

Budoucnost vstřebatelných koronárních stentů

Ivo Varvařovský

Kardiologické centrum Agel, Pardubice

Přehledná práce o současném vývoji nových technologií vstřebatelných stentů.

Klíčová slova: velmi pozdní trombóza stentu, vstřebatelný stent.

The future of bioresorbable stents

Review of the current development in the field of bioresorbable stents.

Key words: very late stent thrombosis, bioresorbable stent.

Úvod

Lékové stenty (DES) významně omezily riziko restenózy a tím i opakované revaskularizace, přinesly však do kardiologie do té doby neznámý pojem velmi pozdní trombózy stentu (very late stent thrombosis, VLST). Roční pravděpodobnost trombózy paclitaxelového stentu je 2,4 %, sirolimového 1,6 % a moderní stenty tzv. 2. generace (everolimus, zotarolimus) mají šanci na vznik VLST 0,53–0,67 % ročně. Pravděpodobnost VLST se s dalšími roky nemění, její kumulativní četnost v průběhu let tak lineárně roste a je prokazatelná přinejmenším v prvních 5 letech od implantace stentu (1). Bylo prokázáno, že VLST není fenoménem omezeným pouze na stenty lékové, ale týká se ve stejné míře i stentů nelékových (BMS). U těchto stentů je ale linearita ročního rizika pozdních trombóz stentu omezena na subakutní trombózy po dalších a dalších vynucených angioplastikách – tedy nejde o problém VLST ve vlastním slova smyslu. Riziko úmrtí při velmi pozdní trombóze stentu se pohybuje mezi 10–30 % (2).

Příčina velmi pozdní trombózy lékových stentů není s jistotou stanovena, kdy obviňovány jsou přinejmenším čtyři základní patofyziologické mechanismy: nedokonalá

endotelizace stentu, polymerem vyvolaná chronická zánětlivá reakce, nedokonalá apoptóza stentu nebo urychlená neoateroskleróza ve stentu (3). Odstranění polymeru, nesoucího na lékovém stentu vlastní antiproliferativní látku, se tak stalo prvním pokusem o vyřešení problematiky VLST. Lékové stenty se vstřebatelným polymerem (bioresorbable polymer drug-eluting stent, BES) mají ale dlouhodobé výsledky srovnatelné s klasickými DES a pravděpodobně se tak problém VLST nevyřeší (4). Úplné vynechání polymeru jako nosiče léku se ukázalo technicky možným, dlouhodobé hodnocení toho přístupu z hlediska výskytu VLST po dvou letech zatím neukazuje zásadní převahu nad BMS (5).

Pokud odstranění polymeru z povrchu lékového stentu nevede k odstranění výskytu velmi pozdních trombóz stentu, nabízí se jako logický krok „odstranit“ z cévy celý stent. Tento přístup by vyřešil všechny další možné patofyziologické mechanismy vedoucí k VLST, tedy neúplnou endotelizaci, malapozici i neoaterosklerózu vyvolanou přítomností cizorodého tělesa. Myšlenka vstřebatelného stentu (bioresorbable stent, BRS) se tedy zdá být přísně logická – poskytnout mechanickou oporu pouze po dobu hojení cévy po traumatizujícím

dilatačním zákroku, ale nezůstávat déle a nebýt tak příčinou zánětu a trombózy.

První hořčíkové stenty byly degradovány během prvních týdnů a kompletně vstřebány během čtyř měsíců. Tato rychlá degradace byla spojena se 48 % výskytem angiografické a 24 % výskytem klinické restenózy (6). Ukázalo se tak, že mechanická podpora musí zůstat přítomna nejméně několik měsíců pro dosažení přijatelných angiografických a klinických výsledků. Těžiště výzkumu se tak přesunulo ke stentům polymerovým, které na rozdíl od tehdejších stentů metalických vykazovaly ideální dobu vstřebávání v řádu 6–12 měsíců.

Polymerové vstřebatelné stenty: ABSORB

Příběh stentu ABSORB™ (Abbott, USA) je notoricky známý (7). Díky pečlivě postavenému výzkumnému programu je dnes možné identifikovat slabá místa konceptu vstřebatelných stentů a zaměřit se na jejich překonávání:

■ Tloušťka vzpěr stentu („strutů“) je limitující nejen pro technickou úspěšnost PCI, ale se vzrůstajícím průměrem může vzrůstat riziko akutní a subakutní trombózy stentu. Mechanické odolnosti stentu nemůže být

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Ivo Varvařovský, Ph.D., ivovarvarovsky@gmail.com
Kardiologické centrum Agel, Kyjevská 44, 532 03 Pardubice

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2017; 16(3): 116–118

Článek přijat redakcí: 7. 8. 2017

Článek přijat k publikaci: 25. 9. 2017

tedy dále dosahováno množstvím materiálu, ale jeho kvalitou.

- Doba mechanické podpory musí být minimálně 3 měsíce, ale degradace stentu nemůže být neomezeně dlouhá a trvat roky. Degradace stentu by měla být omezena na první rok po implantaci a měla by proběhnout bez významnější zánětlivé reakce cévní stěny.
- Pečlivost provedení PCI v případě vstřebatelných stentů může významně ovlivňovat klinické výsledky. Špatně připravená nebo špatně zvolená céva nedovolí při použití současných BRS dosáhnout adekvátní expanze stentu, přináší riziko fraktury stentu nebo jeho malapozice.

Bude užitečné sledovat průběh studií se stentem ABSORB v dalších letech. Pozitivní klinické výsledky po vstřebání stentu by mluvily ve prospěch celého konceptu vstřebatelných stentů, nerozhodné nebo negativní výsledky nechají otázku otevřenou. Nebudeme totiž vědět, nakolik tyto výsledky souvisí specificky se stentem ABSORB™, nakolik s konkrétním vstřebatelným polymerem a nakolik obecně s celou skupinou vstřebatelných stentů. Zásadní informace přinesou výsledky studie ABSORB IV, která je zaměřena na prokázání klinické převahy vstřebatelného stentu v pozdním období a jejíž výsledky budeme znát po roce 2020. V té době by měly být i známy víceleté výsledky studií ABSORB II a ABSORB III, u kterých FDA doporučila prodloužit sledování za pětiletý horizont.

Polymerové vstřebatelné stenty: ti druzí

Polymer kyseliny mléčné (PLLA) je nejčastěji používanou látkou pro konstrukci vstřebatelného stentu (8, 9). Na tomto konceptu jsou postaveny stenty DESolve (novolimus, Elixir, USA), ART (bez antiproliferativního léku, Arterial Remodeling Technologies, Francie), Xinsorb (sirolimus, Shandong, Čína), Mirage (sirolimus, Manli Cardiology, Singapore) nebo Acute BRS (sirolimus + CD 34 protilátka, Orbus, USA). V původních verzích mají všechny tyto stenty průměr vzpěr 150–160 µm. Díky chemickým modifikacím polymeru se nové generace PLLA stentů objevují s průměrem vzpěr, který se přibližuje hranici 100 µm (Falcon, DESolve 100). Zvláštní zmínku zasluhuje stent Aptitude (sirolimus,

Amaranth Medical, USA), který je založený na amorfním vysokomolekulárním polymeru kyseliny mléčné a dovoluje při tloušťce vzpěr 115 µm až 50% překročení nominálního průměru bez rizika fraktury (10).

Polykarbonátová konstrukce má mechanickou odolnost větší, než jakou vykazují klasické kovové stenty, a navíc má radioopakní vlastnosti. Na tomto základě byl založen stent REVA (bez antiproliferativní látky, vývoj ukončen) a následně stent ReZolve (sirolimus, Reva Medical, USA). Při tloušťce vzpěr 122 µm a době vstřebávání 2–3 roky dosahoval angiografických výsledků podobných klasickým DES (late lumen loss, LLL = 0,29 mm) a je nyní testován v klinických studiích.

Kombinace polymeru kyseliny mléčné a polymeru kyseliny salicylové byla použita ve stentu IDEAL BRS (sirolimus, Xenogenics, USA). Myšlenka navázání salicylátu do konstrukce stentu se zdá lákavá díky prokazatelně menší zánětlivé reakci, stent má ale zásadní problémy s příliš rychlým uvolňováním sirolimu a vrací se s novou konstrukcí zpět do předklinického testování. Limitující bude pravděpodobně i tloušťka vzpěr 200 µm.

Metalické vstřebatelné stenty: MAGMARIS™

Nejdéle zkoumaným vstřebatelným kovovým prvkem je v případě koronárních intervencí hořčík (Mg). Prvním stentem na tomto základě byl AMS (Absorbable Metal Stent), který se ale vstřebával příliš rychle a jeho klinické výsledky se nelišily od výsledků prosté balonkové angioplastiky. Přidáním prvků vzácných zemin vznikla slitina, která se vstřebává 9–12 měsíců, a tato skutečnost vede ve studii BIOSOLVE-I k významně lepším klinickým výsledkům (stent DREAMS 1.0). Parametr LLL byl srovnatelný se stentem ABSORB, ale nedosahoval ještě účinnosti současným lékovým stentům. Příčinou bylo jak nedostatečné potlačení neointimální hyperplazie (paclitaxel), tak i recoil tepny při průměru vzpěr stentu 120 µm. Zesílení vzpěr stentu na 150 µm a použití sirolimu ve vstřebatelném polymeru vedlo ke konstrukci stentu DREAMS 2.0 a zde již angiografické i klinické výsledky dosahují úrovně současných DES (LLL = 0,20 µm, opakovaná revaskularizace 3,4%). Zajímavou vlastností stentu, komerčně dostupného pod názvem MAGMARIS (Biotronik, Německo), je elektronegativita jeho povrchu a s ní spojená

rezistence vůči tvorbě trombu. Tento teoretický aspekt je prozatím podpořen nulovým výskytem trombózy hořčíkového stentu v dostupných registrech (8, 11).

Metalické vstřebatelné stenty: ti druzí

Metalické vstřebatelné stenty jsou lákavou platformou, protože vyšší pevnost kovů umožňuje konstrukci stentů s užším průměrem vzpěr. Takový stent potom dává šanci na významně lepší technickou úspěšnost angioplastiky a podle současného paradigmatu je užší konstrukce vzpěr spojena i s menším rizikem trombózy a restenózy stentu.

Konstrukce vstřebatelného kovového stentu je založena na mikrogalvanickém efektu, kdy ve slitině mezi dvěma prvky probíhá elektrochemická reakce a tím je urychlena koroze kovu. Nejčastěji spojovanými prvky je železo a mangan, železo a paladium nebo železo a platina. Je snaha o co nejnižší příměs jiných prvků k železu tak, aby bylo dosaženo co nejpříjemnější toxicity (mangan). Ukazuje se často zásadní rozdíl mezi podmínkami in vitro a in vivo, kdy sloučenina železa a nízké příměsi manganu vykazuje optimální dobu do rozpadu struktury in vitro, ale po implantaci do myši cévy dojde k obalení stentu fosfáty a ty zajistí odolnost vůči korozi (12–14).

Závěr

Klinické výsledky stentu ABSORB™ vyvolaly v kardiologické komunitě skepsi k celému konceptu BRS. Je potřeba si však uvědomit, že jde teprve o první technické řešení jinak velmi správné koncepce. Poprvé ve čtyřicetileté historii koronárních angioplastik se totiž zaměřujeme na skutečně dlouhodobé výsledky výkonu a nikoliv pouze na několikaměsíční účinnost PCI léčby. Pokud by se podařilo najít vstřebatelný stent s dobrým bezpečnostním profilem, mohla by být prognóza pacientů po PCI zbavena rizika velmi pozdní trombózy stentu i neoaterosklerózy. Taková skutečnost by znovu přiblížila PCI revaskularizaci dlouhodobé účinnosti revaskularizace chirurgické, která po 5–7 letech přináší obtížně řešitelný problém degenerovaných žilních štěpů.

Příchod vstřebatelných stentů bývá optimisticky nazýván čtvrtou revolucí ve vývoji koronární angioplastiky. Věřme, že na rozdíl od řady společenských revolucí minulosti, tato se obejde bez zbytečných obětí a udělá svět lepším.

LITERATURA

1. Raber L, Magro M, Stefanini GG. Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: a prospective cohort study. *Circulation* 2012; 125: 1110–1121.
2. Serruys PW, Daemen J. Late stent thrombosis: a nuisance in both bare metal and drug-eluting stents. *Circulation* 2007; 115: 1433–1439.
3. Holmes DR, Kereiakes DJ, Garg S. Stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1357–1365.
4. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D. Clinical outcomes with bioabsorbable polymer- versus durable polymer-based drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 299–307.
5. Garot P, Morice MC, Tresukosol D. 2-year Outcomes of high bleeding risk patients after polymerfree drug-coated stents. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 162–171.
6. Waksman R, Erbel R, Di Mario C. PROGRESS-AMS: Early- and long-term intravascular ultrasound and angiographic findings after bioabsorbable magnesium stent implantation in human coronary arteries. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 312–320.
7. Rizik DG, Hermiller JB, Simonton CA. Bioresorbable vascular scaffolds for the treatment of coronary artery disease: what have we learned from randomized-controlled clinical trials? *Coron Artery Dis* 2017; 28: 77–89.
8. Wiebe J, Nef HM, Hamm CW. Current status of bioresorbable scaffolds in the treatment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2541–2551.
9. Tenekecioglu E, Farooq V, Bourantas CV. Bioresorbable scaffolds: a new paradigm in percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 38–49.
10. Cheng Y, Gasior P, Xia JG. Comparative biomechanical behavior and healing profile of a novel thinned wall ultrahigh molecular weight amorphous PLLA sirolimus-eluting bioresorbable coronary scaffold. *Circ Cardiovasc Interv* 2017; 10: pii: e005116.
11. Haude M, Ince H, Abizaid A. Sustained safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de novo coronary lesions: 12-month clinical results and angiographic findings of the BIOSOLVE-II first-in-man trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 2701–2709.
12. Frattolin J, Barua R, Aydin H. Development of a novel biodegradable metallic stent based on microgalvanic effect. *Ann Biomed Eng* 2016; 44: 404–418.
13. Huang T, Cheng J, Zheng YF. In vitro degradation and biocompatibility of Fe-Pd and Fe-Pt composites fabricated by spark plasma sintering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2014; 35: 43–53.
14. Drynda A, Hassel T, Bach FW. In vitro and in vivo corrosion properties of new iron-manganese alloys designed for cardiovascular applications. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2015; 103: 649–660.