

Стентирование позвоночных артерий: проблема рестеноза

А.О. Четкин

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Баллонная ангиопластика со стентированием является современным, малоинвазивным и безопасным методом лечения стенозов позвоночных артерий, имеющим высокий уровень технического успеха. Однако высокая частота развития рестенозов является ведущей проблемой эндоваскулярного вмешательства. В представленном обзоре рассматривается проблема развития рестеноза при стентировании проксимального отдела позвоночных артерий, а также его клинические проявления, возможные причины и факторы, способствующие его образованию, и вероятные направления решения этой проблемы.

Ключевые слова: вертебрально-базилярная недостаточность, стеноз позвоночной артерии, стентирование, рестеноз.

В популяции при атеросклеротическом поражении ветвей дуги аорты стеноз позвоночных артерий (ПА), излюбленной локализацией которого является область устья артерии, встречается в 25–40% случаев [3, 8, 36, 42, 51, 56, 62, 74]. Обычно одностороннее окклюзирующее поражение ПА редко приводит к клиническим проявлениям ишемии в вертебрально-базилярной системе (ВБС) благодаря нескольким путям адекватного коллатерального кровоснабжения: противоположная ПА, шитовый ствол, сонные артерии [3, 6, 38, 76]. Комбинированные поражения с вовлечением в патологический процесс противоположной ПА (окклюзия, стеноз, гипоплазия, аплазия, выраженные деформации) или основной артерии являются более вероятной причиной симптомов вертебрально-базилярной недостаточности (ВБН). Среди ишемических инсультов различной локализации приблизительно 25–30% приходится на инсульты в бассейне артерий ВБС [3, 10, 12, 27, 60]. Возникновение транзиторных ишемических атак (ТИА) в ВБС ассоциируется в 22–35% случаев с риском развития инсультов в 5-летний период, летальность при которых достигает 20–30% [28, 32, 54, 75].

Лечение окклюзирующего атеросклеротического поражения ПА может быть медикаментозным, открытым хирургическим либо эндоваскулярным. Обычно лечение начинают с консервативной терапии, включающей прием антиагрегантов, антикоагулянтов или их комбинацию. При отсутствии эффекта от проводимой консервативной терапии, при недостаточном развитии коллатерального кровообращения, связанным со стенозом, окклюзией или гипоплазией противоположной ПА, при сопутствующем окклюзирующем поражении сонных артерий, пациентам рекомендуют проведение оперативного вмешательства [19, 74].

Открытые хирургические вмешательства на ПА включают эндартерэктомию, реимплантацию ПА в подключичную артерию или имплантацию в общую сонную артерию и шунтирование ПА с подключичной артерией. Операции приводят к хорошему техническому успеху, но в 10–20% случаев ассоциируются с такими осложнениями как синдром Горнера, повреждение лимфатических путей, пневмоторакс, тромбоз ПА, повреждение нервов (гортанного, диафрагмального, блуждающего, грудного) [4, 11, 22, 36,

64]. Летальный исход в периоперационный период достигает, по данным некоторых авторов, 4% [21, 42].

Внедрение метода баллонной ангиопластики при стенозе проксимального отдела ПА с начала 80-х годов прошлого столетия привело к снижению объема открытых хирургических операций [35, 44]. Однако частота рестенозов в течение первого года после вмешательства достигала 75–100% [15, 20, 33, 34, 39, 50]. Манипуляции на ПА нередко сопровождались периоперационными осложнениями, включающими обратное эластическое спадение просвета артерии и диссекцию сосудистой стенки, а в отдаленном послеоперационном периоде сохранялся риск дистальной эмболии [18,34,47]. Указанные осложнения были успешно преодолены в начале 90-х годов, благодаря внедрению в клиническую практику ангиопластики со стентированием, что привело к повторной волне активности в проведении эндоваскулярных вмешательств на ПА. Вместе с тем, несмотря на хорошие непосредственные результаты стентирования (уровень технического успеха в восстановлении проходимости сосуда составляет 94–100%), высокая частота развития рестеноза (повторное сужение оперированной артерии на 50% и более) в послеоперационном периоде остается главной проблемой. По данным разных авторов частота рестеноза значительно варьирует и составляет от 1 до 48% [5, 8, 14, 15, 19, 21, 26, 30, 31, 37, 42, 44, 65, 67, 68]. До сих пор остаются неясными патофизиология и предикторы рестеноза при стентировании ПА. В представленном обзоре рассматривается проблема развития рестеноза при стентировании проксимального отдела позвоночных артерий, а также его клинические проявления, возможные причины и факторы, способствующие его образованию, и вероятные направления решения этой проблемы.

Имплантация стента вызывает моментальную адгезию тромбоцитов на его поверхность, развитие острог воспаления, образование грануляционной ткани, инфильтрацию ее гигантскими клетками и пролиферацию гладкомышечных клеток [70]. Сужение внутри стента в зависимости от сроков после стентирования происходит за счет интимальной гиперплазии или прогрессирующего атеросклероза. Результаты исследования стентов в коронарных артериях показали, что стент к 3-му месяцу полностью покрывается эндотелием и формирует неоинтима. Спустя 10 месяцев в стенке может начаться процесс формирования атеросклеротической бляшки [61].

таблица 1: Суммарные результаты ангиопластики и стентирования артерий вертебрально-базиллярной системы (Eberhardt O. et al., 2006)

Анализируемые данные	Стентирование проксимальной части ПА	Стентирование дистальной части ПА и ОА
Количество работ, включенных в анализ	20	45
Количество пациентов, включенных в анализ	313	283
Поражение контралатеральной ПА	64,6%	–
Частота технического успеха	99%	97,5%
Частота периоперационных осложнений:		
инсульт	1,3%	10,6%
ТИА	1,6%	0,7%
летальный исход	0,3%	3,2%
другие осложнения, включая диссекцию	2,6%	6%
Инсульт / ТИА в ВБС в динамике	0,7% / 9,5%	5,8% / 2,1%
Частота ежегодного инсульта в ВБС	0,6%	1,9%
Средний срок клинического наблюдения	14,2 ± 7,7 мес.	13,0 ± 7,6 мес.
Средний срок ангиографического контроля	11,8 ± 5,3 мес.	7,5 ± 7,6 мес.
Частота рестеноза	25,7%	18,6%

ОА – основная артерия.

Частота рестеноза и его клинические проявления при стентировании ПА

В обзоре литературы, представленном Eberhardt O. et al. [24], обобщены результаты 596 случаев стентирования артерий ВБС (табл. 1).

Из приведенной таблицы видно, что частота периоперационных осложнений была значительно ниже при стентировании проксимальной части ПА (главным образом, в области устья). Частота рестеноза при стентировании ПА в проксимальном сегменте составляла 25,7% случаев (от 0 до 43%) при среднем сроке динамического наблюдения 11,8 месяца (от 3 до 25 месяцев). Анализ литературы показывает, что рестеноз у большинства пациентов не сопровождается появлением клинических симптомов недостаточности кровообращения в ВБС (табл. 2).

В качестве наглядного примера показательна работа Albuquerque F. et al. [8], где не выявлено ожидаемой высокой частоты послеоперационных симптомов ВБН в группе больных с рестенозом. У 6 из 8 пациентов с умеренными (50–74%) рестенозами (все были симптомные до операции) наблюдали улучшение или полное разрешение симптомов. Из 5 больных с тяжелыми (75–100%) рестенозами у 2 ранее симптомных пациентов после операции не отмечали симптомов ВБН, а 2 пациента оставались асимптомными как до, так и после стентирования. В отличие от этого, в группе больных без рестеноза удалось добиться полного регресса симптомов только у 8 из 17 пациентов.

Инструментальные методы диагностики за состоянием стента

В процессе наблюдения за оперированными пациентами в динамике Albuquerque F. et al. (2003) [8] пришли к выводу, что неинвазивные лучевые и ультразвуковые изображения стентируемого сегмента ПА являются недостаточно

таблица 2: Клинические проявления после стентирования проксимальной части ПА

Авторы, год	Albuquerque F., 2003 [8]	Ko Y.-G., 2004 [42]	Hatano T., 2005 [30]	Lin Y., 2006 [44]	Tsutsumi M., 2007 [68]	Taylor R., 2008 [67]
Кол-во пациентов (из них асимптомных)	33 (3)	25 (14)	101 (0)	80 (0)	12 (0)	44 (11)
Срок динамического наблюдения	16,2 мес.	25 мес.	> 6 мес.	38 ± 24 мес.	31,5 мес.	7,7 ± 4,3 мес.
Кол-во пациентов, осмотренных в динамике	30	22	94	79	12	44
Рестеноз, кол-во стентов	43,3% (13)	30,8% (4)	9,5% (8)	28% (11)	8% (1)	48% (23)
ТИА/инсульт в ВБС	1 (без рестеноза)	1	2 (у всех рестеноз)	3 (у 1 рестеноз)	–	1 (без рестеноза)
Клиническая симптоматика после операции	С рестенозом у 8 полный или частичный регресс симптомов, 3 без динамики, 2 асимптомные	Все пациенты с рестенозом асимптомные	58% пациентов улучшение состояния	Остальные пациенты асимптомные	Не было симптомов	5 симптомных рестенозов
Рентгенангиография в динамике – срок и кол-во пациентов	16,2 мес., 30 (91%)	22 ± 6 мес., 13 (52%)	> 6 мес., 94 (93%)	11,7 ± 9,6 мес., 35 (44%)	12 мес., 12 (100%)	7,7 ± 4,3 мес., 44 (100%)

информативными. При магнитно-резонансной и компьютерно-томографической ангиографиях стентируемый сегмент получается с артефактами, что мешает точной оценке наличия и степени рестеноза. Ультразвуковое исследование зарекомендовало себя как надежный метод динамического контроля при стентировании сонных артерий [57]. Однако его информативность оказалась несколько хуже при стентировании позвоночных артерий (особенно в области устья). При цветовом дуплексном сканировании не всегда удается четко визуализировать стент и получить адекватное окрашивание его просвета. Повышение скорости кровотока в просвете стента позволяет с большей вероятностью предположить наличие рестеноза, хотя точное измерение его степени является затруднительным. В работе Kantarci F. et al. [40] при ультразвуковом исследовании в 3 из 4 случаев подтвердили рестеноз, обнаруженный при проведении рентгенангиографии. Диагностические возможности современных ультразвуковых аппаратов экспертного класса значительно повысили информативность цветового дуплексного сканирования, что позволяет использовать его в качестве скрининг-метода. Таким образом, все вышеперечисленные методы в большинстве случаев не дают возможности качественно получить отображение кровотока в просвете стента, поэтому золотым стандартом в оценке состояния проходимости стента остается рентгеноконтрастная ангиография. О точности указанного метода говорит тот факт, что если учитывалось сужение просвета стента в ПА от 25%, то частота выявления гипер-

плазии неоинтимы достигала 66,7% [8]. В большинстве исследований, где частота рестеноза составила менее 10%, рентгеноконтрастная ангиография проводилась только пациентам, у которых появлялась клиника ишемии в ВБС [5, 15, 24, 31, 37]. Однако, как показывает практика, нет равенства между клиническими проявлениями ВБН и проходимость стента [8, 65, 67, 73]. Даже пациенты с тяжелым рестенозом ПА могут иметь стабильную симптоматику, в то время как у пациентов с незначительным рестенозом или без него могут периодически наблюдаться симптомы ВБН, что предполагает наличие других причин, которые обуславливают клинические проявления ишемии в ВБС. Кроме того, асимптомность большинства пациентов с рестенозом после стентирования наводит на мысль, что неоинтимальная гиперплазия в стенке обладает более низким риском тромбоэмболических эпизодов, чем атеросклеротическое поражение.

Влияние особенностей анатомии, гистологии и геометрического хода ПА на развитие рестеноза

Анализ литературы показывает, что к повышенному риску развития рестеноза при стентировании ПА могут приводить особенности анатомии и гистологического строения устья, небольшой диаметр ПА, наличие извитости в начальном отделе первого сегмента. Строение стенки устья ПА во многом схоже со строением коронарных и почечных артерий, для которых характерно наличие большого количества эластических и гладкомышечных волокон, что может приводить к сильному давлению на стентированный сегмент после операции [8, 16, 20, 25, 35]. Это находит свое подтверждение в результатах стентирования почечных и коронарных артерий, где более высокая частота рестеноза отмечена при вмешательстве на устье, чем на дистально расположенном участке сосуда [13, 25, 43, 48, 77]. В триале SSYLVA (Stenting of Symptomatic Atherosclerosis Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries) рестеноз более 50% развивался чаще при вмешательстве на экстракраниальном уровне (42,9%), чем интракраниальном (32,4%) [65]. Большая частота рестенозов (67%) отмечена в устье ПА по сравнению с установкой стентов на другом участке экстракраниального сегмента ПА (25%). Небольшой диаметр ПА, вероятно, также относится к неблагоприятным анатомическим факторам, влияющим на развитие рестеноза, хотя мнения исследователей расходятся. Lederman R. et al. [43], проанализировали встречаемость рестеноза в зависимости от диаметра стентируемых почечных артерий. Данные показали, что артерии с диаметром менее 4,5 мм были подвержены рестенозу в 36% по сравнению с 12% у пациентов диаметром артерий более 4,5 мм. Это нашло свое подтверждение в ряде работ при стентировании ПА, где небольшой диаметр артерии был также предиктором рестеноза [24, 65]. Однако Taylor R. et al. [67] не нашли такой взаимосвязи при анализе 48% ангиографически выявленных рестенозов ($p = 0,756$). Близость устьев как почечных, так и коронарных артерий к аорте сопровождается высокой скоростью сдвига кровотока, что предрасполагает к развитию рестеноза [8]. Возможно, этот же гемодинамический эффект играет определенную роль и для устья ПА, отходящей от подключичной артерии, которая относится к артериям крупного калибра.

Теоретически изменение анатомического хода ПА в виде деформаций в начальном отделе первого сегмента при стентировании может обусловить развитие интимальной гиперплазии и ускорять процесс рестенозирования. В начальном отделе первого сегмента ПА часто извиты. При напряженном выпрямлении артерии с помощью стента может про-

изоить повреждение сосудистой стенки, приводящее к активации процессов, лежащих в основе рестеноза. Кроме того, вновь созданный прямолинейный ход артерии является для нее неестественным состоянием. Это приводит к новым гемодинамическим условиям и, вероятно, вызывает противодействие со стороны стенки сосуда, направленное на возвращение артерии в исходное состояние и усиливающее ее эластическое сжатие [52]. Однако обладает ли стентирование большим повреждающим действием при извитой артерии, чем при прямом ее ходе, остается неясным.

Влияние технических хирургических погрешностей на развитие рестеноза

Ряд технических погрешностей во время эндоваскулярного вмешательства также могут оказывать влияние на формирование рестеноза в стенке. Диаметр стента должен максимально точно соответствовать диаметру интактной части ПА. В исследованиях на животных было показано, что стенты диаметром больше, чем просвет сосуда, повреждали внутреннюю оболочку и растягивали среднюю оболочку. Такие микроскопические повреждения инициировали миофибропластическую и неоинтимальную гиперплазию, в результате ускоряя развитие рестеноза. Недостаточная дилатация или меньший размер стента могут нарушать ламинарный ток крови, приводя к образованию участков со стазом крови и формированию воронкообразных зон (зон с турбулентией), тем самым создавая благоприятные условия для развития рестеноза [14, 23, 71].

Возникающие в ряде случаев трудности в визуальной оценке устья ПА на ангиограммах могут привести к ошибочной субинтимальной постановке стента [52]. Что касается протяженности стента, то его длина должна быть таковой, чтобы полностью покрывать пораженный участок артерии. Вместе с тем, как было показано в работе Lin Y.-H. et al. [44], чрезмерная длина стента не ассоциировалась с повышенной частотой рестеноза.

В случае поражения ПА в устье считается оптимальным, чтобы проксимальный конец стента на 2–3 мм находился в просвете подключичной артерии. Частичное расположение стента в подключичной артерии является важным условием, так как бляшка чаще всего исходит именно из этой артерии. Однако чрезмерное захождение проксимального участка стента в просвет подключичной артерии может приводить к неблагоприятным гемодинамическим условиям и формированию зон турбулентии [8, 52, 74].

Важным представляется анализ факторов риска, способствующих развитию рестеноза. В проспективном триале SSYLVA предикторами рестеноза через 6 месяцев после операции оказались сахарный диабет, локализация поражения в устье ПА, остаточный постоперационный стеноз, небольшой диаметр сосуда и пожилой возраст пациентов. Хотя Taylor R. et al. [67] не нашли взаимосвязи между развитием рестеноза и наличием сахарного диабета, а также диаметром стентируемой артерии. Из всех анализируемых факторов риска в их работе только курение достоверно ассоциировалось с рестенозом ($p = 0,025$). Остаточный стеноз (по критериям большинства авторов это сужение просвета сосуда в месте установки стента 20–30% сразу после операции) является важным гемодинамическим фактором, способствующим развитию рестеноза после вмешательства.

В работе Lin Y.-H. et al. [44] проведенный кокс-регрессионный анализ показал, что независимым предиктором рестеноза является длина атеросклеротического поражения ПА ($p = 0,039$). Рестеноз в группе больных с протяженностью стеноза 5 мм составил 21%, от 5 до 10 мм – 29%, 10 мм и более – 50% ($p = 0,486$). По мнению авторов, протяженность поражения с выраженным атеросклеротическим стенозом, по-видимому, являются повышенным источником миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, формирующих неointиму.

К факторам, влияющим на высокую частоту рестеноза в стенте, относят распространенность атеросклеротического поражения в магистральных артериях головы. Wehman J. et al. [72] указывают, что частота рестеноза ПА на экстракраниальном уровне выше, если есть сопутствующий стеноз сонных артерий. В работе Albuquerque F. et al. [8] (43,3% рестенозов) против данных Chastain H. et al. [14] (10% рестенозов) было больше симптомных пациентов (91% и 78%, соответственно) и чаще была скомпрометирована противоположная ПА в виде окклюзии, стеноза или гипоплазии (82% и 54%, соответственно). Хотя соотношение пациентов с симптомами ВБН или билатеральным стенозом ПА в исследовании Lin Y.-H. et al. [44] было значительно ниже, чем в перечисленных работах (рестеноз 28%), однако у большинства пациентов (в 88% случаев) в атеросклеротический процесс были вовлечены другие ветви дуги аорты.

Не последнюю роль в увеличении частоты рестеноза могут играть сроки проведения ангиографического исследования и количество пациентов, которым оно было выполнено. Средний срок ангиографического наблюдения в работе Albuquerque F. et al. [8] был значительно больше, чем в исследованиях Chastain H. et al. [14], и составил 16,2 месяца против 6 месяцев, что отразилось на частоте обнаружения рестенозов 43,3% и 10%, соответственно, при одинаковом количестве обследованных больных (90%). Промежуточное положение (28% рестенозов) занимают результаты Lin Y.-H. et al. [44], которые провели ангиографию в сроки $11,7 \pm 9,6$ месяцев. Однако, в отличие от данных предыдущих авторов, в динамике ангиография была выполнена только 44% больных, что могло привести к недооценке истинной частоты встречаемости рестеноза. Из вышесказанного можно предположить, что большая часть рестенозов развивается спустя 6 месяцев после эндоваскулярного вмешательства.

Одним из осложнений эндоваскулярного лечения в отделенном периоде, которое может привести к формированию рестеноза, является повреждение (надлом, излом) стента. Только в нескольких работах сообщается о повреждении стентов, установленных в устье ПА. Albuquerque F. et al. [8] сообщают о 2 (6%) таких случаях, Weber W. et al. [70] также в 2 (5%) случаях выявили повреждение стентов, которые в этих работах ассоциировались с рестенозом. Однако не все исследователи находят прямую зависимость между повреждением стента и развитием рестеноза. Так, Tsutsumi M. et al. [68] в 3 (25%) случаях обнаружили повреждение стентов и ни в одном случае они не сопровождался рестенозом при среднем сроке наблюдения 31,5 месяцев. По мнению авторов, несколько причин могут вести к этому осложнению. При движении в шейном отделе позвоночника в начальном отделе ПА может возникать деформация, которая вызывает частую травматизацию металлического каркаса стента и при длительном воздействии приводит к его повреждению [59, 72]. Не исключено,

что исходная извитость ПА может также способствовать нарушению целостности стента. Выпрямление изгиба при стентировании вызывает реакцию со стороны стенки ПА, направленную на возвращение сосуда вместе со стентом в первоначальное состояние, тем самым приводя к повреждению стента. Высказано предположение, что баллонрасширяемые коронарные стенты с открытой ячейкой обладают повышенным риском развития повреждений. Несмотря на свою хорошую прилегаемость к стенкам сосуда и гибкость, чрезмерные движения в шейном отделе позвоночника или прогрессирующее деформации ПА могут привести к разрушению не жестко скрепленных ячеек стента. Ввиду того, что повреждения стентов могут возникать без клинических проявлений, авторы считают, что необходима ранняя диагностика таких осложнений, которые могут быть обнаружены не только при рентгеноконтрастной ангиографии, но и с помощью рентгенологического исследования шейного отдела позвоночника. Лечение рестеноза, вызванного повреждением стента, может включать баллонную ангиопластику, повторное стентирование или шунтирование, как это и выполняется на сосудах других бассейнов. Однако такие виды лечения для устья ПА не описаны, хотя можно предположить, что раздувание баллона внутри стента с повреждением может привести к разрыву сосуда острыми фрагментами стента [55, 58].

Не исключено, что одним из направлений в решении проблемы рестеноза будет использование новых материалов, конструкций (геометрия, конфигурация) и дизайна стентов. Теоретически идеальный стент должен иметь следующие свойства: легкую проходимость для достижения участка поражения, свободное расправление, радиальную прочность, высокий уровень рентгеноконтрастности, низкий процент уменьшения просвета сосуда после расправления и вероятность рестеноза, приближающаяся к нулю. Несмотря на относительное противоречие отдельных представленных требований, современные стенты успешно сочетают в себе большинство характеристик идеальной конструкции. Сплавы, в состав которых входит кобальт, позволяют делать более тонкие прутья стента, сохраняя при этом достаточно высокую радиальную прочность конструкции, необходимую для противодействия эластическому сжатию в устье ПА. Уменьшение диаметра самого прута стента увеличивает как его гибкость, так и внутренний просвет сосуда, что является важным фактором при создании стентов для сосудов среднего калибра, к которым относятся ПА. Было показано, что использование более тонких (50 μm) прутьев стента связано со снижением уровня рестеноза при коронарном стентировании [41]. Использование кобальтхромовых стентов (Multi-Link Vision stent) при коррекции стенозов ПА в исследовании Taylor R. et al. [67] привело к низкой частоте развития рестеноза ($p = 0,005$) и меньшей выраженности стеноза по сравнению со стентами из нержавеющей стали, причем разные типы последних незначительно отличались по степени выраженности стеноза между собой. Рестенозы при рентгеноконтрастной ангиографии в послеоперационном периоде были выявлены только в 2 (14%) из 14 кобальтхромовых стентов против 21 (62%) случая из 34 некобальтхромовых стентов ($p = 0,002$), из которых 28 были из нержавеющей стали. Это может служить еще одним подтверждением того, что стенты из нержавеющей стали чаще реакционны в отношении неointимальной гиперплазии, чем кобальтхромовые.

Возможными шагами к снижению частоты рестеноза в области стента в устье ПА может стать использование стентов с лекарственным покрытием, ингибирующим неоинтимальную гиперплазию. На протяжении последних лет стенты, покрытые сиролимусом (рамапицином) и паклитакселем, активно использовались в кардиологической практике и показали низкую частоту развития рестеноза по сравнению с непокрытыми металлическими стентами [1, 2, 45, 69]. Однако их эффективность при стентировании ПА еще неизвестна в связи с малочисленностью работ и небольшим количеством пациентов, включенных в исследования. С одной стороны получены обнадеживающие данные, схожие с результатами при коронарном стентировании, показавшие 0–12% рестеноза [7, 29, 45, 69]. Однакостораживают и заставляют задуматься о пользе стентов с лекарственным покрытием результаты Lugmayr H. et al. [46]. Авторы сообщили о первом опыте имплантации стентов, покрытых сиролимусом, при лечении экстракраниальных стенозов ПА. Через 6 месяцев после вмешательства при проведении рентгеноконтрастной ангиографии была выявлена поразительно высокая частота рестенозов, составившая 62,5% (в 5 из 8 установленных стентов). Таким образом, еще предстоит выяснить, так ли эффективны стенты с лекарственным покрытием в лечении стенозов в области устья ПА, особенно в отдаленные сроки после операции, когда повышается риск развития поздних тромбозов в стенте. В основе позднего тромбоза лежит отсроченная эндотелизация и воспалительная реакция на полимерное покрытие стентов. Не последнее место занимает и экономический вопрос. Высокая стоимость стентов с лекарственным покрытием по сравнению с непокрытыми стентами диктует необходимость тщательного анализа полученных в будущем результатов и выработки четких рекомендаций для какой категории больных в плане снижения риска развития рестеноза такие стенты будут необходимы (возможно, больным сахарным диабетом, курильщикам).

Говоря о рестенозе в стенте, нельзя не сказать о медикаментозной терапии, назначаемой пациентам на разных этапах эндоваскулярного вмешательства, главным образом направленной на профилактику тромбоза в стенте. Антиагрегантная и антитромботическая терапия до, во время и после процедуры имеет огромное значение для предотвращения образования тромбов и дистальной эмболии. Для снижения риска развития подострого тромбоза стента, который может развиться вследствие эндотелиального повреждения и повреждения бляшки при стентировании, до операции пациенты должны находиться на антиагрегационной терапии. Обычно минимум за 4 дня до операции пациенты начинают принимать аспирин (325 мг в день) и клопидогрель (75 мг в день) или тиклопидин (250 мг дважды в день) [74]. Выбор этих лекарств основан на опыте их использования при коронарном стентировании. Во время проведения эндоваскулярного вмешательства на ПА вводят гепарин. После проведения стентирования клопидогрель назначают в течение первого месяца после процедуры, а аспирин обычно рекомендуют принимать постоянно. Препараты обладают разным механизмом действия и в комплексе оказывают более благоприятный эффект, чем монотерапия. Период двойной антиагрегационной терапии может длиться от 3 до 12 месяцев, если устанавливаются стенты с лекарственным покрытием, для профилактики развития позднего тромбоза в стенте [1, 53]. В кардиологической практике попытались выяснить наличие взаимосвязи между отменой приема

антиромботических средств и возникновением тромбоза стента в коронарных артериях. Оказалось, что если пациент одновременно прекращал прием аспирина и клопидогреля, то тромбоз стента с лекарственным покрытием наступал в среднем через 7 дней, а если больной прекращал прием только клопидогреля – в среднем через 30 дней [9].

Недостаточно убедительная корреляция между выраженностью клинической симптоматики и степенью рестеноза, полученная во многих работах, порождает очень важный вопрос: являлся ли стеноз в устье ПА ведущим патологическим механизмом в развитии клиники ВБН? Отсюда вытекает еще один вопрос, волнующий клиницистов и хирургов: является ли стентирование устья ПА клинически полезной процедурой? Хотя сама процедура технически несложная и связана с низкой частотой осложнений, ее польза в профилактике первичного и повторного инсульта остается под сомнением. Как и при любой интервенционной процедуре, польза от операции должна превышать риск самой операции. Особенно остро стоит вопрос: какова тактика лечения при выявлении асимптомных стенозов ПА? Адекватный коллатеральный кровоток при поражении ПА не влияет на риск формирования тромбоза в месте стеноза и не снижает вероятность развития дистальной эмболии. Как говорилось выше, окклюзирующее поражение экстракраниального участка ПА клинически зачастую дебютирует в виде инсульта без предварительных ТИА, приводя к высокой частоте инвалидизации и смертности пациентов. По мнению некоторых авторов [31, 42, 74], проведение эндоваскулярного вмешательства может считаться оправданным в случае асимптомного течения процесса у пациентов с повышенным риском развития инсульта при: 1) стенозе ПА 70% и более, 2) быстро прогрессирующем стенозе, 3) поражении доминирующей или единственной ПА, 4) грубом окклюзирующем поражении других ветвей дуги аорты.

CAVATAS является единственным рандомизированным триалом, где проводился сравнительный анализ эндоваскулярного и медикаментозного (антиагреганты, антикоагулянты, статины, коррективка сосудистых факторов риска) лечения пациентов с симптоматическими стенозами ПА [19]. Ни один из пациентов, которых лечили медикаментозно (8 пациентов) или эндоваскулярно (8 пациентов), не перенес инсульт в ВБС в течение среднего срока динамического наблюдения 4,7 лет. Таким образом, триал CAVATAS не выявил существенных различий между двумя видами лечения. Однако основным недостатком работы являлось небольшое количество больных, включенных в исследование. Совершенно очевидно, что для оценки эффективности методов лечения при атеросклеротическом поражении ПА (особенно в области устья) необходимо проведение крупных рандомизированных триалов, сравнивающих результаты медикаментозного лечения и стентирования у пациентов с одинаковыми сопутствующими заболеваниями и тяжестью клинических симптомов. Первые серьезные результаты ожидаются от 5-летнего рандомизированного триала VAST (Vertebral Artery Stenting Trial), начатого в 2008 г., в котором планируется проведение сравнения оптимального медикаментозного лечения и стентирования 180 пациентов, недавно перенесших ТИА или нетяжелый ишемический инсульт в ВБС, со стенозом ПА 50% [17].

Заключение

Стентирование ПА является относительно новым методом профилактики ишемического инсульта в ВБС, обладающим высокими техническим успехом и небольшим количеством периоперационных осложнений. Высокая частота развития рестенозов является ведущей проблемой эндоваскулярного вмешательства, которая требует решения в

самое ближайшее время. Возможные пути решения этой проблемы лежат в использовании новых материалов и дизайнов стентов, а также в установке стентов с различными лекарственными покрытиями. Необходимы проспективные рандомизированные триалы по сравнению результатов терапевтического и эндоваскулярного видов лечения с выработкой четких рекомендаций для проведения того или иного вида лечения в каждом конкретном случае.

Список литературы

1. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г., Голухова Е.З. и др. Применение стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием в лечении больных ишемической болезнью сердца. Креативная кардиол. 2007; 1–2: 183–199.
2. Буза В.В., Карпов Ю.А., Самко А.Н. и др. Оценка течения ишемической болезни сердца после установки стентов с лекарственным покрытием и непокрытых металлических стентов: данные трехлетнего наблюдения. Кардиология 2008; 12: 34–41.
3. Верещагин Н.В. Патология вертебрально-базиллярной системы и нарушения мозгового кровообращения. М.: Медицина, 1980.
4. Метелкина Л.П., Щипакин В.Л. Реконструктивная хирургия при вертебрально-базиллярной недостаточности и нейрохирургия. Нейрохирургия 2006; 1: 7–10.
5. Федорченко А.Н., Ткачев В.В., Усачев О.С. и др. Ближайшие результаты эндоваскулярного лечения поражений вертебральной артерии при интактной второй. Междунар. журн. интервенционной кардиоангиологии. Тез. Третьего Рос. съезда интервенционных кардиоангиологов. 2008; 14: 118.
6. Шмидт Е.В., Лунев Д.К., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга. М.: Медицина, 1976.
7. 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 (1): 14–20.
8. Albuquerque F., Fiorella D., Han P. et al. A reappraisal of angioplasty and stenting for the treatment of vertebral origin stenosis. Neurosurg. 2003; 53 (3): 607–614.
9. Artang R., Dieter R. Analysis of 36 reported cases of late thrombosis in drug-eluting stents in coronary arteries. Am. J. Cardiol. 2007; 99 (6): 779–784.
10. Bamford J., Sandercock P., Dennis M. et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet 1991; 337: 1521–1526.
11. Berguer R. Vertebrobasilar ischaemia: indications, techniques, and results of surgical repair. In: Saunders W. (eds.) Vascular Surgery 5th edn. Philadelphia, 2000: 1823–1837.
12. 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.
13. Bush R., Najibi S., MacDonald M. et al. Endovascular revascularization of renal artery stenosis: Technical and clinical results. J. Vasc. Surg. 2001; 33: 1041–1049.
14. Chastain H., Campbell M., Iyer S. et al. Extracranial vertebral artery stent placement: in-hospital and follow-up results. J. Neurosurg. 1999; 91 (4): 547–552.
15. Cloud G., Crawley F., Clifton A. et al. Vertebral artery origin angioplasty and primary stenting: safety and restenosis rates in a prospective series. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2003; 74: 586–590.
16. Cloud G., Markus H. Diagnosis and management of vertebral artery stenosis. QJM 2003; 96: 27–54.
17. Compter A., van der Worp H., Schonewille W. et al. VAST: Vertebral Artery Stenting Trial. Protocol for a randomised safety and feasibility trial. Trials 2008; 9 (65). <http://www.trialsjournal.com/content/9/1/65>.
18. Courtheoux P., Tournade A., Theron J. et al. Transcutaneous angioplasty of vertebral artery atheromatous ostial stricture. Neuroradiol. 1985; 27: 259–264.
19. Coward L., McCabe D., Ederle J. et al. Long-term outcome after angioplasty and stenting for symptomatic vertebral artery stenosis compared with medical treatment in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS). A randomized trial. Stroke 2007; 38: 1526–1530.
20. Crawley F., Brown M., Clifton A. Angioplasty and stenting in the carotid and vertebral arteries. Postgrad Med. J. 1998; 74: 7–10.
21. Dabus G., Gerstle R., Derdeyn C. et al. Endovascular treatment of the vertebral artery origin in patients with symptoms of vertebrobasilar ischemia. Neuroradiol. 2006; 48 (12): 917–923.
22. Diaz F., Ausman J., los Reyes R. et al. Surgical reconstruction of the proximal vertebral artery. J. Neurosurg. 1984; 61: 874–881.
23. Duprat G., Wright K., Charnsangavej C. et al. Selfexpanding metallic stents for small vessels: An experimental evaluation. Radiol. 1987; 162: 469–472.
24. Eberhardt O., Naegle T., Raygrotzki S. et al. Stenting of vertebrobasilar arteries in symptomatic atherosclerotic disease and acute occlusion: case series and review of the literature. J. Vasc. Surg. 2006; 43 (6): 1145–1154.
25. Ellis S., Roubin G., King S. et al. Importance of stenosis morphology in the estimation of restenosis risk after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am. J. Cardiol. 1989; 63: 30–34.
26. Fessler R., Wakhloo A., Lanzino G. et al. Stent placement for vertebral artery occlusive disease: preliminary clinical experience. Neurosurg. Focus 1998; 5 (4): 15.
27. Flossmann E., Rothwell P. Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. Brain 2003; 126: 1940–1954.
28. Floumann E., Rothwell P. Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. Brain 2003; 126: 1940–1954.
29. 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.
30. Hatano T., Tsukahara T., Ogino E. et al. Stenting for vertebrobasilar artery stenosis. Acta Neurochir. Suppl. 2005; 94: 137–141.
31. Henry M., Henry I., Klonaris C. Чрескожная транслюминальная ангиопластика и стентирование стенозов экстракраниальных вертебральных артерий. В кн.: Алекян Б.Г., Анри М., Спиридонов А.А., Тер-Акопян А.В. Эндоваскулярная хирургия при патологии брахиоцефальных артерий. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2001: 124–136.
32. Heyman A., Wilkinson W., Hurwitz B. et al. Clinical and epidemiologic aspects of vertebrobasilar and nonfocal cerebral ischemia. In: Berguer R., Bauer R. (eds.) Vertebrobasilar arterial occlusive disease. Medical and Surgical Management. N. Y.: Raven Press, 1984: 27–36.
33. Higashida R., Hieshima G., Tsai F. et al. Percutaneous transluminal angioplasty of the subclavian and vertebral arteries. Acta Radiol. Suppl. 1986; 369: 124–126.
34. Higashida R., Tsai F., Halbach V. et al. Transluminal angioplasty for atherosclerotic disease of the vertebral and basilar arteries. J. Neurosurg. 1993; 78: 192–198.

35. *Imparato A., Riles T., Kim G.* Cervical vertebral angioplasty for brain stem ischemia. *Surg.* 1981; 90: 842–852.
36. *Imparato A.* Vertebral arterial reconstruction: A nineteen-year experience. *J. Vasc. Surg.* 1985; 2: 626–634.
37. *Jenkins J., White C., Ramee S. et al.* Vertebral artery stenting. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2001; 54 (1): 1–5.
38. *Jenkins J., White C., Ramee S. et al.* Vertebral insufficiency: When to intervene and how? *Curr. Interv. Cardiol. Rep.* 2000; 2: 91–94.
39. *Kachel R., Endert G., Basche S. et al.* Percutaneous transluminal angioplasty (dilatation) of carotid, vertebral, and innominate artery stenoses. *Cardiovasc. Intervent Radiol.* 1987; 10: 142–146.
40. *Kantarci F., Mihmanli I., Albayram M. et al.* Follow-up of extracranial vertebral artery stents with Doppler sonography. *AJR* 2006; 186: 779–787.
41. *Kastrati A., Mehilli J., Dirschinger J. et al.* Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STREO) trial. *Circulation* 2001; 103: 2816–2821.
42. *Ko Y.-G., Park S., Kim J.-Y. et al.* Percutaneous interventional treatment of extracranial vertebral artery stenosis with coronary stents. *Yonsei Medical J.* 2004; 45 (4): 629–634.
43. *Lederman R., Mendelsohn F., Santos R., Phillips H. et al.* Primary renal artery stenting: Characteristics and outcomes after 363 procedures. *Am. Heart J.* 2001; 142: 314–323.
44. *Lin Y.-H., 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.
45. *Lin Y.-H., Hung Ch.-Sh., Tseng W.-Y. et al.* Safety and feasibility of drug-eluting stent implantation at vertebral artery origin: The first case series in Asians. *Med. Assoc.* 2008; 107 (3): 253–258.
46. *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.
47. *Marks M., Marcellus M., Norbash A. et al.* Outcome of angioplasty for atherosclerotic intracranial stenosis. *Stroke* 1999; 30: 1065–1069.
48. *Mathias D., Mooney J., Lange H. et al.* Frequency of success and complications of coronary angioplasty of a stenosis at the ostium of a branch vessel. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67: 491–495.
49. *Moses J., Leon M., Popma J. et al.* Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1315–1323.
50. *Motarjeme A., Keifer J., Zuska A.* Percutaneous transluminal angioplasty of the vertebral arteries. *Radiol.* 1981; 139: 715–717.
51. *Moufarrij N., Little J., Furlan A. et al.* Vertebral artery stenosis: Long-term follow-up. *Stroke* 1984; 15: 260–263.
52. *Mukherjee D., Roffi M., Kapadia S. et al.* Percutaneous intervention for symptomatic vertebral artery stenosis using coronary stents. *J. Invasive Cardiol.* 2001; 13: 363–366.
53. *Ong A., McFadden E., Regar E. et al.* Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45 (12): 2088–2092.
54. *Patrick B., Ramirez-Lassepas M., Synder B.* Temporal profile of vertebral artery territory infarction. Prognostic implications. *Stroke* 1980; 11: 643–648.
55. *Phipp L., Scott D., Kessel D., Robertson I.* Subclavian stents and stent-grafts: cause for concern? *J. Endovasc. Surg.* 1999; 6: 223–226.
56. *Rocha-Singh K.* Vertebral artery stenting: Ready for prime time? *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2001; 54: 6–7.
57. *Ringer A., German J., Guterman L., Hopkins L.* Follow-up of stented carotid arteries by Doppler ultrasound. *Neurosurg.* 2002; 51: 639–643.
58. *Sacks B., Miller A., Gottlieb M.* Fracture of an iliac artery Palmaz stent. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 1996; 7: 53–55.
59. *Sakaguchi M., Kitagawa K., Hougaku H. et al.* Mechanical compression of the extracranial vertebral artery during neck rotation. *Neurol.* 2003; 61: 845–847.
60. *Savitz S., Caplan L.* Vertebrobasilar disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2618–2626.
61. *Schwartz R., Henry T.* Pathophysiology of coronary artery restenosis. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2002; 3 (Suppl. 5): 4–9.
62. *Schwartz C., Mitchell J.* Atheroma of the carotid and vertebral arterial systems. *Br. Med. J.* 1961; 3: 1057–1063.
63. *Sousa J., Costa M., Abizaid A. et al.* Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103: 192–195.
64. *Spetzler R., Hadley M., Martin N. et al.* Vertebrobasilar insufficiency. Part I: Microsurgical treatment of extracranial vertebrobasilar disease. *J. Neurosurg.* 1987; 66: 648–661.
65. *Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVA): Study Results.* *Stroke* 2004; 35: 1388–1392.
66. *Stone G., Ellis S., Cox D. et al.* A polymerbased, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 221–231.
67. *Taylor R., Siddiq F., Suri M. et al.* Risk factors for in-stent restenosis after vertebral ostium stenting. *J. Endovasc. Ther.* 2008; 15 (2): 203–212.
68. *Tsutsumi M., Kazekawa K., Onizuka M. et al.* Stent fracture in revascularization for symptomatic ostial vertebral artery stenosis. *Neuroradiol.* 2007; 49 (3): 253–257.
- 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 (9): 1653–1656.
- Virmani R., Farb A.* Pathology of in-stent restenosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 1999; 10: 499–506.
69. *Wakhloo A., Tio F., Lieber B. et al.* Self-expanding nitinol stents in canine vertebral arteries: Hemodynamics and tissue response. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1995; 16: 1043–1051.
70. *Weber W., Mayer T., Henkes H. et al.* Efficacy of stent angioplasty for symptomatic stenoses of the proximal vertebral artery. *Eur. J. Radiol.* 2005; 56: 240–247.
71. *Weber W., Mayer T., Henkes H. et al.* Stent-angioplasty of intracranial vertebral and basilar artery stenoses in symptomatic patients. *Eur. J. Radiol.* 2005; 55: 231–236.
72. *Wehman J., Hanel R., Guidot Ch. et al.* Atherosclerotic occlusive extracranial vertebral artery disease: Indications for intervention, endovascular techniques, short-term and long-term results. *J. Intervent. Cardiol.* 2004; 17 (4): 219–232.
73. *Whisnant J., Cartlidge N., Elvebach L.* Carotid and vertebral-basilar transient ischemic attacks: Effects of anticoagulants, hypertension, and cardiac disorders on survival and stroke occurrence – a population study. *Ann. Neurol.* 1978; 3: 107–115.
74. *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: 470–480.
75. *Zampieri P., Colombo A., Almagor Y. et al.* Results of coronary stenting of ostial lesions. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73: 901–903.

Vertebral artery stenting: problem of restenosis

A.O. Chechetkin

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: vertebrobasilar artery insufficiency, vertebral artery stenosis, stenting, restenosis.

Balloon angioplasty with stenting is actual uninvase and safe method of vertebral arteries stenosis treatment, having high level of technical success. But high rate of restenosis development is leading problem of endovascular intervention. In review the

problem of restenosis development after vertebral artery proximal part stenting is being discussed as well as its clinical onset, possible cause and factors promoting its formation and probable direction of this problem solving.

Контактный адрес: Андрей Олегович Чечеткин – 127237, г. Москва, Керамический проезд, д. 51; e-mail: andreychetkin@gmail.com