

## Сравнительный анализ эндотелиального покрытия эверолимус-выделяющих стентов Synergy с биodeградируемым покрытием и Xience с постоянным полимером с помощью оптической когерентной томографии через 3 месяца после чрескожного коронарного вмешательства на стволе левой коронарной артерии

© Р.У. Ибрагимов, А.Г. Бадоян, О.В. Крестьянинов, Е.А. Покушалов, И.А. Нарышкин, Е.И. Кретов, А.А. Прохорихин, Д.А. Хелимский

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина», Министерство здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

Поступила в редакцию 18 сентября 2017 г. Исправлена 13 декабря 2017 г. Принята к печати 15 декабря 2017 г.

Для корреспонденции: Руслан Узвэйсович Ибрагимов, r\_ibragimov@meshalkin.ru

### Цель

Разработка новых стентов с аблюминальным биodeградируемым полимером направлена на ускорение неоинтимального заживления и снижение степени воспалительного ответа со стороны сосудистой стенки. Целью нашего исследования стал анализ заживления ультратонкого эверолимус-выделяющего коронарного стента с биodeградируемым полимером Synergy в сравнении с эверолимус-выделяющим стентом Xience с постоянным полимером с использованием оптической когерентной томографии через 3 мес. после процедуры имплантации стента.

### Методы

В данное проспективное одноцентровое исследование были включены 50 пациентов с гемодинамически значимым поражением ствола левой коронарной артерии. Пациенты были рандомизированы на две группы в зависимости от имплантируемого стента: Xience и Synergy. Через 3 мес. после процедуры все пациенты прошли контрольную коронарографию с применением оптической когерентной томографии. В качестве первичной конечной точки исследования определялась шкала неоинтимального (Neointimal Healing Score, NIH Score) заживления через 3 мес. после имплантации стента по данным оптической когерентной томографии. В качестве вторичной конечной точки принимались такие данные оптической когерентной томографии, как процент непокрытых страт, процент страт в состоянии мальпозиции, процент непокрытых и мальпозированных страт. С целью изучения свободы от неблагоприятного события была принята одна композитная конечная точка, включающая инфаркт миокарда, повторную реваскуляризацию бассейна левой коронарной артерии, смерть от сердечно-сосудистой причины в течение 12 мес. наблюдения.

### Результаты

Показатель неоинтимального заживления статистически не различался в исследуемых группах ( $25,6 \pm 12,3$  в группе Xience и  $32,5 \pm 20,3$  в группе Synergy;  $p = 0,12$ ). Показатели покрытия и прилегания страт обоих исследуемых стентов статистически не различались через 3 мес. контроля оптической когерентной томографии: процент только непокрытых страт составил  $6,3 \pm 3,9$  и  $9,9 \pm 7,8$  в группах Xience и Synergy соответственно ( $p = 0,098$ ) и только мальпозированных —  $0,28 \pm 0,5$  против  $0,37 \pm 0,5$ ;  $p = 0,628$ . Число непокрытых и неприлежащих страт ( $4,9 \pm 3,8$  и  $4,1 \pm 4,5$ ) без статистически значимых различий в исследуемых группах;  $p = 0,92$ . В течение 12 мес. наблюдения только 2 случая тромбоза стента было зафиксировано, по одному в каждой группе, которые потребовали повторную реваскуляризацию. В одном случае инфаркт миокарда в группе Synergy был связан с бассейном правой коронарной артерии.

### Заключение

Эверолимус-выделяющий коронарный стент с биodeградируемым покрытием Synergy имеет оптимальный профиль неоинтимального заживления, сравнимого с эверолимус-выделяющим стентом Xience с постоянным полимером с низкими показателями непокрытых и мальпозированных страт через 3 мес. Низкая частота неблагоприятных событий в обеих группах в раннем и отдаленном послеоперационных периодах наблюдения свидетельствует о безопасности имплантации исследуемых стентов.

### Ключевые слова

Synergy; Xience; оптическая когерентная томография; биodeградируемый полимер

**Как цитировать:** Ибрагимов Р.У., Бадоян А.Г., Крестьянинов О.В., Покушалов Е.А., Нарышкин И.А., Кретов Е.И., Прохорихин А.А., Хелимский Д.А. Сравнительный анализ эндотелиального покрытия эверолимус-выделяющих стентов Synergy с биodeградируемым покрытием и Xience с постоянным полимером с помощью оптической когерентной томографии через 3 месяца после чрескожного коронарного вмешательства на стволе левой коронарной артерии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21(4):59-68. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-4-59-68>



## Введение

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России остается высокой и составляет 49,9% [1]. В значительной степени сердечно-сосудистая смертность обусловлена ишемической болезнью сердца. Коронарография является «золотым стандартом» диагностики ишемической болезни сердца. Частота встречаемости поражения ствола левой коронарной артерии (СтЛКА) по данным разных авторов составляет 4–8% [2, 3]. Современные отечественные регистры демонстрируют похожие данные, при этом изолированное поражение СтЛКА встречается реже (в 2,4% случаев), чем в сочетании с поражением еще одного сосуда — у 20%, с двумя — у 19,5%, с тремя — у 44,8% пациентов [4]. Поражение СтЛКА позиционируется как наиболее прогностически опасное при оценке тяжести поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX Score и ассоциировано с большей частотой смертности, чем поражение коронарных артерий иной локализации [5, 6]. По данным исследований трехлетняя смертность только при медикаментозной терапии у данной категории больных составляет примерно 50% [7]. Вследствие этого аортокоронарное шунтирование долгое время оставалось стандартом лечения незащищенного СтЛКА, что основано на результатах исследований, доказавших эффективность хирургической тактики при стволовом поражении коронарных артерий по сравнению с медикаментозной [8, 9]. Однако с развитием технологий эндоваскулярного лечения поражений коронарных артерий, появлением новых устройств, в том числе стентов с лекарственным покрытием, увеличением опыта операторов, показания к чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ) при поражениях СтЛКА расширились. Так, если в 2010 г., согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (англ. European Society of Cardiology), при любом поражении СтЛКА чрескожное коронарное вмешательство уступало аортокоронарному шунтированию, а в 2013 г. было показано при высоком хирургическом риске, то в 2014 г. ЧКВ на СтЛКА рекомендовано при SYNTAX Score не более 22 и может быть рассмотрено при SYNTAX Score не более 32 [10–12].

Использование непокрытых стентов было ассоциировано не только с высоким процедурным успехом, но и высокой частотой рестеноза и повторной реваскуляризации целевого сосуда (7–34%) [13, 14]. Появление стентов с лекарственным покрытием стало большим прорывом в интервенционной кардиологии. В недавно

опубликованных данных мультицентрового регистра, сравнившего эффективность стентов с лекарственным покрытием и непокрытых стентов в лечении незащищенного СтЛКА, группа стентов с лекарственным покрытием продемонстрировала более низкую частоту серьезных сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет (19,4 против 31,8%;  $p = 0,022$ ), чем группа непокрытых стентов [15]. Исследование EXCEL показало, что ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием второго поколения (Xience) не уступает аортокоронарному шунтированию по клиническим исходам. Первичная конечная точка (смерть от всех причин, инсульт, инфаркт миокарда) по данным трехлетнего периода наблюдения была отмечена у 15,4% пациентов группы ЧКВ и 14,7% группы аортокоронарного шунтирования [16].

Оптическая когерентная томография — безопасный и информативный метод для оценки площади, диаметра, длины и степени прилегания стента и площади сосуда у пациентов со стенозом СтЛКА [17]. Мальпозиция и отсутствие эндотелизации страт являются основными факторами риска несостоятельности целевого поражения, в то время как двойная антиагрегантная терапия (ДААТ) перестает играть главную роль в ретромбозе [18, 19]. Новые поколения систем оптической когерентной томографии (ОКТ в частотной области) более чувствительны, чем внутрисосудистое ультразвуковое исследование, в обнаружении мальпозиции стента и краевой диссекции при стентировании ствола левой коронарной артерии [20, 21].

Целью данного исследования является оценка с помощью ОКТ степени прилегания и неоинтимального покрытия страт через 3 мес. после имплантации зверолимус-выделяющих стентов Xience и Synergy.

## Методы

### Дизайн и популяция исследования

Это проспективное одноцентровое рандомизированное исследование коронарных стентов (Synergy против Xience) у пациентов с ишемической болезнью сердца, имеющих показания к чрескожному коронарному вмешательству на стволе левой коронарной артерии. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. В основу исследования заложен ОКТ-анализ профиля заживления через 3 мес. Первичной точкой ОКТ являлась шкала неоинти-

мального заживления. В качестве вторичной конечной точки принимались такие данные ОКТ, как процент непокрытых страт, процент страт в состоянии мальпозиции, процент непокрытых и мальпозированных страт. С целью изучения свободы от неблагоприятного события была принята одна композитная конечная точка, включающая инфаркт миокарда, повторную реваскуляризацию миокарда, смерть.

#### Критерия включения:

- 1) показание к ЧКВ на СтЛКА согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов;
- 2) консультация кардиохирурга до ЧКВ — согласие эндovasкулярного вмешательства;
- 3) запланированное применение одностентовой техники;
- 4) возраст пациентов 18 лет и более;
- 5) подписанная форма информированного согласия;
- 6) способность пациента выполнять условия исследования (повторная госпитализация).

#### Критерия исключения:

- 1) острый инфаркт миокарда;
- 2) неспособность принимать ДААТ или гиперчувствительность к компонентам;
- 3) большая хирургическая операция за последние 15 дней до чрескожного коронарного вмешательства;

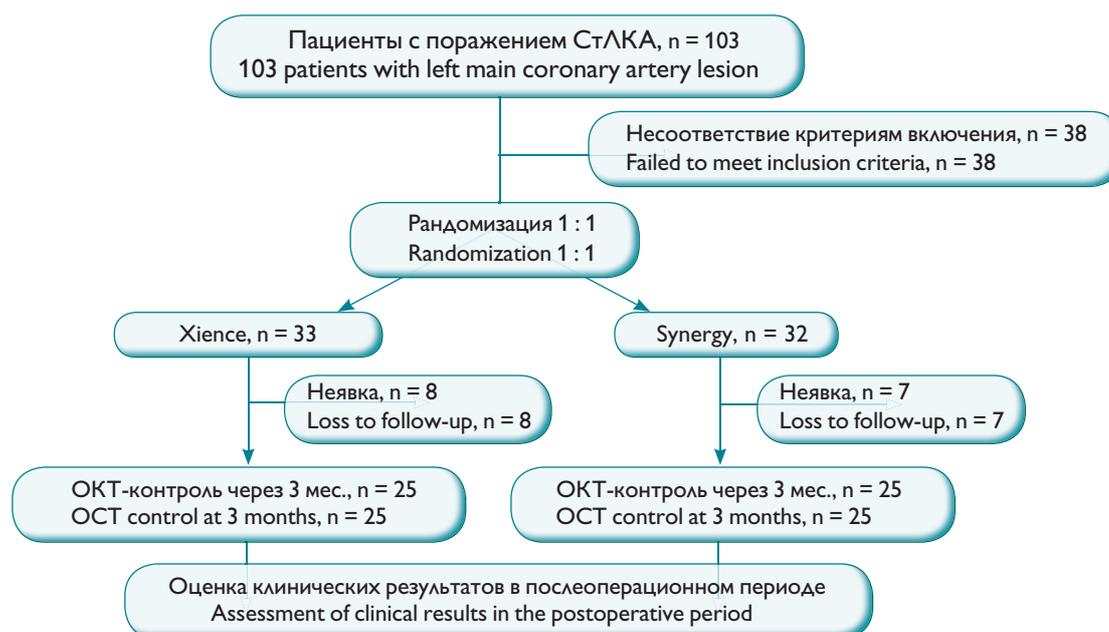
- 4) ожидаемая продолжительность жизни менее 12 мес.

#### Материалы исследования

Коронарные стенты Xience и Synergy — эверолимус-выделяющие стенты. Synergy — стент на основе сплава платины и хрома, имеющий биорезорбируемое покрытие толщиной 4 мкм, находящееся с аблюминальной стороны. Период резорбции лекарственного покрытия составляет 3 мес. — столько нужно для появления неоинтимы. Xience — стент на основе кобальта и хрома с прочным нерассасывающимся полимером. Продолжительность ДААТ в группе Synergy составляет 4 мес., а в группе Xience — 12 мес. Всем пациентам до операции назначалась нагрузочная доза ингибиторов рецепторов P2Y12 (300–600 мг клопидогреля) как дополнение к ежедневно получаемой дозе ацетилсалициловой кислоты в объеме 75 мг. Непосредственно перед началом интервенции производилось внутривенное введение раствора нефракционированного гепарина.

#### Анализ данных оптической когерентной томографии

Внутрисосудистая визуализация и оценка 3-месячных результатов имплантации стентов проведена с использованием установки для высокоскоростной ОКТ в системе Фурье (С7XR; St. Jude/LightLab Imaging



Дизайн исследования

Примечание. СтЛКА — ствол левой коронарной артерии;  
ОКТ — оптическая когерентная томография

Study design

OCT, optical coherence tomography

**Таблица 1** Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Общее, n = 50 (%)	Xience, n = 25 (%)	Synergy, n = 25 (%)	p
Возраст, лет	61,58±7,3	60,13±7,3	63,13±7,3	0,26
Мужской пол	43 (86)	22 (88)	21 (84)	1,0
Вес	84,3±15,1	82,3±12,2	85±17,4	0,62
Курение	14 (28)	8 (32)	6 (24)	0,75
Сахарный диабет	8 (16)	6 (24)	2 (8)	0,24
Дислипидемия	17 (34)	11 (44)	6 (24)	0,23
ХБП	13 (26)	8 (32)	5 (20)	0,52
Инсульт в анамнезе	4 (8)	3 (12)	1 (4)	0,61
ПИКС	24 (48)	13 (52)	11 (44)	0,78
ЧТКА в анамнезе	27 (54)	12 (48)	15 (60)	0,79
АКШ	5 (10)	2 (8)	3 (12)	1,0
ГБ	45 (90)	21 (84)	24 (96)	0,35
ФВ ЛВ	53,7±17,3	62,13±8,07	56,8±15,5	0,24

*Примечание.* ХБП — хроническая болезнь почек; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ЧТКА — чрескожная транслюминальная ангиопластика; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ГБ — гипертоническая болезнь; ФВ — фракция выброса левого желудочка. Качественные параметры представлены как доли в процентах от общего количества больных, количественные данные — в виде средних значений ± стандартное отклонение

Inc., Вестфорд, США). Визуализация целевой артерии проводилась с использованием системы автоматической протяжки со скоростью 20 мм/с (система C7XR). Томографические изображения поперечного сечения (срезы) стентированного сегмента с интервалом в 1 мм были проанализированы. По всей окружности стентированного сосуда определялись такие показатели, как гиперплазия неоинтимы, покрытые эндотелием и прилежащие к стенке артерии страты стента [22].

Страта стента рассматривалась как подходящая для анализа в случае, если она имела четкие яркие очертания и характерную тень, перпендикулярную источнику света. Далее производилась оценка каждой страты стента, которые затем делились на 4 категории:

1. Покрытые, прилежащие — страты, покрытые тканью и не пролабирующие в просвет сосуда.

2. Покрытые, мальпозированные — страты, покрытые тканью, но пролабирующие в просвет сосуда.

3. Непокрытые, прилежащие — частично или полностью непокрытые страты, но прилежащие к стенке сосуда.

4. Непокрытые, мальпозированные — страты, не имеющие покрытия и неприлегающие к стенке сосуда.

#### Конечные точки исследования

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

**Таблица 2** Ангиографическая характеристика поражений ствола левой коронарной артерии

Критерий	Общее, n = 50	Xience, n = 25	Synergy, n = 25	p
SYNTAX Score	21,2±6,9	19,25±10,19	21,2±6,9	0,54
Medina 1:0:0	19 (38)	11 (44)	8 (32)	0,56
Medina 1:0:1	8 (16)	6 (24)	2 (8)	0,25
Medina 1:1:0	23 (46)	8 (32)	15 (60)	0,09

*Примечание.* Качественные параметры представлены как доли в процентах от общего количества больных, количественные данные — в виде средних значений ± стандартное отклонение

**Таблица 3** Характеристика процедуры имплантации стента

Показатель	Общее, n = 50	Xience, n = 25	Synergy, n = 25	p
Давление имплантации стента	13,6±3,2	13,6±3,4	13,6±3	0,98
Длина стента	17,8±6,7	18,81±7,4	16,8±5,9	0,41
Диаметр стента	3,9±0,2	3,9±0,1	3,9±0,2	0,52
Преддилатация	21 (42)	13 (52)	8 (32)	0,25
Постдилатация	37 (74)	17 (68)	20 (80)	0,52

*Примечание.* Качественные параметры представлены как доли в процентах от общего количества больных, количественные данные — в виде средних значений ± стандартное отклонение

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

ИДН — количество страт с интралюминальным дефектом наполнения (пролабирующий тромб и т. п.);

МНС — количество непокрытых страт в состоянии мальпозиции;

НС — количество непокрытых страт;

МС — количество непрележащих страт.

### Статистический анализ

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

### Результаты

Из 103 потенциальных участников исследования не соответствовали критериям включения 38 пациентов. 65 пациентов соответствовали критериям включения и рандомизированы 1:1. После успешной имплантации стента 8 пациентов в группе Xience исключены из исследования вследствие неявки через 3 мес. на ОКТ-контроль. По этой же причине в группе Synergy исключены из исследования 7 пациентов. В результате

проанализированы в работе данные 50 пациентов: по 25 в каждой группе. Дизайн исследования представлен на рисунке.

Большинство пациентов, включенных в исследование, были мужского пола (86%), средний возраст составил 61,58±7,3 года. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Как видно из таблицы, существенная часть пациентов имела сопутствующую патологию: сахарный диабет, дислипидемию, хроническую болезнь почек. При этом 24 пациента (48%) ранее перенесли инфаркт миокарда, а 5 пациентов (10%) — аортокоронарное шунтирование. Среднее значение фракции выброса составило 53,7±17,3%. Статистически значимых различий между группами по клинико-демографическим характеристикам не обнаружено.

Характеристика целевых поражений представлена в табл. 2. Среднее значение SYNTAX Score составило 20,19±8,6 и значимо не отличалось между группами. Все поражения ствола, включенных в наше исследование, являлись бифуркационными и классифицировались согласно общепринятой классификации по Medina. Как видно из таблицы, поражение СтЛКА типа Medina 1:0:0 чаще встречалось в группе с имплантацией стента Xience (44%), в то время как в группе Synergy чаще отмечались поражения Medina 1:1:0 (60%), но без достоверной разницы между группами (p = 0,56 и p = 0,09 соответственно).

**Таблица 4** Анализ оптической когерентной томографии целевого сегмента через 3 мес.

Показатель	Общее, n = 50	Xience, n = 25	Synergy, n = 25	p
Площадь просвета сосуда	12,6±2,9	12,4±2,2	12,8±3,5	0,725
Средний диаметр просвета сосуда	4±0,5	3,9±0,4	4±0,5	0,297
Минимальный диаметр просвета сосуда	2,9±0,6	2,9±0,5	2,8±0,7	0,688
Максимальный диаметр просвета сосуда	5,1±0,7	4,9±0,5	5,2±0,9	0,286

*Примечание.* Данные представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение

**Таблица 5** Результаты оптической когерентной томографии покрытия страт через 3 мес.

Показатель	Общее, n = 50	Xience, n = 25	Synergy, n = 25	p
Толщина неоинтимы	0,11±0,1	0,099±0,7	0,109±0,11	0,782
Процент покрытия страт	83,4±13,2	86,1±11,8	80,5±14,3	0,238
Количество страт в стенке	176,3±74,1	177,2±71,25	175,2±79,55	0,94
ШНЗ	30,5±17,2	25,6±12,3	32,5±20,3	0,118
Мальпозированная и непокрытая страта	4,9±4	4,9±3,8	5,1±4,5	0,92
Непокрытая страта	8,1±6,2	6,3±3,86	9,9±7,8	0,098
Мальпозированная страта	0,3±0,5	0,28±0,54	0,37±0,5	0,628

Примечание. ШНЗ — шкала неоинтимального заживления. Данные представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение

Характеристики процедуры ЧКВ продемонстрированы в табл. 3. Показатели длины стента (в среднем 18,8 против 16,8 мм соответственно) и диаметра стента (3,9±0,12 против 3,9±0,17 мм) достоверно не отличались между группами. В среднем давление имплантации стента составило 13,6±3,2 мм. Сравнительно чаще в группе с имплантацией стента Xience выполнялась предилатация (52 против 32% случаев соответственно), однако разница в группах была статистически не значима (p = 0,25).

Через 3 мес. 50 целевых поражений были изучены посредством ОКТ (табл. 4, 5). Среднее число страт, анализируемых в одном поражении, составило 177,2±71,25 и 175,2±79,55 в группах Xience и Synergy соответственно. Покрытые страты стентов составили 86,1±11,8% в группе Xience и 80,5±14,3% в группе Synergy; p = 0,24. Число мальпозированных и непокрытых страт между группами достоверно не различалось.

Средний показатель неоинтимального заживления для всей выборки составил 30,5±17,2 ед. В группе с имплантацией стента Synergy отмечался более высокий показатель шкалы неоинтимального заживления (32,5±20,3), чем в группе Xience (25,6±12,3), но статистически не различался; p = 0,12.

**Таблица 6** Клинические результаты через 12 мес.

Показатель	Xience, n = 25	Synergy, n = 25	p
Смерть	0	0	
ИМ	1	2	0,54
Тромбоз стента	1	1	1,0
Реваскуляризация целевого поражения	1	1	1,0
MACE	1 (4%)	2 (8%)	0,4

Примечание. ИМ — инфаркт миокарда; MACE — крупные нежелательные кардиальные явления (англ. major adverse cardiac events)

Статистически значимых различий в частоте нежелательных явлений в течение 12 мес. (смерть от любой причины, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация, инсульт) между двумя группами исследования не выявлено: 1 (4%) в группе Xience против 2 (8%) в группе Synergy; p = 0,54 (табл. 6).

## Обсуждение

Оптическая когерентная томография — метод внутрисосудистой визуализации коронарных артерий, обеспечивающий новый подход к наблюдению за пациентами после процедур ЧКВ. Благодаря высокому пространственному разрешению ОКТ позволяет точно измерить толщину и распределение неоинтимы [23]. Кроме того, с ОКТ можно оценить покрытие тканью каждой страты стента [24]. Хотя клиническое значение ОКТ-анализа остается неясным, неоинтимальное покрытие и мальпозиция страт, по-видимому, являются значимыми факторами риска тромбоза стента [25]. Так, в исследовании A.V. Finn и др. [26], по данным аутопсий при многофакторном анализе было обнаружено, что присутствие 30% непокрытых страт ассоциировано с увеличением риска тромбоза стента в 9 раз. Кроме того, при наличии тромбоза была обнаружена более высокая частота мальпозиции, чем при отсутствии тромба (29 против 6%; p = 0,02).

В нашем исследовании через 3 мес. после имплантации стентов мы не обнаружили статистически значимых различий по данным ОКТ-анализа между группами Xience и Synergy. Оба эверолимус-выделяющих стента имеют положительные характеристики профиля заживления. По истечении срока наблюдения показатели неоинтимального заживления (первичная конечная точка) составили 25,6±12,3 в группе Xience и 32,5±20,3 в группе Synergy (p = 0,12), при среднем значении покрытых страт 83,4±13,2%. Также в данных группах отмечаются низкие показатели мальпозированных

( $0,28 \pm 0,54$  и  $0,37 \pm 0,5\%$ ) и непокрытых страт ( $6,3 \pm 3,9$  и  $9,9 \pm 7,8$ ) соответственно. Следует отметить, что наши коллеги Robert-Jan van Geuns и др. на EuroPCR 2017 представили результаты ОКТ-анализа 101 пациента в рамках субисследования IDEAL-LM, где также не выявили статистически значимых различий между группами Xience и Synergy по всем заданным показателям.

К сожалению, отсутствуют крупные многоцентровые исследования стентирования ствола левой коронарной артерии с ОКТ-контролем. В то же время имеются крупные рандомизированные исследования, демонстрирующие результаты профилей заживления стентов разных поколений. Внедрение стентов с лекарственным покрытием улучшило клинические результаты по сравнению с использованием непокрытых стентов, уменьшая неинтимальную гиперплазию и частоту реваскуляризации целевой артерии [27, 28]. По данным ОКТ-анализа групп исследования RESOLUTE All Comers, через 13 мес. после имплантации количество непокрытых страт в группе зотаролимус-выделяющего и эверолимус-выделяющего стентов составило 7,4 и 5,8% ( $p = 0,378$ ), а количество неприлежащих страт — 1,8 и 1,4% ( $p = 0,569$ ) соответственно [29].

Несмотря на то что стенты с лекарственным покрытием заметно снизили частоту рестеноза, длительная персистенция инородного тела в коронарной артерии и продолжительное действие лекарственного покрытия препятствуют раннему заживлению сосуда, вызывают локальное воспаление стенки и могут быть причиной позднего рестеноза и тромбоза [30, 31]. Так, результаты мультицентрового рандомизированного исследования TROFL II trial продемонстрировали лучшие показатели неинтимального заживления биодеградируемого стента Absorb, по сравнению с Xience, у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST через 6 мес. наблюдения (1,74 против 2,8;  $p < 0,001$ ). Результаты двуцентрового рандомизированного исследования SORT-OUT VIII OCT study, сравнивающего показатели заживления биодеградируемых стентов Synergy и Biomatrix через 1 мес. после имплантации, не показали статистически значимых различий между группами, но отметили, что стенты Synergy продемонстрировали тенденцию к лучшему раннему покрытию стента (72,2 против 64,3%;  $p = 0,09$ ) [32]. Данные об оптимальной аппозиции стента могут иметь ключевое значение для пациентов, продолжающих прием ДААТ в контексте планируемых оперативных вмешательств, риска кровотечения или сопутствующего нарушения ритма сердца

и связанного с ним режима антикоагулянтной терапии. Все эти пациенты могут получить пользу от ранней отмены ДААТ в результате полной эндотелизации стента.

Подводя итог, можно предположить, что коронарный стент Synergy, имея аблюминальное покрытие с биодеградируемым полимером и оптимальный профиль неинтимального заживления, можно рекомендовать при стентировании ствола левой коронарной артерии. Однако требуются дальнейшие крупные мультицентровые рандомизированные исследования с оценкой клинических результатов для окончательных выводов.

### Ограничения исследования

Данное исследование имеет несколько ограничений. В первую очередь это малый размер выборки. Не до конца изучено влияние соотношения покрытых/непокрытых страт стентов с лекарственным покрытием на отдаленные клинические результаты. Дальнейшие проспективные рандомизированные исследования с большими выборками необходимы для подтверждения полученных данных.

### Заключение

Эверолимус-выделяющий коронарный стент с биодеградируемым покрытием Synergy имеет оптимальный профиль неинтимального заживления, сравнимого с эверолимус-выделяющим стентом Xience с постоянным полимером. Статистически значимых различий в показателях неинтимального заживления не обнаружили. При сравнении двух групп по таким ОКТ-показателям, как непокрытая страта, неприлежащая и непокрытая в состоянии мальпозиции, статистически достоверных различий также не обнаружено.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Вклад авторов

Все авторы внесли равный вклад в исследование.

### Список литературы / References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации [Интернет]. Доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения по итогам деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации за 2014 год (дата обращения 10.12.17). Режим доступа: <https://static0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/026/627/>

- original/Doklad\_o\_sostojanii\_zdorovja\_naselenija\_2014.pdf?1434640648 [Ministry of Health of Russian Federation [Internet]. The report on population health and healthcare management by results of bodies' of Executive power of subjects of the Russian Federation activity in 2014. (In Russ.); (cited 2017 December 10). Available from: [https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/026/627/original/Doklad\\_o\\_sostojanii\\_zdorovja\\_naselenija\\_2014.pdf?1434640648](https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/026/627/original/Doklad_o_sostojanii_zdorovja_naselenija_2014.pdf?1434640648)]
2. Акбашева М.Т., Закарян Н.В., Алесян Б.Г. Атеросклероз и его осложнения. Актуальные вопросы диагностики и лечения ишемической болезни сердца. *Креативная кардиология*. 2009;3(2):68-79. Режим доступа: [https://cardiology-journal.com/catalog/detail.php?SECTION\\_ID=3281&ID=32846](https://cardiology-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=3281&ID=32846) [Akbasheva M.T., Zakaryan N.V., Alekyan B.G. Атеросклероз и его осложнения. Актуальные вопросы диагностики и лечения ишемической болезни сердца. *Kreativnaya kardiologiya = Creative Cardiology*. 2009;3(2):68-79. (In Russ.) Available from: [https://cardiology-journal.com/catalog/detail.php?SECTION\\_ID=3281&ID=32846](https://cardiology-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=3281&ID=32846)]
  3. Dacosta A., Tardy B., Favre J., Guy J.M., Ratchet F., Lamaud M., Barral X., Verneyre H. Left main coronary artery disease. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1994;87(9):1225-32. (In French) PMID: 7646237.
  4. Кузнецов В.А., Бессонов И.С., Зырянов И.П., Самойлова Е.П., Горбатенко Е.А., Игнатов Д.И. Клинико-функциональная характеристика и лечение пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2014;(1):55-60. <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.1.55-60> [Kuznetsov V.A., Bessonov I.S., Zyrianov I.P., Samoilova E.P., Gorbatenko E.A., Ignatov D.I. Clinical profile and treatment of left main coronary artery disease in a real-world practice. 2014;(1):55-60. *Kardiologija*. <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.1.55-60>]
  5. Sianos G., More M., Kappetein A.P., Morice M., Colombo A., Dawkin K., van den Brand M., Van Dyck N., Russell M.E., Mohr F.W., Serruys P.W. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroInterv*. 2005;1(2):219-27.
  6. Virani S.S., Mendoza C.E., Ferreira A.C., de Marchena E. Left main coronary artery stenosis: factors predicting cardiac events in patients awaiting coronary surgery. *Tex Heart Inst J*. 2006;33(1):23-6. PMID: 16572864, PMCID: PMC1413613.
  7. Caracciolo E.A., Davis K.B., Sopko G., Kaiser G.C., Corley S.D., Schaff H., Taylor H.A., Chaitman B.R. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease long-term CASS experience. *Circulation*. 1995;91:2335-44. PMID: 7729019.
  8. Caracciolo E.A., Davis K.B., Sopko G., Kaiser G.C., Corley S.D., Schaff H., Taylor H.A., Chaitman B.R. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main coronary artery disease long-term CASS experience. *Circulation*. 1995;91(9):2325-34. PMID: 7729018.
  9. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. European Coronary Surgery Study Group. *Lancet*. 1982;2(8309): 73-80. PMID: 6128492.
  10. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)1; European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Wijns W., Kolh P., Danchin N., Di Mario C., Falk V., Folliguet T., Garg S., Huber K., James S., Knuuti J., Lopez-Sendon J., Marco J., Menicanti L., Ostojic M., Piepoli M.F., Pirllet C., Pomar J.L., Reifart N., Ribichini F.L., Schalij M.J., Sergeant P., Serruys P.W., Silber S., Sousa Uva M., Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010;31(20):2501-55. PMID: 20802248. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq277>
  11. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., Bugiardini R., Crea F., Cuisset T., Di Mario C., Ferreira J.R., Gersh B.J., Gitt A.K., Hulot J.-S., Marx N., Opie L.H., Pfisterer M., Prescott E., Ruschitzka F., Sabaté M., Senior R., Taggart D.P., van der Wall E.E., Vrints C.J.M. Corrigendum to: '2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease'. *Eur Heart J*. 2014;35(33):2260-1. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu038>
  12. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.-P., Cremer J., Falk V., Filippatos G., Hamm C., Head S.J., Jüni P., Kappetein A.P., Kastrati A., Knuuti J., Landmesser U., Laufer G., Neumann F.J., Richter D.J., Schaefer T., Sousa Uva M., Stefanini G.G., Taggart D.P., Torracca L., Valgimigli M., Wijns W., Witkowski A.; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines, Zamorano J.L., Achenbach S., Baumgartner H., Bax J.J., Bueno H., Dean V., Deaton C., Erol Ç., Fagard R., Ferrari R., Hasdai D., Hoes A.W., Kirchhof P., Knuuti J., Kolh P., Lancellotti P., Linhart A., Nihoyannopoulos P., Piepoli M.F., Ponikowski P., Sirnes P.A., Tamargo J.L., Tendera M., Torbicki A., Wijns W., Windecker S.; EACTS Clinical Guidelines Committee, Sousa Uva M., Achenbach S., Pepper J., Anyanwu A., Badimon L., Bauersachs J., Baumbach A., Beygui F., Bonaros N., De Carlo M., Deaton C., Dobrev D., Dunning J., Eeckhout E., Gielen S., Hasdai D., Kirchhof P., Luckraz H., Mahrholdt H., Montalescot G., Paparella D., Rastan A.J., Sanmartin M., Sergeant P., Silber S., Tamargo J., ten Berg J., Thiele H., van Geuns R.J., Wagner H.O., Wassmann S., Wendler O., Zamorano J.L.; Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery; European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-2619. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278>
  13. Nomura A., Yamaji K., Shirai S., Omata F., Soga Y., Nagashima M., Arita T., Ando K., Sakai K., Goya M., Yokoi H., Iwabuchi M., Nobuyoshi M. Very long-term outcomes after percutaneous coronary intervention with bare metal stents for unprotected left main coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2012;8(8):962-9. PMID: 23014985. <https://doi.org/10.4244/EIJV8I8A146>
  14. Silvestri M., Barragan P., Sainous J., Bayet G., Simeoni J.B., Roquebert P.O., Macaluso G., Bouvier J.L., Comet B. Unprotected left main coronary artery stenting: immediate and medium-term outcomes of 140 elective procedures. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(6):1543-50. PMID: 10807458.
  15. Wang X.Z., Xu K., Li Y., Jing Q.-M., Liu H.-W., Zhao X., Wang G., Wang B., Ma Y.-Y., Chen S.-L., Han Y.-L. Comparison of the efficacy of drug-eluting stents versus bare-metal stents for the treatment of left main coronary artery disease. *Chin Med J*. 2015;128(6):721-726. PMCID: PMC4833972. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.152460>
  16. Stone G.W., Sabik J.F., Serruys P.W., Simonton C.A., Généreux P., Puskas J., Kandzari D.E., Morice M.C., Lembo N., Brown W.M. 3rd, Taggart D.P., Banning A., Merkely B., Horkay F., Boonstra P.W., van Boven A.J., Ungi I., Bogáts G., Mansour S., Noiseux N., Sabaté M., Pomar J., Hickey M., Gershlick A., Buszman P., Bochenek A., Schampaert E., Pagé P., Dressler O., Kosmidou I., Mehran R., Pocock S.J., Kappetein A.P.; EXCEL Trial Investigators. Everolimus-

- Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease (EXCEL Trial). *N Engl J Med*. 2016;375(23):2223-2235. PMID: 27797291. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610227>
17. Parodi G., Maehara A., Giuliani G., Kubo T., Mintz G.S., Migliorini A., Valenti R., Carrabba N., Antoniucci D. Optical coherence tomography in unprotected left main coronary artery stenting. *EuroIntervention*. 2010;6(1):94-9. PMID: 20542803. Available from: [https://www.pcronline.com/eurointervention/27th\\_issue/14](https://www.pcronline.com/eurointervention/27th_issue/14)
  18. Taniwaki M., Radu M.D., Zaugg S., Amabile N., Garcia-Garcia H.M., Yamaji K., Jørgensen E., Kelbæk H., Pilgrim T., Caussin C., Zanchin T., Veugeois A., Abildgaard U., Jüni P., Cook S., Koskinas K.C., Windecker S., Räber L. Mechanisms of very late drug-eluting stent thrombosis assessed by optical coherence tomography. *Circulation*. 2016;133(7):650-60. PMID: 26762519. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019071>
  19. Silber S., Kirtane A.J., Belardi J.A., Liu M., Brar S., Rothman M., Windecker S. Lack of association between dual antiplatelet therapy use and stent thrombosis between 1 and 12 months following resolute zotarolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2014;35(29):1949-56. PMID: 24510638. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu026>
  20. Fujino Y., Bezerra H.G., Attizzani G.F., Wang W., Yamamoto H., Chamié D., Kanaya T., Mehanna E., Tahara S., Nakamura S., Costa M.A. Frequency domain optical coherence tomography assessment of unprotected left main coronary artery disease – a comparison with intravascular ultrasound. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(3):E173-83. PMID: 23359350. <https://doi.org/10.1002/ccd.24843>
  21. Burzotta F., Dato I., Trani C., Pirozzolo G., De Maria G.L., Porto I., Niccoli G., Leone A.M., Schiavoni G., Crea F. Frequency domain optical coherence tomography to assess non-ostial left main coronary artery. *EuroIntervention*. 2015;10(9):e1-8. PMID: 25599698. <https://doi.org/10.4244/EIJV10I9A179>
  22. Кретов Е.И., Нарышкин И.А., Гражданкин И.О., Байструков В.И., Найденов Р.А., Крестьянинов О.В., Обединский А.А., Ибрагимов Р.У., Прохорихин А.А. Проспективное исследование Orsiro OCT Healing Russia: анализ эндотелиального покрытия сиролимус-выделяющего стента с биodeградируемым покрытием с помощью оптической когерентной томографии через три месяца после чрескожного коронарного вмешательства. *Эндovasкулярная хирургия*. 2017;4(2):134-145. <https://doi.org/10.24183/2409-4080-2017-4-2-134-145> [Kretov E.I., Naryshkin I.A., Grazhdankin I.O., Baystrukov V.I., Naydenov R.A., Krest'yaninov O.V., Obedinskiy A.A., Ibragimov R.U., Prokhorikhin A.A. Orsiro OCT Healing Russia: optical coherence tomography analysis of biodegradable polymer sirolimus-eluting stent three months after percutaneous coronary intervention. *Endovaskulyarnaya Khirurgiya = Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2017;4(2):134-45. (In Russ.) <https://doi.org/10.24183/2409-4080-2017-4-2-134-145>]
  23. Murata A., Wallace-Bradley D., Tellez A. Alviar C., Aboodi M., Sheehy A., Coleman L., Perkins L., Nakazawa G., Mintz G., Kaluza G.L., Virmani R., Granada J.F. Accuracy of optical coherence tomography in the evaluation of neointimal coverage after stent implantation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):76-84. PMID: 20129535. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.09.018>
  24. Tanigawa J., Barlis P., Di Mario C. Intravascular optical coherence tomography: optimisation of image acquisition and quantitative assessment of stent strut apposition. *EuroIntervention*. 2007;3(1):128-36. PMID: 19737696.
  25. Cook S., Wenaweser P., Togni M., Billinger M., Morger C., Seiler C., Vogel R., Hess O., Meier B., Windecker S. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation*. 2007;115(18):2426-34. PMID: 17485593. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.658237>
  26. Finn A.V., Joner M., Nakazawa G., Kolodgie F., Newell J., John M.C., Gold H.K., Virmani R. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation*. 2007;115(18):2435-41. PMID: 17438147. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.693739>
  27. Palmerini T., Biondi-Zoccai G., Della Riva D., Mariani A., Sabaté M., Valgimigli M., Frati G., Kedhi E., Smits P.C., Kaiser C., Genereux P., Galati S., Kirtane A.J., Stone G.W. Clinical outcomes with drug-eluting and bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(6):496-504. PMID: 23747778. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.022>
  28. Min G.S., Lee J.H., Park J.H., Choi U.L., Lee Y.D., Seong S.W., Jin S.A., Park S.J., Kim J.H., Park J.H., Choi S.W., Jeong J.O., Seong I.W. Long-term safety and efficacy of sirolimus-and Paclitaxel-eluting stents in patients with acute myocardial infarction: four-year observational study. *Korean Circ J*. 2012;42(4):266-73. PMID: 22563340 PMIDID: PMC3341424. <https://doi.org/10.4070/kcj.2012.42.4.266>
  29. Gutierrez-Chico J.L., van Geuns R.J., Regar E., van der Giessen W.J., Kelbæk H., Saunamäki K., Escaned J., Gonzalo N., di Mario C., Borgia F., Nüesch E., Garcia-Garcia H.M., Silber S., Windecker S., Serruys P.W. Tissue coverage of a hydrophilic polymer-coated zotarolimus-eluting stent vs. a fluoropolymer-coated everolimus-eluting stent at 13-month follow-up: an optical coherence tomography substudy from the RESOLUTE All Comers trial. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2454-63.
  30. Virmani R., Farb A., Guagliumi G., Kolodgie F.D. Drug-eluting stents: caution and concerns for long-term outcome. *Coron Artery Dis*. 2004;15(6):313-8. PMID: 15346088.
  31. Claessen B.E., Beijk M.A., Legrand V., Ruzyllo W., Manari A., Varenne O., Suttorp M.J., Tijssen J.G., Miquel-Hebert K., Veldhof S., Henriques J.P., Serruys P.W., Piek J.J. Two-year clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up of the XIENCE V everolimus eluting stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions: the SPIRIT II trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2(4):339-47. PMID: 20031737. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.831800.108.831800>
  32. Balleby I.R., Ørthøj T.K., Terkelsen C.J., Jensen L.O., Maeng M., Krusell L.R., Dijkstra J., Antonsen L., Katoft A., Kristensen S.D., Hougaard M., Bøtker H.E., Lassen J.F., Christiansen E.H., Holm N.R. Early healing after treatment of coronary lesions by everolimus, or biolimus eluting bioresorbable polymer stents. One-month results of the SORT-OUT VIII OCT study. c2017 [cited 2017 December 7]. Available from: [http://www.clinicaltrialresults.org/Slides/Synergy/SORT%20OUT\\_VIII\\_Synergy-PCR.pdf](http://www.clinicaltrialresults.org/Slides/Synergy/SORT%20OUT_VIII_Synergy-PCR.pdf)

### Optical coherence tomography for evaluating Synergy everolimus-eluting stents with biodegradable polymer and Xience durable polymer everolimus-eluting stents following percutaneous coronary intervention in patients with left main coronary artery stenosis

Ruslan U. Ibragimov, Aram G. Badoyan, Oleg V. Krestyaninov, Evgeny A. Pokushalov, Ivan A. Naryshkin, Evgeny I. Kretov, Alexey A. Prokhorikhin, Dmitriy A. Khelimskiy

Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

**Corresponding author:** Ruslan U. Ibragimov, r\_ibragimov@meshalkin.ru

**Aim.** The development of on a new generation of stents with abluminal biodegradable polymer is aimed at accelerating the neointimal growth and reducing the inflammatory response of the vascular wall. This article presents an analysis of healing characteristics, as assessed by optical coherence tomography (OCT), of ultrathin Synergy everolimus-eluting stent with biodegradable polymer and Xience everolimus-eluting stent with durable polymer three months after implantation.

**Methods.** In this prospective, single-center study fifty patients with significant stenosis of the left main coronary artery were randomized in 2 groups for implantation of everolimus-eluting stents with durable polymer (Xience) or abluminal biodegradable polymer (Synergy). After three months all patients underwent control coronarography supported by optical coherence tomography. A Neointimal Healing Score (NIH Score) obtained at three months after stent implantation by means of optical coherence tomography was the primary endpoint. Such OCT data as percentage of uncovered or malapposed struts only and presence of both malapposed and uncovered struts were planned as the secondary endpoints. To study the freedom from adverse events, one composite endpoint including myocardial infarction, repeat left coronary artery revascularization and death within 12 months after the procedure was determined.

**Results.** There were no significant differences in the NIH score (primary endpoint) in two groups ( $25.6 \pm 12.3$  in Xience vs  $32.5 \pm 20.3$  in Synergy, respectively;  $p = 0.12$ ). The struts of both types of stents showed statistically similar coverage and apposition at 3-month OCT follow-up: percentage of uncovered struts only was  $6.3 \pm 3.9$  and  $9.9 \pm 7.8$  in Xience and Synergy groups, respectively ( $p = 0.098$ ) and malapposed struts only  $0.25 \pm 0.5$  vs  $0.37 \pm 0.5$ ;  $p = 0.628$ . The presence of both malapposed and uncovered struts was  $4.9 \pm 3.8$  and  $5.1 \pm 4.5$  in two groups and didn't differ statistically ( $p = 0.92$ ). During 12-month follow-up, two cases of stent thrombosis were recorded (one in each group), which required repeat revascularization. In addition, one case of myocardial infarction related to the right coronary artery occurred in the Synergy group.

**Conclusion.** The Synergy everolimus-eluting stent with abluminal biodegradable polymer has a healing profile comparable to that of Xience everolimus-eluting stent with durable polymer with a low rate of uncovered and malapposed struts at 3-month follow-up. A low incidence of adverse events in both groups during 12-month follow-up indicates the safety of the stents under study.

**Keywords:** Synergy; Xience; optical coherence tomography; biodegradable polymer

Received 18 September 2017. Revised 13 December 2017. Accepted 15 December 2017.

**Funding:** The study did not have sponsorship.

**Conflict of interest:** Authors declare no conflict of interest.

#### Author contributions

All authors contributed equally to the work.

**Copyright:** © 2017 Ibragimov et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**How to cite:** Ibragimov R.U., Badoyan A.G., Krestyaninov O.V., Pokushalov E.A., Naryshkin I.A., Kretov E.I., Prokhorikhin A.A., Khelimskiy D.A. Optical coherence tomography for evaluating Synergy everolimus-eluting stents with biodegradable polymer and Xience durable polymer everolimus-eluting stents following percutaneous coronary intervention in patients with left main coronary artery stenosis. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2017;21(4):59-68. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-4-59-68>