

# DES – еволюция (на технологиите)



Зимно училище по кардиология  
Х-л “Астера” Банско  
21-24 март 2013 г.

доц. д-р Св. Георгиев, дм  
УМБАЛ “Св. Марина” ЕАД Варна  
Клиника по интервенционална кардиология

Бурното развитие на интервенционалната кардиология в световен мащаб, развитието на технологиите и постоянно натрупващия се опит промениха вижданията ни за лечението на коронарната болест.

На сегашния етап, при клинична изява на заболяването, механичната реваскуларизация е основен метод, целящ подобряване на качеството на живот, а в редица случаи – увеличаване на неговата продължителност

# История на интервенционалната кардиология

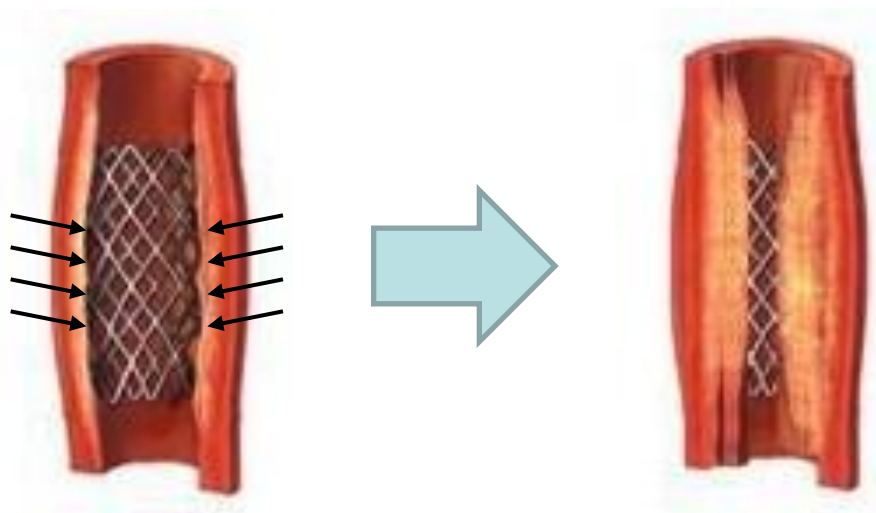
Година	Събитие
1977	първа балонна дилатация на коронарен съд интраоперативно в Сан Франциско от Грюнциг, Милър и Хана първа същинска перкутанна дилатация при човек в Цюрих от Андреас Грюнциг
1986	първи дивайси за коронарна атеректомия
1987	първо докладвано стентирание на коронарен съд при човек от Puel и Sigwart
1987-93	период на навлизане на нови варианти за третиране на атеросклеротичната плака – лазераблации, ротаблатори, въвежда се интраваскуларния ултразвук, масово производство на коронарни стентове
1993–97	години на усъвършенстване на стентовете и дивайсите за тяхното поставяне, прогнозата при болните се подобрява съществено
1997	балонната коронарна дилатация става най-честата интервенционална процедура в световен мащаб (направени около 1 млн дилатации)
2001	средно 2 млн коронарни интервенции годишно
2002	начало на ерата на DES

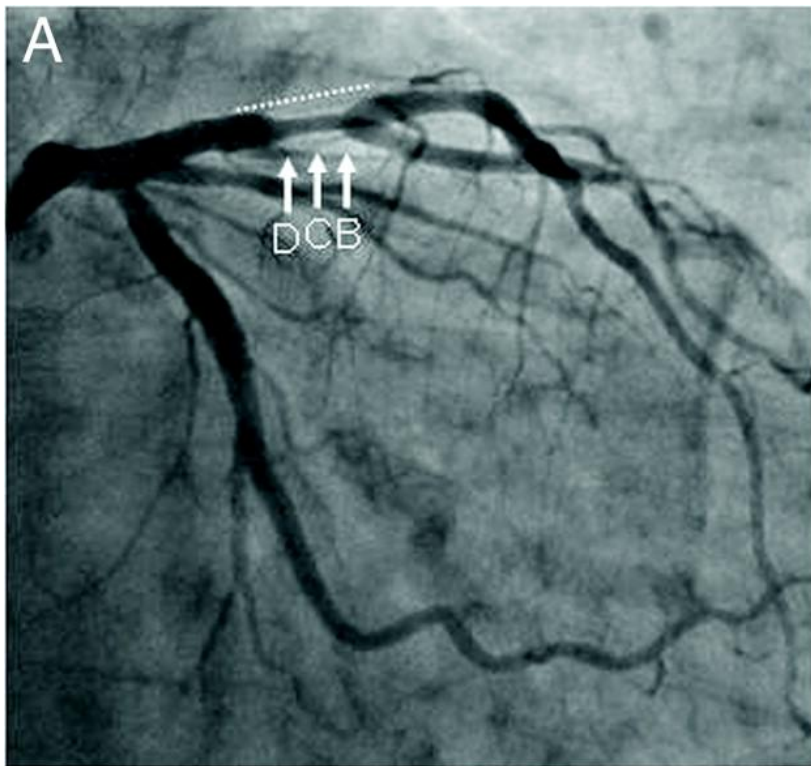
## **BMS – bare-metal stent**

Ендопротеза от метална сплав (стомана 316L, CoCr, PtCr) с достатъчна радиална сила противодействаща на силите, генерирани в съдовата стена, водещи до стесняване лумена на артерията.

# BMS – основен проблем

- Рестенози – в резултат на неконтролираната ендотелна хиперплазия

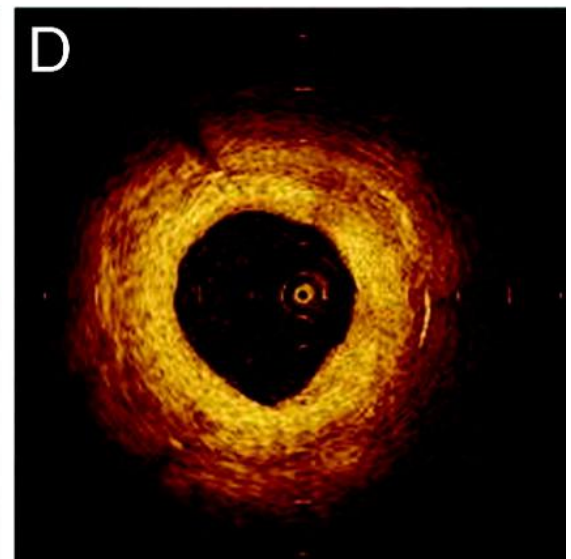
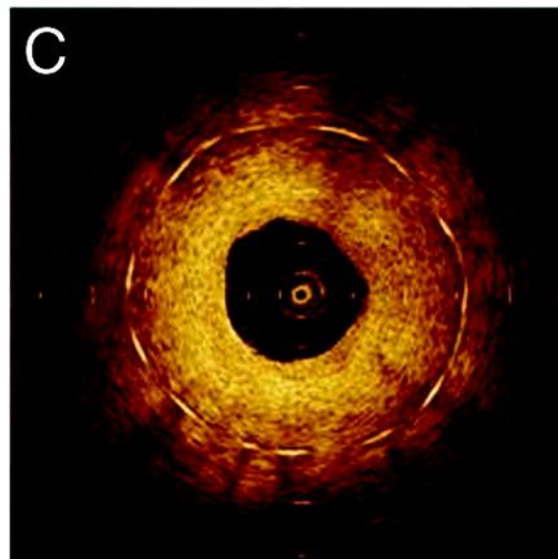
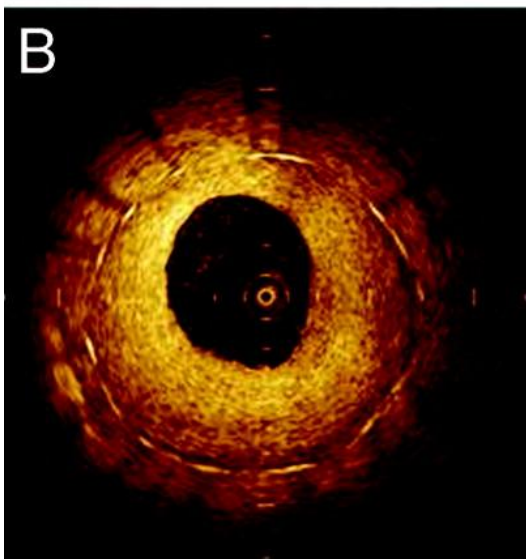




## Рестеноза на BMS в проксимална LAD

- OCT\* – застинали образи от различните зони, посочени на коронарната ангиография

\*OCT – *optical coherence tomography*



# Решение

- **Локално** (с цел избягване на неблагоприятните последици за останалата част от кръвоносната система) **медикаментозно подтискане на ендотелната хиперплазия** (с цел избягване на рестенозите)

*проблем !!!* - възстановяването на ендотела на кръвоносните съдове е важен механизъм, предотвратяващ дòсега на формени елементи и патологични субстанции с медията на съдовата стена, предпазващ от развитие на тромбози

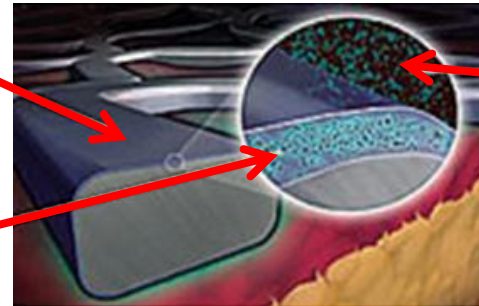
# DES – drug-eluting stent

Ендопротеза от метална сплав (BMS), освобождаваща бавно медикамент, блокиращ ендотелната пролиферация.



метална  
платформа

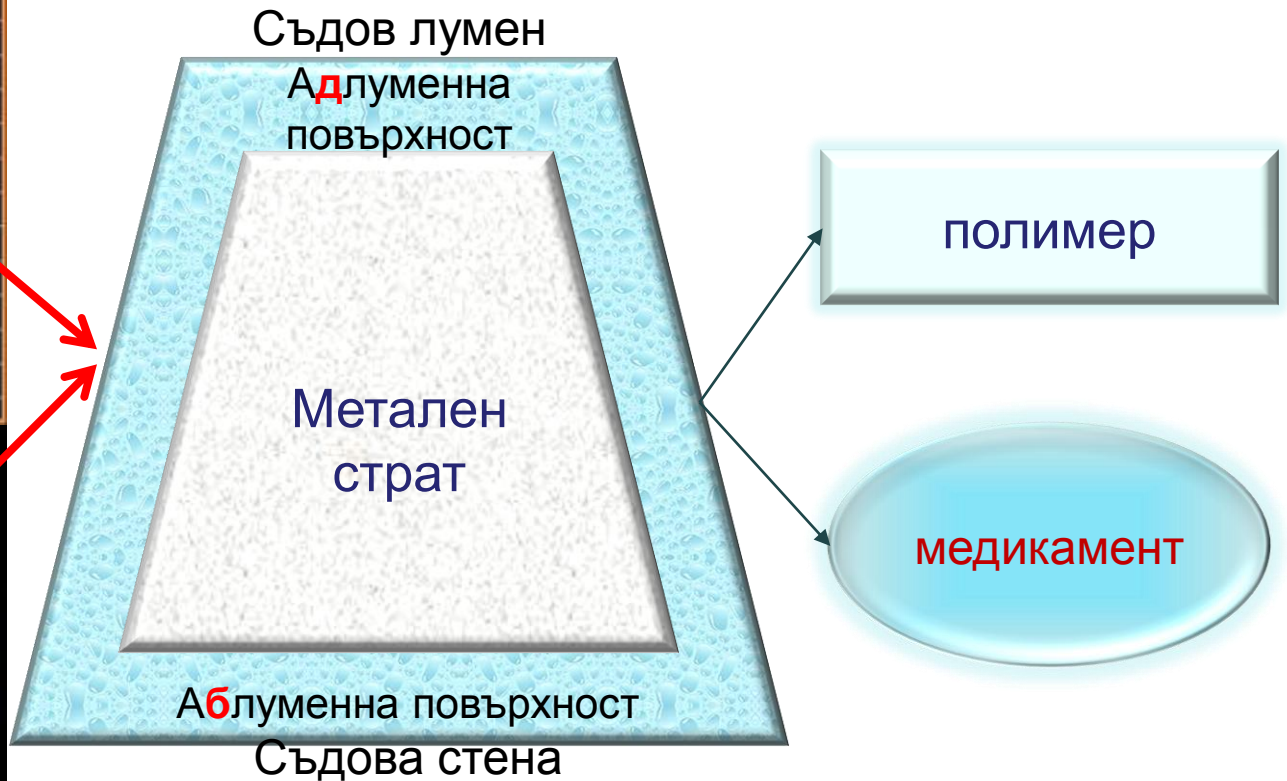
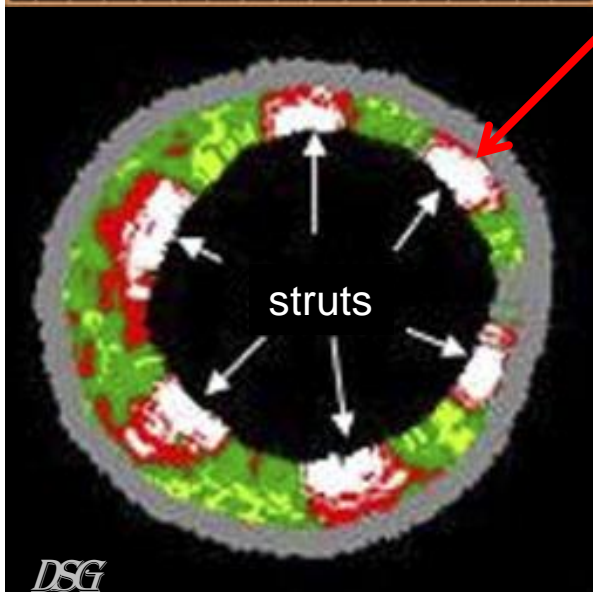
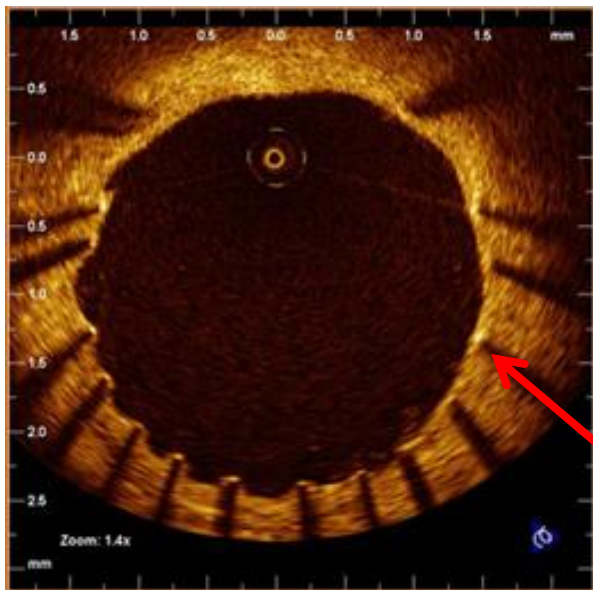
полимер  
съдържащ  
активно  
вещество



освободено  
активно  
вещество

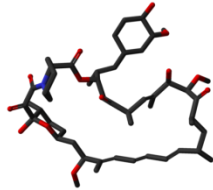


# DES - структура



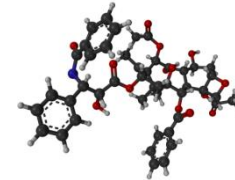
# DES – освобождавани антипролиферативни медикаменти

## Sirolimus



- формира комплекс с вътреклетъчния рецептор - immunophilin (FK506-BP), и по този начин инхибира протеин киназа (mTOR), която има ключова роля при цитокин-индуцираната клетъчна пролиферация. Блокира деленето на клетката във фаза  $G_1$

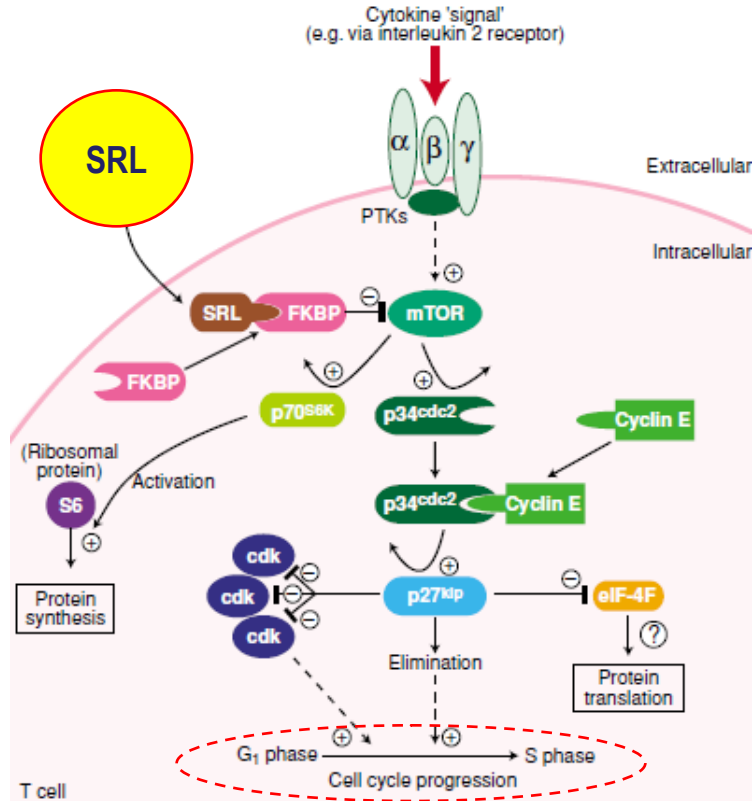
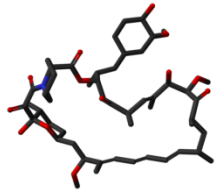
## Paclitaxel



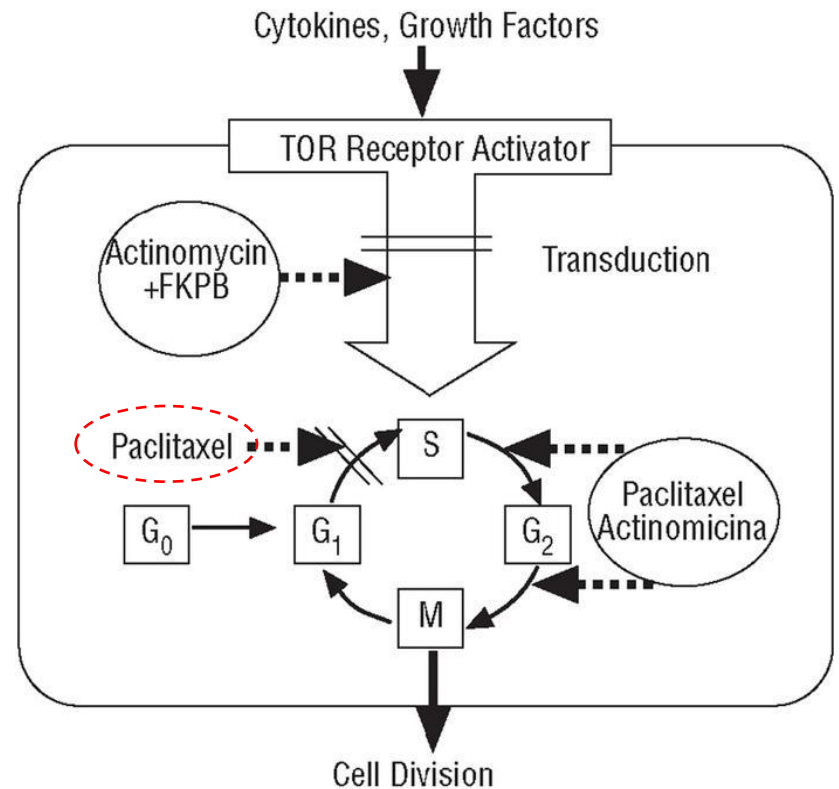
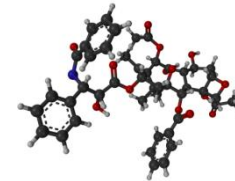
- подтиска еукариотното делене на клетката чрез блокиране на късната  $G_2/M$  фаза, по пътя на стабилизиране на нормалната организация на клетъчните микротубули и от там подтискане процеса на реорганизация на микротубулната мрежа

# DES – освобождани антипролиферативни медикаменти

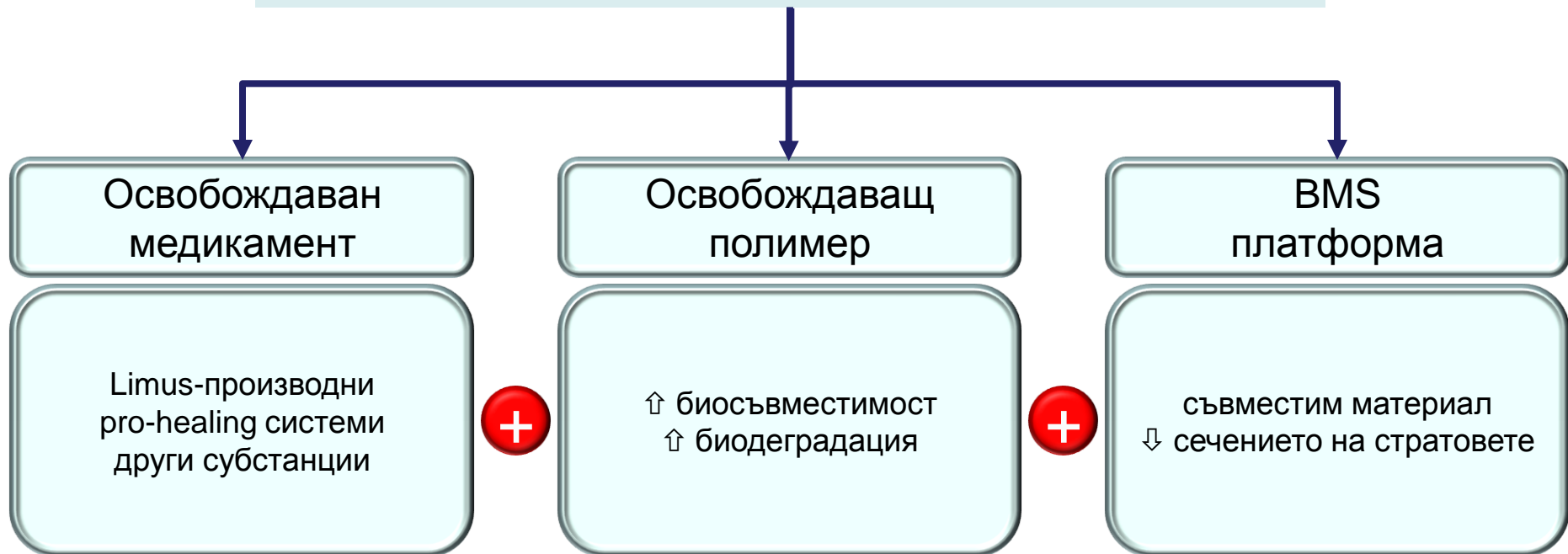
**Sirolimus**



**Paclitaxel**



# Еволюция на DES



# DES еволюция – освобождавани антипролиферативни медикаменти

- Медикаменти – силно липофилни молекули с изразен имunosупресивен и антипролиферативен ефект:
  - **Sirolimus** (SES) и неговите деривати:
    - Biolimus (*STEALTH*)
    - Everolimus (*SPIRIT I-IV*)
    - Zotarolimus (*ENDEAVOUR III-IV, SORT OUT-III*)
    - Novolimus (*EXCELLA*)
    - Merilimus
  - **Paclitaxel** (PES) (*TAXUS I-IV*)

# DES – полимери (резервоар за медикамента)

Полимерът е покритие върху металната повърхност на стента, съдържащо активната субстанция, осъществяващо нейното контролирано освобождаване

## Видове

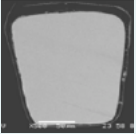

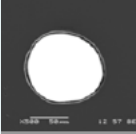
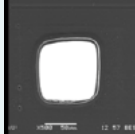


1. Дълготрайни
2. Биодеградабилни

## Проблеми

Биологична	съвместимост,
резултираща	в локална
възпалителна	реакция,
тромбоза	

# DES еволюция – подлежащ BMS: Дебелина на стратите на стента

- По-тънките стратове са свързани с:
  - Провокиране на по-малка локална турбуленция
  - По-лесно загнезждане в съдовата стена
  - По-добра флексибилност на стента
  - По-бърза ендотелизация
  - По-добра прогноза за пациента

Стент	Cypher	Taxus	Endeavor	Xience V	BioMime	Mitsu
						
Материал	Стомана	Стомана	CoCr	CoCr	CoCr	CoCr
Дебелина на страта	140 $\mu\text{m}$	132 $\mu\text{m}$	91 $\mu\text{m}$	81 $\mu\text{m}$	65 $\mu\text{m}$	40 $\mu\text{m}$

# DES - генерации

**I-ва генерация:** SES и PES в постоянен полимер върху стоманена платформа.  
Проблеми свързани с полимера – удължено лечение, забавена ендотелизация, хиперсензитивна и възпалителна локална реакция, еозинофилия, апоптоза на гладките мускулни клетки, късна стент-тромбоза

Полимер – постоянен:

при SES (Cypher) – *ethylene covinyl acetate* и *poly-N-butyl methacrylate* ⇨ провокира грануломатозна и хиперсензитивна реакция при животински модели и хора

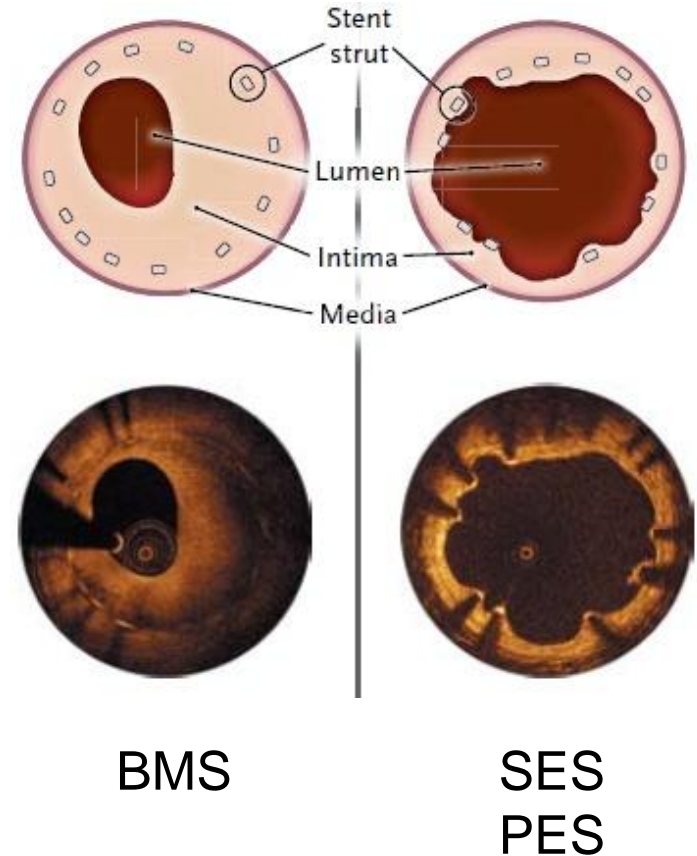
при PES (Taxus) - *styrene b-isobutylene-b-styrene* ⇨ води до некроза на медията, до позитивно ремоделиране, значително натрупване на фибрин

1. Stefanini G.G. , D.R. Holmes: Drug-Eluting Coronary-Artery Stents. *N Engl J Med* 2013; 368: 254-65.
2. Joner M, Finn AV, Farb A et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 193–202.
3. Virmani R, Guagliumi G, Farb A et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004; 109: 701–5.
4. Joner M, Nakazawa G, Finn AV et al. Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 333–42.
5. van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation* 1996; 94: 1690–7.
6. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 175–81.
7. Virmani R, Liistro F, Stankovic G et al. Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system in humans. *Circulation* 2002; 106: 2649–51.



## I-ва генерация DES

Недостатък – късно и непълно ендотелизиране на стратозите на стента, съдово ремоделиране, задържащи се дълго време фибринови и тромбоцитни агрегати и развитие на преждевременна атеросклероза



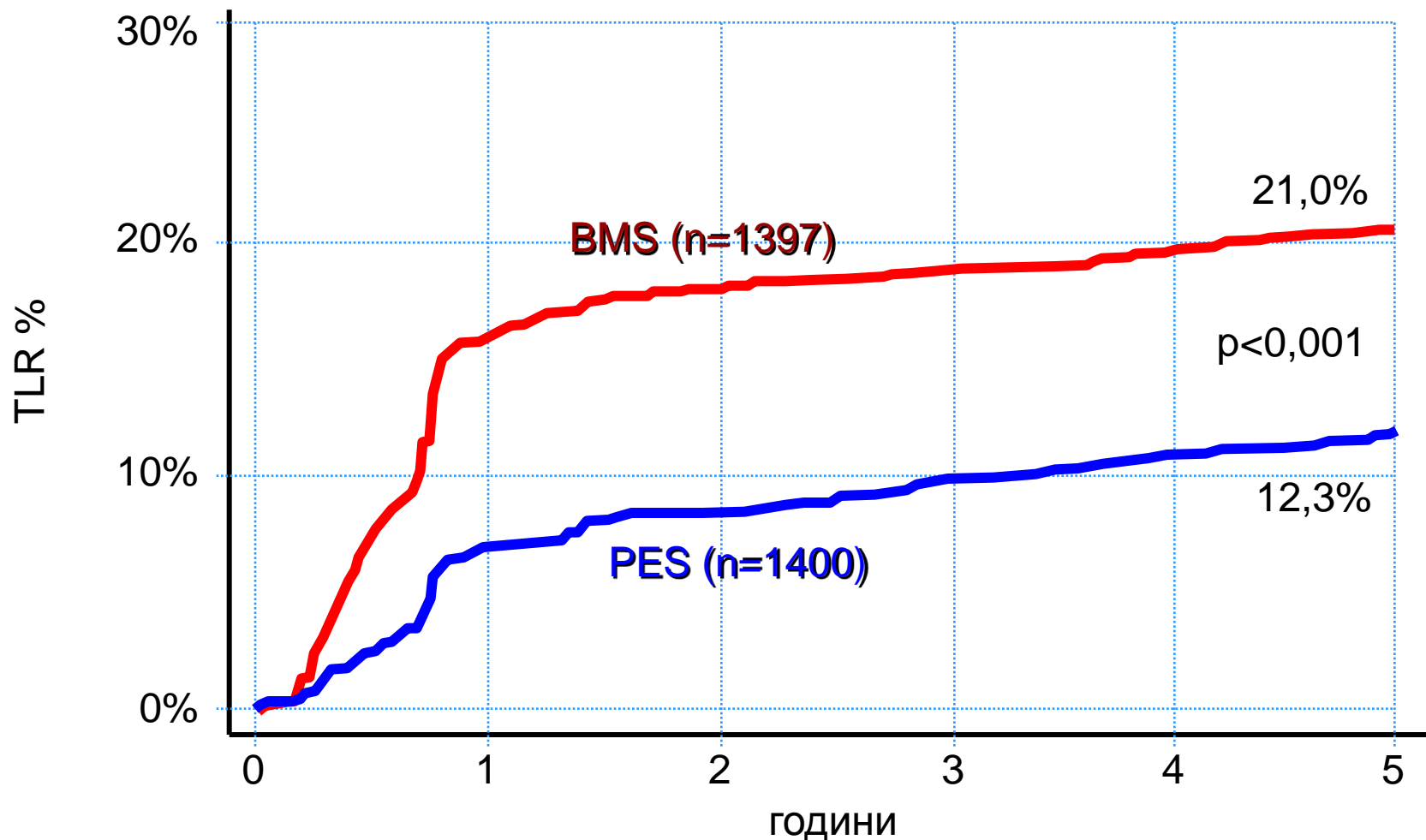
*Joner M., A.V. Finn, A. Farb, et al.: J Am Coll Cardiol 2006;48:193-202.*

*Räber L., S. Baumgartner, H.M. Garcia, et al.: JACC Cardiovasc Interv 2012; 5:946-57.*

*Nakazawa G., F. Otsuka, M. Nakano, et al.: J Am Coll Cardiol 2011;57:1314-22.*

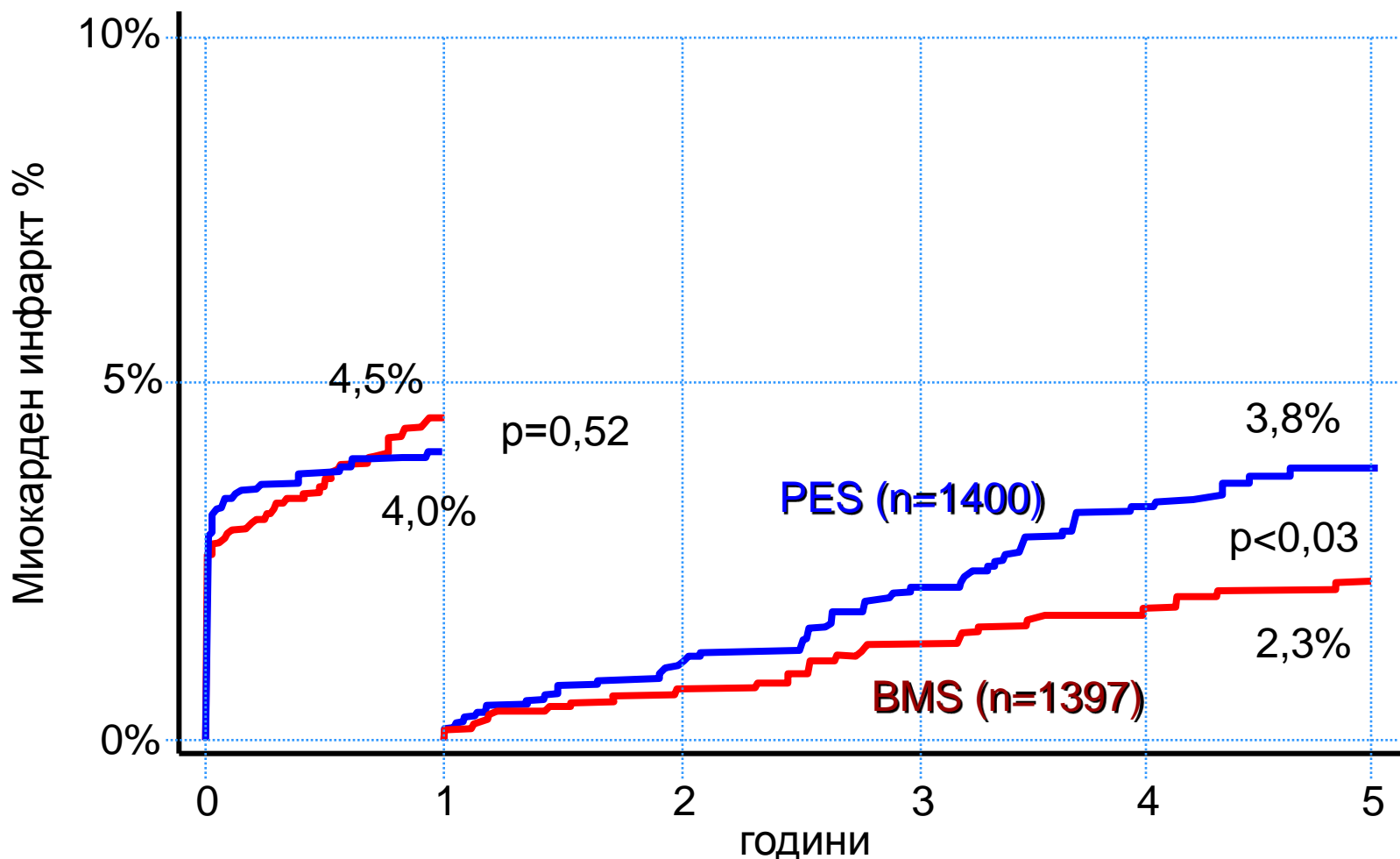
# Сравнение на DES I<sup>st</sup> gen vs BMS

Реваскуларизация на таргетните лезии – 5 годишно проследяване (Taxus I, II-SR, IV, V)



# Сравнение на DES I<sup>st</sup> gen vs BMS

Миокарден инфаркт – 5 годишно проследяване (Taxus I, II-SR, IV, V)



# DES - генерации

**II-ра генерация:** EES, ZES и NES в дълготраен полимер с по-добра биологична съвместимост върху CoCr и PtCr платформи (по-тънки стратове 81/91 µm)

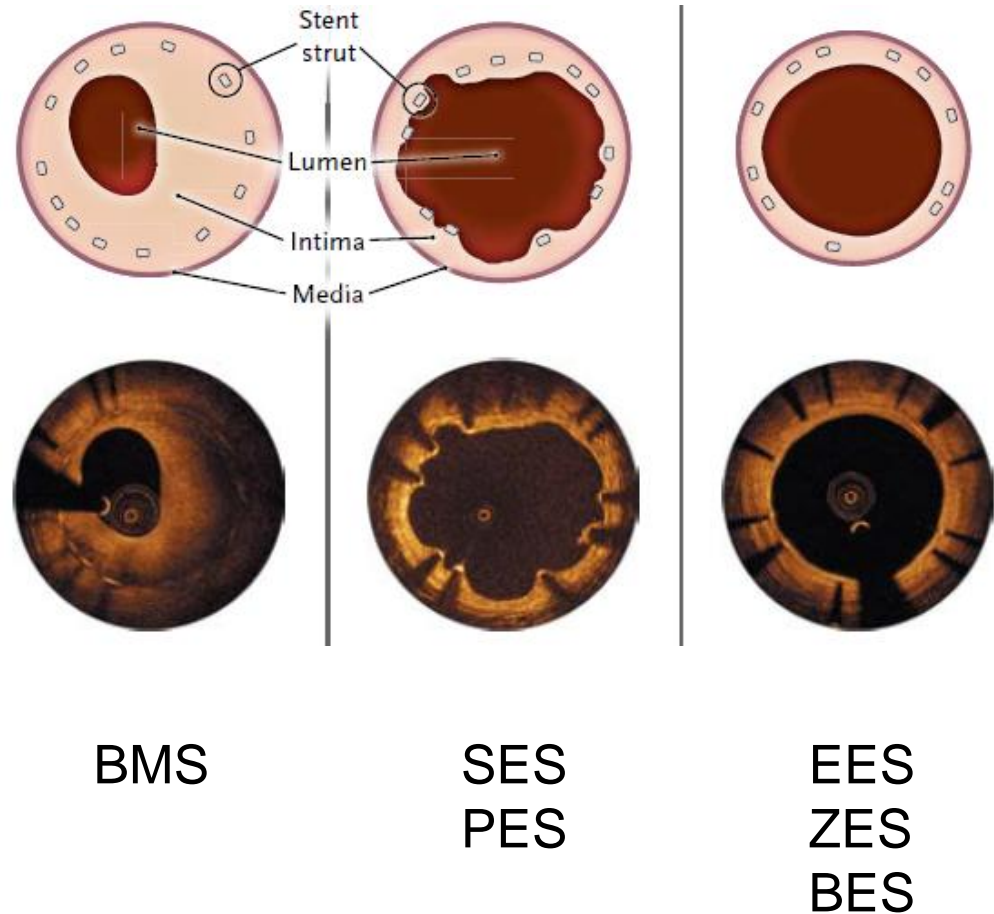
Медикамент	Стент	Полимер	Дебелина на полимера	Платформа	Дебелина на страта
Everolimus ES	Xience V™	Vinylidene fluorid, hexafluoropropylene и poly- <i>N</i> -butyl methacrylate	7,6 µm	CoCr	81 µm
	XIENCE PRIME™	Vinylidene fluorid, hexafluoropropylene и poly- <i>N</i> -butyl methacrylate		CoCr	
	Promus™	Vinylidene fluorid, hexafluoropropylene и poly- <i>N</i> -butyl methacrylate	7,6 µm	CoCr	81 µm
	Promus Element™	Poly (styrene- <i>b</i> -isobutylene- <i>b</i> -styrene)	6,0 µm	PtCr	81 µm
Zotarolimus ES	Endeavor®	Phosphorylcolyne	4,1 µm	CoCr	91 µm
	Endeavor® Resolute	Biolinx	4,1 µm	CoCr	91 µm
Novolimus ES	Elixir®	poly- <i>N</i> -butyl methacrylate		CoCr	

1. Garg S, Serruys PW. Coronary stents: current status. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: Suppl.10; S1–S42.

2. Garg S, Serruys PW. Coronary stents: looking forward. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: Suppl.10; S43–S78.

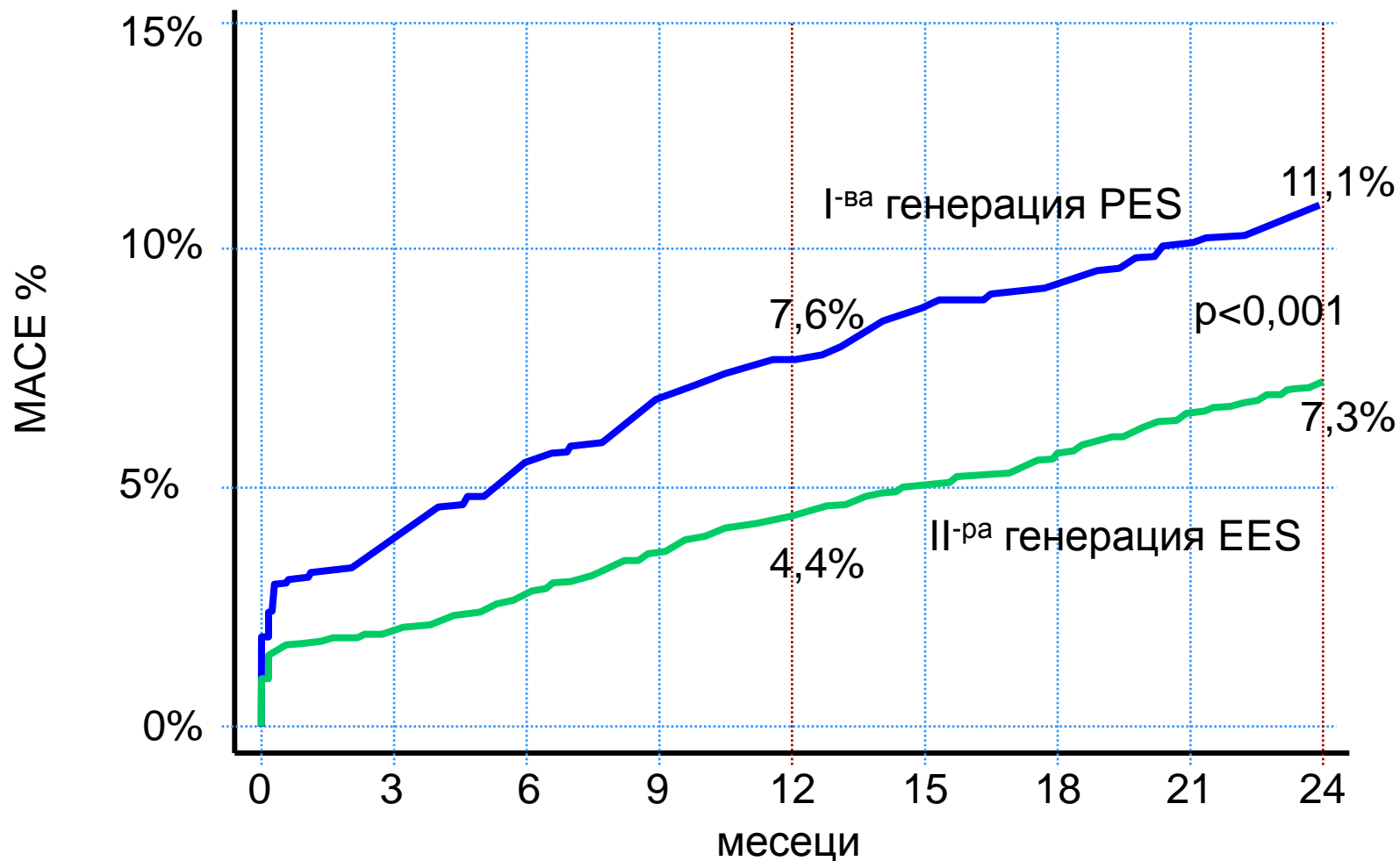
## II-ра генерация DES

Подобрена биосъвместимост на полимера, свързано с по-слаба локална възпалителна реакция и по-добра ендотелизация на стратите на стента



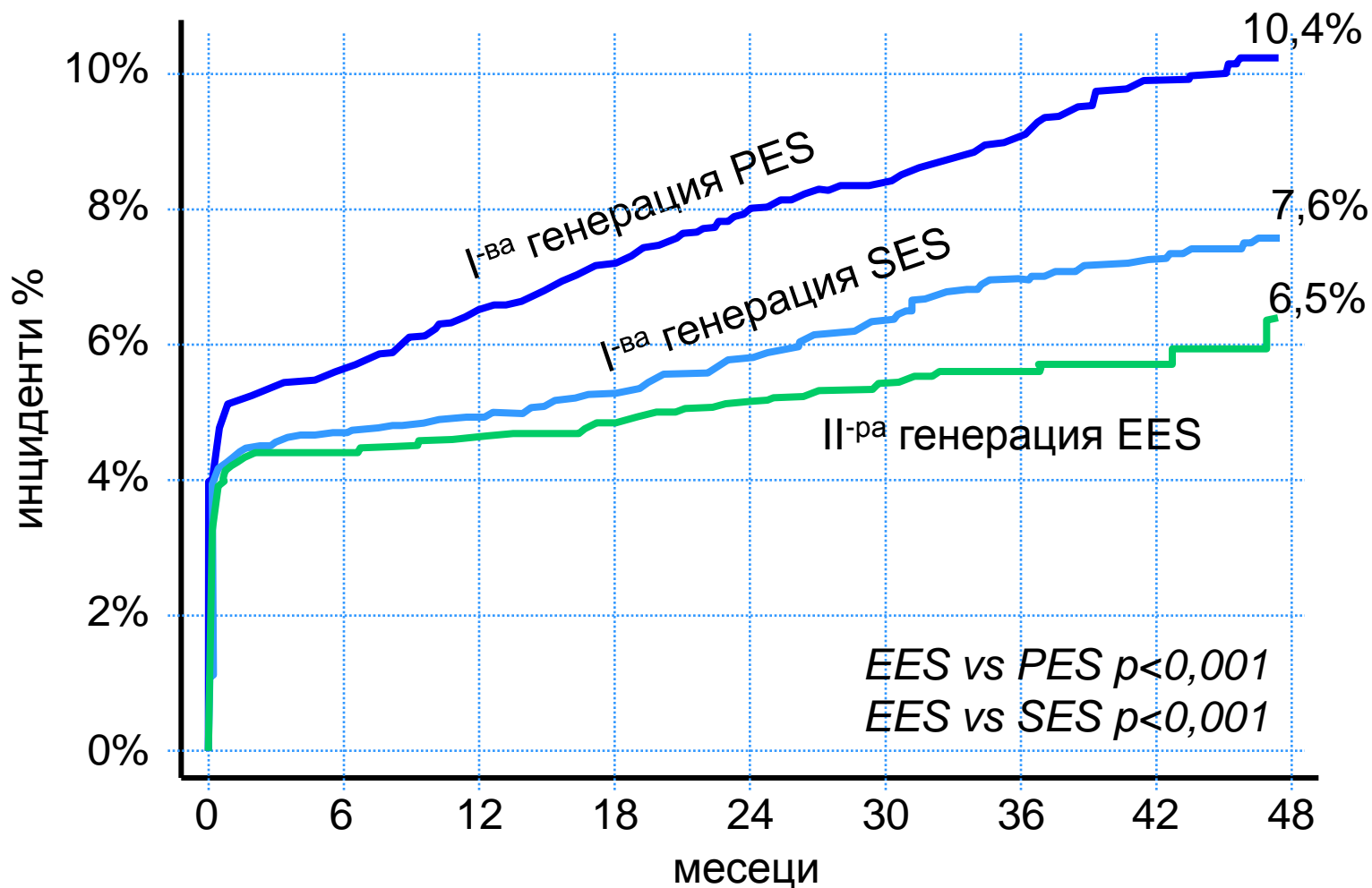
## Сравнение на DES II<sup>nd</sup> gen vs DES I<sup>st</sup> gen

Сърдечна смърт, инфаркт или реваскуларизация на таргетната лезия поради исхемия SPIRIT II, III, IV и COMPARE trials (n=6789)



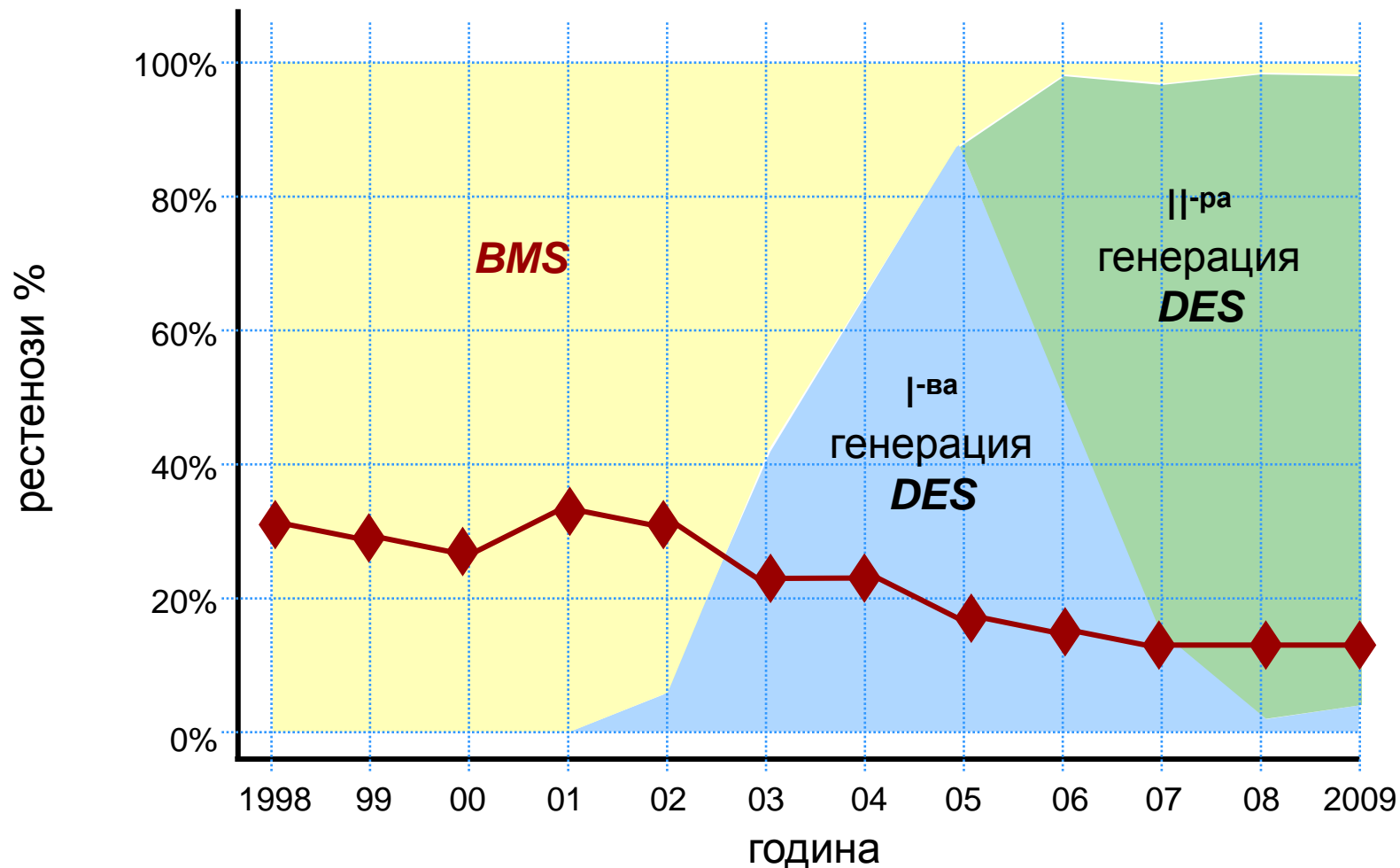
# Сравнение на DES II<sup>nd</sup> gen vs DES I<sup>st</sup> gen

Bern Rotterdam (n=12 339) сигурна или вероятна стент-тромбоза



# Рестенози след стентирание при ангиографско проследяване (n=10 004)

(**BMS**; **DES I<sup>st</sup> gen**; **DES II<sup>nd</sup> gen**)





# DES - стратегии

1. Търсене на възможности за изключване на неблагоприятните въздействия на полимера върху съдовата стена чрез:
  - **Подобрена биосъвместимост**
  - **Бързо разграждащи се полимери**
  - **Създаване на безполимерни системи**
2. Стимулиране ендотелизирането на стента
3. Избягване от металната платформа
4. Други стратегии

# Стратегия на подобрена биосъвместимост и бързо разграждане на полимера

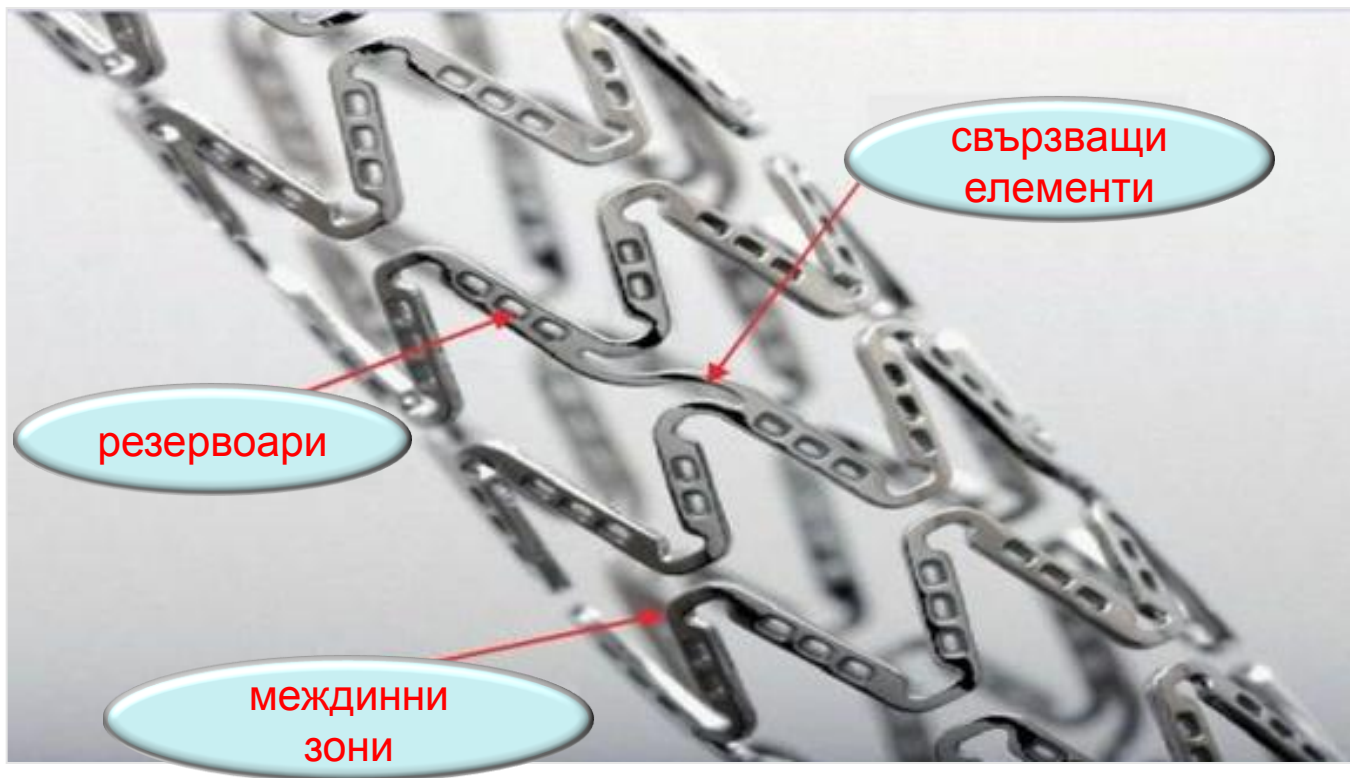
## III-та генерация: медикамент, вложен в биодеградабилен полимер

Стент/производител	Медикамент	Доза	Платформа	Полимер	Пълна резорбция на полимера (мес.)	Скорост на освобождаване на медикамента
BioMatrix (Biosensors)	Biolimus A9	15.6 µg/mm	Stainless steel	Abluminal PLA	6–9	45%; 30 дни
NOBORI (Terumo)	Biolimus A9	15.6 µg/mm	Stainless steel	Abluminal PLA	6–9	45%; 30 дни
NEVO™ (Cordis)	Sirolimus	166 µg/17 mm	CoCr	Reservoirs of PLGA	3	80%; 30 дни
Excel (JW Medical Systems)	Sirolimus	195–376 µg	Stainless steel	PLA	6–9	
SYNERGY (Boston Scientific)	Everolimus	LD: 56 µg/20 mm SD: 113 µg/20 mm	PtCr	PLGA rollcoat abluminal	3	50%; 60 дни
Combo (OrbusNeich)	EPC and sirolimus	5 µg/mm	Stainless steel	Abluminal		
Elixir (Elixir Medical)	Miolimus	3 µg/mm	CoCr	Abluminal PLA	6–9	90%; 90 дни
JACTAX (Boston Scientific)	Paclitaxel	9.2 µg/16 mm	Stainless steel	JAC polymer abluminal	4	100%; 60 дни
Supralimus (Sahajanand Medical)	Sirolimus	125 µg/19 mm	Stainless steel	PLLA–PLGA–PLC–PVP	7	50%; 9–11 дни
Infinium (Sahajanand Medical)	Paclitaxel	122 µg/19 mm	Stainless steel	PLLA–PLGA–PLC–PVP	7	50%; 9–11 дни
MAHOROBA™ (Kaneka)	Tacrolimus	0.94 µg/mm <sup>2</sup>	CoCr	PLGA		Лоши резултати
Orsiro (Biotronic)	Sirolimus	1.4 µg/mm <sup>2</sup>	silicon-carbide coating CoCr	PLLA	12-24	50%; 30 дни

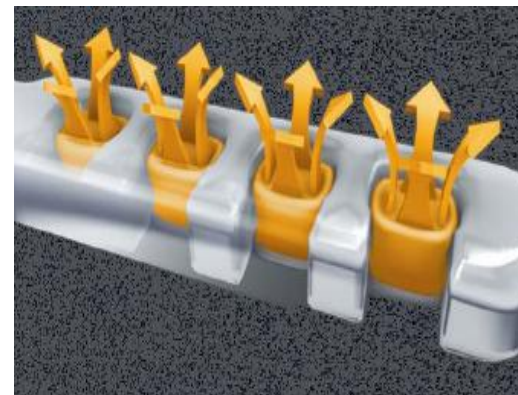
PLA – Poly-lactic acid  
 PLLA – Poly-L-lactic acid  
 PVP – Polyvinyl pyrrolidone

PLGA – 50/50 poly-D-lactide-co-glycolide  
 PLC – 75/25 poly L-lactide-co-caprolactone  
 JAC – Juxtaposed abluminal coating

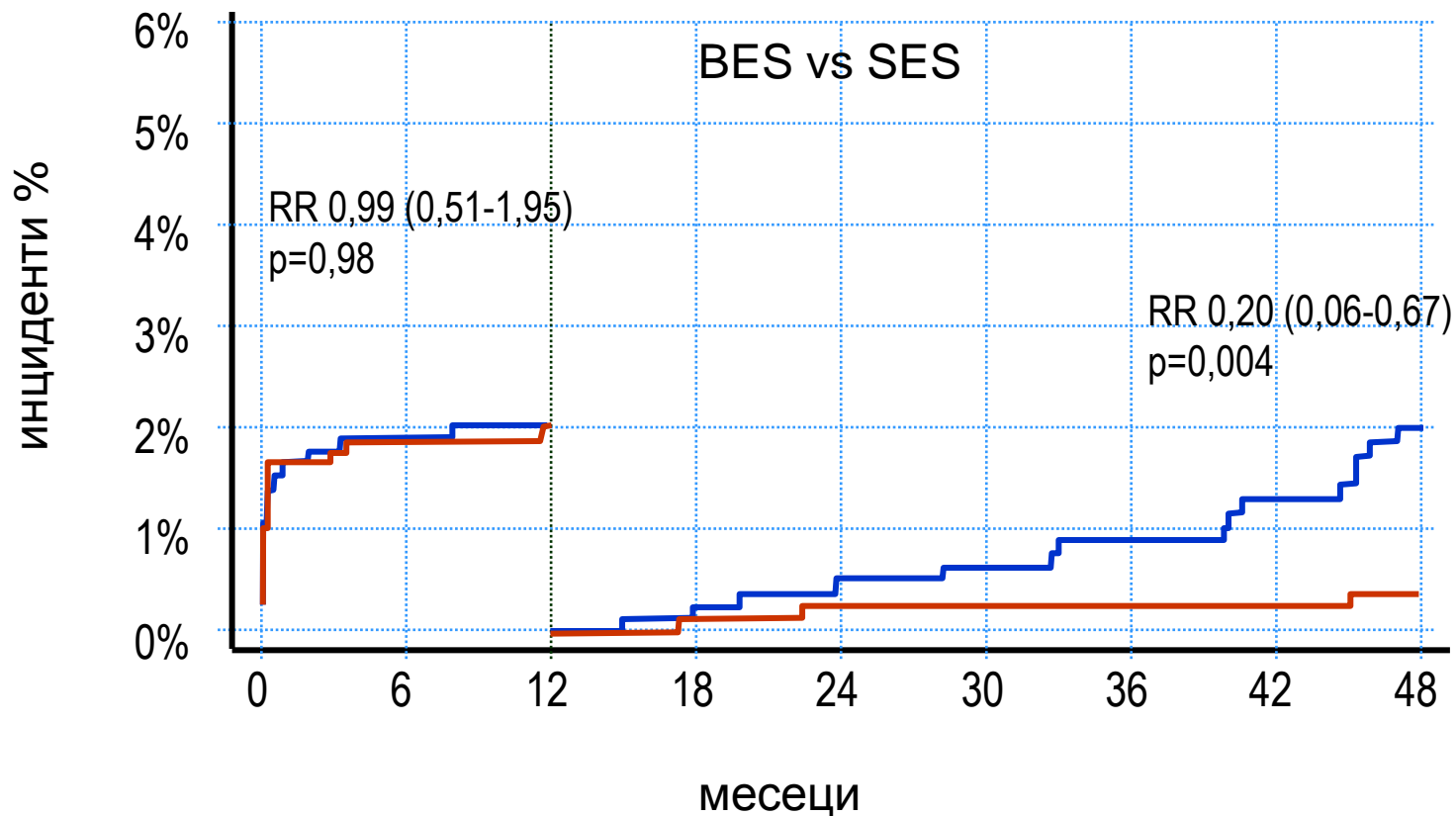
# NEVO™ (Cordis)



CoCr стент, освобождаващ sirolimus от разграждащ се полимер (PLGA), вложен в специални резервоари, издълбани по металната повърхност чрез лазерна технология, намаляващи до минимум контакта на полимера със съдовата стена. Медикаментът се освобождава в рамките на 3 месеца, а полимерът се разгражда в рамките на 3-4 месеца, след което в артерията остава само BMS.



# Стент-тромбози DES III<sup>rd</sup> gen vs DES I<sup>st</sup> gen LEADERS trial (n=1707)



# Проблеми, свързани с биодеградабилните полимери

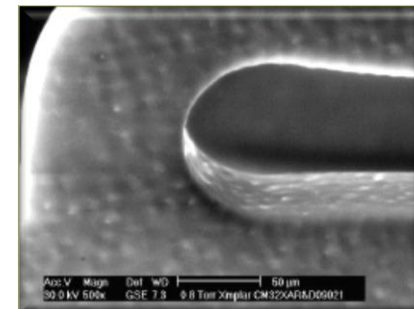
1. Разграждането на полимера зависи от различни променливи фактори и това в редица случаи прави освобождаването на медикамента трудно за контролиране. Значение имат:
  - ✓ Киселинността на средата (pH)
  - ✓ дебелина на полимерното покритие
  - ✓ молекулно тегло
  - ✓ кристализация
2. Натрупването на кисели продукти при разграждането на полимера води до изразена възпалителна реакция в съдовата стена и отново се стига до ситуации на стент-тромбоза, както и при първата генерация DES.

# Стратегия на избягване от полимера

**IV-та генерация:** BMS, освобождаващ медикамент, който не е вложен в полимер – polymer-free technology

Стент/производител	Медикамент	Доза	Платформа	Скорост на освобождаване на медикамента	Обработка на повърхността	Проучване
BioFreedom (Biosensors)	Biolimus A9	SD 15.6 $\mu\text{g}/\text{mm}$ ; LD 7.8 $\mu\text{g}/\text{mm}$	Stainless steel	90%; 50 часа	Микропореста повърхност	<b>FIM</b>
VESTAsync (MIV Therapeutics)	Sirolimus	55 $\mu\text{g}$	Stainless steel	100%; 90 дни	Нанопорест хидроксиапатит	<b>FIM</b>
YUKON (Translumina)	Sirolimus	11.7–21.9 $\mu\text{g}$	Stainless steel	67%; 7 дни	Микропореста повърхност	<b>RCT</b>
MITSU™ (Meril Life Sciences)	Merilimus		CoCr		Плътни липидни наносфери с големина < 300 nm	

# Mitsu – Merilimus-eluting Polimer-free stent

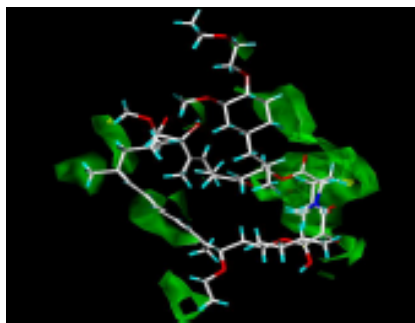


## Нов дизайн



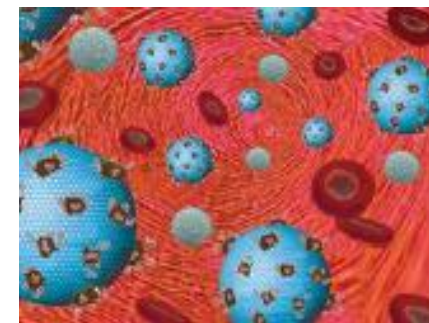
- Дебелина на страта 41  $\mu\text{m}$
- L605 CoCr платформа
- Хибриден дизайн
- Варираща дебелина на страта
- Изтънена ad-lumen повърхност на страта

## Нов медикамент



- Merilimus - нов limus аналог
- Цитостатичен ефект
- Противовъзпалителен ефект
- Липофилност
- Широк терапевтичен прозорец

## Нова освобождаваща система



- Иновативна SLN (solid lipid nano-spheres) технология
- Малко медикамент, даващ същия ефект
- Бързо освобождаване
- Пълна биосъвместимост

## Стратегия на освобождаване на два медикамента, действащи на различни места

**Двоен DES:** BMS, освобождаващ два медикамента (единият-антипролиферативен, вторият – действащ на различен механизъм водещ до рестенози), които не са вложени в полимер

Стент	Медикамент	Доза	Платформа	Дебелина на страта	Обработка на повърхността	Проучване
	probucol + rapamycin	100 µg/cm <sup>2</sup> + 120 µg/cm <sup>2</sup>	Stainless steel	81 µm	Микропореста повърхност	ISAR-TEST II study
CiloTax	cilostazol + paclitaxel	6 µg/mm <sup>2</sup> + 1 µg/mm <sup>2</sup>	CoCr	77 µm	50% постоянен полимер и 50% резорбируем резомер	

Byrne RA, Mehilli J, Iijima R et al.: Eur. Heart J. 2009; 30(8), 923–31.

Byrne RA, Kastrati A, Tiroch K et al.: J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 55, 2536–43.

Lee CW. Presented at: TCT Conference 2009. San-Francisco, CA, USA, 21–25 September



## Стратегия насочена към подобряване на ендотелизацията

1. Genous™ Bioengineered R Stent™ (Orbus-Neich) - стент покрит с “pro-healing” субстанция, представляваща антитела, насочени към специфичен повърхностен антиген на ендотелните прекурсорни клетки. Създадения по този начин повърхностен слой отделя цитокини, намаляващи гладкомускулния растеж и интималната хиперплазия. Тази реализирана хипотеза в клиничните проучвания води до достоверно намаляване на късните стент-тромбози и съкращаване на периода на прием на двойна антиагрегантна терапия до 1 месец <sup>[1]</sup>.
2. Combo stent (Orbus Neich) – съчетаващ горната стратегия с освобождаване на ниска доза sirolimus, вложен в биodeградируем полимер. (REMEDEE trial <sup>[2,3]</sup>)

1. De Winter R, e-HEALING Registry. Presented at: TCT Conference 2009. San-Francisco, CA, USA, 21–25 September
2. Granada JF, Inami S, Aboodi MS et al.: *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2010; 3(3), 257–266.
3. Granada JF.: Presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics. San-Francisco, CA, USA, 21 September 2010

# Стратегия на избягване от металната платформа

## **Напълно разграждащи се стентове**

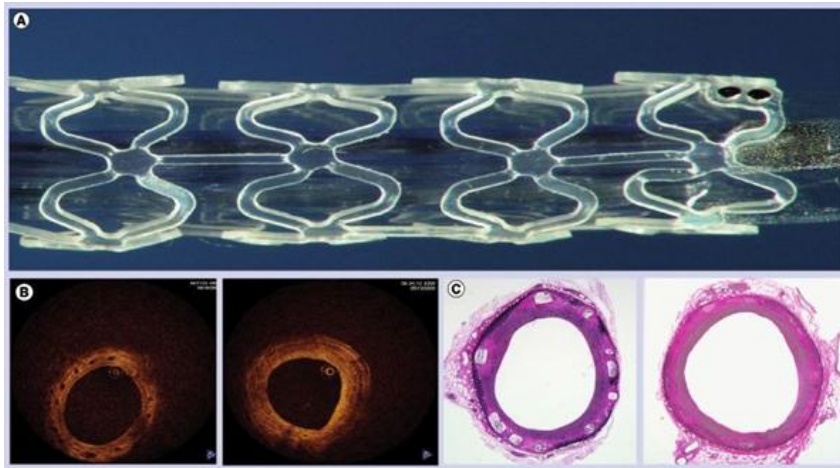
Стент	Скеле	Медикамент	Маркери	Поддържане на радиална сила	Пълна резорбция
BVS (Abbott Vascular)	Poly-(L-lactide)	Everolimus	Platinum	3 мес.	24 мес.
Combo (Orbus Neich)	3 × polymers	EPC + sirolimus	Tantalum	6 мес.	
ReZolve™ (REVA Medical)	Tyrosine-derived polycarbonate	Sirolimus	Covalently bound iodine	3–6 мес.	36 мес.
IDEAL (Bioabsorbable Therapeutic Inc.)	Polymer + salicylate	Sirolimus + salicylate			6-12 мес.
AMS-3 (Biotronik)	Магнезиева сплав				>4 мес.
Нерегистриран (Elixir Medical Corporation)		Novolimus			
Нерегистриран (Endovasc-TissueGen Research Sponsor)		PGE-1			

# Стратегия на избягване от металната платформа

## Напълно разграждащи се стентове

### 1. Bioabsorbable Vascular Solutions (BVS) EES (Abbott Vascular):

- СКЕЛЕ – разграждащо се, от poly-L-lactic acid (PLLA)
- Полимерно покритие – poly-D,L-lactide
- Медикамент – everolimus
- Кинетика – 80% освобождаване за 30 дни
- Проучване – ABSORB FIM trial n=30
- Резултати – при 3 годишно проследяване – 1 случай на NSTEMI [1]



### 2. IDEAL BDS stent (Bioabsorbable Therapeutics Inc.)

1. СКЕЛЕ – полимер съставен от свързани помежду си салицилатни молекули
2. Медикамент – sirolimus 8,3  $\mu\text{g}/\text{mm}$  + освобождаване на салицилова киселина
3. Пълна резорбция – 6-12 месеца
4. Проучване – WHISPER FIM trial
5. Резултати – недостатъчна неointимална супресия [2].

1. Onuma Y.: the ABSORB trial. *EuroIntervention* 2010; 6(4), 447–53.
2. Jabara R.: Presented at: EuroPCR. Barcelona, Spain, 19–22 May 2009

# DES – други възможни стратегии

- Алтернативен метод за подобряване на ендотелизацията е използване на покритие от Arg-Gly-Asp пептид, намаляващ неоинтималната реакция вероятно чрез захващане на ендотелни прекурсорни клетки и подобряване на ендотелизацията [1,2].
- BiodivYsio™ stent - стент с покритие от bevacizumab, който е специфично антитяло към VEGF и подтиска развитието на *vasa vasorum* и така води до стабилизиране на атеросклеротичната плака [3].
- Статини – интересни кандидати за DES във връзка с техния антипролиферативен ефект спрямо съдовите гладкомускулни клетки и инхибиращ ефект върху тъканния фактор в ендотелните клетки [4]. Опити върху животински модели показват изразено подтискане на неоинтималната реакция и съхраняване на вазомоторната функция от стент освобождаващ cerivastatin [5].

1. Peled A, Kollet O, Ponomaryov T et al.: *Blood* 2000; 95(11), 3289–96.
2. Blindt R, Vogt F, Astafieva I et al.: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47(9), 1786–95.
3. Stefanadis C, Toutouzas K, Stefanadi E, et al.: *Hellenic. J. Cardiol.* 2006; 47(1), 7–10.
4. Eto M, Kozai T, Cosentino F, et al: *Circulation* 2002;105(15), 1756–9.
5. Pendyala L, Yin X, Li J et al.: *EuroIntervention* 2010; 6(1), 126–33.

# Еволюция на DES – резюме



Генерация	I-ва	II-ра	III-та	IV-та	Пълна резорбция
BMS	Стомана 316L	Стомана 316L, CoCr, PtCr	Стомана 316L, CoCr, PtCr	Стомана 316L CoCr	няма
Медикамент	Sirolimus, Paclitaxel	Everolimus, Zotarolimus, Novolimus	Sirolimus, Paclitaxel, Everolimus, Biolimus, Tacrolimus, Miolimus	Sirolimus, Biolimus, Merilimus	Sirolimus, Everolimus, Novolimus
Полимер	дълготраен	дълготраен, подобрена биосъвместимост	разграждащ се	няма	разграждащ се
Представител	Cypher® Taxus®	Xience V® XIENCE PRIME® Promus® Promus Element® Endeavor® Endeavor Resolute® Elixir®	BioMatrix® NOBORI® NEVO® Excel® SYNERGY® Combo® Elixir® JACTAX® Supralimus® Infinium® MAHOROBA® Orsiro®	BioFreedom® VESTAsync® YUKON® MITSU®	BVS™ Combo™ ReZolve™ IDEAL™ AMS-3™

# Сравнителни клинични ползи на BMS, DES и CABG\*

	ХИБС	ОМИ	Диабет	Многосъдова болест	Стволова стеноза
<b>Рестенози</b>					
BMS	+	+	+	+	+
Първа генерация DES	++	++	++	++	++
Нови генерации DES	+++	+++	++	++[+]	++[+]
CABG	+++	-	+++	+++	+++
<b>Сърдечна смърт, миокарден инфаркт или стент тромбоза</b>					
BMS	+	+	+	+	+
Първа генерация DES	+	+/-	+	+	+
Нови генерации DES	+ [+]	+ [+]	+	+ [+]	++ [+]
CABG	+	-	++	++	++

\*CABG – аорто-коронарен байпас