

А.Г. Осиев, С.П. Мироненко, Д.С. Ёлкина

Сравнительная характеристика покрытых стентов, использованных при эндоваскулярном лечении больных ишемической болезнью сердца

ФГБУ «ННИИПК
им. акад. Е.Н. Мешалкина»
Минздрава России, 630055,
Новосибирск,
ул. Речкуновская, 15,
journal@meshalkin.ru

УДК 616.1
ВАК 14.01.05

Поступила в редакцию
25 июня 2012 г.

© А.Г. Осиев,
С.П. Мироненко,
Д.С. Ёлкина, 2013

Проведена сравнительная характеристика стентов с лекарственным покрытием, используемых при эндоваскулярном лечении пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. Дана оценка эффективности применения стентов, покрытых сиролимузом и паклитакселем, и их влияния на процесс возникновения рестеноза.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; коронарное стентирование; рестеноз; коронарный стент «Cypher»; коронарный стент «eucataX».

Основная причина ишемической болезни сердца – стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (КА) [8]. В Российской Федерации отмечается один из наиболее высоких в Европе показателей распространенности и смертности населения от ИБС [2]. С внедрением в практику метода селективной коронарографии (КГ) появилась возможность точного определения атеросклеротических изменений КА и диагностика ИБС встала на прочную морфологическую основу [25]. Наряду с медикаментозной терапией и хирургическим лечением ИБС коронарное стентирование (КС) является одним из важных достижений в интервенционной кардиологии последних десятилетий [1]. Сама концепция установки в просвете стенозированных КА некоего подобия каркаса была предложена Charles Dotter около 40 лет назад. Однако первая имплантация коронарного стента была выполнена лишь в 1986 г. Puel и затем Sigward, которые установили самораскрывающиеся стенты при чрескожной транслюминальной баллонной коронарной ангиопластике (ЧТКА) [3].

Большинство используемых коронарных стентов состоит из нержавеющей стали марки 316L, сплавов кобальта и хрома или нитинола (сплава никеля и титана), размерами от 8 до 38 мм в длину и от 2,25 до 5 мм в диаметре. Давление, создаваемое при раздувании баллонного катетера при имплантации стента, колеблется между 12 и 18 атмосфер [34].

Принцип использования стентов при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) основан на следующих факторах: длине, диаметре, гибкости, радиальной устойчивости, рентгеноконтрастности и доставляемости, а также локализации и характеристики поражения КА. Ранее считалось, что для рестеноза (РС) имеет значение дизайн стента, для покрытых стентов этот фактор менее значим, чем для металлических стентов. Доказана прямая зависимость между выраженностью сосудистого повреждения и частотой РС. Геометрия, габариты и свойства поверхности стента, несомненно, влияют на возможность тромбоза и частоту РС.

Проведены многочисленные исследования по изучению усиления и напряжения в стенке сосуда, степени радиальной продольной устойчивости стента, жесткости структуры стента, сосудистого пролапса ткани или выпячивания между ячейками стента [17, 29]. Эти исследования привели к лучшему пониманию зависимости между различным дизайном стентов и влияния давления при раздувании баллона во время имплантации стента на клинические результаты [37].

На сегодняшний день «золотым стандартом» в лечении стенозирующего коронарного атеросклероза признаны ЧКВ с использованием элютинирующих («покрытых») стентов на фоне активной антиагрегантной и липидоснижающей терапии [6].

Элютинг-стенты, в отличие от непокрытых стентов, существенно снизили уровень неоинтимальной пролиферации и внутривентрикулярного РС, развивающихся в течение 3–6 мес. после имплантации непокрытого стента, и открыли новые перспективы в лечении больных с коронарным атеросклерозом [36]. Локальное высвобождение лекарственного препарата (ЛП) с помощью полимерного покрытия стента способствует достижению эффективной локальной концентрации на весь необходимый период времени [36]. Лучшее понимание бимолекулярных особенностей регуляции клеточного цикла позволило разработать антипролиферационный подход к предупреждению развития РС внутри стента. Покрытые ЛП стенты позволяют, во-первых, создавать высокую концентрацию препарата в области возможного развития неоинтимы, во-вторых, уменьшать возможный системный токсический эффект [1]. Спектр ЛП широкий, но наиболее часто используются противоопухолевые химиопрепараты. Механизм их действия направлен на задержку деления клеток и предупреждение развития пролиферации [4]. На основе механизма действия ЛП лечебные воздействия должны иметь иммуносупрессивные, антипролиферативные, противовоспалительные, антитромботические свойства. В настоящее время известны следующие ЛП: рапамицин (сиролимус), паклитаксель, такролимус, эверолимус, зотаралимус, биолимус, дексаметазон, траниласт, батимастат, микофеноловая кислота, актиномицин D, эстроген, циклоспорин, ангиопептин и оксид азота [7, 43]. Клинически наиболее изученными являются два ЛП: рапамицин (сиролимус) и паклитаксель (таксол) [1]. Они являются и иммуносупрессивными, и антипролиферативными средствами, но отличаются по механизму действия.

Предполагалось, что дозированное высвобождение ЛП в течение 3 недель после имплантации стента обязано предотвращать каскад биологических реакций, приводящих к РС [43]. Полимерный носитель должен быть биологически инертным, т. е. нетромбообразующим и невоспалительным, быть стерильным и следовать за изменениями в конфигурации стента в течение расширения и имплантации [33].

Полимерные покрытия необходимы как носители для ЛП, так как они не могут быть нанесены на металлическую поверхность стента. Паклитаксель, однако, был загружен непосредственно на металлические стенты. Полимерные покрытия модифицируют кинетику высвобождения ЛП и его тип, влияют на частоту РС и тромбоза, так как она может быть связана с сосудистым воспалением и более длительным заживлением [14, 16, 17]. В настоящее время в клиническом использовании находятся биологически совместимые покрытия естественно встречающегося полимера фосфолипидов [37]. Неорганические керамические биоматериалы, как покрытие для стента, улучшают электромеханические свойства, уменьшают активацию тромбоцитов и воспалительную реакцию. Однако выбор полимерного материала, покрывающего стент, в настоящее время находится в стадии разработки [18].

Гидрофобные ЛП (паклитаксель и сиролимус) более эффективно аккумулируются в сосудистой стенке. A. Levin с коллегами [2004] показали различие в аккумуляции паклитакселя и сиролимуса. Так как клеточная пролиферация исходит из меди и адвентиции, то ЛП должен распределяться именно в этих слоях. Сиролимус распределяется одинаково по всем слоям, а паклитаксель преимущественно в адвентиции [22]. Трансмуральный диффузный коэффициент сиролимуса вдвое больше, чем паклитакселя [19].

Известно, что эндотелий (Э) играет защитную роль в образовании неоинтимы [24]. Паклитаксель и сиролимус тормозят рост Э, что может стимулировать тромбообразование [26]. Отдельными авторами установлено, что стент Cypher часто вызывает развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД). Однако при этом частота тромбозов покрытых стентов меньше, чем непокрытых [40]. В ряде исследований было выявлено, что при использовании стента, покрытого сиролимусом (Cypher), тип РС в большинстве случаев локальный [20], а при использовании стента, покрытого паклитакселем (Taxus), в 50% РС был диффузным, а в 21% случаев выявлена окклюзия [41].

В обоих типах стентов используется неэрозиромые полимеры для продленной доставки ЛП. Известно, что полимеры могут вызвать воспалительный ответ *in vivo* [31], что может привести к отдаленному тромбозу или РС [42]. Именно поэтому иммуносупрессивные свойства благоприятны для подавления локальной воспалительной реакции, которая вызывается преимущественно самим полимером. Сиролимус был создан как иммуносупрессант и применяется в трансплантологии для предотвращения отторжения трансплантата и васкулопатии аллографта [35]. Паклитаксель не является классическим иммуносупрессантом. Будучи первично противоопухолевым препаратом, он не соответствует в точности данным локальным требованиям, и в эксперименте стенты Taxus (ЛП – паклитаксель) вызывают больший воспалительный ответ в сравнении со стентами Cypher [13].

В настоящее время широкое распространение получил стент «Сайфер» фирмы «Cordis, Johnson & Johnson» (США), из нержавеющей стали с тонким слоем полимера, содержащий ЛП сиролимус (рапамицин) – макролид, выделенный из *Stephomyces hirsuticarpus*, который нарушает процесс формирования клеточного звена иммунитета. Это природный макроцидический лактон с эффективным иммуноподавляющим, иммунодепрессивным действием. Рапамицин подавляет клеточную пролиферацию, блокируя клеточный цикл деления [22].

Первое клиническое испытание стента, покрытого сиролимусом (Cypher, «Cordis, Johnson & Johnson» (США), было проведено в Бразилии и Нидерландах. Вне зависимости от продолжительности высвобождения лекарства в отдаленном периоде (2 года) ни в

одном случае не было отмечено развития РС, и при этом наблюдался минимальный рост неоинтимы [38].

Результаты рандомизированного многоцентрового исследования RAVEL, впервые изложенные на XXIII Европейском конгрессе кардиологов в 2001 г., показали, что через 6 мес. степень пролиферации неоинтимы была более низкой у больных со стентом с сиролимусовым покрытием по сравнению с таковой в контрольной группе, а частота развития РС в группах составила 0 и 26,6% соответственно. Исследования с помощью внутрисосудистого ультразвука (ВСУЗИ) подтвердили антипролиферативный эффект элютинг-стентов через 6 мес. наблюдения – неоинтимальный рост составил 2% по сравнению с 37% в группе контроля ($p < 0,001$). Антипролиферативный эффект элютинирующих стентов также был подтвержден при ВСУЗИ в течение года [30].

Наиболее крупное рандомизированное исследование SIRIUS было проведено в 53 медицинских центрах США (1 101 пациент, разделенный на 2 группы: с имплантацией стентов с сиролимусовым покрытием и без лекарственного покрытия). Через 9 мес. частота развития РС внутри стента с ЛП составила 3,2 против 35,4% без ЛП ($p < 0,001$), среднее отдаленное уменьшение просвета сосуда – 0,17 против 1 мм ($p < 0,001$), необходимость в повторных эндоваскулярных вмешательствах на целевом сегменте – 4,1 и 16,6% ($p < 0,001$) соответственно. Однако размер РС на всем протяжении поражения составил 7,2 мм и отмечался он преимущественно на проксимальном крае стента предположительно из-за невозможности покрыть весь пораженный участок стентом, выделяющим рапамицин [30].

Таким образом, стенты, покрытые сиролимусом, предотвращают развитие гиперплазии интимы, что выражается в радикальном снижении частоты развития РС внутри стента. Основной проблемой использования данного стента является возникновение в отдаленном периоде неполного его прилегания к сосудистой стенке, что не сопровождается увеличением клинических осложнений [1].

Другой ЛП – паклитаксель, который является мощным средством растительного происхождения и представляет собой алкалоид, выделенный из коры тисового дерева (*Taxus brevifolia*). В исследовании TAXUS-I оценивалась эффективность и безопасность стентов, покрытых паклитакселем, по сравнению с металлическими аналогами. Через 6 мес. выявлено, что частота РС составила 0 и 10% соответственно [15]. Исследование TAXUS-II изучало два механизма выхода ЛП: медленный и умеренный [11]. Были получены хорошие результаты, но только покрытия с медленным выходом ЛП были одобрены для коммерческого использования и получили европейское одобрение. По данным исследования TAXUS-IV, спустя 9 мес. после проведенного КС потребность в повторной реваскуляризации составила

4,7% в группе стентов с паклитакселем, по сравнению с 12,0% при имплантации металлических стентов [40].

Исследования TAXUS-V и TAXUS-VI впоследствии подтвердили эффективность этого стента в сосудах малого диаметра ($< 2,5$ мм) и при длинных поражениях [39] (таблица).

Накопленный многолетний материал использования покрытых стентов заставил специалистов в области инвазивной кардиологии столкнуться с проблемой позднего тромбоза стента. На ежегодном Американском конгрессе инвазивных кардиологов в 2007 г. был опубликован анализ крупных рандомизированных исследований, свидетельствующих о более высокой частоте позднего тромбоза лекарственных стентов по сравнению с непокрытыми стентами [40]. В некоторых работах также было показано, что риск позднего тромбоза покрытых стентов сохраняется на стабильном уровне в течение нескольких лет после КС [10]. Широкое внедрение в клиническую практику ВСУЗИ позволило взглянуть на морфологические предпосылки позднего тромбоза стента. Выполненные ВСУЗИ через 6 и 9 мес. после имплантации покрытых стентов выявили низкую степень (менее 50% поверхности стента) эпителизации эндопротезов [27].

Концепция постепенного высвобождения ЛП предусматривает использование специального полимера на металлических ребрах стента, обеспечивающего постепенную диффузию через него ЛП в течение длительного времени. Наличие полимера также является дополнительным тромбогенным фактором при использовании стентов с лекарственным покрытием. Сохраняющийся высокий риск тромбоза стентов Surpher в течение длительного времени после КС свидетельствует о высокой степени тромбогенности полимера, поскольку полное высвобождение ЛП отмечается через 30 дней. Морфологические исследования клеточных реакций при имплантации стентов различных типов представляют значительный интерес, позволяющий глубже взглянуть на механизм развития поздних тромботических реакций.

В нескольких работах с гистологическим исследованием экспериментальных образцов показано, что спустя месяц после постановки непокрытого металлического стента в месте его имплантации практически не определяется клеточных маркеров воспалительной реакции. В то же время в месте имплантации рапамицин-покрытых стентов в течение первых 6 месяцев отмечается интенсивное скопление нейтрофилов, Т-лимфоцитов и эозинофилов, что свидетельствует о выраженном воспалительном ответе со стороны сосудистой стенки [9]. Высокая тромбогенность рапамицин-покрытых стентов определяется несколькими составляющими: нерастворяющийся полимер, высокая антипролиферативная активность ЛП (подавление эпителизации), выраженная воспалительная реакция со стороны сосудистой стенки. Необходимо отметить, что в нескольких работах [21, 28] не отмечено

Результаты рандомизированных исследований стентов с лекарственным покрытием (сиролимус, паклитаксель)

Исследование	Лекарственное покрытие		Кол-во пациентов	Диаметр сосуда, мм	Смертность, %	Поздние осложнения, %	Рестеноз, %	Большие коронарные осложнения, %
RAVEL (2002)	Сиролимус	DES	120	2,5–3,5	1,67	0	0	5,8
		Контроль	118		1,69	0,8	26,6	28,8
SIRIUS (2003)	Сиролимус	DES	533	2,5–3,5	0,9	0,24	8,9	7,1
		контроль	525		0,6	0,81	42,3	18,9
E-SIRIUS (2003)	Сиролимус	DES	175	2,5–3,5	1,1	0,19	5,9	8,0
		контроль	177		0,6	0,80	41,7	22,6
C-SIRIUS (2004)	Сиролимус	DES	50	2,5–3,5	0	0,12	2,3	4,0
		контроль	50		0	1,02	52,3	18,3
SES-SMART (2004)	Сиролимус	DES	129	2,2±0,28	0	0,16	4,9	12
		контроль	128		1,6	0,9	49,1	40
TAXUS-I (2003)	Паклитаксель	медленное высвобождение	31	3,0–3,5	0	0,36	0	3,0
		контроль	30		0	0,71	10	7,0
		медленное высвобождение	131	3,0–3,5	0	0,31	5,5	8,5
TAXUS-II (2003)	Паклитаксель	контроль	270		0,8	0,79	20,1	19,8
		медленное высвобождение	662	2,5–3,75	1,4	0,23	7,9	8,5
TAXUS-IV (2004)	Паклитаксель	контроль	652		1,1	0,61	26,6	15,0
		низкая доза	37	3,0–3,5	0	0,71	20,6	5,0
ELUTES(2001)	Паклитаксель	низкая доза	58	2,25–3,5	1,7	0,57	12,0	5,0
		большая доза	60		0	0,29	4,0	4,0
ASPECT(2003)	Паклитаксель	доза	59		0	1,04	27,0	4,0
		контроль	59		0	1,04	27,0	4,0
DELIVER(2004)	Паклитаксель	DES	522	2,5–4,0	0,2	0,81	16,7	10,3
		контроль	519		0,8	0,98	22,4	13,3

достоверной статистической разницы между годичной частотой позднего тромбоза покрытых и непокрытых стентов. Тем не менее, существенная разница заключается в сроках возникновения этого осложнения. Если подавляющее количество случаев тромбоза после имплантации непокрытых стентов происходит в первые 30 дней, то частота тромбоза стентов Cypher сохраняется на одинаковом уровне в течение всего года после КС.

В последние годы появились десятки новых стентов различных моделей и типов, которые используются в инвазивной кардиологии при лечении ИБС. Стент «EucataX» (eucatech AG, Германия) с двойным покрытием был разработан при использовании технологии, направленной на снижение риска развития ранних и поздних осложнений. Двойное покрытие стента представлено нижним слоем Camouflage® ProActive Coating (имитация клеток эндотелия) и биоразтворимой полимерной матрицей с гранулами паклитакселя [32]. Накопленные к настоящему моменту данные о применении в клинической практике

стентов с ЛП свидетельствуют о их высокой эффективности при вмешательствах на первичных поражениях КА. Тем не менее отдаленные результаты КС продолжают оставаться неидеальными, что ведет к постоянному поиску различных ЛП для уменьшения частоты рестеноза [5].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Араблинский А.В., Захарова О.В., Кононов А.В. // Клинич. медицина. 2004. Т. 82, №9. С. 10–13.
2. Ивантер В.В., Иоселиани Д.Г., Ксенофонтов М.Ю. и др. Проблемы прогнозирования. М., 2009. № 6. С. 70–86.
3. Самко А.Н., Буза Н.Н., Карпов Ю.А. // РМЖ. 2002. Т. 10, № 19.
4. Сумароков А.Б., Самко А.Н., Наумов В.Г. // Терапевтический архив. 2004. Т. 76, № 8. С. 82–84.
5. A.F.W. Van der Steen, G. Van Soest, M. Emmer et al. // ISBI'10 Proceedings of the 2010 IEEE international conference on Biomedical imaging: from nano to Macro.
6. Abizaid A., Albertal M., Costa M.A. // Circulation. V. 109, № 18. P. 2168–2171.
7. Bennett C.L., Nebeker J.R., Lyons E.A. et al. // Prostrad. Med. J. 2004. V. 80. P. 13–18.

8. Braunwald E. // Heart Disease / Textbook of Cardiovascular Medicine. 2001. P. 1245–1368.
9. Carter A.J. // Cardiovasc. Res. 2004. V. 63. P. 617–624.
10. Clark D., Wong M., Chan R. // Cardiovascular Revascularization Medicine. 2007. V. 8. P. 72–75.
11. Colombo A., Drzewiecki J., Banning A. et al. // Circulation. 2003. V. 108. P. 788–794.
12. Finn A.V., Kolodgie F.D., Harnek J. et al. // Circulation. 2005. V. 112. P. 270–278.
13. Grube E., Lansky A., Hauptmann K.E. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2004. V. 44. P. 1368–1372.
14. Grube E., Silber S., Hauptmann K.E. et al. // Circulation. 2003. V. 107. P. 38–42.
15. Hietala E.M., Salminen U.S., Stahls A. et al. // J. Vasc. Res. 2001. V. 38. P. 361–369.
16. Holzapfel G.A., Stadler M., Gasser T.C. // J. Biomed. Eng. 2005. V. 127. P. 166–179.
17. Hwang C.W., Wu D., Edelman E.R. et al. // Circulation. 2001. V. 104. P. 600–605.
18. Hwang C.W., Levin A.D., Jonas M. et al. // Circulation. 2005. V. 111. P. 1619–1626.
19. Iakovou I., Schmidt T., Ge L. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. V. 45. P. 805–806.
20. Iakovou I., Schmidt T., Bonizzi E. et al. // JAMA. 2005. V. 293. P. 2126–2130.
21. Lemos P.A., Serruys P.W., Van Domburg R.T. // Circulation. 2004. V. 109. P. 190–195.
22. Levin A.D., Vukmirovic N., Hwang C.W. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. V. 101. P. 9463–9467.
23. Losordo D.W. // Circulation. 2003. V. 107. P. 265–237.
24. Manuari D.E., Knudtson M., Kloiber R. et al. // Circulation. 1988. V. 77. P. 86–95.
25. McFadden E.P., Stabile E., Regar E. et al. // Lancet. 2004. V. 364. P. 1519–1521.
26. Mintz G., Weissman N. // J. American College Cardiology. 2006. V. 48. P. 421–429.
27. Moreno R., Fernandez C. // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. V. 45. P. 954–959.
28. Mori K. // Ann. Biomed. Eng. 2005. V. 33. P. 733–742.
29. Morice M.C., Serruys P.W., Sousa J.E. et al. // N. Engl. J. Med. 2002. V. 346. P. 1773–1780.
30. Moses J.W., Sehaughnessy C., Caputo R. et al. // Eur. Heart. J. 2002. V. 23. P. 264.
31. Nakajima T., Schulte S., Warrington K.J. et al. // Circulation. 2002. V. 105. P. 570–575.
32. Perez G., Rodriguez-Granillo A.M., Mieres J. et al. // J. Invasive Cardiol. 2009. V. 21. P. 378–382.
33. Regar E. // Brit. Med. Ull. 2001. V. 59. P. 227–248.
34. Rogers C., Tseng D.Y., Squire J.C. et al. // Circ. Res. 1999. V. 84. P. 378–383.
35. Serruys P.W., Sianos G., Abizaid A. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. V. 46. P. 253–260.
36. Serruys P.W., Kutryk M.J.V. // N. Engl. J. Med. 2006. V. 354. P. 483–495.
37. Sousa J.E., Serruys P.W., Costa M.A. // Circulation. 2003. V. 107. P. 2274–2279.
38. Sousa J.E., Costa M.A., Abizaid A.C. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2002. V. 39. P. 21A.
39. Stone G.W., Ellis S.G., O'Shaughnessy C.D. et al. // JAMA. 2006. V. 295, № 1. P. 1253–1263.
40. Togni M., Windecker S., Cocchia R. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. V. 46. P. 231–236.
41. Van der Giessen W.J., Lincoff A.M., Schwartz R.S. et al. // Circulation. 1996. V. 94. P. 1690–1697.
42. Wesely R. // Ann. Intern. Med. 2005. V. 143. P. 392–394.
43. Winslow R.D., Sharma S.K., Kim M.C. // Mt. Sinai J. Med. 2005. V. 72. P. 81–89.