

Проблемы риска, связанного с применением выделяющих лекарства стентов: Обсуждение в Управлении по пищевым продуктам и лекарствам (FDA) США.

Подготовлено Н.А.Грацианским

7-8 декабря 2006 г. состоялось организованное FDA в рамках обсуждение проблемы тромбоза выделяющих лекарства стентов (Консультативное совещание Группы по аппаратуре для системы кровообращения Центра по аппаратуре и радиологическому здоровью FDA - Center for Devices and Radiological Health Circulatory System Devices Panel Advisory Meeting)*. В обсуждении приняли участие специалисты по интервенционной кардиологии (не только из США), представители производителей стентов, и регулирующих органов.

В начале заседания были представлены данные о частоте тромбозов стентов по данным производителей наиболее распространенных стентов CYPHER (выделяющих сиролimus) и TAXUS (выделяющих паклитаксель). При этом было использовано новое определение (критерии) тромбоза стента. Это определение было подготовлено Круглым столом ARC - Консорциума по академическим исследованиям (или Академического исследовательского Консорциума). В работе этого Круглого стола приняли участие «исследователи и представители производителей и регулирующих органов» (в том числе и FDA). К организации этого мероприятия не имели отношения ни Американская Ассоциация Сердца, ни Американская Коллегия Кардиологов, источники его финансирования не ясны. Последнее в частности смутило S.Nissen, высказывание которого представлено к качеству цитаты на заглавной странице нашего сайта.

Результатом деятельности Круглого стола ARC явились следующие критерии тромбоза стентов [1].

«Определенный тромбоз стента. Считается, что произошел определенный тромбоз стента, если имеется ангиографическое или патологическое подтверждение.

1. Ангиографическое подтверждение тромбоза стента, основанное на оценке состояния кровотока по шкале TIMI, достаточно если в пределах 48 часов выявлен хотя бы один следующих критериев:

А) новое острое появление симптомов ишемии в покое;

* <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfAdvisory/details.cfm?mtg=672>

- В) новые ишемические изменения ЭКГ, предполагающие острую ишемию;
- С) типичное повышение и падение сердечных биомаркеров, как признак острого инфаркта миокарда.
2. Патологическое подтверждение недавнего тромбоза стента или на аутопсии, или при исследовании ткани, полученной посредством биопсии.

Вероятный тромбоз стента

1. Любая необъясненная смерть в первые 30 дней.
2. Вне зависимости от времени после процедуры любой инфаркт миокарда, связанный с ишемией в территории имплантированного стента без ангиографического подтверждения тромбоза стента и в отсутствии любой другой явной причины.

Возможный тромбоз стента: любая необъясненная смерть позже 30 дней после внутрикоронарного стентирования и до конца исследования.

Время наступления тромбоза стента.

1. **Ранний тромбоз:** 0 – 30 дней после имплантации стента.
2. **Поздний тромбоз:** >30 дней – 1 год после имплантации стента.
3. **Очень поздний тромбоз:** >1 года после имплантации стента».

Приведенные ниже таблицы 1 и 2, взятые с сайта theheart.org, демонстрируют, как применение критериев ARC может изменить видение проблемы тромбоза стентов, выделяющих лекарства (особенно Cypher) [2].

Таблица 1. Тромбозы стентов по протоколу и по определению ARC: Данные о стентах Taxus [2]

Определение	Taxus: 4 г. (n=1400), %	Непокрытые металлические: 4 г (n=1397), %	Log rank p
По протоколу	1.3	0.8	NS
Вероятный или определенный по ARC	1.8	1.1	NS
Все по ARC	3.5	3.6	NS

**Таблица 2. Тромбозы стентов по протоколу и по определению ARC:
Данные о стентах Cypher [2]**

Определение	Cypher: 1440-дн (n=848), %	Непокрытые металлические: 1440-дн, (n=843), %	Log rank p
По протоколу	1.2	0.6	.216
Вероятный или определенный по ARC	1.5	1.8	.894
Все по ARC	3.5	3.3	.6965

"Хотя бесспорно выделяющие лекарства стенты – большое достижение, но они создали и новое явление – некоторые сказали бы, монстра, – которое представляет собой небольшое, но статистически значимое увеличение, **даже в идеальной популяции больных**, риска позднего тромбоза стентов.

E.Topol [3]

Тем не менее, отрицать факт повышенного риска тромбоза стентов, выделяющих лекарства, по сравнению с непокрытыми (обнаженными) металлическими стентами было невозможно. Согласно информации Интернет сайта theheart.org, основное заключение первого дня обсуждения проблемы риска, связанного с применением выделяющих лекарства стентов в FDA, было следующим. **При использовании в соответствии с принятыми в настоящее время показаниями¹ («on label indications») выделяющие лекарства стенты увеличивают риск позднего тромбоза**, но не риск смерти или инфаркта миокарда [2]. Следует учесть, что имелось в виду применение стентов у больных, соответствующих критериям включения в выполненные рандомизированные испытания их эффективности и безопасности. В качестве практического вывода предложено включить в инструкции по использованию выделяющих лекарства стентов (ВЛС) информацию о результатах последних испытаний и метаанализов, предоставив врачам на основании этой информации самим принимать решения о характере вмешательства (в пределах установленных в настоящее время показаний [4]) [2].

Что касается применения в качестве защиты от избыточного риска позднего тромбоза более длительного (существенно более 1 года) приема клопидогреля, то было отмечено отсутствие каких либо конкретных данных, обосновывающих его целесообразность. Кратко состояние проблемы согласно информации theheart.org сформулировал эксперт G.Stone: «уменьшит ли длительное применение клопидогреля поздний тромбоз стентов, оправдав таким образом риск и затраты, - совершенно не известно. Мы не изменяем практические рекомендации без твердых доказательств, только на основании надежд и потребностей» [2]. Максимально, что могли сделать участники совещания, опираясь на имеющиеся сведения, это подтвердить справедливость рекомендации Руководства по чрескожным коронарным вмешательствам Американских Коллегии Кардиологов и Ассоциации сердца, Общества по Сердечнососудистым Ангиографии и Вмешательствам: у больных с низким риском кровотечений «в идеале» следует продолжать двойную антитромбоцитарную терапию (т.е. применение аспирина и клопидогреля) в течение 12 месяцев ⁱⁱ [2,3].

Большая часть (60-75%) процедур с применением ВЛС в настоящее время выполняется у больных и при изменениях в коронарных артериях, не соответствующих критериям включения в проведенные рандомизированные испытания. Такое применение ВЛС противоречит рекомендациям регулирующих органов и положениям инструкций по использованию стентов (labeling) и обозначается как использование off label (не по одобренным показаниям). В частности к такому использованию ВЛС относится стентирование сложных стенозов, имплантация стентов в мелкие сосуды, сосуды с тромбозом, и т.д. Преобладанием в реальной медицинской практике использования ВЛС не по одобренным показаниям, очевидно, объясняется более высокая частота случаев смерти и инфарктов миокарда при применении ВЛС по сравнению с непокрытыми металлическими стентами в некоторых регистрах (как например в Шведском регистре, результаты которого были представлены на обсуждении).

Участники обсуждения согласились, что в инструкции по применению ВЛС следует специально отметить, что использование не по одобренным показаниям увеличивает риск тромбоза стента, инфаркта миокарда и смерти.

Согласно общему мнению новые исследования ВЛС должны быть гораздо более длительными, выполняться на большем числе больных и включать в качестве конечной точки тромбоз стента. Необходимо осуществить и крупное рандомизированное исследование для выяснения оптимальной продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии.

В процессе обсуждения специально отмечалось, что каких либо различий в безопасности между стентами Cypher и Taxus нет [2,3].

Источники

1. FDA Clinical Overview for Panel Packet DES Thrombosis Panel December 7-8, 2006. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4253b1_01.pdf
2. Wood S. Day 1: FDA panel accepts stent thrombosis but rejects increased death/MI risk for on-label DES use. <http://www.theheart.org/article/759327.do> или <http://www.medscape.com/viewarticle/549048>.
3. Wood S. Day 2: FDA panel warns against increased risk of death/MI, stent thrombosis with off-label use. <http://www.theheart.org/article/760037.do> или <http://www.medscape.com/viewarticle/549100>.
4. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB III, Morrison DA, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). American Heart Association Web Site. Available at: <http://www.americanheart.org>.
5. FDA Statement on Coronary Drug-Eluting Stents. Updated December 7, 2006. <http://www.fda.gov/cdrh/news/091406.html>.

ⁱ **Класс I.** Применение выделяющих лекарства стентов должно рассматриваться как альтернатива непокрытым металлическим стентам у больных, у которых их эффективность может быть предположена на основании данных проведенных испытаний [т.е. соответствующих критериям включения в испытания, в которых была продемонстрирована эффективность таких стентов] (уровень убедительности A) [4].

CYPHER выделяющий сиролимус коронарный стент (CYPHER Sirolimus-eluting Coronary Stent) показан для улучшения диаметра просвета коронарной артерии у больных с симптоматической ишемической болезнью сердца обусловленной дискретным de novo стенозом (поражением – lesion) длиной ≤ 30 мм в артерии с диаметром с диаметром от ≥ 2.5 мм до ≤ 3.5 мм. [5]

TAXUS выделяющий паклитаксель коронарный стент (TAXUS Express Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System) показан для улучшения диаметра просвета для лечения de novo стенозов (поражений - lesions) длиной ≤ 28 мм в артерии с диаметром с диаметром от ≥ 2.5 мм до ≤ 3.75 мм. [5].

ii Рекомендация применения клопидогреля после стентирования выглядит так: «Больным, подвергнутым чрескожным коронарным вмешательствам, клопидогрель в дозе 75 мг/сут следует давать, по крайней мере, в течение 1 месяца после имплантации непокрытого металлического стента (если повышен риск кровотечений, то минимально в течение 2-х недель), трех месяцев после имплантации стента с сиролimusом, шести месяцев после имплантации стента с паклитакселом, и идеально - до 12 месяцев у больных без высокого риска кровотечений (уровень убедительности: В)» [4].