

«СОГЛАСОВАНО»
Директор НИИ КПССЗ
СО РАМН
О.Л. Дербарян



«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный директор
Кемеровской области



В.К. Цой

2012г

**СОКРАЩЕННАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ
ИСПОЛЬЗОВАНИИ СТЕНТОВ С БИОИНЖЕНЕРНЫМ ПОКРЫТИЕМ У
ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ**

Методические рекомендации предназначены для кардиологов, интервенционных
кардиологов, сердечно-сосудистых хирургов.

КЕМЕРОВО 2012

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ДЕПАРТАМЕНТ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КОМПЛЕКСНЫХ
ПРОБЛЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ» СИБИРСКОГО
ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
МУНИЦИПАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
«КЕМЕРОВСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР»**

**СОКРАЩЕННАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ КЛОПИДОГРЕЛЕМ
ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СТЕНТОВ С БИОИНЖЕНЕРНЫМ ПОКРЫТИЕМ У
ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ**

Методические рекомендации

Методические рекомендации предназначены для кардиологов, интервенционных кардиологов, сердечно-сосудистых хирургов.

КЕМЕРОВО 2012

Методические рекомендации рассмотрены и рекомендованы ученым советом ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН. «__» _____ 2012 г. к утверждению Департаментом охраны здоровья населения Кемеровской области.

Методические рекомендации разработали:

Ганюков Владимир Иванович - доктор медицинских наук, зав. лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН.

Бохан Никита Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории нарушений ритма сердца и электро-кардиостимуляции отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН.

Гайфулин Руслан Анфальевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН.

Синьков Максим Алексеевич- кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН.

Рецензенты:

Мамчур Сергей Евгеньевич – доктор медицинских наук, зав. лабораторией нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН.

Филипьев Дмитрий Евгеньевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории реконструктивной хирургии отдела мультифокального атеросклероза ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН.

Методические рекомендации предназначены для кардиологов, интервенционных кардиологов, сердечно-сосудистых хирургов.

Список сокращений

АКШ – аорто-коронарное шунтирование

ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

КЭЭ – каротидная эндартерэктомия

МФА – мультифокальный атеросклероз

ПНА – передняя нисходящая артерия

ФВ – фракция выброса левого желудочка

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

BMS – голометаллический стент

DES – стент с лекарственным покрытием

ERC – стент с биоинженерным покрытием

Содержание

Введение	6
Методы лечения больных с МФА	7
Эндоваскулярные подходы к лечению МФА	8
Антиагрегантная терапия и чрескожные коронарные вмешательства	9
Стент с биоинженерным покрытием	10
Результаты регистра e-HEALING	12
Сокращение сроков приема клопидогреля при использовании стентов с биоинженерным покрытием	13
Результаты использования сокращенной схемы приема клопидогреля при использовании стентов с биоинженерным покрытием	15
Клинический пример	17
Заключение	19
Список литературы	20

Введение

Мультифокальный атеросклероз (МФА) — термин, определяющий особую категорию пациентов с гемодинамически значимыми (более 50%) атеросклеротическими поражениями нескольких сосудистых бассейнов, определяющий исходную тяжесть заболевания, затрудняющий выбор адекватной лечебной тактики, ставящий под сомнение оптимистичность прогноза [1, 2]. Выживаемость в течение 5 лет у больных с коронарным атеросклерозом составляет около 70%, при изолированном стенозирующем поражении сонных артерий или артерий нижних конечностей – около 80-85%. Но при сочетанном поражении нескольких сосудистых регионов, этот показатель не превышает 50% [3, 4].

Согласно современным представлениям, атеросклероз является системным заболеванием, локализация которого может затрагивать различные сосудистые бассейны, а именно сосуды сердца, головного мозга, шеи, почек, а также периферические артерии [5, 6, 7]. Манифестация ишемического синдрома в одном сосудистом регионе часто сопровождается латентным или малосимптомным течением атеросклеротического процесса в другом сосудистом бассейне, который может реализоваться фатальными для пациента осложнениями [8, 9]. В исследовании CAPRIE, включавший анализ результатов обследований свыше 19 тыс. пациентов, МФА зарегистрирован более чем у 26,3% пациентов [10]. По данным другого крупного международного регистра - REACH, примерно у 20% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), ишемической болезнью мозга или атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, имеются симптомы ишемии более чем в одном сосудистом бассейне [11].

В настоящее время все большее внимание уделяется разработке различных методов хирургического лечения больных с сочетанным поражением различных сосудистых бассейнов и оценке их эффективности. Особую значимость приобретает стратегия дифференцированного отбора больных на сочетанные и этапные хирургические вмешательства.

Методы лечения пациентов с МФА

Патогенетическая обоснованность и клиническая эффективность хирургического лечения гемодинамически значимых поражений коронарных артерий, аорты, брахиоцефальных и магистральных артерий нижних конечностей доказаны в ряде мультицентровых исследований [12,13]. Хирургическая реваскуляризация давно и широко используется при атеросклеротическом поражении различных сосудистых бассейнов. При поражении сонных артерий - это каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) (при асимптомном стенозе более 70%, при симптомном - более 60% просвета артерии), при коронарном атеросклерозе – аорто-коронарное шунтирование (АКШ), при поражении артерий нижних конечностей - различные виды реконструктивных операций (аорто-бедренное, бедренно-подколенное протезирование и т.д.). В настоящее время, среди сердечно-сосудистых хирургов нет общепризнанного алгоритма выбора тактики при лечении больных с МФА. Как правило, используют две хирургические тактики – одномоментную либо этапную. Первая предусматривает одномоментную хирургическую коррекцию всех гемодинамически значимых атеросклеротических поражений в нескольких артериальных бассейнах [14,15,16], другая – поэтапную хирургическую реваскуляризацию [12,17,18]. В какие сроки проводить этапные вмешательства? Этот вопрос до сих пор остается дискуссионным, ввиду отсутствия крупных многоцентровых рандомизированных исследований. Тем не менее, в повседневной клинической практике приходится сталкиваться с ситуациями, когда пациентам с МФА выполнение сочетанных операций, в том числе реваскуляризации коронарных артерий с помощью АКШ, не представляется возможным по причине высокого риска вмешательства, а проведение реконструктивных операций на некоронарных бассейнах в короткие сроки остается крайне актуальным. В подобных случаях одной из альтернативы проведения первого этапа по реваскуляризации коронарного русла служат эндоваскулярные методы лечения.

Эндоваскулярные подходы к лечению пациентов с МФА

Эндоваскулярные методы лечения, развивающиеся быстрыми темпами, позволяют говорить о расширении границ курабельности пациентов из группы высокого риска, к которым относятся, в том числе, больные с МФА [19, 20, 21].

В настоящее время, одним из наиболее эффективных способов коронарной реваскуляризации является стентирование пораженных сегментов коронарных артерий. Коронарное стентирование имеет целый ряд преимуществ перед хирургической реваскуляризацией. Прежде всего, это малотравматичный способ восстановления коронарного кровотока, сопряженный с низким уровнем острых осложнений, которые составляют менее 1%. Ангиопластика и стентирование артерий нижних конечностей используется в качестве альтернативы шунтирующим операциям при более проксимально расположенных единичных непротяженных стенозах. Широко используется ангиопластика и стентирование почечных артерий при их окклюзионно-стенотических поражениях. Продолжается сравнительное изучение КЭЭ и каротидной ангиопластики и стентирования. После появления систем с эмболопротекцией, эти два вида церебральной реваскуляризации сравнивались по своей эффективности и безопасности. КЭЭ предпочтительнее эндоваскулярного вмешательства в случае выраженной извитости сонной артерии, а также при рестенозе после ранее выполнявшейся ангиопластики со стентированием. Предпочтение каротидной ангиопластике со стентированием отдают у пожилых пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, при расположении бляшки в труднодоступном для открытой операции месте, а также в случае рестеноза после ранее выполнявшейся КЭЭ.

Исходя из вышеизложенного, можно отметить, что эндоваскулярные подходы является неотъемлемой частью в лечении больных с распространенным атеросклерозом, а в ряде случаев являются единственным возможным вариантом лечения [19].

Антиагрегантная терапия и чрескожные коронарные вмешательства

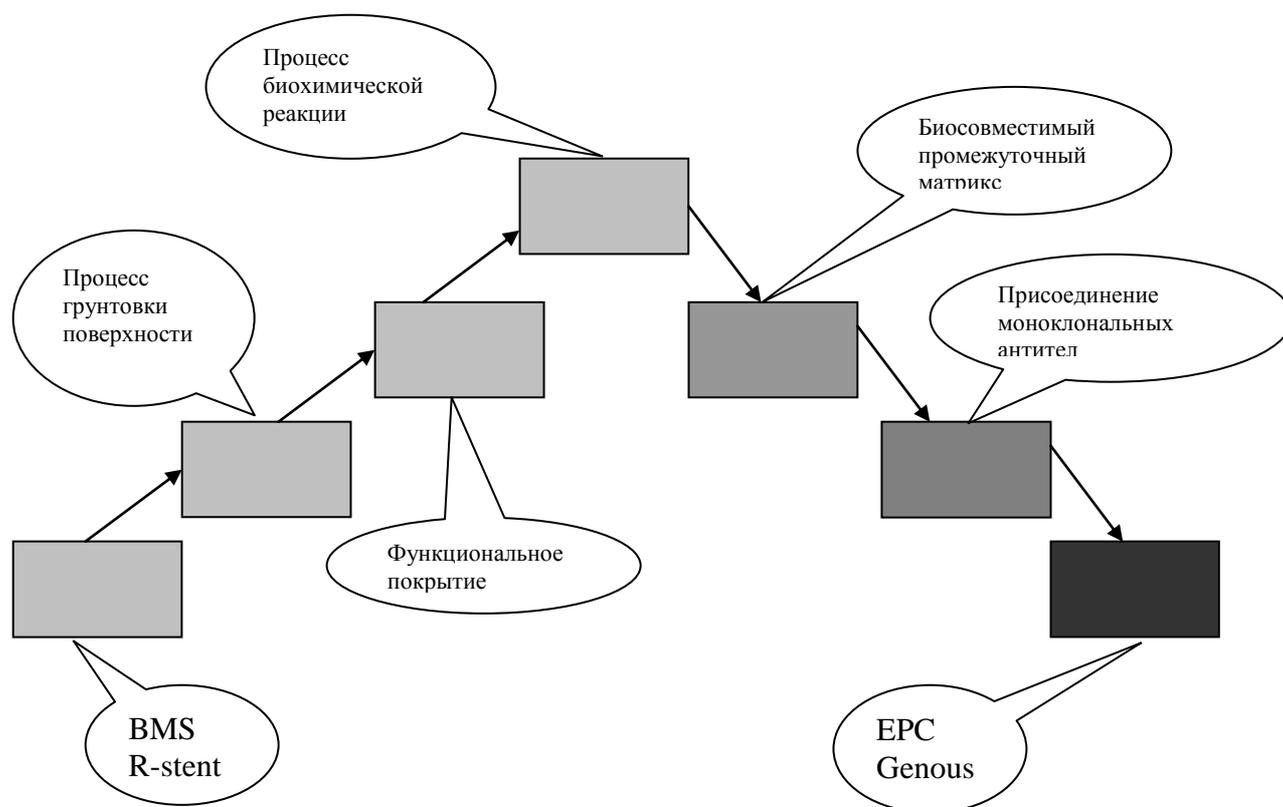
Проведение ЧКВ со стентированием при лечении больных с ИБС требует прием препаратов для профилактики тромбоза, развивающегося вследствие активации тромбоцитарной и коагуляционной систем гемостаза. Согласно современным рекомендациям необходимым условием в таких случаях является использование двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), включающая в себя аспирин в начальной дозе 150-300 мг per os или 250 (500) мг внутривенным болюсом с последующим приемом 75-100 мг ежедневно в следующих сочетаниях с клопидогрелем (нагрузочная доза 600 мг, далее по 75 мг ежедневно). При использовании стентов с лекарственным покрытием (при отсутствии высокого риска кровотечений) клопидогрель назначается минимум на 12 месяцев (Уровень доказательности В). При использовании голометаллических (непокрытых) стентов клопидогрель назначается минимум на 1 месяц, а в идеале до 12 месяцев. Однако если у пациента имеется риск кровотечения, то терапия должна быть сокращена минимум до 2-х недель (Уровень доказательности В). Досрочная отмена двойной антитромбоцитарной терапии ассоциируется с высокой частотой тромбоза стента [22], тогда как хирургическое вмешательство на фоне ДАТТ сопряжено с повышенным риском кровотечений [23]. Для разрешения этой проблемы, в нашей клинике у больных с системным атеросклерозом при необходимости проведения этапных хирургических вмешательств на некоронарных сосудистых бассейнах, на первом этапе реваскуляризации коронарных артерий мы используем стенты нового поколения – с биоинженерным покрытием.

Стент с биоинженерным покрытием

В настоящий момент существует большое многообразие стентов, но, как правило, все стенты разделяются на две основные группы: голометаллические (BMS – bare metal stent.) и стенты с лекарственным покрытием (DES – drug eluting stent.). Однако к настоящему времени существует и еще одна разработка, которая не относится ни к одной из перечисленных групп.

Впервые мировая общественность узнала о новом стенте с биоинженерным покрытием (EPC – endothelial progenitor cell.) в 2005 году, после публикации первых данных их применения у людей [26]. Ранее была опубликована работа результатов клинических испытаний на животных [26]. Биоинженерное покрытие было разработано компанией Orbus Neich и M. Kutryk [25,26]. Каркасом для инновационного покрытия стала более ранняя разработка компании Orbus Neich голометаллический стент – R-stent. На рисунке 1 схематически показаны основные этапы покрытия BMS стента биоинженерным покрытием.

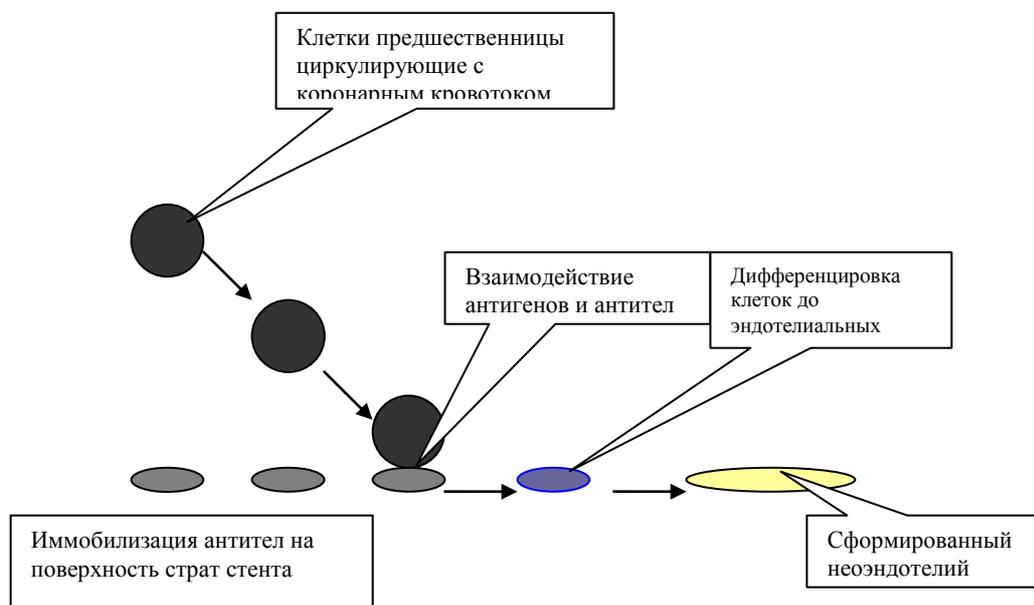
Рисунок 1. Процесс изготовления биоинженерного стента «Genous».



На голометаллическом стенте создается функциональное покрытие, после чего, посредством биохимической реакции создается биосовместимый промежуточный матрикс. Затем за счет ковалентных связей стент

покрывается моноклональными антителами к клеткам предшественницам эндотелиальных CD 34. На рисунке 2 показан принцип работы биоинженерного покрытия после имплантации стента в коронарную артерию. При прохождении крови через имплантированный в коронарную артерию стент антигены клеток CD 34 взаимодействуют с антителами на стратах стента. Далее клетки предшественницы дифференцируются до эндотелиальных клеток с последующим формированием неоэндотелия.

Рисунок 2. Принцип работы биоинженерного покрытия стента «Genous».



Регистр e-HEALING

К настоящему моменту стент «Genous» прошел все фазы клинических испытаний, а результаты были доложены на ведущих европейских и американских конгрессах TCT и PCR (ссылки). Наиболее значимым исследованием был регистр e-HEALING включавший около 5000 пациентов с имплантацией стентов «Genous»

По истечению 12 месяцев наблюдения суммарный показатель неблагоприятных событий составил 7,7%. Острый тромбоз стента наблюдался в 0,2%, подострый тромбоз 0,5% и поздний тромбоз стента отмечен в 0,3 % случаев.

Было проведено сравнение результатов имплантации стента «Genous» в сравнении с результатами имплантации DES Cypher и Biomatrix. При применении стентов Genous срок приема клопидогреля составлял всего 1 месяц по сравнению с DES, где прием клопидогреля составил 12 месяцев. Суммарный показатель неблагоприятных событий за 12 месяцев у стентов Genous составил 7,7%, против 10,5% у Cypher и 9,2% у BioMatrix.

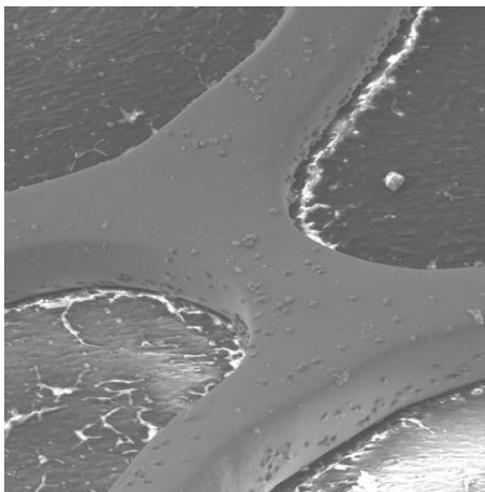
Таким образом, на фоне антиагрегантной терапии в 1 месяц стент Genous показал низкий процент осложнений в течении 12 месяцев (7,7%). Процент любого тромбоза стента (по определению ARC) за 12 месяцев наблюдения составил 1 %, а также сопоставимые результаты при сравнении с DES, где срок приема ДАТТ составил 12 месяцев.

Сокращение сроков приема клопидогреля при использовании стентов с биоинженерным покрытием

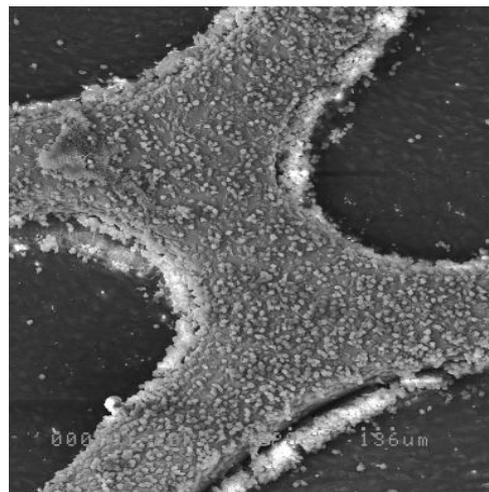
За счет активного взаимодействия антигенов CD 34 и антител, страты стента «Genous» более быстрее покрываются эндотелиальными клетками в сравнении с BMS (рисунок 3).

Рисунок 3. Страты стентов BMS и «Genous» через 1 час после имплантации по данным электронной микроскопии (М. Kutryk 2006).

BMS



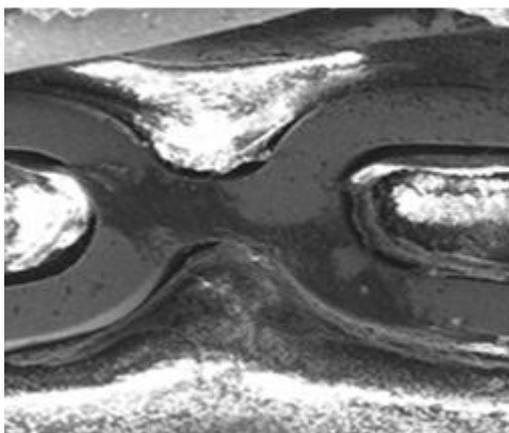
Genous



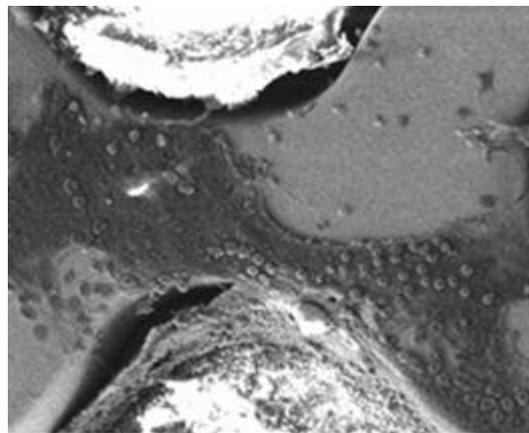
Через 48 часов после имплантации стентов BMS и «Genous» по данным электронной микроскопии отмечено, что страты стента «Genous» практически полностью покрыты функциональным неэндотелием, тогда как ячейки BMS остаются не покрытыми с выраженным микротромботическим компонентом (рисунок 4).

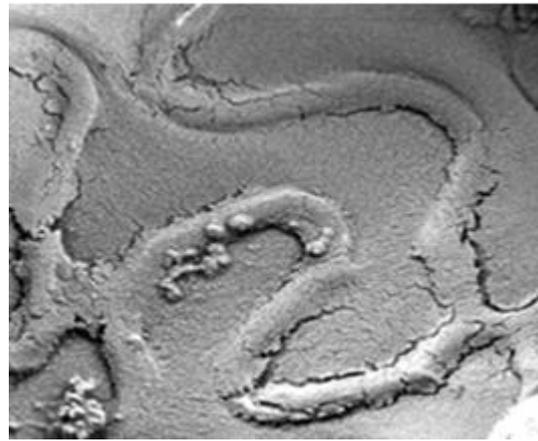
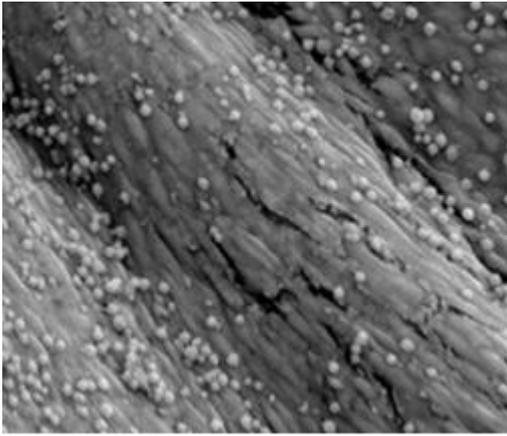
Рисунок 4. Страты стентов BMS и «Genous» через 48 часов после имплантации по данным электронной микроскопии (М. Kutryk 2006).

BMS



Genous

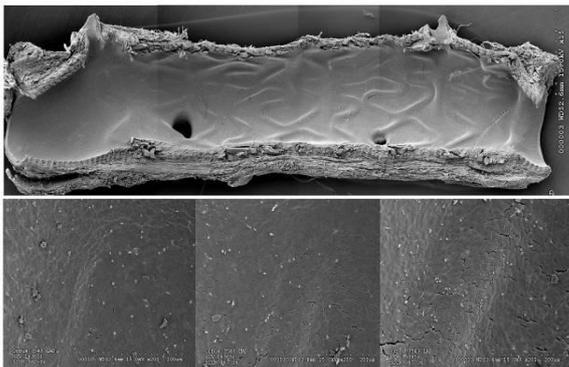




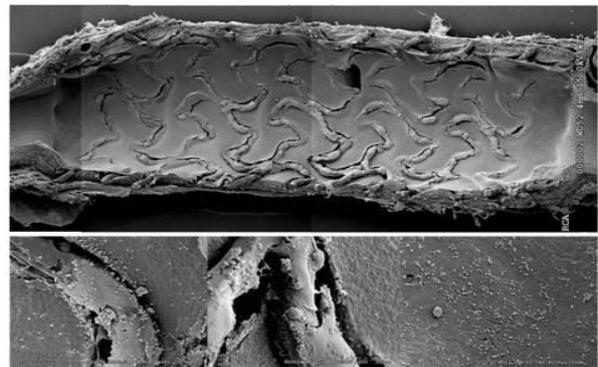
Через 14 дней стент «Genous» полностью покрыт неоинтимой по сравнению со стентом «Taxus», ячейки которого остаются непокрытыми (рисунок 5). Учитывая, что на 14 день страты стента «Genous» полностью покрыты неоинтимой, была выдвинута гипотеза о возможности сокращения продолжительности приема клопидогреля при минимальном риске развития тромбоза стента. Было получено согласие локально-этического комитета на проведение пилотного, рандомизированного исследования, по сокращению до 14 дней продолжительности приема клопидогреля при использовании стентов с биоинженерным покрытием на базе УРАМН НИИ КПССЗ СО РАМН.

Рисунок 5. Покрытие страт стентов «Genous» и «Taxus» на 14 день после имплантации в артерии свиньи (Virmani/Leon 2006).

Genous



Taxus



Результаты применения сокращенной схемы приема клопидогреля после использования стентов с биоинженерным покрытием

В 2009 году на базе ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН был начат пилотный проект по изучению возможности сокращения приема клопидогреля до 14 дней у пациентов после имплантации стентов «Genous».

Целью настоящего исследования являлось обосновать возможность использования сокращенной до 14 суток двойной антитромбоцитарной терапии с применением стентов с биоинженерным покрытием при этапном лечении больных мультифокальным атеросклерозом (МФА).

Задачи исследования:

1. Оценить ближайшие и отдаленные результаты имплантации стентов с биоинженерным покрытием «Genous» с использованием сокращенной до 14 суток ДАТТ.
2. Сопоставить результаты использования стандартной схемы (6 месяцев) назначения двойной антитромбоцитарной терапии при применении стентов с биоинженерным покрытием с сокращенной до 14 суток.
3. Дифференцировать показания к применению сокращенной ДАТТ при использовании стентов с биоинженерным покрытием у пациентов с МФА.
4. Обосновать новый подход к тактике ведения пациентов с МФА, нуждающихся в срочном вмешательстве на двух и более артериальных бассейнах.

Общее количество пациентов, подвергнутых анализу, составило 96 человек. Среди них мужчин - 71 (74%), женщин - 25 (26%). Возраст больных варьировал от 37 до 79 лет (в среднем $60,1 \pm 9,4$ лет). У 31,3% (n=30) больных выявлены МФА — стенозы некардиальных артерий более 50%. В группе «Genous-14 дней» среднее значение баллов по шкале SYNTAX составило 7,97 (медиана 8; интерквартильный размах 1 – 19,5), в группе «Genous-6 месяцев» - 9,1 (медианна 7; интерквартильный размах 1-21,5) балла (p=0,278).

Согласно полученным 12 месячным результатам (таблица 4) не было получено достоверной разницы между группами «Genous 14 дней» и «Genous 6 месяцев». Суммарный показатель сердечно-сосудистых осложнений составил 13,7% в группе Genous 14 дней, против 11,1% в группе Genous 6 месяцев (p=0,973). В обеих группах не было ни одного случая тромбоза стента (согласно классификации ARC) [24].

Отмена клопидогреля на 14 сутки в группе «Genous 14 дней» позволила выполнить второй этап вмешательства на некоронарном или коронарном артериальном бассейне на протяжении 30 дней у 14 пациентов (29,4%), тогда

как с учетом продолжающейся двойной антитромбоцитарной терапии в группе «Genous 6 месяцев» реваскуляризация некоронарных сосудистых бассейнов не выполнялась

Таблица 4. Сопоставление отдаленных результатов (12 месяцев) ЧКВ в исследуемых группах.

Показатель	Genous 14 дней (n=51)		Genous 6 месяцев (n=45)		p
	абс.	%	абс.	%	
Сердечно-сосудистые осложнения	7	13,7	5	11,1	0,973
Смерть	0	0	0	0	-
ИМ	0	0	0	0	-
Инсульт	0	0	1	2,2	0,959
Нестабильная стенокардия	3	5,9	2	4,4	0,873
Повторная реваскуляризация целевого сосуда	3	5,9	2	4,4	0,873
АКШ	1	1,9	0	0	0,942
Тромбоз стента					
Острый тромбоз (до 24 часов)	-	-	-	-	-
Подострый тромбоз (24ч-30 дней)	-	-	-	-	-
Поздний тромбоз (30 дней-6 месяцев)	-	-	-	-	-

Клинический случай

В НИИ КПССЗ СО РАМН поступил мужчина 76 лет с диагнозом: МФА. ИБС. Стенокардия 3 функционального класса. Субтотальный стеноз внутренней сонной артерии справа. По результатам коронарографии и ангиографии дуги аорты и ее ветвей выявлено поражение передней нисходящей артерии до 75% (рисунок 6), а также критическое поражение внутренней сонной артерии справа (рисунок 7).

Рисунок 6. Значимый стеноз передней нисходящей артерии.

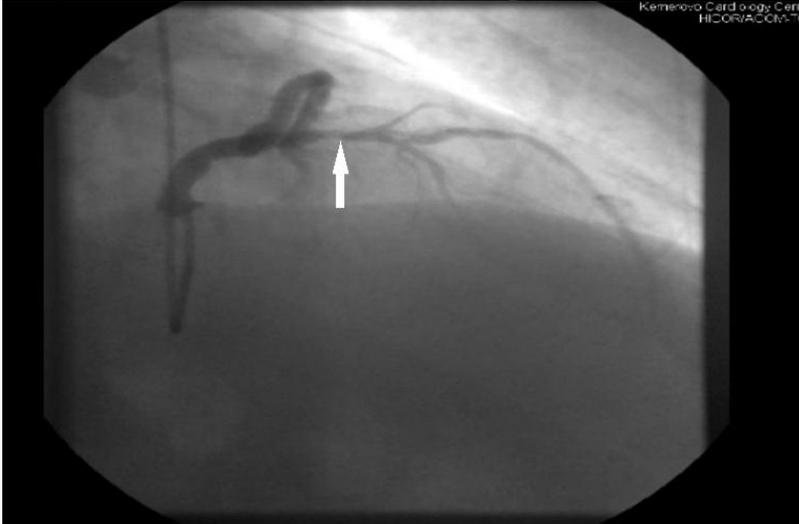


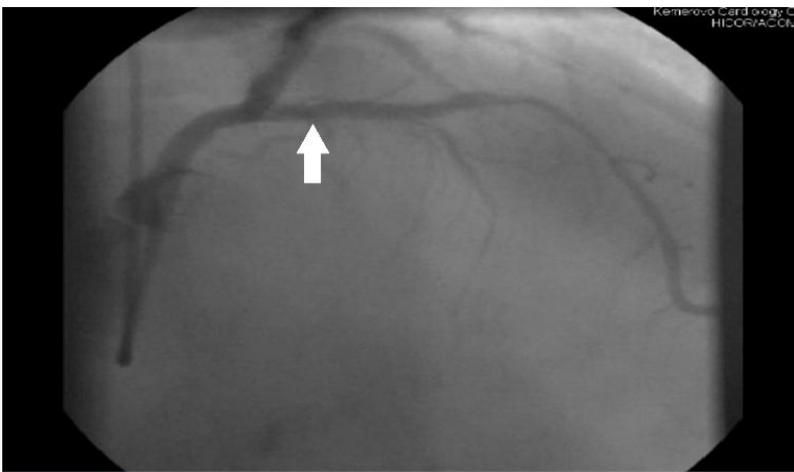
Рисунок 7. Критический стеноз внутренней сонной артерии.



Первым этапом выполнено ЧКВ со стентированием ПНА с имплантацией стента «Genous» (рисунок 8). Вторым этапом, без выписки из стационара, выполнена КЭЭ справа, которая стала возможна, благодаря отмене через 14 дней приема клопидогреля и 5 дневной паузы после его

отмены, без высокого риска геморрагических осложнений и риска тромбоза стента.

Рисунок 8. Имплантированный стент в переднюю нисходящую артерию



Таким образом, в одну госпитализацию, за счет использования данного подхода, а именно (сокращение сроков приема клопидогреля при использовании стентов с биоинженерным покрытием) дало возможность проведения коррекции поражений не только в коронарном бассейне, но и в брахиоцефальных ветвях без высокого риска развития тромбоза стента, а также риска геморрагических осложнений.

Заключение

Технология «имплантации стентов «GENOUS» с редуцированным до 14 дней сроком приема клопидогреля» может быть использована в клинической практике и показана:

1. При лечении больных мультифокальным атеросклерозом для обеспечения первого этапа реваскуляризации коронарных артерий в случае необходимости проведения второго этапа оперативной реваскуляризации других сосудистых бассейнов в короткие сроки.
2. При обеспечении реваскуляризации коронарных артерий у больных нуждающихся в открытом оперативном вмешательстве в ближайшие сроки (например у больных ожидающих оперативное вмешательств по поводу онкологической патологии).
3. При обеспечении реваскуляризации коронарных артерий у больных с высоким риском геморрагических осложнений.
4. При низкой комплаентности пациента к приему медикаментов.

Список литературы

1. Хирургическое лечение больных ишемической болезнью сердца с поражением брахиоцефальных артерий / Л. А. Бокерия, В. А. Бухарин, В.С. Работников и др. – М., 2006. – 175 с.
2. Risk assessment in the patients with established peripheral arterial disease / S. Haungen, I. P. Casserly, J. G. Regensteiner et al. // *Vasc. Med.* – 2007. – Vol. 12. – P. 343-350.
3. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain / I. Kallikararos, C. Tsioufis, S. Sideris et al. // *Stroke.* – 1999. – Vol. 30. – P. 1002-1007.
4. Coronary angiography in 506 patients with extracranial cerebrovascular disease / N. Hertzler, J. Young, G. Bevent et al. // *Arch. Intern. Med.* – 1985. – Vol. 145. – P. 849-852
5. Лутай, М. И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М. И. Лутай // *Укр. кардіол. журн.* – 2004. – № 1. – С. 17-24.
6. Прогностические возможности комплексного анализа коронарограмм / Ю. Н. Соколов, В. Г. Терентьев, Л. Н. Костенко и др. // *Укр. кардіол. журн.* – 1994. – № 1. – С. 23-29.
7. Соколов, Е. И. Диабетическое сердце / Е. И. Соколов. – М.: Медицина, 2002. – 416 с.
8. Despotovic, N. Multivascular disease in clinical practice / N. Despotovic, M. Zdravkovic // *Srp. Arh. Celok. Lek.* – 2002. – Vol. 130, № 9-10. – P. 316-319.
9. Rothwell, P. M. The interrelation between carotid, femoral and coronary artery disease / P. M. Rothwell // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22, № 1. – P. 11-14.
10. American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistic 2004. – Режим доступа: <http://www.Americanheart.org> (22.12.2010)

11. For the REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis / P. G. Steg, D. L. Bhatt, P. W. F. Wilson et al. // JAMA. – 2007. – Vol. 297. – P.1197-1206.
12. Тугеева Э.Ф. Определение приоритетности поражения различных артериальных бассейнов у больных с тяжелыми формами мультифокального атеросклероза: Автореф. дис. канд. мед. наук. Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, М., 2002.
13. Покровский А.В. и др. Показания к реконструктивным вмешательствам на ветвях дуги аорты у больных с сочетанным поражением брюшной аорты и экстракраниальных артерий // Хирургия, 1988, № 2, с.9-14.
14. Брюсов П.Г. и др. Тактика хирургического лечения сочетанных атеросклеротических поражений ветвей дуги аорты и магистральных артерий нижних конечностей / Актуальные проблемы ангиологии. Всесоюзная ангиологическая конференция. М. – Ростов-на-Дону, 1989, с.97-98.
15. Глухов А.И., Горюнов В.С. Тактика хирургического лечения патологии брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей // Актуальные проблемы ангиологии. Всесоюзная ангиологическая конференция. М. – Ростов-на-Дону, 1989, с.113-114.
16. Дюжиков А.А. и др. Одномоментные операции у больных с поражениями аорты и магистральных артерий // Первый Всесоюзный съезд сердечно-сосудистых хирургов. Тезисы докладов. М., 1990, с. 512-513.
17. Simons P.S., Algra A., Eikelboom B.C., et al. Carotid artery stenosis in patient with peripheral arterial disease: the SMART study // J. Vasc. Surgery. – 1999. – Vol. 30 № 3. – P. 519-525.
18. Hallett J.V., Bower T.C., Cherry K.J. Selection and preparation of high-risk patient for repair of abdominal aortic aneurysm // Mayo Clin. Proc. – 1994. – Vol. 69, № 8. – P. 763-768.
19. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г., Бузиашвили Ю.И. и др. Эндovasкулярные методы в лечении больных мультифокальным атеросклерозом. Анналы хир 2002; 1: 11-17.

20. Семитко С.П., Ярощук А.С., Цыгельников С.А. и др. Сочетание эндоваскулярной и хирургической коррекции проявлений мультифокального атеросклероза у пациентки пожилого возраста. *Ангиол и сосуд хир* 2004; 3: 125-128.
21. Cardaioli P., Giordan M., Isabella G. Percutaneous revascularization of coexisting severe carotid and coronary artery disease: a case report. *Ital Heart J* 2001; 2: 9: 707-710.
22. Iakovou L., Schmidt T., Bonizzoni E. et al. Incidence, Predictors, and Outcome of Thrombosis After Successful Implantation of Drug-Eluting Stents. *JAMA*. May 4, 2005;293:2126-2130
23. Chu M.W., Wilson S.R., Novick R.J., Stitt L.W., Quantz M.A. Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2005; 78: 1536-1541
24. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions / D. E. Cutlip, S. Windecker, R. Mehran et al. // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 2344-2351
25. HJ Duckers et al; Accelerated vascular repair following percutaneous coronary intervention by capture of endothelial progenitor cells promotes regression of neointimal growth at long term follow-up: final results of the Healing II trial using an endothelial progenitor cell capturing stent (Genous R stent); *EuroIntervention* 2007;3:350-358
26. J Aoki et al; Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34: the HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First In Man) Registry.*J.Am.Coll.Cardiol.* 2005 May 17;45(10):1574-9