

Современное поколение стентов с лекарственным покрытием: фокус на сиролимус-покрытый стент «Калипсо»

© Кудряшов А.Н.¹, Требушат Д.В.¹, Верин В.В.², Воробьев В.А.²

¹ Лаборатория ООО «Ангиолайн», Новосибирск, Российская Федерация

² ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», Владивосток, Российская Федерация

Поступила в редакцию 13 января 2016 г. Принята к печати 16 марта 2017 г.

Для корреспонденции: Воробьев Вячеслав Леонидович, almighty32s@gmail.com

Статья посвящена обзору эволюции интервенционных процедур при коронарных вмешательствах, развитию и современному состоянию рынка коронарных стентов. В основу работы положен анализ технических характеристик наиболее популярных коронарных стентов в сравнении с российским стентом с биорезорбируемым лекарственным покрытием «Калипсо». Также данный обзор представляет собой краткий и критический анализ коронарного стента «Калипсо».

Ключевые слова коронарная ангиопластика; коронарный стент; сиролимус; «Калипсо»; технические параметры

Как цитировать: Кудряшов А.Н., Требушат Д.В., Верин В.В., Воробьев В.А. Современное поколение стентов с лекарственным покрытием: фокус на сиролимус-покрытый стент «Калипсо». Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017;21(1):37-43. <http://dx.doi.org/10.21688-1681-3472-2017-1-37-43>

Введение

Баллонная ангиопластика

Минимально инвазивная коронарная реваскуляризация, или чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, внедрена в конце 1970-х гг. как один из методов борьбы с симптомами ишемической болезни сердца [1, 2]. Позднее показания к использованию методики значительно расширены, включены пациенты с нестабильной стенокардией [3, 4] и кардиогенным шоком [5]. Однако в изолированном виде методика баллонной ангиопластики столкнулась с проблемами ранней окклюзии, позднего рестеноза вследствие эластичного рекоила, констриктивного ремоделирования и чрезмерной гиперплазии интимы [6, 7].

Разработка голометаллических стентов помогла снизить риск ранних процедурных осложнений, в первую очередь ранней окклюзии, а также значительно улучшить отдаленные результаты, хотя голометаллические стенты впервые показали устройство-специфическое состояние — рестеноз стента — в большей степени вследствие избыточной неоинтимальной пролиферации в пределах стентированного сегмента [8]. В связи с этим предпринято множество

подходов системного лечения с целью минимизировать осложнения, такие как неоинтимальная гиперплазия в стенте, но все они оказались безуспешны.

Сдвиг парадигмы произошел в ходе разработки локальных механизмов, направленных на борьбу с рестенозом; первой среди них была брахитерапия. В то время как в среднесрочной перспективе показан явный положительный эффект, долгосрочные результаты оказались также неутешительны [9–11].

Стенты первого поколения

Согласно инновационному, но все еще субоптимальному опыту локального антистенотического облучения [12], концепция металлического стента покрытого антипролиферативным лекарством достигла апогея. Несмотря на первичную неудачу [13], этот подход вскоре признали эффективным в нескольких исследованиях, что ознаменовало эру стентов с лекарственным покрытием.

Результаты исследований RAVEL [14] и SIRIUS [15] привели к тому, что в США служба по контролю за оборотом лекарств (FDA) одобрила сиролимус-покрытый стент (Cypher®, Cordis, Miami, FL, USA), также данные исследования TAXUS I [16], II [17] и IV [18] позволили FDA рекомендовать к клиническому



применению паклитаксель-покрытый стент (Taxus®, Boston Scientific, Natick, MA, USA). Оба стента основаны на комбинации металлической платформы, биосовместимого полимера и антипролиферативного лекарства. Большое количество клинических данных были сфокусированы на этих двух стентах с лекарственным покрытием: согласно данным PubMed, с 2007 г. опубликовано более 1 000 исследований.

Несмотря на то что многие исследования подтверждали раннюю и среднесрочную безопасность и эффективность этих устройств, среди врачей появилось множество дискуссий относительно долгосрочной безопасности, в особенности потенциального риска поздних тромбоза стента [19] и рестеноза [20].

Стенты второго поколения

Все стенты первого поколения клинически и статистически значимо снизили частоту рестеноза, в сравнении с голометаллическими стентами, но не один из них не имел всех нижеперечисленных характеристик: тонкого, биосовместимого или биodeградируемого полимера, оптимальной эластичности, прилегаемости, контрастности, доставляемости и свободы от структурных поломок, незначимую позднюю потерю просвета сосуда и свободы от реакций гиперчувствительности или риска позднего тромбоза [21–23]. Были разработаны стенты второго поколения, которые вскоре появились в Европе и немного позднее в США. Первым устройством был зотаролимуc-покрытый стент Endeavor® (Medtronic, Minneapolis, MN, USA), который тестировали в исследованиях ENDEAVOR I и II, в которых он показал низкий процент поздних тромбозов и других нежелательных явлений в сравнении с голометаллическим стентом [24–26].

Данный стент разработан с использованием полимера фосфорилхолина, зотаролимуса и кобальтовой платформы стента Driver. Другой представитель данного класса — эверолимуc-покрытый стент Xience V (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA).

Впоследствии конкуренция среди медицинских компаний привела к лавинообразному росту рынка стентов с лекарственным покрытием и продемонстрировала, что за последнее десятилетие стенты, выделяющие лекарственные антипролиферативные вещества, заняли основное место в клинической практике.

Стенты третьего и четвертого поколения

Стремление производителей устройств к улучшению отдаленных результатов, а также частые свидетельства о негативном влиянии полимерного покрытия стента привели к новой концепции использования биорастворимых материалов. Так, в недавно опубликованном метаанализе показано, что стенты с биodeградируемым покрытием демонстрируют результаты не хуже, а иногда и лучше предшественников [27]. Дальнейшим шагом стало производство полностью биорастворимых сосудистых каркасов [28]. Сначала мировое сообщество восприняло четвертое поколение сосудистых устройств с восторгом, однако спорные непосредственные результаты, сложность техники имплантации и невозможность рутинного использования нового устройства привели к возврату к устройствам третьего поколения [29, 30].

Современным представителем лекарственных стентов третьего поколения российского производства является стент «Калипсо» («Ангиолайн», Россия).

Краткая история компании «Ангиолайн»

В 2007 г. выпускники физического факультета Новосибирского государственного университета основали компанию «Ангиолайн» с целью разработки, производства и реализации продукции для рентгеноэндоваскулярной хирургии и лечения заболеваний сердца и сосудов. Основная цель компании — обеспечить отечественную интервенционную сердечно-сосудистую рентгенохирургию качественными коронарными стентами и расходными материалами по ценам, приемлемым для массового проведения операций.

Для создания и оснащения производственного модуля в США было закуплено современное оборудование и внедрены технологии производства, обеспечивающие безопасность и эффективность продукции на уровне ведущих западных производителей.

В 2009 г. завершены собственные разработки коронарного баллонного катетера «Колибри» и коронарного стента «Синус». Получены регистрационные удостоверения Министерства здравоохранения РФ. Запущено производство полного цикла.

В 2011 г. запущено производство более 15 видов принадлежностей для проведения операций коронарной ангиопластики и стентирования.

Таблица 1 Требования к коронарным стентам

Требование	Параметры, влияющие на соответствие требованиям
Способность стента на системе доставки быть доставленным в нужный участок сосуда, проходить извилистые участки	Профиль (диаметр стента, обжатого на баллоне) и гибкость стента на системе доставки. Значительная часть ответственности по доставке стента лежит на системе доставки
Способность стента плотно прилегать к сосудистой стенке в точно выбранном врачом месте	Радиальная жесткость, укорочение стента при раскрытии, рекойл (производная радиальной жесткости)
Долговечность работы стента	Материал и дизайн стента
Рентгеноконтрастность стента	
Совместимость стента с магнитно-резонансной томографией	Материал и дизайн (главным образом общая масса) стента
Биосовместимость стента	Материал стента и композиция лекарственного покрытия
Тромборезистентность, минимизация риска рестеноза и другие клинические требования	Материал и дизайн стента (в том числе толщина ламелей стента и площадь контакта ламелей стента с сосудом, так называемая металлосыщенность), количество и скорость выхода лекарственного агента из покрытия стента, прочность лекарственного покрытия

В 2012 г. завершена разработка биорезорбируемого лекарственного покрытия стентов. На основе коронарного стента «Синус» создан первый российский стент с биорезорбируемым лекарственным покрытием «Калипсо». Получено регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По состоянию на июнь 2015 г. имплантировано 35 тыс. стентов производства «Ангиолайн» с географией от Южно-Сахалинска до Санкт-Петербурга. Продукцию компании используют в 60 лечебных учреждениях в 37 регионах России.

Компания «Ангиолайн» производит весь спектр расходного материала для обеспечения лечения коронарной патологии. Помимо этого, ведется разработка таких интервенционных устройств, как окклюдер ушка левого предсердия, транскатетерный аортальный клапан сердца с системой доставки и аортальный стент-графт.

Технический обзор стента «Калипсо»

Для наиболее полного анализа необходимо сформулировать следующие основные требования, предъявляемые к коронарным стентам [31–33] (табл. 1).

Важно понимать, что приведенные характеристики являются деривативами следующих постоянных стента, закладываемых при разработке:

- материал стента;
- дизайн стента, определяющий как топологию поверхности, так и толщину, ширину ламелей стента, а также их соотношение на разных участках стента;
- дизайн лекарственного покрытия стента, определяющий как композицию, толщину и прочность лекарственного покрытия, так и удельное содержание лекарственного агента на стенте, что в конечном счете определяет профиль высвобождения лекарственного агента из покрытия (распределение доз сиролимуса, попадающего в ближайшие ткани, по дням).

При этом нельзя одновременно улучшить все параметры стента, так как некоторые из них являются взаимоисключающими. Например, в рамках одного материала и дизайна стента большая радиальная жесткость приводит к меньшей гибкости, а самый инновационный дизайн упирается в механические свойства материала. Следовательно, всегда встает вопрос выбора золотой середины, ответ на который могут дать лишь сравнительные испытания с изделия-

ми-аналогами, которые давно рекомендованы во врачебной практике. Подобные испытания проведены и для стентов «Калипсо», матрицей для которых являются стенты «Синус». По результатам испытаний [34] можно заключить, что коронарные стенты «Калипсо», изготовленные из сплава кобальта и хрома L-605, существенно не отличаются от стентов-аналогов как по механическим характеристикам, так и профилю выхода лекарственного агента из покрытия.

Как отмечалось, платформой стента «Калипсо» является баллонорасширяемый стент «Синус» из сплава кобальта и хрома L-605, соответствующий необходимым международным стандартам, в частности ASTM F90-14 «Standard Specification for Wrought Cobalt-20Chromium-15Tungsten-10Nickel Alloy for Surgical Implant Applications». Такой стент, произведенный надлежащим образом — от лазерной резки до пассивации электрополированной поверхности — обладает всеми необходимыми характеристиками (табл. 1). В качестве лекарственного агента покрытия стента выступает сиролимус, механизм действия которого [35] заключается в способности подавлять активность протеинкиназы mTOR, что приводит к ингибированию фосфорилирования белков, участвующих в трансляции

mRNA и управлении клеточным циклом. Стент с лекарственным покрытием, содержащим сиролимус, сразу после имплантации начинает выделять лекарственный агент в непосредственно соприкасающиеся с ним ткани и таким образом позволяет уменьшить частоту случаев рестеноза при коронарных вмешательствах.

В качестве полимерной матрицы покрытия стента выступает сополимер молочной и гликолевой кислот. Подвергаясь полному гидролизу в теле человека, полимер разлагается до молочной и гликолевой кислоты, которые являются естественными метаболитами человека. Таким образом, лекарственное покрытие стента является биоабсорбируемым (рассасывающимся). Для стента «Калипсо» толщина лекарственного покрытия составляет 5–7 мкм, номинальная доза лекарственного агента сиролимус — 150–200 мкг/см² площади поверхности стента, что в пересчете на стент 2,75–3,5 × 23 мм составляет около 200 мкг сиролимуса. Профиль выхода лекарственного агента из покрытия стента «Калипсо» имеет экспоненциальный вид с временем полувыхода, определенным в экспериментах *in vitro* порядка 3 сут., что соизмеримо (разброс ± 2 сут.) с временем полувыхода лекарственного агента из изделий аналогов в тех же

Таблица 2 Сравнительная характеристика лекарственного покрытия стента «Калипсо» и основных мировых аналогов

Стент	Покрытие	Содержание лекарственного агента в покрытии	Максимальные, зафиксированные в исследованиях значения C _{max} , время достижения C _{max} и время полувыведения лекарственного агента, определенные <i>in vivo</i> на людях
Abbott Xience V	Содержит эверолимус в матрице неразлагаемого полимера	100 мкг/см ² ; максимум 181 мкг на стенте 4,0×38	C _{max} 1,175±0,6817 нг/мл; среднее время достижения пика 0,07–1,00 ч (среднее 0,50 ч) и период полувыведения 79,08±57,24 ч при установке стентов с содержанием 181 мкг лекарственного агента
Abbott Xience Prime / Prime LL	Содержит эверолимус в матрице неразлагаемого полимера	100 мкг/см ² ; максимум 232 мкг на стенте 4,0×38	Фармакокинетику не измеряли, так как покрытие аналогичное; взяты данные Xience V
Medtronic Resolute Integrity	Содержит зотаролимус в матрице неразлагаемого полимера	160 мкг/см ² ; максимум 380 мкг на стенте 4,0×38	Фармакокинетику не измеряли, так как покрытие аналогичное, взяты данные Resolute; C _{max} 0,346±0,133 нг/мл; время достижения пика 0,8±0,5 ч и период полувыведения 208,3±144,4 ч при установке стентов с содержанием 300 мкг лекарственного агента
Boston Scientific Synergy	Содержит эверолимус в матрице абсорбируемого полимера	100 мкг/см ² ; максимум 287,2 мкг на стенте 4,0×38	C _{max} 0,84±0,41 нг/мл; время достижения пика 0,48±0,03 ч и период полувыведения 105,79±149,33 ч при установке стентов с содержанием 189 мкг лекарственного агента
Angioline Calipso	Содержит сиролимус в матрице абсорбируемого полимера	150–200 мкг/см ² ; максимум 380 мкг на стенте 4,5×38	C _{max} 1,1±0,5 нг/мл; время достижения пика 0,5±0,5 ч при установке стентов с содержанием 380 мкг лекарственного агента

условиях испытаний. Максимальные, зафиксированные в исследованиях на людях концентрации лекарственного агента (Стах), измеренные в крови тела человека после имплантации стентов (*in vivo*), а также время достижения Стах отличаются в абсолютных значениях, но коррелируют с исследованиями *in vitro* (табл. 2).

При этом лекарственные агенты эверолимуc и зотаролимуc являются химическими производными и аналогами сиролимуcа, имеют тот же механизм действия, что подтверждает информация FDA.

Производство коронарного стента «Калипсо» начинается с лазерной резки металлических трубок, химической обработки, электрополировки и пассивации поверхности стента. В чистом помещении осуществляют сборку системы доставки из комплекующих как собственного, так и зарубежного производства: соединяются воедино баллонная, дистальная, проксимальная и луерная часть системы доставки, наносят гидрофильное покрытие. Окончательным этапом производства являются обжатие стента на системе доставки и упаковка. Контроль качества осуществляют на каждой стадии технологического процесса. Изделие подвергают стерилизации, после чего оно готово к использованию.

Предстоящие клинические исследования

В настоящий момент проводится первое российское многоцентровое рандомизированное исследование «ПАТРИОТ». Это клиническое исследование выполняют на территории России с участием 7 медицинских центров и включением 610 пациентов [36] старше 18 лет, подписавших информированное согласие, которым показана имплантация стента с лекарственным покрытием для лечения стабильной ишемической болезни сердца или острого коронарного синдрома. Пациентов включали в исследование при поражении коронарной артерии с референсным диаметром артерии от 2,5 до 4,5 мм и стенозом более 50%. Протокол исследования не предусматривает ограничения, связанные с длиной поражения, числом целевых поражений и количеством имплантированных стентов. Одним из критериев исключения является инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST.

Заключение

Сиролимуc-покрытый стент «Калипсо» — надежный инструмент для эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца. Уже накоплен доста-

точный опыт использования данного стента в клинической практике, что говорит о его безопасности и эффективности. Если полученный опыт дополнить положительными результатами завершающегося рандомизированного исследования и ряда регистров, «Калипсо», несомненно, станет одним из крупных игроков на рынке современных стентов с лекарственным покрытием.

Конфликт интересов

Кудряшов А.Н., Требушат Д.В. являются сотрудниками компании «Ангиолайн» — производителя коронарного стента «Калипсо». Кретов Е.И. — ответственный редактор рубрики «Эндоваскулярная хирургия». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References

1. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*. 1978;1(8058):263.
2. Gruntzig A.R., Senning A., Siegenthaler W.E. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1979;301(2):61-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197907123010201>
3. Biondi-Zoccai G.G., Abbate A., Agostoni P., Testa L., Burzotta F., Lotrionte M., Trani C., Biasucci L.M. Long-term benefits of an early invasive management in acute coronary syndromes depend on intracoronary stenting and aggressive antiplatelet treatment: a metaregression. *Am Heart J*. 2005;149(3):504-11.
4. Burzotta F., Trani C., Romagnoli E., Mazzari M.A., Rebuzzi A.G., De Vita M., Garramone B., Giannico F., Niccoli G., Biondi-Zoccai G.G., Schiavoni G., Mongiardo R., Crea F. Manual thrombus-aspiration improves myocardial reperfusion: the randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus-aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDIA) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(2):371-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.057>
5. Hochman J.S., Sleeper L.A., White H.D., Dzavik V., Wong S.C., Menon V., Webb J.G., Steingart R., Picard M.H., Menegus M.A., Boland J., Sanborn T., Buller C.E., Modur S., Forman R., Desvigne-Nickens P., Jacobs A.K., Slater J.N., LeJemtel T.H., SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA*. 2001;285(2):190-2.
6. Fischman D.L., Leon M.B., Baim D.S., Schatz R.A., Savage M.P., Penn I., Detre K., Veltri L., Ricci D., Nobuyoshi M. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1994;331(8):496-501. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199408253310802>
7. Serruys P.W., de Jaegere P., Kiemeneij F., Macaya C., Rutsch W., Heyndrickx G., Emanuelsson H., Marco J., Legrand V., Materne P. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(8):489-95. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199408253310801>

8. Kasaoka S, Tobis J.M., Akiyama T., Reimers B., Di Mario C., Wong N.D., Colombo A. Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(6):1630-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00404-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00404-5)
9. Albiero R., Adamian M., Kobayashi N., Amato A., Vaghetti M., Di Mario C., Colombo A. Short- and intermediate-term results of (32)P radioactive beta-emitting stent implantation in patients with coronary artery disease: the Milan dose-response study. *Circulation.* 2000;101(1):18-26. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.1.18>
10. Leon M.B., Teirstein P.S., Moses J.W., Tripuraneni P., Lansky A.J., Jani S., Wong S.C., Fish D., Ellis S., Holmes D.R., Kerieakes D., Kuntz R.E. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med.* 2001;344(4):250-6. <https://doi.org/10.1056/NEJM200101253440402>
11. Waksman R., Ajani A.E., White R.L., Chan R.C., Satler L.F., Kent K.M., Pichard A.D., Pinnow E.E., Bui A.B., Ramee S., Teirstein P., Lindsay J. Intravascular gamma radiation for in-stent restenosis in saphenous-vein bypass grafts. *N Engl J Med.* 2002;346(16):1194-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012579>
12. Albiero R., Nishida T., Adamian M., Amato A., Vaghetti M., Corvaja N., Di Mario C., Colombo A. Edge restenosis after implantation of high activity (32)P radioactive beta-emitting stents. *Circulation.* 2000;101(21):2454-7.
13. Grube E., Lansky A., Hauptmann K.E., Di Mario C., Di Sciascio G., Colombo A., Silber S., Stumpf J., Reifart N., Fajadet J., Marzocchi A., Schofer J., Dumas P., Hoffmann R., Guagliumi G., Pitney M., Russell M.E., SCORE randomized trial. High-dose 7-hexanoyltaxol-eluting stent with polymer sleeves for coronary revascularization: one-year results from the SCORE randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(7):1368-72. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.06.054>
14. Morice M.C., Serruys P.W., Sousa J.E., Fajadet J., Ban Hayashi E., Perin M., Colombo A., Schuler G., Barragan P., Guagliumi G., Molnar F., Falotico R., RAVEL Study Group. Randomized study with the sirolimus-coated bx velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002;346(23):1773-80. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012843>
15. Moses J.W., Leon M.B., Popma J.J., Fitzgerald P.J., Holmes D.R., O'Shaughnessy C., Caputo R.P., Kereiakes D.J., Williams D.O., Teirstein P.S., Jaeger J.L., Kuntz R.E., SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003;349(14):1315-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035071>
16. Grube E., Silber S., Hauptmann K.E., Mueller R., Buellesfeld L., Gerckens U., Russell M.E. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation.* 2003;107(1):38-42.
17. Colombo A., Drzewiecki J., Banning A., Grube E., Hauptmann K., Silber S., Dudek D., Fort S., Schiele F., Zmudka K., Guagliumi G., Russell M.E., TAXUS II Study Group. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation.* 2003;108(7):788-94. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000086926.62288.A6>
18. Stone G.W., Ellis S.G., Cox D.A., Hermiller J., O'Shaughnessy C., Mann J.T., Turco M., Caputo R., Bergin P., Greenberg J., Popma J.J., Russell M.E., TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;350(3):221-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032441>
19. McFadden E.P., Stabile E., Regar E., Cheneau E., Ong A.T., Kinnaird T., Suddath W.O., Weissman N.J., Torguson R., Kent K.M., Pichard A.D., Satler L.F., Waksman R., Serruys P.W. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet.* 2004;364(9444):1519-21. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17275-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17275-9)
20. Cosgrave J., Corbett S.J., Melzi G., Babic R., Biondi-Zoccai G.G., Airoidi F., Chieffo A., Sangiorgi G.M., Montorfano M., Michev I., Carlino M., Colombo A. Late restenosis following sirolimus-eluting stent implantation. *Am J Cardiol.* 2007;100(1):41-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.01.070>
21. Hiatt B.L., Ikeno F., Yeung A.C., Carter A.J. Drug-eluting stents for the prevention of restenosis: in quest for the Holy Grail. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002;55(3):409-17.
22. Biondi-Zoccai G.G., Agostoni P., Abbate A., Testa L., Burzotta F., Lotrionte M., Crea F., Biasucci L.M., Vetrovec G.W., Colombo A. Adjusted indirect comparison of intracoronary drug-eluting stents: evidence from a metaanalysis of randomized bare-metal-stent-controlled trials. *Int J Cardiol.* 2005;100(1):119-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.11.001>
23. Biondi-Zoccai G.G., Lotrionte M., Abbate A., Valgimigli M., Testa L., Burzotta F., Crea F., Agostoni P. Int J Cardiol. Direct and indirect comparison meta-analysis demonstrates the superiority of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents across 5854 patients. 2007;114(1):104-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.11.019>
24. Meredith I.T., Ormiston J., Whitbourn R., Kay I.P., Muller D., Bonan R., Popma J.J., Cutlip D.E., Fitzgerald P., Prpic R., Kuntz R.E. First-in-human study of the Endeavor ABT-578-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent system in de novo native coronary artery lesions: Endeavor I Trial. *EuroIntervention.* 2005;1(2):157-64.
25. Fajadet J., Wijns W., Laarman G.J., Kuck K.H., Ormiston J., Münzel T., Popma J.J., Fitzgerald P.J., Bonan R., Kuntz R.E., ENDEAVOR II Investigators. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation.* 2006;114(8):798-806. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.591206>
26. Fajadet J., Wijns W., Laarman G.J., Kuck K.H., Ormiston J., Münzel T., Popma J.J., Fitzgerald P.J., Bonan R., Kuntz R.E., ENDEAVOR II Investigators. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions. Clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II Trial. *Minerva Cardioangi.* 2007;55(1):1-18. (In English, Italian)
27. Palmerini T., Biondi-Zoccai G., Della Riva D., Mariani A., Sabaté M., Smits PC., Kaiser C., D'Ascenzo F., Frati G., Mancone M., Genereux P., Stone G.W. Clinical outcomes with bioabsorbable polymer versus durable polymer-based drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(4):299-307. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.061>
28. Ormiston J.A., Serruys P.W., Regar E., Dudek D., Thuesen L., Webster M.W., Onuma Y., Garcia-Garcia H.M., McGreevy R., Veldhof S. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective openlabel trial. *Lancet.* 2008;371:899-907. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60415-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60415-8)
29. Capodanno D., Gori T., Nef H., Latib A., Mehilli J., Lesiak M., Caramanno G., Naber C., Di Mario C., Colombo A., Capranzano P., Wiebe J., Araszkiwicz A., Geraci S., Pyxaras S., Mattesini A., Naganuma T., Münzel T., Tamburino C. 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;10(10):1144-53. http://dx.doi.org/10.4244/EIJY14M07_11
30. Serruys P.W., Chevalier B., Sotomi Y., Cequier A., Carrié D., Piek J.J., Van Boven A.J., Dominici M., Dudek D., McClean D., Helqvist S., Haude M., Reith S., de Sousa Almeida M., Campo G., Iñiguez A., Sabaté M., Windecker S., Onuma Y. 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. *Lancet*. 2016;388(10059):2479-91. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32050-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32050-5)
 31. Iqbal J., Gunn J., Serruys P.W. Coronary stents: historical development, current status and future directions. *Br Med Bull*. 2013;106(1):193-211. <http://dx.doi.org/10.1093/bmb/ldt009>
 32. Shah S.N. Coronary Bare-Metal Stent. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/2009987-overview> (accessed 24.12.16).
 33. Nikam N., Steinberg T.B., Steinberg D.H. Advances in stent technologies and their effect on clinical efficacy and safety. *Med Devices (Auckl)*. 2014;7:165-78. <http://dx.doi.org/10.2147/MDER.S31869>
 34. Кудряшов А.Н., Лопотовский П.Ю. Сравнительная оценка механических свойств коронарного стента «Синус». *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2014;8(1-1):70-7. [Kudryashov A.N., Lopotovsky P.Yu. Comparative estimation of mechanical properties of coronary stent "Sinus". *Diagnosticheskaya i intervensionnaya radiologiya*. 2014;8(1-1):70-7. (In Russ.)]
 35. Martin D., Boyle F. Drug-eluting stents for coronary artery disease: a review. *Med Eng Phys*. 2011;33(2):148-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medengphy.2010.10.009>
 36. Прохорихин А.А., Верин В.В., Осиев А.Г., Ганюков В.И., Протопопов А.В., Демин В.В., Абугов С.А., Байструков В.И., Гражданкин И.О., Пономарев Д.Н., Кретов Е.И. Простое слепое проспективное рАндомизированное мультицентровое исследование эффективности и безопасности сиrolимус-доставляющего коронарного стента «КалИпсО» по сравнению с эверолимуc-доставляющим стентом Xience Prime. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2016;20(4):96-101. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2016-4-96-101> [Prokhorikhin A.A., Verin V.V., Osiev A.G., Ganyukov V.I., Protopyopov A.V., Dyomin V.V., Abugov S.A., Baystrukov V.I., Grazhdankin I.O., Ponomaryov D.N., Kretov E.I. Prospective rАndomized, single-blind, mulTicenter control clinical study of sirolimus-eluting coRonary stent "Calypso" vs everolimus-eluting cOronary stent "Xience Prime": design and rationale for "PATRIOT" trial. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2016;20(4):96-101. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2016-4-96-101>]

A modern generation of drug-eluting stents. Focusing on a sirolimus-eluting stent Calypso

Kudryashov A.N.¹, Trebushat A.V.¹, Verin V.V.², Vorobev V.L.²

¹ Angioline Company Ltd, 630090 Novosibirsk, Russian Federation

² Primorskaya Regional Hospital No. 1, 630091 Vladivostok, Russian Federation

Corresponding author. Vyacheslav L. Vorobev almighty32s@gmail.com

The review deals with the evolution of interventional coronary procedures and development of the state-of-art coronary stent market. Emphasis in the review is placed on comprehensive analysis of technical characteristics of the world's most popular coronary stents versus a Russian bioresorbable sirolimus-eluting stent "Calipso".

Keywords: coronary angioplasty; coronary stent; sirolimus; Calypso; technical characteristics

Received 13 January 2017. Accepted 17 March 2017.

Conflict of interest: Kudryashov A.N., Trebushat D.V. are "Angioline" Company employees, the producer of "Kalipso" coronary stent. Kretov E.I. served as executive editor of "Endovascular surgery" section. All other authors declare no conflict of interest.

Copyright: © 2017 Kudryashov et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License.

How to cite: Kudryashov A.N., Trebushat A.V., Verin V.V., Vorobev V.L. A modern generation of drug-eluting stents. Focusing on a sirolimus-eluting stent Calypso. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2017;21(1):37-43. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-1-37-43>