

Biodegradowalne polimery — kolejny krok w rozwoju interwencji wieńcowych

prof. dr hab. n. med. Tomasz Siminiak

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu



Wprowadzenie stentów uwalniających leki (DES) do praktyki klinicznej w istotny sposób poprawiło wyniki odległe przezskórnych interwencji wieńcowych, zmniejszając konieczność wykonania powtórnych angioplastyki wieńcowych o 50–70% [1] w porównaniu z tradycyjnymi stentami metalowymi. Zjawisko restenozy po implanta-

tacji stentu wiąże się przede wszystkim z proliferacją komórek mięśni gładkich ściany naczyniowej. Miejscowe uszkodzenie naczyń związane z wypełnieniem balonu aktywuje między innymi komórki śródbłonna, które zwiększają ekspresję molekuł adhezyjnych, powodując migrację komórek odpowiedzialnych za powstanie lokalnej reakcji zapalnej, w tym neutrofilów i monocytów. Mechanika zabiegu angioplastyki wieńcowej nieuchronnie skutkuje zmiażdżeniem znacznej liczby komórek ściany naczyniowej, natomiast pojawienie się fagocytujących komórek zapalnych stanowi wstępny etap procesu naprawczego. Bez usunięcia uszkodzonych komórek przez fagocytujące komórki zapalne nie jest możliwy proces regeneracyjny i ponowne pokrycie wewnętrznej ściany naczyniowej komórkami śródbłonna. Najprawdopodobniej już na tym etapie rozpoczynają się procesy prowadzące w niektórych przypadkach do klinicznie niekorzystnego zjawiska restenozy. Aktywowane monocyty uwalniają nie tylko szereg cytokin aktywujących zapalenie i fagocytozę uszkodzonych komórek, lecz także są potencjalnym źródłem silnych mitogenów dla komórek ściany naczyniowej.

Ponieważ restenozą jest wynikiem nadmiernej proliferacji komórek ściany naczyniowej, logiczne jest zastosowanie w stentach typu DES leków antymitotycznych. Każdy z tych leków był na pewnym etapie swojej historii stosowany jako preparat przeciwnowotworowy lub takie jego działanie było przedmiotem badań. Dlatego też kluczową sprawą jest takie zaprojektowanie DES, aby uwalnianie leku było bezpieczne, hamowało proliferację mięśni gładkich ściany naczynia i w minimalny sposób opóźniało pokrywanie drutów stentu komórkami śródbłonna. Nie jest przecież możliwe, aby lek antymitotyczny nie pozostał bez wpływu na proliferację komórek śródbłonna, która powinna zakończyć proces gojenia się ściany naczyniowej. Antymitotyczne działanie leku

uwalnianego przez DES na komórki śródbłonna jest najprawdopodobniej jedną z przyczyn niekorzystnego i potencjalnie niebezpiecznego zjawiska późnego wykrzepiania w stentach typu DES. Brak śródbłonna przykrywającego stent powoduje, że jego druty lub polimer [2], z którego uwalniany jest lek, mają bezpośredni kontakt ze strumieniem krwi, a więc także z płytkami.

Z tego powodu zastosowanie biodegradowalnego polimeru uwalniającego lek jest cechą najnowszej generacji DES i może być ważnym elementem ograniczającym ryzyko późnych powikłań oraz konieczności długotrwałego stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej. Oczywiście istnieją też inne rozwiązania. Trwają badania, także kliniczne, dotyczące DES całkowicie pozbawionych polimerów, które uwalniają lek lub kombinację leków [3] bezpośrednio z mikroporów wykonanych w metalowej platformie. Takie rozwiązanie, poza potencjalnie niekorzystnym wpływem na trwałość metalu, może skutkować nadmiernie dużym stężeniem uwalnianego leku bezpośrednio po implantacji i zbyt małym uwalnianiem w późniejszym okresie proliferacji komórek mięśni gładkich tętnicy.

W bieżącym numerze *Kardiologii Polskiej* opublikowano pracę Buszmana i wsp. [4] oceniającą histopatologicznie reakcję tętnicy wieńcowej świni na implantację DES uwalniającego paklitaksel z biodegradowalnego polimeru. Choć praca nie stanowi porównawczej analizy z innymi stentami stosowanymi w praktyce klinicznej, jednak zasługuje na uwagę z kilku powodów. Po pierwsze, artykuł powstał z zastosowaniem doskonałego warsztatu naukowego, zarówno w warstwie eksperymentu na zwierzętach, jak i w zakresie metodologii oceny histopatologicznej. Mam nadzieję, że w dalszej części badań autorzy inkorporują ocenę immunohistochemiczną, która oceniałaby poszczególne markery lub na przykład molekuły adhezyjne, co pozwoliłoby pogłębić wiedzę o patogenezie powstawania restenozy. Po drugie, w pracy poddano ocenie produkt polskiej myśli inżynierskiej. Sponsor badania jest jedynym polskim producentem sprzętu mającego zastosowanie w kardiologii inwazyjnej i radiologii, który odnosi sukcesy również na rynku międzynarodowym. Oceniany w pracy rodzaj stentu był już przedmiotem badań klinicznych [5] i jest znany kardiologom inwazyjnym w Polsce z codziennej praktyki. Po trzecie, artykuł zwraca uwagę

na mechanizmy powstawania restenozy, co jest szczególnie potrzebne klinicytom niezbyt interesującym się podstawowymi zagadnieniami w kardiologii. Trudno jest zapomnieć o przedłużeniu podwójnej terapii przeciwpłytkowej, jeśli ma się świadomość toksycznego działania uwalnianego ze stentu leku, a zwłaszcza jeśli się obejrzy preparat histologiczny ilustrujący opóźnioną endotelizację. Wreszcie, praca zasługuje na uwagę, ponieważ zastosowany przez producenta polimer uwalniający lek jest jednym z najatrakcyjniejszych rozwiązań w tej dziedzinie. Biodegradowalny polimer rozkładający się do naturalnie występującego w organizmie kwasu mlekowego, którego obecność na stencie zanika, aby umożliwić ponowną endotelizację, wydaje się bardzo atrakcyjnym rozwiązaniem. Oczywiście ważne są także inne elementy, takie jak rodzaj platformy metalowej, dobór najlepszego leku i najwłaściwszej jego dawki, trwałe związanie polimeru z platformą metalową itd.

Stenty uwalniające leki stały się ważnym elementem praktyki klinicznej, ale stanowią też atrakcyjny rynek dla producentów. Duże badania kliniczne są oczywiście podstawowym narzędziem oceny komercyjnie dostępnych produktów, lecz uważna analiza ich wyników wskazuje, że niekiedy przedstawia się je w sposób, który ma podkreślić pewne cechy badanych stentów, natomiast przemilczeć inne. Bezpośrednia

analiza porównawcza poszczególnych rodzajów stentów przez niezależne ośrodki badawcze, za pomocą narzędzi eksperymentalnych, w tym badań histologicznych, powinna być istotnym elementem promującym najwłaściwsze rozwiązania w dziedzinie nowych technologii w kardiologii inwazyjnej. Znając dynamikę autorów komentowanej pracy, można się spodziewać wkładu ośrodka katowickiego w tego typu działalność.

Piśmiennictwo

1. Stettler C, Wandel S, Allemann S et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*, 2007; 370: 937–948.
2. Finn AV, Nakazawa G, Joner M et al. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*, 2007; 27: 1500–1510.
3. Byrne RA, Mehilli J, Iijima R et al. A polymer-free dual drug-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial vs polymer-based drug eluting stents. *Eur Heart J*, 2009; 30: 923–931
4. Buszman P, Milewski K, Żurkowski A et al. Novel biodegradable polymer-coated, paclitaxel-eluting stent inhibits neointimal formation in porcine coronary arteries. *Kardiologia Pol*, 2010; 68: 503–509.
5. Buszman P, Trznadel S, Milewski K et al. Novel paclitaxel-eluting, biodegradable polymer coated stent in the treatment of *de novo* coronary lesions: a prospective multicenter registry. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008; 71: 51–57.