

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

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:

доктор медицинских наук

Бабунашвили Автандил Михайлович

Новосибирск 2020

Оглавление

<i>ВВЕДЕНИЕ</i>	4
Актуальность темы исследования.....	4
Цель исследования.....	10
Задачи исследования.....	10
Научная новизна.....	10
Методология и методы исследования.....	11
Положения, выносимые на защиту	15
Теоретическая и практическая значимость	16
Степень достоверности и апробация результатов	17
Структура и объем диссертации.....	18
<i>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</i>	19
1.1 История развития коронарного стентирования.....	19
1.2 Стенты с лекарственным покрытием первого поколения.....	20
1.3 Стенты с лекарственным покрытием второго поколения	23
1.4 Биорезорбируемые сосудистые каркасы	24
1.5 Коронарные стенты с биodeградируемым покрытием	26
1.6 Внутрисосудистая визуализация коронарных артерий	27
<i>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ</i>	40
2.1 Методика выполнения коронарографии	40
2.2 Методика чрескожного коронарного вмешательства и стентирования.....	40
2.3 Методика выполнения и анализ изображений внутрисосудистой оптической когерентной томографии	41
2.4 Методика исследования показателей неоинтимального покрытия стента в эксперименте	43
2.5 Дизайн сравнительного исследования внутрисосудистой характеристики стентов и профиля неоинтимального покрытия между тремя различными платформами стентов с лекарственным покрытием	45
2.6 Дизайн исследования неоинтимального покрытия отечественного коронарного стента в эксперименте.....	49

2.7	Дизайн исследования неоинтимального заживления отечественного коронарного стента с помощью оптической когерентной томографии.....	50
2.8	Дизайн проспективного рандомизированного мультицентрового исследования клинической эффективности и безопасности отечественного сиролимус-доставляющего коронарного стента с биodeградируемым полимером в сравнении с эверолимус-доставляющим коронарным стентом с постоянным полимером.	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ		78
3.1	Результат сравнительного анализа внутрисосудистой характеристики стентов и профиля неоинтимального покрытия между тремя различными платформами стентов с лекарственным покрытием	78
3.2	Результат исследования неоинтимального покрытия отечественного коронарного стента в эксперименте.....	91
3.3	Результаты исследования оценки неоинтимального заживления отечественного коронарного стента с помощью оптической когерентной томографии	98
3.4	Результаты клинической эффективности и безопасности отечественного коронарного стента в сравнении с импортным аналогом в рамках проспективного рандомизированного мультицентрового исследования	99
3.5	Результат оценки частоты тромбоза отечественного коронарного стента в сравнении с аналогом в рамках проспективного рандомизированного мультицентрового исследования.....	130
3.6	Результат анализа ангиографических данных сиролимус-доставляющего коронарного стента с биodeградируемым полимером и эверолимус-доставляющего коронарного стента с постоянным полимером	131
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ		133
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОММЕНДАЦИИ		152
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ		153
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		155
СПИСОК ИЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА		171

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

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 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 стентами (ГМС) и стентами с лекарственным покрытием сохраняется на уровне 1:1. В дополнение, 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 системы здравоохранения. Ввиду этого наличие на российском рынке доступных СЛП с обоснованной клинической безопасностью и эффективностью является одной из приоритетных задач развития направления оказания помощи пациентам с ишемической болезнью сердца, включая острый коронарный синдром (ОКС), 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) [116]. Стент Cypher был покрыт двумя тонкими слоями полимеров (поли-н-бутилметакрилат и сополимером полиэтилен-винил ацетатом) содержащим 140 мкг сиролимуса [125]. 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 [169], 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 первых 30 дней у пациентов рандомизированных в клиническом исследовании в группу Sypher не имело различий в сравнении с контрольной группой голометаллического стента [81, 82, 105164]. Однако позднее появились сообщения о частом возникновении подострых тромбозов и сообщениях о возможных реакциях гиперчувствительности ограниченной стенкой артерии, окружающей стент [129]. 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 [33].

Ряд работ демонстрировал ранее случаи тромбоза голометаллических стентов [34]. 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 [66, 125]. Несмотря на широкое распространение сиролимуса для перорального применения с целью профилактики отторжения трансплантов, мы знаем только о единичном случае васкулита обусловленном влиянием сиролимуса [46]. Более того, в противоположность, сиролимус продемонстрировал подавление эозинофильной инфильтрации в модели бронхиальной гиперчувствительности у животных [37]. Побочные эффекты к сиролимусу ограничены преимущественно подавлением костного мозга, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией [14]. Другие побочные эффекты включают гипокалиемию, гипергликемию, диарею и отклонения в функции печени [21].

Полимеры, которые присутствуют в латексных и вениловых перчатках, метилметакрилат в стоматологии и полиуретан демонстрировали реакции гиперчувствительности у некоторых людей [2, 72, 100]. Известно, что многие небiodeградируемые полимеры (полиуретан, поли (диметил) силоксан (силикон) и полиэтилентерефталат (дакрон)) приводят к воспалению во время имплантации в коронарные артерии животного [130, 131, 132]. 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 [102]. В дополнение, полиэтилен-винил ацетат, компонент сополимера стента Cypher, когда использовался в матриксе для доставки антигена, приводил к воспалению у 25% животных [87].

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 ГМС и СЛП включая стент Cypher [129]. 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 [134]. В исследовании Reveal, поздняя малаппозиция стента Cypher была установлена в 21% случаев, в сравнении с 4% в контрольной группе ГМС стента BX Velocity [113]. В исследовании SIRIUS процент малаппозиции стента Cypher достиг 9% в сравнении с ГМС [74]. 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 [134]. 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 [129]. 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 сиролимус выделяющий коронарный стент 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

Впервые проведен сравнительный анализ профиля неоинтимального заживления после коронарного стентирования трех современных платформ стентов с лекарственным покрытием.

Впервые проведена оценка неоинтимального покрытия и показателей хронического воспаления первого отечественного коронарного стента в эксперименте.

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

Впервые проведено многоцентровое проспективное рандомизированное исследование отечественного сиролимус выделяющего стента с биodeградируемым покрытием.

Впервые проведена сравнительная оценка ангиографических данных отечественного сиролимус выделяющего стента с биodeградируемым покрытием в сравнении с импортным эверолимус покрытым стентом с постоянным покрытием.

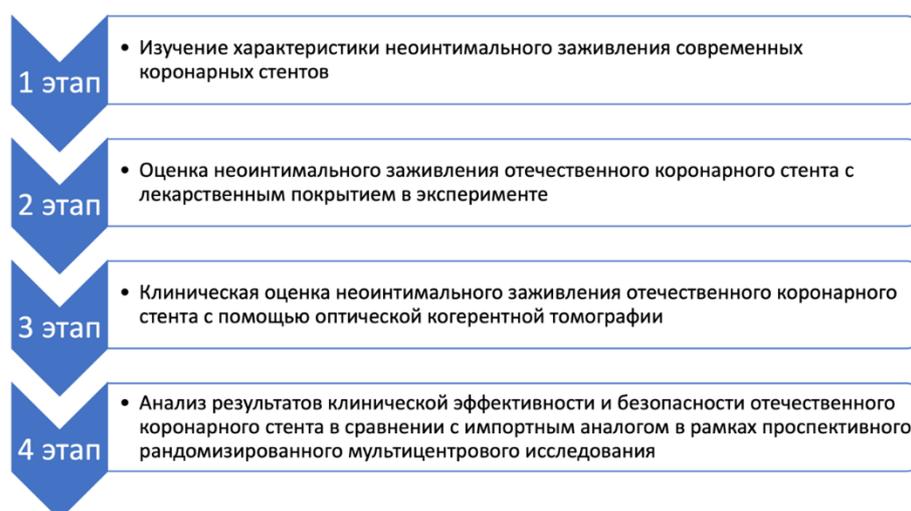
Методология и методы исследования

Научно-исследовательская работа была выполнена в четыре этапа (рисунок 1). Первый этап включал в себя исследование, направленное на поиск платформы стента с наилучшими показателями заживления. Далее было проведено доклиническое исследование отечественных коронарных стентов в основе которых лежит платформа, показавшая наилучший результат на первом этапе.

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 крупное 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



В качестве выполнения первого этапа данной работы, с целью определения наиболее оптимального профиля неоинтимального заживления, включающего такие показатели как индекс неоинтимального заживления, процент 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 Orsiro (Biotronik) (сиролимус покрытый стент с биodeградируемым покрытием) - 19 пациентов, группа стента Xience Prime (Abbot Vascular) (эверолимус покрытый стент с постоянным полимером) - 25 пациентов, группа стента Synergy (Boston Scientific) (эверолимус покрытый стент с биodeградируемым полимером) - 25 пациентов. Всем пациентам в исследовании осуществлялся визит наблюдения с госпитализацией через 3 месяца после рандомизации.

Гипотеза исследования: сиолимус выделяющий 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 месяца после имплантации стента по данным ОКТ. В качестве вторичной точки исследования определялся 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 поражений) и примерно 14366 страт было изучено посредством ОКТ через 3 месяца наблюдения. Среднее число страт было 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 стента на одно животное). Все животные в исследовании наблюдались в течении 4 месяцев после включения в исследование. После завершения эксперимента был проведен гистологический анализ тканей сегмента коронарной артерии, где был имплантирован стент. Гипотеза данного исследования: отечественный коронарный стент с лекарственным покрытием демонстрирует 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 сиролимус выделяющий коронарный стент с биodeградируемым полимером имеет один из лучших профилей неоинтимального заживления. В качестве первичной конечной точки исследования определялся показатель шкалы неоинтимального заживления 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 сиролимус 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 чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) в условиях рандомизации 2:1 с использованием отечественного сиролимус покрытого стента с биodeградируемым полимером Калипсо «Ангиолайн» и эверолимус покрытого стента с постоянным полимером Xience Prime (Abbot 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 2.5мм до 4.5мм и стенозом более 50%. Протокол исследования не предусматривал 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 проходило исследование. Все пациенты были обеспечены информированными согласиями. Гипотеза исследования: отечественный сиролимус выделяющий коронарный стент с биodeградируемым полимером Калипсо (Ангиолайн) имеет, как минимум, не меньшую клиническую эффективность и безопасность по отношению к импортному эверолимус покрытому стенту с постоянным покрытием Xience Prime (Abbot Vascular), (дизайн 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 были включены 121 человек (83 – группа Калипсо (Ангиолайн), 38 – группа Xience Prime (Abbot Vascular)). Были определены ангиографические характеристики 195 целевых поражений (126 – группа Калипсо (Ангиолайн), 69 – группа Xience Prime (Abbot Vascular)). Анализ данных пациентов, участвующих в дополнительном исследовании и прошедших контрольную селективную коронарографию в центрах исследования через 12 месяцев после имплантации стента, было проведено независимой центральной ангиографической лабораторией, организованной на базе Национального координационного центра исследования – ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

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, сиролimus-доставляющего коронарного стента с биodeградируемым полимером не имеет достоверных отличий в сравнении с эверолиmus-доставляющим коронарным стентом с постоянным полимером в рамках проспективного рандомизированного мультицентрового исследования.

6. Сиролimus-покрытый стент с биodeградируемым покрытием не имеет отличий по частоте возникновения бинарного рестеноза в сравнении с эверолиmus покрытым стентом с постоянным полимером по данным коронарографии через 12 месяцев после имплантации стента.

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.

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 экспертным комитетом Научно-исследовательского института, значительным количеством объектов исследования, 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» (г. 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» Минздрава России.

Структура и объем 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, списка литературы, списка сокращений, списка иллюстративного материала. Библиографический указатель содержит 141 источник, из них 1 отечественный и 140 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 История развития коронарного стентирования

В 1977 году Андреас Грюнциг первым выполнил чрескожную баллонную ангиопластику для лечения ишемической болезни сердца, вызванной стенозированием коронарных артерий [42, 43]. Данный подход произвел революцию в лечении ИБС, не только потому, что позволил получить эффект лечения, не прибегая к открытому хирургическому вмешательству, но и став более востребованным и эффективным методом лечения при остром инфаркте миокарда, заменив собой тромболитический. И, несмотря на ограничивающие данный метод риски развития острого эластического возврата стенозированного сегмента коронарной артерии, рестеноза и, в особенности, риска острой окклюзии артерии через несколько часов после выполнения процедуры, именно внедрение в клиническую практику чрескожной баллонной ангиопластики можно считать точкой отсчета эры эндоваскулярных вмешательств при ИБС.

В 1986 году, Жак Пюэль и Ульрих Зигварт выполнили первую имплантацию голометаллического коронарного стента [115]. Стенты были разработаны для преодоления ключевых ограничений баллонной ангиопластики, обеспечивая необходимую радиальную поддержку стенки сосуда и предотвращая таким образом развитие окклюзии артерии вследствие диссекции, либо констриктивного ремоделирования [39]. На практике результаты двух крупных рандомизированных исследований BENESTENT и STREES с применением ГМС продемонстрировали значительное снижение частоты рестеноза и повторных реваскуляризаций в сравнении с баллонной ангиопластикой у пациентов со стабильной ИБС [35, 110]. Оптимизация техники имплантации стентов (пре- и постдилатация) и приверженность режиму двойной антитромбоцитарной терапии, основанной на приеме ацетилсалициловой кислоты и препаратов класса тиеноперидины,

благоприятствовали распространению использования ГМС [23, 106]. Так в 1999 году в развитых странах более чем 80% чрескожных процедур сопровождалось имплантацией стента [36]. Однако имплантация стентов вызывает повреждение стенки артерии, являясь таким образом триггером, запускающим процессы миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, с одной стороны, и развитие внеклеточного матрикса, с другой стороны. В результате данных процессов происходит формирование неоинтимы. Избыточная гиперплазия неоинтимы является наиболее распространенной причиной рестеноза стентированного сегмента артерии, требующее повторной реваскуляризации. На практике данное осложнение встречается до 30% случаев после имплантации ГМС, что является основным ограничением данной технологии. Для решения этой проблемы было предложено множество альтернативных подходов, включая системный прием антипролиферативных и противовоспалительных препаратов, брахитерапия, использование стентов с измененным дизайном поверхности и интракоронарного лазера [114].

1.2 Стенты с лекарственным покрытием первого поколения

Стенты с лекарственным покрытием, впервые появившись в начале 2000-х, быстро вошли в рутинную клиническую практику благодаря улучшенному в сравнении с ГМС антирестенозическому эффекту [18, 41, 82]. Клинический эффект данных устройств основан на трех компонентах: металлическом каркасе, антипролиферативном препарате и матрице, выделяющей данный препарат (обычно представлена полимерным покрытием). СЛП обеспечивают сопоставимую с ГМС функцию поддержки, выделяя при этом агент, подавляющий локальную пролиферацию неоинтимы [119]. В исследовании RAVEL, первый сиролimus-выделяющий стент Cypher продемонстрировал значительное снижение частоты рестеноза в сравнении с ГМС [81], а стент Taxus продемонстрировал схожие результаты в одноименном исследовании [124]. В мета-анализе, включившем 38 рандомизированных исследований и более 18 тысяч участников

было продемонстрировано значительное преимущество СЛП перед ГМС в части снижения риска повторной реваскуляризации целевого поражения, при необходимом количестве в 7-8 пациентов, которым необходимо выполнить имплантацию СЛП, для предотвращения 1 повторной реваскуляризации [121]. В другом парном мета-анализе, включившем 22 рандомизированных и 34 наблюдательных исследований с продолжительностью наблюдения не менее 1 года, был также продемонстрирован сниженный риск повторной реваскуляризации целевого поражения при использовании СЛП: (HR 0.45, 95% ДИ: 0.37-0.54) в рандомизированных и (HR 0.54, 95% ДИ: 0.48- 0.61) в наблюдательных исследованиях [65].

Однако в 2006 году ввиду появившихся данных относительно повышенного риска очень тромбоза СЛП в сравнении с ГМС была впервые подвергнута сомнению долгосрочная безопасность первого поколения стентов с лекарственным покрытием [96]. Риск раннего тромбоза, который хорошо контролировался путем назначения двойной антитромбоцитарной терапии в раннем послеоперационном периоде после имплантации стента, был выявлен еще при использовании ГМС. Систематические обзоры и мета-анализы, обобщив имеющиеся данные, продемонстрировали связь использования первого поколения СЛП и повышенный риск тромбоза после имплантации [40]. Основной причиной тромбозов с точки зрения физиологии была отсроченная эндотелизация стентированного сегмента артерии [53]. Данные результаты привели к расширению режима антиагрегантной терапии до 12 месяцев, обнажив необходимость в дальнейшем развитии технологии коронарных стентов.

Каркас лекарственных стентов первого поколения производился из нержавеющей стали с толщиной страт 130-150 мкм. Существующие исследования демонстрируют, что уменьшение толщины страт до цифр менее 100 мкм уменьшает микроциркуляторные нарушения и способствует лучшей локальной доставке антипролиферативного агента, улучшая таким образом эндотелизацию стента [11]. В дополнение последнего, более тонкие страты в сравнении с более толстыми приводят к меньшей степени травматизации в момент имплантации и снижению

частоты рестеноза, а также с характеризуются меньшей степенью тромбогенности [59].

Матрица, используемая для высвобождения антипролиферативного препарата, в основном представлена полимерными материалами, характеризующимися плотной адгезией к каркасу стента [120]. Такое полимерное покрытие обеспечивает эффективное и контролируемое локальное выделение препарата. Однако после полного выделения необходимость в покрытии исчезает. В ряде доклинических испытаний и исследованиях с внутрисосудистой визуализацией было доказано, что постоянное присутствие полимера провоцирует воспалительный процесс в стенке артерии, препятствуя таким образом росту неоинтимы [54].

В первой генерации СЛП в качестве антипролиферативного агента использовались два препарата – паклитаксел и сиролимус. Паклитаксел активирует сборку микротрубочек из тубулиновых димеров и стабилизирует их, предохраняя от деполимеризации и ингибируя динамическую реорганизацию микротубулярной сети в интерфазе и в период митоза [27]. Сиролимус связывается со специфическим цитозольным белком - иммунофилином, подавляет активацию киназы «мишени рапамицина млекопитающих» (mTOR — mammalian target of rapamycin), блокируя процесс деления клеток с одной стороны, и препятствуя миграции лимфоцитов с другой [27]. При анализе результатов имплантации СЛП первого поколения было выявлено, что сиролимус-выделяющие стенты обладают большей антирестенотической активностью в сравнении с паклитаксел-выделяющими, вероятно, благодаря разным механизмам действия и большей терапевтической активности [121].

1.3 Стенты с лекарственным покрытием второго поколения

В новой генерации СЛП стали использоваться сплавы кобальт-хром и платина-хром, которые обеспечили толщину страт в 50-90 микрон при сопоставимом радиальном усилии [89]. Благодаря более выраженному антипролиферативному эффекту в качестве лекарственного препарата стали применяться сиролимус и его дериваты (эверолимус, зотаролимус, биолимус), а из-за риска возникновения воспалительного процесса, в качестве полимерного носителя стали использоваться более биосовместимые полимеры, такие как поливинилиденфторид-ко-гексафторпропилен или фосфорилхолин [53, 84].

Клинические исследования были, в основном, направлены на сравнение лекарственных стентов второго и первого поколения. Так сравнению подвергались эверолимус-выделяющие стенты Xience Prime (Abbot Vascular) и паклитаксел-выделяющие стенты. В мета-анализе, обобщившем эти исследования, эверолимус-выделяющие СЛП характеризовались меньшей частотой осложнений, включая недостаточность целевого поражения (8.9% vs. 12.5%, [HR]: 0.71, 95%[CI]: 0.59 to 0.85; $p = 0.0002$), летальность от всех причин (3.2% vs. 5.1%, HR: 0.65, 95% CI: 0.49 to 0.86; $p = 0.003$), инфаркт миокарда (3.2% vs. 5.1%, HR: 0.64, 95% CI: 0.48 to 0.85; $p = 0.002$), кардиальную смерть или ИМ (4.4% vs. 6.3%, HR: 0.70, 95% CI: 0.54 to 0.90; $p = 0.005$), реваскуляризацию целевого поражения по клиническим показателям (6.0% vs. 8.2%, HR: 0.72, 95% CI: 0.58 to 0.90; $p = 0.004$), и тромбоз стента (0.7% vs. 1.7%, HR: 0.45, 95% CI: 0.26 to 0.78; $p = 0.003$) [29].

В исследованиях, связанных с изучением зотаролимус-выделяющих стентов, устройства Endeavor и Resolute подвергались сравнению с сиролимус-выделяющими стентами. И, хотя изначально присутствовали некоторые опасения относительно повышенного риска тромбоза стента и повторной реваскуляризации, отдаленные результаты продемонстрировали низкую частоту как пациент, так и устройство-ориентированных осложнений [51, 137]. Прямое сравнение зотаролимус и эверолимус покрытых стентов в рандомизированных и регистровых

исследованиях и мета-анализах не показало значимой клинической разницы [97, 112].

Глобальное сравнение второй и первой генерации СЛП продемонстрировало меньший риск развития позднего тромбоза стентов, равно как и риска инфаркта миокарда [60, 123]. В мета-анализе, проведенном Bangalore и соавт., дана оценка преимуществ стентов второго поколения. В данном анализе, включившем 76 рандомизированных исследований, сравнивающих ГМС с различными типами СЛП, было показано преимущество всех типов СЛП в части снижения кратко- и долгосрочных рисков и реваскуляризации целевого поражения [12].

Другое важное преимущество лекарственных стентов второго поколения над первым заключается в необходимости более короткого периода приема двойной антиагрегантной терапии [22]. Ряд клинических исследований и мета-анализов подтвердили, что после имплантации новых устройств, антиагрегантная терапия может назначаться на период 3-6 месяцев в отличие от 12 месяцев после имплантации СЛП первого поколения без значимой разницы относительно риска больших сердечно-сосудистых событий, но со значительным снижением риска кровотечений [31, 92, 93, 118].

1.4 Биорезорбируемые сосудистые каркасы

Несмотря на доказанное лекарственными стентами второго поколения качественное улучшение клинической эффективности и безопасности, постоянное и пожизненное нахождение полимера и каркаса стента в стенке артерии продемонстрировало потенциал к провоцированию хронического воспаления и неоатеросклероза и ограничению вазомоторной функции сосуда [19, 88, 94]. Учитывая новые тенденции, двумя основными направлениями развития технологии коронарных стентов стали создание стентов с биodeградируемым полимерным покрытием и полностью биорезорбируемых сосудистых каркасов (от англ. BVS – bioresorbable vascular scaffold).

Сегодня направление биodeградируемых сосудистых каркасов (БСК) переживает не лучшие дни. Исходно основной представитель данного рода устройств, БСК Absorb в ряде инициальных клинических исследований показал сопоставимые с лучшими представителями СЛП второго поколения клинические результаты и продемонстрировал потенциал к восстановлению вазомоторной функции [86, 108]. Так, 12-месячные результаты сравнения саморассасывающегося каркаса и лекарственного стента в исследовании Absorb II, не показали статистической разницы по частоте развития серьезных неблагоприятных кардиальных явлений (17 (5%) в группе Absorb и 5 (3%) в группе Xience Prime (Abbot Vascular)), а также по совокупной ориентированной на устройство конечной точке «Недостаточность целевого поражения» (НЦП) (16 (5%) в группе Absorb и 5 (3%) в группе Xience Prime (Abbot Vascular), $p=0.35$). Кроме этого, была достигнута статистическая разница по клиническому течению стенокардии (прогрессирование клиники наблюдалось у 72 пациентов (22%) в группе саморассасывающегося каркаса и у 50 пациентов (30%) в группе лекарственного стента, $p=0.04$). Также было зарегистрировано 3 случая вероятного либо определенного тромбоза стента в группе Absorb, при отсутствии таковых в группе Xience Prime (Abbot Vascular). Промежуточные 12-месячные данные полученные исследования Absorb III также продемонстрировали не меньшую безопасность и эффективность саморассасывающегося каркаса. Первичная конечная точка НЦП составила 7,8% и 6,1% в группах Absorb и Xience Prime (Abbot Vascular), соответственно, при достигнутой статистической значимости ($p_{\text{non-inferiority}}=0.007$). Тромбоз стента наблюдался несколько чаще в группе Absorb (1.5% против 0.7%, $p = 0.13$) в основном из-за подострого тромбоза (1-30 дней с момента имплантации устройства) [107].

Однако при получении результатов крупных регистров, а также отдаленных результатов рандомизированных исследований, были последовательно опровергнуты гипотезы относительно лучшего восстановления вазомоторной активности сосуда и сравнимой с СЛП клинической эффективности и безопасности БСК [20, 32, 111]. В мета-анализе, включившем 7 рандомизированных

исследований с общим количеством участников 5583 и средним периодом наблюдения 2 года, имплантация БСК Absorb была достоверно ассоциирована с меньшей эффективностью и безопасностью за счет увеличения риска несостоятельности целевого поражения, повторного инфаркта миокарда и тромбоза каркаса. Это фактически привело к тому, что коммерческая реализация данного устройства была остановлена, а использование Absorb в Европе было разрешено только для клинических исследований [85].

1.5 Коронарные стенты с биodeградируемым покрытием

Разработка стентов с биodeградируемым покрытием стало лидирующим направлением в отрасли. Данные стенты покрываются полимером, который полностью резорбируется в течение 6-12 месяцев, выделяя лекарственный препарат, превращаясь, таким образом, с течением времени в обычные ГМС, снижая риск хронического воспаления [126]. В дополнение, это привело к возможности более ранней отмены двойной антиагрегантной терапии. На сегодняшний день на рынке присутствует несколько представителей СЛП с биodeградируемым покрытием, которые изучены в многочисленных исследованиях [17, 78]. К ним относятся: биолимуc-выделяющий стент Biomatrix, сиролимуc выделяющие стенты Orsiro (Biotronik), Synergy (Boston Scientific) и Ultimaster (Terumo). В мета-анализе, включившем такие крупные рандомизированные исследования как ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4 и LEADERS, было продемонстрировано преимущество относительно клинической безопасности и эффективности в сравнении с сиролимуc-покрытыми стентами первого поколения [117]. Стент Synergy (Boston Scientific) продемонстрировал сопоставимый с СЛП второго поколения результат в исследовании EVOLVE II [61]. Первичная конечная точка – недостаточность целевого поражения через 12 месяцев – составила 6,7% и 6,5% в группах Synergy (Boston Scientific) и Promus (Boston Scientific) ($p_{\text{non-inferiority}} = 0.0005$). В исследовании Bioflow V впервые было продемонстрировано превосходство стента с биodeградируемым покрытием Orsiro

(Biotronik) над стентом Xience Prime (Abbot Vascular) [55]. Через 12 месяцев группы значительно различались относительно недостаточности целевого поражения – 6% и 10%, соответственно. В ряде мета-анализов была продемонстрирована не меньшая клиническая эффективность СЛП третьего поколения в сравнении со вторым, при этом риск тромбоза при использовании новых устройств был достоверно ниже [10, 141]. Все это привело к тому, что лекарственные стенты нового поколения помогли значительно уменьшить разрыв между ЧТКА и АКШ, в особенности при лечении многососудистых и стволовых поражений коронарных артерий [122, 139].

1.6 Внутрисосудистая визуализация коронарных артерий

Оптическая когерентная томография работает по такому же принципу что и внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) (отправка и прием сигнала), но вместо ультразвука использует ближний инфракрасный свет [15, 48]. Основное отличие ОКТ от ВСУЗИ представлено на таблице 1.

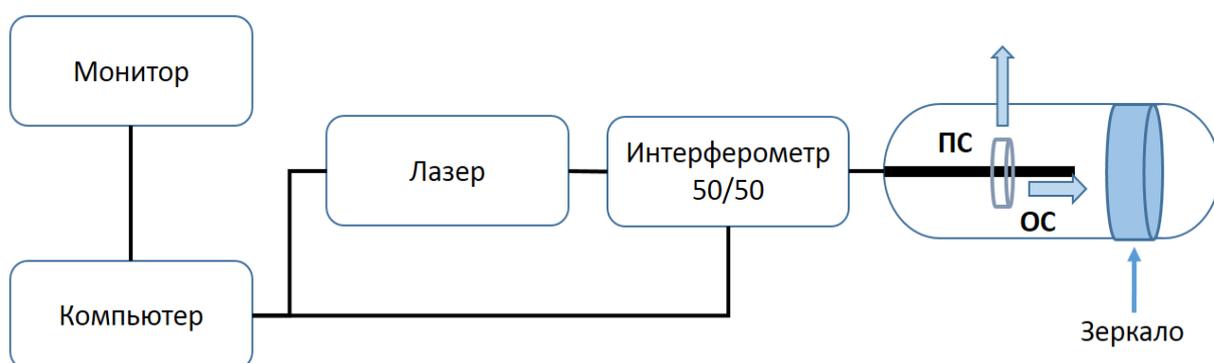
Таблица 1. Основные отличия между ОКТ и ВСУЗИ

	ВСУЗИ	ОКТ
Энергия волны	Ультразвук	Инфракрасный свет
Длина волны (мкм)	35-80	1,3
Разрешение осевое/боковое (мкм)	100/200	15/20-40
Частота кадров	30	100
Скорость отката (мм/сек)	0,5-1,0	20
Максимальный диаметр сосуда (мм)	10	9,7
Проникновение в ткань (мм)	10	2,0-3,5
Размер катетера	3,5 Fr	3,2 Fr

Свет ближнего инфракрасного диапазона с длиной волны около 1,3 мкм невидим для человеческого глаза. Инфракрасный свет от системы ОКТ разделяется

интерферометром на два света: прямой и обратный. Прямой свет попадает в стенку сосуда, затем отражается, преломляется или поглощается тканью и, наконец, возвращается к приемнику. Обратный свет направлен на зеркало, которое отражает его обратно на приемник (рисунок 2).

Рисунок 2. Схема работы ОКТ



Примечание: ПС – прямой свет; ОС – обратный свет

Изображение ОКТ строится на основе отношения между этими двумя световыми волнами, в зависимости от того, существует ли конструктивная или деструктивная интерференция между волнами [48]. Изображения в поперечном сечении получают путем измерения времени задержки и интенсивности света, отраженного или рассеянного от внутренних структур в биологической ткани света [48, 52, 128].

Катетер ОКТ содержит вращающееся одномодовое оптическое волокно с линзой и рефракторным элементом на дистальном конце, чтобы фокусировать луч и направлять его вбок в стенку сосуда [127]. Катетер соединен с вращающимся соединением с моторным блоком для вращения волокна. Датчики ОКТ интегрированы в короткий монорельсовый катетер, совместимый с обычными коронарными проводниками (0,014 дюйма) и направляющими катетерами 6 Fg или более.

Также, как и все эндоваскулярные процедуры, пациентам перед проведением ОКТ требуется системная антикоагуляция [127]. Чтобы избежать катетер-индуцированного спазма сосудов, съемка выполняется после интракоронарного введения нитроглицерина. Следует с особой осторожностью проводить исследование ОКТ у пациентов с серьезными нарушениями функции левого желудочка, заметно нарушенной функцией почек, единственным оставшимся сосудом. Правильная очистка крови во время съемки имеет решающее значение для получения изображений хорошего качества, поскольку инфракрасный свет имеет слабую пробивную способность и не может проникать через кровь. Существует два способа очистки крови во время съемки: окклюзионный метод (окклюзия проксимальной части баллонным катетером) и метод промывки (введение контрастного вещества под давлением). Наиболее часто используется метод промывки, так как он считается более безопасным и позволяет сохранить антеградный кровоток.

Этапы проведения ОКТ исследования: 1) установка проводникового катетера в устье коронарной артерии (КА); 2) проведение коронарного проводника (0,014) через зону поражения; 3) заведение датчика ОКТ через коронарный проводник в дистальные отделы таким образом, чтоб проксимальная метка датчика находилась дистальнее стеноза; 4) инъекция болюса контрастного вещества через направляющий катетер и одновременное выполнение съемки. Скорость инфузии обычно составляет 2–4 мл/с, в зависимости от калибра артерии. Выбор оптимального (по диаметру и кривизне) проводникового катетера и коаксиальная установка в устье коронарной артерии имеют ключевое значение как в отношении безопасности исследования (диссекция и тд.), так и в отношении хорошей промывки крови и получения высококачественных изображений.

Нормальная стенка сосуда характеризуется многоуровневой архитектурой (рисунок 3). При наличии атеросклеротической бляшки просвет обычно кажется суженным, а слоистая структура стенки сосуда нарушена (рисунок 4).

Рисунок 3. Пример строения нормальной стенки сосуда по данным ОКТ

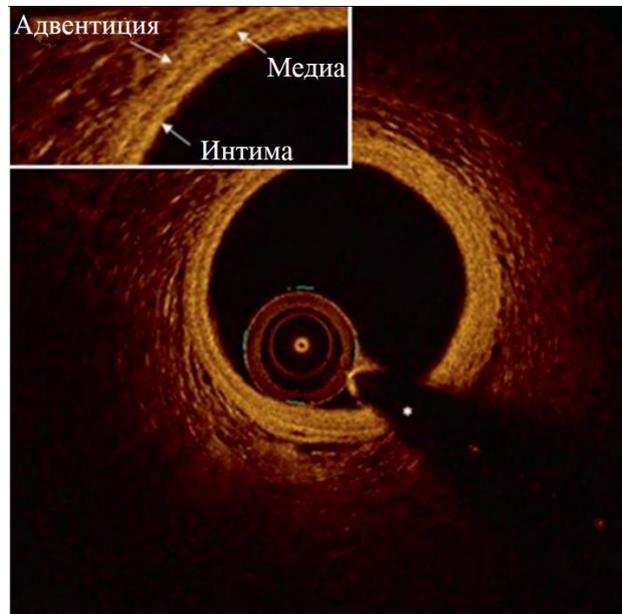
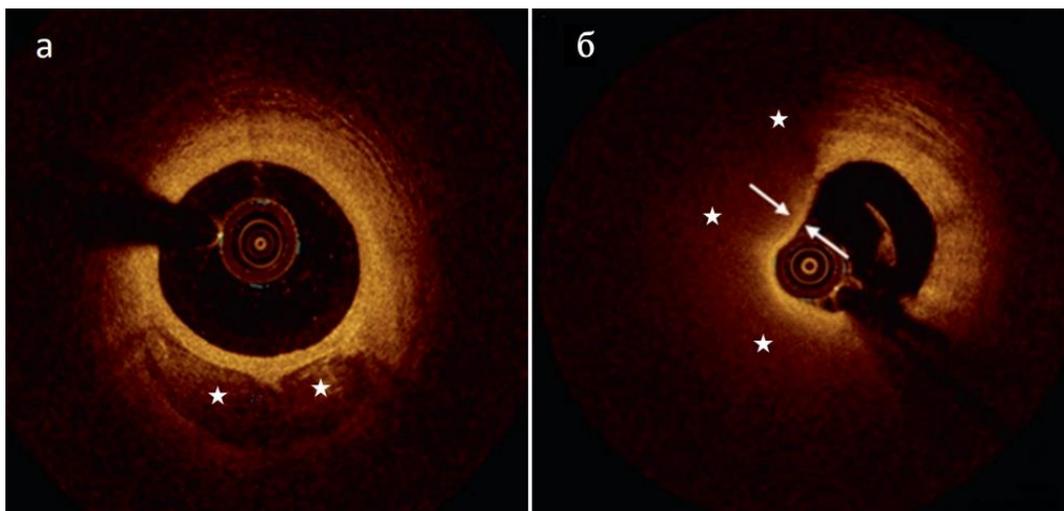
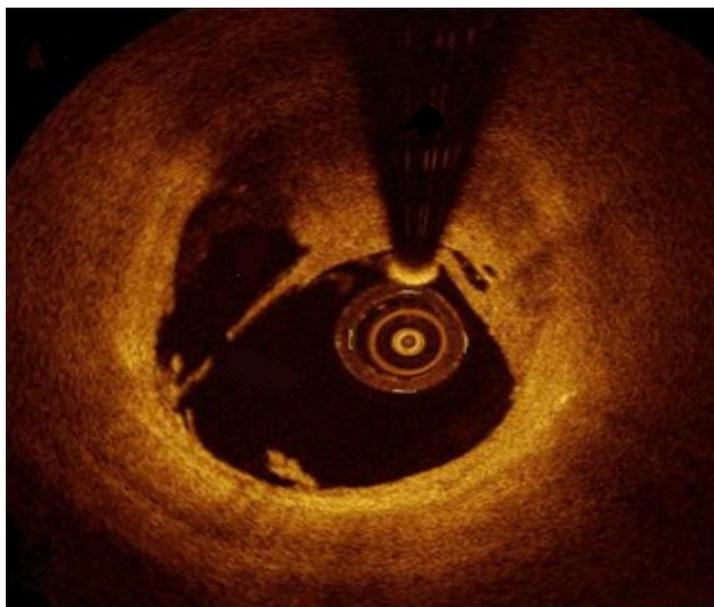


Рисунок 4. Пример строения стенки сосуда по данным ОКТ при атеросклеротическом поражении (а,б)



Бляшки, в соответствии с критериями, разработанными в ходе гистологических исследований, могут быть волокнистыми, богатыми липидами или кальцифицированными [70, 127, 140]. Фиброзная бляшка появляется при визуализации ОКТ как относительно однородная область, богатая сигналами. Кальцинированная бляшка характеризуется наличием области со слабым сигналом с резко очерченными границами. Напротив, богатая липидами бляшка выглядит как область с низким уровнем сигнала с диффузными границами и вышележащим слоем с высоким уровнем сигнала и волокнистой крышкой. Некротическое ядро обычно представлено областью с низкой интенсивностью с плохо очерченными контурами. Нестабильные бляшки представляют собой богатую липидами бляшку с минимальной толщиной фиброзной покрывкой. Пример разрыва бляшки представлен на рисунке 5. Наиболее часто границей представлен порог 65 мкм. [135].

Рисунок 5. Пример строения стенки сосуда по данным ОКТ после разрыва атеросклеротической бляшки



Малаппозиция, недораскрытие стента, диссекция, пролабирование бляшки являются наиболее частыми непосредственными результатами субоптимальной имплантации стента. ОКТ позволяет детально визуализировать все вышеперечисленные состояния и минимизировать риски тромбоза/рестеноза стента. Важной частью интерпретации изображений является понимание и распознавание артефактов визуализации ОКТ.

Последнее время все чаще используется ОКТ ассистированная чрескожное коронарное вмешательство. До имплантации стента ОКТ позволяет с высокой точностью измерить минимальную площадь просвета, протяженность пораженного сегмента, референсный диаметр просимального/дистального сегмента для выбора оптимального размера стента и баллонного катетера. ОКТ особенно полезен при сложных поражениях, таких как кальцинированные, бифуркационные поражения или при вмешательствах на незащищенном стволе, где требуется особая осторожность.

Развитие методов ротационной атерэктомии, значительно увеличило частоту успеха лечения кальцифицированных поражений. ОКТ в данном случае позволяет измерять размеры и глубину кальцификации и их точное местоположение в пределах поражения, что может помочь в выборе подходящей техники атерэктомии. Лечение бифуркационных поражений коронарной артерии остается сложной областью эндоваскулярной хирургии [3, 50]. При вмешательстве на основной ветви (ОВ) сохраняется высокая вероятность окклюзии боковой ветви (БВ) с развитием перипроцедурального инфаркта миокарда [77]. ОКТ-визуализация с высоким разрешением может характеризовать стеноз БВ до и после стентирования и позволяет выбирать оптимальную стратегию бифуркационного стентирования. Было доказано, что наличие большой липидной бляшки в проксимальном сегменте основной ветки является независимым ОКТ-предиктором тяжести стеноза БВ после стентирования ОВ [63, 64].

Оптимизация прилегания стента к стенке артерии (аппозиция) вовремя чрескожных коронарных вмешательств является одним из наиболее важных факторов успеха лечения в раннем и отдаленном периодах наблюдения.

Недораскрытие стентов плохо визуализируются при ангиографии. В исследовании Elgendy I и соавт., благодаря уменьшению частоты малаппозированных стентов при ЧТКА с ВСУЗИ удалось значительно снизить частоту серьезных нежелательных событий (МАСЕ) по сравнению с ЧТКА под ангиографическим контролем [30].

Хотя ОКТ имеет более высокое разрешение по сравнению с ВСУЗИ, ограниченная глубина проникновения с помощью ОКТ не позволяет визуализировать с высокой точностью внешнюю эластичную мембрану и оценить истинный диаметр сосуда. Вопрос: «Может ли ОКТ ассистированная ЧТКА приводить к аналогичной степени аппозиции стента по сравнению с ВСУЗИ ассистированной ЧТКА?» был исследован сериях исследований «ILUMIEN». В последующем анализе двух проспективных исследований визуализации (ILUMIEN II), ВСУЗИ и ОСТ ассистированные ЧТКА продемонстрировали сопоставимую степень аппозиции стентов [76]. В первом проспективном рандомизированном исследовании, «ILUMIEN III» минимальная площадь стентов после ЧТКА под ОКТ не уступала таковому при ЧТКА под ВСУЗИ. Процентный и 30-дневный МАСЕ также были сопоставимы между группами [8]. Преимущества и недостатки использования обсуждаемых методов визуализации продемонстрированы в таблице 2.

Таблица 2. Преимущества и недостатки методов внутрисосудистой визуализации

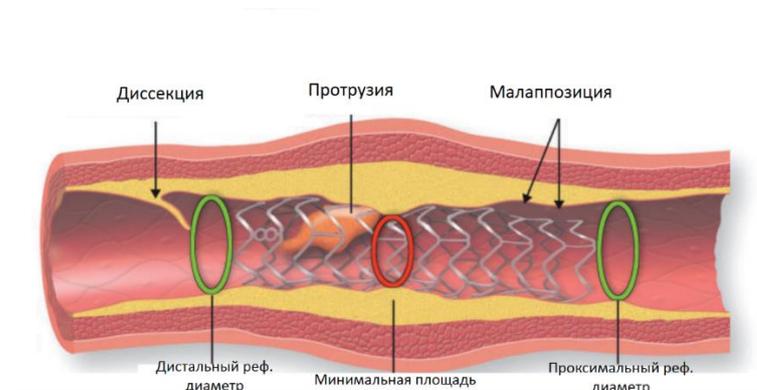
ВСУЗИ	ОКТ
Преимущества	Преимущества
1. Большой клинический опыт (почти 30 лет использования) 2. Высокая проникающая способность (точная оценка диаметра сосуда) 3. Лучше при вмешательстве на ХОКА	1. Более высокое разрешение по сравнению с ВСУЗИ. Более четкие изображения. 2. Лучше подходит для обнаружения тромба 3. Более удобный для пользователя благодаря автоматическому анализу
Недостатки	Недостатки
1. Ограничена оценка характеристики ткани 2. Оценка неоинтимального покрытия стента не возможна (низкое разрешение) 3. Трудно оценивать малаппозированные страты 4. Низкое разрешение продольного обзора	1. Необходимость в дополнительном использовании контраста 2. Ограниченная проникающая способность

Немаловажен тот факт, что ОКТ благодаря высокому разрешению позволяет с высокой точностью выявлять признаки субоптимальной имплантации стента, включая краевую диссекцию, неправильное расположение стента, пролабирование бляшки, остаточный стеноз и малаппозицию страт (рисунок 6). В исследовании Prati F. и соавт., были выявлены независимыми предикторами MACE. К их числу были отнесены: минимальная площадь просвета стента менее 4,5 мм², дистальная

краевая диссекция более 200 мкм и площадь референсного просвета менее 4,5 мм² на дистальном или проксимальном краю стента [99].

В многочисленных исследованиях подчеркивается важность адекватной постдилатации под высоким давлением для оптимальной аппозиции стента. Было доказано, что постдилатация с некомплаенсными баллонами улучшает минимальную площадь стента (МПС), не вызывая более глубокого повреждения стенки сосуда с образованием диссекции [104]. Тромбоз стента является нечастым, но очень грозным осложнением ЧТКА со смертностью 10–20% в течение первого года [47, 133]. ЧТКА при тромбозе стента ассоциируется с низкой частотой реперфузии и высокой частотой рецидивов, инфаркта миокарда и смерти [16, 80, 90]. Преждевременное прекращение двойной антиагрегантной терапии, хроническая болезнь почек (ХБП), бифуркационное стентирование, диабет и низкая фракция выброса являются независимыми предикторами тромбоза стента [49]. Факторы, связанные с процедурой, включая малаппозицию стента, остаточный стеноз и диссекция, играют важную роль в раннем (1 мес.) тромбозе стента [38, 95]. Неоэнтелиализация, малаппозиция и/или перелом стента, гиперчувствительность к полимеру лекарственного стента, хроническое воспаление стенки сосуда и разрыв неоатеросклеротической бляшки играют важную роль в отдаленном прогнозе (более 12 месяцев после стентирования) тромбоза стента [24, 25]. ОКТ-визуализация представляет собой уникальный инструмент для диагностики и оценки риска как раннего, так и позднего тромбоза стента. Недораскрытие стента и малаппозиция страты являются наиболее распространенными процедурными факторами, приводящими к возникновению тромбоза стента. Кроме того, длина сегмента с малаппозированными стартами выявленные с помощью ОКТ были независимым предиктором позднего тромбоза стента после имплантации стентов с лекарственными покрытиями (СЛП) [25]. Поэтому следует приложить усилия для обеспечения оптимального расширения и аппозиции стента после стентирования. Признаки субоптимальной имплантации стента по данным ОКТ представлены на рисунке 6.

Рисунок 6. Признаки субоптимальной имплантации стента



Несмотря на то, что внедрение СЛП резко снизило частоту возникновения агрессивной неоинтимальной пролиферации, лечение рестеноза в стенте остается серьезной клинической проблемой [5].

В то время как нормальная неоинтимальная ткань в СЛП в основном состоит из клеток гладких мышц и внеклеточного матрикса, недавние исследования предоставили доказательства наличия атеросклероза в неоинтимае стента или неоатеросклероза [56, 57, 71, 83]. Неоатеросклероз характеризуется неоинтимальным образованием богатых липидами бляшек и кальцификацией и может представлять собой важный механизм нежелательных событий. Визуализация ОКТ может дать уникальную информацию об этиологии рестеноза в стенте и помочь выбрать наиболее подходящую стратегию лечения. Ротационная атерэктомия успешно применяется при кальцифицированном неоатеросклерозе, вызывающем неденатуруемый рестеноз в стенте [6, 13]. Кроме того, ОКТ-визуализация перед стентированием позволяет оценить риск перипроцедурального инфаркта миокарда. Нестабильные признаки неоатеросклероза, в том числе фиброатерома с тонкими крышками и разрыв бляшки, были наиболее частыми проявлениями у пациентов с перипроцедуральным инфарктом миокарда [7].

Также ОКТ является хорошим инструментом для прогнозирования отдаленных нежелательных событий. Шкала неоинтимального заживления (ШНЗ) направлена на оценку морфологических характеристик стентированного сегмента, позволяет спрогнозировать стент ассоциированные нежелательные явления, включая тромбоз стента (рисунок 7). В недавних исследованиях все чаще ШНЗ используется как первичная точка при изучении коронарных стентов/лекарственных/полимерных покрытий [68, 101]. ШНЗ состоит из таких показателей как: интралюминальный дефект, % непокрытых страт в состоянии аппозиции, % непокрытых страт в состоянии малаппозиции, % малаппозированных страт.

$ШНЗ = (\%ИДН * 4) + (\%МНС * 3) + (\%НС * 2) + (\%МС * 1)$, где

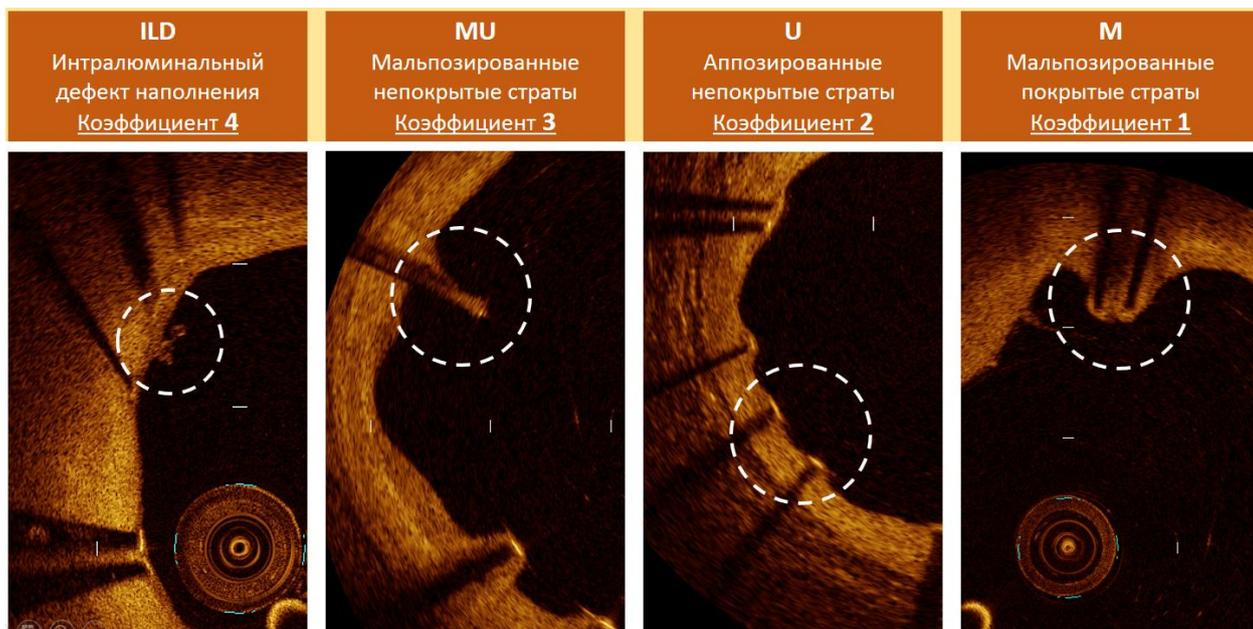
ИДН - интралюминальный дефект наполнения (пролабирующий тромб);

МНС — непокрытые страт в состоянии малаппозиции;

НС — непокрытых страт;

МС — малаппозированных страт.

Рисунок 7. Пример расчета шкалы неоинтимального заживления



На текущий момент контрольная коронарография является золотым стандартом оценки имплантации стента. Однако коронарография имеет несколько ограничений и дает только двухмерное изображение просвета сосуда и ограниченную информацию о стенке сосуда и имплантированном стенте. Также, ангиографическая оценка поражения затруднена в случаях диффузного поражения, эксцентрической бляшки, извитости и перекрытия боковых ветвей. Более того, согласно исследованию OPUS-CLASS (OPTical coherence tomography compared with intravascular UltraSound in a Coronary Lesion ASSEssment), диаметр просвета, измеренный при селективной коронарографии, на 5% меньше истинного размера [69].

Несмотря на широкое использование ОКТ в научных исследованиях, не было установлено значимости рутинного использования ОКТ в клинической практике, а также отсутствуют рандомизированные клинические исследования (РКИ) по сравнению ОКТ контролируемой ЧТКА с ангиоконтролируемым ЧТКА. Важность предварительной оценки пораженного сегмента при помощи ОКТ была доказана в наблюдательном исследовании ILUMIEN-I [138]. ОКТ оценка стеноза перед стентированием чаще приводила к изменению стратегии ЧТКА (57%) чем визуализация после стентирования (27%). В рандомизированном исследовании DOCTORS, включающем 240 пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, ОКТ контролируемое ЧТКА ассоциировалось с незначительным, но значимым улучшением первичной точки (постпроцедуральный фракционный резерв кровотока) по сравнению с ангиоконтролируемым ЧТКА [79]. Это преимущество в основном было получено за счет оптимальной постдилатации стента. В исследовании OCTACS 100 пациентов с ОКС были рандомизированы на имплантацию нового поколения стента с лекарственным покрытием под ОКТ контролем по сравнению с ангиоконтролем. В результате было установлено, что при ОКТ контроле статистически значимо меньше встречаются непокрытые страты по сравнению с ангиоконтролем (4,3% против 9,0%, $P < 0,01$) [9]. В исследовании ILUMIEN-III оценивалось оптимальное расширение стента (аппозиция) при помощи ОКТ по сравнению с

ВСУЗИ. Исследование не было направлено на оценку клинических точек. Первичной точкой была минимальная площадь стента. Было доказано, что ОКТ контролируемое ЧТКА не уступает ВСУЗИ контролируемой ЧТКА по достижению первичной точки МПС [8].

ОКТ – как и любой другой метод, не лишен недостатков. Одним из ключевых ограничений внутрикоронарной визуализации является дополнительное операционное время, необходимое для визуализации. Высокая стоимость метода также относится к существенным недостаткам метода и, вероятно, является основным ограничением широко использования [67]. Однако исследование, посвященное оценке экономической эффективности, подтвердило выгоду использования внутрисосудистой визуализации особенно у пациентов с более высоким риском рестеноза [4]. Одним из возможных ограничений также является невозможность доставки устройства в сложные поражения, например, с высокой степенью кальциноза, извилистые, угловатые, сосуды, где точная визуализация может быть потенциальной пользой.

Усовершенствование в технологии, переход к полностью автоматизированной оценке до и после стентирования, для поддержки оценки до и после стента, снижение стоимости расходных материалов будут служить потенциальными триггерами в широком распространении метода и, следовательно, проникновения и внедрения в повседневную клиническую практику.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Методика выполнения коронарографии

Трансрадиальным или трансфеморальным доступом через интродюсер 6Fr (French) была выполнена катетеризация левой и правой коронарных артерий диагностическими катетерами типа JL-4.0 и JR-4.0 6Fr. На введение от руки по 8 мл контраста 5-кратно в левую и 2-кратно в правую коронарные артерии были записаны левые и правые коронарограммы в стандартных проекциях.

Процедура коронарографии соответствовала следующим условиям:

1. Перед записью фильма коронарографии было введено интракоронарно (целевая артерия) 50-200 мкг раствора нитроглицерина (если позволяли показатели гемодинамики).
2. Во время записи фильма коронарографии добивались нахождения кончика катетера в поле экрана.
3. Контрастирование целевого поражения выполняли в двух и более ортогональных плоскостях с достижением достаточного качества визуализации.
4. Запись осуществляли на протяжении трех сердечных сокращений.
5. Все данные были задокументированы (формат DICOM).

2.2 Методика чрескожного коронарного вмешательства и стентирования

Через установленный интродюсер 6Fr в устье целевой коронарной артерии был установлен проводниковый катетер. Коронарный проводник проводили в дистальные отделы целевой артерии. Далее выполняли стентирование стенозированного участка стентом, давлением с учетом рекомендаций

производителя. При необходимости стент был дорасправлен баллонным катетером. Далее проводили контрольное контрастирование, после которого. Были удалены коронарный проводник, катетер и интродюсер. Пациенту наложена асептическая давящая повязка.

2.3 Методика выполнения и анализ изображений внутрисосудистой оптической когерентной томографии

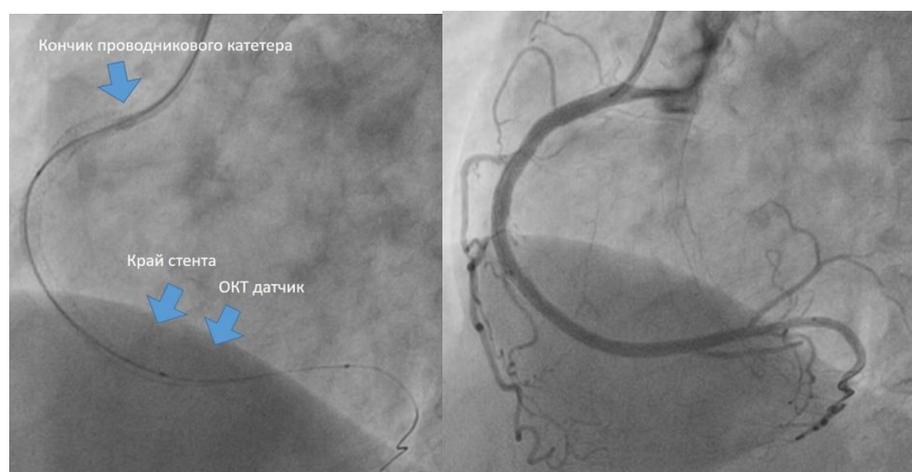
Внутрисосудистая визуализация и оценка 3-месячных результатов имплантации стентов была проведена с использованием установки для высокоскоростной ОКТ в системе Фурье (C7XR; St. Jude/LightLab Imaging Inc., Вестфорд, США). Визуализацию целевой артерии проводили с использованием системы автоматической протяжки со скоростью 20 мм/сек (система C7XR).

Все обследования ОКТ проводили с использованием антикоагулянтной терапии гепарином или бивалирудином; направляющего катетера ≥ 6 Fr для катетризации коронарного сосуда и фиксации в стабильной/нейтральной позиции; 0.014 дюйма проводника для коронарной ангиопластики. Кроме того, до проведения ОКТ интракоронарно вводили нитроглицерин (0,10 – 0,30 мг) (кроме случаев, когда есть противопоказания), даже если пациент получает низкодозную инфузию нитроглицерина. Перед всеми ОКТ исследованиями вводили интракоронарно одну и ту же дозу нитроглицерина. Катетер для ОКТ проводили дистально – не менее 40 мм от устья коронарной артерии, дистальнее узнаваемого ориентира (боковая ветвь). Регулировку усиления проводили тщательно до начала записи во время первого исходного обследования и меняли только в случае необходимости при не оптимальном качестве изображения. Для визуализации кровотока в артерии для проведения ОКТ во время автоматического приема сигнала использовали около 15-30 мл ангиографического контрастного вещества. Далее получали томографические изображения поперечного сечения (срезы) стентированного сегмента с интервалом в 1 мм. На каждом срезе с помощью полуавтоматической системы, и, при необходимости, вручную, определяли

контуры просвета сосуда. По всей окружности стентированного сосуда определяли такие показатели, как гиперплазия неоинтимы, покрытые эндотелием и прилежащие к стенке артерии страты стента.

Страту стенту рассматривали как подходящую для анализа в случае, если она имела четкие, яркие, очертания и характерную тень, перпендикулярную источнику света. Страты, находящиеся в устье боковых ветвей коронарных артерий, и, соответственно не прилегающие к стенке сосуда, были исключены из анализа. Далее производили оценку каждой страты стента, которые затем делили на 4 категории. Страты, покрытые тканью и не выдающиеся за контур просвета сосуда, квалифицировали как “покрытые, встроенные”. Страты, покрытые тканью, но пролабирующие в просвет сосуда, квалифицировали как “покрытые, пролабирующие”. Частично, либо полностью непокрытые тканью, но прилежащие к стенке сосуда, страты определяли, как “непокрытые, прилежащие”. Страты, не имеющие покрытия и неприлегающие к стенке сосуда, определяли, как “непокрытые, неприлегающие”. В случае обнаружения слоя неоинтимальной ткани, оценивали его средняя толщина. Пример выполнения ОКТ исследования представлен на рисунке 8. Все измерения заслепленных данных производили офлайн двумя независимыми исследователями с использованием программного обеспечения LightLab.

Рисунок 8. Пример ОКТ исследования



2.4 Методика исследования показателей неинтимального покрытия стента в эксперименте

Все экспериментальные исследования на животных проводили в условиях специализированной ветеринарной операционной только под наркозом, с соблюдением правил асептики и антисептики и выполняли в несколько этапов.

На предварительном этапе, за 12 часов до предполагаемого вмешательства животное переставали кормить и переводили на водную диету. Производили осмотр ветеринарным врачом, который подтверждал удовлетворительное состояние животного, о чем производили запись в экспериментальной истории болезни.

На следующем этапе, утром в день операции ветеринарный врач выполнял премедикацию комбинацией препаратов атропин, золетил-100 и кетамин. Дозировку в каждом конкретном случае выбирали исходя из веса животного. После наступления сна животное тщательно мыли, выбривали щетину на ушах, грудной клетке, шее, на внутренней поверхности бедра и на хвосте. Переносили на операционный стол и закрепляли в положении «на спине». В краевую вену уха устанавливали периферический катетер для инъекций подходящего размера, к грудной клетке прикрепляли датчики для электрокардиографии. Плетизмографический датчик для контроля насыщения периферической крови кислородом крепили на хвост. Для контроля артериального давления в левую бедренную артерию пункционным способом устанавливали артериальный катетер, через который присоединяли систему инвазивного контроля давления. Все критически важные витальные параметры фиксировали в режиме «реального времени» системой мониторинга IntelliVue MP40 (Philips, Германия). Динамику данных фиксировали в наркозной карте экспериментального животного с периодичностью 15 минут. Только после этого внутривенно вводили миорелаксант (ардуан, 4 мг) и выполняли интубацию трахеи трубкой диаметром 7-8 мм. Раздували obturating манжету, подсоединяли аппарат искусственной вентиляции легких HPV760 (Puritan Bennett, США), начинали принудительную

вентиляцию легких газовой смесью кислород-воздух в соотношении 1:1 с добавлением севорана. Поддерживающий наркоз осуществляли непрерывным в/в введением эмульсии пропофола в дозе 10 мг/кг/ч с помощью автоматического шприцевого насоса PerfusorCompact (B. Braun, Германия) через установленный ранее периферический катетер, при необходимости вводили фентанил 0,005%. Через него также проводили инфузионную поддержку кровообращения кристаллоидными (раствор Рингера, изотонический раствор) и/или коллоидными (гелофузин, полиглюкин) растворами. Объем инфузии определяли с врачом-ветеринаром согласно весо-ростовым показателям экспериментального животного. При необходимости для контроля диуреза устанавливали мягкий мочевого катетер.

Для имплантации коронарного стента использовали доступ через бедренную артерию. Для этого кожа операционного поля в проекции правой бедренной артерии трижды обрабатывали раствором бетадина. Операционное поле накрывали стерильной простыней с окном для доступа к коже. Выполняли пункцию бедренной артерии, заводили проводник и устанавливали интродьюсер размером 6 Fr. В интродьюсер вводили диагностический проводник и катетеры типа «JL» или «JR». Включали рентгеновскую установку OEC9800 (GE HealthCare, США). Визуализировали проводник и катетер, которые доводили до устьев правой и левой коронарных артерий. Выполняли левую и правую коронарографию. Перед началом процедуры вводили гепарин из расчета 70ЕД на 1 кг массы.

Далее через установленный проводниковый катетер в одну из коронарных артерий по заранее заведенному коронарному проводнику имплантировали коронарный стент. Имплантацию производили номинальным давлением согласно рекомендациям производителя. После выполнения контрольного контрастирования проводили удаление проводников и катетеров.

Заключительным этапом экспериментальной операции, после проведенных исследований, удаляли интродьюсер с одновременным наложением давящей повязки. Контролировали отсутствие кровотечения, при необходимости выполняли хирургический гемостаз. Мониторинг ЭКГ проводили в течение всего времени вывода животного из наркоза. Прекращали инфузию пропофола, у

животного периодически проверяли появление периферических рефлексов и спонтанного дыхания. При появлении дыхания аппарат искусственной вентиляции легких переводили в режим поддерживающей вентиляции. После восстановления собственного дыхания экспериментальному животному убирали эндотрахеальную трубку и перемещали в вольер.

В послеоперационный период проводили антитромбоцитарную и антикоагулянтную терапию согласно стандартной схеме, установленной в лаборатории. Дозировку подбирали в зависимости от весо-ростовых показателей экспериментального животного и его анализа крови, визуальный контроль животного проводили каждый день во время кормления.

Через 4 месяца наблюдения производили выведение животного из эксперимента согласно принятым локальным протоколам. После вырезки и фиксации фрагментов артерий со стентами в 4% забуференном формалине металлический каркас препаратов рассекали специальным инструментом вдоль длинника артерии. С помощью микротомного ножа остсепаровывали вновь образованную ткань (ВОТ) с внутренней поверхности металлического каркаса (стента). После чего металлическая основа удаляли из препарата. Далее ВОТ аккуратно возвращали на свое место в просвет сосуда. Препараты заливали в парафин по стандартной методике, готовили поперечные гистологические срезы артерий каждой группы толщиной 5 мкм. Все стекла окрашивали гематоксилином и эозином. Фотографирование гистологического материала проводили на микроскопе с объективами 5 (шкала 200 мкм), 10 (шкала 100 мкм), 40 (шкала 20 мкм).

2.5 Дизайн сравнительного исследования внутрисосудистой характеристики стентов и профиля неоинтимального покрытия между тремя различными платформами стентов с лекарственным покрытием

Ретроспективное исследование в параллельных группах (рисунок 9). Группа стента Orsiro (Biotronik) (сиролимус покрытый стент с биodeградируемым

покрытием - 19 пациентов, Группа стента Xience Prime (Abbot Vascular) (эверолимус покрытый стент с постоянным полимером) - 25 пациентов. Группа стента Synergy (Boston Scientific) (эверолимус покрытый стент с биodeградируемым полимером) - 25 пациентов. Всем пациентам в исследовании проводили визит наблюдения с госпитализации через 3 месяца после включения.

Гипотеза исследования: Сиролимус покрытый стент с биodeградируемым покрытием обладает лучшим показателем неоинтимального заживления, в сравнении с другими исследуемыми платформами стентов.

Конечные точки исследования

В качестве первичной конечной точки исследования определяли профиль неоинтимального заживления через 3 месяца после имплантации стента по данным ОКТ.

В качестве вторичной точки исследования определяли процент покрытия страт стента.

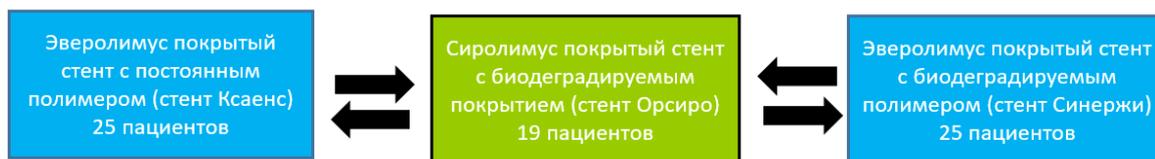
Критерии включения:

- пациенты, которым имплантирован один из следующих стентов (сиролимус покрытый стент с биodeградируемым покрытием, эверолимус покрытый стент с постоянным полимером, эверолимус покрытый стент с биodeградируемым полимером)
- первичный стеноз с диаметром артерии 2.5-4.0 мм и диаметром стеноза более 50%
- согласие пациента на проведение ОКТ исследования на этапе 3 месяцев наблюдения
- пациенты со стабильной стенокардией напряжения

Критерии исключения:

- острый инфаркт миокарда

Рисунок 9. Дизайн исследования



Конечные точки исследования

В качестве первичной конечной точки исследования определяли индекс неоинтимального заживления через 3 мес. после имплантации стента по данным ОКТ. Данный параметр - показатель неоинтимального заживления (Neointimal Healing Score) - высчитывается по следующей формуле:

Показатель неоинтимального заживления = (%ИДН * 4) + (%МНС * 3) + (%НС * 2) + (%МС * 1),

где

ИДН - интралюминальный дефект наполнения (пролабирующий тромб и т. п.);

МНС - количество непокрытых страт в состоянии мальпозиции;

НС - количество аппозированных непокрытых страт;

МС - количество мальпозированных покрытых страт.

Критерии включения:

- пациенты кому имплантирован один из следующих стентов (сиролимус покрытый стент с биodeградируемым покрытием, эверолимус покрытый стент с постоянным полимером, эверолимус покрытый стент с биodeградируемым полимером)
- первичный стеноз с диаметром артерии 2.5-4.0 мм и диаметром стеноза более 50%
- согласие пациента на проведение ОКТ исследования на этапе 3 месяцев наблюдения
- пациенты с стабильной стенокардией напряжения

Критерии исключения:

- острый инфаркт миокарда

Устройства исследования

В исследовании были изучены три платформы стентов (рисунок 10).

Стент Orsiro (Biotronik), сиролимус покрытый с биodeградируемым полимером. Материал - кобальт-хром. Стент покрыт лекарственным веществом сиролимус. Носитель лекарства (полимер): биodeградируемый полимер, состоящий из полимолочной кислоты. Покрытие полимером: циркулярное покрытие (толщина 5-7 μm). Концентрация лекарственного вещества 140 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Стент Xience Prime (Abbot Vascular), эверолимус покрытый с постоянным полимером. Материал - кобальт-хром. Стент покрыт лекарственным веществом эверолимус. Носитель лекарства (полимер): Постоянный фторполимер. Покрытие полимером: циркулярное покрытие (толщина 7-8 μm). Концентрация лекарственного вещества $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Стент Synergy (Boston Scientific), эверолимус покрытый с биodeградируемым полимером. Материал - платина-хром. Стент покрыт лекарственным веществом эверолимус. Носитель лекарства (полимер): биodeградируемый полимер, состоящий из полимолочной кислоты. Покрытие полимером: аблюминальное покрытие (толщина 4 μm). Концентрация лекарственного вещества 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Рисунок 10. Краткое описание исследуемых платформ стентов

	Стент Орсиро	Стент Синерджи	Стент Ксаенс
Платформа	Кобальт-Хром	Платина-Хром	Кобальт-Хром
Носитель лекарства	биodeградируемый полимер (полимолочная кислота)	биodeградируемый полимер (полимолочная кислота)	Постоянный полимер (фторполимер)
Покрытие	циркулярное покрытие (толщина 5-7 μm) 	аблюминальное покрытие (толщина 4 μm) 	циркулярное покрытие (толщина 7-8 μm) 
Лекарство	Сиролимус 140 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Еверолимус 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Еверолимус 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

Статистической план обработки материала сравнительного анализа внутрисосудистой характеристики стентов и профиля неоинтимального покрытия между тремя различными платформами стентов с лекарственным покрытием.

Качественные параметры были представлены как доли в процентах от общего количества больных, количественные данные — в виде средних значений \pm стандартное отклонение. Сравнительный анализ групп больных был выполнен с применением t-критерия Стьюдента для количественных признаков. Для анализа качественных признаков в исследуемых группах был использован непараметрический критерий χ^2 и точный критерий Фишера.

2.6 Дизайн исследования неоинтимального покрытия отечественного коронарного стента в эксперименте

Ретроспективное доклиническое исследование отечественного сиролимус содержащего стента с биodeградируемым покрытием в эксперименте на животных. Все животные в исследовании наблюдались в течение 4 месяцев после включения в исследование.

Гипотеза исследования: отечественный коронарный стент с лекарственным покрытием Калипсо (Ангиолайн) продемонстрирует показатели полного неоинтимального заживления без признаков хронического воспаления в эксперименте

Конечные точки исследования

В качестве первичной конечной точки исследования будет определяться процент покрытия страт через 4 месяца.

В качестве вторичных точек исследования будет определяться наличие тромбов на поверхности имплантированных стентов и наличие признаков воспаления в месте имплантации стента.

Анализ данных включал в себя подсчет наличия признаков первичной и вторичных точек при оценке вновь образованной ткани (комплекса

соединительнотканых волокон и клеток фибробластного и гладкомышечного рядов, расположенного на поверхности старой (первичной, собственной) стенки сосуда, обращенный в просвет сосуда), ткани в пределах страт стента и ткани обращенной в пределах меди.

2.7 Дизайн исследования неоинтимального заживления отечественного коронарного стента с помощью оптической когерентной томографии

Ретроспективное наблюдательное исследование. Гипотеза исследования: отечественный сиролимус выделяющий коронарный стент с биodeградируемым полимером имеет один из лучших профилей неоинтимального заживления. В качестве первичной конечной точки исследования определялся индекс неоинтимального заживления через 4 мес. после имплантации стента по данным ОКТ. В качестве вторичной точки исследования определялся процент покрытия страт стента. Всего в исследование было включено 11 пациентов.

2.8 Дизайн проспективного рандомизированного мультицентрового исследования клинической эффективности и безопасности отечественного сиролимус-доставляющего коронарного стента с биodeградируемым полимером в сравнении с эверолимус-доставляющим коронарным стентом с постоянным полимером.

Простое слепое, проспективное рандомизированное мультицентровое исследование пациентов, которым показана коронарная реваскуляризация методом чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики со стентированием.

Пациентам была выполнена стандартная процедура ЧТКА в условиях рандомизации 2:1 с использованием стентов Калипсо (Ангиолайн) и Xience Prime (Abbot Vascular) (рисунок 11). Период наблюдения - 12 месяцев. В исследование были включены пациенты старше 18 лет, подписавшие информированное согласие, которым была показана имплантация стента с лекарственным покрытием для лечения стабильной ишемической болезни сердца или острого коронарного

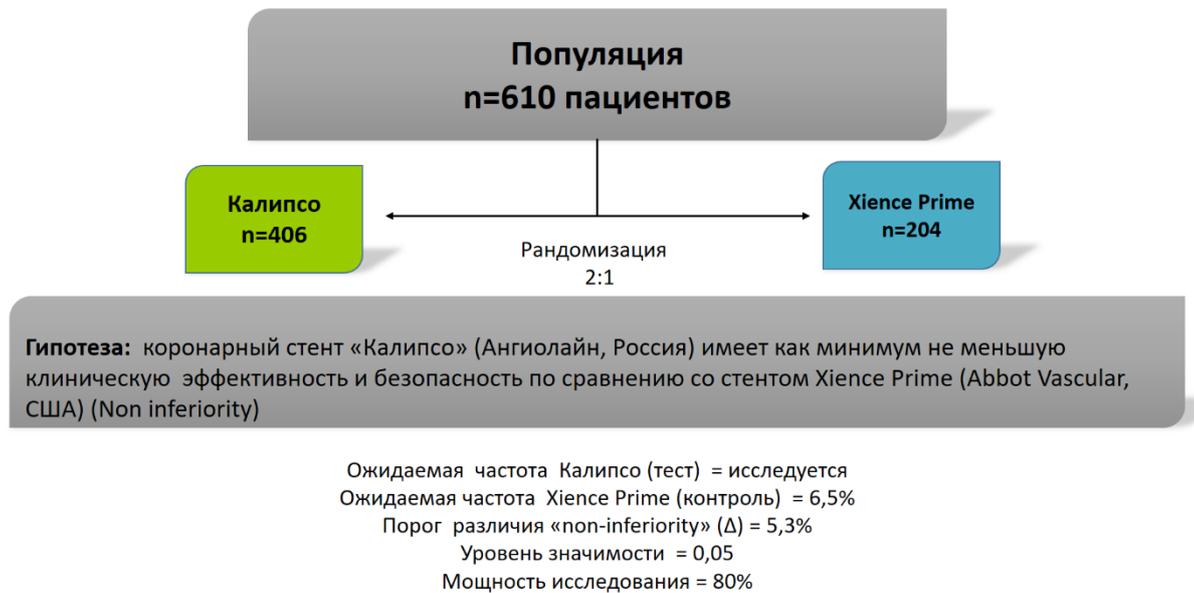
синдрома. Пациент был включен в исследование в случае наличия поражения коронарной артерии с референсным диаметром артерии от 2.5 до 4.5 мм и стенозом более 50%. Протокол исследования не предусматривал ограничений, связанных с длиной поражения, числом целевых поражений и количеством имплантированных 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 проходило исследование. Все пациенты были обеспечены информированными согласиями.

Гипотеза исследования: Стент Калипсо (Ангиолайн) имеет, как минимум, не меньшую клиническую эффективность и безопасность по отношению к стенту Xience Prime (Abbot Vascular), (Non inferiority).

Эффект был определен путем измерения разницы частоты нежелательных явлений у пациентов, рандомизированных в группу стента Калипсо (Ангиолайн) (изучаемый стент- R1), и пациентов, рандомизированных в группу стента Xience Prime (Abbot Vascular) (контроль – R0).

Нулевая гипотеза заключается в том, что разница рисков (R1-R0) больше или равна границе «non-inferiority» равной 5.3%. Альтернативная гипотеза заключается в том, что разница нежелательных явлений будет меньше 5.3%. Нулевая гипотеза не меньшей эффективности стента Калипсо (Ангиолайн) в сравнении с стентом Xience Prime (Abbot Vascular) будет отклонена, если верхняя граница (95%) доверительного интервала разницы рисков (R1-R0) будет ниже 5.3%.

Рисунок 11 - Дизайн исследования



Конечные точки исследования

Комбинированная первичная точка:

Осложнение, связанное с целевым поражением в течение 1 года, определяемое как кардиогенная смерть, инфаркт миокарда (ИМ), связанный с целевой артерией, реваскуляризация целевого поражения по клиническим показаниям.

Вторичная конечная точка:

Отдельные компоненты первичной точки; смерть по любой причине; инфаркт миокарда; реваскуляризация целевого сосуда по клиническим показаниям, любая реваскуляризация целевого сосуда, любая реваскуляризация целевого поражения, тромбоз стента (определенный, вероятный, возможный).

Другие параметры

Успех имплантации устройства, успех лечения поражения и успех процедуры.

Частота бинарного рестеноза (в стенте) {период наблюдения: 12 месяцев} определяемая как стеноз 50% и более в целевом поражении или сегменте на ангиографическом периоде наблюдения. Все данные количественного анализа коронарных артерий в целевой зоне были получены в «зоне стента», включая сегмент 5 мм проксимальнее и дистальнее края стента и на протяжении всего сегмента «зона сегмента».

Критерии отбора и включения

Критерий отбора:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Пациенты обоего пола.
3. Подписанное информированное согласие.

Критерии не отбора:

1. Возраст более 75 лет.
2. Беременность, кормление грудью или, если женщины детородного возраста не используют эстроген-прогестиновые или прогестиновые контрацептивные препараты или внутриматочные контрацептивные средства или, если предполагается, что женщины, использующие эстроген-прогестиновые или прогестиновые контрацептивные препараты или внутриматочные контрацептивные средства, прекратят их применение в течение срока, соответствующего планируемой продолжительности исследования.
3. Пациенты, не толерантные к приему антикоагулянтов/дезагрегантов.
4. Тяжелая клапанная патология, требующая в течение 1 года оперативного вмешательства.
5. Скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин.
6. Анемия менее 100 г/л.
7. Тромбоцитопения.
8. Онкология.
9. Продолжающееся кровотечение.
10. Клинические признаки и/или симптомы сердечной недостаточности, класс IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) на момент отбора или включения.
11. Госпитализация по поводу сердечной недостаточности как основного диагноза в последние 12 месяцев.
12. ЧТКА/стентирование или АКШ в анамнезе.
13. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <30 %.
14. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST.

После анализа данных коронарографии необходимо оценить пациента на соответствии критериям включения и исключения

Критерии включения в исследование:

1. Показания для реваскуляризации путем ангиопластики со стентированием.
2. Целевое поражение локализовано в коронарной артерии >2.5 мм и < 4.5 мм.

Критерий не включения в исследование:

1. Поражение коронарных артерий, требующее проведения аорто-коронарного шунтирования.
2. Плановое стадийное ЧТКА и/или стентирование за исключением случаев незапланированного стадийного ЧТКА и/или стентирования в течение 4 недель после целевой процедуры (по причине чрезмерной длительности процедуры, предельного объема используемого контрастного вещества и т.д.) целевыми стентами.

Выход пациента из исследования. Пациент мог отказаться от участия в исследовании в любое время по любой причине. Данные пациента также могли быть изъяты из исследования в случае выявления некорректного включения. Исследование также могло быть остановлено, если спонсор получит соответствующие рекомендации от независимого этического комитета. Отбор пациентов и включение в исследование были проведены в период госпитализации (может быть в первые сутки, но не превышать 7 дней).

Исследуемые устройства.

Стент Калипсо (Ангиолайн), сиролимус покрытый стент с биодegradируемым полимером. Материал - кобальт-хром L605. Конструкция – матричная. Толщина стенки (ламели) - 0,075 мм. Матрицей для лекарственного покрытия является биорезорбируемая композиция сополимеров DL лактида с гликолидом. В качестве лекарственного агента покрытия стента используется: Сиролимус (Рапамицин). Концентрация лекарственного вещества – 150 мг/см². Диаметр стента, мм: 2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0. Длина стента, мм: 8, 13, 15, 18, 23, 28, 33, 38. Номинальное давление - 9 атм. Расчетное давление разрыва - 18 атм. Совместимость с коронарным проводником - 0,014". Производитель: компания Ангиолайн (Новосибирск; Россия).

Стент Xience Prime (Abbot Vascular), эверолимус покрытый стент с постоянным полимером. Материал - кобальт-хром L605. Стент покрыт лекарственным веществом эверолимус. Концентрация лекарственного вещества 100 мг/см². Диаметр стента, мм: 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.5, 4.0. Длина стента, мм: 8, 12, 15, 18, 23, 28, 33, 38. Номинальное давление 8-10 атм (в зависимости от диаметра). Расчетное давление разрыва - 18 атм. Совместимость с коронарным проводником - 0,014". Производитель: компания Abbott Vascular (USA).

Вся информация о процедуре имплантации стента, а также различного рода отклонениях в ходе процедуры была зафиксирована в первичной документации и электронной базе данных (ЭИРК).

Скрининг пациентов и рандомизация пациентов.

В первую очередь, определяли соответствует ли пациент критериям отбора, для чего проводили опрос, физикальный осмотр, диагностическое обследование пациента. Были проведены следующие процедуры: сбор медицинского анамнеза, сбор данных по медикаментозной терапии, сбор данных лабораторных анализов, определен физикальный статус. Информированное согласие было подписано в двух экземплярах. Один экземпляр был передан участвующему в исследовании пациенту, другой вложен в файл исследователя. Пациенту было предоставлено достаточно времени для ознакомления с информированным согласием, а также дана возможность задать вопросы исследователю. Все данные были зафиксированы в первичной документации и ЭИРК.

Забор анализов производили при поступлении для выполнения целевой процедуры (т.е. до подписания информированного согласия): общий анализ крови (ОАК) (кол-во эритроцитов, гемоглобин, кол-во тромбоцитов, гематокрит, кол-во лейкоцитов, кол-во лимфоцитов, С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов (СОЭ)); биохимический анализ крови: (Аланинаминотрансфераза (АЛТ), Аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий холестерин, (Липидограмма по усмотрению врача), глюкоза, креатинин, Креатинфосфокиназа (КФК), Креатинфосфокиназа-МВ (КФК-МВ) или Тропонин I или Тропонин T); электрокардиография (ЭКГ), осмотр, жизненные показатели, тест на беременность (если необходимо), рост, вес. Лабораторные тесты и ЭКГ, которые были выполнены в течение 14 дней до включения были использованы для оценки. Биомаркеры некроза миокарда: Образцы биомаркеров некроза миокарда были собраны и проанализированы в локальной лаборатории согласно установленной практике. Все результаты анализов были сохранены в истории болезни. Следующие биомаркеры некроза миокарда были применимы в данном исследовании: Тропонин I, Тропонин T, КФК-МВ.

После получения всех данных и в случае отсутствия противоречий с критериями отбора пациент был отобран в исследование. Включение и рандомизация были выполнены с использованием электронной интерактивной

системы рандомизации (ЭИСП). Пациенту был присвоен уникальный идентификационный номер системой ЭИСП. Далее, к данному индивидуальному числовому коду были добавлены дополнительные числовые значения. Итоговый индивидуальный код был внесен в файл пациента, а также в лист кодов, который хранили в файле центра. Далее, в случае соответствия критериям включения и отсутствия критериев исключения была проведена рандомизация пациента.

В случае, если пациент соответствует критериям отбора, было получено информированное согласие, исследователь входил в систему «ЭИСП», где регистрировал уникальный идентификационный номер. С этого момента пациент считался отобранным в исследование. После анализа данных коронарографии и в случае соответствия критериям включения и отсутствия критериев исключения исследователь вновь входил в «ЭИСП» и проводил рандомизацию пациента в одну из групп. С этого момента пациент считался включенным в исследование. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу стента Калипсо и в группу стента Xience Prime (Abbot Vascular) соответственно. В случае, если после отбора и после анализа данных коронарографии пациент не соответствовал критериям включения и/или есть критерий исключения, пациент считался неуспешно скринированным и не входил в исследование. Наблюдение за пациентом продолжалось до выписки из стационара.

План обследования.

Всем пациентам был выполнен анализ таких показателей как КФК, КФК-МВ или Тропонин I или Тропонин T до рандомизации и через 12-24 часов после ЧТКА (таблица 3). Для женщин, способных к деторождению, был проведен тест на беременность. Электрокардиограмма в 12 отведениях была записана перед и после ЧТКА, перед выпиской в случае признаков острой ишемии миокарда. К моменту наблюдения 12 месяцев части пациентов, которые были выбраны случайно, была проведена контрольная коронарография (20% случайно выбранных пациентов от включенных в исследование).

Таблица 3 - План обследования

Процедура ЧТКА	исходно	Процедура ЧТКА			3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
		До	Во время	После				
Физикальный осмотр	х	х						х
Анамнез	х	х						х
КФК, КФК-МВИли Тропонин I, или Тропонин T		х		х				
Б/х анализ крови: АЛТ, АСТ, общий холестерин, (липидограмма по усмотрению врача), глюкоза, креатинин. Тест на беременность	х			х		х		
ОАК: кол-во эритроцитов, гемоглобин, кол-во тромбоцитов, гематокрит, кол-во лейкоцитов, кол-во лимфоцитов, С-реактивный белок, СОЭ	х							
ЭКГ в 12 отведениях	х			х				
Коронарография		х	х	х				х
Медикаментозная терапия	х	х	х	х	х	х	х	х
Регистрация нежелательных явления			х	х	х	х	х	х

Период наблюдения перед выпиской.

Оценка состояния больного перед выпиской включало в себя выявление нежелательных явлений, назначение лекарственной терапии. Были проведены все диагностические процедуры, предусмотренные в рамках исследования (см. пункт план обследования).

Период наблюдения после выписки.

Состояние пациентов оценивали при помощи амбулаторного приема или телефонного контакта через 3, 6, 9 и 12 месяцев (± 1 неделя). Пациентам, включенным в дополнительное исследование по изучению поздней потери просвета сосуда, была предложена госпитализация с последующим проведением контрольной коронарографии.

Период наблюдения 12 месяцев для подгруппы пациентов, которым был проведен ангиографический анализ. К 12 месяцам наблюдения (± 1 неделя) всем пациентам данной группы была выполнена коронарография.

Медикаментозное сопровождение.

Все пациенты, участвующие в исследовании, получали 75 мг ацетилсалициловой кислоты перед процедурой ЧТКА. Пациентам, не получавшим ранее в течение 7 дней клопидогрель в дозе 75 мг, был назначен клопидогрель в дозе 300 - 600 мг или 180 мг тикагрелора.

Интраоперационная антикоагуляция была достигнута введением нефракционированного гепарина в дозе от 70 до 100 Единиц (Ед) на килограмм массы тела. Активированное свертывания поддерживали на уровне более 250 сек. Назначение ингибиторов IIb/IIIa оставляли на усмотрение оператора. Всем пациентам после выписки была назначена ацетилсалициловая кислота в дозе не меньше 75 мг и клопидогрель в дозе не меньше 75 мг или тикагрелор 90 мг 2 раза в день на срок не менее 6 месяцев. Сопутствующая терапия была назначена на усмотрение лечащего врача.

Вся информация относительно вида медикаментозной терапии, ее продолжительности, а также различного рода отклонений, связанных с

назначением медикаментозной терапии, была зафиксирована в электронной базе данных (ЭИРК).

Методика мониторинга и оценки данных.

Для организации исследования в соответствие со стандартами Надлежащей клинической практики (GCP – Good Clinical Practice) Международной конференции по гармонизации технических требований для регистрации фармацевтических препаратов, используемых человеком (ICH – International Conference of Harmonization) и представления интересов по вопросам, связанными с организацией проведения клинического исследования, в исследование была включена контрактная исследовательская организации Ameruss Clinical Trials, LCC. Через эту организацию происходило взаимодействие с Независимым этическим комитетом и Локальными этическими комитета в центрах исследования. Также данный подрядчик осуществлял мониторинг исследовательских центров на предмет качества работы согласно стандартам GCP и осуществлял управление основными документами исследовательских центров.

Были разработаны специальные формы для первичной документации данных. Была проведена верификация 100% данных внесенных в ЭИРК с данными первичной документации.

Для подтверждения или опровержения нежелательных явлений, связанных с первичной точкой исследования, на базе ФГБУ «НМИЦ им. ак. Мешалкина» Минздрава России был организован независимый комитет, по оценке нежелательных событий (рисунок 12). В состав комитета вошли эксперты, обладающие необходимым суммарным опытом и квалификацией для экспертной оценки научных, медицинских и этических аспектов клинических исследований.

Каждый представленный случай сопровождался имеющейся анонимизированной медицинской документацией и специально составленной формой подтверждения, где член комитета подтверждал или опровергал связь события с первичной точкой исследования. Каждый член комитета рассматривал случаи независимо от других и заполнял форму подтверждения на каждый отдельный случай. В случае если мнения всех членов комитета по отдельно взятому

случаю совпадали, случай был признан подтвержденным либо опровергнутым. В случае расхождения мнений комитета, случай был вынесен на общее обсуждение и решение принималось коллегиально. По окончании заседания комитета составляли протокол с подведением итогов заседания.

Рисунок 12. Схема организации комитета, по оценке первичной конечной точки



Для осуществления работы вышеупомянутого комитета было разработано руководство, которое описывает процесс подтверждения независимым комитетом, нежелательных событий, связанных с первичной конечной точкой исследования. В процессе подтверждения были получены медицинские документы, связанные с наступлением первичной конечной точки исследования. Данные были получены из следующих медицинских учреждений, участвующих в исследовании: 1) ФГБНУ Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, г. Москва. Главный исследователь - д.м.н. проф. Абугов Сергей Александрович. 2) ГБУЗ Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского", г. Москва. Главный исследователь - д.м.н. проф. Осиев Александр Григорьевич. 3) ГБУЗ "Оренбургская областная клиническая больница", г. Оренбург. Главный исследователь - д.м.н. проф. Демин Виктор Владимирович. 4) Краевое ГБУ "Краевая клиническая больница", г. Красноярск. Главный исследователь - д.м.н.

проф. Протопопов Алексей Владимирович. 5) ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечнососудистых заболеваний, г. Кемерово. Главный исследователь - д.м.н. Ганюков Владимир Иванович. 6) ГБУЗ Приморская краевая клиническая больница № 1 г. Владивостока. Главный исследователь – к.м.н. Верин Владимир Владимирович. 7) ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск. Главный исследователь к.м.н. Кретов Евгений Иванович.

Определения (согласно протоколу):

Комбинированная первичная точка: Осложнение, связанное с целевым поражением в течение 1 года, определяемое как кардиогенная смерть, инфаркт миокарда, связанный с целевой артерией, реваскуляризация целевого поражения по клиническим показаниям.

Кардиогенная смерть: сердечная смерть будет определена как событие, причина которой близка к сердечной (ИМ, фатальная аритмия, низкий сердечный выброс), не идентифицированная смерть, смерть по неизвестной причине.

Инфаркт миокарда: Инфаркт миокарда был определен - при наличии данных о жалобах на боль за грудиной или других симптомов, соответствующих ишемии миокарда с новым патологическим зубцом Q в двух или более отведениях ЭКГ и/или формирования, при отсутствии данных о повышении маркеров повреждения миокарда - при повышении маркеров повреждения миокарда (любая концентрация креатинкиназы выше верхней границы нормы наряду с повышенным содержанием MB фракции креатинкиназы и/или повышении уровня сердечного Тропонина больше верхней границы референсного значения у пациентов с нормальными исходными значениями (>99 перцентиль верхней границы референсного значения), новый патологический зубец Q в двух или более отведениях ЭКГ. - при отсутствии данных ЭКГ, Q позитивный инфаркт миокарда указывался на основании клинических данных и при повышении маркеров повреждения миокарда.

Инфаркт миокарда, ассоциированный с ЧТКА (периоперационный), был определен как: - повышение уровня сердечного Тропонина более чем в 5 раз от

верхней границы референсного значения у пациентов с нормальными исходными значениями или при повышении $> 20\%$, если исходный уровень был повышен. Дополнительными признаками могли быть: симптомы, соответствующие развитию инфаркта миокарда, или вновь возникшие изменения ЭКГ или новый эпизод полной блокады левой ножки пучка Гиса, или ангиографические признаки нарушения кровотока (no reflow, slow reflow) по коронарной артерии (основной или боковой ветви).

Реваскуляризация целевого поражения: Реваскуляризация целевого поражения считалась таковой в случае любой повторной чрескожной коронарной реваскуляризации целевого поражения или АКШ целевого сосуда, выполненной по причине рестеноза или осложнения, связанного с целевым поражением. Процент диаметра стеноза должен быть $>50\%$ (оценка центральной лаборатории) при наличии признаков ишемии (стресс-тест) или симптомов. Показания для реваскуляризации целевого поражения были классифицированы до коронарографии: как клинически показанная (обусловленный ишемией) или показанная по другим причинам. Независимая ангиографическая лаборатория б определяла степень диаметра стеноза, соответствующего клиническим показаниям. В случае несоответствия критериям, полученные результаты могли быть исключены из анализа данных. Целевым поражением считался сегмент в месте имплантации стента, а также до 5 мм проксимальнее и дистальнее имплантированного стента.

Процесс подтверждения нежелательных событий, связанных с первичной конечной точкой исследования был связан с координацией действий нескольких участников исследования: медицинские центры участники, национальный координирующий исследовательский центр (ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России), контрактная исследовательская организация ЗАО «ШАГ» («AmeRuss Clinical Trials, LLC»). Процесс подтверждения включал следующие шаги:

- наступление события;

- исследователь вносил информацию в первичную медицинскую документацию и заполняет форму регистрации Серьезных Нежелательных Явлений и отправлял по электронному адресу для отправки отчетов;
- исследователь вносил данные о произошедшем событии в электронную информационную регистрационную карту (эИРК);
- исследователь присылал анонимизированную форму регистрации Серьезных Нежелательных Явлений и медицинские записи в комитет по оценке нежелательных событий находящийся в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Документы содержали уникальный идентификационный номер пациента, взятый из эИРК;
- комитет по оценке нежелательных событий подтверждал связь события с первичной конечной точкой исследования путем заполнения специальной бумажной формы – Форма подтверждения.

Удаление не имеющих значения для исследования событий (в случае если):

- событие наступило до начала исследования (до даты подписания информированного согласия) или после его завершения (спустя 12 месяцев с момента подписания информированного согласия);
- событие внесено в эИРК, но не подтверждено формой регистрации Серьезных Нежелательных Явлений.

Явления, которые требуют подтверждения в качестве нежелательных событий, связанных с первичной конечной точкой исследования:

Смерть (Кардиогенная, не кардиогенная смерть, инфаркт миокарда, целевой артерии, не целевой артерии, не определённый).

Реваскуляризация (целевое поражение, не целевое поражение).

В отдельном разделе формы подтверждения «Дополнительные события», могли быть задокументированы события, которые не были внесены в эИРК, но были выявлены в медицинских записях членами комитета. После завершения заполнения документов форма должна была быть подписана и поставлена дата.

Подтверждение нежелательных событий, связанных с первичной конечной точкой исследования, было выполнено в течение 3 месяцев с момента финального визита по закрытию центров.

Отчет, включающий данные форм подтверждения событий, связанных с первичной конечной точкой исследования, должен был храниться в архиве ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России в течении 10 лет (рисунок 13).

Рисунок 13 - Форма подтверждения комитета по оценке нежелательных событий, связанных с первичной конечной точкой исследования

Информация о пациенте и задокументированные события (заполнено ФГБУ НМИЦ)						
Номер пациента	<input type="text"/>					
Время события	Перед процедурный	после процедурыный	○ 3 мес.	○ 6 мес.	○ 9 мес.	○ 12 мес.
Дата целевой процедуры	<input type="text"/>	дд/мм/гггг				
ЧТКА сосудов во время целевой процедуры						
ЛКА	<input type="radio"/>					
ПКА	<input type="radio"/>					
ПНА	<input type="radio"/>					
ОА	<input type="radio"/>					
АКШ	<input type="radio"/>					
Предусматривается плановая ЧТКА		<input type="radio"/>	<input type="text" value="ДА"/>	<input type="radio"/>	<input type="text" value="НЕТ"/>	

Далее следующие типы событий могли быть перечислены: кардиогенная смерть, инфаркт миокарда, связанный с целевой артерией, реваскуляризация целевого поражения по клиническим показаниям (рисунок 14). Поля серого цвета: заполнялись ФГБУ НМИЦ; белые поля: быть заполнены членами комитета. Члены комитета удаляли данные и вносили корректную рукописную информацию. Кроме того, заполнялась форма «Дополнительные события» (рисунок 15).

Рисунок 14. Форма подтверждения подтверждение событий, задокументированных в ЭИРК

<input type="text"/>		
Смерть		дд/мм/гггг
Комитет. Причина смерти:	Кардиогенная смерть	Не кардиогенная

<input type="text"/>		
Инфаркт миокарда		дд/мм/гггг
Комитет. Событие подтверждено:	ДА <input type="radio"/>	НЕТ <input type="radio"/>
Комитет. ИМ	Целевой артерии <input type="radio"/>	Не целевой артерии <input type="radio"/>
	Не определено <input type="radio"/>	
если целевой артерии:	Ствол ЛКА <input type="radio"/> ПКА <input type="radio"/> ПНА <input type="radio"/> ОА <input type="radio"/> АКШ <input type="radio"/>	
	Не определено <input type="radio"/>	

<input type="text"/>		
Реваскуляризация		дд/мм/гггг
Комитет. Событие подтверждено:	ДА <input type="radio"/>	НЕТ <input type="radio"/>
Комитет. Тип реваскуляризации	Целевое поражение <input type="radio"/>	Не целевое поражение <input type="radio"/>
если целевой артерии:	Ствол ЛКА <input type="radio"/> ПКА <input type="radio"/> ПНА <input type="radio"/> ОА <input type="radio"/> АКШ <input type="radio"/>	
	Не определено <input type="radio"/>	

Рисунок 15. Форма подтверждения дополнительных событий

Событие	Дата дд/мм/гггг	Целевой сосуд	Целевое поражение	Локализация Ствол ЛКА/ПКА/ПНА/ОА/АКШ
		<input type="radio"/> ДА	<input type="radio"/> ДА	
		<input type="radio"/> ДА	<input type="radio"/> ДА	
		<input type="radio"/> ДА	<input type="radio"/> ДА	
		<input type="radio"/> ДА	<input type="radio"/> ДА	
		<input type="radio"/> ДА	<input type="radio"/> ДА	
		<input type="radio"/> ДА	<input type="radio"/> ДА	
		<input type="radio"/> ДА	<input type="radio"/> ДА	

ДАТА _____

ФИО/Подпись _____ / _____

Статистической план обработки материала проспективного рандомизированного мультицентрового исследования клинической эффективности и безопасности отечественного сиролimus-доставляющего коронарного стента с биodeградируемым полимером в сравнении с эверолимус-доставляющим коронарным стентом с постоянным полимером

Определение размера выборки.

Для определения количества пациентов для включения в исследование был применён анализ мощности с учётом деления на группы в соотношении 2:1, а также литературных данных о функционировании подобных стентов. По имеющимся

данным частота комбинированной конечной точки при имплантации стентов XIENCE PRIME (ABBOT VASCULAR) (Abbott Vascular, США) составляет 6,5% [26]. Предполагая частоту конечной точки в исследуемой группе равную 0.065 и порог non-inferiority равный 5.3%, было рассчитано, что в исследование необходимо включить 554 пациента (369 и 185 в основной и контрольной группах, соответственно) для получения статистической достоверности при уровнях ошибки первого и второго типа равных 0.05 и 0.20 соответственно. Мощность исследования составит 80%. С целью компенсации незавершённых наблюдений размер выборки был увеличен на 10% от расчётного, таким образом, в исследование будет включено 610 пациентов (406 и 204 в основной и контрольной группах, соответственно).

Сравнение групп.

Сравнение групп терапии выполняли согласно следующим соглашениям:

- непрерывные величины сравнивали с использованием смешанной линейной модели, где исследовательский центр будет учтён как случайный фактор;
- номинальные величины (неупорядоченные категории) сравнивали с использованием теста точного критерия Фишера или хи-квадрат.; упорядоченные категории с использованием теста Манна-Уитни (Mann-Whitney).

Группы терапии сравнивали по параметрам:

- возраст;
- пол;
- анамнез курения;
- жизненно-важные параметры (параметры жизнедеятельности);
- предшествующая целевая терапия;
- целевой анамнез;
- показания к процедуре ЧТКА (острый коронарный синдром, стабильная стенокардия, бессимптомная ишемия миокарда, другое);
- классификация хронической сердечной недостаточности (ХСН) по NYHA (римские в арабские, из двух в сторону большего);

- стенокардия напряжения по NYHA (римские в арабские, из двух в сторону большего);
- лабораторные параметры (креатинин, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), глюкоза);
- характеристики целевых поражений.

При сравнении групп терапии по жизненно-важным параметрам (фракция выброса левого желудочка, систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД)) в смешанную линейную модель кроме случайного фактора исследовательского центра был введен пол пациентов (как фиксированный эффект) и ковариату возраста пациентов. Если данные факторы/ковариаты были незначимыми в модели, то они были удалены из финальной модели. Пороговое значение для сохранения в модели 0.10.

Сравнение групп терапии на скрининге по параметрам «классификации ХСН по NYHA» и «стенокардия напряжения по NYHA» сравнивались как упорядоченные категории – тест Mann-Whitney.

При сравнении групп терапии по характеристикам целевых поражений были использованы тесты: точный критерий Фишера (для номинальных данных без повторений), Permutation test (для номинальных данных с повторами, т.е. где каждый пациент имеет несколько оценок параметра для каждого из целевых поражений), смешанная линейная модель (для непрерывных данных с повторными измерениями, т.е. где каждый пациент имеет несколько оценок параметра для каждого из целевых поражений) с фиксированным фактором терапии, случайными факторами – пациент и исследовательский центр (повторные измерения, пациент в центре). Тесты выполняли при технической возможности их выполнения.

Переменные эффективности.

Первичная переменная эффективности (комбинированная).

Осложнение, связанное с целевым поражением в течение 1 года, определяемое как кардиогенная смерть, инфаркт миокарда, связанный с целевой артерией, реваскуляризация целевого поражения по клиническим показаниям.

Вторичные переменные эффективности.

Отдельные компоненты первичной точки:

- смерть по любой причине;
- инфаркт миокарда;
- реваскуляризация целевого сосуда по клиническим показаниям;
- любая реваскуляризация целевого сосуда;
- любая реваскуляризация целевого поражения;
- тромбоз стента (определённый, вероятный, возможный).

Другие параметры.

Успех имплантации устройства, успех лечения поражения и успех процедуры.

Анализ эффективности.

Анализ всех переменных осуществляется на популяции безопасности.

Нулевая гипотеза заключалась в том, что разница рисков (ТЕСТ - КОНТРОЛЬ) больше границы «non-inferiority» равной 5.3% или равна ей. Альтернативная гипотеза заключалась в том, что разница рисков меньше 5.3%. Нулевая гипотеза не меньшей эффективности стента Калипсо в сравнении с стентом Xience Prime (Abbot Vascular) будет отклонена, если верхняя граница одностороннего (95%) доверительного интервала для разницы рисков составит менее 5.3%.

$$H_0: \text{Test-Control} \geq 5.3\%$$

$$H_1: \text{Test-Control} < 5.3\%$$

При принятии альтернативной гипотезы будет считаться доказанным, что эффективность стента Калипсо (в плане определённых рисков) не хуже, чем у стента Xience Prime (Abbot Vascular).

Случаи наличия статистически и клинически значимых расхождений между группами терапии на исходном уровне по каким-либо параметрам будут обсуждаться по ходу анализа для принятия решений о способах компенсаций/учёта влияния этих параметров на выводы.

Вторичные параметры эффективности.

Отдельные компоненты первичной точки:

- смерть по любой причине (кардиогенная или смерть по другой причине);
- инфаркт миокарда (любая причина);
- реваскуляризация целевого сосуда по клиническим показаниям;
- любая реваскуляризация целевого сосуда;
- любая реваскуляризация целевого поражения;
- тромбоз стента (определённый, вероятный, возможный).

Переменные были описаны как номинальные величины по визитам исследования и группам терапии и в целом по группам терапии за все время исследования (событие считалось произошедшим, если произошло хотя бы раз на любом из визитов). Сравнение групп терапии производили для событий за время исследования (произошло хотя бы раз). Для сравнения групп был использован Permutation test.

Успех имплантации устройства, успех лечения поражения или успех процедуры. Оценивали каждый отдельный показатель: успех процедуры, успех вмешательства, успех устройства. Сравнение по каждому из параметров выполняли с использованием точного критерия Фишера с поправкой Holm на множественные сравнения.

Частота бинарного рестеноза (в стенте) {период наблюдения: 12 месяцев} определяемая как стеноз 50% и более в целевом поражении или сегменте на ангиографическом периоде наблюдения или количественная ангиографическая конечная точка. Все данные количественного анализа коронарных артерий в целевой зоне были получены в «зоне стента», включая сегмент 5 мм проксимальнее и дистальнее края стента и на протяжении всего сегмента «зона сегмента».

Параметры процедуры ЧТКА.

Параметры процедура ЧТКА были представлены по группам терапии как номинальные или непрерывные данные (в зависимости от переменной). Сравнения групп по данным параметрам не предусматривалось.

Для каждого пациента могло быть несколько записей целевых поражений. Данные были описаны без разбиения по номерам поражений.

Жизненно-важные показатели.

Жизненно-важные показатели (фракция выброса левого желудочка, САД и ДАД) оценивались только на скрининге.

Классификация ХСН и стенокардия напряжения по NYHA.

Параметры были описаны по визитам исследования как номинальные величины. Сравнение групп терапии на визитах по параметрам проводили с использованием теста Mann-Whitney.

Коронарография.

Данные коронаграфии были представлены описательной статистикой по визитам исследования и группам терапии.

На визите 1 (скрининг) были представлены данные:

- тип доступа;
- локализация целевых сегментов со стенозом $\geq 50\%$;
- локализация сегментов со стенозом $\geq 50\%$.

Для других визитов:

- тип доступа;
- локализация сегментов со стенозом $\geq 50\%$;
- рестеноз;
- тромбоз.

Для сравнения групп были использованы Permutation test, точный критерий Фишера (для вида доступа) и смешанная линейная модель (процент рестеноза). Смешанная линейная модель для сравнения групп терапии по уровню рестеноза (%) включала фиксированный эффект групп терапии, случайный эффект – исследовательский центр.

Оценка нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений.

Информация о нежелательных явлениях была собрана с момента включения пациента в исследование до момента окончания исследования (12 мес., период наблюдения).

Анализ был проведен с помощью программного пакета R ("The R Project for Statistical Computing" (<http://www.r-project.org>)). Все статистические тесты являлись двухсторонними с уровнем значимости 5%. Все доверительные интервалы будут 2-сторонними 95%.

Непрерывные данные были представлены числом наблюдений, средним значением со стандартным отклонением, медианой, 25% (Q1), 75% (Q3) и диапазоном значений. Точность представления – две десятичных цифры после запятой. Если не указано другое, то номинальные величины были описаны абсолютными и относительными частотами. При расчёте различных периодов во времени, периоды рассчитывали либо исходя из физического смысла, либо относительно даты подписания информированного согласия (для возраста, длительности заболевания и т.д.).

Определение конечных точек исследования.

Клинические точки в исследовании были оценены согласно определениям, представленным ниже. Комитет по оценке нежелательных явлений имел полномочия анализировать представляемые данные и, при несоответствии критериям нежелательного явления, аннулировать их.

Кардиогенная смерть

Сердечная смерть была определена как событие, причина которой близка к сердечной (ИМ, фатальная аритмия, низкий сердечный выброс), не идентифицированная смерть, смерть по неизвестной причине.

Инфаркт миокарда.

Регистрация инфаркта миокарда в качестве первичной точки осуществлялась во всех нижепредставленных случаях.

Инфаркт миокарда был определен:

- при наличии данных о жалобах на боль за грудиной или других симптомов, соответствующих ишемии миокарда с новым патологическим зубцом Q в двух или более отведениях ЭКГ и/или формирования, при отсутствии данных о повышении маркеров повреждения миокарда;

- при повышении маркеров повреждения миокарда (любая концентрация креатинкиназы выше верхней границы нормы наряду с повышенным содержанием MB фракции креатинкиназы и/или повышении уровня сердечного Тропонина больше верхней границы референсного значения у пациентов с нормальными исходными значениями (>99 процентиль верхней границы референсного значения), новый патологический зубец Q в двух или более отведениях ЭКГ.

- при отсутствии данных ЭКГ, Q позитивный инфаркт миокарда указывал на основании клинических данных и при повышении маркеров повреждения миокарда.

Интраоперационный инфаркт миокарда.

Инфаркт миокарда, ассоциированный с ЧТКА (периоперационный), определялся как:

- повышение уровня сердечного Тропонина более чем в 5 раз от верхней границы референсного значения у пациентов с нормальными исходными значениями или при повышении > 20%, если исходный уровень был повышен.

Дополнительными признаками были: симптомы, соответствующие развитию инфаркта миокарда, или вновь возникшие изменения ЭКГ или новый эпизод полной блокады левой ножки пучка Гиса, или ангиографические признаки нарушения кровотока (no reflow, slow reflow) по коронарной артерии (основной или боковой ветви).

Инфаркт миокарда, ассоциированный с тромбозом стента.

Определяли по данным проведенной коронарографии или аутопсии при условии наличия данных об ишемии миокарда и повышения, по меньшей мере, на один уровень сердечных биомаркеров (выше 99 процентиль верхнего уровня референсного значения).

Инфаркт миокарда с последующей кардиогенной смертью.

Определяли в случае кардиогенной смерти пациента с предшествующими признаками ишемии миокарда и ишемическим повреждением миокарда по данным ЭКГ или вновь возникшим эпизодом блокады левой ножки пучка Гиса, включая случай, когда уровень ферментов не успел вырасти или образцы крови не взяты.

Реваскуляризация целевого сосуда.

Реваскуляризация целевого сосуда была определена как любая повторная чрезкожная коронарная реваскуляризация или АКШ в любом сегменте целевой артерии.

Реваскуляризация целевого поражения.

Реваскуляризация целевого поражения считалась таковой в случае любой повторной чрезкожной коронарной реваскуляризации целевого поражения или АКШ целевого сосуда, выполненной по причине рестеноза или осложнения, связанного с целевым поражением. Процент диаметра стеноза должен был быть $>50\%$ (оценка центральной лаборатории) при наличии признаков ишемии (стресс-тест) или симптомов. Показания для реваскуляризации целевого поражения были классифицированы до коронарографии: как клинически показанная (обусловленный ишемией) или показанная по другим причинам. Независимая ангиографическая лаборатория определяла степень диаметра стеноза, соответствующего клиническим показаниям. В случае несоответствия критериям, полученные результаты были исключены из анализа данных. Целевым поражением считался сегмент в месте имплантации стента, а также до 5 мм проксимальнее и дистальнее имплантированного стента.

Определение тромбоза стента.

Тромбоз стента определялся как событие, возникшее с момента удаления проводникового катетера до момента завершения исследования (таблица 4).

Таблица 4. Варианты тромбоза стента в зависимости от времени возникновения

Острый тромбоз стента	0-24 часа после ЧТКА
Ранний тромбоз стента	24 часа – 30 дней после ЧТКА
Поздний тромбоз стента	30 дней – 1 год после имплантации
Очень поздний тромбоз	Через 1 год после имплантации

В определение тромбоза стента также входили такие категории, как определенный тромбоз, вероятный тромбоз, возможный тромбоз.

1. Определенным тромбозом стента являлся тромбоз, подтвержденный ангиографией или патологоанатомическими данными.

Ангиографическое подтверждение тромбоза стента: наличие тромба, берущего начало в стенте или в 5 мм проксимальнее или дистальнее стента, а также наличие одного из нижепредставленных признаков:

- а. внезапное возникновение симптомов ишемии в покое,
- б. вновь возникшие изменения ЭКГ подтверждающие ишемию,
- г. повышение уровня кардиомаркеров,
- д. неокклюзирующий тромбоз (дефект наполнения коронарной артерии при контрастировании или локальная фиксация контраста в просвете артерии или визуально определяемая эмболизация дистального русла),
- е. окклюзирующий тромбоз (кровоток по шкале Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 0 или TIMI 1 в стенте или проксимальнее стента).

2. Вероятным тромбозом стента являлся любой случай необъяснимой смерти в течение первых 30 дней, любой инфаркт миокарда в зоне целевой артерии по данным ЭКГ.

3. Возможным тромбозом стента являлся случай необъяснимой смерти после 30 дней со дня, проведенного стентирования.

Успешной имплантацией устройства считалось достижение резидуального стеноза менее 20% после имплантации только «устройства исследования».

Успехом лечения поражения считалось достижение резидуального стеноза менее 20% при использовании любого метода чрезкожной реваскуляризации.

Успехом процедуры считалось достижение резидуального стеноза менее 20% вместе с отсутствием любых внутригоспитальных нежелательных явлений.

Частота бинарного рестеноза (в стенте) {период наблюдения: 12 месяцев}: стеноз 50% и более в целевом поражении или сегменте на ангиографическом периоде наблюдения. Все данные количественного анализа коронарных артерий в целевой зоне были получены в «зоне стента», включая сегмент 5 мм проксимальнее и дистальнее края стента и на протяжении всего сегмента «зона сегмента».

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 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) (сиролимус 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 поражениях.

Пациенты были распределены в группу стента Orsiro (Biotronik) (сиролимус покрытый стент с биodeградируемым покрытием) - 19 пациента, 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.

По истечении 3-месячного срока наблюдения, всем пациентам была проведена контрольная ангиография с внутрисосудистой визуализацией посредством ОКТ.

Среднее значение возраста равнялось 60.12 ± 7.33 лет у пациентов из группы 1 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)), 63.08 ± 7.33 лет у пациентов из группы 2 (стент Synergy (Boston Scientific)) и 60.3 ± 12.45 у пациентов из группы 3 (стент Orsiro (Biotronik)). Группы статистически значимо не различались по среднему значению возраста. Все группы сравнения на 100% состояли из мужчин, соответственно не различались между собой.

Количество пациентов с сахарным диабетом не различалось между группами, в группе 3 (стент Orsiro (Biotronik)) 6, 32% [15%; 54%], в группе 2 (стент Synergy (Boston Scientific)) 2,8% [2%; 25%] ($p=0.030$), в группе 1 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) частота встречаемости сахарного диабета была 6,24% [11%; 43%]. Количество пациентов с дислипидемией также не различалось между группами, в группе 3 (стент Orsiro (Biotronik)) 13,68% [46%; 85%], в группе 2 (стент Synergy (Boston Scientific)) 11,44% [27%; 63%] ($p=0.031$), в группе 1 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) 17, 68% [48%; 83%] ($p=0.773$).

Встречаемость перенесенного ранее инфаркта варьировала от 11,44% [27%; 63%] в группе 2 (стент Synergy (Boston Scientific)) до 13, 52% [33%; 70%] в группе 2 (стент Synergy (Boston Scientific)) и 6, 32% [15%; 54%] в группе 3 (стент Orsiro (Biotronik)), достоверной разницы между группами при этом отмечено не было. У большинства пациентов сердечная патология манифестировала в виде стабильной стенокардии.

ЧТКА в анамнезе отмечалось в 12, 63% [41%; 81%] группы 3 (стент Orsiro (Biotronik)), в 15, 60% группы 2 (стент Synergy (Boston Scientific)) и 12, 48% группы 1 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Достоверной разницы между группами не отмечалось (группа 1-2: $p=0.571$), (группа 2-3: $p>0.999$), ($p=0.372$)

Показатель фракции выброса ЛЖ был 56 ± 15.57 в группе 3 (стент Orsiro (Biotronik)), $56.8\%\pm 15.56\%$ в группе 2 (стент Synergy (Boston Scientific)), $62.04\%\pm 7.95\%$ в группе 1 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Достоверной разницы между группами также не отмечалось (группа 1-2: $p=0.264$), (группа 2-3: $p=0.789$), (группа 1-3: $p=0.245$).

Длина стента в группе 3 (стент Orsiro (Biotronik)) 27.2 ± 15.12 , в сравнении группой 2 (стент Synergy (Boston Scientific)) 18.16 ± 7.21 ($p=0.184$); в сравнении с группой группы 1 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) 18.92 ± 7.45 ($p=0.286$), диаметр стента был значимо меньше в группе 3 (стент Orsiro (Biotronik)) 3.2 ± 0.44 в сравнении группой 2 (стент Synergy (Boston Scientific)) 3.94 ± 0.17 ($p<0.001$); также меньше в сравнении с группой группы 1 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) 3.9 ± 0.2 ($p<0.001$). Кроме того, частота постдилатации после имплантации стента

была значимо ниже в группе 3 (стент Orsiro (Biotronik) (Biotronik)) 2,11% в сравнении группой 2 (стент Synergy (Boston Scientific)) 20,80% ($p < 0.001$); также значимо ниже в сравнении с группой группы 1 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) 17,68% ($p < 0.001$).

По частоте предилатации не было выявлено значимых различий между группами, в группе 3 (стент Orsiro (Biotronik)) 12,63% в сравнении группой 2 (стент Synergy (Boston Scientific)) 8,32% ($p = 0.066$); в сравнении с группой группы 1 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) 13,52% ($p = 0.547$).

Давление при имплантации стента значимо не отличалось между группами, в группе 3 (стент Orsiro (Biotronik)) 12.8 ± 2.22 в сравнении группой 2 (стент Synergy (Boston Scientific)) 13.64 ± 3.17 ($p = 0.342$); в сравнении с группой группы 1 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) 13.44 ± 3.34 ($p = 0.553$). Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 5.

Таблица 5. Исходные характеристики

Переменные	Группа 1 Xience Prime (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 Xiience Prime (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
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....

Переменные	Группа 1 Xiience Prime (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
Постин- фаркт- ный кар- диоскле- роз	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 анамне- зе	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
Артери- альная гиперте- нзия (АГ)	21, 84% [65%; 94%]***	21, 84% [65%; 94%] ***	16, 84% [62%; 94%]***	1-2: 4.4 [0.4; 23.4] 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 Xiience Prime (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 стенда	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 Xience Prime (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
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)

Данные ОКТ-анализа приведены в таблице 6. В общей сложности 69 пациента (69 целевых поражения) и 14366 страт были изучены посредством ОКТ через 3 месяца наблюдения. Среднее число страт, анализируемых в 1 поражении составило 208.

В группе 1 (25 пациентов) 4430 страты были изучены посредством ОКТ через 3 месяца наблюдения. Среднее число страт, анализируемых в 1 поражении составило 177.

В группе 2 (25 пациентов) 4380 страты были изучены посредством ОКТ через 3 месяца наблюдения. Среднее число страт, анализируемых в 1 поражении составило 175.

В группе 3 (19 пациентов) 5556 страты были изучены посредством ОКТ через 3 месяца наблюдения. Среднее число страт, анализируемых в 1 поражении составило 292.

Первичная конечная точка исследования, 3-месячный показатель шкалы неоинтимального заживления в группе 3 (стент Orsiro (Biotronik)) составил 18 ± 14.97 , в сравнении с группой 1 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) 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. ($p=0.325$).

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

Таблица 6. Данные ОКТ через 3 месяца наблюдения

Переменные	Группа 1 Xience Prime (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)

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

рисунке 16, показаны примеры ОКТ, проводившейся через 3 месяца после имплантации стента.

Рисунок 16 а. Примеры ОКТ исследования (через 3 месяца после имплантации стента). Пример ОКТ к 3 месяцам наблюдения. Страты стента покрыты неоинтимальной тканью на всем протяжении. Без признаков внутрипросветных тромбов и малпозиции страт стента.

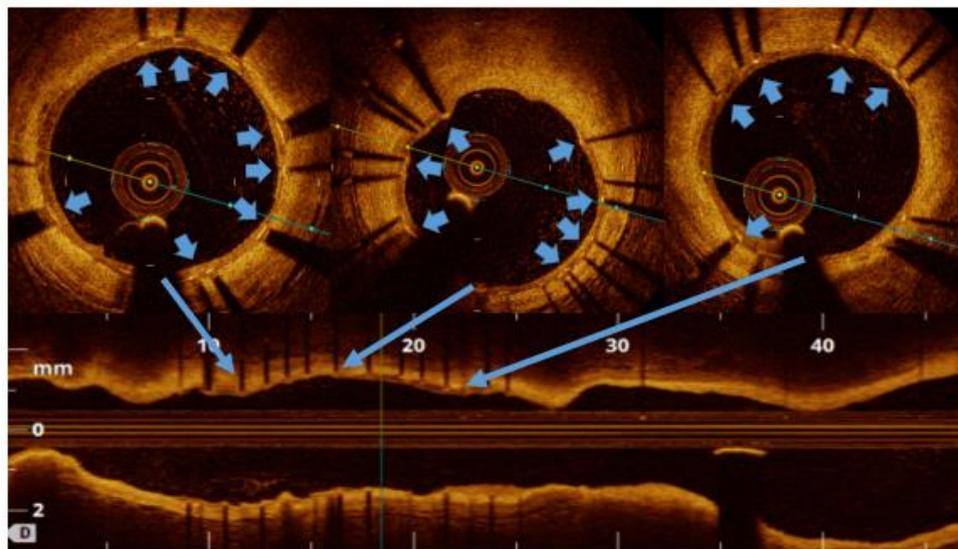
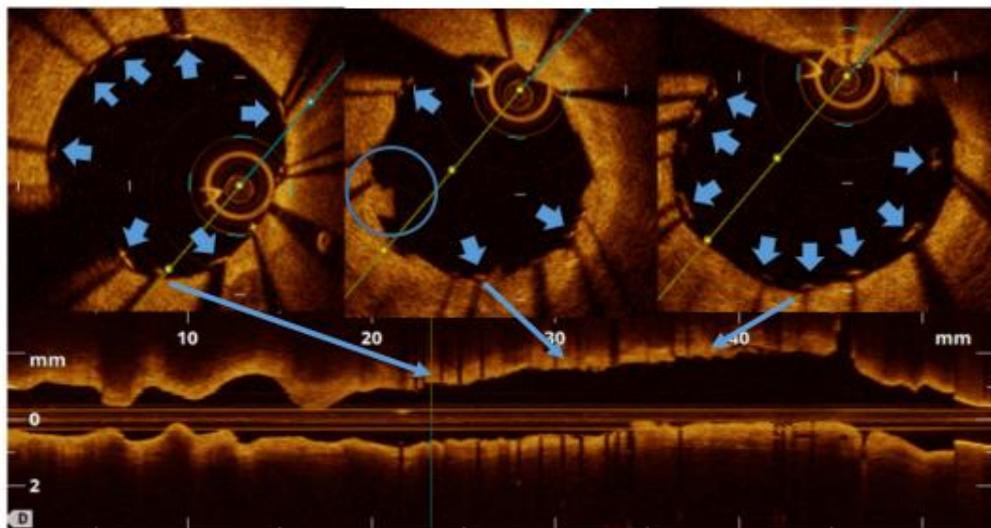


Рисунок 16 б. Примеры ОКТ исследования (через 3 месяца после имплантации стента). Пример ОКТ к 3 месяцам наблюдения. Некоторые страты стента не покрыты неоинтимальной тканью, отмечаются признаки малпозиции и наличие внутрипросветного тромба.



С целью определения влияния на полученный результат процедуральных, анамнестических факторов и факторов, связанных с сопутствующей патологией, был проведен корреляционный анализ (Таблица 7-12). Рассчитан коэффициент корреляции Пирсона для бинарных показателей каждой из групп, Коэффициенты корреляции Спирмена для непрерывных переменных также для каждой из групп сравнения. Проведенный анализ в группе 1 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)), группе 2 (стент Synergy (Boston Scientific)), группе 3 (стент Orsiro (Biotronik) (Biotronik)) не показал влияния пола, возраста, наличия сопутствующей патологии, отдельных процедурных факторов на показатели внутрисосудистой характеристики стентов, показатели неоинтимального покрытия.

Таблица 7. Расчеты для коэффициента корреляции бинарных показателей группы 1. Коэффициент корреляции Пирсона

	Пол (муж)	Диабет	Дислипидемия	ПИКС	ЧТКА в анамнезе	АГ	Предилатация	Постдилатация	площадь просвета сосуда	средний диаметр просвета
% покрытия страт	0.36 (0.07)	0.12 (0.58)	0.14 (0.50)	-0.28 (0.17)	0.00 (0.98)	-0.05 (0.80)	-0.05 (0.83)	0.07 (0.75)	-0.18 (0.39)	-0.04 (0.84)
ШНЗ	0.20 (0.33)	0.21 (0.31)	0.27 (0.18)	0.36 (0.07)	0.27 (0.20)	0.29 (0.16)	-0.10 (0.62)	0.03 (0.89)	-0.17 (0.42)	-0.25 (0.21)

Таблица 8. Расчеты для коэффициента корреляции непрерывных переменных группы 1. Коэффициенты корреляции Спирмена

	возраст	ФВ	Длина стента	Диаметр	Давление на стент
% покрытия страт	0.13 (0.52)	-0.21 (0.31)	0.03 (0.89)	0.23 (0.27)	0.24 (0.25)
ШНЗ	0.17 (0.42)	-0.08 (0.71)	0.06 (0.78)	-0.03 (0.88)	0.32 (0.12)

Таблица 9. Расчеты для коэффициента корреляции бинарных показателей группы

2. Коэффициент корреляции Пирсона

	Пол (муж)	Диаб ет	Дисл ипид емия	ПИ КС	ЧТКА в анамне зе	ГБ	Преци латац ия	Пост дила таци я	Плош адь просв ета сосуд а	Средн ий диаме тр просв ета
% покр ытия стра т	0.13 (0.54)	-0.29 (0.16)	0.20 (0.34)	- 0.15 (0.4 б)	-0.21 (0.31)	0.38 (0.0 б)	0.10 (0.63)	-0.14 (0.52)	0.02 (0.91)	-0.09 (0.65)
ШНЗ	0.08 (0.70)	-0.29 (0.16)	0.38 (0.06)	- 0.22 (0.2 9)	0.14 (0.50)	0.15 (0.4 б)	0.13 (0.53)	0.04 (0.85)	0.14 (0.52)	-0.34 (0.10)

Таблица 10. Расчеты для коэффициента корреляции непрерывных переменных

группы 2. Коэффициенты корреляции Спирмена

	возраст	ФВ	Длина стента	Диаметр	Давление на стент	Площадь просвета сосуда	Средний диаметр просвета
% покр. страт	0.07 (0.72)	-0.03 (0.87)	0.28 (0.17)	0.07 (0.73)	-0.10 (0.61)	0.07 (0.74)	-0.25 (0.23)
ШНЗ	-0.04 (0.85)	0.05 (0.80)	0.26 (0.20)	0.18 (0.37)	0.15 (0.47)	0.11 (0.60)	-0.36 (0.07)

Таблица 11. Расчеты для коэффициента корреляции бинарных показателей группы 3. Коэффициент корреляции Пирсона

	Пол (муж)	Диабет	Дислипидемия	ПИКС	ЧТКА в анамнезе	ГБ	Предиагностика	Постдиабет	Площадь просвета сосуда	Средний диаметр просвета
% покрытия страт	0.08 (0.64)	-0.17 (0.34)	-0.23 (0.18)	0.21 (0.25)	-0.08 (0.64)	- 0.18 (31)	-0.09 (0.59)	-0.04 (0.80)	-0.27 (0.13)	-0.23 (0.20)
ШНЗ	0.04 (0.83)	-0.01 (0.95)	0.20 (0.25)	- 0.25 (0.15)	0.11 (0.51)	0.12 (0.50)	-0.02 (0.91)	-0.02 (0.92)	0.35 (0.05)	0.30 (0.09)

Таблица 12. Расчеты для коэффициента корреляции непрерывных переменных группы 3. Коэффициенты корреляции Спирмена

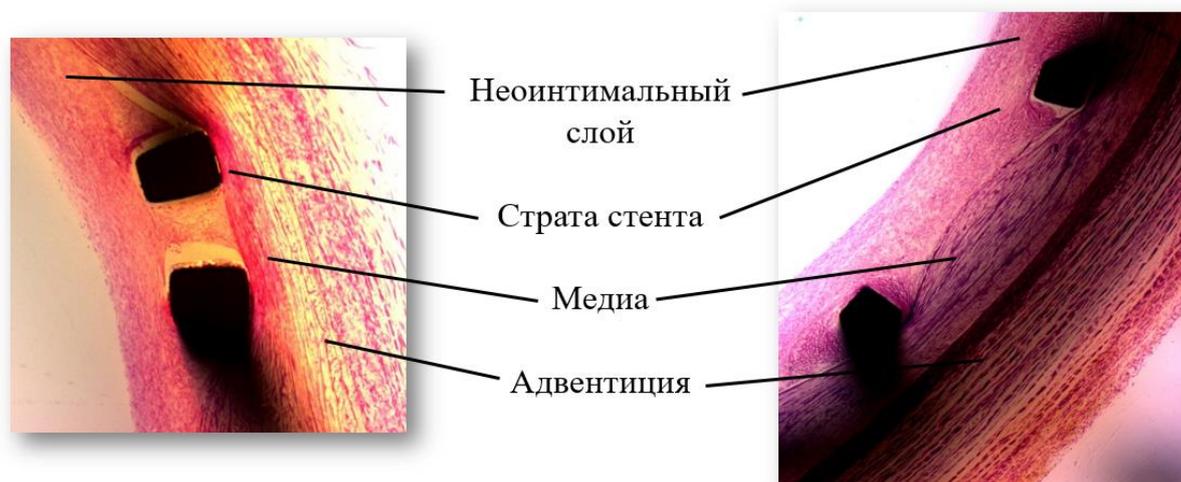
	возраст	ФВ	Длина стента	Диаметр	Давление на сент	Площадь просвета сосуда	Средний диаметр просвета
% покрытия страт	-0.25 (0.15)	-0.15 (0.39)	0.25 (0.21)	0.19 (0.35)	-0.17 (0.41)	-0.17 (0.34)	-0.17 (0.33)
ШНЗ	0.27 (0.11)	0.13 (0.46)	-0.10 (0.62)	-0.30 (0.12)	0.17 (0.39)	0.12 (0.49)	0.12 (0.49)

3.2 Результат исследования неоинтимального покрытия отечественного коронарного стента в эксперименте

После завершения периода наблюдения 4 месяца, экспериментальные животные (минипиг), вес которых на момент завершения эксперимента составлял 70 кг, выводились из эксперимента с последующим проведением гистологического анализа стентированных участков артерии (рисунок 17). После вырезки и фиксации фрагментов артерий со стентами в 4% забуференном формалине металлический каркас препаратов рассекался специальным инструментом вдоль длинника артерии. С помощью микротомного ножа было отсепарована вновь образованная ткань (ВОТ) с внутренней поверхности металлического каркаса (стента). После чего металлическая основа легко удалялась из препарата. Далее, ВОТ аккуратно возвращалась на свое место в просвет сосуда. Препараты заливались в парафин по стандартной методике, готовились поперечные гистологические срезы артерий каждой группы толщиной 5 мкм. Все стекла окрашивались гематоксилином и эозином. Фотографирование гистологического материала проводилось на микроскопе с объективами 5 (шкала 200 мкм), 10 (шкала 100 мкм), 40 (шкала 20 мкм). Всего в исследовании было изучено четыре отечественных сиролimus

выделяющих стента с биodeградируемым покрытием. Анализ образцов проводился в зоне расположения страт стента, а именно неоинтимального слоя и частично меди целевой коронарной артерии.

Рисунок 17. Гистологический срез стентированного участка артерии



В описании исследования используется понятие – «Вновь Образованная Ткань=ВОТ» - это комплекс соединительнотканых волокон и клеток фибробластного ряда, расположенный на поверхности старой (первичной, собственной) стенки сосуда, обращенный в просвет сосуда.

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 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 гладкомышечно-подобными (ГМК) клетками, хаотично расположенными. Второй слой (ближний к меди стенки сосуда), преимущественно состоит из коллагеновых волокон с вновь образованными кровеносными капиллярами. 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

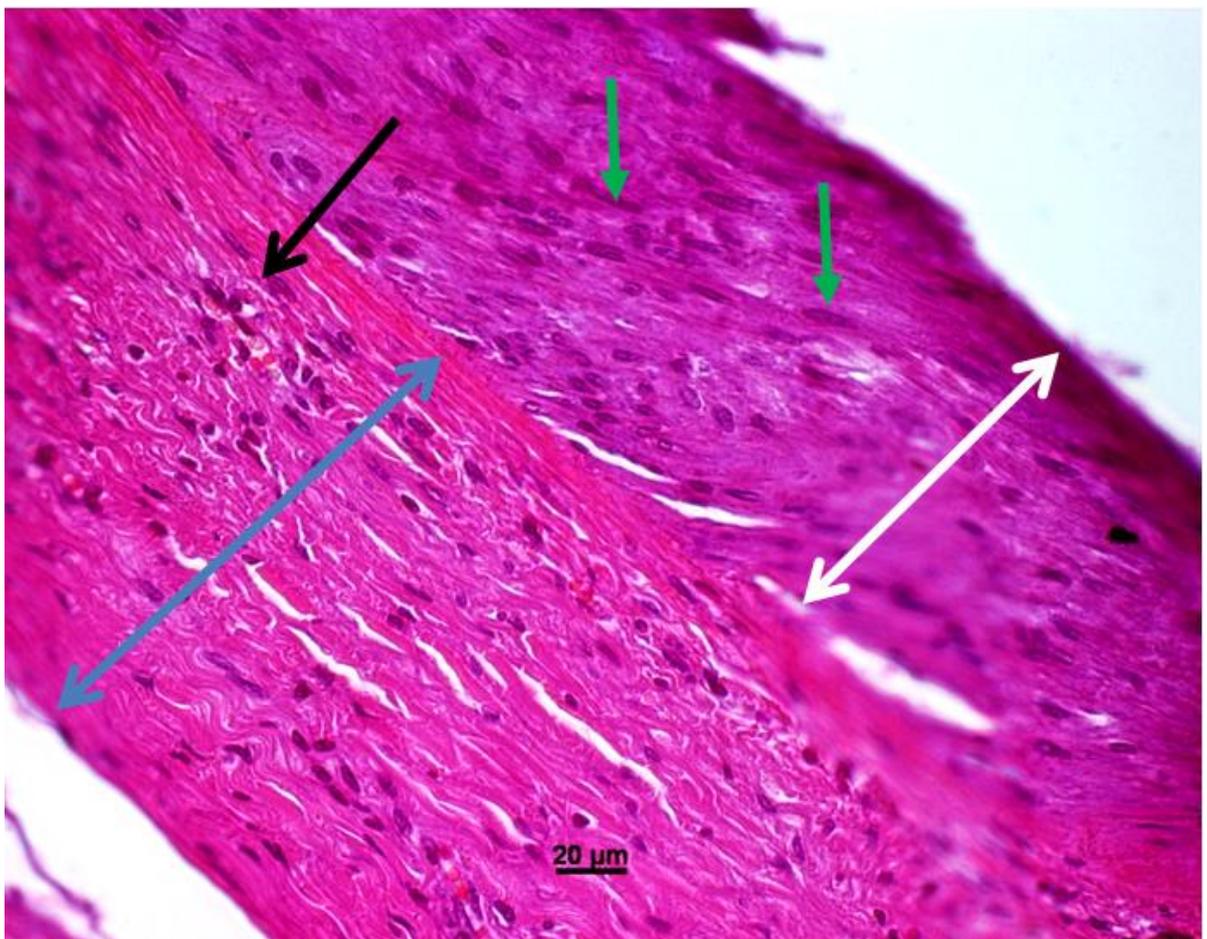
строению классическое гистологическое строение стенки сосуда артериального типа.

В качестве вторичных точек исследования определялось наличие тромбов на поверхности имплантированных стентов, наличие признаков хронического воспаления в месте имплантации стента. Воспаление это комплексный, местный и общий, патологический процесс, возникающий в ответ на повреждение или действие патогенного раздражителя и проявляющийся в реакциях, направленных на устранение продуктов повреждения, а также приводящий к максимальному для данных условий восстановлению в зоне повреждения. 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.

По данным исследования образца №1 ВОТ полностью выстилает внутреннюю поверхность стента. ВОТ состоит из волокон соединительной ткани с примерно однонаправленным расположением волокон и равномерным распределением клеток фибробластного ряда. В местах прилегания ВОТ к стратам и собственной стенке артерии отсутствуют какие-либо признаки мононуклеарной инфильтрации (Рисунок 18).

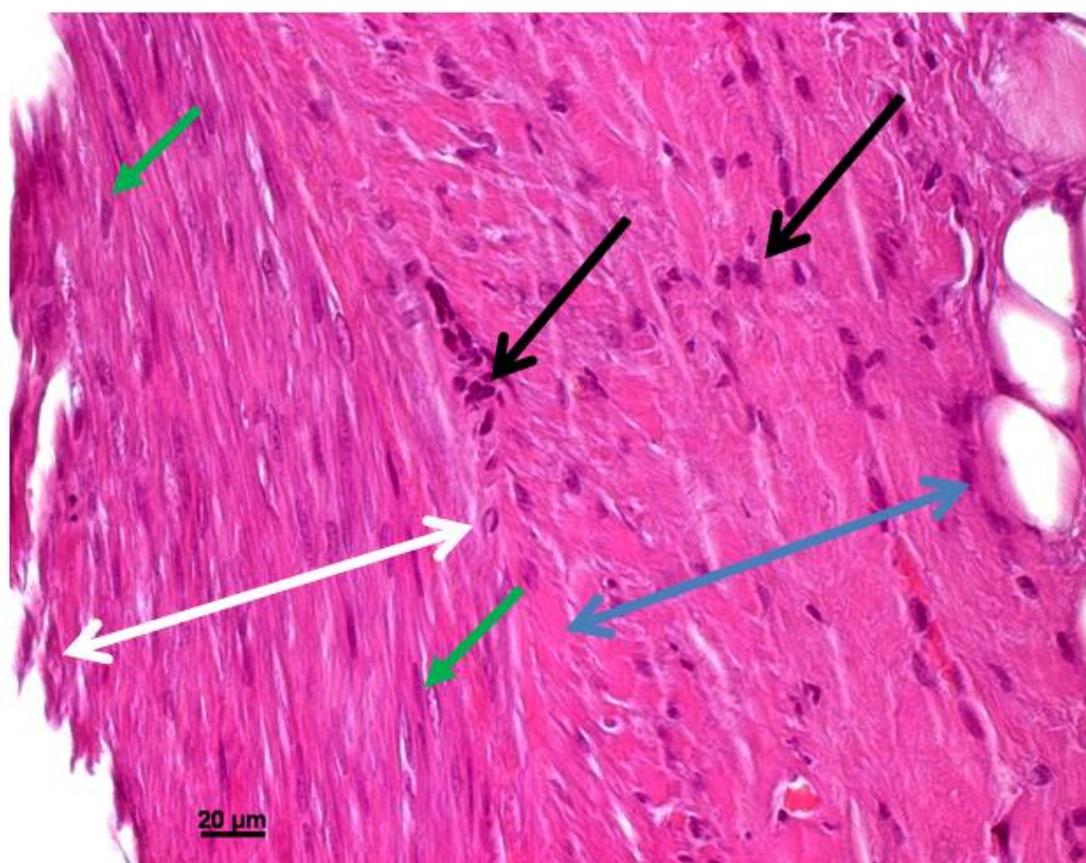
Рисунок 18. Гистологический срез образца №1. Фрагмент плотного сращения ВОТ (фрагмент, белая стрелка) и собственной стенки артерии (синяя стрелка) в пространстве между стратами стента. Стенка артерии изменена в сторону атрофии (фрагментация волокон в среднем слое), потеря структурности слоев артерии. Единичные мононуклеарные клетки (черная стрелка) в зоне контакта ВОТ и собственной стенки артерии. В зоне ВОТ преобладают клетки фибробластного ряда (зеленая стрелка). Окраска гематоксилином и эозином.

Отмечается атрофия волокон собственной стенки коронарного сосуда (фрагментация гладкомышечных клеток среднего слоя артерии, уменьшение выраженности все слоев стенки артерии). Четко прослеживается эндотелиальная выстилка внутрипросветной поверхности ВОТ. Тромбов и признаков активного неоангиогенеза не обнаружено.



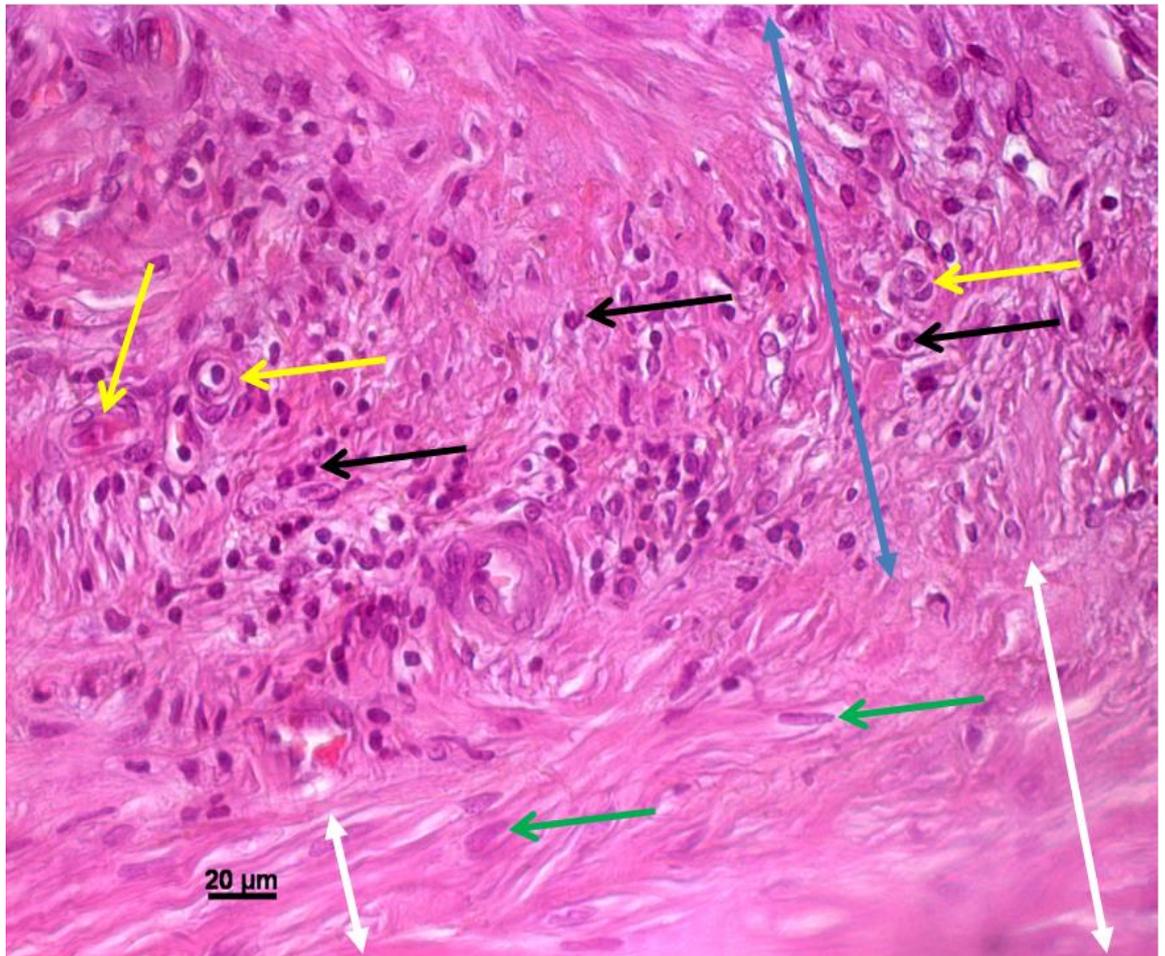
По данным исследования образца №2 ВОТ четко прослеживается по всей окружности сосуда. Представлена однонаправленными (по окружности) преимущественно коллагеновыми волокнами соединительной ткани с равномерным распределением фибробластов. Отмечается атрофия волокон собственной стенки коронарного сосуда (фрагментация гладкомышечных клеток среднего слоя артерии, потеря структурности слоев стенки). Отмечаются единичные очаги мононуклеарных клеток в собственной стенке артерии. Внутрисосудистый край неоинтимы равномерно покрыт эндотелием. Признаков наличия тромбов не обнаружено (Рисунок 19).

Рисунок 19. Гистологический срез образца №2. Фрагмент сращения ВОТ (фрагмент, белая стрелка) и собственной стенки артерии (синяя стрелка) в пространстве между стратами стента. Стенка артерии атрофично изменена (отсутствие внутренней эластичной мембраны, фрагментация гладкомышечных клеток в среднем слое). Наличие единичных скоплений мононуклеарных клеток (черные стрелки) в зоне собственной стенки артерии. Окраска гематоксилином и эозином.



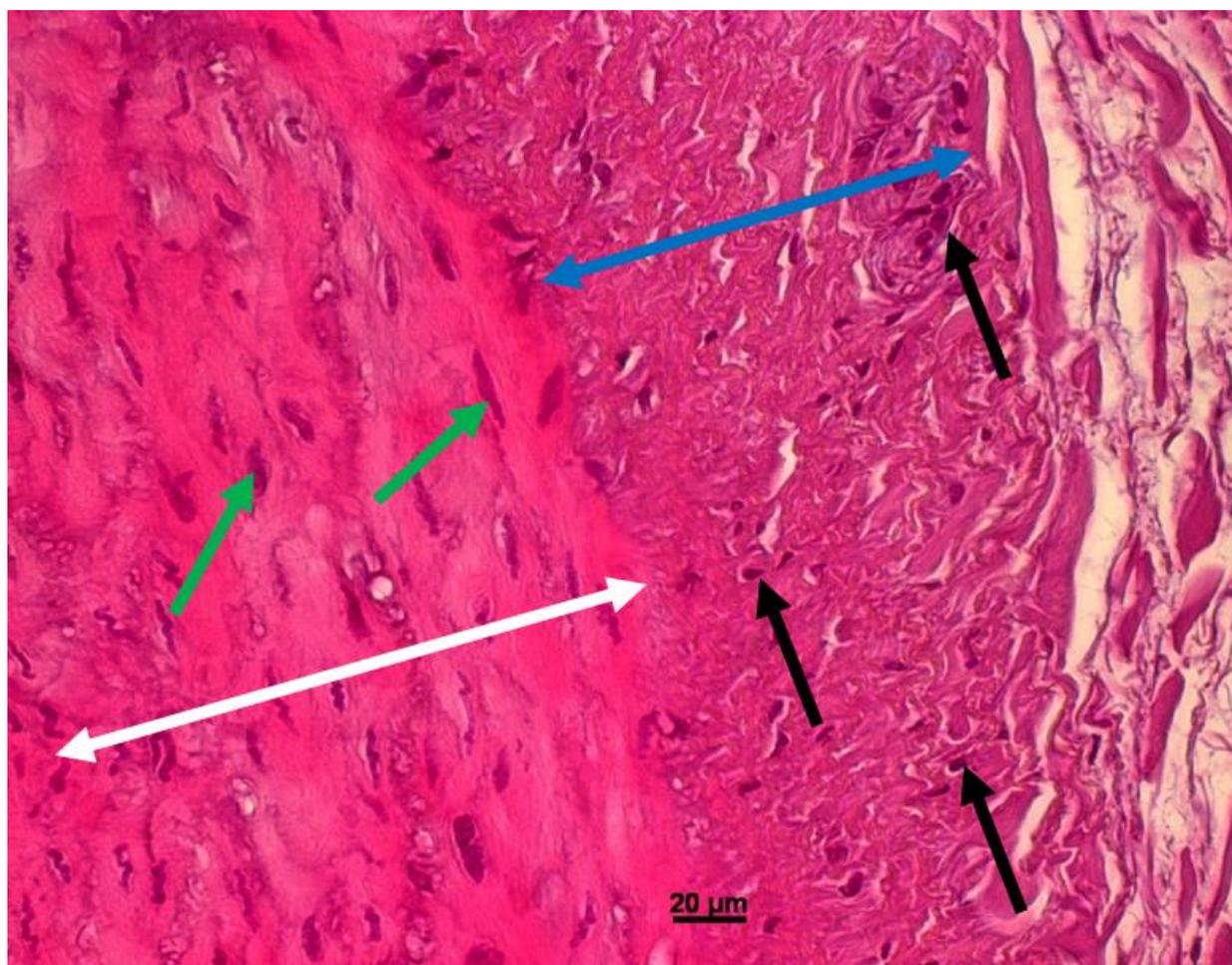
По данным исследования образца №3 ВОТ циркулярно выстилает внутреннюю поверхность стента. Состоит из типичных соединительнотканых компонентов с преимущественно циркулярным расположением волокон и равномерным распределением клеток фибробластного ряда. Имеются единичные очаги мононуклеарной инфильтрации на границе ВОТ- стенки собственной артерии, которые локализуются преимущественно со стороны нативной артерии. Эндотелиальная выстилка внутрипросветной поверхности ВОТ четко прослеживается по всей окружности. Тромбов не выявлено (рисунок 20).

Рисунок 20. Гистологический срез образца №3. Зона контакта ВОТ и стенки артерии. ВОТ (зона белой стрелки) состоит из коллагеновых волокон и фибробластов (зеленые стрелки). Со стороны стенки собственной артерии (синяя стрелка) имеются вновь сформированные сосуды малого калибра (желтые стрелки) и единичные мононуклеарные клетки (черные стрелки). Окраска гематоксилином и эозином



По данным исследования образца №4 ВОТ четко прослеживается по всей окружности сосуда, ее толщина одинакова. Представлена циркулярно расположенными волокнами соединительной ткани с равномерным распределением фибробластов без каких-либо дополнительных включений. Единичные мононуклеары присутствуют в стенке собственной артерии (как признак дегенеративных изменений в ней). Отмечается полная эндотелизация внутреннего просвета ВОТ без признаков наличия тромбов (рисунок 21).

Рисунок 21. Гистологический срез образца №4. Зона контакта ВОТ и стенки артерии. Зона ВОТ (фрагмент, белая стрелка) и собственной стенки артерии (синяя стрелка). Зона ВОТ состоит преимущественно из клеток фибробластного ряда (фибробласты – зеленая стрелка). Стенка артерии имеет признаки деградации (отсутствие внутренней эластичной мембраны, фрагментация гладкомышечных клеток в среднем слое), имеются единичные мононуклеарные клетки (черные стрелки). Окраска гематоксилином и эозином.



Сводные данные результатов гистологического анализа представлены в таблице 13.

Таблица 13. 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

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

В третий этап 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 (Ангиолайн), 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.

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

В исследовании приняли участие семь медицинских учреждений России (рисунок 22).

Список центров участников:

1) ФГБНУ Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, г. Москва. Главный исследователь - д.м.н. проф. Абугов Сергей Александрович.

2) ГБУЗ Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского", г. Москва. Главный исследователь - д.м.н. проф. Осиев Александр Григорьевич.

3) ГБУЗ "Оренбургская областная клиническая больница", г. Оренбург. Главный исследователь - д.м.н. проф. Демин Виктор Владимирович.

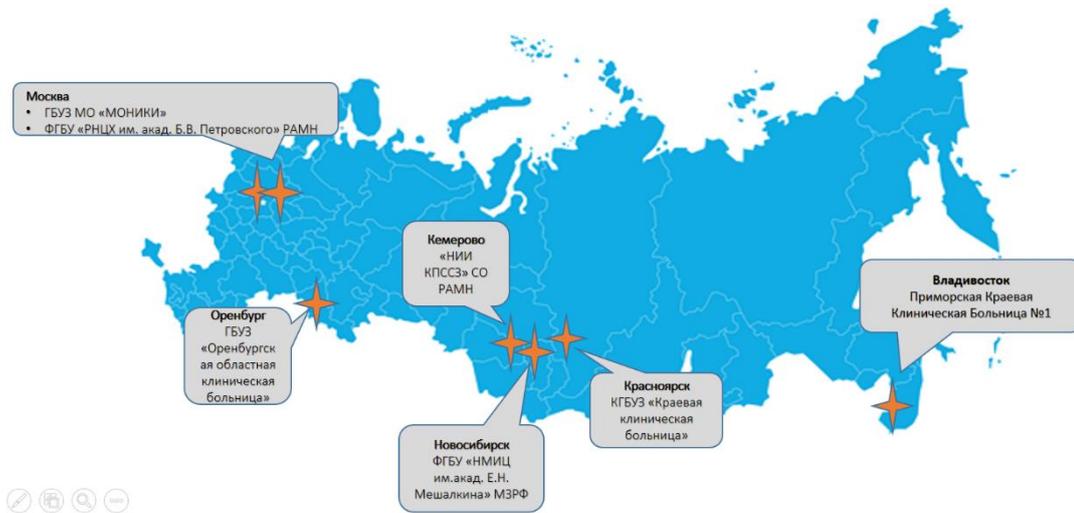
4) Краевое ГБУ "Краевая клиническая больница", г. Красноярск. Главный исследователь - д.м.н. проф. Протопопов Алексей Владимирович.

5) ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечнососудистых заболеваний, г. Кемерово. Главный исследователь - д.м.н. Ганюков Владимир Иванович.

6) ГБУЗ Приморская краевая клиническая больница № 1 г. Владивостока. Главный исследователь – к.м.н. Верин Владимир Владимирович.

7) ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск. Главный исследователь к.м.н. Кретов Евгений Иванович.

Рисунок 22. Медицинские центры принявшие участие в исследовании



В исследование были скринированы 625 пациентов, рандомизировано 617 пациентов (рисунок 23). После отказа от участия 7 пациентов, 407 пациентов были включены в группу 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и 203 пациента – в группу 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). В популяцию для анализа безопасности вошли 407 (100.0%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и 203 (100.0%) пациента из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Исследование было завершено по протоколу 389/407 (95.6%) пациентами из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и 193/203 (95.1%) пациентами из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Досрочно завершили исследование 18 (4.4%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и 10 (4.9%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Среди них у 4/407 (1.0%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)), а также у 4/203 (2.0%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) причиной досрочного завершения исследования стала смерть, а у 14/407 (3.4%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и 6/203 (3.0%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) – потеря контакта с пациентом.

Рисунок 23. Профиль исследования



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

Группа 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) состояла из 107/407 (26.3%) женщин и 300/407 (73.7%) мужчин, а группа 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) – из 57/203 (28.1%) женщин и из 146/203 (71%) мужчин. Группы статистически значимо не различались по полу ($p = 0.698$).

Поступление в стационар было плановым у 171/407 (42.0%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 91/203 (44.8%) пациента из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)), а экстренным – у 236/407 (58.0%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 112/203 (55.2%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по виду госпитализации ($p = 0.544$).

Анамнез курения.

Никогда не курили 165/407 (40.5%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и 86/203 (42.4%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Курили на момент включения в исследование 102/407 (25.1%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и 57/203 (28.1%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Курили в прошлом 96/407 (23.6%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и 46/203 (22.7%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Анамнез курения остался неизвестным для 44/407 (10.8%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и для 14/203 (6.9%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по анамнезу курения ($p = 0.424$).

Анамнез.

Показания к процедуре чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА). Острый коронарный синдром (ОКС) был показанием к ЧТКА у 228/407 (56.0%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 110/203 (54.2%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). К ОКС относились:

- Инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом ST – у 3/407 (0.7%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн));

- ИМ без подъема ST – у 33/407 (8.1%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 17/203 (8.4%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular));

- Нестабильная стенокардия – у 192/407 (47.2%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 93/203 (45.8%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)).

Стабильная стенокардия была показанием к ЧТКА у 166/407 (40.8%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 86/203 (42.4%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)).

Бессимптомная ишемия миокарда / другие формы ИБС была показанием к ЧТКА у 13/407 (3.2%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 7/203 (3.4%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)).

Группы статистически значимо не различались по показаниям к процедуре ЧТКА ($p = 0.886$).

Целевой анамнез.

Сахарный диабет был у 69/407 (17.0%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 29/203 (14.3%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по частоте встречаемости сахарного диабета в целевом анамнезе ($p = 0.416$).

ЧТКА в анамнезе была выполнена у 12/407 (2.9%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 12/203 (5.9%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по частоте ЧТКА в целевом анамнезе ($p = 0.081$).

Артериальная гипертензия была у 358/407 (88.0%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 187/203 (92.1%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по частоте артериальной гипертензии в целевом анамнезе ($p = 0.127$).

Фибрилляция предсердий была у 47/407 (11.5%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 26/203 (12.8%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по частоте фибрилляции предсердий в целевом анамнезе ($p = 0.692$).

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) было выполнено у 1/407 (0.2%) пациента из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 1/203 (0.5%) пациента из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по частоте АКШ в целевом анамнезе ($p > 0.999$).

Гиперхолестеринемия была у 139/407 (34.2%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 60/203 (29.6%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по частоте гиперхолестеринемии в целевом анамнезе ($p = 0.272$).

Инфаркт в анамнезе был у 152/407 (37.3%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 81/203 (39.9%) пациента из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по частоте встречаемости инфаркта в анамнезе ($p = 0.596$).

По набору параметров целевого анамнеза группы статистически значимо не различались ($p = 0.458$).

Жизненно-важные параметры.

На визите 1 (скрининг) среднее значение фракции выброса левого желудочка равнялось $61.0 \pm 7.8\%$ у пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и $60.7 \pm 7.5\%$ у пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по среднему значению фракции выброса левого желудочка ($p = 0.486$).

Среднее значение систолического артериального давления (АД) равнялось 132.8 ± 16.6 мм рт. ст. у пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и 132.0 ± 16.0 мм рт. ст. у пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по среднему значению систолического АД ($p = 0.509$).

Среднее значение диастолического АД равнялось 80.8 ± 8.3 мм рт. ст. у пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и 80.6 ± 9.3 мм рт. ст. у пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по среднему значению диастолического АД ($p = 0.881$).

Классификация ХСН и стенокардии напряжения по NYHA.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по классификации NYHA соответствовала функциональному классу (ФК) 0 у 2/407 (0.5%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 2/203 (1.0%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)), ФК 1 – у 37/407 (9.1%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 17/203 (8.4%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)), ФК 2 – у 264/407 (64.9%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 132/203 (65.0%) пациентов из группы 2 (стент

Xience Prime (Abbot Vascular)), а также ФК 3 – у 67/407 (16.5%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 32/203 (15.8%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)).

Стенокардия напряжения по классификации NYHA соответствовала ФК 0 у 6/407 (1.5%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 7/203 (3.4%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)), ФК 1 – у 4/407 (1.0%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 2/203 (1.0%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)), ФК 2 – у 89/407 (21.9%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 45/203 (22.2%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)), ФК 3 – у 74/407 (18.2%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 38/203 (18.7%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)), а также ФК 4 – у 2/407 (0.5%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 1/203 (0.5%) пациента из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)).

На визите 1 (скрининг) группы статистически значимо не различались по параметрам классификации NYHA для ХСН ($p = 0.783$) и стенокардии напряжения ($p = 0.642$). Основные параметры исходной характеристики представлены в таблице 14.

Таблица 14. Основные параметры исходной клинической характеристики пациентов

Общая популяция	Калипсо n=407(%)	Xience 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	Калипсо n=407(%)	Xience 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

Оценка ангиографических данных. проспективного рандомизированного мультицентрового исследования клинической эффективности и безопасности отечественного сиролimus-доставляющего коронарного стента с биodeградируемым полимером в сравнении с эверолимус-доставляющим коронарным стентом с постоянным полимером

Вид доступа для выполнения коронаграфии.

Трансрадиальный доступ был использован у 403/407 (99.0%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 198/203 (97.5%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)), трансфеморальный доступ – у 4/407 (1.0%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 5/203 (2.5%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). На визите 1 (скрининг) группы статистически значимо не различались по виду доступа для выполнения коронарографии (p = 0.233).

Общее количество целевых поражений.

В группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) было 602 случая целевых поражений, а в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) – 320 случаев целевых поражений. Среднее значение количества целевых поражений равнялось 1.5 ± 0.8 случая на пациента в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и 1.6 ± 0.8 случая

на пациента в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по среднему значению количество целевых поражений на пациента ($p = 0.162$). Среднее значение степени стеноза КГ равнялось $84.9 \pm 12.3\%$ в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и $85.1 \pm 11.5\%$ в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по среднему значению степени стеноза КГ ($p = 0.857$). Среднее значение длины целевых поражений равнялось 22.0 ± 12.0 мм в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и 22.8 ± 13.4 мм в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по среднему значению длины целевых поражений ($p = 0.332$). Морфология целевого поражения оценивалась в 602 случаях целевых поражений у пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и 320 случаях целевых поражений у пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Целевое поражение типа А было в 49/602 (8.1%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и 37/320 (11.6%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Целевое поражение типа В было в 281/602 (46.7%) случае целевого поражения в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и 132/320 (41.2%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Целевое поражение типа С было в 272/602 (45.2%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и 151/320 (47.2%) случае целевого поражения в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по морфологии целевого поражения ($p = 0.427$). Острая окклюзия была в 16/602 (2.7%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и 3/320 (0.9%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Хроническая окклюзия была в 58/602 (9.6%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и 42/320 (13.1%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по частотам острой и хронической окклюзии ($p = 0.165$). Рестеноз наблюдался в 4/602 (1.0%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и 2/320 (1.0%) случаях целевых

поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по частоте рестеноза ($p = 0.418$). Кровоток по шкале оценки коронарного кровотока TIMI соответствовал Степени 0 в 67/602 (11.1%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 32/320 (10.0%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)); Степени 1 – в 14/602 (2.3%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 9/320 (2.8%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)); Степени 3 – в 455/602 (75.6%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 241/320 (75.3%) случае целевого поражения в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)).

Бифуркационные поражения коронарных артерий.

Тип 1.1.1 был в 44/602 (7.3%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 24/320 (7.5%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Тип 1.1.0 был в 38/602 (6.3%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 27/320 (8.4%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Тип 1.0.1 был в 6/602 (1.0%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 4/320 (1.2%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Тип 0.1.1 был в 3/602 (0.5%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 4/320 (1.2%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Тип 1.0.0 был в 8/602 (1.3%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 5/320 (1.6%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Тип 0.1.0 был в 18/602 (3.0%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 7/320 (2.2%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Тип 0.0.1 был в 7/602 (1.2%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 5/320 (1.6%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по типу поражения коронарных бифуркаций ($p = 0.820$).

Наличие бифуркационных поражений коронарных артерий как минимум одного типа было в 124/602 (20.6%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 76/320 (23.8%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по наличию бифуркационных поражений коронарных артерий как минимум одного типа ($p = 0.332$).

Истинные бифуркационные поражения коронарных артерий (тип 1.1.1 или 0.1.1) были в 47/602 (7.8%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 28/320 (8.8%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по частоте истинных бифуркационных поражений коронарных артерий (тип 1.1.1 или 0.1.1) ($p = 0.275$).

Кальциноз.

Незначительный кальциноз был в 65/602 (10.8%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 37/320 (11.6%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Умеренный кальциноз был в 60/602 (10.0%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 29/320 (9.1%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Выраженный кальциноз был в 23/602 (3.8%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 11/320 (3.4%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по выраженности кальциноза ($p = 0.710$).

Извитость.

Незначительная извитость была в 55/602 (9.1%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 37/320 (11.6%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Умеренная извитость была в 17/602 (2.8%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 14/320 (4.4%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Выраженная извитость была в 3/602 (0.5%) случаях

целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 3/320 (0.9%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по выраженности извитости ($p = 0.559$).

Локализация целевых сегментов со стенозом $\geq 50\%$.

В проксимальном сегменте правой коронарной артерии (ПКА) 10 стеноз $\geq 50\%$ был в 72/602 (12.0%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 45/320 (14.1%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)); в дистальном сегменте, до бифуркации ПКА – в 108/602 (17.9%) %) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 50/320 (15.6%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)); в задней межжелудочковой ветви ПКА – в 7/602 (1.2%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 5/320 (1.6%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)); в левожелудочковой ветви ПКА – в 6/602 (1.0%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 4/320 (1.2%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)); в стволе левой коронарной артерии (ЛКА) – в 13/602 (2.2%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 9/320 (2.8%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)); в проксимальном сегменте передней нисходящей ветви ПНА – в 113/602 (18.8%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 53/320 (16.6%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)); в среднем сегменте передней нисходящей ветви ПНА – в 134/602 (22.3%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 81/320 (25.3%) случае целевого поражения в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)); в дистальном сегменте передней нисходящей ветви ПНА – в 2/602 (0.3%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 3/320 (0.9%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)); в диагональной ветви I ПНА – в 11/602 (1.8%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в

3/320 (0.9%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)); в диагональной ветви II ПНА – в 1/602 (0.2%) случае целевого поражения в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 2/320 (0.6%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)); в проксимальном сегменте огибающей артерии (ОА) – в 47/602 (7.8%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 28/320 (8.8%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)); в ветви тупого края I ОА – в 34/602 (5.6%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 19/320 (5.9%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)); в дистальном сегменте ОА – у 44/602 (7.3%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 12/320 (3.8%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)); в ветви тупого края II ОА – в 7/602 (1.2%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 5/320 1.6%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)); в задней межжелудочковой ветви ОА – в 3/602 (0.5%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 1/320 (0.3%) случае целевого поражения в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). АКШ у пациентов не было.

На визите 1 (скрининг) группы статистически значимо не различались по локализации целевых сегментов со стенозом $\geq 50\%$ ($p = 0.479$). Основные параметры целевых поражений представлены в таблице 15.

Таблица 15. Основные характеристики целевых поражений
(коронарография). Скрининг. Популяция безопасности. N = 610

Показатель	Группа Калипсо n=407 (%)	Группа Xience 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 ± 1.4 ч на пациента из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и 1.3 ± 1.2 ч на пациента из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по длительности процедуры ЧТКА ($p = 0.195$).

При ЧТКА была выполнена преддилатация – в 449/602 (74.6%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 236/320 (73.8%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)), аспирация – в 3/602 (0.5%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 1/320 (0.3%) случае целевого поражения в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)), ротоблация – в 1/320 (0.3%) случае целевого поражения в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Баллон высокого давления применялся в 75/602 (12.5%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 24/320 (7.5%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Баллонная ангиопластика была выполнена в 46/602 (7.6%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 25/320 (7.8%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)).

Группы статистически значимо не различались по частотам выполнения преддилатации и аспирации (в обоих случаях $p > 0.999$), ротоблации ($p = 0.631$), а также по частотам применения баллона высокого давления ($p = 0.399$) и баллонной ангиопластики ($p > 0.999$).

Нецелевые стенты (как минимум один на пациента) были установлены в 1/602 (0.2%) случае целевого поражения в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 2/320 (1.0%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по частоте установки нецелевых стентов ($p = 0.258$).

Постдилатация была выполнена 296 пациентам из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и 151 пациентом из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по частоте выполнения постдилатации ($p = 0.836$). Среднее значение давления равнялось 15.3 ± 4.0 атм в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и 15.4 ± 3.6 атм в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались среднему значению давления ($p = 0.412$). Остаточный стеноз (как минимум одно событие у пациента) был у 7/407 (1.7%) пациента из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 1/203 (0.5%) пациента из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались частоте остаточного стеноза ($p = 0.280$).

Кровоток по шкале оценки коронарного кровотока TIMI соответствовал Степени 0 в 2/602 (0.3%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 2/320 (0.6%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)); Степени 1 – в 1/602 (0.2%) случае целевого поражения в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) ; Степени 2 – в 4/602 (0.7%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) ; Степени 3 – в 595/602 (98.8%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 318/320 (99.4%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)).

Характеристика целевых стентов.

Общее количество целевых стентов в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) равнялось 713, а в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) – 400. Группы статистически значимо не различались по количеству стентированных сегментов на пациента ($p = 0.162$).

Среднее значение длины стента равнялось 21.5 ± 8.1 мм на пациента из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и 21.5 ± 7.4 мм на пациента из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по среднему значению длины стента ($p = 0.962$).

Среднее значение диаметра стента составило 3.3 ± 0.5 мм на пациента из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и 3.3 ± 0.5 мм на пациента из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по среднему значению диаметра стента ($p = 0.099$).

Среднее значение давления равнялось 12.4 ± 2.5 атм на пациента из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и 12.5 ± 2.6 атм на пациента из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по среднему значению давления ($p = 0.433$).

Бифуркационное стентирование (как минимум одно) было у 52/407 (12.8%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 27/203 (13.3%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по частоте бифуркационного стентирования ($p = 0.898$).

Перекрытие >1 стента (как минимум одно событие на пациента) было у 54/407 (13.3%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 33/203 (16.3%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по частоте перекрытия >1 стента ($p = 0.328$).

Среднее значение диаметра перекрытия боковой ветви равнялось 2.5 ± 0.6 мм макс. на пациента в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по среднему значению диаметра перекрытия боковой ветви ($p = 0.556$).

«Kissing» дилатация применялась у 46/52 (88.5%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 23/27 (85.2%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Двухстентовая техника использовалась у 13/52 (25.0%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 6/27 (22.2%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по частотам применения «kissing» дилатации и двухстентовой техники (в обоих случаях $p > 0.999$). Основные характеристики процедуры ЧТКА представлены в таблице 16.

Таблица 16. Основные характеристики процедуры ЧТКА

Показатель	Группа Калипсо, n =407	Группа Xience Prime =203	p (95% ДИ)
Общее количество целевых поражений , 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
двухстентовая 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

Технический успех процедуры ЧТКА был в 594 (98.7%) случаях целевых поражений в группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и в 317 (99.1%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по частоте технического успеха 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 (Abbot Vascular) в двух случаях не удалось завести целевой стент в поражения, также по причине выраженного кальциноза и извитости.

На госпитальном этапе смерть по любой причине наступила у 1/203 (0.5%) пациента из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) [$p = 0.995$], ИМ был у 10/407 (2.5%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 10/203 (4.9%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) [$p = 0.580$], реваскуляризация целевого сосуда (любая) – у 1/203 (0.5%) пациента из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) [$p = 0.995$], реваскуляция целевого поражения (любая) – у 1/203 (0.5%) пациента из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) [$p = 0.995$] и реваскуляция (любая) – у 1/407 (0.2%) пациента из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 3/203 (1.5%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) [$p = 0.545$]. Успех процедуры зафиксирован у 383/407 (94.1%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 188/203 (92.6%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по отдельным компонентам первичной переменной эффективности (все доступные для компонентов $p > 0.999$).

Анализ первичной переменной эффективности.

Первичной переменной эффективности (комбинированной) являлось осложнение чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики, 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.

На визите 2 (Процедура ЧТКА) осложнения ЧТКА, связанные с целевым поражением, были у 10/407 (2.5%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 12/203 (5.9%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Из них кардиогенная смерть – у 1/203 (0.5%) пациента из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)), инфаркт миокарда (ИМ), связанный с целевой артерией, – у 10/407 (2.5%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 10/203 (4.9%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)), реваскуляризация целевого поражения по клиническим показаниям – у 1/203 (0.5%) пациента из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)).

На визите 3 (Наблюдение, 3 месяца) осложнения ЧТКА, связанные с целевым поражением, были у 4/407 (1.0%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 1/203 (0.5%) пациента из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Из них кардиогенная смерть – у 1/407 (0.2%) пациента из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)), ИМ, связанный с целевой артерией, – у 2/407 (0.5%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)), реваскуляризация целевого поражения по клиническим показаниям – у 1/407 (0.2%) пациента из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 1/203 (0.5%) пациента из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)).

На визите 4 (Наблюдение, 6 месяцев) осложнение ЧТКА, связанное с целевым поражением, а именно реваскуляризация целевого поражения по клиническим показаниям, было у 1/407 (0.2%) пациента из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)).

На визите 5 (Наблюдение, 9 месяцев) осложнение ЧТКА, связанное с целевым поражением, а именно реваскуляризация целевого поражения по клиническим показаниям, было у 3/407 (0.7%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)).

На визите 6 (Наблюдение, 12 месяца) осложнения ЧТКА, связанные с целевым поражением, были у 4/407 (1.0%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 1/203 (0.5%) пациента из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Из них кардиогенная смерть – у 1/407 (0.2%) пациента из группы 1

(стент Калипсо (Ангиолайн)) , ИМ, связанный с целевой артерией, – у 1/407 (0.2%) пациента из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) , реваскуляризация целевого поражения по клиническим показаниям – у 2/407 (0.5%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 1/203 (0.5%) пациента из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)).

Оценка рисков за время исследования.

За время исследования осложнения ЧТКА, связанные с целевым поражением, были зарегистрированы у 22/407 (5.4%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 13/203 (6.4%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Из них кардиогенная смерть – у 2/407 (0.5%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 1/203 (0.5%) пациента из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)), ИМ, связанный с целевой артерией, – у 13/407 (3.2%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 10/203 (4.9%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)), реваскуляризация целевого поражения по клиническим показаниям – у 7/407 (1.7%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 2/203 (1.0%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) (рисунок 24-25).

Рисунок 24. Первичная конечная точка исследования

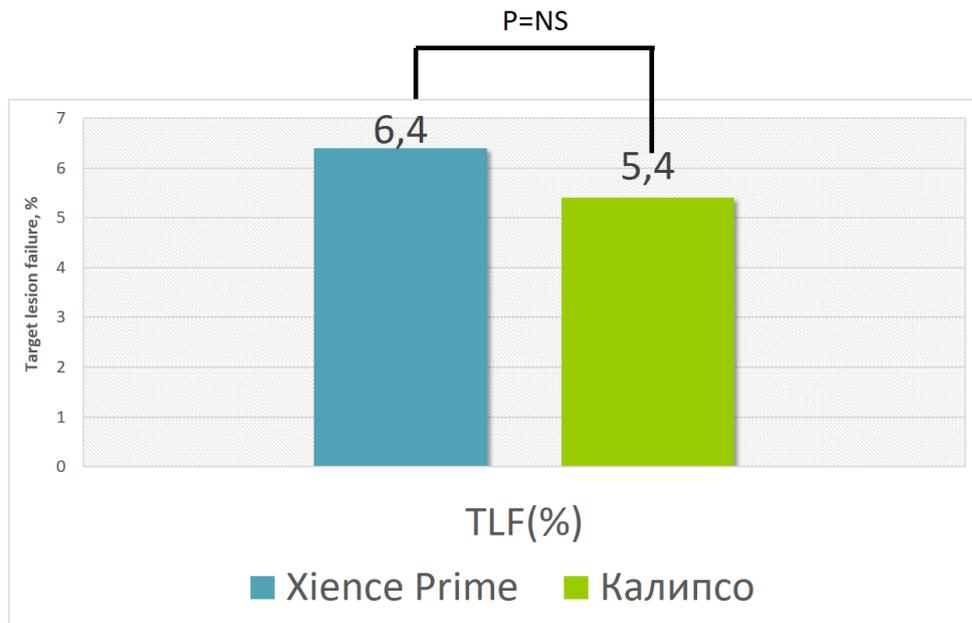
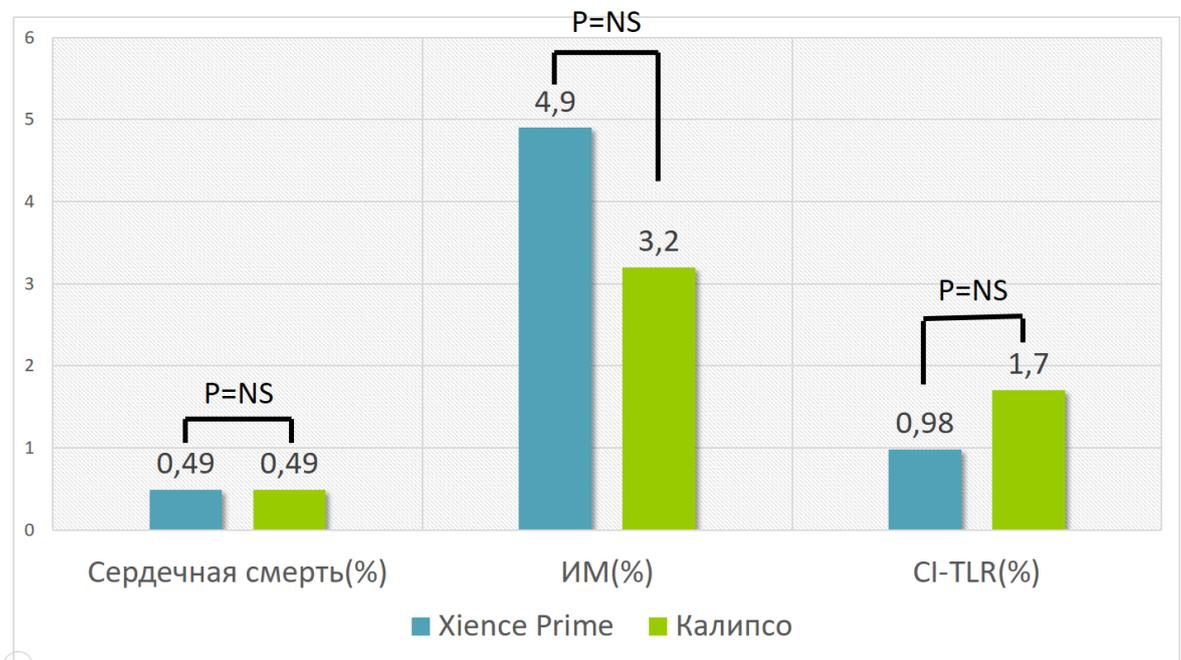


Рисунок 25. Компоненты первичной конечной точки



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

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 (Abbot Vascular) (рисунок 26). Частота нежелательных явлений представлена в таблице 17.

Рисунок 26. Разница риска наступления первичной конечной точки

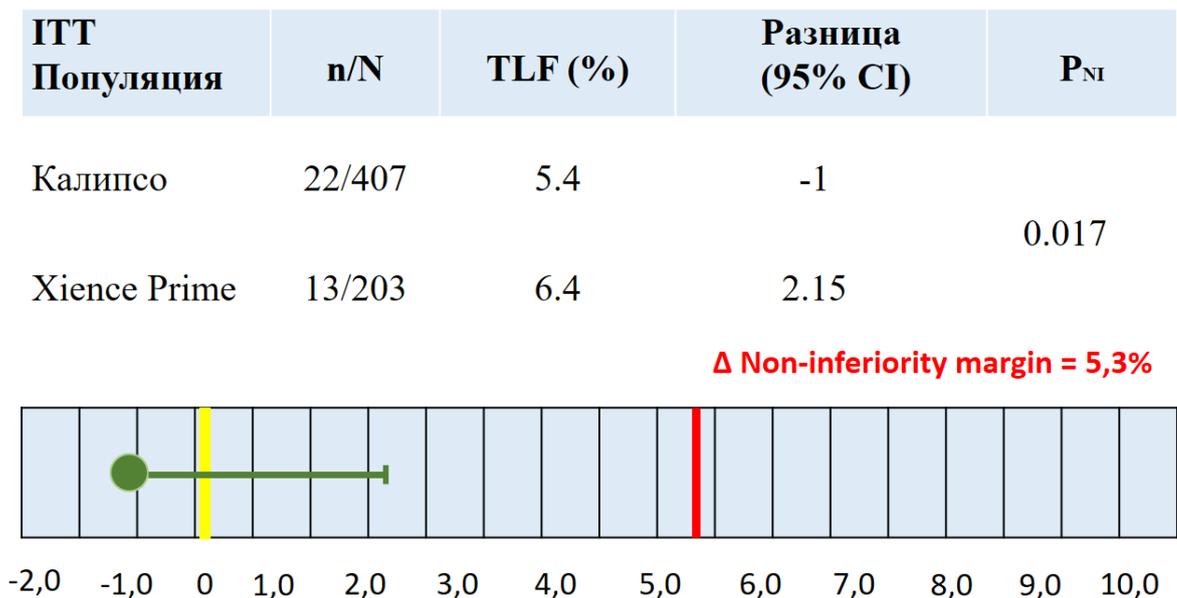


Таблица 17. Оценка эффективности. Риск осложнений.

Визит Осложнение	Группа 1 (стент Калипсо) N=407	Группа 2 (стент Xience Prime) N=203
Визит 2 (ЧТКА). p=0.038		
(1) Кардиогенная смерть	0 (0.0%)	1 (0.5%)
(2) Инфаркт, связанный с целевой артерией	10 (2.5%)	10 (4.9%)
(3) Реваскуляризация целевого поражения по клиническим показаниям	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Наличие осложнений (1 или 2 или 3)	10 (2.5%)	12 (5.9%)
Визит 3 (Наблюдение, 3 месяца). p>0.999		
(1) Кардиогенная смерть	1 (0.2%)	0 (0.0%)
(2) Инфаркт, связанный с целевой артерией	2 (0.5%)	0 (0.0%)
(3) Реваскуляризация целевого поражения по клиническим показаниям	1 (0.2%)	1 (0.5%)
Наличие осложнений (1 или 2 или 3)	4 (1.0%)	1 (0.5%)
Визит 4 (Наблюдение, 6 месяцев). p >0.999		
(3) Реваскуляризация целевого поражения по клиническим показаниям	1 (0.2%)	0 (0.0%)
Наличие осложнений (1 или 2 или 3)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
Визит 5 (Наблюдение, 9 месяцев). p=0.554		
(3) Реваскуляризация целевого поражения по клиническим показаниям	3 (0.7%)	0 (0.0%)
Наличие осложнений (1 или 2 или 3)	3 (0.7%)	0 (0.0%)
Визит 6 (Наблюдение, 12 месяцев). p >0.999		
(1) Кардиогенная смерть	1 (0.2%)	0 (0.0%)
(2) Инфаркт, связанный с целевой артерией	1 (0.2%)	0 (0.0%)
(3) Реваскуляризация целевого поражения по клиническим показаниям	2 (0.5%)	1 (0.5%)
Наличие осложнений (1 или 2 или 3)	4 (1.0%)	1 (0.5%)
Оценка рисков за время исследования. p=0.712		
(1) Кардиогенная смерть	2 (0.5%)	1 (0.5%)
(2) Инфаркт, связанный с целевой артерией	13 (3.2%)	10 (4.9%)
(3) Реваскуляризация целевого поражения по клиническим показаниям	7 (1.7%)	2 (1.0%)
Наличие осложнений (1 или 2 или 3)	22 (5.4%)	13 (6.4%)
Группа 1 – Группа 2 (тест «не хуже»)		-1.0% 95% CI [---;2.1%]

Анализ вторичных переменных эффективности.

Вторичными параметрами эффективности являлись отдельные компоненты первичной переменной эффективности: смерть по любой причине (кардиогенная или смерть по другой причине), ИМ (любая причина), реваскуляризация целевого сосуда по клиническим показаниям, любая реваскуляризация целевого сосуда, любая реваскуляция целевого поражения, реваскуляция (любая), тромбоз стента (определённый, вероятный, возможный). Основные анализируемые точки представлены в таблице 18.

Таблица 18. Результаты анализа переменных исследования

Визит	Группа 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)). N=407	Группа 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). N=203	р- величин а
Визит 2 (Процедура ЧТКА)			
Смерть по любой причине	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0.995
Инфаркт миокарда	10 (2.5%)	10 (4.9%)	0.580
Реваскуляризация целевого сосуда (любая)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0.995
Реваскуляция целевого поражения (любая)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0.995
Реваскуляция (любая)	1 (0.2%)	3 (1.5%)	0.545
Визит 3 (Наблюдение, 3 месяца)			
Смерть по любой причине	1 (0.2%)	2 (1.0%)	>0.999
Инфаркт миокарда	2 (0.5%)	0 (0.0%)	>0.999
Реваскуляция целевого поражения (любая)	3 (0.7%)	1 (0.5%)	>0.999
Реваскуляция (любая)	4 (1.0%)	2 (1.0%)	>0.999
Тромбоз стента (определённый, вероятный, возможный)	3 (0.7%)	0 (0.0%)	>0.999
Визит 4 (Наблюдение, 6 месяцев)			
Смерть по любой причине	1 (0.2%)	0 (0.0%)	>0.999
Инфаркт миокарда	2 (0.5%)	0 (0.0%)	>0.999
Реваскуляризация целевого сосуда (любая)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	>0.999

Продолжение таблицы

Визит	Группа 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) . N=407	Группа 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). N=203	p- величина
Реваскуляция целевого поражения (любая)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	>0.999
Реваскуляция (любая)	8 (2.0%)	1 (0.5%)	>0.999
Визит 5 (Наблюдение, 9 месяцев)			
Смерть по любой причине	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0.663
Реваскуляция целевого поражения (любая)	3 (0.7%)	0 (0.0%)	0.663
Реваскуляция (любая)	6 (1.5%)	0 (0.0%)	0.556
Визит 6 (Наблюдение, 12 месяцев) / Досрочное завершение			
Смерть по любой причине	2 (0.5%)	0 (0.0%)	>0.999
Инфаркт миокарда	1 (0.2%)	0 (0.0%)	>0.999
Реваскуляризация целевого сосуда по клиническим показаниям	0 (0.0%)	1 (0.5%)	--
Реваскуляризация целевого сосуда (любая)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	>0.999
Реваскуляция целевого поражения (любая)	2 (0.5%)	1 (0.5%)	>0.999
Реваскуляция (любая)	5 (1.2%)	2 (1.0%)	>0.999
Тромбоз стента (определённый, вероятный, возможный)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	>0.999
За все время исследования			
Смерть по любой причине	4 (1.0%)	4 (2.0%)	>0.999

Продолжение таблицы

Визит	Группа 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) . N=407	Группа 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). N=203	p- величина
Инфаркт миокарда	15 (3.7%)	10 (4.9%)	>0.999
Реваскуляризация целевого сосуда по клиническим показаниям	0 (0.0%)	1 (0.5%)	--
Реваскуляризация целевого сосуда (любая)	1 (0.2%)	3 (1.5%)	0.989
Реваскуляция целевого поражения (любая)	9 (2.2%)	3 (1.5%)	>0.999
Реваскуляция (любая)	22 (5.4%)	8 (3.9%)	>0.999
Тромбоз стента (определённый, вероятный, возможный)	4 (1.0%)	0 (0.0%)	>0.999
НЕ УСПЕХ имплантации устройства (4)	6 (1.5%)	2 (1.0%)	>0.999
НЕ УСПЕХ лечения поражения (5)	5 (1.2%)	2 (1.0%)	>0.999
НЕ УСПЕХ процедуры (6)	24 (5.9%)	15 (7.4%)	>0.999

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

(любая) – у 1/203 (0.5%) пациента из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) [p = 0.995] и реваскуляция (любая) – у 1/407 (0.2%) пациента из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 3/203 (1.5%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) [p = 0.545].

На визите 3 (Наблюдение, 3 месяца) смерть по любой причине наступила у 1/407 (0.2%) пациента из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 2/203 (1.0%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)), ИМ был у 2/407 (0.5%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) , реваскуляризация целевого поражения (любая) – у 3/407 (0.7%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 2/203 (1.0%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)), реваскуляция (любая) – у 4/407 (1.0%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 2/203 (1.0%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)), тромбоз стента (определённый, вероятный, возможный) – у 3/407 (0.7%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) .

На визите 4 (Наблюдение, 6 месяцев) смерть по любой причине наступила у 1/407 (0.2%) пациента из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) , ИМ был у 2/407 (0.5%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) , реваскуляризация целевого сосуда (любая) – у 1/407 (0.2%) пациента из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 1/203 (0.5%) пациента из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)), реваскуляризация целевого поражения (любая) – у 1/407 (0.2%) пациента из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) , реваскуляция (любая) – у 8/407 (2.0%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 1/203 (0.5%) пациента из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)).

На визите 5 (Наблюдение, 9 месяцев) смерть по любой причине наступила у 1/203 (0.5%) пациента из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) [p = 0.663], реваскуляризация целевого поражения (любая) – у 3/407 (0.7%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) [p = 0.663], реваскуляция (любая) – у 6/407 (1.5%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) [p = 0.556].

На визите 6 (Наблюдение, 12 месяца)/Досрочное завершение смерть по любой причине наступила у 2/407 (0.5%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо

(Ангиолайн)) , ИМ был у 1/407 (0.2%) пациента из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) , ревааскуляризация целевого сосуда по клиническим показаниям – у 1/203 (0.5%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)), ревааскуляризация целевого сосуда (любая) – у 1/203 (0.5%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)), ревааскуляризация целевого поражения (любая) – у 2/407 (0.5%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 1/203 (0.5%) пациента из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)), ревааскуляция (любая) – у 5/407 (1.2%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 2/203 (1.0%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)), тромбоз стента (определённый, вероятный, возможный) – у 1/407 (0.2%) пациента из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) .

За всё время исследования смерть по любой причине наступила у 4/407 (1.0%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 4/203 (2.0%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) [$p > 0.999$], ИМ был у 15/407 (3.7%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 10/203 (4.9%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) [$p > 0.999$], ревааскуляризация целевого сосуда по клиническим показаниям – у 1/203 (0.5%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)), ревааскуляризация целевого сосуда (любая) – у 1/407 (0.2%) пациента из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 3/203 (1.5%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) [$p = 0.989$], ревааскуляризация целевого поражения (любая) – у 9/407 (2.2%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 3/203 (1.5%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) [$p > 0.999$], ревааскуляция (любая) – у 22/407 (5.4%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 8/203 (3.9%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) [$p > 0.999$].

3.5 Результат оценки частоты тромбоза отечественного коронарного стента в сравнении с аналогом в рамках проспективного рандомизированного мультицентрового исследования

В группе стента Калипсо (Ангиолайн) 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 (определенный, вероятный, возможный) – у 4/407 (1.0%) пациентов из группы 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) и у 0 пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) [p> 0.999] (таблица 19).

Таблица 19. Результаты анализа частоты тромбоза стента

Показатель	Общая популяция, n = 610 (%)	Группа стент Калипсо, n = 407 (%)	Группа стент 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

3.6 Результат анализа ангиографических данных сиролимус-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 (Abbot Vascular)). Были определены ангиографические характеристики 195 целевых поражений (126 - группа Калипсо, 69 - группа Xience Prime (Abbot Vascular)).

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.

Основным требованием являлось то, что после выполнения контрольных ангиографических исследований исследовательские центры были обязаны отправлять записи ангиограмм в формате DICOM в Центральную ангиографическую лабораторию.

Методом случайной генерации, в центрах исследования были отобраны пациенты таким образом финальное распределение пациентов составило: 83 пациента – группа Калипсо; 38 пациентов – группа Xience Prime (Abbot Vascular). Анализ ангиограмм осуществлялся с использованием программного обеспечения GE, Toshiba, Philips и включал в себя определение следующих параметров:

- минимальный диаметр просвета;
- частота бинарного рестеноза.

Все данные определялись в зоне «целевого поражения», включая 5 мм проксимальнее и дистальнее края стента и на протяжении всего стентированного

сегмента. Фиксация данных проводилась с помощью общепринятого протокола количественного анализа коронарных артерий.

В дополнительное исследование, оценивающее ангиографические данные пациентов с имплантированными стентами исследований вошли 121 человек (83 – группа Калипсо, 38 – группа Xience Prime (Abbot Vascular)). Были определены ангиографические характеристики (см. Статистический план дополнительного исследования) 195 целевых поражений (126 – группа Калипсо, 69 – группа Xience Prime (Abbot Vascular)).

Частота бинарного рестеноза в группе Калипсо составила 7 случаев (5,56%), в группе Xience Prime (Abbot Vascular) 0 случаев, $p = 0,0527$ (незначимое)

Частота возникновения бинарного рестеноза достоверно между группами не различалась, однако отмечается тенденция к более высоким значениям в группе Калипсо ($p = 0,0527$) (таблица 20).

Таблица 20. Результаты оценки бинарного рестеноза

		Калипсо	n=126	Xience Prime (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			

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование первого поколения стентов с лекарственным покрытием было связано с риском возникновения 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 тромбоза стента. Отсроченная эндотелизация, являющаяся результатом имплантации СЛП является очень важным фактором тромбоза стента. В исследованиях, изучающих сосудистую морфологию, было выявлено, что отсроченное заживление и неполная эндотелизация являются общими чертами, присущие летальным случаям тромбозов, ранее имплантированных СЛП [53].

Преимущество быстрого и более полного заживления заключается в снижении риска тромбоза стента и возможности использования более короткого периода двойной дезагрегантной терапии. Это может быть крайне важным фактором для пациентов у кого стабильное состояние при этом высокий риск кровотечения, в случаях резвившегося кровотечения или необходимости экстренной хирургии в период назначения двойной дезагрегантной терапии.

Основываясь на результатах исследований, период двойной дезагрегантной терапии может быть сокращен до периода менее 12 месяцев при условии использовании стентов нового поколения [92, 93], хотя только два исследования сравнивали 3-х месячный и 12-ти месячный период двойной дезагрегантной терапии с использованием стентов [45, 73].

Наличие постоянных полимеров было возможным триггером для отсроченной эндотелизации и соответственно возникновения риска тромбоза стента [103]. Разработка нового стента с биоабсорбируемым полимером стала разумным подходом к снижению риска тромбоза. Первым поколением стентов с биodeградируемым покрытием были стенты с покрытием биолимус. Эти стенты

показали меньший риск неблагоприятных событий, связанных со стентом в различных исследованиях по сравнению с первым поколением стентов с постоянным полимером [91].

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 изображения, позволяет нам детально, интраоперационно изучить анатомию стенозированного сосуда и оценить результат коронарного стентирования. Первые исследования показали, что использование ОКТ влияет на тактику ЧТКА в 27-54% случаев [138]. Указанные результаты могут иметь клиническую значимость как в отношении режима приема двойной дезагрегантной терапии (ДААТ) у отдельных категорий пациентов, так и касаются возможных серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде.

Исследования с использованием ОКТ по оценке заживления у первого поколения стентов показали более длительное заживление [62]. В одном из первых исследований, ОКТ было проведено через 8–12 месяцев, неполное покрытие страт и наличие малаппозированных страт встречалось реже в группе стентов с постоянным полимером в сравнении с стентами с биодеградируемым полимером [44]. В другом исследовании, сравнивающем два типа стентов, был показан сопоставимый результат [75]. Таким образом были получены противоречивые данные при сравнении двух поколений стентов с лекарственным покрытием.

Представители нового поколения стентов с тонкой стратой, биоабсорбируемым полимером, содержащим лекарство сиролimus, ставили перед собой задачу улучшения показателей неоинтимального профиля, а именно достижение более полной и быстрой эндотелизации стента после имплантации.

В настоящем исследовании неоинтимальное покрытие и аппозиция стентов с биодеградируемым покрытием была проанализировано в период 3 месяцев после имплантации стента. Процент покрытия и аппозиции сиролimus покрытого стента

с биodeградируемым покрытием был выше в сравнении с данными исследований с проведением контрольного ОКТ на стентах с биodeградируемым покрытием с лекарством биолимуc.

Результаты сравнительного анализа внутрисосудистой характеристики стентов и профиля неоинтимального покрытия между тремя различными платформами стентов с лекарственным покрытием показали, что сиролимуc 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 сиролимуc 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 сиролимуc покрытого стента (группа 3) с биodeградируемым покрытием ассоциировалось со значительно лучшим показателем эндотелизации страт через 3 месяца после имплантации (в сравнении с группой 1 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) 25.6 ± 12.3 ($p < 0.001$) и группой 2 (стент Synergy) 32.5 ± 20.3 ($p < 0.001$) соответственно. Шкала неоинтимального заживления складывается из показателей количества, не прилежащих к стенке сосуда и непокрытых страт стента, наличия интралюминальных дефектов наполнения и гиперплазии неоинтимы. Таким образом, меньший показатель шкалы характеризует стент с лучшим профилем заживления, что в свою очередь ассоциировано с лучшими ранними и отдаленными клиническими результатами. Кроме того, данные об эндотелизации стента могут иметь ключевое значение для пациентов, продолжающих прием ДААТ в контексте планируемых оперативных вмешательств, риска развития кровотечения или сопутствующего нарушения ритма сердца и связанного с ним режима антикоагулянтной терапии. Все эти пациенты могут извлечь пользу от ранней отмены ДААТ в результате полной эндотелизации стента.

Используя эти данные, можно предположить, что сиролимуc покрытый стент с биodeградируемым покрытием имеет лучшие показатели профиля заживления стентов в сравнении с другими широко используемыми платформами стентов.

Аналогичные данные были получены, в частности, в исследовании BIOFLOW-II, сравнивающим стент с биодеградируемым полимером Orsiro (Biotronik) и стент с постоянным полимером Xience Prime (Abbot Vascular) в популяции из 452 пациентов, с рандомизацией 2:1 в пользу группы стента с биодеградируемым покрытием Orsiro (Biotronik). Всего 55 человек составили подгруппу ОКТ-контроля после имплантации стентов. При сравнении показатели количества непокрытых и не прилегающих к стенке сосуда страт составили 0.9% и 2.3%, в обеих группах соответственно [109]. Таким образом, имеется сходство обозреваемых и приведенных в исследовании данных. Данное исследование имеет несколько ограничений. В первую очередь, это малый размер выборки, в общей сложности 69 пациентов (69 целевых поражений), однако следует отметить, что итоговый анализ ОКТ данных включал более 14 тысяч страт, среднее число страт, анализируемых в одном стентированном сегменте, составило 208. Другим ограничением данного исследования является отсутствие рандомизации. Однако корреляционный анализ, проведенный с целью определения влияния анамнестических и процедуральных факторов, не показал признаков влияния отдельных факторов на результат. Таким образом по результатам данного исследования получены данные, подтверждающие гипотезу лучшего влияния на показатели неоинтимального заживления сиролimus выделяющего стента покрытого биодеградируемым 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 сиролimus покрытый стент с биодеградируемым покрытием. Основой второго этапа исследовательской работы было доклиническое исследование отечественного сиролimus покрытого стента с биодеградируемым 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 сиролimus содержащего стента с биодеградируемым 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 отечественного стента в клинической практике. Через 4 месяца 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 [1]. 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 (Ангиолайн)) и в 317 (99.1%) случаях целевых поражений в группе 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)). Группы статистически значимо не различались по частоте технического успеха процедуры ЧТКА ($p > 0.999$). В группе 1 (стент Калипсо (Ангиолайн)) 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 Prime (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 Prime (Abbot Vascular) 2%, в группе стента Resolute (Medtronic) 1.6% [136]. 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 (Ангиолайн)) и 2/203 (1.0%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (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 (Ангиолайн)) и 15/203 (7.4%) пациентов из группы 2 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) был несколько выше в данном исследовании в сравнении с данными исследования «TWENTE», в группе стента Xience Prime (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 кол-ва 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 (Ангиолайн) и эверолимус-покрытого стента Xience Prime (Abbot Vascular) имели сопоставимые абсолютные риски неблагоприятного события (комбинированная первичная точка) к 12 месяцам наблюдения. Гипотеза исследования о не меньшей эффективности и безопасности (критерий non-inferiority) сиролимус покрытого стента Калипсо (Ангиолайн) в сравнении со стентом Xience Prime (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) [28]. 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 (Ангиолайн) и Xience Prime (Abbot Vascular) была ниже, чем в клиническом исследовании SPIRIT PRIME с использованием стента Xience Prime (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 (Ангиолайн) и 47,2% в группе Xience Prime (Abbot Vascular) соответственно. Сиролимус-покрытый стент Калипсо (Ангиолайн) в абсолютном числовом измерении имел меньшую частоту перипроцедурного инфаркта, что коррелирует с полученной разницей по данному показателю в исследовании BIOSCIENCE [98]. 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 низким и не имел различий между группами, доказав схожую эффективность обоих устройств в подавлении неоинтимальной гиперплазии [98]. 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 [51]. 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 [58]. 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 (Ангиолайн) 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 Prime (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 сиролimus-выделяющего стента с биодеградируемым 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 сиролimus-покрытого стента Калипсо (Ангиолайн) в популяции пациентов реальной практики.

В рамках задач сравнительной оценки безопасности и эффективности сиролimus покрытого стента была проведено дополнительное исследование, оценивающее ангиографические данные пациентов с имплантированными стентами куда вошли 121 человек (83 – группа Калипсо (Ангиолайн), 38 – группа Xience Prime (Abbot Vascular)). Были определены ангиографические характеристики 195 целевых поражений (126 – группа Калипсо (Ангиолайн), 69 – группа Xience Prime (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 (Ангиолайн) ($p = 0,0527$). 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), реваскуляция целевого поражения (любая), реваскуляция (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 периоперационного 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 направлений национальной экономики Российской Федерации. В течение последнего десятилетия, в России появилось несколько отечественных разработчиков и производителей 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, 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 стента Калипсо (Ангиолайн) 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 Xience Prime (Abbot Vascular) ситуация стала кардинально меняться. Данные изменения можно было наблюдать по структуре использования в ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» МЗРФ, так соотношение отечественных стентов к зарубежным изменилось с 1%/99% в 2015 г., до 60%/40% в 2017 г., а частота использования СЛП с 45% в 2015 г. выросла до 91% в 2017 г. Это, в свою очередь, снизило частоту повторных госпитализаций (снижение на 21%), вызванных повторным сужением (рестенозом) голометаллических стентов (285 в 2014 г. против 225 в 2017 г.). С целью анализа влияния проведенного исследования на внедрение отечественного сиролимус-доставляющего коронарного стента в широкую клиническую практику нами был проанализирован ряд показателей, связанных с деятельностью отечественного производителя. Начиная с 2016 года доля отечественный

коронарных стентов с лекарственным покрытием увеличилась с 14% до 25% в 2018 году (рисунок 27), в абсолютных значениях с 15 607 штук в 2006 году до 46 672 штук в 2018 году (рисунок 28). 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 (рисунок 29).

Рисунок 27. Динамика увеличения доли на рынке, отечественного коронарного стента с лекарственным покрытием Калипсо (Ангиолайн) по годам (2016-2018 гг.)

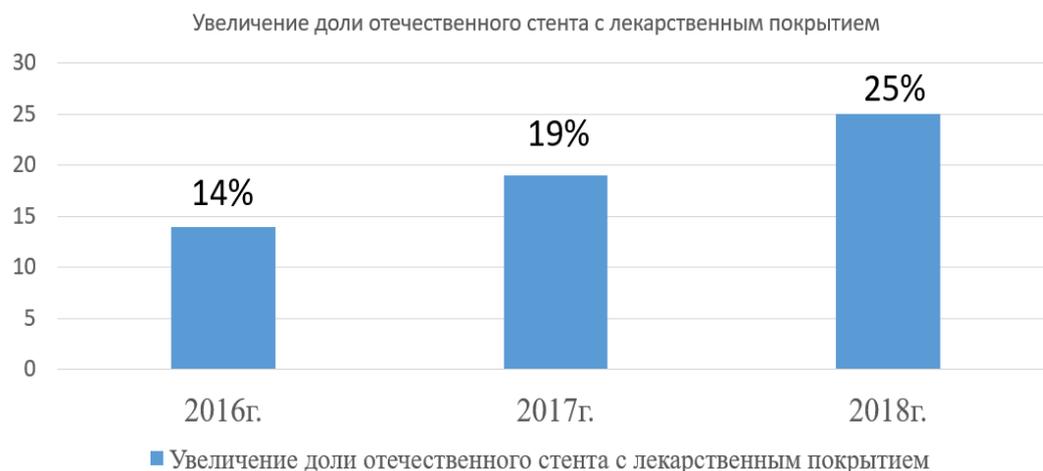
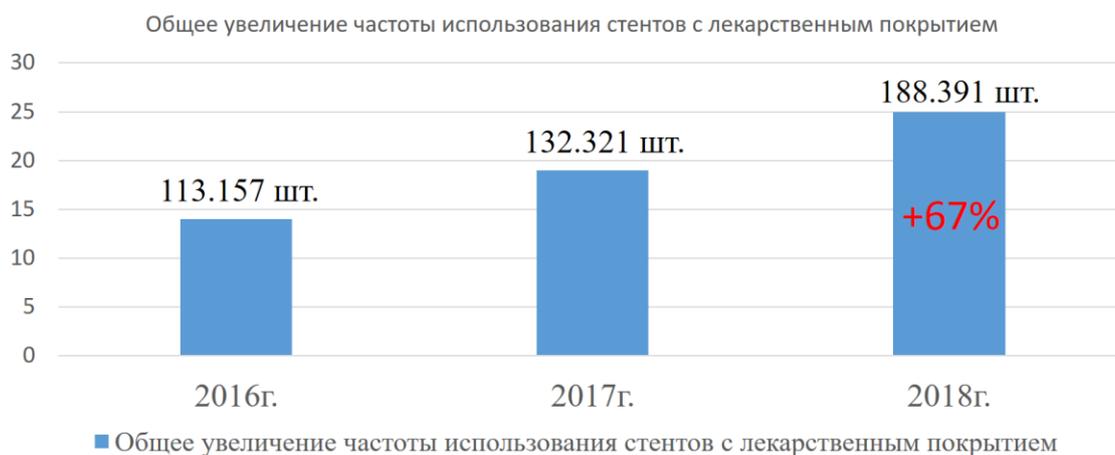


Рисунок 28. Динамика увеличения частоты использования коронарных стентов с лекарственным покрытием Калипсо (Ангиолайн) по годам (2016-2018 гг.)

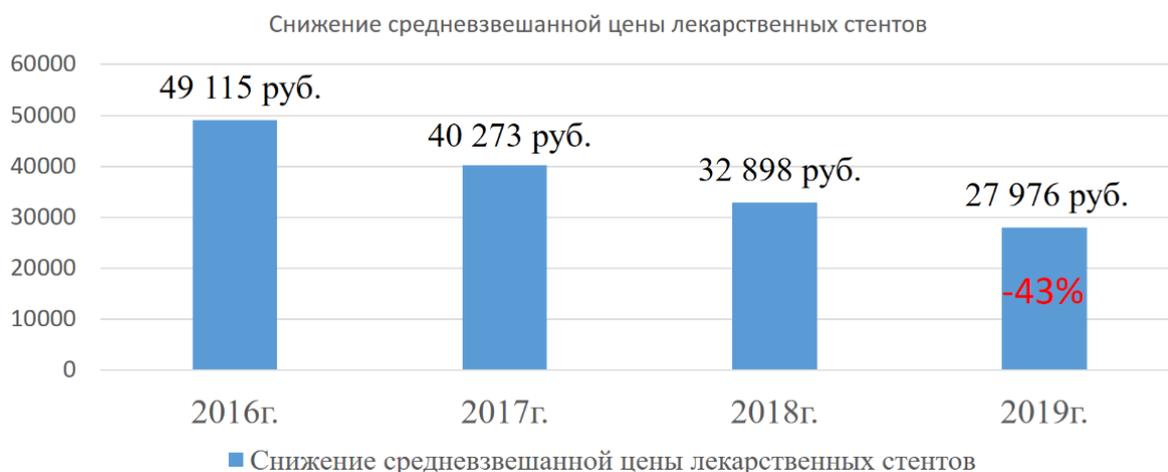


Рисунок 29. Динамика роста использования коронарных стентов с лекарственным покрытием по годам (2016-2018 гг.)



На наш взгляд упомянутая тенденция имела важное значение с точки зрения влияния на ценообразование коронарных стентов с лекарственным покрытием (рисунок 30), так средневзвешенная стоимость отечественного коронарного стента с лекарственным покрытием в 2016 году составляла 49 115 рублей, в 2019 году стоимость уже составляла 27 976 рублей. 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.

Рисунок 30. Динамика снижения стоимости стентов с лекарственным покрытием по годам (2016-2018 гг.)



Другим важным результатом данного влияния, пусть и косвенного, было общее увеличение доли использования коронарных стентов с лекарственным покрытием, так частота использования выросла с 113.157 штук в 2016 году до 188.391 штук в 2018 году (рис.30). Доля стентов с лекарственным покрытием в общем объеме стентов увеличилась с 45.9% в 2014 году до 57.6% в 2018 году, что несомненно, как показано на опыте ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» МЗРФ будет способствовать снижению повторных вмешательств по причине рестеноза.

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.

По данным, полученных результатов, 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 отечественного производителя на рынке коронарных стентов позволило снизить зависимость отечественной медицины от закупок импортных изделий, снизить стоимость импортных аналогов, что привело к значительной экономии бюджетных средств.

Как итог данной работы следует заключить, что выбранная по итогам первого этапа платформа сиролимус-выделяющего стента с биodeградируемым покрытием показала хороший результат в последующих доклинических и клинических исследованиях. Результаты анализа неоинтимального покрытия отечественного

сиролимус-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 биодеградируемым покрытием обладает лучшим показателем неоинтимального заживления в сравнении с другими исследуемыми платформами стентов. Показатель шкалы неоинтимального заживления в группе сиролимус покрытого стента с биодеградируемым покрытием составил 18 ± 14.97 , в сравнении с группой 1 (стент Xience Prime (Abbot Vascular)) 25.6 ± 12.3 ($p < 0.001$) и группой 2 (стент Synergy) 32.5 ± 20.3 ($p < 0.001$).

2. Отечественный сиролимус покрытый стент с биодеградируемым покрытием демонстрирует показатели полного неоинтимального заживления без признаков хронического воспаления в эксперименте.

3. Отечественный сиролимус покрытый стент с биодеградируемым покрытием характеризуется высоким уровнем неоинтимального заживления по данным клинического исследования с использованием оптической когерентной томографии.

4. Сиролимус-покрытый стент с биодеградируемым 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 Prime (Abbot Vascular) 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 биодеградируемым 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 биодеградируемым полимером, в

группе эверолимус 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 сиролimus-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 сиролimus-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, сиролimus 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 СОКРАЩЕНИЙ

- АГ - артериальная гипертензия
- АКШ - аортокоронарное шунтирование
- АЛТ - Аланинаминотрансфераза
- АСТ - Аспартатаминотрансфераза
- БВ - боковая ветвь
- БСК - биodeградируемый сосудистый каркас
- ВСУЗИ - внутрисосудистое ультразвуковое исследование
- ВОТ - вновь образованная ткань
- ГМС - голометаллические стенты
- ДИ - доверительный интервал
- ДАД - диастолическое артериальное давление
- ДААТ - двойная дезагрегантная терапия
- ЕД - едениц
- ИБС - ишемическая болезнь сердца
- ИЗА - инфаркт-зависимая артерия
- ИМ - инфаркт миокарда
- ИМпST - инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
- КА – коронарная артерия
- КИН - контрастиндуцированная нефропатия
- КФК - Креатинфосфокиназа
- КФК МВ - Креатинфосфокиназа-МВ
- ЛПНП - липопротеиды низкой плотности
- ЛПВП - липопротеиды высокой плотности
- МП – многососудистое поражение
- НЦП - недостаточность целевого поражения
- РКИ - рандомизированные клинические исследования
- ОА – огибающая артерия
- ОВ – основная ветвь
- ОАК - общий анализ крови

ОКТ - оптическая когерентная томография

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПКА – правая коронарная артерия

ПНА – передняя нисходящая артерия

САС - систолическое артериальное давление

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СЛП - стентов с лекарственным покрытием

ЧТКА - чрескожное коронарное вмешательство

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ТЛТ – тромболитическая терапия

ТС – тромбоз стента

ТГ - триглицериды

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ЧТКА - чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика

ШНЗ - шкала неоинтимального заживления

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭИСП - электронная интерактивная система рандомизации

DES – стенты с лекарственным покрытием

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

НУНА - Нью-Йоркская ассоциация кардиологов

TLR - target lesion revascularization (реваскуляризация целевого стеноза)

TVR – target vessel revascularization (реваскуляризация целевого сосуда)

TIMI - Thrombolysis in Myocardial Infarction

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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. Простое слепое проспективное рандомизированное мультицентровое исследование эффективности и безопасности сиролимус-доставляющего коронарного стента «Калипсо» и эверолимус-доставляющего коронарного стента Xience Prime (Abbot Vascular) prime: результаты исследования «Патриот» //Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21. – №. 3.
2. Ahmed D. D. F., Sobczak S. C., Yunginger J. W. Occupational allergies caused by latex //Immunology and Allergy Clinics. – 2003. – Т. 23. – №. 2. – С. 205-219.
3. Al Suwaidi J. et al. Immediate and long-term outcome of intracoronary stent implantation for true bifurcation lesions //Journal of the American College of Cardiology. – 2000. – Т. 35. – №. 4. – С. 929-936.
4. Alberti A. et al. Understanding the economic impact of intravascular ultrasound (IVUS) //The European Journal of Health Economics. – 2016. – Т. 17. – №. 2. – С. 185-193.
5. Alfonso F. et al. Current treatment of in-stent restenosis //Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Т. 63. – №. 24. – С. 2659-2673.
6. Alfonso F., Sandoval J., Nolte C. Calcified in-stent restenosis: a rare cause of dilation failure requiring rotational atherectomy //Circulation: Cardiovascular Interventions. – 2012. – Т. 5. – №. 1. – С. e1-e2.
7. Ali Z. A. et al. Increased thin-cap neoatheroma and periprocedural myocardial infarction in drug-eluting stent restenosis: multimodality intravascular imaging of drug-eluting and bare-metal stents //Circulation: Cardiovascular Interventions. – 2013. – Т. 6. – №. 5. – С. 507-517.

8. Ali Z. A. et al. Optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and with angiography to guide coronary stent implantation (ILUMIEN III: OPTIMIZE PCI): a randomised controlled trial //The Lancet. – 2016. – T. 388. – №. 10060. – C. 2618-2628.
9. Antonsen L. et al. Optical Coherence Tomography Guided Percutaneous Coronary Intervention With Nobori Stent Implantation in Patients With Non–ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction (OCTACS) Trial: Difference in Strut Coverage and Dynamic Malapposition Patterns at 6 Months //Circulation: Cardiovascular Interventions. – 2015. – T. 8. – №. 8. – C. e002446.
10. Baber U. et al. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials //Journal of the American College of Cardiology. – 2011. – T. 58. – №. 15. – C. 1569-1577.
11. Balakrishnan B. et al. Strut position, blood flow, and drug deposition: implications for single and overlapping drug-eluting stents //Circulation. – 2005. – T. 111. – №. 22. – C. 2958-2965.
12. Bangalore S. et al. Short-and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials //Circulation. – 2012. – T. 125. – №. 23. – C. 2873-2891.
13. Bastante T. et al. Calcified neoatherosclerosis causing “undilatable” in-stent restenosis: insights of optical coherence tomography and role of rotational atherectomy //JACC: Cardiovascular Interventions. – 2015. – T. 8. – №. 15. – C. 2039-2040.
14. Brara P. S. et al. Pilot trial of oral rapamycin for recalcitrant restenosis //Circulation. – 2003. – T. 107. – №. 13. – C. 1722-1724.
15. Brezinski M. E. et al. Optical coherence tomography for optical biopsy: properties and demonstration of vascular pathology //Circulation. – 1996. – T. 93. – №. 6. – C. 1206-1213.
16. Burzotta F. et al. Angiographic and clinical outcome of invasively managed patients with thrombosed coronary bare metal or drug-eluting stents: the OPTIMIST study //European heart journal. – 2008. – T. 29. – №. 24. – C. 3011-3021.

17. Byrne R. A. et al. Randomized, non-inferiority trial of three limus agent-eluting stents with different polymer coatings: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Trial //European heart journal. – 2009. – T. 30. – №. 20. – C. 2441-2449.
18. Byrne R. A. et al. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary //European heart journal. – 2015. – T. 36. – №. 38. – C. 2608-2620.
19. Byrne R. A., Joner M., Kastrati A. Polymer coatings and delayed arterial healing following drug-eluting stent implantation //Minerva cardioangiologica. – 2009. – T. 57. – №. 5. – C. 567-584.
20. Capodanno D. et al. Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicentre GHOST-EU registry //EuroIntervention. – 2015. – T. 10. – №. 10. – C. 1144-1153.
21. Charpentier B. et al. Bicetre hospital experience with sirolimus-based therapy in human renal transplantation: The Sirolimus European Renal Transplant Study //Transplantation proceedings. – Elsevier, 2003. – T. 35. – №. 3. – C. S58-S61.
22. Collet J. P. et al. Clinical Outcome of First- vs Second- Generation DES According to DAPT Duration: Results of ARCTIC- Generation //Clinical cardiology. – 2016. – T. 39. – №. 4. – C. 192-200.
23. Colombo A. et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance //Circulation. – 1995. – T. 91. – №. 6. – C. 1676-1688.
24. Cook S. et al. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis //Circulation. – 2009. – T. 120. – №. 5. – C. 391-399.
25. Cook S. et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation //Circulation. – 2007. – T. 115. – №. 18. – C. 2426-2434.

26. Costa M. et al. TCT-608 two-year outcomes after implantation of XIENCE PRIME (ABBOT VASCULAR) PRIME and XIENCE PRIME (ABBOT VASCULAR) PRIME long lesion stents in patients with coronary artery disease: results of the SPIRIT PRIME multicenter pivotal clinical trial //Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – T. 60. – №. 17 Supplement. – C. B176-B177.
27. Costa M. A., Simon D. I. Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents //Circulation. – 2005. – T. 111. – №. 17. – C. 2257-2273.
28. Da Silva G. T., Logan B. R., Klein J. P. Methods for equivalence and noninferiority testing //Biology of Blood and Marrow Transplantation. – 2009. – T. 15. – №. 1. – C. 120-127.
29. Dangas G. D. et al. Meta-analysis of everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease: final 3-year results of the SPIRIT clinical trials program (Clinical Evaluation of the Xience Prime (Abbot Vascular) V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions) //JACC: Cardiovascular Interventions. – 2013. – T. 6. – №. 9. – C. 914-922.
30. Elgendy I. Y. et al. Outcomes with intravascular ultrasound-guided stent implantation: a meta-analysis of randomized trials in the era of drug-eluting stents //Circulation: Cardiovascular Interventions. – 2016. – T. 9. – №. 4. – C. e003700.
31. El-Hayek G. et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing short-term versus long-term dual antiplatelet therapy following drug-eluting stents //The American journal of cardiology. – 2014. – T. 114. – №. 2. – C. 236-242.
32. Ellis S. G. et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in patients with coronary artery disease: ABSORB III trial 2-year results //Annual Meeting of the American College of Cardiology. – 2017. – T. 18.
33. Farb A. et al. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans //Circulation. – 2002. – T. 105. – №. 25. – C. 2974-2980.
34. Farb A. et al. Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans //Circulation. – 2003. – T. 108. – №. 14. – C. 1701-1706.

35. Fischman D. L. et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease //New England Journal of Medicine. – 1994. – T. 331. – №. 8. – C. 496-501.
36. Fokkema M. L. et al. Population trends in percutaneous coronary intervention: 20-year results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry) //Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – T. 61. – №. 12. – C. 1222-1230
37. Francischi J. N. et al. Rapamycin inhibits airway leukocyte infiltration and hyperreactivity in guinea pigs //Agents and actions. – 1993. – T. 39. – №. 1. – C. C139-C141.
38. Fujii K. et al. Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study //Journal of the American College of Cardiology. – 2005. – T. 45. – №. 7. – C. 995-998.
39. Gershlick A. H. Role of stenting in coronary revascularisation //Heart. – 2001. – T. 86. – №. 1. – C. 104-112.
40. Grines C. L. American Heart Association; American College of Cardiology; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; American College of Surgeons; American Dental Association; American College of Physicians. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American ... //Circulation. – 2007. – T. 115. – C. 813-818.
41. Grube E. et al. TAXUS VI final 5-year results: a multicentre, randomised trial comparing polymer-based moderate-release paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent for treatment of long, complex coronary artery lesions //EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology. – 2009. – T. 4. – №. 5. – C. 572-577.

42. Grüntzig A. R., Senning Å., Siegenthaler W. E. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty //New England Journal of Medicine. – 1979. – T. 301. – №. 2. – C. 61-68.
43. Grüntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis //The Lancet. – 1978. – T. 311. – №. 8058. – C. 263.
44. Guagliumi G. et al. TRANSFORM-OCT: a prospective randomized trial using OCT imaging to evaluate strut coverage at 3 months and neo-atherosclerosis at 18 months in bio-resorbable polymer-based and durable polymer-based drug eluting stents. Presented at: TCT. – 2016.
45. Hahn J. Y. et al. Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial //JAMA. – 2019. – T. 321. – №. 24. – C. 2428-2437.
46. Hardinger K. L. et al. Sirolimus-induced leukocytoclastic vasculitis //Transplantation. – 2002. – T. 74. – №. 5. – C. 739-740.
47. Holmes D. R. et al. Stent thrombosis //Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – T. 56. – №. 17. – C. 1357-1365.
48. Huang D. et al. Optical coherence tomography //science. – 1991. – T. 254. – №. 5035. – C. 1178-1181.
49. Iakovou I. et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents //Jama. – 2005. – T. 293. – №. 17. – C. 2126-2130.
50. Iakovou I., Ge L., Colombo A. Contemporary stent treatment of coronary bifurcations //Journal of the American College of Cardiology. – 2005. – T. 46. – №. 8. – C. 1446-1455.
51. Iqbal J. et al. Comparison of zotarolimus-and everolimus-eluting coronary stents: final 5-year report of the RESOLUTE all-comers trial //Circulation: Cardiovascular Interventions. – 2015. – T. 8. – №. 6. – C. e002230.

52. Jang I. K. et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound //Journal of the American College of Cardiology. – 2002. – T. 39. – №. 4. – C. 604-609.
53. Joner M. et al. Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents //Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – T. 52. – №. 5. – C. 333-342.
54. Joner M. et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk //Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – T. 48. – №. 1. – C. 193-202.
55. Kandzari D. E. et al. Ultrathin, bioresorbable polymer sirolimus-eluting stents versus thin, durable polymer everolimus-eluting stents in patients undergoing coronary revascularisation (BIOFLOW V): a randomised trial //The Lancet. – 2017. – T. 390. – №. 10105. – C. 1843-1852.
56. Kang S. J. et al. Optical coherence tomographic analysis of in-stent neoatherosclerosis after drug-eluting stent implantation //Circulation. – 2011. – T. 123. – №. 25. – C. 2954-2963.
57. Kang S. J. et al. Tissue characterization of in-stent neointima using intravascular ultrasound radiofrequency data analysis //The American journal of cardiology. – 2010. – T. 106. – №. 11. – C. 1561-1565.
58. Kastrati A. et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents //New England Journal of Medicine. – 2007. – T. 356. – №. 10. – C. 1030-1039.
59. Kastrati A. et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial //Circulation. – 2001. – T. 103. – №. 23. – C. 2816-2821.
60. Kedhi E. et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial //The Lancet. – 2010. – T. 375. – №. 9710. – C. 201-209.

61. Kereiakes D. J. et al. Efficacy and safety of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent: the EVOLVE II Randomized Trial //Circulation: Cardiovascular Interventions. – 2015. – T. 8. – №. 4. – C. e002372.
62. Kim B. K. et al. Comparison of optical coherence tomographic assessment between first-and second-generation drug-eluting stents //Yonsei medical journal. – 2012. – T. 53. – №. 3. – C. 524-529.
63. Kini A. S. et al. Plaque morphology predictors of side branch occlusion after main vessel stenting in coronary bifurcation lesions: optical coherence tomography imaging study //JACC: Cardiovascular Interventions. – 2016. – T. 9. – №. 8. – C. 862-865.
64. Kini A. S. et al. Plaque morphology predictors of side branch occlusion after provisional stenting in coronary bifurcation lesion: results of optical coherence tomography bifurcation study (ORBID) //Catheterization and Cardiovascular Interventions. – 2017. – T. 89. – №. 2. – C. 259-268.
65. Kirtane A. J. et al. CLINICAL PERSPECTIVE //Circulation. – 2009. – T. 119. – №. 25. – C. 3198-3206.
66. Klugherz B. D. et al. Twenty-eight-day efficacy and pharmacokinetics of the sirolimus-eluting stent //Coronary artery disease. – 2002. – T. 13. – №. 3. – C. 183-188.
67. Koskinas K. C. et al. Current Use of Intracoronary Imaging in Interventional Practice—Results of a European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and Japanese Association of Cardiovascular Interventions and Therapeutics (CVIT) Clinical Practice Survey— //Circulation journal. – 2018. – T. 82. – №. 5. – C. 1360-1368.
68. Kretov E. et al. Three- months optical coherence tomography analysis of a biodegradable polymer, sirolimus- eluting stent //Journal of interventional cardiology. – 2018. – T. 31. – №. 4. – C. 442-449.
69. Kubo T. et al. OCT compared with IVUS in a coronary lesion assessment: the OPUS-CLASS study //JACC: Cardiovascular Imaging. – 2013. – T. 6. – №. 10. – C. 1095-1104.

70. Kume T. et al. Assessment of coronary arterial plaque by optical coherence tomography //The American journal of cardiology. – 2006. – T. 97. – №. 8. – C. 1172-1175.
71. Lee S. Y. et al. Optical coherence tomographic observation of in-stent neoatherosclerosis in lesions with more than 50% neointimal area stenosis after second-generation drug-eluting stent implantation //Circulation: Cardiovascular Interventions. – 2015. – T. 8. – №. 2. – C. e001878.
72. Leggat P. A., Kedjarune U. Toxicity of methyl methacrylate in dentistry //International dental journal. – 2003. – T. 53. – №. 3. – C. 126-131.
73. Lemmert M. E. et al. Reduced duration of dual antiplatelet therapy using an improved drug-eluting stent for percutaneous coronary intervention of the left main artery in a real-world, all-comer population: Rationale and study design of the prospective randomized multicenter IDEAL-LM trial //American heart journal. – 2017. – T. 187. – C. 104-111.
74. Leon M. B., Abizaid A., Moses J. W. Subgroup analysis from the Cypher clinical trials //The Cypher Stent: A New Gold Standard in the Treatment of Coronary Artery Disease. – 2003. – C. 54-57.
75. Li B. et al. A prospective, multicenter, randomized OCT study of early neointimal condition at first and second months after BuMA Supreme stent versus XIENCE PRIME (ABBOT VASCULAR) stent implantation in high-bleeding-risk coronary artery disease patients: study protocol for a randomized controlled trial //Trials. – 2019. – T. 20. – №. 1. – C. 335.
76. Maehara A. et al. Comparison of stent expansion guided by optical coherence tomography versus intravascular ultrasound: the ILUMIEN II study (observational study of optical coherence tomography [OCT] in patients undergoing fractional flow reserve [FFR] and percutaneous coronary intervention) //JACC: Cardiovascular Interventions. – 2015. – T. 8. – №. 13. – C. 1704-1714.
77. Maeng M. et al. Long-term results after simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: Nordic Bifurcation Study 5-year follow-up

results //Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – T. 62. – №. 1. – C. 30-34.

78. Mehilli J. et al. Randomized trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis //European heart journal. – 2008. – T. 29. – №. 16. – C. 1975-1982.

79. Meneveau N. et al. Optical coherence tomography to optimize results of percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: results of the multicenter, randomized DOCTORS study (Does Optical Coherence Tomography Optimize Results of Stenting) //Circulation. – 2016. – T. 134. – №. 13. – C. 906-917.

80. Moreno R. et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies //Journal of the American College of Cardiology. – 2005. – T. 45. – №. 6. – C. 954-959.

81. Morice M. C. et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization //New England Journal of Medicine. – 2002. – T. 346. – №. 23. – C. 1773-1780.

82. Moses J. W. et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery //New England Journal of Medicine. – 2003. – T. 349. – №. 14. – C. 1315-1323.

83. Nakazawa G. et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants: bare-metal and drug-eluting stents //Journal of the American College of Cardiology. – 2011. – T. 57. – №. 11. – C. 1314-1322.

84. Nebeker J. R. et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project //Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – T. 47. – №. 1. – C. 175-181.

85. Neumann F. J. et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization //European heart journal. – 2018. – T. 40. – №. 2. – C. 87-165.

86. Nieman K. et al. ABSORB cohort a trial: five year clinical and MSCT results of the ABSORB bioresorbable everolimus eluting vascular scaffold. – 2011.

87. Niemi S. M. et al. Evaluation of ethylene-vinyl acetate copolymer as a non-inflammatory alternative to Freund's complete adjuvant in rabbits //Laboratory animal science. – 1985. – T. 35. – №. 6. – C. 609-612.
88. Obata J. et al. Sirolimus-eluting stent implantation aggravates endothelial vasomotor dysfunction in the infarct-related coronary artery in patients with acute myocardial infarction //Journal of the American College of Cardiology. – 2007. – T. 50. – №. 14. – C. 1305-1309.
89. O'Brien B. J. et al. A platinum–chromium steel for cardiovascular stents //Biomaterials. – 2010. – T. 31. – №. 14. – C. 3755-3761.
90. Orford J. L. et al. Frequency and correlates of coronary stent thrombosis in the modern era: analysis of a single center registry //Journal of the American College of Cardiology. – 2002. – T. 40. – №. 9. – C. 1567-1572.
91. Ostojic M. et al. First clinical comparison of Nobori-Biolimus A9 eluting stents with Cypher-Sirolimus eluting stents: Nobori Core nine months angiographic and one year clinical outcomes //EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology. – 2008. – T. 3. – №. 5. – C. 574-579.
92. Palmerini T. et al. Short-versus long-term dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: an individual patient data pairwise and network meta-analysis //Journal of the American College of Cardiology. – 2015. – T. 65. – №. 11. – C. 1092-1102.
93. Pandit A. et al. Shorter (≤ 6 months) versus longer (≥ 12 months) duration dual antiplatelet therapy after drug eluting stents: A meta- analysis of randomized clinical trials //Catheterization and Cardiovascular Interventions. – 2015. – T. 85. – №. 1. – C. 34-40.
94. Park S. J. et al. In-stent neoatherosclerosis: a final common pathway of late stent failure //Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – T. 59. – №. 23. – C. 2051-2057.
95. Parodi G. et al. Stent-related defects in patients presenting with stent thrombosis: differences at optical coherence tomography between subacute and late/very

late thrombosis in the Mechanism Of Stent Thrombosis (MOST) study //EuroIntervention. – 2013. – T. 9. – №. 8. – C. 936-44.

96. Pfisterer M. et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents //Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – T. 48. – №. 12. – C. 2584-2591.

97. Piccolo R. et al. Safety and efficacy of resolute zotarolimus-eluting stents compared with everolimus-eluting stents: a meta-analysis //Circulation: Cardiovascular Interventions. – 2015. – T. 8. – №. 4. – C. e002223.

98. Pilgrim T. et al. Ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent for percutaneous coronary revascularisation (BIOSCIENCE): a randomised, single-blind, non-inferiority trial //The Lancet. – 2014. – T. 384. – №. 9960. – C. 2111-2122.

99. Prati F. et al. Clinical impact of OCT findings during PCI: the CLI-OPCI II study //JACC: Cardiovascular Imaging. – 2015. – T. 8. – №. 11. – C. 1297-1305.

100. Pretorius E. Allergic reactions caused by dental restorative products //SADJ: journal of the South African Dental Association= tydskrif van die Suid-Afrikaanse Tandheelkundige Vereniging. – 2002. – T. 57. – №. 9. – C. 372.

101. Räber L. et al. Arterial healing following primary PCI using the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold (Absorb BVS) versus the durable polymer everolimus-eluting metallic stent (XIENCE PRIME (ABBOT VASCULAR)) in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: rationale and design of the randomised TROFI II study //EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology. – 2016. – T. 12. – №. 4. – C. 482-489.

102. Revell P. A., Braden M., Freeman M. A. R. Review of the biological response to a novel bone cement containing poly (ethyl methacrylate) and n-butyl methacrylate //Biomaterials. – 1998. – T. 19. – №. 17. – C. 1579-1586.

103. Rizas K. D., Mehilli J. Stent polymers: do they make a difference? //Circulation: Cardiovascular Interventions. – 2016. – T. 9. – №. 6. – C. e002943.

104. Romagnoli E. et al. Drug-eluting stenting: the case for post-dilation //JACC: Cardiovascular Interventions. – 2008. – T. 1. – №. 1. – C. 22-31.
105. Schofer J. et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS) //The Lancet. – 2003. – T. 362. – №. 9390. – C. 1093-1099.
106. Schömig A. et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents //New England Journal of Medicine. – 1996. – T. 334. – №. 17. – C. 1084-1089.
107. Serruys P. W. et al. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial //The Lancet. – 2015. – T. 385. – №. 9962. – C. 43-54.
108. Serruys P. W. et al. A polylactide bioresorbable scaffold eluting everolimus for treatment of coronary stenosis: 5-year follow-up //Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – T. 67. – №. 7. – C. 766-776.
109. Serruys P. W. et al. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial //EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology. – 2006. – T. 2. – №. 3. – C. 286-294.
110. Serruys P. W. et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent //New England Journal of Medicine. – 1991. – T. 324. – №. 1. – C. 13-17.
111. Serruys P. W. et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial //The Lancet. – 2016. – T. 388. – №. 10059. – C. 2479-2491.

112. Serruys P. W. et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents //New England Journal of Medicine. – 2010. – T. 363. – №. 2. – C. 136-146.
113. Serruys P. W. et al. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (RANdomized study with the sirolimus-eluting VELOCITY balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions) trial //Circulation. – 2002. – T. 106. – №. 7. – C. 798-803.
114. Serruys P. W., Kutryk M. J. B., Ong A. T. L. Coronary-artery stents //New England Journal of Medicine. – 2006. – T. 354. – №. 5. – C. 483-495
115. Sigwart U. et al. Intravascular stents to prevent occlusion and re-stenosis after transluminal angioplasty //New England Journal of Medicine. – 1987. – T. 316. – №. 12. – C. 701-706.
116. Sousa J. E. et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study //Circulation. – 2001. – T. 103. – №. 2. – C. 192-195.
117. Stefanini G. G. et al. Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials //European heart journal. – 2012. – T. 33. – №. 10. – C. 1214-1222.
118. Stefanini G. G. et al. Short versus long duration of DAPT after DES implantation: a meta-analysis //Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – T. 64. – №. 9. – C. 953-954.
119. Stefanini G. G., Holmes Jr D. R. Drug-eluting coronary-artery stents //New England Journal of Medicine. – 2013. – T. 368. – №. 3. – C. 254-265.
120. Stefanini G. G., Taniwaki M., Windecker S. Coronary stents: novel developments //Heart. – 2014. – T. 100. – №. 13. – C. 1051-1061.

121. Stettler C. et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis //The Lancet. – 2007. – T. 370. – №. 9591. – C. 937-948.

122. Stone G. W. et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease //New England Journal of Medicine. – 2016. – T. 375. – №. 23. – C. 2223-2235.

123. Stone G. W. et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease //New England Journal of Medicine. – 2010. – T. 362. – №. 18. – C. 1663-1674.

124. Stone G. W. et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial //Circulation. – 2004. – T. 109. – №. 16. – C. 1942-1947.

125. Suzuki T. et al. Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model //Circulation. – 2001. – T. 104. – №. 10. – C. 1188-1193.

126. Tada N. et al. Polymer-free biolimus a9-coated stent demonstrates more sustained intimal inhibition, improved healing, and reduced inflammation compared with a polymer-coated sirolimus-eluting cypher stent in a porcine model //Circulation: Cardiovascular Interventions. – 2010. – T. 3. – №. 2. – C. 174-183.

127. Tearney G. J. et al. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation //Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – T. 59. – №. 12. – C. 1058-1072.

128. Tearney G. J. et al. In vivo endoscopic optical biopsy with optical coherence tomography //Science. – 1997. – T. 276. – №. 5321. – C. 2037-2039.

129. US Food and Drug Administration et al. FDA advises physicians of adverse events associated with Cordis Cypher coronary stents //US Food and Drug Administration Public Health Web Notification. – 2003. – C. T03-T71.

130. Van Beusekom H. M. M., Serruys P. W., van der Giessen W. J. Coronary stent coatings //Coronary Artery Disease. – 1994. – T. 5. – №. 7. – C. 590-596.
131. Van Beusekom H. M., Schwartz R. S., Van der Giessen W. J. Synthetic polymers //Seminars in interventional cardiology: SIIC. – 1998. – T. 3. – №. 3-4. – C. 145.
132. Van der Giessen W. J. et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries //Circulation. – 1996. – T. 94. – №. 7. – C. 1690-1697.
133. Van Werkum J. W. et al. Long-term clinical outcome after a first angiographically confirmed coronary stent thrombosis: an analysis of 431 cases //Circulation. – 2009. – T. 119. – №. 6. – C. 828-834.
134. Virmani R. et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? //Circulation. – 2004. – T. 109. – №. 6. – C. 701-705.
135. Virmani R. et al. Pathology of the vulnerable plaque //Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – T. 47. – №. 8 Supplement. – C. C13-C18.
136. von Birgelen C. et al. A randomized controlled trial in second-generation zotarolimus-eluting Resolute stents versus everolimus-eluting Xience Prime (Abbot Vascular) V stents in real-world patients: the TWENTE trial //Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – T. 59. – №. 15. – C. 1350-1361.
137. Wijns W. et al. Endeavour zotarolimus-eluting stent reduces stent thrombosis and improves clinical outcomes compared with cypher sirolimus-eluting stent: 4-year results of the PROTECT randomized trial //European heart journal. – 2014. – T. 35. – №. 40. – C. 2812-2820.
138. Wijns W. et al. Optical coherence tomography imaging during percutaneous coronary intervention impacts physician decision-making: ILUMIEN I study //European heart journal. – 2015. – T. 36. – №. 47. – C. 3346-3355.
139. Windecker S. et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis //Bmj. – 2014. – T. 348. – C. g3859.

140. Yabushita H. et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography //Circulation. – 2002. – Т. 106. – №. 13. – С. 1640-1645.

141. Yang Y. et al. Efficacy and safety of biodegradable polymer sirolimus-eluting stents versus durable polymer drug-eluting stents: A meta-analysis of randomized trials //International journal of cardiology. – 2016. – Т. 222. – С. 486-493.

СПИСОК ИЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунки

Рисунок 1. Этапы проведения научно-исследовательской работы - с.12

Рисунок 2. Схема работы ОКТ - с.28

Рисунок 3. Пример строения нормальной стенки сосуда по данным ОКТ -с.30

Рисунок 4. Пример строения стенки сосуда по данным ОКТ при атеросклеротическом поражении (а,б) - с.30

Рисунок 5. Пример строения стенки сосуда по данным ОКТ после разрыва атеросклеротической бляшки - с.31

Рисунок 6. Признаки субоптимальной имплантации стента - с.36

Рисунок 7. Пример расчета шкалы неоинтимального заживления – с.37

Рисунок 8. Пример ОКТ исследования – с.42

Рисунок 9. Дизайн исследования - с.47

Рисунок 10. Краткое описание исследуемых платформ стентов - с.48

Рисунок 11 - Дизайн исследования - с.52

Рисунок 12. - Схема организации комитета, по оценке первичной конечной точки
- с.61

Рисунок 13 - Форма подтверждения комитета по оценке нежелательных событий,
связанных с первичной конечной точкой исследования - с.65

Рисунок 14. Форма подтверждения подтверждение событий,
задокументированных в эИРК - с.66

Рисунок 15. Форма подтверждения дополнительных событий - с.67

Рисунок 16 а - Примеры ОКТ исследования (через 3 месяца после имплантации
стента). Пример ОКТ к 3 месяцам наблюдения. Страты стента покрыты
неоинтимальной тканью на всем протяжении. Без признаков внутрисосудистых
тромбов и мальпозиции страт стента - с.87

Рисунок 16 б. Примеры ОКТ исследования (через 3 месяца после имплантации
стента). Пример ОКТ к 3 месяцам наблюдения. Некоторые страты стента не
покрыты неоинтимальной тканью, отмечаются признаки малпозиции и наличие
внутрисосудистого тромба - с.87

Рисунок 17. Гистологический срез стентированного участка артерии - с.92

Рисунок 18. Гистологический срез образца №1 - с. 94

Рисунок 19 - Гистологический срез образца №2 - с.95

Рисунок 20. Гистологический срез образца №3. - с.96

Рисунок 21. Гистологический срез образца №4. - с.97

Рисунок 22. Медицинские центры принявшие участие в исследовании - с. 100

Рисунок 23. Профиль исследования - с. 101

Рисунок 24. Первичная конечная точка исследования - с. 121

Рисунок 25. Компоненты первичной конечной точки - с. 121

Рисунок 26. Разница риска наступления первичной конечной точки - с. 122

Рисунок 27. Динамика увеличения доли на рынке, отечественного коронарного стента с лекарственным покрытием «Калипсо» по годам (2016-2018 гг.) - с. 145

Рисунок 28. Динамика увеличения частоты использования коронарных стентов с лекарственным покрытием «Калипсо» по годам (2016-2018 гг.) - с.145

Рисунок 29. Динамика роста использования коронарных стентов с лекарственным покрытием по годам (2016-2018 гг.) - с.146

Рисунок 30. Динамика снижения стоимости стентов с лекарственным покрытием по годам (2016-2018 гг.) - с.147

Таблицы

Таблица 3. Основные отличия между ОКТ и ВСУЗИ - с. 27

Таблица 4. Преимущества и недостатки методов внутрисосудистой визуализации - с. 34

Таблица 3 - План обследования - с. 58

Таблица 4. Варианты тромбоза стента в зависимости от времени возникновения - с.76

Таблица 5. Исходные характеристики - с.80

Таблица 6. Данные ОКТ через 3 месяца наблюдения - с.86

Таблица 7. Расчеты для коэффициента корреляции бинарных показателей группы

1. Коэффициент корреляции Пирсона - с.88

Таблица 8. Расчеты для коэффициента корреляции непрерывных переменных

группы 1. Коэффициенты корреляции Спирмена - с.88

Таблица 9. Расчеты для коэффициента корреляции бинарных показателей группы

2. Коэффициент корреляции Пирсона - с. 89

Таблица 10. Расчеты для коэффициента корреляции непрерывных переменных группы 2. Коэффициенты корреляции Спирмена. $N = 610$ – с.89

Таблица 11. Расчеты для коэффициента корреляции бинарных показателей группы 3. Коэффициент корреляции Пирсона - с.90

Таблица 12. Расчеты для коэффициента корреляции непрерывных переменных группы 3. Коэффициенты корреляции Спирмена - с.91

Таблица 13. Итоговая таблица результатов гистологического анализа - с.98

Таблица 14. Основные параметры исходной клинической характеристики пациентов - с.106

Таблица 15. Основные характеристики целевых поражений (коронарография). Скрининг. Популяция безопасности. $N = 610$ - с.113

Таблица 16. Основные характеристики процедуры ЧТКА - с. 117

Таблица 17. Оценка эффективности. Риск осложнений. - с. 123

Таблица 18. Результаты анализа переменных исследования - с. 125

Таблица 19. Результаты анализа частоты тромбоза стента - с. 130

Таблица 20. Результаты оценки бинарного рестеноза - с. 132