

Изучение ядер эпидермиса в зоне введения препарата «люминера» спустя 16 недель после введения позволило выявить факт изменения средней оптической плотности, которая для ядер базального слоя составила $78,5 \pm 5,32$ усл. ед., но по сравнению с контролем различие было статистически недостоверным, а для ядер клеток шиповатого слоя при показателе оптической плотности $63,2 \pm 3,71$ усл. ед. различие статистически значимо ($p < 0,01$).

Морфометрия толщины эпидермиса спустя 16 недель после использования филлеров показала, что при введении препарата «радиесс» толщина эпидермиса в среднем составляет $277 \pm 10,8$ усл. ед., а для препарата «люминера» – $230 \pm 7,06$ усл. ед. И в первом, и во втором случаях можно говорить об увеличении общей толщины эпидермального пласта, поскольку в контроле она в среднем составила $146 \pm 3,46$ усл. ед. и отличалась от результатов эксперимента с достаточно высокой статистической достоверностью ($p < 0,001$).

Таким образом, введение филлеров меняет морфологический статус эпидермиса по пути увеличения числа клеток в составе герминативного компартмента, а также увеличивает число клеточных рядов в зернистом слое, что можно рассматривать как результат изменения функционального статуса ДНК ядер. При этом первая ответная реакция регистрируется на 4-й неделе эксперимента и связана с активацией хроматина ядер клеток базального слоя. К концу эксперимента отмечается активация клеток зернистого слоя, о чем свидетельствует высокая степень их грануляции. Интерес к клеткам шиповатого и зернистого слоев связан с тем, что в них синтезируются гетерогенные смеси барьерных липидов, а также липопротектирующие ферменты (гликофинголипиды, фосфолипиды, церамиды). Содержимое ламеллярных телец и гранул кератогиалина используется для формирования эпидермаль-

ного водного барьера, а также обеспечения его гомеостаза. Эти вещества отвечают за скорость отторжения роговых чешуек и антимикробный статус кожи.

Таким образом, использование филлеров, в состав которых входят кристаллы гидроксиапатита, приводит к активации герминативного компартмента и, следовательно, к утолщению всего эпидермиса. С другой стороны, под влиянием этих препаратов происходит активация темпа синтеза клетками зернистого слоя одного из наиболее активных компонентов защитного барьера белка, обладающего катионным зарядом (филлагрина), что и обеспечивает более высокий статус резистентности эпидермису.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beer K., John M., Cohen J. Evaluation of injectable CaHA for the treatment of mid-face volume loss // J. drugs dermatol. – 2008. – V. 7 (4). – P. 359–366
2. Lizzul P., Narurkar V. The role of calcium hydroxylapatite (Radiesse) in nonsurgical aesthetic rejuvenation // J. drugs dermatol. – 2010. – V. 9 (5). – P. 446–450.
3. Jacovella P. Use of calcium hydroxylapatite (radiesse) for facial augmentation. Clinical interventions in aging. – 2008. – P. 161–174; Hevia O. Correction of lowerface with calcium hydroxylapatite // Dermatol. surg. – 2009. – V. 35. – P. 1487–1494.
4. Busso M., Moers-Carpi M., Storck R., Ogilvie P., Ogilvie A. Multicenter, randomized trial assessing the effectiveness and safety of calcium hydroxylapatite for hand rejuvenation // Dermatol. surg. – 2010. – V. 36. – P. 790–797.
5. Marmur E., Phelps R., Goldberg D. Clinical, histologic and electron microscopic findings after injection of a calcium hydroxylapatite filler // J. cosmet. laser ther. – 2004. – V. 6. – P. 223–226.
6. Pearce A. Histochemistry. Theoretical and applied. – London, 1968. – 561 p.

Поступила 13.05.2015

С. А. ПАВЛИЩУК, А. В. РОМАШ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ВТОРОГО ТИПА

Кафедра терапии № 1 ФПК и ППС государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: corpus@ksma.ru

Представлен обзор литературы по эффективности антиагрегантной профилактики и терапии микро- и макроангиопатий при сахарном диабете второго типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, тромбоциты, антиагрегантная терапия.

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF ANTIPLATELET THERAPY OF HEMOSTATIC DISORDERS
IN DIABETES OF THE SECOND TYPE

*Department of therapy № 1Kuban state medical university,
Russia, 350063, Krasnodar, str. Sedina, 4. E-mail: corpus@ksma.ru*

Presents a literature review on the effectiveness of antiplatelet prophylaxis of micro- and macroangiopathies in diabetes mellitus type 2.

Key words: diabetes mellitus, platelets, antiplatelet therapy.

Сахарный диабет (СД) является серьезной медико-социальной проблемой. Широкая распространенность, высокий риск инвалидизации и смертности способствовали принятию на 61-й сессии Генеральной ассамблеи ООН следующей резолюции: «Сахарный диабет принял черты неинфекционной эпидемии, является четвертым по распространенности заболеванием после ВИЧ-инфекции, туберкулеза и малярии и стал реальной угрозой для здоровья человечества». Международным сообществом было единогласно принято решение по созданию национальных программ в борьбе с планетарным наступлением СД. По данным Государственного регистра на 01.01.2014 г., численность больных СД в России, по данным обращаемости, составила 3 млн. 965 тыс. человек. Фактическая распространенность СД по результатам эпидемиологических исследований в 3–4 раза выше. Эксперты ВОЗ предположительно насчитывают в РФ около 10 млн. больных СД и включают нашу страну в число стран мира с их наибольшей распространенностью СД [15].

Для СД любого типа характерна диабетическая тромбоцитопатия – повышение способности к агрегации и адгезии, возникающее в связи с изменением проницаемости мембраны вследствие изменений ее липидного состава и гликации мембранных белков. Диабетическая тромбоцитопатия сопровождается активацией всех компонентов системы гемостаза, участвующих в регуляции тонуса кровеносных сосудов, состояния клеток крови и плазменных ферментных систем.

Генез хронических осложнений СД рассматривается с позиции глюкозотоксичности, так как длительная гипергликемия является иницирующим фактором многообразных биохимических и структурных изменений в клетках и тканях у больных СД. Длительная гипергликемия при СД ведет к изменению в системе гемостаза. Содержание гликированного гемоглобина при СД коррелирует с содержанием фибринопептида А, антитромбина III, фактора VII, фибриногена [1]. Собственными исследованиями обнаружена отчетливая роль глюкозотоксичности в повышении агрегационной

активности кровяных пластинок. Так, умеренная постпрандиальная гликемия у здоровых людей приводит к достоверному повышению агрегации тромбоцитов [5]. Нами найдена прямая зависимость функциональной активности тромбоцитов от состояния декомпенсации углеводного обмена. Изучено соотношение тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза в зависимости от выраженности ангиопатий [6, 7]. Исследование механизмов нарушений системы гемостаза при СД считается одним из важнейших аспектов профилактики и лечения осложнений, снижающих качество и срок жизни больных с СД. Развитие ангиопатий при СД является многофакторным процессом, зависящим от нарушений в системах гемокоагуляции и фибринолиза. Повышение активности процессов неэнзиматического гликирования белков и липопротеинов нарушает функции клеточных и базальных мембран, изменяя функциональную активность компонентов сосудистой стенки, в частности клеток эндотелия, нарушая их взаимоотношения с клетками крови, способствуя развитию гиперкоагуляционного синдрома; изменяет механизмы регуляции сосудистого тонуса и способствует развитию сосудистой патологии. Дисфункция систем коагуляции и фибринолиза на ранних стадиях заболевания ведет к появлению ангиоретинопатии и нефропатии. С увеличением «стажа» СД нарастает концентрация фибриногена, происходит укорочение времени тромбообразования, снижается фибринолитическая активность. При СД имеется тенденция к гиперфибриногемии, при этом имеет место положительная корреляция между концентрацией фибриногена в крови и величиной гликемии. Уточнение нарушений гемостаза у пациентов проводится путем исследования маркеров поражения сосудов, нарушений обмена и признаков эндотелиальной дисфункции, которые наблюдаются не только у больных СД, но и при атеросклерозе, ожирении, гипергомоцистеинемии, гиперлипидемии, гипертонии [3].

Гиперкоагуляция у пациентов с СД отчетливо проявляется при гиперхолестеринемии, декомпенсации СД. Наиболее ярко иллюстрируют

данную связь результаты анализа структуры смертности: тромбоз является причиной смерти 80% пациентов с СД, 75% которых приходится на коронарную локализацию, 25% – на цереброваскулярные и периферические тромбозы [12]. Риск развития ИМ у пациентов с СД в 6–10 раз чаще, чем в популяции, а мозгового инсульта в 4–7 раз больше, чем среди лиц без СД [18].

Одной из мер первичной и вторичной профилактики макроангиопатий является антиагрегантная терапия. Проводимые в 70–90-х годах прошлого века проспективные контролируемые исследования продемонстрировали снижение риска ИМ, ОНМК и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с СД на фоне регулярного приема малых доз АСК.

В исследовании POPADAD при СД с бессимптомным поражением периферических артерий различий в снижении кардиоваскулярных рисков и неблагоприятных исходов в ответ на прием АСК и плацебо не обнаружено [9]. В настоящее время использование АСК в качестве первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений признано неоднозначным.

В исследовании USPHS не отмечено снижения риска смерти от ССЗ у пациентов, принимавших 325 мг аспирина через день [26].

По данным многоцентрового исследования CURE, применение клопидогреля в дополнение к стандартной терапии, включающей аспирин, при продолжительности приема клопидогреля до года, на 20% снижает риск первичной конечной точки, но вызывает геморрагии [22]. Исследование CAPRIE показало снижение частоты ИМ у больных с любым уровнем риска. У пациентов, принимавших клопидогрель, риск ишемических сосудистых событий (ИСС) и сосудистая смерть на 8,7% ниже, зарегистрировано на 9,1% меньше госпитализаций, чем у принимавших аспирин. Если принять во внимание тяжелые геморрагические осложнения, наблюдающиеся на фоне приема АСК, преимущества клопидогреля достигали 9,5%. Превосходство клопидогреля перед аспирином было немного большим у больных СД и у пациентов после кардиохирургических вмешательств. При СД 2-го типа абсолютный риск ИСС в группах клопидогреля и аспирина отличался на 2,1%, а при СД 1-го типа разница в абсолютном риске достигала 3,8% [11].

Субисследование CURE-PCI выявило преимущество в группе больных с комбинированной антитромбоцитарной терапией. Анализ смерти и вторичных исходов за 400 дней наблюдения показал достоверные преимущества в группе больных, получавших одновременно аспирин и клопидогрель [22].

В исследовании CREDO изучалась эффективность терапии клопидогрелем в сравнении с плацебо на фоне стандартной терапии, включающей

аспирин. Оценивалась безопасность терапии клопидогрелем в отношении частоты больших геморрагий и досрочного прекращения терапии. Выявлено, что длительное применение клопидогреля у больных после ЧКВ снижало риск развития смерти, инфаркта и инсульта на 27% [25].

Исследование MATCH не выявило преимуществ комбинированной терапии аспирином и клопидогрелем по сравнению с монотерапией клопидогрелем [13].

Исследование WATCH не обнаружило преимуществ комбинированной антитромбоцитарной терапии, включающей клопидогрель, перед препаратом сравнения – варфарином [21].

Исследование CHARISMA не выявило статистически значимого снижения риска ИМ, ОНМК или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с высоким риском атеротромботических событий. Комбинация антитромбоцитарных препаратов клопидогреля и аспирина по сравнению с плацебо и аспирином встречается в большой популяции пациентов с диагностированным атеротромбозом или множественными факторами риска атеротромботических событий [10].

Таким образом, результаты представленных исследований не позволяют рекомендовать комбинированную терапию клопидогрелем и аспирином для широкого применения у всех групп пациентов в качестве альтернативы монотерапии и терапии антикоагулянтами. Более того, полученные данные о возрастании частоты кровотечений на фоне комбинированной антитромбоцитарной терапии свидетельствуют о необходимости контроля за безопасностью назначения препаратов.

В последнее время зарегистрированы новые быстродействующие блокаторы P2Y₁₂ рецепторов – прасупрел и тикагрелор. Прасупрел – новый представитель тиенопиридинов, как и клопидогрель, является пролекарством, активный метаболит которого более быстро, полно и тесно связывается с рецепторами тромбоцитов P2Y₁₂, вызывая ингибицию АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Соотношение между ингибированием агрегации тромбоцитов и клинической эффективностью не установлено [27].

Исследование TRITON-TIMI 38 по оценке улучшения терапевтических исходов с помощью оптимизации тромбоцитарной ингибиции прасупрелом сравнивало эффективность и безопасность прасупреля с клопидогрелем в стандартных дозах у больных ОКС [8].

Тикагрелор является прямым ингибитором P2Y₁₂ рецептора АДФ, оказывая более быстрое и сильное, но обратимое действие в сравнении с клопидогрелем [17]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании PLATO сравнивались эффективность тикагрелора с клопидогрелем в профилактике сосудистых

событий и смерти у больных ОКС. В ходе сравнения эффективности и безопасности прасугрелем с клопидогрелем получили противоречивые результаты. Частота всех массивных кровотечений между группами тикагрелора и клопидогреля не различалась: 11,6% против 11,2% соответственно. Также была сходной частота больших геморрагий (7,9% против 7,7%) и смертельных или жизнеугрожающих кровотечений (по 5,8% в обеих группах) [23].

Исходя из побочных эффектов тикагрелора, требуется оценка его безопасности у значительно большего числа пациентов [28].

В 1966 г. впервые А. J. Quick представил тест для определения резистентности к аспирину, основанный на удлинении времени кровотечения у здоровых добровольцев. В 1993 г. С. М. Helgason с соавт. выявили неполный эффект аспирина [16].

В настоящее время расширено понятие резистентности к пероральным антитромбоцитарным препаратам (аспирин и клопидогрель), т. е. неспособность препарата предотвратить тромботический эпизод у больного и недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов по результатам различным лабораторных тестов. По данным метаанализа, проведенного у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, длительно принимавших АСК, у 28% пациентов имело место развитие резистентности к препарату. Отсутствие ответа на прием аспирина составляет от 32% до 64%. Резистентность к аспирину устанавливалась при отсутствии ингибирования тромбоцитов аспирином *in vitro*. В целом у 810 пациентов (28%) была выявлена резистентность. Эти пациенты независимо от исходных клинических симптомов характеризовались высоким риском смерти, ОКС, цереброваскулярных осложнений. У пациентов с резистентностью к аспирину сердечно-сосудистые осложнения развились в 39% случаев по сравнению с 16% пациентов без резистентности, что соответствовало отношению шансов 3,85 [19]. Аспиринорезистентность включает в себя клиническую (развитие острого сосудистого события на фоне приема аспирина), биохимическую (повышение уровня стабильных метаболитов тромбоксана в плазме крови или моче), функциональную (повышенный уровень агрегационной активности тромбоцитов) стадии. С. Patrono и соавт., наблюдая за агрегационной активностью тромбоцитов у пациентов, получавших аспирин в течение 2 лет, через 2 месяца у 27% из них выявили наличие вторичной резистентности к аспирину, сопровождаемой усилением агрегационной активности тромбоцитов. Спустя 2 года число таких больных увеличилось до 53% [24]. Р. Wenaweser получил сходные результаты у пациентов после

стенотирования [29]. По данным ретроспективного анализа результатов агрегатометрии пациентов, длительно наблюдающихся в кардиологическом отделении Института геронтологии АМНУ, частота вторичной аспиринорезистентности у больных ИБС старше 60 лет достигала 42% [4]. Появились данные о ложной модифицируемой резистентности – снижении эффективности препарата в связи с несоблюдением стандартов его назначения и применения. Для ее предотвращения необходимы контроль за межлекарственным взаимодействием, регулярный прием препаратов и соответствие рекомендациям по принимаемой дозе [2]. Важность контроля эффективности антитромбоцитарных препаратов с помощью агрегатометрии исследована на 2000 пациентов с ИБС [4]. В США внедрены тест-системы определяющие чувствительность к антиагрегантным препаратам «VerifyNow» для аспирина, клопидогреля, ингибиторов GP IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов [20]. В исследовании POPULAR тесты достоверно коррелировали с неблагоприятными ишемическими исходами (на основании чего повышенную реактивность тромбоцитов приравнивали к основным факторам риска ишемических событий), при этом ни один тест не коррелировал с риском кровотечений [14]. В 2009 г. Европейская рабочая группа по резистентности к антитромбоцитарным препаратам констатировала отсутствие данных крупных проспективных клинических исследований, указывающих на рутинное или спорадическое определение функции тромбоцитов в процессе лечения антитромбоцитарными препаратами. При возникновении предположения о резистентности по данным лабораторных тестов необходимо оценить приверженность больного к приему препаратов.

Последние десятилетия характеризуются прорывом в изучении патогенеза СД и ИБС. Имеются алгоритмы по профилактике, диагностике и лечению СД и ИБС. Несмотря на современные достижения, проблема терапевтической тактики в медицинском и социальных планах остается актуальной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А. С. Сахарный диабет 2-го типа. Проблемы и решения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1031 с.
2. Голухова Е. З., Рябинина М. Н. Современные аспекты антиагрегантной терапии // Креативная кардиология. – 2013. – № 1. – С. 48–51.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет, острые и хронические заболевания // МИА. – Москва, 2011. – С. 477.
4. Лишневецкая В. Ю., Калмыков М. П. Прогностическая значимость агрегационной активности тромбоцитов для определения продолжительности предстоящей жизни больных ИБС пожилого и старческого возраста // Проблемы старения и долголетия. – 2006. – Т. 15. № 4. – С. 351–357.

5. Павлищук С. А., Никольская Л. Ф., Петрик Г. Г. Взаимотношение агрегационной активности тромбоцитов и некоторых параметров метаболизма у здоровых людей // Физиология человека. – 2003. – № 1. – С. 136–138.
6. Петрик Г. Г., Павлищук С. А., Бутаева С. В. Параметры метаболизма и гемостаза при СД 1-го и 2-го типов в зависимости от компенсации углеводного обмена // Кубанский научный медицинский вестник – 2011. – № 5. – С. 118–124.
7. Петрик Г. Г., Павлищук С. А. Показатели метаболизма и гемостаза у больных СД 2-го типа с различной выраженностью ангиопатий // Проблемы эндокринологии – 2010. – Т. 56. № 2. – С. 15–19.
8. Antman E. M., Wiviott S. D., Murphy S. A. et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. A TRITON-TIMI 38 (TRial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction) analysis // J. am. col. cardiol. – 2008. – May 27. № 51. – P. 2028–2033.
9. Belch J., MacCuish A., Campbell I., et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease // BMJ. – 2008. – № 337. – P. 1840.
10. Berger P. B., Bhatt D. L., Fuster V. et al. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance (CHARISMA) trial // Circulation. – 2010. – 15 Jun. № 121 (23). – P. 2575–2583.
11. CAPRIE steering committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE) // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 1329–1339.
12. Carr M. E. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state // J. diabetes complications. – 2001. – V. 15. – P. 44–54.
13. Diener H. C. et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet 2004. – № 34. – P. 331–337.
14. Gurbel P. A., Tantry U. S. Platelet function testing and genotyping improve outcome in patients treated with antithrombotic agents // Circulation. – 2012. – № 125. – P. 1276–1287.
15. IDF Diabetes atlas 6th edition. 2014. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>].
16. Helgason C. M., Bolin K. M., Hoff J. A., Winkler S. R., Mangat A., Tortorice K. L., Brace L. D. Development of aspirin resistance in persons with previous stroke // Stroke. – 1994. – № 25. – P. 2331–2336.
17. James S. K., Pieper K. S., Cannon C. P., et al. Ticagrelor in patients with acute coronary syndromes and stroke: interpretation of subgroups in clinical trials // Stroke. – 2013. – P. 44–60.
18. Juutilainen, A. Type 2 diabetes as a coronary heart disease equivalent. An 18-year prospective population-based study in finnish subjects // Diabetes care. – 2005. – V. 28. – P. 2901–2907.
19. Krasopoulos G., Brister S. J., Beattie W. S. et al. Aspirin «resistance» and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis // BMJ. – 2008. – January 26. № 336. – P. 195–198.
20. Lincoff A. M., Bittl J. A., Harrington R. A., et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: Replace-2 randomized trial // JAMA. – 2003. – № 289. – P. 853–863.
21. Massie B. M., Collins J. F., Ammon S. E. et al. for the WATCH Trial Investigators. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure the warfarin and antiplatelet therapy in chronic heart failure (WATCH) trial // Circulation. – 2009. – March 31. № 119. – P. 1616–1624.
22. Mehta S. R., Yusuf S., Peters R. J. et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study // Lancet. – 2001. – № 358. – P. 527–533.
23. Montalescot G., Sideris G., Cohen R. et al. Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome. The randomised, double-blind ACAPULCO study // Thromb haemost. – 2010. – № 103. – P. 213–223.
24. Patrono C., Collier B., FitzGerald G. A. et al. Platelet-active drugs: The relationships among dose, effectiveness, and side effects. The seventh accp conference of antithrombotic and thrombolytic therapy // Chest. – 2004. – Vol. 126. – P. 234–264.
25. Steinhubl S. R., Berger P. B., Mann J. T. et al., for the CREDO investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A Randomized controlled trial // JAMA. – 2002. – № 288. – P. 2411–2420.
26. U. S. Public health service. Treating tobacco use and dependence: summary. – Rockville, MD: U. S. public health service, June 2000. <http://www.surgeon-general.gov/tobacco/>.
27. Wallentin L., Varenhorst C., James S. et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y12 receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease // Eur. heart. j. – 2008. – № 29. – P. 21–30.
28. Wallentin L., Becker R. C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // N. engl. j. med. – 2009. – September 10. № 361 (11). – P. 1045.
29. Wenaweser P., Tsuchida K., Vaina S. et al. Late stent thrombosis following drug-eluting stent implantation: data from a large, two-institutional cohort study // World congress of cardiology Barcelona, september 2–5 // Eur. heart j. – 2006. – Vol. 27 (suppl 1). – P. 154.

Поступила 01.06.2015