

Второе поколение стентов с лекарственным покрытием. Коронарный стент с покрытием зотаролимус

И.В. Левицкий, А.Н. Самко, Е.В. Меркулов, В.М. Миронов, Ю.А. Карпов

Внедрение в клиническую практику стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием стало важным этапом в развитии инвазивной кардиологии и позволило эффективно бороться с основной проблемой эндоваскулярной хирургии – рестенозом. С момента появления первых коронарных стентов, покрытых лекарственным препаратом (СЛП), прошло уже более 10 лет. Первыми стентами с лекарственным покрытием (СЛП первого поколения), рекомендованными к клиническому применению, были стенты с полимером, выделяющим лекарственные вещества рапамицин (стент Cypher) и паклитаксел (стент Taxus). В рандомизированных исследованиях (RAVEL, TAXUS и др.) СЛП первого поколения показали превосходные результаты в сравнении с обычными голометаллическими стентами и было доказано, что СЛП позволяют уменьшить частоту рестеноза в несколько раз [1–8, 21]. Применение СЛП позволило значительно улучшить отдаленные результаты лечения ишемической болезни сердца (ИБС), эффективно лечить коронарные поражения разной сложности и значительно расширить показания к эндоваскулярным вмешательствам.

Однако по мере накопления опыта стали появляться сообщения о более частом развитии у пациентов неблагоприятных исходов, в первую очередь поздних тромбозов, при использовании СЛП по сравнению с непокрытыми стентами [9]. Это привело в 2005–2006 годах к значительному снижению доли СЛП в эндоваскулярном лечении ИБС. В 2006 г. на конференции Европейской ассоциации

кардиологов был представлен доклад, в котором затрагивался вопрос о небезопасности имплантации СЛП [12]. На основании анализа нескольких рандомизированных исследований было показано, что такие грозные исходы, как смерть и инфаркт миокарда (ИМ), чаще наблюдались при имплантации СЛП. После этого было проведено множество исследований, в основном метаанализов, в которых изучалось влияние СЛП на долгосрочный прогноз пациентов, но их результаты оказались противоречивыми. В конце 2006 г. FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США), с учетом появления новых данных, выпустило информационный бюллетень, в котором сообщалось, что СЛП незначительно повышают риск поздних тромбозов стентов, однако это не сопровождается увеличением риска развития ИМ и смерти. Таким образом, польза от их применения, согласно одобренным FDA показаниям, превышает возможные риски осложнений. Проблема поздних тромбозов также потребовала пересмотра подходов к проведению антитромбоцитарной терапии после имплантации СЛП.

Был проведен ряд исследований (ультразвуковых, ангиоскопических, патогистологических) для изучения причин поздних тромбозов СЛП [13]. Выявлено, что высокий риск тромбоза СЛП определяется несколькими факторами: неполной эндотелизацией стенки сосуда, неполным прилеганием стента к стенке сосуда из-за технических ошибок при имплантации или деградации мышечной стенки (вплоть до образования аневризмы) под воздействием лекарственного вещества, аллергическими реакциями и воспалением сосудистой стенки, обусловленными свойствами полимера, обеспечивающего выделение лекарственного вещества. Несмотря на то что полимеры стентов первого поколения были разработаны как биосовместимые, они часто являлись причиной аллергических реакций и воспаления, что в сочетании с неполной эндотелизацией стенки сосуда приводило на ранних и поздних этапах к тромбозу стента [14]. Также в мировой литературе появились сообщения о низкой эффективности применения СЛП у отдельных категорий пациентов (при стентировании венозных шунтов, хронических окклюзий и др.) [10, 11].

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития России.

Игорь Владимирович Левицкий – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории рентгеноэндоваскулярных методов лечения.

Анатолий Николаевич Самко – профессор, рук. лаборатории рентгеноэндоваскулярных методов лечения.

Евгений Владимирович Меркулов – канд. мед. наук, зав. рентгеноперационным кабинетом лаборатории рентгеноэндоваскулярных методов лечения.

Всеволод Михайлович Миронов – врач лаборатории рентгеноэндоваскулярных методов лечения.

Юрий Александрович Карпов – профессор, первый заместитель генерального директора.

Появление новых СЛП, второго поколения, было закономерным. Совершенствование стентов идет по несколькими направлениям: разработка новых сплавов, полимерных покрытий, лекарственных препаратов. На сегодняшний день различными фирмами производится широкий спектр стентов с разнообразными лекарственными и полимерными покрытиями. Но до сих пор только два препарата признаны эффективными, безопасными и рекомендованы к применению – это рапамицин (и его производные сиролимус, зотаролимус, эверолимус, биолимус и др.) и паклитаксел. Механизм действия этих препаратов различен, но в конечном итоге направлен на подавление пролиферации и деления гладкомышечных клеток и тем самым на предупреждение развития рестеноза. Рапамицин оказывает супрессивный эффект на иммунную систему, ингибирует клеточный ответ на интерлейкин-2 и таким образом блокирует активацию Т- и В-клеток, в клетке связывается с серин-тирозиновой киназой mTOR и блокирует ее сигнальный путь, регулирующий рост, пролиферацию и подвижность клетки. Механизм действия паклитаксела связан с его способностью стимулировать “сборку” микротрубочек из димерных молекул тубулина, стабилизировать их структуру, что нарушает митотическую функцию клетки.

Стенты с другими лекарственными препаратами либо не доказали свою эффективность, либо находятся на стадии исследований. Также следует отметить, что разработка и появление большого количества стентов с лекарственными препаратами группы “олимусов” связаны не столько с целью совершенствования препарата рапамицин, сколько с необходимостью соблюдения международного патентного законодательства, так как рапамицин был зарегистрирован под коммерческим названием “сиролимус” компанией Cordis и не может использоваться другими производителями.

Как показали результаты нескольких рандомизированных исследований и метаанализов, паклитаксел несколько уступает по эффективности препаратам “олимусовой” группы. В одном из последних метаанализов (18 023 пациента), в который вошли все крупные многоцентровые исследования СЛП, было проведено сравнение стентов с покрытием сиролимус (Cypher), паклитаксел (Taxus) и непокрытых стентов [15]. В этом исследовании не выявлено достоверных различий между группами как по общей смертности, так и по смертности по кардиальным причинам. Также не было обнаружено достоверных различий по общей частоте развития тромбозов, но в отдаленном периоде (>30 дней) риск тромбоза при применении стента Taxus возрастал ($p = 0,017$ по сравнению с обычными стентами; $p = 0,041$ по сравнению со стентом Cypher). Необходимость в повторных вмешательствах при применении стента Taxus была несколько выше, чем при использовании стента Cypher ($p = 0,0021$). Стент Cypher также снижал риск развития острого ИМ (ОИМ) по сравнению с Taxus ($p = 0,045$) и обычными стентами ($p = 0,030$). В более поздних исследованиях (SPIRIT III, SPIRIT IV и др.) преимуще-

ство СЛП “олимусовой” группы было подтверждено [18]. Также необходимо отметить, что до настоящего времени ни один новый стент не доказал свое явное преимущество перед стентом Cypher по безопасности и эффективности применения.

Разработка многокомпонентных полимеров с высокой биосовместимостью, полностью биоразстворимых полимеров и использование новых сплавов на основе кобальта являются перспективными направлениями в совершенствовании СЛП. В настоящее время проводятся клинические испытания стентов, выделяющих два лекарственных вещества и более. Как правило, это сочетание препарата группы “олимусов” и антитромботического, противовоспалительного или иного компонента.

Одним из первых СЛП второго поколения был стент Endeavor с лекарственным покрытием зотаролимус, разработанный компанией Medtronic. Но первые исследования выявили, что Endeavor уступает СЛП первого поколения. На международном конгрессе ACC 2010 были представлены результаты исследования SORT OUT III (сравнение стентов Cypher и Endeavor), которые показали, что за период наблюдения 2,5 года в группе СЛП с зотаролимусом было существенно больше сердечно-сосудистых осложнений (смерть, ИМ, повторная реваскуляризация) [17]. Одной из возможных причин подобных результатов были признаны особенности выделения лекарственного вещества: вся доза выделяется в первые 2–3 нед после имплантации в отличие от других СЛП. С учетом этих данных компанией Medtronic был разработан стент Endeavor Resolute. В стентах Resolute используется та же платформа для стента и тот же препарат, которым был покрыт стент Endeavor, но применяется другой трехкомпонентный полимер – BioLinx, обеспечивающий более долговременное высвобождение зотаролимуса (свыше 3 мес). Полимер BioLinx состоит из трех компонентов: это полимер C10 – липофильный (гидрофобный), контролирует равномерное выделение препарата и обеспечивает надежную фиксацию к металлической основе; полимер C19 – гидрофильный, обладает высокой биосовместимостью; поливинилпирролидон – гидрофильный полимер, способствует первичному выделению препарата [16]. BioLinx обладает уникальным сочетанием гидрофильных и гидрофобных свойств, что обеспечивает, с одной стороны, высокую биосовместимость, а с другой – длительное дозированное выделение лекарственного препарата. Стент выполнен на основе кобальтохромового сплава, что позволило уменьшить толщину и металлонасыщенность, сохранив при этом высокую радиальную устойчивость и гибкость и обеспечив превосходную адаптацию стента к особенностям коронарной анатомии.

Целью настоящей работы явилось изучение ближайших и отдаленных результатов применения стента с лекарственным покрытием зотаролимус (СПЗ) в сравнении со стентом с лекарственным покрытием сиролимус (СПС). Исследование было проведено в лаборатории рентгеноэн-

доваскулярных методов лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова и включало больных с различными формами ИБС и коронарного атеросклероза.

Материал и методы

В проспективное исследование включались больные с различными формами ИБС, которым проводилось стентирование коронарных артерий с декабря 2008 г. по апрель 2010 г. Всего в исследование было включено 509 пациентов со стабильной стенокардией и острым коронарным синдромом, которым было успешно выполнено стентирование нативных коронарных артерий. Срок наблюдения составил 16 мес. Больные были разделены на две группы: 245 пациентам были имплантированы СПЗ, 264 пациентам – СПС. Рандомизация пациентов не проводилась. Всего было установлено 672 стента – 316 стентов в группе СПЗ и 356 стентов в группе СПС. По разным причинам немедицинского характера из дальнейшего наблюдения выбыло 6 пациентов (2,2%) в группе СПЗ и 4 пациента (1,6%) в группе СПС.

Основным критерием включения в исследование была возможность выполнения ангиопластики со стентированием в пораженных сегментах коронарных артерий с должным диаметром от 2,25 до 3,5 мм. В исследование не включались больные со стенозом ствола левой коронарной артерии >50%; аневризмой левого желудочка с фракцией выброса <30%; операциями аортокоронарного шунтирования и коронарной ангиопластики в анамнезе; ОИМ давностью менее 72 ч.

Стентирование проводилось по стандартной методике и при стандартной фармакологической поддержке. В начале процедуры чрескожного коронарного вмешательства внутривенно вводилось 5000 ЕД гепарина под контролем активированного частичного тромбопластинового времени и активированного времени свертывания. Блокаторы IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов РеоПро, Монограм применялись у больных с коронарным тромбозом и высоким риском осложнений. Аспирин в дозе 75–325 мг/сут назначался всем пациентам с момента поступления в клинику, после госпитализации всем пациентам был рекомендован его постоянный прием в суточной дозе 75–150 мг. Перед плановым стентированием назначался клопидогрел за сутки до вмешательства, в случае экстренного вмешательства клопидогрел назначался в дозе 600 мг. После стентирования клопидогрел назначался в суточной дозе 75 мг не менее 12 мес. Все пациенты предупреждались о необходимости строгого выполнения назначений, особенно двойной антитромбоцитарной терапии. Техника выполнения вмешательства: доступ (радиальный или феморальный), прямое или не прямое (с предилатацией баллонным катетером) стентирование – оставлялась на усмотрение оператора. Стентирование считали оптимальным, если после него восстанавливался кровоток III степени по классификации TIMI с остаточным стенозом менее 10% по диаметру и не требовалось проведения дополни-

Таблица 1. Основные клинические характеристики групп больных, % (абс.)

Показатель	Группа	
	СПЗ (n = 245)	СПС (n = 264)
Возраст, годы	63,1 ± 11,1	64,5 ± 10,8
Мужской пол	79,1 (194)	80,4 (212)
Диабет	17,0 (44)	15,8 (41)
Курение	64,1 (108)	55,3 (145)
Гипертензия	73,7 (179)	76,4 (201)
Гиперхолестеринемия	74,4 (181)	71,0 (187)
ИМ в анамнезе	29,0 (71)	31,0 (81)
Стабильная стенокардия	66,1 (162)	64,0 (169)
Нестабильная стенокардия	25,7 (63)	24,6 (65)
ОИМ (>72 ч)	8,1 (20)	11,4 (30)

Примечание. Различия между группами недостоверны.

Таблица 2. Общая ангиографическая характеристика пациентов, % (абс.)

Показатель	Группа	
	СПЗ (n = 245)	СПС (n = 264)
Количество пораженных сосудов		
1	58,7 (144)	55,3 (146)
2	35,1 (86)	36,7 (97)
3	6,1 (15)	7,9 (21)
Локализация		
ПНА	44,0 (108)	46,9 (124)
ОА	26,8 (61)	27,2 (72)
ПКА	30,1 (76)	25,7 (68)
Тип поражения		
A	8,9 (22)	7,9 (21)
B1	45,8 (112)	45,1 (116)
B2	39,2 (96)	43,9 (116)
C	5,9 (14)	3,7 (11)

Примечание. Различия между группами недостоверны.

Обозначения: ОА – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия.

тельных процедур. Качественный анализ стенозов коронарных артерий проводили согласно классификации J. Ambrose, а также по ABC-шкале совместной классификации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов (ACC/ANA). Статистический анализ проводился с использованием критерия t Стьюдента. Связи между показателями выявляли с помощью корреляционного анализа по Пирсону. Оценку выживаемости и отсутствия сердечно-сосудистых осложнений проводили по методу Каплана–Мейера. Для всех видов анализа выполняли оценку репрезентативности полученных результатов. Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Конечными точками исследования являлись: смерть от любых причин, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный ИМ, нарушение мозгового кровообращения. Анализировали также частоту повторных вмешательств и операций аортокоронарного шунтирования. От-

Таблица 3. Ангиографическая характеристика поражений

Показатель	Группа	
	СПЗ (n = 245)	СПС (n = 264)
Количество сегментов	284	306
Длина поражения, мм	12,11 ± 7,60	11,69 ± 7,40
Должный диаметр сосуда, мм	2,71 ± 0,59	2,73 ± 0,58
Минимальный диаметр сосуда, мм	0,96 ± 0,53	0,94 ± 0,52
Процент стеноза	64,23 ± 18,12	63,54 ± 18,96
Количество стентов	316	356
на пациента	1,29 ± 0,49	1,32 ± 0,57*
на поражение	1,11 ± 0,39	1,16 ± 0,41**
Средняя длина стента, мм	20,06 ± 9,32	19,87 ± 9,11
Процент стеноза до вмешательства	67,97 ± 17,51	68,08 ± 17,29
после вмешательства	11,89 ± 8,76	12,05 ± 9,23

Примечание. * $p = 0,02$, ** $p = 0,04$. По всем остальным показателям различия между группами не достоверны.

Таблица 4. Отдаленные клинические результаты (срок наблюдения 16 мес), % (абс.)

Показатель	Группа	
	СПЗ (n = 245)	СПС (n = 264)
Смерть	0	0,37 (1)
Смерть по кардиальным причинам	0	0
ОИМ	0,82 (2)	0,76 (2)
Тромбоз стента	0	0,37 (1)
Возможный тромбоз стента	0,41 (1)	0
Возврат стенокардии	3,26 (8)	4,16 (11)
Повторное вмешательство	1,63 (4)	2,25 (6)
Аортокоронарное шунтирование	0	0

Примечание. Различия между группами не достоверны.

дельно оценивали развитие тромбоза стента согласно классификации, принятой Академической ассоциацией научных исследований (ARC).

За период наблюдения состояние больных оценивали при телефонном опросе или повторной госпитализации в случае необходимости. Оценивали жалобы больного, функциональный класс стенокардии, клиническое течение и осложнения ИБС, терапию. При госпитализации выполнялись анализы крови, ЭКГ в покое или при нагрузке (велозерометрическая проба, тредмил-тест), по показаниям проводили холтеровское мониторирование ЭКГ, повторную коронароангиографию.

Исходные клинические и ангиографические характеристики были сходными в обеих группах исследования (табл. 1–3). Основные клинические данные между группами не различались. Единственным различием между группами было достоверно меньшее количество стентов “на поражение” и “на пациента” в группе СПЗ. Это можно объяснить тем, что длина СПЗ доходит до 38 мм, в то время как максимальная длина СПС ограничивается 33 мм.

Результаты и обсуждение

Отдаленные клинические результаты в группах сравнения (за период 16 мес) представлены в табл. 4. За время госпитализации в обеих группах неблагоприятных коронарных событий не выявлено. За весь период наблюдения смерти по кардиальным причинам не было в обеих группах. В каждой группе было по 2 случая ОИМ, развившихся в сроки от 7 до 14 мес. У 1 пациента в группе СПЗ через 9 мес после стентирования развился ОИМ. По информации, полученной от этого пациента (локализация ОИМ), можно предположить развитие тромбоза стента, вероятно вследствие нерегулярного приема лекарственных препаратов пациентом. Поздний тромбоз стента с развитием ОИМ, подтвержденный клиническими и ангиографическими данными, был выявлен у 1 больного в группе СПС через 14 мес, после успешного тромболитического просвета артерии был полностью восстановлен, признаков рестеноза в стенте не выявлено.

Возобновление приступов стенокардии по данным нагрузочных проб было выявлено у 8 пациентов (3,26%) в группе СПЗ и у 11 пациентов (4,16%) в группе СПС. При контрольной ангиографии было обнаружено 4 рестеноза стента у пациентов в группе СПЗ и 6 – в группе СПС, у 7 больных выявлены впервые возникшие поражения в других сегментах коронарных артерий. В 8 случаях был выявлен краевой рестеноз стента, в 2 случаях (в группе СПС) – локальный рестеноз в месте наложения двух стентов. Во всех случаях выявленного рестеноза стента успешно выполнено повторное вмешательство. Всего контрольные коронарные ангиографии были выполнены 37 больным в группе СПЗ и 43 – в группе СПС. В обеих группах количество неблагоприятных коронарных событий было низким и достоверно не различалось.

В настоящее время проводится много исследований СЛП нового поколения. Стент с покрытием сиролимус Cypher, отлично зарекомендовавший себя более чем за 10-летний срок широкого применения и всегда считавшийся “эталонным” стентом, технически уже устарел и с 2011 г. снят с производства. Стент с покрытием зотаролимус Endeavor Resolute – один из наиболее перспективных стентов второго поколения. Проведено несколько крупных многоцентровых исследований, в которых была доказана высокая эффективность и безопасность этого стента.

В исследование RESOLUTE US было включено 1402 пациента, которым в 116 клиниках США были установлены стенты Resolute. Результаты, полученные за год, сравнивались с данными контрольной группы. Частота развития осложнений (в частности, неэффективность стентирования) при анализе показателей исследуемой группы (использовались стенты диаметром 2,5–3,5 мм и только при поражении 1 сосуда) составила 3,7% к концу первого года наблюдения в сравнении с 6,5% в контрольной группе, что соответствовало заранее установленному критерию отсутствия превосходства (различия между группами недо-

верны). Частота различных осложнений была низкой: только 0,4% смертельных случаев, 1,3% случаев ИМ в зоне целевого сосуда и 2,0% – повторная реваскуляризация целевого сосуда. К концу первого года наблюдения в исследовании RESOLUTE US был зафиксирован один подтвержденный случай и один случай подозрения на тромбоз целевого сосуда, что составило 0,1% [19].

В исследование RESOLUTE AC (европейское исследование по сравнению стентов Resolute и Xience V (Abbott)) было включено 2300 пациентов. За 2 года наблюдения частота развития осложнений, связанных со стентом, не различалась между группами, так же как отсутствовали и различия по частоте любых серьезных клинических осложнений. Одним из существенных вопросов, поднятых на конференции EuroPCR 2010 (Congress of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions), был вопрос о различиях частоты тромбоза стента к концу первого года от начала исследования. В опубликованной работе частота тромбоза составила 1,7% для стента Resolute и 0,7% для стента Xience V. Через год после этого частота тромбоза стента в группах практически сравнялась – 1,9% в группе Resolute и 1,0% в группе Xience V ($p = 0,077$; у 1 пациента произошло два тромбоза стента). Известно, что исследование RESOLUTE AC включало относительно большое количество диабетиков (34%) и пациентов, которым устанавливали 2,25-мм стенты (11%) [20].

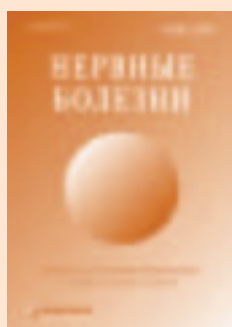
В нашем проспективном наблюдении при сравнении двух стентов с лекарственным покрытием – СПЗ и СПС – результаты были сопоставимы: частота развития ИМ (группа СПЗ – 0,82%, группа СПС – 0,76%), повторной реваскуляризации (группа СПЗ – 1,63%, группа СПС – 2,25%), возврата стенокардии (группа СПЗ – 3,26%, группа СПС – 4,16%) достоверно не различалась.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании результаты использования СПЗ в сравнении с СПС показали, что стенты сопоставимы по своей клинической эффективности и безопасности применения. Использование этих стентов обеспечивает низкую частоту рестеноза и необходимости повторного коронарного вмешательства на целевом сосуде. В работе показано, что стент с покрытием зотаролимус может безопасно и эффективно применяться для лечения больных коронарным атеросклерозом.

Список литературы

1. Popma J. // Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Symposium. Washington, DC, 2002.
2. Waugh J., Wagstaff A.J. // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2004. V. 4. № 4. P. 257.
3. Schofer J., Schluter M. // Am. J. Ther. 2004. V. 11. № 3. P. 218.
4. Holmes D.R. Jr., Leon M.B. // Circulation. 2004. V. 110. № 5. P. 508.
5. Kaluza G.L., Gershlick A.H. // Am. J. Cardiol. 2004. V. 94. № 2. P. 99.
6. Fajadet J. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2002. V. 39. Suppl. A. P. 250.
7. Colombo A. et al. // Eur. Heart J. 2002. V. 4. Suppl. A. P. 264.
8. Lemos P.A. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2003. V. 41. P. 2093.
9. Pfisterer M. et al.; BASKET-LATE Investigators // <http://www.medscape.com/viewarticle/529648>
10. Minutello R.M. et al. // J. Interv. Cardiol. 2007. V. 20. № 6. P. 458.
11. Bansal D. et al. // Catheter. Cardiovasc. Interv. 2008. V. 71. № 1. P. 58.
12. Camenzind E. // ESC Congress News. Barcelona, 2006.
13. Mintz G.S. et al. // Am. J. Cardiol. 2005. V. 95. P. 107.
14. Cook S. et al. // Circulation. 2009. V. 120. P. 391.
15. Stettler C. et al. // Lancet. 2007. V. 370. P. 937.
16. Udupi K. et al. // EuroIntervention. 2007. V. 3. № 1. P. 137.
17. Maeng M. // American College of Cardiology Annual Scientific Session/i2 Summit; March 15, 2010. Atlanta, GA, 2010.
18. Kedhi E. et al. // Lancet. 2010. V. 375. P. 201.
19. Yeung A.C. et al.; RESOLUTE US Investigators // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. V. 57. № 17. P. 1778.
20. Silber S. et al. // Lancet. 2011. V. 377. № 9773. P. 1241.
21. Карпов Ю.А. и др. Коронарная ангиопластика и стентирование. М., 2010. ●



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб.

Подписной индекс 81610



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” – периодическое учебное издание РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 220 руб., на один номер – 110 руб.

Подписной индекс 20832