

УДК 616.12-005.4-007.271:616-089.81-007.271-06

Черняк А.А.¹, Снежицкий В.А.², Янушко А.В.¹

¹ Гродненский областной клинический кардиологический центр, Гродно, Беларусь

² Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Chernyak A.A.¹, Snezhitskiy V.², Janushko A.¹

¹ Grodno Regional Clinical Center of Cardiology, Grodno, Belarus

² Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Рестеноз внутри стента у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования

In-stent restenosis in patients with ischemic heart disease after coronary stenting

Резюме

Цель. Проанализировать литературные данные о механизмах развития рестеноза внутри стента у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования.

Результаты. Были рассмотрены некоторые аспекты патогенеза развития рестеноза внутри стента у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования.

Выводы. Несмотря на большое количество приведенных исследований, на сегодняшний день до конца не сняты вопросы в верификации основных механизмов рестеноза в стенте, методов выявления предикторов данного осложнения и мер профилактики.

Ключевые слова: коронарное стентирование, рестеноз внутри стента, предикторы.

Abstract

Objective. To analyze the literature data on the mechanisms of in-stent restenosis in patients with coronary heart disease after coronary stenting.

Results. We reviewed several pathogenetic aspects of in-stent restenosis in patients with coronary heart disease after coronary stenting.

Conclusions. Despite the large number of studies, the questions of the main mechanisms, predictors, and prevention of in-stent restenosis remain unanswered.

Keywords: coronary stenting, in-stent restenosis, predictors.

В настоящее время показатели смертности и заболеваемости кардиоваскулярными заболеваниями остаются высокими, несмотря на достигнутые за последнее время успехи в лечении и профилактике ишемической болезни сердца. Сегодня применение внутрисосудистых способов восстановления коронарного кровотока сохраняет здоровье и жизнь сотням тысяч людей по всему миру. Однако бывают случаи,

когда в течение первого года после эффективного эндоваскулярного вмешательства у пациентов возобновляются симптомы ишемической болезни сердца. Часто это связано с повторным сужением в зоне устранированного стеноза, то есть рестенозом стента.

Рестеноз в стенте (рестеноз внутри стента, in-stent restenosis) определяется как уменьшение диаметра просвета сосуда после чрескожного коронарного вмешательства [1]. При этом ангиографически определяется повторный диаметр стеноза более 50% на сегменте стента или его краях (5-миллиметровые сегменты, прилегающие к стенту) [2–4]. Точную частоту рестеноза стента нелегко определить, что вызвано различными клиническими, ангиографическими и оперативными факторами. В прстентовую эпоху частота возникновения рестеноза составляла от 32 до 55% от всех ангиопластических операций, а в эпоху «голых» металлических стентов снизилась до 17–41%. Появление стентов с лекарственным покрытием, особенно второго поколения, и баллонов с лекарственным покрытием дополнительно снижает частоту рестеноза до 10% и менее [1].

На сегодняшний день известно, что в результате повреждения стенки сосуда в ходе коронарного стентирования (или баллонной ангиопластики) развивается острое локальное воспаление и раннее образование тромба. Однако необходимо обратить внимание на то, что имеются отличия в механизмах возникновения рестеноза после коронарного стентирования и после баллонной ангиопластики. Неинтимальная гиперплазия (синтез экстрацеллюлярного матрикса и пролиферация гладких миоцитов), артериальное ремоделирование и эластическая отдача – ключевые компоненты рестеноза после трансбаллонной ангиопластики. Стентирование не ингибирует интимальную гиперплазию, но предотвращает эластическую отдачу и артериальное ремоделирование. Морфологические исследования указывают на то, что уменьшение просвета сосуда в стентированном сегменте – это результат гиперплазии, которая является фактически единственным механизмом рестеноза после стентирования.

Для определения стратегии по уменьшению частоты рестенозирования необходимо знать его предрасполагающие факторы. Все факторы, которые предрасполагают к рестенозу, условно можно разделить на три основные группы [5]:

1. Факторы, которые зависят от пациента: курение, женский пол, возраст более 70 лет, резистентность к клопидогрелю.
2. Факторы, которые зависят от поражения коронарных артерий: поражение передней межжелудочковой ветви, устьевые поражения, длина стеноза, малый диаметр коронарного сосуда.
3. Факторы, которые зависят от процедуры внутрисосудистого вмешательства: множественное стентирование (поражение 2 и более артерий), малый диаметр сосуда после баллонной ангиопластики, длина стента, выраженный остаточный стеноз после установки эндопротеза.

Выявление причин возникновения рестеноза, патогенеза этого процесса, методов его профилактики и прогнозирования остается актуальным вопросом, потому что возникновение этого осложнения приводит к снижению качества и продолжительности жизни пациентов.

Механизмы, которые индуцированы травмой стенки сосуда, запускают пролиферативные, воспалительные компоненты, а также ремоделирование внеклеточного матрикса. Результатом названных процессов является неоинтимальная гиперплазия и в дальнейшем окклюзия артерии в месте установки стента [6]. В первые дни после чрескожного коронарного вмешательства рестеноз возникает по причине тромботической окклюзии, инициированной выделением травмированными эндотелиоцитами стентированного сегмента провоспалительных цитокинов и факторов, которые усиливают агрегацию тромбоцитов. В поздние сроки наиболее значимой в развитии рестеноза является неоинтимальная гиперплазия, которая включает смену фенотипа сосудистых гладких миоцитов с контрактильного фенотипа на пролиферативный, а также их миграцию. Rodríguez-Menocal L. et al., проведя исследования на лабораторных мышах, выявили, что на 7-й день после установки стента гистологически выявляется пристеночный тромб, до 14-го дня определяется инфильтрация и адгезия сосудистой стенки, неоинтимальная гиперплазия регистрируется с 28-го дня после проведения вмешательства [7].

В патогенезе рестеноза большое значение отдается нарушению функции эндотелия [8]. Ключевая роль в данном осложнении отводится PPAR γ (рецепторам, активируемым пероксисомными пролифераторами), тромбоцитарному фактору роста, эндотелину-1, тромбину, FGF (фактору роста фибробластов) [9, 10]. Взаимодействие и активация названных молекул индуцируют миграцию и пролиферацию сосудистых гладких миоцитов.

Сосудистое воспаление после чрескожного коронарного вмешательства включает взаимодействия между различными типами клеток, молекулярные и клеточные процессы, регулирующие механизмы повреждения сосудистой стенки и репарации. При возникновении дисрегуляции репарации увеличивается интенсивность и длительность воспалительного ответа, инициируется гиперплазия и стеноз [6]. При этом регистрируется классический механизм с вовлечением Т-хелперов 1-го и 2-го типа, моноцитов, нейтрофилов [11–13]. На сегодняшний день выделены маркеры воспаления, которые влияют на частоту возникновения рестеноза: ФНО- α (фактор некроза опухолей), С3а и С5а компоненты комплемента, интерлейкины 1, 3, 33 [10].

Отмечено, что среди факторов, которые увеличивают вероятность рестеноза, значительная роль отводится циркулирующим MMP-2 (матриксная металлопротеиназа), MMP-9, ингибитору активатора плазминогена, трансмембранным протеинам Fas [14, 15]. При этом моноциты, нейтрофилы и тромбоциты играют ключевую роль на начальном этапе воспаления [6].

На деэндотелизированной стенке сосуда фибриновые и тромбоцитарные отложения вызывают привлечение лейкоцитов к стентированному сегменту артерии при помощи каскада клеточных молекул адгезии, что в результате приводит к адгезии лейкоцитов, а также к их миграции через тромбоцитарный слой. Присоединение к тромбоцитарным наложениям лейкоцитов обеспечивается путем связывания PSGL-1 (лейкоцитарного гликопротеинового лиганда Р-селектина 1), а также тромбоцитарного Р-селектина [16]. Вторичная адгезия лейкоцитов возникает, когда CD11b/CD18 (лейкоцитарный интегрин Mac 1) связывается

с тромбоцитарным гликопротеином Iba пластинки или же с фибриногеном, который связан с гликопротеином IIb/IIIa [17]. Роль лейкоцитарного интегрина Mac 1 в адгезии лейкоцитов после повреждения сосудистой стенки продемонстрирована в ряде исследований, где блокирование лейкоцитарного интегрина Mac 1 уменьшает неоинтимальное утолщение после проведения ангиопластики [18].

Клинические исследования пациентов, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству с установкой стента, указывают на то, что лейкоцитарный интегрин Mac 1 и вторичная адгезия лейкоцитов играют значительную роль в поддержании и возникновении воспаления в стенке сосуда и рестеноза. Повышение экспрессии Mac 1 по сравнению с циркулирующими нейтрофилами отмечается в нейтрофилах, полученных из коронарного синуса пациентов, которые подверглись чрескожному коронарному вмешательству в предыдущие 48 часов. Ipoue T. et al. показано, что высокий уровень экспрессии лейкоцитарного интегрина Mac 1 коррелирует с ростом экспрессии на поверхности тромбоцитов Р-селектина, которые получены из венечного синуса после чрескожного коронарного вмешательства [19].

Доинтервенционная диагностика вероятности развития рестеноза является значимым аспектом в его профилактике. На сегодняшний день установлены предикторы рестеноза в стенке. Одним из основных биохимических факторов риска рестеноза является высокий уровень СРБ (С-реактивного белка) [11]. Известно, что повышение С-реактивного белка в период чрескожного коронарного вмешательства со стентированием увеличивает частоту рестенозов. С С-реактивным белком связывают рост встречаемости внутривенных стенозов у коморбидных пациентов с аутоиммунными заболеваниями. С-реактивный белок снижает эндотелиальный синтез оксида азота и вызывает экспрессию молекул клеточной адгезии.

Помимо этого, С-реактивный белок регулирует экспрессию рецепторов к ангиотензину-1 на гладких миоцитах, что в результате индуцирует их пролиферацию [12]. Кроме того, С-реактивный белок стимулирует выделение тканевых факторов макрофагами, индуцирующих адгезию и клеточную миграцию к эндотелиальным клеткам, что приводит к рестенозированию.

Также необходимо обратить внимание на влияние гипергомоцистеинемии. Hansrani M. et al. отмечают, что гипергомоцистеинемия влияет в основном на эндотелий, уменьшая при этом синтез эндотелиальными клетками оксида азота, уменьшая возможность увеличения просвета сосудов, а также увеличивает экспрессию факторов свертывания крови [13]. Помимо этого, риск формирования рестенозов в стенке отмечен у пациентов с повышенными уровнями провоспалительных цитокинов.

В настоящее время имеются данные, которые указывают на связь высокого уровня ФНО- α и интерлейкинов 1, 3, 33, 6 с возникновением рестенозов в стенке. Отмечено, что уровень противовоспалительных медиаторов в крови имеет отрицательную корреляционную связь с частотой рестеноза. Маууас F.A. et al. установлена зависимость значения концентрации миелопероксидазы, нейтрофильно-лимфоцитарного отношения как показателей выраженности воспаления с частотой формирования рестенозов [20].

Как было отмечено ранее, важным предиктором рестеноза в стенке является дислипидемия. Высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности на момент вмешательства и в последующем увеличивает частоту рестеноза. Cai A. et al. показана роль липопротеина (а), схожего по структуре с липопротеинами низкой плотности, в предикции данного осложнения [21]. Выяснилось, что концентрация липопротеина (а) в большей мере, чем липопротеинов низкой плотности, ассоциируется с таким осложнением чрескожного коронарного вмешательства, как рестеноз и неинтимальная гиперплазия. Zheng D. et al. показали значимость уровня Lp-PLA2 как фактора в увеличении частоты рестенозов [22]. Cheng Y.T. et al. отметили отрицательное влияние на процесс рестеноза в стенке при регистрации низкого уровня триглицеридов [23].

Помимо всего прочего, важная роль в развитии рестеноза при чрескожном коронарном вмешательстве отводится урокиназе. He M. et al. выявили повышение уровня мРНК урокиназного и тканевого активаторов плазминогена. Кроме того, He M. et al. в качестве одного из предикторов рестеноза в стенке выделяют циркулирующие микроРНК-145 и микроРНК-143 [24]. Уровень указанных маркеров выше после проведения вмешательства у пациентов с возникшей реокклюзией.

На сегодняшний день продолжается поиск новых уровней регуляции патологических процессов в сердечно-сосудистой системе. К числу таких факторов относят активно изучаемые в последние годы miRNA или miR (микроРНК) [25, 26]. На сегодняшний день известно около 200 вариантов таких молекул и уже доказанным является их участие в следующих процессах [27–32]:

- 1) апоптоз и пролиферация (miR-21, miR-133, miR-497, miR-885-5p, let-7/miR-98, miR-605);
- 2) дестабилизация и неоваскуляризация атеросклеротических бляшек (miR-222);
- 3) пролиферация и миграция гладких миоцитов (miR-143/145, miR-26A);
- 4) регуляция продукции компонентов внеклеточного матрикса – фибронектина (miR-377);
- 5) рестеноз в стенке (miR-21);
- 6) формирование гетерогенности тромбоцитов, определяющей разную степень их готовности к активации (miR-96) и апоптозу (Let-7b, miR-16, miR-7, miR-145), а также экспрессии P2Y12 на поверхности тромбоцитов (miR-223).

В контексте изучения осложнений после чрескожного коронарного вмешательства указанные механизмы регуляции относятся, вероятно, не к малоизученным, а к не учитываемым факторам в клинической практике, что дает право надеяться на возможность применения названных молекул в качестве предикторов рестеноза.

Li X.L. et al. выявлено увеличение частоты рестеноза у пациентов с сахарным диабетом. При этом данная частота зависит от уровня гликированного гемоглобина и от терапии, которая применяется для коррекции уровня гликемии [33]. Lexis C.P. et al. отмечены лучшие прогнозы у пациентов, которые принимают тиазолидиндионы или метформин, чем у тех, которые контролируют уровень гликемии при помощи препаратов сульфонилмочевины или инсулина [34]. Кроме того, на сегодняшний

день Yalcin A.A. et al. установлена связь между уровнем IGF 1 и частотой рестенозов в стенте [35].

Также необходимо обратить внимание на исследование, проведенное Wan J. et al., согласно которому пиоглитазон уменьшает способность гладкомышечных клеток к миграции и пролиферации, воздействуя на рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами [36].

Значимыми предикторами рестеноза являются такие неспецифические факторы риска, как курение, ожирение, артериальная гипертензия. Курение и артериальная гипертензия приводят к дисфункции эндотелия и оказывают влияние на гладкие миоциты, вызывая их миграцию и пролиферацию, что в результате приводит к неинтимальной гиперплазии [37]. К сосудистым предикторам относят множественное стентирование, диаметр стентируемых артерий, протяженность стеноза, а также длительность экспозиции. Протяженность стеноза артерии и диаметр сосуда являются предикторами возникновения рестеноза в стенте. Kastrati A. et al. отмечает, что при интервенции на коронарных сосудах большего диаметра и малой протяженности стеноза артерии выявляется более низкая частота рестеноза [38].

Также на сегодняшний день выявлено, что тип рестеноза зависит от типа стента. Так, Левицким И.В. и соавт. отмечено, что диффузные рестенозы чаще выявляются после установки стентов с лекарственным покрытием Paclitaxel (Eucatax, Axxion), чем при установке стентов Cypher, которые содержат сиролimus [39]. Причем частота диффузных рестенозов в стенте в группе со стентами Axxion была наиболее высокой, что, вероятно, связано с отсутствием полимерного покрытия, которое обеспечивает равномерное и долговременное выделение лекарственного препарата. Кроме того, Левицким И.В. и соавт. отмечено, что вероятность развития рестеноза в стенте диффузного типа у пациентов с сахарным диабетом (18% от общего количества пациентов) выше при имплантации стента любого типа. Также выявлено, что при использовании стентов длиной более 24 мм отмечается повышение вероятности рестеноза диффузного типа. Помимо этого, авторы отмечают, что после имплантации стентов Cypher более характерны рестенозы «краевого» и фокального типа, в отличие от стентов с лекарственным покрытием Paclitaxel (Eucatax, Axxion).

К значимым факторам относится и дизайн стентов. В настоящее время известно, что меньшая частота рестеноза отмечается при использовании стентов с меньшей шириной стальной полоски. Выявлено, что увеличение длины имплантируемого стента с 20 мм до 35 мм и более увеличивает в два раза частоту рестеноза. Batoryliev T.A. et al. большое значение отводит покрытию стентов лекарственными средствами, что согласно исследованиям значительно уменьшает частоту рестеноза в стенте [40].

На данный момент профилактика рестеноза включает применение стентов, покрытых лекарственными препаратами, и профилактическое использование таких фармакологических препаратов, как антиагреганты (клопидогрель, аспирин), антикоагулянты, антипролиферативные препараты, иммуномодуляторы. Однако в настоящее время ни один из существующих методов не ведет к полному превентивному эффекту, а только уменьшает частоту рестеноза.

Christ G. et al. отметили эффективность двойной терапии с применением клопидогреля и аспирина для профилактики рестеноза [41]. Авторами отмечается, что такая терапия должна проводиться в течение одного года после вмешательства, хотя Chang M. et al. отмечают сравнимую эффективность при менее длительном лечении [42]. Результаты метаанализа 5 исследований указывают на эффективность включения цилостазола в стандартную антитромбоцитарную терапию (тиенопиридин и аспирин). Более низкая частота рестеноза в стенке в шестимесячный период после чрескожного коронарного вмешательства отмечена при использовании тройной антиагрегантной терапии (цилостазол, тиенопиридин и аспирин) по сравнению с двойной терапией (12,7% и 21,9%) [43].

Также развитие неблагоприятных кардиоваскулярных событий ассоциировано с генетической чувствительностью к клопидогрелю. У пациентов – носителей аллелей CYP2C19*3 и CYP2C19*2 метаболизм данного препарата ослаблен, а эффект снижен. В данной группе пациентов риск развития кардиоваскулярных катастроф на фоне терапии антиагрегантом повышен, особенно у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство.

Частота развития рестенозов после установки покрытых стентов значительно ниже, чем при применении голометаллических (23,1% и 48,8% соответственно) [44]. Сравнительный анализ эффективности стентов, которые покрыты зотаролимузом, эверолимузом и биолимузом, указывает на то, что стент, который покрыт биолимузом, имеет более выраженное антипролиферативное действие, чем остальные стенты. Эверолимус- и биолимус-покрытые стенты являются более эффективными в подавлении иммуновоспалительного процесса и снижении накопления фибрина, чем стенты, покрытые зотаролимусом [45]. При проведении чрескожного коронарного вмешательства с установкой стента Rodriguez A.E. et al. показана эффективность перорального и местного применения рапамицина. Авторы отмечают, что при пероральном приеме рапамицина и достижении концентрации в крови более 8 нг/мл частота рестенозов значительно ниже, чем в группе контроля (6,2% и 22% соответственно) [46].

Wang Le. et al. указывают на положительное влияние гиполипидемической терапии с целью профилактики рестенозов в стенке. Авторами отмечено, что использование высоких доз статинов снижает с 59% до 39% частоту возникновения постинтервенционных коронарных событий по сравнению с группой контроля [47]. При этом комбинация эзетимиба и аторвастатина позволяет добиться быстрой нормализации размеров стеноза и уровня липидов при изначально высоком уровне атерогенных фракций липопротеинов. Помимо этого, Gan J. et al. показано действие розувастатина как ингибитора PDGF, уменьшающего миграцию и пролиферацию гладких миоцитов [48]. Применение омега-3 согласно Filion K.B. et al. эффективно лишь как второстепенное превентивное средство [49].

Майлян Д.Э. и соавт. отмечают, что отказ от курения, применение дозированной физической нагрузки, коррекция диеты могут уменьшить частоту проявления рестеноза [5]. Также обратим внимание на исследование Stanger O. et al., в котором было отмечено, что применение

фолиевой кислоты при гипергомоцистеинемии оказывает влияние на частоту рестеноза лишь при приеме высоких доз витамина B₆ [50].

Итак, проблема рестеноза в стенте остается актуальной. Несмотря на большое количество приведенных исследований, на сегодняшний день до конца не сняты вопросы в верификации основных механизмов рестенозов в стенте, методов выявления предикторов данного осложнения и мер профилактики.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Buccheri D., Piraino D., Andolina G., Cortese B. (2016) Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment. *J. Thorac. Dis. disease*, 8 (10), pp. 1150–1162. doi: 10.21037/jtd.2016.10.93
2. Kuntz R.E., Baim D.S. (1993) Defining coronary restenosis. Newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation*, 88 (3), pp. 1310–23.
3. Mehran R., Dangas G., Abizaid A.S., Mintz G.S., Lansky A.J., Satler L.F., Pichard A.D., Kent K.M., Stone G.W., Leon M.B. (1999) Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*, 100 (18), pp. 1872–8.
4. Alfonso F., Byrne R.A., Rivero F., Kastrati A. (2014) Current treatment of in-stent restenosis. *J Am. Coll. Cardiol.*, 63 (24), pp. 2659–73. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.545.
5. Majljan D.Je., Afanas'ev Ju.I., Gagarina D.O., Majljan Je.A. (2015) Sovremennoe sostojanie problemy in-stent restenozov [In-stent restenosis: current state of the problem]. *Nauchnye vedomosti BelGU*, 10 (207), pp. 5–12.
6. Welt F.G., Rogers C. (2002) Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 22 (11), pp. 1769–76.
7. Rodriguez-Menocal L., Wei Y., Pham S.M., St-Pierre M., Li S., Webster K., Goldschmidt-Clermont P., Vazquez-Padron R.I. (2010) A novel mouse model of in-stent restenosis. *Atherosclerosis*, 209 (2), pp. 359–66. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.071
8. Behrendt D., Ganz P. (2002) Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am. J. Cardiol.*, 90 (10C), pp. 40L–48L.
9. Inoue T., Croce K., Morooka T., Sakuma M., Node K., Simon D.I. (2011) Vascular inflammation and repair: implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis. *JACC Cardiovasc. Interv.*, 4 (10), pp. 1057–66. doi: 10.1016/j.jcin.2011.05.025.
10. Speidl W.S., Katsaros K.M., Kastl S.P., Zorn G., Huber K., Maurer G., Wojta J., Christ G. (2010) Coronary late lumen loss of drug eluting stents is associated with increased serum levels of the complement components C3a and C5a. *Atherosclerosis*, 208 (1), pp. 285–9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.030.
11. Li J.J., Ren Y., Chen K.J., Yeung A.C., Xu B., Ruan X.M., Yang Y.J., Chen J.L., Gao R.L. (2010) Impact of C-reactive protein on in-stent restenosis: a meta-analysis. *Tex. Heart Inst. J.*, 37 (1), pp. 49–57.
12. Wang C.H., Li S.H., Weisel R.D., Fedak P.W., Dumont A.S., Szmítko P., Li R.K., Mickle D.A., Verma S. (2003) C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation*, 107 (13), pp. 1783–90. doi: 10.1161/01.CIR.0000061916.95736.E5.
13. Hansrani M., Gillespie J.I., Stansby G. (2002) Homocysteine in myointimal hyperplasia. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 23 (1), pp. 3–10. doi: 10.1053/ejvs.2001.1526.
14. Katsaros K.M., Kastl S.P., Zorn G., Maurer G., Wojta J., Huber K., Christ G., Speidl W.S. (2010) Increased restenosis rate after implantation of drug-eluting stents in patients with elevated serum activity of matrix metalloproteinase-2 and -9. *JACC Cardiovasc. Interv.*, 3 (1), pp. 90–7. doi: 10.1016/j.jcin.2009.10.023.
15. Katsaros K.M., Wiesbauer F., Speidl W.S., Kastl S.P., Huber K., Zorn G., Niessner A., Glogar D., Maurer G., Wojta J. (2011) High soluble Fas and soluble Fas Ligand serum levels before stent implantation are protective against restenosis. *Thromb. Haemost.*, 105 (5), pp. 883–91. doi: 10.1160/TH10-09-0566. Epub 2011 Feb 28.

16. Hamburger S.A., McEver R.P. (1990) GMP-140 mediates adhesion of stimulated platelets to neutrophils. *Blood*, 75 (3), pp. 550–4.
17. Simon D.I., Chen Z., Xu H., Li C.Q., Dong Jf., McIntire L.V., Ballantyne C.M., Zhang L., Furman M.I., Berndt M.C., López J.A. (2004) Platelet glycoprotein Iba1 is a counterreceptor for the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18). *J. Exp. Med.*, 192 (2), pp. 193–20.
18. Simon D.I., Dhen Z., Seifert P., Edelman E.R., Ballantyne C.M., Rogers C. (2000) Decreased neointimal formation in Mac-1(-/-) mice reveals a role for inflammation in vascular repair after angioplasty. *J. Clin. Invest.*, 105 (3), pp. 293–300. doi: 10.1172/JCI7811.
19. Inoue T., Uchida T., Yaguchi I., Sakai Y., Takayanagi K., Morooka S. (2003) Stent-induced expression and activation of the leukocyte integrin Mac-1 is associated with neointimal thickening and restenosis. *Circulation*, 107 (13), pp. 1757–63. doi: 10.1161/01.CIR.0000060487.15126.56.
20. Mayyas F.A., Al-Jarrah M.I., Ibrahim K.S., Alzoubi K.H. (2014) Level and significance of plasma myeloperoxidase and the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with coronary artery disease. *Exp. Ther. Med.*, 8 (6), pp. 1951–1957. doi: 10.3892/etm.2014.2034.
21. Cai A., Li L., Zhang Y., Mo Y., Li Z., Mai W., Zhou Y. (2013) Elevations Portend a High Risk of Coronary Revascularization in Patients after Stent Placement. *Dis. Markers*, 35 (6), pp. 857–62. doi: 10.1155/2013/472845.
22. Zheng D., Zeng F., Cai A., Liao H., Liu L., Qiu R., Xu R., Xiao C., Mai W. (2014) Baseline elevated Lp-PLA2 is associated with increased risk for re-stenosis after stent placement. *Lipids Health Dis.*, 13: 41. doi: 10.1186/1476-511X-13-41.
23. Cheng Y.T., Liu T.J., Lai H.C., Lee W.L., Ho H.Y., Su C.S., Liu C.N., Wang K.Y. (2014) Lower serum triglyceride level is a risk factor for in-hospital and late major adverse events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention – a cohort study. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 14, 143. doi: 10.1186/1471-2261-14-143.
24. He M., Gong Y., Shi J., Pan Z., Zou H., Sun D., Tu X., Tan X., Li J., Li W., Liu B., Xue J., Sheng L., Xiu C., Yang N., Xue H., Ding X., Yu C., Li Y. (2014) Plasma microRNAs as Potential noninvasive biomarkers for in-stent restenosis. *PLoS One*, 9 (11): e112043. doi: 10.1371/journal.pone.0112043.
25. Bavan L., Midwood K., Nanchahal J. (2011) MicroRNA epigenetics: a new avenue for wound healing research. *BioDrugs*, 25 (1), pp. 27–41. doi: 10.2165/11585010-000000000-00000.
26. Qin S., Zhang C. (2011) MicroRNAs in vascular disease. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 57 (1), pp. 8–12. doi: 10.1097/FJC.0b013e318203759b.
27. Silvestri P., Di Russo C., Rigattieri S., Fedele S., Todaro D., Ferraiuolo G., Altamura G., Loschiavo P. (2009) MicroRNAs and ischemic heart disease: towards a better comprehension of pathogenesis, new diagnostic tools and new therapeutic targets. *Recent. Pat. Cardiovasc. Drug. Discov.*, 4 (2), pp. 109–18.
28. Kannan M., Mohan K.V., Kulkarni S., Atreya C. (2009) Membrane array-based differential profiling of platelets during storage for 52 miRNAs associated with apoptosis. *Transfusion*, 49 (7), pp. 1443–50. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02140.x.
29. Kondkar A.A., Bray M.S., Leal S.M., Nagalla S., Liu D.J., Jin Y., Dong J.F., Ren Q., Whiteheart S.W., Shaw C., Bray P.F. (2010) VAMP8/endothelin is overexpressed in hyperreactive human platelets: suggested role for platelet microRNA. *J. Thromb. Haemost.*, 8 (2), pp. 369–78. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03700.x.
30. Zhu W., Zhu D., Lu S., Wang T., Wang J., Jiang B., Shu Y., Liu P. (2012) miR-497 modulates multidrug resistance of human cancer cell lines by targeting BCL2. *Med. Oncol.*, 29 (1), pp. 384–91. doi: 10.1007/s12032-010-9797-4.
31. Xiao J., Lin H., Luo X., Luo X., Wang Z. (2011) miR-605 joins p53 network to form a p53:miR-605:Mdm2 positive feedback loop in response to stress. *EMBO J.*, 30 (3), pp. 524–32. doi: 10.1038/emboj.2010.347.
32. Wang S., Tang Y., Cui H., Zhao X., Luo X., Pan W., Huang X., Shen N. (2011) Let-7/miR-98 regulate Fas and Fas-mediated apoptosis. *Genes Immun.*, 12 (2), pp. 149–54. doi: 10.1038/gene.2010.53.
33. Li X.L., Li J.J., Guo Y.L., Zhu C.G., Xu R.X., Li S., Qing P., Wu N.Q., Jiang L.X., Xu B., Gao R.L. (2014) Relationship of Glycated Hemoglobin Levels with Myocardial Injury following Elective Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One*, 9 (7), e101719. doi: 10.1371/journal.pone.0101719.
34. Lexis C.P., Rahel B.M., Meeder J.G., Zijlstra F., van der Horst I.C. (2009) The role of glucose lowering agents on restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus. *Cardiovasc. Diabetol.*, 8, 41. doi: 10.1186/1475-2840-8-41.

35. Yalcin A.A, Topuz M., Biyik I., Akturk I.F., Celik O., Isiksacan N., Yalcin B., Birant A., Uzun F. (2014) Role of insulin-like growth factor 1 in stent thrombosis under effective dual antiplatelet therapy. *Postepy. Kardiol. Interwencyjne*, 10 (4), pp. 242–9. doi: 10.5114/pwki.2014.46765.
36. Wan J., Xiao Z., Chao S., Xiong S., Gan X., Qiu X., Xu C., Ma Y., Tu X. (2014) Pioglitazone modulates the proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cells via peroxisome proliferators-activated receptor-gamma. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 6 (1): 101. doi: 10.1186/1758-5996-6-101.
37. Curcio A., Torella D., Indolfi C. (2011) Mechanisms of smooth muscle cell proliferation and endothelial regeneration after vascular injury and stenting. *Circ. J.*, 75 (6), pp. 1287–96.
38. Kastrati A., Dibra A., Mehilli J., Mayer S., Piniack S., Pache J., Dirschinger J., Schömig A. (2006) Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation*, 113 (19), pp. 2293–300. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.601823.
39. Levickij I., Shirokov R., Samko A. (2011) Charakteristika restenozov после implantacii razlichnyh tipov stentov [Characteristics of restenosis after implantation of various types of stents]. *Mezhdunarodnyj zhurnal intervencionnoj kardiologii*, 24: 79.
40. Batyrliev T., Fettser D., Sidorenko B., Boduroglu Y., Dokumaci B., Bylenkov Iu. (2014) Effect of design of standard metallic stents on neointimal hyperplasia and restenosis. *Kardiologija*, 54 (2), pp. 75–8.
41. Christ G., Siller-Matula J.M., Francesconi M., Dechant C., Grohs K., Podczeczek-Schweighofer A. (2014) Individualising dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: the IDEAL-PCI registry. *BMJ Open*, 4 (10): e005781. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005781.
42. Chang M., Park D.W. (2014) Optimal Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Implantation of Drug-Eluting Stents: Shorter or Longer? *Cardiol. Ther.*, 3 (1–2), pp. 1–12. doi: 10.1007/s40119-014-0030-y.
43. Sheu J.J., Lin P.Y., Sung P.H., Chen Y.C., Leu S., Chen Y.L., Tsai T.H., Chai H.T., Chua S., Chang H.W., Chung S.Y., Chen C.H., Ko S.F., Yip H.K. (2014) Levels and values of lipoprotein-associated phospholipase A2, galectin-3, RhoA/ROCK, and endothelial progenitor cells in critical limb ischemia: pharmacotherapeutic role of cilostazol and clopidogrel combination therapy. *J. Transl. Med.*, 12: 101. doi: 10.1186/1479-5876-12-101.
44. Mohan S., Dhall A. (2010) A comparative study of restenosis rates in bare metal and drug-eluting stents. *Int. J. Angiol.*, 19 (2), pp. e66–72.
45. Lim K.S., Jeong M.H., Bae I.H., Park D.S., Kim J.M., Kim J.H., Cho D.L., Sim D.S., Park K.H., Hong Y.J., Ahn Y. (2013) Histopathological Comparison among Biolimus, Zotarolimus and Everolimus-Eluting Stents in Porcine Coronary Restenosis Model. *Korean Circ. J.*, 43 (11), pp. 744–51. doi: 10.4070/kcj.2013.43.11.744.
46. Rodríguez A.E., Rodríguez Alemparte M., Vigo C.F., Fernández Pereira C., Llauro C., Vetcher D., Pocovi A., Ambrose J. (2005) Role of oral rapamycin to prevent restenosis in patients with de novo lesions undergoing coronary stenting: results of the Argentina single centre study (ORAR trial). *Heart*, 91 (11), pp. 1433–7. doi: 10.1136/hrt.2004.050617.
47. Wang L., Peng P., Zhang O., Xu X., Yang S., Zhao Y., Zhou Y. (2014) High-Dose Statin Pretreatment Decreases Periprocedural Myocardial Infarction and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: a Meta-Analysis of Twenty-Four Randomized Controlled Trials. *PLoS One*, 9 (12): e113352. doi: 10.1371/journal.pone.0113352.
48. Gan J., Li P., Wang Z., Chen J., Liang X., Liu M., Xie W., Yin R., Huang F. (2013) Rosuvastatin suppresses platelet-derived growth factor-BB-induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration via the MAPK signaling pathway. *Exp. Ther. Med.*, 6 (4), pp. 899–903. doi: 10.3892/etm.2013.1265.
49. Filion K.B., El Khoury F., Bielinski M., Schiller I., Dendukuri N., Brophy J.M. (2010) Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 10, 24. doi: 10.1186/1471-2261-10-24.
50. Stanger O., Fowler B., Herrmann W. (2004) Folate Therapy and In-Stent Restenosis. *N. Engl. J. Med.*, 351 (12), pp. 1259–60. doi: 10.1056/nejm200409163511220.

Поступила/Received: 17.07.2018

Контакты/Contacts: chernyak.ev@gmail.com, snezh@grsmu.by, kardio@mail.grodno.by

Розуватин

Регистрационный номер: № 17/06/2371.

Торговое название: Розуватин.

Международное непатентованное название: розувастатин (rosuvastatin).

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой.

Состав: каждая таблетка содержит:

активное вещество: 10,0 мг розувастатина или 20,0 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция); вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза, кальция фосфат, кросповидон, магния стеарат, лактоза моногидрат;

состав оболочки: спирт поливиниловый, полиэтиленгликоль (макрогол), титана диоксид (E171), тальк, оксид железа желтый (E172), оксид железа красный (E172), краситель кармуазин (азорубин) (E122), краситель голубой индиго (E132).

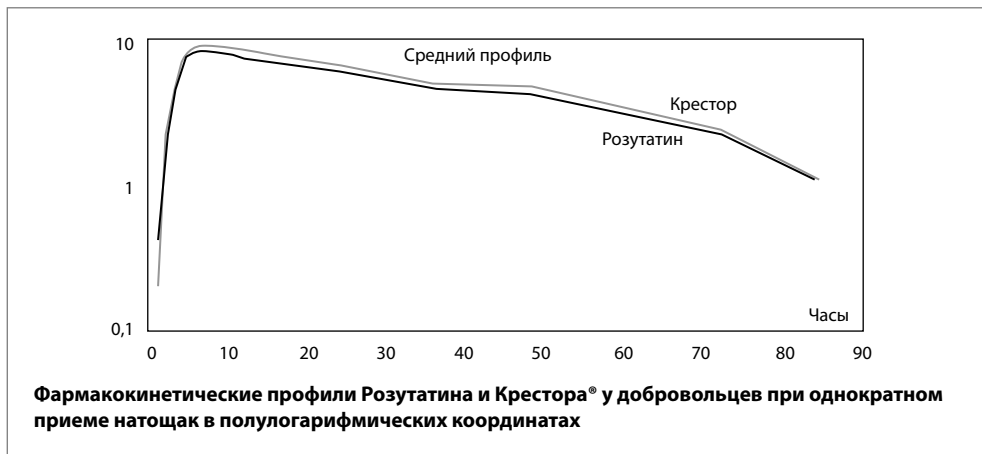
Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Фармакологические свойства

Розувастатин является селективным и конкурентным ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) и относится к «суперстатином» IV поколения.

Результаты программы клинических исследований розувастатина GALAXY (29 исследований с участием 170 тыс. пациентов) показали, что розувастатин в среднетерапевтической (10 мг) и максимальной (40 мг) дозировке обеспечивает рекомендуемое международными руководствами снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности на 40–50% от исходного уровня и является единственным препаратом из группы статинов, для которого доказана способность вызывать обратное развитие атеросклероза и стабилизировать атеросклеротическую бляшку.

При проведении клинического испытания биоэквивалентности было показано полное соответствие биодоступности лекарственного средства «Розуватин, таблетки, покрытые оболочкой, 20 мг» (производства Государственного предприятия «АКАДЕМФАРМ», Республика Беларусь) оригинальному лекарственному средству «Крестор[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг» (производства фирмы «Астра Зенека ЮК Лимитед», Великобритания) (см. рисунок)*.



Назначение розувастатина в Республике Беларусь регламентировано клиническими протоколами диагностики и лечения инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и заболеваний, характеризующихся повышенным кровяным давлением, утвержденных постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 06.06.2017 № 59.

На правах рекламы. Лекарственное средство. Имеются противопоказания и побочные реакции. Противопоказан в период беременности.

* Adams SP, Sekhon SS, Wright JM. Rosuvastatin for lowering lipids. Cochrane Database of Systematic Reviews //2014, Issue 11. Art. No: CD010254. DOI: 10.1002/14651858.CD010254.pub

Effect of Rosuvastatin on Coronary Atheroma in Stable Coronary Artery Disease Multicenter Coronary Atherosclerosis Study Measuring Effects of Rosuvastatin Using Intravascular Ultrasound in Japanese Subjects (COSMOS) Tadateru Takayama, Takafumi Hiro, Masakazu Yamagishi, Hiroyuki Daida, Atsushi Hirayama, Satoshi Saito, Tetsu Yamaguchi, Masunori Matsuzaki, for the COSMOS Investigators //Circ. J. 2009; 73: 2110–2117

Effect of Long-Term Intensive Lipid-Lowering Therapy With Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness—Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) Extension Study /Ryuji Nohara, Hiroyuki Daida, Mitsumasa Hata, Kohei Kaku, Ryuzo Kawamori, Junji Kishimoto, Masahiko Kurabayashi, Izuru Masuda, Ichiro Sakuma, Tsutomu Yamazaki, Hiroyoshi Yokoi, Masayuki Yoshida, for the Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) Investigators //Circ J. 2013; 77: 1526–1533

Suppressive Effects of Standard-dose Rosuvastatin Therapy on the Progression of Coronary Atherosclerosis in Japanese Patients: The APOLLO Study/Kisaki Amemiya, Hiroyoshi Yokoi, Takenori Domei, Shinichi Shirai, Kenji Ando, Masahiko Goya and Masashi Iwabuchi // J Atheroscler Thromb. 2014; 21:1298–1307.

Hong Y., Jeong M.H., Hachinohe D. et al. Comparison of Effects of Rosuvastatin and Atorvastatin on Plaque Regression in Korean Patients With Untreated Intermediate Coronary Stenosis //Circ. J. 2011. Vol. 75. P. 398–406

Soeda T., Uemura S., Okayama S. et al. Intensive Lipid-Lowering Therapy With Rosuvastatin Stabilizes Lipid-Rich Coronary Plaques (Evaluation Using Dual-Source Computed Tomography) //Circ. J. 2011. Vol. 75. P. 2621–2627.

Huang Y., Li W., Dong L. et al. Effect of Statin Therapy on the Progression of Common Carotid Artery Intima-Media Thickness: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // J. Atheroscler. Thromb. 2012. Vol. 20 (1). P. 108–121.

Underhill HR, Yuan C, Zhao XQ, et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial // Am. Heart J. 2008. Vol. 155 (3). P. 584e1–8

Недогора С.В. Розувастатин: доказательная база и значение для реальной клинической практики // PMJ. 2015. № 15. С. 886–889.