

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИЗАЦИИ СТЕНТОВ С ПЕРМАНЕНТНЫМ И БИОДЕГРАДИРУЕМЫМ ПОКРЫТИЯМИ НА РАННЕЙ СТАДИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ

В.В. Базылев – д.м.н., главный врач, сердечно-сосудистый хирург
М.Г. Шматков – зав.отд. РХМДиЛ
***З.А. Морозов** – врач отд. РХМДиЛ

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации
 440071 Российская Федерация, г. Пенза, ул. Стасова, 6

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- эндотелизация
- стенты с лекарственным покрытием
- оптическая когерентная томография

РЕЗЮМЕ:

Цель: сравнить эндотелизацию стентов с перманентным и биodeградируемым покрытиями на ранней стадии с использованием оптической когерентной томографии.

Материалы и методы: это проспективное рандомизированное исследование включающее сравнительный анализ данных оптической когерентной томографии у пациентов после имплантации коронарных стентов с перманентным (контрольная группа) и биodeградируемым покрытиями (исследуемая группа).

98 пациентов были рандомизированы 1:1 в 2 группы. Через 3 месяца по 10 человек из каждой группы рандомизированы на проведение оптической когерентной томографии.

Результаты: проанализированы 10 оптических исследований (1776 балок и 247 срезов) в группе биodeградируемого и 10 исследований (1562 балки и 226 срезов) в группе перманентного покрытия. Не выявлено различий в долях непокрытых (8,9% против 8,5%, $p=0,49$) и неприлегающих балок (1,6% против 1,3%, $p=0,2$). Таким образом, 98,4% балок в основной и 98,7% в контрольной группах были эндотелизированы.

Выводы: по данным оптической когерентной томографии в обеих группах были получены схожие результаты. К 3 месяцам наблюдения в двух группах подавляющее количество балок было эндотелизировано. На ранней стадии наблюдения ни в одной из групп достижений конечных точек не выявлено.

Для цитирования: Базылев В.В., Шматков М.Г., Морозов З.А. «Сравнительная оценка эндотелизации стентов с перманентным и биodeградируемым покрытиями на ранней стадии с использованием оптической когерентной томографии». Журнал «Диагностическая и интервенционная радиология» 2017;11(4):11–15.

COMPARATIVE EVALUATION OF ENDOTHELIALIZATION OF STENTS WITH PERMANENT AND BIODEGRADABLE COATINGS AT AN EARLY STAGE WITH HELP OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY

Bazylev V.V. – MD, PhD
Shmatkov M.G. – MD
***Morozov Z.A.** – MD

Federation National Center of Cardiovascular Surgery
 6, Stasova str., Penza, Russian Federation, 440071

KEY-WORDS:

- endothelialization
- drug-eluting stents
- optical coherence tomography (OCT)

ABSTRACT:

Aim: was to compare endothelialization of stents with permanent and biodegradable coatings at an early stage with help of optical coherence tomography (OCT).

Materials and methods: this study is a prospective, randomized trial that includes a comparative analysis of OCT data in patients after implantation of coronary stents with biodegradable (study group) and permanent coatings (control group). 98 patients were randomized 1:1 into 2 groups. After 3 months, 10 patients from each group - were randomized to conduct OCT.

Results: we analyzed OCT data of 10 studies in the biodegradable group (1,776 struts and 247 sections) and 10 studies in the permanent coating group (1562 struts and 226 sections). There were no differences in proportion of uncovered (8,9% vs. 8,5%, $p=0,49$) and non-exposed struts (1,6% vs. 1,3%, $p=0,2$). Thus, 98,4% of struts in study group and 98,7% in control group were endothelialized.

Conclusions: according to OCT data, similar results were obtained in both groups. After 3 months of observation in two groups, the overwhelming number of struts were endothelialized. At the early stage of observation, none of groups, achievement of endpoints was detected.

*Адрес для корреспонденции (Correspondence to): Морозов Захар Анатольевич (Zakhar Morozov), e-mail: zfstov@yandex.ru

Введение

Продленная двойная антиагрегантная терапия (ДАГТ) после имплантации стента с лекарственным покрытием (СЛП) ассоциируется с риском развития кровотечений, сравнимым с приемом пероральных антикоагулянтов [1]. Поэтому ранняя отмена ДАГТ часто необходима для предотвращения геморрагических осложнений. С другой стороны, неполная эндотелизация стента является предиктором возникновения тромбоза. Усовершенствование покрытий современных СЛП направлено на снижение рисков как рестеноза так и тромбоза стентов. Несмотря на действующие рекомендации Европейской коллегией в особых случаях одобрен сертификат соответствия (СЕ) на продолжительность ДАГТ до 3 месяцев для эверолимус-содержащих и до 1 месяца для зотаролимус-содержащих СЛП [2].

Полная эндотелизация стента, доказанная методом ОКТ позволяет сократить продолжительность ДАГТ. Поэтому нам представляется интересным с практической точки зрения протестировать гипотезу о том, что стенты с биodeградируемым покрытием (БП) «Нано-мед» (Мединж, Россия) будут эндотелизироваться в ранние сроки соизмеримо со стентами с перманентным покрытием (ПП) «Xience V» (Abbott Vascular, США).

Материалы и методы

Исследование выполнено в виде проспективного рандомизированного одноцентрового сравнительного анализа на основе сопоставимости результатов.

Критерии включения: пациенты от 18 до 70 лет с ИБС и показаниями к стентированию КА. Стенотические субстраты любой сложности и протяженности. **Критерии исключения:** ОИМ, противопоказания к ДАГТ, возраст старше 70 лет, ФВ<30%, вмешательства на стволе левой КА, тяжелая сопутствующая патология.

Из повседневного потока проспективно в случайном порядке отобрано 98 пациентов, рандомизованно составивших исследуемую (БП) и контрольную (ПП) группы по 48 и 50 пациентов соответственно (1:1). Через 3 месяца по 28 человек из каждой группы рандомизированы на проведение коронарной ангиографии (КАГ), из них по 10 человек на выполнение опти-ческой когерентной томографии (ОКТ).

Первичные конечные точки представлены соотношениями мальаппозированных и непокрытых балок стента. Клинические конечные точки, как наиболее выраженное доказательство безопасности представлены пациент-ориентированными (смерть от любых причин, ИМ, реваскуляризация целевого сосуда (TVR)) и стент-ориентированными (кардиальная смерть, целевой ИМ, реваскуляризация целевого стеноза (TLR)).

Техника стентирования и ход вмешательства выбирались оператором в соответствии с его опытом и меж-

дународными рекомендациями. В некоторых случаях требовалась постдилатация стента. Все пациенты получали ДАГТ.

КАГ выполнялась по стандартной методике с интракоронарным введением 200 мкг изокета. ОКТ проводилась с использованием аппарата ILUMIEN (St. Jude Medical). Штатный оптический датчик проводился дистальнее стентированного сегмента после чего в течение инфузии контрастного вещества выполнялась протяжка до проксимального свободного от стента отдела артерии. Все оптические срезы анализировались с шагом в 1 мм. Оценивались прилегание и эндотелизация балок. Аппозированными считались балки, полностью прилегающие к стенке. Отсутствие эндотелизации определялось в случае толщины неоинтимы 0 мкм. По результатам ОКТ в общей сложности проведен анализ 473 оптических срезов и 3338 балок.

Данные, полученные при ОКТ, существенно усиливают статистическую мощность исследования даже при относительно небольших выборках, нечувствительных для клинических и композитных конечных точек.

Категориальные переменные представлялись в виде чисел и процентов и сравнивались с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Непрерывные переменные выражались как среднее \pm SD и сравнивались с использованием тестов Стьюдента и Манна-Уитни при правильном и неправильном распределении соответственно. При использовании любых статистических методов и средств анализа статистически значимыми принимались различия при значениях $p < 0,05$. Обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения SPSS 21 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Результаты

По основным исходным клинико-демографическим данным, а также по характеристикам поражения две группы были сопоставимы (**табл. 1 и 2**).

Обращает внимание высокая доля сложных стенозов типов В2 и С в исследуемой и контрольной группах, 48% и 52% ($p > 0,05$). Успех вмешательства составил 100%. На протяжении 3 месяцев клинического наблюдения не было зафиксировано неблагоприятных кардиальных событий, повторных реваскуляризаций целевого субстрата (TLR) и сосуда (TVR), а также летальных исходов в двух группах. По данным КАГ (по 28 в каждой группе) все стенты были проходимы.

Через 3 месяца после имплантации были проанализированы 10 оптических исследований (1776 балок и 247 срезов) в группе биodeградируемого и 10 исследований (1562 балки и 226 срезов) в группе перманентного покрытия. Не выявлено различий в долях непокрытых (8,9% против 8,5 %, $p = 0,49$) и неприлегающих балок (1,6% против 1,3%, $p = 0,2$) (**табл.3**). В одном случае в

Таблица 1. Сравнительные исходные клинико-демографические данные пациентов двух групп

Критерий	Наномед	Xiense	p
Коэффициент стентирования,	1,3	1,3	нд
Средний возраст, лет	61,9 ± 2,4	60,8 ± 2,3	нд
Мужской пол, %	65,8%	64%	нд
Сахарный диабет, %	14,5%	16,1%	нд
Гипертензия, %	85,4%	84%	нд
Гиперхолестеринемия, %	58%	58%	нд
Курение, %	54%	56%	нд
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	64,5%	66%	нд
Средняя ФВ, %±SD	59,7±8,8	57,7±3,2	нд
КДОс, мл	117,4±8,8	125,8±7,1	нд
Стенокардия 3 и 4 ФК, %	87,5%	80%	нд
Степень исходного стеноза, %±SD	81,4±4,7	81,8±5,2	нд

Таблица 2. Сравнительные исходные ангиографические характеристики поражения коронарных артерий у пациентов двух групп

Критерий	Наномед	Xiense	p
Средняя протяженность стентированного сегмента, мм±SD	31,3±5,3	30,5±4,7	нд
Хроническая окклюзия, %	10,4%	10%	нд
ПНА	43,7%	46%	нд
Syntax Score, баллы±SD	16,2±3,3	17,1±3,4	нд
Выраженный кальциноз, %	16,6%	16%	нд
Тип стеноза А, %	27%	22%	нд
Тип стеноза В1, %	25%	26%	нд
Тип стеноза В2, %	18,8%	18%	нд
Тип стеноза С, %	29,2%	34%	нд
Типы стенозов В2 и С, %	48%	52%	нд

Таблица 3. Сравнительные данные ОКТ у пациентов двух групп через 3 месяца наблюдения

Критерий	Наномед	Xiense	p
Количество ОКТ	10	10	-
Количество срезов	247	226	-
Количество балок	1776	1562	-
Количество неприлегающих балок	29(1,6%)	21(1,3%)	0,49
Количество непокрытых балок	159(8,9%)	134(8,5%)	0,2

исследуемой группе выявлено наличие аблюминального тромба.

Таким образом, несмотря на отличия в природе полимера, а также заявленных сроков его элюирования, эндотелизация в ближайшем периоде протекала одинаково в обеих группах.

Обсуждение

Неполная эндотелизация стента является предиктором возникновения тромбоза. Усовершенствование

покрытий современных СЛП направлено на снижение рисков как рестеноза так и тромбоза. Мы протестировали гипотезу о том, что стенты с БП «Наномед» (Мединж, Россия) будут эндотелизироваться в ранние сроки соизмеримо со стентами с ПП «Xiense V» Abbott Vascular (США). Оба стента схожи по дизайну платформы и относятся к СЛП второго поколения. Основные отличия заключаются в том, что в стенте Xiense V полимер перманентный с периодом элюирования 120 дней, а у стента Наномед полимер биodeградируемый со сроком деградации 60 дней.

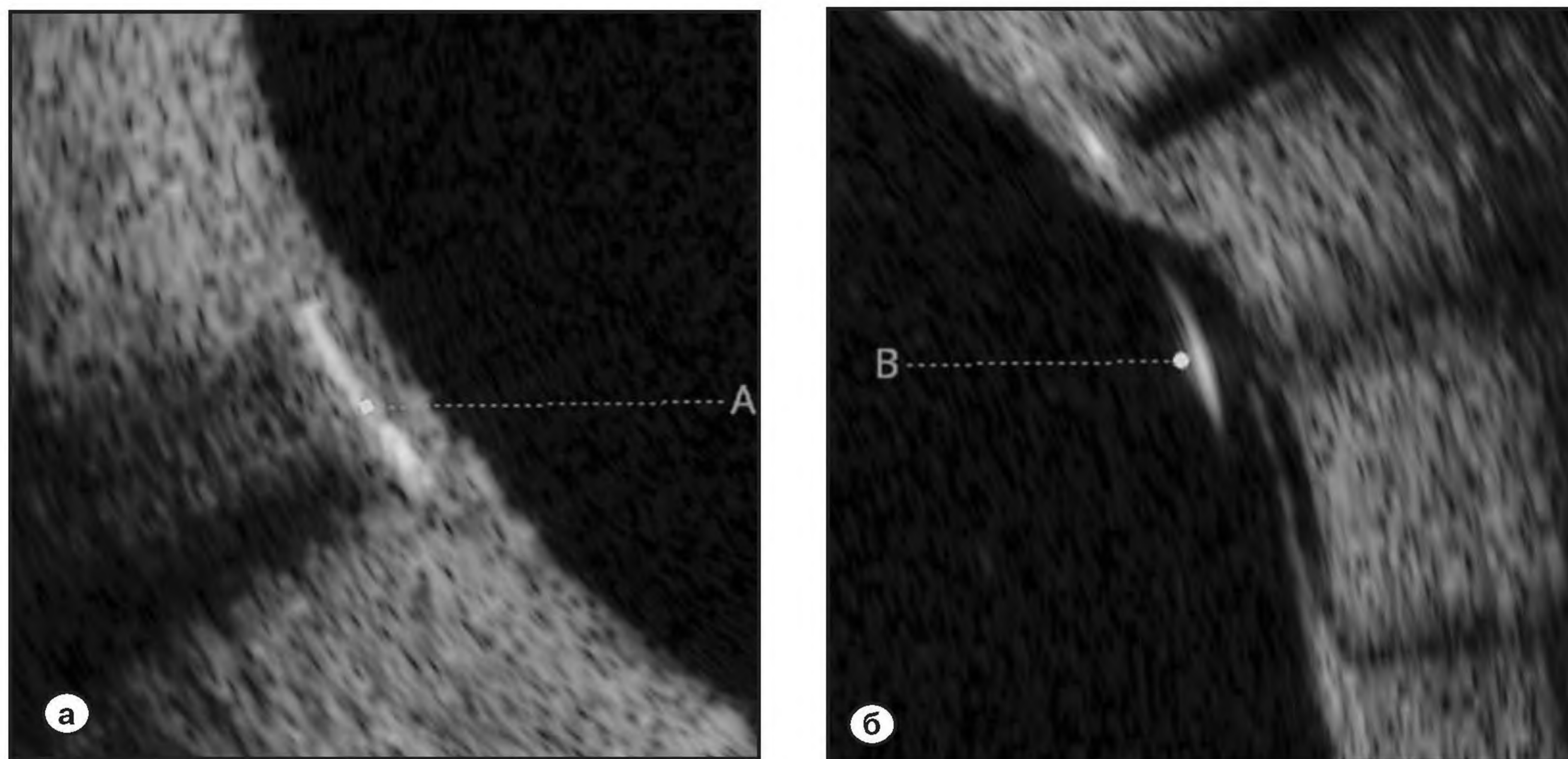


Рис. 1. Фрагменты оптических срезов при увеличении. А-прилегающая эндотелизированная балка и В-неприлегающая.

Биоразлагаемый полимер разработан с целью контролируемого высвобождения лекарственного средства по мере элюирования полимерного материала, гипотетически трансформируя СЛП в инертный голометаллический стент.

Для сравнительного контроля процессов неоинтимогеназа мы использовали ОКТ, как метод с наилучшей разрешающей способностью (рис. 1).

В ходе нашего исследования через 3 месяца после имплантации не выявлено статистически значимых различий в долях непокрытых (8,9% против 8,5%, $p=0,49$) и неприлегающих балок (1,6% против 1,3%, $p=0,2$). В 1 случае в исследуемой группе выявлено наличие аблюминального тромба.

В исследовании под руководством Kim S. соотношения непокрытых и неприлегающих балок к 3 месяцам у стентов Resolute и Xience составили 6,2% против 4,7% ($p=0,62$) и 0,7% против 0,7% ($p=0,64$) соответственно [3]. Наши результаты аналогичны данным Izumi D. и соавторов, которые в своем исследовании из 43 пациентов проанализировали 477 оптических среза и 4485 балки. Авторы получили схожие данные по проценту неэндотелизированных и мальаппозированных балок у стентов Resolute и Xience, составившие 8,3% против 8,6% ($p=0,92$) и 1,68% против 2,29% ($p=0,65$) [4].

В исследовании Ormiston J. и соавторов, включавшем 10 ОКТ в срок 4 месяца после имплантации сиролimus-содержащих СЛП на основе БП доли непокрытых и неприлегающих балок составили 7,3% и 0,4% соответственно [5].

Karjalainen P. с соавт., проведя 46 ОКТ (по 23 в каждой группе), выявил снижение доли непокрытых балок в группе БП по сравнению с ПП (3,9% против 8,9%, соответственно, $p<0,001$). Кроме того, количество мальаппозированных балок было также ниже в группе БП (2,1% против 5,3%, $p<0,001$) [6].

В целом, в сериях исследований доли непокрытых и мальаппозированных балок в срок 3 месяца после имплантации СЛП второго поколения на основе перманентного покрытия варьируют на уровне 6,2%-8,6% и 0,4%-2,29% соответственно [3-6].

Таким образом, наши результаты коррелировали, как с эверолимус-содержащим, так и с зотаролимус-содержащим и сиролimus-содержащими стентами на основе ПП и БП. Некоторое расхождение данных может быть обусловлено различными долями сложных субстратов типов В2 и С и различной интерпретацией исследователями данных ОКТ. Ключевым моментом нашего исследования стало и то, что 91,1% балок в основной и 91,5% в контрольной группах были эндотелизированы уже к 3 месяцам ($p=0,2$).

Выводы

По данным оптической когерентной томографии в обеих группах были получены схожие результаты. К 3 месяцам наблюдения в двух группах подавляющее количество балок было эндотелизировано. На ранней стадии наблюдения ни в одной из групп достижений конечных точек не выявлено. ■

Список литературы/References

1. Mauri L., Kereiakes D., Yeh R. et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med.* 2014; 371:2155–2166.

2. Authors/Task Force members, Windecker S., Kolh P., et al. 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) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35:2541–619.

3. Kim S., Kim J.S., Shin D.H., et al. Comparison of early strut coverage between zotarolimus- and everolimus-eluting stents using optical coherence tomography. *Am J Cardiol.* 2013;111:1–5.

4. Izumi D., Miyahara M., Sakai M., Fukuoka S. OCT-based comparison of early strut coverage between zotarolimus- and everolimus-eluting stents with second stent designs. *Eurointervention.* 2014;5;20.

5. Ormiston J., Webster M., Stewart J. et al. First-in-Human Evaluation of a Bioabsorbable Polymer-Coated Sirolimus-Eluting Stent. *JACC: Cardiovasc int* 2013; 6(10): 1026–1034.

6. Karjalainen P., Varho V., Nammass W. et al. Early Neointimal Coverage and Vasodilator Response Following Biodegradable Polymer Sirolimus-Eluting vs. Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circulation Journal* .2015;79(2): 360–367.