

Клиническая и ангиографическая оценка ближайших и отдаленных результатов применения стентов с лекарственным покрытием эверолимусом и сиролимусом у больных ИБС

Лупанов В.П., Самко А.Н., Бакашвили Г.Н., Кухарчук В.В.
ФГБУ РКНПК МЗиСР РФ, Москва

Абстракт

Рассматриваются результаты имплантации двух коронарных стентов с лекарственным покрытием сиролимусом (*Cypher*) и эверолимусом (*Promus*) у 206 больных ИБС со стабильной стенокардией. После 12 мес. проспективного наблюдения частота развития неблагоприятных событий (нефатальный инфаркт миокарда, рецидив стенокардии, рестенозы) равнялась соответственно 10,8% и 14,2% и достоверно не различалась.

Обнаружен низкий процент рестеноза стентов (6,9% и 8,5%, $p>0,05$) и повторного коронарного вмешательства на целевом сосуде (3,9% и 6,6%, $p>0,05$). Частота позднего тромбоза стента составляла для СПЭ 0,9% и для СПС 1,9% ($p>0,05$).

Сделан вывод, что стент *Promus* не уступает стенту *Cypher* по основным характеристикам и может широко применяться у больных ИБС.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, стенты с лекарственным покрытием *Cypher* и *Promus*, двойная антитромбоцитарная терапия.

Clinical and angiographic assessment of immediate and remote results of the use of drug-coated stents (sirolimus-eluting stents and sirolimus-eluting stents) in patients with ischemic heart disease

Lupanov VP, Samko AN, Bakashvili GN, Kukharchuk VV*

Abstract

The authors discuss the results of the implantation of two coronary drug coated stents (sirolimus-eluting stents *Cypher* and everolimus-eluting stents *Promus*) in 206 patients with stable angina pectoris. After 12 months of prospective observation frequency of adverse events (nonfatal myocardial infarction, recurrence of angina, restenosis) amounted to, respectively, 10,8% and 14,2% and significantly did not differ.

Researchers found a low percentage of stent restenosis (6,9% and 8,5%, $p>0,05$) and repeated intervention on the target vessel (of 3,9% and 6,6%, $p>0,05$). The frequency of late stent thrombosis was for everolimus-eluting stents 0,9% and for the sirolimus-eluting stents 1,9% ($p>0,05$).

It was concluded that the “*Promus*” is not inferior to “*Cypher*” on the main characteristics and can be widely used in patients with IHD.

Key words: percutaneous coronary intervention, drug coated stents *Cypher* and *Promus*, double antiplatelet therapy.

Основными показаниями к реваскуляризации у больных ИБС являются сохранение симптомов стенокардии, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, или неблагоприятный прогноз. Коронарная ангиопластика со стентированием у больных стабильной стенокардией и подходящей анатомией коронарных артерий позволяет провести дилатацию одного или нескольких сосудов с высокой вероятностью восстановления их проходимости и приемлемым риском [1-3]. Развитие рестеноза после имплантации стента продол-

жает оставаться основной проблемой при эндоваскулярном лечении коронарного атеросклероза. В последние несколько лет появились новые стенты различных моделей и типов, которые нашли широкое применение в инвазивной кардиологии при лечении коронарного атеросклероза. Наилучшие результаты были получены при использовании стентов *Cypher*, покрытых рапамицином (сиролимусом). Сходные данные были получены при применении стентов, покрытых паклитакселом [4].

Недавно появился стент (*Promus*), покрытый

полимером и способный высвобождать вещество эверолимус. При разработке этого стента использовались технологии, снизившие риск развития ранних (тромбоз) и поздних (рестеноз) осложнений. Этот стент с тонким полимерным покрытием позволяет сохранить просвет сосуда свободным, уменьшая частоту развития рестеноза и последующих реваскуляризацій, что является основным его преимуществом перед стандартными стентами [5]. Учитывая указанные особенности стента Promus и его малую изученность в РФ, представлялось актуальным сравнение его с «золотым стандартом» современной интервенционной кардиологии стентом Cypher, который зарекомендовал себя как эталонный. В настоящее время такие исследования начали проводиться в Европе и России и представляют определенный интерес [6-8].

Цель работы заключалась в оценке эффективности стентирования коронарных артерий новым стентом с лекарственным покрытием эверолимусом (Promus) у больных ИБС и его влияние на развитие ранних и поздних осложнений при 12-месячном проспективном наблюдении.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены больные ИБС со стенокардией напряжения I-IV функциональных классов (ФК), которым в лаборатории эндоваскулярных методов лечения НИИ кардиологии имени А.Л. Мясникова с 2007 по 2009гг проводилось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с имплантацией стентов, покрытых либо эверолимусом (СПЭ) – стент Promus (Boston Scientific, США), либо стентом, покрытым сиролимусом (СПС) – Cypher (Cordis Johnson & Johnson, США).

Критерии включения в исследование были следующие: мужчины и женщины в возрасте от 30 до 75 лет с ИБС, стенокардией напряжения I-IV ФК по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества [9]. При коронарографии стеноз коронарной артерии превышал 50% ее диаметра, а диаметр коронарной артерии, предполагаемой к имплантации стента, был не менее 2,5 мм и не более 4 мм (по визуальной и компьютерной оценке).

Из исследования исключали больных с острым инфарктом миокарда (ИМ), нестабильной стенокардией; недостаточностью кровообращения III-IV ФК по NYHA, имплантацией других стентов до включения в исследование, операцией коронарного шунтирования в анамнезе, клапанными пороками сердца, фракцией выброса левого желудочка менее 40% (по данным ЭХО-КГ или вентрикулографии), почечной недостаточностью (креатинин >160 мкмоль/л), противопоказаниями к длительному приему клопидогрела и аспирина.

Кроме того, из исследования исключали пациентов с бифуркационным поражением и пораже-

нием сосудов диаметром менее 2,25 мм, диффузными множественными поражениями, хронической тотальной окклюзией коронарных артерий и поражением основного ствола левой коронарной артерии.

Пациенты проходили стандартное обследование, принятое в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова. При необходимости проводили пробу с нагрузкой на тредмиле по протоколу Bruce (1971), холтеровское мониторирование ЭКГ. Всем больным проводили биохимические исследования крови (ХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП, трансаминазы, тропонина Т и I, КФК, глюкоза, креатинин).

В отдаленной периоде состояние больных оценивали при амбулаторном обследовании, телефонном опросе или при повторной госпитализации. Оценивали жалобы больного, ФК стенокардии, клиническое течение и наличие осложнений ИБС, медикаментозную терапию после ЧКВ и её переносимость. При амбулаторном обследовании или госпитализации выполняли: анализы крови, ЭКГ в покое или при нагрузке (тредмил-тест), по показаниям проводили холтеровское мониторирование ЭКГ, повторную коронароангиографию.

Оценивали конечные точки наблюдения: смерть от любых причин, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный ИМ, нарушение мозгового кровообращения.

Анализировали также частоту повторной реваскуляризации миокарда – ЧКВ или операция коронарного шунтирования из-за развития внутривенного рестеноза или в связи с развитием выраженного стеноза в других коронарных артериях, не подвергавшихся ранее ЧКВ; развитием позднего тромбоза стента [10], а также комбинации указанных осложнений (конечных точек).

Результаты

Группы пациентов с имплантированными стентами Promus и Cypher были сопоставимы по основным клиническим характеристикам (таблица 1).

В обеих группах до ЧКВ подавляющее большинство пациентов (85,1% и 88,5%) составляли мужчины среднего возраста ($58,1 \pm 10,1$ и $58,5 \pm 10,2$ лет соответственно). В обеих группах имела высокая распространенность основных факторов риска ИБС: курили сигареты 32,6% и 35,2% больных, артериальная гипертензия отмечалась у 56,4% и 61,9% больных, гиперлипидемия у 71% и 74% больных, сахарный диабет 2 типа у 11,8% и 14,2% больных. Указания на ИМ в анамнезе были соответственно у 59,4% и 66,6% больных.

По исходным ангиографическим данным (количество пораженных артерий, исходная степень сужения и морфологический характер поражения) группы достоверно не отличались (таблица 2).

При проведении КАГ частота 1-, 2-, 3-сосудистого поражения в группах СПЭ и СПС была примерно одинаковой (62%, 28%, 11% в группе

СПЭ и 64 %, 26 %, 15 % в группе СПС). Частота поражения ПНА в группах равнялась 48,5% при СПЭ и 51,4% при использовании СПС. Также следует отметить, что в обеих группах более, чем у 1/3 больных встречалось поражение коронарного русла типа С (СПЭ-33,6%, СПС-36,19%), что подтверждает высокий сердечно-сосудистый риск

включенных в исследование больных. По диаметру и длине имплантированных стентов группы также не имели достоверных различий. В обеих группах наблюдения каждому пациенту имплантировали от 1 до 3-х СЛП. В среднем при ЧКВ устанавливали 1,6 стента на одного больного в группе СПЭ и 1,7 стента в группе СПС.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с эверолимус- и сиролимус-покрытыми стентами.

Показатель	Promus, n=101	Cypher, n=105	P n=105
Средний возраст, лет	58,1±10,1	58,5±10,2	0,76
Мужской пол	89 (88,1)	93 (88,5)	0,87
Курильщики	33 (32,6)	37 (35,2)	0,76
Артериальная гипертония	57 (56,4)	65 (61,9)	0,47
Сахарный диабет 2 типа	12 (11,8)	15 (14,2)	0,68
I ФК стенокардии	4 (4)	5 (4,8)	0,94
II ФК стенокардии	62 (61)	65 (62)	0,94
III-IV ФК стенокардии	35 (35)	35 (33)	0,79
Постинфарктный кардиосклероз	63 (62,5)	70 (66,6)	0,31
ХС общий, ммоль/л	5,9±0,8	6,0±0,7	0,73
ХС ЛНП, ммоль/л	3,9±0,8	2,8±0,9	0,62
ХС ЛПВ, ммоль/л	1,2±0,8	1,4±0,6	0,94
ТГ, ммоль/л	2,4±1,0	2,3±0,9	0,23
Среднее время наблюдения, мес	9,8±6,6	10,3±7,1	0,41

Примечание: ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство (ангиопластика со стентированием); ХС общ. – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВ – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды. В скобках – процент больных.

При анализе основных ангиографических параметров поражения коронарных артерий (должный диаметр артерии, минимальный диаметр артерии, процент стеноза) группы с имплантированным СПЭ и СПС также достоверно не различались между собой, как исходно, так и непосредственно после вмешательства.

Средняя длина стента в группе СПЭ составляла 20,5±5,34 мм, в группе СПС 21,5±4,27 мм. Исходно в пораженном участке средний минимальный диаметр артерии в группе СПЭ составил 0,9 (0,79-1,44) мм, процент стенозирования до стентирования – 81,6±9,7%; в группе СПС минимальный диаметр артерии составил 0,8 (0,49-1,43) мм, процент стенозирования до стентирования 79,6±8,9%. Непосредственно после вмешательства минимальный диаметр артерии в месте имплантации стента в группе СПЭ составил 2,8 (2,2-2,75) мм, остаточный стеноз после стентирования – 10,0±0,34%; в группе СПС минимальный диаметр артерии в месте имплантации стента составил 2,9 (2,07-2,76) мм, остаточный стеноз после стентирования – 11,2±0,38%.

Для анализа отдаленных результатов коронарного стентирования пациенты оценивались исходно, через 6 и 12 месяцев после вмешательства. Больных, перенесших стентирование без госпитальных осложнений, приглашали вернуться в Институт на клинический контроль через 6 и 12 мес. В случае возобновления стенокардии или появления других осложнений (ИМ, серьезные нарушения ритма сердца, недостаточность кровообращения) больным проводилась контрольная коронарография для оценки причины рецидива стенокардии. За пациентами наблюдали в течение 12 месяцев, оценивали смертность, частоту ИМ, частоту повторной КАГ, необходимость в повторной реваскуляризации целевого сосуда, частоту тромбозов стента и частоту комбинированной конечной точки – значимые коронарные события, которая включала в себя: смерть, ИМ, реваскуляризацию целевого сосуда и тромбоз стента. Клинические результаты, полученные в течение 12 месяцев в группе пациентов с имплантированными стентами Promus и Cypher представлены в таблице 3.

В конце 12 мес. периода наблюдения в группе

Таблица 2. Ангиографическая характеристика пациентов с эверолимус-покрытыми (n=101) и сиролимус-покрытыми стентами (n=105).

Показатели	СПЭ n (%)	СПС n (%)	P
1. Кол-во пораженных сосудов, стеноз > 50%:			
1 сосуд	62 (61,39)	66 (62,86)	
2 сосуда	28 (27,72)	24 (22,86)	0,61
3 сосуда	11 (10,89)	15 (14,29)	
2. Локализация стеноза (%):			
ПНА (ДВ)	49 (48,51)	54 (51,43)	
ОА (ВТК)	21 (20,79)	24 (22,86)	0,88
ПКА (ЗНА, ЗБА)	31 (30,69)	27 (25,71)	
3. Тип поражения [11], %:			
A	32 (31,68)	36 (34,29)	
B	35 (34,65)	31 (29,52)	0,72
C	34 (33,6)	38 (36,19)	
4. Средний референс-диаметр сосуда (мм)	2,91 ± 0.51	2,96 ± 0.49	0,06
5. Min. d исходно (мм)	0,9 (0,79-1,44)	0,8 (0,49-1,43)	0,51
6. Min d после стентирования (мм)	2,8 (2,2-2,75)	2,9 (2,07-2,76)	0,21
7. Средняя длина стента (мм)	20.5 ± 5.34	21.5 ± 4.27	0,21
8. Среднее кол-во стентов на пациента	1,6	1,7	0,53
9. Степень сужения артерии, %:			
до стентирования	81,6 ± 9.7	79,6 ± 8.9	0,14
после стентирования	10,0 ± 0.34	11,2 ± 0.38	0,11

Примечание: ПНА – передняя нисходящая артерия, ДВ – диагональная ветвь ПНА, ОА-оггибающая артерия, ВТК – ветвь тупого края ОА, ПКА – правая коронарная артерия, ЗНА-задняя нисходящая артерия, ЗБА – задняя боковая артерия; ЛКА- левая коронарная артерия, Min d – минимальный диаметр. АНА – Американская ассоциация сердца, АСС-Американская коллегия кардиологов.

с установленными стентами Promus только у 7 пациентов (из 101 чел) отмечался рецидив стенокардии (через 4 мес у 3 больных, 6 мес – 2 больных, через 9 мес – 1 и 11 мес – у 1 больного). При этом у 5 (из 7) больных выявлялись признаки ишемии миокарда при нагрузочной пробе на тредмиле. В 4 случаях рецидив был обусловлен рестенозом, что подтверждено данными коронарной ангиографии (два стеноза более 75% в передней нисходящей, один – в оггибающей артерии и у одного в правой). Стенозы были успешно устранены с помощью повторного ЧКВ. В 2 случаях был обнаружен выраженный стеноз в коронарных артериях, не подвергавшихся ЧКВ. Одному из пациентов через 11 мес. успешно проведено аортокоронарное шунтирование, другим (с критическим стенозом ПКА и артерии тупого края) успешно проведено ЧКВ. У двух больных с рецидивом стенокардии при коронарографии стенты были проходимы и не было отмечено поражения других коронарных артерий. Четверо больных (3,9%) в группе Promus перенесли ИМ (двое из них без Q зубца).

ИМ подтвержден результатами биохимического анализа крови (повышение уровня тропонина Т), характерными изменениями на ЭКГ и данными коронарографии. В группе с установленными стентом Cypher (105 чел) рецидив стенокардии отмечен в 9 случаях (через 3 мес. – у трех больных, 5 мес. – у трех, 7 мес. – у двух и через 10 мес. – у одного больного).

Из 9 больных признаки ишемии миокарда при нагрузочной пробе на тредмиле выявлялись у 6 пациентов. Это говорит о том, что рецидив стенокардии, результаты нагрузочной пробы и наличие рестеноза не всегда совпадают. С помощью нагрузочных проб с регистрацией только ЭКГ невозможно точно локализовать зону ишемии миокарда, поэтому для выявления рестеноза они обладают малой чувствительностью (40-55%), при специфичности 77% [12].

Для выявления ишемии после ЧКВ, помимо тредмил-теста, следует использовать другие современные методы диагностики [2,12] Например, методика радионуклидной визуализации

Таблица 3. Клинические исходы у пациентов с эверолимуc- и сиролимуc-покрытыми стентами через 12 месяцев проспективного наблюдения.

Показатель	Promus, n=101	Cypher, n=105	P
Поздний тромбоз стента (до 12 мес)	1 (0,9%)	2 (1,9%)	0,58
Инфаркт миокарда:			
с зубцом Q	4 (3,9%)	6 (5,7%)	0,58
без зубца Q	2	4	
Больные, направленные на АКШ после ЧКВ	1(0,9%)	0	–
Повторная реваскуляризация целевого сосуда (TLR)	4 (3,9%)	7 (6,6%)	0,53
Рецидив стенокардии	7 (6,9%)	9 (8,5%)	0,79
Повторная КАГ:			
при ИМ	4	6	0,88
при рецидиве стенокардии	7	9	
др. причины	9	8	
Всего:	20	23	
Смерть	0)	0	–
MACE (смертность +ИМ+TLR+тромбоз)	11 (10,8%)	15 (14,2%)	0,53

Примечание: КАГ–коронарная ангиография; MACE – значимые коронарные события; TLR –повторная реваскуляризация целевого сосуда.

(нагрузочная сцинтиграфия миокарда) обладает более высокой чувствительностью (87%) и специфичностью (78%); тогда как стресс-ЭхоКГ обладает несколько меньшей чувствительностью (63%) и более высокой специфичностью (87%) в диагностике рестеноза.

Следует также учитывать возможность выявления указанными методиками безболевого ишемии миокарда.

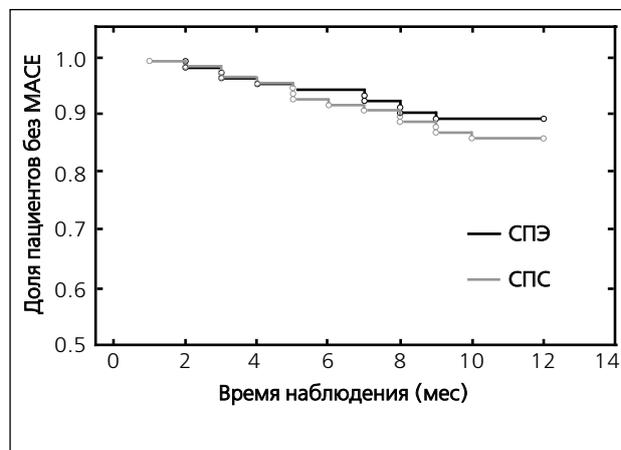
В 7 случаях (из 9) с имплантированным стентом Cypher рецидив стенокардии был обусловлен рестенозом, что было подтверждено данными коронарной ангиографии. Эти рестенозы были успешно устранены с помощью повторного ЧКВ. В двух случаях выявлены выраженные стенозы в других, не подвергавшихся ранее ЧКВ, коронарных артериях, которые были также успешно устранены при повторной ЧКВ. Из 105 чел в группе Cypher 6 пациентов (5,7%) за время наблюдения перенесли ИМ, что было подтверждено клиническими данными и результатами коронарной ангиографии (в 3-х случаях наблюдались окклюзии ранее установленного стента, которые были успешно устранены с помощью повторного ЧКВ; в 2-х других случаях было обнаружено появление выраженного стеноза в других коронарных артериях, не подвергавшихся ранее ЧКВ, которые также были успешно устранены с помощью ЧКВ.

Следует отметить, что в 2-х случаях рецидив стенокардии не сопровождался рестенозом в коронарных артериях или появлением новых гемоди-

намически значимых поражений артерий; рецидив скорее всего был связан с функциональными факторами, включая спазм коронарной артерии.

В настоящей работе частота комбинированной конечной точки (сердечная смерть, ИМ, диагностированный тромбоз стента, реваскуляризация целевого сосуда) равнялись 10,8% для СПЭ и 14,2% для СПС (рис. 1).

Рис. 1. Первичная конечная точка: MACE (сердечная смерть, ИМ, диагностированный тромбоз стента, реваскуляризация целевого сосуда) при сравнении СПЭ и СПС.



Примечание: p>0.01

Таким образом, из 206 больных в обеих группах с имплантацией стентов с лекарственным покры-

тием за 12 месяцев наблюдения только у 3,9% при СПЭ и у 6,6 % больных при СПС возникла потребность в повторной реваскуляризации из-за развития рестенозов в стенке, которые успешно были устранены при повторном ЧКВ. Рецидив стенокардии отмечался у 6,9 % пациентов с имплантацией СПЭ и у 8,5% – СПС. Частота комбинированной конечной точки (сердечная смерть, ИМ, диагностированный тромбоз стента, реваскуляризация целевого сосуда) составила 10,8% для СПЭ и 14,2% для СПС ($p > 0,05$). Тромбоз стента наблюдался в 0,9% случаях у больных с имплантацией СПЭ и в 1,9% случаев (из них подострый тромбоз в 0,95%) при имплантации СПС. Эти данные говорят о том, что стент Promus проявил себя не хуже, чем стент Cypher, что изучаемый стент Promus не уступает по всем изученным характеристикам стенту Cypher.

Обсуждение

Одним из крупных достижений в интервенционной кардиологии является разработка стентов, выделяющих лекарства (СВЛ). Конструкция этих стентов эффективно предотвращает эластическое сужение и отрицательное ремоделирование сосуда [13]. Стентирование коронарных артерий у больных ИБС теперь является наиболее часто применяемым методом реваскуляризации миокарда. Однако после имплантации стента нередко возникает внутрискелетный рестеноз из-за повреждения эндотелия сосуда и последующей гиперплазии неоинтимы, которая происходит преимущественно в первые 6 мес. после ЧКВ. Частота развития внутрискелетного рестеноза при применении СВЛ составляет 10-15% и зависит от характера поражения, клинического статуса пациента и вида вмешательства.

Стенты, выделяющие лекарства, состоят из трех компонентов: металлической основы – (так называемая платформа) и полимерного слоя, на который нанесено лекарство или смешано с ним. Лекарственное вещество и его фармакокинетика во многом определяют будущие свойства стентов с лекарственным покрытием. Оно должно ингибировать рост неоинтимы внутри стента и в то же время не быть токсичным для больного. Скорость выделения лекарственного покрытия и его концентрация в месте вмешательства должны быть предсказуемыми и контролируруемыми. Разработка подходящего полимера-носителя для лекарственного препарата является весьма трудной задачей. С одной стороны, он должен обеспечивать контролируемое высвобождение лекарственного препарата, не усиливать воспалительную реакцию в месте имплантации стента и не быть тромбогенным; с другой – обладать достаточной прочностью, чтобы выдерживать стерилизацию и имплантацию. При этом полимер выполняет роль контейнера лекарственного агента и обеспечивает его дозированый выход. В разное время в качестве поли-

мера испытывались фосфорилхолины, керамические материалы, биосовместимые неразрушающиеся, биоразрушающиеся, а также растворяющиеся покрытия.

Применение на практике коронарных стентов, покрытых полимером, способных высвобождать вещества сиролimus, паклитаксел и другие, привело к значительному снижению риска рестеноза до уровня менее 10%. Даже у больных ИБС с сахарным диабетом, для которых характерен высокий риск развития рестеноза после ЧКВ, использование стентов, выделяющих лекарства, значительно снизило потребность в последующей реваскуляризации целевого участка артерии (примерно до 7-10%) в зависимости от протяженности поражения и диаметра сосуда. Стенты с лекарственным покрытием, эффективность которых уже доказана, должны применяться во всех клинических ситуациях, за исключением случаев, когда имеются какие-либо противопоказания к имплантации стента и проведению длительной двойной дезагрегационной терапии (ДДАТ).

Основная причина подострого и позднего тромбоза стента скорее всего обусловлена прекращением двойной антитромбоцитарной терапии (даже через 1 год после вмешательства).

В нашем исследовании всем больным после ЧКВ назначали ДДАТ в стандартных дозах (ацетилсалициловая кислота 100 мг + клопидогрел 75 мг). Через 6 месяцев прекратили прием клопидогрела в группе СПЭ 15 %, в группе СПС 18,4% больных; через 12 месяцев наблюдения – в группе СПЭ 29,2%, в группе СПС 33,1% больных. Причиной отмены препаратов являлись: их непереносимость из-за болей в эпигастрии, диспепсии, а также финансовые затруднения (дороговизна клопидогрела). Желудочно-кишечных кровотечений в наших наблюдениях не отмечалось.

Рецидив стенокардии представляет собой одну из основных причин возникновения боли за грудиной. Наиболее частыми причинами возобновления стенокардии после ЧКВ являются: острые, подострые и поздние внутрискелетные тромбозы, неполная реваскуляризация, рестеноз, прогрессирование атеросклероза в других сегментах, перерастяжение стента или совокупность вышеуказанных причин. Основными функциональными причинами рецидива стенокардии после реваскуляризации являются: коронарная микрососудистая дисфункция, спазм эпикардальных коронарных артерий и спазм коронарных артерий в участке, примыкающем к стенту [14,15].

По данным исследования ARTS [16] через 5 лет после ЧКВ у 42% пациентов возник рецидив стенокардии или они стали кандидатами на проведение повторной реваскуляризации. Пациенты с неполной реваскуляризацией после ЧКВ при многососудистом поражении имели повышение абсолютного риска возникновения в течение года сердечно-сосудистых осложнений на 7% и дополнительных

инвазивных вмешательств на 30,6% по сравнению с риском у пациентов с полной реваскуляризацией (23,4%).

Рестеноз – результат избыточной и неконтролируемой пролиферативной реакции клеточных элементов в ответ на травму и имплантируемый стент [17]. Рестеноз после ЧКВ – сложный процесс, характеризующийся пролиферативной реакцией гладкомышечных и интимальных элементов стенки сосуда в ответ на травму и инородный материал. Развитие рестеноза чаще встречалось при проведении баллонной ангиопластики и установке непокрытых стентов [18]. Факторами риска рестеноза являются сахарный диабет, протяженные стенозы, бифуркационные стенозы, хронические окклюзии, малый (менее 2,5 мм) диаметр сосуда.

В настоящей работе рестеноз при имплантации стентов покрытых эверолимусом составил 6,9%, сиролимусом 8,5%. Схожие данные были получены в недавно проведенных крупных исследованиях SORT OUT IV, BASKET–PROVE [19,20].

В рандомизированное исследование SORT OUT IV [19] были включены более 2600 пациентов с различной степенью тяжести поражениями коронарных артерий в условиях повседневной клинической практики. Исследование было организовано для проверки предположения о том, можно ли считать, что стент Xience V не хуже стента “Cypher”. Оба стента проявили себя лучше, чем ожидалось, по показателю комбинированной конечной точки (4,9% для Xience V и 5,2% для Cypher). Эти данные подтверждают, что стент Xience V не уступает стенту Cypher по ближайшим и отдаленным результатам ($p=0,01$). Было показано отсутствие значимых различий ключевых показателей безопасности, включая частоту сердечной смерти (1,9% – Xience V и 1,4% – Cypher, $p=0.31$), ИМ (1,1% и 1,4%, $p=0.48$), а также диагностированного или возможного тромбоза стента (0,9% – Xience V и 0,9% – Cypher, $p=0.83$). Исследование SORT OUT IV показало отличные функциональные характеристики обоих стентов, высокую их безопасность и эффективность.

Проспективное, рандомизированное, сравнительное исследование BASKET–PROVE [20] проводилось с целью оценки результатов и безопасности применения стента Cypher, стента Xience V и непокрытого металлического стента (HMC) Vision у 2314 пациентов, которым имплантировали стенты диаметром $\geq 3,0$ мм. Главной конечной точкой был комбинированный показатель (сердечная смерть и нефатальный ИМ) в течение 2 лет наблюдения. По этому критерию достоверных различий между тремя стентами не выявлено (2,3% – Cypher; 3,2% – Xience V и 4,8% – HMC). Не было также выявлено различий в частоте позднего и очень позднего тромбоза стента при сравнении изучаемых стентов в течение 2 лет. За этот период частота нефатального ИМ была ниже в группе стента Cypher (0,9%) в сравнении с группами стентов Xience V (1,7%) и HMC Vision (2,8%).

Рецидив боли после ЧКВ не всегда связан с рестенозом [14]. Сохранение болевого синдрома в груди после выполнения ЧКА может быть связано и с неполной реваскуляризацией коронарных артерий [21, 22].

Так, Joelson J и соавт. [23] в группе 102 обследованных пациентов с рецидивом стенокардии после ЧКВ обнаружили, что возврат стенокардии с наибольшей вероятностью связан с неполной реваскуляризацией миокарда. У этих пациентов рецидив возник в течение одного месяца после вмешательства. Возникновение же болей через 2-6 мес после ЧКВ более типично для рестеноза, а основная причина возврата болей более чем через 6 мес. после вмешательства чаще зависит от прогрессирования атеросклеротического поражения в других артериях.

В связи с широким распространением стентов с лекарственным покрытием частота возникновения рестенозов существенно снизилась, тем не менее, тромбоз стента может развиваться как во время процедуры, так и непосредственно после нее. Частота возникновения подострого тромбоза стента (в период от 24 ч до 30 дней от момента его имплантации) составляет 1,1%, позднего 0,4 % у пациентов с имплантируемыми стентами, покрытыми сиролимусом, либо паклитакселом [24]. Все поздние тромбозы в стенте возникали у пациентов, получавших монотерапию ацетилсалициловой кислотой или не получавших антиагрегантную терапию. Нельзя исключить вероятность того, что, преимущество стентов с лекарственным покрытием может быть следствием применения длительной двойной дезагрегантной терапии.

Для пациентов, подвергшихся имплантации СЛП, необходимо назначение двухкомпонентной антиагрегантной терапии не менее года (прием клопидогрела) и пожизненный прием ацетилсалициловой кислоты [25].

Если до ЧКВ в нашей работе ДДАТ принимали все пациенты, то через 6 мес. в группе с имплантацией СПЭ 85% и СПС 81,6%, а через 12 месяцев ее продолжали соответственно 70,8% и 66,9% больных.

В исследовании Марцевича С.Ю. и соавт. [26] была проанализирована база данных больных ИБС, которым была проведена ангиопластика с установкой стента. Было опрошено 239 больных. Согласно современным клиническим рекомендациям, несмотря на необходимость применения двойной антиагрегантной терапии после коронарной пластики, клопидогрел в течение 12 мес. принимали лишь 112 (47%) человек.

Чем больше времени проходит с момента проведения инвазивных процедур до появления стенокардии, тем более вероятность того, что возврат симптомов связан с прогрессированием болезни, а не с развитием рестеноза. Важно отметить, что двойная антиагрегантная терапия не может полностью предотвратить развития внутривентрикулярного тромбоза.

В проспективном рандомизированном исследовании ARMIDA-150 [27] сравнивали влияние поддерживающего лечения стандартной и высокой дозами клопидогрела на агрегацию тромбоцитов, воспаление и функцию эндотелия у больных, перенесших ЧКВ. Через месяц после ЧКВ (Т-0) больные были рандомизированы в 2 группы: больные одной из них в течение 30 дней (до Т-1) получали стандартную поддерживающую дозу клопидогрела (75 мг/день, n=25), а больные второй группы в течение того же срока – высокую его дозу (150 мг/день, n=25). Затем больных первой группы переводили на прием высокой дозы клопидогрела, а больных второй группы – на прием стандартной дозы. Такое лечение также продолжалось 30 дней (до Т-2). Во временных точках Т-0, Т-1 и Т-2 у больных исследовали реактивность тромбоцитов, функцию эндотелия и уровень высокочувствительного С-реактивного белка. Оказалось, что у больных, перенесших ЧКВ, лечение клопидогрелом в поддерживающей дозе 150 мг/день ассоциировалось с более сильным ингибированием тромбоцитов и уменьшением числа больных со слабым ответом, а также значительным улучшением функции эндотелия и более сильным противовоспалительным эффектом, чем при рекомендуемой в настоящее время дозе 75 мг/день. Это может служить основанием для применения более высокой поддерживающей дозы клопидогрела у данной категории больных. Однако роль более длительной двухкомпонентной антиагрегантной терапии, несмотря на рекомендации ряда исследований [13,28,29], не поддерживается в полной мере в современной литературе, что требует проведения дальнейших исследований [25,30-32].

В нашей работе после успешно выполненного ЧКВ больным рекомендовали соблюдать меры по вторичной профилактике ИБС, для которых доказано снижение риска развития коронарных и церебральных осложнений и сердечно-сосудистой смертности (рекомендовали поддерживать оптимальный вес тела, контролировать липиды и сахар крови, соблюдать диету; больным, перенесшим ИМ, принимать бета-блокаторы, ингибиторы АПФ). За время наблюдения 1/3 больных пре-

кратили курение (при включении курили в группах наблюдения СПЭ 33% и СПС 35%, через 12 мес соответственно 20% и 25%. Сопутствующая АГ наблюдалась у 56% и 62% больных, а после ЧКВ в результате проводимой гипотензивной терапии – менее, чем у 30% больных. Сахарный диабет до ЧКВ отмечался у 12-14%, в конце 12 мес. наблюдения соответственно у 10% и 11% больных. Указанные меры могли благоприятно влиять на частоту осложнений у наблюдаемой группы больных.

Полученные результаты дают основание рекомендовать применение стентов покрытых эверолимусом (Promus) в практике лечебных учреждений кардиологического профиля.

Выводы

1. При проведении коронарного стентирования у 206 больных ИБС на госпитальном этапе ангиографический успех при применении покрытых стентов Promus и Cypher был достигнут в 100% случаев.
2. У больных ИБС после имплантации СПЭ (101 человек) и СПС (105 чел) в течение 12 месяцев проспективного наблюдения частота развития основных неблагоприятных событий (нефатальный инфаркт миокарда, рецидив стенокардии, частота рестенозов) равнялась соответственно 10,8% и 14,2 % и достоверно не различалась.
3. При коронарном стентировании СПЭ и СПС в обеих группах больных ИБС обнаружены: низкий процент рестеноза стента (6,9% и 8,5%, $p>0,05$) и повторных коронарных вмешательств на целевом сосуде (3,9% и 6,6%, $p>0,05$). Частота позднего тромбоза стента была небольшой и составляла для СПЭ 0,9% и для СПС 1,9% ($p>0,05$).
4. Летальных исходов при 12 месячном наблюдении не отмечалось; частота развития нефатального инфаркта миокарда составила (3,9% и 5,7%) соответственно. До проведения ЧКВ стенокардия отмечалась у всех больных, через 12 мес. после стентирования стенокардия отмечалась в группе СПЭ лишь у 27% и в группе СПС у 28 % больных.

Список литературы.

1. Kolb P, Wijns W, Danchev N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. Task Force on myocardial revascularization of the European Society Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Intervention (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;38(Suppl):S1-S52.
2. Карпов ЮА, Самко АН, Буза ВВ. Коронарная ангиопластика и стентирование.- М.: ООО "Медицинское информационное агентство". 2010.- 312 с.
3. Самко АН. Рентгеноэндоваскулярные методы лечения больных хронической ишемической болезнью сердца. В кн. "Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца" Под ред. акад. Е.И. Чазова, чл.-кор. РАМН В.В. Кухарчука, проф. С.А. Бойцова). - М.: «Медиа Медика». 2007, с. 504-519.
4. Kedbi E, Joesoef KS, McFadden E, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet* 2010;375: 201-209.
5. Raber L, Juni P, Nuesch E et al. Long-Term comparison of everolimus-Eluting and Sirolimus-eluting stents for coronary revascularization. *JACC*. 2011;57:2143-2151.

6. Colombo A, Iakovou I. Drug-eluting stents: the new gold standard for percutaneous coronary revascularization. *Eur Heart J*. 2004;25: 895-897.
7. Daemen J, Serruys PW. Drug-eluting stent update 2007: Part I. Survey of current and future generation drug-eluting stents: meaningful advances or more of the same? *Circulation*. 2007;116:316-328.
8. Hannan EI, Racz M, Holmes DR et al. Comparison of coronary artery stenting outcomes in eras before and after the introduction of drug-eluting stents. *Circulation* 2008; 117: 2071-2078.
9. Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol*. 2002;18:371-379.
10. Cutlip D, Windecker S, Mebran R et al. Clinical endpoints in coronary stent trial: a case for standardized definition. *Circulation*. 2007;115:2344-2351.
11. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR. Angiographic evolution of coronary morphology in unstable angina. *JACC*. 1986;7:475-478.
12. Лупанов ВЛ. Значение электрокардиографических нагрузочных проб и других современных инструментальных методов в оценке эффективности чрескожных коронарных вмешательств и выявления рестеноза (обзор). *Тер. Архив*. 2010; 4:67-73.
13. Kim WJ, Lee SW, Park SW. Randomized Comparison of Everolimus-Eluting Stent Versus Sirolimus-Eluting Stent Implantation for De Novo Coronary Artery Disease in Patients With Diabetes Mellitus (ESSENCE-DIABETES): Results From the ESSENCE-DIABETES Trial. *Circulation*. 2011;124:886-889.
14. Lemos PA, Hoye A, Serruys PW. Recurrent angina after revascularization: an emerging problem for the clinician. *Coron Artery Dis* 2004;15(suppl.1):S11-S15.
15. Акчурун П.С., Ширяев А.А., Руденко Б.А. и др. Ангиографические характеристики инвазивных вмешательств. *Кардиологический вестник*. 2011;VI(VIII),№2:37-45.
16. Serruys PW, Ong ATL, van Herwerden IA, et al. Five-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease The final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:575-581.
17. Mitra AK, Agrawal DK. In stent restenosis bane of the stent era. *J Clin Pathol*. 2006;59:232-239.
18. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, et al. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med*. 2006;119:1056-1061.
19. Jensen LO, Thayssen P, Tilsted HH, et al. (SORT OUT IV investigators). Rationale and design of randomized clinical comparison of everolimus-eluting (Xience v/Promus) and sirolimus-eluting (cypher select+) coronary stents in unselected patients with coronary heart disease. *Cardiology*. 2010;116:73-78.
20. Kaiser C, Galati S, Erne P, et al. for the BASKET-PROVE Study Group. Drug-Eluting versus Bare-Metal Stents in Large Coronary Arteries. *N Engl J Med* 2010; 363: 2310-2319.
21. Pasceri V, Patti G, Maseri A. Changing features of angina pain after PTCA suggest a stenosis on a different artery rather than restenosis. *Circulation*. 1997;96:3278-3280.
22. Jeremias A, Kutscher S, Haude M, et al. Non-ischemic chest pain induced by coronary interventions: a prospective study comparing angioplasty and stent implantation. *Circulation*. 1998;98:2656-2658.
23. Joelson JM, Most AS, Williams DO. Angiographic findings when chest pain recurs after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1987;60:792-795.
24. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Moretti C, et al. Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting stents (Xience V): systematic review and direct-indirect comparison meta-analyses with paclitaxel-eluting stents (Taxus) and sirolimus-eluting stents (Cypher). *Minerva Cardioangiol*. 2008;56(1):55-65.
25. Лупанов ВЛ, Самко АН. Клопидогрел в профилактике тромботических осложнений у больных с коронарным атеросклерозом после чрескожных коронарных вмешательств (обзор). *Consilium Medicum*. 2011; том. 13, № 5: 102-109.
26. Марцевич С.Ю., Гинзбург МЛ, Мальшьева АМ. и др. Современная терапия антиагрегантами больных ишемической болезнью сердца с высоким риском тромботических осложнений. Данные доказательной медицины и реальная практика. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2011;7(3):319-322.
27. Patti G, Cricco D, Dicuonzo G, et al. Влияние высоких и стандартных поддерживающих доз клопидогрела на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и воспаления у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Результаты рандомизированного исследования ARMIDA-150. *РФК*. 2011;7(5):644-652.
28. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*. 2007;297(2):159-168.
29. Park S-J, Pack D-W, Kim Y-H, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010; 262: 1374-1382.
30. Карпов Ю.А. Буза В.В. Как вести больного после чрескожного коронарного вмешательства? *РМЖ*. 2011;26:1004-1007.
31. Beijk MA, Piek JJ. XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system: a novel second generation drug-eluting stent. *Expert Rev Med Devices*. 2007;4(1):11-21.
32. Kirchner RM, Abbott JD. Update on the everolimus-eluting coronary stent system: results and implication from the SPIRIT clinical trial program. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:1089-1097.