

# Stenty bioresorbowalne — aktualny stan wiedzy

Krzysztof Milewski<sup>1</sup>, Mateusz Tajstra<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum Badawczo-Rozwojowe, American Heart of Poland SA

<sup>2</sup>Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

## Streszczenie

*Mimo istotnej poprawy wyników klinicznych uzyskanych dzięki wprowadzeniu stentów powlekanym substancjami antymitotycznymi nowej generacji wciąż istnieją ich istotne ograniczenia, a tym samym możliwości dalszej poprawy wyników leczenia choroby wieńcowej. Obecnie jedną z najbardziej obiecujących technologii stanowią stenty bioresorbowalne, zwłaszcza w połączeniu z lekami antyproliferacyjnymi. Stenty te całkowicie się rozpuszczają po kilku lub kilkadziesiąt miesięcy od implantacji. Prezentowana praca jest próbą przedstawienia aktualnego stanu wiedzy na temat stentów bioresorbowalnych. (Folia Cardiologica Excerpta 2012; 7, 4: 213–219)*

**Słowa kluczowe: stenty bioresorbowalne, stenty biodegradowalne**

Angioplastyka wieńcowa z implantacją stentu jest obecnie podstawową metodą leczenia choroby wieńcowej. Szczególne znaczenie w tym zakresie mają stenty uwalniające leki (DES, *drug eluting stents*), a zwłaszcza wersje DES nowej generacji, których wprowadzenie pozwoliło na istotne ograniczenie odsetka restenoz i ponownych rewaskularyzacji mimo ich stosowania w zmianach złożonych i w trudnych przypadkach klinicznych (cukrzyca, niewydolność nerek, wielonaczyniowa choroba wieńcowa itp.) [1]. Ponadto stenty DES nowej generacji spowodowały ograniczenie przypadków zakrzepicy w stencie w porównaniu ze stentami DES pierwszej generacji [2, 3]. Dzięki temu obecnie stosowane stenty DES nowej generacji charakteryzują się skutecznością w ograniczaniu restenozy i jednocześnie zachowują parametry bezpieczeństwa na poziomie stentów metalowych (BMS, *bare metal stents*).

Najważniejsze znaczenie w opracowaniu stentów DES nowej generacji miały zmiany materiałów użytych do ich budowy — umożliwiły one konstrukcję cieńszych przęseł, zastosowanie nowych, bardziej biokompatybilnych powłok magazynują-

cych i uwalniających w kontrolowany sposób leki antyproliferacyjne, a także dobranie optymalnej kinetyki uwalniania leków. Jednak mimo tak istotnych modyfikacji technologicznych wciąż istnieją ograniczenia stosowania stentów głównie związane z permanentną obecnością w naczyniu materiału obcego. Do najważniejszych ograniczeń należą między innymi:

- zwiększone ryzyko bardzo późnej zakrzepicy, w niektórych sytuacjach wymagające stosowania przedłużonej podwójnej terapii przeciwplatekowej, co zwiększa ryzyko krwawień;
- możliwe reakcje zapalne i wynikające z nadwrażliwości;
- ryzyko nabytej malapozycji stentu;
- upośledzenie funkcji naczynioruchowej tętnicy;
- złamania i pęknięcia stentów;
- pęknięcia i odwarstwienia polimerów (dystalna embolizacja);
- opóźniona hiperplazja neointymy.

Ostatnio opublikowano kilka doniesień, w których opisano wystąpienie bardzo późnych zdarzeń sercowych po implantacji stentów BMS i DES obejmujących

**Adres do korespondencji:** Dr n. med. Mateusz Tajstra, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze, e-mail: mateusztajstra@wp.pl

**Tabela 1.** Zalety technologii bioresorbowalnej

Parametr	Technologia bioresorbowalna	Stenty BMS	Stenty DES
Wsparcie mechaniczne segmentu	Prześciowo	Trwale	Trwale
Ryzyko bardzo późnej zakrzepicy w stencie	Nie	Tak	Tak
Konieczność stosowania przedłużonej terapii przeciwplatekowej	Nie	Nie	Tak
Pozytywny remodeling ściany tętnicy	Tak	Nie	Nie
Możliwość dokładnej oceny leczonego segmentu za pomocą technik nieinwazyjnych	Tak	Nie	Nie
Trwałe ograniczenie dostępu/uciśnięcie bocznic	Nie	Tak	Tak
Możliwość reinterwencji w zakresie leczonego segmentu	Tak	Nie	Nie
Możliwość powrotu funkcji śródbłonna	+++	+	-/+

BMS (*bare metal stents*) — stenty metalowe; DES (*drug eluting stents*) — stenty uwalniające leki

**Tabela 2.** Parametry determinujące optymalne działanie stentów bioresorbowalnych

Czas biodegradacji	Zbyt szybki czas degradacji: — ryzyko zwiększonej reakcji zapalnej — przedwczesne zmniejszenie siły radialnej implantu Zbyt wolny czas degradacji: — możliwe ryzyko późnych incydentów naczyniowych — może istnieć konieczność stosowania przedłużonej podwójnej terapii przeciwplatekowej
Właściwości mechaniczne	Możliwość łatwego wprowadzenia stentu do leczonego segmentu naczyniowego (niski profil stentu, elastyczność, dostarczalność) Możliwość optymalnego wsparcia tętnicy (wystarczająca siła radialna)
Właściwości fizykochemiczne	Data ważności Widzialność w RTG
Biokompatybilność	Brak reakcji zapalnej lub minimalna reakcja Szybka endotelializacja Powrót fizjologicznej funkcji naczynioruchowej tętnicy

mujących okres co najmniej 5 lat od zabiegu [4–7]. Stanowią one kolejny powód do poszukiwań i prowadzenia dalszych prac badawczych nad technologiami mogącymi wyeliminować te ograniczenia.

Obecnie główne kierunki badań obejmują między innymi: 1) uzyskanie możliwie szybkiego gojenia leczonego segmentu oraz ograniczenie do minimum czasu stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej; 2) przywrócenie fizjologicznej funkcji leczonego segmentu; 3) uzyskanie możliwości reinterwencji w zakresie leczonego segmentu.

Obecnie najbardziej obiecującą technologią w tym zakresie są stenty bioresorbowalne, które całkowicie się rozpuszczają po kilku lub kilkunastu miesiącach od implantacji. Po tym okresie leczony segment naczynia odzyskuje funkcję fizjologiczną, co w razie potrzeby umożliwia pełną reinterwencję. Wyeliminowane zostaje również ryzyko późnych incydentów wieńcowych oraz konieczność stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej.

Najważniejsze zalety technologii bioresorbowalnej przedstawiono w tabeli 1.

Do najważniejszych wyzwań technologii bioresorbowalnej należą: 1) optymalny czas bioresorbucji; 2) właściwości mechaniczne protezy; 3) właściwości fizykochemiczne materiału i 4) biokompatybilność. W celu zoptymalizowania działania stentów bioresorbowalnych potrzebna jest równowaga pomiędzy tymi parametrami. Praktyczne znaczenie każdego z tych aspektów przedstawiono w tabeli 2.

Pierwsze badania nad technologią bioresorbowalną rozpoczęto już w latach osiemdziesiątych XX wieku. Istotny wkład w tym zakresie stanowiła publikacja Lincoffa i wsp. [8], którzy wykazali, że stenty pokryte polimerem kwasu mlekowego (PLLA, *poly L-lactic acid*) o dużej masie cząsteczkowej implantowane do tętnic wieńcowych świń były dobrze tolerowane w porównaniu ze stentami pokrytymi PLLA o małej masie cząsteczkowej, które spowodowały intensywną reakcję zapalną. W kolejnym

bardzo ważnym badaniu eksperymentalnym opublikowanym przez Yamawaki i wsp. [9] stwierdzono, że w pełni bioresorbowalne stenty wykonane z PLLA i pokryte inhibitorem kinazy tyrozynowej skutecznie ograniczyły proliferację neointymy na modelu tętnic wieńcowych świni.

Niestety mimo tak obiecujących wyników badań przedklinicznych trudności technologiczne w produkcji polimerów oraz duże zainteresowanie metalowymi stentami DES początkowo wstrzymały rozwój technologii bioresorbowalnej [10]. Dopiero liczne publikacje i doniesienia z 2006 roku na temat bezpieczeństwa stentów DES pierwszej generacji i związany z tym rozwój prac nad stentami nowej generacji pociągnęły za sobą postęp technologii bioresorbowalnych. Obecnie jest dostępnych wiele materiałów biodegradowalnych, włączając w to zarówno polimery, jak i stopy magnezu i żelaza. Biokompatybilność, możliwość szybkiej endotelializacji wraz z możliwością pełnego powrotu funkcji fizjologicznej ściany naczynia potwierdzono w badaniach eksperymentalnych większości dostępnych obecnie technologii [11, 12]. Na przykład w opublikowanym niedawno badaniu eksperymentalnym Onuma i wsp. [13] przedstawili odległe wyniki stosowania stentów bioresorbowalnych wykonanych z PLLA, implantowanych do tętnic wieńcowych świni. Obserwacja objęła okres bezpośrednio po zabiegu, po 28 dniach, po 2, 3 i 4 latach od implantacji. Po 2 latach stwierdzono, że w miejscach implantacji stentu dominowały struktury złożone głównie z proteoglikanów oraz w niewielkim tylko stopniu z polilaktydu, który nie był wykrywany w tym punkcie czasowym przez chromatografię. Po 3 latach w badaniu histologicznym wykazano, że w miejscach uprzednio zajmowanych przez przęśla stentu dominowały komórki tkanki łącznej zatopione w macierzy bogatej w proteoglikany. Po 4 latach miejsce to wypełniały słabo dostrzegalne ogniska tkanki łącznej ubogie w komórki. Obserwacje te ściśle korelowały z badaniem chromatografii, potwierdzając pełną resorpcję stentu w obserwacji 3- i 4-letniej [13].

Kolejną istotną obserwacją badań eksperymentalnych jest zjawisko stopniowego powiększania się światła stentu i leczonego segmentu naczynia, rozpoczynające się od 6 miesięcy po implantacji (pozytywny remodeling) [14]. Podobne obserwacje przyniosły również wyniki odległe badań klinicznych obejmujące średni okres 2–3 lat po implantacji [15, 16].

Spośród wielu testowanych technologii bioresorbowalnych trzy mają obecnie certyfikat CE. Kilka innych stentów znajduje się w fazie badań kli-

nicznych wymaganych do uzyskania tego certyfikatu. Listę aktualnie dostępnych lub testowanych stentów bioresorbowalnych przedstawiono w tabeli 3.

Niezależnie od technologii wymienionych w tabeli 3 w informacjach prasowych pojawia się coraz większa liczba doniesień na temat nowych stentów bioresorbowalnych, choć dokładne dane eksperymentalne czy kliniczne nie są jeszcze znane. Przykładem mogą być: 1) stent Avatar firmy S3V Vascular Technologies, 2) stent MeRes uwalniający merilimus firmy Meril Lifesciences oraz 3) stent Zorion BRS firmy Zorion Medical. Szczegóły dotyczące najdokładniej przebadanych i obiecujących technologii bioresorbowalnych przedstawiono w dalszej części niniejszej pracy.

### Stent Igaki-Tamai®

Pierwszym stentem bioresorbowalnym implantowanym u ludzi był stent Igaki-Tamai (Kyoto Medical, Japonia) wykonany z PLLA, którego średni czas degradacji wynosił 18–24 miesięcy. Końcowymi produktami degradacji w przypadku PLLA są kwas mlekowy, z którego w cyklu Krebsa powstaje dwutlenek węgla i woda. Stent ten miał specjalną zygzakowatą konstrukcję ułożoną w kształt spirali, która umożliwiała mniejsze uszkodzenie ściany tętnicy podczas implantacji, pomagając tym samym ograniczyć nadmierny przerost neointymy. Grubość przęśla stentu Igaki-Tamai wynosiła 0,17 mm, a parametry stentu i systemu wprowadzającego wymagały stosowania cewnika prowadzącego o średnicy 8F [17].

W pierwszym badaniu klinicznym typu *first-in-man* (FIM) rozpoczętym w 1998 roku przeprowadzonym w 3 ośrodkach w Europie i jednym w Korei, do którego włączono 15 chorych, potwierdzono bezpieczeństwo i możliwość stosowania technologii bioresorbowalnej w praktyce klinicznej, stwierdzając między innymi: 1) średnią utratę światła naczynia równą 0,48 mm, co stanowi wynik porównywalny do stentów metalowych; 2) brak zmniejszania się średnicy stentu bezpośrednio po implantacji (brak zjawiska *recoil*); 3) powiększanie się powierzchni stentu w pierwszych 3 miesiącach od implantacji [18].

W kolejnym badaniu przeprowadzonym w Japonii na grupie 50 chorych wykazano, że w ponad 10-letniej obserwacji odsetek zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu sercowego oraz poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wynosił odpowiednio 13, 2 i 50%. Odsetek rewaskularyzacji zmiany docelowej (TLR, *target lesion revascularization*) wyno-

**Tabela 3.** Dostępne komercyjnie lub aktualnie testowane stenty bioresorbowalne

Producent	Stent	Materiał	Średni czas biodegradacji	Certyfikat CE
Kyoto Medical	Igaki-Tamai	Kwas poli-L-mlekowy	18–24 miesiące	Tak*
Abbott	Absorb	Kwas poli-L-mlekowy + kwas poli-D,L-mlekowy z ewerolimusem	Ok. 24 miesiące	Tak
Biotronic	Dreams	Stop magnezu + biodegradowalny polimer z paklitakselem	9 miesięcy	Tak
Reva Medical	ReZolve	Poliwęglan dezaminotyrozynowy zawierający jod + sirolimus	> 18 miesięcy lub < 12 miesięcy — zależnie od masy polimeru	Nie
Elixir	DESolve	Kwas poli-L-mlekowy + myolimus lub nowolimus	12–24 miesiące	Nie
Xenogenics	Ideal biostent	Poli-estro bezwodnik + sirolimus	9–12 miesięcy	Nie
Art	Art18AZ	Kwas poli-L-mlekowy	18 miesięcy	Nie
Amaranth	Fortitude	Kwas poli-L-mlekowy	Ok. 24 miesiące	Nie
Orbus Neich	Acute BRS	Mieszanina kwasu poli-L-mlekowego, poli-D-mlekowego oraz kaprolaktanu z przeciwciałami antiCD34 <sup>+</sup> i sirolimusem	b.d.	Nie
Huaan Biotech	Xinsorb	PLLA + sirolimus	24 miesiące	Nie

\*z przeznaczeniem do tętnic kończyn dolnych; b.d. — brak danych; PLLA (*poly L-lactic acid*) — polimer kwasu mlekowego

sił odpowiednio 16% po roku, 18% po 5 latach oraz 28% po 10 latach [19]. Późna utrata światła wyniosła (LLL, *late lumen loss*)  $0,91 \pm 0,69$  mm w ciągu 6 miesięcy od implantacji. Wartość ta znacznie się poprawiła do  $0,67 \pm 0,45$  mm po roku oraz  $0,59 \pm 0,50$  mm w obserwacji 3-letniej. Dodatkowo wykonane po 3 latach badanie ultrasonografii wewnątrz-naczyniowej (IVUS, *intravascular ultrasound*) wykazało brak obecności przeseł stentu w ścianie leczonych tętnic [17].

Ograniczeniem stentu, który wpłynął na brak jego rejestracji w leczeniu choroby wieńcowej, była konieczność stosowania rozgrzanego do 70°C kontrastu wypełniającego cewnik balonowy w celu jego wstępnego rozprężenia — do końcowego rozprężenia dochodziło w ciągu następnych 20–30 minut w temperaturze 37°C. Innym istotnym ograniczeniem tej technologii był również brak leku antyproliferacyjnego. Ostatnio firma Kyoto Medical poprawiła system wprowadzający, który nie wymaga stosowania rozgrzanego kontrastu oraz pozwala na wprowadzenie stentów przez cewnik 6F. W listopadzie 2007 roku po zakończeniu badania PERSEUS stent Igaki-Tamai otrzymał rejestrację CE jako pierwszy stent bioresorbowalny przeznaczony do naczyń obwodowych.

### Rusztowanie naczyniowe Absorb® BVS

Spośród wszystkich dostępnych i testowanych obecnie technologii bioresorbowalnych najbardziej

zaawansowanym produktem jest stent Absorb zwany przez firmę Abbott Vascular (Santa Clara, CA, Stany Zjednoczone) bioresorbowalnym rusztowaniem naczyniowym (BVS, *Bioresorbable Vascular Scaffold*). Stent ten ma certyfikat CE i jest komercyjnie dostępny w Polsce. Stent jest wykonany PLLA pokrytego warstwą poli-D-laktydu (PDLLA, *poly-DL-lactic acid*) uwalniającą lek antyproliferacyjny ewerolimus. Czas biodegradacji stentu wynosi około 24 miesiące, natomiast krzywa uwalniania ewerolimusa jest zbliżona do stentów Xience tej firmy. Proces biodegradacji rusztowania polega na hydrolizie wiązań estrowych PLLA i PDLLA oraz powstaniu w ten sposób cząstek kwasu mlekowego, które są następnie fagocytowane przez makrofagi. W końcowym etapie (podobnie jak w przypadku stentów Igaki-Tamai) dochodzi do powstania dwutlenku węgla i wody. Grubość przeseł wynosi w tych stentach 156  $\mu$ m.

Bezpieczeństwo stentów w ich pierwotnej wersji oznaczonej jako 1.0 udowodniono w badaniu klinicznym ABSORB Cohort A, do którego włączono łącznie 30 pacjentów ze zmianami *de-novo* w naczyniach wieńcowych [20]. Średnia utrata światła naczynia wyniosła  $0,43 \pm 0,37$  mm po 6 miesiącach oraz  $0,48 \pm 0,28$  mm po 2 latach. Po 2 latach obserwacji stwierdzono powrót funkcji naczynioruchowej w zakresie leczonych segmentów [16], a w 42-miesięcznej wykazano jedynie jeden incydent *poważnych* powikłań *sercowo-naczyniowych* (MACE, *ma-*



for adverse cardiac event). W wykonanym po 6 miesiącach badaniu IVUS stwierdzono nieznaczne zmniejszenie się powierzchni przekroju poprzecznego rusztowania, a grubość neointymy podobną do stentów Xience. W związku z tym do badań wprowadzono nową, ulepszoną konstrukcję stentu oznaczoną jako 1.1, która wpłynęła przede wszystkim na istotny wzrost jego siły radialnej oraz na bardziej równomierną i symetryczną apozycję stentu względem ściany naczynia. Ponadto wprowadzone modyfikacje wyeliminowały konieczność przetrzymywania rusztowania w bardzo niskiej temperaturze.

Oceny rusztowania w wersji 1.1 dokonano w badaniu ABSORB Cohort B na grupie 101 pacjentów. W badaniu tym kontrolną koronarografię z obrazowaniem wewnątrznacyniowym [IVUS, wirtualna histologia, tomografia optyczna z użyciem światła częściowo spójnego (OCT, *optical coherence tomography*)] wykonano po 6 miesiącach i 2 latach (połowa chorych) oraz po roku i 3 latach (druga połowa badanych). Średnia utrata światła naczynia po 6 miesiącach wyniosła  $0,19 \pm 0,18$  mm, natomiast po 2 latach była równa  $0,27 \pm 0,20$  mm. Pomimo początkowej redukcji światła naczynia w okresie 6 miesięcy wartość ta nie zmieniła się do 2 lat od implantacji. Co ciekawe, powierzchnia poprzeczna rusztowania w badaniach wewnątrznacyniowych istotnie się powiększyła z  $7,47 \pm 1,18$  mm<sup>2</sup> po implantacji do  $8,34 \pm 1,83$  mm<sup>2</sup> po 2 latach [21].

Niezależnie od trwającego wciąż badania ABSORB Cohort B firma ABBOTT rozpoczęła rekrutację do badania ABSORB EXTEND mającego ocenić grupę łącznie 1000 pacjentów, w tym między innymi ze zmianami długimi oraz zlokalizowanymi w tętnicach o małych średnicach. Ponadto są przygotowywane badania: ABSORB Physiology, w którym dokładnej ocenie zostaną poddane parametry fizjologiczne naczyń, oraz ABSORB II, w którym rusztowania BVS będą porównane do stentów kobaltowo-chromowych Xience.

### Technologia stentów magnezowych

Kolejnym interesującym stentem bioresorbowalnym, mającym certyfikat CE, jest stent Dreams<sup>®</sup> firmy Biotronic. Podstawą tego stentu, w odróżnieniu od klasycznych technologii bioresorbowalnych, nie jest polimer, lecz stop magnezu z dodatkiem metali ziem rzadkich. Powłokę zewnętrzną stanowi cienka powłoka wykonana z klasycznego polimeru bioresorbowalnego, służąca do kontrolowanego w czasie uwalniania paklitakselu.

Pierwszą generację tego stentu nazwaną AMS-1 testowano w badaniu klinicznym PROGRESS AMS,

w którym wykazano nadmierną utratę światła naczynia ( $1,08 \pm 0,49$  mm) już po 4 miesiącach od jego implantacji. Na podstawie analizy IVUS stwierdzono, że jednymi z najważniejszych przyczyn nadmiernej utraty światła naczynia (oprócz hiperplazji neointymy) były zbyt szybki proces degradacji stentu i zapadanie się naczynia z powodu braku wsparcia mechanicznego [22].

W związku z tym wprowadzono drugą generację stentów AMS-2, w których istotnie wydłużono czas degradacji, wzmocniono siłę radialną stentów oraz zredukowano grubość przęseł ze  $165 \mu\text{m}$  do  $120 \mu\text{m}$ . W ostatniej generacji stentów AMS-3, nazwanych Dreams, dodano wspomniany lek antyproliferacyjny — paklitaksel. Stenty Dreams są testowane w badaniu klinicznym typu FIM na grupie 46 pacjentów. Po 6 miesiącach stwierdzono istotną poprawę wyników w porównaniu z pierwszą generacją stentów AMS-1, uzyskując średnią wartość LLL równą  $0,64 \pm 0,50$  mm (redukcja o 46% w porównaniu z AMS-1), natomiast częstość TLR na poziomie 4,3% [23].

### Stent ReZolve<sup>®</sup>

Kolejnym ważnym przedstawicielem technologii bioresorbowalnej jest stent ReZolve firmy Reva Medical wykonany z poliwęglanu i pochodnej tyrozyny zawierającej jod. Zawartość jodu w materiale zapewnia widzialność stentu w promieniach RTG. Średni czas biodegradacji stentów ReZolve wynosi powyżej 18 miesięcy lub poniżej 12 miesięcy, zależnie od masy użytego polimeru. W pierwszej wersji stentu zastosowano unikatowy mechanizm zatraskowy, który miał poprawić elastyczność stentu, zwiększyć siłę radialną oraz zmniejszyć naprężenia polimeru. W pierwszym badaniu klinicznym RESORB, mimo obiecujących wczesnych wyników, wykazano duży odsetek ponownych rewaskularyzacji zmiany docelowej w obserwacji 12-miesięcznej, sięgający prawie 70% (18 pacjentów z 27 włączonych do badania). Jako główną przyczynę tych niekorzystnych wyników uznano problemy mechaniczne stentu. W kolejnej, udoskonalonej generacji stentu, nazwanej ReZolve, usprawniono działanie mechanizmu zatraskowego, zwiększono siłę radialną stentu oraz poprawiono profil systemu, uzyskując w ten sposób możliwość wprowadzania stentu przez cewnik prowadzący 6F. Ponadto dodano lek antyproliferacyjny — sirolimus — w dawce  $80 \mu\text{g}$ , którego kinetyka uwalniania jest zbliżona do komercyjnie dostępnych stentów DES stosujących ten farmaceutyk. Obecnie trwa badanie kliniczne RESTORE, w którym celem jest rekrutacja

50 pacjentów w ośrodkach klinicznych w Brazylii i Europie [24]. Natomiast do kolejnego randomizowanego badania ReZolve CE Mark planowane jest włączenie łącznie 350 pacjentów. Celem badania jest porównanie stentu ReZolve z komercyjnie dostępnym stentem DES i ostatecznie — uzyskanie certyfikatu CE.

### Stent DESolve®

W obecnie testowanych w badaniach klinicznych stentach DESolve (Elixir Medical, Sunnyvale, CA, Stany Zjednoczone) w dodatku do polimeru PLLA użyto pochodnych sirolimusa — miolimus oraz nowolimus — jako leków antyproliferacyjnych. Grubość przeseł tego stentu wynosi 150  $\mu\text{m}$ , a czas degradacji wynosi 12–24 miesięcy. W pierwszym badaniu klinicznym DeSolve FIM, do którego zakwalifikowano łącznie 16 pacjentów (którym implantowano stenty DESolve uwalniające miolimus), wstępna analiza wyników wykazała cienką neointymę oraz brak śladów zjawiska zapadania się światła naczynia czy stentu. Celem kolejnego badania DESolve Nx jest włączenie 120 pacjentów w ośrodkach z Brazylii, Europy i Nowej Zelandii, którym będą implantowane stenty DESolve NX uwalniające nowolimus [25].

### Stent Ideal®

Podstawę stentu Ideal (Xenogenics Corp, Canton, MA, Stany Zjednoczone) stanowi polimer bezwodnikowy (*poly-anhydride ester*) zmieszany z kwasem salicylowym (w dawce około 10  $\mu\text{g}$ , o właściwościach przeciwzapalnych i przeciwzakrzepowych) oraz z sirolimusem (w dawce 8,3  $\mu\text{g}/\text{mm}$ , o właściwościach antyproliferacyjnych) [11]. Ta kombinacja teoretycznie ma zapewnić redukcję ryzyka zdarzeń zakrzepowych. Czas degradacji wynosi 9–12 miesięcy. Oceny klinicznej stentu dokonano w badaniu Whisper, do którego włączono 11 pacjentów. We wstępnych wynikach potwierdzono bezpieczeństwo stentów oraz brak zjawiska zapadania się światła naczynia lub stentu, jednakże wykazano również brak wystarczającego hamowania proliferacji neointymy. W związku z tym zmodyfikowano stent, zwiększając dawkę sirolimusu [26]. Obecnie zmodyfikowany stent przechodzi etap badań przedklinicznych.

### Technologia stentów wykonanych ze stopów żelaza

Ciekawą opcję dla opisanych technologii stanowi również stent bioresorbowalny NOR-I wykona-

ny z żelaza stanowiącego składnik wielu enzymów komórkowych. Badanie eksperymentalne oceniające ten stent wykonano w aortach królików rasy White Zealand. Chociaż w obserwacji obejmującej łącznie 18 miesięcy nie stwierdzono incydentów zakrzepowych ani nadmiernej reakcji zapalnej, to jednak wykazano uszkodzenie wewnętrznej błony elastycznej naczynia oraz zmiany struktury błony mięśniowej najprawdopodobniej spowodowane produktami degradacji stentu [27].

### Podsumowanie

Mimo istotnej poprawy wyników klinicznych uzyskanych dzięki wprowadzeniu stentów DES nowej generacji wciąż istnieją ich istotne ograniczenia, a tym samym możliwości dalszej poprawy wyników leczenia choroby wieńcowej. Obecnie jedną z najbardziej obiecujących technologii stanowią stenty bioresorbowalne, zwłaszcza w połączeniu z lekami antyproliferacyjnymi.

Spośród najważniejszych niewiadomych związanych z ich stosowaniem należy wymienić brak dużych randomizowanych badań klinicznych oraz brak wystarczających danych dotyczących ich stosowania w zmianach złożonych. Istotnym ograniczeniem w porównaniu ze stosowanymi obecnie nowoczesnymi stentami metalowymi jest również stosunkowo duży profil protez bioresorbowalnych utrudniający proces ich implantacji.

Ze względu na coraz większą liczbę rozmaitych technologii bioresorbowalnych i związaną z tym liczbę zmiennych (materiał, szybkość degradacji stentu, rodzaj leku antyproliferacyjnego, stężenie leku, krzywa uwalniania leku), należy podkreślić trudność w bezkrytycznym przenoszeniu tych wyników na inne stenty.

Uzyskane dotychczas dane eksperymentalne i kliniczne pozwoliły w wielu przypadkach na istotną poprawę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania technologii bioresorbowalnej — na tej podstawie w kilku przypadkach można użyć stwierdzenia „stenty bioresorbowalne nowej generacji”.

### Piśmiennictwo

1. Garg S., Serruys P.W. Coronary stents: current status. J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 56 (10 suppl.): S1–42.
2. Serruys P. SPIRIT II — A clinical evaluation of the XIENCETM V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions. Clinical, Angiographic and IVUS 2 year results. ACC, Late Breaking Trials, Chicago 2008.
3. Stone G. SPIRIT III — a prospective, randomized trial comparing an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in

- patients with coronary artery disease: 2-year clinical follow-up. EuroPCR, Late Breaking Trials, Barcelona 2008.
4. Davlouros P.A., Karantalis V., Xanthopoulou I. i wsp. Mechanisms of non-fatal stent-related myocardial infarction late following coronary stenting with drug-eluting stents and bare metal stents. Insights from optical coherence tomography. *Circ. J.* 2011; 75: 2789–2797.
  5. Kashiwagi M., Kitabata H., Tanaka A. i wsp. Very late clinical cardiac event after BMS implantation: *in vivo* optical coherence tomography examination. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2010; 5: 525–527.
  6. Mboup M.C., Moquet B., Zabalawi A., Delaunay R. Very late bare-metal stent thrombosis 10 years after the implantation: a case report. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)* 2012; May 3. [Epub ahead of print].
  7. Hasegawa K., Tamai H., Kyo E. i wsp. Histopathological findings of new in-stent lesions developed beyond five years. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2006; 68: 554–558.
  8. Lincoff A.M., Furst J.G., Ellis S.G., Tuch R.J., Topol E.J. Sustained local delivery of dexamethasone by a novel intravascular eluting stent to prevent restenosis in the porcine coronary injury model. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 808–816.
  9. Yamawaki T., Shimokawa H., Kozai T. i wsp. 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. Onuma Y., Serruys P.W. Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization? *Circulation* 2011; 123: 779–797.
  11. Jabara R., Pendyala L., Geva S., Chen J., Chronos N., Robinson K. Novel fully bioabsorbable salicylate-based sirolimus-eluting stent. *EuroIntervention* 2009; 5 (supl. F): F58–F64.
  12. Waksman R., Pakala R., Kuchulakanti P.K. i wsp. Safety and efficacy of bioabsorbable magnesium alloy stents in porcine coronary arteries. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2006; 68: 607–617; dyskusja 18–19.
  13. Onuma Y., Serruys P.W., Perkins L.E. i wsp. Intracoronary optical coherence tomography and histology at 1 month and 2, 3, and 4 years after implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in a porcine coronary artery model: an attempt to decipher the human optical coherence tomography images in the ABSORB trial. *Circulation* 2010 ; 122: 2288–2300.
  14. Kaluza G. The REVA Tyrosine-derived polycarbonate bioresorbable scaffold: long-term outcomes using multimodality imaging. CRT 2011 Conference; 2011.
  15. Tamai H. 3-year QCA outcomes of the PLLA Igaki-Tamai coronary stent. [www.tctmd.com](http://www.tctmd.com).
  16. Serruys P.W., Ormiston J.A., Onuma Y. i wsp. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet* 2009; 9667: 897–910.
  17. Garg S., Serruys P. Biodegradable stents and non-biodegradable stents. *Minerva Cardioangiol.* 2009; 57: 537–565.
  18. 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.
  19. Nishio S., Kosuga K., Igaki K. i wsp. Long-term (> 10 years) clinical outcomes of first-in-human biodegradable poly-l-lactic acid coronary stents: Igaki-Tamai stents. *Circulation* 2012; 125: 2343–2353.
  20. 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; 9616: 899–907.
  21. Serruys P.W., Onuma Y., Ormiston J.A. i wsp. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus drug-eluting vascular scaffold for treatment of *de novo* coronary artery stenosis: six-month clinical and imaging outcomes. *Circulation* 2010; 122: 2301–2312.
  22. Ghimire G., Spiro J., Kharbanda 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.
  23. Haude M. From PROGRESS to DREAMS. *Bioresorbable Vascular Scaffolds* 2012; Rotterdam NL, March 2012.
  24. Abizaid A. Reva: Clinical update and case presentation. *Biore-sorbable Vascular Scaffolds* 2012; Rotterdam NL, March 2012.
  25. Verheye S. DESolve first in man study: preliminary results. *Bioresorbable Vascular Scaffolds* 2012; Rotterdam NL, March 2012.
  26. Abizaid A. The BTI salicylate-based polyanhydride ester absorbable sirolimus-eluting stent: update from the Whisper study. TCT; 2008 Oct 12–17; Washington 2008.
  27. Peuster M., Wohlsein P., Brugmann M. i wsp. A novel approach to temporary stenting: degradable cardiovascular stents produced from corrodible metal—results 6–18 months after implantation into New Zealand white rabbits. *Heart* 2001; 86: 563–569.