

## Реальна ли угроза позднего тромбоза стента с лекарственным покрытием? Сравнение стентов с лекарственным покрытием. Фокус на эверолимус

В.П. Лупанов\*, А.Н. Самко, Г.Н. Бакашвили

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологии. Москва, Россия

## How real is a threat of late thrombosis for drug-eluting stents? Stent comparison and focus on everolimus

V.P. Lupanov\*, A.N. Samko, G.N. Bakashvili

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Введение в практику стентов, выделяющих лекарства (СВЛ), является важным достижением интервенционной кардиологии. Эти стенты демонстрируют хорошие клинические результаты, высокую эффективность и безопасность. Несмотря на снижение случаев рестеноза при их применении, процент неблагоприятных коронарных событий остался на прежнем уровне, т. е. достоверно не отличается от стандартных металлических стентов. Однако для больных с поражением артерий малого диаметра, с рестенозом после баллонной ангиопластики или стентирования, у больных сахарным диабетом, у пациентов с протяженными поражениями коронарных артерий, они могут успешно применяться. Рассматриваются работы по сравнению различных СВЛ, вопросы антитромбоцитарного лечения и ведения больных после ЧКВ. Особое внимание уделено новому стенту, покрытому эверолимусом, показавшему свои преимущества перед другими СВЛ.

**Ключевые слова:** чрескожное коронарное вмешательство, стенты, выделяющие лекарства, рестеноз, поздний тромбоз стента, антитромбоцитарная терапия, прогноз.

Introducing drug-eluting stents (DES) is an important achievement in interventional cardiology. These stents have demonstrated good clinical results, effectiveness and safety. Despite the decrease in restenosis incidence, the incidence of adverse coronary events remained the same as for standard metal stents. However, DES could be successfully used in patients with small artery disease, restenosis after balloon angioplasty or stenting, with diabetes mellitus, or disseminated coronary atherosclerosis. The studies comparing various DES are analysed. Anti-platelet therapy and patients' management after percutaneous coronary intervention are also discussed. The focus is on a new, everolimus-eluting stent, which has been proved more effective than other DES.

**Key words:** Percutaneous coronary intervention, drug-eluting stents, restenosis, late stent thrombosis, anti-platelet therapy, prognosis.

В 1977г впервые в мире Gruentzig AR успешно провел дилатацию стеноза передней межжелудочковой коронарной артерии (КА) при помощи баллонного катетера [1]. Это послужило началом развития рентгеноэндоваскулярной хирургии.

Более 20 лет назад в 1987г Sigwart U et al. [2] открыли эру эндопротезирования КА, имплантировав первые стенты в коронарное русло для предотвращения окклюзии и рестеноза после транс-

люминальной коронарной ангиопластики (ТБКА).

За последние годы роль и место эндоваскулярных методов лечения в кардиологической практике существенно изменились. Показания к их выполнению расширились, благодаря технологическому прогрессу, накопленному опыту исследователей и повышению их квалификации. Количество пораженных артерий, осложненная морфология не явля-

© Коллектив авторов, 2009  
e-mail: lupanovvp@mail.ru  
Тел.: (495) 414-63-06

[В.П. Лупанов (\*контактное лицо) — вед. научный сотрудник отдела проблем атеросклероза, Самко А.Н. — рук. лаборатории рентгено-эндоваскулярных методов лечения, Бакашвили Г.Н. — аспирант].

ются препятствием к проведению чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Процедуры эндоваскулярного протезирования — одни из эффективных способов радикального устранения симптомов ишемии. Коронарные вмешательства с имплантацией стента получили широкое распространение на практике, при этом риск рестеноза, составлявший для баллонной ангиопластики (БАП) 30-45%, существенно снизился до 17-20% у больных после имплантации металлического стента.

Частота рестенозирования зависит от диаметра КА, локализации и протяженности поражения, наличия сахарного диабета (СД) и других факторов. Рестенозирование после БАП связано с обратным эластическим сужением сосуда (с уменьшением эластической отдачи — recall), предотвращением отрицательного ремоделирования сосуда, а также с неоинтимальной пролиферацией.

Одним из крупных достижений в интервенционной кардиологии является разработка металлических стентов без лекарственного покрытия, а затем и стентов, покрытых лекарствами (drug-eluting stents). Конструкция этих стентов эффективно предотвращает эластическое сужение и отрицательное ремоделирование сосуда [3-6]. Стентирование КА в настоящее время — наиболее часто применяемый метод реваскуляризации миокарда. Однако после имплантации стента нередко возникает внутрискелетный рестеноз из-за повреждения эндотелия сосуда и последующей гиперплазии неоинтимы, которая происходит преимущественно в первые 6 мес. после стентирования. Частота развития внутрискелетного рестеноза составляет 10-40% и зависит от характера поражения, клинического статуса пациента и вида вмешательства. За последние два десятилетия усилия по предотвращению рестенозирования с помощью системной фармакотерапии не увенчались успехом. Местное применение лекарств по сравнению с системным имеет очевидные преимущества: они доставляются точно к зоне поражения сосуда, можно достичь более высокой локальной концентрации и избежать токсического воздействия на организм [7-9].

Стенты, выделяющие лекарства (СВЛ), состоят из металлической основы и полимерного слоя, на который нанесено лекарство или смешано с ним. Скорость выделения лекарства и его концентрация в нужном месте должны быть предсказуемыми и контролируемыми. Применение на практике коронарных стентов — этих “внутрисосудистых протезов”, покрытых полимером, и способных высвобождать вещества сиролимус (Sirolimus) или паклитаксель (Paclitaxel), значительно снизило риск рестеноза до уровня < 5%. При этом полимер выполняет роль контейнера лекарственного агента и обеспечивает его дозированный выход. Даже у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с СД, для

которых характерен очень высокий риск рестеноза после БАП, использование СВЛ позволило значительно снизить потребность в последующей реваскуляризации целевого участка поражения (до ~7-10%) в зависимости от протяженности пораженного участка и диаметра сосудов.

С момента первой имплантации стента с лекарственным покрытием (СЛП) у человека и первого клинического рандомизированного исследования стентов этого типа RAVEL (the RAndomized Study with the Sirolimus-Eluting Bx VELOCITY Balloon-Expandable Stent) [10] достигнутый успех непрерывно подтверждался; в связи с чем можно было бы заключить, что рестенозы, хотя и не были полностью устранены, больше не являются значимой проблемой для больных, подвергающихся имплантации СВЛ.

При мета-анализе 29 исследований у 9918 больных не было выявлено различий в смертности или частоте инфаркта миокарда (ИМ) после стентирования КА (СКА) и стандартной БАП [11,12]. Однако стентирование приводит к большему снижению частоты рестеноза, необходимости в повторных вмешательствах на КА.

В проспективных рандомизированных исследованиях положительные результаты ЧКВ были получены при изучении 3 препаратов (паклитакселя, сиролимуса и его производного эверолимуса). Частота основных сердечно-сосудистых исходов в течение 9 мес. после вмешательства с использованием СЛП и обычных металлических стентов составила 7,1-10,3% и 13,3-18,9% соответственно.

**Стентирование сосудов и использование СЛП.** Согласно рандомизированным исследованиям СЛП (паклитаксель, сиролимус, эверолимус) значительно улучшают результаты лечения, снижают риск рестеноза и неблагоприятных исходов, включая необходимость в повторной реваскуляризации целевого КА.

Тем не менее, в течение последних лет в научной литературе активно обсуждается проблема, касающаяся *позднего тромбоза СЛП*. Поводом для ее возникновения стали результаты некоторых аутопсийных исследований, в которых наблюдались замедленная реэндотелизация, отложения фибрина и инфильтрация воспалительными клетками в области опорных участков стента, что может свидетельствовать о высоком потенциальном риске тромбоза [13]. Тромбоз может развиваться как во время процедуры или непосредственно после имплантации стента, так и в последующем отдаленном периоде.

Выделяют следующие типы тромбоза стента в зависимости от времени его развития [14]:

- Острый тромбоз (в течение первых суток после вмешательства) в большинстве случаев обусловлен техническими проблемами, например, диссекцией сосуда за пределами дистальной части протеза, которая не была адекватно устранилена.

- Подострый тромбоз (в период 1-30 суток после вмешательства).
- Поздний тромбоз — любой тромбоз стента, возникающий более чем через 30 дней до 1 года после имплантации стента.
- Очень поздний тромбоз > 1 года после вмешательства.

Выделяют следующие критерии тромбоза стентов:

#### *Определенный тромбоз стента.*

Считают, что произошел определенный тромбоз стента, если имеется ангиографическое или патологическое подтверждение:

Ангиографическое подтверждение тромбоза стента, основанное на оценке состояния кровотока по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), достаточно, если в пределах 48 ч выявлен хотя бы один из следующих критериев:

- новое острое появление симптомов ишемии в покое;
- новые ишемические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), предполагающие острую ишемию;
- типичное повышение и последующее падение сердечных биомаркеров (тропонинов), как признак острого ИМ.

Патологическое подтверждение сравнительно недавнего тромбоза стента либо на аутопсии, либо при исследовании ткани, полученной посредством биопсии.

#### *Вероятный тромбоз стента*

Любая необъяснимая смерть в первые 30 дней после ЧКВ вне зависимости от времени после процедуры — любой ИМ, связанный с ишемией в территории имплантированного стента без ангиографического подтверждения тромбоза стента и в отсутствии любой другой явной причины.

#### *Возможный тромбоз стента*

Любая необъяснимая смерть позже 30 дней после внутрикоронарного стентирования и до конца исследования.

Возврат симптомов заболевания (стенокардии) более чем через 6 мес. после успешной коронарной ангиопластики обычно связан с прогрессированием атеросклеротического процесса в другом сосуде и значительно реже является результатом рестеноза.

#### **Антитромбоцитарная терапия после ЧКВ.**

На результат ЧКВ влияет адекватность проводимой медикаментозной терапии, направленной на уменьшение риска тромботической окклюзии КА как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационных периодах.

К основным препаратам, применяющимся для профилактики тромботических осложнений при выполнении ЧКВ, относятся: ацетилсалициловая кислота (АСК — Аспирин); производные тиенопиридинов — тиклопидин (Тиклид), клопидогрел

(Плавикс), празугрель (Эффидент); блокаторы P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов — абиксимаб (Рео-Про), эптифибатид (Интегрелин), тирофибан (Аггростат), монафрам (Фрамон) [15].

АСК блокирует циклооксигеназу-1 тромбоцитов, нарушая синтез в них тромбоксана А<sub>2</sub>. Таким образом, она необратимо подавляет агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном, аденозиндифосфатом (АДФ) и тромбином. Тромбоциты являются одним из основных участников формирования тромба после разрушения атеросклеротической бляшки. Не исключается и дополнительный противовоспалительный эффект АСК [12].

Механизм антиагрегантного действия *тиенопиридинов* связан с подавлением АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов путем необратимого связывания с белковым рецептором мембраны P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>. Учитывая синергизм действия, обычно препараты тиенопиридиновой группы применяются в сочетании с аспирином. Празугрель в настоящее время проходит финальную стадию клинических испытаний и ожидается разрешение FDA (Food and Drug Administration, США) на его клиническое применение.

В конце 1990-х годов и в ряде последующих исследований [16-18] было наглядно продемонстрировано, что комбинация АСК с тиенопиридином способна снизить частоту развития тромбоза стента до уровня < 1%.

В настоящее время, согласно международным рекомендациям, при плановых ЧКВ всем больным заранее следует назначать двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию. При этом клопидогрел можно назначать: в нагрузочной дозе 300-600 мг (совместно с аспирином, доза которого будет зависеть от конкретной клинической ситуации) не менее чем за 6 ч до вмешательства; либо следует начать принимать клопидогрел в дозе 75 мг/сут. (совместно с аспирином в дозе 100 мг/сут.) за 5-7 дней до планируемого ЧКВ, что позволит достичь оптимального уровня подавления агрегации тромбоцитов. Адекватная антиагрегантная терапия перед проведением ТБКА включает: аспирин 75-125 мг/сут. (> 5 дней или 325 мг однократно) и клопидогрел 300-600 мг (за 5 дней по 75 мг/сут. или за 24 ч однократно). После ТБКА аспирин назначается в дозе 75-125 мг/сут. постоянно и клопидогрел 75 мг/сут. при имплантации непокрытых металлических стентов (НМС) в течение 4 нед., при имплантации СВЛ на срок не менее 2 лет.

У больных, находящихся на терапии варфаринном, при ЧКВ: до проведения вмешательства используется аспирин и клопидогрел; назначать антикоагулянты следует с учетом показателя международного нормализованного отношения (МНО), при МНО > 1,8 — профилактическая доза (эноксипарин 40 мг); при 1,4 < МНО < 1,8 — эноксипарин по 40 мг 2 раза в сут.; при МНО < 1,4

Таблица 1

Продолжительность комбинированной терапии двумя антитромбоцитарными препаратами и частота тромбоза стента в различных клинических исследованиях

| Исследование                              | Аспирин +<br>клопидогрел | 0-30 дней | 31-180 дней | Всего |
|-------------------------------------------|--------------------------|-----------|-------------|-------|
| Исследования с установкой стента "CYPHER" |                          |           |             |       |
| RAVEL                                     | 2 мес.                   | 0,0%      | 0,0%        | 0,0%  |
| SIRIUS                                    | 3 мес.                   | 0,2%      | 0,2%        | 0,4%  |
| E-SIRIUS                                  | 2 мес.                   | 1,1%      | 0,0%        | 1,1%  |
| C-SIRIUS                                  | 2 мес.                   | 0,0%      | 0,0%        | 2,0 % |
| SORTAX Sirolimus                          | 12 мес.                  | 1,8%      |             | 1,8%  |
| REALITY                                   | 2 мес.                   | 0,4%      |             | 0,4%  |
| Исследования с установкой стента "TAXUS"  |                          |           |             |       |
| AXUS II MR                                | 6 мес.                   | 0,0%      | 0,0%        | 0,0%  |
| TAXUS II SR                               | 6 мес.                   | 0,0%      | 1,0%        | 1,0%  |
| TAXUS IV                                  | 4 мес.                   | 0,3%      | 0,3%        | 0,6%  |
| SIRTAX Taxus                              | 12 мес.                  | 1,0%      |             | 1,0%. |
| REALITY Taxus                             | 6 мес.                   | 1,8%      |             | 1,8%  |

Примечание: REALITY Taxus (Comparison Study of the Cypher Sirolimus-Eluting and TAXUS Paclitaxel-Eluting Stent System); E-SIRIUS и C-SIRIUS – европейский и канадский трайлы со стентом, покрытым сиролимусом.

терапевтическая доза (80 мг 2 раза в сут). После ТБКА у пациентов без острого коронарного синдрома (ОКС) продолжается терапия аспирином, клопидогрелом и варфарином (переход на варфарин с клексана осуществляется после достижения соответствующего значения МНО). При имплантации НМС – трехкомпонентная терапия продолжается 2-4 нед., далее клопидогрел с варфарином 12 мес., далее только варфарин. При имплантации СВЛ трехкомпонентная терапия продолжается до 3-6 мес., далее клопидогрел и варфарин в течение 12 мес., после этого рекомендуется варфарин принимать постоянно [15,27,44].

СЛП оказались в центре внимания после исследования RAVEL и SIRIUS (Sirolimus-eluting stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in Native Coronary Artery). Пациенты были рандомизированы в группу с имплантацией стента, выделяющего сиролимус, либо группу с имплантацией НМС. Через 6 мес. частота бинарного рестенозирования составила 26% у больных с НМС vs 0% у больных со СВЛ. Не было отмечено подострого тромбоза стентов, выделяющих сиролимус, при приеме двойной комбинации антитромботических средств (аспирин+клопидогрел). Через 1 год частота серьезных осложнений в группе с НМС составила 29% vs 5,8% в группе с имплантацией СВЛ. Через 3 года в рамках этого же исследования было отмечено, что за этот период повторная реваскуляризация стентированного сосуда понадобилась у 11,4% больных со СВЛ и 33,6% больных с НМС [19].

Какова частота тромбоза СВЛ? В таблице 1 представлены данные о частоте тромбоза, установленной в ходе рандомизированных клинических исследований при применении стентов "Cypher"

или стентов "TAXUS" (the polymer-based paclitaxel-eluting stent).

В большинстве исследований с установкой стентов, покрытых *сиролимусом*, двойная антитромбоцитарная терапия продолжалась в среднем 2 мес., за исключением исследования SIRTAX, в котором все больные получали терапию в течение 12 мес. В этих сериях наблюдений частота острого и подострого тромбоза стента находилась в интервале 0,2%-1,1%.

В рандомизированных клинических исследованиях с установкой стентов, покрытых *паклитакселем*, продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии была больше и составляла в среднем 6 мес., за исключением исследования SITRAX-TAXUS (12 мес.). Частота острого и подострого тромбоза колебалась от 0,3% до 1,8%.

Гораздо меньше информации существует о частоте позднего тромбоза стента (> 30 дней от вмешательства). Через 1 мес. от имплантации стента частота позднего тромбоза очень низкая (<1%), причем максимальные значения (1%) были зафиксированы лишь в одном исследовании TAXUS II SR. В исследовании ENDEAVOR (стент, покрытый зотаролимусом) [20] с участием 1197 пациентов поздние тромбозы коронарного стента отсутствовали.

Научная группа из Роттердама [21] опубликовала результаты серии наблюдений 2602 пациентов (998 со стентами "Cypher" и 1202 со стентами "TAXUS"), согласно которым поздний тромбоз развивался у 15 чел. (0,23%). Учитывая современный уровень ЧКВ, можно предполагать, что при установке СВЛ частота тромбозов за 3-летний период будет превышать аналогичный показатель при имплантации НМС (таблица 2).

Таким образом, первичные наблюдения показывают, что частота позднего тромбоза стента явля-

Таблица 2

Результаты 10 исследований с участием 2110 пациентов с установленным функционирующим коронарным СЛП [21]

|                  | Сиролимус | Паклитаксель | Всего тромбозов |
|------------------|-----------|--------------|-----------------|
| <30 дней         | 4         | 5            | 9               |
| 1-6 мес.         | 1         | 2            | 3               |
| 6-12 мес.        | 1         | 2            | 3               |
| Всего:           | 6/998     | 9/1202       | 15/2602         |
| Частота тромбоза | 0,56%     | 0,71%        | p=0,47          |

ется относительно низкой, однако, это осложнение характеризуется крайне неблагоприятным исходом (9-месячный уровень смертности составил 49%).

Следует подчеркнуть, что острый или подострый тромбоз стента относительно просто диагностировать в стационаре, поскольку изменение клинической ситуации потребует проведения дополнительной коронарной ангиопластики (КАП), которая способна подтвердить наличие тромба. Диагностика значительно затрудняется при развитии отдаленных клинических осложнений, при которых роль тромбоза стента определить достаточно сложно.

Типичные ранние осложнения после имплантации стента:

- внезапная смерть (ВС);
- остановка сердца по коронарным причинам;
- ИМ в области, кровоснабжаемой сосудом, в который был имплантирован стент.

При увеличении времени от проведения ЧКВ диагностика тромбоза затруднена; например, если пациент внезапно умирает через 15-16 мес. после процедуры. При отсутствии аутопсийного исследования не представляется возможным определить, связано ли это событие с тромбозом стента или оно обусловлено, главным образом, прогрессированием ИБС и коронарного атеросклероза. Таким образом, все еще остается некоторая неопределенность в отношении позднего тромбоза стента, несмотря на то, что его частота не является высокой (0,23%-0,35%). Тромбоз стента служит одной из основных причин ИМ, экстренной операции коронарного шунтирования (КШ), повторного ЧКВ и летального исхода.

Проблеме позднего тромбоза стента недавно было посвящено исследование BASKET LATE (Basel Stent cost-effectiveness trial – late thrombotic events trial) [22]. Цель его – сравнительная оценка частоты поздних тромбозов у больных с имплантацией СВЛ или НМС после прекращения терапии клопидогрелом. В этом исследовании участвовали 743 пациента (у 433 был установлен СВЛ, у 244 – НМС). Через год после вмешательства потребность в реваскуляризации пораженного сосуда была достоверно ниже в группе с имплантацией СВЛ (4,5% vs 6,7%). Тем не менее, частота дополнительных событий, связанных с тромбозом стента, имела тенденцию к повышению у больных с имплантацией СВЛ, чем у больных с импланта-

цией НМС (2,6% vs 1,3 %). Эта зависимость не была статистически достоверной, вероятно, в связи с малым числом наблюдений и недостаточной “мощностью” исследования. Другими словами, на каждые 100 больных с имплантацией СВЛ приходится 3 случая смерти или ИМ, в то же время, такое вмешательство позволяет предотвратить 5 случаев повторной реваскуляризации пораженного сосуда. Данный компромисс имеет большое клиническое значение, если большинству больных имплантируют СЛП.

До наступления эры применения СВЛ в исследовании CREDO (The Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) [23] (5% больных с ОКС и 25% – со стабильной стенокардией) было установлено, что антитромбоцитарная терапия аспирином и клопидогрелом (300 мг нагрузочная доза, затем 75 мг/сут. поддерживающая доза) должна проводиться на протяжении 1 года. Это согласуется с рекомендациями Европейского Общества кардиологов [11], где указывается, что профилактическая терапия аспирином и клопидогрелом должна продолжаться в течение 1 года. В рекомендациях по вторичной профилактике коронарного атеросклероза в США 2006, длительность двойной антитромбоцитарной терапии после установки стента, покрытого сиролимусом, должна составлять 3 мес., а после установки стента, покрытого паклитакселем, 6 мес. [24]. В настоящее время эти сроки значительно увеличены, однако отсутствуют новые данные для обоснования более длительной (> 1 года) двойной антитромбоцитарной терапии [25]. Тем не менее, результаты клинической практики подсказывают, что есть несколько исключений из этих рекомендаций. У больных с низким риском кровотечений следует продолжать двойную антитромбоцитарную терапию в течение 12 мес. и более.

В таблице 3 представлены предикторы тромбоза СВЛ (drug-eluting stents) с учетом применения длительной, двойной, антитромбоцитарной терапии.

Если больному для профилактики стеноза в области стента проводили сосудистую брахитерапию (интракоронарное облучение), а затем с целью коррекции рестеноза был имплантирован СВЛ, то двойную антитромбоцитарную терапию

Таблица 3

Клинические и ангиографические предикторы тромбоза СВЛ при длительной двойной антитромбоцитарной терапии [25]

| Клинические                  | Ангиографические                        |
|------------------------------|-----------------------------------------|
| Пожилой возраст              | Длинные стенты                          |
| ОКС                          | Множественные поражения                 |
| СД                           | Частично покрывающие стенты             |
| Низкая ФВ                    | Устьевое или бифуркационное поражение   |
| Предварительная брахитерапия | Мелкие сосуды                           |
| ПН                           | Субоптимальные результаты стентирования |

Примечание: ПН – почечная недостаточность.

следует использовать на всем протяжении последующей жизни. Исследования показывают, что после сосудистой брахитерапии практически никогда не происходит реэндотелизации в области стента, в связи с чем крайне важно для сохранения жизни таких больных постоянно принимать комбинацию аспирина и клопидогрела. Представляется логичным увеличить длительность комбинированной антитромбоцитарной терапии у больных с имплантацией СВЛ в связи с дистальным стенозом левой основной КА. Это вызвано двумя причинами: поражение в области бифуркации является одним из факторов, определяющих риск тромбоза стента, и тромбоз в этой области практически всегда приводит к немедленной смерти. Больные СД также могут рассматриваться в качестве кандидатов на более продолжительное профилактическое лечение. СД является высоко “тромбогенным” состоянием, и, несмотря на то, что пока еще отсутствует более точная информация, представляется логичным продлить комбинированную антитромбоцитарную терапию на несколько больший период (> 1 года) у этой категории больных. Представленные выше положения требуют дополнительного подтверждения в рандомизированных, клинических исследованиях (РКИ), которые должны продемонстрировать не только пользу такой терапии, но и риски кровотечения, а также оценить ее экономическую эффективность.

**Нерешенные проблемы антитромбоцитарного лечения у больных ИБС.** Несмотря на очевидные доказательства высокой клинической эффективности двойной антитромбоцитарной терапии у больных с ОКС и хронической ИБС при ЧКВ, в некоторых исследованиях – CREDO, PCI-CURE (Percutaneous Coronary Intervention – Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischaemic Events) [23,26] неблагоприятные кардиоваскулярные события все же регистрировались.

Среди причин указанной ситуации выделяют резистентность к действию антитромбоцитарных средств. У пациентов с резистентностью к дезаг-

регантам сохраняется высокий риск внутрисосудистого тромбоза и кардиоваскулярных осложнений [27]. Сегодня этот термин используется для описания нескольких явлений: клинического феномена – неспособности дезагрегантов предотвращать атеротромботические события, и лабораторного – неспособность подавлять функцию тромбоцитов до желаемой степени. Можно предположить, что между сниженной чувствительностью тромбоцитов к дезагрегантам и повышенным риском кардиоваскулярных событий существует взаимосвязь [28].

Из-за важности двойной антитромботической терапии АСК и тиаенопиридином после имплантации стента, особенно если это касается СВЛ, лечащим врачам следует убедиться в том, что пациент может следовать предписаниям двойной антитромботической терапии продолжительностью 1 год. Пациентов следует проинструктировать о необходимости проконсультироваться со своим лечащим врачом перед прекращением любого антитромботического лечения, поскольку резкая остановка его может сопровождаться риском тромбоза стента – события, которое может привести к ИМ, или даже смерти [25]. Врачам других специальностей следует отложить плановые хирургические процедуры до истечения 12 мес. после имплантации СВЛ. Если хирургическое вмешательство должно быть выполнено быстрее, чем до истечения 12 мес., пациенту следует оставить поддерживающую терапию АСК и минимизировать перерыв в приеме тиаенопиридинов [12].

Недавно появились доказательства того, что между больными ИБС существует значительная вариабельность в реагировании на клопидогрел с широким спектром ингибирования агрегации тромбоцитов после определенной дозы [29]. У больных, перенесших коронарную реваскуляризацию, частота подострых тромбозов стента была существенно выше в группе лиц с низкой чувствительностью к клопидогрелу [30].

Среди причин вариабельности антитромботического эффекта дезагрегантов выделяют клинические, клеточные и генетические факторы. Клинические факторы резистентности к дезагрегантам включают: низкую приверженность больных лечению; нарушения абсорбции препарата в желудочно-кишечном тракте (характерно для аспирина в виде таблеток с защитным покрытием); период обострения ИБС (в связи с повышенным содержанием в крови агонистов тромбоцитов и высокой активностью воспаления); период декомпенсации сердечной недостаточности, множественные факторы сердечно-сосудистого риска – гиперлипидемия, курение, ожирение, СД; конкурентные взаимодействия препаратов с другими лекарственными средствами – нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы

ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), статины.

Клеточные факторы, объясняющие сниженную чувствительность тромбоцитов к дезагрегантам, включают: недостаточное подавление дезагрегантами циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1); повышенную экспрессию в тромбоцитах ЦОГ-2; образование 8-изопростагландина F<sub>2</sub>; активацию тромбоцитов через альтернативные пути; повышенную активность воспалительных реакций.

Генетические факторы варибельности анти-тромбоцитарного эффекта дезагрегантов могут быть связаны H2 гаплотипом P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов, полиморфизмом генов ЦОГ-1, гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, рецепторов к коллагену и фактору Виллебранда [27].

В европейских странах в настоящее время используют более 20 видов СЛП: сиролимусом “Cypher”, Cordis/J&J/; паклитакселем “Taxus” (Boston Scientific) и “Co star” (Conor); зотаролимусом “Endeavor” (Medtronic) и “Zoraxx” (Abbot); биолимусом A9 (biolimus A9); эверолимусом “XIENCE V” (Abbot) и др.

**Эверолимус** — аналог сиролимуса, его действие (иммуносупрессивное и антипролиферативное) также связано с блокированием и выраженным ингибирующим действием на пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) и интимальных элементов стенки сосуда в ответ на травму и инородное тело [31–33]. Этот эффект обусловлен замедлением активации киназы mTOR (Target Of Rapamycin) — точка воздействия рапамицина, что в конечном счете вызывает блокирование клеточного цикла пролиферации ГМК в фазе G<sub>1</sub> [34].

Стент “XIENCE V” (“PROMUS”, Boston Scientific) начали применять в Европе и Азиатско-Тихоокеанском регионе в 2006г. В настоящее время стент проходит клинические испытания (SPIRIT III) в США и Японии, разрешение на применение стента “XIENCE V” получено в РФ.

В исследование FUTURE-1 (First Use to Underscore Restenosis Reduction with Everolimus) были включены 42 пациента, которым имплантировали эверолимус-покрытый стент Challenge (Biosensors International Newport Beach CA, США) с биоадсорбирующим полимером [31,35]. В группе эверолимуса по данным внутрисосудистого коронарного ультразвукового исследования (УЗИ) отмечалось значительное уменьшение потери диаметра сосуда — 0,11 мм по сравнению с 0,85 мм в группе с установкой простого металлического стента ( $p < 0,001$ ), а также отмечалось уменьшение неоинтимальной гиперплазии.

В исследовании SPIRIT I (Comparison of a Durable Polymer Everolimus-Eluting Stent with a Bare-Metal Coronary Stent), в котором сравнивали стент “XIENCE V” с металлическим стентом

“MULTI LINK VISION”, в течение 2 лет последующего клинического наблюдения не было ни одного случая позднего тромбоза стента у пациентов со стентом “XIENCE V” [36]. Таким образом, исследование SPIRIT-I подтвердило эффективность стента с эверолимусом и инициировало проекты SPIRIT-II и SPIRIT-III.

В рамках Европейского клинического исследования SPIRIT II [37] компании Abbott Vascular наблюдение за 300 пациентами осуществлялось в течение года после стентирования. Результаты этого исследования показали, что количество тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ССО) было на 71% меньше ( $p=0,04$ ) у пациентов со стентом “XIENCE V” (2,7%) по сравнению с пациентами, которым имплантировали стент “TAXUS” (9,2%).

В клинических исследованиях SPIRIT II, выполненных Дублинским консорциумом академических исследований, частота поздних тромбозов стентов за один год составила 0% при использовании стента “XIENCE V” ( $n=220$ ) и 1,3% для стента “TAXUS” ( $n=76$ ). В обоих исследованиях риск внезапной сердечной смерти (ВСС), ИМ или повторного вмешательства в области пораженной КА у пациентов при использовании стента “XIENCE V” был ~ в 2-3 раза меньше, чем при использовании стента “TAXUS”.

В РКИ SPIRIT III [38] с участием 1002 пациентов сравнивали результаты использования коронарного стента нового поколения “XIENCE V” (с лекарственным покрытием эверолимусом) компании Abbott Vascular, США с коронарным стентом “TAXUS” (с лекарственным покрытием паклитакселем) компании Boston Scientific, США. Длина поражения коронарного сосуда не превышала 28 мм, диаметр сосуда составлял 2,5–3,75 мм. Первичной конечной точкой в данном исследовании являлась потеря просвета сегмента артерии. По истечении 8 мес. стент “XIENCE V” продемонстрировал свои преимущества, показав статистически значимое уменьшение поздней потери просвета по сравнению со стентом “TAXUS”:  $0,14 \pm 0,41$  мм — “XIENCE V” и  $0,28 \pm 0,48$  мм — “TAXUS” ( $p=0,004$ ). Вторичной конечной точкой считали любые клинически значимые коронарные события в целевой КА, включая повторную реваскуляризацию, ВСС и повторные сердечные приступы. По истечении 9 мес. стент “XIENCE V” не уступал стенту “TAXUS”. Клинически значимые коронарные события в целевой КА у пациентов со стентом “TAXUS” наблюдались в 9,0% случаев, у пациентов со стентом “XIENCE V” — в 7,2%, на 21% меньше, чем у “TAXUS” ( $p < 0,0001$ ). После того, как в исследовании SPIRIT III были достигнуты первичные и основная вторичная конечные точки, был проведен анализ развития за 9 мес. основных тяжелых ССО, таких как ВСС,

ИМ или реваскуляризация целевого сосуда. В результате стент “XIENCE V” продемонстрировал превосходство над стентом “TAXUS”. Частота тяжелых ССО у пациентов со стентом “TAXUS” составляла 8,1%, а у пациентов со стентом “XIENCE V” – 4,6%, иными словами применение “XIENCE V” статистически значимо ( $p=0,028$ ) уменьшало частоту развития тяжелых ССО на 44%.

Стент “XIENCE V”, покрытый эверолимусом, по крайней мере, столь же эффективен при ЧКВ как и стент “CYPHER”, покрытый сиролимусом [39,40]. Показанием к применению этих стентов является увеличение диаметра просвета КА у больных с симптоматической ИБС, обусловленной дискретным de novo стенозом (поражением) длиной  $\leq 30$  мм в артерии с диаметром от  $\geq 2,5$  мм до  $\leq 3,75$  мм. Таким образом, стент “XIENCE V” сочетает в себе хорошую клиническую эффективность, безопасность и хорошее размещение для получения оптимальных результатов в т.ч. в сосудах малого диаметра.

В Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК Росмедтехнологий проводится работа по сравнению двух указанных видов СЛП. Предварительные результаты показывают их безопасность и эффективность. При этом риск развития рестеноза и вероятность повторных вмешательств у больных ИБС с разными типами поражения КА очень малы.

Стойкий клинический эффект в отдаленном периоде выражается в отсутствии приступов стенокардии, увеличении толерантности к физической нагрузке (ТФН), снижении необходимости аортокоронарного шунтирования (АКШ) и приема антиангинальной терапии. У больных без ОКС, с постепенным формированием хронической окклюзии, как правило, развивается коллатеральное кровоснабжение постокклюзионного русла. У пациентов с формированием хороших коллатералей нагрузочные тесты не всегда показывают признаки ишемии миокарда, поэтому целесообразность инвазивного лечения в этом случае остается достаточно спорным моментом.

Восстановление нормальной проходимости КА в настоящее время является основным методом лечения ИБС, позволяющим эффективно улучшить качество жизни пациента и отдаленный прогноз. В России за последние несколько лет количество стентирований неуклонно увеличивается, тем не менее, выполняемые ежегодно 15 тыс. эндоваскулярных операций составляют лишь малую часть от реальной потребности в этом виде лечения [41–44]. Высокие заболеваемость и смертность от ССЗ свидетельствуют о том, что потребность в этом виде помощи полностью не удовлетворяется. По расчетам, в РФ необходимо в год выполнять  $> 70$  тыс. операций КШ из расчета 500

операций на 1 млн. населения, при этом число КАП, как показывает зарубежный опыт, должно превышать число операций КШ. В 2006г в стране были выполнены 21163 КАП и 15 379 операций АКШ [41]. В Москве в 2006г проведено 6832 КАП со стентированием.

Операции АКШ, баллонной дилатации и стентирования КА занимают важное место в лечении ИБС, но они не могут заменить собой другие методы лечения. Антиангинальные и антиишемические средства часто служат необходимым дополнением к хирургическому лечению как до, так и после него. Наряду с прогрессом в улучшении непосредственных результатов эндоваскулярного лечения применение коронарных стентов значительно увеличило сохранность эффекта процедуры в отдаленные сроки [45–47].

Во многих клинических исследованиях было показано, что общая частота повторных вмешательств с целью улучшения коронарного кровоснабжения после установки НМС и СВЛ со временем увеличивается; при НМС она выше, чем СВЛ (таблица 4).

Внутрисосудистое УЗИ (ВСУЗИ) позволяет судить о состоянии сосудистой стенки, размере и составе бляшки и ее распространенности, в т.ч. атером, не видимых на коронароангиографии. ВСУЗИ после ЧКВ дает возможность определить механизм расширения артерии, наличие диссекций, оценить состояние сосудистой стенки. Выполненные ВСУЗИ через 6 и 9 мес. после имплантации СВЛ показали низкую степень ( $< 50\%$  поверхности стента) эпителизации эндопротезов стентированного сегмента КА по сравнению с НМС [48]. Высокая тромбогенность покрытых рапамицином стентов определяется несколькими составляющими: нерастворяющимся полимером, высокой антипролиферативной активностью лекарственного препарата (подавление эпителизации), выраженной воспалительной реакцией сосудистой стенки [44]. Большинство ангиографических лабораторий в США снабжены аппаратурой для проведения ВСУЗИ. Усовершенствование технических данных улучшило разрешающую способность метода.

Еще больший успех в визуализации сосудистой стенки был достигнут после внедрения в практику оптического когерентного внутрисосудистого ультразвука, разрешающая способность метода в несколько раз превышает показатели ВСУЗИ. Широкое использование данных методов внутрисосудистого исследования позволяет оптимизировать результаты эндоваскулярного лечения [49].

В нескольких исследованиях было показано, что риск позднего тромбоза СВЛ сохраняется на стабильном уровне в течение второго года после вмешательства [50–52]. При использовании НМС риск тромбоза стента практически ограни-

Таблица 4

Частота повторных вмешательств после коронарного стентирования при применении различных стентов в клинических исследованиях [37]

| Стент, исследование                        | от 4 до 6 мес. | 1 год | 2 года | 3 года | 4 года |
|--------------------------------------------|----------------|-------|--------|--------|--------|
| Bare metal stent#<br>(Palmaz-Schatz stent) |                | 15,0% |        | 17,0%  | 18,0%* |
| Bare metal stent<br>(TAXUS II)             | 13,3%          |       | 15,5%  |        | 15,7%* |
| Sirolimus                                  |                |       |        |        |        |
| FIM                                        | 0%             | 3,3%  | 6,7%   |        | 6,7%   |
| RAVEL                                      | 0%             | 0,8%  |        | 5,3%   | 10,3%* |
| SIRIUS                                     | 4,1%           | 4,9%  | 5,8%   | 6,8%   |        |
| ABT-578<br>(ENDEAVOR I)                    | 1,0%           | 1,0%  |        |        | 3,1%   |
| Biolimus A9 (STEALTH)                      | 1,3%           | 1,3%  |        |        |        |
| Everolimus                                 |                |       |        |        |        |
| SPIRIT I                                   | 3,8%           | 7,7%  |        |        |        |
| SPIRIT II                                  | 3,8%           |       | 6,8%   |        |        |
| Paclitaxel                                 |                |       |        |        |        |
| TAXUS SR (Taxus II)                        | 4,6%           |       | 5,5%   |        | 7,2%   |
| TAXUS MR (Taxus II)                        | 3,1%           |       | 3,9%   |        | 3,7%   |
| Conor (30 day/10ug©)<br>(PISCES)           | 0%             | 0%    |        |        |        |
| Conor (30 day/30ug©)<br>(PISCES)           | 3,4%           | 6,9%  |        |        |        |

Примечание: # – Bare metal stent – голометаллический стент; \* – период наблюдения 5 лет; ug © – микрограмм; PISCES – the Paclitaxel in-Stent Controlled Elution Study.

чивался госпитальным периодом (7-10 дней), сокращаясь до минимума спустя месяц после имплантации. Широкое внедрение в клиническую практику СВЛ отмечено тенденцией к сохранению тромбогенности этих эндопротезов в более поздние сроки, что требует дополнительных исследований и поиска решений проблемы.

#### Оценка выживаемости больных после ЧКВ.

На протяжении последних 30 лет ЧКВ все чаще используется как начальная стратегия лечения больных стабильной ИБС, хотя современные руководства рекомендуют начинать лечение с коррекции факторов риска (ФР) и интенсивной медикаментозной терапии [11,24,53,54].

Известно, что ЧКВ снижает смертность и частоту развития ИМ при ОКС [26], но у больных стабильной стенокардией напряжения столь очевидной пользы не наблюдалось [55-58], хотя отмечено уменьшение частоты приступов стенокардии и кратковременное увеличение ТФН. Однако рестеноз стента ограничивает эффективность вмешательств на КА у больных стабильной коронарной болезнью сердца: реваскуляризацию целевого сосуда приходится проводить у 5-25% больных.

В 2007г опубликованы данные исследования COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) [56,57], результаты которого заставили усомниться в корректности только хирургической тактики ведения кардиологических больных со стенозами

КА. Подчеркнуто большое значение агрессивной медикаментозной терапии: статинов, ИАПФ, антитромбоцитарных препаратов и др., в снижении частоты осложнений и улучшении прогноза больных ИБС.

Специалистами по чрескатетерной кардиоваскулярной терапии (ТСТ, в 2007г) предложены рекомендации, когда не следует имплантировать СВЛ во избежание возможных осложнений [44,53]: если запланировано проведение любого хирургического лечения; имеется резистентность к клопидогрелу (Плавиксу) и Аспирину; пациент не сможет принимать Плавикс; при наличии у пациента искусственного клапана; при приеме антибиотиков из группы макролидов; при гиперчувствительности к полимеру; если запланировано бифуркационное стентирование; при размере сосуда > 3,5 мм; при стентировании аутовенозных шунтов; при стентировании устьевых стенозов; при низкой фракции выброса (ФВ); при остром ИМ; при почечной дисфункции; при стентировании кальцинированного поражения.

Был выполнен мета-анализ 38 рандомизированных, контролируемых исследований, включающих в целом 18032 больных [59], где сравнивали стенты, покрытые сиролимусом, паклитакселем и НМС. По данным 4-летнего наблюдения, по показателям смертности (общей смертности и смертности от сердечной патологии) статистически достоверной разницы между группами пациентов не зарегистрировано. ИМ возникал реже при

имплантации стентов, покрытых сиролимусом; в этой же группе пациентов был минимальный процент очень поздних тромбозов стента.

В России по данным исследования АТР-Survey (Angina Treatment Pattern) частота проведения коронарной ангиопластики со стентированием, а также операций АКШ не превышает 1-3% от количества нуждающихся. В странах Европы и Северной Америки данный показатель достигает 30-40% [60,61].

В исследовании, выполненном в ФГУ РКНПК [62], изучали судьбу больных ИБС, которым с марта 2002г по сентябрь 2004г проводили ЧКВ с имплантацией НМС (n=275) или стентов с СВЛ (n=338). К каждому больному осуществлялся индивидуальный подход: решение о необходимости вмешательства и его виде принимал лечащий врач на основании рекомендаций специалистов по инвазивной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. В течение 3,5 лет наблюдения частота развития основных неблагоприятных событий: общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или транзиторная ишемическая атака, достоверно не различалась — 10,7% и 12,4% соответственно. Частота развития поздних тромбозов стента в течение 3,5 лет наблюдения составила: после имплантации СВЛ — доказанных 0,89% и НМС 0,36%, вероятных — 3,3% и 2,9% соответственно ( $p>0,05$ ). Потребность в повторной реваскуляризации миокарда (ЧКВ/КШ) при использовании СВЛ составила 10,9%, НМС — 21,5% с достоверным снижением относительного риска развития на 49% вследствие снижения частоты развития внутривенного рестеноза. По данным многофакторного анализа прямое стентирование и прекращение приема тиазопиридинов в течение 2 мес. после процедуры являлись основными ФР развития позднего тромбоза при использовании СВЛ. После стентирования к моменту окончания наблюдения (3,5 года) пациенты продолжали принимать: аспирин — 90%,  $\beta$ -адреноблокаторы — 80%, статины — 69%, ИАПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина — 65%. Средний срок приема тиазопиридинов составил: в группе СВЛ — 8,7 мес., в группе НМС — 7,1 мес. Приверженность больных приему лекарственных препаратов оказывала влияние на отдаленный прогноз после инвазивного вмешательства.

## Заключение

ЧКВ — эффективный метод лечения стабильной стенокардии. Оно показано при наличии соответствующей анатомии коронарного атеросклероза при недостаточной эффективности антиангинальной терапии. Остается проблема рестеноза после вмешательства, хотя его частоту удалось снизить путем использования СВЛ.

Основной причиной, которая может ухудшать прогноз пациентов с ИБС после имплантации СВЛ является поздний тромбоз. Наиболее вероятные механизмы, приводящие к увеличению его частоты: замедление процесса эндотелизации, реакция гиперчувствительности, развитие неполного прилегания стента к стенке сосуда.

Больные с имплантацией СВЛ должны получать в течение 1 года комбинацию антитромбоцитарных препаратов аспирина 100 мг/сут. и клопидогрела 75 мг/сут.

Через 1 год после имплантации СВЛ все больные должны продолжать принимать аспирин (или клопидогрел 75 мг/сут., если аспирин плохо переносится) на протяжении всей последующей жизни.

Если перед вмешательством врач предполагает повышение заболеваемости, возможные осложнения или недостаточную приверженность последующему антитромботическому лечению, следует рассмотреть целесообразность имплантации НМС стента (двойная антитромбоцитарная терапия проводится только в течение 1-3 месяцев), а не СВЛ.

Основная причина подострого или позднего тромбоза стента заключается в прекращении антитромбоцитарной терапии (даже через 1 год после вмешательства, когда больной принимает только аспирин). Одной из проблем применения антитромбоцитарной терапии у больных ИБС является развитие резистентности к указанным средствам.

Необходимо, чтобы врачи общей практики, хирурги и анестезиологи не прекращали антиромбоцитарную терапию, в т.ч. прием АСК, по различным причинам у больных, которые перенесли имплантацию СВЛ без консультации с кардиологом. Вопросы отказа от приема антиромбоцитарных препаратов у больных с имплантированными стентами требуют тщательного обсуждения с участием кардиологов, анестезиологов, хирургов и врачей общей практики.

Благодаря появлению коронарных СВЛ эндоваскулярные методы заняли лидирующие позиции в лечении ИБС. Достигнуто радикальное снижение частоты развития рестеноза стента, благодаря антипролиферативным свойствам препаратов, нанесенных на металлическую основу эндопротеза (пакситакселя, сиролимуса и его производного эверолимуса). Наибольшее преимущество от использования СВЛ получают пациенты, страдающие СД, имеющие протяженные поражения КА и поражения в артериях малого диаметра, а также с рестенозом после ТБКА или стентирования, т. к. для этих пациентов характерна значительно более высокая частота осложнений и повторных реваскуляризаций.

## Литература

1. Gruentzig A. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. *Lancet* 1978; 1: 263.
2. Sigwart U, Puel J, Mirkovich V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701-6.
3. Colombo A, Iakovou I. Drug-eluting stents: the new gold standard for percutaneous coronary revascularization. *Eur Heart J* 2004; 25: 895-7.
4. Daemen J, Serruys PW. Drug-eluting stent update 2007: Part I. Survey of current and future generation drug-eluting stents: meaningful advances or more of the same? *Circulation* 2007; 116: 316-28.
5. Hannan EI, Racz M, Holmes DR, et al. Comparison of coronary artery stenting outcomes in eras before and after the introduction of drug-eluting stents. *Circulation* 2008; 117: 2071-8.
6. Melikian N, Wijns W. Drug-eluting stents: a critique. *Heart* 2008; 94: 145-52.
7. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001; 104: 2007-11.
8. Ли Ч, Серруйз П. Стенты с лекарственным покрытием. *Международный журнал интервенционной кардиологии* 2003; 1: 9-18.
9. Austin D, Pell JH, Oldroyd K.G. Drug-eluting stents: do the risks really outweigh the benefits? *Heart* 2008; 94(2): 127-8.
10. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-80.
11. Fox K. Guidelines on the management of stable angina pectoris – executive summary. The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81.
12. Guidelines of the American College of Cardiology/American Heart Association 2007 for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. Part V. *JACC* 2007; 50: 1-157.
13. Ong AT, McFadden EP, Regar E, et al. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *JACC* 2005; 45: 2088-92.
14. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials. A case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115: 2344-51.
15. Сулимов В.А. Анти тромботическая терапия при чрескожных коронарных вмешательствах. *РФК* 2008; 3: 91-100.
16. Kelly RV, Steinhubl S. Changing roles of anticoagulant and antiplatelet treatment during percutaneous coronary intervention. *Heart* 2005; 91(Suppl III): 16-9.
17. Явлов И.С. Результаты применения стентов, выделяющих лекарства, и металлических стентов без лекарственного покрытия: объединенный сетевой метаанализ. *Cons Med* 2008; 10(5): 116-27.
18. King III SB. Applying drug-eluting stents in clinical practice. *Am J Cardiol* 2007; 100(Suppl): 25K-31.
19. Fajadet J, Morice M, Bode C, et al. Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents (RAVEL trial). *Circulation* 2005; 111: 1040-4.
20. Meredith IT, Ormiston J, Whitbourn R, et al. First-in-human study of the Endeavor ABT-578-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent system in de novo native coronary artery lesions: Endeavor I Trial. *Euro Interv* 2005; 1: 157-64.
21. Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, et al. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent. *Euro Interv* 2006; 2: 286-94.
22. The BASKET-LATE Study. Basel stent cost-effectiveness trial – late thrombotic events trial. *Herz* 2006; 31(3): 259.
23. Steinhubl SR, Berger PD, Mann III JT, et al. for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
24. Smith SC, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC Guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363-72.
25. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. *JACC* 2007; 49: 734-9.
26. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. The PCI-CURE study. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
27. Шалаев С.В., Кремнева Л.В. Комбинированная анти тромботическая терапия в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Атеротромбоз* 2008; 1: 37-44.
28. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *JACC* 2003; 41: 961-5.
29. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *JACC* 2005; 45: 246-51.
30. Muller I, Besta F, Schulz C, et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemostasis* 2003; 89: 783-7.
31. Grube E, Sonoda S, Ikeno F, et al. Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. *Circulation* 2004; 109(18): 2168-71.
32. Finn AV, Nakazama G, Joner M, Virmani R. Everolimus eluting stents: beyond targeting restenosis. *Euro Interv* 2006; 26: 277-9.
33. Beijk MA, Piek JJ. XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system: a novel second generation drug-eluting stent. *Expert Rev Med Devices* 2007; 4(1): 11-21.
34. Roque M, Cordon-Cardo C, Fuster V, et al. Modulation of apoptosis, proliferation, and p27 expression in a porcine coronary angioplasty model. *Atherosclerosis* 2000; 153: 315-22.
35. Costa RA, Lansky A, Mehran R et al. Everolimus-eluting stent for the treatment of de novo coronary lesions: angiographic follow-up of the FUTURE trial. Presented at the 76th annual scientific sessions of the American Heart Association. Chicago 2003; IL, November 12.
36. Serruys P, AT O, Piek JJ, et al. A randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: the SPIRIT first trial. *Euro Intervention* 2005; 1: 58-65.
37. Serruys PW, Ruygrok PJN, Pier JJ, et al. A randomized comparison of an everolimus eluting coronary stent with a paclitaxel eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *Euro Interv* 2006; 2: 286-94.
38. Stone GW, Midei M, Newman W, et al. (SPIRIT III Investigators). Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA* 2008; 299(16): 1903-13.
39. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Moretti C, et al. Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting stents (Xience V): systematic review and direct-indirect comparison meta-analyses with paclitaxel-eluting stents (Taxus) and sirolimus-eluting stents (Cypher). *Minerva Cardioangiologica* 2008; 56 (1): 55-65.
40. Xu B, Zhang Q, Yang EJ, et al. Sirolimus-eluting cobalt-chromium stents: two-year clinical results from first-in-man study on the Firebird 2 stent. *Clin Med J (Engl)* 2008; 121(6): 492-7.

41. Бокерия Л.А., Аликин Б.Г., Замятин Н.В., Стафиров А.В. Интервенционные методы диагностики и лечения ишемической болезни сердца. В кн. "Болезни сердца: Руководство для врачей". Под ред. Р.Г. Оганова, И.Г. Фоминой. Москва "Литтерра" 2006; 578-648.
42. Честухин В.В., Павлов Н.А., МIRONKOV A.B. Инвазивная диагностика и интервенционное лечение ИБС: Современное состояние с точки зрения доказательной медицины. Москва "Принт-Ателье" 2006; 192 с.
43. Самко А.Н. Рентгеноэндоваскулярные методы лечения больных хронической ишемической болезнью сердца. В кн. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под ред. акад. Е.И. Чазова, чл.-кор. РАМН В.В. Кухарчука, проф. С.А. Бойцова. Москва "Медиа Медика" 2007; 504-19.
44. Савченко А.П., Руденко Б.А. Клиническая эффективность эндоваскулярных технологий при лечении ишемической болезни сердца. Кардиолог вест 2008; III (XV) (1): 5-11.
45. Жамгырчиев Ш.Т., Фетцер Д.В., Першуков И.В. и др. Клиническая роль стентов, выделяющих лекарства. Тер архив 2007; 9: 79-84.
46. Bertrand M. Поздний тромбоз стента, покрытого лекарством: реальна ли угроза? Научно-практический анализ достижений в лечении ишемической болезни сердца. Ишемическая болезнь сердца 2007; март: 1-2.
47. Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, et al. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institution cohort study. JACC 2008; 52(14): 1134.
48. Mintz G, Weissman N. Intravascular ultrasound in the drug-eluting stent era. JACC 2006; 48: 421-9.
49. Горгадзе Т.Т., Данилов Н.М., Савченко А.П., Чазова И.Е. Эндоваскулярные методы исследования и лечения в кардиологии: время юбилеев и сомнений. Систем гиперт 2008; 2: 67-70.
50. Bavy AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, et al. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. Am J Med 2006; 119: 1056-61.
51. Буза В.В., Лопухова В.В., Левицкий И.В. и др. Поздние тромбозы после имплантации коронарных стентов с лекарственным покрытием. Кардиология 2007; 47(6): 85-7.
52. Першуков И.В., Батыралиев Т.А. Тромбоз стентов, выделяющих лекарственные вещества, и его фармакологическая профилактика. Кардиология 2007; 7: 60-7.
53. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 2008; 51: 172-209.
54. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под ред. акад. Е.И. Чазова, чл.-кор. РАМН В.В. Кухарчука, проф. С.А. Бойцова. Москва "Медиа Медика" 2007; 736 с.
55. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin Versus Revascularization Treatment Investigators. N Engl J Med 1999; 346: 70-6.
56. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007; 356 (15): 1503-16.
57. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Исследование COURAGE: обескураживают или воодушевляют его результаты. Кардиоваск тер профил 2007; 6(7): 95-104.
58. Лупанов В.П. Лечение больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования и чрескожных коронарных вмешательств. Атмосфера 2007; 3: 18-24.
59. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. Lancet 2007; 370: 937- 48.
60. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР-Angina Treatment Pattern). Кардиология 2003; 5: 9-15.
61. Беленков Ю.Н., Матчин Ю.Г., Горгадзе Т.Г. и др. Применение сиролимус-покрытых стентов "Cypher" у больных ИБС с различными типами поражения коронарных артерий. Cons Med 2007; 19: 58-62.
62. Буза В.В., Карпов Ю.А., Самко А.Н. и др. Оценка течения ишемической болезни сердца после установки стентов с лекарственным покрытием и голометаллических стентов: данные трехлетнего наблюдения. Кардиология 2008; 12: 34-41.

Поступила 21/01-2009