

Bóng phủ thuốc - Tiếp cận mới trong điều trị tái hẹp trong Stent

Nguyễn Minh Hùng, Phạm Mạnh Hùng

Viện Tim mạch - Bệnh viện Bạch Mai

Kĩ thuật can thiệp mạch vành qua da (CTĐMV) được bác sĩ Andreas Gruentzig áp dụng lần đầu tiên trên người đã tạo ra một bước ngoặt quan trọng trong điều trị bệnh lí mạch vành¹. Tuy nhiên, CTĐMV có một tỉ lệ đáng kể tắc mạch cấp và tái hẹp lại do hiện tượng co lại của thành mạch sau khi nong động mạch vành, cũng như hiện tượng quá sản lớp áo trong mạch máu và tái cấu trúc thành mạch. Việc áp dụng stent kim loại trần (BMS) có hiệu quả trong điều trị tắc mạch cấp và hạn chế phần nào tái hẹp lại sau nong bằng bóng nhờ cơ chế phòng ngừa hiện tượng co lại ngay sau nong mạch và tái cấu trúc thành mạch². Cũng như vậy, sự ra đời của stent phủ thuốc (DES) cũng đã làm giảm nguy cơ tái hẹp trong stent kim loại trần do sự tăng sản và di trú lớp cơ trơn mạch máu và các thành phần ngoại bào. Tuy nhiên, tái hẹp trong stent (THS) (stent thường hoặc stent phủ thuốc) vẫn là những thách thức và khá thường gặp trong thực hành lâm sàng hàng ngày. Biểu hiện lâm sàng của tái hẹp trong stent có thể ở dạng đau ngực không ổn định (16%-66%) hay nhồi máu cơ tim (1%-20%) và vẫn là những thách thức trong thực hành can thiệp mạch vành qua da³⁻⁵.

Nhiều kĩ thuật được áp dụng như nong lại với bóng thường, sử dụng bóng cắt mảng xơ vữa (cutting balloon), khoan phá mảng xơ vữa hay dùng laser, nhưng đều được chứng minh không có hiệu quả trong điều trị tái hẹp trong stent kim loại

thường⁶. Liệu pháp xạ trị có hiệu quả hơn nhưng lại tăng nguy cơ huyết khối muộn trong stent và hiệu ứng tái hẹp lại ở hai đầu stent⁷⁻⁸. DES được coi là điều trị chuẩn đối với tái hẹp trong stent kim loại thường, nhưng lại tạo ra nhiều lớp stent chồng lên nhau và vẫn còn tồn tại một tỉ lệ tái hẹp nhất định. Các hình ảnh siêu âm trong lòng mạch có thể đánh giá cơ chế tái hẹp trong stent phủ thuốc như không áp sát thành mạch sau khi đặt stent hay quá sản lớp nội mạc. Việc điều trị do đó cần thích ứng với những cơ chế cơ bản của hiện tượng tái hẹp như nong lại với bóng với stent chưa áp sát thành mạch hay đặt thêm DES (thường với một loại thuốc chống phân bào khác) cho trường hợp tái hẹp do quá sản nội mạc trong stent trước đó mặc dù đã được nở tốt (áp sát thành mạch)⁹. Mặc dù vậy, nguy cơ tái can thiệp lại ở các bệnh nhân có tái hẹp trong DES cũng còn rất cao (22%-40%)¹⁰.

Ý tưởng về khả năng phục hồi lại kích thước lòng mạch và giải phóng được các thuốc chống phân bào một cách hiệu quả mà không cần phải có thêm nhiều lớp stent nữa đã sáng tạo một thiết bị mới được gọi là bóng phủ thuốc (DEB). Rào cản chính đã được vượt qua để phát huy hiệu quả của DEB là công nghệ phủ thuốc chống phân bào lên bóng mà đảm bảo thuốc được phóng thích đồng đều ngay sau khi nong bóng lần đầu tiên tại vị trí tổn thương. Các nghiên cứu trên động vật thí nghiệm đã chứng minh được paclitaxel có khả

năng bám dính và được hấp thu vào mô cơ quan cao hơn sirolimus¹¹. Tính chất ái mỡ của paclitaxel làm tăng khả năng kết dính nhanh chóng tại vị trí phóng thích thuốc vào thành mạch và kéo dài thời gian hấp thu thuốc kể cả khi thời gian bơm bóng không quá lâu, và nhờ tính chất này paclitaxel được lựa chọn sử dụng cho DEB¹².

Tính an toàn của DEB với thời gian phóng thích thuốc ngắn và không cần thêm lớp stent hay polyme giúp cho quá trình hàn gắn nội mạc sớm, hạ thấp nguy cơ huyết khối muộng trong stent. Thêm nữa, thời gian sử dụng liệu pháp kép tiểu cầu ngắn hơn sau DEB (khoảng 6 tháng) sẽ giảm nguy cơ chảy máu và giá thành điều trị.

Các thử nghiệm lâm sàng của DEB trong điều trị bệnh lý mạch ngoại vi so sánh với nong bằng bóng thường đã chỉ ra tỉ lệ thấp hơn có ý nghĩa thống kê về các chỉ số mất lòng mạch muộng hay tái can thiệp tổn thương đích¹³. Cũng tương tự như vậy, trong điều trị tái hẹp trong stent mạch vành, các nghiên cứu so sánh bóng phủ thuốc paclitaxel so sánh với nong bằng bóng thường đã khẳng định tính ưu việt của DEB ở các tiêu chí về mặt hình ảnh chụp mạch (giải phẫu) và tiêu chí lâm sàng¹⁴⁻¹⁶. DEB cũng được chứng minh là có hiệu quả tốt như các loại stent phủ thuốc paclitaxel trong điều trị tái hẹp trong DES¹⁷. Các nghiên cứu phân tích tổng hợp so sánh DEB với bóng thường hay DES thể hệ thứ nhất trong điều trị THS đã chứng minh rằng DEB làm giảm có ý nghĩa thống kê hơn so với các nhóm khác trên các tiêu chí như tỉ lệ tái can thiệp tổn thương đích và các biến cố tim mạch chính ở các thời điểm theo dõi từ 1-5 năm¹⁸.

Trong nghiên cứu của tác giả Agostoni và cs¹⁹ sử dụng DEB trong điều trị tái hẹp trong BMS và DES ở bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng cơn đau thắt ngực không ổn định hoặc thiếu máu cơ tim thâm lạng. Các tổn thương được nong trước với bóng với tỉ lệ đường kính bóng nong và stent trước đó là 0,9 / 1 với áp lực nong cao (12-18atm), sau đó nong lại với DEB ở mức áp lực thấp hơn (8-12atm) với tỉ lệ đường kính của DEB so với

stent trước đó là 1,1/1. Các nhà nghiên cứu cũng tiến hành phân tích hình ảnh chụp mạch vành, đo phân suất dự trữ vành (FFR), và chụp cắt lớp quang học (OCT) trước và ngay sau nong với DEB và ở thời điểm sau 6 tháng theo dõi. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ thành công về mặt hình ảnh là 92%, có 2 trong tổng số 25 bệnh nhân cần đặt thêm stent trong cùng thủ thuật do hiện tượng tách thành mạch máu và hẹp tồn dư nhiều sau nong với DEB. Các nhà nghiên cứu cũng tiến hành chụp mạch kiểm tra và đo FFR ở thời điểm sau 6 tháng ở 23 bệnh nhân và chụp cắt lớp quang học cho 17 bệnh nhân sau 6 tháng. Các kết quả so sánh trước sau cho thấy đường kính lòng mạch tối thiểu trên chụp mạch tăng từ $0,58 \pm 0,38$ mm trước can thiệp tới $1,83 \pm 0,47$ mm sau DEB và duy trì mức $1,83 \pm 0,62$ mm ở thời điểm sau 6 tháng theo dõi. Tương tự như vậy, đường kính lòng mạch tối thiểu đo trên OCT tăng từ 1,13 (1,04-1,33) mm tới 1,97 (1,69-2,21) mm và duy trì ổn định ở mức 2,02 (1,71-2,32) mm ở thời điểm 6 tháng sau nong với DEB. Có thể nhờ kĩ thuật nong trước với bóng áp lực cao mà các nhà nghiên cứu đã đạt được kết quả rất tốt với diện tích lòng mạch đã tăng từ $5,42(4,43-7,22)$ mm² tới $8,0(6,46-9,56)$ mm² sau khi nong với DEB. Và một phát hiện cũng rất quan trọng là đánh giá dự trữ vành FFR sau can thiệp cho thấy tăng một cách đáng kể từ $0,58 \pm 0,17$ tới $0,92 \pm 0,05$ sau DEB, và duy trì mức $0,92 \pm 0,07$ ở thời điểm 6 tháng sau can thiệp. Mặc dù nghiên cứu này không có nhóm chứng, việc duy trì kích thước lòng mạch được mở rộng sau 6 tháng cao hơn rất nhiều khi so sánh với các nhóm chứng lịch sử trong các nghiên cứu trước đây với bóng thường cũng như khả năng ức chế tăng sinh nội mạc dưới tác dụng của paclitaxel. Chú ý rằng, mức độ hẹp sau DEB trong nghiên cứu này ($28 \pm 16\%$) cao hơn so với các kết quả trong các nghiên cứu điều trị THS với DES ($11 \pm 7\%$)²⁰. Các tác giả cũng báo cáo có 4 trong tổng số 23 bệnh nhân có hẹp lại trên 50% (nhưng chỉ có hai bệnh nhân trong số đó có giảm mức FFR có ý nghĩa và cần đặt thêm stent sau đó). Hiện tượng tách thành động

mạch sau DEB cũng được khảo sát bằng thăm dò OCT, nhưng các tổn thương nhìn thấy ở mức độ nhẹ, và hoàn toàn được hàn gắn sau 6 tháng. Ghi nhận từ thăm dò trên, cấu trúc stent vẫn được ổn định ở 97% các trường hợp sau 6 tháng. Các tác giả cho rằng bóng phủ thuốc làm mở rộng lòng mạch theo chu vi của nó nhờ lực ép và tách lớp nội mạc và sự dân ra của stent trước đó.

Nghiên cứu này cũng có một số hạn chế sau. Đây là nghiên cứu quan sát, tiến hành ở một trung tâm và cỡ mẫu nhỏ. Mặc dù các tác giả cũng đưa vào các bệnh nhân đau ngực vào nghiên cứu này nhưng không có các bệnh nhân có hội chứng vành cấp. Bởi vậy, nghiên cứu này không bao gồm các bệnh nhân tái hẹp trong stent có biểu hiện hội chứng vành cấp. Một hạn chế khác của nghiên cứu này là không có nhóm chứng cho nên khó có thể đánh giá được ảnh hưởng cơ học của bóng thường

so sánh với tác dụng của bóng phủ thuốc trên hai mặt là tác dụng cơ học và phóng thích thuốc chống phân bào.

Với nhiều kết quả nghiên cứu hứa hẹn, bóng phủ thuốc sẽ đóng một vai trò đáng kể trong các phương thức điều trị nội mạch với các bệnh lý mạch ngoại vi cũng như trong điều trị các bệnh lý mạch vành như tổn thương các mạch nhỏ lan tỏa, tổn thương chỗ phân nhánh, những vị trí mà khó đặt stent cũng như việc ứng dụng DEB trong điều trị tái hẹp trong stent. Khuyến cáo của Châu Âu đã cho chỉ định IIb đối với áp dụng bóng phủ thuốc (DEB) trong điều trị tái hẹp trong stent kim loại thường²¹. Với nhiều bằng chứng chứng minh hiệu quả trong điều trị tái hẹp trong stent, bóng phủ thuốc sẽ sớm trở thành một phương thức điều trị chính cho các tổn thương đặc biệt này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. King SB, Schlumpf M. Ten year completed follow-up of percutaneous transluminal coronary angioplasty: the early Zurich experience. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 353-360.
2. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L, Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Eng J Med* 1987; 316: 701-706.
3. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A., Sanidas EA., Mintz GS., Mehran R., In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1897-1907.
4. Chen MS., John JM., Chew DP., Lee DS., Ellis SG., Bhatt DL., Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J*. 2006; 151: 1260-1264.
5. Bossi I, Klersy C., Black AJ. Et al., In-stent restenosis: long-term outcome and predictors of subsequent target lesion revascularization after repeat balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1569-1576.
6. Strikwerda S., Montauban van Swijndregt E., Foley DP., et al., Immediate and late outcome of excimer laser and balloon coronary angioplasty: a quantitative angiographic comparison based on matched lesions. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 939-46.
7. Hehrlein C., DeVries JJ., Arab A., et al., Failure of a novel balloon - expandable gamma-emitting((103)Pd) stent to prevent edge effects. *Circulation* 2001;104: 2358-2362.
8. Albiero R., Adamian M., Kobayashi N., et al. Short and intermediate term results of (32)P radioactive beta-emitting stent implantation in patients with coronary artery disease: the Milan Dose-Response

- Study. *Circulation* 2000; 101: 18-26.
9. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Dutary J, et al., Implantation of a drug-eluting stent with a different drug (switch strategy) in patients with drug-eluting stent restenosis. Results from a prospective multicenter study (RIBS III [Restenosis Intra-Stent: Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent]). *J Am Coll Cardiol Intv* 2012;5: 728-737.
 10. Lemos PA, Hoyer A, Goedhart D, et al. Clinical, angiographic, and precodural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation* 2004; 109: 1366-1370.
 11. Herdeg C, Oberhoff M, Baumbach A, et al., Local paclitaxel delivery for the prevention of restenosis: biological effects and efficacy in vivo. *L AM Coll Cardiol* 2000; 35: 1969-1976.
 12. Axel DL, Kunert W, Goggelmann C, et al., Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation* 1997; 96: 636-645.
 13. Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, et al. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized lipot trial. *Circulation* 2008; 118: 1358-1365.
 14. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2113-2124.
 15. Habara S, Mitsudo K, Kadota K, et al., Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis. *J Am Coll Cardiol Intv* 2011; 4: 149-154.
 16. Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, et al. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1377-1382.
 17. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, et al., Paclitaxel balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013; 381:461-467.
 18. Indermuehle A, Bahl R, Lansky A, et al. Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2013;99: 327-333.
 19. Agostoni P, Belkacemi A, Voskuil M, Nathoe HM, Doevendans PA, Stella PR, Serial morphological and functional assessment of drug-eluting balloon for in-stent restenosis lesions: mechanisms of action evaluated with angioplasty, optical coherence tomography and fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol Intv* 2013; 6: 569-576.
 20. Mehilli J, Byrne RA, Tiroch K, et al. Randomized trial of paclitaxel versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2710-2716.
 21. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31: 2501-2555.