

УДК 617-089:611.12

Олена БЕСПАЛОВА, к.б.н., доцент,

Олена ВОЛКОВА, студент,

Єлизавета ТОКАРЧУК, студент

Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»,
м. Київ, Україна, e-mail: e.bespalova25.05@gmail.com, o.volkova.bm02@kpi.ua, tokarchuk-bf01@iit.kpi.ua

АНАЛІЗ ТА ПОРІВНЯННЯ ПОЛІМЕРНИХ І БЕЗПОЛІМЕРНИХ КОРОНАРНИХ СТЕНТІВ

Анотація. Внутрішньо-судинне стентування у пацієнтів з ішемічною хворобою серця є одним з найпоширеніших втручання в серцево-судинній хірургії. Еволюція коронарних стентів, протягом минулих десятиліть, відбувалась дуже стрімко. У цій статті розглядалися різні види стентів чотирьох поколінь, особливості матеріалів для стентів, властивості та біосумісність даних ендопротезів. Порівняно стенти з лікарським покриттям на полімерній та безполімерній основі, продемонстровані результати досліджень, що стверджують про майже однакову ефективність та безпеку цих двох видів DES-стентів.

Ключові слова: коронарні стенти, судинні стенти, ендопротези, стенти з лікарським покриттям (DES), металеві стенти (BMS), полімерні стенти, безполімерні стенти, біосумісність.

Вступ. На сьогоднішній день актуальним залишається питання лікування ішемічної хвороби серця (ІХС). Протікання ішемічної хвороби серця характеризується відкладенням ліпопротеїдів (атеросклеротичних бляшок), як наслідок – хронічної запальної реакції стінок судин, їх потовщенням, зменшенням кровотоку [1].

Одним із сучасних методів корекції ІХС є стентування коронарних судин, яке дуже швидко завоювало популярність у всьому світі з моменту свого виникнення. Показання до застосування стентів постійно розширюються, імплантація даних пристроїв проводиться при найрізноманітніших ураженнях коронарного русла. Існує багато моделей коронарних стентів. [2, 3]. Вони відрізняються один від одного дизайном осередку, матеріалом основи, архітектурою, формою, профілем, довжиною, діаметром та деякими іншими характеристиками. Всі ці показники є вкрай важливими, оскільки різні параметри коронарного протезу можуть окремо або разом забезпечувати необхідні вимоги.

Мета роботи – проаналізувати ефективність стентів з лікарським покриттям

Матеріали та методи. Полімерні матеріали для стентів з лікарським покриттям.

Результати та їх обговорення. Судинні стенти – це металеві каркаси (малі трубочки), виготовлені з міцних матеріалів, що виконують функцію ендопротезів для відновлення по-

рушеного кровотоку судин (рис. 1). Сучасні стенти виготовляють із медичної сталі, сплавів титану, нікелю, танталу і кобальту. Якісний стент має спеціально розроблену конструкцію осередків, яка забезпечує надійну фіксацію та відсутність травмувань судини при встановленні стента. Такий протез має бути інертним (нейтральним) до впливу оточуючого середовища [2, с. 71–72].

Слід розглянути основні групи стентів, для розуміння того, який стент має кращу антирестенозну ефективність. На даний момент, серед стентів, можна виділити: стенти з лікарським покриттям (DES – drug-eluting stents) та металеві стенти (BMS – bare metal stents) без лікарського покриття. Клінічні дослідження довели ефективність стентів з лікарським покриттям у зниженні частоти рестенозу в по-

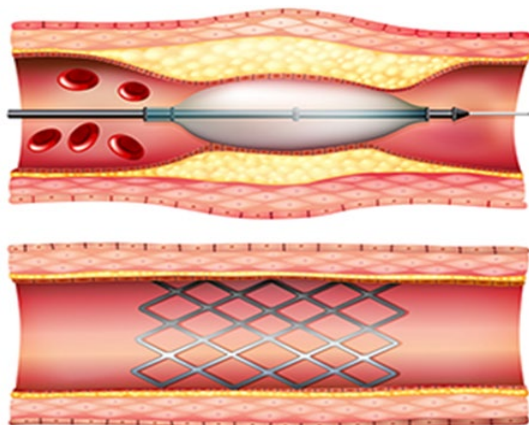


Рис. 1. Спрощений вигляд та принцип дії стента [4]

рівняні зі стентами із не ізолізованого металу (BMS) [5]. Для клінічного використання управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США схвалені стенти, які повинні включати у свою конструкцію полімерний матеріал з лікарським покриттям, який здатен пролонгувати вивільнення активного компоненту з'єднаного з платформою стента і тим самим підвищити його антирестенозну ефективність [6]. Найбільший інтерес сьогодні мають стенти з лікарським покриттям.

Полімерне покриття складається з одного, двох (частіше) або кількох шарів (рис. 2). У лікарських стентах першого покоління використовувалися полімери з гідрофобною природою, що зумовлювало низьку біосумісність і призводило до тривалого загосення та запалення стінки судини. Це збільшувало ризик тромбозу стента. Сучасні полімери поєднують гідрофільні та гідрофобні компоненти. У двошарових полімерних покриттях головний полімерний шар містить лікарську речовину. Додатковий полімерний шар сприяє пролонгації дії лікарської речовини. Полімерний шар, що містить активну субстанцію, має бути абсолютно біосумісним, виконувати механічні функції та забезпечувати необхідну концентрацію препарату [2].

Стенти з лікарським покриттям DES (drug-eluting stent) першого покоління з міцною фіксацією перманентного полімеру з ліками (durable polymer stents) мали помірну біосумісність, помірний вплив на навколишні тканини та слабкі механічні властивості (Cypher: PEVA/PBMA, Taxus: Translute). Ретроспективна оцінка дозволила судити про серйозні недоліки цього різновиду стентів, а саме про формування раннього підгострого тромбозу в стенті, мікроаневризми і недостатню реендотелізацію стента і в кінцевому підсумку пізнього тромбозу в стенті та інфаркту [8].

Стенти з лікарським покриттям DES (drug-eluting stent) першого покоління з міцною фіксацією перманентного полімеру з ліками (durable polymer stents) мали помірну біосумісність, помірний вплив на навколишні тканини та слабкі механічні властивості (Cypher: PEVA/PBMA, Taxus: Translute). Ретроспективна оцінка дозволила судити про серйозні недоліки цього різновиду стентів, а саме про формування раннього підгострого тромбозу в стенті, мікроаневризми і недостатню реендотелізацію стента і в кінцевому підсумку пізнього тромбозу в стенті та інфаркту [8].

Друге покоління стентів з полімерним покриттям (Resolute: BioLinx, Xience: Fluoropolymer) характеризується покращеними механічними властивостями, біосумісністю, менш вираженою тромбогенною та запальною реакцією з боку судини. До стентів другого покоління належать еверолімус-покриті стенти – Кобальт-хромовий XIENCE V (Abbott Vascular, США), платинохромовий PROMUS Element (Boston Scientific, США). Вони покриті тонким 7,6 мкм шаром недеградованого сополімеру полівінілідену, що забезпечує вивільнення еверолімусу більше 120 днів [1].

Третє покоління включає стенти з біодеградуємого полімерного матеріалу, на якому фіксується цитостатик, характеризується високою біосумісністю, покращеними механічними властивостями (Orsiro: PLLA (Poly-L-Lactid, Полілактид), Biomatix: PDLA (Poly-D-lactid), BSC: PLGA (Lactid-coglycolic acid). Дія лікарських речовин спрямована на стінку судини завдяки їх фіксації на зовнішній стороні стента (технологія abluminal preference) [3]. Порівняння деяких властивостей трьох типів полімерів наведені в таблиці 1. Велика кількість BP-DES (biodegradable polymer biolimus-eluting stents) нового покоління отримали схвалення серед країн Європейського Союзу, і виявилися не гіршими порівняно зі стентами з постійним полімерним покриттям DES (DP-DES – durable polymer drug-eluting stents) [9].

Сьогодні все більше завойовує інтерес нова група стентів третього покоління, які не мають полімерного покриття, проте дозволяють контролювано і поступово вивільняти ліки. Ця технологія отримала назву “polymer-free DES system group”. Прикладом є стент Youkonchoice (Translumina, Germany), характерною характеристикою якого є фіксація лікарської речовини на пористій поверхні стінки стента, що контактує з інтимою судини [10].

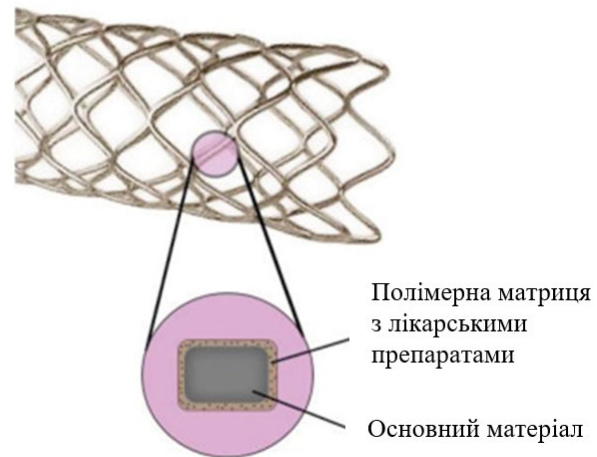


Рис. 2. Розташування полімерного покриття стента [7]

Таблиця 1

Властивості полімерних покриттів

	PLLA (Poly-L-Lactid)	PDLA (Poly-D-lactid)	PLGA (Lactid-coglycolic acid)
Механічна міцність	+++	++	+
Контролювання вивільнення лікарського засобу	+++	+++	+
Біосумісність (редукція запалення до/під час/після абсорбції полімеру)	+++	+	++
Технологічність	++	+++	++



Рис. 3. Порівняння результатів дослідження з використанням DES із полімерним та безполімерним покриттям

Для розробки безполімерних DES застосовано декілька технологій, таких як використання мікропористих стентів та неорганічних покриттів, які можуть бути завантажені лікарськими препаратами. Передбачається, що такі стенти матимуть вищу швидкість виділення лікарського засобу, що може вплинути на терапевтичну ефективність [5].

Стенти четвертого покоління піддаються біодеградації протягом певного часу. Група таких стентів отримала назву «скафолд» BVS (Bioresorbable vascular scaffold). Основною перевагою скафолдів є повне розсмоктування каркаса, і ремоделювання стінки судини. Так, після розсмоктування стента просвіт судини стає таким же, як вихідний, або навіть більше. Такий ефект є найбільш фізіологічним та безпечним для серця людини [2, с.74]. Можливі ризики щодо підвищення тромбогенності в процесі деградації стента були озвучені, але не обґрунтовані [9].

Стенти з лікарським покриттям DES із застосуванням полімерів виявилися не гіршими за безполімерні DES у пацієнтів, що проходять через шкірне коронарне втручання (ЧКВ). Пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі встановлювали DES із полімерним покриттям, що містить зотаролимус (1003 пацієнти) або покриті уміролімусом безполімерні DES (993 пацієнти). Протягом місяця після ЧКВ пацієнти проходили подвійну антитромбоцитарну терапію та монотерапію. Через рік після

встановлення стента інфаркт міокарда, тромбоз стента або кардіальна смерть відбулися у 17,1% пацієнтів у групі DES з полімерним покриттям та у 16,9% пацієнтів у групі безполімерних стентів з лікарським покриттям (рис. 3). Неспроможність цільової поразки (кардіальна смерть, інфаркт міокарда, пов'язаний з цільовою артерією або реваскуляризація цільової поразки за клінічними показаннями) спостерігалася у 17,6% учасників першої групи та у 17,4% учасників другої [11]. Можемо зробити висновок, що за результатами цього дослідження, вони майже не відрізнялися щодо ефективності та безпеки.

Висновки. Було розглянуто різні види судинних стентів, які використовуються в кардіохірургії для лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця. З'ясовано особливості кожного із чотирьох поколінь імплантатів, а також проаналізовано їх поступове вдосконалення. Стенти першого покоління не відрізняються високою біосумісністю та схильні до розвитку раннього тромбозу стента. В судинних ендопротезах другого покоління було виправлено

попередні недоліки, вони оснащені полімерним шаром з лікарськими речовинами, які вивільняються поступово. Стенти третього покоління передбачають полімер, що біодеградує, або його відсутність у покритті. Незважаючи на це, вони здатні чинити пролонгований лікарський вплив. Слід зазначити, що стенти з полімерним та безполімерним покриттям демонструють майже однакову клінічну ефективність. Найновітнішими є стенти четвертого покоління, що біодеградують, та ремоделюють судину, такі імпланти виявилися найбільш фізіологічними. Було з'ясовано, що на сьогоднішній день в медичній практиці широко використовують стенти як з полімерним, так і з безполімерним покриттям. Визначальним в дії кожного з типів є наявність лікарських речовин у складі покриття, які здатні чинити довготривалий терапевтичний ефект на внутрішню стінку судини, таким чином посилюючи результативність лікування.

Література

1. Sudhir K. et al. Clinical outcomes in real-world patients with acute myocardial infarction receiving XIENCE V everolimus-eluting stents: one-year results from the XIENCE V USA study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013. – P. 85-94.
2. Беспалова О. Я. Біоматеріали та біосумісність: Навчальний посібник для здобувачів ступеня бакалавра за освітньою програмою «Медична інженерія» «Регенеративна та біофармацевтична інженерія» спеціальність 163 «Біомедична інженерія» / Олена Ярославівна Беспалова. – Київ: КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2021. – С. 71-74.
3. Черняев М. В. Эндovasкулярное лечение больных острым коронарным синдромом с использованием стентов с лимус-выделяющим покрытием / Михаил Викторович Черняев. – Москва, 2019. – 145 с.
4. Stents – Cardiovascular Associates of Maryland [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <<http://www.lifebridgehealth.org/>>.
5. Polymer-Free Drug-Eluting Stents: An Overview of Coating Strategies and Comparison with Polymer-Coated Drug-Eluting Stents / W.Chen, T. Habraken, W. E. Hennink, R. J. Kok. // *Bioconjugate Chemistry.* – 2015. – №26. – P. 1277–1288.
6. Byrne Robert A polymer-free dual drug-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial vs. polymer-based drug-eluting stents / R. A. Byrne, J. Mehilli, R. Iijima. // *European Heart Journal.* – 2009. – P. 923–931.
7. Lobato E. Care of the Patient with Coronary Stents Undergoing Noncardiac Surgery / Emilio B. Lobato // *Essentials of Cardiac Anesthesia for Noncardiac Surgery / Emilio B. Lobato., 2019. – P. 579–604.*
8. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME, for the TAXUSIV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004. – P. 221–231.
9. Hañner J.D. Biodegradable vs. permanent polymer drug-eluting stents: the need for a new nomenclature to classify drug-eluting stent technology / J.D. Hañner, L. Rañber, S. Windecker. // *European Heart Journal.* Department of Cardiology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland. – 2019. – №40. – P. 2616–2619.
10. Stefanini G.G. Coronary stents: novel developments / G.G. Stefanini, M. Taniwaki, S. Windecker // *Heart / G.G. Stefanini, M. Taniwaki, S. Windecker., 2014. – P. 989–990.*
11. Polymer-based or Polymer-free Stents in Patients at High Bleeding Risk / [S. Windecker, A. Latib, E. Kedhi та ін.]. // *N Engl J Med.* – 2020. – №382. – P. 1208–1218.