

Чистовий примірник рукопису

Тип: Оригінальна дослідницька стаття

Рандомізоване порівняльне дослідження біорозкладного полімерного ультратонкого стента, що виділяє сиролімус, і полімерного стента тривалого використання, який виділяє еверолімус, у пацієнтів з вперше виявленим ураженням нативних коронарних артерій: клінічне дослідження meriT-V

Олександр Абізаїд¹, PhD; Саско Кедев², PhD, член Європейського співтовариства кардіологів, член Американської колегії кардіологів, член Товариства серцево-судинної ангіографії та інтервенційних втручань; Елвін Кедхі³, PhD; Суніл Талвар⁴, член Королівської колегії лікарів; Андреїс Ергліс⁵, член Європейського співтовариства кардіологів, член Американської колегії кардіологів; Ота Хліномаз⁶, PhD; Моніка Масотті⁷, PhD; Фарзін Фатх-Ордубаді⁸, член Королівської колегії лікарів; Педро Лемос⁹, PhD; Кшиштоф Мілевські¹⁰, PhD; Роберто Ботельо¹¹, PhD; Рікардо Коста¹, PhD; Шріпал Бангалор^{12*}, магістр управління в галузі охорони здоров'я, член Американської колегії кардіологів, член Товариства серцево-судинної ангіографії та інтервенційних втручань

¹Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, м. Сан-Паулу, Бразилія; ² Університетська клініка кардіології, м. Скоп'є, Македонія; ³ Госпіталь Ісала, м. Зволле, Нідерланди; ⁴ Королівська лікарня Борнмута, м. Борнмут, Велика Британія; ⁵ Латвійський науково-дослідний інститут кардіології, м. Рига, Латвія; ⁶МК ЧХ і ЧП, Університетська лікарня Святої Анни, м. Брно, Чеська Республіка; ⁷ Університетська клініка Барселони, Іспанія; ⁸Манчестерський кардіологічний центр, м. Манчестер, Велика Британія; ⁹Інститут кардіології-ІнКор, Університет Сан-Паулу, м. Сан-Паулу, Бразилія; ¹⁰American Heart of Poland SA, м. Катовіце, Польща; ¹¹Eurolatino Pesquisas Medicas, Бразилія; ¹² Школа медицини Нью-Йоркського університету, м. Нью-Йорк, США.

Коротка назва для колонтитулу: Рандомізоване клінічне дослідження відсутності меншої ефективності meriT-V

***АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ**

Лікар Шріпал Бангалор, магістр управління в галузі охорони здоров'я, член Американської колегії кардіологів, член Товариства серцево-судинної ангіографії та інтервенційних втручань, Нью-Йоркський університет
SKI, 9R/109, New York, NY-10016 Ел.пошта: sripalbangalore@gmail.com Номер телефону: 212 263 3540 Факс: 212 263 3988

Конфлікт інтересів:

Лікар Олександр Абізаїд і лікар Рікардо Коста – незалежні наукові консультанти компанії Meril Life Sciences Pvt. Ltd., Індія. Лікар Олександр Абізаїд також є головним дослідником клінічного дослідження meriT-V. Лікар Шріпал Бангалор входить до складу консультативної ради й отримав гранти на науково-дослідну роботу та разову грошову винагороду від компанії Abbott Vascular, США. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування

Клінічне дослідження meriT-V фінансувалося компанією Meril Life Sciences Pvt. Ltd., Індія.

Загальна кількість слів: 5055

Кількість таблиць: 04 Кількість рисунків: 03 Кількість посилань: 17



РЕЗІЮМЕ

Мета: Оцінити безпеку й ефективність коронарного стента BioMime™, що виділяє сиролімум (SES), у порівнянні з коронарним стентом лінійки XIENCE, який виділяє еверолімум (EES), при лікуванні пацієнтів з вперше виявленим ураженням нативних коронарних артерій.

Методи і результати. Клінічне дослідження metiT-V – це проспективне, багатоцентрове, рандомізоване, відкрите, контрольоване за активним препаратом дослідження відсутності меншої ефективності. Всього в дослідження було включено 256 пацієнтів з одним або двома вперше виявленими ураженнями нативних коронарних артерій, яких випадковим чином розподілили (2:1) для лікування за допомогою стентів BioMime SES або XIENCE EES. Стент BioMime SES був не менш ефективний, ніж стент XIENCE EES за первинною кінцевою точкою – пізньою втратою просвіту стента ($0,15 \pm 0,27$ мм проти $0,15 \pm 0,29$ мм; різниця: $-0,006$ мм; 95% довірчий інтервал: від $-0,085$ до $0,072$; $p=0,87$; p для меншої ефективності $<0,0001$) через 9 місяців спостереження. Частота серйозних небажаних серцево-судинних явищ була чисельно нижче в групі BioMime SES (2,98% проти 7,14%; $p=0,13$), що обумовлено статистично значущим нижчим ризиком будь-якого інфаркту міокарда ($0,60\%$ проти $4,76\%$; $p=0,03$), у порівнянні з групою XIENCE EES. Відмінностей між групами за частотою виникнення інфаркту міокарда внаслідок ураження цільової судини ($p=0,62$) не виявлено. У жодній з груп не було достовірного або ймовірного тромбозу стента.

Висновки. При лікуванні вперше виявлених уражень нативних коронарних артерій біорозкладний полімерний ультратонкий стент, вкритий сиролімумом, (BioMime) не поступався за ефективністю полімерному стенту тривалого використання, який виділяє еверолімум, (XIENCE) протягом 9-місячного спостереження. Необхідні подальші дослідження, засновані на клінічних результатах.

Ключові слова: біорозкладний полімер; ішемічна хвороба серця; стент, який виділяє лікарський засіб; ультратонкий каркас стента.

Коротке резюме

Клінічне дослідження meіT-V – це проспективне, багатоцентрове, рандомізоване, відкрите, контрольоване за активним лікарським засобом дослідження відсутності меншої ефективності. Всього в дослідження було включено 256 пацієнтів з одним або двома вперше виявленими ураженнями нативних коронарних артерій, яких випадковим чином розподілили (2:1) для лікування за допомогою стентів BioMime SES або XIENCE EES. Протягом 9-місячного спостереження стент BioMime SES був не менш ефективний, ніж стент XIENCE EES за первинною кінцевою точкою – пізньою втратою просвіту стента. Частота серйозних небажаних серцево-судинних явищ не відрізнялася між двома групами, в той час як частота інфаркту міокарда, обумовленого будь-якою причиною (але не інфаркт міокарда внаслідок ураження цільової судини), була значно нижче в групі BioMime SES у порівнянні з групою XIENCE EES. На закінчення, стент BioMime, що виділяє сиролімус, був не менш ефективний, ніж полімерний стент, що виділяє еверолімус, за первинною кінцевою точкою пізньої втрати просвіту стента.

Абревіатури

КРЧ	кумулятивний розподіл частот
DES	стент, який виділяє лікарський засіб
EES	коронарний стент, що виділяє еверолімус
ІРЦУ	реваскуляризація цільового ураження, викликана ішемією
ІРЦС	реваскуляризація цільової судини, викликана ішемією
ПВП	пізня втрата просвіту
СНССЯ	серйозні небажані серцево-судинні явища
МДП	мінімальний діаметр просвіту
ЧКВ	черезшкірні коронарні втручання
ККА	кількісна коронарна ангіографія
SES	коронарний стент, який виділяє сиролімус

ВСТУП

Стенти, які виділяють лікарський засіб (DES), є ключовим досягненням у сфері черезшкірних коронарних втручань (ЧКВ) завдяки їхній здатності пригнічувати проліферацію неоінтими, що зменшує потребу в повторній реваскуляризації.^{1,2} Однак, як було показано, DES попереднього покоління збільшують ризик пізнього рестенозу й тромбозу стента. Заходи щодо зниження цих ризиків включають удосконалення платформ стентів, полімерних носіїв і вибір лікарського засобу. Тонші каркаси зменшують пошкодження стінки судин і запалення, що сприяє швидшій ендотелізації.

Таким чином, було показано, що DES другого покоління з тонким каркасом знижують ризик рестенозу, тромбозу стента, інфаркту міокарда (ІМ), та, можливо, смерті у порівнянні з DES старшого покоління або металевими стентами без медикаментозного покриття.^{3,4} Більш того, нове покоління біорозкладних полімерних стентів має потенціал для зменшення запальної реакції артеріальної стінки та мінімізації ризику пізнього рестенозу й утворення тромбу.^{5,6} Відносно нещодавно було показано, що ультратонкий (<70 мкм) DES ще більше покращує результати у порівнянні з DES другого покоління.⁷

Кардіостент BioMime™ (виробництва компанії Meril Life Sciences Pvt. Ltd., Індія) – це ультратонкий коронарний стент з покриттям, що виділяє сиролімус (SES), із доведеною безпекою та ефективністю в попередніх дослідженнях meriT-1, meriT-2 та meriT-3 для лікування поодиноких вперше виявлених і складних уражень.⁸⁻¹⁰ У цьому рандомізованому дослідженні ми порівняли безпеку та ефективність стента BioMime SES з біорозкладним полімерним покриттям із коронарним стентом тривалого використання, який виділяє еверолімус (EES), лінійки XIENCE (XIENCE V, Prime або Xpedition; виробництва компанії Abbott Vascular, США) у пацієнтів, які перенесли ЧКВ з приводу не більше двох вперше виявлених уражень нативних коронарних артерій.

МЕТОДИ

Опис виробу

Коронарний стент BioMime SES має ультратонкий каркас (65 мкм) на основі кобальт-хромової платформи з унікальною гібридною конструкцією з відкритих комірок в середньому сегменті та закритих комірок по краях, вкритих біосумісними і біорозкладними полімерами: PLLA (полі-L-молочна кислота) та PLGA (сополімер молочної та гліколевої кислот). Загалом, цей полімерний склад забезпечує рівномірне тонке покриття (2 мкм), яке руйнується приблизно через 6-9 місяців після імплантації. Більш того, незважаючи на тонший каркас, радіальний опір (1320 мм рт.ст. для розміру 3,00x44 мм) стента BioMime зберігається з мінімальним зворотнім ходом стента (<3%) і стисненням (0,29%) завдяки унікальній гібридній конструкції відкритих і закритих комірок. Антіпроліферативний

препарат сиролімуc наноситься на поверхню стента в дозі 1,25 мкг/мм², який вивільняється протягом 30-40 днів після імплантації стента.

Дизайн дослідження та досліджувана категорія пацієнтів

Клінічне дослідження meriT-V – це проспективне, багатоцентрове, рандомізоване, відкрите, контрольоване за активним препаратом дослідження відсутності меншої ефективності (номер NCT02112981 на сайті ClinicalTrials.gov), в якому взяли участь 256 пацієнтів, проведене на базі 15 дослідницьких центрів в Європі (12 центрів, зокрема в Нідерландах, Бельгії, Великій Британії, Іспанії, Латвії, Македонії, Чехії та Польщі) і Бразилії (3 центра), за період з листопада 2014 року по грудень 2016 року. Включені в дослідження пацієнти були розподілені випадковим чином (2:1) в групу BioMime SES або групу XIENCE EES (XIENCE V/Prime/Xpedition). Нерівна рандомізація забезпечує більший розмір вибірки в групі BioMime SES для того, щоб оцінити небажані явища та точніше прорахувати будь-які ефекти від накопиченого досвіду роботи з цим новим виробом. Дослідження було проведено відповідно до Гельсінкської декларації, Настанов з належної клінічної практики (E6) і ISO14155. Протокол клінічного дослідження був затверджений інституційною наглядовою радою, а також всі пацієнти надали письмову інформовану згоду в кожному центрі перед початком дослідження. Подальше клінічне спостереження планово проводилось через 30 днів, 5 місяців, 9 місяців, 12 місяців і 24 місяці після втручання. Ангіографічне контрольне обстеження всіх пацієнтів планово проводилось через 9 місяців після втручання. Отримані дані оброблялися і аналізувалися незалежною контрактною науково-дослідною організацією (JSS Medical Research India Pvt. Ltd., Індія).

Критерії відбору пацієнтів включали вік >18 років і наявність ішемічної хвороби серця або ішемії міокарда (стабільна стенокардія, нестабільна стенокардія або безсимптомна ішемія) з максимально двома вперше виявленими ураженнями нативних коронарних артерій (довжиною <44 мм) і референтним діаметром судини від >2,5 до <3,5 мм. Основними критеріями виключення були локалізація в лівій головній артерії або гирлі аорти; фракція викиду лівого шлуночка <30%; виражена звивистість судин або ангуляція в місці ураження (<45°); важка кальцифікація проксимальніше або всередині цільового ураження; рестенотичне ураження та ураження в місті біфуркації з діаметром бічного відгалуження >2 мм. Крім того, виключалися пацієнти з ознаками гострого Q-утворюючого ІМ або ІМ без зубця Q протягом 72 годин до індексного втручання, якщо тільки ферменти КФК і КФК-MB не перевищували верхню межу норми більш ніж в два рази.

Рандомізація і втручання

Усіх пацієнтів розподілили по групах BioMime SES або XIENCE EES випадковим чином у

співвідношенні 2:1 з використанням центральної мережевої системи збору даних (блок 6). Перед катетеризацією пацієнтам призначали аспірин (75 мг) і ударну дозу клопідогрелю (600 мг). Гепарин вводили для підтримки активованого часу згортання крові на рівні ~250-300 секунд або 150-200 секунд, якщо призначався інгібітор глікопротеїну ІІb/ІІІa. Стент BioMime SES випускався довжиною 8-48 мм і діаметром 2,00-4,50 мм; стент XIENCE EES випускався довжиною 8-38 мм і діаметром 2,25-4,00 мм. Постдилатація була обов'язковою і виконувалася в межах розгорнутого стента для оптимізації розширення стента. Подвійну антитромбоцитарну терапію (ПАТТ), що включала аспірин (75-150 мг/добу) і клопідогрель (75 мг/добу) або прасугрел (10 мг/добу) або тікагрелор (90 мг/добу), призначали на термін не менше одного року. Після одного року рекомендували продовжувати приймати аспірин тривало.

Кінцеві точки дослідження і визначення

Первинною ангіографічною кінцевою точкою була пізня втрата просвіту (ПВП) стента через 9 місяців. Вторинними ангіографічними кінцевими точками були стеноз діаметра стента і сегмента, мінімальний діаметр просвіту (МДП) і ПВП в сегменті через 9 місяців. Пізня втрата просвіту визначалася як різниця між МДП відразу після імплантації стента і через 9 місяців після втручання. Бінарний рестеноз був визначений як стеноз >50% діаметра. За клінічну кінцеву точку взято розвиток серйозних небажаних серцево-судинних явищ (СНССЯ), які визначаються як сукупність серцевої смерті, будь-якого інфаркту міокарда та реваскуляризації цільової судини, спричиненої ішемією (ІРЦС). Серцева смерть – будь-яка смерть в результаті гострого інфаркту міокарда, аритмії, серцевої недостатності, зупинки серця, смерті, пов'язаної з втручанням або з невідомих причин. ІМ визначали за наявності симптомів, які вказують на ішемію/інфаркт на фоні змін ЕКГ, серцевих біомаркерів або патологічних ознак інфаркту. Перипроцедуральний ІМ визначали як підвищення загальної креатинфосфокінази в м'язах/головному мозку (КФК-МВ) більше, ніж в 3 рази від верхньої межі норми. ІРЦС визначали у випадку повторного ЧКВ або аортокоронарного шунтування цільової судини (ЦС), обумовлених зменшенням діаметра $\geq 50\%$ та документально підтвердженою ішемією. ІРЦУ визначали у випадку наявності діаметра стенозу (ДС) $\geq 50\%$ з ішемією або появою клінічних симптомів, або діаметру стенозу $\geq 70\%$ на фоні безсимптомного перебігу ішемії під час контрольного ангіографічного обстеження в динаміці. Тромбоз стента виявляли й класифікували відповідно до визначень, наданих Академічним дослідницьким консорціумом¹¹. Успіх втручання визначався як успіх ангіографії за відсутності СНССЯ під час індексної госпіталізації. Усі явища, пов'язані з кінцевими точками, були підтверджені незалежним

комітетом з експертної оцінки.

Кількісна коронарна ангіографія

Коронарні ангіограми, проведені на момент включення в дослідження, після втручання та в динаміці через 9 місяців спостереження, були проаналізовані незалежною провідною ангіографічною лабораторією (Центр серцево-судинних досліджень, м. Сан-Паулу, Бразилія) з використанням автоматизованої системи виявлення країв (Medis Medical Imaging Systems, м. Лейден, Нідерланди) зі стандартною методологією аналізу DES, як повідомлялося раніше.¹² Під час обстеження кожного цільового ураження проводили парні кількісні коронарні ангіографії в межах стента та сегмента, що аналізується (зокрема стентована та 5-міліметрова крайова ділянки), про що повідомлялося окремо. Провідній лабораторії не повідомляли про рандомізований розподіл стентів.

Статистичний аналіз

У рандомізованому клінічному дослідженні meiT-V оцінювали відсутність меншої ефективності стентів BioMime SES у порівнянні зі стентами XIENCE EES за первинної кінцевої точки ПВП стента через 9 місяців. Припускаючи, що частота вибування пацієнтів становитиме 10%, в цілому 256 пацієнтів були випадковим чином розподілені у співвідношенні 2:1 для лікування за допомогою стента BioMime SES (170 пацієнтів) або стента XIENCE EES (86 пацієнтів), які забезпечували 90% потужності за одностороннього альфа (α) 0,05 з межею не меншої ефективності 0,195 мм. Вважалося, що межа неменшої ефективності становить менше половини розрахункового стандартного відхилення ПВП стента (0,41 мм) для групи XIENCE, як було оцінено в дослідженні SPIRIT III.¹³ Розрахунок статистичної потужності за отриманими результатами дослідження на основі фактичної частоти вибування під час ангіографічного контрольного обстеження показав, що дослідження мало 86% потужності, щоб показати не меншу ефективність стентів BioMime SES у порівнянні зі стентами XIENCE EES. Результати були представлені у вигляді середнього значення $\pm$ стандартне відхилення для безперервних змінних і числа (%) для категоріальних змінних. Безперервні змінні з нормальним розподілом порівнювали з використанням t-критерію Стюдента для незалежних вибірок, а якщо розподіл не був нормальним, використовували U-критерій Манна-Уїтні. Категоріальні змінні порівнювали з використанням критерію χ^2 -квадрат або точного критерію Фішера. Частоту виживання без СНССЯ розраховували з використанням методу Каплана-Мейєра й порівнювали з використанням логарифмічного рангового критерію. Значення $p < 0,05$ вважали статистично достовірним.

РЕЗУЛЬТАТИ

Всього 256 пацієнтів було включено і випадковим чином розподілено (2:1) в групу BioMime SES (170 пацієнтів, 182 ураження) або групу XIENCE EES (86 пацієнтів, 95 уражень). Вихідні клінічні характеристики, характеристики втручання та ураження були співставні між групами лікування (**табл. 1** і **табл. 2**). Середній вік становив $64,33 \pm 9,57$ та $64,70 \pm 8,99$ років в групах BioMime SES і XIENCE EES відповідно. Показник частоти цукрового діабету в групі BioMime SES був трохи вищим (24,12%; $n=41$) у порівнянні з групою XIENCE EES (20,93%; $n=18$).

Ангіографічні контрольні обстеження на момент включення, після втручання і через 9 місяців спостереження зведені в **табл. 3**. Ангіографічне контрольне обстеження через 9 місяців проведено 201 (78,52%) пацієнту, з яких 131 пацієнт (146 уражень) і 70 пацієнтів (79 уражень) включені до групи BioMime SES і групи XIENCE EES відповідно (**рис. 1**). Однак дані для двох пацієнтів (3 ураження) в групі XIENCE EES і одного ураження (з 2 уражень у одного пацієнта) в групі BioMime SES не аналізували. Таким чином, первинну кінцеву точку ПВП стента оцінювали у 199 пацієнтів (група BioMime SES: 131 пацієнт, 145 уражень; група XIENCE EES: 68 пацієнтів, 76 уражень). Показник ПВП стента становив $0,15 \pm 0,27$ мм в групі BioMime SES та $0,15 \pm 0,29$ мм в групі XIENCE EES, що демонструє не меншу ефективність стента BioMime SES у порівнянні зі стентом XIENCE EES (різниця: -0,006 мм; 95% довірчий інтервал: від -0,085 до 0,072; $p=0,87$: значення p для неменшої ефективності $<0,0001$). Більш того, вторинні кінцеві точки внутрішньостентового та внутрішньосегментного МДП і % ДС не суттєво відрізнялися між групами BioMime SES і XIENCE EES (**табл. 3**). Крива кумулятивного розподілу частот (КРЧ) ПВП стента до 9 місяців проілюстрована на **рис. 2**. Слід зазначити, що з чотирьох пацієнтів з ІРЦУ в групі BioMime SES дані щодо ПВП стента були доступні для двох пацієнтів, оскільки двоє інших пацієнтів відкликали свою інформовану згоду.

В цілому показник успішності використання виробу становив 99,41%, оскільки в одного пацієнта стент BioMime SES не зміг пройти через ураження; тому цьому пацієнту імплантували інший DES. В подальшому контрольне клінічне спостереження через 9 місяців проведено у 252 (98,44%) пацієнтів (168 пацієнтів в групі BioMime SES і 84 пацієнтів в групі XIENCE EES). Частота СНССЯ була недостовірно нижче в групі BioMime SES (2,98% проти 7,14%; $p=0,13$). Більш того, ризик будь-якого ІМ був значно нижче (0,60% проти 4,76%; $p=0,03$) в групі BioMime SES у порівнянні з групою XIENCE EES (**табл. 4 та рис. 3**). Однак частота ЦС-ІМ (0,60% проти 1,19%; $p=0,62$) не відрізнялася між двома групами.

У групі BioMime SES був зареєстрований один випадок несерцевої смерті внаслідок церебрального інсульту, а в групі XIENCE EES через 9 місяців після втручання не було

zareєстровано жодного летального випадку. У групі BioMime SES у одного пацієнта спостерігали перипроцедурний ІМ, і у того ж пацієнта була реваскуляризація цільового ураження (ІРЦУ), викликана ішемією; в подальшому цьому пацієнту проведено ЧКВ через 9 місяців після втручання. У жодній з двох груп не спостерігалось достовірного або ймовірного тромбозу стента. Під час візуальної ангіографічної оцінки стента на будь-якій платформі перелому стента за час спостереження не спостерігалось.

ОБГОВОРЕННЯ

У рандомізованому клінічному дослідженні meriT-V стент BioMime SES був не менш ефективний, ніж стент XIENCE EES за первинною ангіографічною кінцевою точкою ПВП стента. Більш того, результати вторинних ангіографічних кінцевих точок (% ДС, МДП і внутрішньосегментного ПВП) продемонстрували, що стент BioMime SES був співставний зі стентом XIENCE EES. Результати оцінки з безпеки, зокрема показники СНССЯ, серцевої смерті, ІРЦС і тромбозу стента, спостерігали з однаковою частотою в групах BioMime SES та XIENCE EES. У групі BioMime була помітно нижча частота будь-якого ІМ у порівнянні з групою XIENCE без будь-яких відмінностей щодо ЦС-ІМ. Слід зазначити, що в дослідженні не враховувалися клінічні кінцеві точки, і результати є гіпотезами.

Хоча DES першого покоління значно зменшили рестеноз у порівнянні з металевими стентами без медикаментозного покриття, однак за їх використання спостерігали феномен пізнього надолужування, пізній рестеноз та тромбоз стента. Причинний механізм підвищеного ризику включав товстіший каркас і менш біосумісний полімер, що призводило до запальних реакцій. З огляду на ці обмеження, був розроблений біорозкладний полімерний DES. Основа цих виробів полягає в забезпеченні ранньої ефективності, аналогічної ефективності полімерного DES тривалого використання, з додатковою перевагою пізньої безпеки після розкладання полімеру. Безпека й ефективність стента BioMime SES оцінювалися в трьох попередніх клінічних дослідженнях, а саме meriT-1, meriT-2 та meriT-3. У дослідженні meriT-1 взяли участь 30 пацієнтів, і дослідження показало відсутність СНССЯ і тромбозу стента через 1 рік спостереження. Медіана ПВП стента (первинна кінцева точка) становила 0,15 мм через 8 місяців без жодного випадку бінарного рестенозу.⁸ У дослідженні meriT-2 було включено 250 пацієнтів, яким виконали ЧКВ з використанням стента BioMime SES. Під час контрольного ангіографічного обстеження через 8 місяців спостереження медіана ПВП стента становила 0,12 мм. Через 1 рік спостереження за наявності клінічних показань РЦУ була діагностована у 12 (4,8%) пацієнтів.⁹ У клінічне дослідження meriT-3 було залучено 1161 пацієнта, включених без обмежень, під час якого виявлено 26 (2,35%) випадків СНССЯ і тільки 1 (0,09%) випадок

тромбозу стента при подальшому спостереженні в динаміці через 1 рік.¹⁰

Клінічне дослідження meriT-V було розроблено для порівняння біорозкладного полімерного стенту SES (BioMime) з полімерним стентом EES тривалого використання (XIENCE) з ангіографічною кінцевою точкою ПВП стента через 9 місяців. Дослідження показало, що стент BioMime SES був не менш ефективний, ніж стент XIENCE EES за первинною кінцевою точкою ПВП стента (p для неменшої ефективності $<0,0001$). Більш того, ІРЦУ, який можна розглядати як найбільш підходящий показник ефективності DES, був низьким і подібним у пацієнтів з групи BioMime (2,38%) і групи XIENCE (2,38%) через 9 місяців після втручання. Аналогічно, в дослідженні DESSOLVE III, SES у порівнянні з EES продемонстрували схожий РЦУ (2,14% проти 3,45%; $p=0,16$) через 1 рік після ЧКВ.¹⁴ Ангіографічне обстеження в дослідженні ORIENT [рандомізована оцінка стента Orsiro SES і стента Resolute Integrity, що виділяє зотаролімус (ZES)], в якому взяли участь 372 пацієнта, продемонструвало співставні результати для медіани ПВП стента [0,06 мм (від -0,09 до 0,24) у порівнянні з 0,12 мм (від -0,07 до 0,32 мм); $p=0,205$] через 9 місяців після індексного втручання.¹⁵ У дослідженні BIOFLOW II, стент Orsiro SES був не менш ефективним, ніж стент XIENCE EES за показником ПВП стента через 9 місяців ($0,10 \pm 0,32$ мм проти $0,11 \pm 0,29$ мм; різниця: 0,00063 мм; 95% довірчий інтервал: від -0,06 до 0,07; $p=0,98$; p для неменшої ефективності $<0,0001$).¹⁶ В цілому, результати клінічного дослідження meriT-V узгоджуються з результатами, отриманими в попередніх рандомізованих дослідженнях, в яких порівнювали біорозкладні полімерні SES стенти й полімерні EES стенти тривалого використання.

У нашому дослідженні частота СНССЯ була відносно нижчою в обох групах лікування. Відмічали хорошу прихильність пацієнта режиму прийому ПАТТ в групах BioMime і XIENCE (99,41% проти 100% відповідно). Слід зазначити, що частота СНССЯ була чисельно нижче з групі BioMime SES у порівнянні з групою XIENCE EES, що обумовлено статистично значущим зниженням ІМ ($p=0,03$) без наявної різниці щодо ЦС-ІМ. У інших дослідженнях, зокрема дослідженні BIOFLOW V, доведено більшу ефективність стента Orsiro (61 мкм) у порівнянні зі стентом XIENCE (81 мкм) на фоні зменшення неефективної реваскуляризації ЦС, обумовленої зниженням частоти ІМ.¹⁷ Недавній мета-аналіз десяти рандомізованих досліджень, в яких порівнювали ультратонкі DES (стенти Orsiro, MiStent і BioMime) з більш товстими DES другого покоління (стенти Xience, Resolute Integrity і Nobori), показав зменшення неефективної реваскуляризації цільового ураження через 1 рік за рахунок меншої частоти ІМ та кількості випадків тромбозу стента за використання ультратонкого DES, що дозволяє висунути гіпотезу щодо подальшого зменшення товщини каркаса стента, яке може мати практичну значимість.⁷

Хоча точний механізм зниження частоти ІМ в цих дослідженнях чітко не встановлено, тоньші каркаси можуть обумовити меншу частоту ІМ.⁷

Обмеження дослідження

Дослідження проводилося з метою оцінити первинну ангіографічну кінцеву точку, а не клінічні кінцеві точки. Більш того, частота вибування для ангіографічного обстеження була більше 10%, прогнозованих при початковому розрахунку розміру вибірки. Такий феномен відображає зростаючу складність залучення пацієнтів до повторного проведення інвазивних втручань без об'єктивної клінічної необхідності, незважаючи на те, що вони знаходяться в клінічному середовищі. Однак розрахунок статистичної потужності за отриманими результатами дослідження на основі фактичної частоти вибування показав, що дослідження все ще було досить потужним, щоб встановити не меншу ефективність стента BioMime SES у порівнянні з групою XIENCE EES для первинної кінцевої точки ПВП стента. РЦУ, ймовірно, була спричинена ангіографічним контрольним обстеженням, яке могло бути результатом окуло-стенотичного рефлексу. Однак дослідження не було розроблено і не розраховане для оцінки кінцевих клінічних результатів. Крім того, розходжень за ПВП між двома групами стентів не виявлено, і, отже, цей «окуло-стенотичний» рефлекс не повинен по-різному впливати на показник РЦУ між двома групами.

ВИСНОВКИ:

У пацієнтів з ішемічною хворобою серця ультратонкий біорозкладний полімерний стент SES (BioMime) був не менш ефективний, ніж полімерний стент EES тривалого використання (XIENCE) за ангіографічною кінцевою точкою ПВП стента. Група BioMime SES мала нижчий рівень СНССЯ, поряд зі значно нижчою частотою будь-якого ІМ, але без різниці щодо ЦС-ІМ, ніж у групи XIENCE EES. У жодній з груп не було достовірного або ймовірного тромбозу стента. Ці результати можуть служити основою для подальших рандомізованих досліджень щоб перевірити, чи може стент BioMime SES перевершити полімерний DES тривалого використання поточного покоління за клінічними результатами.

Вплив на повсякденну практику

У порівнянні з полімерним стентом EES тривалого використання (XIENCE V, Prime або Xpedition) лінійки XIENCE, ультратонкий біорозкладний полімерний стент SES (BioMime) продемонстрував неменшу ефективність за ангіографічною кінцевою точкою пізньої втрати

просвіту стента. Група BioMime SES продемонструвала нижчий рівень СНССЯ, в той час як частота будь-якого ІМ була значно нижче, ніж в групі XIENCE EES.

Подяка

Неоцінними позаштатними працівниками під час проведення клінічного дослідження meriT-V були д-р Олександр Йссельмуйден, л-р Жак Кулен, д-р Петр Кала та д-р Люк Янсенс.

ЛІТЕРАТУРА

Таблиця 1. Клінічні показники на момент включення в дослідження

	BioMime SES (n=170 пацієнтів)	XIENCE EES (n=86 пацієнтів)	p- значення
Повних років	64,33±9,57	64,70±8,99	0,75
Чоловіки	111 (65,29)	53 (61,63)	0,56
ІМТ (кг/м ²)	28,64±4,45	29,40±4,39	0,20
Серцево-судинні фактори ризику			
Цукровий діабет	41 (24,12)	18 (20,93)	0,57
Артеріальна гіпертензія	125 (73,53)	68 (79,07)	0,11
Дисліпідемія	118 (69,41)	59 (68,60)	0,89
Хронічні захворювання легенів	9 (5,29)	10 (11,63)	0,07
Курці	71 (41,76)	41 (47,67)	0,37
КХС в анамнезі	67 (39,41)	29 (33,72)	0,37
Ниркова недостатність	4 (2,35)	2 (2,33)	0,99
Перенесений МІ	37 (21,76)	13 (15,12)	0,25
ЧКВ в анамнезі	31 (18,24)	14 (16,28)	0,69
Кардіостатус			
Стабільна стенокардія	116 (68,24)	61 (70,9)	0,66
Нестабільна стенокардія	25 (14,71)	12 (13,95)	0,87
Безсимптомний перебіг	16 (9,41)	5 (5,81)	0,32
ІМпST*	3 (1,76)	0 (0,0)	0,25
ІМбпST*	10 (5,88)	8 (9,30)	0,31.
% ФВЛШ	55,86±7,22	56,82±10,13	0,40

Значення є середніми ± стандартне відхилення або n (%). * >72 години до включення у дослідження.

КХС: коронарна хвороба серця; ФВЛШ: фракція викиду лівого шлуночка; ІМ: інфаркт міокарда; ЧКВ: черезшкірні коронарні втручання; ІМпST: інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST.

ТАБЛИЦЯ 2 Характеристики ураження та втручання

Змінна		BioMime SES (N=182 уражень n=170 пацієнтів)	XIENCE EES (N=95 уражень n=86 пацієнтів)	p- значення
Розташування уражень	ПМШГ ЛКА	86 (47,25)	32 (33,68)	0,04
	ОГ ЛКА	37 (20,33)	27 (28,42)	0,17
	ПКА	59 (32,42)	36 (37,89)	0,44
Кількість судинних захворювань	1 СЗ	144 (84,71)	73 (84,88)	0,97
	2 СЗ	25 (14,71)	12 (13,95)	0,87
	3 СЗ	1 (0,59)	1 (116)	0,62
Кальцифікація ураження	Помірна/важка	51 (28,02)	20 (21,05)	0,26
Звивистість (помірна/виражена)	Помірна/виражена	8 (4,40)	8 (8,42)	0,28
Характеристики ураження (За класифікацією Американської колегії кардіологів та Американської кардіологічної асоціації (ACC/ANA))	Тип А	15 (8,24)	12 (12,63)	0,34
	Тип В1	50 (27,47)	25 (26,32)	0,95
	Тип В2	60 (32,97)	24 (25,26)	0,24
	Тип С	57 (31,32)	34 (35,79)	0,54
Ангуляція уражень	45-90°	14 (7,69)	5 (5,26)	0,62
	90°	0 (0,00)	1 (1,05)	0,34
РДС, мм		2,92±0,40	2,96±0,44	0,42.
МДП, мм		1,03±0,45	1,01±0,44	0,74
Довжина стента, мм		21,20±7,73	21,73±8,05	0,58
Діаметр стента, мм		3,10±0,38	3,12±0,44	0,80
Успіх клінічного втручання		169 (99,41)	85 (98,84)	0,21

Значення є середніми ± стандартне відхилення або N (%)

ДІ: довірчий інтервал; ПМШГ ЛКА: передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії;
ОГ ЛКА: огинаюча гілка лівої коронарної артерії; МДП: мінімальний діаметр просвіту;
ПКА: права коронарна артерія; РДС: референтний діаметр судини; СЗ: судинні
захворювання.

ТАБЛИЦЯ 3 Кількісна коронарна ангіографія на момент включення в дослідження, після проведення втручання і через 9 місяців спостереження в динаміці.

Змінна	BioMime SES	XIENCE EES	Різниця [95% ДІ]	<i>p</i> - значення
Вихідний рівень				
Кількість уражень (пацієнтів)	182 (170)	95 (86)		-
Довжина ураження, мм	16,71±9,74	17,64±11,21	-0,93 [-3,49; 1,62]	0,47
РДС, мм	2,92±0,40	2,96±0,44	-0,04 [-0,15; 0,06]	0,42
МДП, мм	1,03±0,45	1,01±0,44	0,02 [-0,09; 0,13]	0,74
% ДС	64,66±14,10	66,17±12,44	-1,51 [-4,89; 1,87]	0,38
Після втручання				
Кількість уражень (пацієнтів)	182 (170)	95 (86)		-
РДС, мм	2,98±0,40	3,00±0,44	-0,02 [-0,13; 0,08]	0,66
Внутрішньосегментний МДП, мм	2,56±0,42	2,58±0,47	-0,03 [-0,14; 0,08]	0,62
Внутрішньостентовий МДП, мм	2,82±0,38	2,86±0,41	-0,03 [-0,13; 0,06]	0,50
Внутрішньосегментний % ДС	14,18±8,78	14,1±8,87	0,07 [-2,13; 2,26]	0,95
Внутрішньостентовий % ДС	6,56±6,77	7,38±6,52	-0,81 [-2,48; 0,85]	0,34
Внутрішньосегментне безпосереднє покращення, мм	1,52±0,53	1,57±0,47	-0,05 [-0,17; 0,08]	0,47
Спостереження в динаміці через 9 місяців				
Кількість уражень (пацієнтів)	146 (131)	79 (70)		
РДС, мм	2,91±0,37	3,00±0,39	-0,92 [-0,20; 0,01]	0,08
Внутрішньосегментний МДП, мм	2,42±0,46	2,51±0,48	-0,09 [-0,22; 0,04]	0,17
Внутрішньостентовий МДП, мм	2,67±0,45	2,74±0,52	-0,06 [-0,19; 0,07]	0,34
Внутрішньосегментний % ДС	16,82±11,90	16,57±11,71	0,25 [-3,00; 3,51]	0,88
Внутрішньостентовий % ДС	8,77±11,15	10,63±12,12	-1,86 [-5,03; 1,30]	0,25
ПВП в сегменті, мм	0,12±0,26	0,13±0,28	-0,006 [-0,08; 0,07]	0,88
ПВП стента, мм	0,15±0,27	0,15±0,29	-0,006 [-0,09; 0,07]	0,87

Значення є середніми ± стандартне відхилення; ДІ: довірчий інтервал; ДС: діаметр стенозу; ПВП: пізня втрата просвіту; МДП: мінімальний діаметр просвіту; РДС: референтний діаметр судини.

ТАБЛИЦЯ 4 Кумулятивні клінічні результати в досліджуваній категорії пацієнтів, які почали лікування.

Клінічні результати	9-місячне спостереження в динаміці		
	BioMime (n=168 пацієнтів)	XIENCE (n=84 пацієнта)	p-значення
Смерть			
Серцева смерть	0	0	-
Несерцева смерть	1 (0,60%)	0	0,48
Будь-який ІМ	1 (0,60%)	4 (4,76%)	0,03
ІМ з ураженням цільової судини	1 (0,60%)	1 (1,19%)	0,62
ІРЦУ	4 (2,38%)	2 (2,38%)	0,99
ІРЦС (включно з РЦУ)	4 (2,38%)	2 (2,38%)	0,99
ІРЦС (без РЦУ)	0	0	-
Всього СНССЯ	5 (2,98%)	6 (7,14%)	0,13
Тромбоз стента			
Достовірний або ймовірний	0	0	-

Значення є значеннями p (%). *З чотирьох пацієнтів у двох пацієнтів спостерігалася пізня втрата просвіту стента, а інші двоє пацієнтів відкликали свою інформовану згоду.

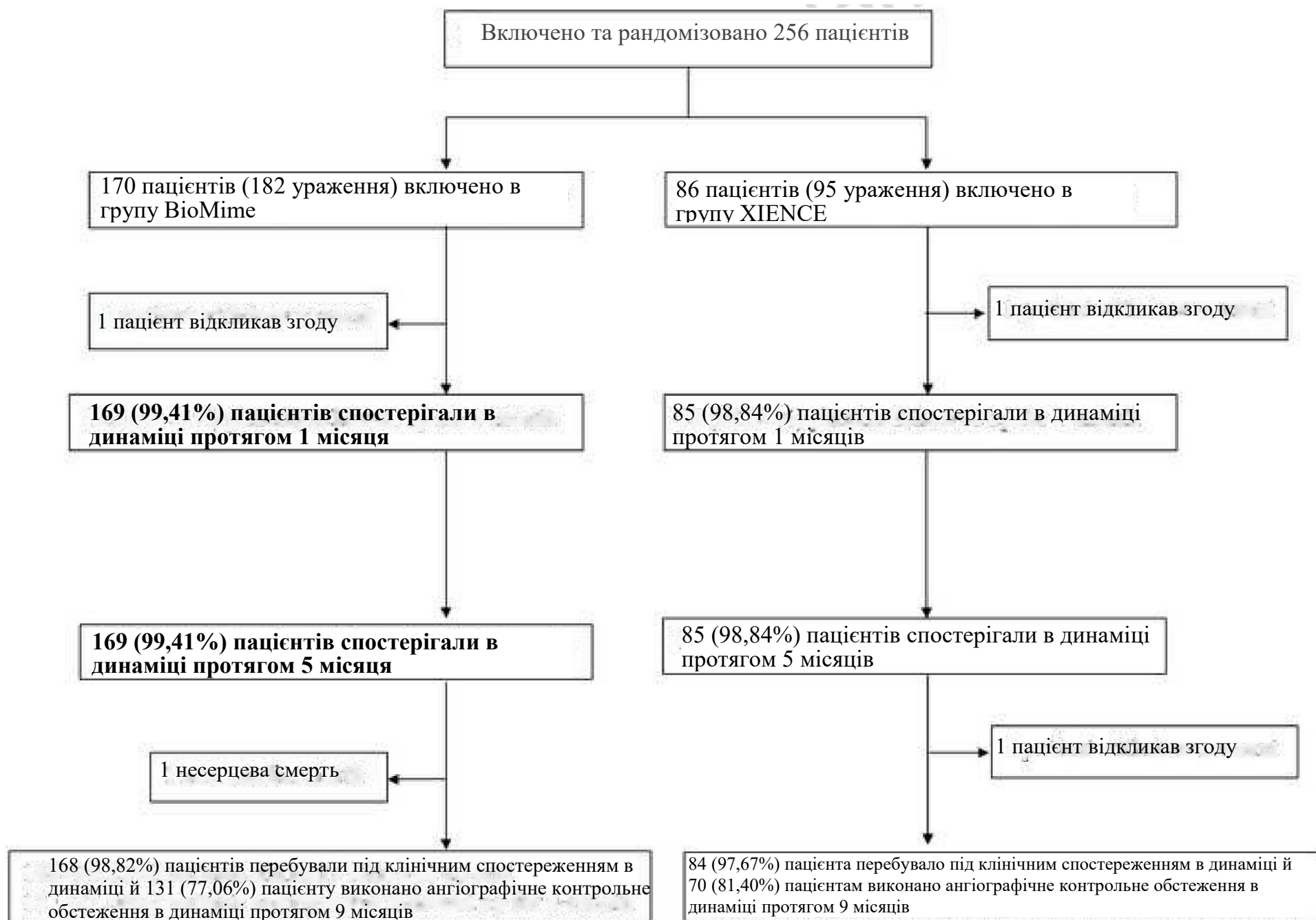
ІРЦУ: реваскуляризація цільового ураження, спричинена ішемією; ІРЦС: реваскуляризація цільової судини, спричинена ішемією; СНССЯ: серйозні небажані серцево-судинні явища; ІМ: інфаркт міокарда.

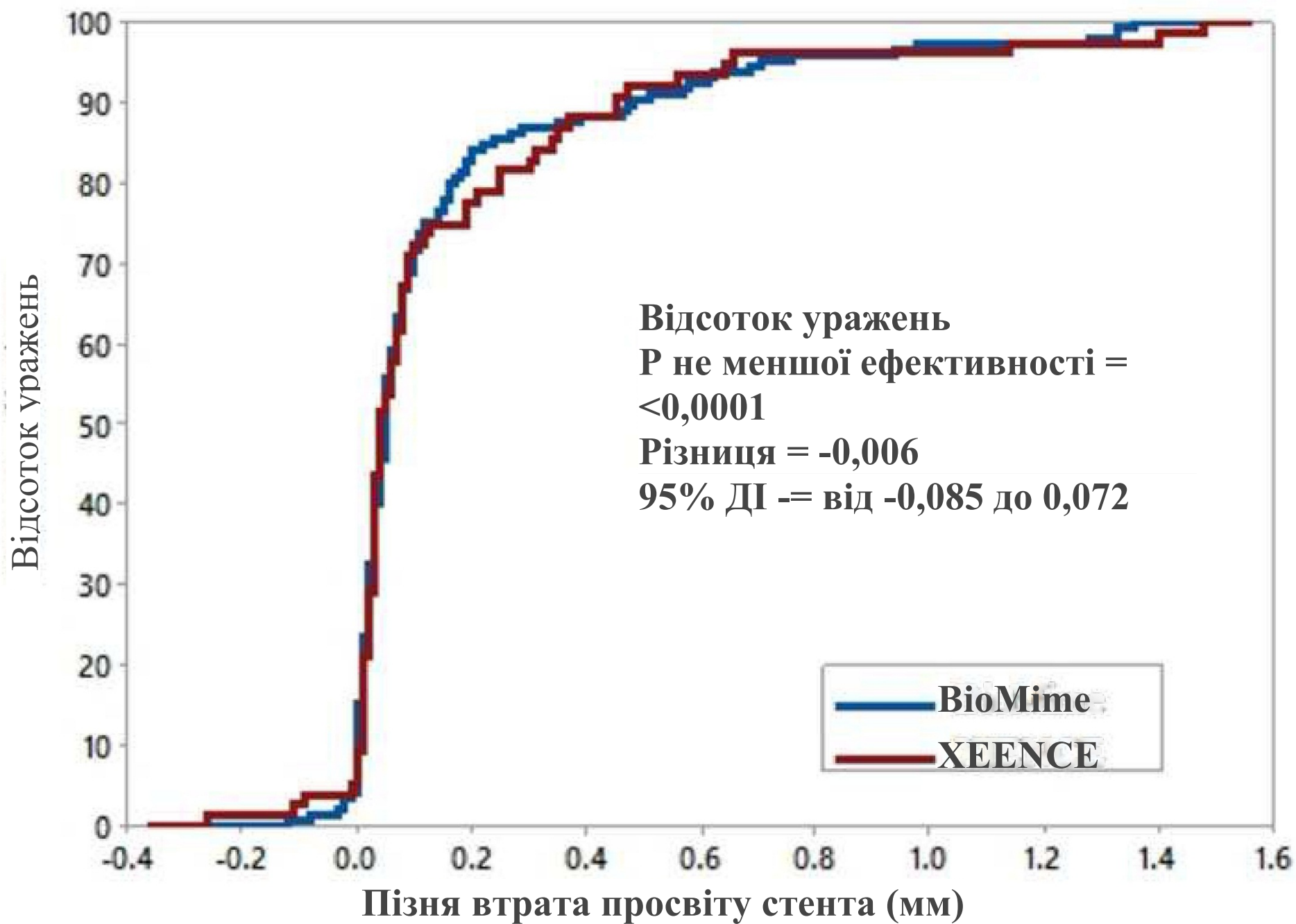
Умовні позначення до рисунків

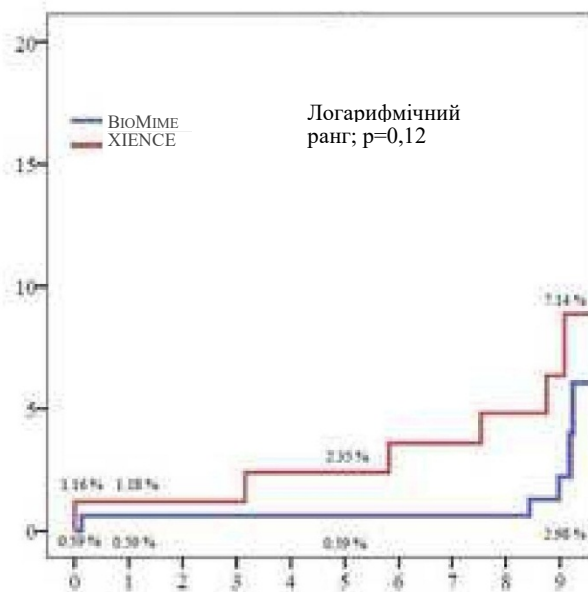
РИСУНОК 1 Набір та розподіл пацієнтів.

РИСУНОК 2 Криві кумулятивного розподілу частоти пізньої втрати просвіту стента.

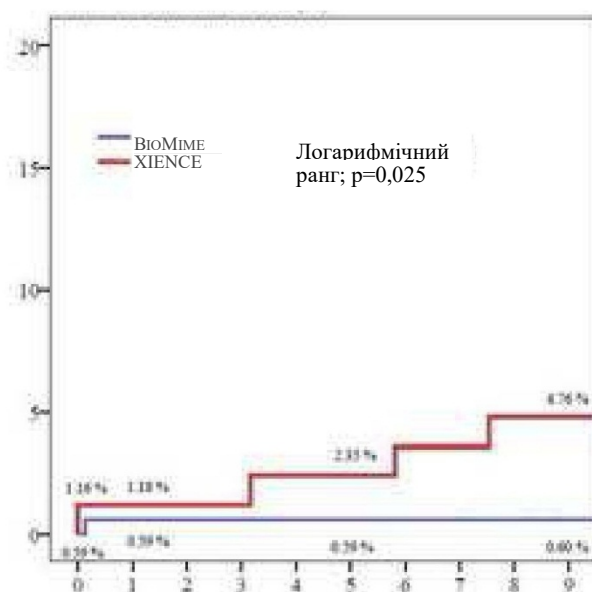
РИСУНОК 3 Криві кумулятивних явищ Каплана-Мейера серйозних небажаних серцево-судинних явищ (СНССЯ), інфаркту міокарда (ІМ) і реваскуляризації цільової судини, спричиненої ішемією (ІРЦС) для коронарного стента, що виділяє сиролімум (SES), у порівнянні з коронарним стентом, що виділяє еверолімум (EES).



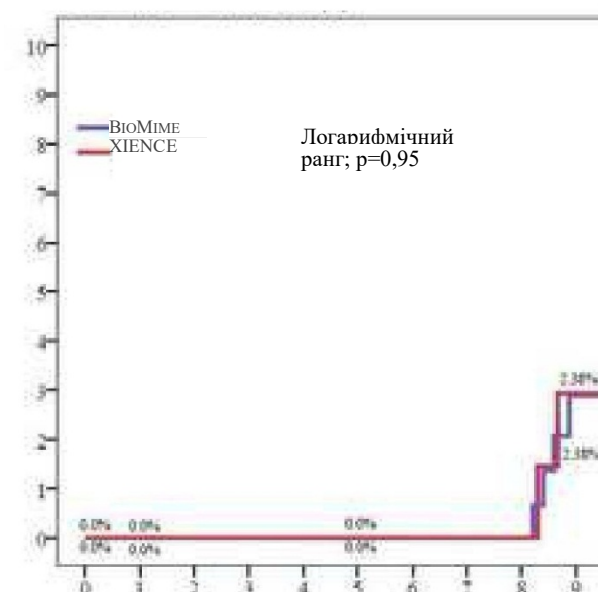




Кількість під загрозою вибування	Місяців після рандомізації			
	День 0	Місяць 1	Місяць 1	Місяць 1
BioMime	169	168	168	164
XIENCE	85	84	83	78



Кількість під загрозою вибування	Місяців після рандомізації			
	День 0	Місяць 1	Місяць 1	Місяць 1
BioMime	169	168	168	168
XIENCE	85	84	83	80



Кількість під загрозою вибування	Місяців після рандомізації			
	День 0	Місяць 1	Місяць 5	Місяць 9
BioMime	170	169	169	164
XIENCE	86	85	85	82