



REDAKTOR DZIAŁU  
dr n. med.  
Janusz Kochman  
Kierownik Pracowni  
Kardiologii  
Inwazyjnej  
I Katedra i Klinika  
Kardiologii  
Warszawskiego  
Uniwersytetu  
Medycznego

Tym razem zapraszam czytelników *Kardiologii po Dyplomie* do przeczytania artykułu, będącego próbą podsumowania doniesień poświęconych nowej i jak się wydaje obiecującej generacji protez wewnątrznaczyniowych, czyli stentom biodegradowalnym.

Nie muszę Państwa przekonywać, że kardiologia interwencyjna rozwija się niezwykle dynamicznie i ciągle podejmowane są próby wprowadzania nowych lub udoskonalania istniejących rozwiązań technologicznych i produktów. Jedną z takich nowości są wspomniane już stenty biodegradowalne. Upowszechnienie w codziennej praktyce klinicznej stentów uwalniających substancje antyproliferacyjne było niewątpliwie przełomem w wieloletniej walce z restenozą, nazywaną często piętą Achillesową przezskórnych interwencji wieńcowych. Hamowanie procesu tworzenia się nowej błony wewnętrznej (tzw. neointimy) przez leki antymitotyczne wykorzystywane do pokrywania stentów, oprócz korzyści polegających na znacznym zmniejszeniu odsetka ponownego nawrotu zwężenia, niesie niestety za sobą ryzyko powikłań zakrzepowych związanych z opóźnieniem gojenia i niepełnego pokrycia śródbłonkiem trombogennej powierzchni protezy wewnątrznaczyniowej. Powstająca nowa generacja stentów ma w swoich założeniach przewyciężyć te ograniczenia, zapewniając odpowiednie rusztowanie dla ściany naczynia w pierwszych tygodniach po zabiegu angioplastyki, a następnie ulegając rozpuszczeniu, wyeliminować ryzyko wystąpienia powikłań związanych z obecnością w naczyniu metalowej konstrukcji.

Pomimo obiecujących wstępnych wyników badań z zastosowaniem stentów biodegradowalnych z ostatecznymi wnioskami należy poczekać do opublikowania doniesień ze znacznie większych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej i długim okresie obserwacji.

Życzę przyjemnej lektury

*Janusz Kochman*

# Stenty bioabsorbowalne

Marcin Michalak, Janusz Kochman

I Katedra i Klinika Kardiologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

## Adres do korespondencji

I Katedra i Klinika Kardiologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
SP Centralny Szpital Kliniczny,  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

**W**prowadzenie do codziennej praktyki klinicznej klasycznych stentów metalowych (bare metal stent, BMS) było krokiem milowym w rozwoju kardiologii interwencyjnej, pozwalając z jednej strony poszerzyć spektrum chorych poddawanych przezskórnym interwencjom, z drugiej zaś umożliwiając wykonywanie zabiegów bez pełnego zabezpieczenia kardiochirurgicznego.

Stenty okazały się niezastąpionym narzędziem w leczeniu ostrych powikłań w trakcie przezskórnych interwencji, co radykalnie zmniejszyło liczbę okołozabiegowych zawałów mięśnia sercowego i liczbę pilnych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego. Uszkodzenie ściany naczynia, będące nieodłącznym elementem każdego zabiegu angioplastyki, powoduje powstanie odczynu zapalnego wokół elementów konstrukcyjnych stentu, z towarzyszącą migracją i proliferacją komórek mięśni gładkich oraz syntezą macierzy pozakomórkowej, prowadząc ostatecznie do powstania nowej błony wewnętrznej (tzw. neointimy) i w konsekwencji do nawrotu zwężenia u znaczącego odsetka chorych [1].

Częstość tego powikłania po angioplastyce z wszczepieniem BMS oszacowano w dużych badaniach klinicznych na około 30% w obserwacjach 6- i 9-miesięcznych [2-4].

Przełomem w walce z restenozą okazało się zastosowanie stentów uwalniających substancje antymitotyczne (drug-eluting stent, DES), które hamując proliferację i migrację komórek mięśni gładkich, ograniczają rozrost neointimy i zmniejszają znacząco częstość występowania restenozy, a tym samym konieczność wykonywania ponownych zabiegów rewaskularyzacyjnych. W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że dzięki zastosowaniu DES możliwe jest zmniejszenie odsetka restenoz do wartości jednocyfrowych [5]. Takie zahamowanie procesu gojenia się ściany naczynia może mieć również niekorzystne następstwa, ponieważ nie w pełni pokryta śródbłonkiem, trombogenna powierzchnia sten-

tu stwarza ryzyko wystąpienia groźnych powikłań zakrzepowych, z całkowitą okluzją naczyń włącznie.

Wspomniane ograniczenia stosowanych obecnie protez wewnątrznaczyniowych, sprawiają, że cały czas trwają intensywne prace nad nowymi typami stentów, które pozwoliłyby na zminimalizowanie ryzyka powikłań przy jednoczesnym zachowaniu wszystkich pożądanych właściwości, jakie powinny cechować implant wewnątrz-więcowy.

Takim obiecującym, nowym rodzajem urządzeń wydają się stenty bioabsorbowalne. Ich podstawową zaletą jest zdolność do stopniowego rozkładania się w organizmie, dzięki czemu już po kilku miesiącach od zabiegu w tętnicy nie ma implantu. Stenty te w swoich założeniach mają zapewnić odpowiednie rusztowanie w okresie istotnym klinicznie, następnie ulec rozpuszczeniu, ograniczając tym samym wystąpienie powikłań związanych z obecnością w naczyniu metalowej konstrukcji. Podstawową charakterystykę stentów bioabsorbowalnych przedstawiono w tabeli 1.

Mimo stosunkowo skromnych doświadczeń klinicznych zdecydowaliśmy się na krótkie omówienie tego zagadnienia, ponieważ wstępne wyniki dają nadzieję, że stenty te mogą stanowić kolejny przełomem w kardiologii interwencyjnej.

## Bioabsorbowalne stenty polimerowe

W medycynie substancje bioabsorbowalne zastosowano pierwszy raz do konstrukcji szwów rozpuszczalnych już w latach 60. ubiegłego stulecia. Na początku lat 80. ubiegłego wieku skonstruowano pierwszy poli-L-laktydowy (PLLA) stent biorozpuszczalny Duke [6]. Czas rozkładu wykorzystanego do konstrukcji polimeru wynosił 9 mie-

**TABELA 1** Wady i zalety stentów bioabsorbowalnych

Zalety	Wady
Zapewniają sztywne rusztowanie tylko podczas procesu gojenia się ściany naczyń	Zbyt wczesna utrata siły radialnej może prowadzić do wystąpienia restenozy
Pozwalają uniknąć długoterminowych działań niepożądanych właściwych dla przetrwałego implantu, jak np. późny remodeling	Pierwsze typy stentów bioabsorbowalnych są przyczyną miejscowej reakcji zapalnej oraz przerostu neointymy
Przywracają miejscową elastyczność naczyń	Bez markera z kontrastem są niewidoczne w badaniach radiograficznych
Nie ingerują w wyniki obrazowania z użyciem angiografii rezonansu magnetycznego i tomografii komputerowej	Są wrażliwe na ciepło i rozpuszczalniki, co ogranicza wybór leku pokrywającego stent
Mogą ograniczać ryzyko wystąpienia późnej zakrzepicy w stencie	W celu zapewnienia dostatecznej wytrzymałości konstrukcji przeszła muszą być znacznie grubsze niż w przypadku stentów konwencjonalnych
Rozpuszczalność stentów pozwala na wielokrotną reintencję przezskórną oraz chirurgiczną w tym samym segmencie naczyń	

Na podstawie: Topol EJ. *Textbook of interventional cardiology*. 2008.

sięcy, a produktami jego rozpadu były dwutlenek węgla i woda. Mimo tych zalet stent Duke badany na modelach zwierzęcych powodował nasiloną reakcję zapalną ściany naczyń, co spowodowało, że nie został poddany próbom klinicznym. Kolejnym stentem na bazie związku PLLA był termorozprężalny stent Igaki-Tamai. Dzięki ulepszonej konstrukcji stent Igaki-Tamai implantowany do tętnic zwierząt powodował mniejszą, w porównaniu ze stentem Duke, miejscową reakcję zapalną ściany tętnicy [7]. W przeprowadzonym później pilotażowym badaniu klinicznym skuteczność stentu Igaki-Tamai oceniano u 50 osób poddawanych elektrycznej angioplastyce z implantacją tego biorozpuszczalnego urządzenia [8]. W obserwacji 48-miesięcznej częstość zgonu wyniosła 1%, zawału z wykształceniem załamka Q – 1% oraz zakrzepicy w stencie – 1%, co w opinii badaczy wskazywało, że stenty biodegradowalne Igaki-Tamai mogą okazać się alternatywą dla stentów konwencjonalnych.

W celu dalszego zmniejszenia częstości reakcji zapalnej ściany tętnicy Yamakawi i wsp. opłaszczyli implantowany biodegradowalny stent polilaktydowy Igaki-Tamai substancją antymitotyczną – tranilastem [9]. Badanie przeprowadzono na zwierzętach, grupę kontrolną leczono stentami Igaki-Tamai wysyconymi nieaktywnym metabolitem tranilastu. Po 3 tygodniach od zabiegu wykonano kontrolną koronarografię oraz badanie histopatologiczne. W badaniu obrazowym stwierdzono mniejszą częstość występowania powtórnego zwężenia się światła naczyń w grupie leczonej stentami uwalniającymi aktywny metabolit tranilastu. Również wyniki badań histologicznych potwierdziły mniejszy stopień proliferacji neointymy w grupie z implantowanymi stentami wysyconymi aktywną formą substancji antymitotycznej.

Pierwszym bioabsorbowalnym stentem uwalniającym substancję antymitotyczną poddany próbie klinicznej był BVS (Bioabsorbable Vascular Solutions). Połączenie związku PLLA jako matrycy z poli-D,L-laktydem (PDLA) wysyconym ewerolimusem zaowocowało powstaniem rozpuszczalnego stentu o dużej wytrzymałości mechanicz-

nej, uwalniającego lek antymitotyczny mający ograniczać częstość ponownego zwężenia światła naczyń. Działanie stentu BVS oceniano w badaniu ABSORB [10]. Do programu włączono 30 chorych z pojedynczymi zmianami typu *de novo*, leczonymi angioplastyką z implantacją stentu BVS. Wyniki badania były zachęcające: mimo że u jednego z uczestników doszło do zawału serca w okresie 6 miesięcy po zabiegu, to u pozostałych 29 chorych w ciągu 2-letniej obserwacji nie odnotowano żadnego poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego. Koronarografia wykonana w 6 i 24 miesiącu po angioplastyce potwierdziła utrzymywanie się dobrego wyniku zabiegu. Nie obserwowano narastania późnej utraty światła w miejscu implantowanego stentu (*in-stent late loss*), jak również procentowego zwężenia średnicy naczyń (*in-stent diameter stenosis*) (tab. 2). W przeprowadzonym dodatkowo badaniu z wykorzystaniem ultrasonografii wewnątrzświetłowej IVUS po 6 miesiącach i 2 latach od zabiegu wykazano zwiększenie pola powierzchni światła naczyń będące prawdopodobnie skutkiem zmniejszenia pola powierzchni blaszki miażdżycowej (tab. 3). Badanie z zastosowaniem optycznej tomografii koherentnej, przeprowadzone u 7 pacjentów równoległe z ultrasonografią wewnątrzświetłową, uwidoczniło zmniejszenie się liczby przesł stentów z 403 po zabiegu do 368 w okresie 6 miesięcy. Po 2 latach od implantacji stentów liczba widocznych przesł zmniejszyła się o 34,5% i wynosiła 264. Stopniowa redukcja liczby widocznych elementów konstrukcyjnych stentów świadczy o bioabsorpcji urządzenia w ścianie naczyń. Obserwacja kliniczna pacjentów włączonych do badania będzie trwała 5 lat, a końcowe wyniki zostaną ogłoszone w 2012 roku. Już wstępne dane uzyskane z badania ABSORB wskazują, że polimerowy biodegradowalny stent pokryty lekiem antymitotycznym może zapewnić trwałe rusztowanie dla ściany naczyń w okresie istotnym klinicznie, a następnie stopniowo się rozpuścić, przywracając fizjologiczną elastyczność naczyń. Obserwowane dodatkowo zmniejszanie się objętości blaszki miażdżycowej przyczynia się do powiększania światła naczyń, a prawidłowa pozycja przesł stentu zapobiega powsta-

TABELA 2

Badanie ABSORB: wyniki badania angiograficznego przeprowadzonego u pacjentów po 6 miesiącach i 2 latach od implantacji stentu BVS

	Po 6 miesiącach od zabiegu	Po 2 latach od zabiegu	p
In-Stent RVD, mm	2,64	2,43	0,0058
In-Stent MLD, mm	1,89	1,76	0,23
In-Stent DS, %	27,0	27,0	0,81
In-Stent Late Loss, mm	0,43	0,48	0,233
Proximal Late Loss, mm	0,23	0,34	0,0553
Distal Late Loss, mm	0,23	0,36	0,0091
In-Stent MLA ED, mm <sup>2</sup>	3,22	2,68	0,93
In-Stent ML CSA, mm <sup>2</sup>	3,86	3,18	0,73
In-Segment Late Loss, mm	0,35	0,37	0,42

In-Stent RVD – średnica referencyjna naczynia w miejscu implantowanego stentu, In-Stent MLD – najmniejsza średnica światła naczynia w miejscu implantowanego stentu, In-Stent DS – procent zwężenia średnicy naczynia w miejscu implantowanego stentu, In-Stent Late Loss – późna utrata światła w miejscu implantowanego stentu, Proximal Late Loss – późna utrata światła w odcinku proksymalnym do implantowanego stentu, Distal Late Loss – późna utrata światła w odcinku dystalnym do implantowanego stentu, In-Stent MLA ED – najmniejsze pole powierzchni światła naczynia na krągłych stentach, In-Stent ML CSA – najmniejsze pole powierzchni przekroju poprzecznego światła naczynia w miejscu implantowanego stentu, In-Segment Late Loss – późna utrata światła w segmencie naczynia.

waniu obszarów mogących być źródłem zakrzepicy w stenocie. Wydaje się zatem, że bioabsorbowalne stenty polimerowe mają wiele zalet: nie pozostawiają w naczyniu permanentnego implantu, co powinno zapobiegać wystąpieniu zakrzepicy w stenocie, a dzięki stopniowej biodegradacji stwarzają możliwość łatwego przeprowadzenia ponownej rewaskularyzacji. Należy jednak pamiętać, że w celu utrzymania odpowiednio dużej siły radialnej ich przęsła muszą być masywniejsze niż elementy konstrukcyjne stentów konwencjonalnych. Warto również podkreślić, że obiecujące wyniki leczenia przy użyciu stentów BVS wymagają potwierdzenia w większym badaniu klinicznym obejmującym liczniejszą i bardziej heterogenną grupę chorych.

## Bioabsorbowalne stenty metalowe

Materiałem właściwym do budowy biodegradowalnych stentów metalowych okazał się magnez. Pierwiastek ten jest naturalnym mikroelementem, a produkty jego przemiany do związków siarczanowych, tlenku i chlorku są dobrze tolerowane przez organizm. Magnez hamuje agregację płytek krwi, jest również naturalnym antagonistą wapnia.

Skuteczność zbudowanego ze stopu magnezu, bioabsorbowalnego stentu metalowego Lekton Magic, została oceniona na zwierzętach. Implantowano 66 rozpuszczalnych stentów magnezowych, a grupę kontrolną leczono

stentami konwencjonalnymi. W koronarografii wykonanej po 4 tygodniach od zabiegu średnia średnica światła w obrębie rozpuszczalnego stentu magnezowego wynosiła 1,49 mm w porównaniu ze średnicą stentu kontrolnego wynoszącą 1,33 mm, a po 3 miesiącach miała wartość 1,68 mm w porównaniu z 1,33 mm dla grupy kontrolnej ( $p < 0,001$ ). Czas całkowitej degradacji stentu był krótszy niż 3 miesiące.

Ocenę kliniczną biodegradowalnego stentu magnezowego przeprowadzono w ramach programu PROGRESS-AMS. Do badania zakwalifikowano 63 pacjentów z pojedynczymi krótkimi zmianami (do 15 mm długości) typu A (średnica 3-3,5 mm) [11]. Osoby ze stabilną lub niestabilną chorobą wieńcową leczono angioplastyką z implantacją rozpuszczalnych stentów magnezowych. Na pierwszorzędowny punkt końcowy składały się: zgon, zawał mięśnia sercowego i konieczność ponownej rewaskularyzacji. Po 3 miesiącach od zabiegu przeprowadzono badanie IVUS, wskazujące na całkowitą bioabsorpcję metalowych stentów. Częstość ponownej rewaskularyzacji wyniosła 24%. W porównaniu z wynikami badania ABSORB, w którym późna utrata światła po okresie 6-miesięcznym wynosiła 0,43 mm, a średnie zwężenie światła utrzymywało się na poziomie 27%, biodegradowalne stenty magnezowe w obserwacji 4-miesięcznej charakteryzują się większą późną utratą światła wynoszącą po 4 miesiącach 1,09 mm, jak również większym średnim zwężeniem światła wynoszącym 48% (tab. 4) [10,12].

TABELA 3

Badanie ABSORB: wyniki badania ultrasonografii wewnątrzwieńcowej IVUS

	Po zabiegu angioplastyki	Po 6 miesiącach od zabiegu	Po 2 latach od zabiegu	p
Vessel (EEM) area, mm <sup>2</sup>	13,49	13,79	12,75	0,68
Average lumen area, mm <sup>2</sup>	6,04	5,19	5,47	0,12
Plaque area, mm <sup>2</sup>	7,44	8,60	7,10	0,80
MLA, mm <sup>2</sup>	5,09	3,92	4,34	0,03

Vessel (EEM) area – pole powierzchni zewnętrznej błony elastycznej, Average lumen area – średnie pole powierzchni światła, Plaque area – pole powierzchni blaszki miażdżycowej, MLA – najmniejsze pole powierzchni światła naczynia.

	Przed zabiegiem (n=63)	W 4-miesięcznej obserwacji (n=63)
RVD (mm)	2,76±0,47	2,66±0,46
MLD (mm)	1,05±0,38	1,37±0,52
LL (mm)	–	1,08±0,49
TLR	–	24%
DS, %	62	48
Zakrzepica w stencie, zgon, zawał	0	0

RVD – średnica referencyjna naczynia, MLD – najmniejsza średnica światła naczynia, LL – późna utrata światła naczynia, TLR – konieczność rewaskularyzacji segmentu z implantowanym stentem, DS – procent zwężenia średnicy naczynia w miejscu implantowanego stentu.

W celu skuteczniejszego zapobiegania wystąpieniu ponownego zwężenia się światła naczynia bioabsorbowlane stenty metalowe wysycono substancją antyproliferycyjną – pimekrolimusem. U zwierząt wykazano, że stenty uwalniające pimekrolimus w porównaniu ze stentami konwencjonalnymi znacznie skuteczniej ograniczają zjawisko restenozy w obserwacji 4-tygodniowej [13]. Kliniczna skuteczność redukcji restenozy przy użyciu metalowych, biodegradowalnych stentów uwalniających pimekrolimus, oceniana jest w wieloośrodkowym, randomizowanym programie DREAMS [14]. Do badania włączani są pacjenci ze stabilną bądź niestabilną chorobą wieńcową, kwalifikowani do przeszłokornej rewaskularyzacji. Wyniki badania mają zostać ogłoszone w najbliższym czasie.

## Podsumowanie

Pierwsze doświadczenia kliniczne ze stentami biodegradowalnymi wskazują na szereg korzyści, jakie mogą wiązać się z ich zastosowaniem w zabiegach przeszłokornej rewaskularyzacji: brak w naczyniu permanentnego implantu powinien zapobiegać wystąpieniu zakrzepicy w stencie, a ich stopniowa biodegradacja stwarza możliwość łatwego przeprowadzenia ponownej interwencji. Nowe stenty ze względu na swoją elastyczność mogą być również szczególnie skuteczne w leczeniu zwężeń w tętnicach o krętym przebiegu – na przykład w naczyniach kończyn dolnych, w których często dochodzi do złamań przeseł stentów konwencjonalnych. Mimo że zarówno sam proces uwalniania leku, jak i dobór materiału do konstrukcji szkieletu stentów wymaga udoskonaleń, to dotychczasowe wyniki są zachęcające.

Zanim jednak uznamy, że stenty biodegradowalne są kolejnym krokiem milowym w rozwoju kardiologii interwencyjnej, potrzebujemy znacznie większej liczby badań klinicznych z wykorzystaniem rozpuszczalnych protez wewnątrznaczyniowych, pokrytych substancjami o właściwościach antyproliferycyjnych, przeprowadzonych w dużych grupach pacjentów, z długim okresem obserwacji i obejmujących zmiany miażdżycowe o kompleksowej morfologii.

## Piśmiennictwo:

1. Grewe PH, Deneke T, Machraoui A, et al.: Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: Pathologic findings in human specimen. *J Am Coll Cardiol* 2000, 35: 157-163.
2. David L. Fischman, Martin B. Leon, Donald S. Baim, et al.: A Randomized Comparison of Coronary-Stent Placement and Balloon Angioplasty in the Treatment of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 1994, 331: 496-501.
3. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al.: A Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2004, 350: 221-231.
4. Ellis SG, Savage M, Fischman D, et al.: Restenosis after placement of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries. Initial results of a multicenter experience. *Circulation* 1992, 86: 1836-1844.
5. Fröbert O, Lagerqvist B, Carlsson J, Lindbäck J, et al.: Differences in Restenosis Rate With Different Drug-Eluting Stents in Patients With and Without Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2009, 53: 1660-1667.
6. Stack RS, Califf RM, Phillips HR, et al.: Interventional cardiac catheterization at Duke Medical Center. *Am J Cardiol* 1988, 62: 3F-24F.
7. Tamai H, Igaki K, Tsuji T, et al.: A biodegradable poly-L-lactic acid coronary stent in porcine coronary artery. *J Interv Cardiol* 1999, 12: 443-449.
8. Tamai H: Biodegradable stents: four-year follow-up. Paper presented at Transcatheter Cardiovascular Therapeutics meeting. 2004, Washington D.C.
9. Yamawaki T, Shimokawa H, Kozai T: Intramural delivery of a specific tyrosine kinase inhibitor with biodegradable stent suppresses the restenotic changes of the coronary artery in pigs in vivo. *J Am Coll Cardiol* 1998, 32: 780-786.
10. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, et al.: A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet* 2009, 373: 897-910.
11. Erbel R, Bonnier JJ, Koolen C, et al.: on behalf of the PROGRESS-1 investigators group. Late breaking clinical trial: Bioabsorbable magnesium-alloy stent in human coronary arteries [abstract 2405-09]. Paper presented at the American College of Cardiology Summit, 2006, Atlanta, GA.
12. Erbel R, Carlo Di Mario C, Bartunek J, et al.: Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet* 2007, 369 (9576): 1869-75.
13. Aragon J, Berg R, Kar S, et al.: Pimecrolimus eluting cobalt stent decreases inflammation and restenosis in porcine model. *Am J Cardiol* 2005, 96: 23H.
14. Waksman R: Drug-eluting pimecrolimus eluting absorbable meta-stents (DREAMS) concept. Presented at the European Paris Course of Revascularization (EuroPCR), May 2006, Paris.