

Микропористая поверхность как новое решение модификации поверхности стентов

И.Х. Камолов[✉], Д.А. Асадов, Т.С. Сандодзе, И.Е. Чернышева

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Внедрение в клиническую практику коронарных стентов кратно сократило частоту повторных обращений пациентов за медицинской помощью по сравнению с изолированной баллонной ангиопластикой. Позднее стентам с лекарственным покрытием удалось на порядок уменьшить частоту развития рестеноза в области вмешательства. При этом на первый план вышли более поздние осложнения, опосредованные имплантацией стента, покрытого полимером, содержащим цитостатический препарат. Механизм поздних осложнений в стенте многокомпонентен и в основном обусловлен ответной реакцией организма на длительное присутствие полимера – носителя лекарственного вещества на поверхности коронарного стента. В настоящее время наблюдается тенденция к возвращению технологий бесполимерного лекарственного покрытия, которые реализуются благодаря определенным модификациям поверхностных структур стента для лучшего удержания и правильного распределения лекарственного препарата. Прежде всего это достигается созданием «депо» препарата в виде различных резервуаров: бороздок, наночастиц в матричном компаунде, микропор, сквозных и «слепых» микрорезервуаров и т.д. Новые перспективные технологии кристаллизации цитостатических препаратов или нанесения их в специально созданные резервуары показывают хорошие доклинические и клинические результаты, сопоставимые и даже превосходящие одобренные коронарные стенты. Создание микропор в качестве носителей антипролиферативных лекарств на поверхности стента позволяет сделать первые шаги в отказе от применения полимеров в технологии изготовления стентов будущего.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарные стенты, микропористое покрытие, бесполимерное антипролиферативное покрытие, стент Yukon

Для цитирования: Камолов И.Х., Асадов Д.А., Сандодзе Т.С., Чернышева И.Е. Микропористая поверхность как новое решение модификации поверхности стентов. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):718–725. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201955

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Microporous surface as a new solution for stent surface modification: A review

Imomali H. Kamolov[✉], Dzhamil A. Asadov, Tamara S. Sandodze, Irina E. Chernysheva

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The introduction of coronary stents into clinical practice has reduced repeated patient visits compared with balloon angioplasty alone. Also, drug-eluting stents substantially reduced the restenosis incidence. Therefore, later complications related to the implantation of a stent coated with a cytostatic-containing polymer became more relevant. The mechanism of late stent complications is multifactorial. It is mainly due to the body's response to the prolonged indwelling of the drug carrier polymer on the coronary stent's surface. There is a trend towards the return of polymer-free drug coating technologies, which are implemented through certain modifications of stent surfaces for better drug retention and proper drug distribution. It is mainly achieved using drug depots in various reservoirs: grooves, nanoparticles in the matrix compound, micropores, through and blind micro reservoirs, etc. New promising technologies for crystallizing cytostatic drugs or depositing them in specially designed reservoirs show good preclinical and clinical results, comparable or even superior to approved coronary stents. Micropores as carriers for antiproliferative agents on the stent surface are a promising direction to rejecting the use of polymers in stents.

Keywords: coronary heart disease, coronary stents, microporous coating, polymer-free antiproliferative coating, Yukon stent

For citation: Kamolov IH, Asadov DA, Sandodze TS, Chernysheva IE. Microporous surface as a new solution for stent surface modification: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):718–725. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201955

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Камолов Имомали Хамдамович** – врач отделения рентгеноваскулярных методов диагностики и лечения Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: kamolovimomali@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8148-6510

Асадов Джамиль Арифович – канд. мед. наук, доц. каф. интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования, врач отделения рентгеноваскулярных методов диагностики и лечения Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: asadov_djamil@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8635-0893

Сандодзе Тамара Соломоновна – канд. мед. наук, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). E-mail: doc.sandodze@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4540-7747

[✉]**Imomali H. Kamolov** – doctor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: kamolovimomali@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8148-6510

Dzhamil A. Asadov – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: asadov_djamil@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8635-0893

Tamara S. Sandodze – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: doc.sandodze@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4540-7747

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место в структуре инвалидизации и смертности населения экономически развитых стран (31%) [1]. Тем не менее за последние 2 десятилетия наметилась четкая тенденция к снижению смертности от этих заболеваний. В частности, в России в 2017 г. показатель смертности от ССЗ впервые с начала десятилетия опустился ниже 600 на 100 тыс. населения, а в 2018 г. составил 584 случая на 100 тыс. населения [2]. В первую очередь это объясняется широким внедрением в клиническую практику лечения ишемической болезни сердца, рентгенэндоваскулярных и хирургических методов реваскуляризации миокарда, которые успешно применяются у больных с различными формами коронарной болезни. На сегодняшний день стентирование коронарных артерий (КА) занимает лидирующую позицию среди методов радикального лечения стенозирующего атеросклероза сосудов сердца. Каждый технологический прорыв отражается на динамике основных показателей заболеваемости или смертности. Так, например, внедрение в клиническую практику 30 лет назад коронарных стентовкратно сократило частоту повторных обращений пациентов за медицинской помощью по сравнению с изолированной баллонной ангиопластикой. Позднее стентам с лекарственным покрытием удалось уменьшить частоту развития рестеноза в области вмешательства без малого на порядок [3]. При этом на первый план вышли более поздние осложнения, опосредованные имплантацией стента, покрытого полимером, содержащим цитостатический препарат. Механизм поздних осложнений в стенте многокомпонентен и в основном обусловлен ответной реакцией организма на длительное присутствие полимера – носителя лекарственного вещества на поверхности инородного тела, каким бесспорно является металлический каркас коронарного стента. Для решения возникшего комплекса проблем предложены принципиальные решения: развитие технологий обеспечения максимальной биосовместимости стентов, с одной стороны, и создание полностью биорезорбирующихся каркасов – с другой.

Первоначально стенты изготавливались из нержавеющей медицинской стали (316L), первые попытки улучшения свойств стентов были направлены на поиски оптимального металлического сплава. Для изготовления стентов применялись кобальт-хромовый (Co-Cr), платино-иридиевый (Pt-Ir) сплавы, тантал (Ta), нитинол (Ni-Ti) и даже золото. Однако стремление к максимальной биоинертности путем подбора лучшего материала не увенчалось успехом, многочисленные проблемы, приводящие к гиперплазии тканей, рестенозу стента и поздним реакциям, оставались нерешенными [4].

Не прекращалась работа по поиску оптимальных антипролиферативных агентов, доз препарата, динамики его высвобождения, способа оптимальной «фиксации» лекарства на поверхности стента. При этом лекарственный препарат должен был обладать способностью ингибировать наибольшее количество различных компонентов процесса рестенозирования, но не препятствовать процессу полноценной эпителизации стента. Тестирование проходили все известные противовоспалительные, иммуномодулирующие, гистохимические и даже некоторые антибиотические препараты. Не остались без внимания препараты, применяемые в онкологии для уменьшения интенсивности клеточного деления новообразований, два представителя которых, как известно, стали основой использования в ка-

честве антипролиферативных агентов во всех коммерчески доступных коронарных стентах с лекарственным покрытием: сиролимус и его производные и паклитаксел [5].

Сиролимус впервые обнаружен в бактериальной колонии, найденной на острове Пасхи в 1965 г. Названный рапамицином [в честь названия острова на местном диалекте – Рапа Нуи (Rapa Nui)], он стал применяться как противогрибковый антибиотик, а его иммуносупрессивная активность обнаружена в 1988 г., когда господин R. Falotico (глава профильного отдела корпорации Johnson & Johnson, Cordis) заявил о начале разработки революционной технологии с целью профилактики рестеноза – доставлять лекарства в область вмешательства локально на стенте, минимизируя системное токсическое влияние. На тот момент сиролимус был выбран в качестве лекарственной основы покрытия после изучения уже более 800 различных препаратов. Рапамицин относится по химическому составу к естественным макроциклическим лактонам, представляет собой продукт жизнедеятельности бактерий *Streptomyces hydroscopicus* и по фармакологическим свойствам является цитостатиком – иммуносупрессором. Механизм действия рапамицина заключается в предотвращении пролиферации Т-лимфоцитов (блокируя клеточный цикл в фазе G1), а также пролиферации и миграции гладкомышечных клеток меди, что, в отличие от других препаратов данной группы, блокирующих синтез ДНК, является менее токсичным и агрессивным процессом. Первоначальные экспериментальные и гистологические исследования на животных моделях показали уменьшение роста гиперплазированной ткани в области имплантации стентов, покрытых слоем рапамицина, на 50% в сравнении с реакцией на имплантацию непокрытых стентов в течение 1 мес. Гистологические исследования выявили разницу в патоморфологии сосудов с установленным непокрытым и покрытым стентами. Оказалось, что при использовании покрытых рапамицином стентов в области имплантации наблюдается значительное уменьшение числа гладкомышечных клеток [6].

Первые прототипы лекарственных стентов были покрыты слоем цитостатического препарата. Как известно, современные «покрытые» стенты имеют еще одну важную составляющую – покрытие из биосовместимого полимера, которое является носителем и регулятором скорости и объема высвобождающегося активного лекарства. В отсутствие полимера до 40% препарата утрачивается еще до момента его доставки до области имплантации. Полное размывание препарата происходит значительно быстрее сроков развития возможного рестеноза, что не обеспечивает контролируемую эндотелизацию стента и профилактику рестеноза. В первых исследованиях стенты с полимерным биологическим покрытием не только не уменьшали пролиферацию, но даже стимулировали ее за счет своей токсичности. Разработанные впоследствии полимерные покрытия на основе фосфорилхолина продемонстрировали улучшенную биологическую совместимость и сократили частоту тромбозов лекарственных стентов, что позволило рассматривать полимерные покрытия в качестве «транспортного средства» для доставки препарата с целью дозированного локального его выделения в зону сосудистой стенки [7]. Благодаря полимерному покрытию выделение препарата происходит в равномерно дозированной концентрации, обеспечивая необходимую динамику высвобождения, соответственно фазам репарации стенки сосуда. При этом созданные системы доставки препарата не теряют своих свойств при стерилизации, способны

Чернышева Ирина Евгеньевна – канд. мед. наук, зам. дир. по медицинской части и клинико-экспертной работе Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). E-mail: avstreyh@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-9707-0691

Irina E. Chernysheva – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: avstreyh@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-9707-0691

без потери свойств изменять свою геометрию и объемную форму вслед за деформацией стента при имплантации, устойчивы к механическому воздействию, обусловленному трением поверхностей инструмента и раздуванием баллона. Основная проблема полимерных покрытий (как разлагаемых, так и перманентных) заключается в продуктах их распада, которые при контакте с биологическими жидкостями провоцируют воспаление и рост риска позднего рестеноза и тромбоза [8].

Значимым достижением науки на пути поиска оптимального решения было появление полилактида (PLA), который протестирован и внедрен в клиническую практику не только в качестве биодеградируемого полимерного покрытия металлических стентов, но и в качестве химической основы каркаса временных биодеградируемых стентов, которые получили название каркасов (scaffold) [9].

Среди применяемых сегодня стентов с лекарственным покрытием антипролиферативным агентом в большинстве стентов являются производные именно рапамицина. Первым разрешенным к использованию в США стентом с лекарственным покрытием был покрытый сиролимусом стент Cypher (Cordis, Johnson & Johnson), который Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США допустило к использованию в 2003 г. Вторым разрешенным к использованию был покрытый паклитакселом стент Taxus (Boston Scientific Corporation) в 2004 г. Эти стенты являются баллонорасширяемыми, покрытыми слоем полимера, содержащим цитостатический препарат. В настоящее время получен целый ряд производных рапамицина, являющихся также макролидами. Это эверолимус (стент Xience V), зотаролимус (стент Endeavor), такролимус (стент Jupiter II), биолимус (стент Tzunami, Nobori) и др. [10].

Таким образом, появилась необходимость в создании идеального стента, который бы обладал свойствами, сформулированными доктором G. Mani и соавт. [11]:

- 1) способность при клипировании на баллоне обеспечивать низкий профиль системы доставки;
- 2) широкий диапазон (коэффициент) расширяемости;
- 3) высокая радиальная жесткость и малый рекойл – потеря просвета после имплантации;
- 4) податливость при раскрытии (при раздувании баллона), гибкость;
- 5) адекватная рентгеноконтрастность и совместимость с магнитно-резонансной томографией;
- 6) низкая тромбогенность;
- 7) отсутствие рестеноза после имплантации;
- 8) нетоксичность;
- 9) способность доставки лекарств.

К перечисленному можно добавить гидродинамическую инертность – т.е. невозможность нарушать ламинарный поток крови в сосуде после имплантации, малая площадь металлизации поверхности артерии и хорошие условия для доступа к боковым ветвям. В перспективе особенно важным представляется достижение условий биологической совместимости: низкая способность к адгезии солей, белков, клеток и микроорганизмов на поверхности стента, вызывающей нежелательные эффекты, такие как инкрустация, образование биопленки, воспаление и отторжение стента.

Существует ряд инноваций в оптимизации металлической поверхности стентов, которые уменьшают интенсивность клеточного ответа, который, в свою очередь, является прологом рестеноза и тромбоза. Так, например, электрическая или лазерная полировка, осаждение покрытия электрическим полем, создание электрического заряда на поверхности металла – все это способно изменять свойства имплантата и, как следствие, – интенсивность и характер биологического ответа на его внедрение [12].

Покрытие стентов лекарством не способно обеспечить достижение всех требований к «идеальному» стенту. Несколько типов материалов протестировано в качестве по-

тенциальных покрытий для стентов. Поверхность стента может быть модифицирована с использованием оксидов и нитридов металлов. При этом металлы и полимеры могут быть нанесены различными физико-химическими методами: магнетронное распыление, импульсное лазерное напыление, импульсное лазерное испарение с использованием матрицы и т.д. Химическая модификация поверхности также может быть обеспечена несколькими известными технологиями: осаждением молекулярного слоя, посредством технологии силанизации с использованием коммерчески доступных силанов (этилтриэтоксисилан, октилтриэтоксисилан, винилтриметоксисилан, н-октадецилтриэтоксисилан, фенилтриэтоксисилан и др.) [8]. Не обеспечиваемого результата попытки сделать стенты более биосовместимыми путем покрытия стентов эндотелиальными клетками, которые должны были стимулировать пролиферацию и предотвращать тромбоз [13].

Существует еще большой спектр неорганических материалов, потенциально способных улучшить свойства имплантата. Перспективными неорганическими материалами для изготовления покрытий стентов были и остаются оксиды, нитриды, силициды, карбид, благородные металлы, материалы на основе гидроксиапатита, алмаз и алмазоподобный углерод [14].

Сегодня все известные покрытия стентов можно классифицировать следующим образом [15]:

- неорганические материалы (золото, керамика, карбоны, карбид кремния и т.д.);
- синтетические и биологические полимеры (полимолекулярная кислота, целлюлоза и т.д.);
- органические полимеры (хондроитин сульфат, гиалуроновая кислота, фибрин);
- лекарственные вещества (гепарин, паклитаксел, абциксимаб);
- выделяющие деградирующие матрицы (PLA–паклитаксел, ангиопептин, целлюлоза–абциксимаб).

Таким образом, современные стенты – это, как правило, стенты с функциями выделения лекарственного вещества, реализуемые с помощью полимерного покрытия, содержащего цитостатические препараты. Биоразлагаемое полимерное покрытие в теории должно способствовать уменьшению воспаления и лучшему заживлению стенки сосудов по сравнению с использованием постоянных полимеров. Однако в реальной практике присутствие даже биодеградируемого полимера на стенте способно негативно влиять на процессы заживления и в конечном итоге приводить к неблагоприятным сердечным событиям. Такие эффекты, как растрескивание, расслоение и отслаивание полимера с поверхности стента, могут также быть ассоциированы с серьезным риском. При этом полное отсутствие полимера может быть полезным для снижения вероятности тромбоза стента и воспалительных реакций, что особенно актуально для категории пациентов, которым по тем или иным причинам невозможно назначить длительный прием дезагрегантной терапии.

В настоящее время наблюдается тенденция к возвращению технологий бесполимерного лекарственного покрытия, которые реализуются благодаря определенным модификациям поверхностных структур стента [8]. Первоначально стало понятно, что ламинообразное высвобождение лекарственного препарата с поверхности стента не способно обеспечить должное угнетение пролиферации неоинтимы [16]. Очевидно, что текстура поверхности стента является важнейшим фактором биосовместимости. Кроме того, именно качество поверхности стента способно внести вклад в обеспечение как должной фиксации лекарства, так и контролируемой кинетики его высвобождения.

J. Palmaz и соавт. продемонстрировали прямую связь дизайна стента и скорости и интенсивности его эндотелизации. Авторы обнаружили, что клетки мигрируют «вниз по

течению» не по прямой, а по зигзагообразной траектории. Это движение увеличивает вероятность столкновения с другими клетками, что уменьшает скорость миграции контактным торможением. Если на поверхность стента нанесен линейный элемент в виде царапины, расположенной под углом по направлению потока, то мигрирующие клетки повторяют этот «ландшафт» и меняют направление движения. Скорость миграции клеток эндотелия увеличивается, что отражается на общем количестве клеток покрывающего слоя. Узкие царапины препятствуют миграции клеток, а чрезмерно большие бороздки позволяют клеткам «блуждать», что замедляет скорость их миграции [17]. Гипотетически создание на поверхности стента дополнительных узоров и поверхностных неровностей может существенно изменять интенсивность миграции клеток. Также представляет интерес и тот факт, что имплантация стентов на минимально поврежденный эндотелий может потребовать лишь нескольких дней для эндотелизации. Напротив, в стентах, установленных после реканализации в полностью окклюзированные сосуды или после обширного эндотелиального повреждения (эндартеректомия, ротабляция, лазерная реваскуляризация), время эндотелизации может увеличиваться от нескольких недель до нескольких месяцев [18].

Модификация поверхности стента для лучшего удержания и правильного распределения лекарственного препарата – это новое направление в технологии усовершенствования стентов. Прежде всего это создание условий для «депо» препарата в виде различных резервуаров: бороздок, наночастиц в матричном кампаунде, микропор, сквозных и «слепых» микрорезервуаров и т.д. Модифицировать таким образом поверхность способно и неорганическое пористое покрытие, которое включает микро- или нанопористый биосовместимый тонкий неорганический материал на поверхности стента, нанесенный методом анодирования [19]. В резервуарном покрытии стентов используются макропоры (бороздки, каналы или отверстия), созданные механической обработкой [20]. Такие технологии позволяют на 1/3 снижать дозу цитостатического препарата за счет суперселективного его воздействия. Примерами таких стентов можно назвать стент FireHawk (MicroPort, Китай) с углублениями на балках, Jactax (Boston Scientific, США) с юкстарасположенными углублениями в виде «щупалец осьминога» для увеличения площади контактной поверхности, Nevo stent (Cordis, США) со сквозными резервуарами [15].

Нанопористое или микропористое покрытие поверхности использует метод пескоструйной обработки и механической модификации [21]. Топография поверхности считается важным фактором, определяющим производительность голого стента. Специально созданная микропористая поверхность может увеличить способность стентов накапливать лекарства, но ее прямое влияние на риск тромбоза и рестеноза неизвестно. Хотя ранее экспериментальные исследования показали, что стенты с отполированной гладкой поверхностью снижают тромбогенность и неоинтимальную гиперплазию, более свежие данные показывают, что микропористая поверхность ускоряет эндотелизацию стента, а значит, снижает вероятность тромбоза и рост неоинтимы. При этом модификация поверхности стента микропорами не оказывает влияния на важнейшие механические свойства стентов [22].

Математическое моделирование представляет собой потенциально мощный инструмент для анализа и проектирования систем доставки лекарств, в том числе в контексте стентов с лекарственным покрытием. Такие модели могут помочь оптимизировать дизайн доставки конкретного лекарства, определяя, какие геометрия устройства, состав и концентрация лекарственного средства должны быть выбраны для достижения желаемого профиля высвобождения [23].

В фундаментальной работе Т. Туо и соавт. описывается разработанная теоретическая математическая модель, подтверждающая концепцию двухфазного (быстрого и замедленного) высвобождения лекарственного вещества из микропор. Хотя представленная модель включает ряд значительных упрощений, она действительно успешно фиксирует ключевые особенности экспериментально наблюдаемого процесса высвобождения. Авторы провели эксперименты по высвобождению лекарств из стента Yucop и обнаружили, что профиль высвобождения имеет ярко выраженный двухэтапный характер, при этом большая часть препарата высвобождается относительно быстро в течение примерно 12 ч, а оставшаяся часть препарата высвобождается медленнее в течение примерно 1 нед. Среди параметров, которые могут быть использованы для калибровки, профилями высвобождения являются толщина слоя лекарственного средства и микропористая поверхность [24].

Группой авторов во главе с А. Dibra сообщается об успешном применении стентов с модифицированной поверхностью в клинической практике. Ими был разработан протокол двойного слепого рандомизированного исследования взаимосвязи между топографией поверхности стента и исходами у пациентов, перенесших имплантацию стентов с микропористой и гладкой поверхностью. В исследовании применялись матричные стенты из медицинской нержавеющей стали 316L, которые изготавливались из цельных трубок методом лазерной резки. Все стенты подверглись электрохимической полировке для создания гладкой поверхности. Часть стентов не подвергалась дальнейшей обработке. На других же стентах создавалась микропористая поверхность методом пескоструйной обработки. В общей сложности в исследование включили 200 пациентов со значимым стенозом в нативных КА, которые были случайным образом распределены двойным слепым методом для стентирования либо гладким стентом, либо стентом с микропористой поверхностью. Важно отметить, что группы были статистически сопоставимы по всем клинико-анамнестическим и ангиографическим данным. Первичная конечная точка исследования включала оценку поздней потери просвета в стентированном участке, вторичная конечная точка оценивала ангиографический рестеноз и клинические исходы. Продемонстрировано, что поздняя потеря просвета составила в среднем $1,0 \pm 0,7$ мм в группе стентов с микропористой поверхностью и $1,2 \pm 0,7$ мм в группе с гладкой поверхностью стента со средней разницей 0,2 мм (95% доверительный интервал – ДИ 0,43–0,02) между двумя типами стентов ($p < 0,001$ из теста для эквивалентности и $p = 0,08$ из теста на превосходство). Ангиографический рестеноз обнаружен у 25% (19 из 76) пациентов в группе стента с микропористой поверхностью и 35% (27 из 78) пациентов в группе стента с гладкой поверхностью (относительный риск 0,72, 95% ДИ 0,44–1,18; $p = 0,19$). При использовании этого стента также наблюдалась тенденция к снижению частоты ангиографического рестеноза, хотя разница и не достигла статистически значимых различий [25]. Эти результаты показывают, что микропористая поверхность стента уменьшает риск поздней потери просвета благодаря ускоренной эндотелизации балок.

В эпоху стентов с лекарственным покрытием данные, приведенные в этом исследовании, представляют особый интерес, поскольку микропористая поверхность не только благоприятно влияет на процесс эндотелизации, но и может увеличить емкость стента для хранения антипролиферативных препаратов, что может исключить необходимость нанесения полимерного покрытия.

Другое интересное исследование представляло собой доклиническую оценку двух новых технологий стентов с покрытием рапамицином, в которых не используется твердый полимер. Две отличительные технологии покрытия

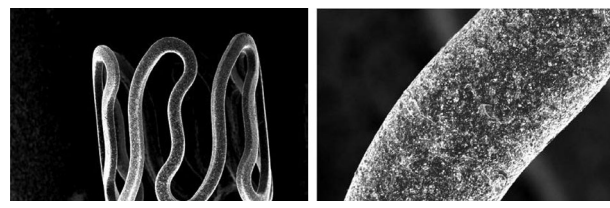
цитостатическим препаратом оценивались как *in vitro*, так и в экспериментальной животной модели. Одна платформа выделяла рапамицин из биоразлагаемого полимера, который сверху был покрыт защитным слоем природной смолы – шеллаком, другая обеспечивала двойное высвобождение рапамицина и пробуккола и целиком смешивалась с шеллаком. Высвобождение препарата из покрытия стента может быть значительно замедлено дополнительным покрытием другим липофильным соединением, таким, например, как пробуккол. Ранее показано, что пробуккол препятствует развитию рестеноза за счет прямого антипролиферативного действия [26]. В частности, даже системное введение пробуккола способно уменьшать частоту развития рестеноза после чрескожного коронарного вмешательства [27].

Платформа стента, которую использовали в этом исследовании, состояла из стента с микропористой поверхностью из нержавеющей стали 316L (с предварительной пескоструйной обработкой), позволяющей наносить лекарство без обязательного использования перманентного полимера. В исследовании применяли стенты, не содержащие полимера, покрытые только 1% раствором рапамицина в этаноле (обозначенные как R-only), стенты, выделяющие рапамицин, покрытые полимером и шеллаком (R-polyS), и стенты с рапамицином, покрытые пробукколом и шеллаком (R-proS). Таким образом, на КА свиньи определялась концентрация рапамицина в тканях *in vivo* в разные моменты времени, а также проводилась морфологическая оценка параметров заживления и неоинтимальной гиперплазии. *In vitro* определялось количество высвобождающегося рапамицина из стентов с различным принципом покрытия. Платформа R-only продемонстрировала ускоренное высвобождение цитостатического препарата с более чем 2/3 общей дозы, выделенной в течение 1-й недели. При этом высвобождение рапамицина из полимерной платформы R-polyS и из платформы, не содержащей полимера, R-proS, было пролонгированным с 20% остатком препарата на стенте после 28 дней в условиях *ex vivo*. Концентрации рапамицина были выше в стентах без твердого перманентного полимера (R-proS) и в стентах на основе биоразлагаемого полимера (R-polyS), чем в стентах, покрытых только рапамицином – R-only. Морфометрическая оценка эффективности выявила торможение образования неоинтимы и рестеноза у всех пациентов, однако концентрация осажденной фибрина была самой высокой в группе стентов с биоразлагаемым полимером [28].

Концепция приведенного исследования заключалась в поиске возможности полного отказа от полимерного покрытия для стентов, выделяющих цитостатические препараты. Целью этого доклинического исследования было изучение безопасности и эффективности новых платформ стентов. Известно, что целостность покрытия играет важную роль в надежности и безопасности стент-устройств. Все изучаемые платформы на модели КА свиньи показали свою безопасность и высокую антипролиферативную эффективность. Присутствие твердого полимера ассоциировано со значительным воспалением, а результаты приведенного исследования позволяют рассматривать возможность полного отказа от какого-либо полимерного носителя лекарственных агентов. Возможно, полученные данные стали некоторым триггером для внедрения этих технологий в клиническую практику.

Первая платформа с микропористой поверхностью, использованная в клинических исследованиях, – платформа стента Yukon [29] (производитель Translumina GmbH, Германия). Стент Yukon Choice PC – это стент III поколения из медицинской нержавеющей стали 316LVM с аблюминальным полимерным лекарственным покрытием. Аблюминальное покрытие стента состоит из смеси PLA (полилактической кислоты) и сиролимуса. Стент имеет уникальную

Рис. 1. Микропоры стента (поверхность PEARL).



поверхность, состоящую из множества микропор (так называемая поверхность PEARL); рис. 1, которая благоприятствует лучшей эндотелизации, необходимой для предотвращения тромбоза и рестеноза [15, с. 201–203].

В двух независимых испытаниях ISAR-TEST 3 [30] и ISAR-TEST 4 [31] и по данным, опубликованным G. Stefanini и соавт., суммарно более чем на 4000 пациентов продемонстрировано, что процент поздних тромбозов стентов может быть статистически снижен благодаря наличию микропористой поверхности у стентов Yukon Choice PC и биоразлагаемого PLA полимерного покрытия [32].

В настоящее время доступны 10-летние результаты исследования ISAR-TEST 4 [33]. В этом уникальном и первом анализе долгосрочных результатов сравнивались результаты применения стентов, выделяющих сиролимус, на основе биоразлагаемого полимера (Yukon Choice PC) – BP-SES, эверолимус-выделяющие стенты на основе перманентного полимера (Xience) – PP-EES – и стенты с постоянным твердым полимером с покрытием из сиролимуса (Cypher) – PP-SES. В двухцентровое исследование в Мюнхене (Германия) включались пациенты старше 18 лет с симптомами ишемии или признаками ишемии миокарда на фоне $\geq 50\%$ de novo стенозов, расположенных в нативных коронарных сосудах. Пациенты случайным образом распределены для стентирования тремя видами стентов в соотношении 2:1:1 соответственно. Первичной конечной точкой этого анализа были серьезные неблагоприятные кардиальные события, сочетание смерти, инфаркта миокарда или реваскуляризации целевого поражения. Главной вторичной конечной точкой интереса был определенный/вероятный тромбоз стента.

В общей сложности 2603 пациента рандомизированы для стентирования, из них: BP-SES (n=1299), PP-EES (n=652) или PP-SES (n=652). В исследование в основном вошли пациенты пожилого возраста с сопутствующим сахарным диабетом и многососудистым поражением, при этом больше 1/3 пациентов, включенных в исследование, были с острым коронарным синдромом. Возраст пациентов – 66,7 года, сахарный диабет – у 28,9%, сложная морфология сосудистого русла (B2/C) – 72,8%, многососудистые поражения – 86,5%.

Медиана интервала наблюдения за всей исследуемой популяцией составила 10,6 года. Десятилетнее клиническое наблюдение недоступно у 450 (17,3%) пациентов, без статистических различий между группами ($p=0,72$). У пациентов без полного динамического наблюдения до 10 лет медиана интервала наблюдения составила 5,9 года. Между тремя исследуемыми группами не было различий в отношении ингибиторов P2Y12 ($p=0,58$). Через 10 лет частота первичной конечной точки значительно отличалась в группах лечения (BP-SES 47,7% против PP-EES 46,0% против PP-SES 54,9%; $p=0,003$). Оба лекарственных стента нового поколения показали значительно более низкие MACE (major adverse clinical events – частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий) по сравнению со стентом раннего поколения с твердым перманентным полимерным покрытием (BP-SES против PP-SES: отношение рисков 0,82, 98,3% ДИ 0,69–0,96; PP-EES против PP-SES: коэффициент опасности 0,79, 98,3% ДИ 0,65–0,96). При

Таблица 1. Приложение 6 к рекомендациям Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда 2018 г.

DES	Stent platform	Polymer coating	Лекарство
<i>Base on durable polymer coating</i>			
Promus element	Платина – хром	PBMA and PVDF-HFP	Эверолимус
Resolute	Кобальт – хром	PBMA, PHMA, PVP and PVA	Зотаролимус
Xience	Кобальт – хром	PBMA and PVDF-HFP	Эверолимус
EluNIR (BioNIR)	Кобальт – хром	PBMA and TSPCU	Ридафоролимус
<i>Base on biodegradable polymer coatings</i>			
Biomatrix	Stainless steel	PDLLA	Биолимус А9
Nobori	Stainless steel	PDLLA	Биолимус А9
Orsiro	Кобальт – хром	PLLA	Сиролимус
Synergy	Платина – хром	PLGA	Эверолимус
Ultimaster	Кобальт – хром	PDLLA/PCL	Сиролимус
Yukon Choice PC	Stainless steel	PDLLA	Сиролимус
<i>Polymer-free</i>			
BioFreedom	Stainless steel	–	Биолимус А9
Yukon Choice PF	Stainless steel	–	Сиролимус

DES – drug-eluting stent; PBMA – poly n-butyl methacrylate; PC – polymer-coated; PDLLA – poly(D,L)-lactic acid; PDLLA/PCL – poly(D,L)-lactide-co-caprolactone; PF – polymer-free; PHMA – polyhexyl methacrylate; PLGA – poly(d,l)-lactide-co-glycolide; PLLA – poly-L-lactic acid; PVA – polyvinyl acetate; PVDF-HFP – poly(vinylidene fluoride-cohexafluoropropylene); PVP – polyvinyl pyrrolidone; TSPCU – thermoplastic silicone-polycarbonate-urethane.

10-летнем наблюдении 1827 (70,2%) пациентов были живы. Показатели смертности значительно различались между тремя группами (BP-SES 31,8% против PP-EES 30,3% против PP-SES 37,2%; $p=0,02$). Частота возникновения инфаркта миокарда в 10-летний срок наблюдения была низкой и в целом сопоставимой среди трех групп (BP-SES 7,7% против PP-EES 7,9% против PP-SES 9,1%; $p=0,85$). Что касается антирестентической эффективности, показатели реваскуляризации целевого поражения через 10 лет были сопоставимы во всех 3 группах (BP-SES 20,3% против PP-EES 18,2% против PP-SES 22,5%; $p=0,15$) [33].

Таким образом, стенты с микропористой поверхностью подтвердили эффективность и безопасность в 10-летнем рандомизированном клиническом исследовании ISAR-TEST 4 на сложной популяции пациентов из реальной клинической практики с наименьшим риском развития определенного/вероятного тромбоза стента на всем протяжении исследования.

В долгосрочном периоде наблюдения биорезорбируемые стенты с полимерным покрытием ассоциированы с меньшим риском развития установленного/вероятного тромбоза по сравнению со стентами с перманентным полимером. Это важно, так как тромбоз тесным образом связан с затяжным заживлением и неатеросклерозом последних. Риск определенного/вероятного тромбоза стента был наименьшим на всем периоде наблюдения и на 10-летнем рубеже и составил всего 1,8% для Yukon Choice PC по сравнению с 3,7% для Cypher: отношение рисков Yukon Choice PC против Cypher 0,50 (95% ДИ 0,27–0,93) за 10 лет, в то время как Xience 2,5% не продемонстрировал превосходства над Cypher.

Подтвержденные в крупном рандомизированном продолжительном исследовании клинические эффективность и безопасность стентов Yukon с микропористой поверхностью позволили включить эти стенты в список 12 рекомендуемых к применению при реваскуляризации миокарда Европейским обществом кардиологов в 2018 г. (табл. 1) [34].

В связи с очень высокой смертностью от ССЗ во всем мире исследователи и клиницисты уделяют большое внимание разработке новых материалов, методов и решений для улучшения клинических результатов существующих в настоящее время стентов. Усовершенствования стентов направлены на улучшение эффективности и безопасности для пациентов и более высокий уровень успеха лечения ССЗ. В рамках данного обзора были рассмотрены различные технологии изготовления стентов, связанные с обра-

боткой поверхности, технологии создания резервуаров для лекарств и новых вариантов покрытия стентов. Однако, несмотря на прогресс в науке и технике создания стентов, идеального стента до сих пор не существует. Ожидается, что некоторые из существующих проблем будут преодолены в ближайшем будущем, о чем говорят крупные продолжительные многоцентровые регистры и многочисленные патенты, оформленные за последние несколько лет.

Усилия научно-клинического сообщества направлены на разработку оптимальных методов линейного высвобождения антипролиферативных и биологических агентов после имплантации стентов, способных контролировать адгезию, дифференцировку клеток, развитие тканей, а также имеющих подходящие физико-химические свойства и скорость деградации. Очевидно, что на эффективность заживления влияет не только цитостатический препарат и механизм его высвобождения, но и структура поверхности стента и его геометрия. Новые перспективные технологии кристаллизации цитостатических препаратов или нанесения их в специально созданные резервуары показывают хорошие доклинические и клинические результаты, сопоставимые и даже превосходящие одобренные коронарные стенты. Создание микропор в качестве носителей антипролиферативных лекарств на поверхности стента позволяет сделать первые шаги в отказе от применения полимеров в технологии изготовления стентов, а подтвержденные в исследованиях ускоренная эндотелизация страт и снижение частоты рестенозов для стентов с микропористой поверхностью обеспечивают лучшие прогностические результаты для пациентов в долгосрочной перспективе.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of

data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

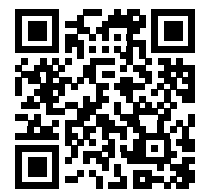
Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- World Health Organization. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs. Luxembourg, 2018.
- Суринов А.Е. Россия в цифрах. Краткий статистический сборник. М.: Росстат, 2018 [Surinov AE. Russia in tsifrah. Kratkii statisticheskii sbornik. Moscow: Rosstat, 2018 (in Russian)].
- Wang G, Zhao Q, Chen Q, et al. Comparison of drug-eluting balloon with repeat drug-eluting stent for recurrent drug-eluting stent in-stent stenosis: *Coron Artery Dis.* 2019;30(7):473-80. DOI:10.1097/MCA.0000000000000784
- Wu T, McCarthy S. Coronary Arterial Drug-Eluting Stent: From Structure to Clinical. In: *Coronary Artery Diseases.* Croatia, 2012; pp. 197–224.
- Camicci G.G. What is an optimal stent? Biological requirements of drug eluting stents. *Cardiovasc Med.* 2008;11:2-25.
- Chieffo A, Aranzulla TC, Colombo A. Drug eluting stents: Focus on Cypher™ sirolimus-eluting coronary stents in the treatment of patients with bifurcation lesions. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(4):441-51.
- Lewis AL, Tolhurst LA, Stratford PW. Analysis of a phosphorylcholine-based polymer coating on a coronary stent pre- and post-implantation. *Biomaterials.* 2002;23(7):1697-706.
- Beshchasna N, Saqib M, Kraskiewicz H, et al. Recent Advances in Manufacturing Innovative Stents. *Pharmaceutics.* 2020;12(4):349. DOI:10.3390/pharmaceutics12040349
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;350:221-31.
- Kim Y, Park JK, Seo JH, et al. A rapamycin derivative, biolimus, preferentially activates autophagy in vascular smooth muscle cells. *Sci Rep.* 2018;8(1):16551. DOI:10.1038/s41598-018-34877-8
- Mani G, Feldman MD, Patel D, Agrawal CM. Coronary stents: A materials perspective. *Biomaterials.* 2007;28:1689-710.
- Khulusov IA, Dekhtyar Y, Sharkeev YP, et al. Nanoscale electrical potential and roughness of a calcium phosphate surface promotes the osteogenic phenotype of stromal cells. *Materials (Basel).* 2018;11(6):978. DOI:10.3390/ma11060978
- Consigny PM. Endothelial cell seeding on prosthetic surfaces. *J Long-Term Eff Med.* 2000;10(1-2):79-95. DOI:10.1615/jlongtermeffmedimplants.v10.i12.80
- Serruys P, Rensing B. Handbook of coronary stents. 2002.
- Иоселиани Д.Г., Асадов Д.А., Бабунашвили А.М. Коронарное стентирование и стенты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Ioseliani DG, Asadov DA, Babunashvili AM. Koronarnee stentirovanie i stenty. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
- Hausleiter J, Kastrati A, Wessely R, et al. FASTTRACK-Prevention of restenosis by a novel drug-eluting stent system with a dose-adjustable, polymerfree, on-site stent coating. *Eur Heart J.* 2005;26:1475-81.
- Palmaz JC, Bailey S, Marton D, Sprague E. Influence of stent design and material composition on procedure outcome. *J Vasc Surg.* 2002;36(5):1031-9. DOI:10.1067/mva.2002.129113
- Sprague EA, Luo J, Palmaz JC. Human aortic endothelial cell migration onto stent surfaces under static and flow conditions. *J Vasc Interv Radiol.* 1997;8(1 Pt. 1):83-92.
- Mikhailovska L, Chorna N, Lazarenko O, et al. Inorganic coatings for cardiovascular stents: In vitro and in vivo studies. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2011;96(2):333-41. DOI:10.1002/jbm.b.31772
- Stevenson CL, Santini JT, Langer R. Reservoir-based drug delivery systems utilizing microtechnology. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012;64:1590-602.
- Wu S, Harish S, Sanders-Millare D, Guruwaiya J, et al. Surface features of an implantable medical device. U.S. Patent 10/911,968, 10 February 2005.
- De Scheerder I, Verbeke E, Van Humbeeck J. Metallic surface modification. *Semin Interv Cardiol.* 1998;3:139-44.
- Tzafiriri AR, Groothuis A, Price GS, Edelman ER. Stent elution rate determines drug deposition and receptor-mediated effects. *J Controlled Release.* 2012;161(3):918-26. DOI:10.1016/j.jconrel.2012.05.039
- Vo TTN, Morgan S, McCormick C, et al. Modelling drug release from polymer-free coronary stents with microporous surfaces. *Int J Pharm.* 2018;544(2):392-401. DOI:10.1016/j.ijpharm.2017.12.007
- Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, et al. Influence of stent surface topography on the outcomes of patients undergoing coronary stenting: a randomized double-blind controlled trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;65(3):374-80. DOI:10.1002/ccd.20400
- Yang YB, Yang YX, Su B, et al. Probucon mediates vascular remodeling after percutaneous transluminal angioplasty via down-regulation of the ERK1/2 signaling pathway. *Eur J Pharmacol.* 2007;570:125-34.
- Tardif JC, Gregoire J, Schwartz L, et al. Effects of AGI-1067 and probucon after percutaneous coronary interventions. *Circulation.* 2003;107:552-8.
- Steigerwald K, Merl S, Kastrati A, et al. The pre-clinical assessment of rapamycin-eluting, durable polymer-free stent coating concepts. *Biomaterials.* 2009;30:632-7.
- Hausleiter J, Kastrati A, Wessely R, et al. FASTTRACK-Prevention of restenosis by a novel drug-eluting stent system with a dose-adjustable, polymerfree, on-site stent coating. *Eur Heart J.* 2005;26:1475-81.
- Byrne RA, Kufner S, Tiroch K, et al. Randomised trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis: 2-year follow-up results. *Heart.* 2009;95:1489-94. DOI:10.1136/hrt.2009.172379
- Kufner S, Byrne RA, Valeskini M, et al. Five-year outcomes from a trial of three limus-eluting stents with different polymer coatings in patients with coronary artery disease final results from the ISAR-TEST 4 randomised trial. *Eurointervention.* 2016;11(12):1372-9.
- Stefanini G, Byrne RA, Serruys PW, Waha A. Meta-Analysis ISAR-TEST 3 + 4, LEADERS, 4 years follow-up (Comparison of Yukon Choice PC + Biomatrix versus Cypher). *Eur Heart J.* 2012;33:1214-22.
- Kufner S, Joner M, Thannheimer A, et al. Ten-Year Clinical Outcomes From a Trial of Three Limus-Eluting Stents With Different Polymer Coatings in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2019;139(3):325-33. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038065
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. DOI:10.1093/eurheartj/ehy394

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022



OMNIDOCTOR.RU