

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.Н. МЕШАЛКИНА» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

КРЕТОВ ЕВГЕНИЙ ИВАНОВИЧ

ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ  
С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ  
ОТЕЧЕСТВЕННОГО КОРОНАРНОГО СТЕНТА С ЛЕКАРСТВЕННЫМ  
ПОКРЫТИЕМ

специальность 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора  
медицинских наук

Новосибирск, 2020

Работа выполнена в Центре эндоваскулярной хирургии

ФГБУ «НМИЦ им.ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России

Научный консультант д-р мед.наук, профессор **Бабунашвили Автандил Михайлович**

Официальные оппоненты:

**Шматов Дмитрий Викторович**, д-р мед. наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.), заместитель директора по медицинской части (кардиохирургия) клиники высоких медицинских технологий им. Н.И.Пирогова, профессор, выполняющий лечебную работу кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета ;

**Меркулов Евгений Владимирович**, д-р мед. наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а), старший научный сотрудник;

**Козлов Борис Николаевич**, д-р мед. наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, г. Томск, ул. Киевская, 111А), и.о. руководителя отдела сердечно-сосудистой хирургии;

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, Льва Толстого, 6-8

Защита состоится 23 сентября 2020.года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.063.01 при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речуновская, 15;

e-mail: v\_usoltseva@meshalkin.ru

<https://meshalkin.ru>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России и на сайте <https://meshalkin.ru/kretov-yevgeniy-ivanovich>

Автореферат разослан 20 августа 2020г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета Д 208.063.01  
д-р мед. наук Альсов Сергей Анатольевич

## **Список использованных сокращений**

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЗА – инфаркт-зависимая артерия

ИМ – инфаркт миокарда

ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

КИН – контрастиндуцированная нефропатия

МП – многососудистое поражение

ОА – огибающая артерия

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПКА – правая коронарная артерия

ПНА – передняя нисходящая артерия

ЧКВ –чрескожное коронарное вмешательство

ТЛТ – тромболитическая терапия

ТС – тромбоз стента

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ЭКГ - электрокардиограмма

СЛП – стенты с лекарственным покрытием

МАСЕ – major adverse cardiac events (значимые неблагоприятные кардиоваскулярные события)

TLR - target lesion revascularization (реваскуляризация целевого стеноза)

TVR – target vessel revascularization (реваскуляризация целевого сосуда)

Non-TVR – non target vessel revascularization (реваскуляризация нецелевого сосуда)

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

## Актуальность темы

Коронарное стентирование является одной из основных стратегий лечения коронарной патологии сердца. Внедрение стентов с лекарственным покрытием (СЛП) в клиническую практику привело к значительному повышению эффективности эндоваскулярной коррекции коронарной патологии, вызванной облитерирующим атеросклерозом. Однако использование первого поколения металлических стентов с полимером и лекарственным препаратом выявило ряд недостатков, которые могли приводить к таким нежелательным явлениям как рестеноз и тромбоз стента. Одной из проблем первого поколения стентов было несовершенство полимера, а именно его характеристик биосовместимости, что приводило к аллергическим реакциям и воспалению в месте имплантации. Вышеупомянутые процессы в комбинации с незавершенной эндотелизацией страт стента приводили раннему и позднему тромбозу стента.

Новое поколение стентов принесло новые решения в разработке биосовместимых полимеров, что в дальнейшем привело к значительному сокращению тромботических осложнений. Современное поколение сиролимус покрытых стентов с биodeградируемым полимером были созданы с целью достижения оптимальной эндотелизации, контроля избыточной неоинтимальной пролиферации и снижения уровня воспалительной реакции. Однако сегодня к современным устройствам предъявляется ряд высоких требований. Помимо того, что новые лекарственные стенты не должны нести повышенный риск устройство-ассоциированных осложнений в сравнении с предшественниками, следует проводить оценку факторов, которые могут спровоцировать тромбоз как наиболее грозное осложнение. Клиническая же эффективность устройств сегодня определяется не только оптимальными характеристиками имплантации, но и способностью отвечать современным тенденциям в отрасли, например, сокращенным сроком необходимого приема двойной антиагрегантной терапии или тканевой совместимостью и

отсутствием воспаления сосудистой стенки. Ввиду вышеперечисленных факторов, выбор платформы и антипролиферативного стента с лекарственным покрытием требует соответствующего клинико-экспериментального обоснования.

В России ежегодно имплантируется около 250 тысяч коронарных стентов. При этом, несмотря на сохраняющийся прирост в 12-15% числа имплантируемых стентов, соотношение между голометаллическими (ГМС) и лекарственными стентами сохраняется на уровне 1:1. В дополнение, также не смотря на рост в 15%, обеспеченность населения интервенционными вмешательствами при ишемической болезни сердца (ИБС) не доходит до уровня развитых стран. Это связано со многими причинами, одной из которых, является тот факт, что подавляющее большинство коронарных стентов являются импортными и, вследствие этого, просто дорогими для экономики системы здравоохранения. Ввиду этого наличие на российском рынке доступных лекарственных стентов с обоснованной клинической безопасностью и эффективностью является одной из приоритетных задач развития направления оказания помощи пациентам с ишемической болезнью сердца, включая острый коронарный синдром, чем и обусловлена актуальность данной диссертационной работы.

### **Степень разработанности темы исследования**

Эра стента с лекарственным покрытием началась с первого опубликованного исследования, проведенного Соусой и др. в 2001 году, в котором было продемонстрировано почти полное устранение неоинтимальной гиперплазии при использовании сиролимус выделяющего стента (Cypher, CordisJohnson & Johnson) [Sousa J. E. et al., 2001]. Стент Sypher был покрыт двумя тонкими слоями полимеров (поли-н-бутилметакрилат и сополимером полиэтилен-винил ацетатом) содержащим 140 мкг сиролимуса [Suzuki T. et al., 2001]. С момента одобрения стентов Cypher в Европе и Соединенных Штатах по всему миру по состоянию на конец 2003 года было продано порядка 450 000 единиц стентов [Leon M. B. Et al., 2003], что отражает

увеличение доли до 1,5 млн. человек, кто ежегодно получал лечение с использованием коронарных стентов. Частота подострого и позднего тромбоза в течении первых 30 дней у пациентов рандомизированных в клиническом исследовании в группу Sypher не имело различий в сравнении с контрольной группой голометаллического стента [Morice M. C. et al., 2002; Moses J. W. et al., 2003; Schofer J. et al. 2003]. Однако позднее появились сообщения о частом возникновении подострых тромбозов и сообщениях о возможных реакциях гиперчувствительности ограниченной стенкой артерии, окружающей стент [US Food and Drug Administration et al., 2003]. Были опубликованы случаи локализованного васкулита в ответ на имплантацию коронарного стента Sypher, приводящего к острому инфаркту миокарда, вторичному позднему тромбозу стента. Реакция гиперчувствительности могла быть вызвана металлом стента, полимером или сиролимусом. Однако имеющиеся патологоанатомические данные подтверждают гипотезу о том, что гиперчувствительность к полимеру является наиболее вероятным механизмом. Гиперчувствительность к металлу стента ассоциируется с рестенозом, но не с тромбозом, кроме того, не существует информации относительно случаев эозинофильной инфильтрации в стентированных артериях у человека. В одном из исследований было изучено более 400 стентов имплантированных человеку в коронарные артерии, ни в одном случае не было продемонстрировано эозинофильной реакции [Farb A. et al., 2002].

Ряд работ демонстрировал ранее случаи тромбоза голометаллических стентов [Farb A. et al., 2003]. Механизмом тромбоза в этих случаях было стентирование с перекрытием крупной боковой ветви, использование брахитерапии, диссекция проксимальнее и дистальнее стента, выраженный пролапс некротического ядра бляшки. Во всех этих случаях не было доказательств воспалительной реакции стенки артерии или признаков инфильтрации эозинофилами. В большинстве случаев тромбоза стентов с лекарственным покрытием было продемонстрировано неполное неоинтимальное заживление. При этом опубликованные данные указывали на

наличие реакции гиперчувствительности оказывающую влияние на отсутствие заживления сосуда после имплантации стента. Гиперчувствительность у этих пациентов маловероятно была обусловлена сиролимусом, так как исследования фармакокинетики проведенные у животных показали, что препарат не определяется в стенке артерии к 60 дням наблюдения [Klugherz V. D. et al., 2002; Suzuki T. et al., 2001]. Несмотря на широкое распространение сиролимуса для перорального применения с целью профилактики отторжения трансплантов, мы знаем только о единичном случае васкулита обусловленном влиянием сиролимуса [Hardinger K. L. et al., 2002]. Более того, в противоположность, сиролимус продемонстрировал подавление эозинофильной инфильтрации в модели бронхиальной гиперчувствительности у животных [Francischi J. N. et al., 1993]. Побочные эффекты к сиролимусу ограничены преимущественно подавлением костного мозга, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией [Brara P.S. et al., 2003]. Другие побочные эффекты включают гипокалиемию, гипергликемию, диарею и отклонения в функции печени [Charpentier V. et al., 2003].

Полимеры, которые присутствуют в латексных и вениловых перчатках, метилметакрилат в стоматологии и полиуретан демонстрировали реакции гиперчувствительности у некоторых людей [Ahmed D. D. F et al., 2003; Leggat P. A. et al., 2003; Pretorius E. et al., 2002]. Известно, что многие небiodeградируемые полимеры (полиуретан, поли (диметил) силоксан (силикон) и полиэтилентерефталат (дакрон)) приводят к воспалению во время имплантации в коронарные артерии животного [Van Beusekom H.M. et al., 1994; Van Beusekom H.M. et al., 1998; Van der Giessen W. J. et al., 1996]. Большинство воспалительных реакций на полимер вовлекают макрофаги и гигантские многоядерные клетки, лимфоциты. В исследованиях не связанных со стентами, поли-н-бутилметакрилат, компонент, костного цемента и тот же полимер, который использовался при производстве стентов Cypher, когда имплантировался подкожно, провоцировал макрофагальную и гигантоклеточную реакцию сопровождающуюся повреждением ткани и фиброзом [Revell P. A. et al., 1998]. В дополнение, полиэтилен-винил ацетат,

компонент со-полимера стента Cypher, когда использовался в матриксе для доставки антигена, приводил к воспалению у 25% животных [Niemi S. M. et al., 1985].

Хотя нет доступных данных о наличии выраженного воспаления после имплантации стента Cypher у животных, некоторые авторы наблюдали воспалительную реакцию в артериальной стенке коронарной стенки артерии в течении 28 и 90 дней при имплантации голометаллических стентов (ГМС) и СЛП включая стент Cypher [US Food and Drug Administration et al., 2003]. Гранулема встречалась в области имплантированных стентов с вовлечением нескольких или множества страт стента. Воспалительные инфильтраты обычно состояли из лимфоцитов, макрофагов, гигантских клеток, нейтрофилов и эозинофилов. После имплантации ГМС воспалительная реакция встречалась реже к 90 дням чем к 28 дню наблюдения, и наоборот в случае имплантации СЛП с небиodeградируемым полимером. В случае с СЛП, встречалось большее кол-во эозинофилов, локализованных первично преимущественно среди страт стента, с распространением в просвет, также с вовлечением меди и адвентиции. В одном из опубликованных клинических случаев с использованием стента Cypher была продемонстрирована возможность длительного существования гиперчувствительности, так как было выявлено значительное расширение сосуда с формированием аневризмы и положительное ремоделирование, данные изменения были установлены с помощью внутрисосудистой визуализации [Virmani R. et al., 2004]. В исследовании Reveal, поздняя малаппозиция стента Cypher была установлена в 21% случаев, в сравнении с 4% в контрольной группе ГМС стента BX Velocity [Serruys P. W. et al., 2002]. В исследовании SIRIUS процент малаппозиции стента Cypher достиг 9% в сравнении с ГМС [Leon M. B., 2003]. Хотя точный механизм малаппозиции и тромбоза в представленном случае неизвестен, воспалительное разрушение меди, возможно, вызвало дальнейшее расширение, сопровождающееся накоплением фибрина между стратами стента и нативной бляшкой, что указывает на связь между малаппозицией, воспалением и тромбозом [Virmani R. et al., 2004]. В октябре



2003 года, в США организация по контролю за питанием и лекарствами опубликовала предупреждение для врачей о возможных генерализованных реакциях гиперчувствительности у 50 пациентов кому были имплантированы стенты Cypher [US Food and Drug Administration et al., 2003]. Симптомы включали в себя сыпь, измененное дыхания, крапивница, зуд, лихорадка и изменения артериального давления. Ни одна из этих находок не была задокументирована в представленном выше случае во время смерти, и реакция гиперчувствительности была локализована в сегменте стентированной артерии через 18 месяцев, когда препарат полностью выделился с поверхности стента. Существует вероятный спектр аллергических реакций на СЛП у пациентов, варьирующийся от доброкачественных реакций до чрезмерного воспаления с медиальным разрушением, неправильной позицией стента и образованием аневризмы с поздним тромбозом в стенте.

Проведение доклинических исследований с гистологическим анализом и клинических исследований с использованием внутрисосудистой визуализации может помочь определить платформы СЛП, которые несут в себе потенциальный риск осложнений. Определение оптимальных свойств биосовместимости при условии отсутствия признаков воспаления в месте имплантации стента, отсутствие признаков малаппозиции и досточный уровень неоинтимального заживления является крайне необходимым при внедрении в клиническую практику современных СЛП. Кроме того, проведение сравнительного клинического исследования позволяет установить наличие или отсутствие соответствия необходимому уровню безопасности и эффективности.

В настоящее время, опубликовано большое кол-во работ, посвященных технологии коронарного стентирования, однако все они основаны на исследованиях зарубежных коронарных стентов и в подавляющем большинстве на популяции пациентов других стран. Данная научно-исследовательская работа проводится путем многоэтапного анализа параметров безопасности и эффективности отечественного коронарного стента. Исследование демонстрирует показатели неоинтимального

заживления отечественного коронарного стента путем анализа данных гистологического материала доклинического эксперимента, далее анализа данных клинического исследования, в основе которого использование оптической когерентной томографии (ОКТ). В рамках основного этапа работы, проведено многоцентровое рандомизированное исследование, в котором проводилось сравнение отечественного коронарного стента с импортным аналогом в условиях реальной клинической практики нашей страны.

### **Цель исследования**

Цель: исследовать отечественный сиролimus выделяющий коронарный стента с биodeградируемым полимером для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца

### **Задачи исследования:**

1. Для определения лучшего профиля неоинтимального заживления после коронарного стентирования провести сравнительную оценку неоинтимального покрытия современных платформ коронарных стентов (1 этап)
2. Провести оценку неоинтимального покрытия и показателя хронического воспаления отечественного коронарного стента в эксперименте (2 этап)
3. Провести клиническую оценку неоинтимального заживления отечественного коронарного стента с помощью оптической когерентной томографии (3 этап)
4. Проанализировать результаты клинической эффективности и безопасности отечественного коронарного стента в сравнении с импортным аналогом в рамках проспективного рандомизированного мультицентрового исследования (4 этап)
5. Оценить частоту тромбоза отечественного коронарного стента в сравнении с аналогом в рамках проспективного рандомизированного мультицентрового исследования (4 этап)
6. Провести сравнительный анализ ангиографических данных отечественного коронарного стента в сравнении с импортным аналогом (4 этап)

### **Научная новизна**

1. Впервые проведен сравнительный анализ профиля неоинтимального заживления после коронарного стентирования трех современных платформ стентов с лекарственным покрытием;
2. Впервые проведена оценка неоинтимального покрытия и показателей хронического воспаления первого отечественного коронарного стента в эксперименте;
3. Впервые проведена клиническая оценка неоинтимального заживления отечественного коронарного стента с помощью оптической когерентной томографии;
4. Впервые проведено многоцентровое проспективное рандомизированное исследование отечественного сиролимус выделяющего стента с биodeградируемым покрытием;
5. Впервые проведена сравнительная оценка ангиографических данных отечественного сиролимус выделяющего стента с биodeградируемым покрытием в сравнении с импортным эверолимус покрытым стентом с постоянным покрытием;

### **Теоретическая и практическая значимость**

В настоящей работе была проведена комплексная оценка платформы первого отечественного коронарного стента для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца. Описанные подходы в изучении безопасности и эффективности отечественного коронарного стента будут способствовать эффективному планированию исследований с целью дальнейшего внедрения в клиническую практику новых медицинских устройств.

Представление доказательной базы, подтверждающей безопасность и эффективность отечественного коронарного стента способствовало увеличению доли присутствия отечественных производителей на рынке коронарных стентов, позволило снизить зависимость отечественной

медицины от импортных изделий, создало гораздо больше возможностей для проведения научно-исследовательских работ, что в перспективе отразится на восприятии медицинских технологий не только в Российской Федерации, но и за рубежом. Широкое распространение доступной и качественной отечественной продукции позволило увеличить темпы роста и распространенность вышеупомянутых передовых методов лечения и приблизит их количество к целевым показателям в соответствии со стратегией развития здравоохранения до 2024г. Увеличение количества процедур позволит не только улучшить статистику здравоохранения и качество жизни пациентов, вследствие снижения летальности и инвалидизации трудоспособного населения и уменьшения серьезных сердечно-сосудистых осложнений и сроков госпитализации, но и позволит Российским врачам приобретать и поддерживать высокий уровень квалификации, необходимый для оказания высокотехнологичной медицинской помощи. Полученные результаты позволили внедрить в практику центра интервенционной кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» МЗРФ отечественные сиролimus выделяющие коронарные стенты с биodeградируемым покрытием. Кроме того, результаты проведенной работы позволили увеличить долю отечественных стентов в клинической практике российских специалистов уже в 2018 году до 25%.

Предложены практические рекомендации по использованию отечественного коронарного стента выделяющего сиролimus с биodeградируемым покрытием. Результаты выполненного исследования могут быть использованы в практической деятельности кардиологов, врачей рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения и сердечно-сосудистых хирургов, специализирующихся на лечении ишемической болезни сердца.

### **Методология и методы исследования**

Научно-исследовательская работа была выполнена в четыре этапа (рисунок 1).

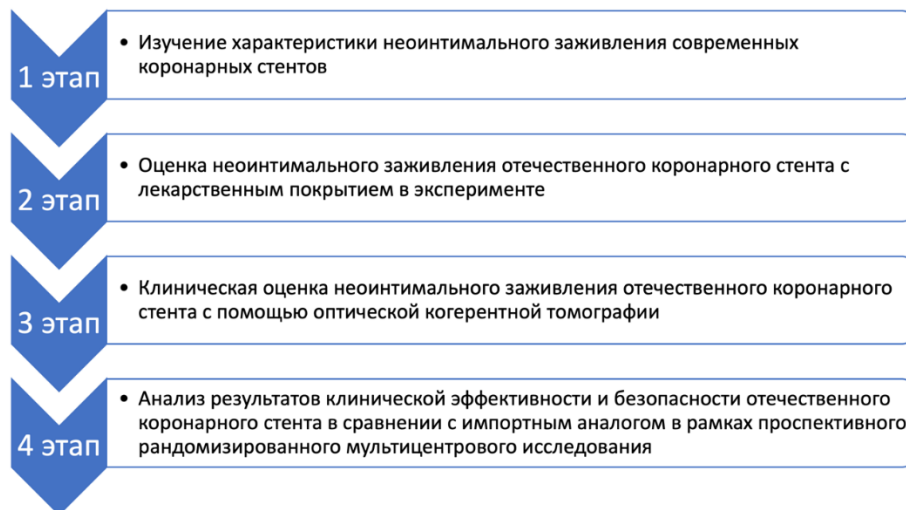
Первый этап включал в себя ретроспективное исследование в параллельных группах, направленное на поиск платформы стента с наилучшими показателями заживления. С целью оценки профиля неоинтимального заживления через три месяца после имплантации стента проводилось ОКТ исследование.

Далее было проведено доклиническое исследование отечественных коронарных стентов в основе которых лежит платформа, показавшая наилучший результат на первом этапе. С целью оценки параметров неоинтимального заживления проводилась гистологическая оценка неоинтимального покрытия стента и прилежащих к стенту тканей.

Третьим этапом проведена клиническая оценка неоинтимального заживления отечественного коронарного стента с помощью оптической когерентной томографии.

Завершением всей исследовательской работы было выполнение четвертого этапа, в рамках которого было проведено клиническое многоцентровое рандомизированное исследование, целью которого было подтверждение эффективности и безопасности отечественного коронарного стента в реальной клинической практике.

Рисунок 1. Этапы проведения научно-исследовательской работы



### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных в исследовании результатов, которое было проведено в соответствии с принципами добросовестной клинической практики (Good Clinical Practice) обусловлена одобрением его дизайна Локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института, значительным количеством объектов исследования, что дало возможность получить статистически значимые различия между сравниваемыми группами, а также достаточным количеством публикаций в изданиях, рецензируемых ВАК России, отражающих основные положения исследования. Основные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования доложены на Международной конференции «Euro PCR» (Париж, 2017), Российском съезде интервенционных кардиоангиологов (г. Санкт-Петербург, 2018). Результаты диссертационного исследования опубликованы в высокорейтинговых отечественных и зарубежных журналах. Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» МЗРФ.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация представлена в виде рукописи, изложена на 174 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 таблицами и 30 рисунками. Работа

состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, клинических примеров, списка литературы, списка сокращений, списка иллюстративного материала. Библиографический указатель содержит 141 источник, из них 1 отечественный и 140 зарубежных.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Сиролимус покрытый стент с биodeградируемым покрытием обладает лучшим показателем неоинтимального заживления, в сравнении с другими исследуемыми платформами стентов
2. Отечественный сиролимус покрытый стент с биodeградируемым покрытием демонстрирует показатели полного неоинтимального заживления без признаков хронического воспаления в эксперименте
3. Отечественный сиролимус покрытый стент с биodeградируемым покрытием характеризуется высоким уровнем неоинтимального заживления по данным клинического исследования с использованием оптической когерентной томографии
4. Сиролимус-покрытый стент с биodeградируемым покрытием обладает не меньшей клинической эффективностью и безопасностью по сравнению с эверолимус покрытым стентом с постоянным полимером при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца
5. Частота тромбоза, сиролимус-доставляющего коронарного стента с биodeградируемым полимером не имеет достоверных отличий в сравнении с эверолимус-доставляющим коронарным стентом с постоянным полимером в рамках проспективного рандомизированного мультицентрового исследования
6. Сиролимус-покрытый стент с биodeградируемым покрытием не имеет отличий по частоте возникновения бинарного рестеноза в сравнении с эверолимус покрытым стентом с постоянным полимером по данным коронарографии через 12 месяцев после имплантации стента

### **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

В качестве выполнения первого этапа данной работы, с целью определения наиболее оптимального профиля неоинтимального заживления включающий такие показатели как индекс неоинтимального заживления, % покрытия страт, было запланировано выполнение сравнительной оценки коронарных стентов с различными типами полимеров и лекарственных препаратов. Было проведено ретроспективное исследование в параллельных группах. Группа стента Орсиро (сиролимус покрытый стент с биodeградируемым покрытием - 19 пациентов, Группа стента Ксаенс (эверолимус покрытый стент с постоянным полимером) - 25 пациентов. Группа стента Синержи (эверолимус покрытый стент с биodeградируемым полимером) - 25 пациентов. Всем пациентам в исследовании проводился визит наблюдения с госпитализацией через 3 месяца после рандомизации. Гипотеза исследования: сиолимус-доставляющий коронарный стент с биodeградируемым полимером имеет лучший профиль неоинтимального заживления по отношению к стентам других платформ. В качестве первичной конечной точки исследования определялся индекс неоинтимального заживления через 3 мес. после имплантации стента по данным ОКТ. В качестве вторичной точки исследования исследовался процент покрытия страт стента. Внутрисосудистая визуализация и оценка 3-месячных результатов имплантации стентов была проведена с использованием установки для высокоскоростной ОКТ в системе Фурье (C7XR; St. Jude/LightLab Imaging Inc., Вестфорд, США). Визуализация целевой артерии проводилась с использованием системы автоматической протяжки со скоростью 20 мм/сек (система C7XR). В общей сложности было включено 69 пациентов (69 целевых поражения) и примерно 14366 страт были изучены посредством ОКТ через 3 месяца наблюдения. Среднее число страт, составило более 200 на 1 поражение.

В качестве второго этапа работы было проведено исследование оценки неоинтимального покрытия отечественного коронарного стента Калипсо (Ангиолайн) в эксперименте. В рамках запланированного исследования двум животным были имплантированы исследуемые коронарные стенты, два стент в одно животное. Все животные в исследовании наблюдались в течении 4 месяцев после



включения в исследование. По завершении эксперимента был проведен гистологический анализ тканей сегмента коронарной артерии, где был имплантирован стент. Гипотеза данного исследования: отечественный коронарный стент с лекарственным покрытием продемонстрирует полную эндотелизацию стента без признаков хронического воспаления в эксперименте. Первичная конечная точка исследования: процент покрытия страт через 4 месяца. Вторичная точка исследования: наличие признаков воспаления в месте имплантации стента, наличие тромбоза в месте имплантированных стентов.

В качестве третьего этапа исследования была проведена клиническая оценка неоинтимального заживления отечественного коронарного стента Калипсо (Ангиолайн) с помощью оптической когерентной томографии. Гипотеза исследования: отечественный сиролimus выделяющий коронарный стент с биodeградируемым полимером имеет один из лучших профилей неоинтимального заживления. В качестве первичной конечной точки исследования определялся показатель шкалы неоинтимального заживления (ШНЗ) через 4 месяца после имплантации стента по данным ОКТ. В качестве вторичной точки исследования определялся процент покрытия страт стента. Всего в исследование было включено 11 пациентов.

В качестве четвертого и финального этапа работы с целью оценки безопасности и эффективности отечественного сиролimus покрытого стента с биodeградируемым покрытием в сравнении с эверолимус покрытым стентом с постоянным полимером было инициировано многоцентровое, рандомизированное исследование «ПАТРИОТ». Пациентам была выполнена стандартная процедура реваскуляризации (ЧТКА) в условиях рандомизации 2:1 с использованием отечественного сиролimus покрытого стента с биodeградируемым полимером Калипсо (Ангиолайн) и эверолимус покрытого стента с постоянным полимером Xience Prime (Abbott Vascular). Период наблюдения продолжался 12 месяцев. В исследование были включены пациенты старше 18 лет, подписавшие информированное согласие, которым показана имплантация стента с лекарственным покрытием для лечения стабильной ишемической болезни сердца или острого коронарного синдрома.

Пациент был включен в исследование в случае наличия поражения коронарной артерии с референсным диаметром артерии от 2.5 до 4.5 мм и стенозом более 50%. Протокол исследования не предусматривает ограничения, связанные с длиной поражения, числом целевых поражений и количеством имплантированных стентов. Одним из немногих критериев исключения был инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST. Группе из 122 (20%) человек отобранных случайным образом (с помощью генератора случайных чисел) к 12 месячному сроку наблюдения была выполнена контрольная коронарография с целью проведения качественного анализа коронарографии. Исследование было одобрено в локальных этических комитетах в каждом учреждении, где будет проходить исследование. Все пациенты были обеспечены информированными согласиями. Гипотеза исследования: отечественный сиролimus выделяющий стент с биodeградируемым покрытием имеет Калипсо (Ангиолайн), как минимум, не меньшую клиническую эффективность и безопасность по отношению к эверолимус выделяющему стенту с постоянным покрытием Xience Prime (Abbot Vascular), (Non inferiority). В исследовании приняли участие 7 медицинских учреждений, Включение и рандомизация были выполнены с использованием электронной интерактивной системы «ЭИСР». В дополнительное исследование, оценивающее ангиографические данные пациентов с имплантированными стентами исследований вошли 121 человек (83 – группа Калипсо, 38 – группа Xience Prime). Были определены ангиографические характеристики 195 целевых поражений (126 – группа Калипсо, 69 – группа Xience Prime).

**Результат сравнительного анализа внутрисосудистой характеристики стентов и профиля неоинтимального покрытия между тремя различными платформами стентов с лекарственным покрытием.**

В исследование было включено 69 пациентов, перенесших процедуру коронарного стентирования и имплантацией стента Orsiro (Biotronik), (сиролimus покрытый стент с биodeградируемым покрытием, стента Xience Prime (Abbot Vascular), (эверолимус покрытый стент с постоянным полимером), стента Synergy

(Boston Scientific), (эверолимус покрытый стент с биodeградируемым полимером) в 69 целевых поражения.

Пациенты были распределены в группу стента Orsiro (сиролимус покрытый стент с биodeградируемым покрытием - 19 пациентов, группу стента Xience Prime (Abbot Vascular), (эверолимус покрытый стент с постоянным полимером) - 25 пациентов. группу стента Synergy (Boston Scientific), (эверолимус покрытый стент с биodeградируемым полимером) - 25 пациентов, распределение по группам происходило без использования рандомизации. Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Основные демографические характеристики

Переменные	Группа 1 Xience (Abbot Vascular) N = 25- 100%	Группа 2 Synergy (Boston Scientific) N = 25- 100%	Группа 3 Orsiro (Biotronik) N = 19- 100%	Сравнение групп	
				Разница 95% ДИ	p-уровень
возраст	60[56;63] * 60.12±7.33 **	63 [58; 67] * 63.08±7.33 **	58.83 [55.4; 68.63] * 60.3 ± 12.45 **	1-2: 4 [-1; 7] 2-3: 3.0 [- 2.7; 8.5] 1-3: 0.2 [-5.8; 4.8]	1-2: 0.125 2-3: 0.331 1-3: 0.943

Продолжение таблицы....

Переменные	Группа 1 Xience (Abbot Vascular) N = 25- 100%	Группа 2 Synergy (Boston Scientific) N = 25- 100%	Группа 3 Orsiro (Biotronik) N = 19- 100%	Сравнение групп	
				Разница 95% ДИ	p-уровень

Пол..м.1.	22, 88% [70%; 96%]***	21, 84% [65%; 94%]***	13, 68% [46%; 85%]***	1-2: 0.7 [0.1; 4.8] 2-3: 0.4 [0.1; 2.2] 1-3: 0.3 [0; 1.7]	1-2: >0.999 2-3: 0.287 1-3: 0.144
Диабет	6, 24% [11%; 43%]***	2, 8% [2%; 25%]***	6, 32% [15%; 54%]***	1-2: 0.3 [0; 1.8] 2-3: 5.1 [0.8; 58.8]	1-2: 0.247 2-3: 0.060 1-3: 0.735
Дислипид емия	17, 68% [48%; 83%]***	11, 44% [27%; 63%]***	13, 68% [46%; 85%]***	1-2: 0.4 [0.1; 1.3] 2-3: 2.7 [0.7; 11.8] 1-3: 1 [0.2; 4.5]	1-2: 0.154 2-3: 0.135 1-3: >0.999

Продолжение таблицы....

Переменн ые	Группа 1 Xience (Abbot Vascular)	Группа 2 Synergy (Boston Scientific	Группа 3 Orsiro (Biotronik) N = 19- 100%	Сравнение групп	
				Разница 95% ДИ	р-уровень

	N = 25- 100%	N = 25- 100%			
Постинфарктный кардиосклероз	13, 52% [33%; 70%]***	11, 44% [27%; 63%]***	6, 32% [15%; 54%]***	1-2: 0.7 [0.2; 2.5] 2-3: 0.6 [0.1; 2.4] 1-3: 0.4 [0.1; 1.7]	1-2: 0.778 2-3: 0.535 1-3: 0.227
ЧТКА в анамнезе	12, 48% [30%; 67%]***	15, 60% [41%; 77%]***	12, 63% [41%; 81%]***	1-2: 1.6 [0.5; 5.8] 2-3: 1.1 [0.3; 4.7] 1-3: 1.8 [0.5; 7.5]	1-2: 0.571 2-3: >0.999 1-3: 0.372
Артериальная гипертензия (АГ)	21, 84% [65%; 94%]***	21, 84% [65%; 94%]***	16, 84% [62%; 94%]***	1-2: 4.4 [0.4;234] 2-3: 0.2 [0; 3.2] 1-3: 1 [0.1; 7.9]	1-2: 0.349 2-3: 0.300 1-3: >0.999

Продолжение таблицы...

Переменные	Группа 1 Xience (Abbot Vascular) N = 25- 100%	Группа 2 Synergy (Boston Scientific) N = 25- 100%	Группа 3 Orsiro (Biotronik) N = 19- 100%	Сравнение групп	
				Разница 95% ДИ	р-уровень
ФВ	61 [56; 70] * 62.04±7.95 **	58 [48; 71] * 56.8±15.56 **	59.1 [46.04; 66.75]* 56±15.57 **	1-2: -3[-13; 3] 2-3: -1.1 [-10.1; 9.6] 1-3: 4.1 [-3.1; 11.6]	1-2: 0.264 2-3: 0.789 1-3: 0.245
Длина стента	18 [13; 27] * 18.92±7.45 **	17 [12; 24] * 18.16±7.21 **	24.77 [13.86; 30.4]* 27.2 ± 15.12**	1-2: -1[-5; 3] 2-3: -5.1 [-12.7; 2.2] 1-3: -3.7 [-11.8; 3.1]	1-2: 0.726 2-3: 0.184 1-3: 0.286
Диаметр	4 [3.99; 4]* 3.9±0.2**	4 [4; 4]* 3.94±0.17**	3.18 [2.95; 3.48]* 3.2±0.44**	1-2: 0 [0; 0] 2-3: 0.7 [0.5; 0.9] 1-3: 0.7 [0.5; 0.9]	1-2: 0.531 2-3: <0.001 1-3: <0.001

Продолжение таблицы .....

Переменные	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Сравнение групп

	Xience (Abbot Vascular) N = 25- 100%	Synergy (Boston Scientific) N = 25- 100%	Orsiro (Biotronik) N = 19- 100%	Разница 95% ДИ	p-уровень
Давление на стент	14 [10; 16] * 13.44±3.34 **	14 [11; 17] * 13.64±3.17 **	12.39 [11.49; 13.92] * 12.8 ± 2.22 **	1-2: 0 [-2; 2] 2-3: 1.1 [-1; 2.9] 1-3: 1 [-1.3; 3.0]	1-2: 0.860 2-3: 0.342 1-3: 0.553
Предила- тация	13, 52% [33%;70%] ***	8, 32% [17%; 52%]***	12, 63% [41%; 81%]***	1-2: 0.4 [0.1; 1.6] 1-2: 0.4 [0.1; 1.6] 2-3: 3.5 [0.9; 15.4] 1-3: 1.6 [0.4; 6.4]	1-2: 0.252 2-3: 0.066 1-3: 0.547
Постди- латация	17, 68% [48%;83%] ***	20, 80% [61%; 91%]***	2, 11% [3%; 31%]***	1-2: 1.9 [0.4; 8.7] 2-3: 0 [0; 0.2] 1-3: 0.1 [0; 0.3]	1-2: 0.520 2-3: <0.001 1-3: <0.001

Примечание: \* МЕД (медиана) [ИКИ] (интерквартильный интервал), \*\*СРЕД (среднее) ±СО (стандартное отклонение), \*\*\* [95% ДИ] (Доверительный интервал)  
Первичная конечная точка исследования, 3-месячный показатель шкалы неоинтимального заживления в группе 3 (стент Orsiro) составил 18±14.97, в сравнении с группой 1 (Xience Prime) 25.6±12.3 (p <0.001) и группой 2 (стент Synergy) 32.5±20.3 (p <0.001). Различий между группами 1 и 2 не отмечалось.

( $p=0.325$ ) (таблица 2). Количество покрытых страт в группе 3 (стент Orsiro) составил  $86\pm 8.90$ , в сравнении с группой 1 (Xience Prime)  $86.12\pm 11.84$  ( $p > 0.999$ ) и группой 2 (стент Synergy)  $80.6\pm 14.16$  ( $p=0.129$ ). Различий между группами 1 и 2 не отмечалось. ( $p=0.122$ ).

Таблица 2. Данные ОКТ исследования через 3 месяца наблюдения

Переменные	Группа 1 Xience (Abbot Vascular) N = 25-100%	Группа 2 Synergy (Boston Scientific) N = 25-100%	Группа 3 Orsiro (Biotronik) N = 19- 100%	Сравнение групп	
				Разница 95% ДИ	p-уровень
Процент покрытия страт	86 [80; 97] * 86.12±11.84 **	79 [73; 92] * 80.6±14.16 **	86 [80; 92] * 86±8.90 **	1-2: -6 [-13; 2] 2-3: -6[-15; 2.6] 1-3: 0 [-7.85; 6.13]	1-2: 0.122 2-3: 0.129 1-3: >0.999
ШНЗ	27.61 [13.82;33.81] * 25.6±12.3**	28.73 [19.31;43.19] * 32.5±20.3**	17.6 [3.3- 23.5] * 18±14.97**	1-2: 4.23 [- 5.5; 14.87] 2-3: -10 [- 19.2; -1.1] 1-3: -7 [- 18.3; 0]	1-2: 0.325 2-3: <0.001 1-3: <0.001

Примечание: \* МЕД (медиана) [ИКИ] (интерквартильный интервал), \*\*СРЕД (среднее) ±СО (стандартное отклонение), \*\*\* [95% ДИ] (Доверительный интервал)

Результаты анализа данных ОКТ через 3 месяца показали статистически значимое преимущество группы 3 (стент Orsiro) в сравнении с группами 1 (Xience Prime) и 2 (стент Synergy) по показателю первичной конечной очки, шкалы неоинтимального заживления.



## **Результат исследования неоинтимального покрытия отечественного коронарного стента в эксперименте**

Основной первичной конечной точкой исследования был процент покрытия стента неоинтимальной тканью. По результатам анализа установлено, что все образцы стентов покрыты полностью неоинтимальной тканью. На всех образцах стентов вновь образованная ткань (ВОТ) была четко сформирована и полностью покрывала всю площадь страт (каркаса) стентов. По своей структуре ВОТ была 2-ух слойной. Один слой (ближний к просвету сосуда) представлен гладкомышечными (ГМК) клетками, хаотично расположенными. Второй слой (ближний к медию стенки сосуда), преимущественно состоит из коллагеновых волокон. Внутренний просвет ВОТ гладкий, покрытый эндотелиальными клетками, классически распластанными. В препаратах четко визуализируется вновь сформированная внутренняя эластическая мембрана под слоем эндотелиальных клеток. Общая структура ВОТ напоминает по своему строению классическое гистологическое строение стенки сосуда артериального типа.

В качестве вторичных точек исследования определялось наличие тромбов на поверхности имплантированных стентов, наличие признаков хронического воспаления в месте имплантации стента. В нашем эксперименте стенты устанавливались на срок 4 месяца. Поэтому, в первую очередь обращали внимание на наличие и степень выраженности очагов в ткани вокруг страт с признаками хронического воспаления. К ним относятся: присутствие зон мононуклеарной инфильтрации (скопления макрофагов и лимфоцитов). Под тромбами мы понимаем наличие (или формирование) сгустков фибрина (с примесью клеток или без) на разных стадиях его реорганизации. При анализе вторичных точек во всех исследуемых образцах на внутренней (обращенной в просвет сосуда) стороне ВОТ не обнаружено признаков наличия внутрипросветных тромбов. Во всех исследованных гистологических препаратах в ткани ВОТ и подлежащих отделах собственной стенки артерий не обнаружено признаков воспалительной реакции. Итоговые данные представлены в таблице 3.

Таблица 3. Итоговая таблица результатов гистологического анализа

Признак				
	Образец 1	Образец 2	Образец 3	Образец 4
Наличие признаков воспаления	Нет	Нет	Нет	Нет
Процент покрытия страт	100	100	100	100
Наличие тромбов	Нет	Нет	нет	Нет
Наличие признаков поломки конструкции стента	Нет	Нет	нет	Нет

### **Результаты исследования оценки неоинтимального заживления отечественного коронарного стента с помощью оптической когерентной томографии**

На третьем этапе исследования включено 11 пациентов, перенесших имплантацию отечественного сиролимус-покрытого стента с биodeградируемым полимером Калипсо (Ангиолайн). Средний возраст пациентов составил  $62 \pm 5,9$  года. Все пациенты были мужского пола. Дислипидемия выявлена в 64% случаев, постинфарктный кардиосклероз в 36%, чрескожные коронарные вмешательства в анамнезе отмечены в 73% случаев. Артериальная гипертензия выявлена у всех пациентов. Длина стента составила  $27,5 \pm 6,4$  мм, диаметр стента –  $3,4 \pm 0,33$  мм, среднее давление при имплантации стента –  $10,8 \pm 2,44$  атм. Всего 3 018 страт у 11 пациентов (11 целевых поражений) изучены посредством ОКТ через 4 мес. наблюдения. Первичная конечная точка исследования, 4-месячный показатель ШНЗ стента «Калипсо», составил  $0,76 \pm 0,56$ . Процент покрытия страт – 99,9%. Таким образом, результаты ОКТ-анализа через 4 мес. наблюдения показали практически полное заживление стентированных артерий.

### **Результаты клинической эффективности и безопасности отечественного коронарного стента в сравнении с импортным аналогом в рамках проспективного рандомизированного мультицентрового исследования**

В исследование были скринированы 625 пациентов, рандомизировано 617 (рисунок 2). После отказа от участия 7 пациентов, 407 пациентов были включены в группу 1 (стент Калипсо) и 203 пациента – в группу 2 (стент Xience Prime). В популяцию для анализа безопасности вошли 407 (100.0%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо) и 203 (100.0%) пациента из группы 2 (стент Xience Prime). Исследование было завершено по протоколу 389/407 (95.6%) пациентами из группы 1 (стент Калипсо) и 193/203 (95.1%) пациентами из группы 2 (стент Xience Prime). Досрочно завершили исследование 18 (4.4%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо) и 10 (4.9%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime). Среди них у 4/407 (1.0%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо), а также у 4/203 (2.0%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime) причиной досрочного завершения исследования стала смерть, а у 14/407 (3.4%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо) и 6/203 (3.0%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime) – потеря контакта с пациентом. В исследовании приняли участие 7 следующих медицинских учреждений.

Рисунок 2. Профиль исследования



Среднее значение возраста равнялось  $59.1 \pm 9,7$  лет у пациентов из группы 1 (стент Калипсо) и  $59,9 \pm 10,1$  лет у пациентов из группы 2 (стент Xience Prime). Группы статистически значимо не различались по среднему значению возраста ( $p = 0.353$ ) (таблица 4).

Группа 1 (стент Калипсо) состояла из 107/407 (26.3%) женщин и 300/407 (73.7%) мужчин, а группа 2 (стент Xience Prime) – из 57/203 (28.1%) женщин и из 146/203 (71.%) мужчин. Группы статистически значимо не различались по полу ( $p = 0.698$ ). Основные параметры исходной характеристики представлены в таблице 4.

Таблица 4. Основные параметры исходной клинической характеристики пациентов

Общая популяция	Группа «Калипсо» n=407(%)	Группа «Хиенсе Prime» n=203(%)	p (95% ДИ)
Средний возраст, лет	59,1 (9,7)	59,9 (10,1)	0,353
Мужской пол, n(%)	300 (73,7)	146 (71,9)	0,698
Показания к ЧТКА, n(%)			
ОКС, n (%)	228 (56)	110 (54,2)	0,730
Стабильная стенокардия, n (%)	166 (40,8)	86 (42,4)	0,728
Другие формы ИБС, n (%)	13 (3,2)	7(3,4)	>0,999
Целевой анамнез, n (%)			
Сахарный диабет, n (%)	69 (17,0)	29 (14,3)	0,416
Гиперхолестеринемия, n (%)	139 (34,2)	60 (29,6)	0,272
Артериальная гипертензия, n (%)	358 (88,0)	187 (92,1)	0,127

Продолжение таблицы....

Общая популяция	Группа «Калипсо» n=407(%)	Группа «Xiense Prime» n=203(%)	p (95% ДИ)
Инфаркт в анамнезе, n (%)	152 (37,3)	81 (39,9)	0,596
Фибрилляция предсердий, n (%)	47 (11,5)	26 (12,8)	0,692
ФВ ЛЖ, среднее (СО)	61,0 (7,8)	60,7 (7,5)	0,486
Гиперхолестеринемия, n (%)	139 (34,2)	60 (29,6)	0,272

Основные характеристики целевых поражений представлены в таблице 5.  
Таблица 5. Основные характеристики целевых поражений  
(коронарография). Скрининг. Популяция безопасности. N = 610

Показатель	Группа «Калипсо» n=407 (%)	Группа «Xiense Prime», n=203 (%)	p (95% ДИ)	
Общее количество целевых поражений, n	602	320		
Правая коронарная артерия, n (%)	193 (32,1)	104(32,5)	0,941	
Передняя нисходящая артерия, n (%)	261(43,4)	142(44,4)	0,780	
Огибающая артерия, n (%)	135(22,4)	65(20,3)	0,502	
Ствол левой коронарной артерии, n (%)	13 (2,2)	9 (2,8)	0,651	
Степень стеноза КГ, %, среднее (СО)	84,9 (12,3)	85,1 (11,5)	0,857	
Длина целевых поражений, мм, среднее (СО)	22,0 (12,0)	22,8 (13,4)	0,332	
Морфология целевого поражения, n (%)				
	А	49 (8,1)	37 (11,6)	0,096
	В	281 (46,7)	132 (41,2)	0,126

Продолжение таблицы...

Показатель	Группа «Калипсо» n=407 (%)	Группа «Xience Prime», n=203 (%)	p (95% ДИ)
С	272 (45,2)	151(47,2)	0,579
Хроническая окклюзия, n (%)	58 (9,6)	42 (13,1)	0,119
Бифуркационное поражение, n (%)	124 (20,6)	76 (23,8)	0,332
Кальциноз (умеренный – выраженный), n (%)	83(13,8)	40(12,5)	0,612
Извитость (умеренный – выраженный), n (%)	20 (3,3)	17 (5,3)	0,160

Среднее значение длительности процедуры ЧТКА равнялось  $1.2 \pm 1.4$  ч на пациента из группы 1 (стент Калипсо) и  $1.3 \pm 1.2$  ч на пациента из группы 2 (стент Xience Prime). Группы статистически значимо не различались по длительности процедуры ЧТКА ( $p = 0.195$ ). Основные характеристики процедуры ЧТКА представлены в таблице 6.

Таблица 6. Основные характеристики процедуры ЧТКА. Популяция безопасности.  
N = 610

Показатель	Группа «Калипсо», n =407	Группа «XiencePrime», n =203	p (95% ДИ)
Общее количество целевых поражени, n	602	320	
Преддилатация, n (%)	449 (74,6)	236 (73,8)	>0.999
Общее количество имплантированных стендов, n	713	400	
Количество стентированных поражений на пациента			
медиана (Q1; Q3)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	0,162
мин; макс	1,0; 4,0	1,0; 4,0	
Длина стентированного сегмента, мм, среднее (СО)	25,5 (13,9)	26,9 (14,6)	0,132
Бифуркационное стентирование, n (%)	52 (12,8)	27 (13,3)	0,898
двухстендовая техника, n (%)	13 (25)	6 (22,2)	>0,999
Технический успех, n (%)	594 (98,7)	317 (99,1)	>0.999
Постдилатация, n (%)	296(49,4)	155(48,0)	0,836

На визите 2 (Процедура ЧТКА) смерть по любой причине наступила у 1/203 (0.5%) пациента из группы 2 (стент Xience Prime) [p = 0.995], ИМ был у 10/407 (2.5%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо) и у 10/203 (4.9%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime) [p = 0.580], реваскуляризация целевого сосуда (любая) – у 1/203 (0.5%) пациента из группы 2 (стент Xience Prime) [p = 0.995], реваскуляризация целевого поражения (любая) – у 1/203 (0.5%) пациента из группы 2 (стент Xience Prime) [p = 0.995] и реваскуляция (любая) – у 1/407 (0.2%) пациента из группы 1 (стент Калипсо) и у 3/203 (1.5%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime) [p = 0.545].

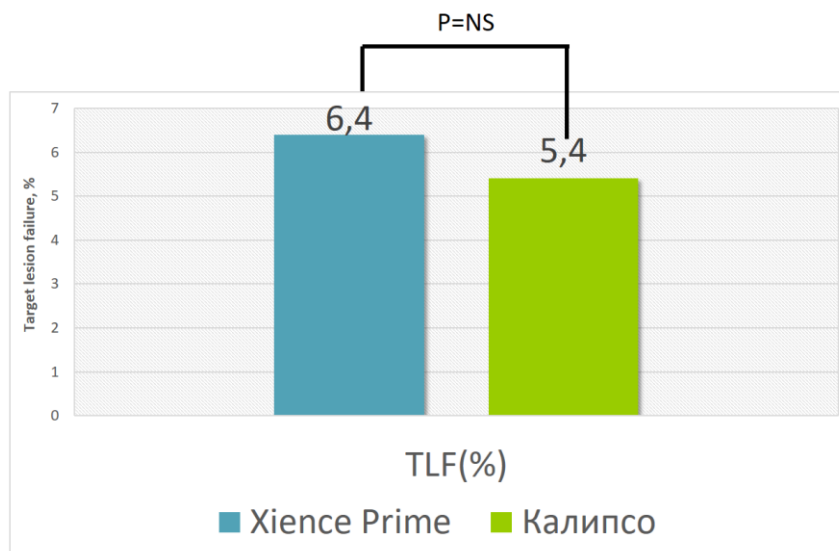


Технический успех процедуры ЧТКА был в 594 (98.7%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо) и в 317 (99.1%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime). Группы статистически значимо не различались по частоте технического неуспеха процедуры ЧТКА ( $p>0.999$ ). В группе Калипсо в одном случае не удалось достичь финального резидуального стеноза менее 50% после имплантации стента, в остальных пяти случаях не удалось завести целевой стент в поражения с выраженным кальцинозом и извитостью. В группе Xience Prime в двух случаях не удалось завести целевой стент в поражения, также с выраженным кальцинозом и извитостью.

Первичной переменной эффективности (комбинированной) являлось осложнение чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА), связанное с целевым поражением в течение 1 года и определяемое как кардиогенная смерть, инфаркт миокарда, связанный с целевой артерией, а также реваскуляризация целевого поражения по клиническим показаниям.

За время исследования осложнения ЧТКА, связанные с целевым поражением, были зарегистрированы у 22/407 (5.4%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо) и у 13/203 (6.4%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime) (рисунок 3). Из них кардиогенная смерть – у 2/407 (0.5%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо) и у 1/203 (0.5%) пациента из группы 2 (стент Xience Prime), ИМ, связанный с целевой артерией, – у 13/407 (3.2%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо) и у 10/203 (4.9%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime), реваскуляризация целевого поражения по клиническим показаниям – у 7/407 (1.7%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо) и у 2/203 (1.0%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime).

Рисунок 3. Первичная конечная точка исследования



За время исследования Группы статистически значимо не различались по рискам осложнений ЧТКА ( $p = 0.712$ ). Разница по рискам осложнений между группой 1 (стент Калипсо) и группой 2 (стент Xience Prime) [ТЕСТ (стент Калипсо) минус КОНТРОЛЬ (стент Xience Prime)] равнялась  $-1.0\%$ , 95% односторонний ДИ: [---;  $2.1\%$ ].

Верхняя граница одностороннего 95% ДИ  $<5.3\%$  позволяет принять альтернативную гипотезу и считать доказанным, что эффективность стента Калипсо в плане риска развития кардиогенной смерти, ИМ, связанного с целевой артерией, и реваскуляризации целевого поражения по клиническим показаниям не хуже, чем у стента Xience Prime.

В группе стента «Калипсо» частота определенного тромбоза составила два случая ( $0,49\%$ ), в одном случае произошел тромбоз протяженного стентированного участка дистальной трети правой коронарной артерии. Причину данного события установить не удалось. Пациенту было экстренное стентирование с хорошим ангиографическим и клиническим результатом. Во втором случае определенный тромбоз стента был связан с невозможностью расправить стент в целевом поражении правой коронарной артерии, что впоследствии привело к тромбозу стента. Тромбоз стента (определённый, вероятный, возможный) – у  $4/407$  ( $1.0\%$ ) пациентов из группы 1 (стент Калипсо) и у 0 пациентов из группы 2 (стент Xience Prime) [ $p > 0.999$ ] (таблица 7)

Таблица 7. Частота тромбоза стента

Показатель	Общая популяция, n = 610 (%)	Группа «Калипсо», n = 407 (%)	Группа «Xience Prime», n = 203 (%)	p
Тромбоз стента (определенный, вероятный), n (%)	3 (0,49)	3 (0,73)	0 (0)	0,554
Тромбоз стента (определенный), n (%)	2 (0,32)	2 (0,49)	0	>0,999
острый (0–1 дней)	0	0	0	
ранний (2–31 дней)	1 (0,16)	1 (0,25)	0	>0,999
поздний (32–365 дней)	1 (0,16)	1 (0,25)	0	>0,999
Тромбоз стента (определенный, вероятный, возможный), n (%)	4 (0,65)	4 (0,98)	0	>0,999

**Результат анализа ангиографических данных сиролimus-доставляющего коронарного стента с биodeградируемым полимером и эверолимус-доставляющего коронарного стента с постоянным полимером**

В дополнительное исследование, оценивающее ангиографические данные пациентов с имплантированными стентами исследований вошли 121 человек (83 – группа Калипсо, 38 – группа Xience Prime). Были определены ангиографические характеристики 195 целевых поражений (126 – группа Калипсо, 69 – группа Xience Prime). Анализ данных пациентов, участвующих в дополнительном исследовании и прошедших контрольную селективную коронарографию в центрах исследования через 12 месяцев после имплантации стента, проводился независимой центральной

ангиографической лабораторией, организованной на базе Национального координационного центра исследования – ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

- Минимальный диаметр просвета артерии после имплантации составил в группе Калипсо  $2,85 \pm 0,49$ мм, в группе Xiense  $2,84 \pm 0,45$ мм,  $p = 0,991$  (незначимое)
- Частота бинарного рестеноза в группе Калипсо составила 7 случаев (5,56%), в группе Xiense 0 случаев,  $p = 0,0527$  (незначимое)

Достоверной разницы между группами по минимальному диаметру просвета сосуда до и после имплантации стента, степени стеноза в зоне целевого поражения равно, как и по локализации целевого поражения не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Частота возникновения бинарного рестеноза достоверно между группами не различалась, ( $p = 0,0527$ ) (таблица 8).

Таблица 8. Результаты оценки бинарного рестеноза

		Калипсо	n=126	Xiense (Abbot Vascular)	p- value	Метод	Значимость
Бинарный рестеноз	n	7,00		0,00	0,0527	Two- tailed Fisher's exact test	незначимое
	%	5,56		0,00			

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование первого поколения стентов с лекарственным покрытием было связано с риском возникновения поздних и очень поздних тромбозов. Задержка заживления с неполным неоинтимальным покрытием и постоянное воспаление, и гиперчувствительность были определены как основные факторы, влияющие на возникновение этих поздних событий.

В частности, такой показатель как страта стента, не примыкающая к стенке сосуда или не покрытая неоинтимой, связаны с повышенным риском позднего и очень позднего тромбозов стента. Отсроченная эндотелизация, являющаяся результатом имплантации СЛП является очень важным фактором отсроченных тромбозов. В исследованиях, изучающих сосудистую морфологию, было выявлено, что отсроченное заживление и неполная эндотелизация являются общими чертами, присущие летальным случаям тромбозов, ранее имплантированных СЛП [Joner M. et al., 2006].

Наличие постоянных полимеров было возможным триггером для отсроченной эндотелизации и соответственно возникновения риска тромбоза стента [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Разработка нового стента с биоабсорбируемым полимером стала разумным подходом к снижению долгосрочного риска тромбоза. Первым поколением стентов с биodeградируемым покрытием были стенты с покрытием биолимус. Эти стенты показали меньший риск поздних событий, связанных со стентом в различных исследованиях по сравнению с первым поколением стентов с постоянным полимером [Ostojic M. et al., 2008].

Благодаря высокому разрешению, на сегодняшний день, единственным наиболее точным способом определения неоинтимального профиля заживления стента после имплантации, является проведение исследования с помощью внутрисосудистой оптической когерентной томографии. Метод оптической когерентной томографии, благодаря не имеющему аналогов уровню разрешения, позволяет нам детально, интраоперационно изучить анатомию сосуда и оценить результат коронарного стентирования. Исследования с использованием ОКТ по

оценке заживления у первого поколения стентов показали более длительное заживление [Kim B. K. et al.,2012].

Результаты сравнительного анализа внутрисосудистой характеристики стентов и профиля неоинтимального покрытия между тремя различными платформами стентов с лекарственным покрытием показали, что сиролимус выделяющий коронарный стент с биodeградируемым покрытием имеет лучшие характеристики профиля заживления через 3 месяца после имплантации. По истечении срока наблюдения, показатель шкалы неоинтимального заживления в группе сиролимус покрытого стента с биodeградируемым покрытием составил  $18 \pm 14.97\%$ , при среднем значении покрытых страт  $86 \pm 8.90\%$ . При сравнении подгрупп исследования, ЧТКА с использованием сиролимус покрытого стента (группа 3) с биodeградируемым покрытием ассоциировалось со значительно лучшим показателем по шкале неоинтимального заживления через 3 месяца после имплантации в сравнении с группой 1 (стент Xience (Abbot Vascular))  $25.6 \pm 12.3$  ( $p < 0.001$ ) и группой 2 (стент Synergy)  $32.5 \pm 20.3$  ( $p < 0.001$ ). Таким образом по результатам данного исследования получены данные, подтверждающие гипотезу лучшего влияния на показатели неоинтимального заживления сиролимус выделяющего стента покрытого биodeградируемым полимером.

Целью первого этапа было определить платформу коронарного стента с наилучшими показателями неоинтимального заживления. На основании полученных данных было принято решение для дальнейших исследований взять за основу сиролимус покрытый стент с биodeградируемым покрытием. Основой второго этапа исследовательской работы было доклиническое исследование отечественного сиролимус покрытого стента с биodeградируемым покрытием. С целью оценки неоинтимального заживления был выбран период наблюдения 4 месяца, так как данные первого этапа исследования показали не полное покрытие лучшего по показателям сиролимус содержащего стента с биodeградируемым покрытием по данным ОКТ к 3 месяцам наблюдения (среднее значение покрытых страт  $86\%$ ). Таким образом ожидалось, что к периоду наблюдения 4 месяца процесс неоинтимального заживления полностью завершится, что и было выявлено при проведении гистологического исследования. По результатам данного исследования

было сделано несколько выводов. Во-первых, было установлено, что к периоду наблюдения 4 месяца все образцы на 100% были покрыты неоинтимальной тканью без признаков воспаления. Во-вторых, не установлено различий в характеристике тканей, наличию или отсутствию воспалительной реакции и тромбов между образцами. Основным недостатком данного исследования является маленькая группа наблюдения, хотя в доклинических исследованиях количество животных редко превышает 5-6 особей. Кроме того, важно отметить, что ни в одном случае на клеточном и тканевом уровне, не выявлено каких-либо признаков хронического воспаления, т.е. можно предположить, что полимер стента содержащий лекарственный препарат не содержит веществ, провоцирующих локальную воспалительную реакцию и соответственно отсроченную эндотелизацию страт стента.

Проведенные исследования первого и второго этапов позволили сделать вывод о том, что сиролimus содержащий стент с биodeградируемым покрытием, включая отечественный сиролimus содержащий коронарный стент обладают улучшенными характеристиками неоинтимального заживления.

Во время доклинического исследования не было выявлено признаков, указывающих на риск неблагоприятного события, связанного с имплантацией отечественного сиролimus покрытого стента с биodeградируемым покрытием, не выявлены признаки хронического воспаления в месте имплантации, также как не отмечены признаки тромбообразования на поверхности стента. Несмотря на обнадеживающие данные доклинического исследования, положительное влияние выбранной платформы на процесс заживления сосудистой стенки требовало подтверждения в клинической практике. Для этого третьим этапом с помощью оптической когерентной томографии проведен анализ неоинтимального покрытия российского стента в клинической практике. Через 4 мес. показатель ШНЗ изучаемого стента составил  $0,76 \pm 0,56$ . Процент покрытия страт – 99,9%. Полученные результаты как в доклиническом, так и клиническом исследованиях позволяют сделать вывод о высоких показателях биосовместимости и неоинтимального заживления исследуемой отечественной платформы после

имплантации. Это характеризует выбранную платформу как обладающую высоким профилем безопасности, поскольку риск тромбоза стента сведен к минимуму.

Учитывая положительные результаты вышеупомянутых этапов, было проведено сравнительное клиническое исследование, первое многоцентровое российское исследование сиролимус выделяющего с биodeградируемым полимером отечественного стента в сравнении с иностранным аналогом. Одним из важных показателей, который оценивался в данном исследовании была частота технического успеха имплантируемого устройства, не успех лечения, не успех процедуры. Технический успех процедуры ЧТКА был в 594 (98.7%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо) и в 317 (99.1%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по частоте технического успеха процедуры ЧТКА ( $p > 0.999$ ). В группе 1 (стент Калипсо) в одном случае не удалось достичь финального резидуального стеноза менее 50% после имплантации стента, в остальных пяти случаях не удалось завести целевой стент в поражения с выраженным кальцинозом и извитостью. В группе 2 (стент Xience (Abbot Vascular)) в двух случаях не удалось завести целевой стент в поражения, также с выраженным кальцинозом и извитостью. Данный показатель может служить доказательством технической надежности устройства при использовании в рутинной клинической практике так как свидетельствует о том, как часто по каким-либо причинам (невозможность заведения в место поражения, дислокация стента с баллона и др. причины) приходится отказываться от использования целевого устройства. В данном исследовании этот показатель был сопоставим с данными рандомизированного исследования «TWENTE», где данный показатель составил в группе стента Xience (Abbot Vascular) 2%, в группе стента Resolute (Medtronic) 1.6% [Birgelen C. et al., 2012]. Таким образом можно сделать заключение о высокой технической надежности исследуемых устройств в обеих группах. При этом если анализировать показатель не успех лечения поражения, 5/407 (1.2%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо) и 2/203 (1.0%) пациентов из группы 2 (стент Xience (Abbot Vascular)), можно сделать вывод, что поражения были действительно крайне сложными так как в итоге только в одном случае из группы Калипсо удалось



имплантировать какое либо устройство. Следует отметить, что показатель технического успеха в сложных случаях может быть еще увеличен путем использования систем поддержки проводниковых катетеров, так называемых «guide extensor». К сожалению, в данном исследовании данный вид инструмента не использовался. Другой показатель не успех процедуры, 24/407 (5.9%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо) и 15/203 (7.4%) пациентов из группы 2 (стент Xience (Abbot Vascular)) был несколько выше в данном исследовании в сравнении с данными исследования «TWENTE», в группе стента Xience (Abbot Vascular) В и 4.2%, в группе стента Resolute (Medtronic) 4.3%. Одним из возможных объяснений данной тенденции может быть присутствие в нашем исследовании большего количества сложных пациентов, с точки зрения характера поражения и сопутствующей патологии, хотя следует отметить, что выявленная разница не является значительной. В итоге группы статистически значимо не различались по отдельным компонентам вышеупомянутым переменным эффективности (все доступные для компонентов  $p > 0.999$ ).

В данном рандомизированном исследовании пациенты из рутинной клинической практики в группах сиролимус-покрытого стента «Калипсо» и эверолимус-покрытого стента Xience (Abbot Vascular) имели сопоставимые абсолютные риски неблагоприятного события (комбинированная первичная точка) к 12 мес. наблюдения. Гипотеза исследования о не меньшей эффективности и безопасности (критерий non-inferiority) сиролимус покрытого стента «Калипсо» в сравнении со стентом Xience (Abbot Vascular) при проведении ЧТКА была подтверждена путем построения одностороннего 95% ДИ для межгрупповой разницы абсолютных рисков неблагоприятного события и его сравнения с предварительно выбранным критическим порогом (noninferiority margin) [Da Silva G. T., et al., 2009]. Учитывая, что верхняя граница ДИ 2,15% не превысила критический порог 5,3%, нулевая гипотеза о меньшей эффективности стента «Калипсо» была отклонена в пользу альтернативной (не меньшая эффективность). Также между группами исследования не выявлено достоверной разницы в индивидуальных компонентах первичной конечной точки (кардиальная смерть, инфаркт миокарда, связанный с целевой артерией, и реваскуляризация целевого поражения по клиническим

показаниям). В проведенном исследовании «ПАТРИОТ» наиболее важным критерием исключения являлся ОКС с подъемом сегмента ST, прочие критерии включения и исключения охватывали большинство пациентов рутинной клинической практики. Большая часть пациентов имела множественные, сложные поражения, требующие многососудистого стентирования артерий.

В исследовании «ПАТРИОТ» частота первичной конечной точки (5,4 и 6,4% для стентов «Калипсо» и Xience (Abbot Vascular) соответственно) была ниже, чем в клиническом исследовании SPIRIT PRIME с использованием стента Xience (Abbot Vascular) (6,5%). Частота кардиальной смерти была сопоставима в обоих исследованиях (0,49 и 0,49% в сравнении с 0,3% соответственно). Инфаркт миокарда, связанный с целевой артерией, составил 3,2 и 4,9% в исследовании «ПАТРИОТ» в сравнении с 4,0% в SPIRIT PRIME; реваскуляризация по клиническим показаниям была меньше (1,7 и 0,98% в сравнении с 2,5%), тромбоз стента (определенный/вероятный) 0,73 в сравнении с 0,49% соответственно. Большинство инфарктов, связанных с целевыми артериями, зафиксированы в перипроцедурный период. Объяснить это можно двумя причинами: высокой частотой постдилатации (49%) и высоким процентом сложных поражений (46%), требующим обычно более агрессивного вмешательства. Частота целевых поражений типа С составила 45,2% в группе «Калипсо» и 47,2% в группе Xience (Abbot Vascular) соответственно. Сиролимус-покрытый стент «Калипсо» в абсолютном числовом измерении имел меньшую частоту перипроцедурного инфаркта, что коррелирует с полученной разницей по данному показателю в исследовании BIOSCIENCE [Pilgrim T. et al.,2014]. В данном исследовании частота периоперационного инфаркта в группе сиролимус-выделяющего стента составила 2,4 против 4,9% в группе эверолимус-выделяющего стента. Однако эта разница не была статистически достоверной. Сложность поражений коронарных артерий не стала причиной увеличения частоты повторной реваскуляризации по клиническим показаниям, более того была низкой и не имела статистического различия в данном исследовании. Данное наблюдение можно спроецировать на исследование BIOFLOW II, где сравнивался ангиографический показатель поздней потери просвета в группе сиролимус-покрытого стента с группой эверолимус-покрытого

стента. Данный показатель был низкий и не имел различий между группами, доказав схожую эффективность обоих устройств в подавлении неоинтимальной гиперплазии [Pilgrim T. et al., 2014]. В исследовании «ПАТРИОТ» не включение пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST возможно повлияло на более низкую частоту клинических и ангиографических событий. Тем не менее в крупных исследованиях, например, Resolute AllComers, можно отметить, что частота несостоятельности целевого поражения и крупных кардиальных событий у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST была ниже, чем у остальной популяции [Iqbal J. et al., 2015]. В исследовании COMPARE количество пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST было практически в два раза больше, чем в исследовании Resolute All Comers, при этом частота несостоятельности целевого поражения была еще ниже [Kastrati A. et al., 2007]. Возможным объяснением данной тенденции может быть следующее: во-первых, у пациентов с трансмуральным некрозом миокарда достаточно сложно установить периоперационный инфаркт; во-вторых, рестеноз в инфаркт-связанной артерии пациента с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST предположительно реже провоцирует ишемию по причине значительной потери жизнеспособного миокарда. В исследовании «ПАТРИОТ» не выявлено достоверной разницы в частоте тромбоза стента. В группе стента «Калипсо» частота определенного тромбоза составила 0,49%, что не превышает показатели других исследований. В одном случае определенный тромбоз стента был связан с невозможностью расправить стент в целевом поражении, что впоследствии привело к тромбозу стента. Ни один случай определенного тромбоза стента не привел к фатальным последствиям. В исследовании «ПАТРИОТ» не выявлено случаев тромбоза стента в группе стента Xience (Abbot Vascular), что можно объяснить особенностями дизайна исследования с рандомизацией 2:1. Представленное исследование подтверждает полученные ранее данные исследования со схожим дизайном BIOSCIENCE, в котором была доказана не меньшая эффективность сиролимус-выделяющего стента с биodeградируемым полимером в сравнении с эверолимус-выделяющим стентом с постоянным полимером; частота наступления несостоятельности целевого поражения к 12 мес. наблюдения составила 6,5 и 6,6%

соответственно. Важным достоинством данного исследования можно считать оценку эффективности и безопасности сиролимус-покрытого стента «Калипсо» в популяции пациентов реальной практики.

В рамках задач сравнительной оценки безопасности и эффективности сиролимус-покрытого стента была проведено дополнительное исследование, оценивающее ангиографические данные пациентов с имплантированными стентами куда вошли 121 человек (83 – группа Калипсо, 38 – группа Xience (Abbot Vascular)). Были определены ангиографические характеристики 195 целевых поражений (126 – группа Калипсо, 69 – группа Xience (Abbot Vascular)). Достоверной разницы между группами по минимальному диаметру просвета сосуда до и после имплантации стента, степени стеноза в зоне целевого поражения равно, как и по локализации целевого поражения не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Согласно данным 12-месячного ангиографического обследования, частота возникновения бинарного рестеноза достоверно между группами не различалась, однако отмечается тенденция к более высоким значениям в группе Калипсо ( $p = 0,0527$ ). Следует отметить, что в данном исследовании не отмечено разницы по клиническим точкам, косвенно связанным с ангиографическими данными, так не выявлено разницы по показателю реваскуляризация целевого сосуда по клиническим показаниям, реваскуляризация целевого сосуда (любая), реваскуляризация целевого поражения (любая), реваскуляризация (любая). Данный факт говорит о том, что в ходе исследования не выявлено признаков того, что рестеноз ранее имплантированного стента развивается чаще в одной из групп. Так как данный субанализ проводился в рамках оценки вторичных точек, статистический расчет выборки не проводился. Необходимо проведение отдельного исследования, где в качестве первичной точки будут оцениваться ангиографические данные. Хотя в современной практике подобные исследования проводятся все реже и реже так как именно клиническая эффективность и безопасность имеет первостепенное значение.

Исследование имеет несколько ограничений. Оценка периперационного инфаркта миокарда проводилась по результатам забора маркеров некроза миокарда. В 6,5% случаев измерение креатинкиназы МВ или тропонина после процедуры в соответствии с протоколом исследования не проводилось, также в ряде случаев

наблюдался несвоевременный забор крови для анализа. Тем не менее, учитывая, что частота периоперационных инфарктов сопоставима с данными других исследований, мы предполагаем, что количество «неустановленных инфарктов» не является значимым, кроме того, они равномерно распределены между группами. В исследовании принимали участие 7 центров России. В каждом центре разный опыт проведения коронарной реваскуляризации и, возможно, используются разные методики стентирования. Однако, следует отметить, что данный факт является отражением реальной клинической практики.

В заключительной части хотелось бы обсудить социально-экономический эффект данной работы. В соответствии с Концепцией долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации и ежегодными посланиями Президента Российской Федерации Федеральному собранию Российской Федерации - развитие медицинской промышленности является одним из ведущих секторов национальной экономики Российской Федерации. В течение последнего десятилетия России появилось несколько отечественных разработчика и производителя медицинских изделий для интервенционной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, используемых для оказания высокотехнологичной медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. При этом в течение последних 10 лет коронарная ангиопластика и стентирование широко внедряются в практику Российского здравоохранения, что позволило снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний с 57,5% до 48%. Тем не менее, в нашей стране эта цифра остается стабильно высокой в 2-3 раза превышая среднеевропейские показатели. Одной из мер направленной на улучшение ситуации может быть увеличение кол-ва процедур ЧТКА с текущих 1500 процедур на 1 млн. населения до как минимум среднеевропейских 2200 процедур на 1 млн. населения, кроме того необходимо увеличивать количество имплантированных стентов в расчете на одно ЧТКА с текущих 1.36 до 2. Все вышесказанное означает, что в ближайшее время общее кол-во используемых стентов должно вырасти с текущих 308 тысяч штук до как минимум 600 тысяч штук. Это заставляет искать новые подходы к улучшению ситуации, среди которых одним из ключевых является программа импортозамещения.

Несмотря на то, что это устройство присутствует на рынке с 2012 года и было в 2-3 раза дешевле зарубежных аналогов, общая доля “Калипсо” на рынке СЛП России в 2014 году составляла 4%. Это было связано, в первую очередь, с определенным недоверием российского сообщества рентгенэндоваскулярных хирургов по причине отсутствия данных клинических исследований. После проведения исследования, в котором было подтверждено, что лекарственные стенты Калипсо (Ангиолайн, Россия) имеют сопоставимую клиническую эффективность и безопасность по отношению к одному из лучших коронарных стентов иностранного производства, стенту XiencePrime (Abbot Vascular) ситуация стала кардинально меняться. Начиная с 2016 года доля отечественных коронарных стентов с лекарственным покрытием увеличилась с 14% до 25% в 2018 году, в абсолютных значениях с 15 607 штук в 2006 году до 46 672 штук в 2018 году. На наш взгляд упомянутая тенденция оказала влияние в том числе на увеличение доли общего количества коронарных стентов с лекарственным покрытием в России, так частота использования выросла с 113.157 штук в 2016 году до 188.391 штук в 2018 году. Появление менее дорогостоящего отечественного коронарного стента с результатами сопоставимыми с импортными аналогами внесло значительные коррективы в стоимость импортной продукции. Таким образом иностранным компаниям пришлось адаптироваться к изменению рынка путем снижения стоимости продукции для российских медицинских учреждений.

В итоге на сегодняшний день более 168 лечебных учреждений включая более 10 федеральных учреждений, используют отечественные коронарные стенты с лекарственным покрытием в клинической практике.

По данным, представленным в результатах, можно сделать вывод, что мультицентровое рандомизированное клиническое исследование «ПАТРИОТ» оказало положительное влияние на ситуацию с внедрением отечественного коронарного стента с лекарственным покрытием в широкую клиническую практику. Увеличение доли присутствия отечественных производителей на рынке коронарных стентов позволило снизить зависимость отечественной медицины от закупок импортных изделий. Появление на рынке менее дорогостоящего отечественного коронарного стента с доказанным сопоставимым результатом, позволило в сжатые

сроки значительно снизить стоимость импортных аналогов, что привело к значительной экономии бюджетных средств, исчисляемой несколькими миллиардами рублей ежегодно.

Кроме того, данный опыт создает гораздо больше возможностей для проведения научно-исследовательских работ, что в перспективе отразится на восприятии медицинских технологий не только в Российской Федерации, но и за рубежом. Широкое распространение доступной и качественной отечественной продукции позволит увеличить темпы роста и распространенность вышеупомянутых передовых методов лечения и приблизит их количество к целевым показателям в соответствии со стратегией развития здравоохранения до 2024 года. Увеличение количества процедур позволит не только улучшить статистику здравоохранения и качество жизни пациентов, вследствие снижения летальности и инвалидизации трудоспособного населения и уменьшения серьезных сердечно-сосудистых осложнений и сроков госпитализации, но и позволит российским врачам приобретать и поддерживать высокий уровень квалификации, необходимый для оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

Как итог данной работы следует заключить, что выбранная по итогам первого этапа платформа сиролimus-выделяющего стента с биodeградируемым покрытием показала хороший результат в последующих доклинических и клинических исследованиях. Результаты анализа неоинтимального покрытия отечественного сиролimus-выделяющего стента с биodeградируемым покрытием показали высокую эффективность подавления избыточной пролиферации неоинтимы при достижении оптимального профиля заживления стента, с высоким уровнем эндотелизации страт после имплантации. Кроме того, в рамках многоцентрового рандомизированного исследования была продемонстрирована не меньшая клиническая эффективность и безопасность по сравнению с импортным эверолимус выделяющим стентом с постоянным полимером при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца. Также можно заключить, что данная работа оказала положительное влияние на ситуацию с внедрением отечественного коронарного стента с лекарственным покрытием в широкую клиническую практику.

## ВЫВОДЫ

1. Сиролимус выделяющий стент с биodeградируемым покрытием обладает лучшим показателем неоинтимального заживления в сравнении с другими исследуемыми платформами стентов. Показатель шкалы неоинтимального заживления в группе сиролимус покрытого стента с биodeградируемым покрытием составил  $18 \pm 14.97$ , в сравнении с группой 1 (стент Xience)  $25.6 \pm 12.3$  ( $p < 0.001$ ) и группой 2 (стент Synergy)  $32.5 \pm 20.3$  ( $p < 0.001$ ).
2. Отечественный сиролимус покрытый стент с биodeградируемым покрытием демонстрирует показатели полного неоинтимального заживления без признаков хронического воспаления в эксперименте.
3. Отечественный сиролимус покрытый стент с биodeградируемым покрытием характеризуется высоким уровнем неоинтимального заживления по данным клинического исследования с использованием оптической когерентной томографии.
4. Отечественный сиролимус-покрытый стент с биodeградируемым покрытием обладает не меньшей клинической эффективностью и безопасностью по сравнению с эверолимус покрытым стентом с постоянным полимером при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца. Нулевая гипотеза не меньшей эффективности стента Калипсо в сравнении с стентом Xience была отклонена, так как верхняя граница (95%) доверительного интервала разницы рисков (R1-R0) оказалась ниже 5.3%.
5. Частота тромбоза, сиролимус-доставляющего коронарного стента с биodeградируемым полимером не имеет достоверных отличий в сравнении с эверолимус-доставляющим коронарным стентом с постоянным полимером в рамках проспективного рандомизированного мультицентрового исследования. К 12 месяцам наблюдения определенный тромбоз стента возник в двух случаях (0.32%) в группе сиролимус покрытого стента с биodeградируемым полимером, в группе эверолиимус покрытого стента с постоянным полимером случаев тромбоза стентов не отмечалось ( $p > 0,999$ ).



6. По данным коронарографии, не выявлено достоверной разницы по частоте возникновения бинарного рестеноза между отечественным сиролимус выделяющим стентом с биodeградируемым покрытием и эверолимус выделяющим стентом с постоянным полимером через 12 месяцев после имплантации ( $p = 0,0527$ ).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОММЕНДАЦИИ**

1. Платформа сиролимус-выделяющего стента с биodeградируемым покрытием может быть рекомендована в качестве устройства выбора для коронарной реваскуляризации пациентов с ишемической болезнью сердца.
2. Учитывая доказанную клиническую безопасность и эффективность, отечественный сиролимус-выделяющий стент может быть рекомендован для широкого применения в рутинной клинической практике у пациентов с ишемической болезнью сердца.
3. Учитывая высокий процент технического успеха имплантации, сиролимус покрытый стент с биodeградируемым покрытием может быть использован у пациентов с ишемической болезнью сердца, у кого выявлены сложные поражения, включая поражения типа С.
4. Проведение ОКТ после имплантации стента может быть рекомендовано для проведения оценки неоинтимального заживления стента в отдельных клинических ситуациях с целью сокращения периода двойной дезагрегантной терапии.

### Список опубликованных печатных работ по теме диссертации:

1. THREE-MONTHS OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANALYSIS OF A BIODEGRADABLE POLYMER, SIROLIMUS-ELUTING STENT. Kretov E., Naryshkin I., Baystrukov V., Grazhdankin I., Prokhorikhin A., Zubarev D., Boykov A., Malaev D., Pokushalov E., Romanov A., Biryukov A., Verin V., Bergmann M.W. Journal of Interventional Cardiology. 2018. Т. 31. № 4. С. 442-449.
2. DRUG-ELUTING VS BARE-METAL STENTS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND CORONARY ARTERY DISEASE: INSIGHTS FROM A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS Volodarskiy A., Kumar S., Pracon R., Sidhu M., Kretov E., Mazurek T., Bockeria O., Kaul U., Bangalore S. Journal of Invasive Cardiology. 2018. Т. 30. № 1. С. 10-17.
3. ПРОСТОЕ СЛЕПОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ МУЛЬТИЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ СИРОЛИМУС-ДОСТАВЛЯЮЩЕГО КОРОНАРНОГО СТЕНТА "КАЛИПСО" И ЭВЕРОЛИМУС-ДОСТАВЛЯЮЩЕГО КОРОНАРНОГО СТЕНТА XIENCE PRIME: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ "ПАТРИОТ" Прохорихин А.А., Байструков В.И., Гражданкин И.О., Пономарев Д.Н., Верин В.В., Осиев А.Г., Ганюков В.И., Протопопов А.В., Демин В.В., Абугов С.А., Бойков Аа., Малаев Д.У., Караськов А.М., Покушалов Е.А., Кретов Е.И. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017. Т. 21. № 3. С. 76-85.
4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ПОКРЫТИЯ ЭВЕРОЛИМУС-ВЫДЕЛЯЮЩИХ СТЕНТОВ SYNERGY С БИОДЕГРАДИРУЕМЫМ ПОКРЫТИЕМ И XIENCE С ПОСТОЯННЫМ ПОЛИМЕРОМ С ПОМОЩЬЮ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА СТВОЛЕ ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ Ибрагимов Р.У., Бадоян А.Г., Крестьянинов О.В., Покушалов Е.А.,

Нарышкин И.А., Кретов Е.И., Прохорихин А.А., Хелимский Д.А. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017. Т. 21. № 4. С. 59-68.

5. MID-TERM OUTCOME OF BIOLIMUS-ELUTING STENTS WITH BIODEGRADABLE POLYMER: RESULTS FROM A MULTINATIONAL PROSPECTIVE 'ALL-COMERS' REGISTRY Kretov E.I., Baystrukov V.I., Prokhorikhin A.A., Grazhdankin I.O., Zubarev D.D., Naydenov R.A., Naryshkin I.A., Ponomarev D.N., Obedinskiy A.A., Biryukov A.V., Verin V.V., Boukhris M., Abcha F., Mahmoud S.E., Galassi A.R. Coronary Artery Disease. 2017. Т. 28. № 6. С. 457-464.

6. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМЫ ЧРЕСКОЖНОГО КРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ СТВОЛА ЛЕВОЙ КРОНАРНОЙ АРТЕРИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ Ибрагимов Р.У., Хелимский Д.А., Крестьянинов О.В., Байструков В.И., Кретов Е.И., Покушалов Е.А., Козырь К.В. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017. Т. 6. № 2. С. 23-31.

7. ПРОСТОЕ СЛЕПОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ МУЛЬТИЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ СИРОЛИМУС-ДОСТАВЛЯЮЩЕГО КРОНАРНОГО СТЕНТА "КАЛИПСО" ПО СРАВНЕНИЮ С ЭВЕРОЛИМУС-ДОСТАВЛЯЮЩИМ СТЕНТОМ XIENCE PRIME: ДИЗАЙН И ОБОСНОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ "ПАТРИОТ" Прохорихин А.А., Верин В.В., Осиев А.Г., Ганюков В.И., Протопопов А.В., Демин В.В., Абугов С.А., Байструков В.И., Гражданкин И.О., Пономарев Д.Н., Кретов Е.И. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2016. Т. 20. № 4. С. 96-101.

8. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-АНГИОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ КРОНАРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СТЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ

ПОКРЫТИЕМ Осиев А.Г., Мироненко С.П., Ёлкина Д.С., Коледа Н.В., Крестьянинов О.В., Кретов Е.И., Бирюков А.В. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2012. Т. 16. № 2. С. 45-51.

9. PROSPECTIVE, RANDOMIZED TRIAL OF BIORESORBABLE SCAFFOLDS VS. EVEROLIMUS-ELUTING STENTS IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY STENTING FOR MYOCARDIAL INFARCTION: THE INTRACORONARY SCAFFOLD ASSESSMENT A RANDOMIZED EVALUATION OF ABSORB IN MYOCARDIAL INFARCTION (ISAR-ABSORB MI) TRIAL Byrne R.A., Wiebe J., Rai H., Cassese S., Joner M., Schunkert H., Kastrati A., Laugwitz K.L., Alfonso F., Cuesta J., Rivero F., Schneider S., Bradaric C., Hoppmann P., Schlichtenmaier J., Maeng M., Christiansen E.H., Kretov E. European Heart Journal. 2019. Т. 40. № 2. С. 167-176.

10. КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ПЛАТФОРМЫ ПЕРВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО СТЕНТА С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ. Е.И. Кретов, В.И. Байструков, А.А. Бойков, Д.У. Малаев, М.Б. Васильева, Д.С. Сергеевичев, В.В. Демин, Д.В. Демин, Д.В. Требушат, К.В. Козырь, А.Р. Таркова, А.А. Прохорихин, 2020;9(1):52-62.

Соискатель

Кретов Е.И.