



УЧЕННЫЕ ЗАПИСКИ СПбГМУ им. акад. И. П. ПАВЛОВА The Scientific Notes of Pavlov University

journal homepage: www.sci-notes.ru

В помощь практическому врачу / Practical guidelines

© CC BY Коллектив авторов, 2019
УДК 616.12-089.819.5:615.03:61.001.57
DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-1-74-80

И. С. Трусов*, Е. М. Нифонтов, А. В. Бирюков, Р. Д. Иванченко, В. В. Добровольский

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ВЛИЯНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОКРЫТИЯ НА СОСУДИСТОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ: СРАВНЕНИЕ СТЕНТОВ ПОСЛЕДНИХ ПОКОЛЕНИЙ

Поступила в редакцию 06.12.18 г.; принята к печати 21.05.19 г.

Резюме

Основным методом реваскуляризации миокарда при остром коронарном синдроме является стентирование коронарных артерий. В связи с высоким риском поздних коронарных событий, таких как рестенозы и поздние коронарные тромбозы, в настоящее время проводятся исследования по изучению различных типов стентов.

Цель — оценить степень покрытия неоинтимой стентов с постоянным и биодеградируемым полимером, установленным одному пациенту.

Пациенту с нестабильной стенокардией имплантированы 2 эверолимуссодержащих стента с постоянным полимером (Promus Premier) и биодеградируемым полимером (Synergy). Через 9 месяцев выполнена оптическая когерентная томография с расчетом показателей.

Были проанализированы 774 страты стента Synergy и 701 страта стента Promus Premier. При оценке толщины сформированной неоинтимы не получено достоверных различий ($p = 0,47$). В то же время выявлено большее число непокрытых страт в стенте Promus Premier по сравнению с Synergy (1,14 % против 0 %, $p = 0,002$). Число мальпозированных непокрытых страт статистически не различается (0,14 против 0,13, $p = 1,00$), разница в числе мальпозированных покрытых страт приближается к статистически значимой (1,14 против 0,26, $p = 0,0545$).

По результатам оптической когерентной томографии не получено достоверных различий между исследуемыми платформами при оценке поздней потери просвета. Выявлено большее число непокрытых страт в стенте с постоянным полимером, что может рассматриваться как фактор риска развития поздних коронарных тромбозов.

Ключевые слова: стенты, оптическая когерентная томография, поздняя потеря просвета, биодеградируемый полимер, постоянный полимер

Для цитирования: Трусов И. С., Нифонтов Е. М., Бирюков А. В., Иванченко Р. Д., Добровольский В. В. Влияние характеристик лекарственного покрытия на сосудистое ремоделирование: сравнение стентов последних поколений. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2019;26(1):74–80. DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-1-74-80.

* Автор для связи: Иван Сергеевич Трусов, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Россия, Санкт-Петербург, д. 6-8. E-mail: dr.getsuga@gmail.com.

© CC BY Composite authors, 2019
UDC 616.12-089.819.5:615.03:61.001.57
DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-1-74-80

Ivan S. Trusov*, Evgeniy M. Nifontov, Alexey V. Biryukov, Roman D. Ivanchenko, Vadim V. Dobrovolskiy

Pavlov University, Russia, St. Petersburg

EFFECT OF THE DRUG COATING CHARACTERISTICS ON VASCULAR REMODELING: COMPARING THE LATEST GENERATIONS OF STENTS

Received 06.12.18; accepted 21.05.19

SUMMARY

The basic method of myocardial revascularization in acute coronary syndrome is coronary stenting. Due to the high risk of later coronary events such as restenosis and late coronary thrombosis, studies on the different types of stents are currently underway.

The **objective** was to evaluate the degree of neointimal coverage of stents with a permanent and biodegradable polymer in one patient.

The patient with unstable angina was implanted 2 everolimus-containing stents with a constant polymer (Promus Premier) and a biodegradable polymer (Synergy). After 9 months, optical coherence tomography (OCT) was performed with the calculation of indicators.

774 struts of the Synergy and 701 struts of the Promus Premier were analyzed. When evaluating the thickness of the formed neointima, no significant differences was obtained ($p = 0.47$). At the same time, a greater number of uncovered struts were detected in the Promus Premier stent compared with Synergy stent (1.14 vs. 0 %, $p = 0.002$). The number of malposed uncovered struts was not statistically different (0.14 versus 0.13, $p = 1.00$), the difference in the number of malposed struts covered approaches statistically significant (1.14 versus 0.26, $p = 0.0545$).

According to the results of optical coherence tomography, no significant differences between the studied platforms was obtained when assessing the late lumen loss. A greater number of uncovered struts in the stent with permanent polymer was detected, which could be considered as a risk factor for the development of late coronary thrombosis.

Keywords: stents, optical coherence tomography, late lumen loss, biodegradable polymer, permanent polymer

For citation: Trusov I. S., Nifontov E. M., Biryukov A. V., Ivanchenko R. D., Dobrovolskiy V. V. Effect of the drug coating characteristics on vascular remodeling: comparing the latest generations of stents. *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2019;26(1):74–80. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-1-74-80.

* **Corresponding author:** Ivan S. Trusov, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo street, St. Petersburg, Russia, 197022. E-mail: dr.getsuga@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) сохраняет лидирующие позиции в структуре смертности в Российской Федерации. По данным Росстата за 2017 г. [1] смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составила 616,4 на 100 000 населения, из них 328,5 на 100 000 — от ишемической болезни сердца. В последние годы отмечается уменьшение смертности от ИБС, что, в числе прочих факторов, обусловлено более широким внедрением в клиническую практику современных методов реваскуляризации миокарда [2].

Баллонная ангиопластика и стентирование коронарных артерий при остром коронарном синдроме позволяют уменьшить зону поражения миокарда, снизить риск развития тяжелой сердечной недостаточности и повысить выживаемость пациентов, однако не исключает возникновения осложнений, связанных с рестенозом или поздним тромбозом стента [3]. В настоящее время используется несколько типов стентов с лекарственным покрытием (DES), которые различаются по конструкции и характеристикам антипролиферативного препарата. Металлические стенты с биodeградируемым полимером и лекарственным покрытием позиционируются как наиболее перспективные, однако продолжаются исследования для уточнения профиля безопасности и преимущественных показаний к применению данного типа платформ [4].

Как известно, частота развития осложнений после имплантации стента зависит от нескольких факторов. К ним относятся технические особенности стентирования (мальпозиция страт стента, бифуркационное стентирование, реканализация хронической окклюзии коронарной артерии), характеристика стента (наличие и характер лекарственного покрытия, тип полимера, биodeградируемый каркас), а также клинические особенности пациента (наличие сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса, тяжелой хронической

болезни почек, сахарного диабета) [5]. Локализация биodeградируемого лекарственного покрытия только на поверхности стента, прилежащей к сосудистой стенке, гипотетически может облегчить формирование неоинтимы при сохранной антипролиферативной активности. Таким стентом является Synergy (*Boston Scientific*), который, в том числе, имеет более тонкие страты по сравнению с другими стентами того же производителя. Предполагается, что данный стент отличается минимальными сроками эндотелизации [6].

Одним из методов оценки состояния имплантированного стента и степени формирования неоинтимы является оптическая когерентная томография (ОКТ) [7].

В представленном клиническом наблюдении проведена оценка степени эндотелизации 2 эверолимуспокрываемых стентов — Synergy и Promus Premier (*Boston Scientific*), имплантированных одному пациенту, с применением метода оптической когерентной томографии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент А., 47 лет, был доставлен в стационарное отделение скорой медицинской помощи ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с впервые возникшими спонтанными ангинозными приступами с диагнозом направления «ИБС, нестабильная стенокардия». Известно о наличии у пациента давней гипертонической болезни, нарушения толерантности к углеводам, курении. Постоянно принимал бета-блокаторы, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, статины.

В связи с наличием острого коронарного синдрома без элевации сегмента ST после получения дозы Тикагрелора 180 мг и ацетилсалициловой кислоты 300 мг выполнена коронарография, по данным которой, выявлен тандемный стеноз передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии до 85 % в проксимальной трети и 80 % в средней трети. Одномоментно выполнено стенти-



Рис. 1. Результаты коронарографии пациента А. до стентирования
 Fig. 1. Patient A. coronary angiography before stenting

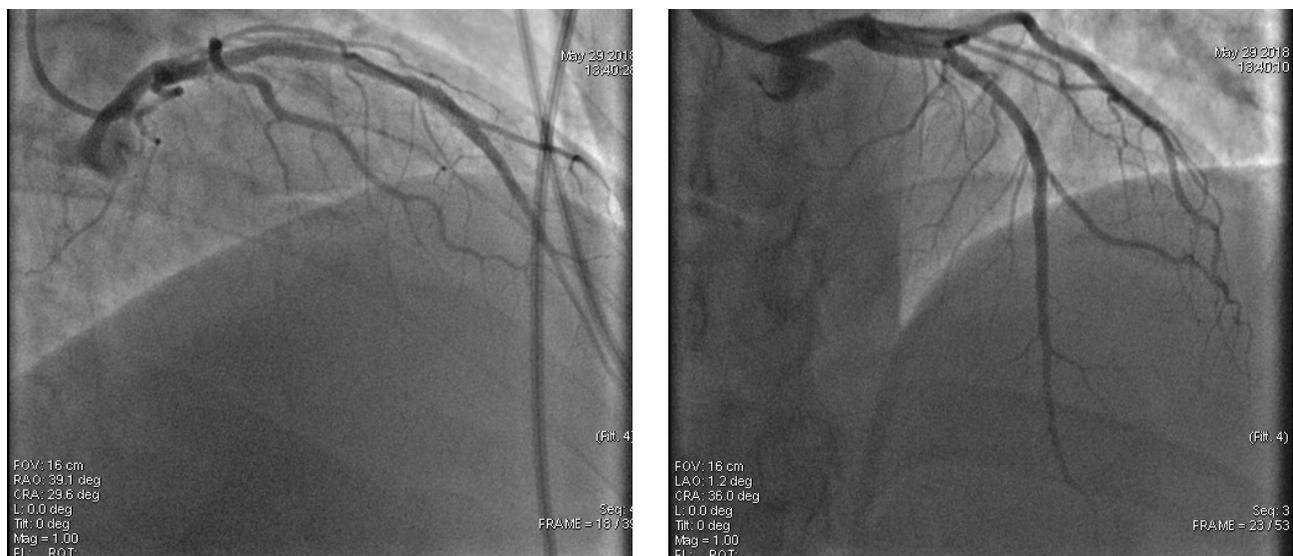


Рис. 2. Результаты коронарографии пациента А. через 9 месяцев после стентирования
 Fig. 2. Patient A. coronary angiography 9 months after stenting

рование двумя DES – Promus Premier и Synergy. Послеоперационный период прошел без осложнений, данных за инфаркт миокарда получено не было. Была назначена двойная антиагрегантная терапия (Аспирин 100 мг + Тикагрелор 180 мг/сутки), статины (Аторвастатин 20 мг), бета-блокаторы (Бисопролол 2,5 мг). Стоит отметить, что в связи с транзиторным ростом трансаминаз в дальнейшем доза Аторвастатина была уменьшена вдвое, до 10 мг. Кроме того, на фоне отказа от курения пациент отметил значительное увеличение массы тела. Выполнял физические нагрузки умеренной интенсивности без приступов стенокардии.

Через 9 месяцев повторно был госпитализирован для контрольного обследования и коррекции проводимой терапии. На момент поступления, по

данным контрольных лабораторных и антропометрических измерений, отмечалось нарастание массы тела (с 75 до 85 кг), увеличение уровня общего холестерина (с 3,7 до 4,7 ммоль/л) и липопротеинов низкой плотности (с 2,07 до 2,81 ммоль/л), несмотря на проводимую гиполипидемическую терапию. Показатели фракции выброса левого желудочка и клиренса креатинина во время госпитализаций сохранялись в пределах нормальных значений (фракция выброса – 58 и 54 %, скорость клубочковой фильтрации – 73 и 93 мл/мин/м²). С целью оценки состояния коронарного русла и имплантированных стентов выполнена коронарография и оптическая когерентная томография. По результатам коронарографии убедительных данных за наличие рестенозов и коронарных тромбозов не получено.

**Характеристика имплантированных стентов и коронарных артерий
по данным оптической когерентной томографии**

Characteristics of implanted stents and coronary arteries according to optical coherent tomography

Показатель	Synergy	Promus Premier	P
Длина стента, мм	24	20	
Число страт в стенте	774	701	
Толщина неоинтимы, мкм	(132±86)	(136±103)	0,4934
Число непокрытых страт	0	8	0,0025
Число мальпозированных покрытых страт	2	8	0,0545
Число мальпозированных непокрытых страт	1	1	1,00
Поздняя потеря просвета (LLL), %	(16,14±4,43)	(18,78±8,27)	0,2277
Максимальная потеря просвета, %	25,49	36,92	
Индекс заживления (NHS)	0,65	10,77	

Результаты оптической когерентной томографии. Исследование проводили с помощью установки LunaWave (*Terumo*) с использованием катетеров FastView. При анализе данных ОКТ срезы оценивали с шагом 0,2 мм, на которых по всей окружности определялись страты стента. Все подходящие для анализа страты разделяли на следующие типы [8]:

- прилежащие к стенке сосуда (апозитные страты), покрытые неоинтимой;
- прилежащие к стенке сосуда без покрытия неоинтимой;
- не прилежащие к стенке сосуда страты (мальпозитные), покрытые неоинтимой;
- не прилежащие к стенке сосуда, не покрытые неоинтимой.

Кроме того, во время оценки определяли страты, попавшие в просвет сосуда, как покрытые, так и непокрытые, а также наличие или отсутствие внутрипросветных тромботических масс. Для полностью покрытых страт измеряли расстояние между просветом сосуда и стратой (в мкм).

Для каждого типа стентов оценивали показатель поздней потери просвета (LLL – lumen late loss), который измерялся по формуле: (площадь стента – площадь просвета)/площадь стента, % [9].

Как интегративный показатель степени покрытия использовался «индекс заживления» (NHS – neointimal healing score), рассчитанный по формуле: $NHS = [\%ВД \cdot 4] + [\%МН \cdot 3] + [\%Н \cdot 2] + [\%МП] + [\%НГ - 30 \%]$,

где %ВД – процент внутрипросветного дефекта; %МН – процент мальпозированных и непокрытых страт; %Н – процент непокрытых страт; %МП – процент мальпозированных покрытых страт; %НГ – наличие неоинтимальной объемной гиперплазии (рестеноза). Если %НГ меньше 30, значение данного параметра = 0.

Статистический анализ. В рамках исследования анализ выполняли с помощью программы «SAS 9.2». Качественные показатели представлены как доли %, количественные показатели – как (сред-

нее ± стандартное отклонение). Количественные показатели оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с применением критерия Уилкоксона, качественные показатели оценивали с помощью непараметрического критерия χ^2 и точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Были проанализированы 774 страты стента Synergy и 701 страта стента Promus Premier (таблица). В целом складывается представление об удовлетворительном покрытии стента неоинтимой. После оценки числа мальпозированных страт для дальнейшего анализа использованы только покрытые и непокрытые страты. При оценке толщины сформировавшейся неоинтимы не получено достоверных различий между исследуемыми платформами ($p = 0,47$). В то же время выявлено большее число непокрытых страт в стенте Promus Premier по сравнению с Synergy (ОШ 0,9884, 95 % ДИ: 0,9805 – 0,9964, $p = 0,0025$). При этом нет значимой разницы, связанной с техническими особенностями имплантации стентов, число мальпозированных непокрытых страт статистически не различается, разница в числе мальпозированных покрытых страт приближается к статистически значимой (ОШ 0,2244, 95 % ДИ: 0,0475 – 1,064, $p = 0,0545$).

Показатель поздней потери просвета был выше для стента Promus Premier, чем у стента Synergy, однако статистической значимости не выявлено ($p = 0,227$). Стоит отметить, что максимальная степень потери просвета была выше для Promus Premier, что внесло свой вклад в показатель «индекса заживления».

Согласно последним рекомендациям по реваскуляризации миокарда [12], при выполнении ангиопластики и стентирования коронарных артерий рекомендуется использовать стенты, содержащие лекарственное покрытие (класс доказательности I, уровень доказательности A). В настоящее время существует большое количество различных платформ

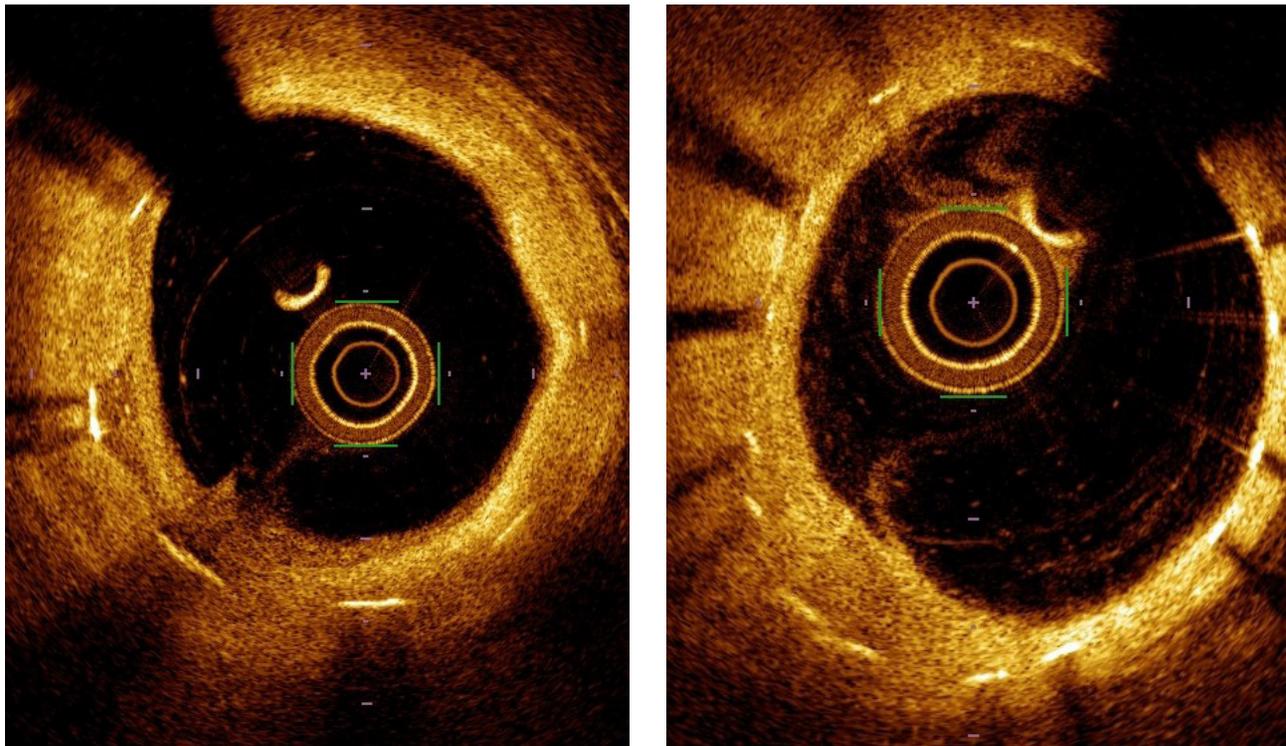


Рис. 3. Оптическая когерентная томография коронарной артерии с имплантированным стентом Promus Premier
Fig. 3. Optical coherence tomography of the coronary artery with an implanted Promus Premier

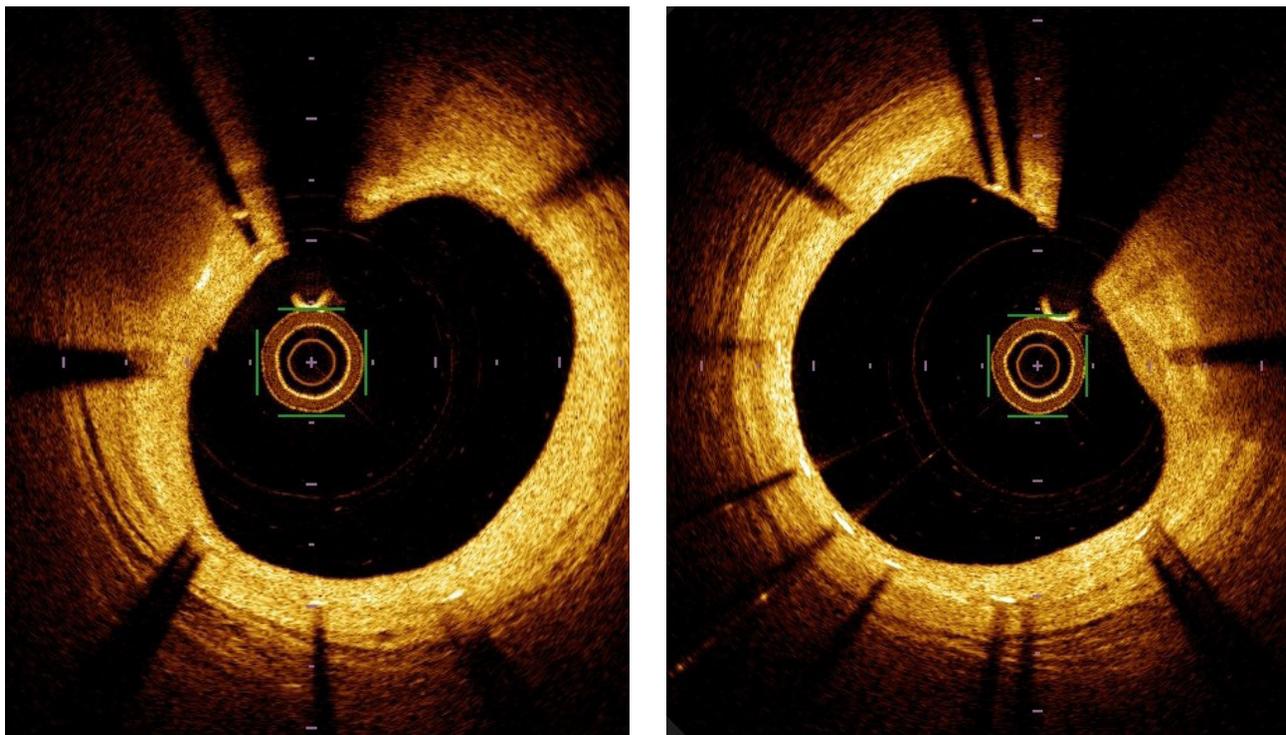


Рис. 4. Оптическая когерентная томография коронарной артерии с имплантированным стентом Synergy
Fig. 4. Optical coherence tomography of the coronary artery with an implanted Synergy

стентов, в которых используются разные варианты полимеров и лекарственных веществ и разные способы нанесения лекарственных покрытий [13].

Synergy, как и Promus Premier, представляет собой платина-хромсодержащую стент-систему с

эверолимуссодержащим лекарственным покрытием. Основными отличиями данных типов стентов являются размер страт (74 против 81 мкм соответственно), характеристики полимера (биodeградируемый полимер против постоянного полимера),

а также особенности положения полимера. Стент-система Synergy имеет биodeградируемое покрытие только со стороны, прилежащей к стенке сосуда, в отличие от других типов стентов, покрытых со всех сторон. Данные DES изучались в крупных рандомизированных многоцентровых исследованиях EVOLVE и EVOLVE II [9]. В регистрационное исследование EVOLVE II были включены 1684 пациента, поступавших как со стабильной ИБС, так и с острым коронарным синдромом. Больные были рандомизированы на 2 группы с дальнейшей имплантацией стента Synergy (группа 1) или Promus Element (группа 2). Первичной конечной точкой являлось развитие ишемии в стентированном сосуде, которое привело к повторной реваскуляризации, инфаркту миокарда или смерти. В этом исследовании стенты Synergy продемонстрировали сопоставимые результаты по сравнению со стентами Promus по частоте достижения первичной конечной точки в течение года наблюдения. При этом значимой разницы между типами платформ выявлено не было ($p = 0,83$).

Метаанализ S. Kang et al. [11] по оценке эффективности и безопасности различных платформ стентов, в который были включены 147 исследований и 126 526 пациентов, показал меньшую частоту тромбозов эверолимуссодержащих платина-хромовых стентов с биосовместимым или биорезорбируемым полимером по сравнению с голометаллическими стентами, биоабсорбируемыми скафолдами, сиролимус- и зотаролимуспокрытыми стентами. При этом стоит отметить, что в стентах с биodeградируемым лекарственным покрытием реже выявлялись тромбозы, чем в стентах с постоянным полимером, однако статистической значимости в этом метаанализе не получено. Следует отметить, что в данных исследованиях не проводилась оценка морфологического состояния стентов.

По результатам нашего наблюдения, по данным оптической когерентной томографии, также не получено достоверных различий между исследуемыми платформами при оценке поздней потери просвета. Между тем выявлено большее число непокрытых страт в стенте с постоянным полимером, что может рассматриваться как фактор риска развития поздних коронарных тромбозов. Несомненно, представленное наблюдение не позволяет сделать выводов о том, имеют ли дополнительные преимущества стенты, отличающиеся наличием биodeградируемого покрытия только на поверхности, обращенной в сторону сосуда, и имеющие меньшую толщину страт в отношении их ремоделирования, однако можно утверждать, что в сходных условиях (одновременная имплантация одному пациенту) выявляются различия в степени эндотелизации с преимуществами стента последнего поколения. Таким образом, целесообразно

продолжение исследований для получения ответа на вопрос, имеют ли стенты нового поколения преимущества по сравнению со стентами более ранних поколений.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демографический ежегодник России. 2017: стат. сб. / Росстат. – М., 2017. – 263 с.
2. Чазов Е. И., Бойцов С. А. Оказание медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в рамках программы создания региональных и первичных сосудистых центров в Российской Федерации // Кардиолог. вестн. – 2008. – Т. 3, № 2. – С. 5–11.
3. Kirtane A. J. et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies // Circulation. – 2009. – Vol. 119, № 25. – P. 3198–3206.
4. Ahmed T. A. et al. Clinical performance of drug-eluting stents with biodegradable polymeric coating: a meta-analysis and systematic review // EuroIntervention. – 2011. – Vol. 7, № 4. – P. 505–16.
5. Iakovou I. et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents // Jama. – 2005. – Vol. 293, № 17. – P. 2126–2130.
6. Soucy N. V. et al. Strut tissue coverage and endothelial cell coverage: a comparison between bare metal stent platforms and platinum chromium stents with and without everolimus-eluting coating // EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology. – 2010. – Vol. 6, № 5. – P. 630–637.
7. Suwannasom P. et al. Evaluation of vascular healing of polymer-free sirolimus-eluting stents in native coronary artery stenosis: a serial follow-up at three and six months with optical coherence tomography imaging // EuroIntervention. – 2016. – Vol. 12, № 5. – P. e574–e583.
8. Ибрагимов Р. У. и др. Сравнительный анализ эндотелиального покрытия эверолимус-выделяющих стентов Synergy с биodeградируемым покрытием и Xience с постоянным полимером с помощью оптической когерентной томографии через 3 месяца после чрескожного коронарного вмешательства на стволе левой коронарной артерии // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21, № 4. Doi: <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-4-59-68>.

9. Kim J. S. et al. Comparison of neointimal coverage of sirolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents using optical coherence tomography at 9 months after implantation // *Circulation Journal*. – 2010. – Vol. 74, № 2. – P. 320–326.
10. Kereiakes D. J. et al. Efficacy and safety of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent: the EVOLVE II Randomized Trial // *Circulation: Cardiovascular Interventions*. – 2015. – Vol. 8, № 4. – P. e002372.
11. Kang S. H. et al. Stent thrombosis with drug-eluting stents and bioresorbable scaffolds: evidence from a network meta-analysis of 147 trials // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2016. – Vol. 9, № 12. – P. 1203–1212.
12. Neumann F. J. et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization // *Eur. heart journal*. – 2018. – Vol. 40, № 2. – P. 87–165.
13. Дыгай А. М. К вопросу об антипролиферативном покрытии коронарных стентов // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2018. – Т. 22, № 2.
6. Soucy N. V. et al. Strut tissue coverage and endothelial cell coverage: a comparison between bare metal stent platforms and platinum chromium stents with and without everolimus-eluting coating. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2010;6(5):630–637.
7. Suwannasom P. et al. Evaluation of vascular healing of polymer-free sirolimus-eluting stents in native coronary artery stenosis: a serial follow-up at three and six months with optical coherence tomography imaging. *EuroIntervention*. 2016;12(5):e574–e583.
8. Ibragimov R. U. i dr. Sravnitel'nyj analiz endotelial'nogo pokrytiya everolimus-vydelyayushchih stentov Synergy s biodegradiruemyim pokrytiem i Xience s postoyannym polimerom s pomoshch'yu opticheskoy kogerentnoj tomografii cherez 3 mesyaca posle chreskozhnogo koronarnogo vmeshatel'stva na stvoles levoj koronarnoj arterii. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya*. 2017;21(4). (In Russ.). Doi: <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-4-59-68>.
9. Kim J. S. et al. Comparison of neointimal coverage of sirolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents using optical coherence tomography at 9 months after implantation. *Circulation Journal*. 2010;74(2):320–326.
10. Kereiakes D. J. et al. Efficacy and safety of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent: the EVOLVE II Randomized Trial. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(4):e002372.
11. Kang S. H. et al. Stent thrombosis with drug-eluting stents and bioresorbable scaffolds: evidence from a network meta-analysis of 147 trials. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2016;9(12):1203–1212.
12. Neumann F. J. et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal*. 2018;40(2):87–165.
13. Dygaj A. M. K voprosu ob antiproliferativnom pokrytii koronarnyh stentov. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya*. 2018;22(2). (In Russ.).

REFERENCES

1. Demograficheskij ezhegodnik Rossii. 2017: stat. sb. Rosstat. Moscow, 2017:263. (In Russ.).
2. Chazov E. I., Boitsov S. A. Health care delivered to patients with acute coronary syndrome within the framework of the program on the setting up regional and primary vascular centers in the Russian Federation. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2008;3(2):5–11. (In Russ.).
3. Kirtane A. J. et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation*. 2009;119(25):3198–3206.
4. Ahmed T. A. et al. Clinical performance of drug-eluting stents with biodegradable polymeric coating: a meta-analysis and systematic review. *EuroIntervention*. 2011;7(4):505–516.
5. Iakovou I. et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama*. 2005;293(17):2126–2130.