

**cypher**<sup>TM</sup>  
Sirolimus-eluting Stent

**1977**

*Andreas Greuntzig - First balloon PTCA*

**1994**

*Johnson&Johnson introduced the Palmaz-Schatz stent.*

**APRIL 2002**

*Cordis Johnson & Johnson is introducing the Cypher drug eluting stent.*

**[ No Edge effect [ No TLR [ No late thrombosis [ Zero Restenosis ]**

Unlocking the code

**Cordis**  
a Johnson & Johnson company

[ מוצר זה בתהליכי רישום במשרד הבריאות ]

# השימוש החדשני בתותבים כליליים מצופים בתרופות לשיפור תוצאות הפעולה הצינתורית - עדכונים ומבט לעתיד

תרומבוטית (6,5). ה- Ticlopidine, אשר למרות תופעות הלוואי שלה הוכחה כתרופת יעילה ביותר יחד עם מתן אספירין למניעת החסימה התרומבוטית (5), הוחלפה לאחרונה בתרופה בטוחה יותר, Clopidogrel, עם יעילות דומה וסיבוכים המטולוגיים פחותים (6). בנוסף לכך, חוסמי הקולטן (8,7) IIb/IIIa הביאו לשיפור ניכר במאורעות קליניים בעקבות פעילות פולשנית בכלל והשתלת תותבים בפרט.

השיפור בטיפול המשלים והשיפור בטכנולוגיית התותבים שהפכו להיות גמישים יותר ובעלי פרופיל השתלה קטן יותר, אפשרו להרחיב את הטיפול במחלת הלב החסימתית האיסקמית למגוון רחב של היצירות, ולטפל באופן בטוח בהיצריות פשוטות ומורכבות באופן אחיד, וכן להרחיב את הטיפול למחלה רב כללית (9).

לעומת זאת, בעיית ההיצרות החוזרת לא נפתרה, ואפילו עלתה במספרים מוחלטים בעקבות השימוש בתותב כשיטה קלינית נרחבת. בהנחה שמבצעים כיום כ- 2,000,000 פעולות תותב בשנה בעולם, ובהנחה שבכ- 10 - 15% מהחולים מופיעה היצרות חוזרת, אזי כ- 200,000 - 300,000 חולים בשנה סובלים מהיצרות חוזרת בתוך תותב, המתבטאת בדרך כלל תוך תשעה חודשים מההשתלה.

כפי שמודגש בציור מס' 1, התותב משפר את התוצאה החריפה על ידי הגדלה מבוקרת של קוטר חלל העורק לעומת הבלון בתום הפעולה. כעבור מספר חודשים התהליך השגשוגי התאי בתוך התותב מביא לנסיגה מאוחרת (Late loss = D3 - D4) מוגברת לעומת הבלון. בסך הכל, אומנם התוצאה ארוכת הטווח טובה יותר עבור התותב, אך ללא כל ספק התגובה השגשוגית המוגברת היא זו התורמת להיצרות החוזרת בתוך התותב.

## פרופ' רפאל ביאר

היחידה לקרדיולוגיה פולשנית  
מרכז רפואי רמב"ם, חיפה

## א. הקדמה

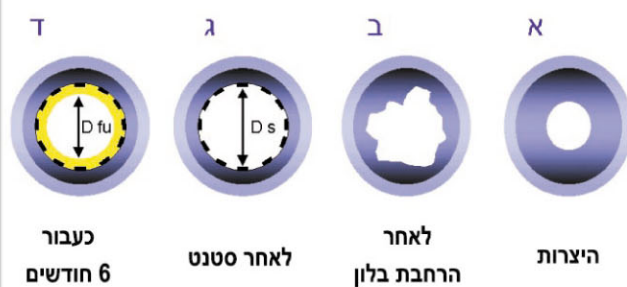
התותבים הכליליים הביאו למהפכה בקרדיולוגיה הפולשנית בעשור האחרון. במאמץ למציאת פתרון להגברת הבטיחות של הרחבת הבלון ומניעת ההיצרות החוזרת, הוכח יתרון קליני לתותבים על פני בלון. במספר עבודות פורצות דרך שפורסמו בתחילת שנות ה- 90 (1-3), הוכח התותב כשיטה יעילה לטיפול בבעיית החסימה החריפה בעקבות בלון שארעה בכ- 4%-6 מהחולים (1), וכשיטה להקטנת ההיצרות החוזרת בעקבות הרחבת הבלון (2,3). פיתוח התותבים התקדם במקביל לפיתוח טכניקת ההשתלה והטיפול התרופתי המשלים. Colombo וחבי (4) השתמשו באולטרה-סאונד תוך-כלילי והראו את הצורך בהרחבה מלאה של התותב והצמדו לדופן כדי להקטין את הסיכוי לחסימה תרומבוטית תת-חריפה, וזאת על ידי השתלת התותב בלחץ גבוה שבין 12 ל- 16 אטמוספרות. מחקרים אחרים הוכיחו את הצורך בטיפול לזמן מוגבל בתרופות המונעות היצמדות טסיות, כדי להקטין את הסיכוי לחסימה



ציור מס' 2. שני סוגים של תגובה ביולוגית של העורק להשתלת תותב מתכתי

א. תגובה שגשוגית תקינה תוך ציפוי התותב.  
ב. תגובה שגשוגית מוגברת תוך יצירת היצרות חוזרת.

## ציור מס' 1. תגובת העורק המוצר להרחבת בלון ותותב



לאחר הרחבת ההיצרות הבסיסית (א') מושג נהור רחב יותר (ב') אך מלווה הן בקרעים והן באי-סדיריות קשות של החלל. השתלת תותב (ג') גורמת להרחבה נוספת של החלל, הגדלת הקוטר (D s) ויצירת חלל עגול וסדיר המאפשר זרימה רצופה דרך העורק. כעבור מספר חודשים (ד') מגיעה התגובה השגשוגית לסיימה המלא עם יצירת שכבת ניאו-אינטימה בתוך התותב והקטנת קוטר החלל ל- D fu.

**cypher**<sup>TM</sup>  
Sirolimus-eluting Stent

**No Edge effect**

**No TLR**

**No late thrombosis**

**Zero Restenosis**

*Cypher Johnson & Johnson drug eluting stent.*

Unlocking the code

**Cordis**  
a Johnson & Johnson company

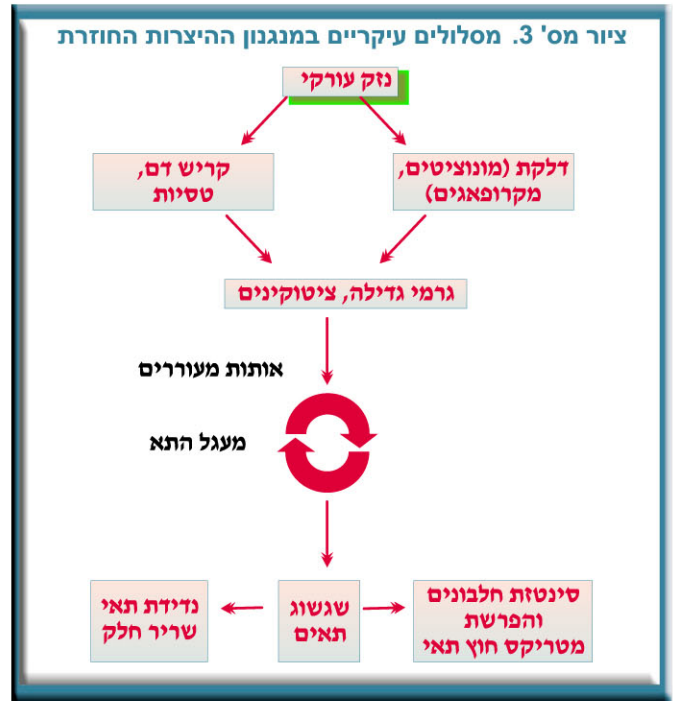
[ מוצר זה בתהליכי רישום במשרד הבריאות ]

### ב. הסיבות הביולוגיות להיצרות חוזרת

ציור מס' 2 מביא דוגמא של שני מקרים של השתלת תותבים במודל ניסיוני, האחד עם תגובה שגשוגית רגילה והשני עם תגובה שגשוגית מוגברת.

המנגנון להיצרות חוזרת מודגם בציור מס' 3. הנוק המכני הנגרם לעורק על ידי הבלון או התותב גורם הן להיצמדות תסיות לאיזור והן לתגובה דלקתית המלווה בנדידת מקרופאגים למקום. כתוצאה מכך מופרשים במקום גורמי גדילה וציטוקינים, המביאים להשריית אותות מעוררים (signal transduction) בתאי השריר החלק. כתוצאה מכך, מעודד מעגל התא (cell cycle), ומביא לשגשוג תאי שריר חלק ולנדידה של תאי השריר החלק לתוך התותב. כל זה מביא ליצירה מואצת של חלבונים והפרשה של מטריקס חוץ-תאי. התגובה הזו מתרחשת באופן שגרתי לאחר השתלת תותב. אך תגובה מוגברת תגרום לשגשוג יתר ולהיצרות חוזרת תוך 6 חודשים.

ניסיונות רבים למניעת ההיצרות החוזרת בתוך התותב כללו טכניקות מכניות שונות להשתלת תותב, ניסיון לכריתת האתרומה בשיטות האתרקטומיה השונות (debulking) ושיטות אחרות. כל השיטות האלו לא זכו לשימוש נרחב והשיטה היחידה כיום הנהוגה בעולם למניעת היצרות חוזרת או לטיפול בה, היא הברכיתרפיה (הקרנות על ידי קרני גאמא או בטא) המביאה להקטנה משמעותית של השגשוג התאי (10). עם זאת, המגבלות הקשות של הברכיתרפיה הן



### טבלה מס' 1. סטנטים מצופים תרופות בשלבי מחקר

מחקר קליני	אפקט ביולוגי	מנגנון קשירה	סטנט (יצרן)	תרופה	
Pilot (Brazil + Netherlands) ערום (15) שחורו מהיר (15) שחרור איטי (15) RAVEL (n=237) SIRIUS (n=1100) ESIRIUS (n=350)	מונע סינטזת DNA, שלב מוקדם במחזור. בעיקר על תאי T	נשא פולימרי	Velocity - Cypher (Cordis)	סירוליומוס (Rapamicin) (Ref 12, 13)	1
SCORE (n=266)	פועל בסוף המחזור, לא ספציפי, מעכב מיקרוטובולים	שרוול פולימר על הסטנט	Qua DS (Quanam)	נגזרת של טקסול (7-Hexanoidtaxol QP2) (Ref 14)	2
TAXUS I: SAFETY (n=61) (Drug=21, Base=30) TAXUS II: (n=532) TAXUS III: ISR (n=30) TAXUS IV: de-novo (n=1250) ISR (n=650)	מעכב מיקרוטובולים מעכב חלוקת תאים	נשא פולימרי	Nir, Express (Boston Scientific)	טקסול (Paclitaxel) (Ref 15)	
ELUTES (n=200)	מעכב מיקרוטובולים	קשירה ישירה למתכת	V-Flex (Cook)	טקסול (Ref 16)	
ACTION (Dose funding, n=360) OPEN (Randomized)	מעכב RNA polymerase ומונע טרנסקריפציה	נשא פולימרי	Multilink (Guidant)	אקטינומיצין D (Ref 17)	3
STRIDE	אנטיאינפלמטורי	ציפוי בפוספופולין	Biodivysio (Biocompatibles)	דקסמתזון	4

הסיכוי המוגבר לחסימה תרומבוטית מאוחרת של העורק, וחוסר יעילות השיטה בכ - 30%-50% מהחולים (11).

### ג. מושג התותב המצופה בתרופה

התהליך השגשוגי, כפי שמודגם בציור מס' 3, מוגבל ברובו לשבועות הראשונים לאחר השתלת התותב. תותב המצופה בתרופה המופרשת באופן איטי, מקומי, יכול להביא למקום הטיפול תרופה בריכוז גבוה, שתהיה פעילה במשך זמן מוגבל ללא כל השפעה סיסטמית.

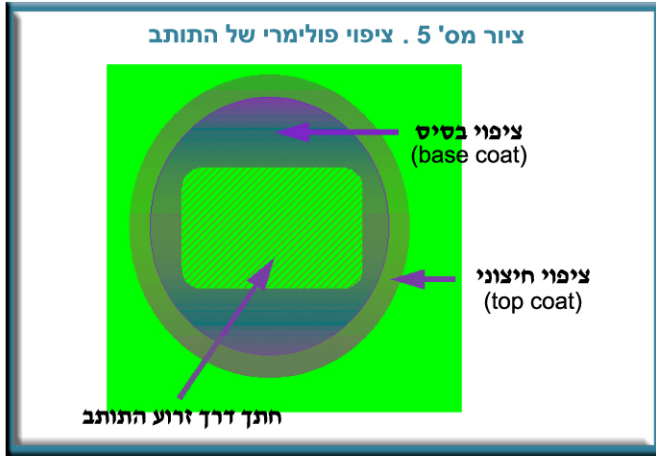
כדי להביא לפעולה זאת, יש למצוא דרך לקשור את התרופה לפני המתכת של התותב ולהתאים את קצב שחרור התרופה לאפקט הביולוגי הדרוש. לכך יש מספר פתרונות:

1. ציפוי התותב בפולימר אינרטי, שהוא כשלעצמו ישמש "מיכלי" לתרופה שתשתחרר ממנה בדיפוזיה.
2. קשירת התרופה בדרך כימית או פיזית לפני המתכת של התותב, תוך שימוש בטכניקות קישור שונות.
3. ציפוי התותב בפולימר בעל מבנה ספוגי הסופח את התרופה ל"מטריקס" שלו לפני ההשתלה.

### ד. התרופות העיקריות

מספר רב של תרופות נמצאו בשלבים שונים של בדיקה והערכה לאפשרות טיפולית באמצעות ציפוי תותב. בטבלה מס' 1 מפורטות התרופות העיקריות יחד עם התותבים המתאימים שנמצאים בשלבים שונים של מחקר רפואי.

התרופות העיקריות הן הסירולימוס (Rapamycin), הטקסול (Paclitaxel) או נגזרות שלו והאקטינומיצין (Actinomycine D). להלן נפרט את התוצאות העיקריות של המחקרים בתחום הזה כיום, אך תרופות רבות אחרות שנבדקות כעת ונמצאות בשלבים ראשוניים של מחקר לא יסקרו כאן.



זרוע התותב מצופה בשתי שכבות פולימר. הפנימית (base coat) מהווה מאגר לתרופה, והחיצונית (top coat) מווסתת את קצב שחרור התרופה.

עיקרון הטיפול בתותב מצופה כרוך גם במציאת הריכוז המתאים של התרופה ומשך הטיפול האופטימלי לשחרור התרופה. המטרה היא למצוא את הריכוז שהוא בעיקרו ציטוסטטי ולא גורם למוות של תאים עם נמק מקומי. כאשר הריכוז גבוה מדי הנוק לשכבת התאים בדופן כלי הדם עלול לגרום לחוסר ציפוי מתאים של התותב בתאי אנדותל. בציור מס' 4 מוצגים האתרים העיקריים במעגל התא בהם פועלות התרופות הללו.

**הסירולימוס** (רפמיצין) היא תרופה אנטיביוטית "טבעית" שאושרה על ידי ה-FDA בארה"ב כתרופה מדכאת חיסון, ונמצאת בשימוש למניעת דחייה בהשתלת کلیה. מנגנון הפעולה שלה הוא עיכוב של מעגל התא. לאחר התקשרות לקולטן תוך-תאי, התרופה גורמת לעיכוב בשלב מאוחר של G1.

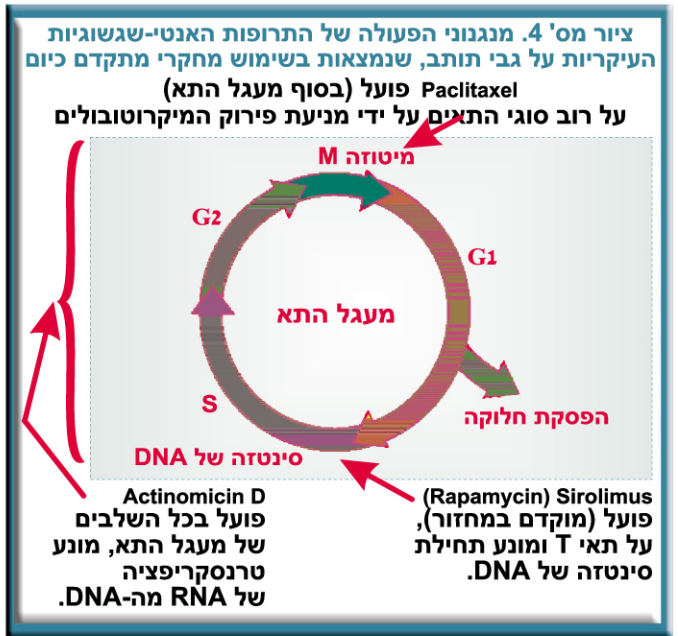
**הטקסול** היא תרופה שבודדה מעץ באיי האוקיאנוס השקט בדרום אמריקה בשנות ה-50, ואושרה בטיפול בסרטן השחלות על ידי ה-FDA ב-1982. לתרופה יש, בנוסף לתכונות האנטי-פרוליפראטיביות שלה, אפקטים אנטי-דלקתיים חזקים, ופעילות ידועה בייצוב המיקרוטובולים של התא ובעיכוב של נדידת התאים, שגשוג, וטרנסקריפציה (שעתוק).

**האקטינומיצין D** עובד בכל השלבים של מעגל התא ומונע טרנסקריפציה של RNA מה-DNA.

### ה. התותב המצופה סירולימוס (רפמיצין)

היתרונות של הסירולימוס הם בהיותו תרופה ציטוסטטית, בהתמקדות בתאי שריר חלק, ובזמן פעילות ארוך יחסית בתוך הרקמה. התותב מצופה בפולימר מסוים כציפוי בסיס הטעון בתרופה ובשכבה נוספת חיצונית המשמשת "מחסום" על מנת לאפשר שחרור מבוקר של התרופה (ציור מס' 5).

יעילות התותב המצופה סירולימוס הודגמה בניסויים בבעלי חיים (ציור מס' 6). ניתן לראות ירידה ניכרת בתגובה השגשוגית לתותב



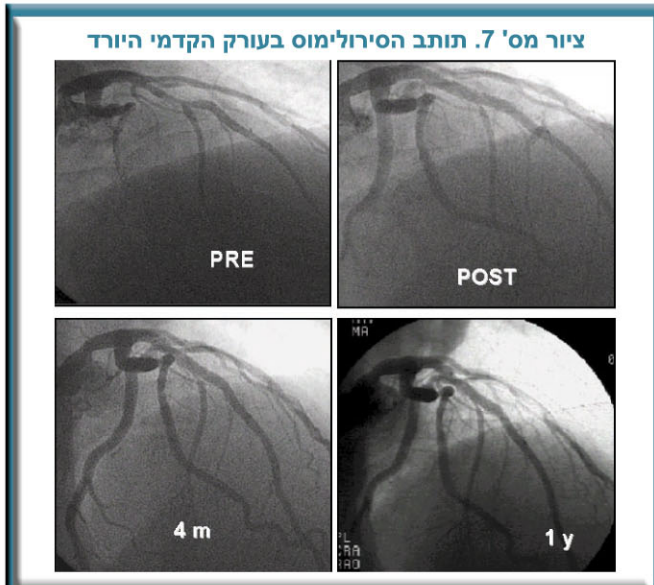
הראשוני, עם 0% היצרות חוזרת בתותב המצופה, לעומת 26% בתותב הביקורת. תוצאות דומות לא נצפו בעבר בקרדיולוגיה פולשנית באף אחת מן השיטות שנוסו למניעת היצרות חוזרת.

3. **מחקר SIRUS**: זהו מחקר רב-מרכזי אקראי סמוי רפואית, העיקרי בארה"ב המשווה תותב ערום לתותב מצופה במדינה זו. המחקר מתבצע ב- 1100 חולים ב- 55 מכוניס, בחסימות כליליות (de novo) באורך 15 - 30 מ"מ.

4. **מחקר ה- SIRUS E**: זהו המקביל האירופי למחקר ה- SIRUS בארה"ב. המחקר דומה במבנה למחקר בארה"ב אך הוא מתוכנן לעורקים בקוטר שבין 2.5 - 3.0 מ"מ ובאורך שבין 18 - 30 מ"מ. מחקר זה נמצא כרגע בשלבי גיוס אחרונים בעולם ובישראל. דוגמא



השפעת הסירולימוס על התגובה השגשוגית לתותב, כעבור 30 יום בעורקי החזיר. שימו לב לירידה חריפה בעובי שכבת הנאו-אינטימה בתוך התותב המושחל בתותב הסירולימוס, לעומת התותב המתכתי הלא מצופה.



שימו לב להעדר מוחלט של התגובה השגשוגית בסטנט כעבור 4 ו- 12 חודשים (Sousa et al, 12).

למקרה של היצרות ארוכה בעורק קטן שטופל על ידי סטנט הסירולימוס במעבדתנו, מובא בצירוף מס' 8. תוצאות המחקר יהיו נדבך חשוב בהגדרת יעילות התותב במצבים המועדים להיצרות החוזרת, היינו, היצריות ארוכות בעורקים קטנים.

### סיכום

התוצאות הקליניות בתותב המצופה ב- (Cypher) Rapamycin הוכיחו את בטיחות ויעילות השיטה, והראו תוצאות של 0% היצרות חוזרת, ללא נסיגה מאוחרת, כעדות לשגשוג מינימלי של הנאו-אינטימה, ותוצאות קליניות שכמעט חופשיות ממאורעות כליליים במעקב של למעלה משנה. יעילות ובטיחות השימוש בתותב הנדון נלמדות כעת במגוון היצריות כליליות כולל היצריות ארוכות (דיפוזיות), מפוצלות, וכן במניעת היצריות חוזרות בתוך תותבים כליליים (In-stent Restenosis).

המצופה לעומת התותב המתכתי הרגיל, ללא פגיעה ביצירת תאי אנתודל על גבי רקמת האינטימה החדשה, שהיא תהליך חשוב להתאמה הביולוגית של השתל בעורק הכלילי.

יש לציין ארבעה מחקרים קליניים עיקריים עם התותב BX Velocity המצופה בסירולימוס (Cypherim):

1. **מבחן בטיחות פתוח**: (הולנד, ברזיל). תוצאת המחקר עד מעקב של שנתיים ב- 45 חולים כבר פורסמה ופרט למקרה בודד של חסימה מאוחרת של העורק במקום שונה מהתותב, לא היו כל אירועים ולא נצפתה תגובה משמעותית של שגשוג האינטימה. נצפה 0% היצרות חוזרת. דוגמא למקרה שבוצע בברזיל על ידי Sousa וחבריו (12) מובאת בצירוף מס' 7. שימו לב שהתוצאה המיידית שהושגה נשארה זהה ללא כל עדות לתגובה שגשוגית כעבור 4 ו- 12 חודשים. תוצאות המחקר הזה הן את הבסיס למחקרים האחרים בהמשך.
2. **מחקר ה- RAVEL**: זהו מחקר רב-מרכזי, אקראי וסמוי רפואית, שעקב אחרי 237 חולים ובו בוצעה השוואה בין תותב ערום לתותב מצופה (13). תוצאת המחקר מובאת בטבלה מס' 2. גם כאן, הפעם באופן מבוקר וסמוי כפולות, אומת הממצא של מחקר התכנות

### טבלה מס' 2. תוצאות אנגיוגרפיות של מחקר RAVEL עם תותב ה- CYPHER המצופה סיירולימוס

P	סטנט מצופה (n=118)	סטנט ביקורת (n=120)	
ns	9.56	9.61	אורך היצרות (מ"מ)
ns	2.60	2.64	קוטר עורק (מ"מ)
<0.001	- 0.014	0.80	איבוד מאוחר (מ"מ) (Late Loss)
<0.001	15%	37%	% היצרות במעקב
<0.001	26%	0%	למעלה מ- 50% מהחולים עם היצרות חוזרת

התוצאות עד כה הראו פרופיל בטיחות גבוה מאוד לתותב זה, עם יעילות במניעת היצרות חוזרת שלא נצפתה עד היום במחקרים אחרים. היצרות חוזרת של 0% כפי שנצפתה במחקר ה-RAVEL לעומת 26% בקבוצת הביקורת, במחקר שכלל כבר מאות חולים ושבוצע באופן אקראי, סמוי ומבוקר, הן תוצאות חריגות ומעוררות התלהבות רבה. תוצאות ראשוניות ממחקרי ה-TAXUS (סטנט פולימרי מצופה בטקסול) נראים אף הם מבטיחים.

אם אכן, מניעת ההיצרות החוזרת "תחזיק מעמד" לטווח הארוך, ללא סיבוכים מאוחרים, אזי פתרון בעיית ההיצרות החוזרת, שהייתה מאז ומתמיד עקב האכילס של הקרדיולוגיה הפולשנית, הוא בפתח.

עם זאת יש לזכור: עד כה המחקרים בוצעו בהיצריות פשוטות יחסית והנתונים עדיין מעטים. מספר מחקרים בעולם כבר בודקים את יעילות התותבים המצופים בטיפול בהיצריות מורכבות, גם בעורקים קטנים, ובאינדיקציות קשות יותר כמו היצרות חוזרת בתוך תותב ו/או במעקפים ורידיים. יידרשו עוד כמה שנים של מחקר וניסיונות בנושא זה עד שנוכל לאמץ שיטה חדשה זו באופן רחב כמכשיר העיקרי לטיפול הצינתורי העתידי.

### מקורות

1. Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, et al. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1992;85:916-27.
2. Fishman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Eng J Med* 1994;331:496-501.
3. Serruys PW, DeJagere P, Kiemeneij F et al. Comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary-artery disease. *N Eng J Med*. 1994;331:489-95.

(שאר המקורות שמורים במערכת.)