

Biodegradowalne stenty wieńcowe czwartą rewolucją w kardiologii inwazyjnej *Biodegradable stents – 4th revolution of the interventional cardiology*

Rafał Depukat, Dariusz Dudek

Pracownia Hemodynamiki i II Klinika Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Szpital Uniwersytecki, Kraków

Post Kardiol Interw 2009; 5, 3 (17): 144–147

Słowa kluczowe: stenty biodegradowalne, stenty DES

Key words: biodegradable stents, DES

Wstęp

Ponad 30 lat temu wprowadzono przezskórną angioplastykę wieńcową (ang. *percutaneous balloon angioplasty*, POBA) – rewolucyjną metodę rewaskularyzacji w kardiologii. Następnie stenty naczyniowe, jako urządzenia wspomagające przezskórną rewaskularyzację serca (ang. *percutaneous coronary intervention*, PCI), spowodowały znaczne zmniejszenie ryzyka ostrego zamknięcia naczyń oraz nawrotu zwężenia w porównaniu z praktykowaną uprzednio angioplastyką balonową [1]. Kolejną rewolucją w kardiologii inwazyjnej było wprowadzenie stentów pokrywanych lekami antyproliferacyjnymi (ang. *drug eluting stent*, DES), dzięki czemu dodatkowo zredukowano częstość występowania restenozy. Pozostał jednak problem zakrzepicy w stencie, zwłaszcza jej późnej postaci, która wynika między innymi z opóźnionej endotelializacji i braku pełnego pokrycia śródbłonkiem metalowych przeseł stentu. Po kilkudziesięciu latach badań nad mechanizmem restenozy wiadomo, iż mechaniczne podparcie ściany naczyń przez stent oraz uwalniany lek antyproliferacyjny hamują restenozę poprzez kontrolę biologicznych reakcji na poszerzanie naczyń głównie we wczesnym okresie kilku miesięcy po zabiegu [2, 3]. Pozostawianie metalowej protezy w ścianie naczyń, często z polimerem pokrywającym stent, przez kolejne miesiące i lata po PCI nie prowadzi już do dodatkowej przebudowy czy poprawy funkcji naczyń. Implantowany DES może indukować zapalenie w ścianie naczyń, aktywację układu krzepnięcia i płytek, prowadząc u niektórych pacjentów do późnej (do 12 miesięcy od PCI) oraz bardzo późnej (powyżej 12 miesięcy od PCI) zakrzepicy w stencie. Ponadto obecność metalowej protezy wewnątrz naczyniowej powoduje upośledzenie reakcji wazomotorycznych

tętnicy wieńcowej. Co więcej, metalowa proteza ogranicza możliwość nieinwazyjnej diagnostyki obrazowej metodami tomografii komputerowej (CT) oraz rezonansu magnetycznego (MRI), a także może utrudniać operację pomostowania tętnic wieńcowych u chorych z szybką progresją zmian miażdżycowych.

Dlatego już na wiele lat przed wdrożeniem w 1994 r. stentów metalowych prowadzono prace nad stentami biodegradowalnymi (ang. *biodegradable stent*, BDS), które powinny zmniejszać ryzyko zakrzepicy. Potencjalną korzyścią z wprowadzenia i zastosowania BDS jest ich wchłanianiałość (stent degraduje się w chwili, gdy mechaniczne podparcie ściany naczyń nie jest już potrzebne dla remodelingu naczyń), biokompatybilność (szybkie i właściwe formowanie neointymy, bez konieczności stosowania przedłużonej podwójnej terapii przeciwplatekowej) oraz możliwość wykonania nieinwazyjnych badań obrazujących bez artefaktów [4, 5].

W 1988 r. Stack i wsp. z Uniwersytetu Duke opublikowali doniesienie o stworzeniu pierwszego biodegradowalnego stentu i skutecznych implantacjach u zwierząt [6]. Dotychczas opublikowano jednak mało doniesień o implantacji stentów biodegradowalnych u ludzi, a znaczące badania kliniczne dotyczące ich zastosowania *in vivo* toczą się od ok. 3 lat. Przyczyną tego faktu są trudności ze stworzeniem stentu wchłaniającego, który spełniałby wymagania stawiane dotychczas stentom metalowym (wysoka siła radialna oraz mały profil pozwalający na łatwe dostarczenie do zmiany miażdżycowej), a którego okres biodegradacji mieściłby się w odpowiednim oknie czasowym gwarantującym mechaniczne podparcie ściany naczyń, kontrolę rozrostu neointymy, śródbłonkowanie i powrót czynności biologicznych segmentu naczyń (obecnie szacowany okres to 12–24 miesięcy) [7].

Adres do korespondencji/Corresponding author: dr hab. n. med. Dariusz Dudek, Pracownia Hemodynamiki i II Klinika Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Szpital Uniwersytecki, ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków, tel.: +48 12 424 71 81, +48 12 424 71 82, e-mail: mcdudek@cyf-kr.edu.pl
Praca wpłynęła 2.08.2009, przyjęta do druku 3.08.2009.

Stenty biodegradowalne zbudowane z polimerów

W badaniu przeprowadzonym na początku stulecia przez Tamai i wsp. po raz pierwszy zastosowano u ludzi stenty zbudowane z bioabsorbowalnego materiału – kwasu poli(L) mlekowego (ang. *poly-L-lactic acid*, PLLA). Było to prospektywne badanie bez zaślepienia, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stentów Igaki-Tamai (IgakiMedical, Kyoto, Japonia). Zostały one implantowane u 50 pacjentów w ciągu 19 miesięcy. Częstość ponownej rewaskularyzacji docelowej zmiany (TLR) wyniosła 14% po 12 miesiącach obserwacji oraz 18% po 48 miesiącach, natomiast częstość niepożądanych wydarzeń sercowych wyniosła 14% po 12 miesiącach, 16% po 36 miesiącach oraz 18% po 48 miesiącach obserwacji odległej. Na podstawie wyników stwierdzono, że częstość niepożądanych zdarzeń sercowych obserwowana w tym badaniu była podobna do raportowanej w badaniach z zastosowaniem stentów metalowych. W ciągu 4-letniej obserwacji potwierdzono bezpieczeństwo zastosowanego stentu [8–10].

Badanie ABSORB

Od 2006 r. prowadzone jest badanie kliniczne ABSORB dotyczące klinicznej oceny bioabsorbowalnych rozwiązań naczyniowych (BVS) – stentów wieńcowych uwalniających lek ewerolimus, w leczeniu chorych ze zmianami powstałymi *de novo* w natywnych naczyniach wieńcowych, którego celem jest określenie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania stentu zbudowanego z biodegradowalnego materiału uwalniającego lek antyproliferacyjny. Jest to pierwsze badanie u ludzi testujące skuteczność takiego rozwiązania. W pierwszej fazie badania, w 2006 r., włączono do niego 30 pacjentów w 4 ośrodkach (w tym 6 w Pracowni Hemodynamiki Szpitala Uniwersyteckiego UJ CM w Krakowie, ponadto w Rotterdamie, Auckland i Skejby), u których w trakcie dotychczasowej obserwacji wykonano kontrolne badanie koronarograficzne po 6 miesiącach i po 2 latach z zastosowaniem dodatkowych metod obrazowania naczyń wieńcowych (ultrasonografia wewnątrzwieńcowa – IVUS, optyczna koherentna tomografia – OCT). Ponadto po 18 miesiącach w podgrupie chorych wykonano nieinwazyjne badanie tomografii komputerowej (MSCT) tętnic wieńcowych.

Do badania zostali włączeni chorzy z udowodnionym niedokrwieniem mięśnia sercowego, u których zmiana docelowa znajdowała się w natywnej tętnicy wieńcowej o średnicy ocenianej wizualnie na 3,0 mm, a długość zmian miażdżycowych została oceniona wzrokowo na poniżej 8 mm dla stentów o wymiarach 3,0 × 12 mm oraz poniżej 14 mm dla stentów o wymiarach 3,0 × 18 mm. Stent implantowano po predylatacji cewnikiem balonowym z ciśnieniem maksymalnie do 16 atm. Wszystkim pacjentom zalecono stosowanie kwasu acetylosalicylowego przez cały okres obserwacji odległej (tzn. 5 lat) oraz klopidogrelu w dawce 75 mg jedynie przez 6 miesięcy [11].

Częstość występowania głównego punktu końcowego – niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe spowodowane niedokrwieniem mięśnia sercowego – w trakcie obserwacji 6-miesięcznej wyniosła 3,3% (jeden pacjent z zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q poddany ponownemu zabiegowi PCI uprzednio leczonego naczynia, w angiografii ilościowej zwężenie w miejscu implantowanego stentu bioabsorbowalnego wyniosło poniżej 50%). Dane pochodzące z analizy angiograficznej wskazują na późną utratę światła stentu po 6 miesiącach wynoszącą $0,44 \pm 0,35$ mm. Wyniki badania ultrasonograficznego naczyń wieńcowych wykazały zmniejszenie objętości stentu na poziomie 5,7% („kurczenie się stentu” – na skutek redukcji siły radialnej i procesu biodegradacji), małą objętość neointimy w stencie wynoszącą $4,09$ mm³ (rozrost neointimy hamowany przez ewerolimus), co powodowało zwężenie na poziomie 23,3%. Nie stwierdzono ponadto żadnego przypadku zakrzepicy w stencie. W optycznej tomografii komputerowej przeanalizowano łącznie 671 przęseł stentu, stwierdzając różnie zaawansowany stopień degradacji, przy pokryciu 99% ogniw małą warstwą neointimy [12, 13].

W trakcie obserwacji 2-letniej nie obserwowano żadnych kolejnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, tak więc ich odsetek pozostał na bardzo niskim poziomie – 3,3%. Nadal nie stwierdzono przypadków zakrzepicy w stencie. W wykonanym po 18 miesiącach badaniu MSCT tętnic wieńcowych wykazano, iż średni stopień zwężenia w implantowanym BDS wynosił $19 \pm 9\%$. Szczególnie cennych danych dostarczyły jednak badania obrazowe wykonane po 2 latach od implantacji stentu. Badania koronarograficzne wskazują na późną utratę światła stentu wynoszącą $0,48 \pm 0,28$ mm oraz procent zwężenia na poziomie 27%, podobnym do stwierdzanego w trakcie badania kontrolnego po 6 miesiącach. Badanie OCT wykazało, iż 34,5% przęseł stentu uległo całkowitemu rozpuszczeniu, pozostałe zaś były na różnym poziomie biodegradacji, z zachowaną całkowitą apozycją. Ciekawy okazał się powrót funkcji wazomotorycznej naczynia, potwierdzony w testach naczynioruchowych [14, 15]. Badanie ABSORB po 2 latach obserwacji wykazało, że stosowanie stentów biodegradowalnych uwalniających ewerolimus jest związane z niskim odsetkiem zdarzeń niepożądanych, akceptowalną, niską późną utratą światła tętnicy, niewielkim rozrostem neointimy oraz całkowitym powrotem funkcji motorycznej tętnicy wieńcowej.

W 2009 r. rozpoczęła się druga faza badania, w trakcie której zostanie włączonych 80 pacjentów spełniających podobne jak dla fazy pierwszej kryteria włączenia, u których zmiany *de novo* o wymiarach: średnica 3,0 mm, długość poniżej 14 mm (stenty 3,0 × 18 mm), mogą występować w 2 tętnicach wieńcowych. Zmianie uległa konstrukcja stentu, tak aby zwiększyć jego siłę radialną oraz opóźnić pierwszą fazę degradacji. Należy pokreślić, iż lek antyproliferacyjny, polimer kontrolujący uwalnianie leku

oraz polimer tworzący stent nie zostały zmienione. Do końca czerwca br. włączono już 21 pacjentów w Europie, Australii i Nowej Zelandii, pierwsze wyniki dotyczące tej grupy będą znane w przyszłym roku [14].

Inne badania dotyczące stentów biodegradowalnych

Innym stentem bioabsorbowalnym jest Lekton Magic firmy Biotronic, zbudowany ze stopu magnezu (WE 43), zawierający również cyrkon (poniżej 5%), itr (poniżej 3%) oraz niewielki odsetek metali ziem rzadkich (mniej niż 5%). Produktem biodegradacji tego stentu jest magnez, składnik całkowicie obojętny dla organizmu. Dotychczas zakończone zostało badanie kliniczne z zastosowaniem stentów magnezowych implantowanych do tętnic kończyn dolnych. Do badania włączono 20 pacjentów (u 10 występowała cukrzyca), w wieku średnio 76 lat, u których wszczepiono biodegradowalny stent magnezowy z powodu krytycznego niedokrwienia. W badaniu USG tętnic po miesiącu uwidoczono dobry przepływ w zakresie implantowanego stentu u 18 z 20 pacjentów, a u 2 pacjentów badanie sugerowało obecność zwężenia ok. 30–40%. Jeden pacjent zmarł w trakcie obserwacji z powodów pozasercowych i pozanaczyniowych. U żadnego z pacjentów nie wystąpiły odczyny alergiczne lub toksyczne związane z rodzajem materiału zastosowanego w stencie [16].

W 2007 r. opublikowano wyniki badania PROGRESS, mającego na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa implantacji biodegradowalnego stentu magnezowego do naczyń wieńcowych u ludzi. Było to badanie prospektywne, wieloośrodkowe, bez randomizacji, do którego włączono 63 pacjentów (implantowano 71 stentów) z pojedynczymi zmianami miażdżycowymi *de novo* o długości poniżej 13 mm w tętnicach wieńcowych o średnicy 3–3,5 mm ocenianej wzrokowo. Pierwotnym punktem końcowym badania była częstość niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych w trakcie 4-miesięcznej obserwacji (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, ponowna rewaskularyzacja leczonej zmiany), wtórnymi – późna utrata światła naczynia oraz proliferacja neointymy w miejscu implantacji stentu. Procent zwężenia po implantacji stentów uległ zmniejszeniu z $61,5 \pm 13,1\%$ do $12,6 \pm 5,6\%$, co oznacza zwiększenie średnicy naczynia w ocenie angiograficznej o $1,41 \pm 0,46$ mm. W trakcie 4-miesięcznej obserwacji późna utrata światła w stencie wyniosła $1,08 \pm 0,49$ mm, a procent zwężenia zwiększył się do $48,4 \pm 17,0\%$. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe, po 4 miesiącach wyniósł 23,8%, po 12 miesiącach u 45% chorych konieczna była ponowna rewaskularyzacja leczonej zmiany. W trakcie obserwacji odległej nie zanotowano zgonów, zawałów mięśnia sercowego oraz epizodów zakrzepicy w stencie [17–19]. Obecnie prowadzone są badania nad zmienioną koncepcją stentu, ponieważ wydaje się, że pierwotny stent podlega degradacji zbyt szybko, bez kontroli procesu negatywnego remodelingu naczynia

w pierwszych miesiącach po implantacji. Ponadto planowane jest stworzenie stentu typu DES, który uwalniałby lek kontrolujący rozrost neointymy we wczesnym etapie po implantacji.

Innym stentem ocenianym obecnie w badaniach klinicznych jest stent REVA (REVA Medical, San Diego, Kalifornia, Stany Zjednoczone), zbudowany z polimeru tyrozyny, który ulega bioabsorpcji. Badania przedkliniczne wykazały, iż polimer ten charakteryzuje się podobną siłą radialną, elastycznością oraz widocznością w promieniach RTG jak stenty metalowe. Badanie RESORB (*REVA Endovascular Study of a Bioresorbable Coronary Stent*) rozpoczęło się w 2007 r., włączono do niego 30 pacjentów w ośrodkach w Niemczech i Brazylii. Oceniana będzie częstość występowania niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych w trakcie obserwacji 30-dniowej, 6-miesięcznej oraz 5-letniej. Kolejnym etapem badania będzie ocena stentu REVA uwalniającego paklitaksel, który zostanie implantowany u kolejnych 30 pacjentów [20].

Podsumowanie

Uzyskane dotychczas wyniki badań (w tym głównie badania ABSORB) świadczą, iż BDS mogą zapewnić mechaniczne podparcie ściany tętnicy wieńcowej po zabiegu PCI, a ich biodegradacja może zmniejszać przewlekłą reakcję zapalną w ścianie naczynia, a więc pozwalać na skrócenie okresu podwójnego leczenia przeciwplatekowego, ułatwiać ponowną rewaskularyzację zarówno metodą przeszłoną, jak i chirurgiczną w razie progresji miażdżycy, a także umożliwiać nieinwazyjną kontrolę chorych z wykorzystaniem metod obrazowania MSCT i MRI bez artefaktów. Obserwacje uzyskane w dotychczasowych badaniach wymagają potwierdzenia w badaniach klinicznych z randomizacją, jednak koncepcja stentów biodegradowalnych jest nazywana już teraz „czwartą rewolucją w kardiologii inwazyjnej” na podstawie opublikowanych 2-letnich obserwacji badania ABSORB [14]. Zabieg PCI z zastosowaniem stentów BDS staje się nową metodą kardiologii inwazyjnej – nie tyle poszerzania zwężeń w naczyniach wieńcowych (angioplastyka wieńcowa), co raczej regeneracji naczynia, i dlatego termin PCI zostaje powoli zastąpiony pojęciem VRT (ang. *vascular regeneration therapy*).

Piśmiennictwo

1. Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT. Coronary artery stents. *N Engl J Med* 2006; 354: 483-495.
2. Colombo A, Sharp AS. The bioabsorbable stent as a virtual prosthesis. *Lancet* 2009; 373: 869-870.
3. Waksman R. Promise and challenges of bioabsorbable stents. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70: 407-414.
4. Kukreja N, Onuma Y, Daemen J, Serruys PW. The future of drug-eluting stents. *Pharmacol Res* 2008; 57: 171-180.
5. Colombo A, Karvouni E. Biodegradable stents: 'fulfilling the mission and stepping away'. *Circulation* 2000; 102: 371-373.

6. Waksman R. Update on bioabsorbable stents: from bench to clinical. *J Interv Cardiol* 2006; 19: 414-421.
7. Erne P, Schier M, Resink TJ. The road to bioabsorbable stents: reaching clinical reality? *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29: 11-16.
8. Tamai H, Igaki K, Kyo E i wsp. Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation* 2000; 102: 399-404.
9. Tamai H. Biodegradable stents, an update and work in progress. Presentation at TCT 2003.
10. Tamai H. Biodegradable stents, four-year follow-up. Presentation at TCT 2004.
11. Ormiston JA, Webster MW, Armstrong G. First-in-human implantation of a fully bioabsorbable drug-eluting stent: the BVS poly-L-lactic acid everolimus-eluting coronary stent. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69: 128-131.
12. Tanimoto S, Serruys PW, Thuesen L i wsp. Comparison of in vivo acute stent recoil between the bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent and the everolimus-eluting cobalt chromium coronary stent: insights from the ABSORB and SPIRIT trials. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70: 515-523.
13. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E i wsp. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet* 2008; 371: 899-907.
14. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y i wsp. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet* 2009; 373: 897-910.
15. García-García HM, Gonzalo N, Pawar R i wsp. Assessment of the absorption process following bioabsorbable everolimus-eluting stent implantation: temporal changes in strain values and tissue composition using intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. A substudy of the ABSORB clinical trial. *EuroIntervention* 2009; 4: 443-448.
16. Di Mario C, Griffiths H, Goktekin O i wsp. Drug-eluting bioabsorbable magnesium stent. *J Interv Cardiol* 2004; 17: 391-539.
17. Erbel R, Di Mario C, Bartunek J i wsp.; PROGRESS-AMS (Clinical Performance and Angiographic Results of Coronary Stenting with Absorbable Metal Stents) Investigators. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet* 2007; 369: 1869-1875.
18. Waksman R, Erbel R, Di Mario C, i wsp.; PROGRESS-AMS (Clinical Performance Angiographic Results of Coronary Stenting with Absorbable Metal Stents) Investigators. Early- and long-term intravascular ultrasound and angiographic findings after bioabsorbable magnesium stent implantation in human coronary arteries. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 312-320.
19. Ghimire G, Spiro J, Kharbada R i wsp. Initial evidence for the return of coronary vasoreactivity following the absorption of bioabsorbable magnesium alloy coronary stents. *EuroIntervention* 2009; 4: 481-484.
20. Ramcharitar S, Serruys PW. Fully biodegradable coronary stents: progress to date. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008; 8: 305-314.