



Баллоны с лекарственным покрытием: новый стандарт к эндоваскулярному лечению при поражении артерий нижних конечностей?

Азимбаев Галимжан Сайдулаевич

Что значит «внедрить новый стандарт»?

Определение:

- *Событие, идея или процедура, которая позволяет изменить привычный способ решения проблемы*

Позволяют ли баллоны с лекарственным покрытием действительно изменить подход к лечению?

- Отличаются ли результаты лечению при использовании баллонов с покрытием? Если да то насколько?
- Насколько важен полученный эффект для пациентов?
- Отвечают ли они клиническим потребностям? Дают ли они что-то новое, чего не может дать другая технология?
- Насколько продолжителен полученный эффект?

Клинический пример:

- Женщина, 86 лет
- АГ, в анамнезе ТАВИ в Москве, 3 года назад
- перемежающаяся хромота (III степень по Фонтейну-Покровскому)
- Плохой сон по ночам, вынуждена опускать ногу вниз с кровати
- Без трофических поражений кожи

Ангиография

Окклюзия ПКА

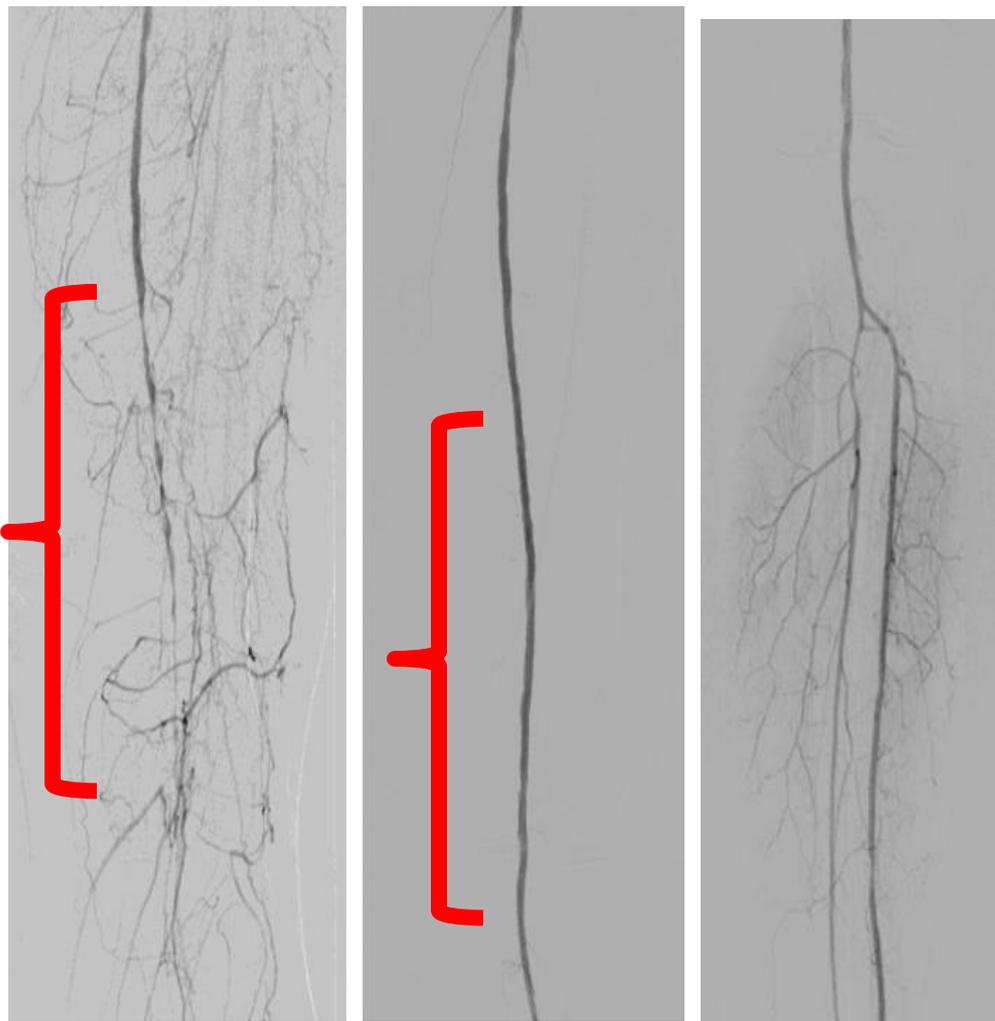
Опции лечения

- ЧТБА?
- Шунтирование?
- Эндартерэктомия?
- Стентирование?

Что бы вы выбрали?

Вне зависимости от немедленного результата, иногда текущим способам лечения не хватает «прочности»

ЧТБА ПБА/ПКА



**8 месяцев спустя
– вернулись боли**

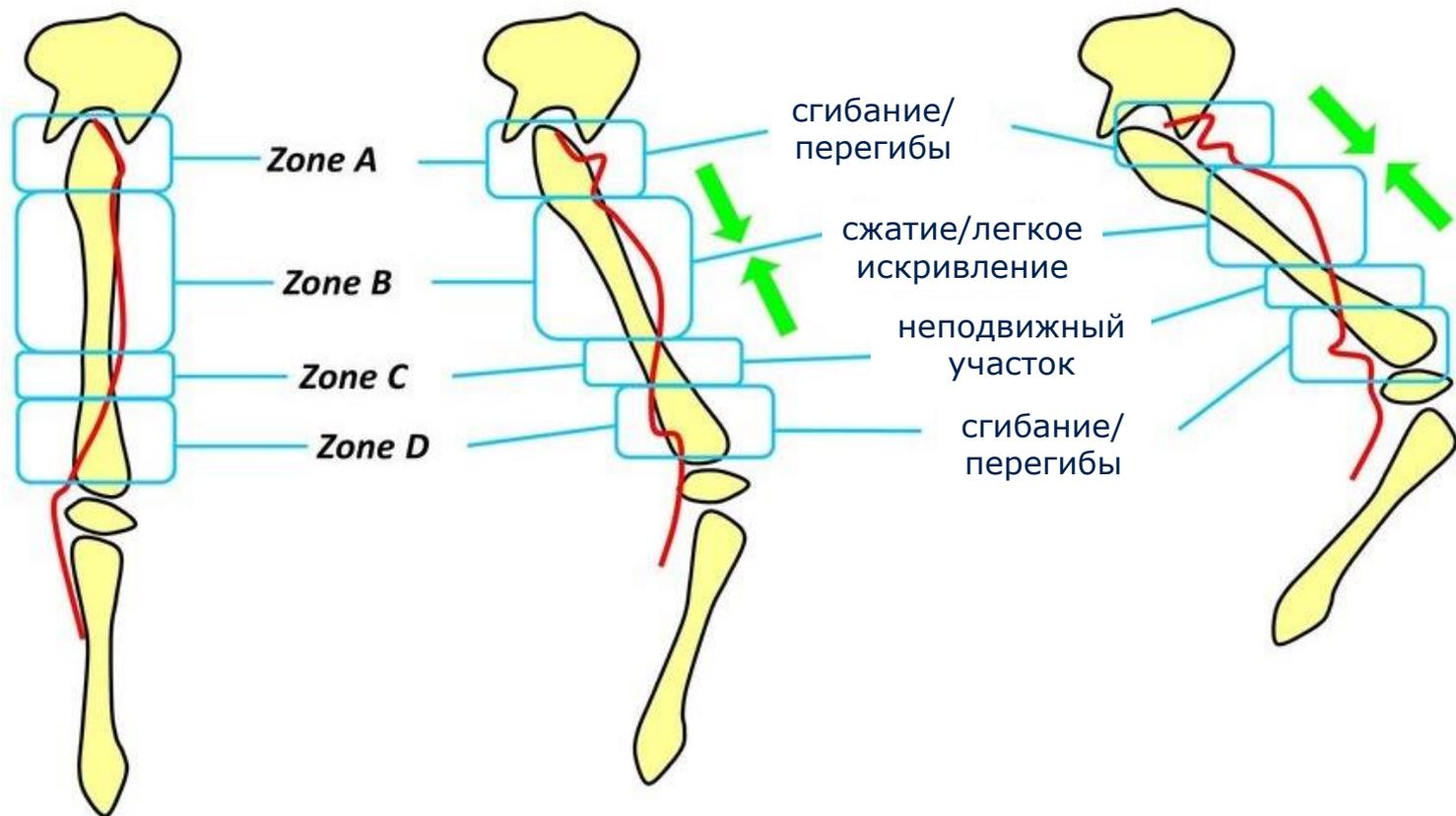


Недостатки нынешних способов эндоваскулярного лечения бедренно-подколенного сегмента

Операции	
ЧТБА	Стентирование
<ul style="list-style-type: none">• Частота рестенозов в течение 1 года 30-60%¹• Частота рестеноза (TLR) от 17.5% до 54.9% в течение 1 года^{3,4}	<ul style="list-style-type: none">• Частота рестенозов в течение 1 года 20-40²• Инеродное тело стимулирует рестеноз• Не все участки бедренно-подколенного сегмента подходят для стентирования• Риск перелома стента• Наличие стентов ограничивают возможности последующих операций

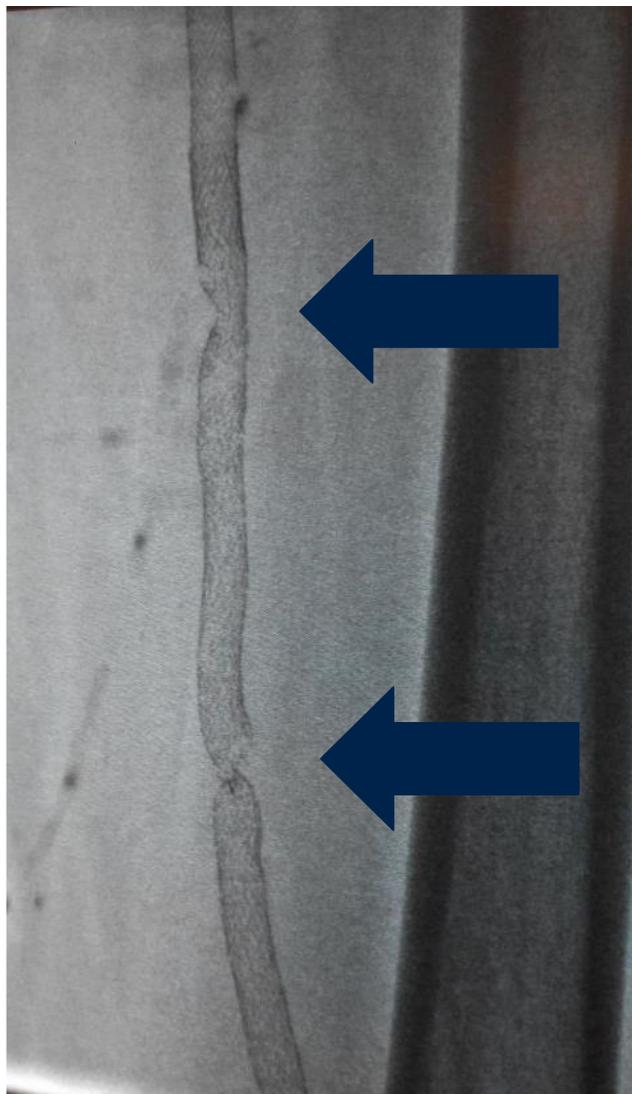
Reference: (1) Dick et al.; Laird et al. (2) Laird et al.; Armstrong et al 3. Dake M et al; 4. Laird JR et al. .

Биомеханика бедренно-подколенного сегмента



Lansky, A; Angiographic Analysis of Strut Fractures in the SIROCCO Trial. TCT 2004

Переломы/рестенозы стента



Анализ проходимости – результаты стентирования ПБА

Исследование	Стент	Пациенты	Средняя длина поражения, см	% хронических окклюзий	Повторная реваскуляризация (TLR),%	Частота перелома (%)	первичная проходимость, через 12 м.
Leipzig	SUPERA	107*	10.9	30	-	0	86
Zilver Trial	Zilver PTX	489	6.6	-	-	.9	83
Sirocco II	SMART (DES)	57	8.1	-	91	8	82**
Resilient	LifeStent	134	6.2	17	83	3.4	80
Saxon	Viabahn	76	14.2	42	87	0	76
Durability	Everflex	151	9.6	40	79	8.1	72
FAST	Luminexx	244	4.5	37	85	12	67
Super-SL	SMART	96	13.4	-	75	23	65
Vienna	Absolute	104	13	37	54.3	2	63
Vibrant	BMS Arm	76	16	50+	-	>30	58
Vibrant	Viabahn Arm	72	20	50+	-	2	53

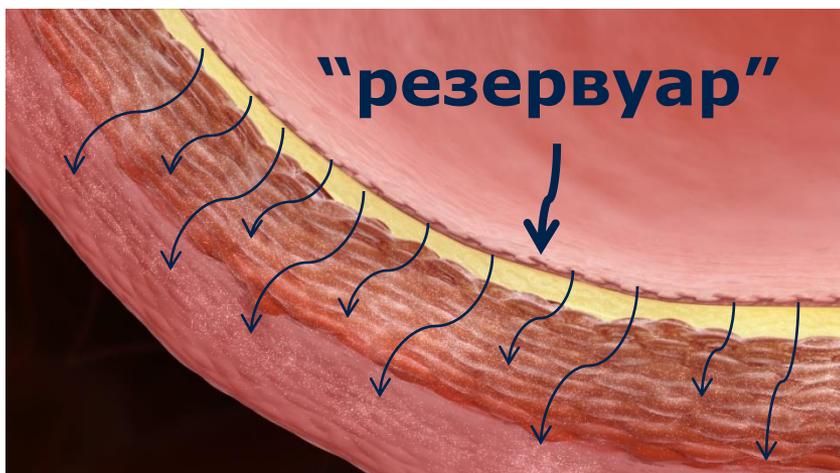
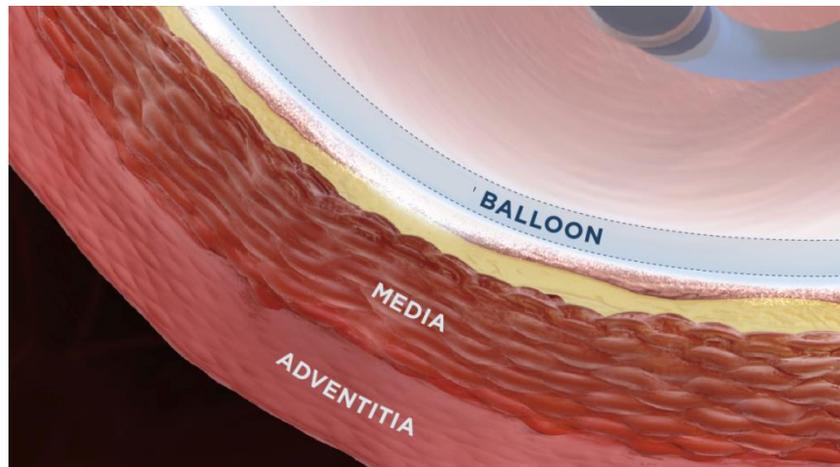
Требования к новому подходу лечения

- Более устойчивый эффект, снижение рестенозов
- Снизить необходимость в повторных вмешательствах
- Не оставляет инородное тело
- Не ограничивает тактику лечения в будущем

Теоретические преимущества баллонов с ЛС

- Снижают частоту рестенозов
- Не имеют недостатков стентирования:
 - Нет хронического воспаления, гиперплазии интимы
 - Не ограничивают тактику лечения при необходимости повторных интервенций
 - Нет инородного тела, которое может сломаться
- Лучше подходят для зон, которые нежелательно стентировать
- Снижает потребность в ДААТ
- Простота использования? Снижение расходов? Безопаснее?

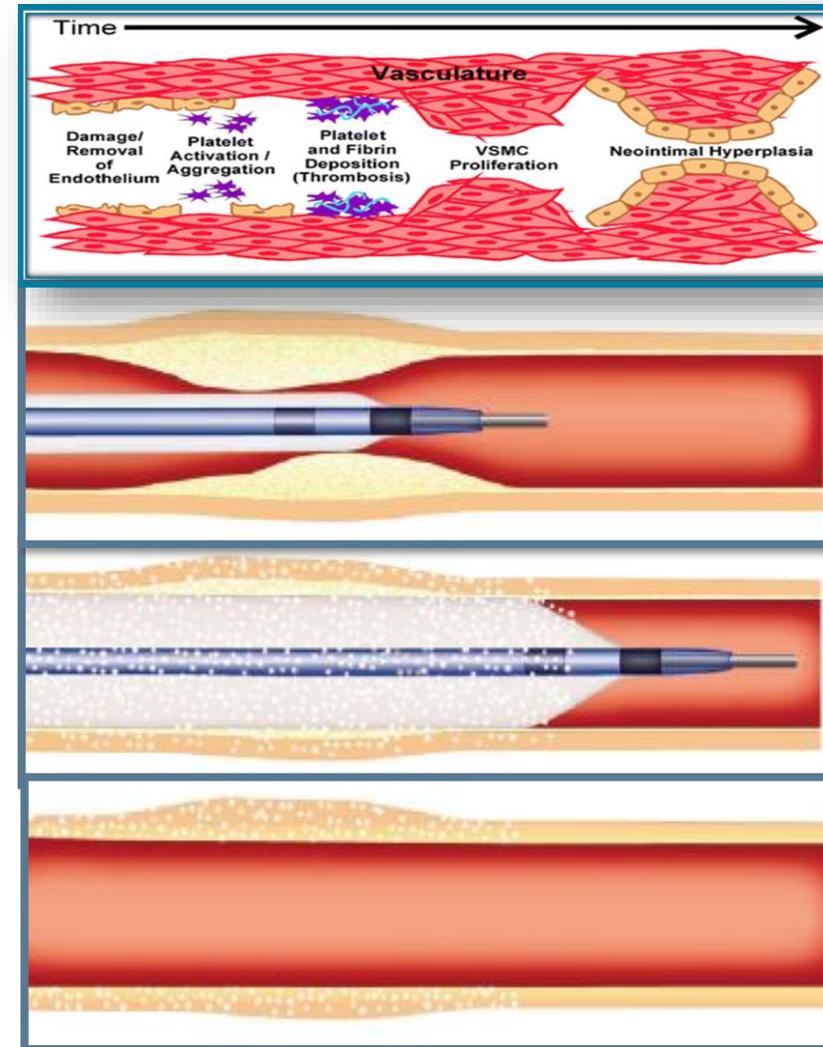
Механизм действия



1. Короткое (30-90 секунд) раздутие баллона передает РТХ на интиму
2. РТХ диффузно проникает в артериальную стенку и накапливается в подинтимальном пространстве
3. Лекарственное вещество сохраняется в достаточном количестве под эндотелием, даже когда концентрация лекарства на поверхности эндотелия снизится
4. РТХ остановит рестеноз артериальной стенки, позволяя восстановиться эндотелию

ЧТБА баллоном с РТХ

- Двойной эффект:
реваскуляризация и ингибция пролиферации клеток, снижая вероятность рестенозов
- Без стентирования
 - Не ограничивает тактику лечения в будущем



Последние результаты исследований по эффективности баллонов с лек.покрытием ниже колена

BIOLUX P-III (подгруппа ниже колена)

Lutonix BTK Registry

Lutonix RCT

IN.Pact BTK

Общий регистр пациентов с поражением «ниже колена» Lutonix DCB

- +/- 500 кол-во пациентов - Lutonix DCB
- Конечная точка:
Отсутствие рестеноза @ 6M
Сохранность конечности @ 6M

Критерии включения:

- ✓ Ишемия по классификации Резерфорда - 3,4,5 ст
- ✓ Стеноз >70% или окклюзия артерий ниже колена
- ✓ Нет ограничений по длине стеноза

Общий регистр пациентов с поражением «ниже колена» Lutonix DCB

Параметр	Регистр пациентов (85 чел)
Локализация поражения	
ПКА	9,4% (8/85)
Берцовый ствол	27,1% (23/85)
ЗББА	24,7% (21/85)
ПББА	34,1% (29/85)
МБА	25,9% (22/85)
Ср.длина поражения	102 ± 79.5мм
Выраженный кальциноз	10,5% (8/76)

- Отобраны только пациенты с поражением «ниже колена»
- Хорошие результаты по безопасности
- Отс.рестеноза (f-TLR) за 6 мес 89.30%
- Отсутствие рестеноза за 12 месяцев (TLR) - 76.0%
- Низкая частота ампутаций – 5.2% за 12 мес
- ~60% улучшение класса ишемии по Резерфорду > больше чем на 3 пункта за 1 год
- 0 реинтервенций из за дистальной эмболизации за 12 мес

Lutonix RCT - баллон с лек.покрытием vs ЧТБА

- +/- 442 пациента - Lutonix обычный баллон vs баллон с лек.покрытием
- Конечная точка:
Безопасность: Нет серьезных поражений конечности &любая периоперативная смертность

Эффективность: Сохранение конечности и сохранение проходимости сосуда @ 6М

Критерии включения:

- ✓ Нет ограничения по степени ишемии
- ✓ Нет ограничений по типу стенозов
- ✓ Нет ограничений по длине стеноза

Lutonix RCT - баллон с лек.покрытием vs ЧТБА

	всего	Баллон с ЛС	ЧТБА
Хрон.ишемия	90%		
СД		71.10%	68.40%
АГ		92.00%	95.50%
Дислипидемия		78.40%	74.80%
Курильщики		59.20%	57.40%
Ср.дл.поражения		111.80mm	94.70mm
Кальцифицированный		59.90%	54.20%
Хр.окклюзия		36.10%	33.30%

Безопасность @ 30 дней:
- Баллон с ЛС: 99.30%
- ЧТБА: 99.40%

Эффективность, 60 дней
- Баллон с ЛС: 73.70%
- ЧТБА: 63.50%

IN.PACT ниже колена : баллоны с лек.покрытием vs ЧТБА

- 60 пациентов – в каждой группе
- Группа хронических окклюзий ниже колена
- Конечная точка:
Отсроченная реокклюзия @ 9Months

Критерии включения:

- ✓ Ишемия по Резерфорду - 4,5 ст.
- ✓ Поражение от подколенной артерии и дистальнее
- ✓ Длина поражения ≥ 40 мм

Ждем первых результатов

BIOLUX P-III : DCB

- +/- 880 пациентов
Отбор среди всех пациентов с КИНК подгруппы с поражением «ниже колена» (N=150 pts)
- Конечная точка:
Отсутствие необходимости в повторной операции @ 12 месяцев

Критерии включения:

- ✓ Нет ограничения по степени ишемии
- ✓ Нет ограничений по типу стенозов
- ✓ Нет ограничений по длине стеноза

BIOLUX P-III : DCB

Характеристики	Кол-во = 864 поражений	
Средняя длина(мм)*	84.6+/-73.3	
Ср.исходный диаметр сосуда(мм)*	4.8+/-1.0	
Ср.протяженность стеноза (мм)*	86.4+/-12.9	
Впервые выявленный стеноз	466	53.9%
Окклюзия	205	23.7%
Рестеноз внутри стента	97	11.2%
Рестеноз	96	11.1%
Кальциноз		
Нет	216	25.1%
Слабый	283	32.8%
Умеренный	260	30.2%
Выраженный	103	11.9%
TASC C/D		
A	361	42.2%
B	269	31.4%
C	143	16.7%
D	83	9.7%

Промежуточные результаты за 12 месяцев всей когорты (700 пациентов, 864 поражения)

- 91.3% Без серьезных осложнений
- 85.2% Первичная проходимость(PP)
- 98.4% Сохранность конечности
- Хороший результат, в группе сложных пациентов – критическая ишемия (38.3%) поражение ниже колена (12.2%)

Баллоны с ЛС против ЧТБА, бедренно подколенный сегмент: мета анализ РКТ

Anantha-Narayanan, et al. University of Minnesota Medical Center, Minneapolis, Minnesota., 2019 год

- Мета-анализ 22 РКТ
- Использовано 5 крупных медицинских баз данных (EMBASE, PubMed, Cochrane, Scopus, and Web-of-Science) с января 2000 года по ноябрь 2018
- 3217 пациентов
- Ср.период наблюдения - 21.6 ± 14.4
- Баллоны с ЛС показывают уменьшение рестеноза на 51% (TLR) по сравнению с ЧТБА (relative risk [RR]: 0.49, 95% confidence interval [CI]: 0.40-0.61, $P < 0.0001$)
- Баллоны с ЛС показывают уменьшение рестеноза на 45% по сравнению с ЧТБА у ранее стентированных пациентов с рестенозом (RR: 0.55, 95% CI: 0.37-0.81, $P = 0.002$)
- Нет большой разницы по смертности и кол-ву «Больших» ампутаций

Drug-coated balloon versus plain old balloon angioplasty in femoropopliteal disease: An updated meta-analysis of randomized controlled trials.

Anantha-Narayanan M¹, Shah SM², Jelani QU², Garcia S³, Ionescu C², Regan C², Mena-Hurtado C².

Author information

- 1 Division of Cardiovascular Diseases, University of Minnesota Medical Center, Minneapolis, Minnesota.
- 2 Section of Cardiovascular Diseases, Yale-New Haven Hospital, New Haven, Connecticut.
- 3 Cardiovascular Division, Minneapolis Heart Institute, Minneapolis, Minnesota.

Abstract

BACKGROUND: Drug-coated balloon (DCB) angioplasty has emerged as a mainstay of therapy for the treatment of peripheral arterial disease (PAD) involving the superficial femoral and popliteal arteries. We performed a meta-analysis including all available randomized controlled trials (RCTs) to date which compare DCB to plain balloon angioplasty (POBA) in femoropopliteal disease (FPD).

METHODS: Five databases were analyzed including EMBASE, PubMed, Cochrane, Scopus, and Web-of-Science from January 2000 to September 2018 for RCTs comparing DCB to POBA in patients with FPD. Heterogeneity was determined using Cochrane's Q-statistics. Random effects model was used.

RESULTS: Twenty-two RCTs, including five trials of in-stent restenosis (ISR) intervention, with 3,217 patients were included in the analysis. Mean follow-up was approximately 21.6 ± 14.4 months. Overall, DCB use was associated with a 51% reduction in target vessel revascularization (TLR) when compared to POBA at follow-up (relative risk [RR]: 0.49, 95% confidence interval [CI]: 0.40-0.61, $P < 0.0001$). Rates of TLR were 45% lower in the DCB group when compared to POBA in patients with ISR (RR: 0.55, 95% CI: 0.37-0.81, $P = 0.002$). DCB was associated with lower rates of binary stenosis, late lumen loss and higher primary safety endpoints. Major amputation and mortality were not different between DCB and POBA.

CONCLUSIONS: Use of DCBs is associated with improved vessel patency and a lower risk of TLR when compared to POBA in patients with FPD, especially in the setting of ISR. There was no difference in mortality between DCB and POBA in our meta-analysis. Extended follow-up of the available RCT data will be essential to analyze long-term device-related mortality.

© 2019 Wiley Periodicals, Inc.

“РТХ эффект” от стентов с лек.покрытием

С полимером

ZILVER PTX ³ – 12 мес	Zilver FLEX* arm	Zilver PTX* arm
Кол-во	---	474
Ср. длина поражения(см)	6.6	6.6
ЛПИ	---	---
СД (%)	42.0	49.6
Крит.ишемия (%)	---	---
Окклюзия (%)	25.0	30.0
Кальциноз (%)	57.0	72.6
Первичн.проходимость(%)	73.0	83.1
Без рестеноза (%)		

РТХ эффект + 10% @ 1 год

Без полимера...

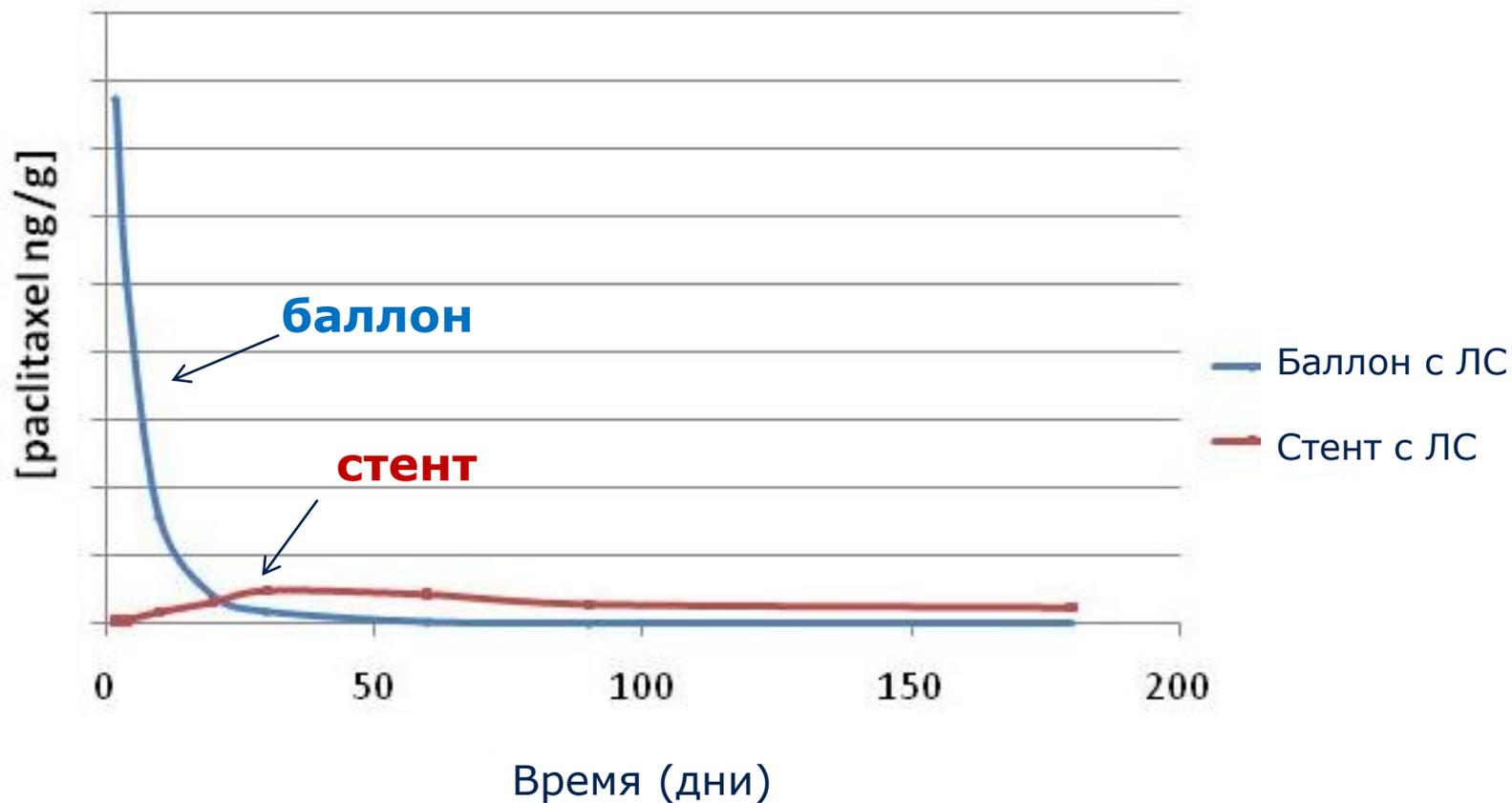
superNOVA/MAJESTIC 12 мес	superNOVA (Innova**)	MAJESTIC ² (Eluvia**)
Кол-во	299	57
Ср. длина поражения(см)	9.3	7.1
ЛПИ	---	0.73->1.02
СД (%)	40.5	35.1
Крит.ишемия (%)	---	1.8
Окклюзия (%)	---	46.0
Кальциноз (%)	70.2	78.9
Первичн.проходимость(%)	66.4	96.1
Без рестеноза (%)	85.1	96.1

РТХ эффект + 30% проходимость @ 1 год

РТХ эффект + 10% без рестеноза @ 1 год

Баллоны с РТХ против Стентов с РТХ

Общее кол-во лекарственного вещества



Можно ли сравнить эффект от сочетания стент+ангиопластика баллоном с лек.покрытием?

Сперва стент, потом ЧТБА с лек.покрытием.

Исслед. DEBAS

- создание каркаса

- нельзя обойтись только ЧТБА
- нет прямого контакта РТХ со стенкой сосуда

Одноцентровое, проспективное исследование

65 пациентов

Pulsar 18 + Passeo-18 Lux (Biotronik)

Ср. длина поражения: 18.7 см

Сперва ЧТБА с лек.покрытием, потом стент

BIOLUX 4EVER

- макс.контакт с РТХ
- можно обойтись только ЧТБА

- Риск дистальной эмболизации?

Мультицентровое, проспективное исследование

120 пациентов

Passeo-18 Lux + Pulsar 18 (Biotronik)

Ср. длина поражения: 8.3 см

Есть ли эффект от РТХ...

... если сделать постдилатацию баллоном с РТХ после стентирования???

4EVER/DEBAS 12 мес	4EVER ¹ (Pulsar)	DEBAS ² (Pulsar+ Passeo Lux)
Кол-во	120	65
Ср. длина поражения(см)	7.1	18.8
СД (%)	35.9	54.9
Крит.ишемия (%)	16.7	58.9
Окклюзия (%)	20.8	-
Кальциноз (%)	30.8	66.6
Первичн.проходимость(%)	81.4	94.1
Без рестеноза (%)	89.3	94.1

4EVER/DEBAS 24 мес	4EVER ¹ (Pulsar)	DEBAS ² (Pulsar+ Passeo Lux)
Кол-во	120	65
Ср. длина поражения(см)	7.1	18.8
СД (%)	35.9	54.9
Крит.ишемия (%)	16.7	58.9
Окклюзия (%)	20.8	-
Кальциноз (%)	30.8	66.6
Первичн.проходимость(%)	72.3	88.2
Без рестеноза (%)		

Эффект от РТХ + 13% PPR @ 1 год

Эффект от РТХ + 16% PPR @ 2 года

Есть ли эффект от РТХ...

... если сделать предилатацию сосуда баллоном с РТХ & затем выполнить стентирование???

12мес	4EVER¹ (Pulsar)	BIOLUX 4EVER (Passeo-18 Lux + Pulsar-18)
Кол-во	120	120
Ср. длина поражения(см)	7.2	8.3
СД (%)	35.9	19.2
Крит.ишемия (%)	16.7	17.0
Окклюзия (%)	20.8	33.3
Кальциноз (%)	30.8	50.0
Первичн.проходимость(%)	81.4	89.9
Без рестеноза (%)	81.3	83.6

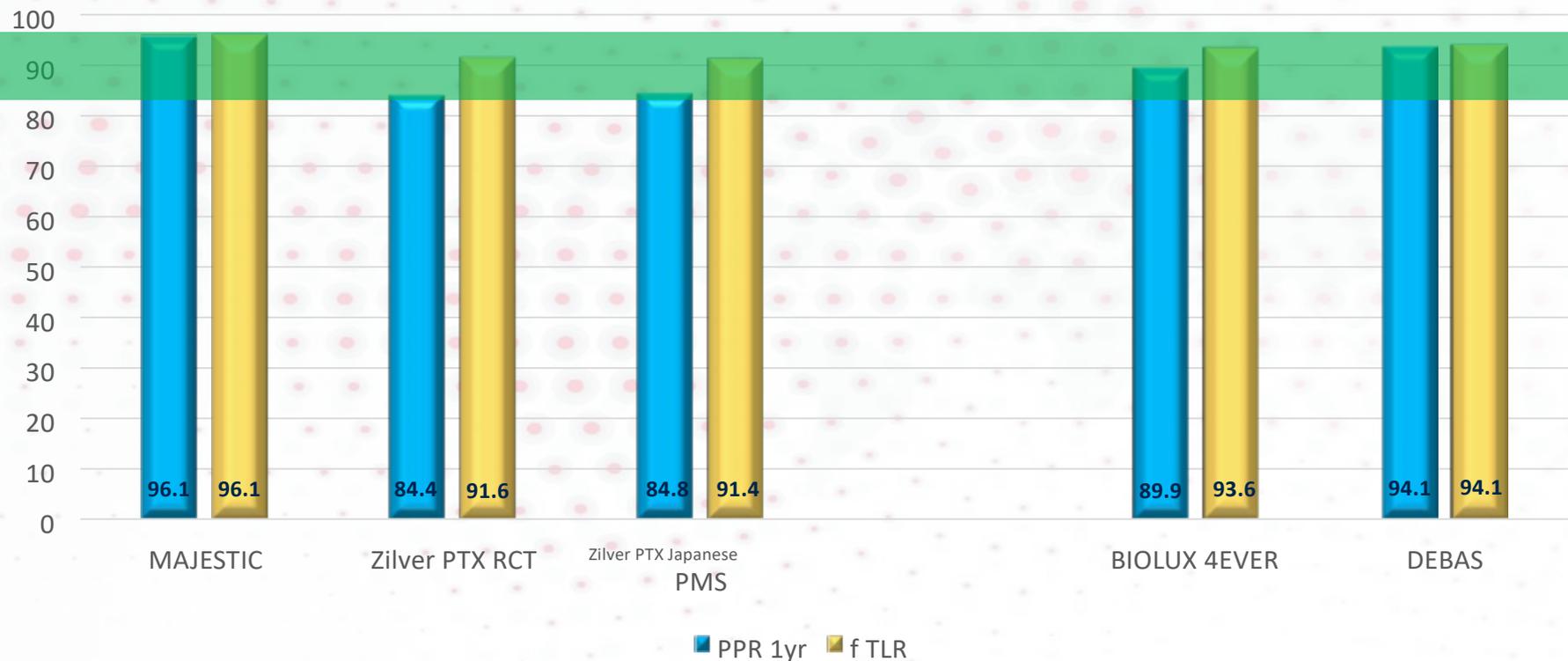
Эффект РТХ + 8% PPR @ 1 год

24мес	4EVER¹ (Pulsar)	BIOLUX 4EVER (Passeo-18 Lux + Pulsar-18)
Кол-во	120	85
Ср. длина поражения(см)	7.2	8.3
СД (%)	35.9	19.2
Крит.ишемия (%)	16.7	17.0
Окклюзия (%)	20.8	33.3
Кальциноз (%)	30.8	50.0
Первичн.проходимость(%)	72.3	83.3
Без рестеноза (%)	82.1	86.2

Эффект РТХ + 11% PPR @ 2 year

Сопоставимы ли эти результаты со стентированием?

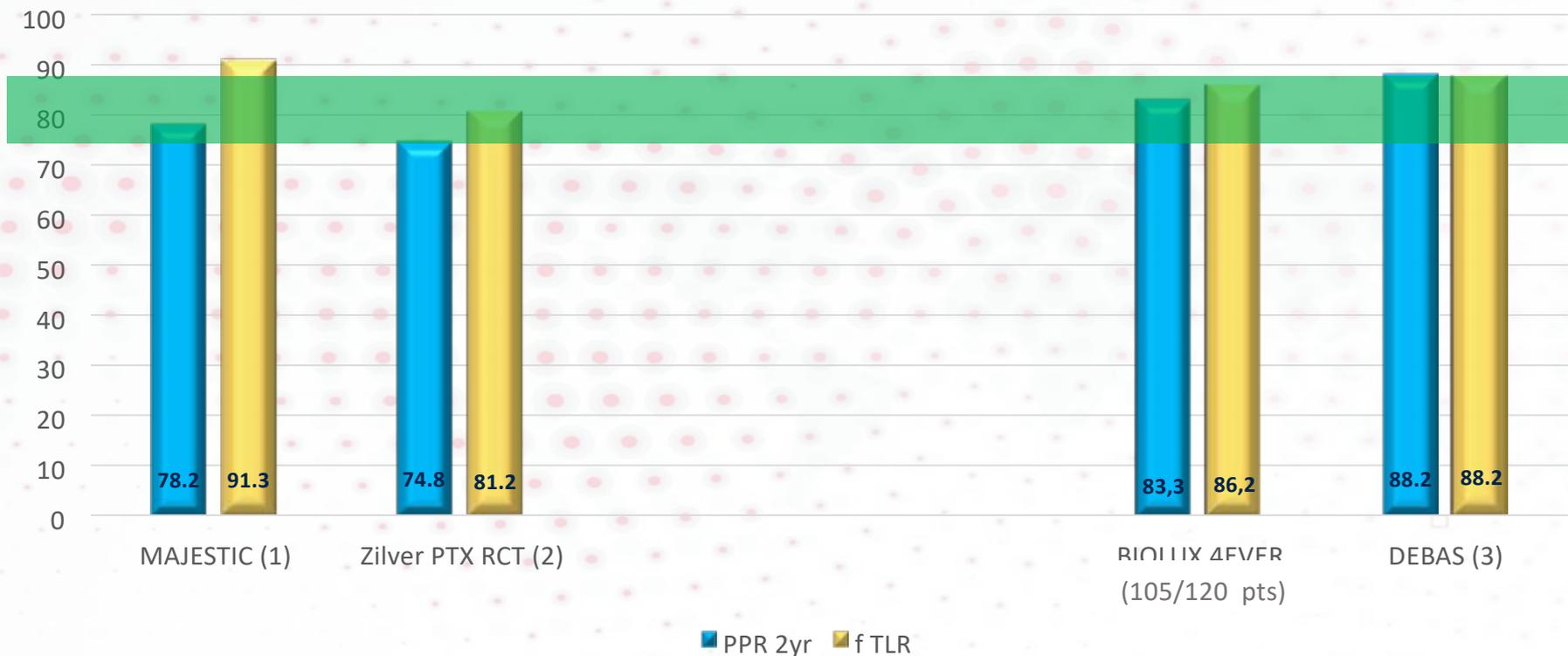
Сравнение с покрытыми стентами @ 1 год



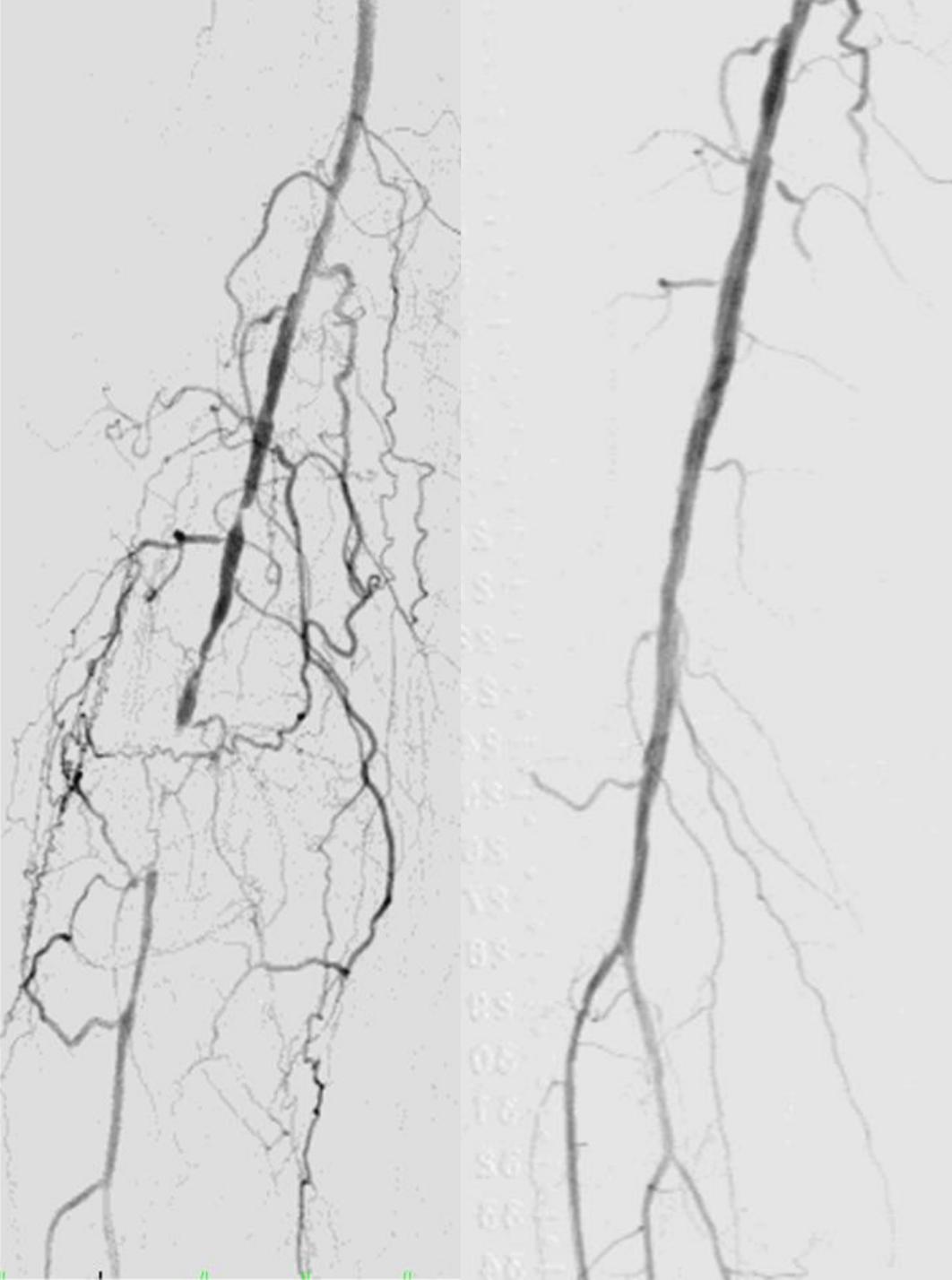
Длина поражения (cm)	7,0	5,5	14,7	8,3	18,7
PSVR (\leq)	2,5	2,0	2,4	2,5	2,5

Сопоставимы ли эти результаты со стентированием?

Сравнение с покрытыми стентами @ 2 года



Длина поражения (см)	7,0	5,5	8,3	18,7
PSVR (≤)	2,5	2,0	2,5	2,5



- Ж, 62 года, СД 2 типа, курильщица, ИМ в анамнезе, стент в ПМЖВ
- Окклюзия ПКА и дист.трети ПБА – преддилатация длинным баллоном 3.5 мм
- ПКА → постдилатация 4.0 мм баллоном с ЛС
- Дистальная ПБА → 5.0 мм баллон с ЛС

Мои личный опыт

Только пациенты ЧТБА с РТХ

Данные за 14 мес

Кол-во пациентов	21
Пол	М-13, Ж-8
Ср.диаметр поражения	3,8 +/-0,6
Ср.длина поражения	76,3 +/-11,7
Ст.ишемии по Фонтейн-Покровскому	
IIБ	7 (33,3%)
III	5 (23,2%)
IV	9 (43,5%)
СД	9 (43,5%)
Бедренный сегмент	4
ПКА и дистальнее	17
«Малые» ампутации	7
«Большие» ампутации	0
Повторные операции	0
Рестеноз	4 (19%)

Не до конца решенные вопросы

- Есть ли преимущества при ЧТБА обычных стенозов
- Неизвестен эффект на ранее установленные стенты
- Неизвестен эффект на сильно кальцинированные сосуды

Заключение

- Доказанный клинический эффект, обусловленный проникновением РТХ в подэндотелиальное пространство (при условии использования качественного баллона)
- Уменьшение рестеноза, ЧТБА «нестентлируемых» зон, снижение времени на ДААТ и т.д.
- Многообещающие предварительные результаты РКИ
- Добавление баллонов с лек. покрытием дает эффект схожий со стентами с лекарственным покрытием (не имея недостатков стентирования)