

С.В. Губкин

СОВРЕМЕННЫЕ СТЕНТЫ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В настоящее время заболевания сердечно-сосудистой системы продолжают занимать лидирующие позиции в структуре смертности. Методики лечения сердечно-сосудистых заболеваний развиваются наиболее интенсивно. На современном этапе наиболее значимые результаты лечения атеросклеротического поражения сосудов показывают эндоваскулярные технологии, в частности коронарная ангиопластика путем стентирования сосудов.

В статье проанализированы основные направления в развитии технологии внутрисосудистых конструкций, перспективные пути совершенствования стентов, в том числе на основе успехов микроэлектроники создание нового поколения чип-стентов.

Ключевые слова: эндоваскулярная хирургия, стенты, Smart-стенты.

S. V. Gubkin

MODERN STENTS

Now diseases of cardiovascular system continue to take leading positions in mortality structure. Techniques of treatment of cardiovascular diseases develop most intensively. At the present stage the most significant results of treatment of atherosclerotic defeat of vessels show endovascular technologies, in particular koronarny angioplastika by stenting of vessels.

In article the main directions in development of technology of intra vascular designs, perspective ways of improvement stents, including on the basis of achievements of microelectronics creation of new generation the chip-stentov are analysed.

Key words: endovascular surgery, Smart-stenta.

В настоящее время заболевания сердечно-сосудистой системы продолжают занимать лидирующие позиции в структуре смертности. Поэтому не удивительно, что методики лечения сердечно-сосудистых заболеваний развиваются наиболее интенсивно. На современном этапе наиболее значимые результаты лечения атеросклеротического поражения сосудов показывают эндоваскулярные технологии, в частности коронарная ангиопластика путем стентирования сосудов.

Исторически свое название стенты получили от фамилии английского стоматолога Чарльза Стента (1807–1885). Первая постановка стента в коронарную артерию была произведена Жаком Пуэлем и Ульрихом Зигвартом в 1986 году во французском городе Тулуза. Спустя 7 лет в 1993 г. FDA дало разрешение на применение первого стента - спирали Джантурко-Рубина — при отслойке интимы во время баллонной ангиопластики аорты. А в 1994 году первый стент Пальмац-Шатц был разрешен к использованию в США.

Существуют определенные требования, предъявляемые к стентам: совместимость с органами и тканями человека; высокая гибкость и упругость, чтобы выполнять функцию поддержания стенки канала; рентгенконтрастность, необходимая для контроля установки стента; возможность менять диаметр, чтобы приспособиться к состоянию сосуда и пр.

В настоящее время существует около четырехсот типов сосудистых стентов, которые отличаются друг от друга составом сплава, длиной, дизайном отверстий, покрытием поверхности, контактирующей с кровью, системой доставки в сосуды; стенты бывают самораскрывающиеся, раскрываемые баллоном и потоковые стенты.

Коронарные стенты разделяют на проволочные, тубулярные, кольцевые (изготовленные из отдельных звеньев) и сетчатые (в виде плетеной сетки). Преимущественно для имплантации в коронарные артерии применяются кобальт-хромовые или металлические раскрываемые баллоном стенты, для имплантации в пери-ферические сосуды (сонные, подключичные, бедренные, в ряде случаев подвздошные артерии) преимущественно нитиноловые стенты.

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 и свойства самого стента как инородного тела. По данным разных авторов, рестеноз внутри непокрытого стента отмечается у 10-50% больных. [1]. По развитию стентов, в связи с уменьшением риска развития рестеноза и тромбоза стента, их можно их разделить на:

- 1) непокрытые стенты (bare-metal stent - BMS)
- 2) стенты, выделяющие лекарства (drug-eluting stent)
 - Стенты с монокомпонентным покрытием
 - Стенты с многокомпонентным покрытием
 - Стенты с биodeградируемым покрытием (или с рассасывающимся покрытием)
- 3) Биоабсорбируемые/биорезорбируемые/биodeградируемые стенты (или рассасывающиеся стенты)

В исследовании «Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STREO) trial» четко показана зависимость между толщиной каркаса стента и частотой рестенозов коронарных артерий. Чем толще каркас, тем больше процент клинических и ангиографических рестенозов. Считается, что способность к эндотелизации поддерживается на высоком уровне вплоть до толщины каркаса стента в 75 мкм, после чего она практически исчезает. Плохая эндотелизация напрямую связана с повторным стенозированием коронарных артерий и тромбозами стента.

В связи с высокой частотой рестенозов после имплантации непокрытых стентов (BMS) появились стенты, имеющие поверхности, покрытые полимером, выделяющим лекарственные вещества. Наносимые на металлический каркас полимерные покрытия обеспечивают дозированное, локальное выделение лекарственного препарата в зону стентированной сосудистой стенки, уменьшая, таким образом, частоту рестенозирования [2]. Данная категория стентов именуется как «drug-eluting stent» (стенты, выделяющие лекарства). Однако гидрофобная природа, а также низкая биосовместимость полимеров приводили к длительному заживлению, воспалению сосудистой стенки и тем самым увеличивали риск тромбозов

В помощь практикующему врачу

стента [3]. Пациенты, получившие данную категорию стентов обязаны пожизненно применять тиеноперидины для профилактики тромбозов.

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 - липофильный (гидрофобный), контролирует равномерное выделение препарата; полимер C19, гидрофильный, обладает высокой биосовместимостью, а поливинилпирролидон - (также гидрофильный полимер) способствует первичному выделению препарата. Сочетание липогидрофильных качеств покрытия способствует высокой биосовместимости и длительному выделению препарата [4].

На сегодняшний день различными фирмами представлен широкий выбор стентов с разнообразными лекарственными и полимерными покрытиями. Наиболее часто встречаются те, компоненты которых являются производными «лимусов», представлены такими препаратами, как сиролimus, например, в состав коронарного стента CYPHER компании «Cordis Corporation» входит цитостатическое вещество, угнетающее процессы деления клеток, препятствуя пролиферации гладкомышечных клеток и образованию неоинтимы. К данной группе также относятся стенты эверолимус (стент Xience V), зотаролимус (стент Endeavor), такролимус (стент Jupiter II), биолимус (стенты Biomatrix, Nobori).

Стенты, содержащие паклитаксел также широко распространены. Коронарный стент TAXUS, созданный компанией «Boston Scientific», имеет поверхность, которая выделяет паклитаксел - противоопухолевый препарат - ингибитор митоза клеток. Подавляя клеточное деление, паклитаксел, как и сиролimus, препятствует рестенозированию.

Стенты с аблюминальным лекарственным покрытием, например Nobori (Terumo), отличаются тем, что лекарственное покрытие находится лишь на стороне стента, что прилегает к стенке сосуда, а это в свою очередь способствует более быстрой эндотелизации и снижает риск рестеноза, имеет более низкую системную концентрацию лекарственного вещества, а также эффективно угнетает пролиферацию гладкомышечных клеток и образование неоинтимы.

Но наряду с положительным эффектом от применения стентов с лекарственным покрытием имеется и ряд негативных последствий, связанных с действием полимера и препаратов покрытия. Так цитостатическое вещество замедляет процесс эндотелиализации стента на несколько месяцев и опосредованно является фактором воспаления, а это все в свою очередь приводит к возникновению острых тромбозов в позднем (12 месяцев и более) периоде. Считается, что риск острого тромбоза после имплантации стена с лекарственным покрытием возрастает примерно на 0,6% каждый год (исследования SIRTAX, post-SIRTAX, RESEARCH, T-SEARCH). Неудобна для пациента и длительная дорогостоящая медикаментозная терапия после установки стента.

Для предупреждения риска позднего тромбоза разработаны стенты с биодеградируемым (рассасывающимся) покрытием на основе молочной кислоты. Например, Biomatrix (производства Biosensors), Nobori (Terumo), Orsiro (Biotronik). Так как стенты с биодеградируемым покрытием используются в клинике непродолжительное время, четкие доказательства существенного уменьшения количества поздних тромбозов от их применения отсутствуют. Особенностью этих стентов является особое покрытие биодеградирующим полимером с цитостатическим препаратом биолимус А9, что и обеспечивает своевременную эндотелизацию стентированного участка артерии, а управляемое размывание полимера при этом снижает пролиферативный ответ в острый период формирования рестеноза. Стент «Biomatrix» состоит из голометаллического каркаса, покрытого полимолочной кислотой и веществом био-

лимус А9. Платформой стента «Biomatrix» является простой металлический S-стент, изготовленный из медицинской - 316 L не ржавеющей стали. Исследования Future I, Future II, показали безопасность и надежность в использовании этих стентов [5].

Полимолочная кислота (ПМК), она же полилактид, PLA и ее форма poly-L-lactide - PLLA - биоразлагаемый, биосовместимый, термопластичный, алифатический полиэфир, мономером которого является молочная кислота. Сырьем для производства служат возобновляемые ресурсы, такие как кукуруза и сахарный тростник. Ранее использовался только для производства изделий с коротким сроком службы (пищевая упаковка, одноразовая посуда), а также в медицине, для производства хирургических нитей и штифтов. В природных условиях срок разложения составляет от 2-х месяцев до 2-х лет.

Полимолочная кислота 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 снижающее системное и локальное воспаление - биолимус А9. Данное лекарственное вещество обладает свойством присоединяться к цитоплазматическим протеинам и ингибировать клеточную пролиферацию, блокирует клеточный цикл между фазами J1 и S. В результате, биолимус А9 ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов, что в конечном итоге тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток и возможность рестеноза в зоне манипуляции.

Клинические исследования стентов с покрытием биолимус А9.

BEACON I - многоцентровое рандомизированное исследование, цель которого заключалась в оценке основных кардинальных событий в течение 6 и 12 месяцев после имплантации стентов «Biomatrix». В исследование было включено 292 пациента. Через 6 месяцев частота MACE составила 4,8%, повторной реваскуляризации в бассейне целевого сосуда - 2,1%, через 12 месяцев 6,5% и 2,8% соответственно [6].

STEALTH - первое клиническое исследование, целью которого была сравнительная оценка результатов применения у больных ИБС стентов «Biomatrix» и их голометаллических аналогов (платформ) - «S-стентов». Показатели больших кардинальных 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. Двухгодовые результаты также продемонстрировали равную клиническую безопасность применения этих стентов, при этом за все время случаев тромбоза в стентах «Biomatrix» отмечено не было.

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 сиролimus. Условием включения в исследование было наличие стеноза коронарных артерий и/или венозных шунтов более 50%. Критериями исключения из исследования были: беременность, непереносимость аспирина, клопидогреля, гепарина, сиролимуса, биолимуса, контрастного вещества и хирургические манипуляции в течение 6 месяцев до проведения эндоваскулярной пластики (ЭВП). Сроки клинического наблюдения составили 1 и 9 месяцев. 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% [7].

В рандомизированное многоцентровое исследование NOBORI-I было включено 85 пациентов со стентами, покрытыми биолимус А9, и 35 пациентов - со стентами покрытыми паклитакселем. По результатам 9-месячного наблюдения неко-

торые 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.

В NOBORI II изучались результаты имплантации стентов с покрытием биолимузом А9 у пациентов высокого риска. В исследовании 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 сравнении показателей кардиальной смерти, инфаркта миокарда, рестеноза и повторной реваскуляризации в исследуемых группах. 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 в NOBORI II была ниже, чем в других многоцентровых исследованиях с использованием стентов с покрытием [9].

В последние годы наиболее активно ведётся процесс изучения и разработки полностью рассасывающихся стентов. Сторонники применения рассасывающихся стентов приводят следующие проблемы, которые вызывают нерассасывающиеся стенты:

1) Металл в артерии: нарушает вазомоторную функцию (сосуд не сжимается и не расширяется), выпрямляет сосуд в естественных изгибах, может неплотно прилегать в сосуде, «висит», остается сеткой в боковых ветвях.

2) Биологические реакции организма: некоторые примеси в сплаве (никель) вызывают разрастание тканей, цитостатик (у материалов с лекарственным покрытием) нарушает покрытие стента «кожей сосуда» - эндотелием, полимеры прикрепляющие лекарство к металлу в некоторых стентах остаются навсегда и вызывают позднюю реакцию по типу аллергии, остается ненормальное строение стенки сосуда.

В начале XXI века Hideo Tamaï, предложил и установил материал, который делает свое дело и растворяется. Разработчики называют «рассасывающиеся стенты» скаффолдами. Скаффолд в переводе с английского означает «строительные леса», временные конструкции, которые устанавливают, например, для ремонта фасадов зданий, после ремонта леса разбирают, а здание остается. Скаффолды по мнению Ron Waksman (США) - это четвертая революция в рентгенохирургии после баллонной ангиопластики в 1977, стентов в 1990, стентов с лекарственным покрытием в 2000. Материал скаффолда это полимер (из соединения молочной кислоты) или металл (магний). Некоторые из устройств выделяют лекарственное вещество – сиролимуз, эверолимуз или паклитаксел.

После растворения стента восстанавливается свойство сосуда расширяться и спазмироваться: Через 60 месяцев в сосуде формируется так называемая «золотая труба», которая подразумевает расширение просвета, красивое однородное покрытие эндотелием, наличие вазомоторной функции (расширение и спазм сосуда). В исследовании скаффолда Absorb через 5 лет у пациентов:

- не было ни одной смерти от сердечной причины
- ни одного крупноочагового инфаркта миокарда
- ни одного повторного стентирования или АКШ в связи с обострением ишемии
- только 1 пациент имел мелкоочаговый инфаркт в первые 6 месяцев.

Материал нового поколения Absorb Extent через 14 месяцев по количеству больших сердечно-сосудистых событий име-

ет вдвое лучшие результаты, чем один из лучших в настоящее время стентов Xience V [10].

Однако биодеградируемые сосудистые скаффолды не лишены недостатков: имеют толстые страты (балки), а поэтому их труднее провести в место сужения, что требует специальных знаний, умений и навыков, данные конструкции хрупкие и дорогие. Для достаточно полной оценки растворяющихся стентов необходимо проведение дополнительных клинических исследований с оценкой отсроченных результатов. Однако уже имеющиеся данные отражают внящую результат.

Одним из разрабатываемых современных направлений могут быть имплантируемые чип-модули - Smart-стенты с дистанционным контролем внутрисосудистых параметров (скорости кровотока, давления) и, при необходимости, некоторых биохимических параметров, например, уровня гликемии, некоторых пептидов. Данные микро-чипы заменили бы собой сплавы металлов, придающие рентгеноконтрастность стенту, не утратив самой рентгеноконтрастности. Известно, что все современные стенты содержат две метки, представляющие собой оксиды золота и титана, позволяющие визуализировать начало и конец стента во время интервенционной процедуры. Наличие 2-х золотых маркеров диаметром 0,45 мм, расположенных на расстоянии 1 мм от дистального и проксимального конца стента обеспечивает улучшенную рентгеноконтрастность. Замена данных конструкций на функциональный электронный блок, конечно с учетом возможностей микротехнологий, представляется перспективным направлением.

Изобретение предполагает заменить данный участок металла на электронный чип, запрограммированный на оценку гемодинамических параметров с возможностью их считывания на материнское устройство (наподобие часов или адаптированный смартфон) по беспроводной низкоэнергетической связи, что предупредит формирование жизнеугрожающих осложнений инвазивной процедуры и позволит мониторировать витальные функции пациента, подвергшегося реваскуляризации.

Литература

1. *Endovascular skill Guidewire and catheter skills for endovascular surgery* / Peter A. Schneider.- Marcel Dekkers Inc.-1998.- 362 p.
2. *Mathiowitz, E.*, Encyclopedia of Controlled Drug Delivery. New York, Wiley-Interscience, 1999, V. I, Section H
3. *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.
4. *Udupi, K. et al.* "Next generation Endeavor Resolute Stent: role of the BioLinx polymer system" Medtronic cardiovascular, Santa Rosa, CA 95-403, USA
5. *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.
6. *Koh Tian Hai.* National Heart Centre, Singapore. BEACON Registry :An All-Comers Trial of the Biolimus A9-Eluting Stent. Presented at Angioplasty Summit-TCT Asia Pacific 2006
7. *Klauss, V.* Two-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. LEADERS in TCT (2009)
8. *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, p.56.
9. *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. Presented at Euro PCR-2010, Paris, France.
10. *Информация интернет-ресурса* <http://www.buzaev.ru/index.php/ru/component/content/article/231--pcr-focus-group-q-q-vascular-reparative-therapy-scaffolds.html>

Поступила 8.11.2013 г.