около 1 месяца) и равномерное высвобождение лекарственного вещества в направлении стенки артерии.

Целью проведенного анализа является систематизация исследований эффективности использования стентов с медикаментозным покрытием в сравнении со стентами без покрытия у больных сахарным диабетом.

Таблица 1 — Сравнительная эффективность стентов

Название исследований	Название лекарственного покрытия стентов	Количество пациентов с сахарным диабетом	Рестеноз, %	Неблагоприятные сердечно-сосудистые осложнения, %
SIRIUS	Сиролимус/ стенты без покрытия	279	3,2/ 35,4	8,3/ 22,3
E-SIRIUS	Сиролимус/ стенты без покрытия	68/ 105	3,9/ 41,7	8,6/ 26,6
C-SIRIUS	Сиролимус/ стенты без покрытия	24/ 24	0/ 45,5	6,0/ 22,0
RAVEL	Сиролимус/ стенты без покрытия	38/ 50	0/ 26,6	5,8/ 18,6
DIABETES I	Сиролимус/ стенты без покрытия	160	4,9/ 31	11,3/ 36,6
TAXUS II	Паклитаксел/ стенты без покрытия	57	8,6/ 22	10,8/ 21,7
TAXUS IV	Паклитаксел/ стенты без покрытия	318	5,5/ 24,4	10,8/ 20,0
TAXUS V	Паклитаксел/ стенты без покрытия	372	13,7/ 31,9	15,0/ 21,2
TAXUS VI	Паклитаксел/ стенты без покрытия	89	9,1/ 32,9	16,4/ 22,5
TAXUS II	Паклитаксел/ стенты без покрытия	57	8,6/ 22	10,8/ 21,7
ISAR-DIABETES	Сиролимус/ Паклитаксел	78	6,9/ 16,5	13,4/ 19,2

Окончание таблицы 1

Название исследований	Название лекарственного покрытия стентов	Количество пациентов с сахарным диабетом	Рестеноз, %	Неблагоприятные сердечно-сосудистые осложнения, %
ISAR DESIRE	Сиролимус/ Паклитаксел	87	14/ 22	—
BASKET	Сиролимус/ Паклитаксел	132/ 157	—	5,7/ 8,5
SIRTAX	Сиролимус/ Паклитаксел	364	6,2/ 10,8	6,2/ 10,8
REALITY	Сиролимус/ Паклитаксел	291	7,0/ 8,3	9,20/ 10,60

Использование стентов, покрытых сиролимусом у больных сахарным диабетом

В первое рандомизированное исследование эффективности стентов, покрытых рапамицином (Сиролимус), было включено 160 больных ИБС с сопутствующим СД [5]. В исследование не включались пациенты с бифуркационными стенозами, поражением ствола левой коронарной артерии, а также при наличии острого инфаркта миокарда (ОИМ), фракции выброса (ФВ) <25% и хронической почечной недостаточности. За 9 месяцев наблюдения частота рестеноза составила 4,9% при использовании стентов с сиролимусом против 31% при имплантации стентов без покрытия. При этом в группе сиролимуса было отмечено существенное уменьшение количества инфарктов миокарда и летальных исходов (36,3 против 11,3%) и не было отмечено ни одного случая тромбоза стента (на фоне приема клопидогреля).

В рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование SIRIUS [6] включено 1058 пациентов, в том числе 279 (26%) больных СД. 131 пациенту с СД были имплантированы стенты, покрытые сиролимусом, 148 — стенты без лекарственного покрытия. При проведении повторного ангиографического исследования через 8 мес наблюдения признаки рестеноза стентов был выявлены у 35,4% больных, у которых использовались обычные стенты, и только у 3,2% — при применении стентов с сиролимусом. Проведение повторной реваскуляризации в течение 270 суток наблюдения потребовалось 22,3% больных с обычными стентами и 6,9% в группе сиролимуса. Использование стентов с лекарственным покрытием ассоциировалось со снижением

частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений с 25 до 8,3%.

Интересно, что в исследовании RAVEL [7] ни у кого из больных СД, которым имплантировались стенты с сиролимусом, не было признаков рестеноза через 6 мес. наблюдения, в то время как после установки обычных стентов рестеноз определялся у 42% больных.

Проведенный метаанализ сравнительной эффективности стентов, покрытых сиролимусом, и стентами без покрытия у больных сахарным диабетом, включавшего 12 рандомизированных исследований и 1902 пациентов, не выявил достоверных различий в частоте тромбозов стентов. В то же время была продемонстрирована эффективность и безопасность стентов, покрытых сиролимусом, что нашло отражение в снижении смертности и частоты инфарктов миокарда у пролеченных больных [8]. Важно отметить, что при имплантации стентов, покрытых сиролимусом, наблюдалось значительное уменьшение потребности в повторной реваскуляризации при сравнении с непокрытыми стентами.

Использование стентов, покрытых паклитакселем, у больных сахарным диабетом

В первых исследованиях, оценивающих эффективность стентов с покрытием паклитакселем у больных сахарным диабетом, были получены противоречивые результаты.

В исследовании TAXUS II частота рестенозов у больных СД составила около 10% при использовании паклитаксела и 21,7% при использовании обычных стентов [9].

Наконец, в крупнейшем на сегодняшний день рандомизированном исследовании TAXUS IV [10], включавшем 1314 пациентов, в том числе 318 больных СД, час-

тота рестеноза при СД по данным коронароангиографии через 9 мес была высокодостоверно на 81% ниже при использовании стентов, покрытых паклитакселом (5,5 против 24,4%; $p < 0,0001$). По данным 12-месячного наблюдения, имплантация стентов с медикаментозным покрытием ассоциировалась с существенным уменьшением частоты повторной реваскуляризации (с 15,1 до 4,4%) и серьезных сердечно-сосудистых осложнений (с 20,0 до 10,8%).

Успешные результаты исследования TAXUS IV были подтверждены в исследовании TAXUS VI, в котором реваскуляризация коронарных артерий стентами с паклитакселом у больных СД позволила к 24 месяцам наблюдения уменьшить частоту повторной реваскуляризации миокарда на 53% (с 24 до 11,3%), сочеталась с меньшей смертностью (2,5 против 1,9%) и частотой инфаркта миокарда (6,4 против 3,2%). Особенно важно, что даже у наиболее прогностически неблагоприятной категории больных с инсулинзависимым СД частота рестеноза после имплантации стентов, покрытых паклитакселом, в сравнении с обычными стентами уменьшилась до 7,7% [11].

Сравнительная эффективность стентов с различным типом покрытия

Появление все большего количества новых покрытий для стентов привело к возникновению вопроса о предпочтительности отдельных типов стентов перед другими. Вопрос особенно важный, если учитывать их высокую стоимость. Опубликование первых результатов рандомизированных исследований, в которых оценивалась эффективность коронарной реваскуляризации с применением стентов с различным лекарственным покрытием и в которые вошли больные СД, дает основание считать, что эти надежды могут оправдаться [12, 13].

Так, в исследовании ISAR-DIABETIS [14] оценивалось влияние стентов, покрытых сиролимусом и паклитакселом, на частоту развития рестеноза у 78 больных СД. Частота рестеноза составила 16,5% в группе стентов, покрытых паклитакселом, и 6,9% в группе стентов, покрытых сиролимусом. За период наблюдения 9 месяцев повторная реваскуляризация миокарда потребовалась 12,0% пациентов со стентами, покрытыми паклитакселом, и 6,4% пациентов со стентами, покрытыми сиролимусом.

Согласно результатам исследования ISAR DESIRE [15], явления рестеноза были выявлены у 14% пациентов, которым были имплантированы стенты, покрытые сиролимусом, и у 22% пациентов, которым имплантировались стенты, покрытые паклитакселом, 45% — после поведения чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики.

Интересно, что в исследовании RIEALITY [16] частота возникновения рестеноза по данным коронароангиографии, проведенной через восемь месяцев после имплантации стентов, покрытых сиролимусом и паклитакселом, составила 7,0 и 8,3% соответственно, не выявив достоверных различий ($p = 0,32$).

В исследование BASKET включено 826 пациентов, из которых около 20% страдали сахарным диабетом. В течение 6 месяцев наблюдения не выявлено достоверных различий по частоте развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности при использовании стентов с покрытием сиролимусом или паклитакселом, а также металлических стентов из кобальт-хромового сплава без покрытия, но при этом повторная реваскуляризация проводилась достоверно реже в группе стентов с медикаментозным покрытием (7,2 против 12,1%, $p = 0,02$).

Результаты законченных к настоящему времени исследований демонстрируют высокую клиническую эффективность покрытых стентов у больных сахарным диабетом. Их использование позволяет весомо уменьшить частоту рестенозов и тем самым отчасти компенсировать высокую стоимость стентов за счет уменьшения количества повторных вмешательств. Более того, было доказано улучшение прогноза пролеченных пациентов в плане развития сердечно-сосудистых катастроф [17]. Особенно эффективными оказались стенты, покрытые сиролимусом [18].

Тем не менее, использование таких стентов оказалось сопряжено с рядом проблем, возникающих, прежде всего, из-за цитостатического эффекта используемых лекарственных средств. Основными проблемами, о которых все больше говорят исследователи, являются: повышенный риск позднего тромбоза покрытых стентов, замедленная реэндотелизация зоны имплантации стента, появление в литературе указаний по увеличению риска онкозаболеваний [19].

Для уменьшения риска развития позднего тромбоза покрытых стентов предложено увеличить продолжительность назначения клопидогреля с 6 до 9–12 месяцев. Однако для вынесения окончательных выводов о целесообразности широкого использования покрытых стентов и выборе оптимального типа лекарственного покрытия следует дождаться результатов 3 крупных исследований, анонсированных в 2006 г. Дизайн этих исследований спланирован следующим образом.

Исследование STENT Thrombosis будет включать 10 000 пациентов после имплантации стентов с медикаментозным покрытием в 12 центрах в сравнении с 30 000 пациентами, у которых будут использоваться обычные стенты. Период наблюдения составит от 2 до 5 лет. В исследовании INSIGHT будет изучаться эффективность стандартной и пролонгированной терапии клопидогрелем при использовании стентов с медикаментозным покрытием (исследование охватит 30 000 пациентов). Наконец, исследование PROTECT направлено на изучение сравнительной эффективности стентов, покрытых сиролимузом и зотаролимузом (планируемый объем исследования 8 000 пациентов).

Важную информацию о репаративных и пролиферативных процессах в зоне имплантации стента ожидается получить путем проведения внутрисосудистого ультразвукового исследования, включенного в протокол ряда исследований, в том числе и проводимого в настоящее время в РНПЦ «Кардиология» изучения эффективности различных типов стентов у больных сахарным диабетом. К настоящему времени стенты, покрытые сиролимузом, были имплантированы 22 больным сахарным диабетом 2 типа. Важно отметить, что в течение периода наблюдения до 12 месяцев ни у одного из них не имелось сердечно-сосудистых осложнений или клинических признаков атеросклероза. При проведении контрольной ангиографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования через 12 мес после имплантации стентов была подтверждена оптимальная проходимость rekanализованных сегментов коронарных артерий.

Таким образом, имплантация стентов с медикаментозным покрытием является перспективным методом прямой реваскуляризации коронарных артерий у больных са-

харным диабетом с доказанной клинической эффективностью. Однако очень высокая стоимость и вопросы безопасности ограничивают их широкое использование в настоящее время. Для получения более точных ответов на имеющиеся вопросы следует дождаться результатов крупных многоцентровых исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bonow, R. O. The diabetes epidemic: a national and global crisis / R. O. Bonow, M. Gheorghide // *Am J. Med.* — 2004. — Vol. 116, № 5A. — P. 2–10.
2. Smith, S. C. Diabetes and cardiovascular disease writing group VI: revascularization in diabetic patients / R. O. Bonow [et al.] // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105. — P. 165–169.
3. Батыралиев, Т. А. Обзор клинических исследований по ишемической болезни сердца и ее инвазивному лечению / Т. А. Батыралиев, И. В. Першуков // *Кардиология.* — 2002. — № 5. — С. 68–70.
4. Козлов, С. Г. Эндovasкулярная реваскуляризация миокарда у больных сахарным диабетом / К. Н. Петрова // *Кардиология.* — 2006. — № 9. — С. 57–66.
5. Randomized Comparison of Sirolimus-Eluting Stent Versus Standard Stent for Percutaneous Coronary Revascularization in Diabetic Patients. The Diabetes and Sirolimus-Eluting Stent (DIABETES) Trial / M. Sabate [et al.] // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112. — P. 2175–2183.
6. Impact of sirolimus eluting stents on outcome in diabetic patients. A SIRIUS (SIRoImUS-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy / I. Moussa [et al.] // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — P. 2273–2278.
7. Sirolimus-eluting stents inhibit neointimal hyperplasia in diabetic patients. Insights from the RAVEL Trial / A. Abizaid [et al.] // *Eur Heart J.* — 2004. — Vol. 25. — P. 107–112.
8. Sirolimus-eluting stents for the prevention of restenosis in a worst-case scenario of diffuse and recurrent in-stent restenosis / G. S. Werner [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv.* — 2004. — Vol. 63. — P. 259–264.
9. Colombo, A. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions / A. Colombo, J. Drzewiecki, A. Banning et al for the TAXUS II Study Group // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108. — P. 788–794.
10. TAXUS IV Investigators. Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stem in patients with diabetes mellitus: the TAXUS IV trial / J. B.

- Hermiller [et al.] // J Am Coll Cardiol. — 2005. — Vol. 45. — P. 1172–1179.
11. *Gilbert, J.* Meta-analysis of the effect of diabetes on restenosis rates among patients receiving coronary angioplasty stenting Diabetes Care / J. Gilbert, J. Raboud, B. Zinman // Circulation. — 2004. — Vol. 27. — P. 990–994.
12. *Sousa, J. E.* New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: part I / J. E. Sousa, P. W. Serruys, M. A. Costa // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 2274–2279.
13. *Sousa, J. E.* New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: part II / J. E. Sousa, P. W. Serruys, M. A. Costa // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 2383–2389.
14. ISAR-DIABETES Study Investigators, Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients / A. Dibra [et al.] // N Engl J Med. — 2005. — Vol. 353. — P. 663–670.
15. ISAR-DESIRE Study Investigators. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs. balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial / A. Kastrati [et al.] // JAMA. — 2005. — Vol. 293. — P. 165–171.
16. A Randomized Comparison of Sirolimus-Eluting versus Paclitaxel-Eluting Coronary Artery Stents: 8-Month Results of the REALITY Study / M. C. Morice [et al.] for the REALITY trial Investigators. // JAMA In Review.
17. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stem implantation in the «real world»: the Rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam cardiology hospital (RESEARCH) registry / P. A. Lemos [et al.] // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 190–195.
18. *Windecker, S.* Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization / S. Windecker [et al.] // N Engl J Med. — 2005. — Vol. 353. — P. 653–662.
19. *Wood, S.* Day1: FDA panel accepts stent thrombosis but rejects increased death/MI risk for on-label DES use. <http://www.theheart.org/article/759327>; <http://www.medscape.com/viewarticle/549048>. Date of access: 07.07.2007.

Поступила 27.06.2007

УДК 616. 231 + 616.329] – 007. 253

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРАХЕОПИЩЕВОДНЫХ СВИЩЕЙ

С. И. Леонович, А. А. Татур, В. А. Стахивич, А. А. Гончаров

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Проанализированы причины развития и патогенез трахеопищеводных свищей у 19 больных. Подчеркнута ведущая роль эндоскопических методов в их диагностике. Анализируются результаты радикального хирургического лечения 15 больных с трахеопищеводными свищами. У 7 пациентов выполнено разобщение фистулы с интерпозицией между трахеей и пищеводом мышечного лоскута с развитием осложнений у 71,4% пациентов. У 8 больных после разобщения свища механическим швом и тимозофаготрахеопластики с использованием тимуса на сосудистой ножке частота осложнений снизилась в 2 раза.

Ключевые слова: трахеопищеводные свищи, диагностика, радикальное хирургическое лечение, тимозофаготрахеопластика.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF TRACHEOESOPHAGEAL FISTULAS

S. I. Leonovitch, A. A. Tatur, V. A. Stachievich, A. A. Gontcharov

Belarussian State Medical University, Minsk

Etiology and pathogenesis of tracheoesophageal fistulas in 19 cases have been analyzed. It's investigated the main role of endoscope's methods of examination in diagnostic of tracheoesophageal fistulas. It's been analysed radical surgery results in 15 cases of tracheoesophageal fistulas. In 7 cases disconnection of fistulas through interposition of muscle flap between trachea and esophagus has been performed with complications in 71,4% of patients. In 8 cases disconnection of fistulas has been done by putting in machine stitches and performing thymoesophagotracheoplasty using the vascularized thymus flap with 50% reduction of complications.

Key words: tracheoesophageal fistulas, diagnosis, radical surgical treatment, thymoesophagotracheoplasty.