

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa implantacji bioresorbowalnego rusztowania naczyniowego ABSORB™ w badaniach klinicznych

Łukasz Rzeszutko, Rafał Depukat, Dariusz Dudek

Pracownia Hemodynamiki i Angiografii Szpitala Uniwersyteckiego, Zakład Hemodynamiki Instytutu Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

Postep Kardiol Inter 2013; 9, 1 (31): 31–40

Streszczenie

Od 2006 roku na całym świecie w warunkach badań klinicznych ABSORB kohorta A i B, ABSORB Extend oraz ABSORB II implantowano niewiele ponad 600 rusztowań bioresorbowalnych firmy Abbott Vascular. Ze względu na odmienne w stosunku do stentów metalowych właściwości rusztowania bioresorbowalnego ABSORB™ (DES BVS) sposób doboru średnicy do wymiaru naczynia oraz implantacja tego urządzenia odbiegają od rutynowo stosowanych w przypadku stentów metalowych. Dodatkowo dotychczas zebrane doświadczenia oparte są na wyselekcjonowanych pod względem klinicznym i angiograficznym grupach pacjentów. W 2012 roku bioresorbowalne rusztowanie naczyniowe pod nazwą ABSORB™ zostało dopuszczone do sprzedaży w krajach Unii Europejskiej i świata, z zastrzeżeniem stosowania jedynie przez przeszkolonych kardiologów interwencyjnych. W związku z dużym doświadczeniem naszego ośrodka, w którym już od 2006 roku kontynuowane są prace nad tą oraz innymi platformami stentów biodegradowalnych, pragniemy się podzielić uwagami, które mogą być przydatne dla lekarzy chcących się przygotować do implantacji rusztowań ABSORB™ w swoich pracowniach. W poniższym artykule pragniemy przedstawić dane i dowody naukowe pochodzące z badań klinicznych, podać informacje dotyczące odpowiedniego doboru zarówno klinicznego, jak i angiograficznego pacjentów, a także procesu doboru i implantacji BVS ABSORB™, które mogą być przydatne w trakcie przezskórnych interwencji wieńcowych (*percutaneous coronary intervention – PCI*) z zastosowaniem BVS.

Słowa kluczowe: bioresorbowalne rusztowania naczyniowe, przezskórna angioplastyka wieńcowa.

Po raz pierwszy u ludzi zastosowano stenty zbudowane z bioresorbowalnego materiału – kwasu poli-(L)-mlekowego (*poly-L-lactic acid – PLLA*) – w badaniu klinicznym przeprowadzonym pod koniec XX wieku przez badaczy japońskich. Od sierpnia 1998 do kwietnia 2000 roku u 50 pacjentów z 63 zmianami *de novo* implantowano 84 stenty Igaki-Tamai® (bioresorbowalne, nieuwalniające leku). W trakcie 10-letniej obserwacji, której wyniki opublikowano w 2012 roku, odnotowano 1 zgon z przyczyn sercowych, 6 zgonów z powodów pozasercowych i 4 przypadki zawału mięśnia sercowego [2]. Odsetek pacjentów, u których nie doszło do zgonu niezależnie od przyczyny, zgonu z przyczyn sercowych oraz niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, po 10 latach wynosił odpowiednio 87%, 98% oraz 50%. Częstość występowania ponownej rewaskularyzacji leczonego naczynia (leczonej zmiany) wynosiła odpowiednio 16% (16%) po roku, 18% (22%) po 5 latach oraz 28% (38%) po 10 latach od implantacji sten-

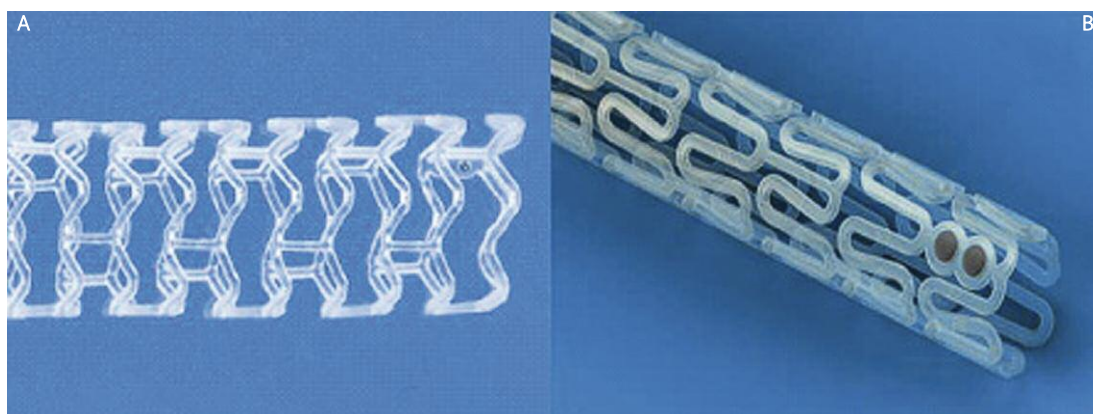
tu. Odnotowano ponadto 2 przypadki pewnej zakrzepicy w stencie (według kryteriów ARC) – 1 podostrą i 1 bardzo późną. Analiza badań kontrolnych z zastosowaniem ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (*intravascular ultrasound – IVUS*) pozwoliła na ustalenie, że pełny czas absorpcji stentu wynosił około 3 lat [2–5].

Badanie to zapoczątkowało przełom – aktualnie nazywany „czwartą rewolucją w kardiologii inwazyjnej” [6]. Przyczyniły się do tego w znacznej mierze badania z serii ABSORB (kohorta A i B, ABSORB Extend, ABSORB II), prowadzone od 2006 roku. Pierwsze z nich, badanie ABSORB (kohorta A i B), dotyczyło klinicznej oceny bioresorbowalnych rusztowań naczyniowych (*biodegradable vascular scaffold – BVS*) uwalniających lek ewerolimus w leczeniu chorych ze zmianami powstałymi *de novo* w natywnych tętnicach wieńcowych (ryc. 1). W pierwszej fazie badania (kohorta A) w 2006 roku włączono 30 pacjentów w 4 ośrodkach (w tym 6 w Pracow-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Rafał Depukat, Pracownia Hemodynamiki i Angiografii, II Oddział Kliniczny Kardiologii i Interwencji Sercowo-Naczyniowych, Szpital Uniwersytecki, ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków, Polska, tel.: +48 12 424 71 74, faks: +48 12 424 71 84, e-mail: rafdak@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła: 16.01.2013, przyjęta do druku: 28.01.2013.



Ryc. 1. Biodegradowalne rusztowanie naczyniowe zastosowane w badaniu ABSORB – kohorta A (A) oraz kohorta B (B)

ni Hemodynamiki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, ponadto w Holandii, Danii i Nowej Zelandii), u których w trakcie obserwacji odległej wykonano kontrolne badanie koronarograficzne po 6 miesiącach i po 2 latach z zastosowaniem dodatkowych metod obrazowania tętnic wieńcowych [IVUS, optyczna tomografia koherentna (*optical coherence tomography* – OCT)]. Ponadto po 18 miesiącach w podgrupie chorych wykonano nieinwazyjne badanie wielorzędowej spiralnej tomografii komputerowej (*multislice spiral computed tomography* – MSCT) tętnic wieńcowych. Aktualnie opisywane są dobre wyniki leczenia w 5-letniej obserwacji od wszczęcia BVS [7, 8].

W wykonanym po 18 miesiącach badaniu MSCT tętnic wieńcowych wykazano, że średni stopień zwężenia w implantowanym BVS wynosił $19 \pm 9\%$. W trakcie 2-letniej obserwacji odnotowano odsetek niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych na bardzo niskim poziomie – 3,3% [u 1 pacjenta z zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q wykonano ponowną przeszskórną interwencję wieńcową (*percutaneous coronary intervention* – PCI) we wcześniej leczonym naczyniu; w angiografii ilościowej zwężenie w miejscu implantowanego BVS wynosiło poniżej 50%]. Nie stwierdzono żadnych przypadków zakrzepicy w stencie. W kontrolnych badaniach koronarograficznych po 2 latach od implantacji BVS wykazano późną utratę światła rusztowania wynoszącą $0,48 \pm 0,28$ mm oraz odsetek zwężenia na poziomie 27%, podobnym do stwierdzanego w trakcie badania kontrolnego po 6 miesiącach. W badaniu OCT stwierdzono, że 34,5% przęseł BVS uległo całkowitemu rozpuszczeniu, pozostałe natomiast były na różnym poziomie biodegradacji, z zachowaną całkowitą apozycją [9, 10].

Po 5 latach obserwacji odległej nie stwierdzono żadnych kolejnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, u wszystkich pacjentów zaprzestano podwójnej terapii przeciwplatekowej bez wpływu na częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych [8].

W 2009 roku rozpoczęła się druga faza badania (kohorta B), podczas której włączono 101 pacjentów, w tym 13 w ośrodku krakowskim. Nieznacznie zmodyfikowano poli-

mer, tak aby zwiększyć jego siłę radialną oraz opóźnić pierwszą fazę degradacji. Pierwszych 45 pacjentów włączonych w ramach kohorty B przydzielono do grupy, w której kontrolne badanie angiograficzne przewidziano po 6 miesiącach i 2 latach od implantacji BVS, u kolejnych 56 pacjentów badania te zaplanowano po 1 roku i 3 latach od zabiegu. Po 6 miesiącach od implantacji rusztowania stwierdzono w 1 przypadku zwężenie na brzegu implantowanego BVS (odsetek restenozy – 2,4%). W kontrolnych badaniach IVUS i OCT wykazano redukcję powierzchni rusztowania na poziomie 2%, późną utratę światła stentu wynoszącą $0,19 \pm 0,18$ mm oraz procent zwężenia na poziomie 5,4%. Ponadto w badaniu koherentnej tomografii komputerowej stwierdzono pokrycie BVS neointimą w 96,8%, natomiast malapozycja co najmniej jednego przęśla, stwierdzana wyjściowo u 12 pacjentów, została potwierdzona po 6 miesiącach tylko w 3 przypadkach [11].

U kolejnych 56 pacjentów w ramach kohorty B badania ABSORB kontrolne badanie koronarograficzne, IVUS i OCT przeprowadzono po 12 miesiącach i 3 latach od implantacji BVS. Analiza wyników badań wykazała redukcję powierzchni rusztowania na poziomie 16,8% w IVUS i 20% w OCT, późną utratę światła stentu wynoszącą $0,27 \pm 0,32$ mm oraz procent zwężenia na poziomie 1,94% (IVUS). Ponadto w badaniu OCT stwierdzono pokrycie BVS neointimą w 96,69%, natomiast malapozycja co najmniej jednego przęśla, stwierdzana wyjściowo u 18 pacjentów, została potwierdzona po 12 miesiącach tylko w 4 przypadkach [12]. Łącznie u 101 pacjentów odnotowano 3 przypadki pozabiegowego podniesienia poziomu markerów martwicy mięśnia sercowego oraz 3 przypadki ponownej rewaskularyzacji, w związku z czym odsetek niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych po 12 miesiącach wyniósł 5,9%. Aktualnie oczekiwane są wyniki trwających badań kontrolnych w ramach 3-letniej obserwacji w obu grupach pacjentów.

Po pierwszych obiecujących wynikach dotyczących rusztowania biodegradowalnego uwalniającego ewerolimus rozpoczęto kolejne badania z serii ABSORB – Extend oraz ABSORB II. ABSORB Extend jest badaniem bez randomizacji,

z pojedynczą grupą badaną, w której implantowane są BVS o średnicy 2,5 mm oraz 3,0 mm i długości 18 mm oraz 28 mm w maksymalnie 2 tętnicach wieńcowych. Badanie rozpoczęło się w 2010 roku i włączono do niego w naszym ośrodku 13 pacjentów, a jego zakończenie jest zaplanowane na 2015 rok. Z kolei badanie ABSORB II, rozpoczęte w 2011 roku, jest pierwszym badaniem z randomizacją, z pojedynczym zamaskowaniem, w ramach którego pacjenci są losowo przydzielani do implantacji ABSORB™ lub stentu metalowego uwalniającego ewerolimus – XIENCE™.

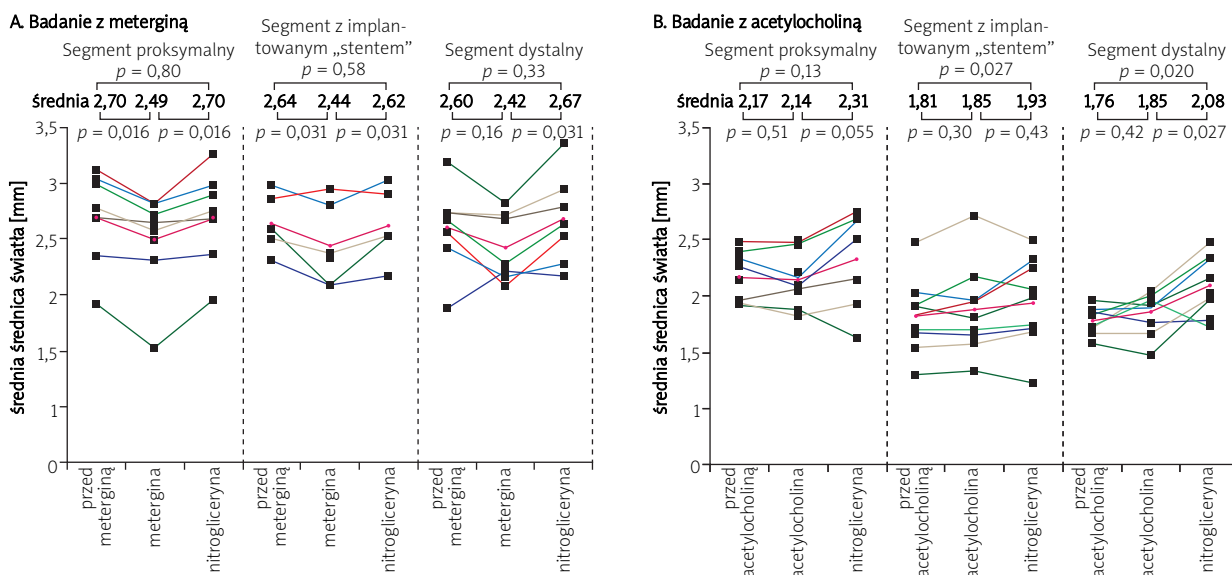
Koncepcja „terapii regeneracyjnej naczyń wieńcowych” z zastosowaniem rusztowania ABSORB™

Uzyskane dotychczas wyniki badań z serii ABSORB świadczą, że BVS zapewniają mechaniczne podparcie ściany tętnicy wieńcowej po zabiegu PCI, a ich biodegradacja zmniejsza przewlekłą reakcję zapalną w ścianie naczyń, może ułatwiać ponowną rewaskularyzację zarówno metodą przeszkońną, jak i chirurgiczną w razie progresji miażdżycy, a także umożliwia nieinwazyjną kontrolę chorych z wykorzystaniem metod obrazowania – MSCT i magnetycznego rezonansu jądrowego (*magnetic resonance imaging* – MRI) – bez artefaktów.

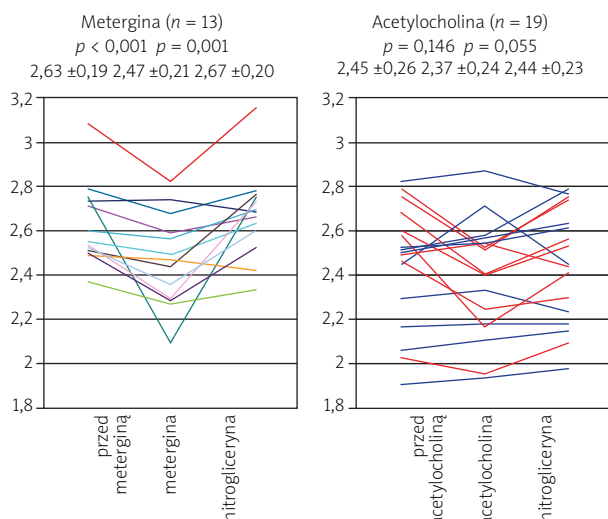
Szczególnie ciekawe odkrycia przyniosły badania funkcji naczynioruchowej po implantacji rusztowania ABSORB™. Pacjenci włączeni do badania w ramach kohorty A zostali poddani testom z zastosowaniem acetylocholino (Ach) i metergininy po 2 latach od implantacji BVS. W grupie poddanej testowi z Ach ($n = 9$) u 5 pacjentów stwierdzono wazodylatację powyżej 3% średnicy naczyń po podaniu leku. Po podaniu nitrogliceryny (NTG) zaobserwowano istotne poszerzenie seg-

mentu pokrytego rusztowaniem oraz segmentu dystalnego. W grupie osób, u których zastosowano meterginę ($n = 7$), stwierdzono skurcz naczyń w segmencie proksymalnym oraz z implantowanym BVS, a także powrót do normalnego wymiaru po podaniu NTG (ryc. 2). Badanie to potwierdziło powrót funkcji skurczowej oraz rozkurczowej naczyń w segmencie z implantowanym „stentem” [9]. Obserwacje te potwierdzono w ramach testów wykonywanych u pacjentów w kohorcie B, gdzie już po 12 miesiącach od implantacji BVS odnotowano powrót funkcji wazomotorycznej leczonych tętnic wieńcowych (ryc. 3.) [12]. Dlatego też zabieg z zastosowaniem DES BVS ABSORB™ staje się nową metodą kardiologii inwazyjnej – nie tyle poszerzania zwężeń w naczyniach wieńcowych (angioplastyka wieńcowa), co raczej regeneracji naczyń, i dlatego termin PCI zostaje powoli zastąpiony pojęciem terapii regeneracyjnej naczyń wieńcowych (*vascular regeneration therapy* – VRT) [6].

Terapia regeneracyjna oznacza, że dzięki zastosowaniu DES BVS możliwe będzie implantowanie rusztowania naczyniowego w celu zapobieżenia ostremu zamknięciu naczyń oraz zjawisku odbicia (*recoil*) w trakcie angioplastyki. W kolejnych miesiącach rusztowanie, uwalniając lek antyproliferacyjny, będzie przeciwdziałać nadmiernemu przerostowi neointymy w stencie oraz negatywnemu remodelingowi naczyń w miejscu implantacji. Jednak po około 2 latach przeszła zresorbowanego rusztowania zostaną zastąpione przez proteoglikany, a po kolejnych 2 latach dojdzie do całkowitej integracji DES BVS ze ścianą naczyń, z obecnością prawidłowo funkcjonujących komórek mięśniówki gładkiej w ścianie tętnicy. Obserwacje te – całkowite zastąpienie polimeru przez tkanki – zostały potwierdzone w badaniach obrazowych (OCT) u pacjentów z kohorty A badania ABSORB. Dodatkowo stwierdzono zwiększenie świa-



Ryc. 2. Wyniki testu z zastosowaniem metergininy i acetylocholino w segmentach proksymalnym, z implantowanym BVS, oraz dystalnym, w tym po podaniu nitrogliceryny – ABSORB kohorta A po 2 latach od PCI [9]



Ryc. 3. Wyniki testu z zastosowaniem meteryginy i acetylocholino w segmentach proksymalnym, z implantowanym BVS, oraz dystalnym, w tym po podaniu nitrogliceryny – ABSORB kohorta B – po 12 miesiącach od PCI (na niebiesko pacjenci z wazodylatacją po zastosowaniu Ach) [12]

tła naczynia i pozytywny remodeling w miejscu implantowanego DES BVS oraz powrót prawidłowej funkcji naczynioruchowej zależnej od śródbłotka w odpowiedzi na acetylocholinę i nitroglicerynę.

Inne technologie stosowane w konstrukcji stentów bioresorbowalnych

Wraz z rozpoczęciem prac nad biodegradowalnym rusztowaniem składającym się z PLLA podjęto badania nad zastosowaniem innych materiałów ulegających absorpcji. Aktualnie trwają próby kliniczne nad stentami zbudowanymi z polimerów tyrozyny, kwasu acetylosalicylowego (*acetylsalicylic acid* – ASA) oraz metali: magnezu i żelaza. W 2012 roku rozpoczęło się badanie DESolve Nx, do którego włączono 120 pacjentów w 15 ośrodkach (w tym w 3 w Polsce), u których implantowano stent DESolve™ uwalniający nowolimus. Jest to stent zbudowany również z polimeru kwasu mlekowego. W trakcie obserwacji odległej pacjenci zostaną poddani kontrolnej angiografii po 6 i 24 miesiącach od implantacji stentu oraz innym badaniom obrazowym (IVUS, OCT) mającym na celu ocenę stopnia bioresorpcji. Innym urządzeniem ocenianym obecnie w badaniach klinicznych jest stent ReZolve™ (REVA Medical, San Diego, Kalifornia, Stany Zjednoczone), zbudowany z polimeru tyrozyny, uwalniający sirolimus. Wyniki badań przedklinicznych wykazały, że polimer ten charakteryzuje się podobną siłą radialną, elastycznością oraz widocznością w promieniowaniu RTG jak stenty metalowe. Badanie RESTORE rozpoczęło się w 2012 roku, planowane jest włączenie do niego 50 pacjentów w tym w 2 ośrodkach w Polsce. Oceniana będzie częstość występowania niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych w trakcie 5-letniej obserwacji.

Innym stentem bioabsorbowalnym jest Lekton Magic firmy Biotronic, zbudowany ze stopu magnezu (WE 43) i niewielkiego odsetka innych metali, w tym ziem rzadkich (mniej niż 5%). Produktem biodegradacji tego stentu jest magnez, składnik całkowicie obojętny dla organizmu. W 2007 roku opublikowano wyniki badania PROGRESS, mającego na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa implantacji biodegradowalnego stentu magnezowego do naczyń wieńcowych u ludzi. W trakcie 4-miesięcznej obserwacji późna utrata światła w stencie wyniosła $1,08 \pm 0,49$ mm, a zwężenie zwiększyło się do $48,4 \pm 17,0\%$. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe, po 4 miesiącach wyniósł 23,8%, po 12 miesiącach u 45% chorych konieczna była ponowna rewaskularyzacja leczonej zmiany. Podczas obserwacji odległej nie zanotowano zgonów, zawałów mięśnia sercowego oraz epizodów zakrzepicy w stencie [13–15]. Obecnie prowadzone są badania nad zmienioną koncepcją stentu, ponieważ wydaje się, że pierwotne urządzenie podlega degradacji zbyt szybko, bez kontroli procesu negatywnego remodelingu naczynia w pierwszych miesiącach po implantacji. Ponadto planowane jest stworzenie stentu typu DES, który uwalniałby lek kontrolujący rozrost neointymy we wczesnym etapie po implantacji.

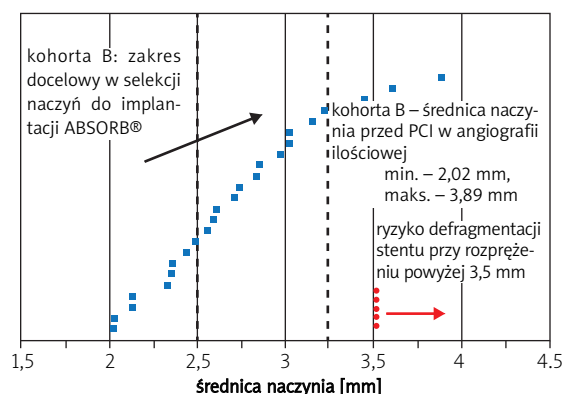
Rola angiografii ilościowej (QCA *on-line*) w doborze rozmiaru rusztowania ABSORB®

Według zaleceń producenta wykonanie angiografii ilościowej (QCA *on-line*) w celu prawidłowego doboru średnicy rusztowania jest obowiązkowe. Zalecenie wynika ze specyfiki stentu, który w odróżnieniu od stentów metalowych nie ma własności kowalnych ani ciągliwych, nie jest więc tak rozciągliwy jak stenty metalowe i nie może być rozprężany ponad wyznaczony limit. Rozprężenie rusztowania powyżej dopuszczalnych wartości grozi uszkodzeniem w postaci defragmentacji jego elementów.

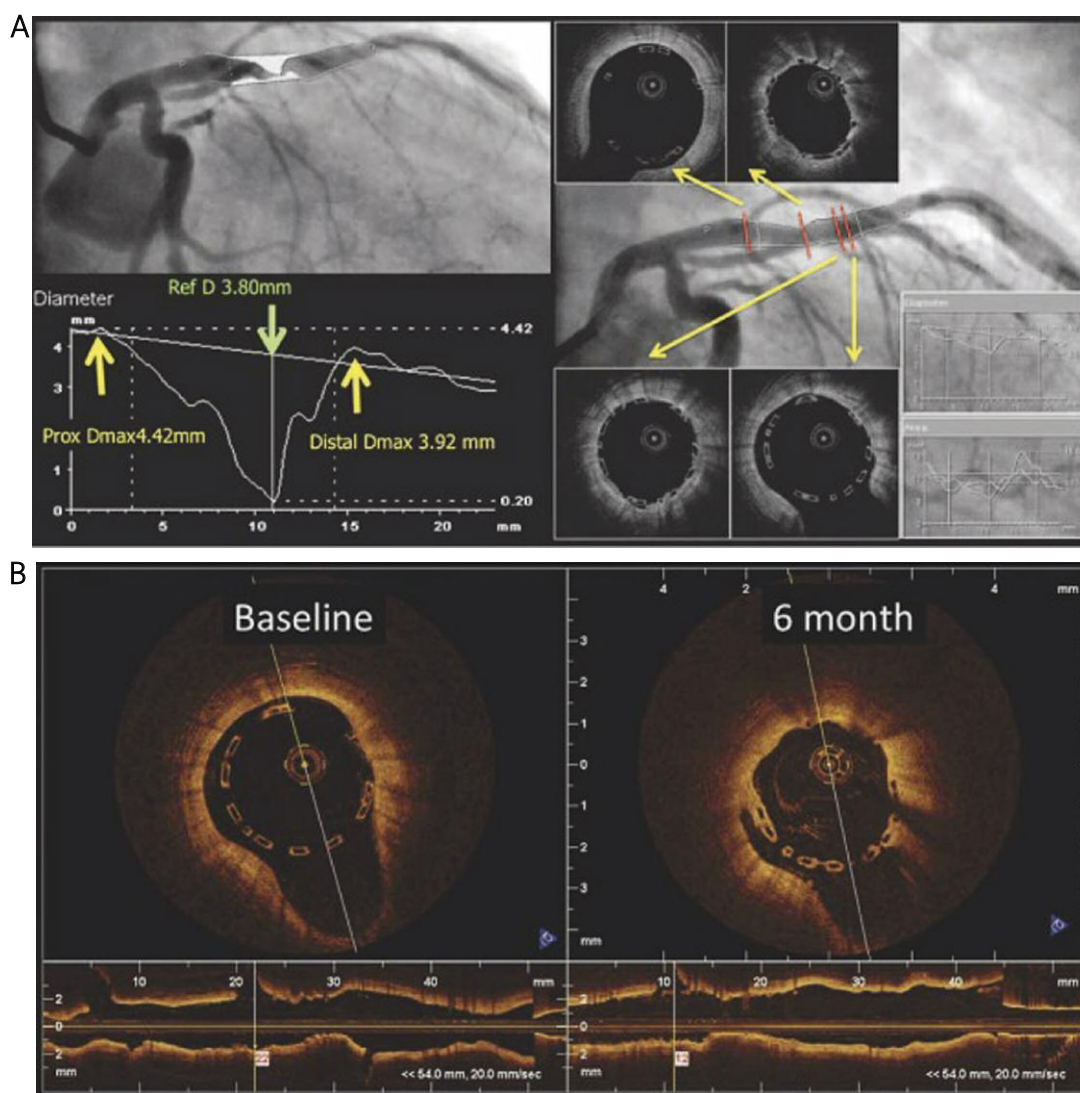
W badaniu ABSORB kohorta A zgodnie z protokołem dobór średnicy pierwszej generacji w pełni bioresorbowalnego rusztowania uwalniającego lek antymitotyczny ewerolimus był oparty na angiograficznej ocenie wzrokowej wielkości naczynia przez doświadczonego operatora. W kolejnym etapie, czyli kohorcie B, dopuszczono również ocenę wizualną, jednak oszacowany wymiar naczynia musiał się mieścić w przedziale 2,5–3,3 mm. Na podstawie analiz angiografii ilościowej (QCA) dokonanych *post-hoc* przez niezależny ośrodek obliczeniowy (*core-laboratory*) okazało się, że jedynie 48% stentów dobrano prawidłowo (ryc. 4). W większości przypadków dochodziło do „nadwymiarowania” lub „podwymiarowania” dobranej średnicy urządzenia (wówczas dostępnego jedynie w wymiarze 3,0 mm) w stosunku do obliczonej w QCA uśrednionej wielkości naczynia (u 40% pacjentów RVD wynosiło $< 2,5$ mm i u 17% pacjentów $> 3,3$ mm) [16]. Implantacja rusztowania o średnicy 3,0 mm do naczyń mniejszych ($< 2,5$ mm) nie wiązała się

z większą późną utratą światła (*late lumen loss* – LLL) w angiografii oraz OCT ani też gorszymi wynikami klinicznymi w stosunku do naczyń większych (> 2,5 mm). Zastosowanie rusztowania o średnicy 3,0 mm w zbyt dużych naczyniach (> 3,3 mm) częściej powodowało brak przylegania rusztowania do ściany naczynia (malapozycję) w badaniu OCT [17, 18].

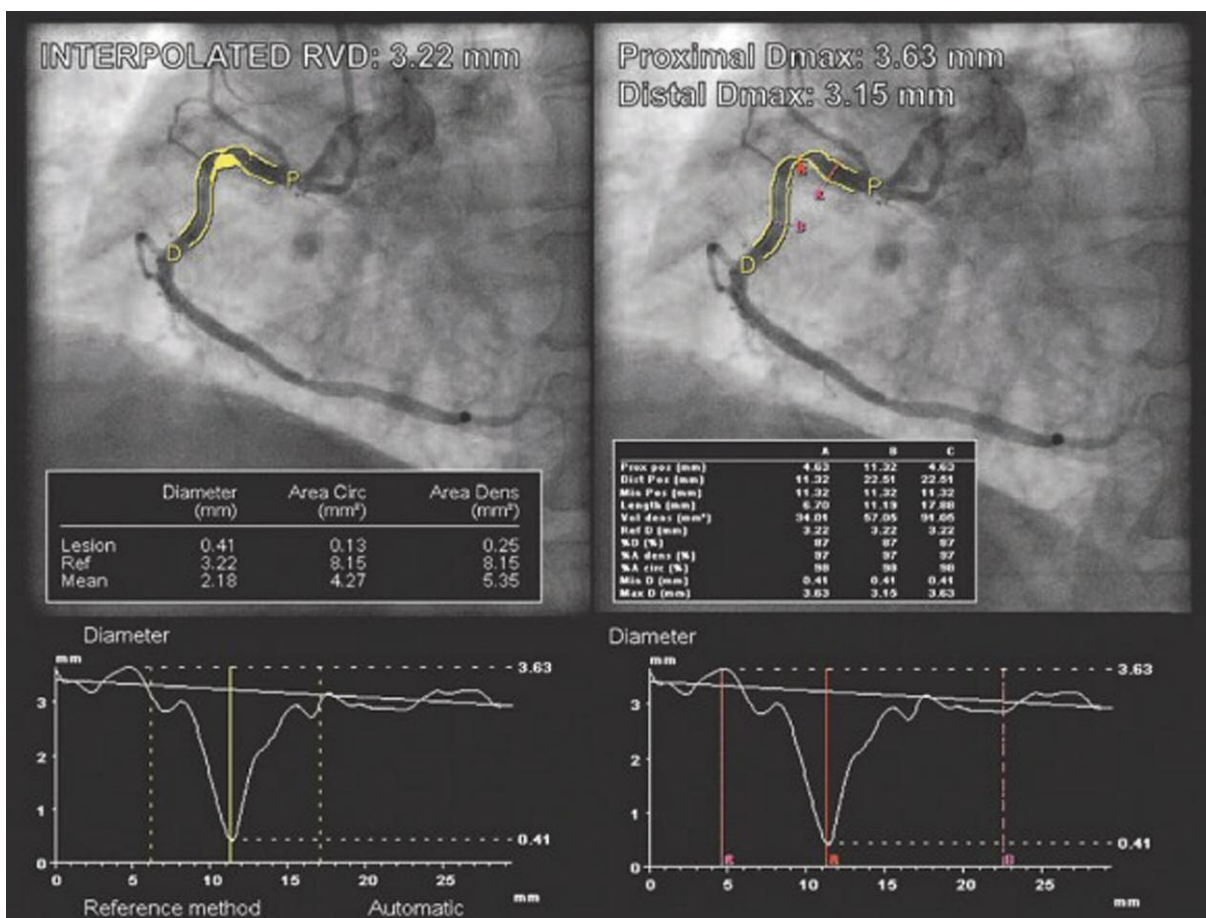
Z tego też względu w kolejnym badaniu – ABSORB Extend – protokół zalecał zastosowanie QCA *on-line* w doborze średnicy rusztowania. Stworzono algorytm oceny naczynia, w którym wprowadzono pojęcie największego wymiaru naczynia w odcinkach referencyjnych, tzw. *D max*. W trakcie oceny QCA *on-line* należy po wykonaniu wstępnej analizy z zastosowaniem standardowego protokołu opierającego się na interpolowanej uśrednionej referencji (RVD) przesunąć miejsca pomiarowe tak, aby zmierzyć maksymalny wymiar naczynia (*D max*) w początkowym i dystal-



Ryc. 4. Analiza angiografii ilościowej (QCA) dotycząca doboru rozmiaru rusztowania ABSORB™ w badaniu ABSORB – kohorta A



Ryc. 5. Przykład z ABSORB – kohorta B: wszczepienie BVS o średnicy 3,0 mm w naczyniu o wymiarze RVD 3,80 mm – pomiary *D max* w referencji proksymalnej i dystalnej, odpowiednio: 4,42 i 3,92 mm (A). Niedoszacowanie wymiaru naczynia prowadzi do spontanicznej malapozycji na obu krawędziach BVS (B) wyjściowo (po lewej) oraz w 6-miesięcznej obserwacji w badaniu OCT (za zgodą Dr Gomez-Lara J) [17]



Ryc. 6. Porównanie pomiarów QCA tej samej zmiany z wykorzystaniem standardowo stosowanego algorytmu opartego na interpolowanej uśrednionej referencji (RVD) (po lewej) oraz pomiaru z zastosowaniem D_{max} (po prawej), przykład z ABSORB – kohorta B. Obliczone RVD wyniosło 3,22 mm. Na podstawie takiego pomiaru QCA implantacja BVS o średnicy 3,0 mm byłaby dopuszczalna (zakres implantacji 2,5–3,3 mm). Z zastosowaniem pomiaru D_{max} – maksymalny wymiar naczyń – w referencji proksymalnej wyniósł 3,63 mm, co wyklucza implantację BVS (za zgodą Dr Vasim Farooq) [16]

nym odcinku w stosunku do poszerzonej zmiany w miejscach, gdzie planowane jest „zakotwiczenie” brzegów implantowanego rusztowania. Odległość pomiędzy pomiarami naczyń powinna oczywiście odpowiadać długości implantowanego urządzenia.

Porównując dobór wielkości stentu do wymiaru naczyń oparty na ocenie wizualnej w kohorcie B (101 pacjentów) z doбором opartym na podstawie pomiarów D_{max} w QCA u pierwszych 101 pacjentów w badaniu ABSORB Extend, u których implantowano również rusztowanie o średnicy 3,0 mm, wykazano większy odsetek zgodności z pomiarami uzyskanymi przez *core-laboratory* (ryc. 5). Wykazano również lepszy dobór wielkości rusztowania na podstawie D_{max} niż w standardowym pomiarze QCA uśrednionej referencji. „Nadwymiarowanie” występowało rzadziej w przypadku zastosowania pomiarów opartych na ocenie D_{max} niż na podstawie uśrednionej referencji (2,9% vs 16,7%, $p = 0,002$). Porównanie analiz QCA w obu badaniach wykazało większą liczbę odpowiedniego doboru wielkości naczyń (69,4% w porównaniu z 47,1%, $p = 0,001$), tendencję

w kierunku zmniejszenia implantacji w małych (poniżej 2,5 mm) naczyniach (26,9% vs 39,2%, $p = 0,057$) oraz istotne zmniejszenie implantacji w dużych (powyżej 3,3 mm) naczyniach (3,7% vs 16,7%, $p = 0,002$) w ABSORB Extend w porównaniu z kohortą B [16].

W ośrodku krakowskim do analizy QCA w celu doboru wielkości naczyń przed implantacją stentów biodegradowalnych najczęściej wykorzystuje się oprogramowanie do trójwymiarowej analizy QCA (3D QCA) w programie CAAS 5 (Pie Medical, Maastricht, Holandia), które pozwala na minimalizowanie zjawiska skracania długości w zależności od zastosowanej projekcji (*foresfortening*) (ryc. 6). Umożliwia ono dokładne i wiarygodne odmierzenie na zarysowanym konturze długości planowego do implantacji urządzenia 18 mm lub 28 mm i pomiar wartości D_{max} w referencji proksymalnej i dystalnej, bez ryzyka skrócenia odległości pomiędzy punktami pomiarowymi [19].

Po wprowadzeniu do protokołu badania ABSORB Extend rusztowania również o średnicy 2,5 mm oraz 3,5 mm w badaniu ABSORB II rozszerzono algorytmy oce-

ny QCA i pomiarów D max odpowiednio dla implantowanych rozmiarów rusztowania. Obecnie proponowany schemat doboru różnych średnic ABSORB™ przedstawiono w tabeli 1. Należy zaznaczyć, że w przypadku rozbieżnych wyników w referencji proksymalnej i dystalnej, co może mieć miejsce w naczyniach o kształcie stożka, dobór wielkości urządzenia zostawia się lekarzowi.

Przygotowanie do implantacji rusztowania ABSORB™

Przygotowanie do implantacji powinno uwzględniać nie tylko wielkość naczynia, ale przede wszystkim morfologię blaszki miażdżycowej, zwłaszcza pod kątem obecności zwapnień, a także możliwość doprowadzenia urządzenia do zmiany docelowej poprzez ocenę stopnia krętości naczynia przed zwężeniem i ewentualnych zwapnień również w tej jego części. Nie przebadano dotychczas urządzeń w warunkach zmian ostialnych, na rozgałęzieniach z boczną o średnicy ponad 2 mm, w pnii głównym, a także w okluzjach. Przed implantacją konieczne jest odpowiednie przygotowanie blaszki poprzez skuteczną predylatację w celu uzyskania poszerzenia z rezydualnym zwężeniem mniejszym niż 40%. Zwykle zaleca się zastosowanie balonów o średnicy mniejszej o 0,5 mm lub równej wielkości planowanego urządzenia, o charakterystyce *semi* lub *non-compliant*, natomiast nie ma aktualnie danych dotyczących możliwości stosowania innych urządzeń, takich jak balony modyfikujące blaszkę oraz urządzenia do aterektomii kierunkowej i rotacyjnej. Długość rusztowania powinna obejmować co najmniej 2 mm „zdrowego” naczynia przed zwężeniem i za nim. W przypadku długich zwężeń i konieczności implantacji więcej niż jednego rusztowania dopuszczalne jest implantowanie maksymalnie dwóch rusztowań w jednej zmianie. Maksymalna długość poszerzanego segmentu nie powinna przekraczać 48 mm dla dwóch rusztowań po 28 mm (różnica to rezerwa 4 mm zakładki i 4 mm zdrowych brzegów naczynia). Wstępne predylatacje powinny obejmować cały zmieniony miażdżycowo segment naczynia z unikaniem uszkodzenia stref przyległych, a pierwsze rusztowanie powinno być umieszczone dystalnie. Następnie należy wprowadzić drugie rusztowanie (ewentualnie po doprężeniu pierwszego rusztowania) z zachowaniem wspomnianej zakładki 1–4 mm. Taka kolejność implantacji pozwala uniknąć uszkodzenia świeżo implantowanego rusztowania podczas przechodzenia nierozprężonym systemem przez światło pierwszego implantowanego rusztowania. Zaleca się stosowanie jednakowych średnic urządzenia, niemniej jednak w razie rozbieżności referencji w odcinku proksymalnym dopuszczalne jest zastosowanie większej średnicy po decyzji operatora. W przypadku jednoetapowej angioplastyki wielonacyniowej liczba użytych rusztowań jest limitowana całkowitą dopuszczalną dawką ewerolimusu, która jest zawarta w łącznej długości 94 mm rusztowania. W związku z powyższym dopuszcza się zastosowanie maksymalnie 7 DES BVS o długości 12 mm, 5 długości 18 mm i 3 o długości 28 mm.

Tabela 1. Zakresy średnicy naczynia docelowego oraz średnica systemu ABSORB™ do implantacji

Średnica naczynia docelowego – dystalnie i proksymalnie [mm]	Średnica systemu ABSORB BVS™ do implantacji [mm]
≥2,0 i ≤ 3,0	2,5
≥ 2,5 i ≤ 3,3	3,0
≥ 3,0 i ≤ 3,8	3,5

Implantacja

System doprowadzający jest kompatybilny z cewnikami 6 F lub większymi o minimalnej średnicy wewnętrznej 0,070” (1,8 mm). Nie jest więc dopuszczalne stosowanie cewników ułatwiających doprowadzanie stentów typu *child in mother* typu „5 in 6” oraz „6 in 7” ze względu na mniejszą niż wymagana średnicę wewnętrznego światła. Jedynym tego typu urządzeniem kompatybilnym jest cewnik „7 in 8”, co niestety wiąże się z koniecznością stosowania systemu 8 F. Wprowadzenie rusztowania do miejsca docelowego powinno być wykonane delikatnie, poprzez zapewnienie stałego napięcia na cewniku doprowadzającym. Przęsta rusztowania ABSORB™ są niewidoczne w promieniowaniu RTG, dlatego też w celu prawidłowego umieszczenia rusztowania na zmianie należy się kierować obecnością platynowych markerów na obu końcach rusztowania, które pokrywają się ze znacznikami na nierozprężonym balonie. W trakcie wprowadzania systemu trzeba unikać forsowania oporu, zwłaszcza techniki *dottering*. W przypadku istotnego oporu system doprowadzający należy delikatnie wycofać do cewnika prowadzącego po upewnieniu się, że jest ułożony współosiowo. W przypadku jakiegokolwiek oporu w cewniku prowadzącym zaleca się usunięcie całego systemu z cewnikiem prowadzącym. W razie nieskutecznej próby doprowadzenia rusztowania i jego wycofania do cewnika prowadzącego powtórne wprowadzanie do tętnicy jest zabronione i należy użyć nowego urządzenia. Po doprowadzeniu rusztowania do zmiany docelowej trzeba przeprowadzić co najmniej 30-sekundową implantację, stopniowo zwiększając ciśnienie implantacji o 2 atm co 5 s, nie przekraczając maksymalnego dopuszczalnego ciśnienia określonego poprzez wartość RBP podaną na ulotce. Po implantacji należy odczekać do zupełnego opróżnienia balonu i delikatnie usunąć system doprowadzający.

Doprężenie rusztowania ABSORB™

Po rozprężeniu rusztowania ABSORB™ trzeba wykonać kontrolną angiografię w celu oceny rezydualnego zwężenia. Należy pamiętać, że dużo większe rozmiary przęsła rusztowania ABSORB™ w stosunku do grubości przęsła stentów metalowych powodują osłabienie kontrastowania konturów naczynia, przez co wymiar zastentowanego segmentu może wydawać się nieco mniejszy pomimo prawidłowego rozprężenia. Dlatego też dodatkowe postdyla-

tacje trzeba wykonywać jedynie w przypadku ewidentnego rezydualnego zwężenia. W razie wątpliwości do wizualizacji przylegania przęseł rusztowania do ściany naczynia można wykorzystać dodatkową ocenę z zastosowaniem IVUS lub OCT. W przypadku konieczności doprężenia należy stosować balony niepodatne o odpowiedniej średnicy oraz używać ciśnień inflacji zgodnie z charakterystyką rozszerzalności danego balonu, tak aby nie przekroczyć dopuszczalnego wymiaru rozprężenia rusztowania, który wynosi 0,5 mm w stosunku do wartości nominalnej. Bardzo istotna jest ostrożność przy wprowadzaniu jakichkolwiek urządzeń, takich jak prowadniki, balony, sondy IVUS lub OCT przez świeżo implantowane urządzenie w celu uniknięcia jego uszkodzenia. W razie dysekcji naczynia wymagającej stentowania dopuszczalne jest zastosowanie drugiego rusztowania o odpowiednim wymiarze lub stentu metalowego uwalniającego ewerolimus.

Podsumowanie – implantacja krok po kroku

Bioresorbowalne rusztowanie ABSORB™ uwalniające ewerolimus jest wskazane do leczenia zmian *de novo* w natywnych tętnicach wieńcowych, o średnicy w zakresie 2,0–3,8 mm. Jest ono urządzeniem tymczasowym, ulegającym resorpcji i umożliwiającym powrót prawidłowej funkcji naczynia. W odróżnieniu od angioplastyki wieńcowej z zastosowaniem stentów metalowych, przy której największy nacisk kładzie się na optymalizację rozprężenia stentu z zastosowaniem wysokociśnieniowej inflacji oraz postdylatacji, w przypadku rusztowania ABSORB™ w celu uzyskania prawidłowego wyniku implantacji konieczne jest odpowiednie dobranie średnicy rusztowania oraz optymalne wstępne poszerzenie blaszki miażdżycowej. Szczególną uwagę trzeba zwrócić na następujące elementy:

1. **Prawidłowa** ocena średnicy naczynia z zastosowaniem analizy QCA i pomiarów maksymalnego wymiaru światła tętnicy, tzw. *D max*, w proksymalnym i dystalnym odcinku referencyjnym w stosunku do planowanego położenia rusztowania ABSORB™. W odróżnieniu od standardowo obliczanej z algorytmu uśrednionej interpolowanej referencji naczynia (RVD), *D max* jest rzeczywistym pomiarem największych wymiarów naczynia w miejscach planowanej implantacji brzegów rusztowania.

A) Oba pomiary *D max* w zakresie:

– 2,0–3,0 mm – należy wybrać ABSORB™ o średnicy 2,5 mm,

– 2,5–3,3 mm – trzeba wybrać ABSORB™ o średnicy 3,0 mm,

– 3,0–3,8 mm – należy wybrać ABSORB™ o średnicy 3,5 mm.

B) Jeden z pomiarów poza zakresem – wybór średnicy rusztowania do decyzji lekarza, zalecany jest dobór większej średnicy.

C) Zastosowanie innych technik obrazowych, takich jak IVUS i OCT, nie jest konieczne, ale może być przydatne w przypadku wątpliwości co do wymiaru referencyjnego naczynia planowanego do implantacji systemu ABSORB™, a także do oceny blaszki miażdżycowej i jej zwapnień.

2. Dobór długości ABSORB™: rusztowanie powinno obejmować co najmniej 2 mm „zdrowego” naczynia przed zwężeniem i za nim. W przypadku długich zwężeń dopuszczalne jest implantowanie maksymalnie dwóch rusztowań w jednej zmianie. Przy pomiarze długości należy uwzględnić także „zakładkę”, która powinna wynosić 1–4 mm.

3. System doprowadzający jest kompatybilny z cewnikami 6 F lub większymi o minimalnej średnicy wewnętrznej 0,070” (1,8 mm). Należy zwrócić szczególną uwagę na współosiowe ułożenie cewnika prowadzącego.

4. **Przygotowanie** blaszki miażdżycowej odpowiednimi predylatacjami:

A) Predylatacja balonem o średnicy o 0,5 mm mniejszej niż planowany wymiar ABSORB™.

B) Predylatacja cewnikiem balonowym o wymiarze równym średnicy planowanego rusztowania (niepodatnym balonem wysokociśnieniowym), gdy nie ma dobrego efektu pierwszej predylatacji lub utrzymuje się rezydualne zwężenie > 40%.

C) W przypadku długich zwężeń predylatacje powinny obejmować cały zmieniony miażdżycowo segment naczynia. Należy unikać uszkodzenia stref przyległych.

5. **Doprowadzenie** urządzenia do zmiany docelowej:

A) Nie należy leczyć pacjentów z krętymi segmentami oraz widocznymi istotnymi zwapnieniami, zwłaszcza w odcinku proksymalnym do zmiany, gdyż grozi to zsunieniem rusztowania z balonu.

B) Należy szczególnie ostrożnie doprowadzać rusztowanie do zmiany, stosując odpowiednie, stałe napięcie na systemie doprowadzającym, unikać forsownego pokonywania oporów, zwłaszcza techniki *dottering*. Wielokrotne próby przechodzenia przez zmianę grożą uszkodzeniem lub zsunieniem rusztowania.

C) Przęsła rusztowania ABSORB™ są niewidoczne w promieniowaniu RTG; w celu prawidłowego umieszczenia rusztowania na zmianie należy kierować się platynowymi markerami na rusztowaniu (po dwa na obu przeciwnych końcowych elementach rusztowania), które pokrywają się ze znacznikami na nierozprężonym balonie.

D) W przypadku istotnego oporu system doprowadzający należy delikatnie wycofać do cewnika prowadzącego. Powtórne wprowadzanie do tętnicy usuniętego wcześniej rusztowania jest zabronione – należy użyć nowego urządzenia. W przypadku jakiegokolwiek oporu w cewniku prowadzącym zalecane jest usunięcie całego systemu z cewnikiem prowadzącym.

6. **Implantacja** rusztowania: stopniowa inflacja o 2 atm co 5 s – łączny czas inflacji minimum 30 s, nie przekraczać RBP.

7. W przypadku implantacji dwóch ABSORB™ pierwsze rusztowanie powinno być umieszczone dystalnie. Następnie należy wprowadzić drugie rusztowanie z zakładką 1–4 mm.
8. W razie dysekcji naczynia wymagającej stentowania dopuszczalne jest zastosowanie drugiego rusztowania o odpowiednim wymiarze lub stentu metalowego uwalniającego ewerolimus.
9. **Postdylatacja** – wymiar naczynia w miejscu implantowanego rusztowania może wydawać się mniejszy w kontrolnej angiografii. Postdylatacja powinna być wykonana tylko w razie ewidentnego zwężenia rezydualnego lub ugięcia rusztowania. Do postdylatacji należy używać cewników balonowych wysokociśnieniowych (o małej podatności) o wymiarach odpowiednich do referencji i rozprężyć je ostrożnie, zgodnie z charakterystyką danego balonu, aby nie przekroczyć limitu maksymalnego wymiaru rusztowania, np:
 - A) ABSORB™ 2,5 mm – doprężanie balonami 2,75 mm, ewentualnie 3,0 mm, nie przekraczając wymiaru balonu 3,0 mm (maksymalnie ciśnienie nominalne),
 - B) ABSORB™ 3,0 mm – doprężanie balonem 3,25 mm, ewentualnie 3,5 mm, nie przekraczając wymiaru 3,5 mm,
 - C) ABSORB™ 3,5 mm – doprężanie balonem 3,75 mm, nie przekraczając wymiaru 4,0 mm.
10. **Dodatkowe badania obrazowe** – IVUS lub OCT – nie są wymagane, jednak mogą być przydatne w razie wątpliwości co do optymalnego przylegania rusztowania do ściany naczynia.
11. Podwójne leczenie przeciwplatek jest zalecane przez minimum 6 miesięcy lub dłużej w zależności od wskazań klinicznych.
12. **Szczególne środki ostrożności.** Należy zwrócić uwagę, że nie wolno wszczepiać urządzeń do zmian, których nie można prawidłowo przygotować odpowiednimi inflacjami, np. z powodu dużych zwapnień, gdy balon do predylatacji nie mógł być całkowicie rozprężony lub wynik poszerzenia był niezadowalający. Nie jest znane bezpieczeństwo stosowania innych metod, takich jak balony modyfikujące blaszkę, aterektomia kierunkowa i rotacyjna, a w badaniach klinicznych techniki te były niedozwolone. Nie zaleca się implantacji rusztowania do zmian na rozgałęzieniach z boczną o średnicy większej lub równej 2 mm, nie jest też znane skuteczne postępowanie w przypadku zamknięcia bocznic, a technika *kissing balloons* nie była dopuszczona w dotychczasowych protokołach badawczych. Nie ma też informacji dotyczących implantacji w zmianach ostialnych, pniu głównym, przewlekłych okluzjach oraz pomostach aortalno-wieńcowych. Ze względu na brak danych nie zaleca się stosowania tych urządzeń u kobiet w ciąży, okresie karmienia oraz u osób planujących potomstwo. Nie należy stosować ABSORB u osób z alergią na komponenty rusztowania: poli-L-laktyd, poli-D-laktyd, ewerolimus, a także mających przeciwwskazania do leczenia przeciwplatekowego lub przeciwzakrzepowego.

Podsumowanie

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych świadczą o ogromnym przełomie, jaki dokonuje się w kardiologii inwazyjnej w związku z wprowadzeniem biodegradowalnych rusztowań naczyniowych ABSORB™. Przewiduje się, że w najbliższych latach BVS staną się powszechną alternatywą dla implantowanych aktualnie stentów metalowych, w tym uwalniających lek antyproliferacyjny. Temu celowi ma służyć, szczególnie w Polsce, rozpoczęty program badań POLAR ACS 1 (*Polish ABSORB™ Registry*), w ramach którego coraz liczniejsze ośrodki kardiologii inwazyjnej będą miały okazję zastosować w swojej codziennej praktyce klinicznej DES BVS [20]. Konieczne jest więc zapoznanie się przez kardiologów inwazyjnych ze szczegółami i odmiennościami w przypadku wyboru BVS w trakcie zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej.

Piśmiennictwo

1. <http://www.abbott.com/news-media/press-releases/2011Jan10.htm>
2. 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.
3. 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.
4. Tamai H. Biodegradable stents, an update and work in progress. Presentation at TCT 2003.
5. Tamai H. Biodegradable stents, four-year follow-up. Presentation at TCT 2004.
6. Depukat R, Dudek D. Biodegradowalne stenty wieńcowe czwartą rewolucją w kardiologii inwazyjnej. *Postępy Kardiologii Inter* 2009; 5: 144-147.
7. Dudek D, Onuma Y, Ormiston JA i wsp. Four-year clinical follow-up of the ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB trial. *Eurointervention* 2012; 7: 1060-1061.
8. Nieman K, Dudek D, Ormiston J i wsp. ABSORB cohort a trial: five year clinical and MSCT results of the ABSORB bioresorbable everolimus eluting vascular scaffold. *Circulation* 2011; 124: A10570.
9. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y i wsp. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet* 2009; 373: 897-910.
10. García-García HM, Gonzalo N, Pawar R i wsp. Assessment of the absorption process following bioabsorbable everolimus-eluting stent implantation: temporal changes in strain values and tissue composition using intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. A substudy of the ABSORB clinical trial. *EuroIntervention* 2009; 4: 443-448.
11. Serruys PW, Onuma Y, Ormiston JA 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.
12. Serruys PW, Onuma Y, Dudek D i wsp. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold for the treatment of de novo coronary artery stenosis: 12-month clinical and imaging outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1578-1588.
13. Erbel R, Di Mario C, Bartunek J i wsp.; PROGRESS-AMS (Clinical Performance and Angiographic Results of Coronary Stenting with

- Absorbable Metal Stents) Investigators. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet* 2007; 369: 1869-1875.
14. Waksman R, Erbel R, Di Mario C i wsp.; PROGRESS-AMS (Clinical Performance Angiographic Results of Coronary Stenting with Absorbable Metal Stents) Investigators. 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.
 15. 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.
 16. Farooq V, Gomez-Lara J, Brugaletta S i wsp. Proximal and distal maximal luminal diameters as a guide to appropriate deployment of the ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a sub-study of the ABSORB Cohort B and the on-going ABSORB EXTEND Single Arm Study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 79: 880-888.
 17. Diletti R, Onuma Y, Farooq V i wsp. Six-month clinical outcome following the implantation of the bioresorbable everolimus eluting vascular scaffold in vessels smaller or larger than 2.5 mm. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 258-264.
 18. Gomez-Lara J, Diletti R, Brugaletta S i wsp. Angiographic maximal luminal diameter and appropriate deployment of the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold as assessed by optical coherence tomography. *EuroIntervention* 2012; 8: 214-224.
 19. Legutko J, Rzeszutko L, Partyka L i wsp. Comparison of three-dimensional and two-dimensional quantitative coronary analysis measuring intracoronary lengths in patients undergoing diagnostic coronary angiography. *Postępy Kardiol Inter* 2012; 8: 31-41.
 20. <http://www.abbott.com/news-media/press-releases/abbott-announces-international-launch-of-the-absorb-bioresorbable-vascular-scaffold.htm>