

Marek ANDRYSZCZYK

BIOMATERIAŁY WYKORZYSTYWANE DO PRODUKCJI STENTÓW – NADZIEJE I OGRANICZENIA

Streszczenie: Choroby układu naczyniowo-sercowego wysuwają się na czołowe miejsce w statystyce zgonów w naszym stuleciu. Obecnie w Polsce choroba niedokrwienna serca dotyczy prawie miliona mieszkańców, a rocznie z jej powodu umiera około 90 000 ludzi. Jedną z najczęściej stosowanych metod leczenia jest angioplastyka naczyń wieńcowych za pomocą stentów. Mimo istnienia na rynku wielu rodzajów stentów nadal występuje konieczność szukania nowych technologii i materiałów zapewniających lepsze własności mechaniczne, fizykochemiczne i biomedyczne stentów.

Słowa kluczowe: stenty, biomateriały, kardiologia, miażdżycza

1. WPROWADZENIE

Termin „choroba niedokrwienna serca” (*ischemic heart disease – IHD*) określa zróżnicowany patofizjologicznie i klinicznie stan czynnościowego lub trwałego uszkodzenia mięśnia sercowego. Może być ono spowodowane zmianami strukturalnymi lub zaburzeniami czynnościowymi w krążeniu wieńcowym [17, 23].

Badania populacyjne dowiodły, że stale wzrasta częstość występowania choroby niedokrwiennej serca. Dla obywateli Polski częstość zachorowania wynosi średnio 620 przypadków na 100 tysięcy dla mężczyzn i 220 przypadków na 100 tysięcy u kobiet [11, 12, 23]. Zależy od miejsca zamieszkania (mniejsza na wsiach i większa w miastach). Częstość występowania choroby niedokrwiennej rośnie gwałtownie z wiekiem u obu płci zwłaszcza po 45. roku życia. Obecnie obserwuje się wzrost występowania tej choroby wśród osób młodych między 20. a 30. rokiem życia [3, 15].

Istota problemu dotyczy tego, że choroba dotyka czynnych zawodowo osób w średnim wieku. Powoduje to szereg oddziaływań rodzinnych, społecznych i ekonomicznych.

Uwzględniając podział czynników ryzyka, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, na podstawie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, za najważniejsze, modyfikowalne czynniki ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej uważa:

- styl życia,
- palenie papierosów,

- dieta obfitująca w kalorie i tłuszcze zwierzęce,
- czynniki fizjologiczne i biochemiczne,
- podwyższone stężenie cholesterolu, zwłaszcza LDL,
- podwyższone stężenie trójglicerydów,
- hiperglikemia lub cukrzyca,
- zwiększone stężenie homocysteiny.

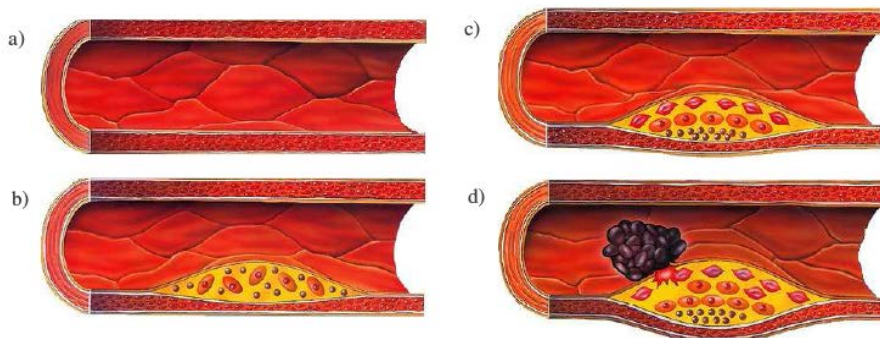
Za czynniki niemodyfikowalne, niezależne od chorego, uważa się:

- wiek powyżej 45 lat u mężczyzn i 55 lat u kobiet,
- przedwczesną menopauzę,
- chorobę innych tętnic na tle miażdżycowym [9, 22].

1.1. Miażdżyca tętnic wieńcowych

Najczęstszą przyczyną (ponad 90%) wystąpienia choroby niedokrwiennej serca jest miażdżyca tętnic wieńcowych. Przez wiele lat miażdżycę naczyń wieńcowych łączono z procesami starzenia. Dopiero badania prowadzone od połowy XIX w. dały nowe spojrzenie na patomechanizmu tego schorzenia, a najnowsze dowiodły, że zmiany miażdżycowe są wynikiem długotrwałego procesu zapalnego, pojawiającego się w ścianie naczyń w odpowiedzi na czynniki zapalne, niedotlenienie, wolne rodniki czy siły ścinające, uszkadzające komórki nabłonka [18, 22].

Powstawanie płytki miażdżycowej w tętnicach wieńcowych rozpoczyna się w momencie przenikania nadmiaru lipoprotein przez warstwę śródbłonka, tam wylapywane przez komórki immunologiczne (monocyty) włączane są w obręb włókien kolagenowych i tworzą wczesne nacieki tłuszczowe. Następnie rozpoczyna się proces migracji komórek mięśni gładkich z części środkowej naczynia do części wewnętrznej. Powoduje to powstanie nacieku komórek tkanki łącznej wokół zmiany – rysunek 1 [10].



Rys. 1. Kolejne stadia powstawania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych:
a) zdrowa tętnica, b) wczesne nacieki tłuszczowe, c) blaszka miażdżycowa,
d) blaszka miażdżycowa i zakrzep [13]

Fig. 1. The next phases of the formation atherosclerotic lesions in the coronary arteries:
a) healthy artery, b) early fatty infiltration, c) atherosclerotic plaque,
d) atherosclerotic plaque and thrombus [13]

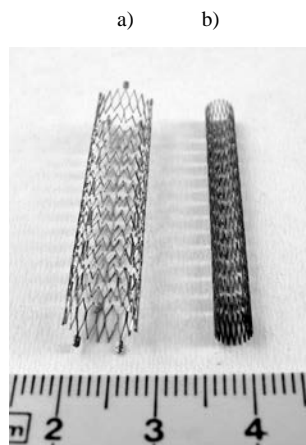
1.2. Stenty wieńcowe

W ostatnich latach rozwinęły się badania z dziedziny kardiologii, które miały na celu zmniejszenie liczby operacji na otwartym sercu. Zwiększono możliwości leczenia zabiegami małoinwazyjnymi oraz wdrażano leczenie zachowawcze (zmiana stylu życia i leczenie farmakologiczne).

Jedną z obecnie najbardziej popularnych metod leczenia choroby niedokrwiennej serca jest przeszskórna śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa (PTCA – *Percutaneous Trans luminal Coronary Angioplasty*). Jest to zabieg polegający na poszerzeniu zmienionego miażdżycowo odcinka tętnicy wieńcowej za pomocą zakończonego balonem cewnika, wprowadzonego w miejsce zwężenia [10, 20].

Klasyczną angioplastykę uzupełniają inne techniki z zastosowaniem różnych instrumentów, najczęściej z implantacją wewnątrznaczyniową stentów, które utrwalają efekt poszerzenia tętnicy [13].

Stenty są rodzajem metalowego, sprężystego rusztowania o przestrzennej konstrukcji walcowej i milimetrych wymiarach. Wszczepia się w miejsce krytycznie zwężonego odcinka tętnicy wieńcowej w celu podparcia jego ścian i zapobieganiu zwężenia światła naczynia (rys. 2).



Rys. 2. a) stent po poszerzeniu, b) stent przed poszerzeniem
Fig. 2. a) stent after enlargement, b) stent before expanding

1.3. Własności charakteryzujące implant

Skuteczność zabiegu wszczepienia stentu i wystąpienia późniejszych komplikacji zależy również od odpowiedniego dobrania własności mechanicznych i fizykochemicznych metalowych konstrukcji stentów:

- giętkości, umożliwiającej przeprowadzanie stentu przez zakręty naczyń wieńcowych i zaimplantowanie w miejscu zwężenia,
- łatwości przesuwania w cewniku i tętnicach,
- niskiego profilu stentu na balonie,

- niskiej trombogenności, chroniącej przed zakrzepami i nawrotami choroby,
- neutralności tkankowej,
- dobrej rozciągalności, ułatwiającej mechanizm rozprężania,
- wytrzymałości na zewnętrzne siły, zmniejszającej cykliczne rozciąganie ściany naczynia i redukującej tworzenie się komórek mięśni gładkich,
- małej całkowitej powierzchni stentu,
- dobrych własności reologicznych,
- dobrego pokrycia stentem ściany naczynia [16].

1.4. Materiały przeznaczone na stenty

Stenty wykonane są z biomateriałów, które po wprowadzeniu do układu krwionośnego nie mogą powodować zaburzeń funkcjonowania organizmu (uszkodzeń struktury białek, blokowania działania enzymów, zmian składu elektrolitu, uszkodzeń elementów morfotycznych krwi). Jednocześnie nie powinny inicjować reakcji toksycznych, mutagennych lub immunologicznych [5].

Obecnie występuje na rynku wiele stentów wieńcowych wykonanych z różnych typów materiałów; do najbardziej popularnych zalicza się:

- stal austenityczną AISI 316L (większość stentów),
- nitinol (RadiusTM, CardicoilTM, HARTSTM, ParagonTM),
- stopy platyny z irydem (AngiostentTM),
- tantal (Wiktor[®], CordisTM, StreckerTM),
- kobalt (Magic WallstentTM),
- złoto (NIROYALtm),
- polimery (fosforylocholina – DyvYsioTM stent, PTFE – Jostent[®]),
- stopy kobaltu (DriverTM, VisionTM),
- tytan (TTS) [16].

Najczęściej stosowanym tworzywem do produkcji stentów wieńcowych jest stal austenityczna kwasoodporna AISI 316L.

Austenityczne stale kwasoodporne stanowią grupę tworzyw, które najwcześniej zostały przystosowane do implantowania w organizmie ludzkim, co było nierozzerwalnie połączone z modernizowaniem składu chemicznego i fazowego.

Stale przeznaczone na implanty mają najwyższą jakość i ściśle ustalony skład chemiczny. Do głównych pierwiastków stopowych w tego typu stalach zaliczyć należy chrom, nikiel i molibden, natomiast wprowadzenie innych dodatków wpływa na przesunięcie granic występowania poszczególnych faz.

W stalach przeznaczonych na stenty wieńcowe stosunek Cr-Ni-Mo powinien wynosić około: 18% – 15% – 2,5%. W wyniku zwiększenia stężenia niklu wzrasta odporność stali na korozję naprężeniową, ponadto wysoka energia tworzenia chlorku niklu utrudnia penetrację jonów chloru do tlenkowej warstwy pasywnej. Zawartość molibdenu zwiększa odporność na korozję wżerową, podobnie jak chrom, oraz przyczynia się do wytworzenia na jej powierzchni warstw tlenkowych.

Bardzo ważnym aspektem jest rodzaj czystości i wtrąceń w tego rodzaju stali. Rodzaj wtrąceń, ich kształt, liczba oraz sposób rozmieszczenia może mieć olbrzymi wpływ na anizotropię własności mechanicznych materiału, uwidacznianą tym bardziej przy miniaturyzacji implantu [16].

1.5. Implanty odporne na restenozę

Implantacja metalowego stentu może inicjować kaskadową reakcję pomiędzy składnikami krwi a jego powierzchnią. Proces ten powoduje niebezpieczeństwo wykrzepiania krwi na powierzchni implantu sprzyjającego nawrotom zwężenia światła tętnicy wieńcowej. Metody zapobiegające takim zjawiska polegają na stosowaniu stentów pokrytych odpowiednimi lekami przeciwwskrzepowymi oraz powlekanyymi materiałami obniżającymi trombogenność lub wykonanych z materiałów niemetalowych [7].

Obecnie do najpopularniejszych należą materiały polimerowe, charakteryzujące się dobrą biotolerancją w środowisku krwi oraz atrombogennością.

Liczba gatunków polimerów syntetycznych niebiodegradowalnych stosowanych do powłok ochronnych na powierzchni stentów jest duża, a do najbardziej popularnych należą: poliuretan, silikon, politereftalan etylenu, fosforycholina [7].

W ostatnim dziesięcioleciu skupiono uwagę na polimerach naturalnych (m.in. polikwasach mlekowych, poliglikolidach, polisacharydach). Materiały te mają zróżnicowaną budowę oraz własności dzięki którym niektóre z nich ulegają biodegradacji w środowisku biologicznym. Uzyskane wyniki badań świadczą o skuteczności działania tego rodzaju aplikacji w zapobieganiu procesowi wykrzepiania, jak i restenozy [19].

Równoległe z badaniami prowadzonymi nad polimerami zaczęto wykorzystywać inne biomateriały. Koncepcja zastosowania powłok ze złota miała na celu poprawę widoczności stentów w obrazach kontrolnych. Za wykorzystaniem powłok wykonanych ze złota przemawiało ograniczenie ryzyka wykrzepiania krwi oraz obniżenie toksyczności implantu. Wyniki badań wykazały jednak, że warstwa ta może ulegać korozji w środowisku płynów ustrojowych oraz że nie zapewnia ochrony przed restenozą [6].

Nowe obiecujące wyniki badań uzyskano po zastosowaniu amorficznego węgla krzemu do pokrycia stentów wieńcowych. Wstępne wyniki wykazują dobrą odporność korozyjną w środowisku płynów ustrojowych oraz skuteczność tych powłok w ograniczaniu aktywacji płytek krwi [2, 4].

Do najważniejszych osiągnięć można zaliczyć stosowanie stentów uwalniających leki. W rozwiązaniach tych do struktury powłok polimerowych osadzonych na stentach wprowadzane są substancje atrombogeniczne i przeciwzapalne, które po umieszczeniu implantu w tętnicach są stopniowo uwalniane do krwi i tkanek naczynia. Wyniki badań klinicznych wykazują, że jest to jedno z najbardziej znaczących osiągnięć w kardiologii zabiegowej. Leki stosowane w warstwach wierzchnich stentów można sklasyfikować ze względu na sposób działania na ścianę tętnic i na cały układ krążenia wieńcowego. Najczęściej stosowanymi grupami leków są leki: antyproliferacyjne, immunosupresyjne, ha-

mujące migrację komórek, pobudzające proces gojenia i poprawiające funkcję śródbłonna, hamujące wykrzepianie [1, 8, 14].

Istnieje wiele rodzajów stentów wykonanych z różnego rodzaju biomateriałów, pokrytych lub niepokrytych lekami. Pomimo tego nadal prowadzone są liczne badania nad nowymi technologiami, zapewniającymi lepsze własności mechaniczne i fizykochemiczne stentów.

LITERATURA

- [1] ALFONSO F.: New Drug-eluting Stents: Polymer-free, Biodegradable Polymers or Bioabsorbable Scaffolds? *Rev Esp Cardiol* 6, 2013, 423-426.
- [2] ATAR E., AVRAHAMI R., KOGANOVICH Y.: Infrapopliteal stenting with silicon carbide-coated stents in critical limb ischemia: a 12 month follow-up study. *Isr Med Assoc J* 10, 2009, 611-614.
- [3] BEDNARKIEWICZ I.: Epidemiologia chorób układu krążenia. *Polskie Towarzystwo Kardiologiczne*, 2004, 10-20
- [4] DAHM J.B., WILLEMS T., WOLPERS H.G.: Clinical investigation into the observation that silicon carbide coating on cobalt chromium stents leads to early differentiating functional endothelial layer, increased safety and DES-like recurrent stenosis rates: results of the PRO-Heal Registry (PRO-Kinetic enhancing rapid in-stent endothelialisation). *EuroIntervention* 4, 2009, 502-508.
- [5] DAVID F.: Definitions in biomaterials: proceedings of a consensus conference of the European Society for Biomaterials. Elsevier, London, 1986.
- [6] EDELMAN E.R., SEIFERT P., GROOTHUIS A.: Gold-coated NIR stents in porcine coronary arteries. *Circulation* 103, 2001, 429-434.
- [7] GABRYEL J., OCHAŁA A., WOJAKOWSKI W.: Mechanizmy zapalne a restenoza po zabiegach implantacji stentów metalowych i uwalniających leki. *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej* 1, 2009, 41-46.
- [8] GARG S., BOURANTAS C.: New concepts in the design of drug-eluting coronary stents. *Nat Rev Cardiol* 10, 2013, 248-260.
- [9] Grupa robocza 2008 Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego do spraw rozpoznania i leczenia ostrej oraz przewlekłej niewydolności serca działająca we współpracy z Sekcją Niewydolności Serca i Europejskim Towarzystwem Intensywnej Opieki Medycznej pod przewodnictwem and K. Dicksteina. Wytyczne 2008 Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące rozpoznania i leczenia ostrej oraz przewlekłej niewydolności serca. *Kardiologia Polska* 66, 2008, suplement 4.
- [10] HIKMAT H., MADŽITOW D.A.: Ocena skuteczności leczenia pierwotną angioplastyką wieńcową chorych z ostrym zawałem serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST na podstawie analizy krzywej EKG. *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej* 7, 2011, 292-296.
- [11] JAKUBOWSKA-NAJNIGIER M., PIĄTKOWSKI R.: Epidemiologia niewydolności serca. *Terapia* 9, 2008, 4-5.
- [12] KARASEK D., KUBICA A., SINKIEWICZ W.: Epidemia niewydolności serca – problem zdrowotny i społeczny starzejących się społeczeństw Polski i Europy. *Folia Cardiologica Excerpta* 3, 2008, 242-248.
- [13] MARCINIAK J.: Stenty w chirurgii małoinwazyjnej. Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, 2006.
- [14] MULUKUTLA S.R., MARROQUIN O.C., VLACHOS H.A.: Benefit of long-term dual anti-platelet therapy in patients treated with drug-eluting stents: from the NHLBI dynamic registry. *Am J Cardiol* 4, 2013, 486-492.
- [15] MURRAY C.J., KULKARNI S.C., EZZATI M.: Understanding the coronary heart disease versus total cardiovascular mortality paradox: a method to enhance the comparability of cardiovascular death statistics in the United States. *Circulation* 113, 2006, 2071-2081.

- [16] PATRICK W. SERRUYS.: Handbook of Coronary Stents; fourth edition. CRC Press, London 2001.
- [17] PODOLEC P., JANKOWSKA E., PODOLSKI P., BANASIAK W.: Przewlekła niewydolność serca. Medycyna Praktyczna 55, 2009, 61-64.
- [18] SNARSKA B.: Choroba niedokrwienna serca w populacji województwa Łódzkiego. Polski Przegląd Kardiologiczny 4, 2003, 437-442.
- [19] STEFANINI G.G., KALESAN B.: Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. Lancet 378, 2011, 1940-1948.
- [20] SZKUTNIK M, FISZER R.: Przeznaczyniowe poszerzenie koarktacji aorty za pomocą balonowej angioplastyki i/lub implantacji stentu – doświadczenia własne. Postępy w Kardiologii Interwencyjnej 6, 2010, 1-6.
- [21] SZWED A.: Patogeneza miażdżycy i występowania zdarzeń wieńcowych. Postępy Nauk Medycznych 1, 2002, 2-6.
- [22] Wytyczne ESC dotyczące postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, 2013.
- [23] ZIOŁKOWSKI M., KUBICA A., SINKIEWICZ W.: Zmniejszanie umieralności na chorobę niedokrwieną serca w Polsce – sukces terapii czy prozdrowotnego stylu życia? Folia Cardiologica Excerpta 4, 2009, 265-272.

BIOMATERIALS USED FOR THE PRODUCING STENTS – HOPES AND LIMITATIONS

Summary: Diseases of the cardiovascular system have a high position in the statistics of deaths in our century. Now in Poland, ischemic heart disease affects almost a million people and per year die of about 90,000. One of the most commonly used treatment methods is the coronary angioplasty with the stents. Existence many types of stents, but still need to look for new technologies and materials to ensure better mechanical properties, physico-chemical and biomedical stents.

Key words: stents, biomaterials, cardiology, atherosclerosis