

Abstrakt

Hlavní komplikací koronárních rekonstrukcí pomocí žilních štěpů je v průběhu času restenóza. Cílem práce bylo posoudit vliv perivaskulárního polyesterového systému, dlouhodobě uvolňující sirolimus na intimální hyperplazie autologní štěpů. Systém s řízeným uvolňováním tvoří polyesterová síťka potažená kopolymerem kyseliny L-mléčné a ϵ -kapolaktonu uvolňující sirolimus, která je určena na ovinutí kolem autologního žilního štěpu současně při jeho implantování. Hodnotili jsme uvolňování sirolimu a jeho účinky na hladké svalové a endoteliální buňky *in vitro*. Polyesterová síťka potažená kopolymerem uvolňovala *in vitro* sirolimus 6 týdnů. Sirolimus uvolňovaný ze síťky inhiboval růst hladkých svalových buněk i endotelových buněk v 7-denních *in vitro* experimentech. Počet hladkých svalových buněk klesl o 29% a počet endotelových buněk o 75% po 7 dnech uvolňování sirolimu ze síťky při zachování vysoké viability buněk. Implantovali jsme v. *jugularis ext.* do *a. carotis communis* u králíků. Žilní štěp byl buď samotný, nebo byl obalen čistou polyesterovou síťkou a nebo byl obalen síťkou uvolňující sirolimus. Žilní štěpy byly standartně histologicky vyšetřeny na tloušťku intimy, medie a komplexu intimy a medie za 3 a 6 týdnů po implantaci. Žilní grafty obalené síťkou uvolňující sirolimus nebo čistou síťkou snižovaly tloušťku intimy ve srovnání se samotným žilním štěpem o $73\pm 11\%$ a $73\pm 8\%$ po 3 týdnech a o $73\pm 9\%$ nebo $59\pm 12\%$ za 6 týdnů. Síťky uvolňující sirolimus redukovaly tloušťku medie o $65\pm 9\%$ a $20\pm 12\%$ za 3 a 6 týdnů. Žilní štěpy se síťkou uvolňující sirolimus snížily tloušťku komplexu medie a intimy o $60\pm 6\%$ a $30\pm 13\%$ za 3 a 6 týdnů ve srovnání s čistou polyesterovou síťkou. Systém řízeného uvolňování sirolimu určený na periadventiciální aplikaci u autologních žilních štěpů inhiboval růst hladkých svalových buněk *in vitro* a zabránil rozvoji neointimální hyperplazie *in vivo* u králíků. Periadventiciálně

aplikovaná polyesterová síťka uvolňující sirolimus má potenciál se stát efektivním prostředkem pro prevenci vzniku stenóz a uzávěrů autologních cévních štěpů.

Klíčová slova: Sirolimus, Perivaskulární obal, Kontrolované uvolňování léčiva, Autologní žíla, Intimální hyperplasie, Hladké svalové buňky cév, Restenosa