

## Биодеградирующие стенты с паклитакселом второго поколения

(LUC-Chopin<sup>2</sup>, производство компании «Balton», Польша)

**Эффективность стентов, выделяющих лекарственные препараты (DES, drug eluting stents), в снижении частоты рестенозирования и риска реваскуляризации была доказана во множестве исследований. Опубликованные недавно результаты пятилетнего наблюдения за пациентами, которым были имплантированы DES первого поколения (стенты «Taxus», производство «Boston Scientific», и «Cypher», производство «Cordis»), показали их эффективность. При этом частота реваскуляризации на целевом сосуде (TVR, target vessel revascularization) была ниже, чем при использовании непокрытых металлических стентов (BMS, bare metal stent), а частота инфаркта миокарда (MI, myocardial infarction) была аналогичной. Однако проведенные ранее доклинические и клинические исследования показали, что DES первого поколения могут привести к повышению риска позднего тромбозирования стента. Было высказано предположение, что основной причиной этого неблагоприятного эффекта является полимерное покрытие стента, выделяющее препарат в течение длительного времени. Эти полимеры, сохраняющиеся после выделения препарата, могут ингибировать физиологические процессы восстановления сосудистой стенки, способствовать воспалительной реакции, провоцировать реакции гиперчувствительности и некроз гладкомышечных клеток, а также неблагоприятно влиять на восстановление нормально функционирующего эндотелия.**

Было предпринято множество попыток устранить неблагоприятные эффекты полимеров, в том числе прочное прикрепление молекул препарата к специально модифицированной поверхности стента, создание биомиметических эндогенно используемых покрытий и биологически совместимых материалов. В 2004 году польская компания по производству медицинского оборудования («Balton Ltd») одной из первых представила на рынке новый стент LUC-Chopin<sup>2</sup>, выделяющий паклитаксел и покрытый биодеградирующим полимером, который значительно улучшает эффективность и долгосрочную безопасность стентирования. Клиническое значение таких биодеградирующих материалов заключается в том, что после их рассасывания на сосудистой стенке остается непокрытый металлический стент без раздражающего ткани материала. Благодаря этому эндотелизация стентированного сегмента артерии происходит быстрее, что, в свою очередь, сокращает продолжительность обязательной двойной антиагрегантной терапии. Более того, применение такого стента может стать терапией выбора у больных с повышенным риском кровотечения (пациенты старшего возраста) и при плановом хирургическом вмешательстве.

Биодеградирующее покрытие стента LUC-Chopin<sup>2</sup> состоит из смеси, содержащей сополимер молочной и гликолевой кислот и выделяющей паклитаксел в течение 6–8 недель. Процесс выделения препарата регулируется во времени. Полимер распадается с образованием молочной кислоты, которая распадается в цикле Кребса до воды и диоксида углерода. При микроскопическом исследовании поверхности стента LUC-Chopin<sup>2</sup> видно, что полимер имеет равномерную структуру, на стенте нет участков разрывов и неровностей (Фигура 1). Доза паклитаксела 1,0 мкг/мм<sup>2</sup> была выбрана как достаточная для ингибирования пролиферации неоинтимы.

Чтобы оценить биологическую совместимость, безопасность и эффективность стента LUC-Chopin<sup>2</sup>, компания «Balton» провела клиническое исследование с длительным катамнестическим наблюдением за пациентами. Результаты этого исследования были представлены на множестве международных конференций, в том числе самых престижных, таких как Конференция по транскатетерному лечению сердечно-сосудистых заболеваний (Вашингтон, США, 2005–2007), Всемирный кардиологический конгресс (Барселона, Испания, 2006) и Конгресс европейского общества кардиологов (Вена, Австрия, 2007). Краткое содержание исследований представлено далее.

### ИССЛЕДОВАНИЕ НА ЖИВОТНЫХ

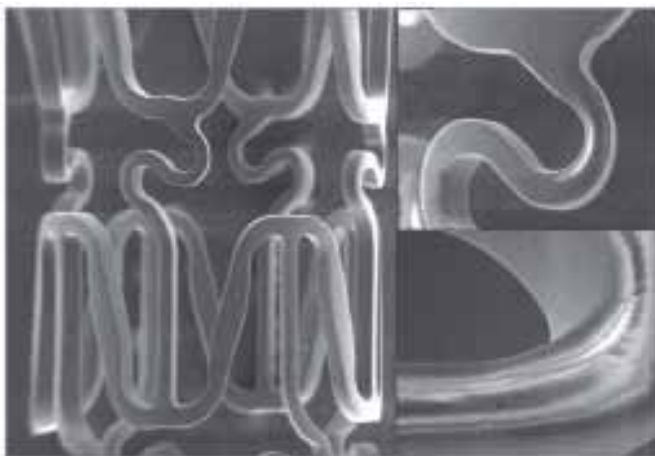
Исследование стента LUC-Chopin<sup>2</sup> на коронарных артериях свиней доказало его достаточную безопасность, а также значительное уменьшение воспалительной реакции в период наблюдения от одного до трех месяцев. Эти данные соответствуют результатам предыдущих исследований стентов, выделяющих паклитаксел, которые были перенесены в клиническую практику.

Сокращенно, было имплантировано семь непокрытых металлических стентов (BMS, Chopin<sup>2</sup>), шесть биодеградирующих стентов, покрытых полимером (PCS, polymer only coated stents) и шесть стентов LUC-Chopin<sup>2</sup>. Последующее наблюдение составило 28 дней. Дополнительно в течение 90 дней проводилось наблюдение за 11 стентами LUC-Chopin<sup>2</sup>. Все стенты подбирались из соотношения стент/базовый диаметр артерии 1,15:1,0. Через двадцать восемь и 90 дней после имплантации стентов соответственно была проведена контрольная ангиография. Впоследствии животные подверглись эвтаназии с целью изъятия коронарных артерий и их гистологического анализа. Количественный коронарный анализ (QCA, quantitative coronary analysis) показал значительно более низкую частоту уменьшения просвета (LL, lumen loss) в случае стентов LUC-Chopin<sup>2</sup> ( $0,15 \pm 0,05$  мм для стентов LUC-Chopin<sup>2</sup>,  $0,48 \pm 0,06$  для стентов BMS и  $0,87 \pm 0,16$  для стентов PCS,  $p < 0,05$ ). Гистологическое исследование показало достаточный уровень безопасности, полноценную эндотелизацию и значительное уменьшение воспалительной реакции в период от одного до трех месяцев.

### КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Целью первого мультицентрового исследования, проведенного на 116 пациентах, была оценка безопасности и эффективности стентов LUC-Chopin<sup>2</sup>. Это исследование подтвердило безопасность и эффективность стентов LUC-Chopin<sup>2</sup> в лечении поврежденных коронарных артерий.

Основным критерием включения в исследование было наличие единственного впервые возникшего повреждения интактной коронарной артерии диаметром от 2,8 до 4,0 мм и протяженностью повреждения <18 мм. Пациенты с противопоказаниями к антиагрегантной терапии исключались из исследования. Поражение устья аорты, левой коронарной артерии и полная окклюзия также исключались. Первичной конечной точкой оценки эффективности терапии было рестенозирование данного сегмента артерии в течение последующих 9 месяцев, а также реваскуляризация в целевом по-



**Фигура 1. Абсолютное равномерное покрытие стента LUC-Chopin<sup>2</sup> видно на микроскопическом уровне при различном увеличении.**

ражении (TLR, target lesion revascularization) в течение года. Вторичной конечной точкой являлись тяжелые побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (MACE, major adverse cardiovascular events), такие как летальный исход, инсульт, инфаркт миокарда и тромбоз стента. Двойная антиагрегантная терапия назначалась на 6 месяцев.

За период наблюдения в течение 12 месяцев не было зарегистрировано ни одного случая смерти, инсульта или необходимости хирургической реваскуляризации (CABG). Было диагностировано только два случая инфаркта миокарда. Однако ранний тромбоз стента был подострым и, к тому же, вероятнее всего, был связан с резистентностью к антиагрегантной терапии. Частота ангиографически под-

твержденного рестенозирования была низкой (9,9%) для всех повреждений за период наблюдения 9 месяцев. Кроме того, было зарегистрировано два случая пограничного стенозирования на 49,9% (11,9%). Учитывая достаточно сложные повреждения (47% относились к классам B2 и C AHA, American Heart Association, американская ассоциация кардиологов), можно считать эти данные удовлетворительными. Степень рестенозирования была в целом умеренной и составляла у большинства пациентов 50-70%. Только в двух случаях степень стеноза был более 70%. Более того, был получен низкий уровень целевого повреждения (TLR=7,0%), и только трем из этих пациентов (2,6%) было показано повторное вмешательство.

Через 24 месяца с пациентами связывались по телефону. К этому моменту уровень MACE составил 12,1%, при этом 2 случая (1,8%) были летальными и произошли в период с 12-го по 24-ый месяц (причина неизвестна). Были также зарегистрированы два новых случая инфаркта миокарда (всего 3,4%). Было также отмечено 4 новых эпизода реваскуляризации на целевом сосуде и один случай хирургического вмешательства (CABG, coronary artery bypass graft, аорто-коронарное шунтирование). Следует подчеркнуть, что за два года после выписки из стационара не было ни одного случая тромбоза стента.

В заключении отметим, что биодеградирующий стент с паклитакселом LUC-Chopin<sup>2</sup> безопасен. В первом исследовании на человеке не было зарегистрировано ни одного случая позднего тромбозирования стента в течение двухлетнего наблюдения. Ангиографически подтвержденное рестенозирование было сравнимо с таковым в предыдущих исследованиях стентов с паклитакселом, а частота реваскуляризации, обусловленной ишемией, оказалась низкой.

Министерство здравоохранения Республики Башкортостан  
Торгово-Промышленная палата Республики Башкортостан  
Выставочный центр "БашЭКСПО"  
ГУП «Медтехника РБ»



МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ

# Медицина

ОБОРУДОВАНИЕ, ПРИБОРЫ, ИНСТРУМЕНТЫ, МАТЕРИАЛЫ,  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПРОДУКЦИЯ

5 - 7 октября  
УФА - 2010



тел.: (347) 256-51-80, 256-51-86  
e-mail: medicine@bashexpo.ru  
www.bashexpo.ru

