

Отдаленные результаты стентирования коронарных артерий при различной длительности использования клопидогреля (Плавикс)

З.А. Алигишиева, Д. Г. Иоселиани¹

Научно-практический Центр интервенционной кардиоангиологии, Москва, Россия

ВВЕДЕНИЕ

Применение внутрикоронарных стентов позволило улучшить результаты эндоваскулярных процедур (ЭВП), но не решило в целом проблему рестеноза, основной причиной которого является пролиферация гладкомышечных клеток. Создание стентов с различным лекарственным покрытием (СЛП) было логичным продолжением поиска эффективных путей для предупреждения рестеноза. В основном для покрытия стентов используют лекарственные средства, обладающие ингибирующим действием на пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток. Однако в 2006 г на первый план вышел вопрос отдаленной эффективности «покрытых стентов» (3). В исследовании BASKET – LATE (2006-2007 г.) показана более высокая кумулятивная частота смерти и ИМ через 18 месяцев при использовании СЛП – 4,9% против 1,3% при использовании голометаллических стентов (ГМС); полученные результаты связали с поздним тромбозом стента (4,5,6). Данные ВК УЗИ позволяют предположить, что причинами поздних неудовлетворительных результатов являются замедленная эндотелизация стента, отложения фибрина и инфильтрация воспалительными клетками в области опорных участков стента (7). Одним из наиболее значимых предикторов in-stent стеноза/тромбоза может быть недостаточное по времени использование комбинированной (аспирин + клопидогрель) антитромботической терапии (8). Предположение, что более длительная (до 6 месяцев) комбинированная антитромботическая терапия может улучшить отдаленные ангиографические и клинические результаты у этих пациентов, явилось поводом для проведения данного исследования.

Цель исследования: Сравнить отдаленные клиничко-ангиографические результаты стентирования различными видами коронарных стентов в зависимости от длительности применения дезагреганта (клопидогрель).

КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 546 пациентов с ИБС, в возрасте от 38 до 70 лет (возраст в среднем составил $56,7 \pm 9,4$), которым было имплантировано 680 стентов: 306 пациентам 396 стентов BxSonic (Cordis, Johnson & Johnson), 150 пациентам 178 стентов Cypher (Cordis, Johnson & Johnson) и 90 пациентам 106 стентов Taxus (Boston Scientific Corporation), табл. 4. Все 546 пациентов были рандомизированы по срокам длительности дальнейшего приема клопидогреля (Плавикса) на 3 группы: первую группу составили 180 пациентов, которые принимали Плавикс 75 мг/сут. в течение 1 месяца, вторую группу – 182 пациента с приемом Плавикса 75 мг/сут. в течение 3 месяцев, третью группу – 184 пациента с приемом Плавикса 75 мг/сут. в течение 6 месяцев. Преимущественно это были пациенты мужского пола – 405 (74,2%), страдающие гипертонической болезнью – 476 (87,2%) и имеющие тот или иной тип дислипидемии. Поводом для ангиопластики коронарных сосудов в большинстве случаев была стенокардия напряжения различного функционального класса (по классификации NYHA) – 397 (72,7%); диагноз нестабильной стенокардии 1-2 ф.кл. имел место у 30 (16,6%), 26 (14,2%) и 33 (17,9%) пациентов, доля пациентов с постинфарктной стенокардией составила 15 (8,3%), 12 (6,5%) и 10 (5,4%) случаев, соответственно. Пациенты с ОИМ и ЭВП в первые 24 часа от начала заболевания в исследование не включались (Таблица 1). По основным клиничко-анамнестическим данным исследуемые группы достоверно не отличались ($P > 0,05$).

Наиболее часто симптом-ответственной артерией (СОА) были передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) – 62,7%, 59,3% и 57,6% случаев, затем правая коронарная артерия (ПКА) – 32,7%, 32,9% и 30,9% случаев и огибающая ветвь (ОВ) в 3,3%, 5,4% и 8,7% случаев, соответственно. Достоверных различий по частоте поражения коронарных артерий и объему поражения коронарного русла в группах не выявлено, по типу поражения сосудов (по классификации АСС/АНА) также не было достоверных различий в изучаемых группах: класс А/В1 – 31,4%, 30,3% и 32,7%, класс В2 – 46,2%, 43,4% и 43,7% и класс С – 22,4%, 26,3% и 23,6%. Исследуемые группы исходно не отличались также по ангиографическим показателям. Сводная ангиографическая характеристика больных представлена в таблице №2.

¹ 101000, Москва, Сверчков пер., 5

Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии

Тел. (495) 624-96-36

Факс (495) 624-67-33

e-mail: davidgi@mail.ru

Статья получена 5 мая 2008 г.

Принята в печать 12 июня 2008 г.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных.

	I группа N=180	II группа N=182	III группа N=184	P
Возраст, лет	56±7,4	54±6,2	55±4,2	>0,05
Мужской пол	137 (76,1%)	128 (70,3%)	140 (76%)	>0,05
ИМ в анамнезе	58 (32,2%)	55 (30,2%)	71 (38,5%)	>0,05
Стенокардия напряжения 1-4 ФК	135 (75%)	128 (68,6%)	134 (72,8%)	>0,05
Нестабильная стенокардия 1-2 ф.кл.	30(16,6%)	26(14,2%)	33(17,9%)	>0,05
Нестабильная стенокардия 3 ф.кл.	15(8,3%)	12(6,5%)	10(5,4%)	>0,05
Гипертоническая болезнь	161 (89,4%)	157 (86,2%)	158(85,8%)	>0,05
Холестерин ≥ 5,5ммоль/л	130(72,2%)	110(60,4%)	128(69,5%)	>0,05
Триглицериды ≥ 1,7ммоль/л	56(31,1%)	68(37,3%)	61(33,1%)	>0,05
Сахарный диабет	52(28,8%)	60 (32,9%)	57 (30,9%)	>0,05
ФВ≤40%	10(5,5%)	14(7,6%)	12(6,5%)	>0,05
Курение	58 (32,2%)	50 (27,4%)	44 (23,9%)	>0,05

Таблица 2. Исходные ангиографические данные.

	I группа N=180	II группа N=182	III группа N=184	P
Количество пораженных артерий:				
Одна	145 (80,5%)	144(79,1%)	145 (78,8%)	>0,05
Две	27 (15%)	30 (16,4%)	33 (17,9%)	>0,05
Три и более	8 (4,4%)	8 (4,3%)	6 (3,2%)	>0,05
ПМЖВ	113 (62,7%)	108 (59,3%)	106 (57,6%)	>0,05
ОВ	6 (3,3%)	10 (5,4%)	16 (8,7%)	>0,05
ПКА	59 (32,7%)	60 (32,9%)	57 (30,9%)	>0,05
ВТК	2 (1,1%)	4 (2,1%)	5 (2,7%)	>0,05
Класс А/В1	70(31,4%)	69(30,3%)	75(32,7%)	>0,05
Класс В2	103(46,2%)	99(43,4%)	100(43,7%)	>0,05
Класс С	50(22,4%)	60(26,3%)	54(23,6%)	>0,05
Референтный диаметр артерии, мм	2,97± 0,52	2,96± 0,56	2,95± 0,46	>0,05
Средний процент стеноза, %	83± 16,7	85± 12	84± 16	>0,05
МДПС перед процедурой, мм	0,71± 0,31	0,73± 0,35	0,7± 0,33	>0,05
Длина целевого поражения, мм	15,8± 6,1	14,7± 5,9	15,6± 6,4	>0,05
Конечный размер баллона, мм	3,2± 0,7	3,0± 0,8	3,4± 0,5	>0,05
Максимальное давление, Атм	13± 2,1	12± 2,2	14± 2,2	>0,05
Всего стентов:	223	228	229	

Селективную коронароангиографию (КАГ) и левую вентрикулографию (ВГ) выполняли в подавляющем большинстве случаев по методике М. Judkins. Перед началом инвазивной процедуры внутривенно болюсно вводили гепарин в дозе 10 тыс. ЕД. С целью снижения показателей свертываемости крови в период процедуры под контролем показателя активированного времени свертывания (АСТ) внутривенно капельно проводилась инфузия гепарина. Показатель АСТ поддерживали на уровне 330-350 сек. Непосредственно перед стентированием больным назначали клопидогрель (Плавикс) в дозе 150 мг. Для контроля эффективности антиагрегантной терапии всем больным перед стентированием, а также пациентам 1-ой группы через 1 месяц, 2-ой группы

– через 3 месяца и 3-ей группы – через 6 месяцев определяли количество тромбоцитов, время агрегации тромбоцитов, средний процент агрегации и дезагрегации. Терапевтической эффективностью воздействия клопидогреля считали уровень торможения агрегации – 40-60%. Процедуру ТБКА и стентирования проводили по стандартной методике, стремясь к максимально полному восстановлению просвета сосуда. При наличии анатомо-функциональных условий (сохранение минимального просвета артерии и антеградного кровотока TIMI 2-3; поражения сосуда типа А/В1-2) мы использовали «прямое» стентирование, т.е. стентирование без преддилатации – 173 (77,5%), 168 (73,6%) и 175 (76,4%) случаев, соответственно (P>0,05). В остальных случаях проводилось стентирование после баллонной преддилатации. Показаниями к проведению стентирования после баллонной ангиопластики были: 1) субоптимальный результат после ТБКА (остаточный стеноз до 50% с наличием диссекции А - В или без нее) и 2) острая окклюзия или угрожающая диссекция интимы сосуда типа С - F после ТБКА. Для оптимального выбора размера протеза проводили компьютерный обсчет степени, протяженности поражения и диаметра прилегающего непораженного участка сосуда с помощью программы обсчета размеров стенозов, представленной фирмой Siemens на компьютере Nicor ангиографической установки Coroscor (Siemens, Германия). Имплантация протеза проводилась под давлением, равным или превышающим номинальное, согласно таблице комплайенса для достижения необходимого диаметра стента и устранения остаточного стеноза. Процедура считалась успешной при наличии резидуального стеноза, не превышающего 30% от референтного диаметра целевого сегмента, антеградном кровотоке TIMI 3, отсутствии угрожающей диссекции и окклюзии значимой боковой ветви (диаметр более 2-х мм). При контрольной КАГ оценивалось состояние коронарного русла в целом, состояние сегмента в области выполнения эндоваскулярных процедур.

Всего 546 пациентам было имплантировано 680 стентов: в 1 группе – имплантировано 128 (57,3%) ГМС (голометаллических стентов) VxSonic, 60 (26,9%) стентов, покрытых сиролimusом (СПС) и 35 (15,6%) стентов, покрытых паклитакселем (СПП); во 2 группе - имплантировано 132 (57,8%) ГМС, 62 (27,1%) СПС и 34 (14,9%) СПП; в 3 группе – 136 (59,3%) голометаллических стентов, 56 (24,4%) СПС и 37 (16,1%) СПП (Таблица 3). По количеству и ассортименту использованных стентов исследуемые группы достоверно не отличались.

В подавляющем большинстве случаев использовали стенты длиной ≈ 18 мм (в среднем 18±7мм) и диаметром ≈ 3 мм (в среднем 3,2±0,8мм). Имплантацию стента проводили

Таблица 3. Характеристики использованных стентов.

	I группа N =180	II группа N=182	III группа N =184	P
VxSonic Cordis, Johnson & Johnson	128 (57,3%)	132 (57,8%)	136(59,3%)	>0,05
Cypher Cordis, Johnson & Johnson	60(26,9%)	62 (27,1%)	56(24,4%)	>0,05
Taxus Boston Scientific Corporation	35 (15,6%)	34(14,9%)	37 (16,1%)	>0,05
Диаметр стентов				
- 2,0-2,9мм	120(53,8%)	132(57,8%)	135(58,9%)	>0,05
- 3,0-3,5мм	96(43%)	87(38,1%)	91(39,7%)	>0,05
- 4,0мм и более	7(3,1%)	9(3,9%)	3(1,3%)	>0,05
Длина стентов				
- 8-13мм	101(45,2%)	93(40,7%)	97(42,3%)	>0,05
- 15-18мм	99(44,3)	107(46,9%)	102(44,5%)	>0,05
- 23-28мм	19(8,5%)	21(9,2%)	22(9,6%)	>0,05
-28-33	4(1,8%)	7(3,1)	8(3,5%)	>0,05
Всего стентов:	223	228	229	>0,05

под давлением $12 \pm 2,2$ Атм. В случаях получения оптимальной ангиографической картины стентированного сосуда завершали процедуру имплантации стента, в иных случаях проводили повторные раздувания баллона до получения оптимального результата. Повторные раздувания в подавляющем большинстве случаев выполняли тем же баллоном. У всех больных стент полностью покрывал пораженный участок артерии, края сосуда в месте имплантации стента были ровными, гладкими, без стенозирующих изменений. Результат имплантации стента оценивали визуально, а также рассчитывали диаметр сосуда до и после процедуры. Помимо стентирования симптом-ответственной артерии в случае многососудистого поражения в 1 группе 81 (45%), во 2 группе 89 (48,9%) и в 3-ей группе 83 (45,1%) пациентам одномоментно проводились эндоваскулярные процедуры на других коронарных артериях. Таким образом, полная реваскуляризация проведена 175 (97,2%) пациентам 1 группы, 180 (98,9%) пациентам 2 группы и 181 (98,3%) пациентам 3 группы.

В отдаленном периоде (спустя в среднем $7,8 \pm 2,4$ мес.) прошли контрольное обследование (включая селективную коронарографию и левую венгерулографию) все пациенты, включенные в исследование. Изучали такие показатели, как летальность, инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт, частоту наличия у пациентов стенокардии, частоту рестенозов и реокклюзии сосудов и тех сегментов, на которых выполнялись эндоваскулярные процедуры.

За рестеноз принимали наличие сужения в стенте и прилегающих сегментах ($+5$ мм) более 50%, за реокклюзию – полное отсутствие (TIMI 0) антеградного кровотока ниже целевого сегмента. Также оценивалось количество осложнений, связанных с приемом клопидогреля.

Для статистического анализа данных использовали: оценку ранговой корреляции по Спирмену, критерий Манна-Уитни (непараметрический критерий сравнения средних) и критерий Вилкоксона (непараметрический парный критерий сравнения средних) – при оценке статистической значимости разницы между показателями контрольного и исходного исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Госпитальный период. Непосредственный ангиографический успех стентирования (остаточный стеноз менее 20%, отсутствие диссекции типа C - F и восстановление антеградного кровотока TIMI 3, отсутствие окклюзии значимой боковой ветви и дистальной эмболизации) составил 299 (97,7%) для стентов VxSonic (Cordis, Johnson & Johnson), 148 (98,6%) для стентов Cypher (Cordis, Johnson & Johnson) и 88 (97,7%) для стентов Taxus (Boston Scientific Corporation), $P > 0,05$.

Антеградный кровоток TIMI 0-1 после процедуры отмечали в 2-х случаях: у обоих пациентов после имплантации стентов VxSonic и Cypher отмечался феномен “no reflow” с ограничением антеградного заполнения целевого сосуда и последующим восстановлением кровотока TIMI 2-3 при проведении контрольной КАГ на фоне массивной терапии антиангинальными препаратами, дезагрегантами и антикоагулянтами (Таблица 4).

После стентирования минимальный диаметр (просвет) сосуда (МДС) составил $3,05 \pm 0,31$ мм, $3,01 \pm 0,35$ мм и $3,02 \pm 0,29$ мм, соответственно ($P > 0,05$); остаточный стеноз преимущественно не превышал 20%, края интимы сосуда в месте установки стента были ровными, гладкими, без стенозирующих изменений, только в 1,0%, 0,7% и 1,1% случаев на дистальном конце стента развивалась угрожающая диссекция, что потребовало имплантации дополнительного протеза. Клинико-ангиографические результаты стентирования на госпитальном этапе наблюдения представлены в таблице 4.

У 3 (10,3%) из 29 пациентов с бифуркационными поражениями целевой коронарной артерии

Таблица 4. Непосредственные клинические и ангиографические результаты.

	I группа N =180	II группа N=182	III группа N =184	P
Летальность	-	-	-	
ОИМ: Q-образующий	1(0,5%)	2(1,09%)	1(0,5%)	
Q-необразующий	1(0,5%)	1(0,5%)	0	
Стенокардия	3(1,6%)	2(1%)	3(1,6%)	
Осложненное клиническое течение	4(2,2%)	4(2,1%)	4(2,1%)	
Острый тромбоз стента	2(1,1%)	1(0,5%)	1(0,5%)	
Повторные ЭВП: -по поводу острого тромбоза стента	4(2,2%)	3(1,6%)	2(1,08%)	
-по поводу диссекции	2(1,1%)	1(0,5%)	1(0,5%)	
	2(1,1%)	2(1%)	1(0,5%)	

наблюдала окклюзию боковой ветви: у 2-ух пациентов имплантирован модульный стент VxSonic, ещё в одном случае использовали покрытый паклитакселем стент Taxus. Во всех трех случаях окклюзия ДВ ПМЖВ сопровождалась болевым синдромом и изменениями на ЭКГ. Всем пациентам проведена реканализация окклюзии устья боковой ветви через балки стента и последующая баллонная дилатация без имплантации дополнительного стента с последующим стойким восстановлением антеградного кровотока TIMI3. У одного пациента развился Q-необразующий острый инфаркт миокарда.

Неосложненное клиническое течение после стентирования отмечали в 176 (97,7%) случаях в первой группе, 178 (97,8%) – во второй группе и 180 (97,8%) – в третьей группе, P>0,05.

На госпитальном этапе в 4 (0,7%) случаях отмечали острый тромбоз стента в первые 4 - 6 часов после вмешательства: в трех случаях - при использовании стента VxSonic (Cordis, Johnson & Johnson) диаметром 3,0мм и длиной 18-23 мм и ещё в одном случае при использовании 2-х стентов Cypher (Cordis, Johnson & Johnson) размером 2,75x28мм. У всех четырех пациентов в экстренном порядке удалось провести механическую реканализацию окклюзированной артерии с последующей баллонной дилатацией и восстановлением кровотока TIMI 2-3. В дальнейшем у этих пациентов отмечали гладкое течение заболевания. Тем не менее, несмотря на проводимые мероприятия и короткий срок между началом ангинозного приступа и проведением повторных ЭВП, у 3-х из 4-х пациентов с тромбозом стента, а также у одного из 3-х пациентов с окклюзией боковой ветви при бифуркационном поражении развился нефатальный ОИМ (в двух случаях наблюдали Q-образующий ИМ и еще у двух – Q-необразующий ИМ); летальных случаев не было. (Табл. 4).

Из осложнений в области артериального доступа (1,3%) следует отметить развитие забрюшинной гематомы, потребовавшей гемотрансфузии в одном случае; ещё в 5 случаях имело место развитие пульсирующей гематомы (хирургическое вмешательство потребовалось в одном случае, в 4-х случаях гематома была устранена путем повторного механического прижатия в области пункции).

Таким образом, при сравнении результатов групп на госпитальном этапе не получено достоверных различий по ангиографическому исходу, количеству случаев острого тромбоза стента и основных клинических событий (кардиологическая летальность, ИМ, необходимость проведения повторных вмешательств).

Отдаленный период (Таблица 5). Как уже было отмечено выше, все 546 пациентов на госпитальном этапе были рандомизированы по срокам дальнейшего приема клопидогреля (Плавикс) на 3 группы: первую группу составили

Таблица 5. Отдаленные клинические и ангиографические результаты.

	I группа N = 180	II группа N = 182	III группа N = 184	P
СВОБОДНЫ ОТ СТЕНОКАРДИИ	147 (81,6%)	158 (86,8%)	166 (90,2%)	P3-1<0,05
ПОВТОРНЫЙ ИМ (нефатальный):	3 (1,7%)	1 (0,5%)	4 (2,2%)	>0,05
- в связи с п/о тромбозом (до 30 дней)	1 (0,5%)	-	2 (1,1%)	>0,05
- в связи с поздним тромбозом (после 30 дней)	1 (0,5%)	-	1 (0,5%)	>0,05
- в связи с прогрессирующим атеросклерозом	1 (0,5%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	>0,05
ЛЕТАЛЬНОСТЬ	-	-	1 (0,5%)	>0,05
ПОВТОРНЫЕ ЭВП:	31(17,2%)	20(11,0%)	15(8,1%)	P1-3<0,05
- Подострый тромбоз	2(1,1%)	1(0,5%)	2(1,1%)	>0,05
-In-stent стеноз	26(14,4%)	18(9,9%)	12(6,2%)	P1-3<0,05
-Поздний тромбоз	3(1,7%)	1(0,55%)	1(0,5%)	>0,05
ЭВП в связи с прогрессированием атеросклероза	30(16,6%)	15(8,2%)	21(11,4%)	P1-2<0,05
Необходимость АКШ	2(1,1%)	1(0,5%)	-	>0,05
Малые осложнения:	3(1,6%)	5(2,7%)	14(7,6%)	P3-1,2<0,05
-кроваподтеки	2(1,1%)	3(1,6%)	9(4,8%)	>0,05
-гингивальные и носовые кровотечения	1(0,5%)	2(1,0%)	6(3,2%)	>0,05
Аллергические реакции	1(0,5%)	-	-	>0,05
КЛИНИЧЕСКИЙ УСПЕХ*	114(63,3%)	145(79,6%)	143(77,7%)	P3-1,2<0,05

* Отсутствие летальных случаев, ОИМ, стенокардии с необходимостью проведения ЭВП/АКШ

180 пациентов, которые принимали Плавикс 75 мг/сут. в течение 1месяца, вторую группу - 182 пациента с приемом Плавикса 75 мг/сут. в течение 3 месяцев, третью группу – 184 пациента с приемом Плавикса 75мг/сут. в течение 6 месяцев. Информация о состоянии здоровья, результаты ангиографического исследования в средне-отдаленные сроки спустя 7,8±2,4мес. были получены от всех 546 пациентов. По клинико-anamнестическим данным больные достоверно не отличались.

В отдаленные сроки была изучена частота основных кардиологических событий (летальность, ИМ, необходимость проведения повторных вмешательств ЭВП/АКШ), а также отдаленное состояние стентированного сегмента и риск возможных осложнений, связанные с длительностью приема Плавикса. В таблице 5 представлены результаты клинического течения ИБС в изученных группах через 30 дней и спустя 7,8±2,4мес. после коронарного эндопротезирования.

В средне-отдаленном периоде достоверно чаще свободными от стенокардии были пациенты в 3 группе – 90,2% против 81,6% и 86,8% случаев в 1 и 2 группах, соответственно. По частоте развития нефатального ИМ (1,7%, 0,5% и 2,2%) и показателю летальности от кардиологических причин исследуемые группы достоверно не отличались; только 1 (0,5%) пациент из 3-ей группы после имплантации стента Cypher (Cordis, Johnson & Johnson) скончался до повторного обследования в первые 30 дней после процедуры на фоне самостоятельного прекращения приема комбинированной дезагрегантной терапии (по данным аутопсии выявлен тромбоз стента). Приступы стенокардии, повторный ИМ, смерть в основном наблюдали у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом неудовлетворительным результатом ЭВП (рестеноз или тромбоз стента).

Из серьезных осложнений в ближайшие 30 дней после стентирования у 6 (1,1%) пациентов отмечали подострый тромбоз стента (1случай по данным аутопсии): в 3 (1,0%) случаях - при использовании стента BxSonic (Cordis, Johnson & Johnson), у 2 (1,3%) пациентов после стентирования покрытым стентом Cypher (Cordis, Johnson & Johnson) и ещё в 1 (1,1%) случае после имплантации стента Taxus (Boston Scientific Corporation), $P>0,05$ (табл.6). По количеству случаев подострого тромбоза стента изучаемые группы 1, 2 и 3 достоверно не отличались – 2 (0,9%), 1 (0,4%) и 3 (1,3%); в 1 случае (как уже отмечалось выше) подострый тромбоз стента явился причиной летального исхода, у остальных 3 (0,5%) и 2 (0,4%) пациентов – нефатального ИМ и нестабильной стенокардии, соответственно. Всем пяти выжившим пациентам проведена успешная процедура механической реканализации и баллонная дилатация с восстановлением антеградного кровотока TIMI 3.

По данным контрольной селективной коронароангиографии в средне-отдаленные сроки максимальная частота in-stent стеноза у пациентов с приемом Плавикса в течение 1 мес. отмечалась в 26 (11,7%) случаев против 19 (8,3%) и 12 (5,2%) ($P<0,05$); поздний тромбоз стента мы также чаще отмечали в 1 группе – 2,2% против 0,9% и 0,4% случаев во 2-ой и 3-ей группах, однако достоверных различий по этому показателю не получено (Табл.6).

Худшие средне-отдаленные ангиографические результаты выявлены у пациентов с прие-

Таблица 6. Частота in-stent стеноза в зависимости от сроков приема плавикса. ($P\geq 0,05$).

	I группа N=180	II группа N=182	III группа N=184
п/о тромбоз	2(0,9%)	1(1,6%)	3(1,3%)
in-stent стеноз	26 (11,7%)	19 (8,3%)	12 (5,2%)
Поздний тромбоз	5 (2,2%)	2 (0,9%)	1(0,4%)

мом Плавикса в течение 1 мес. (1 группа), что определило и достоверно более высокую необходимость проведения повторных ЭВП у этих пациентов – 31 (17,2%) – против 20 (11,0%) и 15 (8,1%) во 2-ой и 3-ей группах. При этом у 2 (1,1%) пациентов 1 группы и 1 (0,5%) пациента 2-ой группы с поздним тромбозом стента и сопутствующими поражениями других коронарных артерий рекомендовано проведение операции коронарного шунтирования.

Частоту in-stent стеноза (по классификации Mehran 1999) в 1, 2 и 3 группах наблюдали у 31 (17,2%), 21 (9,2%) и 13 (7,1%) пациентов соответственно (Табл.7). Согласно этой классификации, в изучаемых группах в 10 (19,6%), 4 (50%) и 3 (50%) случаях выявлен локальный (до 10 мм) стеноз; в 20 (39,2%), 2 (25%) и 1 (16,6%) случаях - диффузный (более 10 мм), не выходящий

Таблица 6. Частота in-stent стеноза в зависимости от типа стента и сроков приема Плавикса

	Количество стентов								
	1 Группа (N=223)			2 Группа (N=228)			3 Группа (N=229)		
	BxSonic n=128	Cypher n=60	Taxus n=35	BxSonic n=132	Cypher n=62	Taxus n=34	BxSonic n=136	Cypher n=56	Taxus n=37
п/о тромбоз	1 (0,8%)	-	1 (2,8%)	-	1 (1,6%)	-	2 (1,47%)	1 (1,8%)	-
Всего:	2(0,9%)			1 (0,4%)			3 (1,3%)		
In-stent стеноз	18 (14,2%)	5 (8,3%)	3 (8,6%)	15 (11,3%)	2 (3,2%)	2 (5,8%)	12 (8,8%)	0%	0%
Всего:	26 (11,7%)			19 (8,3%)			12 (5,2%)		
Поздний тромбоз	3 (2,3%)	1 (1,7%)	1 (2,8%)	2 (1,5%)	0%	0%	1(0,7%)	0%	0%
Всего:	5 (2,2%)			2 (0,9%)			1 (0,4%)		

* $P<0,05$

за пределы стента; в 15 (29,4%), 1 (12,5%) и 1 (16,6%) случаях - диффузно-пролиферативный, более 10 мм и выходящий за пределы стента; в 6 (11,8%), 1 (12,5%) и 1 (16,6%) случаях выявлена тотальная окклюзия (поздний тромбоз стента) с антеградным кровотоком TIMI 0.

Анализ типа in-stent стеноза показал, что спустя $7,8\pm 2,4$ мес. пациенты с ГМС BxSonic преимущественно имели диффузный и диффузно-пролиферативный тип in-stent стеноза: 39,2% и 29,4% против 25% и 12,5% при использовании СПС, 16,6% и 16,6% у пациентов с ППС ($P>0,05$); пациенты с СПС и ППС чаще имели локальный тип in-stent стеноза: 50% и 50% против 19,6% при использовании СМС BxSonic ($P<0,05$); при имплантации стентов BX Sonic, Cypher и Taxus частота РВС (in-stent стеноз + поздний тромбоз) составила 51 (12,8%), 8 (4,5%) и 6 (5,6%) случаев, соответственно ($P<0,05$). Сравнительный анализ трёх стентов (BX Sonic, Cypher и Taxus) выявил достоверные различия по частоте in-stent стеноза и прилежащих сегментах (+5 мм) - 45 (11,4%) против 7 (3,9%) и 5 (4,7%) случаев, соответственно ($P<0,05$); поздний тромбоз стента наблюдали в 6 (1,5%), 1 (0,5%) и 1 (0,9%), соответственно ($P>0,05$).

Нами был проведен корреляционный анализ (по методу ранговой корреляции Спирмена),

Таблица 7. Тип In-stent стеноза по классификации Mehran (1999) через $7,8\pm 2,4$ мес.

	BxSonic n=51	Cypher n=8	Taxus n=6	P
I Тип - Локальный	10(19,6%)	4(50%)	3(50%)	$<0,05$
II Тип - Диффузный	20(39,2%)	2(25%)	1(16,6%)	НД
III Тип - Диффузно-пролиферативный	15(29,4%)	1(12,5%)	1(16,6%)	НД
IV Тип – Окклюзия (поздний тромбоз)	6(11,8%)	1(12,5%)	1(16,6%)	НД

направленный на выявление исходных клинико-анамнестических и ангиографических факторов, влияющих на клиническое течение заболевания вообще, и на состояние стента и сосуда, подвергшегося стентированию, в частности. У пациентов с использованием ГМС BxSonic была

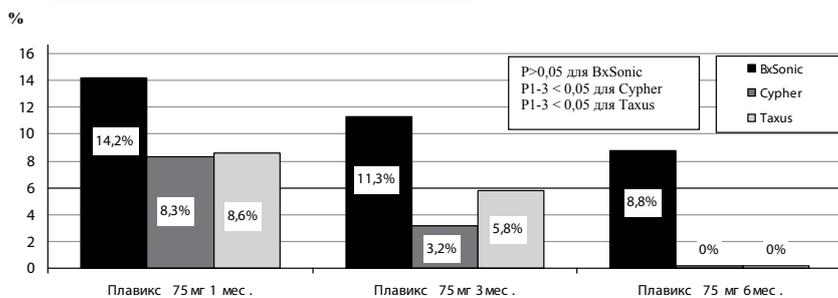


Рис. 1. Частота In-stent стеноза в зависимости от сроков приема Клопидогреля.

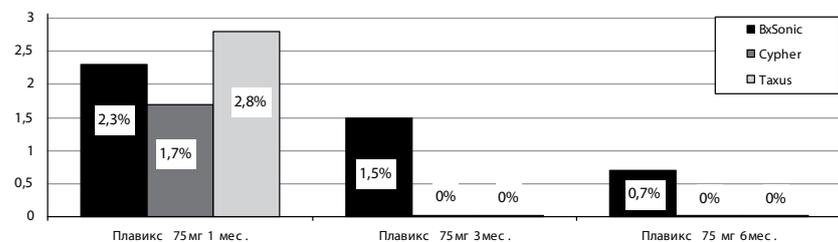


Рис. 2. Частота позднего тромбоза стента в зависимости от сроков приема Клопидогреля (P>0,05).

выявлена достоверная обратная корреляционная связь между неблагоприятным отдаленным результатом стентирования (рестеноз или окклюзия) и диаметром просвета сосуда < 3мм (R=-0.302; p<0.03); с диффузным и протяженным (более 17мм) поражением коронарных артерий (R=-0.292; p<0.04); с областью имплантации стента в коронарной артерии (а именно - устье и проксимальный сегмент передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (R=0.280; p<0.04); с исходно морфологически сложным характером поражения (С тип поражения) (R=0.270; p<0.04); длиной (18 мм и более) имплантированного протеза (R=-0.295; p<0.05); а также из клиничко-анамнестических факторов на возникновение in-stent стеноза влияли сахарный диабет, ранее перенесенный ИМ (ПИКС) и ФВ ЛЖ <40% (p<0.05). Наиболее значимым независимым предиктором in-stent стеноза у пациентов с «покрытыми» стентами стала установка двух и более стентов в одну артерию. Проведенный корреляционный анализ выявил также, что значимым независимым предиктором in-stent стеноза у пациентов является прием клопидогреля в течение одного и трёх месяцев после проведения стентирования.

При изучении вопроса о позднем тромбозе стентов также выявлено максимальное количество случаев тромбоза у пациентов с минимальной (1 мес.) продолжительностью приема Плавикса - 2,2% против 0,9% и 0,4% случаев во 2 и 3 группах; достоверных различий по данному признаку не получено, так же как и не получено различий по частоте позднего тромбоза в зависимости от типа использованных стентов и сроков приема Плавикса; с увеличением продолжительности приема клопидогреля выявлена только тенденция к снижению частоты позднего тромбоза стента (Табл.6, Рис.2).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последние годы достигнут значительный прогресс в эндоваскулярном лечении коронарных артерий. Внедрение в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием снизило частоту In-stent стеноза до приемлемых 3-5% и расширило показания к эндоваскулярному лечению, стало возможным применение ангиопластики со стентированием при лечении больных со сложной и прогностически неблагоприятной анатомией поражения коронарных артерий (по данным коронароангиографии) стенозов. Однако, в связи с выявленной высокой кумулятивной частотой кардиологической летальности и повторного ИМ (4,9%), швейцарскими учеными был поставлен серьёзный вопрос о долгосрочной безопасности

СЛП (4,5). Как возможная причина неблагоприятного течения заболевания на отдаленном этапе после применения стентов с антипролиферативным покрытием «Cypher» и «Taxus» широко изучается и обсуждается проблема поздних (после 30 дней) тромбозов. Считается, что причиной поздних неудовлетворительных результатов являются замедленная эндотелизация СВЛ, отложения фибрина и инфильтрация воспалительными клетками в области опорных участков стента (7). Предположение, что более длительный (до 6 месяцев) прием комбинированной антитромботической терапии может улучшить отдаленные ангиографические и клинические результаты у этих пациентов, явилось поводом для проведения данного исследования.

В исследование было включено 546 пациентов с ИБС, которым было имплантировано 680 стентов: 396 стентов BxSonic (Cordis, Johnson & Johnson), 178 стентов Cypher (Cordis, Johnson & Johnson) и 106 стентов Taxus (Boston Scientific Corporation), Таблица 4. Непосредственно перед процедурой все больные получили клопидогрель в насыщающей дозе 150-300мг. В дальнейшем все 546 пациентов были рандомизированы по срокам длительности дальнейшего приема клопидогреля на 3 группы: 1 группу составили 180 пациентов, которые принимали Плавикс 75 мг/сут. в течение 1месяца, 2 группу - 182 пациента с приемом Плавикса 75 мг/сут. в течение 3 месяцев, 3 группу - 184 пациента с приемом Плавикса 75мг/сут. в течение 6 месяцев. Для определения эффективности антиагрегантной терапии всем пациентам перед стентированием, а также в 1-ой группе через 1 месяц, во 2-ой группе - через 3 месяца и 3-ей группе - через 6 месяцев определяли количество тромбоцитов, время агрегации тромбоцитов, средний процент агрегации и дезагрегации. Терапевтической эффективностью

клопидогреля считалось достижение целевого уровня торможения агрегации – 40-60%.

При анализе госпитальных результатов стентирования с использованием разных типов эндопротезов (BxSonic, Cypher и Taxus) не получено достоверных различий по ангиографическому успеху (97,7%, 98,6% и 97,7% соответственно), количеству основных клинических событий (летальность, ИМ, необходимость проведения повторных вмешательств) (Табл.4). Основными причинами осложненного течения заболевания после ЭВП явились диссекция на дистальном конце стента (1,0%, 0,7% и 1,1%, соответственно) и острый тромбоз стента (1,0%, 0,7% и 0%, соответственно), $P > 0,05$. Во всех случаях были проведены успешные повторные эндоваскулярные вмешательства, в связи с чем на госпитальном этапе не зафиксировано ни одного летального случая. При использовании СЛП теоретически предполагалось увеличение количества острых тромбозов, из-за взаимодействия лекарственного вещества со свертывающей системы и системой гомеостаза (11). Проведенный метаанализ 14 клинических исследований не выявил существенного увеличения частоты острых тромбозов в случаях применения СЛП, по сравнению с ГМС (0,5%), (10). В настоящем исследовании получены более высокие абсолютные значения острого тромбоза - 0,7-1,0% против 0,44-0,5% в клинических исследованиях. Во всех 4 (0,7%) случаях отмечали острый тромбоз стента в первые 4 - 6 часов после вмешательства: в трех случаях - при использовании стента BxSonic (Cordis, Johnson & Johnson) диаметром 3,0мм и длиной 18-23 мм и ещё в одном случае при использовании 2-х стентов Cypher (Cordis, Johnson & Johnson) размером 2,75x28мм. Возможно, причиной этого грозного осложнения явилась скрытая (невывявленная) диссекция или недостаточная антиагрегационная эффективность насыщающей дозы клопидогреля 150 мг, максимальное действие которого наступает только через 6 часов (12).

При анализе отдаленных клинико-ангиографических результатов достоверно чаще свободными от стенокардии были пациенты, которые продолжали прием Плавикса 75 мг/сут. в течение 6 месяцев (3 группа) – 90,2% против 81,6% и 86,8% случаев в 1 и 2 группах. Соответственно, у пациентов с минимальным по продолжительности приемом Плавикса 75 мг/сут. чаще отмечалась необходимость в проведении повторных вмешательств – 31 (17,2%) – против 20 (11,0%) и 15 (8,1%) во 2-ой и 3-ей группах. При этом у 2 (1,1%) пациентов 1-ой группы и 1 (0,5%) пациента 2-ой группы с поздним тромбозом стента и сопутствующими поражениями других коронарных артерий рекомендовано проведение операции коронарного шунтирования; по частоте развития нефатального ИМ и летальности от кардиологических причин исследуемые группы достоверно не отличались (Табл.5). Прогрессирующий

атеросклероз и неудовлетворительный результат стентирования (рестеноз или тромбоз стента) явились главной причиной основных клинических событий на отдаленном этапе.

Анализ типа in-stent стеноза показал, что пациенты с ГМС преимущественно имели диффузный и диффузно-пролиферативный тип in-stent стеноза, в то время как пациенты с СЛП чаще имели локальный тип in-stent стеноза ($P < 0,05$), Табл.№7. Максимально высокую частоту ПВС (in-stent стеноз + поздний тромбоз) мы наблюдали при имплантации стентов Bx Sonic - 51(12,8%) против 8(4,5%) и 6(5,6%) случаев в случае стентов Cypher и Taxus ($P < 0,05$); аналогичные результаты получены при анализе in-stent стеноза - 45(11,4%) против 7(3,9%) и 5(4,7%) случаев, соответственно ($P < 0,05$), в то время как на частоту позднего (до 6 мес.) тромбоза вид использованного стента достоверно не влиял - 6(1,5%), 1(0,5%) и 1(0,9%) соответственно ($P > 0,05$).

Проведенный анализ данных коронарографии выявил неожиданные результаты и показал, что при имплантации СПС и СПП только максимально длительный прием Плавикса (6 мес.) сопровождался достоверным снижением частоты именно in-stent стеноза (а не позднего тромбоза) - 0% и 0% случаев, в то время как при приеме Плавикса 75 мг/сут в течение 3-х месяцев этот показатель составил 3,2% и 5,8% и 8,3% и 8,6%, соответственно ($P < 0,05$). При этом длительность приема клопидогреля (1 мес., 3 мес. или 6мес.) достоверно не влияла на частоту in-stent стеноза при использовании ГМС – 14,2%, 11,3% и 8,8% случаев, выявлена только тенденция к снижению частоты in-stent стеноза (Рис. 1, Табл.6). Данные ВК УЗИ предполагают, что причинами поздних неудовлетворительных результатов являются замедленная эндотелизация стента, отложения фибрина и инфильтрация воспалительными клетками в области опорных участков стента (7,9). Как известно, имплантация стента полностью исключает эластическое спадение сосуда и отрицательное ремоделирование после ТБКА, но, с другой стороны, резко повышается интенсивность гиперплазии неинтимы за счет пролиферации и миграции гладкомышечных клеток (ГМК) в интиму через поврежденную внутреннюю эластичную мембрану с последующим делением и синтезом внеклеточного матрикса. Помимо этого, вследствие повреждения целостности эндотелия, разрыва интимы и повреждения среднего слоя сосуда происходит запуск механизма образования фибрина, а так же агрегации и адгезии форменных элементов крови с формированием тромба на балках рапамицин-покрытых стентов, что (как показал Suzuki T. на подопытных животных) может приводить к развитию поздней воспалительной реакции. Скопившиеся тромбоциты представляют собой источник аттрактантов

и митогенов для ГМК. Кроме того, в качестве основного фактора способствующего миграции ГМК, рассматривается фактор роста тромбоцитов, выделяемый клетками эндотелия и макрофагами (13). Длительное назначение комбинированной антиагрегантной терапии может предупредить тромбообразование внутри стента до тех пор, пока не произошла замедленная эпителизация покрытого лекарством стента. Именно этим можно объяснить снижение частоты диффузного in-stent стеноза СВЛ, а затем и позднего тромбоза на фоне длительной комбинированной (А+К) терапии. В настоящее время широко обсуждается проблема поздних тромбозов стентов с антипролиферативным покрытием «Cypher» и «Taxus». В нашем исследовании мы пользовались только понятием «определенный» тромбоз. На наш взгляд, предложенное FDA USA в 2006 г. определение позднего тромбоза достаточно расплывчато и не может в полной мере продемонстрировать истинную частоту этого явления. Так, лишь определенный/подтвержденный тромбоз – острый коронарный синдром и тромбоз или окклюзия стента, подтвержденные ангиографически или данными аутопсии, – действительно могут отражать истинную частоту этого явления. Использование определений вероятного (внезапная смерть в пределах 30 дней после стентирования или инфаркт в бассейне стентированной артерии без ангиографического подтверждения) или возможного (внезапная смерть в сроки более 30 дней после стентирования) тромбозов может значительно завышать истинную частоту этого явления [1].

По данным метаанализа основных рандомизированных исследований, частота очень позднего тромбоза стентов с антипролиферативным покрытием «Cypher» и «Taxus» составляет порядка 0,2-0,6% в год в сроки от 1 до 4 лет после имплантации, и на сегодняшний день окончательно не ясно, может ли это явление сохраняться в дальнейшем, и если да, то с какой частотой (10). Считается, что основными причинами позднего тромбоза, помимо технических особенностей имплантации стента (полное раскрытие с прилеганием к сосудистой стенке, отсутствие выраженного резидуального сужения, деформации и пролабирования в просвет сосуда элементов каркаса стента) являются нарушение режима двухкомпонентной антитромботической терапии (риск позднего тромбоза составляет 60 – 70% при отмене аспирина и/или Плавикса) и наличие резистентности к клопидогрелю (4-30%) [10,14]. В нашем исследовании во всех случаях применения клопидогреля была достигнута его терапевтическая эффективность (уровень торможения агрегации – 40-60%), максимальное количество случаев позднего тромбоза выявлено у пациентов с минимальными (1 мес.) сроками приема клопидогреля, однако достоверных различий по этому показателю не получено (Рис.2). Более

того, только в 2-х из 8 случаев поздний тромбоз стента явился причиной ИМ. Следовательно, кумулятивная частота позднего тромбоза после имплантации стентов с антипролиферативным покрытием не позволяет говорить об увеличении показателей кардиальной летальности и кардиальных осложнений после их применения.

Благодаря способности СЛП снижать частоту РВС особую значимость приобретает вопрос о роли последних в лечении ИБС, т. е., следует ли полностью отказаться от «непокрытых» стентов или их можно с успехом использовать в определенных ситуациях, при четко обоснованных показаниях. Проведенная работа показала, что применение «непокрытых» стентов BX Sonic можно рекомендовать при А-В1 поражениях в ПКА, ОВ ЛКА и среднем сегменте ПМЖВ ЛКА, при диаметре сосуда более 3,0 мм с высоким непосредственным эффектом и хорошими среднеточными результатами (in-stent стеноз – 8,2%), тогда как при использовании этих стентов при проксимальном поражении ПМЖВ ЛКА (тип С) отдаленные результаты менее оптимистичны (in-stent стеноз составил 49,4%), что указывает на необходимость использования в этих ситуациях других стентов, по всей видимости, с лекарственным покрытием. Как известно из ряда кооперативных исследований, частота in-stent стеноза в отдаленные сроки после имплантации стентов с лекарственным покрытием в целом составляет примерно 6-9% (в нашем исследовании получены сходные результаты). Следовательно, результаты стентирования ГМС, полученные у пациентов с невысоким риском рестеноза, вполне сопоставимы с таковыми при использовании стентов с лекарственным покрытием. Это говорит о том, что в определенных случаях, вполне возможно использование голометаллических стентов и можно обойтись без применения дорогостоящих стентов с лекарственным покрытием.

Большое значение имеет вопрос о безопасности длительного применения двух компонентной терапии (А+К). Большая переносимость клопидогреля, по сравнению с тиклопидином, у больных после коронарного стентирования, доказана в большом клиническом исследовании CLASSICS. В этом исследовании частота крупных кровотечений, нейтропении и тромбоцитопении, а также отмены препарата из-за внесердечных побочных явлений при применении клопидогреля была в 2 раза меньше, чем при использовании тиклопидина. Однако, в исследовании CREDO, где продолжительность приема клопидогреля была 11 месяцев, наблюдалось увеличение частоты крупных кровотечений в группе клопидогреля 8,8% против 6,7% в группе плацебо; это различие не имело статистической значимости. В нашем исследовании получены сходные результаты, в целом переносимость препарата была хорошей и серьезных побочных эффектов, потребовавших отмены препарата, госпитализации или каких-

либо специфических вмешательств, отмечено не было (табл.5). Основным видом геморрагических осложнений в нашем исследовании были кровоподтеки, которые составили 1,1% в первой группе, 1,6% - во второй группе и 4,8% в группе принимавших клопидогрель 6 месяцев; носовые и гингивальные кровотечения (0,5%; 1% и 3,2% соответственно), которые проходили спонтанно или после приема аскорбиновой кислоты. Желудочно-кишечных кровотечений и кожных реакций у пациентов в нашем исследовании не наблюдалось; клопидогрель не вызывал и каких-либо существенных гематологических нарушений.

ВЫВОДЫ

На основании данных, полученных в нашем исследовании, можно сделать следующие выводы: с увеличением продолжительности приема клопидогреля наблюдается тенденция к снижению частоты позднего тромбоза стентов. У пациентов с длительным приемом клопидогреля лучше клиническое течение заболевания. Также при применении клопидогреля в течение 6 месяцев наблюдается меньшее количество рестенозов.

На сегодняшний день нет альтернативы применению стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием в лечении пациентов с ИБС. Широко дискутируемые данные о возможных поздних осложнениях (поздний тромбоз) ни в коей мере не могут являться основанием к прекращению их использования, а лишь дополнительно подчеркивают важность правильного определения показаний и отбора пациентов для стентирования, тщательного соблюдения всех технических аспектов процедуры имплантации, досконального соблюдения режима двухкомпонентной дезагрегантной терапии в отдаленном периоде. Требуется серьезного изучения и обсуждение эффективности поддерживающей медикаментозной терапии, направленной на ускоренную эпителизацию стентированного сегмента после использования «покрытых стентов». В этом отношении, с появлением нового взгляда на плейотропные эффекты статинов (противовоспалительный эффект и улучшение функции эндотелия), весьма перспективным является изучение влияния статинов на эндотелизацию СЛП. Возможные перспективы рентгеноэндовазальной хирургии ИБС — внедрение в клиническую практику новых поколений стентов с антипролиферативным покрытием, с новыми лекарственными препаратами, с новыми биоабсорбируемыми полимерными покрытиями.

2. Nordmann A.J., Briel M., Bucher H.C. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur. Heart J.*, 2006, 27, 2784-2814.
3. BASKET-LATE: Late Clinical Events Related to Late Stent Thrombosis After Stopping Clopidogrel: Drug-Eluting vs Bare-Metal Stenting. Доклад на Ежегодной научной сессии ACC 2006. Доступно на <http://www.medscape.com/viewarticle/529648> (12.02.2007)
4. Brunner-La Rocca F-P., Kaiser C., Pfisterer M. on behalf of the BASKET Investigators. Targeted stent use in clinical practice based on evidence from the BAsel Stent Cost Effectiveness Trial (BASKET). *Eur. Heart J.*, Advance Access published on February 13, 2007; doi:10.1093/eurheartj/ehl490
5. Pfisterer M.E., Kaiser C.A., Bader F. et al Late clinical events related to late stent thrombosis after stopping clopidogrel: prospective randomized comparison between drug-eluting versus bare-metal stenting. In: Program and abstracts from the American College of Cardiology 55th Annual Scientific Session; March 11-14, 2006; Atlanta, Ga. Abstract 422-11.
6. Tomas F.L., Steffel J., Eberli F. R. Drug –Eluting Stent and Coronary Thrombosis: Biological Mechanism and Clinical Implications. *Circulation*, 2007, Feb. 27, 1051-1058.
7. Iakovou I., Schmidt T., Bonizzi E. et al. Incidence, Predictors, and Outcome of Thrombosis After Successful Implantation of Drug-Eluting Stents. *JAMA* 2005,293,2126-2130.
8. Grines C.L., Bonow R.O. Casey D.E. Prevention of Premature discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients with Coronary Artery Stents. *Circulation*, 2007, 115
9. Bavry A.A., Kumbhani D.J., Helton T.J. et al. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am. J. Med.*, 2006, 119, 1056-1061.
10. Donohoe D. Subacute thrombosis in association with Cypher coronary stents— what is known? Letter from Johnson & Johnson. 2003 Jul 7.
11. R. Steinhubl, P.B. Berger, J.T. Mann III et al. for the CREDO Investigators. Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002, 288, 2411-2420.
12. Чи Хэнг Ли, Серруйз У. Стенты с лекарственным покрытием. *Международный журнал интервенционной кардиологии*, 2003, 1, 10-18.
13. Wenaweser P., Dorffler-Melly J., Imboden K. et al. Stent thrombosis is associated with an impaired response to antiplatelet therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, 45, 1748-1752.

Список литературы

1. Joner M., Finn A.V., Farb A. et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 48, 193-202.