

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ СТЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ И БЕЗ НЕГО

Н.А. Чигогидзе – к.м.н., рук. отделения РХЭФМИЛиАНТ
Д.А. Асадов – аспирант

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва, Россия

Цель – сравнение эффективности и безопасности стентов с лекарственным покрытием и без него.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 230 пациентов с атеросклерозом коронарных артерий. Их разделили на две группы. В 1-й группе имплантировали стенты с антипролиферативным лекарственным покрытием. Во 2-ю вошли пациенты, которым вставляли голометаллические стенты.

Результаты. По данным отдаленных сроков наблюдения (больше 12 месяцев) имплантация лекарственных стентов пациентам с впервые выявленными стенозами коронарных артерий уменьшает риск ангиографического рестеноза в течение 14 месяцев на 15% по сравнению с обычными эндопротезами ($p < 0,001$).

Заключение. Несмотря на низкий базовый риск рестеноза стенты с лекарственным покрытием не дают статистически значимых преимуществ в отношении кардиальных осложнений, но увеличивают риск некардиальных, а также летальных исходов, связанный с длительным приемом антиагрегантных препаратов.

Выводы. Использование стентов с антипролиферативным покрытием может повышать риск позднего тромбоза при несоблюдении режима двойной антиагрегантной терапии, поэтому при выборе типа стента необходимо оценивать и учитывать возможности пациента относительно этого метода лечения, риск кровотечений, различные оперативные вмешательства и любые нарушения иммунной системы.

Ключевые слова: стентирование, стенты с лекарственным покрытием, эндопротезы, рестеноз, тромбоз.

Введение

Коронарная баллонная ангиопластика, выполненная впервые А. Gruentzig в 1977 году, быстро получила признание как эффективный метод реваскуляризации миокарда [1, 2], после чего развитие эндоваскулярной хирургии пошло бурными темпами. С появлением стента для поддержки стенки сосуда после баллонной ангиопластики открылась новая эра в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. К 2004 году стентирование составляло уже более 90 эндоваскулярных вмешательств при ишемической болезни сердца (ИБС) [3]. Распространение этого метода выявило его ограничения и недостатки, среди которых основным оказался рестеноз. В конце 90-х годов прошлого века появились стенты с

полимерным покрытием, содержащим лекарственные вещества с антипролиферативной активностью, которые в несколько раз уменьшили вероятность рестеноза.

Были проведены ключевые с тщательным подбором пациентов (в них, как правило, не включали больных со сложными, протяженными стенозами, с факторами риска и сопутствующими заболеваниями) рандомизированные исследования по применению таких стентов.

Абсолютным большинством проведенных исследований доказано преимущество стентов с лекарственным покрытием (СЛП) перед металлическими стентами (МС) в отношении формирования рестеноза даже у сложной категории пациентов [4].

Помимо множества исследований, свидетельствующих о высокой эффективности СЛП в отношении рестеноза, в последнее время появляются сообщения о случаях тромбоза и иных осложнений после их имплантации на отдаленных сроках наблюдения. Это требует особого внимания специалистов, поскольку эффективность лечения не может конкурировать с его безопасностью.

Известно, что рестеноз развивается в первые полгода после чрескожного вмешательства, а его интенсивность максимальна в первые 3–4 месяца [5]. Противопролиферативные препараты не останавливают, а только замедляют формирование неоинтимы, и процесс эндотелизации не завершается к 6 месяцам, а продолжается далее и, по данным исследований, не останавливается и через год [6]. Стало очевидным, что задержка заживления при имплантации СЛП удлиняет сроки риска тромбоза, ставшего самым грозным осложнением при его применении.

Кроме влияния цитостатического препарата, существует множество других факторов, влияющих на эндотелизацию, и предсказать сроки безопасной отмены антиагрегантных препаратов после имплантации СЛП не представляется возможным.

Тем не менее тромбирование СЛП стало часто выявляемой и серьезной проблемой. Так, R. Waters в 2005 году доложил о 40 случаях вскрытия пациентов с имплантированными СЛП – в 24 из них обнаружен тромбоз в стентированном сегменте сосуда [7].

Факты тромбоза СЛП имели свою предысторию на протяжении 3 лет клинических наблюдений. В июле 2003 года «Cordis», фирма-производитель сиролimusвыделяющих стентов, обратилась к практикующим врачам строго следовать рекомендациям по имплантации покрытых лекарством стентов «Cypher» и последующему ведению больных в целях обеспечения максимальной безопасности [8].

С учетом существующих трудностей в определении тромбоза стента показателем безопасности его имплантации должна быть частота смертности и инфаркта миокарда (ИМ). Несмотря на то, что использование стентов, выделяющих лекарства, широко распространено в современной практике, его влияние на смерть и ИМ по сравнению со стентами без покрытия не определено окончательно.

В частности, M. Pfisterer et al. [9] подсчитали, что применение СЛП у 100 больных сможет предотвратить примерно 5 случаев повторного

вмешательства в связи с рестенозом 3,3 случая поздних смертей или ИМ.

Приведенные факты – сигнал для глубокого и детального изучения влияния различных типов стентов не только на пролиферацию интимы в различных морфологических случаях поражения коронарных артерий (КА) при атеросклерозе, но и на основные клинические исходы, отражающие результативность лечения.

Цель нашего исследования – сравнительная оценка эффективности и безопасности эндоваскулярного лечения ИБС с использованием СЛП и МС.

Материалы и методы

В исследование были включены

- пациенты с установленным по результатам клинико-инструментального обследования диагнозом «ИБС»;
- больные, по данным коронарной ангиографии которых было выявлено наличие первичного сужения КА без признаков свежих пристеночных тромбов;
- пациенты с гемодинамически значимым ($\geq 50\%$ по диаметру) одно- или двухсосудистым поражением;
- больные с диаметром пораженного участка сосуда 2,5–3,5 мм.

Были обследованы 230 пациентов 40–76 лет (средний возраст – $58,9 \pm 9,6$ года) с ИБС. Исходя из индивидуальных возможностей и предпочтений конкретного вида стента больных разделили на две группы.

В 1-ю вошли 112 пациентов, которым в КА были имплантированы стенты с зотаролимус-выделяющим (аналог сиролимуса) лекарственным покрытием (с января 2005 года по март 2007 года).

Во 2-ю (контрольную) включили 118 больных, которым были установлены голометаллические матричные стенты (с февраля 2005 года по декабрь 2006 года).

Всем исследуемым проводили комплексное неинвазивное обследование и коронарную ангиографию. Коронарографию (КГ) выполняли в рентгенхирургических операционных, оборудованных двухпроекционными ангиокардиографическими установками «Integris H3000» («Philips», Голландия) и «XRE» («Camtronics», США).

Ангиометрические расчеты делали на интегрированных в систему компьютерах. Определяли процент сужения КА по диаметру и по площади, восстановленный референтный диаметр артерии в зоне сужения (в мм)

и протяженность пораженного участка (в мм). Рентгеноморфологически стенозы КА классифицировали в соответствии с предложениями рабочей группы АСС/АНА и с учетом рекомендаций Комитета по пересмотру руководства по транслюминальной баллонной ангиопластике (ТЛБАП) от 1993 г. [10].

Анализ кровотока по стенозированной КА проводили в соответствии с классификацией исследовательской группы рандомизированного исследования «Тромболизис при ИМ» (Thrombolysis in Myocardial Infarction – TIMI).

Двойную антитромбоцитарную терапию назначали минимум за 48 часов до вмешательства – клопидогрель (плавикс) в суточной дозе 75 мг (таблетка), а также аспирин в суточной дозе 150–325 мг.

В ряде случаев использовали схему с назначением «нагрузочной» дозы клопидогреля – 300 мг/сут за 15 часов до вмешательства. Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (реопро, агростат и монафрам) во время стентирования применяли в случаях неэффективного снижения агрегации тромбоцитов (> 50%) после приема клопидогреля и аспирина.

В дальнейшем – после стентирования пациенту выписывали аспирин для постоянного приема в дозе 150 мг/сут. Назначали прием 75 мг клопидогреля в день после имплантации МС как минимум на месяц, а после имплантации СЛП любых типов – не менее 6 месяцев.

Успешность вмешательства определяли как ангиографически, так и клинически.

Ангиографически оценивали уровень бинарного рестеноза:

- значимого (> 50%) уменьшения диаметра просвета КА в стентированном сегменте, а также 5 мм дистальнее и 5 мм проксимальнее;
- степень потери просвета стентированного сегмента;
- тромботическую окклюзию стентированного сегмента КА или проксимальнее целевого стеноза;
- прогрессирование атеросклеротического процесса.

На отдаленном этапе оценивали

- тромбоз СЛП и МС в разные периоды времени;
- частоту повторных реваскуляризаций в области рестеноза, а также 5 мм дистальнее и 5 мм проксимальнее – реваскуляризация целевого стеноза КА (Target Lesion Revascularization – TLR);
- частоту серьезных кардиальных событий, включающих смерть, ИМ (Q-волновой и не

Q-волновой), экстренную и плановую операцию коронарного шунтирования (КШ) (Major Adverse Cardiac Events – MACE).

Верификацию тромбоза стента проводили по критериям, предложенным «круглым столом» консорциума по академическим исследованиям (ARC – Academic Research Consortium) [11].

Они состоят в разделении тромбозов на

- доказанные (ангиографически подтвержденные);
- вероятные (предполагаемые в связи с необъяснимой смертью до 30 дней, а также вне зависимости от времени возникновения любой ИМ в бассейне стентированной КА без ангиографического подтверждения и без любых иных вероятных причин);
- возможные (любая необъясненная смерть более чем через 30 дней).

При обработке результатов исследования применяли стандартный пакет статистических программ «Microsoft Office Excel 2007» и пакет «Statplus 2007 ver 4.2». Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента для 2 независимых выборок с помощью таблицы «Значение t для различных уровней значимости». Статистически достоверными считались отличия при $p < 0,05$ (95%-ный уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99%-ный уровень значимости). Связь между изучаемыми показателями оценивали по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) с предварительным измерением в интервальной шкале и последующим установлением его значимости по t-критерию Стьюдента.

Выживаемость по методу Каплана – Мейера рассчитывали с помощью программы «Statistica ver. 7.0» с определением количества цензурированных наблюдений. Достоверность различия между группами по отдельным признакам сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты

Исходная клиничко-инструментальная характеристика больных

В 1-й (исследуемой) группе было 76 (67,8%) мужчин, возраст пациентов – 40–74 года (в среднем – $52,7 \pm 12,3$ года), во 2-й (контрольной) – 92 (78%) мужчин, возраст больных – 43–67 лет (в среднем – $56,1 \pm 10,5$ года) ($p > 0,05$).

Из факторов риска в 1-й группе артериальная

гипертензия была у 67 (59,8%) пациентов, дислипидемия – у 43 (38,4%) больных и сахарный диабет (СД) – у 35 (31,2%) пациентов. Во 2-й группе артериальная гипертензия отмечена у 71 (60,2%) больного, СД был у 37 (31,5%) пациентов. Дислипидемия выявлена у 42 (35,6%) больных. Сочетание двух и более факторов риска отмечено у 63 пациентов 1-й и у 39 больных 2-й группы. Проверка статистических гипотез по всем показателям свидетельствует о высокой однородности обеих групп пациентов по факторам риска ($p > 0,05$).

Длительность заболевания ИБС среди больных группы для имплантации СЛП колебалась от 4 месяцев до 8 лет, а МС – от 2 месяцев до 6 лет. Подавляющее число пациентов до вмешательства имели клинику стенокардии, соответствующую II и III функциональному классу (ФК). Из всех включенных в исследование стенокардия напряжения II ФК отмечена у 103 (44,8%) больных, стенокардия напряжения III ФК – у 116 (50,4%) пациентов. По ФК стенокардии обе группы до эндоваскулярного вмешательства были в высокой степени однородны, при статистической обработке достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$).

По данным цифровой компьютерной коронарографии в 1-й группе у 112 больных выявлено 132 стеноза КА, во 2-й – у 118 пациентов 157 стенозов. Двухсосудистые поражения во 2-й группе обнаруживали в среднем в 1,8 раза чаще ($p = 0,02$).

Рентгеноморфологически самые часто выявляемые – стенозы КА типа В1 и В2 (по АНА/АСС). В 1-й группе преобладали стенозы типа В2 ($p = 0,0032$), а во 2-й – В1 ($p = 0,056$).

Кроме того, в группе для имплантации МС прогнозируемо наиболее успешных для ЧКВ стенозов типа А ($p = 0,044$) и наименее успешных для этого вмешательства типа С ($p = 0,048$) было достоверно больше.

По данным количественного анализа стенозов КА до эндоваскулярного вмешательства восстановленный референтный диаметр КА в зоне стеноза составил $2,8 \pm 0,76$ мм, степень исходного стеноза – в среднем $82 \pm 11,5\%$. Среднее значение длины поражения в 1-й группе было несколько выше ($19,3 \pm 8,14$ мм), чем во 2-й ($17,05 \pm 5,57$ мм) ($p = 0,045$). По референтному диаметру стенозированной КА обе группы статистически однородны.

Непосредственные результаты стентирования

Соотношение типов установленных СЛП и МС – 1:1,17. Из них 112 пациентам 1-й группы

имплантировано 139 зотаролимусвыделяющих стентов, а 118 больным во 2-й – 163 голометаллических стента.

По показателю диаметров имплантированных стентов группы отличаются незначительно ($p > 0,05$), достоверных различий между их пациентами по среднему диаметру имплантированных стентов не отмечено ($p > 0,05$). Среднее значение длины имплантированных стентов и длины поражения в 1-й группе несколько превышает аналогичные средние показатели во 2-й ($p = 0,043$). Тактика стентирования в ней характеризовалась применением преимущественно коротких стентов (длиной менее 18 мм) по сравнению с 1-й ($p = 0,027$).

Конечный оптимальный ангиографический результат достигнут в 100% случаев в обеих группах. Непосредственный успех ангиопластики – 97,3% (109 пациентов из 112 больных) в 1-й группе и 96,6% (114 пациентов из 118 больных) во 2-й ($p > 0,05$). Резидуальный стеноз после имплантации стента у 109 пациентов 1-й и у 114 больных 2-й группы составил менее 20%. Достигнута полная антеградная перфузия (степень кровотока TIMI-III), признаков диссекций не отмечено.

Смертельных исходов среди исследуемых не было. Анализ непосредственных результатов показал отсутствие достоверных различий в развитии осложнений между группами ($p > 0,05$) (табл. 1).

Клинически эффективной ангиопластика признана у 91 (81,2 %) пациента в 1-й группе и у 95 (80,6%) больных во 2-й ($p > 0,05$). Приступы стенокардии прекратились у 68 (60,7%) пациентов 1-й группы и у 75 (63,5%) во 2-й ($p = 0,062$). После эндоваскулярного вмешательства функция выброса достоверно возросла и составила в среднем $58,1 \pm 4,4\%$ (по сравнению с исходной величиной – $47,3 \pm 5,1\%$, $p < 0,003$).

Отдаленные результаты стентирования

Средний срок отдаленного наблюдения – $13,2 \pm 2,63$ месяца со дня выписки. Достоверно известна судьба 212 пациентов из 230 больных. По истечении года после стентирования в соответствии с разработанным протоколом были выполнены нагрузочные пробы с целью выявления КГ и ишемии миокарда. Некоторые пациенты прошли КГ вне плана и на разных сроках по причине развития острого коронарного синдрома (табл. 2).

При обследовании на отдаленном этапе у 89 (87,8%) больных 1-й группы и у 78 (71%)

Таблица 1.

Непосредственные результаты стентирования в 1-й и 2-й группах

	1-я (n=112)	2-я (n=118)	p
Успех процедуры, n (%)	109 (97,3)	114 (96,6)	n.s.
Тромбоз стента, n (%)	2 (1,8)	2 (1,7)	n.s.
Кардиальные осложнения (MACE), n (%)	1 (0,9)	2 (1,7)	n.s.
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (0,9)	2 (1,7)	n.s.
Коронарное шунтирование, n (%)	–	–	–
Смерть, n (%)	–	–	–
Цереброваскулярные осложнения, n (%)	–	–	–

Примечания: n.s. – различия недостоверны ($p > 0,05$); n – число пациентов.

Таблица 2.

Количественные данные отдаленного этапа исследования в 1-й и 2-й группах

	1-я (n=112)	2-я (n=118)	p
Средний срок наблюдения (месяц)	13,6±1,2	12,9±2,3	n.s.
Информация, доступная по больным, n (%)	102 (91)	110 (93,2)	n.s.
Обследовано на отдаленном этапе, n (%)	91 (81,2)	104 (88,1)	0,048
Контрольная КГ, n (%)	82 (73,2)	89 (75,5)	n.s.

Примечания: те же, что в табл. 1; КГ – коронарография.

пациентов 2-й не было стенокардии. Проведенная КГ выявила рестенозы в области стентов у 29 (13,7%) больных, среди которых преобладали пациенты из 2-й группы. Уровень рестеноза статистически значимо был ниже в группе со СЛП по сравнению с МС ($p < 0,001$). При оценке прогрессирования атеросклероза в КА за период наблюдения различий у больных в обеих группах выявлено не было ($p > 0,05$).

В 1-й группе основная часть локальных рестенозов приходится на проксимальный край стентированного сегмента, а во 2-й рестеноз развивался преимущественно в границах стента. Наибольшая частота рестенозов в обеих группах возникла в морфологически сложных стенозах, в особенности типа В2 и С. В случае морфологически более благоприятного для стентирования стеноза типа А рестеноза в группе со СЛП не отмечено.

Корреляционный анализ ангиографических рестенозов показал, что в группе с имплантированными СЛП корреляционная зависимость между диаметром стентированной артерии и частотой развития рестеноза практически отсутствует ($r = 0,220$), в то время как в группе с МС существует достаточно высокая обратная

зависимость между указанными параметрами ($r = 0,792$).

При анализе зависимости между длиной исходного поражения и частотой развития рестеноза в группе с МС была выявлена высокая положительная корреляция ($r = 0,819$). В группе со СЛП также существует корреляционная связь между этими параметрами, но расчеты отражают весьма умеренный ее характер ($r = 0,306$).

С учетом распространенности и негативного влияния МС на состояние сердечно-сосудистой системы приводим данные нашего исследования. Рестеноз выявлен у 15 пациентов с СД (13,1% всех больных с этим заболеванием), среди которых преобладали пациенты из 2-й группы. Частота развития рестеноза среди пациентов с СД в 1-й группе – 3,6% (2 больных), а во 2-й – 15,2% (9 пациентов) ($p < 0,001$). В течение контрольного периода рекомендованного режима антиагрегантной терапии придерживались 90 (88,2%) больных 1-й группы и 93 (84,5%) пациента из 2-й. Нарушили режим в разных периодах, перейдя на монотерапию аспирином, 8 (7,8%) больных 1-й и 13 (11,8%) пациентов 2-й (табл. 3).

По ангиографическим данным на отдаленном

этапе доказанный тромбоз стентированного сегмента зафиксирован у 4 (3,9%) больных, причем из них 3 пациента из группы со СЛП. 2 больных 1-й группы из 3 пациентов с тромбозом прервали двойную антиагрегантную терапию до рекомендованного срока. В отдаленном периоде 7 (3,3%) больных перенесли ИМ – 3 (2,9%) пациентов 2-й и 4 (3,6%) больных 1-й. За время наблюдения умерли 4 (3,9%) пациента из группы с имплантированными СЛП и 4 (3,6%) больных из группы с МС. В 1-й группе отмечены 2 некардиальных летальных исхода. У пациента 75 лет смерть наступила вследствие метастазирующего рака (меланомы), а у больной 69 лет, страдавшей СД, – по причине почечной недостаточности. Во 2-й группе один некардиальный летальный исход – у мужчины 62 лет смерть наступила вследствие перенесенного геморрагического инсульта.

В группе с МС отмечен один случай некардиальных осложнений, а в группе со СЛП – 2 случая, которые скорее всего связаны с приемом антиагрегантов. 2 пациента из группы со СЛП перенесли желудочно-кишечное кровотечение вследствие обострения язвенной болезни, у одного больного из группы с МС возник геморрагический инсульт (табл. 4).

Таким образом, по частоте развития ИМ и кардиальных осложнений (МАСЕ) достоверных различий на отдаленном этапе между пациентами обеих групп не обнаружено, однако по частоте необходимости повторной реваскуляризации прослеживается увеличение в группе с МС.

При анализе общей выживаемости по Каплану – Майеру в период наблюдения не было выявлено значимых различий в риске смерти между больными 1-й и 2-й групп. Кривые выжи-

Таблица 3.

Режим двойной антиагрегантной терапии в 1-й и 2-й группах пациентов в течение контрольного срока наблюдения

		1-я (n=112)	2-я (n=118)	p
Двойная антиагрегантная терапия, n (%)		90 (88,2)	93 (84,5)	n.s.
Аспирин 150 мг/сут, n (%)		98 (96)	106 (96,4)	n.s.
Тиено-пиридины 75 мг/сут	Длительность терапии (месяц)	9,2±2,12	4,4±1,1	0,032
	Принимали, n (%)	90 (88,2)	93 (84,5)	n.s.

Примечания: те же, что в табл. 1.

Таблица 4.

Отдаленные результаты стентирования у пациентов 1-й и 2-й групп

	СЛП (n=102)	МС (n=10)	p
Без стенокардии, n (%)	89 (87,8)	78 (71)	0,03
Ангиографически доказанный рестеноз, n (%)	6 (5,9)	23 (20,9)	<0,001
Реваскуляризация целевого стеноза (TLR), n (%)	5 (4,9)	20 (18,2)	<0,001
Реваскуляризация новых стенозов (TVR), n (%)	7 (6,9)	5 (4,6)	0,044
Коронарное шунтирование, n (%)	1 (1,0)	2 (1,8)	n.s.
Тромбоз стента, n (%)	3 (2,9)	1 (0,9)	<0,001
Инфаркт миокарда, n (%)	3 (2,9)	4 (3,6)	n.s.
Кардиальные осложнения (МАСЕ), n (%)	6 (5,9)	7 (6,3)	n.s.
Некардиальные осложнения, n (%)	2 (1,9)	1 (0,9)	0,04
Смерть (всего), n (%)	4 (3,9)	4 (3,6)	n.s.
Некардиальная смерть, n (%)	2 (1,9)	1 (0,9)	0,04

Примечания: те же, что в табл. 1.

ваемости без тяжелых кардиальных событий (сердечная смерть, ИМ, КШ) имели тенденцию к расхождению после 4 месяцев наблюдения, однако различий по частоте встречаемости совокупности неблагоприятных кардиальных осложнений между пациентами с имплантированными СЛП и МС выявлено не было (диаграмма 1).

Кривые выживаемости без необходимости повторных реваскуляризации целевого стеноза разошлись через 3 месяца наблюдения ($p = 0,06$), статистически значимое расхождение между изучаемыми группами зафиксировано к 9 месяцам ($p < 0,001$). Риск смерти без реваскуляризации достоверно ниже в группе со СЛП, однако в обеих группах он остается достаточно низким (диаграмма 2).

Анализ безопасности стентов от тромбоза стента по критериям ARC показал, что на ранних сроках наблюдения различий по частоте этого вида осложнения тромбоза между пациентами обеих групп не выявлено. Однако на отдаленном сроке зафиксировано несколько больше доказанных тромбозов в 1-й группе, хотя количество возможных тромбозов между группами не достигло значимого различия (табл. 5).

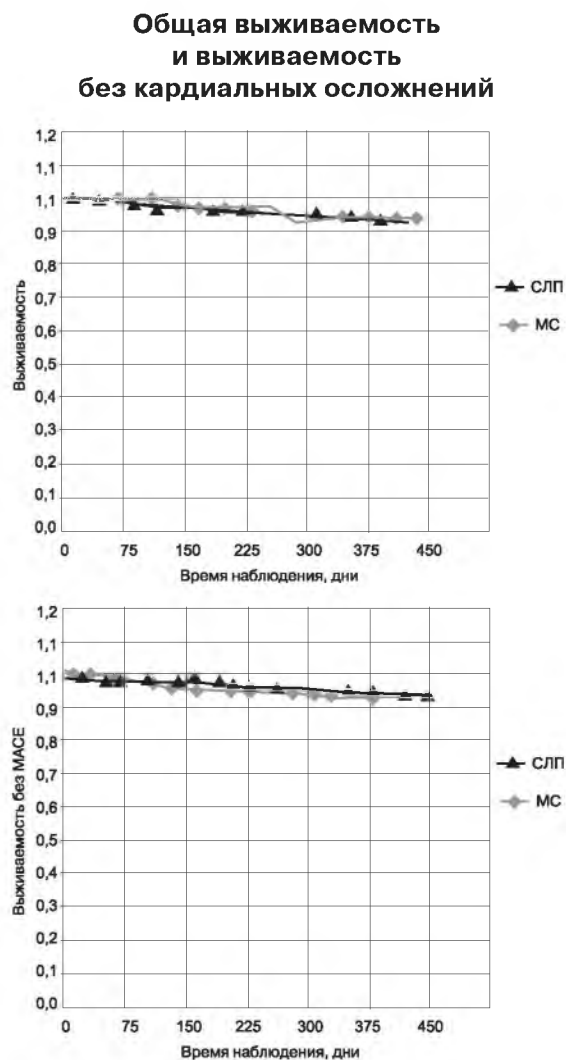
Обсуждение

Обе сформированные группы по клиническим характеристикам были достоверно идентичны и сопоставимы. На отдаленном этапе наблюдения получены результаты, схожие с данными литературы: степень рестеноза в группе со СЛП по сравнению с группой с МС оказалась ниже с высоким уровнем достоверности ($p < 0,001$). Имплантация СЛП пациентам с впервые выявленными стенозами КА уменьшает риск ангиографического рестеноза в течение 14 месяцев на 15% по сравнению с МС.

Проведенное исследование показало, что в КА чаще устанавливают стенты диаметром до 3,0 мм, а частота рестеноза максимальна именно в этом интервале калибра. Корреляционный анализ зависимости частоты рестеноза от диаметра стентированной КА и длины пораженного участка позволяет судить о преимуществе СЛП перед МС. С точки зрения риска развития рестенозов диаметр КА и длина поражения для стентов с антипролиферативным покрытием не играют существенной роли в отличие от стентов без него.

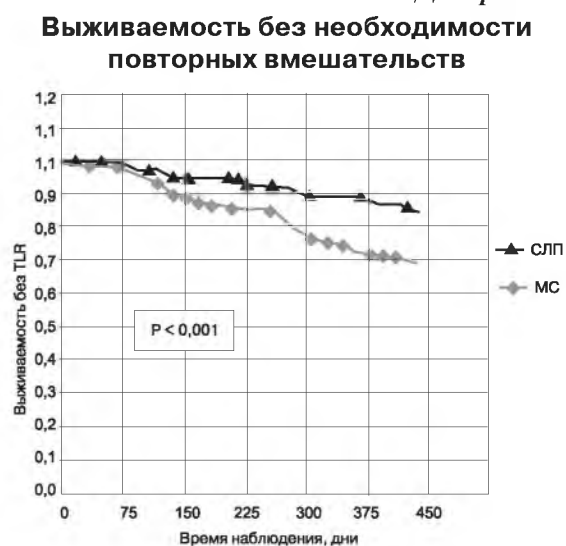
В целом исследование показало преимущество СЛП при стентировании сложных стенозов. В то

Диаграмма 1.



Примечания: СЛП – стенты с лекарственным покрытием; МС – металлические стенты.

Диаграмма 2.



Примечания: те же, что в диаграмме 1.

Таблица 5.

Анализ тромбоза стента по критериям ARC у пациентов в 1-й и 2-й группах

		1-я (n=102)	2-я (n=110)	p
Ранний (0–30 дней)	Всего	2 (1,9)	2 (1,8)	n.s.
	Доказанный	2 (1,9)	2 (1,8)	n.s.
	Вероятный	–	–	–
Поздний (30–365 дней)	Всего	5 (4,9)	3 (2,7)	0,03
	Доказанный	3 (2,9)	1 (0,9)	1 (0,9)
	Вероятный	–	1 (0,9)	0,046
	Возможный	2 (1,9)	1 (0,9)	n.s.
Очень поздний (> 365 дней)	Всего	1 (1,0)	–	0,046
	Доказанный	–	–	–
	Вероятный	1 (1,0)	–	0,046
	Возможный	–	–	–
Итого тромбозов		8 (7,9)	5 (4,5)	< 0,01

Примечания: те же, что в табл. 1.

время как СЛП предпочтительнее для профилактики рестенозов при морфологически сложных и протяженных поражениях и в КА малого калибра, у пациентов с низким анатомическим или клиническим риском приемлемые результаты могут быть получены и при имплантации непокрытых металлических стентов. Возможность использования не покрытого лекарством стента обязательно следует рассмотреть в каждом конкретном случае.

Количество рестенозов среди больных СД статистически достоверно больше в группе пациентов, которым имплантировали голометаллические стенты ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют в пользу применения СЛП в отношении больных, страдающих СД, поскольку их цитостатический эффект наиболее актуален при эндотелиальной дисфункции, выраженной у этой категории больных.

Таким образом, применение СЛП не дает каких-либо преимуществ в частоте развития ИМ и смертности (кардиальной и некардиальной) более чем через год после имплантации, несмотря на то, что СЛП имеют низкий риск рестеноза и TLR. Применение СЛП в нашей практике не ассоциируется со значимой разницей в общей смертности, по сравнению с МС но связано с увеличением некардиальных

осложнений и летальных исходов, которые мы считаем следствием приема антиагрегантов. Применение СЛП не оказывает значимого положительного эффекта на общую выживаемость и развитие критических кардиальных осложнений по сравнению с МС. Общий риск смерти и комбинированный риск смерти и ИМ практически идентичны для обеих групп больных, что подтверждается с помощью кривых выживаемости для обеих групп.

За 14 месяцев наблюдения между пациентами с имплантированными СЛП и с МС не выявлено достоверных различий в общем риске смерти после эндоваскулярного лечения ИБС.

По частоте тромбоза в раннем послеоперационном периоде различий между больными 1-й и 2-й групп не наблюдалось. Все случаи тромбоза были ангиографически доказаны. Спустя год после стентирования количество тромбозов у пациентов группы со СЛП достигло статистически значимо большей величины по сравнению с больными группы с МС. До года этот показатель превалирует за счет доказанных тромбозов, а больше года – за счет вероятных (предполагаемых) тромбозов.

С учетом существующих трудностей в определении тромбоза стента показателем безопасности его имплантации должна быть частота

смертности и ИМ, чем мы и руководство-вались. Возможно, ангиографическое доказательство было бы более предметным, чем анализ количества смертей и ИМ, потому что различие в частоте тромбоза в нашем исследовании может оказаться случайным.

Трудно переоценить при этом роль двойной антиагрегантной терапии при имплантации СЛП, которую необходимо продолжить на неопределенное время, но больше года.

Заключение

Применение СЛП в реальной клинической практике – процесс, требующий тщательного анализа с учетом всех вероятных осложнений и влияния на важные клинические исходы. Безусловно, значимое уменьшение частоты рестенозирования и повторных реваскуляризации при применении СЛП (в сравнении с МС) – главное преимущество этих стентов.

Однако долгосрочное наблюдение за результатами стентирования может если не нивелировать разницу между СЛП и МС, то сблизить их результаты.

Имплантация стентов с антипролиферативными свойствами с впервые выявленными стенозами КА уменьшает риск ангиографического рестеноза и вероятность повторных реваскуляризации целевого стеноза по сравнению с голометаллическими стентами, в особенности при протяженных поражениях, стентировании

сосудов малого диаметра и у пациентов с сопутствующим СД. При этом у больных с низким анатомическим или клиническим риском рестеноза приемлемые результаты могут быть получены при имплантации непокрытых металлических стентов, поскольку выживаемость без повторных реваскуляризации в этом случае остается достаточно высокой.

Таким образом, применение СЛП по сравнению с МС не оказывает значимого положительного эффекта на общую выживаемость, частоту развития кардиальных осложнений и ИМ, но увеличивает вероятность некардиальных осложнений и летальных исходов, связанных с приемом антиагрегантных препаратов.

Выводы

Использование стентов с антипролиферативным покрытием связано с повышенным риском позднего тромбоза при несоблюдении режима двойной антиагрегантной терапии, поэтому при выборе типа стента необходимо оценивать и учитывать выполнение пациентом двойной антиагрегантной терапии, риск кровотечений, возможные оперативные вмешательства и любые нарушения иммунной системы. Если ожидается, что больной по любым причинам преждевременно прекратит прием клопидогреля, это должно рассматриваться как серьезный аргумент в пользу отказа от применения стента, выделяющего лекарства. ■

Список литературы

1. Sigwart U., Puel J., Mirkovitch V., Joffre F. et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *New. Engl. Med.* 1987; 316: 701–706.
2. Van der Giessen W.J., Lincoff A.M., Schwartz R.S. et al. Marked inflammatory sequel to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation.* 1996; 94: 1690–1697.
3. Бокерия Л.А., Алесян Б.Г., Голухова Е.З. и др. Применение стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием в лечении больных ишемической болезнью сердца. *Креативная кардиология.* 2007; 1: 193–198.
4. Befeyer P.J. Percutaneous coronary intervention for unstable coronary artery disease. Text book of interventional cardiology, 4th ed. by Topol E. Philadelphia. W.B. Saunders Company. 2003: 183–199.
5. Bauters C., Lablanche J.M., McFadden E.P. et al. Clinical characteristics and angiographic follow-up of patients undergoing early or late repeat dilation for a first restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20: 845–848.
6. Бабунашвили А.М., Юдин И.Е., Дундуа Д.П. и др. Стенты с лекарственным покрытием при лечении диффузных атеросклеротических поражений коронарных артерий. *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов.* 2007; 4: 57–63.
7. Waters R.E. 3 cases following DES for in-stent restenosis (at 16, 20, 43 mo) – shortly after

- interruption of antiplatelet Tx. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2005; 4: 107–115.
8. Peter J., Fitzgerald S. et al. Is angiographic late loss still a worthwhile surrogate endpoint in DES trials? *Circulation.* 2006; 54: 237–291.
 9. Pfisterer M.E., Kaiser C.A., Bader F. et al. Late clinical events related to late stent thrombosis after stopping clopidogrel: prospective randomized comparison between drug-eluting versus bare-metal stenting. Program and abstracts from the American College of Cardiology 55th Annual Scientific Session, march 11–14. Atlanta, Georgia. Abstract. 2006; 422–411.
 10. Ryan T.J., Bauman W.B., Kennedy J.W. et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the AHA/ACC task force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures. *Circulation.* 1993; 88: 2997–3007.
 11. Silber S., Albertsson P., Aviles F. et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur. Heart. J.* 2005; 3: 1–44.

SAFETY AND EFFICIENCY OF DRUG-ELUING STENTS COMPARED TO BARE METAL STENTS

Chigogidze N.A., Asadov D.A.

Aim. To compare safety and efficiency of drug-eluting stents (DES) and bare metal stents (BMS) implantation for coronary artery disease (CAD).
Materials and methods. 230 patients with CAD were divided in 2 groups: patients in group 1 received DES; in group 2 we performed BMS implantation.

Results. Long-term results (over 12 months follow-up) of DES primary implantation reduces risk of the angiographic restenosis by 15% compared to BMS ($p < 0,001$).

Conclusions. Notwithstanding low basic risk of restenosis, DES demonstrate no statistically significant advantages in MACE rate. It is also shown that DES implantation is associated with higher mortality and greater risk of non-cardiac complications, related to prolonged antiplatelet therapy. Thus, decision of DES implantation should be made in consideration of the patients' tolerance for double antiplatelet therapy, risk of bleeding, possible elective surgery, as well as any pre-procedure immune system disturbances.

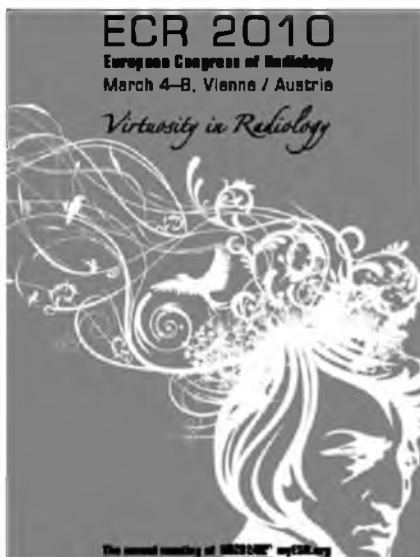
Key words: stenting, DES, drug eluting stents, BMS, bare metal stents, restenosis, stent thrombosis.

Адрес для корреспонденции:

Асадов Джамиль Арифович

Москва, Ленинский просп., 8/7

Тел.: 236-91-87; e-mail: asadov_djamil@mail.ru



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в ежегодном конгрессе

ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА РАДИОЛОГОВ,

который состоится в ВЕНЕ, АВСТРИЯ, 4–8 марта 2010 года

Информация о конгрессе и регистрации, подача тезисов – по адресу:

www.myecr.org