

Biodegradabilní koronární stenty

Martin Mates

Kardiologické oddělení – Komplexní kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Biodegradabilní stenty jsou vyrobené z některého z materiálů, k jejichž degradaci dochází po několika měsících až let po implantaci do koronární tepny. Jejich použití přináší několik teoretických výhod, ale klinické zkušenosti jsou zatím velmi omezené. Je podán přehled použitých technologií, výsledků proběhlých studií a jsou popsány důvody pro teoretickou výhodnost těchto stentů.

Klíčová slova: koronární stent, lékový stent, biodegradabilita.

Biodegradable coronary stents

Biodegradable coronary stents are manufactured from a material, which is completely absorbed in months to years after implantation. In theory there are several advantages related to biodegradable stents, although clinical experience is very limited at the moment. This article gives a review of used technologies, results of clinical trials and explain possible advantages of bioabsorbable stents.

Key words: coronary stent, medication stent, biodegradability.

Interv Akut Kardiolog 2010; 9(4): 195–197

Úvod

Naprostá většina perkutánních koronárních intervencí (PCI) je spojená s implantací koronárního stentu. Stenty zlepšily výsledky prosté balonkové angioplastiky zajištěním akutní průchodnosti tepny a redukcí akutního elastického zúžení tepny po dilataci (1, 2). Mezi negativa, která jsou spojena s použitím stentu, patří riziko subakutní a pozdní trombózy stentu a proliferace intimy s následnou restenózou ve stentu. Dalším problémem je negativní ovlivnění vazomotorických vlastností stentovaného úseku tepny. V budoucnosti může být přítomnost stentu mechanickou překážkou při nutnosti další intervence, omezením přístupu do postranní větve a případně i limitací chirurgické revaskularizace.

První generace lékových stentů (DES) dokázala významně snížit riziko restenózy (3), ovšem tento efekt je velmi pravděpodobně provázen vyšším rizikem pozdní trombózy ve stentu, zejména po vysazení duální protidiagnostické léčby (4, 5). Proto po prvotním nadšení, kdy procento implantovaných lékových stentů tvořilo v některých zemích více jak 80 % (6, 7), došlo k poklesu počtu jejich implantací a pouze v poslední době je patrný opětovný nárůst. Na druhou stranu problémy spojené s první generací lékových stentů posílily snahu o zdokonalení technologie a současně trendy směřující k vývoji nových biodegradabilních polymerů, stentů s mikrozervuáry a abluminálním uvolňováním, nepolymerových lékových stentů s nanotechnologií. Neustává rovněž snaha o vývoj stentu, který bude v tepně přítomný pouze určitou dobu, než dojde k jeho degradaci – tzv. biodegradabilnímu stentu. V této sou-

vislosti je nutné zmínit koncept tzv. vascular restoration therapy, tedy léčení cévy s návratem do (téměř) původního stavu. Tento článek se věnuje teoretickým úvahám o výhodnosti biodegradabilních stentů, současnému stavu této technologie a klinickým zkušenostem.

Ideální koronární stent

Implantace koronárního stentu zajišťuje bezprostředně po balonkové angioplastice akutní průchodnost stabilizací disekované intimy, dále bezprostředně po dilataci redukuje akutní recoil. Podle angiografických a ultrazvukových studií dochází během prvního měsíce po prosté dilataci k mírnému zvětšování lumen tepny (tzv. pozitivní remodelace) (8, 9, 10). Mezi prvním a šestým měsícem po výkonu byla pozorována redukce plochy lumen tepny v důsledku zmenšení plochy tepny měřené podle externí elastické membrány (tzv. negativní remodelace). U většiny nemocných dochází mezi šestým měsícem a pátým rokem ke zvětšení plochy lumen (8, 9). Lze usuzovat, že přítomnost stentu je pozitivní v prvních 6 měsících po implantaci. V dalším období stent již není potřeba, naopak pravděpodobně brání pozitivní remodelaci tepny a zatěžuje nemocného pozdními komplikacemi a limitacemi. Pro některé pacienty je problémem i samotná definitivní přítomnost cizího tělesa v jejich těle.

Pokud se pokusíme definovat ideální stent, měl by splňovat následující charakteristiky:

1. zajištění akutní průchodnosti tepny
2. akutní zvětšení lumen
3. kontrola restenózy jak mechanicky, potlačením pozdního recoilu tepny, tak zejména

farmakologicky ovlivněním hyperplazie neointimy vzniklé jako reakce na jeho vlastní přítomnost

4. stent nebude přítomný více než 6 měsíců po implantaci a tím teoreticky minimalizuje riziko pozdní trombózy ve stentu a dalších limitací plynoucích z jeho přítomnosti
5. dále by měl mít mechanické vlastnosti, které jsou pro současnou generaci metalických stentů zcela standardní, jako je nízký profil, snadnost zavedení především v anatomicky komplexních situacích, radiální síla, rtg viditelnost, kompatibilita se zaváděcími katétry o menším průměru a řadu dalších faktorů

Z předchozího vyplývá, že jedním z možných řešení je lékový stent vyrobený z biodegradabilního materiálu.

Bioabsorpce

Mechanismy bioabsorpce látek, ze kterých byly vyrobeny biodegradabilní stenty, se liší podle použité technologie:

- poly L-laktátová kyselina (PLLA) podléhá hydrolyze, při které vzniká laktát, který je metabolizován ve Krebsově cyklu na vodu a oxid uhličitý. PLLA je již několik desetiletí používána v lékařství, našla uplatnění zejména v ortopedii, ale také v celé řadě dalších oborů, což dokládá její dlouhodobou bezpečnost.
- slitiny hořčíku podléhají biokorozi a jsou od povrchu absorbovány; stenty jsou vyráběny standardní technologií – laserovým řezáním z trubičky a jejich vlastnosti se nejvíce blíží konvenčním kovovým stentům

Tabulka 1. Biodegradabilní koronární stenty

	Materiál	Síla strutu (µm)	Pokrytí tepny (%)	Implantace	Radiolucenční	Navázaný lék	Doba absorpce
Igaki Tamai	PLLA	170	24	Samoexpadibilní a postdilatace	Zlaté markery	Ne	2 roky
Biotronik	Slitina hořčíku	165	10	Balonkový katétr	Ne	Ne	< 4 měsíce
BVS Abbott	PLLA	156	25	Balonkový katétr	Platinové markery	Everolimus	2 roky
REVA	Tyrosin polykarbonát polymer	200	55	Balonkový katétr*	Impregnovaný jódem	Ne	2 roky
BTS stent	Salicylátový	200	65	Balonkový katétr	Ne	Sirolimus	6 měsíců

PLLA – poly L-laktátová kyselina
*Mechanismus fixace dilatovaného stentu pomocí zámků
Výrobci: Igaki Medical Planning Company, Kyoto, Japonsko; REVA – Reva Medical Inc. San Diego, USA; BVS everolimus eluting stent – Abbott Vascular, Santa Clara, USA; Biotronik, Zurich, Švýcarsko; Bioabsorbable Therapeutics Inc., Menlo Park, USA

- polykarbonový polymer odvozený z tyrosinu je degradován na aminokyseliny, etanol a vodu; předností je modifikace času absorpce
- salicylová kyselina respektivě její molekuly jsou svázané molekulami mastných kyselin a po ztrátě jejich vazby dochází k uvolnění salicylové kyseliny, která má teoreticky i lokální protizánětlivý účinek

V tabulce 1 jsou uvedeny jednotlivé typy a některé vlastnosti biodegradabilních stentů.

Typy stentů a klinické zkušenosti

Igaki-Tamai stent byl historicky prvním biodegradabilním stentem poprvé implantováním u člověka v roce 1998 v rámci klinického experimentu. Jednalo se samoexpadibilní stent, vyrobený z PLLA, který byl postdilátován balonkem s horkým kontrastem (obrázek 1). Igaki-Tamai stent byl zaveden u 50 nemocných před více jak 10 lety a výsledky 4letého sledování odpovídaly metalickým stentům s 18 % nutností opakované revaskularizace (11). Pozitivní je skutečnost, že i po 10 letech je považována implantace těchto stentů za bezpečnou a v současnosti se zkouší aplikace při intervencích periferních tepen.

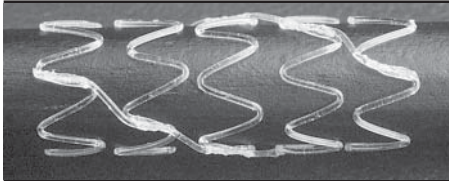
Jako jediný prokázal pozitivní výsledky na malém souboru nemocných lékově biodegradabilní stent BVS z PLLA uvolňující everolimus (obrázek 2) (12). Tělo stentu pokrývá matrix z poly L- a R-laktátové kyseliny a everolimu v poměru 1:1. Stent byl a je zkoušen v rámci studie ABSORB, která je rozdělena do dvou fází. Skupina A s originálním typem stentu zahrnovala 30 nemocných, u kterých bylo dokončeno 3leté klinické sledování. Bylo rovněž provedeno 6 a 24měsíční sledování pomocí optické koherenční tomografie a intravaskulárního ultrazvuku, doplněné testováním vazomotoriky po 24 měsících (13). Během 3 let nebyl zaznamenán výskyt trombózy stentu,

jeden nemocný prodělal nonQ infarkt myokardu. Po dvou letech byla prokázána kompletní absorpce stentu a v podskupině 7 nemocných farmakologicky indukovaná konstrikce a dilatace tepny ve stentovaném úseku. Pozdní ztráta rozměru lumen byla v průměru 0,40 mm.

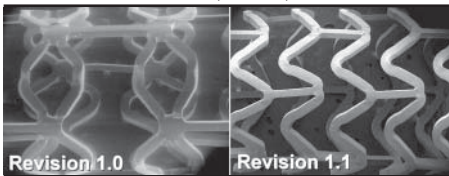
Po změně designu stentu, jejímž cílem bylo zlepšit jeho mechanické vlastnosti (uniformní rozmístění strutů, zvýšení radiální síly, rovnoměrná distribuce léku), probíhá v současnosti prospektivní registr – skupina B (ABSORB Cohort B Trial). Používá se BVS stent 3,0 x 18 mm a studie by měla zahrnovat 2roční sledování angiografií, intravaskulárním ultrazvukem a optickou koherenční tomografií u 101 nemocných. Dostupná data dokládají bezpečnost s výskytem závažných komplikací 2 %. Nález optické koherenční tomografie jsou v 6měsíčním sledování podobné nálezům po implantaci současné generace kovových lékových stentů. Stenty tedy zabránily negativní remodelaci, není však jasné, jak dlouho trvá radiální podpora. V této souvislosti je ale nutné zmínit, že není ani jasné, jak dlouho je radiální podpora třeba. Hlavní mechanickou limitací je velmi omezená možnost postdilatace s rizikem nedostatečné apozice a fraktury strutů při pokusu o agresivní postdilataci.

Hořčíkové stenty vyřezávané z trubičky ze slitiny magnezia byly prospektivně použity u 63 nemocných ve studii PROGRESS-AMS (obrázek 3). Implantováno bylo 71 stentů a akutní výsledky odpovídaly běžným kovovým stentům. Sledování však přineslo zklamání, stenty díky biokorozi ztrácely velmi brzo radiální sílu (i několik týdnů po implantaci) a ke kompletní resorpci došlo po 2 měsících od implantace. U téměř poloviny sledovaných pacientů byla po 4 měsících diagnostikována restenóza s nutností revaskularizace cílové tepny u 45 % nemocných během prvního roku (14). V současnosti probíhají studie s magnéziiovými stenty s novým designem.

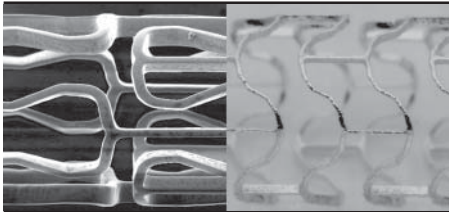
Obrázek 1. Stent Igaki Tamai



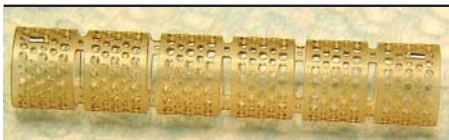
Obrázek 2. Stent BVS (Abbott)



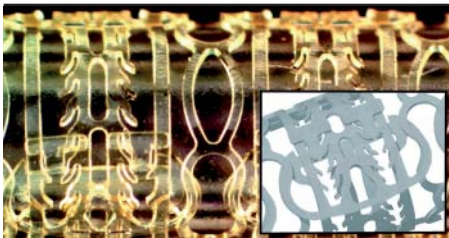
Obrázek 3. Stent ze slitiny hořčíku (Biotronik)



Obrázek 4. BTS stent



Obrázek 5. REVA stent



Stenty REVA a BTS nebyly rovněž spojeny s uspokojivými výsledky (obrázky 4 a 5) (15).

Budoucnost

Přestože množství pozitivních zkušeností je omezeno, bude vývoj bezpochyby pokračovat. V případě BVS stentů bude dále zdokonalován

design, tak aby se jejich vlastnosti co nejvíce přiblížily běžným metalickým stentům. Stent bude rovněž zkoušen u více komplexních lézí.

Pokračovat bude i snaha o zdokonalení stentů ze slitiny magnézia. V současné době se připravuje první klinické testování lékového stentu z hořčíkové slitiny a očekává se rovněž testování salicylátového stentu REVA s upraveným polymérem a uvolňováním sirolimu.

Dále se nabízí i využití při pediatrických intervencích, zejména při stenózách velkých cév (koarktace aorty, stenóza kmene nebo větví plicnice a plicních žil, případně i jako korekce po předchozích operacích).

Závěr

Při hodnocení technologie je příliš brzo na jakékoliv závěry. Je nutné konstatovat, že výsledky na malém počtu nemocných prokazují, že pouze jediný typ stentu dosáhl některých vlastností „ideálního“ koronárního stentu. To by mohlo vést k určitému optimizmu z hlediska hodnocení samotného konceptu. Než bude k dispozici stent, který se svými vlastnostmi alespoň přiblíží standardním stentům, uplyne ještě dlouhá doba a teprve pak bude možné testovat, zda se teoretické výhody tohoto přístupu odrazí pozitivně i v klinické praxi.

Literatura

1. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. for the Benestent Study Group. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489–495.
2. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffe F, Kappenberg L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701–706.
3. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al, for the SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315–1323.
4. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 193–202.
5. Serruys PW, Daemen J. Are drug-eluting stents associated with a higher rate of late thrombosis than bare metal stents? Late stent thrombosis: a nuisance in both bare metal and drug-eluting stents. *Circulation* 2007; 115: 1433e9.
6. Jeremias A, Kirtane A. Balancing efficacy and safety of drug-eluting stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Ann Intern Med* 2008; 148: 234e8.
7. Ludman P. BCIS Audit Returns Adult Interventional Procedures Jan 2008eDec 2008. <http://www.bcis.org.uk/resources/audit/audit2008>
8. Kimura T, Kaburagi S, Tamura T, et al. Remodeling responses of human coronary arteries undergoing coronary angioplasty and atherectomy. *Circulation*. 1997; 96: 475–483.
9. Di Mario C, Gil R, Camenzind E, et al. Quantitative assessment with intracoronary ultrasound of the mechanisms of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty and directional coronary atherectomy. *Am J Cardiol*. 1995; 75: 772–777.
10. Luo H, Nishioka T, Eigler N, et al. Coronary artery restenosis after balloon angioplasty in humans is associated with cir-

cumferential coronary constriction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1966; 16: 1393–1398.

11. Tamai H, Igaki K, Kyo E, et al. Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation*. 2000; 102: 399–404.

12. Ormiston J, Serruys PW, Regar E, et al. 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.

13. Serruys PW, Ormiston J, Onuma Y, et al. Absorb trial first-in-man evaluation of a bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system: two-year outcomes and results from multiple imaging modalities. *Lancet*. 2009; 373: 897–910.

14. Erbel R, Di Mario C, Bartunek J, et al. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomized multicentre trial. *Lancet*. 2007; 369: 1869–1875.

15. Ormiston J, Serruys PW. Bioabsorbable Coronary Stents. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2: 255–260.

Článek přijat redakcí: 7. 7. 2010

Článek přijat po přepracování: 17. 8. 2010

Článek přijat k publikaci: 20. 8. 2010

doc. MUDr. Martin Mates, CSc.

Kardiologické oddělení – Komplexní kardiologické centrum, Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5
mates@bon.cz
