

## Отдаленные результаты применения стента с лекарственным покрытием отечественного производства при остром коронарном синдроме

© М.В. Черняев<sup>1</sup>, А.Г. Файбушевич<sup>1</sup>, А.И. Загорулько<sup>2</sup>, Д.Н. Самочатов<sup>3</sup>, Д.С. Куртасов<sup>4</sup>, В.В. Верин<sup>5</sup>, А.А. Прохорихин<sup>6</sup>, А.А. Бойков<sup>6</sup>, Д.У. Малаев<sup>6</sup>, В.В. Зобов<sup>7</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», Владивосток, Российская Федерация

<sup>6</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

<sup>7</sup> ГБУЗ АО «Котласская центральная городская больница имени святителя Луки (В.Ф. Войно-Ясенецкого)», Котлас, Российская Федерация

Поступила в редакцию 15 августа 2018 г. Исправлена 22 ноября 2018 г. Принята к печати 26 ноября 2018 г.

Для корреспонденции: Михаил Викторович Черняев, [mikhailcherniaev@mail.ru](mailto:mikhailcherniaev@mail.ru)

<b>Цель</b>	Изучить отдаленные результаты применения стента с лекарственным покрытием отечественного производства при остром коронарном синдроме.
<b>Методы</b>	В исследование включено 274 пациента с острым коронарным синдромом, которым имплантированы стенты «Калипсо» (ОАО «Ангиолайн», Россия), $n = 140$ , и Xience Prime (AbbottVascular, США), $n = 134$ . Состояние здоровья всех больных контролировалось по телефону до 36 мес. Пациентам, у которых по результатам обследования выявлена или заподозрена ишемия миокарда, выполнена контрольная коронарография. Оценивался основной параметр безопасности — частота серьезных неблагоприятных кардиальных явлений (англ. Major Adverse Cardiac Events, MACE), определяемых как смерть от любой причины, нефатальный инфаркт миокарда и любая реваскуляризация коронарных артерий по клиническим показаниям. В качестве параметра эффективности оценивался показатель потребности в селективной коронарографии ввиду прогрессирования ишемической болезни сердца или развития ишемических изменений в сердце и частоты рестеноза, определяемого как повторный стеноз стентированного сегмента артерии более 50%. Также оценивалась частота позднего тромбоза стентов.
<b>Результаты</b>	Частота серьезных неблагоприятных кардиальных явлений (MACE) составила 13,6% в группе стента «Калипсо» и 14,2% в группе стента Xience Prime ( $p = 0,999$ ; отношение рисков 0,96 [0,53; 1,72]). Контрольная ангиография вследствие возврата или ухудшения стенокардии выполнена у 85 (60,7%) и 77 (57,5%) пациентов в группах исследования, соответственно. Случаев позднего тромбоза стентов не наблюдалось.
<b>Выводы</b>	Применение отечественных стентов с лекарственным покрытием при остром коронарном синдроме эффективно и безопасно. Результаты исследования позволяют рекомендовать стент «Калипсо» для применения у пациентов с острым коронарным синдромом.
<b>Ключевые слова</b>	«Калипсо»; коронарный стент; российский стент; стент с лекарственным покрытием

**Цитировать:** Черняев М.В., Файбушевич А.Г., Загорулько А.И., Самочатов Д.Н., Куртасов Д.С., Верин В.В., Прохорихин А.А., Бойков А.А., Малаев Д.У., Зобов В.В. Отдаленные результаты применения стента с лекарственным покрытием отечественного производства при остром коронарном синдроме. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2019;23(1 Suppl. 1):S52-S61. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2019-1S-S52-S61>



## Введение

Ишемическая болезнь сердца по-прежнему является основной причиной инвалидизации и смертности населения во всем мире. Ведущим методом лечения больных острым коронарным синдромом является эндоваскулярная реваскуляризация миокарда с использованием коронарных стентов на фоне оптимальной медикаментозной терапии. Результаты крупных рандомизированных исследований, таких как RAVEL, SIRIUS, TAXUS IV, свидетельствуют, что имплантация стентов с лекарственным покрытием наиболее предпочтительна, по сравнению с голометаллическими сосудистыми каркасами, из-за меньшей частоты рестенозирования и повторных вмешательств в отдаленном периоде [1–3]. Это, в свою очередь, нашло отражение в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (англ. European Society of Cardiology / European Association for Cardio-Thoracic Surgery, ESC/EACTS) по реваскуляризации миокарда 2014 г., а также в рекомендациях ESC по лечению пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017 г., в которых указано использовать стенты с лекарственным покрытием с уровнем доказательности IA [4, 5].

В настоящее время существует около полутысячи различных моделей коронарных стентов, отличающихся друг от друга особенностями архитектоники, материалом производства, видом полимера, лекарственного вещества и другими параметрами.

В 2012 г. в России одобрен к применению у людей первый отечественный стент с биорезорбируемым сиролimus-выделяющим покрытием «Калипсо» (ОАО «Ангиолайн», Россия). «Калипсо» представляет собой кобальт-хромовый стент с матричной конструкцией длиной от 8 до 38 мм и диаметром от 2,25 до 3,0 мм с шагом 0,25 мм и от 3,0 до 4,5 мм с шагом 0,5 мм. Концентрация лекарственного вещества составляет 150 мг/см<sup>2</sup>. Матрицей для лекарственного покрытия является биорезорбируемая композиция сополимеров DL лактида с гликолидом (Poly(DL-lactide-co-glycolide) = PLGA) [6].

В ряде опубликованных ранее работ и регистровых исследованиях демонстрируются обнадеживающие непосредственные результаты применения сиролimus-покрытого коронарного стента «Калипсо». Так, успех имплантации превышает 98%, даже в случае

сложной морфологии поражения. Частота острого тромбоза стента не превышает 1% [7–8].

Завершено первое крупное рандомизированное мультицентровое исследование эффективности и безопасности стента «Калипсо» «ПАТРИОТ». В него включались пациенты как со стабильными формами ишемической болезни сердца, так и острым коронарным синдромом. Всего подвергнуто изучению 610 пациентов, разделенных в пропорции 2 : 1 в пользу российского стента. При оценке госпитальных и средне-отдаленных результатов в качестве контрольной модели выбран наиболее изученный, известный надежностью и безопасностью в различных клинических ситуациях коронарный стент Xience Prime (AbbottVascular, США). Технический успех имплантации устройства в группе «Калипсо» составил 98,7%, а в группе Xience Prime — 99,1%, в то время как частота несостоятельности целевого поражения через 1 год составила 5,4% в группе «Калипсо» и 6,4% в группе Xience Prime. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод, что стент «Калипсо» обладает не меньшими клинической эффективностью и безопасностью, чем стент Xience Prime [9]. Стоит отметить, что в исследовании не включались пациенты с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Однако до сих пор нет ответа на ряд вопросов, касающихся использования стента «Калипсо» в клинической практике. Так, недостаточно данных о сроках эндотелизации сосудистого каркаса. В настоящий момент готовится исследование «СИЛУЭТ-ОКТ», посвященное изучению эндотелизации стента и характеристики неоинтимального покрытия после имплантации «Калипсо» с использованием оптической когерентной томографии. Также представляет интерес эффективность этой модели сосудистого протеза при некоторых сложных поражениях коронарного русла (ствол левой коронарной артерии, хронические тотальные окклюзии, бифуркационные поражения). Кроме того, нет достаточной информации об отдаленных результатах применения стента «Калипсо» у больных разными формами ишемической болезни сердца.

Цель исследования: изучить отдаленные результаты применения коронарного стента «Калипсо» у пациентов с острым коронарным синдромом. В более ранних публикациях мы продемонстрировали результаты 12-месячных наблюдений за участниками исследова-

дования [10], в данной работе представлены результаты 3-летнего наблюдения.

## Методы

### Дизайн и популяция исследования

Данное многоцентровое проспективное исследование проводилось в 2014–2015 гг. в рамках сотрудничества кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии медицинского института Российского университета дружбы народов с профильными лечебно-профилактическими учреждениями. Исследование одобрено локальным этическим комитетом медицинского института Российского университета дружбы народов.

В исследование включались пациенты старше 35 лет, поступившие в лечебное учреждение для чрескожного коронарного вмешательства по поводу острого коронарного синдрома. Пациенты считались включенными в исследование после подписания формы информированного согласия и верификации по данным селективной коронарографии симптом-связанной артерии, подходящей для имплантации коронарного стента. Полный список критериев включения и невключения представлен ниже.

Критерии включения	Критерии невключения
Мужчины и женщины от 35 до 85 лет	Ранее имплантированный стент в симптом-связанной артерии
Острый коронарный синдром в форме: • нестабильной стенокардии; • инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST или без него	Хроническая болезнь почек IIIb и выше
Подписанное информированное согласие	Хроническая окклюзия в артерии диаметром более 2,5 мм

После выписки из стационара пациенты наблюдались амбулаторно у кардиолога по месту жительства. Состояние пациентов оценивалось каждые три месяца в течение первого года и каждые четыре месяца в течение последующих 2 лет посредством телефонного контакта с исследователем. Телефонный контакт мог заменить амбулаторный визит к врачу. Для стандартизации разработан унифицированный опрос-

ный лист. При ухудшении самочувствия пациент имел возможность самостоятельно связаться с врачом для получения экстренной консультации и решения о повторной госпитализации в то же учреждение. Тем пациентам, у которых по результатам обследования выявлена или заподозрена ишемия миокарда, предложена госпитализация в стационар для контрольной коронарографии. Таким образом, общий период наблюдения пациентов составил 3 года.

### Процедуры и устройства исследования

При поступлении в лечебное учреждение по каналу скорой помощи или в приемном покое пациенты получали нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты не менее 325 мг. Не получавшим ранее в течение 5 сут. назначался клопидогрел 600 мг (одномоментно на скорой помощи либо 300 мг на этапе транспортировки пациента и 300 мг в приемном покое) либо тикагрелор 180 мг согласно Европейским рекомендациям по реваскуляризации миокарда от 2014 г. Также интраоперационно каждому пациенту выполнялась антикоагуляция путем введения нефракционированного гепарина в дозе 70–100 ед. на килограмм массы тела. Активированное время свертываемости поддерживалось на уровне более 250 с.

Всех пациентов в приемном покое осматривали кардиореаниматолог, эндоваскулярный хирург и кардиолог. Каждому больному выполнялись электро- и эхокардиография, стандартный набор лабораторных исследований, а также оценка уровня тропонина T (при отрицательном результате при поступлении выполнялась повторная проба через 6 ч).

Пациенты с диагнозом «острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST» немедленно доставлялись в рентгенооперационную. У всех больных, включенных в исследование, время от поступления в лечебное учреждение до выполнения ангиопластики не превысило 50 мин. После вмешательства пациенты не менее суток находились в блоке кардиореанимации, где подбирались оптимальная медикаментозная терапия.

Больным с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST проводилась стратификация риска ближайших негативных сердечно-сосудистых исходов при консервативной терапии по шкале GRACE. В последствии пациенты подразделялись на категории низкого, среднего, высокого и очень высокого рисков. При распределении пациента в группу очень высокого риска медицинскую помощь оказывали по алгоритму острого инфаркта миокарда с подъемом

сегмента ST. В иных случаях пациенты направлялись из приемного покоя в блок кардиореанимации, где подбирались оптимальная медикаментозная терапия и решался вопрос о последующем эндоваскулярном вмешательстве. Пациенты высокого риска подвергались интервенции в течение суток с момента поступления, среднего риска — не позднее вторых суток, а низкого риска — в течение трех суток.

Пациенты с нестабильной стенокардией маршрутизировались в блок кардиореанимации, где подбирались оптимальная медикаментозная терапия. Если у больного на фоне лечения рецидивировали ангинозные приступы, пациент направлялся в рентгено-операционную.

Так или иначе, всем пациентам, включенным в исследование, выполнена коронарография, определена симптом-связанная артерия, которая, в свою очередь, была подвергнута реваскуляризации с использованием коронарного стента.

В исследовании использовали следующие типы стентов:

- кобальт-хромовый отечественный сиролимуc-покрытый стент «Калипсо», диаметром 2,5–4,5 мм, длиной 8–38 мм. Производитель: ОАО «Ангиолайн» (Новосибирск, Россия);
- кобальт-хромовый эверолимуc-покрытый стент Xience Prime, диаметром 2,25–4,0 мм, длиной 8–38 мм. Производитель: компания Abbott Vascular (США).

#### Конечные точки исследования

Критерием оценки отдаленных результатов стала безопасность, связанная с имплантацией стента: частота серьезных неблагоприятных кардиальных

событий (MACE), определяемых как смерть от любой причины, нефатальный инфаркт миокарда и любая реваскуляризация коронарных артерий по клиническим показаниям. В качестве вторичных точек определялись показатели отдельных компонентов первичной конечной точки, позднего тромбоза стента. В качестве параметра эффективности оценивался показатель потребности в селективной коронарографии ввиду прогрессирования ишемической болезни сердца или развития ишемических изменений в сердце и частоты рестеноза, определяемого как повторный стеноз стентированного сегмента артерии более 50%.

#### Статистический анализ

Статистический анализ проводился по принципу intention-to-treat. 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 выполнены с применением языка статистического программирования R (R Core Team (2016)).

#### Результаты

В исследование включено 274 пациента. В группу стента «Калипсо» включено 140, в группу стента Xience Prime — 134 участника. Отдаленные результаты 3-летнего периода наблюдения прослежены у 122 (87,14%) и 114 (85,1%) пациентов, соответственно. Ход исследования представлен на [рис. 1](#).



Рис. 1. Этапы исследования

**Таблица 1** Клинико-анамнестические данные пациентов

Показатель	Группа «Калипсо», n = 140	Группа Xience Prime, n = 134	p
Демографические показатели			
Мужчины, n (%)	85 (60,7)	77 (57,4)	0,623
Возраст, лет, M ± SD	62,0 ± 11,2	61 ± 4,6	0,338
Форма ишемической болезни сердца			
Нестабильная стенокардия, n (%)	71 (50,7)	65 (48,5)	0,718
Острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, n (%)	19 (13,6)	22 (16,4)	0,611
Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, n (%)	50 (35,7)	47 (35,1)	0,999
Факторы риска			
Курение, n (%)	84 (60)	77 (57,5)	0,713
Семейный анамнез ранних проявлений ишемической болезни сердца, n (%)	49 (35)	52 (38,8)	0,533
Артериальная гипертензия, n (%)	126 (90)	118 (88,1)	0,699
Гиперхолестеринемия, n (%)	74 (52,8)	73 (54,5)	0,809
Ожирение, n (%)	22 (15,7)	25 (18,6)	0,526
Сахарный диабет, n (%)	18 (12,9)	20 (14,9)	0,727

Примечание. M ± SD — данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения

В исследуемой группе большинство пациентов составляли мужчины. Средний возраст ± стандартное отклонение у пациентов — 62,0 ± 11,2 и 61,0 ± 4,6 года в группах стентов «Калипсо» и Xience Prime, соответственно. Среди факторов риска выделены традиционные для сердечно-сосудистых заболеваний курение, ишемическая болезнь сердца в семейном анамнезе, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, ожирение и сахарный диабет. Наблюдаемые случаи острого коронарного синдрома в равной степени представлены нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда (табл. 1).

При коронарографии чаще выявлялось двусосудистое поражение коронарного русла (табл. 2). Несмотря на двух- и трехсосудистое поражение, в рамках оказания экстренной помощи вмешательство, по решению сердечной команды, выполнялось приоритетно только на одной артерии. Иное допускалось при критическом (свыше 95%) стенозе в артерии, не являющейся симптом-ответственной.

Группы статистически значимо не различались по исходным клинико-демографическим и ангиографическим характеристикам. Показатели использованных коронарных стентов также не различались за

исключением более частого использования стентов большого диаметра в группе Xience Prime.

Непосредственные результаты имплантации стентов, как и результаты 12-месячного периода наблюдения за участниками исследования, опубликованы ранее [10]. Отдаленные результаты 3-летнего периода наблюдения продемонстрированы в табл. 3.

По результатам наблюдения, в группе стента «Калипсо» помимо 1 пациента на госпитальном этапе и 1 пациента в срок до 12 мес., еще 5 человек скончались по разным причинам. При этом из этого числа у двоих пациентов произошел повторный инфаркт миокарда, смерть наступила на догоспитальном этапе. Один пациент умер из-за прогрессирования онкологического заболевания, один пациент скончался по немедицинским причинам. Еще один случившийся летальный исход наступил по невыясненным причинам. В группе стента Xience Prime помимо одного пациента на госпитальном этапе и двух пациентов в срок до 12 мес., еще 6 человек скончались по разным причинам. При этом в отдаленном периоде у троих пациентов произошел повторный инфаркт миокарда. Три пациента умерли из-за прогрессирования онкологического заболевания.

**Таблица 2** Ангиографическая характеристика пациентов

Показатель	Группа «Калипсо», n = 140	Группа Xience Prime, n = 134	p
Однососудистое поражение, n (%)	55 (39,3)	56 (41,8)	0,712
Двусосудистое поражение, n (%)	61 (43,6)	62 (46,3)	0,715
Трехсосудистое поражение, n (%)	24 (17,1)	16 (11,9)	0,236
Количество ангиографически значимых поражений, n	249	248	–
Поражение ствола левой коронарной артерии, n (%)	16 (6,4)	12 (5,3)	0,565
Поражение передней межжелудочковой ветви, n (%)	99 (39,8)	93 (40,8)	0,739
Поражение огибающей ветви, n (%)	50 (20,1)	46 (20,2)	0,530
Поражение правой коронарной артерии, n (%)	84 (33,7)	77 (33,7)	0,999
Кальциноз, n (%)	76 (30,5)	81 (35,5)	0,649
Ангуляция более 45°, n (%)	19 (7,6)	12 (5,3)	0,739
Бифуркационное поражение, n (%)	24 (9,6)	21 (9,2)	0,565
Количество поражений на пациента, n, M ± SD	1,78 ± 0,72	1,70 ± 0,67	0,361
Количество имплантированных стентов, n	175	181	–
Длина стентированного сегмента, мм, M ± SD	20,0 ± 13,1	19,8 ± 6,7	0,874
Диаметр стента, мм, M ± SD	3,0 ± 0,5	3,1 ± 0,39	0,035
Количество стентов на пациента, n, M ± SD	1,25 ± 0,43	1,35 ± 0,48	0,069

*Примечание.* M ± SD — данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения

В двух случаях в группе «Калипсо» и в одном случае в группе Xience Prime выполнена повторная реваскуляризация ввиду развития рестеноза ранее имплантированного стента.

По данным телефонного опроса, возврат стенокардии в интервале 12–36 мес. после имплантации стента имел место у 85 (60,7%) и 77 (57,46%) респондентов в группах стентов «Калипсо» и Xience Prime. Этим пациентам выполнена контрольная коронарография.

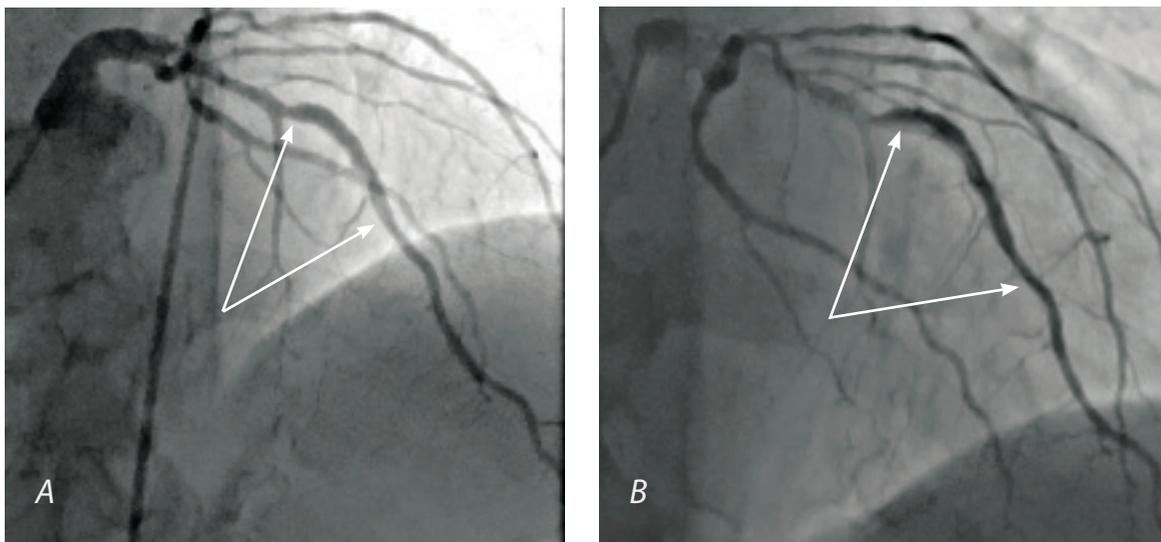
Таким образом, частота серьезных неблагоприятных кардиальных событий составила 13,6% и 14,2% в группах стентов «Калипсо» и Xience Prime. Достоверных различий между группами по данному показате-

лю (p = 0,999; отношение рисков (ОР) 0,96 [0,53; 1,72]), равно как и по отдельным компонентам первичной точки, не выявлено.

По данным контрольного исследования мы зафиксировали рестеноз более 50% в ранее имплантированном стенте «Калипсо» всего у трех пациентов. Однако у двух из них этот процесс регистрировался и ранее на контрольной коронарографии в срок до 12 мес. Решено отказаться от повторного вмешательства, так как процент стеноза не увеличился. Во всех трех случаях по морфологии это диффузный рестеноз. В группе стента Xience Prime зарегистрирован всего 1 рестеноз с последующей имплантацией стента с

**Таблица 3** Отдаленные результаты 3-летнего периода наблюдения

Общее количество пациентов в начале исследования	Группа «Калипсо», n = 140	Группа Xience Prime, n = 134	p	Отношение рисков [95% доверительный интервал]
Частота серьезных неблагоприятных кардиальных событий, n (%)	19 (13,6)	19 (14,2)	0,999	0,96 [0,53; 1,72]
Смерть, n (%)	7 (5)	9 (6,7)	0,612	0,74 [0,28; 1,94]
Повторный инфаркт миокарда, n (%)	8 (5,7)	5 (3,7)	0,573	1,53 [0,51; 4,56]
Повторное чрескожное коронарное вмешательство, n (%)	10 (7,1)	7 (5,2)	0,619	1,91 [0,54; 3,49]
Контрольная коронароангиография (возврат стенокардии), n (%)	85 (60,7)	77 (57,5)	0,624	1,05 [0,86; 1,28]
Рестеноз >50%, n (%)	3 (2,1)	1 (0,7)	0,622	2,87 [0,30; 27,20]
Поздний тромбоз стента, n (%)	0	0	–	–



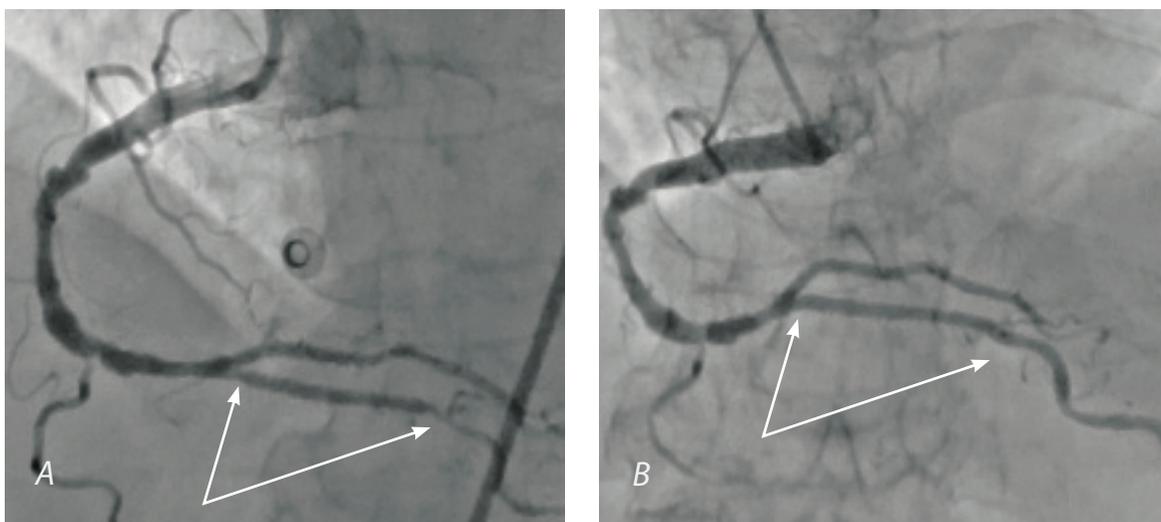
**Рис. 2.** Пациент Л., 61 год: стентирование передней межжелудочковой ветви стентом «Калипсо» 3,5×28 мм (А); ангиографический контроль через 28 мес. (В). Границы стента обозначены стрелками

лекарственным покрытием другого производителя. В остальных случаях наблюдалось удовлетворительное функционирование имплантированных стентов (рис. 2, 3). Случаев позднего тромбоза стентов не зарегистрировано.

### Обсуждение

Пациенты с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST — сложная категория больных, которую не включали в некоторые предшествующие исследования. В нашей работе эта категория представ-

лена широко. Частота серьезных неблагоприятных кардиальных событий между группами не различалась ( $p = 0,999$ ; ОР 0,96 [0,53; 1,72]). По отдельным компонентам первичной точки статистически значимых различий также не выявлено. Полученные данные соотносятся с результатами таких крупных рандомизированных исследований, как SORT-OUT III, IV и COMPARE II, сравнивающие современные стенты с лекарственным покрытием в реальной клинической практике [11–13]. Это позволяет сделать вывод о сопоставимой со стентом Xience Prime безопасности применения стента «Ка-



**Рис. 3.** Пациентка А., 77 лет: стентирование задней межжелудочковой ветви стентом «Калипсо» 2,25×18 мм (А); ангиографический контроль через 30 мес. (В). Границы стента обозначены стрелками

липсо» у пациентов с острым коронарным синдромом. Об этом также говорит и отсутствие признаков позднего тромбоза стента в группах.

Отсутствие позднего тромбоза у стента «Калипсо» также коррелирует с результатами ведущих стентов с лекарственным покрытием, в том числе при сложной морфологии и сопутствующих отягощающих условиях. Так, по данным исследования BIOFLOW II, у пациентов с сахарным диабетом, а также при имплантации в сосуды малого диаметра частота тромбоза стента Orsiro (Biotronik) составила 0% [14].

Исходя из определенных параметров эффективности, можно сделать вывод и о сопоставимой клинической эффективности исследуемых стентов. Так, частота повторной коронарографии вследствие возврата стенокардии ( $p = 0,623$ ; OR 1,05 [0,86; 1,28]) статистически значимо не различалась между группами.

Положительным моментом исследования является то, что всем пациентам с возвратом или ухудшением функционального класса стенокардии проведена контрольная коронарография. Частота встречаемости рестеноза при этом составила 2,1% и 0,7% в группах сравнения, статистически достоверной разницы не выявлено (OR 2,87 [0,30; 27,20]). Эти результаты сопоставимы с литературными данными у некоторых широко распространенных моделей стентов. Например, по результатам оценки регистра SCAAR, частота рестеноза у Orsiro (Biotronik), 3,1% у Xience Xpedition (Abbott) и 3,0% у Resolute Integrity (Medtronic) за 3 года наблюдения [15].

При рассмотрении результатов метаанализа рандомизированных исследований, посвященных острому коронарному синдрому, можно сделать заключение, что у пациентов с подобным диагнозом частота вероятного или подтвержденного тромбоза стента, рестеноза и повторной реваскуляризации достоверно менее вероятна при использовании второго поколения сосудистых каркасов с лекарственным покрытием по сравнению с первым поколением [16, 17]. Это обусловлено меньшей агрессивностью сосудистой стенки, проявляющейся воспалительной реакцией. По открытым данным компании-производителя, в стенте «Калипсо» реализованы новые технологии производства, позволяющие относить продукт к категории стентов с лекарственным покрытием последнего поколения.

К основным недостаткам исследования можно отнести небольшой размер выборки пациентов и отсутствие метода рандомизации при определении типа

имплантируемого устройства. Тем не менее результаты данной работы можно использовать для планирования большого рандомизированного исследования с учетом сопоставимости групп пациентов по клинико-демографическим и ангиографическим характеристикам. Единственным показателем, по которому разница между группами была статистически достоверной, является диаметр имплантированного стента, чем, на наш взгляд, можно пренебречь.

## Заключение

Отечественные стенты с лекарственным покрытием при остром коронарном синдроме эффективны и безопасны. Результаты исследования позволяют рекомендовать стент «Калипсо» для применения у пациентов с острым коронарным синдромом.

## Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы / References

1. Hermiller J.B., Raizner A., Cannon L., Gurbel P.A., Kutcher M.A., Wong S.C., Russell M.E., Ellis S.G., Mehran R., Stone G.W.; TAXUS-IV Investigators. Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus: the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1172-9. PMID: 15837245. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.10.075>
2. Morice M., 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. PMID: 12050336. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012843>
3. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035071>
4. Van de Werf F., Bax J., Betriu A., Blomstrom-Lundqvist C., Crea F., Falk V., Filippatos G., Fox K., Huber K., Kastrati A., Rosengren A., Steg P.G., Tubaro M., Verheugt F., Weidinger F., Weis M.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2008;29:2909-45. PMID: 19004841. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn416>

5. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J., Cremer J., Falk V., Filippatos G., Hamm C., Head S.J., Jüni P., Kappetein A., Kastrati A., Knuuti J., Landmesser U., Laufer G., Neumann F., Richter D.J., Schauerte P., Sousa Uva M., Stefanini G.G., Taggart D.P., Torracca L., Valgimigli M., Wijns W., Witkowski A. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(2):5-81. [Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J., Cremer J., Falk V., Filippatos G., Hamm C., Head S.J., Jüni P., Kappetein A., Kastrati A., Knuuti J., Landmesser U., Laufer G., Neumann F., Richter D.J., Schauerte P., Sousa Uva M., Stefanini G.G., Taggart D.P., Torracca L., Valgimigli M., Wijns W., Witkowski A. 2014 ESC/EACTS GUIDELINES ON MYOCARDIAL REVASCULARIZATION. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(2):5-81. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-2-5-81>]
6. Кудряшов А.Н., Лопотовский П.Ю. Сравнительная оценка механических свойств коронарного стента «Синус». *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2014;8(1):70-77. Режим доступа: <http://radiology-diagnos.ru/en/articles/2014-1-11> [Kudryashov A.N., Lopotovskiy P.Yu. Comparative estimation of mechanical properties of coronary stent «sinus». *Journal Diagnostic & Interventional Radiology*. 2014;8(1):70-77. (In Russ.) Available from: <http://radiology-diagnos.ru/en/articles/2014-1-11>]
7. Воробьев В.Л., 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.L., Semenihihin 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. Лопатовский П.Ю., Пархоменко М.В., Коков Л.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., Байструков В.И., Гражданкин И.О., Пономарев Д.Н., Верин В.В., Осиев А.Г., Ганюков В.И., Протопопов А.В., Демин В.В., Аbugov 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> [Prokhorikhin A.A., Baystrukov V.I., Grazhdankin I.O., Ponomarev D.N., Verin V.V., Osiev A.G., Ganyukov V.I., Protoporov 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 kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2017;21(3):76-85. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-3-76-85>]
10. Черняев М.В., Загоруйко А.И., Куртасов Д.С., Файбушевич А.Г., Колединский А.Г. Непосредственные и среднеотдаленные результаты применения стента с лекарственным покрытием калипсо при остром коронарном синдроме. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2017;11(4):42-47. Режим доступа: <http://radiology-diagnos.ru/articles/2017-4-05> [Chernyaev M.V., Zagorulko A.I., Kurtasov D.S., Faybushevich A.G., Koledinsky A.G. Immediate and medium-term results of using of drug-eluting stent calypso in patients with acute coronary syndrome. *Journal Diagnostic & Interventional Radiology*. 2017;11(4):42-47. (In Russ.) Available from: <http://radiology-diagnos.ru/en/articles/2017-4-05>]
11. Maeng M., Tilsted H.H., Jensen L.O., Kaltoft A., Kelbæk H., Abildgaard U., Villadsen A.B., Krusel L.R., Ravkilde J., Hansen K.N., Christiansen E.H., Aarøe J., Jensen J.S., Kristensen S.D., Bøtker H.E., Madsen M., Thayssen P., Sørensen H.T., Thuesen L., Lassen J.F. 3-Year clinical outcomes in the randomized SORT OUT III superiority trial comparing zotarolimus- and sirolimus-eluting coronary stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(8):812-8. PMID: 22917452. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2012.04.008>
12. Jensen L.O., Thayssen P., Maeng M., Christiansen E.H., Ravkilde J., Hansen K.N., Kaltoft A., Tilsted H.H., Madsen M., Lassen J.F., Scandinavian Organization for Randomized Trials With Clinical Outcome SORT OUT IV Investigators. Three-year outcomes after revascularization with everolimus- and sirolimus-eluting stents from the SORT OUT IV trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(8):840-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2014.02.014>
13. Vlachojannis G.J., Smits P.C., Hofma S.H., Togni M., Vázquez N., Valdés M., Voudris V., Puricel S., Slagboom T., Goy J.J., den Heijer P., van der Ent M. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: three-year follow-up of the COMPARE II (Abulminal biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent) trial. *EuroIntervention*. 2015;11(3):272-9. PMID: 26196753. <http://dx.doi.org/10.4244/EIJV11I3A53>
14. 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>
15. SCAAR data (24 августа 2016). Режим доступа: <http://www.ucl.uu.se/swedeheart/99-scaar/forskning-scaar> [SCAAR data (August 24th 2016). Available from: <http://www.ucl.uu.se/swedeheart/99-scaar/forskning-scaar>]
16. Kawecki D., Morawiec B., Dola J., Waha W., Smolka G., Pluta A., Marcinkiewicz K., Ochala A., Nowalany-Kozielska E., Wojakowski W. First- versus second-generation drug-eluting stents in acute coronary syndromes (Katowice-Zabrze Registry). *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(5):373-381. PMID: 27058257. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160043>
17. Wang L., Zang W., Xie D., Ji W., Pan Y., Li Z., Shen J., Shi Y. Drug-eluting stents for acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(9):e72895. PMID: 24039815; PMID: PMC3764147. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0072895>

### Long-term results of using domestic drug-eluting stent in patients with acute coronary syndrome

Mikhail V. Chernyaev<sup>1</sup>, Alexander G. Faybushevich<sup>1</sup>, Alexey I. Zagorulko<sup>2</sup>, Denis N. Samochatov<sup>3</sup>, Dmitriy S. Kurtasov<sup>4</sup>, Vladimir V. Verin<sup>5</sup>, Alexey A. Prokhorikhin<sup>6</sup>, Andrey A. Boykov<sup>6</sup>, Dastan U. Malaev<sup>6</sup>, Vitaliy V. Zobov<sup>7</sup>

<sup>1</sup>RUDN University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>S.S. Udin City Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>L.A. Vorokhobov City Hospital 67, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup>Primorsky Regional Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russian Federation

<sup>6</sup>Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>7</sup>City Hospital of Saint Luka, Kotlas, Russian Federation

**Corresponding author.** Mikhail V. Cherniaev, [mikhailcherniaev@mail.ru](mailto:mikhailcherniaev@mail.ru)

**Aim.** To study long-term results of sirolimus-eluting stent "Calypso" in patients with acute coronary syndrome.

**Methods.** The study includes 274 patients with acute coronary syndrome who underwent percutaneous coronary revascularization with implantation either sirolimus-eluting stent "Calypso" (Angioline, Russia), n = 140, or everolimus-eluting stent "Xience Prime" (AbbottVascular, USA), n = 134. Their status was monitored by phone up to a 36-month's period. Patients who were diagnosed with or suspected of having myocardial ischemia underwent coronary angiography. Primary safety parameter major adverse cardiac events (MACE) was assessed as a composite of all-cause death, nonfatal myocardial infarction, and clinically indicated coronary revascularization. Efficacy analysis was performed as an incidence of repeat coronary angiography due to coronary artery disease progression or new ischemic events occurrence and the incidence of restenosis, defined as >50% lumen diameter reduction of previously stented target lesion. The incidence of late stent thrombosis was also assessed.

**Results.** Major adverse cardiac events were observed in 13.6% of patients in "Calypso" group and in 14.2% of patients in "Xience Prime" group (p = 0.999; RR 0.96 [0.53; 1.72]). Coronary angiography due to recurrence or exacerbation of cardiac angina was performed in 85 (60.7%) and 77 (57.5%) patients, respectively. No case of late stent thrombosis was observed.

**Conclusion.** Sirolimus-eluting coronary stent "Calypso" used in patients with acute coronary syndrome is effective and safe. Results of the trial can be used to recommend this stent in routine clinical practice for managing the patients with acute coronary syndrome.

**Keywords:** Calypso; coronary stents; drug eluting stents; Russian stents

Received 15 August 2018. Revised 22 November 2018. Accepted 26 November 2018.

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

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

**Copyright:** © 2019 Cherniaev et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License.

**How to cite:** Long-term results of using domestic drug-eluting stent in patients with acute coronary syndrome. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2019;23(1 Suppl. 1):S52-S61. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2019-1S-S52-S61> (In Russ.)