

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: Пер. с англ. под ред. А. Г. Чучалина. М.: Атмосфера; 2007.
2. **Чучалин А. Г.** Респираторная медицина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007; т. 1: 597—651.
3. **Karadag F., Ozcan H., Karul A. B.** et al. Correlates of non-thyroidal illness syndrome in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2007; 101: 1439—1446.
4. **Van Vliet M., Spruit M. A., Verleden G.** et al. Hypogonadism, quadriceps weakness, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 1105—1111.
5. **Laghi F., Antonescu-Turcu A., Collins E.** et al. Hypogonadism in Men with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Prevalence and Quality of Life. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 728—733.
6. **Chatila W. M., Thomashow B. M., Minai O. A.** et al. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary diseases. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: 549—555.
7. **Laghi F.** Low testosterone in chronic obstructive pulmonary disease does it really matter? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 1069—1070.
8. **Debigare R., Marquis K., Cote C. H.** et al. Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest* 2003; 124: 83—89.
9. **Kamischke A., Kemper D. E., Castel M. A.** et al. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 41—45.
10. **Kapoor D., Jones T. H.** Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur. J. Endocrinol.* 2005; 152 (4): 491—499.
11. **English K. M., Pugh P. J., Parry H.** et al. Effect of cigarette smoking on levels of bioavailable testosterone in healthy men. *Clin. Sci.* 2001; 100: 661—665.
12. **Tziomalos K., Charsoulis F.** Endocrine effects of tobacco smoking: Gonadal and reproductive function. *Clin. Endocrinol.* 2004; 6: 61—67.
13. **Field A. E., Colditz G. A., Willett W. C.** et al. The relation of smoking, age, relative weight, and dietary intake to serum adrenals steroids, sex hormones, and sex hormone-binding globulin in middle-aged men. *J. Clin. Endocrinol.* 1994; 79: 1310—1316.
14. **Oka M., Karoor V., Homma N.** et al. Dehydroepiandrosterone up-regulates soluble guanylate cyclase and inhibits hypoxic pulmonary hypertension. *Cardiovas. Res.* 2007; 74: 377—387.
15. **Верткин А. Л.** Возрастной андрогенный дефицит и эректильная дисфункция. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
16. **Casaburi R.** Skeletal muscle function in COPD. *Chest* 2000; 117: 35—39.
17. **Swallow E. B., Reyes D., Hopkinson N. S.** et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62: 115—120.
18. **Celli B. R., MacNee W., Agusti A.** et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932—946.
19. **Spurzem J. R., Rennard S. I.** Pathogenesis of COPD. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 26 (2): 142—153.
20. **Barnes P. J., Cosio M. G.** Cells and mediators of chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. Soc. Monograph.* 2006; 38: 130—158.
21. **Morales A., Lunenfeld B.** Standards, guidelines and recommendations of the International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. *Aging Male* 2002; 5: 74—86.

Поступила 14.06.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.127-005.4-089.819.5-07

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ СРЕДНЕОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫМ ПОКРЫТИЕМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

В. В. Мазурова, О. Е. Сухоруков, О. В. Захарова

Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии Департамента здравоохранения Москвы

Широкое внедрение стентов с лекарственным покрытием в клиническую практику позволило радикально улучшить отдаленные результаты эндоваскулярного лечения больных с разными формами ишемической болезни сердца (ИБС). На сегодняшний день наибольший клинический опыт накоплен в области использования стентов, покрытых сиролимусом (Сурpher, J&J, Cordis) и паклитакселем (Taxis, Boston Scientific). В последнее время в научной литературе появились сообщения о достаточно высокой частоте позднего тромбоза в течение как первого, так и второго года наблюдения после имплантации стентов с лекарственным покрытием. Целью работы было изучение эффективности и безопасности применения стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием (Сурpher и Taxis) в среднеотдаленном периоде (6—8 мес) наблюдения у больных с разными формами ИБС. В исследование включены 712 пациентов с разными формами ИБС, у которых было имплантировано 910 стентов с антипролиферативным покрытием (сиролимус и паклитаксель). Выделены 2 группы в зависимости от типа стента с лекарственным покрытием. У 514 больных 1-й группы было имплантировано 667 стентов Сурpher, у 198 больных 2-й группы — 243 стента Taxis. Непосредственный ангиографический успех эндоваскулярной процедуры составил 98,8% в 1-й группе и 96,7% во 2-й группе. Острый тромбоз отмечен у 1 пациента в 1-й группе и 2 больных во 2-й группе ($p > 0,5$). Частота рестеноза в среднеотдаленные сроки после имплантации стентов Сурpher и Taxis составила 2,9 и 3,1% соответственно ($p > 0,5$). Частота поздних тромбозов стентов Сурpher и Taxis в течение первого года составила 0,4 и 1% соответственно ($p > 0,5$). Причина поздних тромбозов при использовании стентов с лекарственным покрытием, вероятно, многофакторна (прекращение антитромбоцитарной терапии, неполное раскрытие стента, неабсорбируемый полимер, подавление эпителизации и т. д.). До тех пор, пока не до конца изучена проблема позднего тромбоза, всем больным следует назначать длительную антиагрегантную терапию аспирином и клопидогрелем.

Ключевые слова: стент с лекарственным покрытием, сиролимус, паклитаксель, рестеноз, ишемическая болезнь сердца, среднеотдаленные сроки наблюдения

COMPARING MODERATELY-LATE RESULTS OF THE APPLICATION OF STENTS COATED WITH A MEDICINAL ANTIPROLIFERATIVE AGENT FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF CORONARY HEART DISEASE: THEIR EFFICACY AND SAFETY

V.V. Mazurova, O.E. Sukhorukov, O.V. Zakharova

Scientific and Practical Centre for Interventional Cardioangiology, Moscow Health Department

Extensive application of stents coated with a medicinal antiproliferative agent in clinical practice significantly improved late results of endovascular treatment of patients with various forms of coronary heart disease (CHD). The largest clinical experience is gained with the use of sirolimus- and paclitaxel-coated stents (Cypher; J&J; Cordis, and Taxus, Boston Scientific). However, recent publications suggest a rather high frequency of late thrombosis after implantation of such stents. The aim of this work was to estimate their efficacy and safety during the 6-8 month follow-up in 712 patients with various forms of CHD to whom 910 sirolimus- and paclitaxel-coated stents were implanted. The immediate positive angiographic result was documented in 98.8% of the cases in group 1 (n=514, 667 Cypher stents) and 96.7% in group 2 (n=198, 243 Taxus stents). Acute thrombosis was documented in 1 patient of each group (p > 0.5). The frequency of restenosis was 2.9 and 3.1% in groups 1 and 2 respectively (p > 0.5). Late thrombosis within 1 year after implantation occurred in 0.4 and 1% of the patients respectively (p > 0.5). Late thrombosis is supposed to be due to a variety of factors, viz. withdrawal of antithrombotic therapy, incomplete stent opening, the use of non-absorbable polymer, suppression of epithelization, etc. All patients undergoing stent implantation are in need of antiaggregation therapy with acetylsalicylic acid and clopidogrel till the cause of late thrombosis is clarified.

Key words: stents coated with a medicinal agent, sirolimus, paclitaxel, stenosis, coronary heart disease, moderately-late follow-up

В ряде исследований, проведенных в 90-х годах прошлого века, доказано преимущество стентирования коронарных артерий над изолированной транслюминальной баллонной ангиопластикой коронарных артерий (ТЛАП) [1, 2]. Частота рестеноза после ТЛАП снизилась вследствие создания стентом каркасной поддержки артериальной стенки, позволяющей достичь оптимальной геометрии просвета сосуда в месте проведения эндоваскулярной процедуры. Благодаря применению стентов значительно уменьшилась потребность в экстренных операциях аортокоронарного шунтирования в связи с окклюзирующими диссекциями дилатируемых сегментов после ТЛАП.

Таким образом, к началу XXI века 84% всех интракоронарных вмешательств составили процедуры стентирования венечных артерий. Значительно снизившийся, но все еще значимый риск рестеноза после стентирования, связанный в основном с гиперплазией неоинтимы и гладкомышечных клеток в зоне интракоронарного вмешательства (имплантированного стента), побудили к поиску решения этой проблемы.

Концепция локальной доставки лекарственного препарата с помощью носителей разного типа является одной из наиболее перспективных областей современной медицины. Благодаря появлению коронарных стентов с лекарственным покрытием эндоваскулярные технологии заняли лидирующие позиции в лечении ишемической болезни сердца (ИБС).

Широкое внедрение стентов с лекарственным покрытием в клиническую практику позволило радикально улучшить отдаленные результаты лечения и в несколько раз увеличить количество эндоваскулярных процедур. Такие успехи эндоваскулярных технологий были обусловлены радикальным снижением частоты рестеноза стента благодаря антипролиферативным свойствам препаратов, нанесенных на металлическую основу эндопротеза.

В настоящее время для покрытия стентов применяют 3 группы лекарственных препаратов [3]: сиролимус (sirolimus), паклитаксел (paclitaxel) и такролимус (tacrolimus). Сиролимус является представителем так называемого семейства лимусов (limus), к которому также относятся эверолимус (everolimus), биолимус А9 (biolimus А9), зотаролимус (zotarolimus), пимекролимус (pimicrolimus). Действие всех указанных препаратов направлено на разрыв клеточного цикла пролиферации гладкомышечных клеток (в основном в фазе G₀/G₁, G₁/S, G₂/M). Первый коронарный стент с лекарственным покрытием зарегистрирован в Европе в апреле 2002 г., а в

США 24 апреля 2003 г. покрыт сиролимусом — Cypher («J&J, Cordis»). Последний представляет собой изготовленный из нержавеющей стали 316 L стент Bx Velocity (толщина балок стента 140 нм) с трехслойным покрытием толщиной 12,6 нм (2 нм Polyene C — связывающее покрытие, 10 нм — основное покрытие, смесь растворимого и нерастворимого полимеров PEVA и PBMA, содержащих действующее вещество сиролимус, и 0,6 нм «защитного» слоя PBMA).

В США, помимо Cypher, зарегистрирован еще лишь один стент: 4 марта 2004 г. FDA разрешил к применению покрытый паклитакселем стент Taxus («Boston Scientific») — стент с толщиной балок 132 нм, изготовленный из нержавеющей стали 316 L с однослойным покрытием Transluc SIBS, высвобождающим паклитаксел.

В европейских странах используют более 20 видов стентов с лекарственным покрытием, например покрытые зотаролимусом — Endeavor («Medtronic») и Zo maxx («Abbot»), эверолимусом — XienceV («Abbot»), паклитакселем — Co star («Conor») и Infinnium («Sahajanand»), биолимусом А9 — Biomatrix («Biosensor») и др.

К настоящему моменту отдаленные результаты (4—5 лет) применения имеются у стентов Cypher и Taxus. Все остальные указанные выше стенты появились сравнительно недавно и не имеют достаточного клинического опыта использования, хотя, несомненно, представляют собой перспективные разработки.

На сегодняшний день наибольший клинический опыт накоплен в области использования стентов Cypher и Taxus. Высокая эффективность этого лекарственного препарата в качестве профилактики рестеноза доказана в нескольких крупных рандомизированных исследованиях [4, 5]. Так, например, по данным опубликованного в 2002 г. исследования RAVEL, частота рестеноза у пациентов, которым имплантировали стенты Cypher, составила 0%. Приблизительно такие же результаты были получены после 8-месячного наблюдения в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании SIRIUS (частота рестеноза до 6%). Проводились также исследования с использованием стентов, покрытых паклитакселем (Taxus IV и Taxus V). По данным этих исследований, применение стентов с лекарственным покрытием обеспечивало гораздо лучшие результаты, чем использование «непокрытых» металлических стентов. Применение стентов, покрытых рапамицином, значительно повлияло на среднеотдаленную клиническую эффективность лечения: была радикально снижена частота рецидива стенокардии после эндоваскулярных

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	1-я группа (n = 514)	2-я группа (n = 198)	p
Возраст, годы	56 ± 7,4	54 ± 6,2	< 0,01
Мужской пол	391 (76,1)	139 (70)	> 0,05
ОИМ в анамнезе	165 (32,1)	60 (30,3)	> 0,05
Стенокардия напряжения II—III функционального класса	385 (74,9)	135 (68,2)	> 0,05
Артериальная гипертензия	459 (89,3)	170 (85,9)	> 0,05
Сахарный диабет	65 (12,6)	30 (15,2)	> 0,05
Курение	165 (32,1)	54 (27,3)	> 0,05

Примечание. Здесь и в табл. 3—8: n — число больных; здесь и в табл. 2—8 в скобках указан процент.

вмешательств и уменьшилась необходимость повторных реваскуляризаций. Тем не менее в некоторых исследованиях отдаленные клинические результаты (более одного года) свидетельствуют о более высоком уровне острых коронарных осложнений после имплантации стентов с лекарственным покрытием в сравнении с «непокрытыми» металлическими стентами [6, 7]. Морфологический анализ отдаленных результатов в нескольких крупных исследованиях показал, что после имплантации стентов с лекарственным покрытием в течение длительного времени сохраняется риск тромбоза эндопротеза [8, 9].

В последнее время в научной литературе появились сообщения о достаточно высокой частоте позднего тромбоза как в течение первого года (1,9%), так и в течение второго года наблюдения после имплантации стентов Cypher (1,5%) [10, 11]. Таким образом, при наличии существенных успехов в области эндоваскулярных технологий остаются неизученными вопросы, требующие дальнейшего научного исследования и выработки новых подходов к их решению.

Таблица 2. Анатомо-морфологические признаки и характер поражения коронарных артерий в изучаемых группах

Вид поражения	1-я группа (n = 667)	2-я группа (n = 243)	p
ПМЖВ	344 (51,6%)	122 (50,4%)	> 0,05
ПКА	177 (26,5%)	66 (27,2%)	> 0,05
ОВ	122 (18,4%)	44 (18%)	> 0,05
ДВ	18 (2,7%)	9 (3,6%)	> 0,05
ВТК	6 (0,9%)	2 (0,8%)	> 0,05
Стеноз типа А—В1	281 (42,2%)	105 (43,1%)	> 0,05
Стеноз типа В2—С	386 (57,8%)	138 (56,9%)	> 0,05
Стеноз 70—79%	54 (30,0)	52 (28,6)	< 0,01
Стеноз 80—89%	98 (54,4)	105 (57,7)	< 0,01
Стеноз 90—99%	28 (15,5)	25 (13,7)	< 0,01
Средняя степень стеноза, %	83 ± 16,7	85 ± 12,0	< 0,01
Длина поражения, мм	26,8 ± 6,1	25,7 ± 5,9	< 0,01
Референтный диаметр, мм	2,94 ± 0,52	2,96 ± 0,56	> 0,05

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: n — количество оперированных сегментов. ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь; ПКА — правая коронарная артерия; ОВ — огибающая ветвь; ДВ — диагональная ветвь; ВТК — ветвь тупого края.

Таблица 3. Непосредственные ангиографические результаты стентирования коронарных артерий в изучаемых группах

Показатель	1-я группа (n = 667)	2-я группа (n = 243)	p
Ангиографический успех	660 (98,8)	235 (96,7)	≤ 0,05
Осложнения стентирования:	7 (1,2)	8 (3,3)	≤ 0,05
окклюзия боковой ветви	2 (0,3)	1 (0,45)	> 0,05
дистальная эмболизация	1 (0,2)	2 (0,8)	> 0,05
диссекция С-Ф	2 (0,3)	1 (0,45)	> 0,05
феномен «no reflow»	1 (0,2)	2 (0,8)	> 0,05
острый (до 24 ч) тромбоз	1 (0,2)	2 (0,8)	> 0,05

Цель нашего исследования — изучить эффективность и безопасность применения стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием в среднеотдаленном периоде (6—8 мес) наблюдения у больных с разными формами ИБС.

Материалы и методы

С 2003 г. в Научно-практическом центре интервенционной кардиоангиологии Департамента здравоохранения Москвы было имплантировано 910 стентов с антипролиферативным покрытием sirolimus и paclitaxel у 712 больных с разными формами ИБС.

Стент Cypher был имплантирован в 667 случаях у 514 пациентов, стент Taxus — в 243 случаях у 198 пациентов. В исследование вошли больные как с острыми, так и с хроническими формами ИБС независимо от числа пораженных коронарных артерий и состояния сократительной функции миокарда левого желудочка с поражением коронарных артерий типа А, В и С. В исследование включали больных, у которых был имплантирован как минимум один из перечисленных стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием. Пациентов, которым стенты с лекарственным покрытием были имплантированы в других медицинских учреждениях, не включали в настоящую работу. Обязательным условием для больных, включенных в исследование, было проведение контрольного обследования через 6 и 12 мес, включающее коронароангиографию и вентрикулографию.

Были выделены 2 группы в зависимости от типа стента с лекарственным покрытием. В 1-ю группу включили 514 больных, у которых было имплантировано 667 стентов Cypher, во 2-ю — 198 больных, у которых было имплантировано 243 стента Taxus. Пациенты в изучаемых группах достоверно не различались по возрастному составу, полу, наличию факторов риска развития ИБС и сопутствующих заболеваний, числу перенесенных острых инфарктов миокарда (ОИМ) в анамнезе и диагнозу на момент выполнения процедуры (табл. 1).

По анатомо-морфологическим характеристикам поражений коронарных артерий группы существенно также не различались (табл. 2).

Мы не исключали из исследования больных сахарным диабетом, несмотря на то что это выходит за рамки показаний «on label» применения стентов с лекарственным покрытием.

Результаты и обсуждение

При оценке результатов эндоваскулярной процедуры мы использовали 3 градации эффективности.

1. Оптимальный результат (остаточный стеноз менее 25%, антеградный кровоток TIMI 3, отсутствие угро-

Таблица 4. *Состояние целевого сегмента при контрольном исследовании*

Результат	1-я группа (n = 514)	2-я группа (n = 198)	p
Хороший	495 (96,3)	189 (95,4)	> 0,05
Неудовлетворительный:			
подострый тромбоз	19 (3,7)	9 (4,6)	> 0,05
стеноз in-stent:			
локальный	2 (0,4)	1 (0,5)	> 0,05
диффузный	15 (2,9)	6 (3,1)	> 0,05
поздний тромбоз	3 (0,6)	1 (0,5)	> 0,05
ЭВП целевого сегмента	12 (2,3)	5 (2,6)	> 0,05
Необходимость АКШ	2 (0,4)	2 (1)	> 0,05
ЭВП целевого сегмента	18 (3,5)	8 (4,1)	> 0,05
Необходимость АКШ	1 (1,19)	1 (0,5)	> 0,05

Примечание. Здесь и в табл. 5—8: n — количество больных в группах.

жающей диссекции типа С—F), отсутствие окклюзии крупной (более 1,5 мм) боковой ветви.

2. Удовлетворительный результат (остаточный стеноз менее 50%, магистральный кровоток TIMI 2—3, отсутствие угрожающей диссекции типа С—F), субоптимальный результат эндоваскулярной процедуры.

3. Неудовлетворительный результат (остаточный стеноз более 50%, магистральный кровоток TIMI 0—1 (независимо от степени остаточного стеноза), наличие угрожающей диссекции типа С—F).

Непосредственный ангиографический успех эндоваскулярной процедуры (ЭВП) составил 98,8% в 1-й группе и 96,7% во 2-й группе (табл. 3). Острый тромбоз отмечен у 1 пациента в 1-й группе и у 2 больных во 2-й группе (различия недостоверны).

Частота «малых» осложнений (нарушения ритма сердца без влияния на гемодинамику, подкожная гематома в месте пункции бедренной артерии, аллергические реакции на вводимые препараты) составила 1—2% от общего количества процедур в каждой из исследуемых групп. Особенности проведения стентирования, вид использованного протеза на достоверность результатов не влияли. Все случаи «малых» осложнений купированы консервативно.

Все больные независимо от типа стента с лекарственным покрытием получали двухкомпонентную антиагрегантную терапию: аспирин 125 мг/сут и клопидогрель 75 мг/сут на протяжении не менее 6 мес.

При контрольной коронароангиографии (в среднем через 6 мес) оценивали состояние коронарного русла в целом, состояние оперированного сегмента: характер сужения и его степень в миллиметрах и процентах от референтного диаметра (табл. 4). Удовлетворительного ангиографического результата стентирования коронарных артерий в среднеотдаленные сроки удалось достичь у 96,3% больных 1-й группы и 95,4% больных 2-й группы. Рестеноз выявлен у 15 (2,9%) пациентов 1-й группы и 6 (3,1%) больных 2-й группы. Поздний тромбоз отмечен

Таблица 5. *Частота рестеноза у больных сахарным диабетом при использовании покрытых sirolimus и prasitaxel стентов*

Показатель	1-я группа (n = 514)	2-я группа (n = 198)	p
Сахарный диабет	65 (12,6)	30 (15,2)	> 0,05
Стеноз in-stent:			
инсулинпотребный	3 (4,6)	2 (6,66)	> 0,05
инсулиннезависимый	1 (1,5)	1 (3,33)	> 0,05
инсулиннезависимый	2 (3,1)	1 (3,33)	> 0,05

Таблица 6. *Отдаленные результаты стентирования коронарных артерий в изучаемых группах*

Показатель	1-я группа (n = 514)	2-я группа (n = 198)	p
Выживаемость	513 (99,8)	198 (100)	> 0,05
Летальность	1 (0,2)	0	> 0,05
Нефатальный ОИМ	5 (0,97)	6 (3,03)	> 0,05
В том числе:			
в связи с подострым тромбозом (до 30 дней)	2 (0,39)	2 (1,01)	> 0,05
в связи с поздним тромбозом (после 30 дней)	2 (0,39)	2 (1,01)	> 0,05
в связи с атеросклерозом в других коронарных артериях	1 (0,19)	2 (1,01)	> 0,05

у 0,4% пациентов 1-й группы и 1% больных 2-й группы (различия в группах недостоверны).

Считают, что сахарный диабет является одним из наиболее серьезных клинических предикторов стеноза in-stent у пациентов после эндоваскулярного лечения коронарных артерий [12—14]. В нашем исследовании частота рестеноза у больных сахарным диабетом оказалась значительно ниже, чем в случае применения «непокрытых» стентов (более 40%; табл. 5) [15].

В табл. 6 представлены отдаленные результаты стентирования коронарных артерий в исследуемых группах. Только один больной в 1-й группе умер от подострого тромбоза стента на 19-е сутки после стентирования коронарных артерий.

Количество случаев нефатального ОИМ в изучаемых группах составило 5(0,97%) и 6(3,03%) соответственно. В целом по этому показателю изучаемые группы достоверно не различались (табл. 6).

В настоящее время эффективность лекарственного препарата сиролимуса в качестве антипролиферативного покрытия доказана в нескольких крупных исследованиях (RAVEL, SIRIUS и др.) [4, 5]. Многоцентровые рандомизированные исследования свидетельствуют о радикальном снижении частоты рестеноза, рецидива стенокардии и повторных реваскуляризации при использовании стентов Cypher и Taxus. Высокая эффективность стентов с этими типами лекарственного покрытия доказана при лечении больных с разными формами ИБС и при разных морфологических формах атеросклеротического поражения. Существенно улучшены среднеотдаленные результаты эндоваскулярных вмешательств у больных сахарным диабетом, нестабильной стенокардией, ОИМ.

Именно благодаря появлению стентов с лекарственным покрытием (и прежде всего стентов Cypher) число пораженных сосудов и морфология поражения перестали быть определяющими факторами при принятии решения об эндоваскулярном вмешательстве.

В нашем исследовании также доказана высокая эффективность стентов с лекарственным покрытием Cypher и Taxus в предотвращении рестеноза: в первые 6 мес после имплантации частота рестеноза составила 2,9 и 3,1% соответственно.

Наличие сахарного диабета 2-го типа не влияло на частоту рестеноза после стентирования стентами с лекарственным покрытием в среднеотдаленные сроки наблюдения. В нашем исследовании частота рестеноза у больных с сахарным диабетом оказалась значительно ниже (3,6% при использовании стента Cypher и 6,66% при имплантации Taxus) таковой в случае применения «непокрытых» металлических стентов (более 40%) [15].

Несмотря на значительные успехи в профилактике рестеноза при использовании стентов с лекарственным покрытием, в настоящее время остается много неизученных вопросов, требующих дальнейшего научного исследования и выработки новых подходов к их решению.

Как показывает накопленный клинический опыт, клиническая эффективность эндоваскулярной реваскуляризации с применением «покрытых» стентов заключается прежде всего в улучшении качества жизни, но не в увеличении ее продолжительности. По данным ряда исследований [16—18], применение стентов с лекарственным покрытием в значительной мере снижает риск рецидива стенокардии, не влияя при этом на частоту развития ОИМ и летальность в отдаленном периоде в сравнении с «непокрытыми» металлическими стентами. Кроме того, в отдельных работах авторы указывают на более высокую частоту острых коронарных осложнений в течение первого года после имплантации стентов Cypher и Taxus по сравнению с таковой при применении «непокрытых» стентов.

Накопленный многолетний опыт использования стентов с лекарственным покрытием обогатил науку новыми данными и заставил специалистов в области инвазивной кардиологии столкнуться с проблемой позднего тромбоза стента [21].

Известно, что развитие тромбоза стента является драматической клинической ситуацией и сопровождается высокой частотой летального исхода. На ежегодном Европейском конгрессе интервенционных кардиологов в сентябре 2006 г. были рассмотрены результаты исследования, свидетельствующие о высокой (более 2%) частоте позднего тромбоза покрытых сиролимусом стентов. Исследователи указывают на более высокий уровень позднего тромбоза стентов Cypher по сравнению с показателем при применении «непокрытых» стентов [10].

На ежегодной сессии по эндоваскулярному лечению в Вашингтоне в 2006 г. рассмотрены случаи позднего тромбоза стентов с лекарственным покрытием (через 6 мес после процедуры), риск которого сохранялся в течение второго года наблюдения после вмешательства [10].

По данным некоторых исследований [22—24] высокая тромбогенность стентов с лекарственным покрытием определяется несколькими составляющими:

- неабсорбируемым полимером;
- высокой антипролиферативной активностью лекарственного препарата (подавление эпителизации);
- выраженной воспалительной реакцией сосудистой стенки или реакцией гиперчувствительности, которую вызывают некоторые используемые в медицине полимеры.

Необходимо отметить, что во многих работах не отмечено достоверных статистических различий между годичной частотой позднего тромбоза «покрытых» и «непокрытых» стентов. Тем не менее существенная разница заключается в сроках возникновения этого осложнения. Если подавляющее количество случаев тромбоза после имплантации «непокрытых» стентов происходит в первые 30 дней, то частота тромбоза «покрытых» стентов сохраняется на одинаковом уровне в течение всего года после имплантации.

В нашем исследовании частота поздних тромбозов стентов Cypher и Taxus составила в течение первого года 0,4 и 1% соответственно. Эти данные сопоставимы с результатами зарубежных авторов.

Таким образом, для анализа клинических и морфологических результатов после имплантации стентов Cypher и Taxus и определения тактики ведения больных, получивших ЭВП, необходимы длительные наблюдения в отдаленные сроки.

Выводы

1. Частота рестеноза в среднеотдаленные сроки после имплантации стентов Cypher и Taxus составляет 2,9 и 3,1% соответственно, а наличие сахарного диабета 2-го типа не влияло на частоту рестеноза после применения стентов с лекарственным покрытием.

2. Частота поздних тромбозов стентов Cypher и Taxus составляет в течение первого года 0,4 и 1% соответственно. Причина поздних тромбозов при использовании сиролимусвыделяющих стентов, вероятно, многофакторна (прекращение антитромбоцитарной терапии, неполное раскрытие стента, неабсорбируемый полимер, подавление эпителизации и т. д.). До тех пор, пока до конца не изучена проблема позднего тромбоза, всем пациентам следует назначать двойную антиагрегантную терапию аспирином и клопидогрелом на продолжительный период времени.

Сведения об авторах:

Мазурова Вероника Владимировна — науч. сотр. кардиологического отделения

Сухоруков Олег Евгеньевич — канд. мед. наук, врач-рентгенолог отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения

Захарова Ольга Владимировна — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. кардиологического отделения; e-mail: cordis01@rambler.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Serruys P. W., Luijten H. E., Beatt K. J. et al. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time related phenomenon. *Circulation*. 1988; 77 (2): 361—371.
2. Nobuyoshi M., Kimura T., Nosoka H. et al. Restenosis after successful Percutaneous transluminal coronary angioplasty. Serial angiographic follow-up of 229 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988; 12 (3): 616—623.
3. Daemen J., Serruys P. W. Drug-eluting stent update 2007. Part I: A survey of current and future generation drug-eluting stent: Meaningful advances or more of the same? *Circulation* 2007; 116 (3): 316—328.
4. Weisz G., Leon M. B., Holmes D. R. et al. Two-year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation: results from the SIRIUS trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47 (7): 1350—1355.
5. Fajadet J., Morice M. C., Bode C. et al. Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stent: three-year results of the RAVEL trial. *Circulation* 2005; 111 (8): 1040—1044.
6. Rodriguez A. E., Mieres J., Fernandez-Pereira C. et al. Coronary stent thrombosis in the current drug eluting stent-era: insights from the ERACMI III trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47 (1): 205—207.
7. Togni M., Windecker S., Cocchia R. et al. Sirolimus — eluting stent associated with paradoxical coronary vasoconstriction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46 (2): 231—236.
8. Virmani R., Farb A., Guaagliumi G. et al. Drug-eluting stents: caution and concerns for long-term outcome. *Coron. Artery Dis.* 2004; 15 (6): 313—318.
9. Gurpreet S., Brendan D., Ripudamanjit S. et al. Frequency, etiology, treatment, and outcomes of drug-eluting stents thrombosis during one year of follow-up. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99 (4): 465—469.
10. Park D. W., Park S. W., Park K. H. et al. Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98 (3): 352—356.
11. Joner M., Alope V., Finn M. et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48 (1): 193—202.
12. Cutlip D. E., Chauhan M. S., Baim D. S. et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenters clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40 (12): 2082—2089.
13. Pache J., Kastrati A., Mehilli J. et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STERO-2) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (8): 1283—1288.
14. Piatti P., Di Mario C., Monti L. D. et al. Association of insulin resistance, hyperleptinemia, and impaired nitric oxide release

with in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting. *Circulation* 2003; 108 (17): 2074—2081.

15. **Chen M. S., John J., Chew D.** et al. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am. Heart J.* 2006; 151 (6): 1260—1264.
16. **Hoye A., Iakovou I., Ge L.** et al. Long-term outcomes after stenting of bifurcation lesions with the “crush” technique: predictors of an adverse outcome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47 (10): 1949—1958.
17. **Nebeker J. R., Virmani R., Bennett C. L.** et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the research on adverse drug events and reports (RADAR) project. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47 (1): 175—181.
18. **Babapulle M. N., Joseph L., B@elisle P.** et al. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 2004; 364 (9434): 583—591.
19. **Joshi S. B.** The mortality of late stent thrombosis in the drug-eluting stent era—still underemphasized. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49 (5): 627.

20. **Clark D. J., Wong M. C., Chan R. K.** et al. Very late drug-eluting stent thrombosis. *Cardiovasc. Revasculariz. Med.* 2007; 8 (1): 72—75.
21. **Bavry A. A., Kumbhani D. J.** et al. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am. J. Med.* 2006; 119 (12): 1056—1061.
22. **Moreno R., Fernandez C.** et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45 (6): 954—959.
23. **Iakovou I., Schmidt T., Bonizzi E.** et al. Incidence, predictors, and outcomes of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *J.A.M.A.* 2005; 293 (17): 2126—2130.
24. **McFadden E. P., Stabile E., Regar E.** et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364 (9444): 1519—1521.

Поступила 08.06.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.831-005-036.11-036.86:616.12-008.318

КАРДИАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ОТДАЛЕННОМ ПОСТИНСУЛЬТНОМ ПЕРИОДЕ

А. В. Фонякин, Л. А. Гераскина, В. А. Шандалин

Научный центр неврологии РАМН, Москва

С целью изучения взаимосвязи между состоянием variability сердечного ритма (BCP) и риском кардиальных осложнений проведено проспективное наблюдение за 90 больными, перенесшими ишемический инсульт и имеющими синусовый ритм. Медиана возраста составила 58 (53; 67) лет. С помощью суточного холтеровского мониторирования на 21-е сутки с момента развития инсульта проводили временной и спектральный анализ BCP. Продолжительность последующего наблюдения была 23 (12; 45) мес. За это время у 10 (11%) больных, составивших 1-ю группу, зарегистрированы следующие кардиальные нарушения: острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, острая сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть. Остальные 80 (89%) больных составили 2-ю группу. Группы были сопоставимы по длительности проспективного наблюдения, полу, подтипу ишемического инсульта, величине и локализации инфаркта мозга, множественности очагового мозгового поражения, выраженности неврологических расстройств (по шкале Рэнкина), инфаркту миокарда в анамнезе, наличию сахарного диабета и хронической сердечной недостаточности. Больные 1-й группы по сравнению с больными 2-й группы на момент окончания острого периода инсульта были старше — 68 (62; 72) лет против 57 (51; 66) лет, чаще страдали ишемической болезнью сердца (стабильной стенокардией) и имели более низкие значения спектральных характеристик BCP ($p < 0,05$).

Ключевые слова: ишемический инсульт, variability сердечного ритма, кардиальные осложнения, проспективное наблюдение

CARDIAC COMPLICATIONS AND HEART RHYTHM VARIABILITY IN THE LATE POST-STROKE PERIOD

A.V. Fonyakin, L.A. Geraskina, V.A. Shandalin

Neurological Research Centre, Moscow

The aim of this prospective study was to elucidate the relationship between cardiac complications and heart rhythm variability (HRV) in 90 patients (age median 58 (53;67) years) with the sinus rhythm after ischemic stroke. 24-hr Holter monitoring 21 days after stroke was used for temporal and spectral analysis of HRV. The follow-up period lasted 23 (12; 45) months. Ten (11%) patients of this group developed acute myocardial infarction, unstable angina, acute cardiac failure or sudden cardiac death. The remaining 80 (89%) patients constituted group 2. The two groups were matched for the duration of prospective observation, sex, ischemic stroke subtype, the size and localization of brain infarction, multiplicity of focal cerebral lesions, severity of neurologic disorders (Rankin scale), the history of myocardial infarction, the presence of diabetes and chronic heart failure. Patients of group 1 were older in the end of the acute stroke period than those of group 2 (68 (61;72) and 57 (51;66) years) respectively. They more frequently suffered CHD (stable angina) and had lower spectral characteristics of HRV ($p < 0.05$).

Key words: ischemic stroke, heart rhythm variability, cardiac complications, prospective observation

Инсульт вследствие высокой распространенности и тяжелых последствий представляет собой важнейшую медико-социальную проблему. Средняя продолжительность жизни больного после первого инсульта составляет в среднем 8,8 года, а в случае развития повторного инсульта либо инфаркта миокарда (ИМ) уменьшается до 3,9 года [1, 2]. У больных с инсультом в анамнезе риск повторных острых нарушений мозгового кровообра-

нения повышен в 9 раз, а риск ИМ и внезапной сердечной смерти (ВСС) — в 2—3 раза. К 3—5-му году постинсультного периода лидирующей причиной смертности становится сердечная патология: ИМ и ВСС [3].

Вегетативная дисфункция может самостоятельно влиять на течение постинсультного периода. Отклонения, возникающие в регулирующих отделах вегетативной нервной системы (ВНС), предшествуют гемодина-