

Ближайшие и отдаленные результаты применения стентов с лекарственным покрытием эверолимусом Promus и сиролимусом Cypher у больных ИБС с коронарным атеросклерозом

А.Н. Самко*, В.П. Лупанов, Г.Н. Бакашвили, Ю.Г. Матчин, И.В. Левицкий
НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” Минздравсоцразвития РФ, Москва

Анализируются результаты применения двух коронарных стентов с лекарственным покрытием сиролимусом Cypher (СПС) и эверолимусом Promus (СПЭ) у 206 больных ИБС со стабильной стенокардией. После 12 мес проспективного наблюдения частота развития неблагоприятных событий (нефатальный инфаркт миокарда, рецидив стенокардии, рестенозы) составляла соответственно 10,8 и 14,2% и достоверно не различалась. Обнаружены низкий процент рестеноза стентов – 6,9 и 8,5%, ($p > 0,05$) и необходимость 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, частота осложнений (рестеноз, поздний тромбоз, рецидив стенокардии), двойная антитромботическая терапия.

Главными показаниями к реваскуляризации миокарда у больных ИБС являются сохранение симптомов стенокардии, несмотря на проведение оптимальной медикаментозной терапии, и/или наличие неблагоприятного прогноза по данным нагрузочных тестов. Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) – ангиопластика со стентированием у больных стабильной стенокардией и приемлемой анатомией коронарных артерий – позволяют провести дилатацию одного или нескольких сосудов с высокой вероятностью восстановления их проходимости и небольшим риском (1–3). Развитие рестеноза после имплантации стента продолжает оставаться основной проблемой при ЧКВ. В последние годы появились новые стенты различных моделей и типов, которые нашли широкое применение в инвазивной кардиологии при лечении коронарного атеросклероза. Ранее наилучшие результаты были получены при использовании стентов Cypher,

покрытых рапамицином (сиролимусом). Похожие данные были получены при применении стентов, покрытых паклитакселем (стент Taxus) (4).

Недавно появился новый стент Promus (Xience V), способный высвобождать антипролиферативное вещество из группы лимусов – 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 реваскуляризаций, что является основным его преимуществом перед стандартными стентами (5). Учитывая названные выше особенности стента Promus и его малую изученность в России, представлялось актуальным сравнение его с “золотым стандартом” современной интервенционной кардиологии – стентом Cypher, который зарекомендовал себя как эталонный и наиболее изученный. В настоящее время такие исследования начали проводиться в Европе и России и представляют определенный интерес (6–8).

Задачей нашей работы являлась оценка эффективности применения стента с лекарственным покрытием эверолимусом (Promus) у больных ИБС с коронарным атеросклерозом и его влияние на развитие ранних и позд-

* Адрес для переписки:

Самко Анатолий Николаевич
Лаборатория рентгеноэндоваскулярных методов лечения
НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК
Минздравсоцразвития РФ
121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.
Тел. (495) 414-63-89, 414-65-08
E-mail: samkoan@mail.ru
Статья получена 8 февраля 2012 г.
Принята в печать 16 марта 2012 г.

них (12 мес) осложнений при проспективном наблюдении.

Материал и методы

В исследование на проспективной основе были последовательно включены больные ИБС со стенокардией напряжения II–IV функциональных классов (ФК), которым в лаборатории рентгеноэндоваскулярных методов лечения НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФБГУ РКНПК МЗ и СР РФ (руководитель – проф. А.Н. Самко) с 2007 по 2010 г. проводились по показаниям ЧКВ с имплантацией стентов, покрытых эверолимузом (СПЭ), – Promus (Boston Scientific, США) или стента, покрытого сиролимузом (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 был более 50% по диаметру, а диаметр коронарной артерии, предполагаемой к имплантации стента, был не менее 2,5 и не более 4 мм (при визуальной и компьютерной оценке). Важным условием было обязательное информированное согласие пациента на проведение процедуры ЧКВ.

Из исследования исключали больных, если у них присутствовал один или более из перечисленных выше признаков: наличие острого инфаркта миокарда (ИМ), нестабильной стенокардии; невозможность проведения ЧКВ с имплантацией стента, недостаточность кровообращения III–IV ФК по NYHA; имплантация других стентов до включения в исследование; операция коронарного шунтирования в анамнезе; гемодинамически значимые клапанные пороки сердца; больные с фракцией выброса левого желудочка менее 40% (по данным ЭхоКГ или вентрикулографии), почечной недостаточностью (креатинин более 160 мкмоль/л); невозможность назначения и длительного приема клопидогрела и аспирина после ЧКВ. Кроме того, из исследования исключали пациентов с бифуркационным поражением и поражением сосудов с малым диаметром (менее 2,25 мм), с диффузными множественными поражениями, хронической тотальной окклюзией коронарных артерий и поражением основного ствола левой коронарной артерии.

Включенные в исследование пациенты проходили стандартное обследование. Проводились детальный опрос больных, тщательный анализ жалоб пациента и особенностей течения заболевания (перенесенный ранее ИМ, нарушения ритма сердца, мозговой инсульт, признаки сердечной недостаточности), оценивались основные факторы риска. Использовались дополнительные методы: запись ЭКГ в покое, нагрузочные пробы на тредмиле по протоколу Bruce (1971), холтеровское мониторирование ЭКГ, биохимические исследования крови (ХС, ТГ, ЛНП, ЛВП, трансаминаза, тропонина Т и I, КФК, глюкоза, креатинин).

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

Оценивали конечные результаты (end-points) наблюдения: смерть от любых причин, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный ИМ, нарушение мозгового кровообращения. Анализировали также частоту повторной реваскуляризации миокарда – ЧКВ или операция аортокоронарного шунтирования из-за развития интратентного рестеноза или в связи с развитием выраженного стеноза в других коронарных артериях, не подвергавшихся ранее ЧКВ, вне места ранее установленного стента; развитие позднего тромбоза стента согласно определению ARC (10), а также комбинации указанных осложнений (end-points).

Результаты

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Как видно, по исходным показателям группы пациентов с имплантированными стентами Promus и Cypher были сопоставимы по основным клиническим характеристикам. В обеих группах до ЧКВ подавляющее большинство пациентов (85,1 и 88,5% соответственно) составляли мужчины среднего возраста ($58,1 \pm 10,1$ и $58,5 \pm 10,2$ года соответственно). В обеих группах имелась высокая распространен-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с эверолимус (Promus) и сиролимус (Cypher) – покрытыми стентами

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

Примечание. ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство (ангиопластика со стентированием), ХС общ. – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды. В скобках – процент больных. Различия между группами недостоверны.

ность 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-го типа – у 11,8 и 14,2% больных. Указания на ИМ в анамнезе были соответственно у 59,4 и 66,6 % больных.

Ангиографическая характеристика больных представлена в табл. 2.

Как видно, по исходным ангиографическим данным (количество пораженных артерий, исходная степень сужения и морфологический характер поражения) группы достоверно не отличались. 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 составляла 48,5% при применении СПЭ и 51,4% при использовании СПС. Также следует отметить, что в обеих группах более чем у 1/3 больных встречалось тяжелое 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 СЛП. В среднем при ЧКВ устанавливали 1,6 стента на одного больного в группе СПЭ и 1,7 стента в группе СПС.

При анализе основных ангиографических параметров поражения коронарных артерий (должный диаметр артерии, минимальный диаметр артерии, процент стеноза) группы с имплантированными 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 мес после вмешательств. 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 сердечных осложнений (ИМ, серьез-

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

| Показатели | СПЭ n (%) | СПС n (%) | p |
|---|-----------------|-----------------|------|
| 1. Количество пораженных сосудов, стеноз более 50% , абс. (%) | | | |
| 1 сосуд | 62 (61,39) | 66 (62,86) | 0,61 |
| 2 сосуда | 28 (27,72) | 24 (22,86) | |
| 3 сосуда | 11 (10,89) | 15 (14,29) | |
| 2. Локализация стеноза, абс. (%): | | | |
| ПНА (ДВ) | 49 (48,51) | 54 (51,43) | 0,88 |
| ОА (ВТК) | 21 (20,79) | 24 (22,86) | |
| ПКА (ЗНА, ЗБА) | 31 (30,69) | 27 (25,71) | |
| 3. Тип поражения (классификация АНА/АСС [11], абс. (%)): | | | |
| А | 32 (31,68) | 36 (34,29) | 0,72 |
| В | 35 (34,65) | 31 (29,52) | |
| С | 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 количество 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 – огибающая артерия, ВТК – ветвь тупого края ОА, ПКА – правая коронарная артерия, ЛКА – левая коронарная артерия, Min d – минимальный диаметр. Достоверных различий между группами не отмечалось (p > 0,05).

ные нарушения ритма сердца, недостаточность кровообращения) больным проводилась контрольная коронарография для оценки причины рецидива стенокардии и возможного рестеноза в стенте. За пациентами мы наблюдали в течение 12 мес, оценивали смертность, частоту ИМ (с зубцом Q, без зубца Q), частоту повторной КАГ, необходимость в повторной реваскуляризации целевого сосуда (TLR), частоту тромбозов стента и частоту комбинированной end-point, – так называемые большие неблагоприятные коронарные события (major adverse cardiac event(s) – MACE), которая включала в себя: смертность, ИМ, необходимость TLR и тромбоз стента. Клинические исходы в течение 12 мес в группе пациентов с имплантированными стентами Promus и Cypher и представлены в табл. 3.

В конце 12-месячного периода наблюдения в группе с установленными стентами Promus только у 7 пациентов (из 101 человека) отмечался рецидив стенокардии (через 4 мес – у 3 больных, через 6 мес – у 2 больных, через 9 мес – у 1 и через 11 мес – у 1 больного). При этом у 5 из 7 больных выявлялись признаки ишемии миокарда при

нагрузочной пробе на тредмиле. В трех случаях рецидив был обусловлен рестенозом, что подтверждено данными КАГ (два стеноза более 75% в передней нисходящей и один – в огибающей артерии). Стенозы были успешно устранены с помощью повторного ЧКВ. В двух случаях был обнаружен выраженный стеноз в коронарных артериях, не подвергавшихся ЧКВ. Одному из пациентов через 1 мес успешно проведено аортокоронарное шунтирование, другому (с критическим стенозом ПКА) – успешно выполнено ЧКВ. У двух больных с рецидивом стенокардии при коронарографии стенты были проходимы и не было отмечено поражения других коронарных артерий. Четверо (3,9%) больных в группе “Promus” перенесли ИМ (двое из них – ИМ без зубца Q). ИМ подтвержден результатами биохимического анализа крови (повышение уровня тропонина Т), характерными изменениями ЭКГ и данными коронарографии.

В группе с установленным стентом Cypher (105 человек) рецидив стенокардии отмечен в 9 случаях (через 3 мес – у 3 больных, 5 мес – у 3, 7 мес – у 2 и через 10 мес – у 1 больного). Из 9 больных признаки ише-

Таблица 3. Клинические исходы у пациентов с СПЭ и СПС через 12 мес проспективного наблюдения

| Показатель | Promus (n = 101) | Cypher (n = 105) | p |
|---|---------------------|---------------------|------|
| Тромбоз стента: | | | |
| поздний (до 12 мес) | 1 (0,9%) | 2 (1,9%) | 0,58 |
| инфаркт миокарда: | 4 (3,9%) | 6 (5,7%) | 0,58 |
| с зубцом Q | 2 | 2 | |
| 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 | |
| при рецидиве стенокардии | 7 | 9 | |
| другие причины | 9 | 8 | |
| Всего: | 20 | 23 | 0,88 |
| Смерть | 0 | 0 | – |
| MACE (сердечная смерть + ИМ + TLR + тромбоз стента) | 11 (10,8%) | 15 (14,2%) | 0,53 |

Примечание. КАГ – коронарная ангиография, MACE – выраженные неблагоприятные коронарные события, TLR – необходимость повторной реваскуляризации целевого сосуда.

мии 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. Для предсказания рестеноза, помимо ЭКГ-нагрузочного теста, следует использовать другие современные методы диагностики (12). Например, методики радионуклидной визуализации (нагрузочная сцинтиграфия миокарда) обладают более высокой чувствительностью, тогда как методики, оценивающие сократительный резерв (стресс-ЭхоКГ), обладают несколько меньшей чувствительностью, но более высокой специфичностью. Следует также учитывать возможность выявления указанными методиками безболевого ишемии миокарда. В 5 из 9 случаев с имплантированным стентом Cypher рецидив стенокардии был обусловлен рестенозом, что было подтверждено данными КАГ. Эти рестенозы (3 – в передней нисходящей артерии, 2 – в огибающей артерии) были успешно устранены с помощью повторного ЧКВ. В 2 случаях выявлены выраженные стенозы в других, не подвергавшихся ранее ЧКВ коронарных артериях (85% – стеноз ПКА и 75% – стеноз ОА), которые были также успешно устранены при повторной ЧКВ.

Из 105 человек в группе “Cypher” 6 пациентов (5,7%) за время наблюдения перенесли ИМ (из них 4 без зубца Q), что было подтверждено клиническими данными и результатами КАГ: в 3 случаях наблюдались окклюзии ранее установленного стента в ко-

ронарную артерию, которые были успешно устранены с помощью повторного ЧКВ; в 2 других случаях было обнаружено появление выраженного стеноза в другой коронарной артерии, не подвергавшейся ранее ЧКВ (отмечалась окклюзия ОА и ПНА), которые также были успешно устранены с помощью ЧКВ. Следует отметить, что в 2 случаях рецидив стенокардии не сопровождался рестенозом в коронарных артериях или появлением новых гемодинамически значимых поражений артерий, а его рецидив, скорее всего, был связан с указанными ниже функциональными факторами, включая спазм коронарной артерии.

В нашем сравнительном 12-месячном исследовании показатели комбинированных осложнений MACE (сердечная смерть, ИМ, диагностированный тромбоз стента, реваскуляризация целевого сосуда) составляли 10,8% для СПЭ и 14,2% для СПС (рисунок 1).

Таким образом, из 206 больных в обеих группах с имплантацией стентов с лекарственным покрытием за 12 мес наблюдения только у 3,9% пациентов при СПЭ и у 6,6% больных при СПС возникла потребность в повторной реваскуляризации из-за развития рестенозов в стенте, которые успешно были устранены при повторном ЧКВ. Рецидив стенокардии отмечался у 6,9% пациентов с имплантацией СПЭ и у 8,5% – СПС. Частота комбинированной end-point MACE (сердечная смерть, ИМ, диагностированный тромбоз стента, реваскуляризация целевого сосуда) составила 10,8% для СПЭ и 14,2%

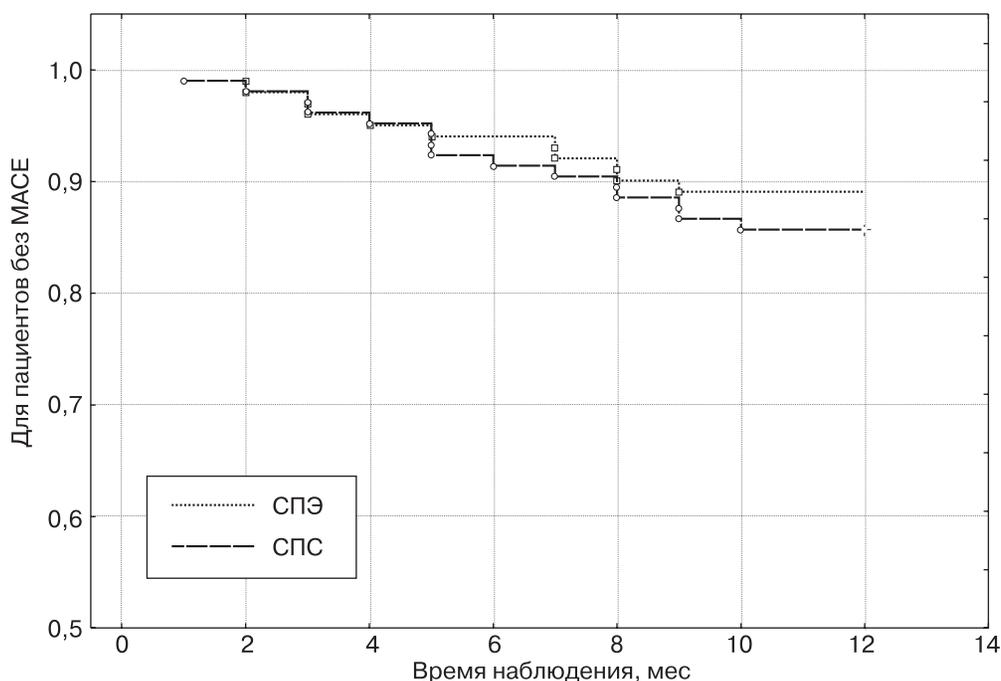


Рис. 1. Первичная end-point: MACE (сердечная смерть, ИМ, диагностированный тромбоз стента, реваскуляризация целевого сосуда) при сравнении СПЭ и СПС.
Примечание. $p > 0,01$.

для СПС ($p > 0,01$). Тромбоз стента наблюдался в 0,9% случаев у больных с имплантацией СПЭ и в 1,9% случаев (из них подострый тромбоз в 0,95%) при имплантации СПС. Эти данные подтверждают, что стент Promus проявил себя не хуже, чем стент Cypher.

Обсуждение

Важным достижением в интервенционной кардиологии является разработка стентов, покрытых лекарствами (drug-eluting stents) (13). Стентирование коронарных артерий у больных ИБС в настоящее время 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 составляет 10–30% и зависит от характера поражения, клинического статуса пациента и вида вмешательства.

Стенты, выделяющие лекарства (СВЛ), состоят из трех компонентов: металлической основы (так называемая платформа) и полимерного слоя, на который нанесено или с которым смешано лекарство. Лекарственное вещество и его фармакокинетика во многом определяют будущие свойства

стентов с лекарственным покрытием. Оно должно обеспечивать ингибирование роста неоинтимы внутри стента и в то же время не быть токсичным при выделении в концентрации, достаточной для необходимой степени ингибирования. Скорость выделенного лекарства и его концентрация в нужном месте 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 дозированный выход. В разное время в качестве полимера испытывались фосфорилхолины, керамические материалы, биосовместимые неразрушающиеся, биоразрушающиеся, а также растворяющиеся покрытия.

Применение на практике коронарных стентов, покрытых полимером и способных высвобождать антипролиферативные вещества, привело к значительному снижению риска рестеноза до уровня менее 10%. Даже у больных ИБС с сахарным диабетом,

для которых характерен высокий риск рестеноза после ЧКВ, использование СВЛ позволило значительно снизить потребность в последующей реваскуляризации целевого участка поражения (примерно до 7–10%) в зависимости от протяженности пораженного участка и диаметра сосуда. СВЛ, чья эффективность уже доказана, должны применяться по умолчанию почти во всех клинических ситуациях и почти при всех категориях поражений за исключением случаев, когда имеются какие-либо опасения или противопоказания к длительной двойной дезагрегантной терапии (1). Основная причина подострого и позднего тромбоза стента заключается в прекращении антитромбоцитарной терапии (даже через 1 год после вмешательства, когда больной принимает только аспирин).

В нашем исследовании всем больным после ЧКВ назначали ДДАТ в стандартных дозах (ацетилсалициловая кислота 100 мг + клопидогрель 75 мг). Через 6 мес прекратили прием клопидогреля в группе СПЭ 15%, в группе СПС 18,4% больных; через 12 мес 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 клопидогреля). Желудочно-кишечных кровотечений в наших наблюдениях не отмечалось.

Рецидив стенокардии представляет собой одну из многочисленных причин возникновения боли за грудиной. Наиболее частыми коронарными причинами синдрома боли в груди после ЧКВ являются: острые, подострые и поздние внутривентрикулярные тромбозы, неполная реваскуляризация, рестеноз, прогрессирование атеросклероза в других сегментах, боль, связанная с перерастяжением стента или совокупность указанных выше 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 и/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 в гладкомышечных и интимальных элементах стенки сосуда в ответ на травму и инородный материал. Развитие рестеноза чаще встречалось при проведении баллонной ангиопластики и установки непокрытых стентов. Рестеноз и высокая частота повторной реваскуляризации являются основными ограничениями ЧКВ с имплантацией непокрытых металлических стентов у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий (18). Факторами риска рестеноза являются сахарный диабет, протяженные стенозы, бифуркационные стенозы, хронические окклюзии, малый (менее 2,5 мм) диаметр сосуда.

В настоящей работе у включенных в исследование больных указанных выше поражений артерий не было. Рестеноз при имплантации стентов, покрытых эверолимузом, составил 6,9%, сиролимузом – 8,5%. Сходные данные были получены в недавно проведенных крупных исследованиях SORT OUT IV, BASKET-PROVE.

В рандомизированное исследование SORT OUT IV (19) были включены более 2600 пациентов с различной степенью тяжести поражений коронарных артерий в условиях повседневной клинической практики, то есть это носило характер исследования all-comers (все поступающие пациенты без критериев исключения). 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 end-point MACE (4,9% – для Xience V и 5,2% – для Cypher). Полученные данные подтверждают, что стент Xience V не уступает стенту Cypher по ближайшим и отдаленным результатам. 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, их высокую безопасность и эффективность.

Перспективное рандомизированное сравнительное исследование BASKET-PROVE (20) проводилось с целью оценить результаты и безопасность применения стентов Cypher, Xience V и металлического непокрытого стента (НМС) Vision у 2314 пациентов, которым имплантировали стенты диаметром 3,0 мм и более. Главной end-point 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% – НМС). 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 НМС Vision.

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, J.M. Joelson и соавт. (23) в группе 102 обследованных пациентов с рецидивом стенокардии после ЧКВ обнаружили, что возврат стенокардии с наибольшей вероятностью был 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 рестеноза 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 внутривенные тромбозы возникали у пациентов, полу-

чавших монотерапию ацетилсалициловой кислотой или не получавших антиагрегантную терапию. Нельзя исключить вероятность того, что, по крайней мере, какие-то из клинических преимуществ стентов с лекарственным покрытием могут быть следствием применения более длительной двойной дезагрегантной терапии.

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

Если до ЧКВ в нашей работе все пациенты принимали ДДАТ, то через 6 мес в группе с имплантацией СПЭ – 85,0% и в группе СПС – 81,6% , а через 12 мес ее продолжали соответственно 70,8 и 66,9% больных.

С.Ю. Марцевич и соавт. (26) проанализировали базу данных больных ИБС, которым была проведена ангиопластика с имплантацией стента. Было опрошено 239 больных. Согласно современным клиническим рекомендациям, несмотря на необходимость применения двойной дезагрегантной терапии после коронарной пластики, клопидогрель в течение 12 мес принимали лишь 112 (47%) человек.

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

В проспективном рандомизированном исследовании ARMIDA-150 (27) сравнивали влияние поддерживающего лечения стандартной и высокой дозами клопидогреля 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 клопидогреля (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 клопидогреля, 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 (по

поток-зависимой вазодилатации при пробе с реактивной гиперемии) и уровень высокочувствительного С-реактивного белка. Оказалось, что у больных, перенесших ЧКВ, лечение клопидогрелем в поддерживающей дозе 150 мг/день ассоциировалось с более сильным ингибированием агрегации тромбоцитов и уменьшением числа больных со слабым ответом, а также со 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 клопидогреля у данной категории больных. Однако роль более длительной двухкомпонентной дезагрегантной 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 оптимальную массу тела, контролировать липиды и сахар крови, соблюдать диету; больным, перенесшим ИМ – принимать β -блокаторы, ингибиторы АПФ). За время наблюдения 1/3 больных прекратили курение (при включении курили в группах наблюдения СПЭ 33% и СПС 35%, через 12 мес – 20 и 25% больных соответственно. Сопутствующая артериальная гипертония наблюдалась у 56 и 62% больных, а после ЧКВ менее чем у 30% больных. Сахарный диабет до ЧКВ отмечался у 12–14%, в конце 12-месячного наблюдения соответственно у 10 и 11% больных. Указанные меры могли благоприятно влиять на частоту осложнений у наблюдаемой группы больных.

Полученные нами результаты позволили обосновать возможность, безопасность и эффективность применения стентов с лекарственным покрытием эверолимусом (Promus) в кардиологической практике в нашей стране.

Выводы

1. При ЧКВ-коронарном стентировании у 206 больных ИБС на госпитальном этапе ангиографический успех при применении

стентов Promus и Cypher был достигнут в 100% случаев.

2. У больных ИБС после имплантации СПЭ (101 человек) и СПС (105 человек) в течение 12 мес проспективного наблюдения частота развития основных неблагоприятных событий (нефатальный ИМ, рецидив стенокардии, частота рестенозов) составляла 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 необходимость повторного коронарного вмешательства 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. Неблагоприятных 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, летальных исходов не было.

Список литературы

1. Kolh P., Wijns W., Danchein 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 Ю.А., Самко А.Н., Буза В.В. Коронарная ангиопластика и стентирование. – М.: ООО “Медицинское информационное агентство”. 2010, 312 с.
3. Самко А.Н. Рентгеноэндоваскулярные методы лечения больных хронической ишемической болезнью сердца. В кн. “Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца”. Под ред. Е.И. Чазова, В.В. Кухарчука, С.А. Бойцова). М.: Медиа Медика, 2007, 504–519.
4. Kedhi E., Joesoef K.S., 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 P.W. 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 E.I., Racz M., Holmes D.R. 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., Mehran R. et al. Clinical endpoints in coronary stent trial: a case for standardized definition. *Circulation* 2007, 115, 2344–2351.
 11. Ambrose J.A., Winters S.L., Arora R.R. Angiographic evolution of coronary morphology in unstable angina. *JACC* 1986, 7, 475–478.
 12. Лупанов В.П. Значение электрокардиографических нагрузочных проб и других современных инструментальных методов в оценке эффективности чрескожных коронарных вмешательств и выявлении рестеноза (обзор). *Тер. архив* 2010, № 4, 67–73.
 13. Kim W.J., Lee S.W., Park S.W. 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 P.A., Hoyer A., Serruys P.W. Recurrent angina after revascularization: an emerging problem for the clinician. *Coron. Artery Dis.* 2004, 15(suppl.1), S11–S15.
 15. Акчурун Р.С., Ширяев А.А., Руденко Б.А. и др. Ангиографические характеристики инвазивных вмешательств. *Кардиологический вестник* 2011, VI (VIII), 2, 37–45.
 16. Serruys P.W., Ong A.T.L., van Herwerden I.A. 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. *JACC* 2005, 46, 575–581.
 17. Mitra A.K., Agrawal D.K. In stent restenosis bane of the stent era. *J. Clin. Pathol.* 2006, 59, 232–239.
 18. Bavry A.A., Kumbhani D.J., Helton T.J. et al. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am. J. Med.* 2006, 119, 1056–1061.
 19. Jensen L.O., Thaysen P., Tilsted H.H. 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., Galatius 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 J.M., Most A.S., Williams D.O. 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 В.П., Самко А.Н. Клопидогрель в профилактике тромботических осложнений у больных с коронарным атеросклерозом после чрескожных коронарных вмешательств (обзор). *Consilium Medicum* 2011, 13, 5, 102–109.
 26. Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Малышева А. М. 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., Dicunzio G. et al. Влияние высоких и стандартных поддерживающих доз клопидогреля 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 E.L., Anstrom K.J., Kong D.F. 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? *Русский мед. журнал* 2011, 26, 1004–1007.
 31. Beijk M.A., Piek J.J. 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 R.M., Abbott J.D. 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.