

# Bioabsorbowalne stenty wieńcowe

S. Suave Lobodzinski

California State University Long Beach, Kalifornia, USA

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2008; 15, 6: 569–571

## Wstęp

Implantacja stentu wieńcowego podczas zabiegu angioplastyki minimalizuje ryzyko ostrego zamknięcia naczyń [1] oraz restenozy [2]. Chociaż zakładane na stałe metalowe stenty są skuteczne w zapobieganiu procesowi odrzucenia oraz późniejszej restenozy po zabiegu angioplastyki wieńcowej, wciąż wiążą się z ograniczeniami, takimi jak ryzyko wystąpienia zakrzepicy w stencie i niedopasowanie stentu do rozmiaru naczynia. Restenoza jest głównym ograniczeniem konwencjonalnego leczenia przy użyciu implantowanych na stałe stentów. W celu zmniejszenia szkodliwego działania niepożądanego metalowych stentów opracowano stenty powlekane lekiem antyproliferacyjnym (DES, *drug-eluting stents*). Urządzenia te stopniowo uwalniają środki działające antyproliferacyjnie i w ten sposób zmniejszają ryzyko restenozy.

Nie stwierdzono jawnej korzyści płynącej z obecności stentów w naczyniach wieńcowych po ich przerośnięciu śródbłonkiem. Przeciwnie, istnieją udokumentowane przypadki ich negatywnego wpływu, ponieważ niekompletne wgojenie może wywoływać przewlekły stan zapalny, który zwiększa ryzyko powstania zakrzepicy [3]. Stenty wszczone na stałe mogą również uszkadzać czynność śródbłonka [4], uniemożliwiać późniejszy korzystny remodeling [5] oraz utrudniać obrazowanie i ponowne interwencje.

Koncepcja bioabsorbowalnych stentów wieńcowych powstała jako alternatywa dla stentów implantowanych na stałe. Głównym założeniem stentów bioabsorbowalnych jest zapewnienie rusztowania

w fazie okołozabiegowej oraz podczas obserwacji krótkoterminowej.

Bioabsorbowalne stenty zostają wchłonięte i pozostaje po nich jedynie wyleczone naturalne naczynie, co pomaga przywrócić reaktywność naczyń z możliwością ich remodelingu. Nie istnieje zagrożenie wystąpienia późnej zakrzepicy, ponieważ stent ulega absorpcji, więc nie jest konieczne przedłużone leczenie przeciwplatekcyjne. Stenty bioabsorbowalne mogą być również odpowiednie w wypadku złożonej anatomii, kiedy stenty niekorzystnie zmieniają geometrię i morfologię naczynia oraz ulegają odkształceniom i złamaniom, takim jak dające się zaobserwować w tętnicy udowej i tętnicy piszczelowej. Bioabsorbowalnych implantowanych stentów można używać jako nośnika leków lub genów i prawdopodobnie będą one miały duże znaczenie w leczeniu pękniętej blaszki miażdżycowej [6].

Dodatkowo bioabsorbowalne stenty uwalniające leki mogą dostarczać środków antyproliferacyjnych w celu obniżenia ryzyka restenozy, a z czasem mogą się rozpuszczać, dzięki czemu eliminują problem związany z niekorzystnymi cechami stentów implantowanych na stałe.

W niniejszej pracy przedstawiono krótki przegląd technologii przedklinicznych wstępnych badań eksperymentalnych dotyczących stentów bioabsorbowalnych.

## Technologia stentów bioabsorbowalnych

Dotychczas zbadano kilka technologii odpowiednich dla bioabsorbowalnych stentów. Magnez i polimer kwasu mlekowego (PLLA, *poly-L-lactic*

**Adres do korespondencji:** S. Suave Lobodzinski, PhD, Department of Electrical and Biomedical Engineering, California State University Long Beach, 1250 Bellflower Blvd, Long Beach, CA 90840, USA, tel. 562 985-5521, faks 562 985-5899, e-mail: [slobo@csulb.edu](mailto:slobo@csulb.edu)

Tłumaczenie: Agnieszka Świącicka

**Tabela 1.** Materiały używane do wykonywania biodegradowalnych stentów

Material	Stent	Status	Źródło
<b>Polimery</b>			
PLA	Balon z pamięcią termiczną rozszerzalny, pierścień (Igaki-Tamai)	4-letnie dane kliniczne	Tamai H. i wsp., CCT 2004
PLA	Balon rozszerzalny, cylindryczny (Abbott Vascular, Inc.)	Faza I badania klinicznego (Absorb)	Stack R.S., TCT 2005; Ormiston J., TCT 2006
Tyrozyna-poliwęglan	Balon rozszerzalny (REVA Medical)	Faza przedkliniczna	Kaluza G., TCT 2006
PAE-salicylany	Balon rozszerzalny, cylindryczny	Faza przedkliniczna	Robinson K.A., TCT 2006
<b>Metale</b>			
Magnez	Balon rozszerzalny, cylindryczny (Biotronik)	Faza I badania klinicznego	Haublein B. i wsp., Heart 2003; 89: 651–656
Żelazo	Balon rozszerzalny, cylindryczny	Faza przedkliniczna	Peuster M. i wsp., Heart 2001; 86: 563–569

PLA (*polylactide*) — poliaktyd; PAE [*poly(anhydride esters)*] — estry wielobezwodnikowe

*acid*) są najbardziej rozpowszechnionymi materiałami używanymi do konstrukcji bioabsorbowalnych stentów (tab. 1).

### Bioabsorbowalne stenty zbudowane ze stopu magnezu

Bioabsorbowalny stent magnezowy jest zbudowany ze stopu **magnezu**, który zawiera również cyrkon (< 5%), itr (< 5%) oraz pierwiastki ziem rzadkich (< 5%). Rusztowanie znika wraz z upływem czasu, ale miejsce jego położenia można wciąż zidentyfikować, ponieważ materiał, z którego jest zbudowane, zostaje wchłonięty, a powstała przestrzeń wypełnia się kompleksem wapniowo-apatytowym z domieszką elementów fosforanowych. Stenty te są kompatybilne z obrazowaniem serca metodą rezonansu magnetycznego oraz wielowarstwową tomografią komputerową i mogą być używane jako narzędzie służące do dostarczania leków i genów [7].

Elementy zbudowane ze stopu magnezu są dobrze tolerowane przez organizm, a stopień rozkładu materiału może być regulowany. Materiał charakteryzuje się dużą podatnością, ale jest na tyle sztywny, że stanowi rusztowanie dla naczynia krwionośnego.

### Polimerowe stenty bioabsorbowalne

Stent „IGAKI-TAMAI” znany jest jako pierwszy polimerowy stent bioabsorbowalny. Jest wykonany z biodegradowalnego polimeru PLLA. Rozpuszcza się do postaci wody oraz dwutlenku węgla

**Tabela 2.** Wyniki użycia biodegradowalnych stentów wieńcowych na bazie kwasu polimlekowego (Igaki-Tamai) u pacjentów na początku leczenia i po upływie 6 miesięcy (15 pacjentów, 25 stentów, 18 zmian *de novo* i 1 przypadek restenozy) [8]

Wynik	Przed stentowaniem	Po stentowaniu	6 miesięcy
TLR			10,5%
Minimalna średnica światła [mm]	1,02 ± 0,36	2,59 ± 0,35	1,84 ± 0,66
Zwężenie średnicy (%)	64 ± 11	12 ± 8	33 ± 18
Wskaźnik utraty*			0,48 ± 0,32

\*Późna utrata + początkowy przyrost, TLR (*target lesion revascularization*) — ponowna rewaskularyzacja w obrębie implantowanego stentu

i jest wchłaniany przez tkankę naczynia w ciągu kilku lat od implantacji. Możliwe jest zastosowanie go u chorych, u których nie można wszczepić stentu, ponieważ wciąż są w fazie wzrostu lub mają alergię na metal. Mimo że rozszerzone segmenty ponownie ulegają zwężeniu, implantowane stenty PLLA, które nie pozostają w organizmie na stałe, nie utrudniają kolejnych zabiegów (np. ponownej implantacji stentu). Ponadto stenty PLLA są bardziej funkcjonalne w przypadku nasączenia ich lekami niż stenty metalowe i dlatego stanowią bazę dla stentów uwalniających leki (tab. 2).

Stent bioabsorbowalny zbudowany ze stopu magnezu oceniano w badaniu PROGRESS-AMS, w którym wykazano, że wskaźniki restenozy oraz

**Tabela 3.** Wyniki badania PROGRESS AMS (63 pacjentów, 71 stentów, 63 zmiany *de novo* w 8 ośrodkach) [9]

Wyniki	4 miesiące	1 rok
TLR	25 (38%)	27 (45%)
TLR spowodowana niedokrwieniem	15 (24%)	16 (27%)
MACE (śmierć sercowa, MI, TLR)	15 (24%)	16 (27%)
Wynik (średnia)	Po stentowaniu	4 miesiące
Zwężenie średnicy wewnątrz stentu	12,7%	48,4%
Ostry przyrost wewnątrz stentu [mm]	1,41	
Późna utrata wewnątrz stentu [mm]		1,08

TLR (*target lesion revascularization*) — ponowna rewaskularyzacja w obrębie implantowanego stentu; MACE (*major adverse cardiac events*) — poważne niepożądane zdarzenia sercowe; MI (*myocardial infarction*) — zawał serca

ponownej rewaskularyzacji w obrębie naczynia z uprzednio implantowanym stentem (TLR, *target lesion revascularization*) były porównywalne ze wskaźnikami w przypadku angioplastyki balonowej (tab. 3) [2, 9].

Kolejny obiecujący stent bioabsorbowalny uwalniający leki stworzono w Abbott Laboratories. Ten bioabsorbowalny stent wieńcowy uwalniający ewerolimus jest wykonany z kwasu polimlekowego, którego używa się w implantach medycznych, takich jak szwy rozpuszczalne. Podobnie jak stenty metalowe, stent bioabsorbowalny, stworzony przez firmę Abbott, zaprojektowano w celu przywrócenia przepływu krwi poprzez otwarcie zamkniętego naczynia i podpieranie jego ścian aż do momentu całkowitego wygojenia naczynia.

Według danych pochodzących z badania ABSORB, pierwszej światowej próby klinicznej dotyczącej wykorzystania w leczeniu choroby wieńcowej całkowicie bioabsorbowalnego stentu uwalniającego leki, produkowanego przez firmę Abbott, u 30 pacjentów w okresie do roku po zabiegu nie stwierdzono przypadków zakrzepicy w stencie, konieczności rewaskularyzacji w obrębie implantowanego stentu spowodowanej objawami klinicznymi (ponowne leczenie zmian patologicznych) oraz zaobserwowano niski (3,3%) wskaźnik występowania poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych (MACE, *major adverse cardiac events*). To prospektywne, nierandomizowane badanie kliniczne firmy Abbott zaprojektowano w celu oszacowania ogólnego bezpie-

**Tabela 4.** Wyniki badania ABSORB (30 pacjentów z pojedynczą zmianą *de novo*) [10]

Wynik	1 rok	
MACE (śmierć sercowa, MI, TLR spowodowane niedokrwieniem, 1 NQWMI i brak TLR)	3,3%	
Wynik (średnia)	Po stentowaniu	180 dni
Zwężenie średnicy wewnątrz stentu	16%	27%
Ostry przyrost wewnątrz stentu [mm]	1,24	
Późna utrata wewnątrz stentu [mm]		0,44

MACE (*major adverse cardiac events*) — poważne niepożądane zdarzenia sercowe; TLR (*target lesion revascularization*) — ponowna rewaskularyzacja w obrębie implantowanego stentu; MI (*myocardial infarction*) — zawał serca; NQWMI (*non-Q-wave myocardial infarction*) — zawał serca bez załamka Q

czeństwa i działania w pełni bioabsorbowalnego stentu uwalniającego ewerolimus przez okres do 5 lat.

Produkowany przez Abbott Laboratories bioabsorbowalny stent uwalniający ewerolimus charakteryzuje się doskonałymi wynikami w zakresie bezpieczeństwa klinicznego, w okresie do roku po implantacji u pacjentów z chorobą wieńcową.

Pozytywne rezultaty tego badania klinicznego tworzą mocną podstawę do rozwinięcia kolejnych bioabsorbowalnych rusztowań stentów, które mogłyby wyeliminować niektóre ograniczenia związane z nieabsorbowalnymi stentami metalowymi w takich sytuacjach, jak obrazowanie naczyń oraz ich remodeling.

Po 6 miesiącach ogólny wskaźnik MACE w badaniu ABSORB wynosił 3,3% (1 pacjent; n = 30). Po roku ogólny wskaźnik MACE w tym badaniu był zgodny z wynikami otrzymanymi po 6 miesiącach (1 pacjent; 0,33%; n = 30; 3,4% z uwzględnieniem 1 pacjenta, który nie zgłosił się na badania kontrolne, wiadomo jednak, że w czasie roku nie wystąpiły u niego żadne objawy; n = 29). W badaniu ABSORB MACE stanowiły złożone wskaźniki przypadków śmierci sercowej, zawałów serca oraz ponownego leczenia zmiany w naczyniu odpowiedzialnym za zachorowanie (TLR spowodowane niedokrwieniem).

Stent bioabsorbowalny uwalniający ewerolimus, produkowany przez firmę Abbott, również wykazywał w badaniu ABSORB 100-procentowe powodzenie w zakresie przeprowadzenia procedury i 94-procentową skuteczność w zakresie działania urządzenia (tab. 4).

## Wnioski

Bioabsorbowalne stenty uwalniające leki mają szansę zrewolucjonizować dziedzinę kardiologii interwencyjnej. Jednak największym wyzwaniem pozostaje kontrola wskaźnika bioabsorpcji.

## Podziękowania

Autor serdecznie dziękuje Victorii Zhao za pomoc w przygotowaniu niniejszego artykułu.

## Piśmiennictwo

1. Haude M., Hopp H.W., Rupprecht H.J. i wsp. Immediate stent implantation versus conventional techniques for the treatment of abrupt vessel closure or symptomatic dissections after coronary balloon angioplasty. *Am. Heart J.* 2000; 140: e26.
2. Serruys P.W., de Jaegere P., Kiemeneij F. i wsp. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 489–495.
3. Luscher T.F., Steffel J., Eberli F.R. i wsp. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2007; 115: 1051–1058.
4. Hofma S.H., van der Giessen W.J., van Dalen B.M. i wsp. Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 166–170.
5. Konig A., Schiele T.M., Rieber J. i wsp. Influence of stent design and deployment technique on neointima formation and vascular remodeling. *Z. Kardiol.* 2002; 91 (supl. 3): 98–102.
6. Waksman R. Promise and challenges of bioabsorbable stents. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2007; 70: 407–414.
7. Barlis P., Tanigawa J., Di Mario C. Coronary bioabsorbable magnesium stent: 15-month intravascular ultrasound and optical coherence tomography findings. *Eur. Heart J.* (advanced access published online on May 7, 2007; doi:10.1093/eurheartj/ehm119).
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. Erbel R., Di Mario C., Bartunek J. i wsp. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet* 2007; 369: 1869–1875.
10. Ormiston J.A., Serruys P.W., 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.