

ДВЕНАДЦАТИМЕСЯЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЧКВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИРОЛИМУС И ЭВЕРОЛИМУС ПОКРЫТЫХ СТЕНТОВ

Р.С. Поляков, С.А. Абугов, Г.В. Марджанян, Ю.М. Саакян, М.В. Пурецкий, А.А. Пиркова, А.В. Болтенков, С.М. Наумов
ФГБУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» РАМН, ГБОУ ДПО РМАПО

Стенты с лекарственным покрытием (СЛП) широко применяются в чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). СЛП по сравнению со стентами без лекарственного покрытия значительно снизили необходимость в повторной реваскуляризации благодаря снижению частоты рестенозов [1, 23, 25, 40].

Несмотря на кардинальное улучшение результатов ЧКВ с использованием СЛП, замедленная эндотелизация при имплантации СЛП увеличивает срок, в течение которого возможно развитие осложнений, в т.ч. тромбоза стента, считающегося наиболее грозным осложнением ЧКВ. Необходимо отметить, что первое поколение СЛП ассоциировалось с увеличением частоты поздних и очень поздних тромбозов [3, 10, 20]. СЛП следующего поколения были разработаны не только с целью повышения эффективности (еще большего снижения частоты повторных реваскуляризации и рестенозов), но и снижения риска развития тромбозов стентов и ассоциированных с ним инфарктов миокарда и летальных случаев [29, 39]. Существует множество клинических исследований, сравнивающих стенты с различными лекарственными покрытиями. Однако необходимо отметить, что стент первого поколения, покрытый лекарственным веществом сиролимус, является самым эффективным и безопасным стентом, у стента Cypher прослежены отдаленные (в т.ч. и 10-летние) результаты [5, 7, 8, 24, 28]. Стент второго поколения, покрытый лекарственным

веществом эверолимусом, также показал свою эффективность и безопасность. Большинство клинических исследований проводилось с паклитаксел покрытыми стентами. В этих исследованиях результаты ЧКВ с использованием ЭПС оказались лучше результатов ЧКВ с использованием паклитаксел покрытых стентов [23, 36, 41, 43]. Исследований, сравнивающих результаты ЧКВ с использованием сиролимус и эверолимус покрытых стентов, ограниченное количество и результаты их противоречивы [2, 19, 26]. Исходя из того, что эффективность имплантации СПС превосходит эффективность паклитаксел покрытых стентов [14, 33, 45] и стентов, покрытых зотаролимусом [13, 30, 37], уместно определить, какое из лекарственных покрытий – сиролимус или эверолимус обеспечивает наибольшую эффективность и безопасность ЧКВ.

Учитывая вышесказанное, в ФГБУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского» РАМН была выполнена настоящая работа, основной целью которой явилось изучение влияния лекарственного покрытия стента на результаты ЧКВ.

Задачами данного исследования были:

- изучить и сравнить клиническую **эффективность** ЧКВ у пациентов с ИБС при использовании сиролимус и эверолимус покрытых стентов по данным двенадцатимесячного периода наблюдения;
- изучить и сравнить **безопасность** КС у пациентов с ИБС при использовании сиролимус и эверолимус покрытых стентов по данным 12-месячного периода наблюдения.

Материалы и методы

В исследование были включены 386 пациентов со стабильной стенокардией напряжения 3–4 ФК. В зависимости от типа лекарственного покрытия имплантируемого стента пациенты были поделены на 2 группы. В группу I ретро- и проспективно был включен 191 пациент, всем пациентам этой группы были имплантированы стенты с лекарственным покрытием эверолимус (Promus Element Boston Scientific, Xience Abbott Vascular). В контрольную группу II были включены 195 пациентов, всем пациентам этой группы были имплантированы стенты с лекарственным покрытием сиролимус (семейство Cypher, Cordis, Johnson and Johnson). Контрольная группа формировалась ретроспективно, чтобы полностью соответствовать группе I по основным клиническим и ангиографическим характеристикам (возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям, протяженности поражения

коронарных артерий и локализации поражения в коронарных артериях и т. д.) (табл. 1).

Критерии включения:

- стабильная стенокардия напряжения 3–4 ФК по CCS;
- наличие гемодинамически выраженного (70% и более) стеноза коронарной артерии в системе ПМЖА, ОА или ПКА;
- непосредственный клинически и ангиографически положительный результат ЧКВ.

Критерии исключения:

- гемодинамически значимое (более 50%) поражение незащищенного ствола левой коронарной артерии;
- невозможность приема двойной антиагрегантной терапии;
- АКШ или ЧКВ в анамнезе;
- инсулинопотребный сахарный диабет.

Стандартный объем клинико-инструментальных и лабораторных исследований включал в себя физикальное, инструментальное

Таблица 1.

Клиническая и ангиографическая характеристика пациентов, вошедших в исследование.

	I группа ЭПС n = 191	II группа СПС n = 195	p
Возраст, годы	67,8 ± 5,2	67,4 ± 4,3	p = 0,41
Фракция выброса ЛЖ, %	52,9 ± 4,1	53,1 ± 5,2	p = 0,67
Сахарный диабет 2 типа	54 (28,3%)	58 (29,7%)	p = 0,75
Дислипидемия	185 (100%)	199 (100%)	p = 1,0
Курящие	65 (34,0%)	62 (31,8%)	p = 0,64
Гипертоническая болезнь	175 (91,6%)	184 (94,4%)	p = 0,84
Инфаркт миокарда в анамнезе	79 (41,4%)	80 (41,0%)	p = 0,94
Мужской пол, %	134 (70,2%)	150 (76,9%)	p = 0,13
Целевая артерия:			
ПНА	93 (48,6%)	95 (48,7%)	p = 0,99
ОА	38 (19,9%)	36 (18,5%)	p = 0,72
ПКА	60 (31,4%)	64 (32,8%)	p = 0,76
Бифуркационное стентирование, всего	23 (12,0%)	25 (12,8)	p = 0,93
1 стент	18 (9,4%)	19 (9,7%)	p = 0,92
2 стента	5 (2,6%)	6 (3,1%)	p = 0,78
Хроническая тотальная окклюзия	22 (11,5%)	23 (11,8%)	p = 0,93
Средняя длина стента в расчете на 1 пациента	26,6 ± 7,1 мм	25,7 ± 7,2 мм	p = 0,21
Диаметр стентированного сегмента	2,90 ± 0,42 мм	2,92 ± 0,46 мм	p = 0,65
Syntax score	18,5 ± 6,8	17,5 ± 5,5	p = 0,11

и лабораторное обследование согласно протоколу, принятому в ФГБУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского» РАМН [1].

Под положительным ангиографическим результатом ЧКВ понимали отсутствие или наличие <10% остаточного стеноза, кровотока TIMI III и отсутствие любых типов диссекций в стентированной артерии.

Под непосредственным положительным **клиническим результатом** ЧКВ понимали полное исчезновение стенокардии (или уменьшение как минимум на два функциональных класса) и объективных признаков ишемии миокарда, а также отсутствие острого нарушения мозгового кровообращения в госпитальном периоде.

Под госпитальным периодом наблюдения подразумевали время пребывания больного в клинике со дня проведения ЧКВ и до дня выписки.

Под **отдаленной клинической эффективностью** коронарного стентирования понимали сохранение достигнутого клинического эффекта и «свободу» от повторных реваскуляризаций в ранее стентированном сегменте.

Под **клинической безопасностью** ЧКВ в отдаленном периоде наблюдения понимали отсутствие развития ОИМ и летальных исходов.

Под конечной точкой нашего исследования выбран комбинированный показатель безопасности и эффективности – частота развития неблагоприятных клинических событий (НКС) в течение 12 месяцев.

Под **неблагоприятным клиническим событием (НКС)** подразумевали смерть пациента, развитие нефатального инфаркта миокарда и клинически показанную реваскуляризацию целевого поражения в течение 12 месяцев.

Диагноз инфаркта миокарда после ЧКВставлялся согласно принятому 3-му универсальному определению инфаркта миокарда [17].

Реваскуляризация целевого поражения (РЦП) – повторное выполнение ЧКВ или АКШ ввиду возникновения рестеноза целевого поражения в сочетании с объективными признаками ишемии миокарда в покое или во время стресс-теста.

Под целевым поражением понимали участок артерии с имплантированным стентом плюс 5 мм по проксимальному и дистальному краям стента.

Тромбоз стента оценивался согласно принятой в настоящее время классификации ARC [6].

Под прогрессией атеросклеротического процесса подразумевали возникновение гемодинамически значимого стеноза в ранее неизменном сегменте коронарной артерии или увеличение степени выраженности ранее выявленных стенозов.

Отдаленные результаты исследования оценивали при амбулаторном обследовании больных, по данным телефонного опроса, а также при повторной госпитализации. Пациентов, повторная реваскуляризация которых проводилась не в РНЦХ им. Б. В. Петровского, просили предоставить диск с записью КАГ или повторного вмешательства (в случае ЧКВ).

Результаты исследования оценивались по 3 контрольным точкам: 1 месяц, 6 и 12 месяцев после ЧКВ.

Результаты исследования

Из 386 пациентов, включенных в исследование, 12-месячному наблюдению подверглись все пациенты (100%). Для оценки **клинической эффективности** лекарственного покрытия установленных стентов рассматривали частоту повторных вмешательств на ранее стентированном сегменте.

Через 30 дней наблюдения (*табл. 2*) после коронарного стентирования в 1 группе (ЭПС) повторных реваскуляризаций на целевом поражении не отмечено. Во второй группе (СПС) повторная реваскуляризация на ранее стентированном сегменте потребовалась 2 (1%) пациентам. Разница между группами статистически недостоверна, $p = 1,0$.

К 6-му месяцу наблюдения (*табл. 3*) повторное вмешательство на целевом поражении было выполнено 2 (1,0%) пациентам из I группы и 5 (2,6%) пациентам контрольной группы, $p = 0,45$.

К 12-му месяцу наблюдения (табл. 4) повторные реваскуляризации на целевом поражении были выполнены у 7 пациентов (3,7%) группы I и у 14 (7,2%) пациентов контрольной группы, $p = 0,19$. В обеих группах по три пациента подверглись повторной реваскуляризации, связанной с прогрессией атеросклероза (рис. 1).

Безопасность коронарного стентирования оценивалась исходя из частоты развития острых инфарктов миокарда (ОИМ) и летальных исходов.

К 1-му месяцу наблюдения динамика развития ОИМ в группах была следующая: 1 (0,5%) пациент из первой группы перенес инфаркт миокарда, в контрольной группе зарегистрировано 2 (1,0%) случая развития ОИМ. Необходимо отметить, что все инфаркты миокарда были без зубца Q. Достоверной разницы между группами не получено, $p = 1,0$.

К 6-му месяцу наблюдения общее количество ОИМ в группе эверолимус покрытых стентов составило 2 (1,0%) случая. Во второй группе – 4 (2,1%), $p = 1,0$.

К 12-му месяцу количество пациентов с ОИМ в группе I возросло до 3 (1,6%), во второй группе – до 7 (3,6%), $p = 0,34$ (рис. 2). Обращает на себя внимание меньшая частота Q-образующего инфаркта миокарда в группе ЭПС (0,5%), в то время как в группе сиролимус покрытых стентов – 2,1%, однако данная разница статистически недостоверна, $p = 0,37$.

Летальных исходов по данным 1-го месяца наблюдения в обеих группах не отмечалось. К 6-му месяцу в обеих группах зарегистрировано по 2 летальных случая (1,0%). К 12-му месяцу в первой группе количество летальных исходов не изменилось (1,0%). В контрольной группе количество смертельных исходов возросло до 3 (1,5%), $p = 1,0$. Кардиальная смерть в первой группе зарегистрирована у 1 (0,5%) пациента, в контрольной группе – у двоих (1,0%), $p = 1,0$ (рис. 3).

При оценке конечной точки нашего исследования – частоты развития неблагоприятных клинических событий (НКС – комбинация смерти, нефатального инфаркта миокарда и клини-

чески показанной реваскуляризации целевого поражения в течение 12 месяцев) – отмечена следующая динамика:

В течение 1 месяца НКС наблюдались у 1 (0,5%) пациента в группе эверолимус покрытых стентов и у 4 (2,1%) пациентов в группе сиролимус покрытых стентов, $p = 0,37$.

Через 6 месяцев НКС зарегистрированы у 6 (3,1%) пациентов I группы и 11 (5,6%) пациентов контрольной группы, $p = 0,34$.

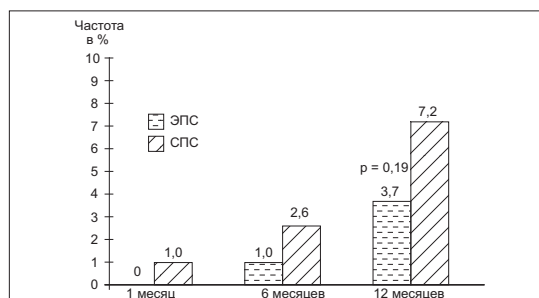


Рисунок 1. Повторная реваскуляризация на целевом поражении при использовании эверолимус (ЭПС) и сиролимус (СПС) покрытых стентов по данным 12-месячного наблюдения

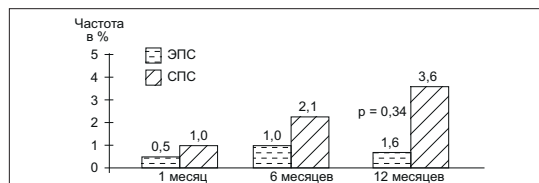


Рисунок 2. Частота острого инфаркта миокарда при использовании эверолимус (ЭПС) и сиролимус (СПС) покрытых стентов по данным 12-месячного наблюдения

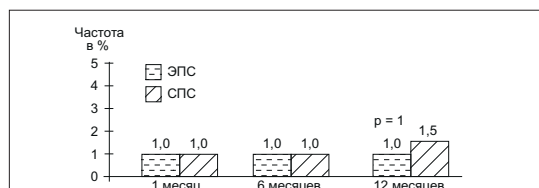


Рисунок 3. Частота летальных исходов при использовании эверолимус (ЭПС) и сиролимус (СПС) покрытых стентов по данным 12-месячного наблюдения

Таблица 2.

30-дневные результаты коронарной ангиопластики

	Группа I, ЭПС n = 191	Группа II, СПС n = 195	p
Смертность общая	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p = 1,0
Смертность кардиальная	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p = 1,0
Общее количество ОИМ	1 (0,5%)	2 (1,0%)	p = 1,0
Q-ИМ	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p = 1,0
Не Q-ИМ	1 (0,5%)	2 (1,0%)	p = 1,0
Частота повторных вмешательств на целевом поражении	0 (0,0%)	2 (1,0%)	p = 1,0
Частота повторных вмешательств, связанных с прогрессией атеросклероза	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p = 1,0
Неблагоприятные клинические события	1 (0,5%)	4 (2,1%)	p = 0,37
Тромбозы стента: подтвержденные, наиболее вероятные	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p = 1,0

Таблица 3.

6-месячные результаты коронарной ангиопластики

	Группа I, ЭПС n = 191	Группа II, СПС n = 195	p
Смертность общая	2 (1,0%)	2 (1,0%)	p = 1,0
Смертность кардиальная	1 (0,5%)	1 (0,5%)	p = 1,0
Общее количество ОИМ	2 (1,0%)	4 (2,1%)	p = 1,0
Q-ИМ	0 (0,0%)	3 (1,5%)	p = 0,68
Не Q-ИМ	2 (1,0%)	1 (0,5%)	p = 1,0
Частота повторных вмешательств на целевом поражении	2 (1,0%)	5 (2,6%)	p = 0,45
Частота повторных вмешательств, связанных с прогрессией атеросклероза	2 (1,0%)	2 (1,0%)	p = 1,0
Неблагоприятные клинические события	6 (3,1%)	11 (5,6%)	p = 0,34
Тромбозы стента: подтвержденные, наиболее вероятные, возможные	1 (0,5%)	4 (2,1%)	p = 0,37

Таблица 4.

12-месячные результаты коронарной ангиопластики

	Группа I, ЭПС n = 191	Группа II, СПС n = 195	p
Смертность общая	2 (1,0%)	3 (1,5%)	p = 1,0
Смертность кардиальная	1 (0,5%)	2 (1,0%)	p = 1,0
Общее количество ОИМ	3 (1,6%)	7 (3,6%)	p = 0,34
Q-ИМ	1 (0,5%)	4 (2,1%)	p = 0,37
Не Q-ИМ	2 (1,0%)	3 (1,5%)	p = 1,0
Частота повторных вмешательств на целевом поражении	7 (3,7%)	14 (7,2%)	p = 0,19
Частота повторных вмешательств, связанных с прогрессией атеросклероза	3 (1,6%)	3 (1,5%)	p = 1,0
Неблагоприятные клинические события	11 (5,8%)	24 (12,3%)	p = 0,04
Тромбозы стента: подтвержденные, наиболее вероятные, возможные	2 (1,0%)	6 (3,1%)	p = 0,28

К 12-му месяцу наблюдения НКС развились у 11 (5,8%) пациентов группы ЭПС и у 24 (12,3%) пациентов группы СПС (относительный риск [ОР] 0,47; 95% границы доверительного интервала [ДИ] 0,0068–0,12; $p = 0,04$) (рис. 4).

По показателю тромбоза стентов (подтвержденных, наиболее вероятных, возможных) по данным 12-месячного наблюдения отмечена тенденция к снижению данного показателя в группе эверолимус покрытых стентов, однако данная разница статистически недостоверна 2 (1,0%) против 6 (3,1%), $p = 0,28$ (рис. 5).

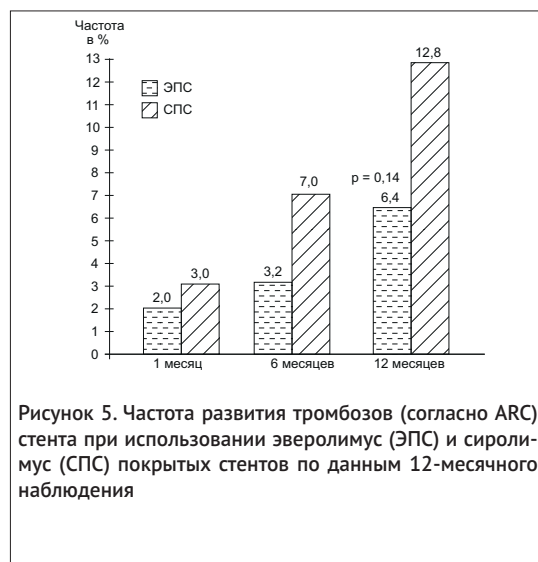
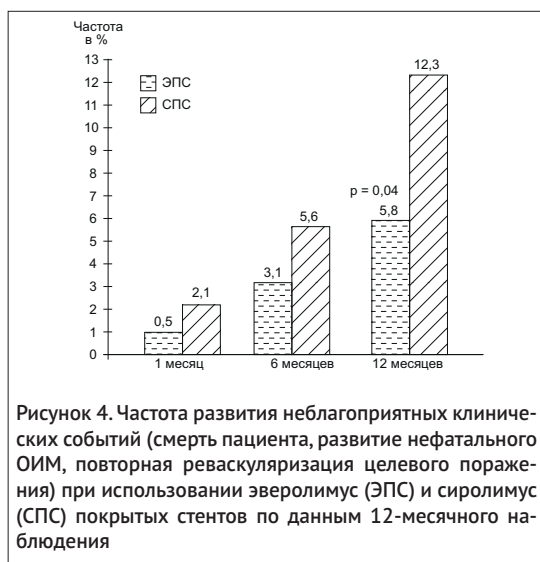
Обсуждение полученных результатов

Изобретение стентов с лекарственным покрытием знаменовало собой огромный скачок в интервенционной кардиологии. Эффективность и безопасность стентов, покрытых сиролимусом, была неоднократно продемонстрирована в контролируемых клинических исследованиях и крупных метаанализах [23, 25, 31, 32, 38].

С накоплением опыта и клинических наблюдений выделили две основные проблемы, связанные с использованием СЛП. Первая – проблема поздних и очень поздних тромбозов стентов, вторая – проблема рестенозирования

стентированного сегмента (хотя и радикально уменьшившаяся по сравнению с стентами без лекарственного покрытия). В дальнейшем стали появляться стенты с новыми видами лекарственного покрытия (паклитаксел, зотаролимус, такролимус и др.), призванные улучшить результаты коронарного стентирования, уменьшить необходимость в повторных реваскуляризациях, снизить количество тромбозов и ассоциированных с ними инфарктов миокарда и летальных исходов. Однако необходимо отметить, что результаты стентирования сиролимус покрытыми стентами в большинстве исследований превосходили результаты паклитаксел, такролимус, зотаролимус покрытых стентов [13, 14, 30, 23, 37, 40, 45].

Эверолимус покрытые стенты – это стенты второго поколения, состоящие из кобальт-хромовой (семейство Xience), платино-хромовой (семейство Promus) платформ, биосовместимого полимерного покрытия и лекарственного вещества эверолимус. Постепенно эверолимус покрытые стенты получили широкое распространение, чему способствовали рандомизированные исследования, показавшие преимущество эверолимус покрытых стентов над стентами с другими лекарственными покрытиями (пакли-



такселем [23, 36, 42, 43], зотаролимуsom [12, 27]). Исследований, сравнивающих эффективность и безопасность ЧКВ с использованием эверолимус и сиролимус покрытых стентов, немного, при этом результаты их противоречивы. В одних исследованиях сообщается о достоверном улучшении результатов ЧКВ благодаря использованию стентов нового поколения, в других достоверной разницы не отмечается [2, 19, 26]. Для выяснения влияния различных лекарственных покрытий стентов на результаты ЧКВ предпринято настоящее исследование.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что эффективность и безопасность коронарного стентирования с использованием стентов, покрытых эверолимусом, не уступают таковым при использовании сиролимус покрытых стентов. Более того, при оценке частоты развития неблагоприятных клинических событий получено достоверное снижение в группе эверолимус покрытых стентов 5,8 против 12,3%, ($p=0,04$). Полученный результат, по-видимому, связан с низкой частотой повторной реваскуляризации целевого поражения (3,7 против 7,2%; $p = 0,19$) и развития инфарктов миокарда (1,6 против 3,6%; $p = 0,34$) в группе эверолимус покрытых стентов. Также обращает на себя внимание меньшая частота Q-образующего инфаркта миокарда в группе эверолимус покрытых стентов – 0,5 против 2,1% в контрольной группе, $p = 0,37$, а также меньшая частота тромбоза стента по данным 12-месячного наблюдения 1,0% в группе ЭПС против 3,1% в группе СПС, $p = 0,28$. Однако данные различия не удовлетворяют критериям достоверности.

Низкая частота повторных реваскуляризации и тромбозов стентов может быть связана с лекарственным покрытием стентов.

Лекарственное покрытие сиролимус и эверолимус являются производными рапамицина – ингибитора mTOR (*mammalian target of rapamycin*, «мишень рапамицина у млекопитающих»). Рапамицин – антибиотик, иммунодепрессант, применяемый для борьбы с отторжением пересаженных органов и тканей, особенно почек.

Название рапамицин происходит от исконого названия острова Пасхи – «Рапа-Нуи». Рапамицин является продуктом бактерий вида *Streptomyces hygroscopicus* из образца почвы с этого острова. Изначально планировалось использовать его в качестве противогрибкового средства, однако в ходе исследований выявились его иммунодепрессивные и антипролиферативные свойства. Несмотря на сходство химической формулы, сиролимус и эверолимус имеют различия. Являясь производным сиролимуса, эверолимус более гидрофильный, чем сиролимус [34]. Кроме того, необходимо отметить, что доза эверолимуса в покрытии стента меньше, чем сиролимуса (88 vs 150 мкг), скорость высвобождения лекарственного вещества также отличается. Стенты имеют разную платформу, так, ЭПС используют платформу на основе кобальт-хромового или платино-хромового сплавов с толщиной балки 81 мкм и более биосовместимым полимером толщиной 7,6 мкм, напротив, СПС имеют платформу из стали, с толщиной балок 140 мкм и полимерным покрытием 12,6 мкм. Анализируя вышеперечисленные факторы, в настоящее время трудно сказать, какой из них или их комбинаций обуславливают механизм уменьшения рестенозов и тромбозов стентов.

В настоящее время известен целый ряд других факторов, увеличивающих вероятность тромбоза стента [44]. Это пациент-ассоциированные факторы: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, сахарный диабет, почечная недостаточность, низкая фракция выброса левого желудочка, нерегулярный прием двойной антиагрегантной терапии, резистентность к клопидогрелю и др. Факторы, связанные с поражением: длина поражения/стентированного сегмента, диаметр артерии/стента, сложные поражения (бифуркационные поражения, хронические тотальные окклюзии) и др. Процедурные факторы: недораскрытие стента, неполная аппозиция (прилегание) стента, пенетрация стента в некротическое ядро подлежащей бляшки и др.

Из всех перечисленных факторов самым грозным предиктором развития тромбоза стента

та в течение 12 месяцев является несоблюдение рекомендаций по приему двойной антиагрегантной терапии. Необходимо отметить, что до настоящего времени не установлены оптимальные сроки терапии клопидогрелом. По последним клиническим рекомендациям после имплантации СЛП прием клопидогрела необходим в течение 1 года. Исследование CURRENT-OASIS 7 [21] показало снижение комбинированной конечной точки в группе с двойной дозировкой клопидогрела (у пациентов с острым коронарным синдромом) (количество случаев летального исхода в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, инфаркта миокарда, инсульта) на 15% ($p = 0,036$). Также выявлена достоверная разница по количеству подтвержденных тромбозов стентов. Причем этот эффект не сопровождался увеличением частоты крупных кровотечений по классификации группы TIMI, внутричерепных, фатальных кровотечений и кровотечений, связанных с операциями коронарного шунтирования. В настоящее время в клиническую практику введен новый антиагрегант – тикагрелор, который в отличие от клопидогрела обратимо связывается с рецепторами P2Y₁₂. Однако препарат на данный момент одобрен к применению у больных с острым коронарным синдромом, но, вероятно, в скором времени мы получим данные и у пациентов с плановыми ЧКВ. Результаты исследования PLATO свидетельствовали о том, что прием тикагрелора по сравнению со стандартной терапией клопидогрелом приводит к статистически значимому снижению частоты развития тромбоза стента смерти от сосудистой причины, ИМ и инсульта без увеличения риска всех массивных кровотечений в течение 12 месяцев.

Вопрос длительности приема двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) после ЧКВ до сих пор вызывает дискуссии. Ряд авторов считает целесообразным пожизненный прием двойной антиагрегантной терапии после ЧКВ. Однако в последнее время все больше появляются данные, свидетельствующие об отсутствии пользы приема ДААТ более 12 месяцев. Одной из при-

чин развития поздних и очень поздних тромбозов стента с лекарственным покрытием является более длительная их эндотелизация по сравнению с непокрытыми стентами [16]. В 2012 г. появлялись данные, свидетельствующие о том, что стент, покрытый эверолимусом, подвергается эндотелизации в течение 3 месяцев, что позволяет отменять двойную антиагрегантную терапию по истечении этого времени без риска тромбоза стента [22]. Возможно, ранней эндотелизацией объясняются результаты немногочисленных исследований, показывающих достоверное снижение тромбозов стентов и частоты развития инфаркта миокарда в группе пациентов с эверолимус покрытыми стентами по сравнению с сиролимус покрытыми стентами [9, 18, 19].

В настоящее время обладаем данными аутопсии, демонстрирующими более выраженную эндотелизацию через 14 дней после имплантации эверолимус покрытых стентов по сравнению с другими лекарственными покрытиями [11].

Оценивая факторы, связанные с поражением коронарных артерий, необходимо отметить, что общее количество ЧКВ бифуркационных поражений составляло 12 и 12,8% в группах ЭПС и СПС соответственно, хроническая тотальная окклюзия была у 11,5% в группе ЭПС и 11,8% пациентов в контрольной группе. Если учесть, что пациенты с сахарным диабетом составляли 28,3 и 29,7% в группах ЭПС и СПС соответственно, то очевидно, что примерно половина пациентов настоящего исследования имела высокий риск развития рестенозов и тромбозов стентов.

Данные, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о том, что показатели эффективности и безопасности коронарного стентирования с использованием эверолимус и сиролимус покрытых стентов достоверно не отличаются по данным 12-месячного наблюдения: нет достоверной разницы по частоте повторных реваскуляризации целевого поражения, инфаркта миокарда, летальных исходов. Однако частота развития неблагоприятных клинических событий (комбинированного показателя смерти, нефатального инфаркта миокарда и клинически

показанной реваскуляризации целевого поражения) достоверно ниже при использовании стентов с лекарственным веществом эверолимус по сравнению с СПС по данным 12-месячного периода наблюдения.

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Эффективность и безопасность ЧКВ с использованием ЭПС у больных ИБС не отличается от результатов ЧКВ с использованием сиролимус покрытых стентов по данным 12-месячного периода наблюдения.

2. Стенты, покрытые эверолимусом, достоверно снижают частоту развития неблагоприятных клинических событий (комбинация смерти, нефатального инфаркта миокарда и клинически показанной реваскуляризации целевого поражения) по данным 12-месячного периода наблюдения.

Литература

1. *Р.С. Поляков, Ю.М. Саакян, А.Г. Билич, М.В. Пу-рецкий, В.М. Сысоев, С.А. Абугов.* Пятилетние результаты коронарной ангиопластики с использованием стентов с лекарственным покрытием: клиническая эффективность и безопасность. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2008; 4: 15–20.
2. *Antoinette de Waha, Salvatore Cassese, Robert Byrne, Tomohisa Tada, lamin king, Adnan Kastrati, and Albert Schoemig.* Everolimus-eluting versus sirolimus-eluting stents a meta-analysis of randomized trials J. Am. Coll. Cardiol. 2012; 59: E1507.
3. *Biondi-Zoccai G.G., Lotrionte M., Agostoni P., Abbate A., Fusaro M., Burzotta F., Testa L., Sheiban I., Sangiorgi G.* A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. Eur Heart J. 2006; 27: 2667–2674.
4. *Byrne R.A.* Two-year outcomes after everolimus- or sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease in the ISAR TEST 4 Trial. Paper presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics; September 24, 2010; Washington, DC.
5. *Caixeta A., Leon M.B., Lansky A.J., Nikolsky E., Aoki J., Moses J.W., Schofer J., Morice M.C., Schampaert E., Kirtane A.J., Popma J.J., Parise H., Faby M., Mebran R.* 5-year clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation insights from a patient-level pooled analysis of 4 randomized trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. J. Am. Coll. Cardiol. 2009 Sep. 1; 54 (10): 894–902.
6. *Cutlip D. et al.* ARC definitions of stent thrombosis. Circulation. 2007; 115: 2344–2351.
7. *Fajadet J., Morice M.C., Bode C., Barragan P., Serruys P.W., Wijns W., Constantini C.R., Guermontprez J.L., Eltchaninoff H., Blanchard D., Bartorelli A., Laarman G.J., Perin M., Sousa J.E., Schuler G., Molnar F., Guagliumi G., Colombo A., Ban Hayashi E., Wulfert E.* Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents: three-year results of the RAVEL trial. Circulation. 2005 Mar 1; 111 (8): 1040–4.
8. *J. Eduardo Sousa, MD, PhD; J. Ribamar Costa, Jr, MD; Alexandre Abizaid, MD, PhD* 10-Year Follow-Up of the First Cypher Stent Implanted in Human An Invasive Evaluation With Angiography, Intravascular Ultrasound, and Optical Coherence Tomography J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 3 (5): 556–558.
9. *Jensen L.O., Thayssen P., Hansen H.S., Christiansen E.H., Tilsted H.H., Krusell L.R., Villadsen A.B., Junker A., Hansen K.N., Kaltoft A., Maeng M., Pedersen K.E., Kristensen S.D. et al.* Randomized comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients treated with percutaneous coronary intervention: the Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome IV (SORT OUT IV).
10. *Joner M., Finn A.V., Farb A., Mont E.K., Kolodgie F.D., Ladich E., Kutys R., Skorija K., Gold H.K., Virmani R.* Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 193–202.
11. *Joner M., Nakazawa G., Finn A.V. et al.* Endothelial Cell Recovery Between Comparator Polymer-Based Drug-Eluting Stents. J Am Coll Cardiol 2008; 52 (5): 333–42.
12. *Juan A. Herrador MD*, Juan C. Fernandez MD, Manuel Guzman MD, Victor Aragon MD.* Comparison

of zotarolimus- versus everolimus-eluting stents in the treatment of coronary bifurcation lesions Catheterization and Cardiovascular Interventions Volume 78, Issue 7, pages 1086–1092, 1 December 2011.

13. *Kandzari D.E., Leon M.B., Popma J.J. et al.* Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2440–7.

14. *Kastrati A., Dibra A., Eberle S. et al.* Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 294 (7): 819–25.

15. *Kedbi E., Joesoef K.S., McFadden E. et al.* Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice. *Lancet* 2010; 375: 201–9.

16. *Kereiakes D.J., Choo J.K., Young J.J., Broderick T.M.* Thrombosis and drug-eluting stents: a critical appraisal. *Rev Cardiovasc Med.* 2004; 5: 9–15.

17. *Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Bernard R. Chaitman and Harvey D. White:* the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. *European Heart Journal* (2012) 33, 2551–2567.

18. *Lorenz Räber, Michael Magro, Giulio G. Stefanini, Bindu Kalesan, Ron T. van Domburg, Yoshinobu Onuma, Peter Wenaweser, Joost Daemen, Bernhard Meier, Peter Jüni, Patrick W. Serruys, Stephan Windecker.* Very Late Coronary Stent Thrombosis of a Newer Generation Everolimus-Eluting Stent Compared with Early Generation Drug-Eluting Stents: A Prospective Cohort Study. *CIRCULATION* *AHA*, 1, 2012.

19. *Lorenz Räber, Peter Jüni, Eveline Nüesch, Bindu Kalesan, Peter Wenaweser, Aris Moschovitis, Ahmed A. Khattab, Maryam Bablo, Mario Togni, Stéphane Cook, Rolf Vogel, Christian Seiler, Bernhard Meier, Stephan Windecker.* Long-Term Comparison of Everolimus-Eluting and Sirolimus-Eluting Stents for Coronary Revascularization. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 57, № 21, 2011, 2143–2151.

20. *McFadden E.P., Stabile E., Regar E., Cheneau E., Ong A.T., Kinnaird T., Suddath W.O., Weissman N.J., Torguson R., Kent K.M., Picbard A.D., Satler L.F., Waksman R., Serruys P.W.* Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet.* 2004; 364: 1519–1521.

21. *Mehta S.R., Bassand J.P., Chrolavicius S., Diaz R., Eikelboom J.W., Fox K.A., Granger C.B., Jolly S., Joyner C.D., Rupprecht H.J., Widimsky P., Afzal R., Pogue J., Yusuf S.* CURRENT-OASIS 7 Investigators *N Engl J Med.* 2010 Sep 2; 363 (10): 930–42.

22. *Meier P., Lansky A.J.* Optimal duration of clopidogrel therapy: the shorter the longer? *EurHeart J.* 2012 Nov 7.

23. *Morice M.C., Serruys P.W., Sousa J.E., Fajadet J., Ban Hayashi E., Perin M., Colombo A., Schuler G., Barragan P., Guagliumi G., Molnar F., Falotico R.* A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1773–1780.

24. *Morice M.C., Serruys P.W., Barragan P., Bode C., Van Es G.A., Stoll H.P., Snead D., Mauri L., Cutlip D.E., Sousa E. et al.* Long-Term Clinical Outcomes With Sirolimus-Eluting Coronary Stents. Five-Year Results of the RAVEL Trial *Journal of the American College of Cardiology* October 2007 volume 50, issue 14 pp 1299–1304.

25. *Moses J.W., Leon M.B., Popma J.J., Fitzgerald P.J., Holmes D.R., O'Shaughnessy C., Caputo R.P., Kereiakes D.J., Williams D.O., Teirstein P.S., Jaeger J.L., Kuntz R.E.* Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1315–1323.

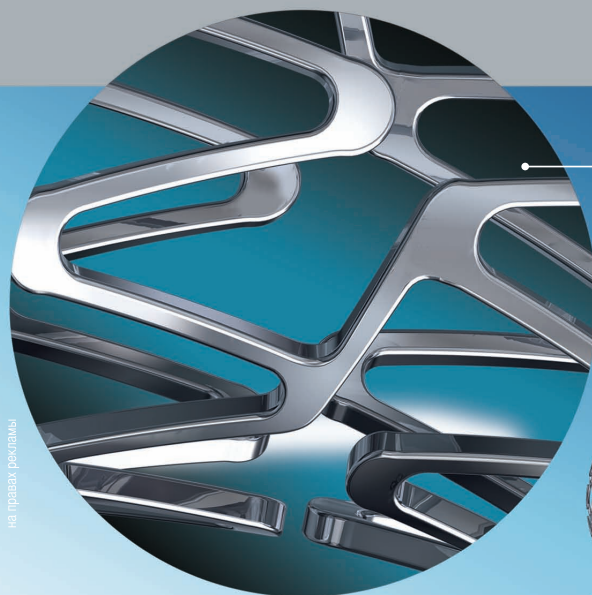
26. *Onuma Y., Kukreja N., Piazza N. et al.* The everolimus-eluting stent in real-world patients: 6-month follow-up of the X-SEARCH registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 269–76.

27. *Damman P., MD, Abdel-Wahab M., MD, Möllmann H., MD, Richardt G., MD, Chevalier B., MD, Barragan P., MD, Tijssen J.G.P., PhD, Underwood P., MD, Hamm C.W., MD.* Comparison of Twelve-Month Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention With Everolimus-Eluting Versus Zotarolimus-Eluting or Sirolimus-

НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ



стентов, выделяющих лекарственное вещество ЭВЕРОЛИМУС



на правах рекламы

PROMUS Element™

Доказанная эффективность и безопасность по результатам долгосрочных клинических наблюдений:

- частота обусловленной ишемией повторной реваскуляризации в зоне целевого поражения 3,5%*
- частота тромбоза стента 0,7%*

* Результаты 3-летнего наблюдения в рандомизированном исследовании PLATINUM. Ian T. Meredith AM. «Three-Year Results of the PLATINUM Randomized Trial Comparing Platinum Chromium PROMUS Element and Cobalt Chromium PROMUS/XIENCE V Everolimus-Eluting Stents». ACC Scientific Session 2013



SYNERGY™

Новое поколение стентов с лекарственным покрытием. Биodeградируемый ультратонкий аблюминальный слой полимера, содержащего эверолимус. Возможное уменьшение времени эндотелизации стента и сокращение сроков двойной антиагрегантной терапии

Cardiomedics

ООО «Кардиомедикс»: 101000, Москва, Покровский бульвар, 4/17, офис 40.
Тел. +7 495 935 8471. Факс +7 495 935 8472. www.cardiomedics.ru

**Boston
Scientific**

Advancing science for life™

Eluting Stents From the PROENCY (PROmus ENdeavor CYpher) Registry J INVASIVE CARDIOL 2012; 24 (10): 495–502

28. *Pilar Jiménez-Quevedo*1, *Manel Sabaté*, *Dominick J. Angiolillo*, *Fernando Alfonso*, *Rosana Hernández-Antolín*, *Marcelo SanMartín* et al. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with *de novo* coronary stenoses: long-term results of the DIABETES trial European Heart Journal (2007) 28, 1946–1952/

29. *Räber L., Windecker S.* Current status of drug-eluting stents. Cardiovasc Ther 2010 Mar 27 [E-pub ahead of print].

30. *Rasmussen K., Maeng M., Kaltoft A.* et al. Efficacy and safety of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical care Lancet 375: 1090–9.

31. *Schampaert E., Cohen E.A., Schlüter M.* et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long *de novo* lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1110

32. *Schofer J., Schlüter M., Gershlick A.H.* et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (ESIRIUS). Lancet 2003; 362: 1093–9.

33. *Schomig A., Dibra A., Windecker S.* et al. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 1373–80.

34. *Sedrani R., Cottens S., Kallen J.* et al. Chemical modification of rapamycin: the discovery of SDZ RAD. Transplant Proc 1998; 30 (5): 2192–4.

35. *Serruys P.W., Kutryk M.J.B., Ong A.T.L.* Coronary-artery stents. N Engl J Med. 2006; 354: 483–495.

36. *Serruys P.W., Ruygrok P., Neuzner J.* et al. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent. EuroIntervention 2006; 2: 286–94.

37. *Sethi A., Babekar A., Bhuriya R., Bajaj A., Singh P.P., Arora R., Khosla S.* Zotarolimus-eluting stent versus sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting

stents for percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. Arch Cardiovasc Dis. 2012 Nov; 105 (11): 544–56.

38. *Sousa J.E., Costa M.A., Abizaid A.* et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries. Circulation 2001; 103: 192–5.

39. *Sripal Bangalore*, MD, MHA; *Sunil Kumar*, MD; *Mario Fusaro*, MD; *Nicholas Amoroso*, MD; *Michael J. Attubato*, MD; *Frederick Feit*, MD; *Deepak L. Bhatt*, MD, MPH; *James Slater*, MD. Short- and Long-Term Outcomes With Drug-Eluting and Bare-Metal Coronary Stents A Mixed-Treatment comparison Analysis of 117762 Patient-Years of Follow-Up From Randomized Trials. Circulation June 12, 2012.; 125: 2873–2891.

40. *Stettler C., Wandel S., Allemann S.* et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network metaanalysis Lancet 2007; 370: 937–48.

41. *Stone G.W., Ellis S.G., Cox D.A., Hermiller J., O'Shaughnessy C., Mann J.T., Turco M., Caputo R., Bergin P., Greenberg J., Popma J.J., Russell M.E.* for the TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. N Engl J Med. 2004; 350: 221–231.

42. *Stone G.W., Midei M., Newman W.* et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. JAMA 2008; 299: 1903–13.

43. *Stone G.W., Rizvi A., Newman W.* et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. N Engl J Med 362: 1663–74.

44. *Lüscher T.F., Steffel J., Eberli F.R., Joner M., Nakazawa G., Tanner F.C., Virmani R.* Drug-Eluting Stent and Coronary Thrombosis: Biological Mechanisms and Clinical Implications. Circulation. 2007; 115: 1051–1058.

45. *Windecker S., Remondino A., Eberli F.R.* et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. N Engl J Med 2005; 353 (7): 653–62.

