

Wiktoria LEFFLER

Politechnika Śląska, Wydział Inżynierii Biomedycznej

Zastosowanie polimerów niedegradowalnych w stentach naczyniowych uwalniających leki

Streszczenie. W niniejszym artykule przedstawiona została problematyka zastosowania protez wewnątrznaczyniowych, jakimi są stenty uwalniające leki antyproliferacyjne (Drug Eluting Stents – DES). Zawarto krótką charakterystykę powyższych implantów oraz omówiono warunki ich pracy. Poruszono także problem zastosowania materiałów polimerowych w kontekście powłok nanoszonych na stenty naczyniowe, jak również zaprezentowano właściwości użytkowe wykorzystywanych tworzyw.

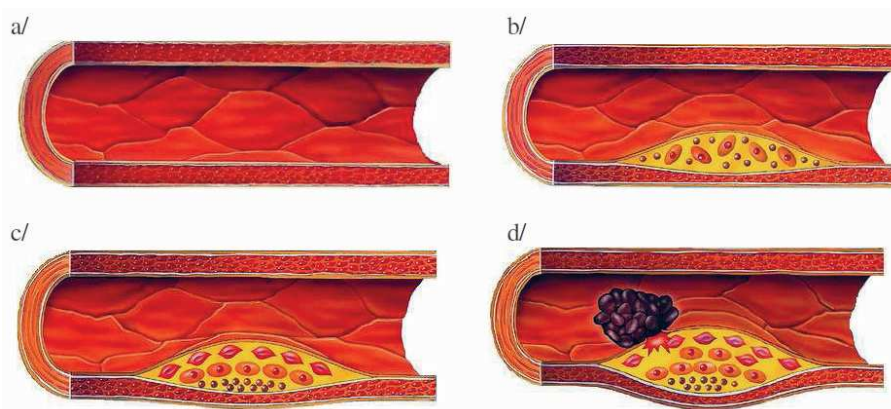
THE USE OF NONDAGRADABLE POLYMERS IN DRUG ELUTING STENTS

Abstract. This article presents the problem of the use of endovascular prostheses, which are drug eluting stents (DES). Contained a brief description of these implants and discusses their working conditions. Also raised the problem of the use of polymeric materials in the context of coatings applied to the vascular stents, as well as presents properties of resin.

Wprowadzenie

Choroby układu naczyniowo-sercowego, rozwijające się głównie na skutek miażdżycy tętnic (Rys. 1), stanowią obecnie jeden z ważniejszych problemów medycyny, zajmując czołowe miejsce w statystyce chorób i zgonów. Schorzenia tego układu stanowiły w Polsce 41,3% wszystkich zgonów w 1960 roku. Przełomowy jednak okazał się rok 1964, kiedy Dotter

i Jukins wprowadzili elastyczny przewodnik do tętnicy obwodowej wykorzystując do tego technikę Seldingera, polegającą na poszerzeniu światła tętnicy podczas zabiegu przezskórnej, śródnaczyniowej angioplastyki wieńcowej (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty – PTCA). Natomiast w 1969 roku została przeprowadzona przez Dottera pierwsza próba wszczepienia do tętnic udowych psów metalowych rurek, będących pierwowzorami



Rys. 1. Etapy powstawania przewężeń w obrębie tętnic wieńcowych [1, 4]: a – przekrój zdrowej tętnicy, b – wczesne stadium odkładania się cholesterolu, c – powstała blaszka miażdżycowa, d – blaszka miażdżycowa z tworzącym się zakrzepem

stentów. Punktem zwrotnym w walce z chorobą niedokrwienną serca okazał się jednak rok 1986, w którym Sigwart umieścił pierwszy samorozprężalny stent w naczyniach wieńcowych człowieka. W następnych latach dokonywano kolejnych udoskonaleń kształtu oraz konstrukcji stosowanych implantów, jak również techniki implantacji. Wskutek tego nastąpiło skrócenie czasu, a także uproszczenie wykonywanego zabiegu chirurgicznego oraz zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia restenozy, będącej procesem prowadzącym do nawrotu zwężenia światła naczynia krwionośnego, co z kolei przyczyniło się do poprawy wyników leczenia [1÷6].

Zastosowanie stentów (Rys. 2.), będących wewnątrznacyniowymi implantami zyskało miano jednego z największych osiągnięć w dziedzinie kardiologii interwencyjnej w leczeniu miażdżycy naczyń tętniczych. Implanty te, umieszczane wewnątrz zwężonego obszaru naczynia krwionośnego, w celu podparcia ścian oraz poszerzenia jego światła, stanowią przestrzenne, sprężyste rusztowanie o niewiel-

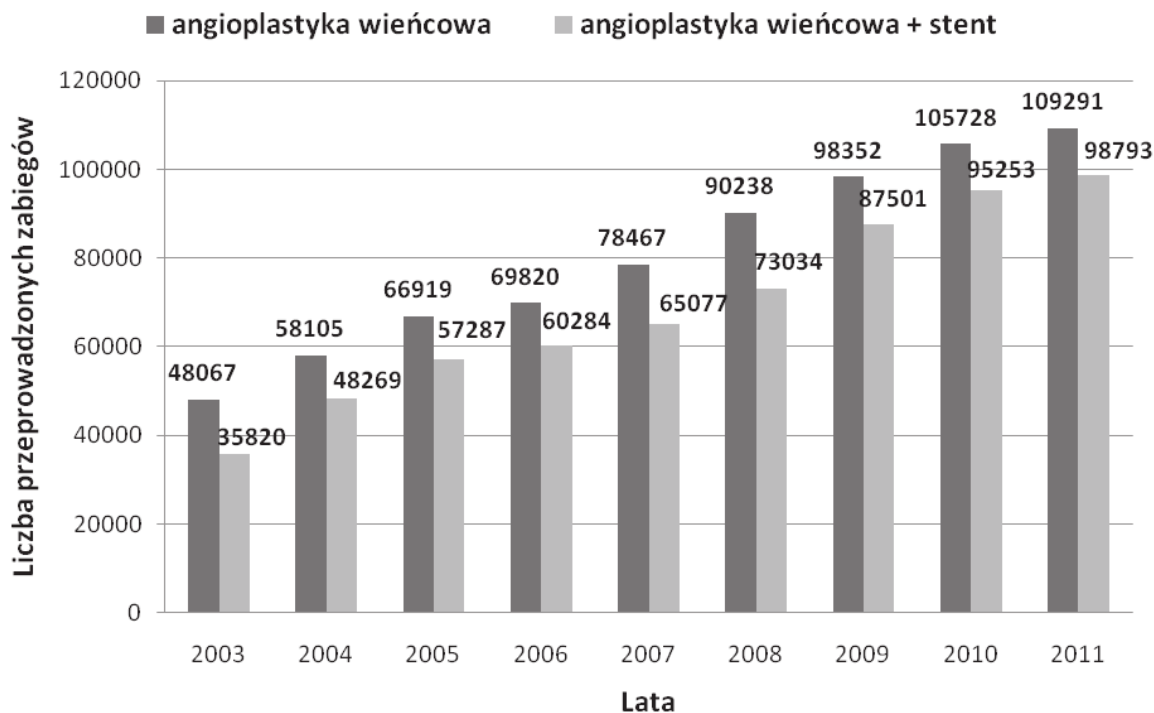


Rys. 2. Stent wieńcowy [8]

kich rozmiarach. W ostatnich latach obserwuje się w Polsce dynamiczny wzrost liczby przezskórnych zabiegów inwazyjnych w kardiologii zabiegowej, w tym także liczby zabiegów z wszczepianiem stentów (Rys. 3.) [1÷4, 7].

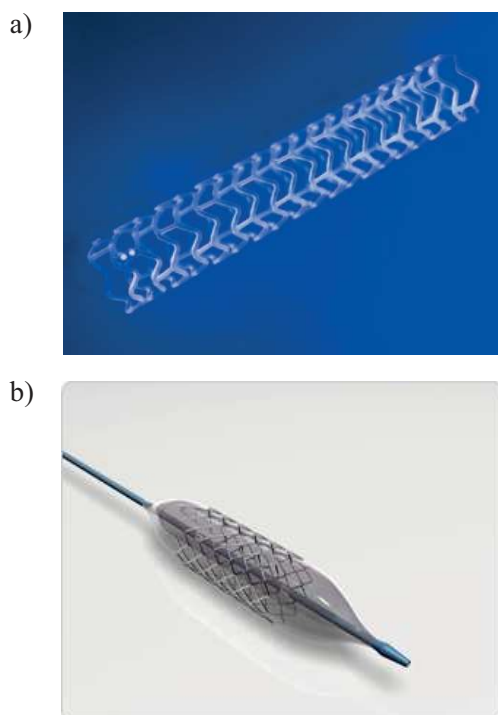
Charakterystyka stentów naczyniowych

Prawidłowy stent wieńcowy charakteryzuje szereg własności, do których zaliczane są, między innymi, dobra sprężystość, niezawodna



Rys. 3. Liczba zabiegów angioplastyki wieńcowej oraz zabiegów wszczepiania stentów w Polsce w latach 2003–2011 [7]

rozprężalność, niewielki stopień skrócenia implantu oraz łatwość w przesuwaniu. Z uwagi na fakt, iż protezy wewnątrznacyniowe umieszczane są w organizmie ludzkim, materiał, z którego zostają wykonane powinien wykazywać zadowalającą odporność korozyjną oraz wysoką biotolerancję w środowisku krwi, rozumianą jako hemokompatybilność, jak również atombogenność i dobre własności reologiczne. Ze względu na magnetotropizm komórek krwi, niedopuszczalne jest stosowanie materiałów zawierających w swojej strukturze fazy martenzytyczne oraz ferrytyczne, charakteryzujące się własnościami ferromagnetycznymi. Dlatego też, najczęstszym tworzywem służącym do ich wykonania jest stal Cr-Ni-Mo, odznaczająca się paramagnetyczną strukturą austenityczną. Zaleca się także, by stent wykazywał jak najmniejszy stopień ostentowania (możliwie małą powierzchnię tworzywa) oraz dobrą widoczność fluoroskopową, wykorzystywaną podczas badań radiologicznych [1,9,10].

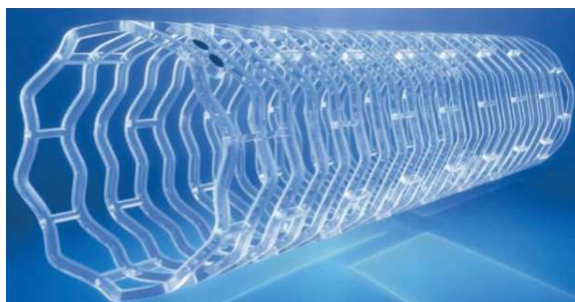


Rys. 4. Stenty wieńcowe [11, 12]: a) stent wieńcowy samorozprężalny, b) stent wieńcowy rozprężalny na baloniku

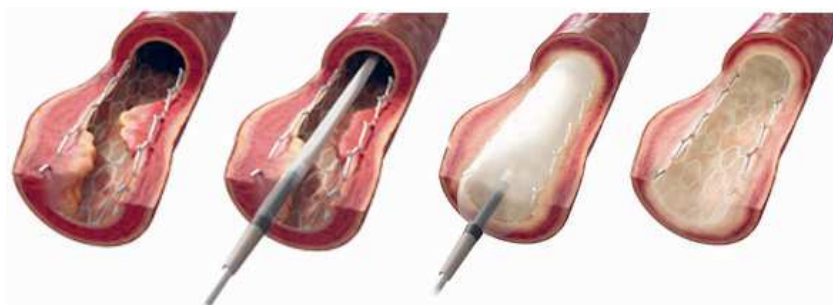
Obecnie na rynku dostępnych jest wiele rozwiązań konstrukcyjnych tego rodzaju implantów w zależności od ich kształtu, konstrukcji, czy techniki implantacji. Biorąc pod uwagę kształt konstrukcji elementów stentu wyróżnić można protezy wewnątrznacyniowe przyjmujące kształt zwoju (*coil*), stenty siateczkowe (*mesh stents*), stenty rurkowe z nacięciami (*slotted tube*), stenty pierścieniowe (*ring*) oraz stenty złożone. Uwzględniając technikę implantacji, rynek wyrobów medycznych dysponuje dwoma rozwiązaniami (Rys. 4), jakimi są stenty samorozprężalne (*self-expanding – SE*) oraz stenty rozprężalne na baloniku (*balloon expandable – BE*). Natomiast klasyfikując protezy wewnątrznacyniowe według ich kształtu, wyróżnić można stenty proste, w kształcie litery Y oraz wygięte T – stosowane w odpowiednich miejscach naczyń krwionośnych [1].

Stenty wieńcowe uwalniające leki

Kolejny punkt zwrotny w kardiologii zabiegowej stanowiło wprowadzenie do użytku klinicznego stentów uwalniających stopniowo leki antyproliferacyjne (*Drug Eluting Stents – DES – Rys. 5*), głównie surolimus i paklitaksel w celu zmniejszenia niepożądanego oddziaływania metalowych stentów oraz znacznego ograniczenia powstawania zjawiska restenozy. Ich konstrukcja złożona jest z trzech komponentów, do których należą: stent metalowy stanowiący podłoże doprowadzające lokalnie działający lek, sam lek oraz polimer będący matrycą dla stosowanego leku [1,5, 13÷17].



Rys. 5. Rozwiązanie konstrukcyjne polimerowego stentu uwalniającego leki [18]



Rys. 6. Proces wprowadzania stentu rozprężalnego na baloniku uwalniającego lek antyproliferacyjny [25]

Zadaniem powłok polimerowych naniesionych na protezy wewnątrznaczyniowe jest wytworzenie bariery obojętnej pomiędzy tkankami naczyń krwionośnych, a powierzchnią metalową stentu. Tworzywa polimerowe, przeznaczone do kontaktu z krwią, znajdujące zastosowanie na powłoki stentów uwalniających leki powinny spełniać szereg wymagań, w skład których wchodzi hemozgodność polimeru. Wyróżniać ją powinna minimalna tendencja tworzywa do aktywizacji enzymów zawartych we krwi, uszkodzenia upostaciowionych elementów krwi, hemolizującego działania na erytrocyty, a także stymulowania tworzenia zakrzepów krwi. Natomiast własności fizykochemiczne powierzchni polimeru warunkuje wiele czynników, do których zaliczane są: zwilżalność powierzchni, kąt zwilżania, wielkość powierzchniowej przewodności tworzywa, wielkość zmian potencjału elektrycznego na powierzchni styku polimer – przepływająca krew oraz wielkość, rodzaj i rozmieszczenie ładunku elektrycznego powierzchni [1, 9, 19÷24].

Obecnie, największą grupę tworzyw polimerowych wykorzystywanych do utworzenia powłok implantów stanowią polimery syntetyczne niebiodegradowalne, do których należą poliuretan, fosforycholina, polisiloksan, politereftalan etylenu oraz politereftalan glikolu etylowego. Poliuretany, ze względu na swoją strukturę mikrofazową, dobre własności mechaniczne oraz odporność na utlenianie stosowane są w przypadku protez naczyń krwionośnych o niewielkim przekroju, których średnica nie przekracza 6 mm. Badania nad kons-

trukcją jednego ze stentów wykazały, iż przy nanoszeniu na jego powierzchnię powłoki z fosforycholino należy uwzględnić fakt, iż zastosowanie tego tworzywa powoduje zaokrąglenie geometrii implantu, jednocześnie zwiększając stopień ostentowania. Natomiast politereftalan etylenu zyskał swoje zastosowanie ze względu na wykazywanie znacznej odporności na degradację w środowisku tkankowym oraz płynów ustrojowych [1, 9, 17, 26÷30].

Od kilku lat na rynku wyrobów medycznych dostępne są również stenty uwalniające leki nowej generacji, uwalniające nowe substancje, do których należą ewerolimus, zotaroimus oraz biolimus. Implanty te zawierają w swoim składzie polimery wykazujące wyższą biotolerancję, m.in. polimery biodegradowalne [16].

Bibliografia

1. Marciniak J., Paszenda Z., Walke W., Kaczmarek M., Tyrlik-Held J., Kajzer W., *Stenty w chirurgii małoinwazyjnej*, Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, Gliwice 2006.
2. Maciejewska M., *Nowe generacje protez wewnątrznaczyniowych w leczeniu choroby wieńcowej*, <http://biotechnologia.pl/>, 28.03.2014.
3. Walke W., Paszenda Z., Marciniak J., *Optymalizacja cech geometrycznych stentu wieńcowego z wykorzystaniem metody elementów skończonych*, 12th International Scientific Conference, Achievements in Mechanical & Materials Engineering, Amme, 2003: 1011-1016.
4. Paszenda Z., Tyrlik-Held J., *Badania odporności korozyjnej stentów wieńcowych ze stali Cr-Ni-Mo*,

- 10th Jubilee International Scientific Conference Achievements in Mechanical & Materials Engineering, Amme, 2001: 453 – 460.
5. Gabryel J., Ochała A., Wojakowski W. i inni, *Mechanizmy zapalne a restenoza po zabiegach implantacji stentów metalowych i uwalniających leki*, Postępy w Kardiologii Interwencyjnej 2009, 5, 1 (15): 41 – 46.
 6. Dzielski D., Buszman P., *Zapalenie a restenoza po implantacji stentu do tętnicy wieńcowej*, Postępy w Kardiologii Interwencyjnej 2005, 1, 1: 67 – 70.
 7. Dudek D., Legutko J., Siudak Z. i inni, *Kardiologia interwencyjna w Polsce w 2011 roku. Raport Zarządu Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego*, Postępy w Kardiologii Interwencyjnej 2012, 8, 2 (28): 108 – 113.
 8. Strona internetowa <http://www.optoindia.com>, 28.03.2014.
 9. Marciniak J., *Biomateriały*, Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, Gliwice 2013.
 10. Świerczyńska-Machura D., Kieć-Świerczyńska M., Kręcisz B. i inni, *Alergia na składowe implantów*, Alergia Astma Immunologia, 2004, 9 (3): 128 – 132.
 11. Strona internetowa www.heartmatters.com.sg, 04.04.2014.
 12. Strona internetowa <http://www.hcrnetwork.com>, 04.04.2014.
 13. Lobodzinski S. S., *Bioabsorbowalne stenty wieńcowe*, Folia Cardiologica Excerpta 2009, 4, 4: 247 – 250.
 14. Milewski K., Tajstra M., *Stenty bioresorbowalne – aktualny stan wiedzy*, Folia Cardiologica Excerpta 2012, 7, 4: 213 – 219.
 15. Depukat R., Dudek D., *Biodegradowalne stenty wieńcowe czwartą rewolucją w kardiologii inwazyjnej*, Postępy w Kardiologii Interwencyjnej 2009, 5, 3 (17): 144 – 147.
 16. Kübler P., Reczuch K., *Zastosowanie stentów uwalniających leki w świeżym zawale serca – czy batalia dobiega końca? Od zwątpienia do aprobaty*, Postępy w Kardiologii Interwencyjnej 2013, 9, 1 (31): 55 – 60.
 17. Pregowski J., Witkowski A., Chmielak Z., *Comparison of safety and efficacy of paclitaxel-eluting stents with durable versus biodegradable polymer implanted in saphenous vein graft lesions. Nine-month angiographic and intravascular ultrasound follow-up*, Postępy w Kardiologii Interwencyjnej 2012, 8, 4 (30): 269 – 274.
 18. Strona internetowa <http://koltowski.files.wordpress.com>, 06.04.2014.
 19. Kurtyk M., Serruys P., *Current state of coronary stenting*, Fourth Thoraxcenter Course of Coronary Stenting, Roterda, 1997.
 20. Agrawal C., Haas D., Leopold D., Clark H., *Evaluation of polylactic acid as a material for intravascular polymeric stents*, Biomaterials, 1992, 13: 176 – 182.
 21. Hoffmann R., Mintz G., *Coronary in-stent restenosis – predictors, treatment and prevention*, European Heart Journal, 2000, 21: 1739 – 1749.
 22. Violaris A., Ozaki Y., Serruys P., *Endovascular stents: a break through technology, future challenges*, International Journal of Cardiac Imaging 1997, 13:3 – 13.
 23. Gunn J., Cumberland D., *Stent coatings and local drugs delivery*, European Heart Journal 1999, 20: 1693 – 1700.
 24. Peng T., Gibula P., De Yao K., Goosen F., *Role of polymers in improving the results of stenting in coronary arteries*, Biomaterials 1996, 17: 685 – 694.
 25. Strona internetowa <http://biotronik.de>, 06.04.2014.
 26. Serruys P. W., Buller C., Bonnier J. J. R., *Quantitative angiographic results of the phosphorylcholine coated bioDivYsio stent in the SOPHOS study*, Eur. Heart J. 1999, 20: 272.
 27. Lelach M. D., Cooper L. S., *Biomaterials*, Plenum Press. New York 1992.
 28. Ratner B., *Biomaterials Science. Introduction to Materials in Medicine*, Academic Press, San Diego, Cal. 2001.
 29. Kurtyk M., Serruys P., *Current state of coronary stenting*, Fourth Thoraxcenter Course of Coronary Stenting, Rotterdam, 1997.