

Analysis of the new generation of coronary stents

C. Dumanschi

Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: carolina_dumanschi@yahoo.com. Manuscript received September 16, 2014; accepted December 05, 2014

Abstract

Background: Percutaneous coronary intervention (PCI) with bioabsorbable stents has caused interest because the need for mechanical support for the healing artery is temporary, and beyond the first few months there are potential disadvantages of a permanent metallic prosthesis. This technique was developed over the past 20 years and has only been used in the experiments. At the moment it becomes traditional in many European countries. Drug eluting stents (DES) provide durable strong suppression of neointimal hyperplasia, and reduced the risk of repeated revascularization compared to the implantation of bare metal stents. The persistence of long durable-polymer after completing drug release has been implicated as a potential chronic inflammatory response. DES-based polymers with controlled release of the drug, followed by degradation of the polymer, may improve long-term clinical outcome after percutaneous coronary intervention, with a chronic inflammatory stimulus. These DES were effective and safer stents vs. durable polymer in several randomized clinical trials. Moreover, a computed tomography study showed consistent improvement in coronary artery stent healing after biodegradable DES implantation stents compared with durable-polymer release of sirolimus after 9 months. These stents, according to experts in cardiology and cardiac surgery, should in most cases, replace the current pharmacological coronary stents made of polymers or metal, which are coated with a shell of pharmacological substances that protect patients from the reaction to a foreign body.

Conclusions: Since the invention of pharmacological stents has been attempted the idea of an ideal stent without side effects, which are constantly modified and improved to ensure complete healing. But the risk of restenosis and thrombosis has not been completely eliminated.

Key words: percutaneous coronary intervention, bioabsorbable stents.

Analize asupra noilor generații de stenturi coronariene

Introducere

Stenturile vasculare coronariene sunt „construcții” metalice, care țin vasul blocat deschis pentru a restabili fluxul de sânge spre mușchiul cardiac [1]. Stenturile folosite pentru managementul bolilor coronariene, sunt în general inserate prin intermediul procedurii de angioplastie coronariană [2]. Această tehnică a fost dezvoltată în ultimii 20 de ani și a fost folosită doar în experimente. Aceste stenturi, potrivit experților în cardiologie și chirurgie cardiacă, ar trebui, în cele mai multe cazuri, să înlocuiască actualele stenturi coronariene farmacologice realizate din polimeri sau din metal, care sunt acoperite cu o substanță farmacologică, care protejează pacienții de reacția organismului la un corp străin. Această tehnică elimină problemele, care ar putea apărea ca urmare a prezenței de stenturi în arterele anterior stentate, ceea ce împiedică instalarea noilor stenturi, reducând mobilitatea și flexibilitatea lor [3].

Prima angioplastie coronariană cu balon, efectuată cu succes de Gruentzig și Myler în 1977, a deschis o nouă eră în lumea medicală. Noțiunea de „stent” a apărut în secolul XVIII, fiind introdusă de medicul stomatolog englez Charles Stent, definind o proteză dentară. Ea a căpătat o importanță clinică în disecția de aortă în 1984, odată cu primul stent implantat de Maas. În același an Rabkin a stentat prima arteră carotidă. Ulterior în 1986, Sigward și echipa sa au implantat primul stent coronarian. Odată cu trialurile STRESS și BENESTENT, angioplastia coronariană cu stent s-a impus ca metodă de revascularizare percutană a miocardului [4]. Cele mai vechi tipuri de stenturi dezvoltate au fost stenturile metalice (BMS). Stenturile acoperite cu medicamente (DES), sunt alcătuite dintr-un BMS cu un polimer rezistent,

impregnat cu agenți anti-proliferativi, cum ar fi: everolimus, sirolimus, biolimus ș.a. DES a redus restenoza arterelor coronariene; cu toate acestea, ratele de mortalitate sunt echivalente cu ratele realizate de BMS. Reacțiile de hipersensibilitate la componentul polimerului de primă generație DES poate produce inflamația cronică, care întârzie vindecarea endotelială și favorizează tromboza tardivă intrastent (TTS) [5].

Primul DES a fost un sirolimus eluting stent (SES, Cypher), care a fost aprobat în Europa în 2002, și în SUA în 2003. A fost urmat de un stent acoperit cu paclitaxel (PES, Taxus), care a fost aprobat în Europa în 2003, și în SUA în 2004. Ele reprezintă „prima generație de DES-uri”. Cypherul a fost considerat „standardul de aur” pentru DES-uri, cu el făcându-se comparațiile ulterioare [6]. Rata (TTS) a fost estimată până la 0,6% pe an, urmărită pe parcursul a 4 ani. Deși rapoartele inițiale păreau foarte alarmante, urmărirea pe termen lung a DES-urilor le-a confirmat ca fiind sigure. Ele rămân niște dispozitive sigure și eficiente [7]. Prezența unui polimer permanent a fost considerată principala problemă pentru menținerea procesului inflamator la nivelul peretelui vascular, cu o rată înaltă de TTS. La fel, prezența polimerului rigid nu permitea o bună apozitie a stentului la peretele vascular, iar microfracturile la expansionarea stentului erau potențiale surse de tromboză [8]. Aceasta a făcut ca industria să dezvolte cea de-a doua generație de stenturi active farmacologic cu îmbunătățire atât la nivel de platformă (cobalt-crom sau platină-crom), cât și a polimerului (biocompatibil, cu răspuns inflamator redus și endotelizare rapidă). Noile substanțe antiproliferative sunt reprezentate de everolimus și zotarolimus. XIENCE V a adus trialuri solide, pe zeci de pacienți, prin care și-a demonstrat supe-

rioritatea atât față de prima generație de DES-uri (studiile SPIRIT I-V), cât și față de PES (TAXUS) de generația a doua. (COMPARE) [9].

Un stent ideal ar trebui să aibă următoarele caracteristici:

- biocompatibil;
- sigur;
- platforma să fie flexibilă și cu profil de trecere foarte mic;
- acoperire abluminală cu drog, fără polimer, sau cu polimer bioresorbabil;
- platforma să fie radio-opacă pentru o vizualizare optimă;
- efect antitrombotic și efect pro-vindecare;
- să nu necesite dublă antiagregare prelungită.

Odată ce armatura metalică și-a îndeplinit rolul, ar trebui să fie îndepărtată. De aici a apărut ideea stentului complet bioresorbabil sau biodegradabil [10]. În urmă cu 10 ani, primul stent complet bioresorbabil a fost testat la om în Japonia, numit conform numelor autorilor Ikgaki-Tamai. Avea o structură de poli L-acid lactic și elibera un inhibitor specific de tirozin – kinază cu rol antiproliferativ. Stentul își căpăta proprietatea de a fi autoexpandabil doar prin încălzire, necesitând încălzirea substanței de contrast din balonul de expansiune până la 70°C, cu posibile complicații. Stentul dispărea complet în 2 ani. În Europa, a fost acceptat doar pentru vasele periferice. Cel mai studiat stent coronarian complet bioresorbabil este ABSORB, dezvoltat de compania Abbott Vascular. Are o platformă de polilactat, procesat special pentru creșterea forței radiale, acoperit cu derivatul poli D-acid lactic, cu rol în eliberarea medicamentului antiproliferativ – everolimus. Ambele forme L și D de acid polilactic sunt complet bioresorbabile prin hidroliză acidă la apă și dioxid de carbon [11]. Ca urmare, evoluția ulterioară a noilor stenturi DES a îmbunătățit polimerul de eliberare cu efecte antiproliferative. Două inovații recente au avut loc în tehnologia stenturilor: stenturile biodegradabile și bioabsorbabile. La stenturile biodegradabile, polimerul biodegradabil impregnat cu agenți antiproliferativi este construit pentru a elibera agentul din carcasa metalică într-un mod controlat. Acoperirea cu polimer biocompatibil se degradează lent în timp în monomeri organici inerți, lăsând în urmă stenturile metalice goale. Aceasta minimizează riscurile asociate cu prezența pe termen lung a unui polimer rezistent la perețele vasului coronarian. Există o altă generație de stenturi coronariene; stenturi bioresorbabile, care constau din polilactacid, care este un material complet absorbabil, în loc de carcasa metalică tradițională. Stenturile bioresorbabile degradează complet pentru o perioadă de doi sau trei ani, lăsând în urmă un vas tratat. Avantajul utilizării stenturilor bioresorbabile este absența unui stent metalic după tratament, care scade riscul de tromboză tardivă intrastent [12].

DES, cu eliberare controlată a medicamentelor anti-proliferative din acoperirile polimerice durabile asigură supresia puternică a hiperplaziei neointimale și reduce semnificativ riscul de repetare a revascularizării prin implantarea de BMS [13]. Cu toate acestea, utilizarea DES a fost asociată

cu un risc crescut (> 1 an) al trombozei tardive intrastent, comparativ cu BMS [14]. Experiențele pe animale, studii de autopsie umane, și de investigare a probelor DES, trombozate cu ajutorul ultrasunetelor intravasculare, au demonstrat că tromboza tardivă intrastent, care apare mai târziu, este legată de remodelarea vasului stentat din cauza inflamației în curs de desfășurare [15]. Persistența carcาสului polimeric îndelungat după finalizarea eliberării de droguri a fost implicată ca un potențial răspuns inflamator cronic. DES bazat pe polimer biodegradabil, cu eliberare controlată de medicament, urmat de degradarea polimerului, ar putea îmbunătăți pe termen lung rezultatele clinice după intervențiile coronariene percutane, fără un stimul cronic de inflamație. Aceste DES-uri au fost efective și sigure vs stenturile cu polimer durabil în mai multe trialuri clinice randomizate [16]. Mai mult ca atât, un studiu cu tomografie computerizată coerentă a arătat îmbunătățirea vindecării în artera coronariană stentată după implantare de DES biodegradabil, în comparație cu stenturile durabile cu eliberare de sirolimus la 9 luni [17]. Astfel, în 2012, *European Heart Journal* publică rezultatele a 3 trialuri largi, multicentrice, randomizate. Au fost comparate rezultatele după implantarea a DES biodegradabil și stentului cu polimer durabil cu eliberare de sirolims (ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, LEADERS). În total 4062 de pacienți au fost înrolați. Pacienții au fost urmăriți clinic pe parcursul a 4 ani. În toate cele trei studii, doza orală de 300-600 mg, doză de încărcare de clopidogrel, a fost administrată înainte sau în timpul procedurii. În timpul procedurii, toți pacienții au primit heparină nefracționată sau bivalirudină, iar utilizarea de antagoniști ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa a fost lăsată la discreția chirurgului. Toți pacienții au administrat acid acetilsalicilic de cel puțin 75 mg pe zi, pe termen nelimitat și clopidogrel 75 mg pe zi, timp de cel puțin 6 luni în ISAR-TEST 3 și ISAR-TEST 4, și de cel puțin 12 luni în trialul LEADERS. Scopul studiilor a constat în urmărirea complicațiilor cum ar fi revascularizarea vasului țintă, mortalitatea cardiacă sau non-cardiacă, infarctul miocardic, tromboza probabilă sau definită [18]. La 4 ani, riscul de revascularizare a vasului țintă a fost semnificativ mai mic la pacienții tratați cu polimer biodegradabil DES vs polimer durabil SES. În plus, riscul de tromboză tardivă intrastent cu polimer biodegradabil DES a fost semnificativ redus vs polimerul durabil SES. În conformitate cu acest lucru, în analiza dintre 1 și 4 ani, incidența infarctului miocardic a fost mai mică pentru pacienții tratați cu polimer biodegradabil DES vs polimer durabil SES.

În 2014 au fost editate studii privind DES-urile biodegradabile. Un studiu efectuat a comparat stenturile biodegradabile cu eliberare de sirolimus vs stenturile metalice simple în infarctul miocardic acut. Timp de 1 an, au fost urmărite diferențele în apariția evenimentelor cardiace adverse majore (MACE) între aceste stenturi în trialul COMFORTABLE. Au fost înrolați 1061 de pacienți. Un subgrup de 103 pacienți au urmat coronaroangiografia la a 13-a lună. La 2 ani, diferențele în apariția decesului de cauză cardiacă, infarctul miocardic dependent de revascularizarea vasului țintă, au

fost în favoarea pacienților tratați cu stent cu eliberare de biolimus (BES): (5,8%) în comparație cu cei tratați prin BMS (11,9%). După 13 luni, datele angiografice pentru diametrul stenozei intrastent au fost de 12,0 pentru BES și 39,6 pentru BMS. Astfel, pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare ST, care urmează să fie tratați prin PCI, BES continuă să îmbunătățească evenimentele cardiovasculare, comparativ cu BMS la 1 an [19].

Rezultatele unui alt studiu, cu datele provenite din 126 de studii clinice randomizate și mai mult de un sfert de milion de pacienți, urmăriți timp de 1an, au fost publicate în 2013. S-a demonstrat că stenturile cu polimer biodegradabil nu sunt superioare față de noile generații de stenturi cu polimer durabil asupra rezultatelor de eficacitate și siguranță [20]. Noile generații de stenturi cu polimer durabil (cobalt-crom cu eliberare de everolimus și cu eliberare de zotarolimus) au fost cele mai efective stenturi cu cele mai mici rate de revascularizare, fără creșterea ratei de tromboză tardivă intrastent la etapele mai târzii.

Recent în 2014, au fost publicate datele unui alt studiu, care a comparat stentul biodegradabil ABSORB cu stenturile metalice din generația a doua. Scopul acestui studiu a fost de a compara performanța acută a poli L-acid lactic ABSORB stentului bioresorbabil (BVS) (Abbott vasculare, Santa Clara, California) cu a doua generație de stenturi metalice cu eliberare de medicamente (DES) în leziuni complexe ale arterei coronare. Datele privind performanța BVS-urilor sunt limitate la leziuni coronariene simple, tratate în cadrul studiilor cu criterii stricte de includere. Cincizeci de leziuni coronariene complexe (Colegiul American de Cardiologie/ American Heart Association B2-C), tratate cu un BVS, au fost urmate în cele din urmă de tomografie coerentă optică (OCT) și au fost comparate cu un număr egal de leziuni tratate cu a doua generație de DES-uri. Următorii indicatori de performanță ai stentului au fost evaluați: zonă de stenoză reziduală, apozitie incompletă, prolaps de țesut, indice de excentricitate, indice de simetrie, strut fractură și disecție la margine. BVS a arătat post-procedură aceeași zonă de stenoză, zona de minim lumen, indicele de excentricitate ca a doua generație DES [21]. Abbott a anunțat rezultate pozitive pe termen lung pentru ABSORB (BVS). Rezultatele pe trei ani, (101 pacienți) au fost prezentate la Sesiunea a 62-a Științifică Anuală a Colegiului American de Cardiologie (ACC), în San Francisco. Rezultatele studiului ABSORB, prezentate la ACC, au arătat rata de evenimente cardiovasculare adverse majore (MACE), la 101 pacienți a fost de 10 la sută, la trei ani de *follow-up*, similare cu DES. MACE este un obiectiv combinat, care a inclus atacul de cord, decesul de cauză cardiacă, sau re-blocajul vasului de sânge, care duc la simptome care necesită proceduri suplimentare. Într-un subgrup de 45 de pacienți, prin tehnici de imagistică s-au demonstrat îmbunătățiri în mobilitatea vaselor și o creștere de 7,2% în zona din interiorul vasului de sânge, evaluările fiind efectuate la unu și trei ani. Aceste constatări sunt unice și nu sunt, de obicei, observate la stenturile metalice. A existat, de asemenea, o descreștere a suprafeței plăcii în interiorul vasului

la urmărirea de la unu până la trei ani. Placa este, de obicei, compusă din grăsimi, colesterol, calciu și alte depuneri, care se acumulează în peretele arterei la pacienții cu patologie coronariană și poate încetini sau opri fluxul de sânge la nivelul inimii. De asemenea, în Rotterdam, au fost prezentate datele unui studiu ABSORB EXTEND, un studiu pe leziuni coronariene mai complexe decât în trialul ABSORB. Datele de la 450 de pacienți, incluși în acest studiu, au arătat că ratele de MACE la un an, au fost puțin mai mici decât la DES în aceeași perioadă de *follow-up*. Într-o analiză a 119 pacienți cu diabet zaharat în studiul ABSORB EXTEND, ratele de MACE au fost comparabile între pacienții cu și fără diabet zaharat, cu o constatare promițătoare, că ratele de evenimente sunt de obicei mai mari la pacienții cu diabet zaharat, în comparație cu pacienții fără diabet zaharat [22].

Urmărind aceeași idee, mai multe companii au încercat dezvoltarea diverselor stenturi complet resorbabile:

- Stentul DREAMS (*Drug eluting absorbable metal scaffold*), elaborat de Biotronic, construit din platformă de magneziu complet bioresorbabil, acoperit cu polimer bioresorbabil și având ca agent antiproliferativ paclitaxelul.
- Stentul XINSORB (*bioresorbable stent using sirolimus*), elaborat de chinezi, cu o platformă de poli L-acid lactic, fără polimer, fiind acoperit cu un strat subțire de sirolimus.
- Stentul IDEAL (Xenogenics Corporation) cu o platformă din poliester anhidru de acid salicilic, acoperită cu sirolimus.
- Stentul DESOLVE, elaborat de americani, au introdus medicamente noi, miolimus și novolimus (derivați noi de sirolimus) pe aceeași platformă celulozică.
- Stentul ReZolve (Boston Scientific) are o platformă nouă de policarbonat tirozinic complet resorbabilă.

Aceste stenturi au fost evaluate în cadrul unor studii mici pilot pe oameni, urmând a fi confirmate în studii largi pe leziuni complexe. În stadiu de cercetare preclinică se află mai multe stenturi biodegradabile, cum ar fi stentul cu platformă de fier pur, complet corodabil. La fel este și stentul Genous Bio-engineered R-Stent, care a înlocuit platforma de cobalt-crom cu anticorpi anti – CD34.

Stenturile bioabsorbabile rămân, totuși, a avea unele probleme: radioopacitatea, reculul elastic precoce și tardiv, biocompatibilitatea, gradul de absorbție simultan cu al agentului antiproliferativ, riscul mai mare de fractură în cazul nerespectării dimensiunii nominale a platformei, prețul de comercializare.

Concluzii

De la inventarea stenturilor farmacologice și până astăzi, s-a încercat realizarea ideii de a construi un stent, care să nu provoace reacții adverse, dar să asigure o vindecare completă, acestea fiind permanent modificate și îmbunătățite. Însă riscul de restenoză și tromboză încă nu a fost complet eliminat.

Referințe bibliografice

1. National Institutes of Health (2006). Diagram of coronary angioplasty and stent placement. Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/File:PTCA_stent_NIH.gif[Accessed 15 Jan 2013].
2. Levine GN, Bates ER, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124(23):e574-651.
3. Medikus.ru: <http://www.medicus.ru/hsurgery/patient/biorastvorimyj-koronarnyj-stent-novaya-tehnika-lecheniya-stenokardii-156927.phtml>
4. Bertrand ME, Bertrand M. A history of percutaneous coronary intervention. *Percutaneous Interventional Cardiovascular Medicine, The PCR-EAPCI Text Book*. 2012;Part I(C2):19-37.
5. Garg S, Serruys PW. Coronary stents: current status. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(10 Suppl):S1-42.
6. Roiron C, Sanchez P, Bouzamondo A, et al. Drug eluting stents: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2006;92(5):641.
7. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, et al. Safety and efficacy of drug eluting and bare metal stents: comprehensiveness meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation*. 2009;119:3198-3206.
8. Airolidi F, Colombo A, Morici N, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation*. 2007;116(7):745-54.
9. Applegate RJ, Hermiller JB, Gordon PC, et al. Predictors of early and late outcomes after everolimus and paclitaxel eluting coronary stents. *EuroIntervention*. 2012;7:1030-42.
10. Serruys PW, Onuma Y, Lafont A, et al. Bioresorbable scaffolds. *Percutaneous Interventional Cardiovascular Medicine, The PCR-EAPCI Text Book*. 2012;Part III(C4):145-170.
11. Tamai H, Igaki K. Initial and 6 month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation*. 2000;102:399.
12. Health policy Advisory Committee on Technology. Technology Brief Biodegradable stents. February 2013.
13. 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.
14. Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, et al. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1134-1140.
15. Wilson GJ, Nakazawa G, Schwartz RS, et al. Comparison of inflammatory response after implantation of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in porcine coronary arteries. *Circulation*. 2009;120:141-149.
16. Mehilli J, Byrne RA, Wiecek A, et al. Randomized trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis. *Eur Heart J*. 2008;29:1975-1982.
17. Barlis P, Regar E, Serruys PW, et al. An optical coherence tomography study of a biodegradable vs durable polymer-coated limus-eluting stent: a LEADERS trial sub-study. *Eur Heart J*. 2010;31:165-176.
18. Stefanini Giulio G, Byrne Robert A. Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials. *Eur Heart J*. 2012. doi:10.1093/eurheartj/ehs086
19. Räber Lorenz, Kelbæk Henning, Taniwaki Masanori, et al. For the COMFORTABLE AMI Trial Investigators. Biolimus-Eluting Stents With Biodegradable Polymer Versus Bare-Metal Stents in Acute Myocardial Infarction. CIRCINTERVENTIONS.113.001440. Published online before print May 20, 2014, doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.001440
20. Bangalore Sripal, Tokl Bora, Amoroso Nicholas, et al. Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ*. 2013;347 doi:<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f6625> (Published 08 November 2013)
21. Mattesini Alessio, Secco Gioel G, Dall'Ara Gianni, et al. ABSORB Biodegradable Stents Versus Second-Generation Metal Stents. A Comparison Study of 100 Complex Lesions Treated Under OCT Guidance. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2014;7(7):741-750. doi:10.1016/j.jcin.2014.01.165.
22. Takashi Muramatsu, Yoshinobu Onuma, Hector M, et al. PHD on behalf of the ABSORB-EXTEND Investigators. Incidence and Short-Term Clinical Outcomes of Small Side Branch Occlusion after Implantation of an Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold. *JACC: Cardiovascular interventions*. 2013;6(3). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2012.10.013>