

BUDAMED '05 Konferencia Orvosbiológiai és Klinikai Mérnököknek, 2005. október 13., Budapest.

KOSZORÚÉRSZTENTEK ÚJ GENERÁCIÓJÁNAK KIFEJLESZTÉSE

Puskás Zsolt ¹, Albrecht Katalin ¹, Ginsztler János ², Major László ³, Koós Margit ⁴,
Szabó Barnabás ², Dobránszky János ⁵

1 – K & M Tentaur Kft.

2360 Gyál, Somogyi Béla utca 11.

2 – BME Anyagtudomány és Technológia Tanszék
1111 Budapest, Goldmann György tér 3.

3 – CardioVascular Interventions Kht.
1123 Budapest, Alkotás út 50.

4 – MTA Szilárdtestfizikai és Optikai és Kutatóintézet
1121 Budapest, Konkoly-Thege Miklós út 29-33.

5 – MTA TKI, MTA–BME Fémtechnológiai Kutatócsoport
1111 Budapest, Goldmann György tér 3.

zsolt.puskas@tentaur.hu

Kivonat

A koszorúér-betegségek gyógyításában óriási jelentőségű a szűkületek érprotézissel (sztent) való tágitása. A cikk röviden bemutatja a Nemzeti Kutatási és Fejlesztési Programok keretében elindított projekt előzményeit, célkitűzéseit és eddigi eredményeit. A kutató-fejlesztő munkának az alapvető célja az, hogy a több éve folyó anyagtudományi kutatások, klinikai eredmények és a sztent fejlesztési /gyártási tapasztalatainak eredményeként, formájában és a felületi jellemzők tekintetében új sztent jöjjön létre, amely egyenrangú magyar terméket jelenthet a piacvezető termékekkel szemben.

Kulcsszavak: sztent, flexibilis mintázat, gyógyszerbevonat (DES), lézersugaras vágás, haemokompatibilitás

1. Bevezetés

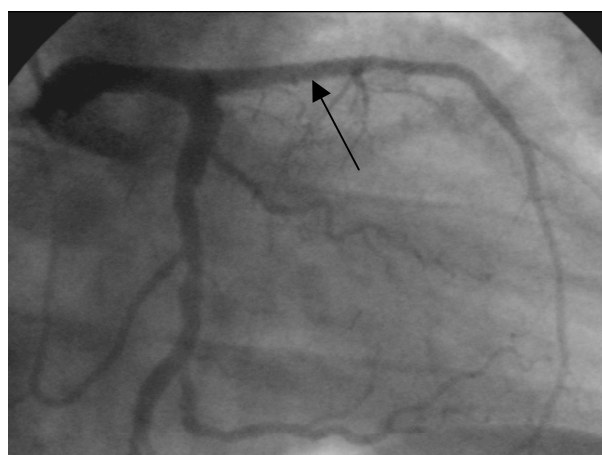
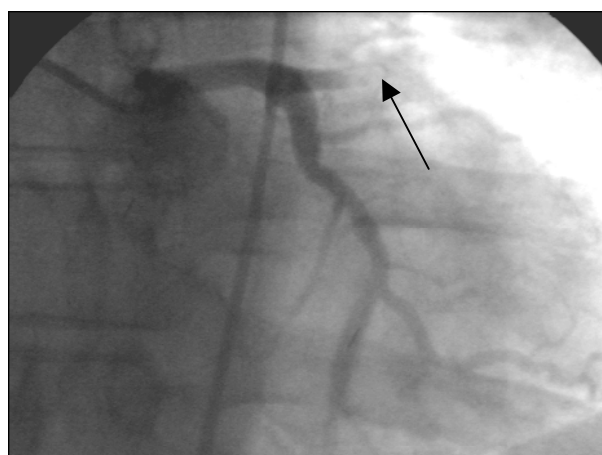
A szív koszorúereinek betegsége Magyarországon és a fejlett világ többi országában is népbetegség, a halál- és okok egyik meghatározó tényezője [1].

Az érszűkület azt jelenti, hogy az érfal belső részén zsíros lerakódások jönnek létre, melyek idővel elmeszesednek, csökkentve ezzel az erek átmérőjét és rugalmasságát. Mindezek a folyamatok idővel a helyi keringés elégtelenségét okozzák. Ha az érszűkület a szív oxigénellátását biztosító koszorúerek valamelyikében jelentkezik, az a szívizomzat egy részének elhalásához, vagyis szívinfarktushoz vezet [2].

A koszorúerek szűkületei (arteriosclerosis) EKG-val is kimutatathatók, mivel változik a szív egyes területeinek elektromos aktivitása, de az érelzáródások legbiztosabban katéteres érfestéssel diagnosztizálhatók.

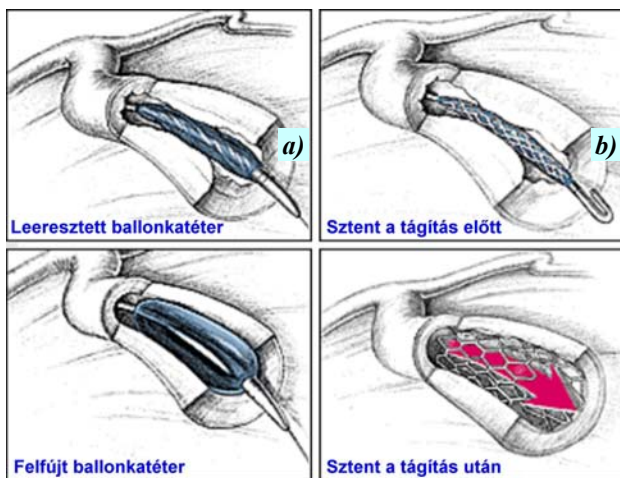
Az elzáródott coronaria artériák gyógyításának klaszikus módszere a gyógyszeres kezelés, valamint a szív-műtét (bypass). Az 1980-as évektől számos alternatív

módszer terjedt el, amelyek célja a keringés helyreállítása rekanalizációs módszerekkel. A sztentek hálós szerkezetű implantátumok, amelyek az érfal kitámasztásáról gondoskodnak a ballonkatéterrel tágitott érszakaszon. Rendeltetésük, hogy meggátolják az ér visszaszűkülését [3].



1. ábra – 42 éves férfi koszorúér-szűkületének röntgenképe angioplasztika előtt és után

A ballonkatéteres értágítás (PTCA) alkalmával egy ballont vezetnek az érszűkülethez, amelyet felfújva kitágítják az eret (2.a. ábra). Az eljárás hátránya, hogy kisebb-nagyobb sérüléseket okozhat az érfaalon, aminek egyes esetekben akut elzáródás, vagy visszaszűkülés a következménye. A sztentet szintén ballonkatéter segítségével helyezik fel a szűkület helyére, amelyet a ballonkatéter felpumpálásával kitágítanak (2.b. ábra), s az bennmaradva az érben, nem engedi visszarugózni az érfaalat, illetve a sérült intimát (belső érhártya) rögzíti, hogy az ne tudjon elzáródást okozni. Az érprotézis tartósan megtámasztja az érfaalat, de az intima regenerációja következtében képződő sejtszaporulat a sztenten belül az ér újbóli visszaszűküléséhez vezethet [4]. A „direkt sztentelés” esetén előtágítás nélkül helyezik fel a fémháló jellegű sztentet.



2. ábra – Koszorúér-szűkület ballonos tágítása és sztentelése [5]

Az 1990-es évek végéig uralkodó nézet szerint a sztentet „láthatatlanná” szerették volna tenni a szervezet számára, és csak mechanikai funkciót szántak neki. Az utóbbi években kibontakozott kutatások az aktív, gyógyszeres bevonatok (DES, Drug Eluting Stent) és a felszívódó sztentek felé irányulnak. [6]

2. A sztentfejlesztésre irányuló NKFP-projekt célja

2004-ben a BME Anyagtudomány és Technológia Tanszék, a CardioVascular Interventions Kht., a K&M Tentaur Kft., a MTA Szilárdtestfizikai és Optikai és Kutatóintézet, az MTA–BME Fémtechnológiai Kutatócsoport és az eucatech AG alkotta konzorcium a Nemzeti Kutatási és Fejlesztési Programok főpályázatára sikeres pályázatot nyújtott be „Koszorúérsztentek új generációjának kifejlesztése klinikai tapasztalatok alapján, nanoszerkezetű bevonatokkal ellátott haemokompatibilis anyagokból” címmel.

A projekt célrendszerébe négy, egymáshoz szorosan kapcsolódó kutatás-fejlesztési feladatcsoport megvalósítása tartozik, amelyek a következők:

- I.) Új anyagok alkalmazása sztentalapanyagként
- II.) Flexibilis sztentmintázatok kifejlesztése

- III.) Lézertechnológián alapuló gyártási módszerek kifejlesztése.
- IV.) Gyógyszerkibocsátó és DLC bevonatos sztentek kifejlesztése.

2.1 Új anyagok alkalmazása a sztentek alapanyagaként

Az 1990-es években jelentősen felgyorsult a sztentek beültetése a koszorúerek tágítása során, és a klinikai tapasztalatok alapján egyre pontosabb elvárások fogalmazódtak meg a sztentek fejlesztői számára. Nyilvánvalóvá vált, hogy a véredényekbe implantált eszközök esetében nem elegendő csupán biokompatibilitásról beszélni: kialakul a haemokompatibilitás fogalmaköre, és a korszerű sztentekkel kapcsolatos elvárások együttese [4], [7], [8], [9]

Az ideális alapanyag jellemzői:

- Nagy alakváltozás elviselése
- Finom szemcseméret
- Korrózióálló
- Haemokompatibilitás
- Fémion-kibocsátás alacsony
- Röntgensugár-elnyelő képesség

A megfelelő alapanyagok kiválasztásához szükséges az új sztentanyagok haemokompatibilitásának és gyártásalkalmassági jellemzőinek vizsgálata. A vizsgálati programba bevonni kívánt anyagok: *316LVM ausztenites acél*, *Co-ötvözetek (L-605, MP3-5N)*, *bioabszorpcióra képes Mg-Al3-Z1 ötvözet*, *nitinol*, *Pt-ötvözésű korrózióálló acél*. A vizsgálatok kiterjednek a véralkotókkal való kölcsönhatásra, a Ni-ion-kibocsátásra, a nedvesítési jellemzők mérésére, valamint a tágításkor végbemenő képlekeny alakváltozás okozta felületi elváltozások (csúszási vonalak, narancsosodás, felkeményedés stb.) szerepének tisztázására.

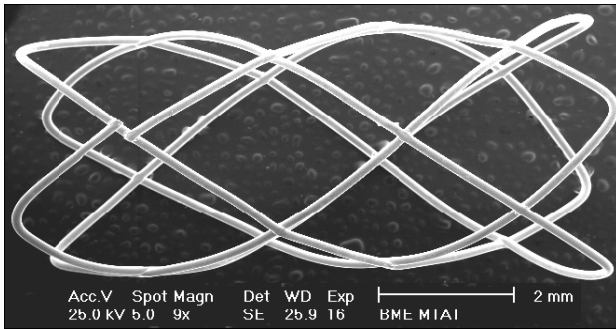
A villamos ellenállás-, a lézersugaras- és az elektron-sugaras hegesztések következő jellemzőit vizsgáljuk: kötéstiszta, szívósság, repedésmentesség, fáradással szembeni ellenállás. A lézeres megmunkálás feltételeként vizsgáljuk a hőhatásövezet átalakulásait, a szemcsenagyságot, a sorjaképződést és a polírozhatóságot.

2.2 Flexibilis sztentmintázatok kifejlesztése

A sztentek felhelyezésekor problémát jelenthet a kanyargós érszakaszokon való átjutás. A sztent, flexibilitásának növelésével irányíthatóbbá, könnyebben kezelhetővé válik. A flexibilis sztentmintázatok kifejlesztése mind cső, mind huzal előgyártmányból a projekt céljai között szerepel.

Sok tapasztalatunk van huzalból készített sztentek (TCS10) vizsgálatában, ahol a csomópontokat hegesztett kötések alkotják.

Ez a típusú implantátum a többihez képest nagy tartószilárdsággal rendelkezik, de ez a hajlékonyság rovására megy. Huzalból készítettünk olyan fémhálót is, ami egy spirálként feltekert sinus hullámra emlékeztet. Ennél a típusnál különböző helyeken rögzítettük az egymáshoz érintkező szálakat, ezáltal különböző hajlékonyságú sztenteket kaptunk.



3.ábra – Tentaur Coronaria Stent - TCS10

A sztent „formatervezése” a klinikai tapasztalatok, valamint mérnöki modellezés alapján folyik. A CVI Kht., amely katéterterápiás laboratóriumot üzemeltet és tapasztalt orvoscsapattal rendelkezik, nem csak a tervezéshez nyújt nagy segítséget, de a teszteléshez használt in vitro modellek megalkotásában is fontos szerepet játszik. A mérnöki tervezést, illetve modellezést CAD-programmal végeztük, amiben a tapasztalati tudás mellett olyan mérhető paramétereket is figyelembe vettünk, mint a:

1. Tágulási rövidülés: 2-22%
2. Radiális visszarugózás: 2-4%
3. Fémmel fedett terület: 10-15%. [10]

A modelleken végeselemes szimulációt végzünk, így már a prototípus gyártása előtt kiderül a hibák egy része és a későbbi fejlesztésekhez egy újabb számszerű adatot kapunk. Az ultraflexibilis sztentek fejlesztésének részét képezi a sztentek ballonkatéterre montírozási technológiájának kidolgozása is. A ballontra montírozás munkafázisába fog bekapcsolódni a német eucatech AG, amely kifejleszti az adott sztenthez (anyag és méret szerint) leginkább illő ballont, és segítséget nyújt a montírozási technológiához.

2.3 Lézer technológián alapuló gyártási módszerek

A K&M Tentaur Kft.-nél a huzalból készült sztentek és a csőből maratással előállított mintázatok után a lézersugaras vágási technológia új lehetőségeket teremt. A vágást kifejezetten erre a célra kifejlesztett, impulzusüzemű Nd:YAG lézerrel végezzük, amelynek főbb paraméterei:

Névleges átlagteljesítmény:	15 watt
Csúcsteljesítmény:	600 watt
Impulzusfrekvencia:	0,1-5000 Hz
Impulzushossz:	12-30 μ s
Impulzusenergia:	2-180 mJ
Lézernyaláb átmérője:	2,5 mm
Lézernyaláb divergenciája:	2 mrad

Az alapanyag mozgatóját egy lineáris asztallal és egy forgatóegységgel oldottuk meg. A rendszer 250mm hosszban képes megmunkálást végezni. A kiinduló csőátmérő 2-3 mm, a falvastagság pedig 0,1-0,2 mm. A kiválasztandó cső falvastagsága függ az elérni kívánt mintázattól és a vágáskor esetlegesen képződött sorjától. A mintázatot a CAD programból beolvasva könnyen létrehozható. Az elkészült gyártmányt mindenképpen elektropolírozni kell, ugyanis ez által eltűnnek a vágási sorják, lekerekednek az élek és egy homogén, sima felületet kapunk [11]. A felületkezelési technológia az elektropolírozás mellett alapve-

tően passzíválást jelent, de az új ötvözeteknél meg kell határozni a követendő legcélszerűbb eljárást.

2.4 Bevonatos sztentek kifejlesztése

Az elmúlt években különösen nagy figyelem fordult a bevonatok felé: ezt az a felismerés motiválta, hogy a sztent eddigi alapfunkciójára, az érfal megtámasztására csak azon rövid ideig van szükség, amely alatt a keringés helyreállása folytán az ér visszanyeri rugalmasságát. A gyógyszerbevonatos sztentek ennél többet nyújtanak azért, hogy a gyógyulást elősegítő hatóanyagokat közvetlenül a sérülés helyszínére szállítsák. Ennek köszönhetően jelentősen javulnak a sztent beültetését követően legnagyobb problémát okozó ér-visszaszűkülési ráta. Ezek a felismerések gyakorlatilag minden sztentgyártót az aktív, hatóanyag-tartalmú és/vagy a feloldódó sztentek irányában való kutatásra készítették.

A gyógyszerek sztenten történő szállítása különféle módokon történhet: [12]

1. polimerbe ágyazva
 - a. le nem bomló, hagyományos polimerek
 - b. erodálbilis polimerek
2. direkt felvitellel (bemártás),
3. PC-bevonatként (PhosphorylCholine),
4. mikroporozus kerámia-bevonattal,
5. adagolószemekből (reservoir),
6. biodegradálbilis sztent anyagába beépítve.

A gyógyszerkibocsátó sztentek nagy részében a hatóanyagot valamilyen polimerbe kötve kapcsolják a sztent felületére. A hatóanyag polimerbe ágyazását az teszi szükségessé, hogy hordozó polimer nélkül a hatóanyag kb. 40%-a elveszik a ballonos tágítás során.

A gyógyszerbevonatos sztenteket csoportosíthatjuk a hatóanyag hatásmechanizmusa szerint, nevezetesen ismertek trombusképződést gátló, visszaszűkülést gátló, gyulladást és sejtszaporodást gátló aktív sztentbevonatok.

A sztent beültetésekor az elsőként fellépő problémát a trombusképződés jelenti. Ezt véralvadásgátló és antitrombotikus szerek segítségével lehet megakadályozni. A sztent beültetése után az ér visszaszűkülése több okra vezethető vissza, ezért megakadályozásához a folyamat több pontján lehet/kell beavatkozni. Vannak olyan gyógyszerek, amelyek összetett hatásmechanizmusuk révén egymagukban több lépést gátolnak, pl. a sirolimus. A visszaszűkülés megakadályozásában szerepet játszanak a sebgyógyulást és az endotelizációt elősegítő szerek (pl. ösztadiol, NO-donorok), melyek segítségével a sérülés helyén hamarabb kialakul az ép belhártya.

Az elmúlt években a konzorciumi tagok által végzett fejlesztő munka keretében több bevonattípussal kísérleteztünk. A bevonatok mindegyike passzív bevonat volt, és a galvanikusan felvitt fémrétegektől a PVD-, ill. CVD eljárásokkal felvitt kerámia bevonatokon át a teflon-, szilikon- és az amorfszén bevonatokig terjedt. Ezeknél a bevonatoknál leginkább a tapadást és a felvihető minimális és maximális rétegvastagságot vizsgáltuk. Célunk volt egy olyan köztes vagy alapozó réteg létrehozása is, ami összeköti a fém felszínt a gyógyszert hordozó réteggel. [11], [13]

Referenciák

- [1] Kiss RG: Az akut coronaria-szindróma kezdeti megítélése: kommentár. Orvostovábbképző Szemle, 10:1 (2003) 33-35.
- [2] Nagy E, Morvay Z: "Vezérfonal" a Magyar Radiológusok Társasága vezetősége és a Nycomed Hungária által szervezett szakorvosi továbbképző program Intervenciós Radiológia témaköréhez (1996); <http://web.szote.u-szeged.hu/Radiology/doc/interv/index.html>
- [3] Gyenes G: Az angiographia és angioplastica kézikönyve. Melania Kiadó, Budapest, 2001, 47-100.
- [4] Dobránszky J, Major L. Korszerű orvostechnikai ötletek és gyártástechnológiájuk európai és hazai elterjedése, MTA Közgyűlési előadások 2004. megjelenés alatt
- [5] http://www.mhvi.org/owners_manual/proced_angio_a.asp
- [6] Garas SM, Huber Ph, Scott NA: Overview of therapies for prevention of restenosis after coronary interventions. Pharmacology and Therapeutics 92 (2001) 165-178.
- [7] Bognár E, Ring Gy, Dobránszky J: Koszorúérsztentek anyagvizsgálata. Anyagvizsgálók Lapja, 14 (2004:4) 127-132.
- [8] Major L, Dobránszky J, Nyitrai Zs, Puskás Zs: Development of coronary stents using advanced results of materials science and technology. In: Penninger A, Kullmann L, Vörös G (eds.): Gépészet 2004, Proceedings of the Fourth Conference on Mechanical Engineering, BUTE, Budapest, 2004, 759-763.
- [9] Puskás Zs, Major L: Auszteni acélból készült sztent érprotézisek felületi jellemzőinek és bevonatainak vizsgálata. BKL Kohászat 134 (2001:5) 191-196.
- [10] Dobránszky J, Ginsztler J: Összefoglaló szakvélemény a „TENTAUR” sztentcsalád tanúsításához. BME Mechanikai Technológia és Anyagszerkezet-tani Tanszék, 2001.
- [11] Puskás Zs: Diplomamunka: Sztent endoprotézisek felületi állapotának hatása a hemokompatibilitásra BME MTAT, 2000.
- [12] Drug-Eluting Stents: Basic Science Compendium of Interventional Cardiovascular Medicine, A Digital Library TCT2004
- [13] Szabó B: Diplomamunka: Sztentbevonatok mechanikai stabilitásának vizsgálata. BME MTAT, 2003