

Простое слепое проспективное рандомизированное мультицентровое исследование эффективности и безопасности сиролимус-доставляющего коронарного стента «Калипсо» и эверолимус-доставляющего коронарного стента XiencePrime: результаты исследования «ПАТРИОТ»

© А.А. Прохорихин¹, В.И. Байструков¹, И.О. Гражданкин¹, Д.Н. Пономарев¹, В.В. Верин², А.Г. Осиев³, В.И. Ганюков⁴, А.В. Протопопов⁵, В.В. Демин⁶, С.А. Абугов⁷, А.А. Бойков¹, Д.У. Малаев¹, А.М. Караськов¹, Е.А. Покушалов¹, Е.И. Кретов¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

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

³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

⁵ ГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Российская Федерация

⁶ ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница», Оренбург, Российская Федерация

⁷ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 7 ноября 2017 г. Исправлена 13 ноября 2017 г. Принята к печати 20 ноября 2017 г.

Для корреспонденции: Алексей Андреевич Прохорихин, a_prohorihin@meshalkin.ru;  <http://orcid.org/0000-0002-3247-8290>

Цель Сравнение клинической эффективности и безопасности стентов «Калипсо» («Ангиолайн») и XiencePrime (AbbottVascular) у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Методы Проспективное рандомизированное мультицентровое исследование пациентов, которым показана коронарная реваскуляризация методом чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики со стентированием. Пациентам выполнена стандартная процедура реваскуляризации в условиях рандомизации 2:1 с использованием стентов Калипсо «Ангиолайн» (407 пациентов) и XiencePrime AbbottVascular (203 пациента). Период наблюдения составил 12 мес. С целью выявления рестеноза (вторичная конечная точка) в 20% случаев к 12-мес. сроку наблюдения выполнен ангиографический контроль. Протокол исследования не имел ограничений по длине поражений, числу целевых поражений и количеству имплантированных стентов. Наличие острого коронарного синдрома с подъемом ST являлось критерием исключения. Первичная конечная точка была комбинированной и включала осложнения, связанные с целевым поражением в течение 1 года и определяемые как кардиогенная смерть; инфаркт миокарда, связанный с целевой артерией; реваскуляризация целевого поражения по клиническим показаниям. Оценку данных первичной конечной точки проводил независимый комитет.

Результаты В данном исследовании 55% составили пациенты с острым коронарным синдромом без подъема ST, поражения типа С встречались в 46% случаев. Частота достижения первичной точки в группах «Калипсо» и Xience составила 5,4 и 6,4% соответственно, разница абсолютных рисков события составила -1% (верхняя граница одностороннего 95% ДИ [---; 2,1%]); p (non-inferiority) = 0,017. Таким образом, гипотеза исследования о не меньшей эффективности стента «Калипсо» по сравнению со стентом XiencePrime была подтверждена. Частота наступления тромбоза стента (определенного и вероятного) была относительно низкой и не имела достоверных различий в группах «Калипсо» и XiencePrime (0,73 и 0%; $p > 0,05$). Определенный тромбоз стента был отмечен в двух случаях в группе «Калипсо» (0,49%), в одном из которых причиной тромбоза стало неполное расправление стента после имплантации.

Заключение Сиролимус-покрытый стент «Калипсо» («Ангиолайн») обладает не меньшей клинической эффективностью и безопасностью, чем стент XiencePrime (AbbottVascular) при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова коронарный стент; рандомизированное исследование; «Калипсо»; ишемическая болезнь сердца

Как цитировать: 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 А.А., 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 XiencePrime: результаты исследования «ПАТРИОТ». *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21(3):76-85. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-3-76-85>



Введение

Ранее проведенные исследования показали значительное преимущество стентов с лекарственным покрытием в профилактике рестенозов и повторных реваскуляризаций [1, 2]. Однако отдаленные результаты использования первого поколения стентов с лекарственным покрытием также продемонстрировали недостатки данной технологии [3, 4]. Одним из таковых стало покрытие стента, провоцирующее воспалительную реакцию, которая в последствии могла привести к тромбозу стента. Кроме того, большой размер страт стента затруднял его проведение к зоне поражения.

Второе поколение стентов с улучшенными характеристиками дизайна и покрытия преодолело недостатки стентов первого поколения [5, 6]. Значительно меньший профиль страты, открытая ячейка кобальт-хромового каркаса, покрытого биосовместимым флюрополимером, выделяющим эверолимус, показали лучший результат в сравнении со стентами первого поколения [1, 2].

Так, в настоящее время кобальт-хромовый стент российского производства, имеющий биодеградируемое покрытие и выделяющий сиролимус, показал обнадеживающие результаты в наблюдательных регистровых исследованиях [7, 8]. Стент XiencePrime (AbbottVascular) является одним из наиболее изученных в различных клинических ситуациях и зарекомендовал себя как надежное и безопасное устройство во время процедуры и в отдаленном периоде наблюдений [5, 6].

В данном исследовании мы впервые сравниваем клиническую эффективность и безопасность сиролимус-покрытого стентов «Калипсо» и XiencePrime в повседневной клинической практике. Все вмешательства были выполнены согласно общепринятому подходу, без ограничений по количеству пролеченных поражений и использованных стентов.

Методы

Дизайн исследования и популяция

Дизайн исследования представлен ранее [9]. Исследование проводилось с мая 2015 г. по июнь 2017 г.

Исследуемая популяция включала пациентов старше 18 лет, которые подписали информированное согласие и которым была показана чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) со стентированием с целью лечения стабильной ишемической болезни сердца или острого коронарного синдрома.

Протокол исследования позволял включать широкую популяцию пациентов без ограничений по длине поражений, количеству поражений и сосудов. Одними из немногих критериев исключения были инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; плановая стадийная ЧТКА; тяжелое клиническое состояние, ограничивающее участие пациента в процедурах исследования, в частности предполагаемая продолжительность жизни 1 год.

Исследование было рассмотрено локальным этическим комитетом каждого участвующего учреждения. Кроме того, с целью обеспечения соответствия стандартам этики и безопасности сопровождение исследования параллельно осуществлял независимый этический комитет. Мониторинг данных проводила независимая контрактная организация. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в 7 центрах Российской Федерации.

Рандомизация и устройства исследования

Скрининг и рандомизация выполнялись с использованием интерактивной электронной регистрационной системы. После анализа данных коронарографии и в случае соответствия критериям включения и отсутствия критериев исключения пациенты были рандомизированы в группы стентов «Калипсо» и XiencePrime в соотношении 2:1. Далее пациентам проводили стандартную коронарную реваскуляризацию с использованием стента согласно результатам рандомизации.

В исследовании использовали следующие типы стентов:

- кобальт-хромовый отечественный сиролимус-покрытый стент «Калипсо» диаметром 2,5–4,5 мм, длиной 8–38 мм. Производитель: ОАО «Ангиолайн» (Новосибирск, Россия);
- кобальт-хромовый эверолимус-покрытый стент XiencePrime диаметром 2,25–4,0 мм, длиной 8–38 мм. Производитель: компания AbbottVascular (США).

Стентирование и медикаментозное сопровождение

Пациентам проводилась стандартная процедура коронарографии с целью выявления целевого поражения. При выполнении чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики в исследовании было рекомендовано проведение преддилатации целевого пора-

жения, но итоговое решение оставалось на усмотрение оперирующего врача. Имплантация стента выполнялась согласно стандартной процедуре в соответствии с местной практикой.

Все пациенты получали не менее 75 мг ацетилсалициловой кислоты перед ЧТКА. Пациентам, не получавшим ранее в течение 7 дней клопидогрел в дозе 75 мг, назначалась нагрузочная доза 300–600 мг или 180 мг тикагрелора. Интраоперационная антикоагуляция достигалась введением нефракционированного гепарина в дозе 70–100 Ед. на килограмм массы тела. Было рекомендовано поддерживать активированное время свертывания на уровне более 250 сек. Назначение ингибиторов IIb/IIIa было на усмотрение оперирующего врача. Всем пациентам после выписки были назначены ацетилсалициловая кислота и клопидогрел в дозе не менее 75 мг или тикагрелор 90 мг 2 раза в день на срок не менее 6 мес.

Лабораторные, электрокардиографические и ангиографические обследования

Пациентам, участвующим в исследовании, выполнялся анализ таких показателей, как креатинкиназа, креатинкиназа МВ или тропонин I или тропонин T до рандомизации и через 12–24 ч после ЧТКА. Электрокардиограмма в 12 отведениях фиксировалась до и после ЧТКА, перед выпиской и в случае признаков острой ишемии миокарда. К концу 12-мес. периода наблюдения отобранным случайным образом пациентам была проведена контрольная коронарография. Данный субанализ будет отражен в последующей публикации.

Период наблюдения и конечные точки исследования

Общий период наблюдения пациентов составил 12 мес. Состояние пациентов оценивалось во время амбулаторного приема или с помощью телефонного разговора через 3, 6, 9 и 12 мес. Во время контакта с пациентом собирались данные о возникших неблагоприятных явлениях и принимаемой терапии.

Первичная конечная точка: несостоятельность целевого поражения (в англоязычной литературе Target Lesion Failure) — 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.

Определения (согласно протоколу) клинических конечных точек представлены ниже.

Кардиогенная смерть определена как смерть, причина которой близка к сердечной (инфаркт миокарда, фатальная аритмия, низкий сердечный выброс); не идентифицированная смерть; смерть по неизвестной причине.

Инфаркт миокарда устанавливался:

- 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 МВ-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 указывается на основании клинических данных.

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 более 20%, если исходный уровень был повышен. Дополнительными признаками могут быть симптомы, соответствующие развитию инфаркта миокарда, вновь возникшие изменения ЭКГ или новый эпизод полной блокады левой ножки пучка Гиса, ангиографические признаки нарушения кровотока (no-reflow, slow-reflow) по коронарной артерии (основной или боковой ветви).

Реваскуляризация целевого поражения — любая повторная чрескожная коронарная реваскуляризация целевого поражения или аортокоронарное шунтирование целевого сосуда, выполненные по причине рестеноза или осложнения, связанного с целевым поражением. Степень стеноза должна быть >50% (оценка центральной лаборатории) при наличии признаков ишемии (стресс-тест) или симптомов.

Реваскуляризация целевого поражения была классифицирована до коронарографии как клинически показанная. В случае несоответствия критериям полученные результаты исключались из анализа данных. Целевым поражением считался сегмент в месте имплантации стента, а также до 5 мм проксимальнее и дистальнее имплантированного стента.

Сбор данных и подтверждение клинических событий

Все данные, предусмотренные в рамках исследования, были внесены в первичную документацию и электронную индивидуальную регистрационную карту. В ходе рандомизации каждому пациенту был присвоен уникальный идентификационный код. При отправке данных личная информация была скрыта (указывался только идентификационный код). Мониторинг данных исследования проводила независимая контрактная исследовательская организация.

Подтверждение нежелательных событий, связанных с первичной конечной точкой исследования, проводил независимый комитет, организованный на базе ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Комитет был сформирован как независимая и мультидисциплинарная экспертная группа, ответственная за вынесение оценки клиническому событию в исследовании «ПАТРИОТ». Информация, отправляемая в комитет по оценке нежелательных явлений, также не содержала личных данных и данных о проведенном виде лечения. Все члены комитета не знали, к какой группе относился пациент.

Статистический анализ

В соответствии с дизайном non-inferiority, нулевая гипотеза исследования заключалась в том, что стент «Калипсо» обладает более низкой эффективностью по сравнению со стентом XiencePrime. Альтернативная гипотеза заключалась в том, что стент «Калипсо» обладает не меньшей эффективностью по сравнению со стентом XiencePrime. Нулевая гипотеза тестировалась путем построения одностороннего 95%-го доверительного интервала (ДИ) для разницы абсолютных рисков неблагоприятного события (комбинированная первичная точка) «тест» (стент «Калипсо») минус «контроль» (стент XiencePrime). В качестве порогового значения для отклонения нулевой гипотезы (non-inferiority margin) было принято значение 5,3%. Уровень значимости α (non-inferiority) рассчитывался по формуле: α (non-inferiority) = $1 - \Phi(z)$, где $\Phi(z)$ —

вероятность того, что стандартно нормально распределенная случайная величина $\Phi < z$. Величина z рассчитывалась по формуле:

$$Z = \frac{(p_K - p_X + \delta)}{\sqrt{\frac{p_K(1-p_K)}{n_K} + \frac{p_X(1-p_X)}{n_X}}}$$

где p_K и p_X — абсолютные риски события в группах «Калипсо» и XiencePrime соответственно; n_K и n_X — размеры групп и δ пороговое значение (non-inferiority margin) [10].

Межгрупповые сравнения количественных переменных выполнялись с помощью теста Стьюдента для несвязанных выборок или теста Манна – Уитни. Бинарные качественные признаки сравнивались с применением точного теста Фишера. Статистическая значимость устанавливалась при вероятности ошибки первого типа менее 5%. Все анализы были выполнены с применением языка статистического программирования R (R CoreTeam (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Режим доступа: <https://www.R-project.org/>).

Результаты

Дизайн исследования представлен на рисунке. Рандомизированы 610 пациентов с 922 поражениями в соотношении 2:1 в группу сиролимус-покрытого стента «Калипсо» ($n = 407$, 602 поражения) или эверолимус-покрытого стента XiencePrime ($n = 203$, 320 поражений). Группы были сопоставимы по клиническим показателям (табл. 1). Достоверных различий между группами по ангиографическим (табл. 2) и процедурным характеристикам также не наблюдалось (табл. 3). Среди всех включенных в исследование пациентов 56% в группе «Калипсо» и 54,2% в группе XiencePrime составили пациенты с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Пациенты с сахарным диабетом составили 17 и 14,3%, у 37,3 и 39,9% пациентов соответственно был инфаркт миокарда в анамнезе. Большинство пациентов имели сложный тип поражения коронарного русла.

Первичная и вторичная конечные точки

Несостоятельность целевого поражения (комбинированная первичная точка) была выявлена в 22 (5,4%) случаях в группе «Калипсо» и в 13 (6,4%) случаях в груп-



Профиль исследования «ПАТРИОТ»

PATRIOT study design

пе XiencePrime (табл. 4). Разница абсолютных рисков составила $-1,0\%$ (односторонний 95% ДИ: $--; 2,1\%$), p (non-inferiority) = 0,017. Верхняя граница одностороннего 95% ДИ для разницы абсолютных рисков не превысила пороговое значение 5,3% (non-inferiority margin), поэтому нулевая гипотеза была отклонена в пользу альтернативной: стент «Калипсо» обладает не

меньшей эффективностью по сравнению со стентом XiencePrime.

Разница также не отмечена как по отдельным компонентам первичной конечной точки: кардиальная смерть (0,49 против 0,49%; $p > 0,999$), инфаркт миокарда, связанный с целевой артерией (3,2 против 4,9%; $p = 0,366$), реваскуляризация целевого поражения по кли-

Таблица 1 Исходная клиническая характеристика пациентов

Показатель	Группа «Калипсо», n = 407	Группа XiencePrime, n = 203	p
Средний возраст, лет	59,1 (9,7)	59,9 (10,1)	0,353
Мужской пол, n (%)	300 (73,7)	146 (71,9)	0,698
Курит в настоящее время, n (%)	102 (25,1)	57 (28,1)	0,424
Показания к ЧТКА, n (%)			
острый коронарный синдром	228 (56)	110 (54,2)	0,730
стабильная стенокардия	166 (40,8)	86 (42,4)	0,728
другие формы ИБС	13 (3,2)	7 (3,4)	>0,999
Целевой анамнез, n (%)			
сахарный диабет	69 (17,0)	29 (14,3)	0,416
гиперхолестеринемия	139 (34,2)	60 (29,6)	0,272
артериальная гипертензия	358 (88,0)	187 (92,1)	0,127
инфаркт в анамнезе	152 (37,3)	81 (39,9)	0,596
фибрилляция предсердий	47 (11,5)	26 (12,8)	0,692
Фракция выброса левого желудочка, среднее (СО)	61,0 (7,8)	60,7 (7,5)	0,486

Примечание. ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика; ИБС — ишемическая болезнь сердца

Таблица 2 Характеристика поражения коронарных артерий

Показатель	Группа «Калипсо», n = 407	Группа XiencePrime, n = 203	p
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
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

Примечание. КГ — по данным коронарографии

ническим показателям к 12 мес. наблюдения (1,7 против 0,98%; $p = 0,724$), так и по компонентам серьезных неблагоприятных кардиальных явлений (табл. 4).

Тромбоз стента

Определенный тромбоз стента отмечен у 2 пациентов (0,49%) в группе стента «Калипсо» (без смертельного исхода, 2 повторных вмешательства), табл. 4. Один случай был связан с неполным расправлением стента в целевом поражении правой коронарной артерии, что впоследствии привело к тромбозу стента. Пациенту была проведена реваскуляризация и дорасправление стента. У другого пациента тромбоз стента возник в от-

даленном периоде, что также потребовало реваскуляризации. В группе XiencePrime случаев тромбоза стента не выявлено.

Обсуждение

Представленное исследование является первым многоцентровым российским исследованием отечественного стента в сравнении с иностранным аналогом. В данном рандомизированном исследовании пациенты из рутинной клинической практики в группах сиролимус-покрытого стента «Калипсо» и эверолимус-покрытого стента XiencePrime имели сопоставимые

Таблица 3 Результаты чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики

Показатель	Группа «Калипсо», n = 407	Группа XiencePrime, n = 203	p
Общее количество целевых поражений, n	602	320	
Предилатация, n (%)	449 (74,6)	236 (73,8)	>0,999
Общее количество имплантированных стентов, 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	13 (25)	6 (22,2)	>0,999
Технический успех, n (%)	594 (98,7)	317 (99,1)	0,757
Постдилатация, n (%)	296 (49,4)	151 (48,0)	>0,836

Таблица 4 Первичные и вторичные точки к 12 мес. наблюдения

Показатель	Общая популяция, n = 610	Группа «Калипсо», n = 407	Группа XiencePrime, n = 203	p
Несостоятельность целевого поражения, n (%)	35 (5,7)	22 (5,4)	13 (6,4)	0,712
кардиогенная смерть	3 (0,49)	2 (0,49)	1 (0,49)	>0,999
инфаркт миокарда в целевой артерии	23 (3,8)	13 (3,2)	10 (4,9)	0,366
реваскуляризация целевой артерии по клиническим показаниям	9 (1,5)	7 (1,7)	2 (0,98)	0,724
Смерть от любых причин, n (%)	8 (1,3)	4 (0,98)	4 (2,0)	>0,999
Кардиогенная смерть, n (%)	4 (0,65)	3 (0,73)	1 (0,49)	>0,999
Инфаркт миокарда, n (%)	25 (4,1)	15 (3,7)	10 (4,9)	>0,999
Инфаркт миокарда в целевой артерии, n (%)	23 (3,8)	13 (3,2)	10 (4,9)	0,366
Периоперационный инфаркт миокарда, n (%)	20 (3,2)	10 (2,5)	10 (4,2)	0,145
Реваскуляризация, любая, n (%)	28 (4,6)	22 (5,4)	8 (3,9)	>0,999
Реваскуляризация целевого поражения, любая, n (%)	12 (1,2)	9 (2,2)	3 (1,5)	0,759
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

абсолютные риски неблагоприятного события (комбинированная первичная точка) к 12 мес. наблюдения.

Гипотеза исследования о не меньшей эффективности и безопасности (критерий non-inferiority) сиролimus-покрытого стента «Калипсо» в сравнении со стентом XiencePrime при проведении ЧТКА. XiencePrime была подтверждена путем построения одностороннего 95% ДИ для межгрупповой разницы абсолютных рисков неблагоприятного события и его сравнения с предварительно выбранным критическим порогом (non-inferiority margin). Учитывая, что верхняя граница ДИ 2,15% не превысила критический порог 5,3%, нулевая гипотеза о меньшей эффективности стента «Калипсо» была отклонена в пользу альтернативной (не меньшая эффективность).

Также между группами исследования не выявлено достоверной разницы в индивидуальных компонентах первичной конечной точки (кардиальная смерть, инфаркт миокарда, связанный с целевой артерией, и реваскуляризация целевого поражения по клиническим показаниям).

В проведенном исследовании «ПАТРИОТ» наиболее важным критерием исключения являлся ОКС с подъемом сегмента ST, прочие критерии включения и

исключения охватывали большинство пациентов рутинной клинической практики. Большая часть пациентов имела множественные, сложные поражения, требующие многососудистого стентирования артерий.

В исследовании «ПАТРИОТ» частота первичной конечной точки (5,4 и 6,4% для стентов «Калипсо» и XiencePrime соответственно) была ниже, чем в клиническом исследовании SPIRIT PRIME с использованием стента XiencePrime (6,5%). Частота кардиальной смерти была сопоставима в обоих исследованиях (0,49 и 0,49% в сравнении с 0,3% соответственно). Инфаркт миокарда, связанный с целевой артерией, составил 3,2 и 4,9% в исследовании «ПАТРИОТ» в сравнении с 4,0% в SPIRIT PRIME; реваскуляризация по клиническим показаниям была меньше (1,7 и 0,98% в сравнении с 2,5%), тромбоз стента (определенный/вероятный) 0,73 в сравнении с 0,49% соответственно.

Большинство инфарктов, связанных с целевыми артериями, зафиксированы в перипроцедурный период. Объяснить это можно двумя причинами: высокой частотой постдилатации (49%) и высоким процентом сложных поражений (46%), требующим обычно более агрессивного вмешательства. Частота целевых поражений типа С составила 45,2% в группе «Калипсо» и 47,2% в груп-

пе XiencePrime соответственно. Сиролимус-покрытый стент «Калипсо» в абсолютном числовом измерении имел меньшую частоту перипроцедурного инфаркта, что коррелирует с полученной разницей по данному показателю в исследовании BIOSCIENCE [11]. В данном исследовании частота периоперационного инфаркта в группе сиролимус-покрытого стента составила 2,4 против 4,9% в группе эверолимус-покрытого 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 [12].

В исследовании «ПАТРИОТ» невключение 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 [13]. В исследовании COMPARE количество пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST было практически в два раза больше, чем в исследовании Resolute AllComers, при этом частота несостоятельности целевого поражения была еще ниже [13]. Возможным объяснением данной тенденции может быть следующее: во-первых, у пациентов с развившимся трансмуральным некрозом миокарда достаточно сложно установить периоперационный инфаркт; во-вторых, рестеноз в инфаркт-связанной артерии пациента с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST предположительно реже провоцирует ишемию по причине значительной потери жизнеспособного миокарда.

В исследовании «ПАТРИОТ» не выявлено достоверной разницы в частоте тромбоза стента. В группе стента «Калипсо» частота определенного тромбоза составила 0,49%, что не превышает показатели других исследований [14].

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 XiencePrime, что можно объяснить особенностями дизайна исследования с рандомизацией 2:1.

Представленное исследование подтверждает полученные ранее данные исследования со схожим дизайном BIOSCIENCE, в котором была доказана не меньшая эффективность сиролимус-покрытого стента с биодеградируемым полимером в сравнении с эверолимус-покрытым стентом с постоянным полимером; частота наступления несостоятельности целевого поражения к 12 мес. наблюдения составила 6,5 и 6,6% соответственно [11]. Важным достоинством данного исследования можно считать оценку эффективности и безопасности сиролимус-покрытого стента «Калипсо» в популяции пациентов реальной практики.

Ограничения исследования

Исследование имеет несколько ограничений. Оценка периоперационного инфаркта миокарда проводилась по результатам забора маркеров некроза миокарда. В 6,5% случаев измерение креатинкиназы MB 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.

Выводы

Сиролимус-покрытый стент «Калипсо» обладает не меньшей клинической эффективностью и безопасностью по сравнению со стентом XiencePrime (AbbottVascular) при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца.

Финансирование

Спонсор исследования — компания-производитель стента «Калипсо» ОАО «Ангиолайн». Спонсор исследования не оказывал влияния на исследование, включая выбор дизайна; условия проведения; сбор, анализ и интерпретацию данных; решение о публикации результатов; подготовку, рецензирование и утверждение финальной версии статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References

1. Morice M.C., Serruys P.W., Sousa J.E., Fajadet J., Ban Hayashi E., Perin M., Colombo A., Schuler G., Barragan P., Guagliumi G., Molnàr 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. PMID: 12050336 <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012843>
2. 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. PMID: 14523139 <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa035071>
3. Kastrati A., Mehilli J., Pache J., Kaiser C., Valgimigli M., Kelbaek H., Menichelli M., Sabaté M., Sirtop M.J., Baumgart D., Seyfarth M., Pfisterer M.E., Schömig A. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med.* 2007;356(10):1030-9. PMID: 17296823 <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa067484>
4. Daemen J., Wenaweser P., Tsuchida K., Abrecht L., Vaina S., Morger C., Kukreja N., Jüni P., Sianos G., Hellige G., van Domburg R.T., Hess O.M., Boersma E., Meier B., Windecker S., Serruys P.W. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet.* 2007;369(9562):667-78. PMID: 17321312 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60314-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60314-6)
5. Serruys P.W., Ruygrok P., Neuzner J., Piek J.J., Seth A., Schofer J.J., Richardt G., Wiemer M., Carrié D., Thuesen L., Boone E., Miquel-Herbert K., Daemen J. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *EuroIntervention.* 2006;2(3):286-94. PMID: 19755303
6. Tsuchida K., Piek J.J., Neumann F.J., van der Giessen W.J., Wiemer M., Zeiher A.M., Grube E., Haase J., Thuesen L., Hamm C.W., Veldhof S., Dorange C., Serruys P.W. One-year results of a durable polymer everolimus-eluting stent in de novo coronary narrowings (The SPIRIT FIRST Trial). *EuroIntervention.* 2005;1(3):266-72. PMID: 19758915
7. Воробьев В.А., Семенихин А.А., Грачев Н.И., Верин В.В. Проспективное исследование однолетних клинических результатов использования коронарного стента «Калипсо» у пациентов с острым коронарным синдромом. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2017;21(1):44-49. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-1-44-49> [Vorobev V.A., Semenihih A.A., Grachev N.I., Verin V.V. Prospective study one-year clinical outcomes of the Calypso coronary stent in patients presenting with acute coronary syndrome. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2017;21(1):44-49. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-1-44-49>]
8. Лопотовский П.Ю., Пархоменко М.В., Коков А.С. Предварительные результаты Регистра ретроспективного исследования практики применения российских стентов «Синус» и «Калипсо». *Вестник Росздравнадзора.* 2015;(5):44-49. [Lopotovskiy P.Y., Parkhomenko M.V., Kokov L.S. Preliminary results of a retrospective study register for the use of Russian stents «Sinus» and «Calypso». *Vestnik Roszdravnadzora.* 2015;(5):44-49. (in Russ.)]
9. 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 рАндоимизированное мультицентровое исследование эффективности и безопасности сиролимус-доставляющего коронарного стента «Калипсо» по сравнению с эверолимус-доставляющим стентом XiencePrime. *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., Protopopov A.V., Dyomin V.V., Abugov S.A., Baystrukov V.I., Grazhdankin I.O., Ponomaryov D.N., Kretov E.I. Prospective randomized, single-blind, multicenter control clinical study of sirolimus-eluting coronary stent "Calypso" vs everolimus-eluting coronary stent "XiencePrime": design and rationale for "PATRIOT" trial. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2016;20(4):96-101. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2016-4-96-101>]
10. Tunes da Silva G., Logan B.R., Klein J.P. Methods for equivalence and noninferiority testing. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(1 Suppl):120-7. PMID: 19147090 PMID: PMC2701110 <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.10.004>
11. Pilgrim T., Heg D., Roffi M., Tüller D., Müller O., Vuilliminet A., Cook S., Weilenmann D., Kaiser C., Jamshidi P., Fahrni T., Moschovitis A., Noble S., Eberli F.R., Wenaweser P., Jüni P., Windecker S. 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. *Lancet.* 2014;384(9960):2111-22. PMID: 25189359 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61038-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61038-2)
12. Windecker S., Haude M., Neumann F.J., Stangl K., Witzensbichler B., Slagboom T., Sabaté M., Goicolea J., Barragan P., Cook S., Piot C., Richardt G., Merkely B., Schneider H., Bilger J., Erne P., Waksman R., Zaugg S., Jüni P., Lefèvre T. Comparison of a novel biodegradable polymer sirolimus-eluting stent with a durable polymer everolimus-eluting stent: results of the randomized BIOFLOW-II trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(2):e001441. PMID: 25634905 <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001441>
13. Iqbal J., Serruys P.W., Silber S., Kelbaek H., Richardt G., Morel M.A., Negoita M., Buszman P.E., Windecker S. Comparison of zotarolimus- and everolimus-eluting coronary stents: final 5-year report of the RESOLUTE all-comers trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(6):e002230. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002230>
14. Serruys P.W., Silber S., Garg S., van Geuns R.J., Richardt G., Buszman P.E., Kelbaek H., van Boven A.J., Hofma S.H., Linke A., Klauss V., Wijns W., Macaya C., Garot P., DiMario C., Manoharan G., Kornowski R., Ischinger T., Bartorelli A., Ronden J., Bressers M., Gobbens P., Negoita M., van Leeuwen F., Windecker S. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med.* 2010;363(2):136-46. PMID: 20554978 <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1004130>

Prospective rAndomized, single-blind, mulTicenter study of sirolimus-eluting coRonary stent “Calypso” vs everolimus-eluting cOronary stenT “XiencePrime”: results of the PATRIOT trial

Alexey A. Prokhorikhin¹, Vitaly I. Baystrukov¹, Igor O. Grazhdankin¹, Dmitry N. Ponomarev¹, Vladimir V. Verin², Alexander G. Osiev³, Vladimir I. Ganyukov⁴, Alexey V. Protopopov⁵, Victor V. Dyomin⁶, Sergey A. Abugov⁷, Andrey A. Boykov¹, Dastan U. Malaev¹, Alexander M. Karaskov¹, Evgeny A. Pokushalov¹, Evgeny I. Kretov¹

¹ Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

² Primorsky Regional Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russian Federation

³ Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

⁵ Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

⁶ Orenburg Regional Clinical Hospital, Orenburg, Russian Federation

⁷ Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Corresponding author. Alexey A. Prokhorikhin, a_prohorihin@meshalkin.ru;  <http://orcid.org/0000-0002-3247-8290>

Aim. This trial was aimed at comparing the efficacy and safety of sirolimus-eluting coronary stent “Calypso” (Angioline) and everolimus-eluting coronary stent “XiencePrime” (Abbott Vascular) when used for treatment of ischemic heart disease patients.

Methods. The trial included patients suitable for coronary revascularization with coronary stenting. They underwent a standard revascularization procedure and were randomized in 2:1 ratio to receive “Calypso” coronary stent (Angioline) (n = 407) or “XiencePrime” coronary stent (AbbottVascular) (n = 203). The follow-up period was 12 months. In order to detect restenosis (secondary endpoint), angiographic follow-up was performed in 20% of cases at 12 months. The trial protocol had no limitations regarding the length of lesions, number of target lesions and number of implanted stents. The main exclusion criterion was STEMI. The composite primary endpoint included one-year target lesion-related complications determined as cardiogenic death, target vessel myocardial infarction, clinically indicated target lesion revascularization. The primary endpoint data were evaluated by an independent committee.

Results. In the trial, 55% of patients had acute coronary syndrome with ST elevation and type C lesions were detected in 46% of cases. In “Calypso” and “XiencePrime” groups, TLF occurred in 5.4% and 6.4% respectively (absolute risk difference in TLF accounted for 1%, 95% CI [---;2.1%]; p non-inferiority = 0.017). Thus, the hypothesis of non-inferiority of “Calypso” as compared to “XiencePrime” was confirmed. The incidence of stent thrombosis (definite and probable) was relatively low and had no significant differences between “Calypso” and “XiencePrime” groups (0.73% and 0%; p>0.05). Definite stent thrombosis was noted in two cases in the “Calypso” group (0.49%), in one case the cause of thrombosis turned out to be incomplete stent expansion after implantation.

Conclusion. “Calypso” sirolimus eluting stent was not inferior to “XiencePrime” everolimus-eluting stent in treating patients with coronary heart disease.

Keywords: coronary stent; randomized trial; “Calypso”; ischemic heart disease

Received 7 November 2017. Revised 13 November 2017. Accepted 20 November 2017.

Funding: The study was funded by “Angioline Interventional Devices” (Novosibirsk, Russian Federation). The supporting source had no involvement in study design; collection, analysis and interpretation of data; writing of the report; and in the decision to submit the article for publication.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Copyright: © 2017 Prokhorikhin 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: Prokhorikhin A.A., Baystrukov V.I., Grazhdankin I.O., Ponomarev D.N., Verin V.V., Osiev A.G., Ganyukov V.I., Protopopov A.V., Dyomin V.V., Abugov S.A., Boykov A.A., Malaev D.U., Karaskov A.M., Pokushalov E.A., Kretov E.I. Prospective rAndomized, single-blind, mulTicenter study of sirolimus-eluting coRonary stent “Calypso” vs everolimus-eluting cOronary stenT “XiencePrime”: results of the PATRIOT trial. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2017;21(3):76-85. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-3-76-85>