

Стенты с биодеградирующим полимерным покрытием: общее состояние вопроса и перспективы

*Р.В. Зейналов¹, И.А. Ковальчук, Д.Г. Громов, А.Г. Колединский, М.Б. Матини.
Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии, Москва, Россия.*

Болезни сердца и сосудов являются одной из основных причин смертности и инвалидизации населения во всем мире. По данным Всемирной Организации Здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания являются причиной смерти 16,7 миллионов людей в год, что составляет 29,2% от общей смертности населения Земли (1). В Российской Федерации за последние 15 лет наблюдается повышение летальности при данной патологии (2). Показатели смертности и инвалидизации значительно превзошли соответствующие показатели всех экономически развитых стран и составляют 1477 чел./год на 100 тысяч человек. Эти цифры в четыре и более раз выше аналогичных показателей в Италии (330 чел./год) и во Франции (250 чел./год) (3).

В общей структуре смертности в РФ сердечно — сосудистые заболевания составляют 55%, более 36% приходится на долю ИБС. При этом современные методы лечения, такие как эндоваскулярные процедуры (ЭВП) и аорто-коронарное шунтирование (АКШ) используются в 8-10 раз реже в сравнении с экономически развитыми странами (3).

Медикаментозное лечение ИБС длительное время являлось единственным методом лечения данной патологии. Внедрение в клиническую практику новых радикальных методов реваскуляризации миокарда расширила возможности лечения пациентов с ИБС. Операция аортокоронарного аутовенозного шунтирования, предложенная R. Favaloro в 1967 г.; превзошла все ожидания, улучшив качество жизни больных и снизив частоту развития инфаркта миокарда (4, 5). Развитие рентгенэндоваскулярных методов лечения позволило A. Gruentzig в 1977 году провести три успешные интраоперационные дилатации коронарных артерий (6), а в 1986 году Jacques Puel впервые имплантировал стент в коронарную артерию (7). Положительный непосредственный результат, улучшение самочувствия и ряд других клинических показателей свидетельствовали о том, что открыта новая эра в лечении ишемической болезни сердца (8).

Благодаря своим преимуществам, за прошедшие годы стенты стали основным инструментом в инвазивной кардиологии. Ныне в разных лабораториях стентирование выполняется в 60–90% случаев всех ЭВП (9). Активное применение стентов дало возможность эффективно лечить коронарные поражения разной сложности, но в тоже время выявило и слабые стороны данного метода лечения, в частности — вероятность развития рестеноза, или повторного сужения просвета сосуда. Основными причинами данного процесса являются ответная реакция стенки сосуда на травматизацию, которая происходит при имплантации стента, а также на сам протез, как инородное тело. По данным разных авторов, рестеноз внутри стента отмечается у 10–50% больных (9).

С целью предотвращения рестенозирования в стентах в 90-х годах прошлого века были предложены стенты с лекарственным покрытием (СЛП), основным компонентом которого являлись препараты, способствующие уменьшению интенсивности клеточного деления — цитостатики. Предложенные «покрытые» стенты, считались, чуть ли не «панацеей» в лечении атеросклеротического поражения коронарных артерий (10). Внедрению в медицинскую практику этих стентов способствовало использование фосфорилхолина, поливинилацетата, полибутилметакрилата в качестве полимерных покрытий (11,12). Наносимые на металлический каркас полимерные покрытия обеспечивают дозированное, локальное выделение лекарственного вещества в зону стентированной сосудистой стенки благодаря чему снизилась частота рестенозирования (13). Однако гидрофобная природа, а также низкая биосовместимость полимеров приводит к длительному заживлению, воспалению сосудистой стенки и тем самым увеличивает риск тромбоза стента (14, 15, 16).

Появление многокомпонентных полимеров явилось следующим перспективным направлением в совершенствовании стентов с лекарственным покрытием. Например, BioLinx polymer, разработанный фирмой Медтроник, состоит из 3-х компонентов: полимер C10 — липо-

¹ Адрес для переписки:
Руфат Зейналов,
Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии
Россия, 101000, Москва,
Сверчков пер., 5
Тел.: +7 495 624 96 36
Факс: +7 495 624 67 33
E-mail: zeynalovrufat@hotmail.com
Статья получена 7 мая 2011 г.
Принята для публикации 10 июня 2011 г.

фильный (гидрофобный), контролирует равномерное выделение препарата; полимер С19, гидрофильный, обладает высокой биосовместимостью, а поливинилпирролидон — (также гидрофильный полимер) способствует первичному выделению препарата (17). Сочетание липо — гидрофильных качеств покрытия способствует высокой биосовместимости и длительному выделению препарата. Однако, основным недостатком полимера Biolinx является его ломкость при механических воздействиях, таких как прохождение сквозь кальцинированный или же извитой участок сосуда. Результатом этого, является нарушение выделения препарата и как следствие, повышение вероятности рестенозирования и тромбоза (17).

На сегодняшний день различными фирмами представлен широкий выбор стентов с разнообразными лекарственными и полимерными покрытиями. Наиболее часто встречаются те, компоненты которых являются производными «лимусов» (18, 19). Однако стенты, содержащие паклитаксель распространены не меньше (стент Taxus). Производные «лимусов» представлены такими препаратами, как сиролimus (стент Cypher), эверолимус (стент Xience V), зотаролimus (стент Endeavor), такролимус (стент Jupiter II), биолimus (стенты Biomatrix, Nobori) (20).

Развитие технологий, синтез новых типов лекарственных веществ и полимерных покрытий значительно улучшили результаты проводимых эндоваскулярных процедур (21, 22). Однако тромбозы, в частности — поздние тромбозы стентов, все еще остаются нерешенной проблемой интервенционной кардиологии. Нерастворимые полимерные покрытия стентов, несмотря на их способность постепенного и длительного высвобождения цитостатических веществ, сами по себе являются одним из факторов воспаления, а значит и фактором риска образования тромбов (23, 24).

С целью решения данной проблемы был разработан и успешно используется стент с биодеградирующим полимером на основе молочной кислоты. Стент с подобной системой локальной доставки лекарства в перспективе способен сблизить эффективность стентов с лекарственным покрытием и безопасность голометаллических стентов. Одним из первых подобных стентов массового производства является Biomatrix (фирма Biosensors). Особенность этих стентов заключается в их аблюминальном покрытии биодеградирующим полимером с цитостатическим препаратом биолimus А9, что и обеспечивает своевременную эндотелизацию стентированного участка артерии. Управляемое размытие полимера при этом снижает пролиферативный ответ в острый период формирования рестеноза, в конечном итоге превращая стент в голометаллический (25).

Стент «Biomatrix» состоит из голометаллического каркаса, покрытого полимолочной кислотой и веществом биолimus А9 (25).

Платформой стента «Biomatrix» является S-стент. S-стент изготавливается из медицинской — 316 L не ржавеющей стали. Первые исследования Future I, Future II, показали безопасность и надежность в использовании этих стентов. Частота развития больших кардиальных событий в среднем — отдаленные сроки была сопоставима с широко используемыми голометаллическими стентами (26).

Полимолочная кислота (ПМК) широко применяется в производстве медицинских изделий, в том числе в качестве системы доставки лекарств, протезных имплантов и биоматериалов для закрытия ран. ПМК и ее производные прошли множественные преклинические и клинические исследования на биосовместимость. Биораспадающийся полимер ПМК показал, что является безопасным при использовании у людей в качестве импланта и полимера, высвобождающего лекарственное вещество. В стентах, покрытых биолимусом А9, используется малое количество полимера. Это связано с тем, что полимер ПМК обладает способностью нести в себе высокую дозировку лекарства. Полимер ПМК, несущий на себе Б А9 абсорбируется на протяжении 6-9 месяцев с поверхности стента (25).

Активное фармакологическое вещество биолimus А9 было синтезировано с помощью химической модификации препарата рапамицин, обладает высокой липофильностью и способностью адсорбироваться в тканях. Являясь представителем семьи «лимус», это лекарство обладает свойством присоединяться к цитоплазматическим протеинам. Кроме того, он ингибирует клеточную пролиферацию и, как и другие «лимусы», связываясь с цитоплазматическими протеинами FKBP-12, блокирует клеточный цикл между фазами J1 и S. В результате, биолimus А9 ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов. Благодаря высокой липофильности и аблюминальному покрытию стентов, системное воздействие и попадание в кровоток биолimus А9 минимизировано. На рисунке №3 показано аблюминальное покрытие стента «Biomatrix» (25).

Клинические исследования стентов с покрытием биолimus А9.

BEACON I — многоцентровое рандомизированное исследование, цель которого заключалась в оценке основных кардиальных событий в течение 6 и 12 месяцев после имплантации стентов «Biomatrix». В исследование было включено 292 пациента. Через 6 месяцев частота MACE составила у 4.8%, повторной реваскуляризации (в бассейне целевого сосуда) — 2.1%, через 12 месяцев 6.5% и 2.8% соответственно (27).



Рис. 3. Аблюминальное покрытие стента «биоматрикс».

STEALTH — первое клиническое исследование, целью которого была сравнительная оценка результатов применения у больных ИБС стентов «Biomatrix» и их голометаллических аналогов (платформ)-«S-стентов». В него были включены 120 пациентов. Из них 80 больным были имплантированы стенты с покрытием биолимус А9 и 40 — голометаллические протезы. Спустя 6 месяцев потеря в просвете целевого сосуда в группе «Biomatrix» была меньше в сравнении с контрольной группой: 0.09 ± 0.39 мм против 0.76 ± 0.45 мм ($P < 0.05$). Показатели больших кардиальных осложнений (MACE) за период наблюдения в 30 и 360 дней статистически значимо не различались и составили: 3.7% против 2.5% и 5.1% против 5.0% соответственно. Двухгодичные результаты также продемонстрировали равную клиническую безопасность применения этих стентов, при этом за все время случаев тромбоза в стентах «Biomatrix» отмечено не было (28).

В исследование LEADERS были включены 1707 пациентов с 2472 поражениями сосудов. Из них 857 пациентам были имплантированы стенты с покрытием биолимус, а 850 — с покрытием сиролимус (29). Условием включения в исследование было наличие стеноза коронарных артерий и/или венозных шунтов более 50%. Критериями исключения из исследования были: беременность, непереносимость аспирина, кло-

пидогреля, гепарина, сиролимуса, биолимуса, контрастного вещества и хирургические манипуляции в течение 6 месяцев до проведения ЭВП. Сроки клинического наблюдения составили 1 и 9 месяцев. Контроль пациентов по телефону планировался в течение 5 лет. Результаты 9 месячного наблюдения были доложены на ESC конгрессе в Мюнхене в сентябре 2008 года. По этим данным большие кардиальные события (MACE)

наблюдались у 9.2% пациентов в группе со стентами «Biomatrix» и у 10.5% в контрольной группе ($p = n.s.$) (29). Через 2 года наблюдения основные результаты указанных стентов также статистически значимо не различались: кардиальная летальность составила 3.2% в группе стентов с покрытием биолимус А9 и 4% в контрольной группе ($p = 0.42$); частота инфаркта миокарда — 6.4% и 5.8% ($p = 0.57$); частота повторной реваскуляризации миокарда в бассейне целевого сосуда 6.6% и 7.3% ($p = 0.58$). В течение этого срока «in-stent» тромбоз наблюдался в 2.2% и 2.5% случаев, поздний тромбоз в 0.2% и 0.5% случаев, соответственно ($p = n.s.$). Кроме того в исследовании сравнивалась частота тромбирования стентов у пациентов отказавшихся от двойной антиагрегантной терапии спустя год после ЭВП. В группе со стентами покрытыми Биолимус А9 таких эпизодов не наблюдалось, тогда как в контрольной группе этот показатель составил 1.2% (30).

Трехлетние результаты исследования LEADERS, доложенные на ТСТ конференции в Вашингтоне, США в 2010 г. выявили тенденцию к улучшению показателей MACE при имплантации стентов с покрытием биолимус А9 (СПБ) в сравнении со стентами покрытых сиролимусом (СПС). Серьезные кардиальные события (MACE) наблюдались у 15.7% боль-

Таблица 1.

Результаты исследований стентов Biomatrix

Исследования	Сравниваемые группы	Количество пациентов включенных в исследование	MACE, %			
			Срок наблюдения			
			1 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
STEALTH PK	Biomatrix	27	0	3.8	-	-
STEALTH I	Biomatrix/ S-stent	120	-	3.8/ 3.8	-	5.1/5.1
BEACON 1	Biomatrix	292	3.8	4.8	-	6.5
LEADERS	Biomatrix/ Cypher	1707	-	-	9.2/ 10.5	10.7 / 12.2

ных со СПБ и у 19.0 % больных с СПС. Статистически значимое различие в частоте MACE (в пользу стентов, покрытых биолимузом, в сравнении с контрольной группой) было получено в подгруппах пациентов, перенесших ИМ (9.6% против 20.7%) и с тяжестью поражения коронарного русла > 16 баллов по шкале SYNTAX (4.6% против 10.4%) (31, 32). Результаты этих и ряда других сравнительных исследований со стентами «Biomatrix» суммированы в таблице 1.

В рандомизированное многоцентровое исследование NOBORI-I было включено 85 пациентов со стентами, покрытыми биолимузом А9, и 35 пациентов — со стентами покрытыми паклитакселем. По результатам 9-месячного наблюдения некоторые основные показатели в группе со стентами, покрытыми биолимузом, были лучше, в сравнении с контрольной группой. Летальность, частота инфаркта миокарда и рестенозирование соответственно 0%; 4.7%; 7.1% против 0%; 8.6%; 14.3 %). Клинически значимый рестеноз наблюдался в 0% и 2.9% случаев. Ни в одной из групп за 9 месяцев тромбоза стентов отмечено не было. (33, 34).

В NOBORI II изучались результаты имплантации стентов с покрытием биолимузом А9 у пациентов высокого риска. В исследование было включено 3028 больных. В зависимости от тяжести состояния все они были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили больные, которые по уровню факторов риска были сопоставимы с ранее проводимыми исследованиями, тогда как 2-ю — пациенты с высоким риском осложнений. Цель исследования заключалась в выявлении показателей кардиальной смерти, инфаркта миокарда, рестеноза и повторной реваскуляризации. По результатам 12-месячного наблюдения в 1-й группе кардиальная смерть наблюдалась в 0.6% случаев, инфаркт миокарда и рестенозирование в 0.7%. Во 2-й группе эти показатели составили 1.2%, 1.9% и 3.7% соответственно. В целом частота серьезных кардиальных событий (т. е. MACE) в NOBORI II была ниже, чем в других многоцентровых исследованиях и составила 3.4% (35).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успех, достигнутый в области интервенционной кардиологии после широкого внедрения в практику стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием трудно переоценить. Однако, проблема рестеноза коронарных артерий все еще актуальна. Одним из основных направлений в ее решении является поиск более эффективного липофильного аналога цитостатиков. Именно липофильность способствует повышению трансмембранного проникновения препарата в клетку и, тем самым, потенцирует его цитостатический эффект. В этом отношении биолимуз А9 является наиболее оптимальным.

Вероятность позднего тромбоза — еще одна не менее важная проблема лекарственных стентов. На этом фоне введение в практику стентов с биодеградирующим полимерным покрытием кажется наиболее перспективным. Результаты приведенных выше клинических исследований наглядно подтверждают это предположение.

Список литературы

1. Информационный бюллетень ВОЗ №317 за январь 2011 г.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса. Сердечная Недостаточность 2002, 2, 57-8.
3. Землянова Е.В., Семенова В.Г. Анализ динамики смертности населения в России и странах Европы с использованием сведений из Европейской базы данных «Здоровье для всех». 2007 г.
4. Effler D.B., Favoloro R.G., Groves L.K. Coronary artery surgery utilizing saphenous vein graft techniques. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1970, 59, 147-54.
5. Favoloro R.G. Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1969, 58, 178-184.
6. Рабкин И.Х., Матевосов А.Л., Готман Л.Н. Рентгеноэндоваскулярная хирургия. М., Медицина, 1987. Стр. 35-67.
7. Serruys P. W., Kutryk M.J.B., Ong A.T.L., Coronary-Artery Stents. N. Engl. J. Med., 2006, 354, 483-95
8. Петровский Б.В., Рабкин И.Х., Матевосов А.Л., Рентгеноэндоваскулярная дилатация коронарных артерий. Хирургия, 1983, 12, 8-12.
9. Carroza J., Kuntz R., Levine M., et al. Angiographic and clinical outcome of intracoronary stenting: Immediate and long-term results from a large single-center experience. J. Am. Coll. Cardiol., 1992, 20, 328-37.
10. Батыралиев Т.А., Беленков Ю.Н. Инвазивная кардиология: возможности и перспективы. Кардиология, 2001, 41. 9. 4-10.
11. Whelan D.M., Van der Giessen W.J., Krabbendam S.C., et al. Biocompatibility of phosphorylcholine coated stents in normal porcine coronary arteries. Heart, 2000, 83, 338-45.
12. Malik N., Gunn J., Shepherd L., et al. Phosphorylcholine-coated stents in porcine. Coronary arteries: in vivo assessment of biocompatibility. J. Invasive Cardiol. 2001, 13, 193-201.
13. E. Mathiowitz, Encyclopedia of Controlled Drug Delivery. New York, Wiley-Interscience, 1999, V. I, Section H
14. Hofman S.H., van Beusekom H.M., Serruys P.W., van der Giessen W.J. Recent developments in coated stents. Curr. Intervent. Cardiol. Rep., 2001, 3, 28-36.

15. Garcia-Garcia H.M., Vaina S., Tsuchida K., Serruys P.W. Drug eluting stents: Review. Arch. Cardiol. Mex, 2006, 3, 297-319
16. Aggarwal A. Inflammatory response to drug eluting stent placement. Am. J. Cardiol., 2006, 98 (9), 1229.
17. Udupi K. et al. "Next generation Endeavor Resolute Stent: role of the BioLinx polymer system" Medtronic cardiovascular, Santa Rosa, CA 95-403, USA.
18. Интервенционные методы лечения ишемической болезни сердца. Под ред. Боке-рия Л.А., Алякян Б.Г., Коломбо А., Бузиашвили Ю.И., М., 2002, 417с.
19. USFDA. FDA Approves Drug-Eluting Stent for Clogged Heart Arteries. 2003.
20. Gunn J., Cumberland D. Stent coatings and local drug delivery: state of the art. Eur. Heart J., 1999, 20, 1693-700.
21. Бабунашвили А.М., Иванов В.А. Применение коронарного стентирования в зависимости от клинической картины ИБС и типа атеросклеротического поражения коронарного русла. М., 2000, 77 с.
22. ACC/AHA Paclitaxel-eluting stents for diabet-ics. J. Am. Coll. Cardiol., 2003, 14, 2, 881-1061.
23. Kastrati A., Dibra A., Eberle S., et al. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. JAMA, 2005, 294 (7), 819-25.
24. Hwang C.W., Wu D., Edelman E.R. Stent-based delivery is associated with marked spatial variations in drug distribution. J. Am. Coll. Cardiol., 2001, 37, 1A.
25. Grube E., Buellesfeld L. BioMatrix Biolimus A9-eluting coronary stent: a next-generation drug-eluting stent for coronary artery disease. Expert Rev. Med. Devices, 2006, 3, 731-41.
26. Chan C., Lim Y.-L., et al. Acute and long-term clinical and a angiographic outcome after S-Stent implantation: S-Stent multicenter safety and efficacy trial. Cathet. Cardiovasc. Interv., 2004, 62, 4, 425-538.
27. Koh Tian Hai. National Heart Centre, Singa-pore. BEACON Registry :An All-Comers Trial of the Biolimus A9-Eluting Stent. Presented at Angioplasty Summit-TCT Asia Pacific 2006
28. Grube, E. Safety and Performance Evaluation of Biosensors Biolimus A9™ Eluting Stent (BioMa-trix™) STEALTH I: a 4-year safety follow-up, e-poster, TCT 2008.
29. Windecker, S. et al., Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus Sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascular-ization (LEADERS): a randomised non inferiority trial. The Lancet, 2008, 372, 9644, 1163-73.
30. Klauss V. Two-Year Follow-up from a Prospec-tive Randomized Trial of Biolimus A9-Eluting Stents with a Bioabsorbable Polymer vs. Sirolimus-Eluting Stents with a Durable Polymer. LEADRERS in TCT (2009)
31. Wykrzykowska J.J. et al. Value of the Syntax Score for Risk Assessment in the All-Comers Popula-tion of the Randomized Multicenter Leaders (Limus Eluted from a Durable Versus Erodable Stent Coating) Trial. J. Am. Coll. Cardiol., 2010, 56, 272-277.
32. Serruys P. et al. LEADERS: 3-Year Follow-up from a Prospective. Randomized Trial of Biolimus A9-Eluting Stents with a Bioabsorbable Polymer Vs. Sirolimus-Eluting Stents with a durable polymer. Am. Coll. Cardiol., 2010, 56, B9.
33. Chevalier B., Silber S., Park S.-J. et al. Ran-domized Comparison of the Nobori Biolimus A9-Elut-ing Coronary Stent With the Taxus Liberte Paclitaxel-Eluting Coronary Stent in Patients With Stenosis in Native Coronary Arteries. Circulation: Cardiovasc. Interv., 2009, 2, 188-95
34. Hamilos M. et al. Differential Effects of Drug-Elut-ing Stents on Local Endothelium-Dependent Coronary Vasomotion. J. Am. Coll. Cardiol., 2008, 51, 2123-9.
35. Fath-Ordoubadi F. One year clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction treated with a new generation DES: NOBORI AMI study Manchester Royal Infirmary, Manchester, United Kingdom. Present-ed at Euro PCR-2010, Paris, France.