

Поздние и очень поздние тромбозы стентов с лекарственным покрытием

А. С. Терещенко, В. М. Миронов, Е. В. Меркулов, И. В. Левицкий, А. Н. Самко

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Москва

Абстракт

Развитие эндоваскулярного вмешательства у больных с ишемической болезнью сердца дало возможность решения многих проблем. С началом эры использования стентов с лекарственным покрытием значительно снизилось количество рестенозов. Однако по результатам проспективных исследований появились данные о позднем и очень позднем тромбозе стентов с лекарственным покрытием. В настоящей статье рассматриваются вопросы поздних и очень поздних тромбозов стентов и сравниваются стенты с различными антипролиферативными покрытиями.

Ключевые слова: коронарная ангиопластика, биорастворимый стент, сосудистая репаративная терапия.

Late and very late drug-elution stent thrombosis

A.S. Tereshchenko, V.M. Mironov, E.V. Merkulov, I.V. Levitskiy, A.N. Samko

Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

Abstract

The development of endovascular intervention in patients with coronary heart disease has enabled the solution of many problems. Since the beginning of the era of drug-eluting stents significantly reduced the number of restenosis. However, the results of prospective studies, there is evidence of late and very late stent thrombosis drug-eluting stents. This article deals with the late and very late stent thrombosis and compared stents with different antiproliferative coatings.

Key words: late and very late stent thrombosis, thrombosis of drug-eluting stents, coronary heart disease, percutaneous coronary intervention, stenting.

Началом эры коронарной ангиографии (КАГ) является 1929 год, когда молодой врач из Германии Вернер Форсман (W. Forssmann) выполнил первую в мире катетеризацию сердца. Впервые в мире 25-летний врач пунктировал собственную кубитальную вену на левом предплечье и провел мочевого катетер в правые отделы своего сердца. Данный факт был подтвержден рентгенологически. Такой эксперимент был осужден со стороны его коллег, однако, в 1956 году W. Forssmann вместе с американскими учеными A. Cournard и D. Richards был удостоен Нобелевской премии за «открытия, связанные с катетеризацией сердца и изучением патологических изменений в системе кровообращения».

Последующие памятные даты в интервенционной кардиологии связаны с именами T. Dotter и M. Judkins, которые в 1964 году предложили методику чрескожного бужирования и чрескожной баллонной дилатации стенозов периферических артерий.

Следующая ступень в развитии связана с именем Андреаса Грунцига (A. Gruntzig). Он провел первую в мире баллонную коронарную ангиопластику передней нисходящей артерии человеку в Цюрихе в сентябре 1977 года [1]. Однако позднее, с широким распространением баллонной ангиопластики,

появилась серьезная проблема, возврат клиники стенокардии. Причиной был рестеноз коронарных артерий после баллонной ангиопластики [2, 3]. Одним из решений этой проблемы была разработка и создание интракоронарных стентов. Впервые J. Puel и U. Sigwart выполнили стентирование коронарной артерии человека 28 марта 1986 года в Тулузе, Франция [4]. Но первые положительные эмоции от использования стентов были омрачены развитием внутривенного тромбоза в первые 24 часа и на протяжении 30 дней после имплантации эндопротезов. В 1991 году Varaghan для уменьшения количества тромбоза стентов предложил использовать тиклопидин в комбинации с аспирином. С внедрением двухкомпонентной антиагрегантной терапии результаты стентирования значительно улучшились. Использование стентов значительно снизило частоту рестенозов коронарных артерий.

В последующем разрабатывались и внедрялись в практику новые стенты, однако частота рестенозов стентов была высокой, в среднем 30-32% [5]. Поиск новых путей решения проблемы рестенозов включал использование устройств для ротационной атерэктомии и дополнительных фармакологических препаратов, однако, значимого снижения количества рестенозов такие попытки не дали. Ситуация поменялась, когда в 2001-2003 годах

в клиническую практику были внедрены стенты с антипролиферативным покрытием. Локальное и точечное высвобождение лекарственного препарата на протяжении определенного времени показало превосходные результаты в сравнении с голометаллическими стентами (ГМС) во многих крупных исследованиях.

В Стокгольме в 2001 году первое исследование стентов с лекарственным покрытием (СЛП) RAVEL (рандомизированное исследование с использованием баллонорасширяемого стента, покрытого сиролимусом BX Velocity™) показало хорошие результаты в отношении стентов, покрытых сиролимусом. Однако, через 5 лет в Барселоне в 2006 году мета-анализ показал, что использование СЛП связано с более высоким риском летального исхода в отдаленном периоде. Тромбоз стентов более чем через 12 месяцев после его установки, который до того момента был всего лишь редким исключением, превратился в серьезную проблему.

Начиная с этого момента, интервенционные кардиологи прилагали огромные усилия в данном направлении. Были опубликованы подробные мета-анализы, а также многочисленные регистры.

В 2006 году для определения тромбозов стента Академическим исследовательским консорциумом (Academic Consortium – ARC) была разработана классификация [6, 7]:

Тромбоз стента по времени возникновения:

- Острый – в пределах 24 часов.
- Подострый – от 24 часов до 30 суток.
- Поздний – после 30 суток.
- Очень поздний – после 12 месяцев.

Определенный/подтвержденный:

- Острый коронарный синдром, и:
- Ангиографическое подтверждение тромбоза или окклюзии стента или
- Патологоанатомическое подтверждение тромбоза стента.

Вероятный:

- Необъяснимая смерть в пределах 30 суток после стентирования.
- Инфаркт миокарда в бассейне артерии вмешательства без ангиографического подтверждения тромбоза стента.

Возможный:

- Необъяснимая смерть через 30 суток от момента стентирования.

Относительно позднего и очень позднего тромбоза стентов необходимо проведение исследования с участием более 10 000 пациентов. Таких исследований не проводилось. Тем не менее, качественные мета-анализы, включающие достаточное количество пациентов, могли бы быть решающими в дискуссиях относительно использования СЛП.

Важно отметить, что пациенты, включенные в ранние исследования, были тщательно отобраны и не включались пациенты с высокими рисками нежелательных явлений. Поэтому проводились

дополнительные исследования с минимальными критериями исключения, в результате чего был расширен список больных, имеющих высокий риск тромбоза стента.

Что же представляют из себя стенты с лекарственным покрытием? Стент с лекарственным покрытием состоит из металлического каркаса, имеющего разнообразное строение платформы (материал, геометрия, толщина балки), полимера (различный состав, толщина, биосовместимость, тромбогенность, способность к биоразложению или даже отсутствие полимера как такового) и антипролиферативного лекарственного вещества (молекулярный состав, биологическое действие, дозы, кинетика высвобождения).

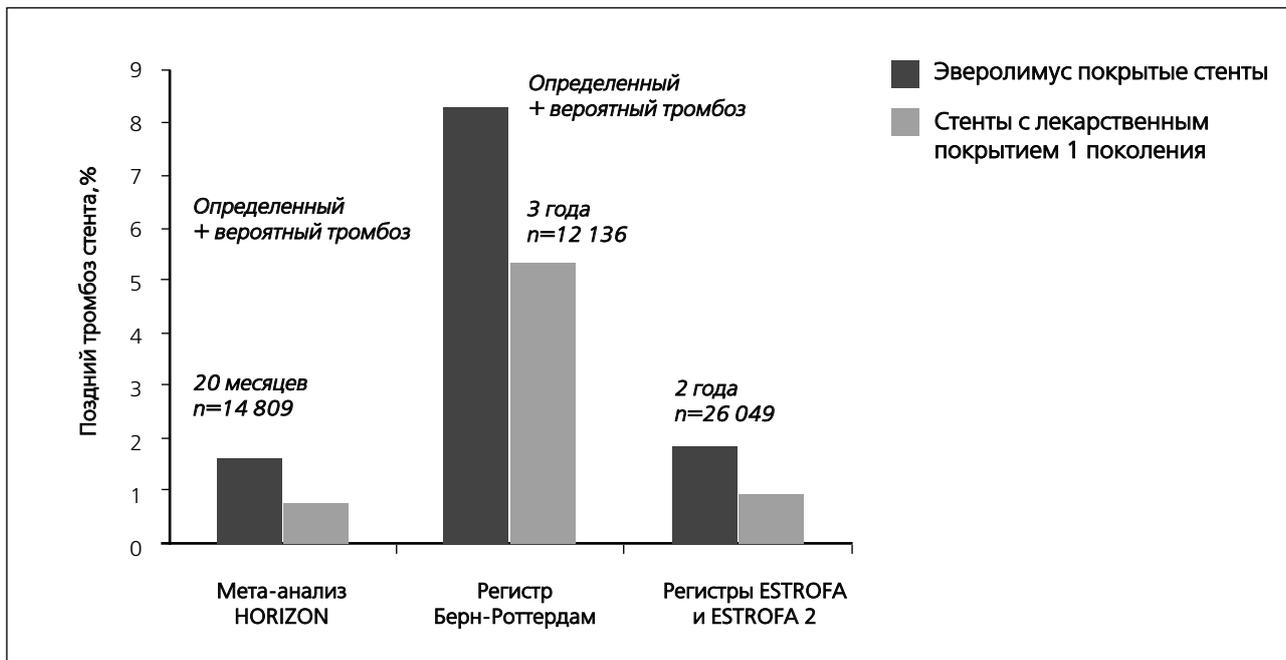
Тромбоз стентов с лекарственным покрытием первого поколения

Первоначальные исследования СЛП первого поколения (стентами, покрытыми сиролимусом – СПС или паклитакселом – ППС) не указывали на увеличение случаев развития раннего тромбоза стентов [8]. Однако, в крупных регистрах с использованием СЛП первого поколения отмечался риск очень позднего тромбоза стентов уже через год, который составил от 0,4% до 0,6%, что явилось поводом для беспокойства [9, 10].

Неясным оставался вопрос относительно позднего и очень позднего тромбоза стентов при использовании СЛП и ГМС.

В трехлетнем наблюдении В.В. Бузы и соавторы [11] сравнивались СЛП первого поколения с сиролимусом и ГМС. В исследование включили 674 пациентов, которые были разделены на 2 группы: группа с установленными СПС (363 пациента) и ГМС (311 пациентов). В исследование включались пациенты высокого риска. Характеристика больных была различной: в группе СПС отмечалось больше пациентов с нестабильной стенокардией (64,8% в группе СПС против 40,9% в группе ГМС, $p=0,001$), а ранняя постинфарктная стенокардия чаще встречалась в группе с ГМС (49,5% в группе ГМС против 26,4% в группе СПС, $p=0,001$).

При анализе частоты развития поздних тромбозов стентов, в том числе с использованием критериев ARC, не выявлено достоверных различий между группами СПС и ГМС. В группе СПС отмечены два определенных (доказанных при ангиографии) поздних тромбоза стента. Ни одного случая определенного позднего тромбоза, доказанного при ангиографии, в группе ГМС зарегистрировано не было. В этом исследовании частота развития поздних тромбозов при использовании классификации ARC (5,9-7,7%) была значительно выше, чем в опубликованных данных мета-анализов клинических исследований (2,8-3,3%). Такая разница в количестве тромбозов стентов может быть обусловлена включением в исследование больных

Рисунок 1. Частота очень позднего тромбоза стента при использовании СЛП первого и второго поколений.

более высокого риска. Вместе с тем, истинная частота поздних тромбозов составила 0,9%, что немного выше полученных данных других работ (0,4-0,6%) [9, 10].

В отношении сравнения СЛП первого поколения с ГМС проводились мета-анализы с периодом наблюдения до 4 лет. В этих анализах для определения тромбоза стента использовалась как классификация ARC, так и оригинальные определения клинических исследований (по протоколу). Мета-анализы показали сходные результаты по частоте определенных и вероятных тромбозов стента [12]. Однако следует отметить, что при использовании протокольных определений тромбоза стентов было зафиксировано значимое повышение очень позднего тромбоза.

Различия между регистрами и рандомизированными исследованиями могут объясняться как более низким риском пациентов, включенных в рандомизированные исследования, так и «незарегистрированными» событиями.

При оценке влияния СЛП на риск летального исхода и инфаркта миокарда, мета-анализы не продемонстрировали различий между СЛП и ГМС [13]. Отсутствие значимого повышения риска летального исхода или инфаркта миокарда при использовании СЛП, несмотря на определенную склонность к очень поздним тромбозам стента, скорее всего, связано с более низким риском рестеноза и повторной реваскуляризации миокарда.

Несмотря на то, что крупный мета-анализ не выявил высокой частоты тромбоза стента, летального исхода или инфаркта миокарда за 2 года наблюдения [14], все равно сохранялся риск развития очень позднего тромбоза у СЛП первого поколения [15].

Таким образом, можно сделать вывод, что СЛП

первого поколения связаны с риском очень позднего тромбоза стента. Частота таких событий относительно низкая, а нежелательные явления чаще наблюдаются у больных с тяжелой сопутствующей патологией.

Сравнение стентов с лекарственным покрытием второго поколения (эверолимус покрытого стента) и стентов с лекарственным покрытием первого поколения

Сравнительные исследования в отношении стентов, покрытых паклитакселом (ППС), стабильно демонстрировали более низкую частоту тромбозов при использовании стентов, покрытых эверолимусом (ЭПС). Выборочный анализ показал существенно более низкий риск определенного и вероятного тромбоза ЭПС с периодом наблюдения более 2 лет (отношение рисков [HR] = 0,35; 95% доверительный интервал [CI 95%], 0,21-0,6) [16, 17].

Комбинированный анализ всех исследований серии SPIRIT продемонстрировал ежегодный риск развития определенного и вероятного тромбоза стента через год и в течение трех лет — 0,17% при использовании ЭПС и 0,37% при использовании ППС [18]. Через три года частота возникновения тромбоза ЭПС в два раза уменьшилась по сравнению с ППС (0,74% по сравнению с 1,65%; $p = 0,003$).

Исследование COMPARE с минимальными критериями исключения продемонстрировало ежегодный риск развития определенного и вероятного тромбоза стента с первого по третий год наблюдения — 0,35% при использовании ЭПС и 1,15% при

использовании ППС. Количество событий на 3-ем году наблюдения составило 1,4% при использовании ЭПС по сравнению с 4,9% при использовании ППС ($p < 0,0001$) [18].

Сравнение СЛП второго поколения и СПС является более сложным. Исследования демонстрируют меньшее количество событий тромбоза стента при использовании ЭПС. В исследованиях (SORT OUT IV, EXCELLENT и ISAR TEST 4) наблюдалась тенденция к снижению частоты случаев тромбоза при использовании ЭПС [19]. Мета-анализ также продемонстрировал уменьшение количества определенного и вероятного тромбоза стента при использовании ЭПС ($HR = 0,78$; 95% CI, 0,52-1,18 [19], уменьшение риска развития определенного тромбоза ЭПС в течение первого года ($HR = 0,29$; 95% CI, 0,13-0,66), а также снижение риска развития определенного очень позднего тромбоза ($HR = 0,34$; 95% CI, 0,09-1,22) (Palmerini T. et al., доклад на конференции Transcatheter Cardiovascular Therapeutics, 2011, Сан-Франциско).

Важно отметить, что период наблюдения в указанных исследованиях короче (от 9 до 12 месяцев), чем при использовании ППС (24 месяца).

Одним из крупных регистров, посвященных стентам с покрытием эверолимусом, был регистр LESSON. В регистр было включено 1342 пациента со средним периодом наблюдения 18 месяцев. Частота случаев определенных и вероятных тромбозов стента была ниже при использовании ЭПС, чем при использовании СПС (2,5% по сравнению с 4%; $p = 0,04$) [20].

Ещё в одном крупном регистре (Берн-Роттердам) оценивалась частота возникновения тромбозов стента более чем у 12 000 пациентов, которым были установлены ППС, СПС или ЭПС. Риск развития очень позднего тромбоза был ниже в группе ЭПС (на 76% ниже, чем при использовании ППС и на 67% ниже, чем при использовании СПС). Ежегодная частота развития определенных и вероятных очень поздних тромбозов стента составила 0,5% при использовании ЭПС; 1,1% при использовании СПС и 1,4% при использовании ППС (Raber et al., доклад на Европейском конгрессе кардиологов, 2011, Париж).

Согласно данным испанских регистров SCAAR и ESTROFA-2 наблюдалась более низкая частота тромбозов стента при использовании СЛП второго поколения по сравнению со СЛП первого поколения, причем риск тромбоза был ниже на 40-50% [21, 22]. Ежегодная частота определенного тромбоза стента после первого года наблюдения составляла 0,2%.

Анализ исследований SPIRIT II, III и IV, а также регистров SPIRIT V, SPIRIT woman, XIENCE V USA и XIENCE V India с участием более 13 000 пациентов демонстрирует частоту возникновения определенного и вероятного тромбоза стента через 1 год — 0,61%, с увеличением на 0,11% на втором году наблюдения [23].

Стенты, покрытые зотаролимусом, в сравнении со стентами с лекарственным покрытием первого поколения

Первая генерация стентов, покрытых зотаролимусом (ЗПС), продемонстрировала более низкую частоту возникновения определенных и вероятных очень поздних тромбозов стентов по сравнению с СЛП первого поколения. В исследовании ENDEAVOR IV частота тромбоза ППС составила 1,5%, по сравнению с ЗПС, где частота тромбоза составила 0,2% за 36-месячный период наблюдения [24]. По данным других исследований, частота тромбозов за 60-месячный период наблюдения составила 0,9% (СПС) против 0,3% (ЗПС), а за 18 месячный период 0,2% (СПС) против 0% (ЗПС) [26].

В новой генерации ЗПС (Resolute) используется биосовместимая смесь полимеров, которая обеспечивает более медленное высвобождение антипролиферативного препарата, что позволяет снизить позднюю потерю просвета. Данный стент сравнивался с ЭПС в двух исследованиях. В исследовании RESOLUTE различие в частоте возникновения определенного и вероятного тромбоза стентов через два года наблюдения было не достоверным (Resolute 1,9% по сравнению с ЭПС 1%). Частота возникновения определенного и вероятного тромбоза через два года составила 0,3% в обеих группах [27]. Исследование TWENTE также продемонстрировало одинаковую частоту определенного и вероятного тромбоза через 1 год (ЗПС 0,9% по сравнению с ЭПС 1,2%) [28].

По данным регистров, оценивающих ЗПС (ESTROFA-2 и RESOLUTE US), показана низкая частота очень позднего тромбоза [22, 29], ежегодный прирост тромбоза стента после первого года составил менее 0,2%.

Сравнение стентов различных поколений

В проведенных исследованиях были выявлены различия, которые говорят в пользу нового поколения стентов СЛП, особенно при сравнении их с ППС — рисунок 1.

В регистрах, у пациентов высокого риска, отмечалось меньшее количество тромбозов стента при использовании СЛП второго поколения. Причем снижение частоты тромбозов составляет от 40% до 70% при сравнении со СЛП первого поколения. Это означает, что из 1000 пациентов, которым имплантируются СЛП нового поколения, через 1 год только у 3-4 пациентов будет определенный или вероятный тромбоз стента.

На данный момент, из-за меньшего количества рестенозов и поздних и очень поздних тромбозов стентов является рациональным использование современных стентов. Однако экономическая составляющая лечения не всегда позволяет использовать наиболее эффективные стенты.

Почему стенты с лекарственным покрытием второго поколения предполагают более низкий риск развития тромбоза?

Наилучшие результаты, полученные при использовании ЭПС, можно объяснить несколькими причинами [30]:

Металлическая платформа с более тонким каркасом по сравнению со стентами первого поколения, что обеспечивает более быструю и полноценную эндотелизацию.

Новые полимеры полностью биосовместимы и имеют низкую тромбогенность (происходит меньшая активация тромбоцитов).

Третье поколение — стенты с лекарственным покрытием и биорастворимым полимером

Мета-анализ, опубликованный в 2011 году в журнале EuroIntervention, включающий 8 сравнительных исследований, демонстрирует более низкую частоту поздних и очень поздних тромбозов при использовании стентов с биорастворимыми полимерами (HR = 0,6; 95% CI, 0,39-0,91) [31].

Четвертое поколение стентов: биорастворимые каркасы

Биорастворимый каркас имеет платформу, изготовленную из поли-L-лактида (PLLA), который успешно используется во многих областях медицины. Поли-L-лактид является полукристаллическим полимером, состоящим из тонких пластинок кристаллов взаимосвязанных случайными цепями полимера. На проксимальном и дистальном концах находятся пары рентгеноконтрастных маркеров из платины, позволяющие визуализировать место имплантации каркаса при КАГ. Биорастворимый каркас закреплен на системе доставки, имеющей те же характеристики, что и система доставки СЛП.

Фаза растворения длится от 12 до 24 месяцев после установки. Каркас постепенно распадается на молочную кислоту, которая, в конечном счете, превращается в диоксид углерода и воду.

Еще рано говорить о том, способны ли новые биорастворимые стенты предотвращать поздний тромбоз. Исследование Bioabsorb характеризуется 4-летним периодом наблюдения, в рамках которого не было отмечено случаев позднего и очень позднего тромбоза. Однако в данное исследование было включено только 30 пациентов, поэтому любые сделанные выводы могут оказаться преждевременными.

Клинический пример

Пациентка Б., 1949 года рождения. С 2006 года отмечается повышение артериального давления,

с максимальными цифрами до 170/100 ммртст. С 2007 года стали появляться боли за грудиной при физической нагрузке и эмоциональном перенапряжении. Была проконсультирована кардиологом, назначены бета-блокаторы, аспирин, нитраты. 11 июля 2008 года была госпитализирована в стационар с диагнозом острый инфаркт миокарда передней локализации. В раннем постинфарктном периоде была выполнена экстренная транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика (ТБКА) со стентированием передней нисходящей (ПНА) и правой коронарной артерии (ПКА) с установкой 2-х сиролимус-покрытых стентов первого поколения Cypher. В ПНА был установлен стент Cypher 2.75*13 мм, давлением до 18 атм., в ПКА – Cypher 3.0*23 мм, давлением до 16 атм. В ноябре 2008 года больная повторно была госпитализирована с диагнозом нестабильная стенокардия. При коронароангиографии (КАГ) выявлен гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии (ЛКА) с переходом на устье ПНА (рестеноз стента в ПНА) и субтотальный стеноз в проксимальной трети 1-ой артерии тупого края (АТК) (рис. 2).

Рисунок 2. КАГ от 24.11.2008 г. Гемодинамически значимый стеноз ствола ЛКА с переходом на устье ПНА (рестеноз стента в ПНА), гемодинамически значимый стеноз в проксимальной трети 1-ой АТК.



Тогда же выполнено стентирование ствола ЛКА, ПНА, огибающей артерии (ОА) с переходом в 1-ую АТК (рис. 3). Из ствола ЛКА (от устья) в проксимальный сегмент ПНА был установлен стент Cypher 3,5*23 мм при давлении до 22 атм. и от устья ОА в проксимальную треть 1-ой АТК был установлен стент Cypher 2,5*28 мм при давлении до 18 атм. После установки стентов было выполнено катетеризационно-баллонное стентирование ствола ЛКА, ПНА и ОА. Чрескожное коронарное вмешательство проходило при поддержке внутриаортальной баллонной контрпульсации.

Спустя 11 месяцев пациентка вновь обратилась в клинику в связи с возобновлением стенокардии.

Рисунок 3. Результат коронарной ангиопластики со стентированием ствола ЛКА, ПНА, ОА с переходом в 1-ую АТК.

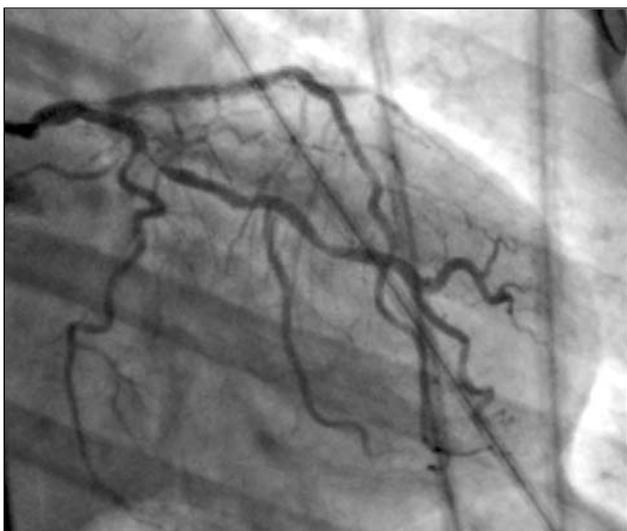


Рисунок 4. Очень поздний тромбоз стента (17 месяцев после имплантации).

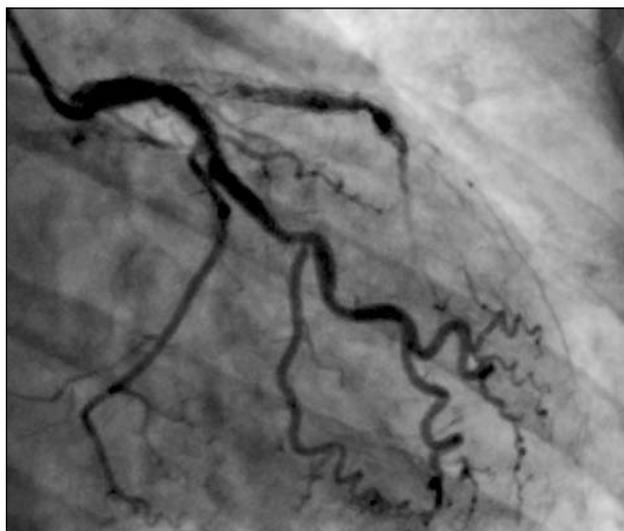


Рисунок 5. Киссинг-баллонирование ПНА и ОА с выходом в ствол ЛКА.

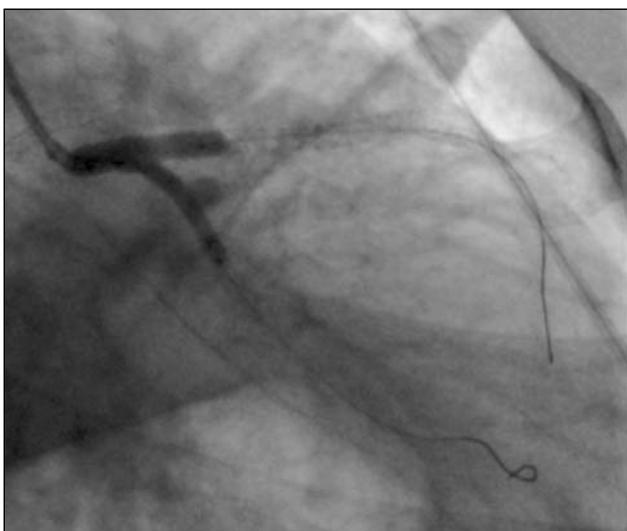


Рисунок 6. Результат чрескожного коронарного вмешательства с хорошим ангиографическим результатом.



В октябре 2009 года была выполнена КАГ, по результатам которой ОА в устье была стенозирована до 40% с признаками тромбоза. От проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) было решено воздержаться. Больной к терапии был добавлен препарат фондапаринукс, на фоне чего клиника стенокардии регрессировала. С учетом признаков тромбоза коронарной артерии было решено продлить двойную антиагрегантную терапию. Спустя 6 месяцев больная вновь поступила в стационар с клиникой нестабильной стенокардии. При КАГ определялся тромбоз стента в ПНА, со слабым заполнением дистального русла контрастным веществом.

Тромбоз стента произошел через 17 месяцев после его имплантации и был расценен как очень поздний (рис. 4).

Больной экстренно была выполнена ТБКА ПНА и киссинг-баллонирование ПНА и ОА с выходом

в ствол ЛКА (рис. 5). Вмешательство проходило на фоне ингибитора гликопротеинов IIb/IIIa с хорошим ангиографическим эффектом (рис. 6).

После ЧКВ было выполнено внутрисосудистое ультразвуковое исследование, по результатам которого признаков пристеночного тромбоза нет, полная аппозиция стентов в стволе ЛКА, ПНА и ОА.

Еще через 1 месяц больная вновь поступила в стационар с типичной клиникой стенокардии. При проведении КАГ выявлен тромбоз стентов с ПНА. Выполнена ТБКА ПНА с хорошим ангиографическим эффектом. При генетическом анализе выявили мутацию гена фибриногена.

По согласованию с сердечнососудистыми хирургами было решено выполнить операцию маммарокоронарного шунтирования. Операция прошла успешно, однако через год, несмотря на все усилия хирургов, больная скончалась от острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Список литературы

1. Gruentzig A.R., Senning A, Siegenthaler W.E. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1979;301:61-8.
2. Serruys P.W., Luijten H.E., Beatt K.J., et al. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time related phenomenon. *Circulation.* 1988;77:361-71.
3. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosoka H, et al. Restenosis after successful Percutaneous transluminal coronary angioplasty. Serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12:616-23.
4. Meier B. Use and Abuse of Coronary Stenting. *Hospital Chronicles.* 2006; Suppl.:99-103.
5. Holmes D.R., Savage M, LaBlanche J.M., et al. Results of prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation.* 2002;106:1243-50.
6. Mauri L, Hsieh W, Massaro J.M., et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2007;356:1020-9.
7. Cutlip D.E., Windecker S, Mebran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation.* 2007;115:2344-51.
8. Moreno R, Fernández C, Hernández R, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:954-9.
9. Daemen J, Wenaweser P, Tschubida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet.* 2007;369:667-78.
10. De la Torre-Hernández J.M., Alfonso F, Hernández F, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio ESPacol sobre TROmbosis de stents FArmacoactivos). *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:986-90.
11. Buza V.V., Karpov IuA, Samko A.N., et al. Assessment of the course of ischemic heart disease after placement of stents with drug covering and uncovered metal stents: data of 3 years follow-up. *Kardiologiya.* 2009;49(1):9-13. Russian (Буза ВВ, Карпов Ю.А., Самко АН, с соавт. Оценка течения ишемической болезни сердца после установки стентов с лекарственным покрытием и непокрытых стентов: данные трехлетнего наблюдения. *Кардиология.* 2008;9:13).
12. Stone G.W., Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med.* 2007;356:998-1008.
13. Kirtane A.J., Gupta A, Iyengar S, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation.* 2009;119:3198-206.
14. Brar SS, Leon M.B., Stone G.W., et al. Use of drug-eluting stents in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1677-89.
15. Raber L, Windecker S. Primary percutaneous coronary intervention and risk of stent thrombosis: a look beyond the HORIZON. *Circulation.* 2011;123:1709-12.
16. Baber U, Mebran R, Sharma S.K., Brar S, et al. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1569-77.
17. Alfonso F, Fernandez C. Second-generation drug-eluting stents. Moving the field forward. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:26-9.
18. Planer D, Smits P.C., Kereiakes DJ, et al. Comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients with acute and stable coronary syndromes: pooled results from the SPIRIT (A Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) and COMPARE (A Trial of Everolimus-Eluting Stents and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice) Trials. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2011;4:1104-15.
19. Alfonso F, Fernandez C. Head to head randomized comparisons of limus-eluting coronary stents. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1855-8.
20. Røder L, Jøni P, Nøesch E, et al. Long-term comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents for coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:2143-51.
21. Sarno G, Lagerqvist B, James S. Considerably lower risk of stent thrombosis and restenosis in "new generation" drug-eluting stents. A report from the nationwide complete Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). Available at: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc11-paris/Pages/lower-thrombosis-restenosis-risk-stents-scaar.aspx>.
22. De la Torre Hernández JM, Alfonso F, Gimeno F, et al. Thrombosis of second-generation drug-eluting stents in real practice: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA-2 (Estudio Espacol Sobre Trombosis de Stents Farmacoactivos de Segunda Generación-2). *J Am Coll Cardiol Interv.* 2010;3:911-9.

23. Hermiller J.B., Rutledge D.R., Sudhir K, et al. Stent thrombosis after implantation of XIENCE V everolimus-eluting stent systems in on-label and off-label populations: pooled two-years results from seven XIENCE V coronary stent trials. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58 (Suppl B):B23.
 24. Leon M.B., Nikolsky E, Cutlip D.E., et al. Improved late clinical safety with zotarolimus-eluting stents compared with paclitaxel-eluting stents in patients with de novo coronary lesions: 3-year follow-up from the ENDEAVOR IV (Randomized Comparison of Zotarolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease) trial. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2010;3:1043-50.
 25. Kandzari D.E., Mauri L, Popma J.J., et al. Late-term clinical outcomes with zotarolimus- and sirolimus-eluting stents. 5-year follow-up of the ENDEAVOR III (A Randomized Controlled Trial of the Medtronic Endeavor Drug [ABT-578] Eluting Coronary Stent System Versus the Cypher Sirolimus-Eluting Coronary Stent System in De Novo Native Coronary Artery Lesions). *J Am Coll Cardiol Interv.* 2011;4:543-50.
 26. Rasmussen K, Maeng M, Kaltoft A, et al. Efficacy and safety of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical care (SORT OUT III): a randomised controlled superiority trial. *Lancet.* 2010;375:1090-9.
 27. Silber S, Windecker S, Vranckx P, et al. Unrestricted randomised use of two new generation drug-eluting coronary stents: 2-year patient-related versus stent-related outcomes from the RESOLUTE All Comers trial. *Lancet.* 2011;377:1241-7.
 28. Von Birgelen C, Basalus M.W., Tandjung K, et al. A randomized controlled trial in second-generation zotarolimus-eluting Resolute stents versus everolimus-eluting Xience V stents in real-world patients: the TWENTE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Apr 10;59(15):1350-61.
 29. Yeoung A.C., Leon M.B., Jain A, et al. Clinical evaluation of the Resolute zotarolimus-eluting coronary stent system in the treatment of de novo lesions in native coronary arteries: the RESOLUTE US clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1778-83.
 30. Kolandaivelu K, Swaminathan R, Gibson W.J., et al. Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings. *Circulation.* 2011;123:1400-9.
 31. Navarese E.P., Kubica J, Castriota F, et al. Safety and efficacy of biodegradable vs. durable polymer drug-eluting stents: evidence from a meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention.* 2011;7:985-94.
-