

# Успешная реваскуляризация рестеноза артерий нижних конечностей с локализованной доставкой Паклитаксела

Faisal Latif, MD and Thomas A. Hennebry, MB BCH BAO, FSCAI, FACC

## ВВЕДЕНИЕ

Процедуры чрескожной реваскуляризации приводят к значительным улучшениям качества жизни и увеличению дистанции ходьбы без хромоты [1]. Рестеноз остается основной проблемой после процедур чрескожной реваскуляризации при заболевании периферических артерий. Антикоагулянты, включая гепарин с низкой молекулярной массой, не приводят в результате к существенным улучшениям [2].

В настоящее время появляются новые методы, дающие в результате краткосрочные и долгосрочные улучшения. Различные процедуры, включая эндоваскулярную брахитерапию, генную терапию артерий и фотоангиопластику, показали некоторые благоприятные результаты, но не были убедительными [3]. Стент с элюирующим лекарственным покрытием проверяли с помощью сиролимуса в периферических сосудах, но результаты не были обнадеживающими [4]. Мы сообщаем о новом методе, опробованном на двух пациентах, с локализованной доставкой Паклитаксела для лечения рестеноза при заболевании периферических артерий.

## Случай 1

60-летний пациент в анамнезе с заболеванием периферических артерий и многолетней окклюзией правой общей подвздошной артерии, прошедший перекрестное шунтирование вен на бедре 6 лет назад. Впоследствии с течением времени у него развился стеноз левой общей подвздошной артерии. Прошел множество процедур повторной реваскуляризации, включая ангиопластику и стентирование при помощи внешнего инструмента. У пациента наблюдались незначительные улучшения в симптомах хромоты в течение нескольких месяцев после каждой из таких процедур. Его направили в нашу больницу с тяжелыми симптомами и дистанцией ходьбы без хромоты всего лишь 25 ярдов. В анамнезе у пациента была гипертензия и дислипидемия в дополнение к 60 пачкам, выкуриваемым в год. В результате медицинского осмотра у него выявили слабый пульс в тыльной артерии правой стопы (DP), 1 + DP и пульс в задней большеберцовой артерии в левой стопе.

Доступ к артерии обеспечили через левую общую бедренную артерию (CFA) ниже уровня перекрестного шунтирования вен на бедре при помощи ультразвука. Ангиография показала множество чередующихся стенозов в левой общей подвздошной артерии с локальным 80% поражением и градиентом давления 60 мм рт. ст. (Рисунок 1). Было известно о полной окклюзии правой общей подвздошной артерии. Левая внешняя и внутренняя подвздошные артерии, поверхностные и глубокие артерии бедра были проходимыми. Перекрестный шунт на бедре также был проходимым. Внутрисосудистый ультразвук (IVUS) стенозированной части левой общей подвздошной артерии показал просвет в 34 мм<sup>2</sup> (диаметр 2,7 мм, рисунок 2A), по сравнению со стандартной площадью сосуда 134 мм<sup>2</sup> (диаметр 11 мм). Первый стент имел диаметр 8 мм. Провели лазерную атерэктомию левой общей подвздошной артерии, которая увеличила минимальный просвет с 34 до 80 мм (рисунок 2B) и уменьшила градиент давления с 80 до 20 мм рт.ст. Далее использовали 8 x 10 мм инфузионный баллонный катетер Clearway™ (компания «Atrium», Гудзон, Нью-Гэмпшир) для инфузии 1,7 мг Паклитаксела, разбавленного в 10 см<sup>3</sup> физиологического раствора, в месте поражения, наряду с ангиопластикой при 3 атм. IVUS на этой стадии выявил площадь просвета 90 мм<sup>2</sup> без градиента давления в поражении (Рис. 2C). На рисунке 3 приведен последний ангиографический снимок левой общей подвздошной артерии. Дистанция ходьбы без хромоты существенно увеличилась. Через четыре месяца после процедуры у пациента продолжал повышаться уровень жизни с увеличением дистанции ходьбы

без хромоты до 500 ярдов. На данный момент лодыжечно-плечевой индекс в правой части составляет 1,1 и в левой части 0,73.

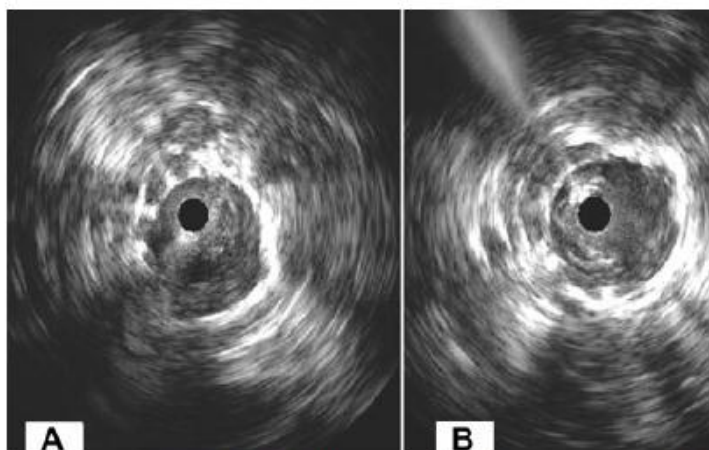


Fig. 2. (A) IVUS showing the in-stent restenosis in the left common iliac artery. (B) IVUS showing the result after laser atherectomy. (C) IVUS showing paclitaxel.

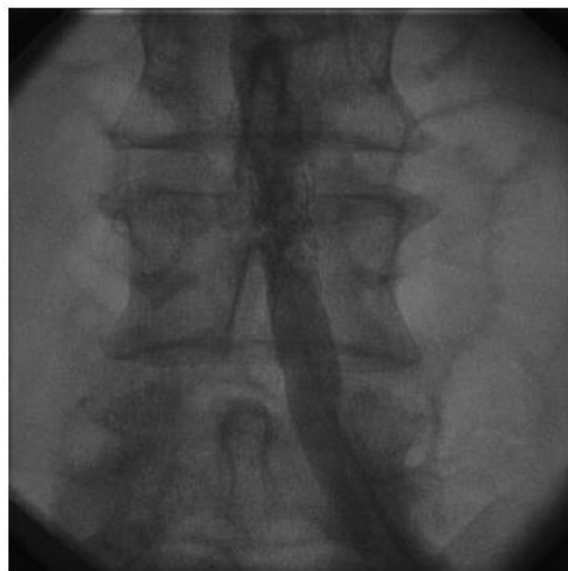


Fig. 1. AP fluoroscopic projection demonstrating in-stent restenosis in the left common iliac artery.

## Случай 2

У 67-летней пациентки в анамнезе с обходным сосудистым шунтированием коронарной артерии и тяжелым заболеванием периферических артерий в нижних конечностях развилась ишемия 4 стадии по классификации Резерфорда в левой нижней конечности. Было известно об окклюзии левой поверхностной бедренной артерии (SFA) в течение почти 10 лет. У пациентки стоял бедренно-подколенный обходной шунт, который также был закупорен в течение многих лет. Пациентке провели ангиопластику и стентирование, а также криопластику в левой SFA в разное время в течение предыдущего года. В ходе дуплексного сканирования у нее обнаружился рестеноз в левой SFA. Был получен доступ в правую общую бедренную артерию (CFA). В дополнение к 70% поражению в левой CFA в SFA было обнаружено 90% поражение устья сосуда (Рис. 4). В левую SFA вставили 0,035 дюймовый проводник (Rosen wire; компания «Cook Critical Care») и 30 см интродьюсер (компания «Cook Critical Care») над раздвоением аорты. Провели лазерную атерэктомию, используя 2 мм систему доставки стента по проводнику с турбоускорителем (компания «Spectranetics, Colorado Springs, CO») в левой CFA, а также в SFA. Для доставки 3 мг Паклитаксела в наиболее поврежденные участки использовали 6 x 10 мм инфузионный баллонный катетер Clearway™ (компания «Atrium», Гудзон, Нью-Гэмпшир) (по две инфузии CFA и SFA). В конце процедуры в левой SFA отмечался остаточный стеноз менее 20% (Рис. 5), в то время как в правой CFA сохранился остаточный 20% стеноз. Симптомы существенно улучшились. Повторная ангиограмма, проведенная спустя 3 месяца через интродьюсер в ходе последующей процедуры реваскуляризации в правой нижней конечности, продемонстрировала отсутствие рецидива стеноза в левой SFA (Рис. 6).

Инфузионный баллонный катетер Clearway™ (компания «Atrium», Гудзон, Нью-Гэмпшир) представляет собой ПТФЭ баллонный катетер для инфузий, создающий слой жидкости с низким давлением в баллоне, который отвечает за локальную доставку тромболитических или, как в нашем случае, химиотерапевтических препаратов с целью уменьшения новообразований (Рис. 7). ПТФЭ поверхность, а также низкое давление в баллоне уменьшают возможность разрыва сосуда и повреждения устья при использовании в

установленном

стенде

и

вокруг

него.



Fig. 3. Left anterior oblique projection of the left common iliac artery showing a good runoff with no significant lesion after localized delivery of paclitaxel.



Fig. 5. Left anterior oblique projection demonstrating a mild residual stenosis in the ostial left superficial femoral artery.

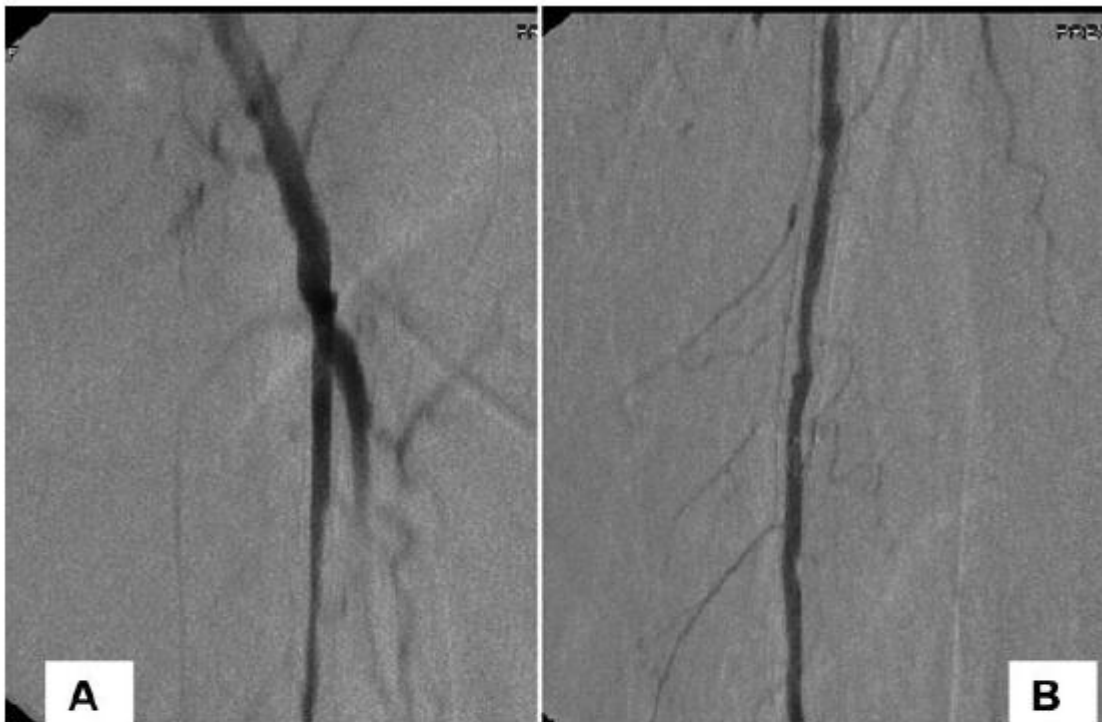
## ОБСУЖДЕНИЕ

Уменьшение рестеноза после чрескожной ангиопластики русла периферических сосудов является сложным способом и зачастую требует разумной комбинации различных доступных методов. Оба наших пациента получили разные лечения с использованием различных методов, однако не испытали существенных быстрых улучшений рестеноза. Локальная доставка Таклитаксела через новый инфузионный баллонный катетер (Vascular Clearway™, компания «Atrium») представляет собой новый метод лечения рестенозных поражений периферических сосудов с хорошими, как минимум краткосрочными, результатами. Доставляемая доза паклитексела представляла собой экстраполированную дозу, используемую в стентах с элюирующим покрытием из паклитексела (DES) (коронарный стент «Taxus», компании «Boston Scientific»), с учетом объема сосуда, в который доставляется препарат. Использованная доза крайне мала, по сравнению с химиотерапевтической дозой Таклитаксела, и, следовательно, у наших пациентов не наблюдалось системных побочных эффектов. После чрескожной транслюминальной ангиопластики (РТА) наблюдается разрыв атеросклеротических бляшек и процесс экстенсивного ремоделирования стенок артерий. Потеря люминального просвета после РТА обусловлена внутренним ремоделированием сосудов и пролиферацией неоинтимы [5]. В дополнение, воспаление также оказывает критическое воздействие на реакцию сосуда при поражении и является основным фактором в развитии рестеноза после ангиопластики периферических сосудов, что подтверждается повышением содержания С-реактивного белка, D-димера и Р-селектина после ангиопластики [6].

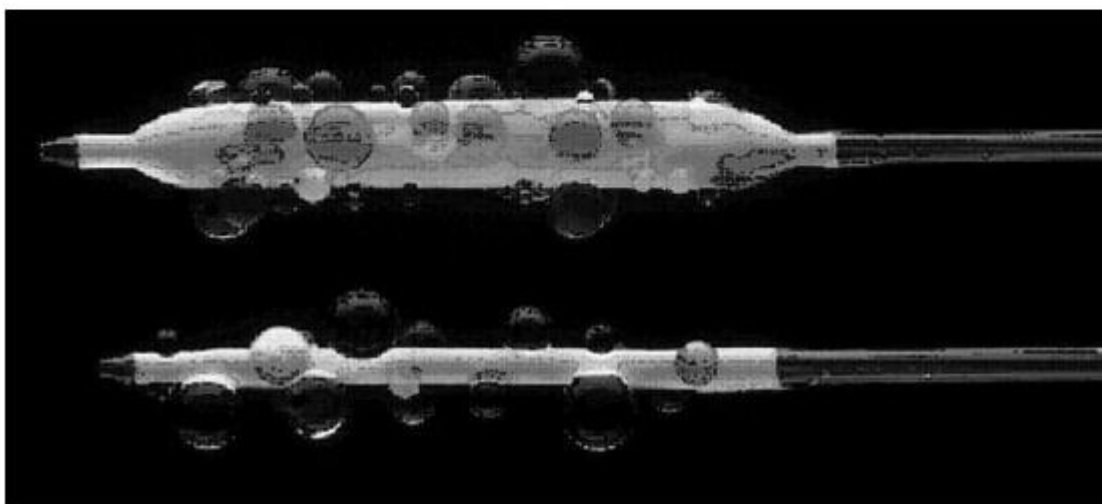


Fig. 4. AP fluoroscopic projection showing the 90% ostial lesion in left superficial femoral artery.

Паклитаксел стабилизирует микротрубочки в клетках фибробласта и, следовательно, ингибирует пролиферацию гладких мышц после ангиопластики [7, 8]. Основной задачей является введение Паклитаксела глубоко в локальные ткани и, следовательно, ингибирование гиперплазии неоинтимы и ослабление воспалительной реакции. В отличие от других антипролиферативных препаратов, Паклитаксел обладает свойствами, которые делают его предпочтительным при локальной доставке и предотвращают пролиферацию гладких мышц при рестенозе после ангиопластики или имплантации стента. Среди таких свойств выделяют: липофильное свойство,



**Fig. 6. Three-month follow up angiogram showing (A) patency of the ostium of the superficial femoral artery and (B) patency of the superficial femoral artery.**



**Fig. 7. Image of the Vascular Clearway™ balloon catheter demonstrating the infusion of paclitaxel through its micro-porous PTFE surface.**

которое обеспечивает быстрое клеточное усвоение, а уникальный способ действия обеспечивает долговременное антипролиферативное действие даже после краткосрочной введения одной дозы очень низких концентраций [9, 10]. Локализованную доставку Паклитаксела проверяли на животных. Было отмечено замедление образования неоинтимы [11]. Протестические модели шунтов также продемонстрировали противовоспалительные эффекты Паклитаксела, что подтверждалось наличием меньшего количества макрофагов вокруг шунта [12]. В недавнем



исследовании сообщили о локализованной доставке Паклитаксела с использованием различных методов [13].

## ВЫВОД

Наш отчет является первым отчетом об использовании локализованной доставки Паклитаксела в ложе периферических артерий у человека с использованием инфузионного баллона. Данный метод дает хорошие краткосрочные результаты. Для подтверждения долгосрочных результатов необходима дальнейшая крупномасштабная оценка.

## REFERENCES

1. Deutschmann HA, Schoellnast H, Temmel W, Deutschmann M, Schwantzer G, Fritz GA, Brodmann M, Hausegger KA. Endoluminal therapy in patients with peripheral arterial disease: Prospective assessment of quality of life in 190 patients. *Am J Roentgenol* 2007;188:169–175.
2. Koppenshteiner R, Spring S, Amann-Vesti BR, Meier T, Pfammatter T, Rousson V, Banyai M, van der Loo B. Low-molecular-weight heparin for prevention of restenosis after femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty: A randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 2006;44:1247–1253.
3. Schainfeld RM. Potential emerging therapeutic strategies to prevent restenosis in the peripheral vasculature. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;56:421–431.
4. Ellozy SH, Carroccio A. Drug-eluting stents in peripheral vascular disease: Eliminating restenosis. *Mount Sinai J Med* 2003;70:417–419.
5. Wytenbach R, Gallino A, Alerci M, Mahler F, Cozzi L, Di Valentino M, Badimon JJ, Fuster V, Corti R. Effects of percutaneous transluminal angioplasty and endovascular brachytherapy on vascular remodeling of human femoropopliteal artery by noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2004;110:1156–1161.
6. Wahlgren CM, Sten-Linder M, Egberg N, Kalin B, Blohme L, Swedenborg J. The role of coagulation and inflammation after angioplasty in patients with peripheral arterial disease. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:530–535.
7. Schiff PB, Horwitz SB. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:1561–1565.
8. Sollott SJ, Cheng L, Pauly RR, Jenkins GM, Monticone RE, Kuzuya M, Froehlich JP, Crow MT, Lakatta EG, Rowinsky EK, et al. Taxol inhibits neointimal smooth muscle cell accumulation after angioplasty in the rat. *J Clin Invest* 1995;95:1869–1876.
9. Straubinger RM, Sharma A, Murray M, Mayhew E. Novel Taxol formulations: Taxol-containing liposomes. *Monogr Natl Cancer Inst* 1993;15:69–78.
10. Jordan MA, Toso RJ, Thrower D, Wilson L. Mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by Taxol at low concentrations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:9552–9556.
11. Kohler TR, Toleikis PM, Gravett DM, Avelar RL. Inhibition of neointimal hyperplasia in a sheep model of dialysis access failure with the bioabsorbable Vascular Wrap paclitaxel-eluting mesh. *J Vasc Surg* 2007;45:1029–1038.
12. Axel DI, Kunert W, Göggelmann C, Oberhoff M, Herdeg C, Küttner A, Wild DH, Brehm BR, Riessen R, Köveker G, Karsch KR. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation* 1997;96:636–645.
13. Tepe G, Zeller T, Albrecht T, Heller S, Schwarzwälder U, Beregi JP, Claussen CD, Oldenburg A, Scheller B, Speck U. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med* 2008;358:689–699.