

К вопросу об антипролиферативном покрытии коронарных стентов

© А.М. Дыгай

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация

Поступила в редакцию 13 марта 2018 г. Исправлена 17 апреля 2018 г. Принята к печати 23 апреля 2018 г.

Для корреспонденции: Александр Михайлович Дыгай, dygai_am@pharmso.ru

Проведен анализ антипролиферативного покрытия коронарных стентов с позиции фармакологических свойств препаратов. Применяемые в коронарных стентах антипролиферативные препараты из числа лимусов не имеют решающих преимуществ друг перед другом. Это утверждение основано на одинаковой фармакологической сущности препаратов рапамициновой природы. Вне зависимости от технологии создания и показаний к медицинскому применению эти препараты объединяет одинаковый механизм фармакологического воздействия. Все препараты из группы лимусов удовлетворяют требуемым фармакодинамическим параметрам для достижения отсроченного клинического эффекта при коронарном стентировании. Классификация коронарных стентов предполагает ранжирование только по платформе и элютинг-системе без учета антипролиферативного лекарственного препарата.

Ключевые слова зотаролимус; коронарный стент с антипролиферативным покрытием; новолимус; сиролимус; фармакодинамика; эверолимус

Цитировать: Дыгай А.М. К вопросу об антипролиферативном покрытии коронарных стентов. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2018;22(2):22-29. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2018-2-22-29>

Установка коронарного стента в инфаркт-связанной коронарной артерии является основой современного лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Первая установка коронарного стента проведена в 1986 г. во Франции. Широкое использование коронарного стентирования началось в 1993–1994 гг., когда в США были последовательно зарегистрированы две разные модели стентов и получено разрешение на их использование. Операция стентирования быстро и надежно устраняла окклюзию, но не гарантировала долговременного эффекта по причине «зарастания» металлического стента и просвета артерии клеточным массивом из-за пролиферативного воспаления.

Следующим этапом развития этой медицинской технологии стала разработка стентов с антипролиферативным покрытием на основе цитостатических

лекарственных препаратов. Активное внедрение в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием началось с 2000-х гг. Появились коронарные стенты с полимерным покрытием, содержащим цитостатические и антипролиферативные лекарственные препараты. Они получили широкое распространение в Европе и США в 2002–2003 гг. Фирма Cordis Corporation разработала и внедрила коронарный стент Cypher, содержащий сиролимус. Фирма Boston Scientific предложила конкурентную версию — коронарный стент Taxus, покрытый паклитакселом. Обе разработки снизили частоту рестеноза в области имплантации стента до 6–8% [1, 2].

В изданных в 2017 г. рекомендациях Европейского кардиологического общества по лечению острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST однозначно указана необходимость использования не го-



лых металлических стентов, а стентов с антипролиферативным лекарственным покрытием [3]. Со времени издания предыдущих рекомендаций Европейского кардиологического общества (2012 г.) в этом направлении проведено и опубликовано много работ, в результате которых класс рекомендаций по преимущественному использованию коронарных стентов с антипролиферативным лекарственным покрытием повысился с IIA до I.

Коронарный стент с антипролиферативным лекарственным покрытием состоит из 3 структурно-функциональных единиц:

- 1) платформа стента,
- 2) покрытие (элютинг-система),
- 3) антипролиферативный лекарственный препарат.

С одной стороны, стент является изделием медицинского назначения и не предполагает строгую фармакологическую оценку, с другой стороны, во главу угла ставятся фармакодинамические эффекты антипролиферативных препаратов. Таким образом, установку коронарного стента необходимо рассматривать как гибридную медицинскую технологию, сочетающую механическую реперфузию инфаркт-связанной коронарной артерии и местный антипролиферативный (противовоспалительный) эффект. Разработка и производственное воплощение платформы и элютинг-системы стента являются исключительной прерогативой химиков и инженеров-технологов. Вопрос выбора антипролиферативного лекарственного препарата остается за фармакологами.

В данной статье мы предприняли попытку анализа имеющихся на рынке коронарных стентов с позиции фармакологии, оперирующей строгими положениями о фармакодинамике и фармакокинетике лекарственных средств.

Во многих публикациях констатируются преимущества стентов с антипролиферативным лекарственным покрытием, выделяющих так называемые лимусы (сиролимус, эверолимус, зотаролимус, биолимус, новолимус), перед стентами, содержащими таксанс (паклитаксел) [4–6]. Сиролимус-выделяющие стенты систематически показывают большую антирестеногенную эффективность, чем паклитаксел-вы-

деляющие [7]. Одним из крупнейших метаанализов исследований стентов с антипролиферативным лекарственным покрытием является работа S. Bangalore и соавт. [6]. Авторы провели перекрестное сравнение данных 126 рандомизированных исследований (258 544 пациентов), описывающих большинство стентов с антипролиферативным лекарственным покрытием, представленных в клинической практике. Результаты данного метаанализа свидетельствуют о следующем:

1. Стенты с сиролимусом не уступают по клинической эффективности (повторные вмешательства) и безопасности (смерть, инфаркт миокарда, тромбоз стента) стентам с эверолимусом и зотаролимусом;

2. По основному критерию эффективности лекарственных стентов (повторные вмешательства) стенты первого поколения с паклитакселом и зотаролимусом (Endeavor ZES) уступают стентам с сиролимусом и эверолимусом независимо от поколения.

В 2016 г. опубликованы данные крупного (3 514 пациентов) многоцентрового рандомизированного исследования BIO-RESORT [4]. Установлено, что эверолимус- и сиролимус-выделяющие стенты не уступают в эффективности и безопасности зотаролимус-выделяющему. На территории России тоже проводятся крупные многоцентровые исследования коронарных стентов с антипролиферативным лекарственным покрытием. В декабре 2017 г. опубликованы данные многоцентрового рандомизированного клинического исследования «ПАТРИОТ» (610 пациентов) [8]. Установлено, что сиролимус-покрытый коронарный стент «Калипсо» обладает меньшей клинической эффективностью и безопасностью по сравнению с эверолимус-покрытым стентом Xience Prime.

Анализ проведенных исследований позволяет утверждать, что антипролиферативный лекарственный препарат из числа лимусов не является решающим фактором в определении преимущества того или иного стента. Этот вывод закономерно вытекает из фармакологической сущности лекарственных препаратов рапамициновой природы. Вне зависимости от технологии создания антипролиферативного лекарственного покрытия и показаний к медицинскому

применению, их объединяет абсолютно одинаковый механизм фармакологического воздействия.

Лимусы для антипролиферативного лекарственного покрытия имеют специфическую фармакологическую мишень — иммунофилин (FK-связывающий белок-12, англ. FK-binding protein, FKPB-12). Аббревиатура FK произошла от другого названия рапамицина — FK506. Комплекс FKPB-12-лимус связывается с доменом FRB энергочувствительной протеин-зависимой киназы mTOR (мишень рапамицина млекопитающих, англ. mammalian target of rapamycin) и подавляет ее активацию. mTOR также называют FRAP (рапамицин-ассоциированный белок). Ингибирование mTOR (FRAP) приводит к блокаде митотического деления. При прохождении границы митоза G1/S индуцируется транскрипция генов, кодирующих белки, вовлеченные в синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты. Для транскрипции многих генов, вовлеченных в синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты, требуются транскрипционные факторы E2F-семейства. Ингибирование фосфорилирования p70S6 киназы, фосфорилирование которой находится под контролем mTOR (FRAP), вызывает супрессию вхождения в S-фазу митоза. Таким образом, mTOR (FRAP) — это ключевой регуляторный белок, управляющий метаболическими процессами в клетке. Блокада функции mTOR (FRAP) приводит к остановке клеточного цикла.

Описанные выше события обуславливают идентичные фармакодинамические свойства антипролиферативного лекарственного покрытия. Согласно анатомо-терапевтическо-химической классификации, антипролиферативные лекарственные покрытия принадлежат к группе селективных иммунодепрессантов (L04AA). При таргетной доставке в область имплантации коронарного стента они не проявляют системной иммуносупрессивной активности, а реализуют антипролиферативное действие. Известно, что травма эндотелия и интимы артерии после имплантации коронарного стента приводит к развитию локального воспаления. Помимо тромбогенных реакций происходит миграция и пролиферация гладкомышечных клеток, синтез компонентов внеклеточного матрикса (гиалуроновой кислоты,

фибронектина, остеопонтина и вибронектина) [9]. Конечный фармакодинамический эффект лимусов заключается в блокаде формирования избыточного клеточного массива неоинтимы, миграции гладкомышечных клеток и сохранении просвета артерии.

С позиции фармакокинетики лимусы антипролиферативного лекарственного покрытия также определенно схожи. Нахождение лимусов в элютинг-системе коронарного стента автоматически устраняет трансфер фармакологически активного агента через гистогематический барьер. Для конъюгации с фармакологической мишенью (FKPB-12) необходимо обладать только полноценным транспортом через билипидный слой клеточных мембран. Антипролиферативные лекарственные покрытия рапамициновой природы обладают высокой жирорастворимостью и, как неизбежное следствие этого, легко проникают через клеточную мембрану посредством пассивной диффузии. Необходимо отметить, что углубленные фармакокинетические исследования проведены только у двух препаратов: сиролимуса и эверолимуса. В инструкции по медицинскому применению сиролимуса указано, что при пероральном приеме уже через 1 ч достигается максимальная концентрация (C_{max}), а богатая жирами пища снижает ее на 34%. Объем распределения (V_d) эверолимуса может достигать 449 л, то есть препарат без всяких затруднений проходит клеточные мембраны.

С позиции фармаколога справедливо разделить антипролиферативные лекарственные покрытия коронарных стентов на 2 категории:

1. Фармакологические агенты в статусе лекарственных препаратов с полноценно изученными фармакологическими свойствами и большим опытом клинического применения (сиролимус, эверолимус);
2. Фармакологические агенты, не имеющие полноценного статуса лекарственного препарата, с мало изученными фармакологическими свойствами и не имеющие практики применения при системном введении в организм (дериваты сиролимуса).

Необходимо отметить, что в отличие от сиролимуса и эверолимуса, дериваты сиролимуса создавались под конкретную задачу патентоспособности изделия и полного цикла производства. Например, антипролиферативное лекарственное покрытие Umirrolimus запатентовано компанией Biosensors International, которая использует его в стентах собственного производства и продает его другим фирмам (Terumo). К этой же группе принадлежат зотаралимус, биолимус, новолимус, амфилимус. Эти препараты, так же как и сиролимус, имеют фармакологическую мишень FKBP-12, хорошие жирорастворимость и чрезмембранный транспорт.

Мы провели эксперимент по химическому хроматографическому анализу трех антипролиферативных лекарственных покрытий: сиролимуса, эверолимуса, зотаралимуса. Анализ выполнен на хроматографе Милихром А-02 по классической методологии. Объем: 10,0 мкл, разведение: 1,00. Колонка: ProntoSil-120-5-C18 AQ #3248. Размер: 2,0 × 75 мм, номер: 4082, зерно: 5,0 мкм. Подвижная фаза: 0,2 М LiClO₄ / 5 мМ HClO₄ / H₂O Ацетонитрил. Скорость подачи: 200,00 мкл/мин, температура: 35,0 °С, давление: 3,6 МПа. Профили хроматограмм представлены на рис. 1–3.

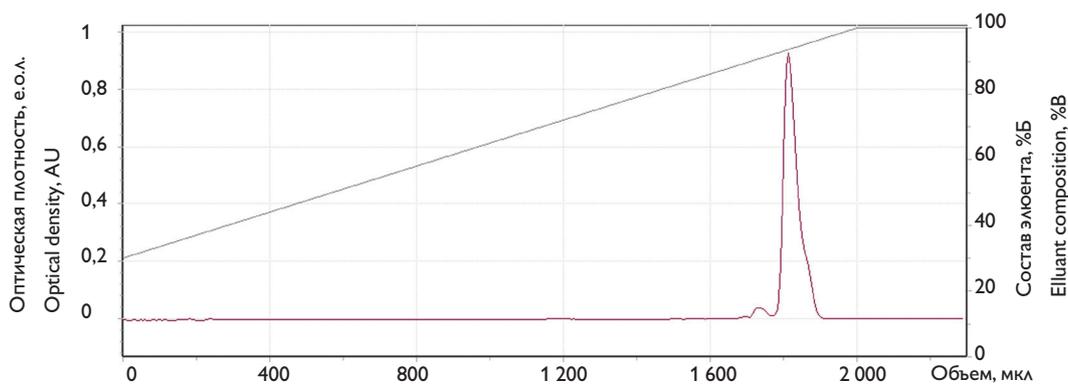


Рис. 1. Профиль хроматограммы сиролимуса Fig. 1. Sirolimus chromatogram profile

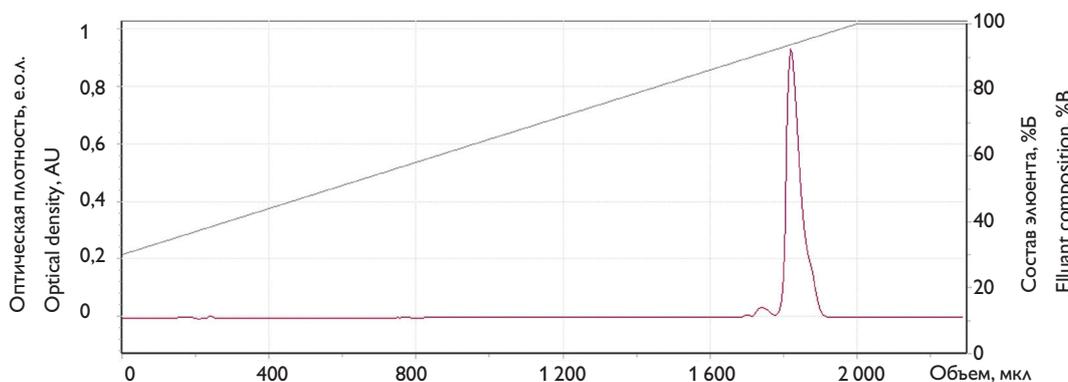


Рис. 2. Профиль хроматограммы эверолимуса Fig. 2. Everolimus chromatogram profile

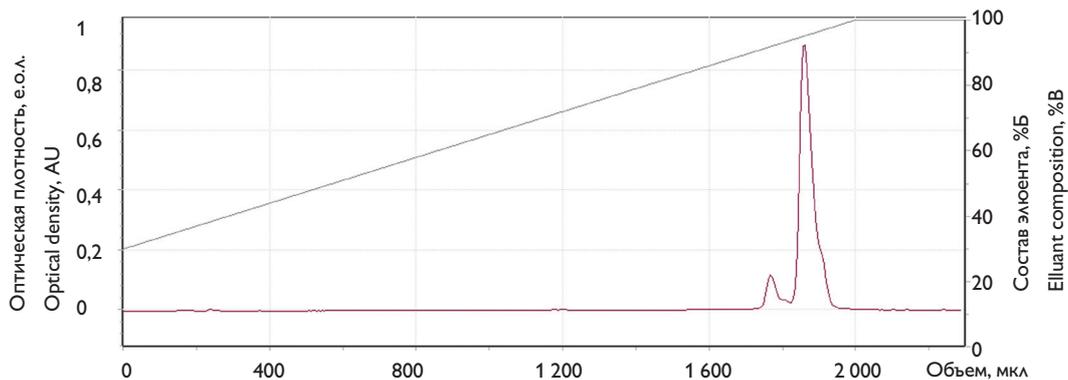


Рис. 3. Профиль хроматограммы зотаралимуса Fig. 3. Zotarolimus chromatogram profile

Хроматограммы трех испытуемых антипролиферативных лекарственных покрытий продемонстрировали идентичность профилей элюции. В выбранном хроматографическом режиме исследуемые препараты элюируются с неподвижной фазы двумя пиками: продукт гидролиза лимуса (раскрытие сложноэфирной связи, образующей кольцевую структуру молекулы) и мажорный (целевой) пик — основное вещество. Пики практически совпали, что может свидетельствовать о значимой степени тождественности сольвофобных (гидрофобных) характеристик проанализированных субстанций в выбранных экспериментальных условиях, а также об их высоком химическом средстве.

Между тем принята классификация коронарных стентов по поколениям. В обзорной статье A.S. Takkar и соавт. [10] предлагается следующее разделение коронарных стентов с лекарственным покрытием на поколения:

- 1-е — толстая стенка, постоянный полимер;
- 2-е — тонкая стенка, биосовместимый полимер;
- 3-е — биорезорбируемый полимер;
- 4-е — биорезорбируемый стент/каркас.

В публикации G.G. Stefanini и соавт. [7] также отмечается, что развитие технологий лекарственных стентов связано прежде всего с использованием новых высокопрочных сплавов (CoCr и др.), более тонкой стенкой новых стентов, биорезорбируемости (рассасываемости) и способом нанесения (по всей окружности или только с внешней стороны — аблюминально) лекарственного покрытия. У четырех из шести стентов нового поколения (Orsiro, Combo, MiStent, Ultimaster) в качестве лекарственного препарата используют сиролimus.

Совершенно очевидно, что эволюция коронарных стентов не затрагивает характеристик антипролиферативных лекарственных покрытий, их фармакологические свойства в полной мере обеспечивают требуемый фармакодинамический эффект. Главный вектор развития коронарных стентов направлен на изменение конструкции платформы и модификации элютинг-системы.

Коронарные стенты по свойствам платформы допустимо разделить на 2 категории: постоянные и временные. К постоянным относятся стенты с преимущественно металлической платформой, которая остается у человека пожизненно. Вариантов исполнения достаточно много. Стенты Biomatrix (Biosensors international, Швейцария), Nobori (Terumo, Япония), Endeavor Resolute (Medtronic, США), Xience V (Abbot

Vascular, США) созданы на материале из нержавеющей медицинской стали (316 L). Стенты EndeavorSprint, Resolute Integrity (Medtronic, США), «Калипсо» («Ангиолайн», Россия), Xience Prime и Expedition (Abbot Vascular, США) имеют в основе сплав кобальта и хрома (L-605). Стенты Synergy и Element (Boston Scientific, США) имеют платформу Р 6051 — сплав платины и хрома.

Временные стенты — это так называемые биодеградируемые стенты. Их платформа изготовлена из полимеров, которые подвержены постепенному растворению. Полное исчезновение стента происходит через 2–3 года после имплантации. При этом просвет артерии не сужается и достигается хорошая эндотелизация зоны имплантации. Наиболее известный среди них Absorb (Abbot Vascular, США), изготовленный из PLLA (полимер полилактозной кислоты).

Есть стенты с весьма оригинальной конструкцией — кобальт-хромовый стент CRE8, выделяющий лекарственное средство «Амфилимус», Alvimedica (CID, Италия). Характеристики стента CRE8:

- 1) металлический каркас стента, полностью покрытый ультратонким слоем пиролитического углерода, характеризуется улучшенной гемосовместимостью;

- 2) стент не содержит полимеров, и лекарственный препарат выделяется из вырезанных лазером ячеек на аблюминальной поверхности стента;

- 3) антипролиферативный лекарственный препарат «Амфилимус»TM — сиролimus в лекарственной форме с неполимерным амфифильным носителем, что предупреждает быстрое выделение препарата, вызванное отсутствием полимера [11].

Полимерное покрытие наносится на стент как минимум 7 способами: погружение; распыление; послойное нанесение; струйное нанесение; плазмохимическое нанесение; электростатическое нанесение; электрохимическое осаждение [12]. Элютинг-система коронарных стентов представлена преимущественно полимером молочной кислоты — полилактатом. Между тем присутствие антипролиферативного лекарственного покрытия в сополимерном покрытии стента еще не решает проблему рестеноза. Важно, чтобы кинетика высвобождения антипролиферативного лекарственного покрытия позволяла создавать терапевтически значимую концентрацию в зоне стентирования в течение длительного времени. Во избежание рестеноза необходимо, чтобы экскреция антипролиферативного лекарс-

твенного покрытия представляла собой постоянный поток молекул из сополимерной матрицы на поверхность эндотелия сосуда и диффузию в зону интимы. Таким образом, существует необходимость в разработках модифицированных элютинг-систем, когда антипролиферативное лекарственное покрытие будет пролонгированно высвобождаться из всей массы сополимерной матрицы, а не только из поверхностного слоя [13].

Основная и трудно решаемая проблема заключается в истощении антипролиферативного действия ввиду быстрой элиминации лекарственного вещества из толщи полимерного покрытия. При уплотнении элютинг-системы снижается функциональная емкость для лекарственного средства и, соответственно, клиническая эффективность. Предприняты попытки модификации элютинг-системы с целью нарастить внутримономерный кросслинкинг и с сохранением плотности матрицы повысить период полувыведения лекарственного средства. В исследовании П.Г. Мадонов и др. [14] показали возможность модификации элютинг-системы посредством облучения стентов с лекарственным покрытием потоком ускоренных электронов для того, чтобы антипролиферативное лекарственное средство пролонгированно высвобождалось из всей массы сополимерной матрицы. Показано, что с помощью технологии электронно-лучевой модификации можно улучшить кинетические параметры экстрагирования антипролиферативного лекарственного средства сиролimus из коронарных стентов. Профили хроматограмм свидетельствуют о химической целостности сиролимуса и отсутствии дополнительных включений в растворе, что, в свою очередь, указывает на сохранность полимерного покрытия после радиационного воздействия на него.

Таким образом, проведенный анализ позволяет сформулировать следующие выводы:

1. Антипролиферативные лекарственные покрытия из группы лимусов удовлетворяют требуемым фармакодинамическим параметрам для достижения отсроченного клинического эффекта при коронарном стентировании.

2. Классификация коронарных стентов предполагает ранжирование только по платформе и элютинг-системе без учета антипролиферативного лекарственного покрытия.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ORCID ID

А.М. Дыгай, <https://orcid.org/0000-0001-6286-5315>

Список литературы / References

1. Chieffo A., Aranzulla T.C., Colombo A. Drug eluting stents: focus on Cypher sirolimus-eluting coronary stents in the treatment of patients with bifurcation lesions. *Vase Health Risk Manag.* 2007;3(4):441-51. PMID: 17969375; PMCID: PMC2291332.
2. Virmani R., Liistro F., Stankovic G., Di Mario C., Montorfano M., Farb A., Kolodgie Frank D., Colombo A. Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system in humans. *Circulation.* 2002;106(21):2649-51. PMID: 12438288.
3. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevenos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2018;39(2):119-177. PMID: 28886621. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
4. von Birgelen C., Kok M.M., van der Heijden L.C., Danse P.W., Schotborgh C.E., Scholte M., Gin R.M.T.J., Somi S., van Houwelingen K.G., Stoel M.G., de Man F.H.A.F., Louwerenburg J.H.W., Hartmann M., Zocca P., Linssen G.C.M., van der Palen J., Doggen C.J.M., Löwik M.M. Very thin strut biodegradable polymer everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents versus durable polymer zotarolimus-eluting stents in allcomers with coronary artery disease (BIO-RESORT): a three-arm, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016;388(10060):2607-2617. PMID: 27806902. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31920-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31920-1)
5. Byrne R.A., Serruys P.W., Baumbach A., Escaned J., Fajadet J., James S., Joner M., Oktay S., Juni P., Kastrati A., Sianos G., Stefanini G.G., Wijns W., Windecker S. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *European Heart Journal.* 2015;36:2608-20. PMID: 26071600. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv203>
6. Bangalore S., Toklu B., Amoroso N., Fusaro M., Kumar S., Hannan E.L., Faxon D.P., Feit F. Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f6625. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f6625>
7. Stefanini G.G., Byrne R.A., Windecker S., Kastrati A. State of the art: coronary artery stent – past, present and future. *EuroIntervention.* 2017;13(6):706-716. PMID: 28844032. <http://dx.doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00557>
8. Прохорихин А.А., Байструков В.И., Гражданкин И.О., Пономарев Д.Н., Верин В.В., Осиев А.Г., Ганюков В.И., Протопопов А.В., Демин В.В., Абугов С.А., Бойков А.А., Малаев Д.У., Караськов А.М., Покушалов Е.А., Кретов Е.И. Простое слепое проспективное рандомизированное мультицентровое исследование эффективности и безопасности сиролimus-доставляющего коронарного стента «КалипсО» и эверолимус-доставляющего коронарного

- сТента XiencePrime: результаты исследования «ПАТРИОТ». *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21(3):76-85. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-3-76-85> [Prokhorikhin A.A., Verin V.V., Osiev A.G., Ganyukov V.I., Protoporov A.V., Dyomin V.V., Abugov S.A., Baystrukov V.I., Grazhdankin I.O., Ponomaryov D.N., Kretov E.I. Prospective randomized, single-blind, multicenter study of sirolimus-eluting coronary stent "Calypso" vs everolimus-eluting coronary stent "XiencePrime": results of the PATRIOT trial. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2017;21(3):76-85. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-3-76-85>]
9. Farb A., Kolodgie F.D., Hwang J.Y., Burke A.P., Tefera K., Weber D.K., Wight T.N., Virmani R. Extracellular matrix changes in stented human coronary arteries. *Circulation*. 2004;110(8):940-7. PMID: 15302784. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000139337.56084.30>
 10. Thakkar A.S., Dave B.A. Revolution of drug-eluting coronary stents: an analysis of market leaders. *European Medical Journal*. 2016;4(1):114-125. Available from: <https://www.emjreviews.com/interventional-cardiology/article/revolution-of-drug-eluting-coronary-stents-an-analysis-of-market-leaders/>
 11. Годино К., Пивато К.А., Коломбо А. Беспалимерный стент с лекарственным покрытием амфиллимусом (Cre8) для лечения ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом. *Эндоваскулярная хирургия*. 2017;4(2):100-111. <http://dx.doi.org/10.24183/2409-4080-2017-4-2-100-111> [Godino C., Pivato C.A., Colombo A. The amphillimus polymer-free drug-eluting stent (Cre8) for coronary artery disease treatment in diabetes mellitus patients. *Endovascular surgery*. 2017;4(2):110-111. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.24183/2409-4080-2017-4-2-100-111>]
 12. Мадонов П.Г., Дубровин А.В., Мирошников П.Н., Мишенина С.В., Ершов К.И., Позднякова С.В. Электронно-лучевая модификация коронарных стентов с лекарственным покрытием. *Медицина и образование в Сибири: сетевое научное издание*. 2015;(5). Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1923 (дата обращения: 13.10.2016) [Madonov P.G., Dubrovin A.V., Miroshnikov P.N., Mishenina S.V., Ershov K.I., Pozdnyakova S.V. Electron-beam modification of coronary stents with medicinal coating. *Medicine and Education in Siberia: network scientific publication* [Internet]. 2015[cited 13.10.2016];(5). (In Russ.) Available from: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1923]
 13. Загорюлько Е.Ю., Теслев А.А., Флисюк Е.В. Современные технологии нанесения покрытий на коронарные стенты, высвобождающие лекарственные вещества. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;1(18):70-77. Режим доступа: <https://pharmjournal.ru/assets/files/february2017/4.pdf> [Zagorulko E.Y., Teslev A.A., Flisyuk E.V. Modern coating technologies for drug eluting coronary stents (review). *Development and registration of drugs*. 2017;1(18):70-77. Available from: <https://pharmjournal.ru/assets/files/february2017/4.pdf>]
 14. Маринкин И.О., Мадонов П.Г., Мишенина С.В., Дубровин А.В., Мирошников П.Н., Ершов К.И., Позднякова С.В. Фармакологическая модификация коронарных стентов. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2016;36(6):24-28. Режим доступа: http://sibmed.net/article.php?lang=rus&id_article=471 [Marinkin I.O., Madonov P.G., Mishenina S.V., Dubrovin A.V., Miroshnikov P.N., Ershov K.I., Pozdnyakova S.V. Pharmacological modification of coronary stents. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2017;36(6):24-28. Available from: http://sibmed.net/article.php?lang=rus&id_article=471]

On the question of the antiproliferative coating of coronary stents

Alexander M. Digay

Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, branch of Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Corresponding author. Alexander M. Digay, dygai_am@pharmso.ru

The article looks at the issue of antiproliferative coatings of drug eluting coronary stents from a perspective of their pharmacological properties. Antiproliferative drugs from the "limus" group used in coronary stents do not have decisive advantages over each other. This statement is based on the same pharmacological nature of drugs of the rapamycin group. Regardless of the technology of their creation and the indications for medical use, these drugs have absolutely the same mechanism of pharmacological effects. Currently, all available preparations from the "limus" group satisfy the required pharmacodynamic parameters to achieve a delayed clinical effect in coronary stenting. The coronary stent classification supposes their ranking only by the platform and the eluting system, without taking into account the type of antiproliferative drugs.

Keywords: drug eluting coronary stents; everolimus; novolimus; pharmacodynamics; sirolimus; zotarolimus

Received 13 March 2018. Revised 17 April 2018. Accepted 23 April 2018.

Funding: The study did not have sponsorship.

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.

ORCID ID

A.M. Digay, <https://orcid.org/0000-0001-6286-5315>

Copyright: © 2018 Digay. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License.

How to cite: Digay A.M. On the question of the antiproliferative coating of coronary stents. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2018;22(2):22-29. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2018-2-22-29>