

Сравнительная оценка стентов с лекарственным покрытием эверолимусом и сиролимусом у больных ишемической болезнью сердца и коронарным атеросклерозом

Г. Н. Бакашвили¹, А. Н. Самко, В. П. Лупанов, И. В. Левицкий
НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова РКНПК Росмедтехнологий, Москва, Россия.

Проведено сравнение эффективности имплантации стентов, высвобождающих лекарства, с покрытием эверолимусом и сиролимусом, что позволит оптимизировать применение данных стентов в клинической практике. 165 больных с ИБС были разделены на 2 группы, 94 больным был имплантирован стент, высвобождающий сиролимус, 71 больному – стент, покрытый эверолимусом. Через 6-12 месяцев наблюдения были достигнуты хорошие результаты. В отдаленном периоде только у 4,2% при имплантации СПЭ и у 6,3% больных СПС возникла потребность в повторной реваскуляризации из-за развития рестеноза в стенте. Случаев тромбоза стента и других сердечно-сосудистых осложнений не было. Показан сопоставимый хороший непосредственный и отдаленный результат применения стентов с лекарственным покрытием эверолимусом и сиролимусом у больных ИБС.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, стентирование, стенты выделяющие лекарства эверолимус и сиролимус.

Цель: изучение ближайших и отдаленных результатов применения стентов с лекарственным покрытием эверолимусом у больных с ИБС и сравнительная оценка его с хорошо известным и зарекомендовавшим себя в последние годы стентом Cypher.

Обоснование: Применение стентов с лекарственным покрытием снизило частоту рестенозирования и других осложнений после эндоваскулярных вмешательств. В настоящее время используют более 20 видов стентов с лекарственным покрытием. «Xience V» стент второго поколения, при разработке которого использовались технологии, направленные на снижение риска развития осложнений. Наибольший клинический интерес представляет сравнение СПЭ со СПС, что позволит оптимизировать применение стентов с лекарственным покрытием.

Методы: Проведена оценка результатов эндоваскулярного лечения с использованием стентов, покрытых эверолимусом и сиролимусом. В исследование включались больные с различными формами ИБС, которые были разделены на 2 группы: в 1-й группе были имплантированы СПЭ (71 больной), во 2-ой группе – СПС (94 больных). Эндоваскулярное вмешательство проводилось по стандартной методике. После выписки

состояние больных оценивали при амбулаторном обследовании, телефонном опросе или повторной госпитализации. Оценивали конечные точки наблюдения: смерть от любых причин и сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения. Анализировали частоту повторной реваскуляризации миокарда.

Результаты: При коронарном стентировании в обеих группах через 6-12 месяцев наблюдения были достигнуты хорошие результаты. Случаев тромбоза стента и других серьезных сердечно-сосудистых осложнений не отмечалось. Был выявлен низкий процент рестеноза стента и необходимости повторного коронарного вмешательства на целевом сосуде (4,2% при имплантации СПЭ и 6,3% – СПС), а также низкая частота развития нефатального инфаркта миокарда. Выводы: В настоящей работе показано, что СПЭ, по крайней мере, не уступает СПС, и он может безопасно и эффективно применяться в практике ЧКВ у больных с коронарным атеросклерозом и ИБС.

Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца
СПП – стент с лекарственным покрытием
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
СПЭ – стент покрытый эверолимусом
СПС – стент покрытый сиролимусом
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
ЭКГ – электрокардиограмма
ПНА – передняя нисходящая артерия
ОА – огибающая артерия
ПКА – правая коронарная артерия

¹Адрес для переписки:

Г. Н. Бакашвили,
Лаборатория рентгеноэндоваскулярных методов лечения
НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова РКНПК Росмедтехнологий,
Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а
тел. 8-495-414-69-83, 8-963-679-16-34,
e-mail: nodarevich@rambler.ru
Статья получена 14 апреля 2010 г.
Принята в печать 11 мая 2010 г.

Эндоваскулярные методы лечения ишемической болезни сердца (ИБС) применяются в клинической практике с конца 70-х годов прошлого века. Впервые в 1977 году A.R.Gruentzig успешно провел баллонную дилатацию коронарной артерии, положив начало развитию рентгеноэндоваскулярных методов лечения (1). В 1987 году была открыта эра эндопротезирования венечных артерий, впервые имплантировали стент в коронарное русло для предотвращения окклюзии и рестеноза после транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (2). С момента появления эндоваскулярных методов лечения отмечается их постоянное развитие и расширение показаний к клиническому применению. Коронарные вмешательства с имплантацией стента получили широкое распространение в практике, при этом риск рестеноза, составлявший для баллонной ангиопластики 30-45%, существенно снизился – до 17-20% у больных после имплантации металлического стента. Затем применение стентов с лекарственным покрытием (СЛП) еще более снизило частоту рестенозирования и других осложнений после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) (3,4). Процедуры эндоваскулярного протезирования являются одними из эффективных способов радикального устранения симптомов ишемии миокарда. В настоящее время многосудистое поражение и осложненная морфология сосуда не являются препятствием к проведению ЧКВ.

В европейских странах на сегодняшний день используют более 20 видов стентов с лекарственным покрытием: сиролимусом «Cypher», (Cordis, Johnson & Johnson); паклитакселем «Taxus» (Boston Scientific) и «Co star» (Conor); зотаролимусом «Endeavor» (Medtronic) и «Zotar» (Abbot); биолимусом «A9» (Biomatrix); эверолимусом «Xience V» (Abbot) и др. В последние годы появился и стал привлекать внимание СЛП с веществом из серии «лимусов» – эверолимус (СПЭ).

Препарат эверолимус, произведенный Novartis Pharma AG (Базель, Швейцария), обладает антипролиферативными свойствами и действует на широкий диапазон клеток, включая сосудистые гладкомышечные клетки, что приводит к блокированию их клеточного цикла пролиферации в фазе G1 (5,6). Этот эффект опосредован связью с внутриклеточным белком FKBP12 и обусловлен замедлением активации киназы mTOR (Target Of Rapamycin) – точка воздействия рапамицина (7,8). Эверолимус по химическому строению является аналогом сиролимуса и также обладает иммуносупрессивным действием. Комбинация ингибирования гладкомышечных клеток и высокая липофильность позволяет предположить наилучшее предотвращение неоинтимальной гиперплазии.

«Xience V» – стент второго поколения с кобальт-хромовой платформой, при разработке которого использовались технологии, призванные сни-

зить риск развития ранних (тромбоз) и поздних (рестеноз) осложнений. Этот стент с тонким полимерным покрытием позволяет сохранить просвет сосуда свободным, уменьшая частоту развития рестеноза и последующих реваскуляризации. Это главное преимущество стента «Xience V» перед стандартными стентами. Стент высвобождает приблизительно 80% препарата через 1 месяц и 100% через 4 месяца (9).

Стент «Xience V» (Abbot) начали применять с 2006 года. Разрешение на его применение получено в Российской Федерации в 2007 году.

Целью нашего исследования явилось изучение ближайших и отдаленных результатов применения стентов с лекарственным покрытием эверолимусом у больных с ИБС и сравнительная оценка его с хорошо известным и зарекомендовавшим себя в последние годы стентом Cypher.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В лаборатории рентгеноэндоваскулярных методов лечения Института кардиологии им. А.Л. Мясникова проведена оценка непосредственных и отдаленных результатов эндоваскулярного лечения с использованием стентов с лекарственным покрытием «Xience V» и «Cypher» у больных со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий, в том числе у пациентов с острым коронарным синдромом. В исследование включались на проспективной основе больные с различными формами ИБС: стабильная стенокардия была в 94% случаев (n=155), нестабильная – в 6% (n=10), которым по показаниям проводилось стентирование коронарных артерий с февраля 2007 г. по февраль 2009 г.

Больные были разделены на 2 группы: в 1-й группе были имплантированы стенты «Xience V» (71 больной), во 2-ой группе – стенты «Cypher» (94 больных). Подготовка больных к процедуре стентирования была проведена по общепринятой методике. За период 12 месячного наблюдения больные получали стандартную медикаментозную терапию основного заболевания (согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов от 2006 г.), включающую аспирин + клопидогрел в течение года после вмешательства, ингибиторы АПФ, статины, бета-адреноблокаторы (по показаниям).

71 пациенту из 1-й группы было установлено 99 стентов с лекарственным покрытием эверолимус – СПЭ. 94 пациентам 2-й группы установлено 138 стентов с лекарственным покрытием сиролимус – СПС. Клиническая характеристика больных представлена в табл. №1. В обеих группах наблюдения каждому пациенту имплантировалось от 1 до 3 СЛП. Ангиографическая характеристика больных представлена в таблице №2. Как видно, по исходным ангиографическим данным (количество пораженных артерий, исходная степень и морфологический характер поражения) группы достоверно не отличались.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с эверолимус-покрытыми и сиролимус-покрытыми стентами.

Показатель	Xience V (n=71)	Cypher (n=94)	p
Средний возраст (лет)	59.53±10.6	59.08±9.7	НД
Мужской пол (%)	88,7%	89,3%	НД
Женский пол (%)	11,2%	10,6%	НД
Курильщики (%)	70,4%	72,3%	НД
Артериальная гипертония (%)	56,3%	60,6%	НД
Сахарный диабет (%)	11,2%	14,8%	НД
Стабильная стенокардия (%)	92,9%	91,4%	НД
Нестабильная стенокардия (%)	5,6%	5,3%	НД
ЧКВ в анамнезе (%)	15,4%	15,9%	НД
АКШ в анамнезе (%)	5,6%	6,3%	НД
Гиперлипидемия (%)	71,8	73,4%	НД
Среднее время наблюдения (мес.)	9±6 мес.	10±7 мес.	НД

Примечание: АКШ - аортокоронарное шунтирование, НД - достоверное различие, ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство (ангиопластика со стентированием).

Таблица 2. Ангиографическая характеристика пациентов с эверолимус-покрытыми (n=71) и сиролимус-покрытыми стентами (n=94).

Показатель	СПЭ	СПС
1. Кол-во пораженных сосудов (%):		
1 сосуд	52	51
2 сосуда	36	38
3 сосуда	12	11
2. Локализация стеноза (%):		
Ствол ЛКА	5	2
ПНА (ДВ)	42	44
ОА (ВТК)	17	25
ПКА	36	29
3. Тип поражения (классификация АНА/ACC, %):		
A	32	34
B	34	30
C	34	36
4. Средний референс-диаметр сосуда (мм)	3.02±0.51	3.04±0.49
5. Средняя длина стента (мм)	20.8±5.34	21.3±4.27
6. Среднее кол-во стентов на пациента	1.4	1.5
7. Степень поражения (%):		
до стентирования	81±9.7	79±8.9
после стентирования	5±0.34	6±0.38

Примечание: ПНА – передняя нисходящая артерия, ДВ - диагональная ветвь ПНА, ОА-огибающая артерия, ВТК - ветвь тупого края ОА, ПКА - правая коронарная артерия, ЛКА- левая коронарная артерия. (достоверных различий между группами не отмечалось, P> 0,05.).

Эндоваскулярное вмешательство проводилось по стандартной методике на ангиографических установках «Coroscor-33» и «Axiom-artis» (Германия) с использованием коронарной компьютерной программы для оценки степени и протяженности стенозов коронарных артерий. На усмотрение оператора выполнялось как прямое стентирование, так и стентирование с предилатацией баллоном.

Всем пациентам до процедуры назначали двойную антиагрегантную терапию аспирином в

дозе 100 мг и клопидогрелом в дозе 75 мг в день; в случае экстренного вмешательства дозу клопидогрела 600 мг назначали перед ЧКВ. В начале процедуры ЧКВ внутривенно вводился гепарин с учетом активированного частичного тромбопластинового времени и активированного времени свертывания. После процедуры ЧКВ и выписки из стационара двойная антиагрегантная терапия назначалась на период не менее чем 12 мес.

После выписки состояние больных оценивали при амбулаторном обследовании, телефонном опросе или повторной госпитализации в случае необходимости. Оценивали жалобы больного, функциональный класс стенокардии, клиническое течение и осложнения ИБС, терапию после ЧКВ и её переносимость. При амбулаторном обследовании или госпитализации выполнялись анализы крови, ЭКГ в покое или при нагрузке (велоэргометрическая проба, тредмил-тест), по показаниям проводили холтеровское мониторирование ЭКГ, повторную коронароангиографию. Оценивали конечные точки наблюдения: смерть от любых причин, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения. Анализировали также частоту повторной реваскуляризации миокарда – ЧКВ или операция аортокоронарного шунтирования из-за развития внутристентного рестеноза или в связи с развитием выраженного стеноза в других коронарных артериях, не подвергавшихся ранее ЧКВ, вне места ранее установленного стента. В работе использовали классификацию тромбозов стента принятую Академической ассоциацией научных исследований (ARC) (10).

Статистическая обработка материалов проводилась с использованием пакета программ «Statistica 6,0» (stat Soft Inc).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все обследованные больные (165 человек в обеих группах) с имплантацией СЛП за период наблюдения от 6 до 12 мес. (средний срок наблюдения составил 9 ± 6 мес.) были живы, фатальных инфарктов миокарда не было. Успех процедуры ЧКВ в госпитальном периоде составил 100%, не было ни одного случая неуспеха процедуры стентирования, острого или подострого тромбоза стента.

Согласно последним международным и отечественным рекомендациям (11) больные постоянно принимали клопидогрел (плавикс) и аспирин в течение всего периода наблюдения. В отдаленном периоде наблюдения в 1-й группе, где были установлены стенты «Xience V», - только у 3-х пациентов (из 71 чел) через 3,5 и 8 месяцев отмечался возврат стенокардии и появление признаков ишемии миокарда при нагрузочных тестах; в двух случаях ухудшение состояния было обусловлено рестенозом, что было подтверждено данными коронарной ангиографии. Эти два случая рестеноза (один в передней нисходящей артерии, другой в правой коронарной артерии) были успешно уstra-

нены с помощью повторного ЧКВ. В одном случае было выявлено появление выраженного стеноза в других коронарных артериях, не подвергавшихся ранее ЧКВ, этому больному была успешно проведена операция аортокоронарного шунтирования. У одного пациента через 7 месяцев развился инфаркт миокарда, что было подтверждено данными биохимического анализа крови, повышением тропонина, характерными изменениями ЭКГ и коронарной ангиографией (окклюзия ОА, которая была успешно устранена с помощью повторного ЧКВ). У других больных необходимости в ангиографическом контроле не было. Во 2-ой группе (94 чел), где были установлены стенты «Cypher», у 4-х пациентов через 2, 3, 5 и 8 месяцев отмечались возврат стенокардии и появление признаков ишемии миокарда при нагрузочных тестах в зоне стентированного сосуда; рестенозы были подтверждены данными коронарной ангиографии. Эти рестенозы (два в передней нисходящей артерии, один в правой и один в огибающей артерии) были успешно устранены с помощью повторного ЧКВ. У двух пациентов за время наблюдения через 1 и 6 месяцев после ЧКВ развился инфаркт миокарда, что было подтверждено данными коронарной ангиографии (окклюзия ПКА и окклюзия ПНА). Эти окклюзии были также успешно устранены с помощью повторного ЧКВ. Таким образом, потребность в повторной реваскуляризации целевого сосуда (TLR) в 1-й группе составила 4,2%, во второй группе 6,3% (см. табл. №3), что считается хорошим показателем для СЛП, однако, требуется гораздо большее число наблюдений для окончательного утверждения о низкой частоте неблагоприятных событий при использовании стентов покрытых эверолимусом.

Сравнение СПЭ с другими стентами было проведено во многих крупных исследованиях. Так, в исследовании FUTURE-1 (First Use to Underscore Restenosis Reduction with Everolimus) в группе СПЭ по данным внутрисосудистого коронарного ультразвукового исследования отмечалось значительное уменьшение потери диаметра сосуда: -0,11 мм по сравнению с 0,85 мм в группе с установкой простого металлического стента ($p < 0,001$); было также отмечено уменьшение неоинтимальной гиперплазии (12,13).

Таблица 3. Клинические исходы у пациентов с эверолимус и сиролимус-покрытыми стентами (через 12 мес).

Показатель	Xience V (n=71)	Cypher (n=94)	P
Подострый тромбоз	0	0	
Нефатальный инфаркт миокарда	1 (1,4%)	2 (2,1%)	НД
Больные, направленные на АКШ после ЧКВ	1 (1,4%)	0	НД
Повторная реваскуляризация	3 (4,2%)	6 (6,3%)	НД
Рецидив стенокардии	2 (2,8%)	4 (4,2%)	НД
Смерть	0	0	

В другом исследовании – SPIRIT FIRST (Comparison of a Durable Polymer Everolimus-Eluting Stent with a Bare-Metal Coronary Stent) – оценивался не только краткосрочный эффект имплантации СПЭ, но и долгосрочный клинический результат. Было произведено сравнение стента «Xience V» с металлическим стентом «Multi Link Vision». В течение двух лет при клиническом наблюдении не было ни одного случая позднего тромбоза стента у пациентов со стентом «Xience V» (14). Таким образом, исследование SPIRIT FIRST подтвердило эффективность стента высвобождающего лекарство эверолимус и инициировало проекты SPIRIT-II, SPIRIT-III и SPIRIT-IV.

В рамках Европейского клинического исследования SPIRIT II впервые было произведено сравнение СПЭ с другим СЛП (лекарственное покрытие паклитаксель) (15). Наблюдение за 300 пациентами осуществлялось в течение года после стентирования (233 пациента с имплантацией стента «Xience V» и 77 пациентов со стентом «Taxis»). Результаты этого исследования показали, что количество тяжелых сердечно-сосудистых осложнений было на 71% меньше ($p=0,04$) у пациентов со стентом «Xience V» (2,7%) по сравнению с пациентами, которым имплантировали стент «Taxis» (9,2%). Частота поздних тромбозов за 1 год составила 0 и 1,3%, соответственно.

В дальнейшем было проведено крупное рандомизированное исследование SPIRIT III (16), в которое было включено 1002 пациента. Проводилось сравнение результатов использования стента «Xience V» со стентом «Taxis». Первичной конечной точкой в этом исследовании являлась потеря просвета сегмента артерии. По истечении 8 месяцев СПЭ продемонстрировал свои преимущества, показав статистически значимое уменьшение поздней потери просвета по сравнению со стентом «Taxis» ($0,14 \pm 0,41$ мм – СПЭ и $0,28 \pm 0,48$ мм – «Taxis», $p=0,004$). Вторичной конечной точкой в данном исследовании считали любые клинически значимые коронарные события в целевой артерии, включая повторную реваскуляризацию, внезапную сердечную смерть и повторные сердечные приступы. После 9 месяцев наблюдения СПЭ не уступал стенту «Taxis». Клинически значимые коронарные события в целевой артерии у пациентов со стентом «Taxis» наблюдались в 9,0% случаев, у пациентов со стентом «Xience V» – в 7,2% (на 21% меньше, чем у «Taxis», $p < 0,0001$). После того, как в исследовании SPIRIT III были достигнуты первичные и основная вторичная конечные точки, был проведен анализ развития за 9 месяцев основных тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, таких как внезапная сердечная смерть, инфаркт миокарда или реваскуляризация целевого сосуда. Частота осложнений у пациентов со стентом «Taxis» составляла 8,1%, а у пациентов со стентом «Xience V» – 4,6%, т.е. применение СПЭ статистически значимо ($p=0,028$) уменьшало

частоту развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (на 44%).

При анализе объединенных данных исследования SPIRIT II и SPIRIT III, продемонстрирована большая безопасность и эффективность СПЭ за 2 года наблюдения: мета-анализ показал статистически значимое снижение комбинированного показателя смерти от всех причин или инфаркта миокарда, а также последующего уменьшения необходимости проведения повторных ЧКВ. Тем самым было доказано, что СПЭ – стент второго поколения – действительно улучшает результаты лечения пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

В проспективное мультицентровое исследование SPIRIT IV, начатое в 2006 г., было включено 3690 пациентов с поражением нативных коронарных артерий. Протяженность поражения составляла менее 28 мм, референсный диаметр сосуда от 2.5 до 4.25 мм. Пациенты были рандомизированы для сравнения двух СЛП – эверолимусом (XIENCE V) и паклитакселем (TAXUS EXPRESS-2), в отношении 2:1 соответственно. Наблюдение проводилось через 30, 180, и 270 дней; 1 год; и затем ежегодно до 5 лет, что в настоящее время продолжается. В исследовании оценивались такие конечные точки как смерть, инфаркт миокарда, наличие ишемии и необходимость в реваскуляризации в зоне стентированного сосуда и тромбоз стента. Через 1 год наблюдения частота реваскуляризации стентированного сосуда у стентов, покрытых эверолимусом и паклитакселем, составила 2,5% и 4,4%, соответственно, что продемонстрировало несомненное преимущество СПЭ. В настоящее время SPIRIT IV является наиболее масштабным рандомизированным исследованием двух СЛП, позволяющим осуществить наиболее точное сравнение клинической безопасности и эффективности между ними. Особенно интересным представляется тот факт, что в исследование была включена наиболее крупная когорта пациентов с сахарным диабетом (1100 чел.). В ближайшее время ожидается публикация данных пятилетнего наблюдения, что позволит определить различия в клинической эффективности этих стентов. (17).

При сравнении безопасности и эффективности СПЭ и зотаролимус-покрытого стента (Endeavor) в двух группах по 200 человек в каждой СПЭ, также продемонстрировал свои преимущества. Несмотря на то, что оба стента имели хорошие непосредственные результаты, через 1 год у пациентов, которым имплантировали СПЭ, отмечалась существенно более низкая частота острого инфаркта миокарда (3.5% Endeavor и 0% у СПЭ), повторных ЧКВ на целевом сосуде (7% против 2%, $p=0.04$) и серьезных сердечно-сосудистых осложнений (9.5% и 2% соответственно, $p=0.001$) (18).

Наибольший клинический интерес представляет сравнение СПЭ со стентом «Cypher», покры-

тым сиролимусом, который в течение длительного времени занимал лидирующие позиции. Так, в работе Biondi-Zoccai G. et al. (19) при метаанализе 16 клинических исследований показано, что СПЭ столь же эффективен, как и покрытый сиролимусом стент «Cypher». В нашем проспективном наблюдении при сравнении 2-х стентов с лекарственным покрытием эверолимусом и сиролимусом результаты были сопоставимы: показатели частоты инфарктов миокарда (СПЭ 1,4%, СПС 2,1%,), повторной реваскуляризации (СПЭ 4,2%, СПС 6,3%,), возврата стенокардии (СПЭ 2,8%, СПС 4.2%,), достоверно не различались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При коронарном стентировании СПЭ и СПС в обеих группах больных ИБС были показаны низкий процент рестеноза стента и необходимости повторного коронарного вмешательства на целевом сосуде (4,2% при имплантации СПЭ и 6,3% СПС), а также низкая частота развития нефатального инфаркта миокарда как в ближайшем, так и в отдаленном периоде (до 1 года наблюдения). Дальнейшее накопление клинического материала и сравнение эверолимус-покрытого стента со стентами, покрытыми сиролимусом, и другими стентами, выделяющими лекарства, позволит уверенно говорить о достоинствах и возможных недостатках изучаемого стента. В настоящей работе показано, что СПЭ, по крайней мере, не уступает СПС, и он может безопасно и эффективно применяться в практике ЧКВ у больных с коронарным атеросклерозом и ИБС.

Список литературы.

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, 701-706.
3. Самко А.Н. Рентгеноэндоваскулярные методы лечения больных хронической ишемической болезнью сердца. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. (Под ред академика Чазова Е.И. чл.- корр. РАМН профессора Кухарчука В.В., профессора Бойцова С.А.) М., Медиа Медика, 2007, 504-519.
4. Sousa J.E., Costa M.A., Abizaid A.C. et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. Circulation, 2001, 104, 2007-2011.
5. Schuler W., Sedrani R., Cotton S., et al. SDZ RAD, a new rapamycin derivative. Transplantation, 1997, 64, 36-42.
6. Pedrini L., Dondi M., Magagnoli A. et al. Evaluation of thrombogenicity of fluoropassivated polyester patches following carotid endarterectomy. Ann. Vasc. Surg., 2001, 15, 679-683.
7. Cole O.J., Shehata M., Rigg K.M. Effect of SDZ RAD on transplant arteriosclerosis in the rat aortic model. Transplant. Proc., 1998, 30, 2200-2203.

8. Eisen H.J., Tuzcu E.M., Dorent R. et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 847–858.
9. Latib A., Ferri L., Ielasi A. et al. Clinical outcomes after unrestricted implantation of everolimus-eluting stents. *JACC Cardiovasc. Intern.*, 2009, 12, 1219-1226.
10. Cutlip D., Windecker S., Mehran R. et al. Clinical endpoints in coronary stent trial: a case for standardized definitions. *Circulation*, 2007, 115, 2344-2351.
11. Лупанов В.П., Самко А.Н., Профилактика тромботических осложнений при чрескожных вмешательствах (обзор). *Кардиоваскулярная профилактика и терапия*, 2009, 8, 85-96.
12. 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), 2168-2171.
13. Costa R.A., 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, IL, November 12, 2003.
14. Serruys P., AT O., Piek J.J., 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.
15. Serruys P.W., Ruygrok P.J.N., Pier J.J., et al. A randomized comparison of an everolimus eluting coronary stent with a paclitaxel eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *Euro Intervention* 2006, 2, 286-294.
16. Stone G.W., 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), 1903-1913.
17. Nikolsky E., Lansky A.J., Sudhir K. et al. SPIRIT IV trial design: A large-scale randomized comparison of everolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *Am. Heart J.*, 2009, 158, 520-6.
18. Самко А.Н., Бакашвили Г.Н., Лупанов В.П. и др. Покрываемые эверолимусом стенты для лечения больных с различными формами ишемической болезни сердца. *Кардиологический вестник*, 2009, 1, 29-32.
19. Biondi-Zoccai G., Lotrionte M., Moretti C., et al. Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting stent (Xience V): systematic review and direct-indirect comparison meta-analyses with paclitaxel-eluting stents (Taxus) and sirolimus-eluting stents (Cypher). *Minerva Cardioangiol.*, 2008, 56, 55-65.