

# Стенты с лекарственным покрытием в лечении стеноза проксимального сегмента позвоночных артерий

А.О. Четекин, С.И. Скрылев, А.Ю. Кошеев, В.Л. Щипакин, А.В. Красников, З.А. Суслина

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

*Цель работы – оценить эффективность эндоваскулярного лечения при установке стентов с лекарственным покрытием у больных с атеросклеротическим стенозом проксимального сегмента позвоночной артерии (ПА). Тридцати двум пациентам ( $61 \pm 10$  лет) имплантировали 35 стентов (у 3 больных с двух сторон), покрытых сиролимусом и такролимусом. Симптомы ишемии в вертебрально-базиллярной системе (ВБС) имели 27 больных (84%). В послеоперационном периоде все пациенты получали двойную антиагрегационную терапию. Технический успех был достигнут в 89% случаев. В периоперационном периоде не наблюдали ни одного случая острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), инфаркта миокарда или летального исхода. По данным дуплексного сканирования, стенты были полностью проходимы. В отдаленном послеоперационном периоде обследовано 29 (91%) пациентов, которым было имплантировано 32 стента. Средний срок динамического наблюдения составил 9,5 мес. ОНМК в ВБС не зафиксировано ни у одного пациента. Рецидив симптомов вертебрально-базиллярной недостаточности отмечен у 3 больных. Нарушение проходимости стента выявлено в 16 (50%) ПА у 15 пациентов, которое у 12 (80%) из них имело асимптомное течение. Рестеноз  $\geq 50\%$  ( $n=13$ ) и реокклюзия ( $n=3$ ) стента чаще встречались при имплантации стентов, покрытых такролимусом, по сравнению со стентами, покрытыми сиролимусом: в 10 (71%) из 14 наблюдений против 6 (33%) из 18 случаев соответственно ( $p=0,1794$ ). Повреждение целостности стента наблюдали в 2 ПА (6%), что сопровождалось рестенозом. Частота рестенозов преобладала у лиц мужского пола ( $p=0,0173$ ). Таким образом, стентирование экстракраниального отдела ПА является безопасной процедурой с хорошим клиническим эффектом. Установка стентов с лекарственным покрытием не решает проблемы снижения высокой частоты развития рестеноза в отдаленном послеоперационном периоде.*

**Ключевые слова:** стеноз позвоночной артерии, эндоваскулярное лечение, стенты с лекарственным покрытием, рестеноз.

## Введение

Крупные исследования по изучению инсульта показали, что до 30% цереброваскулярных ишемических событий происходят в ВБС, причиной которых примерно в 20% случаев является атеросклеротический стеноз проксимального сегмента ПА [6, 18, 22, 28, 31].

При неэффективности оптимальной медикаментозной терапии у больных со стенозом ПА рассматривается вопрос о проведении реваскуляризирующей операции. Эндоваскулярное лечение в последние годы стало выгодной альтернативой открытым хирургическим операциям, так как является малоинвазивным видом вмешательства с низким периоперационным риском развития осложнений и хорошим клиническим эффектом [5, 13, 25]. Однако высокая частота развития рестеноза при стентировании (до 52%) является главной проблемой отдаленного послеоперационного периода [5], в связи с чем в последние годы стали активно использоваться стенты с лекарственным покрытием (СЛП), обладающие антипролиферативным эффектом на гладкомышечные клетки и хорошо зарекомендовавшие себя в кардиологической практике в лечении стенозов коронарных артерий [2]. Вместе с тем накопленный мировой опыт в лечении стенозов ПА с помощью полимерных стентов, выделяющих лекарства, пока явно недостаточен, а полученные данные весьма противоречивы (частота рестеноза варьирует от 0

до 63%) и требуют дальнейшего изучения [8, 14, 16, 19, 20, 30]. Поэтому целью данной работы стала оценка эффективности лечения атеросклеротического поражения проксимального сегмента ПА при имплантации СЛП.

## Пациенты и методы

В исследование вошли 32 пациента (21 мужчина и 11 женщин), которым было проведено стентирование проксимального сегмента ПА (в период с января 2010 г. по сентябрь 2012 г.). Средний возраст больных составил  $61 \pm 10$  лет (от 47 до 82 лет).

Объем исследования до операции включал оценку неврологического статуса, дуплексное сканирование (ДС) ветвей дуги аорты, магнитно-резонансную или компьютерную томографию головного мозга для верификации очаговых ишемических изменений и диагностическую церебральную ангиографию (непосредственно перед вмешательством). Степень стеноза ПА на ангиограммах до и сразу после стентирования рассчитывалась методом NASCET.

Симптомы ишемии в ВБС имели 27 пациентов (84%), из которых ОНМК в указанном бассейне перенесли 11 чел. (41%). Не имели симптомов ишемии в ВБС 5 (16%) больных, однако 4 из них перенесли ОНМК в каротидном бассейне. Во всех случаях инсульт носил неинвалидизирующий характер. Согласно модифицированной шкале

Рэнкина, 0 баллов имели 22 человека (69%), 1 балл – 7 больных (22%) и 2 балла – 3 пациента (9%).

Во всех случаях атеросклероз был причиной формирования стеноза проксимального сегмента ПА. Показаниями к проведению операции были: 1) стеноз ПА  $\geq 60\%$  при отсутствии эффекта от проводимой оптимальной медикаментозной терапии, по крайней мере, последние 3 мес; 2) стеноз ПА  $\geq 70\%$  у пациентов без клинических проявлений ишемии в ВБС при наличии окклюзии или стеноза противоположной ПА.

Всего было установлено 35 коронарных баллоннорасширяющихся стента (у 3 пациентов с двух сторон), покрытых сиролимусом или такролимусом: Sirolimus-Eluting Coronary Stent System (Lepu Medical Technology) и OPTIMA Tacrolimus-Eluting CarboStent (Sorin Biomedica Cardio). Из них в 34 случаях (97%) – в устье ПА и в одном случае – в проксимальном сегменте вне устья. Данные об оперированной области ПА и стентах представлены в табл. 1.

таблица 1: Характеристика оперируемой ПА и имплантированных стентов.

|   |  |
|---|--|
| Диаметр ПА  | 3,5±0,6 мм (от 2,7 до 4,4 мм)                |
| Средняя степень стеноза                                 | 77±9%  |
| Поверхность атеросклеротической бляшки                  | - ровная, n=34 (97%)<br>- неровная, n=1 (3%) |
| Средняя протяженность атеросклеротической бляшки        | 7 [6; 9] мм                                  |
| Гемодинамически незначимая извитость в области операции | n=21 (60%)                                   |
| Правая ПА   | n=14   |
| Левая ПА  | n=21   |
| Sirolimus-Eluting Coronary Stent                        | n=20   |
| Tacrolimus-Eluting CarboStent                           | n=15   |
| Длина стента  | 23-25 мм                                     |
| Ширина стента   | 3,5-4,0 мм                                   |

До проведения процедуры от всех больных было получено информированное согласие, а само исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НЦН» РАМН. Эндоваскулярные процедуры во всех случаях выполнялись под местной анестезией трансфеморальным доступом. Установка стента с послеоперационным стенозом менее 20% расценивался как технический успех операции.

До (за 3 дня до операции) и после проведения эндоваскулярного вмешательства пациенты получали двойную дезагрегантную терапию в виде приема клопидогрела 75 мг/сут и аспирина (Тромбо Асс) 100 мг/сут. Помимо этого, после операции пациентам проводилась медикаментозная терапия в соответствии с текущими стандартами медицинской помощи, включая лечение артериальной гипертензии, гиперлипидемии, сахарного диабета. Для профилактики тромбоэмболических осложнений во

время стентирования проводилась антикоагулянтная терапия, которая включала в себя болюсное внутривенное введение нефракционированного гепарина в дозе от 5000 до 10000 ЕД с последующим дополнительным введением гепарина до достижения активированного времени свертывания более 250 с.

В раннем и отдаленном послеоперационных периодах проводили клинико-неврологический осмотр и ультразвуковое исследование ПА. В периоперационном периоде учитывали частоту развития ОНМК, инфаркта миокарда и летального исхода. В отдаленном послеоперационном периоде регистрировали ОНМК в ВБС, динамику вертебрально-базиллярной недостаточности (ВБН), частоту рестенозов (повторное сужение сосуда в стенте  $\geq 50\%$ ) и реокклюзий. Диагностика рестеноза при ультразвуковом исследовании основывалась на сочетании выраженного дефекта окрашивания просвета стента в режиме цветового доплеровского картирования с aliasing-эффектом, локальном повышении систолической скорости кровотока в стенте  $\geq 120$  см/с, регистрации турбулентности потока дистальнее стента в первом сегменте при отношении систолической скорости кровотока в стенте к таковой в первом сегменте более 2,2 и выраженном изменении указанных гемодинамических показателей по сравнению с обследованием, проведенным в раннем послеоперационном периоде. Диагноз окклюзии ПА основывался на отсутствии регистрации кровотока в просвете стента. При анализе полученных гемодинамических показателей кровотока в ПА учитывали исходные данные, зафиксированные непосредственно после операции, а также степень проходимости сонных артерий и противоположной ПА.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft, Inc. США). Статистически достоверными различия считали при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Эндоваскулярное вмешательство имело технический успех в 89% (n=31) случаев. В 4 ПА (11%) остаточный стеноз составил от 22 до 36%. Адекватное позиционирование стента относительно зоны атеросклеротического поражения диагностировано во всех наблюдениях. Гемодинамически незначимая извитость в области оперативного вмешательства полностью устранена в 8 (38%) случаях, уменьшилась степень ее выраженности в 12 (57%) случаях и осталась без изменений в 1 (5%) случае.

В интра- и раннем послеоперационном периоде не было ни единого случая ОНМК, инфаркта миокарда либо летального исхода. Не зарегистрировано случаев миграции стента, диссекции или перфорации сосуда. По данным ДС, установленный стент во всех наблюдениях был полностью проходим. Проксимальный конец стента заходил в подключичную артерию в среднем на 2,9 [0,7; 7] мм.

В отдаленном послеоперационном периоде обследовано 29 (91%) пациентов (19 мужчин и 10 женщин), которым было имплантировано 32 стента в ПА (12 справа и 20 слева). Средний срок динамического наблюдения составил 9,5 мес (от 3 до 34 мес), в течение которого ОНМК в ВБС не зафиксировано ни у одного пациента. Среди симптомных больных (n=24) операция привела к регрессу клинических

таблица 2: Частота развития рестеноза и реокклюзии стента по данным ультразвукового исследования.

| Тип стента                              | Рестеноз, n (%) | Реокклюзия, n (%) |
|---|-----------------|-------------------|
| Sirolimus-Eluting Coronary Stent (n=18) | 6 (19%)         | 0 (0%)            |
| Tacrolimus-Eluting Carbestent (n=14)    | 7 (22%)         | 3 (9%)            |
| Итого                                   | 13 (41%)        | 3 (9%)            |

проявлений ВБН у 16 пациентов (66%), состояние осталось без динамики у 5 больных (21%) и рецидив симптомов после временного улучшения состояния зафиксирован у 3 больных (13%). Асимптомными, как до, так и после операции, оставались 5 пациентов (100%).

Нарушение проходимости стента в ПА при ДС выявлено у 15 пациентов (52%) в 16 (50%) из 32 стентов (табл. 2) и чаще выявлялось при имплантации стентов, покрытых

таблица 3: Анализ факторов, которые могли влиять на проходимость стента.

| Факторы, влияющие на нарушение проходимости стента  | $\chi^2$ -тест или точный тест Фишера |
|---|---------------------------------------|
| Пол   | $p=0,0173^*$                          |
| Курение   | $p=0,5869$                            |
| Сахарный диабет 2 типа                              | $p=0,4459$                            |
| Гиперхолестеринемия                                 | $p=0,3832$                            |
| Ишемическая болезнь сердца                          | $p=0,5759$                            |
| Переменяющаяся хромота                              | $p=0,5348$                            |
| Стеноз $\geq 50\%$ или окклюзия сонных артерий      | $p=0,4335$                            |
| Стеноз $\geq 50\%$ или окклюзия ветвей дуги аорты   | $p=0,2999$                            |
| Тип стента  | $p=0,1794$                            |
| Сторона стентирования                               | $p=0,3579$                            |
| Исходная извитость ПА                               | $p=0,3579$                            |
| Тандемный стеноз ПА                                 | $p=0,6730$                            |
| Остаточный стеноз                                   | $p=0,2998$                            |
| Захождение стента в подключичную артерию более 3 мм | $p=0,5000$                            |
|   | <i>Манн-Уитни U-тест</i>              |
| Возраст   | $p=0,2386$                            |
| Степень исходного стеноза ПА                        | $p=0,7630$                            |
| Протяженность АСБ                                   | $p=0,0734$                            |
| Диаметр ПА  | $p=0,5847$                            |
| Захождение стента в подключичную артерию            | $p=0,5059$                            |

Примечание: \* -  $p < 0,05$ ; АСБ – атеросклеротическая бляшка

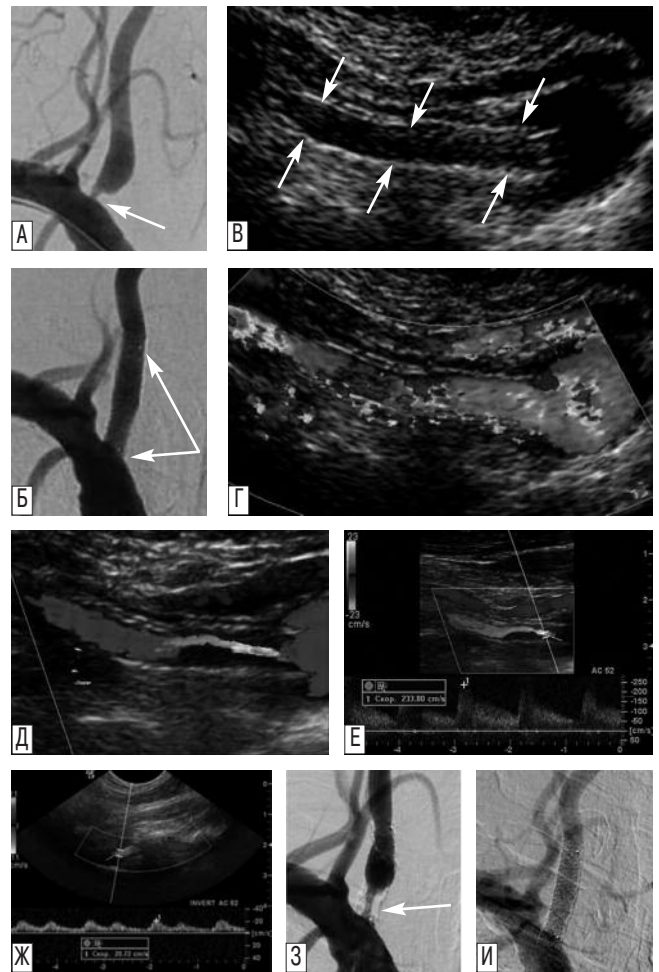


рис. 1:

А – стеноз 80% в устье правой ПА до операции (стрелкой указано место стеноза); Б – адекватно расправленный и правильно позиционированный стент (указан стрелками); В – гиперэхогенный адекватно расправленный стент в ПА, проксимальный конец которого заходит в подключичную артерию, при дуплексном сканировании в В-режиме на 2-й день после операции (указан стрелками); Г – полное окрашивание просвета стента в режиме цветового доплеровского картирования в тот же срок после операции; Д – выраженный дефект окрашивания просвета проксимальной части стента в режиме цветового доплеровского картирования (рестеноз) через 4 мес после операции; Е – локальное повышение систолической скорости кровотока до 233 см/с в области рестеноза в стенте; Ж – низкий (20 см/с) постстенотический кровоток во втором сегменте ПА; З – подтвержденный при рентген-ангиографии рестеноз в стенте через 5 мес после операции (стрелкой указано место стеноза); И – технически успешно выполненное рестентирование ПА.

такролимусом, по сравнению со стентами, покрытыми сиролимусом: в 10 (71%) из 14 случаев против 6 (33%) из 18 случаев соответственно ( $p=0,1794$ , точный тест Фишера). При ультразвуковом исследовании у пациентов с рестенозом систолическая скорость в стенте составила в среднем 177 [148; 200] см/с и отношение систолических скоростей 5,1 [3,2; 8,2].

Все случаи нарушения проходимости стента в ПА зарегистрированы в течение первого года после эндоваскуляр-

ного вмешательства. Причиной в 15 случаях (94%) была гиперплазия неоинтимы и в одном случае (6%) – локальное сжатие каркаса стента (Sirolimus-Eluting Coronary Stent). Из трех случаев реокклюзии одна диагностирована через 3 мес после проведения операции, 2 зафиксированы на 6-м и 9-м мес контрольного ДС в результате прогрессирования рестеноза, впервые обнаруженного на 3-м и 4-м мес соответственно. Наблюдение в динамике (с 12 до 18 мес) за 4 стентами с рестенозом (3 – Sirolimus-Eluting Coronary Stent и 1 – Tacrolimus-Eluting Carabostent) не показало прогрессирования степени сужения просвета стента. Не было рестеноза в стенте, установленном вне устья (1 наблюдение). Повреждение целостности стента наблюдали в 2 случаях (6%) и оба сопровождалась рестенозом (Sirolimus-Eluting Coronary Stent).

Рестентирование провели 3 пациентам с рестенозом более 75% (рис. 1). Этим больным были успешно имплантированы кобальт-хромовые стенты SKYLOR Co-Cr Stent (Invatec). Контрольное ДС, проведенное через 4 мес после повторного хирургического вмешательства, выявило выраженный рестеноз в стенте в одном наблюдении (33%).

Анализ многочисленных факторов с наличием рестеноза и реокклюзией стента (табл. 3) показал взаимосвязь лишь с полом пациентов (чаще у мужчин;  $p=0,0173$ ).

Сопоставление клинических проявлений ишемии в ВБС в отдаленный послеоперационный период с развитием рестеноза/реокклюзии ПА показало, что нарушение проходимости стента встречалось во всех представленных подгруппах: в подгруппе с регрессом клинических симптомов – у 7 (44%) из 16 пациентов, в подгруппе без изменения клинической картины заболевания – у 2 (40%) из 5 больных, в подгруппе с возобновлением клиники ВБН – у 3 (100%) из 3 больных, а также у исходно асимптомных пациентов – 3 (60%) из 5 пациентов.

## Обсуждение

В представленном исследовании показана высокая частота технического успеха (89%) при стентировании проксимального сегмента ПА и отсутствие таких клинических осложнений, как ОНМК, инфаркт миокарда, летальный исход. У большинства симптомных больных (79%) эндоваскулярное вмешательство в раннем послеоперационном периоде привело к регрессу клинических проявлений ВБН. На высокую успешность и безопасность эндоваскулярного лечения стеноза проксимального сегмента ПА в периоперационный период указывают и данные, приведенные в системном обзоре G. Antoniou et al. [5]: частота технического успеха составила 97%, транзиторных ишемических атак – 1,5%, инсульта – 0,5%, а комбинированная частота инсульт+летальность – 1,1%. В отдаленном послеоперационном периоде, по данным литературы [25], сохраняется высокая клиническая эффективность процедуры: частота инсульта и транзиторных ишемических атак в ВБС составляет 1,3% и 6,5% соответственно. В нашей работе инсультов в ВБС не наблюдали, а рецидив симптомов ВБН отмечен у 13% симптомных больных.

Вместе с тем стентирование проксимального сегмента ПА оказалось неудовлетворительным в плане долгосрочного прогноза проходимости стентов. Установка стентов без лекарственного покрытия, по данным разных авторов,

приводила к высокой частоте рестеноза в ПА, достигавшей 52% (в среднем 30%) [5, 25]. С целью предотвращения рестенозирования, наступающего вследствие гиперплазии неоинтимы, было предложено использовать СЛП, основным компонентом которых являлись препараты, способствующие уменьшению интенсивности клеточного деления – цитостатики. Наносимые на металлический каркас полимерные покрытия обеспечивают дозированное локальное выделение лекарственного вещества в зону стентированной сосудистой стенки. На лучшую проходимость стентов с антипролиферативным покрытием указывал целый ряд исследований, где проводилось сравнение с «голометаллическими» стентами при лечении стенозов коронарных артерий [17, 23, 29]. В настоящее время для

таблица 4: Результаты эндоваскулярных операций на проксимальном сегменте ПА стентами с лекарственным покрытием, по данным литературы.

| Первый автор, год             | N (n)   | Симптомные* | Исходная степень стеноза ПА | Технический успех | Ангиографический срок наблюдения (мес) | Отсутствие симптомов ишемии в ВБС | Ангиографически выявленный рестеноз $\geq 50\%$ /реокклюзия, % (n) |
|-------------------------------|---------|-------------|-----------------------------|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| H. Luga-may et al., 2004 [16] | 7 (8)   | 100%        | 85%                         | НИ                | 6                                      | 71%                               | 63% (5/8)  |
| A. Boulos et al., 2005 [7]    | 6 (6)   | 100%        | НИ                          | 100%              | 3-18                                   | 100%                              | 0% (НИ)  |
| R. Gupta et al., 2006 [11]    | 27 (31) | 100%        | 83±12%                      | 100%              | 12-22                                  | 100%                              | 7% (2/27)  |
| P. Akins et al., 2008 [3]     | 5 (5)   | 100%        | 90-95%                      | 100%              | 23                                     | 100%                              | 0% (0/5)   |
| Y. Lin et al., 2008 [14]      | 11 (11) | 100%        | 86±5%                       | 100%              | 18,7±8,6                               | 100%                              | 0% (0/2)   |
| R. Edgell et al., 2008 [9]    | 5 (5)   | 100%        | 80-95%                      | 100%              | 12-22                                  | 100%                              | 0% (0/5)   |
| Z. Vajda et al., 2009 [27]    | 48 (52) | НИ          | 62±2%                       | 100%              | 7,7±0,6                                | 100%                              | 12% (6/52)   |
| S. Yu et al., 2009 [32]       | 10 (10) | 100%        | 67,3±11,9%                  | 100%              | 12                                     | 100%                              | 0 (0/10)   |
| C. Ogilvy et al., 2010 [19]   | 15 (15) | 80%         | 60-95%                      | 100%              | 1-26                                   | 90%                               | 17% (2/12)   |
| M. Park et al., 2010 [20]     | 20 (20) | 100%        | 66%                         | 100%              | 4-48 (14,7)                            | 90%                               | 21% (4/19)   |
| M. Werner et al., 2010 [30]   | 28 (28) | 100%        | 68%                         | 100%              | 16,0±7,8                               | 79%                               | 21,4% (6/28)   |
| X. Chen et al., 2011 [8]      | 47 (49) | 100%        | 71,6%                       | 100%              | 16,3                                   | 96%                               | 5,3% (2/38)  |
| J. Fields et al., 2011 [10]   | 14 (14) | 100%        | 81±6%                       | 100%              | 8±4                                    | 86%                               | 21% (3/14)   |
| K. Raghuram et al., 2012 [21] | 12 (13) | НИ          | 87,0±9,5                    | 100%              | 12                                     | 100%                              | 30,8% (4/13)   |

Примечание: N – число пациентов; n – количество оперированных сосудов; НИ – неизвестно; \* – процент пациентов с транзиторными ишемическими атаками или инсультом в ВБС

покрытия стентов применяют три группы лекарственных препаратов: сиролимус, паклитаксел и такролимус.

Проведенный нами анализ литературы показал, что частота нарушения проходимости СЛП при вмешательстве на проксимальном сегменте ПА, главным образом на устье сосуда, значительно варьирует, находясь в диапазоне от 0 до 63% (табл. 4). Наиболее неблагоприятные результаты были получены в работе Н. Lugmair et al. [16], которые первые выполнили установку СЛП при стенозе ПА в устье. При имплантации стентов, покрытых сиролимусом, через 6 мес рестенозы развились в 63%. Однако количество стентов в этом исследовании было достаточно небольшим (n=8). В последующих работах результаты оказались более обнадеживающими, и частота нарушения проходимости стента, по данным ангиографических методов, не превышала 31%. В нашей работе, несмотря на постоянный прием пациентами двойной антиагрегационной терапии, результаты оказались не столь оптимистичны: частота рестеноза/реокклюзии при среднем сроке динамического наблюдения 9,5 мес составила 50%. Причем стенты, покрытые такролимусом, показали значительно худшие результаты: 71% против 33% в стентах, выделяющих сиролимус. Полученные данные, по-видимому, можно объяснить, во-первых, тем, что в нашей работе в динамике контроль за проходимостью стентов проведен практически всем пациентам (91%), а во-вторых, негативными результатами при имплантации стентов, покрытых такролимусом.

Следует отметить, что в представленных выше исследованиях (табл. 4), как правило, обследовано небольшое количество пациентов, не во всех случаях в динамике проводилась оценка проходимости стентов, практически всем пациентам устанавливались стенты, покрытые сиролимусом и паклитакселом. В большинстве случаев рестенозы диагностировались спустя 6-12 мес после эндоваскулярного вмешательства, о чем единодушно говорят ангиографические исследования, выполненные в этот период времени. Однако необходимо учитывать тот факт, что гидрофобная природа, а также низкая биосовместимость полимеров приводят к длительному заживлению, воспалению сосудистой стенки и тем самым увеличивают риск тромбоза стента в отдаленный послеоперационный период [1]. Так, в работе М. Park et al. [20] у пациента тромбоз СЛП развился через 3 года после его установки в ПА. Риск позднего тромбоза стента возрастает, когда прекращается прием двойной антиагрегационной терапии (клопидогрел и аспирин), сроки проведения которой до сих пор активно обсуждаются (от 6 мес до пожизненного приема). Таким образом, истинная частота нарушения проходимости стентов пока остается спорной.

Описаны различные факторы, которые могут влиять на развитие рестеноза в стентах: курение, сахарный диабет, малый диаметр ПА, извитость сосуда в первом сегменте, пролонгированный стеноз более 10 мм [15, 24, 26, 30, 33]. В нашем исследовании нарушение проходимости стента ассоциировалось только с полом пациентов, оно достоверно чаще встречалось у мужчин. Однако высокая частота рестеноза, вероятно, связана с гистологическими особенностями устья ПА, которое богато эластическими и гладкомышечными волокнами, что приводит к высокому обратному давлению на каркас стента [4].

Рестенозы и реокклюзии часто остаются клинически асимптомными, на что указывают большинство исследователей [5, 25], а также результаты нашей работы: только у 3 (20%) из 15 пациентов с рестенозом отмечали рецидив симптомов ВБН. Этот факт можно объяснить тем, что гладкая гиперплазированная неоинтима не обладает эмбологенной активностью атеросклеротической бляшки, а также развитием достаточного коллатерального кровообращения при постепенно прогрессирующем сужении просвета сосуда [21].

Еще одним осложнением в отдаленный послеоперационный период является повреждение целостности стента [8, 12, 30]. Степень повреждения стента была различной в зависимости от его дизайна. Вероятность повреждения стента с открытой ячейкой вероятно выше, чем с закрытой ячейкой. Это предположение находит свое подтверждение и в нашем исследовании: в обоих случаях повреждение стента регистрировали в стентах с открытой ячейкой. Это же обстоятельство, вероятно, влияло на радиальное сопротивление стента обратной силе сжатия и могло послужить причиной деформации его каркаса, что имело место в одном из наших наблюдений. Гистологические свойства устья ПА и гипермобильность в этом артериальном сегменте также могут оказывать существенное влияние как на повреждение целостности стента, так и на его радиальную устойчивость [30].

Таким образом, использование стентов с лекарственным покрытием в лечении стеноза проксимального сегмента ПА является достаточно безопасной процедурой с хорошим клиническим эффектом. Однако установка стентов с антипролиферативным покрытием не дает полной гарантии отсутствия рестеноза или реокклюзии оперированного сосуда в отдаленном послеоперационном периоде. Для снижения частоты развития нарушений проходимости стентов и понимания истинной частоты их развития требуется дальнейший поиск и совершенствование техник и материалов, а также длительный срок динамического наблюдения за достаточно большим числом оперированных пациентов.

## Список литературы

1. Зейналов Р.В., Ковальчук И.А., Громов Д.Г. и др. Стенты с биодеградируемым покрытием: состояние вопроса и перспективы. Междун. журн. интервенц. кардиол. 2011; 25: 42–46.
2. Явелов И.С. Результаты применения стентов, выделяющих лекарства, и металлических стентов без лекарственного покрытия: объединенный сетевой метаанализ. Consil. Med. 2008; 5: 116–127.
3. Akins P., Kerber C., Pakbaz R. Stenting of vertebral artery origin atherosclerosis in high-risk patients: bare or coated? A single-center consecutive case series. J. Invasive Cardiol. 2008; 20: 14–20.
4. Albuquerque F., Fiorella D., Han P. et al. A reappraisal of angioplasty and stenting for the treatment of vertebral origin stenosis. Neurosurgery 2003; 53: 607–614.
5. Antoniou G., Murray D., Georgiadis G. et al. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting in patients with proximal vertebral artery stenosis. J. Vasc. Surg. 2012; 55: 1167–1177.
6. Bogousslavsky J., Van Melle G., Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. Stroke 1988; 19: 1083–1092.
7. Boulos A., Agner C., Deshaies E. Preliminary evidence supporting the safety of drug-eluting stents in neurovascular disease. Neurol. Res. 2005; 27 (Suppl 1): S95–102.
8. Chen X., Huang Q., Hong B. et al. Drug-eluting stent for the treatment of symptomatic vertebral origin stenosis: Long-term results. J. Clin. Neurosci. 2011; 18: 47–51.
9. Edgell R., Yavagal D., Drazin D. et al. Treatment of vertebral artery origin stenosis with anti-proliferative drug-eluting stents. J. Neuroimaging. 2008; 20: 175–179.
10. Fields J., Petersen B., Lutsep H. et al. Drug eluting stents for symptomatic intracranial and vertebral artery stenosis. Interv. Neuroradiol. 2011; 17: 241–247.
11. Gupta R., Al-Ali F., Thomas A. et al. Safety, feasibility, and short-term follow-up of drug-eluting stent placement in the intracranial and extracranial circulation. Stroke 2006; 37: 2562–2566.
12. Kim S., Baik M., Yoo S. et al. Stent fracture and restenosis after placement of a drug-eluting device in the vertebral artery origin and treatment with the stent-in-stent technique. Report of two cases. J. Neurosurg. 2007; 106: 907–911.
13. Kocak B., Korkmazer B., Islak C. et al. Endovascular treatment of extracranial vertebral artery stenosis. World. J. Radiol. 2012; 4: 391–400.
14. Lin Y., Hung C., Tseng W. et al. Safety and feasibility of drug-eluting stent implantation at vertebral artery origin: the first case series in Asians. J. Formos. Med. Assoc. 2008; 107: 253–258.
15. Lin Y., Liu Y., Tseng W. et al. The impact of lesion length on angiographic restenosis after vertebral artery origin stenting. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2006; 32: 379–385.
16. Lugmayr H., Kastner M., Frohler W. et al. Sirolimus-eluting stents for the treatment of symptomatic extracranial vertebral artery stenoses: early experience and 6-month follow-up. Rofo. 2004; 176: 1431–1435.
17. Morice M., Serruys P., Barragan P. et al. Long-term clinical outcomes with sirolimus-eluting coronary stents: five-year results of the RAVEL trial. J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 50: 1299–1304.
18. Moulin T., Tatu L., Vuillier F. et al. Role of a stroke data bank in evaluating cerebral infarction subtypes: patterns and outcome of 1,776 consecutive patients from the Besancon stroke registry. Cerebrovasc. Dis. 2000; 10: 261–271.
19. Ogilvy C., Yang X., Natarajan S. et al. Restenosis rates following vertebral artery origin stenting: does stent type make a difference? J. Invasive Cardiol. 2010; 22: 119–124.
20. Park M., Fiorella D., Stiefel M. et al. Vertebral artery origin stents revisited: improved results with paclitaxel-eluting stents. Neurosurgery 2010; 67: 41–48.
21. Raghuram K., Seynnaeve C., Rai A. Endovascular treatment of extracranial atherosclerotic disease involving the vertebral artery origins: a comparison of drug-eluting and bare-metal stents. J. Neurointerv. Surg. 2012; 4: 206–210.
22. Savitz S., Caplan L. Vertebrobasilar disease. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 2618–2626.
23. Simsek C., Magro M., Boersma E. et al. The unrestricted use of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents results in better clinical outcomes during 6-year follow-up than bare-metal stents: an analysis of the RESEARCH (Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital) and T-SEARCH (Taxis-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital) registries. JACC Cardiovasc. Interv. 2010; 3: 1051–1058.
24. Song L., Li J., Gu Y. et al. Drug-eluting vs. bare metal stents for symptomatic vertebral artery stenosis. J. Endovasc. Ther. 2012; 19: 231–238.
25. Stayman A., Nogueira R., Gupta R. A systematic review of stenting and angioplasty of symptomatic extracranial vertebral artery stenosis. Stroke. 2011; 42: 2212–2216.
26. Taylor R., Siddiq F., Suri M. et al. Risk factors for in-stent restenosis after vertebral ostium stenting. J. Endovasc. Ther. 2008; 15: 203–212.
27. Vajda Z., Miloslavski E., Guthe T. et al. Treatment of stenoses of vertebral artery origin using short drug-eluting coronary stents: improved follow-up results. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2009; 30: 1653–1656.
28. Vemmos K., Takis C., Georgilis K. et al. The Athens stroke registry: results of a five-year hospital-based study. Cerebrovasc Dis. 2000; 10: 133–141.
29. Weisz G., Leon M., Holmes D. et al. Five-year follow-up after sirolimus-eluting stent implantation results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) Trial. J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 53: 1488–1497.
30. Werner M., Braunlich S., Ulrich M. et al. Drug-eluting stents for the treatment of vertebral artery origin stenosis. J. Endovasc. Ther. 2010; 17: 232–240.
31. Wityk R., Chang H., Rosengart A. et al. Proximal extracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. Arch. Neurol. 1998; 55: 470–478.
32. Yu S., Leung T., Lam J. et al. Symptomatic ostial vertebral artery stenosis: treatment with drug-eluting stents—clinical and angiographic results at 1-year follow-up. Radiology. 2009; 251: 224–232.
33. Zhou Z., Yin Q., Xu G. et al. Influence of vessel size and tortuosity on in-stent restenosis after stent implantation in the vertebral artery ostium. Cardiovasc. Intervent. Radiol. 2011; 34: 481–487.

## Drug-Eluting stents in the treatment of proximal vertebral artery stenosis

A.O. Chechetkin, S.I. Skrylev, A.Yu. Koshcheev, V.L. Shchipakin, A.V. Krasnikov, **Z.A. Suslina**

*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)*

**Keywords:** vertebral artery stenosis, endovascular treatment, drug-eluting stents, restenosis.

The objective of the study was to assess the efficacy of endovascular revascularization with drug-eluting stents in patients with proximal atherosclerotic stenosis of the vertebral arteries. We studied 32 subjects ( $61 \pm 10$  years) who underwent 35 interventions of sirolimus- or tacrolimus-coated stent placement (3 patients were operated on both vertebral arteries). Twenty-seven (84%) patients were symptomatic. All patients received double antiplatelet therapy after the intervention. The intervention was technically successful in 89% cases. No cases of acute stroke, myocardial infarction or death were seen in the perioperative period. Ultrasound scanning showed that stents remained completely patent. Twenty-nine (91%) subjects with 32 stents were followed-up for a mean period of 9.5 months. No

acute strokes in the vertebral basin were reported, although recurrent symptoms were noted in 3 patients. In-stent restenosis was found in 16 (50%) vertebral arteries in 15 patients, and it was asymptomatic in 12 (80%) cases. Restenosis  $\geq 50\%$  ( $n=13$ ) and re-occlusion ( $n=3$ ) were seen more often in the tacrolimus-eluting stents compared to the sirolimus-eluting stents (10 out of 14 cases [71%] vs. 6 out of 18 cases [33%],  $p=0.1794$ ). Stent damage followed by restenosis was reported in 2 arteries (6%). Recurrent stenosis was seen more often in men ( $p=0.0173$ ). To conclude, stenting of the extracranial portion of the vertebral artery is safe and clinically effective. Usage of drug-eluting stents cannot help solving the problem of reducing the high risk of restenosis in the late postoperative period.

**Контактный адрес:** Чечеткин Андрей Олегович – докт. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. ультразвуковых исследований ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: andreychechetkin@gmail.com;

Скрылев С.И. – рук. группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Кошеев А.Ю. – врач, сердечно-сосудистый хирург группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Щипакин В.Л. – старш. науч. сотр. группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Красников А.В. – науч. сотр. научно-консультативного отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

**Суслина З.А.** – академик РАН, директор ФГБУ «НЦН» РАМН.