



УДК 616-035.1

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-1-52-62

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ПЛАТФОРМЫ ПЕРВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО СТЕНТА С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ

Е.И. Кретов¹ ✉, В.И. Байструков¹, А.А. Бойков¹, Д.У. Малаев¹, М.Б. Васильева¹,
Д.С. Сергеевичев¹, В.В. Демин², Д.В. Демин², Д.В. Требушат³, К.В. Козырь¹, А.Р. Таркова¹,
А.А. Прохорихин¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055; ²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Оренбургская областная клиническая больница», Оренбург, ул. Аксакова, 23, Российская Федерация, 460018; ³ООО «Ангиолайн интервенционный девайс», ул. Инженерная, 18, Новосибирск, Российская Федерация, 630090

Основные положения

- Обосновано внедрение в широкую клиническую практику отечественного коронарного стента «Калипсо» (ООО «Ангиолайн», Россия) для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца.
- Оценено неоинтимальное заживление российского стента с лекарственным покрытием.

Актуальность	Актуальность работы обусловлена необходимостью доступных российских лекарственных стентов с доказанной клинической безопасностью и эффективностью для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе острым коронарным синдромом.
Цель	Клинико-экспериментальное обоснование внедрения в широкую клиническую практику отечественного коронарного стента «Калипсо» (ООО «Ангиолайн», Россия).
Материалы и методы	Научно-исследовательская работа выполнена в четыре этапа. Первый этап включал исследование, направленное на поиск платформы стента с наилучшими показателями заживления. Далее проведено доклиническое исследование отечественных коронарных стентов, в основе которых лежала платформа, показавшая наилучший результат на первом этапе. В рамках третьего этапа с целью подтверждения доклинических результатов проведено клиническое исследование с использованием оптической когерентной томографии. Финальная часть работы, целью которой было подтверждение эффективности и безопасности российского стента в клинической практике, включала сравнительный анализ ангиографических данных через 12 мес. после начала исследования.
Результаты	На первом этапе платформа стента с биодеградируемым покрытием, выделяющим сиролimus, показала наиболее высокий профиль заживления в сравнении с другими исследуемыми платформами: показатель шкалы неоинтимального заживления для группы стента Orsiro (Biotronik, Германия) составил $18,0 \pm 14,97$ в сравнении с группой Xience (Abbott Vascular, США) $25,6 \pm 1,0$ и Synergy (Boston Scientific, США) $32,5 \pm 20,3$ ($p < 0,001$). Отечественный аналог последовательно продемонстрировал высокий профиль заживления в доклиническом и клиническом исследованиях с применением оптической когерентной томографии. Результаты финального, сравнительного, клинического исследования показали, что российский стент обладает сопоставимым профилем безопасности и эффективности в сравнении с одним из лучших зарубежных стентов (статистически значимой разницы по частоте бинарного рестеноза между группами не выявлено, $p > 0,05$).
Заключение	Отечественный сиролimus-покрытый стент с биодеградируемым полимером «Калипсо» продемонстрировал показатели полного неоинтимального заживления без признаков хронического воспаления в эксперименте. Данный стент характеризовался высоким уровнем неоинтимального заживления по данным клинического исследования с использованием ОКТ. По данным ангиографического контроля не выявлено статистически значимой разницы

Для корреспонденции: Евгений Иванович Кретов, sibvolna2005@yandex.ru; адрес: ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Россия, 630055

Corresponding author: Kretov Evgeny I., sibvolna2005@yandex.ru; address: 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055

в частоте бинарного рестеноза между российским сиролимус-выделяющим стентом с биodeградируемым покрытием и эверолимус-выделяющим стентом с постоянным полимером через 12 мес. после имплантации ($p>0,05$).

Ключевые слова

Коронарный стент • Оптическая когерентная томография • Неинтимальное заживление • Доклиническое исследование

Поступила в редакцию: 17.02.2020; поступила после доработки: 29.02.2020; принята к печати: 02.03.2020

CLINICAL RATIONALE AND EXPERIMENTAL FEASIBILITY OF THE FIRST NATIONAL DRUG-ELUTING STENT PLATFORM

E.I. Kretov¹ ✉, V.I. Baystrukov¹, A.A. Boykov¹, D.U. Malaev¹, M.B. Vasilyeva¹,
D.S. Sergeevichev¹, V.V. Demin², D.V. Demin², D.V. Trebushat³, K.V. Kozyr¹, A.R. Tarkova¹,
A.A. Prokhorikhin¹

¹Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055; ²State Budgetary Healthcare Institution “Orenburg Regional Clinical Hospital”, 23, Aksakova St., Orenburg, Russian Federation, 460018; ³Angioline Interventional Device, LCC, 18, Inzhenernaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630090

Highlights

- Rationale for the clinical use of the Russian coronary stent “Calypso” (“Angioline” LLC, Russian Federation) for treating patients with coronary artery disease is provided.
- Neointimal healing pattern of the Russian drug-eluting stent is evaluated.

Background

The availability of drug-eluting stents with evidence-based clinical safety and efficacy produced in the Russian Federation is one of the relevant goals for successful treating of patients with coronary artery disease, including acute coronary syndrome.

Aim

To confirm clinical rationale and experimental feasibility of the first Russian drug-eluting stent, Calypso (Angioline, LLC, Russian Federation), for the clinical practice.

Methods

The study included four phases. The first phase was aimed at selecting the optimal stent platform with superior healing properties. Then, the selected Russian coronary stents based on the optimal platforms underwent preclinical studies. The third phase included the clinical assessment using optical coherence tomography (OCT) in order to confirm the preclinical results. The last phase was focused on assessing clinical safety and efficacy of the Russian coronary stent based on the comparative analysis of angiographic findings within the 12-months follow-up.

Results

At the first phase, biodegradable polymer sirolimus-eluting stent showed superior healing properties in comparison with the healing score of 18 ± 14.97 for Orsiro stents (Biotronik, Germany) versus 25.6 ± 1.0 for Xience stents (Abbott Vascular, USA) versus 32.5 ± 20.3 for Synergy (Boston Scientific, USA), $p<0.001$. The Russian stent consistently demonstrated a high healing profile in preclinical and OCT clinical studies. The results of the comparative clinical study proved the clinical safety and efficacy of the Russian stent that was similar to the best foreign stents. None of the differences in the incidence of binary restenosis were found between the groups ($p<0.05$).

Conclusion

The biodegradable polymer sirolimus-eluting stent Calypso manufactured in the Russian Federation demonstrated superior neointimal healing pattern with no signs of chronic inflammation in the experiment. This stent reported high neointimal healing properties according to the clinical OCT study. According to the angiographic findings, the incidence of binary restenosis between the Russian biodegradable polymer sirolimus-eluting stent and durable polymer everolimus-eluting stents was similar at the 12-months follow-up ($p>0.05$).

Keywords

Coronary stent • Optical coherence tomography • Neointimal healing • Preclinical study

Received: 17.02.2020; received in revised form: 29.02.2020; accepted: 02.03.2020

Список сокращений

ОКТ – оптическая когерентная томография ШНЗ – шкала неоинтимального заживления

Введение

В России ежегодно имплантируют около 250 тыс. коронарных стентов [1]. При этом, несмотря на сохраняющийся прирост стентирования коронарных артерий в 12–15%, соотношение между голометаллическими и лекарственными стентами остается на уровне 1:1. Кроме того, количество интервенционных вмешательств при ишемической болезни сердца в России не достигает показателя развитых стран. Во многом это связано с высокой стоимостью импортных устройств. Ввиду этого наличие на российском рынке доступных лекарственных стентов с обоснованной клинической безопасностью и эффективностью является одним из приоритетных направлений лечения пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе с острым коронарным синдромом. При этом новые лекарственные стенты не должны нести повышенный риск устройство-ассоциированных осложнений в сравнении с предшественниками и должны быть оценены факторы, которые могут спровоцировать тромбоз как наиболее грозное осложнение [2–8]. Таким образом, выбор платформы и антипролиферативного агента для создания отечественного стента с лекарственным покрытием требует клиничко-экспериментального обоснования.

Цель представленной работы – обоснование внедрения в широкую клиническую практику российского стента с лекарственным покрытием «Калипсо» (ООО «Ангиолайн», Россия) и оценка его неоинтимального заживления.

Материалы и методы

План работы

Научно-исследовательская работа включала че-

тыре этапа. Целью первого этапа было определить платформу коронарного стента с наилучшими показателями неоинтимального заживления. Для этого исследованы платформы стентов с различными покрытиями (постоянным/биodeградируемым) и типами лекарственных препаратов. На основании результатов первого этапа выбрана платформа, которую затем использовали как основу для создания отечественного стента, изученного на втором этапе – в доклиническом исследовании. Третьим этапом проведена клиническая оценка неоинтимального заживления отечественного коронарного стента с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ). Четвертый этап заключался в сравнительной оценке ангиографических данных в рамках рандомизированного клинического исследования.

Первый этап

Первый этап включал ретроспективное исследование профиля неоинтимального заживления различных платформ стентов. Устройствами исследования были: сиролимус-покрытый стент с биodeградируемым полимером Orsiro (Biotronik, Германия) – 19 пациентов, эверолимус-покрытый стент с биodeградируемым полимером Synergy (Boston Scientific, США) – 25 пациентов – и эверолимус-покрытый стент с постоянным полимером Xience (Abbott Vascular, США) – 25 пациентов (табл. 1). Через 3 мес. после включения в исследование с помощью ОКТ в качестве первичной конечной точки оценивался показатель шкалы неоинтимального заживления (ШНЗ). Вторичной конечной точкой исследования была оценка процента покрытия страт.

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых платформ стентов

Table 1. Comparative characteristics of the study stent samples

	Стент Orsiro (Biotronik, Германия) / Orsiro (Biotronik, Germany)	Стент Synergy (Boston Scientific, США) / Synergy (Boston Scientific, USA)	Стент Xience (Abbott Vascular, США) / Xience (Abbott Vascular, USA)
Материал основания / Base material	Кобальт-хром / Cobalt-chromium	Платина-хром / Platinum-chromium	Кобальт-хром / Cobalt-chromium
Носитель лекарства / Drug carrier	Биodeградируемый полимер (полимолочная кислота) / Biodegradable polymer (polylactic acid)	Биodeградируемый полимер (полимолочная кислота) / Biodegradable polymer (polylactic acid)	Постоянный полимер (фторполимер) / Durable polymer (fluoropolymer)
Характер покрытия / Coating characteristic	Циркулярное покрытие (толщина 5–7 мкм) / Circular coating (thickness 5–7 microns)	Аблминальное покрытие (толщина 4 мкм) / Abluminal coating (thickness 4 μm)	Циркулярное покрытие (толщина 7–8 мкм) / Circular coating (thickness 7–8 microns)
Антипролиферативный агент / Antiproliferative agent	Сиролимус 140 мкг/см ² / Sirolimus 140 mcg/cm ²	Эверолимус 100 мкг/см ² / Everolimus 100 mcg/cm ²	Эверолимус 100 мкг/см ² / Everolimus 100 mcg/cm ²
% выделения антипролиферативного агента через 3 мес. / % antiproliferative agent release after 3 months	87±2	90±2	91±2

Показатель ШНЗ рассчитывался по формуле:

$$\text{ШНЗ} = (\% \text{ИДН} \times 4) + (\% \text{МНС} \times 3) + (\% \text{НС} \times 2) + (\% \text{МС} \times 1),$$

где ИДН – интралюминальный дефект наполнения (пролабирующий тромб и т. п.); МНС – малаппозированные непокрытые страты; НС – непокрытые страты; МС – малаппозированные страты.

Второй этап

На втором этапе двум животным имплантированы четыре отечественных сиролimus-покрытых коронарных стента с биодеградируемым полимером. Всех животных наблюдали в течение 4 мес. после включения в исследование. После завершения эксперимента проведен гистологический анализ тканей сегмента коронарной артерии с имплантированным стентом. Препараты заливались в парафин по стандартной методике, готовились поперечные гистологические срезы артерий каждой группы толщиной 5 мкм. Все стекла окрашивали гематоксилином и эозином. Фотофиксация гистологического материала проводилась на микроскопе с объективами 5 (шкала 200 мкм), 10 (шкала 100 мкм), 40 (шкала 20 мкм). Анализ образцов проводился в зоне расположения страт стента, а именно неоинтимального слоя и частично медики целевой коронарной артерии. Первичной конечной точкой исследования был процент покрытия страт через 4 мес. Вторичные точки исследования: признаки хронического воспаления и тромбоза в месте имплантированных стентов.

Третий этап

Третьим этапом проведено исследование профиля неоинтимального заживления отечественного коронарного стента «Калипсо» в условиях клинической практики. Всего в исследование включено 11 пациентов. Через 4 мес. после включения с помощью ОКТ оценивали показатели ШНЗ и процент покрытия страт стента.

Четвертый этап

Заключительным этапом выполнена сравнительная оценка безопасности и эффективности отечественного стента «Калипсо» в рандомизированном исследовании «ПАТРИОТ». В рамках данного исследования через 12 мес. наблюдения проводился ангиографический контроль в отобранной методом рандомизации группе пациентов, составившей 20% общей выборки. Ангиографическая конечная точка исследования включала частоту бинарного рестеноза и определялась как наличие стеноза $\geq 50\%$ в целевом поражении или сегменте по данным контрольной ангиографии [9].

Через этические комитеты были проведены первый и четвертый этап (проспективные клинические исследования), второй этап проводился как

ретроспективное наблюдательное исследование. Перед включением в исследование все пациенты подписывали форму информированного согласия. Имплантацию стентов, послеоперационное и амбулаторное ведение пациентов осуществляли в соответствии с локальной клинической практикой, без дополнительных вмешательств.

Статистический анализ

Количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения либо медианы и 25–75%-го перцентилей, качественные – в виде абсолютных и относительных (%) значений. Межгрупповые сравнения количественных переменных выполняли с помощью теста Стьюдента для несвязанных выборок или теста Манна – Уитни. Бинарные качественные признаки сравнивали с применением точного теста Фишера. Статистическая значимость устанавливалась при вероятности ошибки первого типа менее 5%. Все расчеты выполняли с применением программного статистического пакета IBM SPSS Statistics (версия 23).

Результаты

Первый этап исследования включал 69 пациентов, которым выполнена имплантация эверолиму-покрытого стента с постоянным полимером Xience (Abbott Vascular, США), $n = 25$, эверолиму-покрытого стента с биодеградируемым полимером Synergy (Boston Scientific, США), $n = 25$, и сиролimus-покрытого стента с биодеградируемым полимером Orsiro (Biotronik, Германия), $n = 19$ (табл. 2).

В общей сложности с помощью ОКТ изучено 14 366 страт через 3 мес. наблюдения. Среднее число страт, анализируемых в одном поражении, составило 208. В группе Xience изучено 4 430 страт, 177 страт на одно поражение; в группе Synergy – 4 380 страт, 175 страт на одно поражение; в группе Orsiro исследовано 5 556 страт, 292 страт на одно поражение. Через 3 мес. после имплантации стентов показатель ШНЗ в группе Orsiro составил $18 \pm 14,97$ в сравнении с группами Xience ($25,6 \pm 12,3$; $p < 0,001$) и Synergy ($32,5 \pm 20,3$; $p < 0,001$) (табл. 3). Различий между группами 1 и 2 не отмечалось ($p = 0,325$). Количество покрытых страт в группе Orsiro составило $86 \pm 8,90\%$ в сравнении с группами Xience ($86,12 \pm 11,84\%$; $p > 0,999$) и Synergy ($80,6 \pm 14,16\%$; $p = 0,129$). Различий между группами 1 и 2 не отмечалось ($p = 0,122$).

Результаты ОКТ-анализа через 3 мес. показали статистически значимое преимущество группы Orsiro в сравнении с группами Xience и Synergy по показателю первичной конечной точки, шкале неоинтимального заживления.

С учетом того что на первом этапе исследования наилучший показатель заживления определен

Таблица 2. Основные демографические характеристики пациентов
Table 2. Clinical and demographic data of the study population

Показатель / Variable	Группа 1, Xience / Group 1, Xience, n = 25	Группа 2, Synergy / Group 2, Synergy, n = 25	Группа 3, Orsiro / Group 3, Orsiro, n = 19	Сравнение групп / Group comparison	
				М (SD) % [95% ДИ] / [95% CI]	Разница [95% ДИ] / Difference [95% CI] / P
Возраст, лет / Age, years	60,12±7,33	63,08±7,33	60,3±12,45	1-2: 4 [-1; 7] 2-3: 3,0 [-2,7; 8,5] 1-3: 0,2 [-5,8; 4,8]	1-2: 0,125 2-3: 0,331 1-3: 0,943
Пол, мужской / Sex, men	22,88 [70; 96]	21,84 [65; 94]	13,68 [46; 85]	1-2: 0,7 [0,1; 4,8] 2-3: 0,4 [0,1; 2,2] 1-3: 0,3 [0; 1,7]	1-2: >0,999 2-3: 0,287 1-3: 0,144
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	6,24 [11; 43]	2,8 [2; 25]	6,32 [15; 54]	1-2: 0,3 [0; 1,8] 2-3: 5,1 [0,8; 58,8] 1-3: 1,4 [0,3; 6,8]	1-2: 0,247 2-3: 0,060 1-3: 0,735
Дислипидемия / Dyslipidemia	17,68 [48; 83]	11,44 [27; 63]	13,68 [46; 85]	1-2: 0,4 [0,1; 1,3] 2-3: 2,7 [0,7; 11,8] 1-3: 1 [0,2; 4,5]	1-2: 0,154 2-3: 0,135 1-3: >0,999
Постинфарктный кардиосклероз / Postinfarction cardiosclerosis	13,52 [33; 70]	11,44 [27; 63]	6,32 [15; 54]	1-2: 0,7 [0,2; 2,5] 2-3: 0,6 [0,1; 2,4] 1-3: 0,4 [0,1; 1,7]	1-2: 0,778 2-3: 0,535 1-3: 0,227
ЧКВ в анамнезе / Prior PCI	12,48 [30; 67]	15,60 [41; 77]	12,63 [41; 81]	1-2: 1,6 [0,5; 5,8] 2-3: 1,1 [0,3; 4,7] 1-3: 1,8 [0,5; 7,5]	1-2: 0,571 2-3: >0,999 1-3: 0,372
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	21,84 [65; 94]	24,96 [80; 99]	16,84 [62; 94]	1-2: 4,4 [0,4; 23,4] 2-3: 0,2 [0; 3,2] 1-3: 1 [0,1; 7,9]	1-2: 0,349 2-3: 0,300 1-3: >0,999
Фракция выброса левого желудочка / Left ventricular ejection fraction	62,04±7,95	56,8±15,56	56±15,57	1-2: -3 [-13; 3] 2-3: -1,1 [-10,1; 9,6] 1-3: 4,1 [-3,1; 11,6]	1-2: 0,264 2-3: 0,789 1-3: 0,245
Длина стента, мм / Stent length, mm	18,92±7,45	18,16±7,21	27,2±15,12	1-2: -1 [-5; 3] 2-3: -5,1 [-12,7; 2,2] 1-3: -3,7 [-11,8; 3,1]	1-2: 0,726 2-3: 0,184 1-3: 0,286
Диаметр стента, мм / Stent diameter, mm	3,9±0,2	3,94±0,17	3,2±0,44	1-2: 0 [0; 0] 2-3: 0,7 [0,5; 0,9] 1-3: 0,7 [0,5; 0,9]	1-2: 0,531 2-3: <0,001 1-3: <0,001
Давление на стент, атм / Pressure to stent, atm	13,44±3,34	13,64±3,17	12,8±2,22	1-2: 0 [-2; 2] 2-3: 1,1 [-1; 2,9] 1-3: 1 [-1,3; 3,0]	1-2: 0,860 2-3: 0,342 1-3: 0,553
Преддилатация / Predilation	13,52 [33; 70]	8,32 [17; 52]	12,63 [41; 81]	1-2: 0,4 [0,1; 1,6] 2-3: 3,5 [0,9; 15,4] 1-3: 1,6 [0,4; 6,4]	1-2: 0,252 2-3: 0,066 1-3: 0,547
Постдилатация / Post-dilatation	17,68 [48; 83]	20,80 [61; 91]	2,11 [3; 31]	1-2: 1,9 [0,4; 8,7] 2-3: 0 [0; 0,2] 1-3: 0,1 [0; 0,3]	1-2: 0,520 2-3: <0,001 1-3: <0,001

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; М (SD) – среднее значение и стандартное отклонение

Note: CI – Confidence Interval; PCI – percutaneous coronary intervention.

Таблица 3. Данные ОКТ-исследования через 3 мес. наблюдения
Table 3. OCT findings at 3 months follow-up

Показатель / Variable	Группа 1, Xience / Group 1, Xience, n = 25	Группа 2, Synergy / Group 2, Synergy, n = 25	Группа 3, Orsiro / Group 3, Orsiro, n = 19	Сравнение групп / Group comparison	
				М (SD)	Разница [95% ДИ] / Difference [95% CI] / P
Процент покрытия страт / Percentage of stratum coverage	86,12±11,84	80,6±14,16	86,0±8,90	1-2: -6 [-13; 2] 2-3: -6[-15; 2,6] 1-3: 0 [-7,85; 6,13]	1-2: 0,122 2-3: 0,129 1-3: >0,999
Шкала неоинтимального заживления / Neointimal healing scale	25,6±12,3	32,5±20,3	18,0±14,97	1-2: 4,23 [-5,5; 14,87] 2-3: -10 [-19,2; -1,1] 1-3: -7 [-18,3; 0]	1-2: 0,325 2-3: <0,001 1-3: <0,001

Примечание: М (SD) – среднее значение и стандартное отклонение.

в группе стента Orsiro, для изучения неоинтимального заживления отечественного стента «Калипсо» выбрана платформа сиролимус-покрытого стента с биodeградируемым полимером.

На втором этапе после завершения периода наблюдения 4 мес. животные с имплантированными стентами выводились из эксперимента с последующим гистологическим анализом стентированных участков артерии. Анализ данных включал определение признаков первичной и вторичных точек при оценке неоинтимального покрытия (комплекса соединительнотканых волокон и клеток фибробластного и гладкомышечного рядов, расположенного на поверхности собственной стенки сосуда и обращенного в просвет сосуда), ткани в пределах страт стента и меди (рис. 1).

На всех образцах стентов неоинтима четко сформирована и полностью покрывала площадь страт (каркаса) стентов. Структура неоинтимы была двухслойной: первый слой (ближний к просвету сосуда) представлен гладкомышечно-подобными клетками, второй (ближний к меди стенки сосуда) преимущественно состоял из коллагеновых волокон. Внутренний просвет неоинтимы характеризовался как гладкий, покрытый эндотелиальными клетками. В препаратах четко визуализировалась вновь сформированная внутренняя эластическая мембрана под слоем эндотелиальных клеток. При анализе данных отмечалось полное покрытие страт стента неоинтимальной тканью во всех случаях, ни в одном из исследуемых образцов не обнаружено признаков внутрипросветных тромбов или воспалительной реакции (рис. 2).

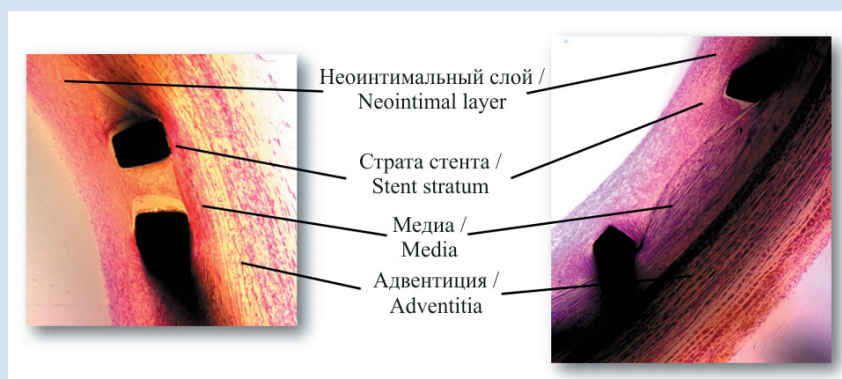


Рисунок 1. Гистологический срез стентированного участка артерии
Figure 1. Typical histological image of the stented artery segment

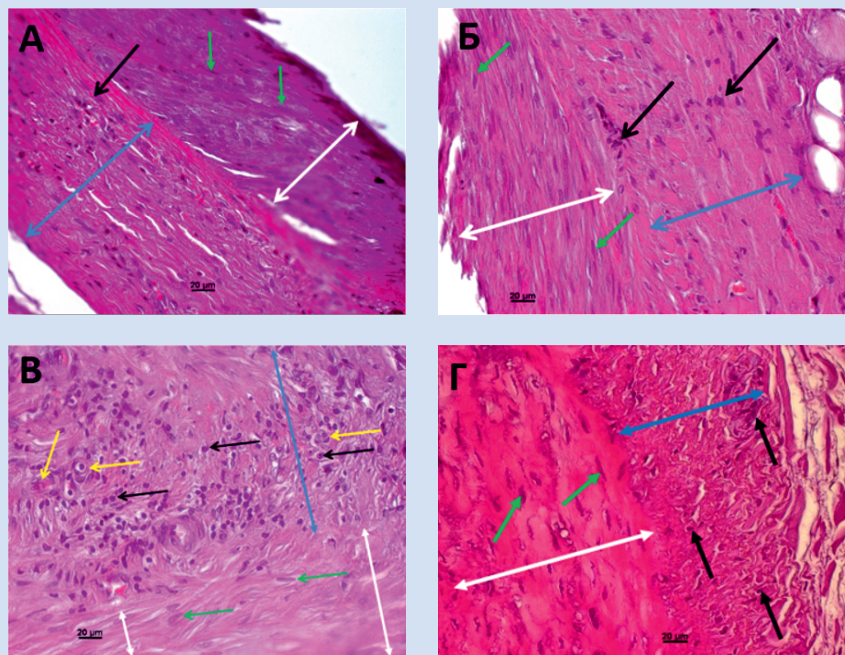


Рисунок 2. Исследуемый стент 1 (А), исследуемый стент 2 (Б), исследуемый стент 3 (В), исследуемый стент 4 (Г).
Примечание: Фрагмент плотного сращения неоинтимы (белая стрелка) и собственной стенки артерии (синяя стрелка). Единичные мононуклеарные клетки (черная стрелка) в зоне контакта неоинтимы и собственной стенки артерии. В зоне неоинтимы преобладают клетки фибробластного ряда (зеленая стрелка). Имеются вновь сформированные сосуды малого калибра (желтые стрелки).

Figure 2. Stent sample 1 (A), stent sample 2 (B), stent sample 3 (B), stent sample 4 (D)

Note: Neointima dense adhesions (white arrow) and the intrinsic artery wall (blue arrow). Single mononuclear cells (black arrow) in the contact zone of the neointima with the native artery wall. Fibroblast cells (green arrow) predominate in the neointima zone. Small-diameter neovessels (yellow arrows).

В третий этап исследования включено 11 пациентов, перенесших имплантацию отечественного сиролимус-покрытого стента с биодеградируемым полимером «Калипсо». Средний возраст пациентов составил $62 \pm 5,9$ года. Все пациенты были мужского пола. Дислипидемия выявлена в 64% случаев, постинфарктный кардиосклероз в 36%, чрескожные коронарные вмешательства в анамнезе отмечены в 73% случаев. Артериальная гипертензия выявлена у всех пациентов. Длина стента составила $27,5 \pm 6,4$ мм, диаметр стента – $3,4 \pm 0,33$ мм, среднее давление при имплантации стента – $10,8 \pm 2,44$ атм. Всего 3 018 страт у 11 пациентов (11 целевых поражений) изучены посредством ОКТ через 4 мес. наблюдения.

Первичная конечная точка исследования, 4-месячный показатель ШНЗ стента «Калипсо», составила $0,76 \pm 0,56$. Процент покрытия страт – 99,9%. Таким образом, результаты ОКТ-анализа через 4 мес. наблюдения показали практически полное заживление стентированных артерий.

Клинико-демографическая характеристика пациентов заключительного этапа работы, а также результаты клинической эффективности и безопасности отечественного сиролимус-выделяющего стента с биодеградируемым покрытием «Калипсо» опубликованы ранее [10]. В заключительной части исследования проанализированы результаты контрольной коронарографии у 121 пациента (83 пациента – группа «Калипсо», 38 пациентов – группа Xience Prime). Определены ангиографические характеристики 195 целевых поражений (126 – группа «Калипсо», 69 – группа Xience Prime) (табл. 4).

Статистически значимой разницы между группами по минимальному диаметру просвета сосуда до и после имплантации стента, степени стеноза в зоне целевого поражения и локализации целевого

поражения не наблюдалось ($p > 0,05$). Частота возникновения бинарного рестеноза статистически значимо между группами не различалась ($p > 0,05$).

Обсуждение

Результаты сравнительного анализа внутрисудистой характеристики стентов и профиля неинтимального покрытия между тремя различными платформами стентов с лекарственным покрытием показали, что сиролимус-выделяющий стент с биодеградируемым покрытием имеет лучшие характеристики профиля заживления через 3 мес. после имплантации. По истечении срока наблюдения показатель ШНЗ был лучшим в группе сиролимус-покрытого стента с биодеградируемым покрытием и составил $18,0 \pm 14,97$ при среднем значении покрытых страт $86,0 \pm 8,90\%$. Полученные данные послужили основанием для выбора биодеградируемого полимера в качестве платформы для отечественного стента и сиролимуса в качестве лекарственного препарата.

По результатам доклинического исследования установлено, что после 4 мес. наблюдения все образцы были покрыты неинтимальной тканью на 100%. Ни в одном случае на клеточном и тканевом уровнях не выявлено признаков хронического воспаления: можно предположить, что полимер стента с лекарственным препаратом не содержит веществ, провоцирующих локальную воспалительную реакцию и, соответственно, отсроченную эндотелизацию страт стента. Несмотря на обнадеживающие данные доклинического исследования, положительное влияние выбранной платформы на процесс заживления сосудистой стенки требовало подтверждения в клинической практике. Для этого третьим этапом проведен анализ неинтимального покрытия российского стента «Калипсо» в клинической практике.

Таблица 4. Результаты качественного анализа ангиографических данных
Table 4. Results of the qualitative analysis of the angiographic findings

			Группа «Калипсо» / Calypso group, n = 126	Группа Xience / Xience group, n = 69	P
Минимальный диаметр просвета артерии / Minimum artery diameter	До имплантации / Before implantation	M (SD)	$0,73 \pm 0,52$	$0,63 \pm 0,45$	0,206
		Медиана Q1:Q3 / Median Q1:Q3	0,72 [0,40:0,94]	0,61 [0,30:0,90]	
	После имплантации / After implantation	M (SD)	$2,85 \pm 0,49$	$2,84 \pm 0,45$	0,991
		Медиана Q1:Q3 / Median Q1:Q3	2,75 [2,50:3,20]	2,80 [2,52:3,10]	
Степень стеноза / Stenosis severity		M (SD)	$76,45 \pm 15,30$	$78,85 \pm 13,94$	0,429
		Медиана Q1:Q3 / Median Q1:Q3	74,10 [65,00:84,95]	76,44 [67,33:91,48]	
Бинарный рестеноз / Binary restenosis			7 (5,56)	0 (0,00)	0,053
Локализация стента / Stent localization	ПНА / LAD	n (%)	64 (50,79)	30 (43,48)	0,371
	ПКА / RCA		35 (27,78)	19 (27,54)	0,999
	ОА / Cx		24 (19,05)	19 (27,54)	0,07
	СтЛКА / LMCA		3 (2,38)	1 (1,45)	0,999

Примечание: ОА – основная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; СтЛКА – ствол левой коронарной артерии; M (SD) – среднее значение и стандартное отклонение; Q1:Q3 – первый и третий квартили.
Note: Cx – circumflex artery; LAD – left anterior descending; LMCA – left main coronary artery; RCA – right coronary artery.

Через 4 мес. показатель ШНЗ изучаемого стента составил $0,76 \pm 0,56$. Процент покрытия страт – 99,9%. Полученные результаты как в доклиническом, так и клиническом исследованиях позволяют сделать вывод о высоких показателях биосовместимости и неинтимального заживления исследуемой отечественной платформы после имплантации. Это характеризует выбранную платформу как обладающую высоким профилем безопасности, поскольку риск тромбоза стента сведен к минимуму. С другой стороны, высокие показатели неинтимального заживления на ранних этапах могут свидетельствовать о риске избыточной гиперплазии неинтимы в отдаленные периоды наблюдения.

С целью опровержения данного предположения проведен анализ ангиографических данных сравнительного исследования безопасности и эффективности отечественного сиролimus-покрытого стента (исследование «ПАТРИОТ»). Согласно данным исследования, не выявлено достоверной разницы по частоте возникновения бинарного рестеноза между отечественным сиролimus выделяющим стентом с биодеградируемым покрытием и эверолимус выделяющим стентом с постоянным полимером через 12 месяцев после имплантации ($p > 0,05$).

Следует отметить, что в исследовании не выявлено разницы по клиническим точкам, косвенно связанным с ангиографическими данными, так как не установлено разницы по показателям реваскуляризации целевого сосуда по клиническим показаниям, что косвенно подтверждает гипотезу о низком риске рестеноза российского стента. Кроме того, в ранее проведенных регистровых исследованиях не выявлены признаки повышенного риска рестеноза отечественного стента с лекарственным покрытием [11, 12].

Заключение

Отечественный сиролimus-покрытый стент с биодеградируемым покрытием «Калипсо» характеризуется высоким уровнем неинтимального

заживления по данным клинического исследования с использованием ОКТ. По данным ангиографического контроля не выявлено статистически значимой разницы в частоте бинарного рестеноза между российским сиролimus- выделяющим стентом с биодеградируемым покрытием «Калипсо» и эверолимус-выделяющим стентом с постоянным полимером Xience через 12 мес. после имплантации ($p > 0,05$). Таким образом, отечественный стент, разработанный на базе сиролimus-выделяющей платформы с биодеградируемым покрытием, продемонстрировал высокий уровень эндотелизации страт, а также клинической безопасности и эффективности, ввиду чего его внедрение в клиническую практику можно считать обоснованным.

Конфликт интересов

Е.И. Кретов заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.И. Байструков заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Бойков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.У. Малаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Б. Васильева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.С. Сергеевичев заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Демин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.В. Демин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.В. Требушат является сотрудником ООО «Ангиолайн интервенционал девайс» – компании-производителя исследуемого стента (Новосибирск, Российская Федерация). К.В. Козырь является сотрудником ООО «Ангиолайн интервенционал девайс» – компании-производителя исследуемого стента (Новосибирск, Российская Федерация). А.Р. Таркова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Прохорихин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование четвертого этапа проводилось при финансовой поддержке ООО «Ангиолайн интервенционал девайс».

Информация об авторах

Кретов Евгений Иванович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

Байструков Виталий Игоревич, кандидат медицинских наук, врач рентгенэндоваскулярной диагностики и лечению Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

Бойков Андрей Александрович, стажер исследователь Федерального государственного бюджетного учреждения

Author Information Form

Kretov Evgeny I., PhD, leading researcher at the Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation;

Baystrukov Vitaliy I., PhD, interventional cardiologist at the Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation;

Boykov Andrey A., research assistant at the Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare

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

Малаев Дастан Урматович, аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

Васильева Мария Борисовна, научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

Сергеевичев Давид Сергеевич, научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

Демин Виктор Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Оренбургская областная клиническая больница», Оренбург, Российская Федерация;

Демин Дмитрий Викторович, врач рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Оренбургская областная клиническая больница», Оренбург, Российская Федерация;

Требушат Дмитрий Владимирович, руководитель разработок компании «Ангиолайн интервенционал девайс», Новосибирск, Российская Федерация;

Козырь Константин В., стажер-исследователь Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

Таркова Александра Романовна, кандидат медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

Прохорихин Алексей Андреевич, стажер-исследователь Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация.

of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation;

Malaev Dastan U., PhD student at the Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation;

Vasilyeva Maria B., researcher at the Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation;

Sergeevichev David S., researcher at the Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation;

Demin Viktor V., PhD, Head of the Interventional Cardiology Department, State Budgetary Healthcare Institution “Orenburg Regional Clinical Hospital”, Orenburg, Russian Federation;

Demin Dmitry V., interventional cardiologist at the State Budgetary Healthcare Institution “Orenburg Regional Clinical Hospital”, Orenburg, Russian Federation;

Trebushat Dmitry V., Head of the R&D Department, Angioline Interventional Device, LCC, Novosibirsk, Russian Federation;

Kozyr Konstantin V., research assistant at the Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation;

Tarkova Alexandra R., PhD, cardiovascular surgeon at the Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation;

Prokhorikhin Alexey A., research assistant at the Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

KEI – получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

BVI – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

BAA – анализ данных, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

MDU – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

VMB – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для

Author Contribution Statement

KEI – data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

BVI – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

BAA – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

MDU – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

VMB – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

публикации, полная ответственность за содержание;

СДС – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ДВВ – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ДВД – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ТДВ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ККВ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ТАР – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ПАА – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

SDS – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

DVV – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

DVD – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

TDV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

KKV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

TAR – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

PAA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алекаян Б. Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации-2017 год. Эндоваскулярная хирургия. 2018; 5(2): 93-240. doi: 10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240
2. Byrne R. A., Joner M., Kastrati A. Polymer coatings and delayed arterial healing following drug-eluting stent implantation. *Minerva cardioangiologica*. 2009; 57(5): 567-584.
3. Cook S., Wenaweser P., Togni M., Billinger M., Morger C., Seiler C., Vogel R., Hess O., Meier B., Windecker S. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation*. 2007; 115 (18): 2426-2434. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.658237
4. Iakovou I., Schmidt T., Bonizzoni E., Ge L., Sangiorgi G.M., et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama*. 2005; 293(17): 2126-2130.
5. Joner M., Finn A.V., Farb A., Mont E.K., Kolodgie F.D., Ladich E., Kutys R., Skorija K., Gold H.K., Virmani R. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 48 (1): 193-202. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.042
6. Daemen J., Wenaweser P., Tsuchida K., Abrecht L., Vaina S., Morger C., et al. 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. *The Lancet*. 2007; 369 (9562): 667-678. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60314-6
7. Moreno R., Fernández C., Hernández R., Alfonso F., Angiolillo D.J., Sabaté M. et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 45 (6): 954-959. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.11.065
8. Nebeker J. R., Virmani R., Bennett C.L., Hoffman J.M., Samore M.H., Alvarez J. et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of

available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006. 47 (1): 175-181. doi: 10.1016/j.jacc.2005.07.071

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 рандомизированное мультицентровое исследование эффективности и безопасности сиролимус-доставляющего коронарного стента «Калипсо» по сравнению с эверолимус-доставляющим стентом Xience Prime: дизайн и обоснование клинического исследования «ПАТРИОТ». *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2016; 20(4): 96-101. doi: 10.21688/1681-3472-2016-4-96-101

10. 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. doi: 10.21688/1681-3472-2017-3-76-85

11. Воробьев В. Л. , А. А. Семенихин , Н. И. Грачев , В. В. Верин. Проспективное исследование однолетних клинических результатов использования коронарного стента «Калипсо» у пациентов с острым коронарным синдромом. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017; 21(1): 44-49. doi: 10.21688/1681-3472-2017-1-44-49

12. Лопотовский 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.

REFERENCES

1. Alekyan B.G., Grigor'yan A.M., Staferov A.V., Karapetyan N.G. Endovascular diagnostics and treatment in the russian federation (2017). *Russian journal of Endovascular surgery*. 2018; 5(2): 93-240. (In Russian)

2. Byrne R. A., Joner M., Kastrati A. Polymer coatings and delayed arterial healing following drug-eluting stent implantation. *Minerva cardioangiologica*. 2009; 57(5): 567-584.
3. Cook S., Wenaweser P., Togni M., Billinger M., Morger C., Seiler C., Vogel R., Hess O., Meier B., Windecker S. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation*. 2007; 115 (18): 2426-2434. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.658237
4. Iakovou I., Schmidt T., Bonizzi E., Ge L., Sangiorgi G.M., et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama*. 2005; 293(17): 2126-2130.
5. Joner M., Finn A.V., Farb A., Mont E.K., Kolodgie F.D., Ladich E., Kutys R., Skorija K., Gold H.K., Virmani R. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 48 (1): 193-202. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.042
6. Daemen J., Wenaweser P., Tsuchida K., Abrecht L., Vaina S., Morger C., et al. 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. *The Lancet*. 2007; 369 (9562): 667-678. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60314-6
7. Moreno R., Fernández C., Hernández R., Alfonso F., Angiolillo D.J., Sabaté M. et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 45 (6): 954-959. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.11.065
8. Nebeker J. R., Virmani R., Bennett C.L., Hoffman J.M., Samore M.H., Alvarez J. et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006. 47 (1): 175-181. doi: 10.1016/j.jacc.2005.07.071
9. 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 "Xience Prime": design and rationale for "PATRIOT" trial. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2016; 20(4): 96-101. doi: 10.21688/1681-3472-2016-4-96-101 (in Russian)
10. 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 kardiokhirurgiya*. 2017;21(3):76-85. doi: 10.21688/1681-3472-2017-3-76-85 (In Russian)
11. Vorobev V.L., Semenihih A.A., Grachev N.I., Verin V.V. Clinical outcomes of one-year prospective study on application of Calypso coronary stents in patients with acute coronary syndrome. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 21(1): 44-49. doi: 10.21688/1681-3472-2017-1-44-49 (In Russian)
12. 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 Russian)

Для цитирования: Е.И. Кретов, В.И. Байструков, А.А. Бойков, Д.У. Малаев, М.Б. Васильева, Д.С. Сергеевичев, В.В. Демин, Д.В. Демин, Д.В. Требушат, К.В. Козырь, А.Р. Таркова, А.А. Прохорихин. Клинико-экспериментальное обоснование выбора платформы первого отечественного стента с лекарственным покрытием. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020; 9 (1): 52-62. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-52-62

To cite: E.I. Kretov, V.I. Baystrukov, A.A. Boykov, D.U. Malaev, M.B. Vasilyeva, D.S. Sergeevichev, V.V. Demin, D.V. Demin, D.V. Trebushat, K.V. Kozyr, A.R. Tarkova, A.A. Prokhorikhin. *Clinical rationale and experimental feasibility of the first national drug-eluting stent platform. Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020; 9 (1): 52-62. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-52-62