

Koszorúér-tágítóbetétek anyagai és gyártástechnológiája

MATERIALS AND TECHNOLOGY OF CORONARY STENTS

MATERIALELE ȘI TEHNOLOGIA STENTURILOR CORONARIENE

DOBRÁNSZKY János¹, PhD, tudományos főmunkatárs
MAJOR László², a Petri Primi Academia
Scientiarum et Artium levelező tagja, orvos-igazgató
GINSZTLER János^{1,3}, DSc, az MTA rendes tagja, egyetemi tanár
DÉVÉNYI László³, CSc, PhD, tanszékvezető egyetemi docens

¹MTA–BME Fémtechnológia Kutatócsoport, 1111 Budapest, Goldmann tér 3., tel.: +36 1 4631934,
fax: +36 1 4633250, emél: dobi@eik.bme.hu, honlap: www.att.bme.hu/~femtech/index.htm

²CVI Gyógyító, Kutató és Oktató Kht., 1037 Budapest, Montevideo utca 3/b., telefon: +36 1 2240500,
fax: +36 1 224 0509, emél: ml@cvi.hu; honlap: http://www.cvi.hu

³BME Anyagtudomány és Technológia Tanszék, 1111 Budapest, Goldmann tér 3., tel.: +36 1
4631934, fax: +36 1 4633250, emél: matsci@eik.bme.hu, honlap: www.att.bme.hu

ABSTRACT

The paper characterises the materials of coronary stents applied in the therapy of coronary atherosclerosis. Authors emphasise the close relationship between the clinical experiences and the development of technical characteristics and technology of coronary stents. The presented examples demonstrate both of Hungarian and international trends.

KIVONAT

A cikk ismerteti a koszorúér-szűkületek gyógyításában alkalmazott értágítóbetétek anyagait. A szerzők hangsúlyozzák az értágítóbetétek műszaki jellemzőinek és gyártástechnológiájának a klinikai tapasztalatokkal és elvárásokkal párhuzamosan végbement fejlődését. A bemutatott példák a magyarországi és a nemzetközi trendeket egyaránt megvilágítják.

Kulcsszavak: angioplasztika, haemokompatibilitás, lézersugaras vágás

1. BEVEZETÉS

A szívkoszorúerek szűkülete a súlyos népbetegség. Az érfalon zsiros lerakódás keletkezik, amely idővel elmeszesedik, csökkentve az ér átmérőjét. A koszorúerek szűkületei, elzáródásai gyógyításának klasszikus módszere az elzáródott érnek az áthidalása. Az 1980-as években számos alternatív rekanalizációs módszert dolgoztak ki: van Andel-katéter, Zeitler-katéter, rotablátor, lézerkatéter. Elmondható, hogy e módszerek különleges szerkezeti megoldásoknak és anyagoknak köszönhetően terjedhettek el. A legnagyobb jelentőségűnek az értágítóbetétes értágítás eszközeinek kifejlesztését és alkalmazását kell nevezni: ballonkatéter segítségével értágítóbetétet juttatnak az szűkület helyére, amelyet a ballon felpumpálásával kitérítanak, s az nem engedi visszarugózni az érfalat. Az értágítóbetét beültetésének eredményeképpen az ér lumene megnyílik a vér áramlása számára. Az érprotézis tartósan megtámasztja az érfalat – de nem ritkán az ér visszaszűkülhet.

2. AZ ÉRTÁGÍTÓBETÉTEK ANYAGAINAK FEJLŐDÉSE

Az első értágítóbetétek több mint 20 éve kerültek forgalomba. A Wallstent Co-Cr-Ni-Mo ötvözet anyagú vékony huzalból készült. Az 1980-as évek végére a Co-Cr ötvözet vagy a szuperrugalmas nitinol (Memotherm Stent) mellett egyre inkább terjedtek az előzőeknél jóval lágyabb alapanyagú implantátumok. A fő alapanyaggá az AISI 316L korrózióálló acél vált (Palmaz Stent), de jó néhány

egyéb ötvözet is a színre került: tantál (Wiktor Stent), Pt-Ir (AngiStent), nióbbium (Starflex Stent), arany (Tentaur Stent). A titánötvözetek a röntgensugár alatti rossz láthatóságuk miatt nem nyertek teret.

Az 1990-es években jelentősen felgyorsult az értágítóbetétek beültetése a koszorúerek tágítása során, és a klinikai tapasztalatok alapján egyre pontosabb elvárások fogalmazódtak meg az értágítóbetétek fejlesztői számára. Nyilvánvalóvá vált, hogy a hagyományos fogalmak szerinti biokompatibilis anyagokról a véredényekbe implantált eszközök esetében más megítélést kell alkotni: ennek folytán kialakult a haemokompatibilitás fogalomköre, és a korszerű értágítóbetétekkel kapcsolatos elvárások együttese, amelyet az 1. ábra foglal össze.

A rohamosan bővülő ismeretanyag, valamint az értágítóbetét mint termék világszerinti jelentőségű tényezővé válása érzékelhető hatást gyakorolt az értágítóbetétek gyártóinak anyagválasztási megfontolásaira.

- Az 1990-es évek végére szinte egyeduralmukodóvá lett a 12% nikkelt tartalmazó 316L acél.
- Ugyanekkor intenzív kutatások kezdődtek az alternatív anyagok irányába, amelyeket nikkelt thrombogén és allergén hatásának elkerülése és a láthatóság növelése motivált.
- Újra elterjedtek a Co-ötvözetek: L605 (51Co20Cr15W10Ni) és MP35-N (Co35Ni20Cr10Mo), amelyekre azért nem kifejezetten illik a nikkeltmentes jelző [3].
- Kis Ni-tartalmú acélok fejlesztésébe kezdtek: Biodur 108 (21Cr-23Mn-1N-0,7Mo-0,3Ni), ill. a 6% Pt-tartalmú PERSS®, más néven IVT78 ötvözet.

Felismerték, hogy az értágítóbetét alapfunkciójára (az érfal megtámasztása) csak a keringés helyreállításáig és az érfal rugalmassága visszanyeréséig van szükség, utána inkább rizikófaktornak számít. Előtérbe került az implantátum „eltüntetésének” szándéka a „felszívódó” implantátumok fejlesztésével: pl. poli-L-tejsav, poli-L-lizin-G-polietylén-glikol. Egy 2008 őszi gyártói bejelentés szerint az általa kifejlesztett értágítóbetét két év alatt felszívódik.

Ugyanez a koncepció jellemzi a 2–3% Al-t és 1% ritkaföldfémeket tartalmazó Mg-ötvözet (Mg-3Al-1Z) fejlesztését is a fém értágítóbetétek (AMS Stent) körében. A magnézium a biokorrózió révén 50% mértékben feloldódik 6 hónap alatt a klinikai kísérletek eredményei szerint.

Ami a bevonatokat illeti, az arany, SiC, DLC, phosphorylcholine, polivinilpirolidin, polivinilalkohol, polietilén-tereftalát alkalmazása után különösen nagy figyelem összpontosult az ér visszaszűkülését (in-stent restenosis) helyi gyógyszerkibocsátással gátlása bevonatokkal ellátott értágítóbetétekre (DES).



1. ábra

A korszerű értágítóbetétek anyagaival szembeni elvárások

3. AZ ÉRTÁGÍTÓBETÉTEK GYÁRTÁSÁNAK FEJLŐDÉSE

Az értágítóbetétek gyártási módszerei hasonlóan nagy fejlődésen mentek keresztül, mint az anyagai. Le kell szögezni, hogy a gyártástechnológia fejlődését – csakúgy, mint az alapanyagokét és a

bevonatokét – igen erősen meghatározta a klinikai tapasztalatokból megfogalmazott orvosi elvárásoknak való megfelelés követelménye.

A koszorúerekbe való beültetéskor az értágítóbetétek helyzetét az orvos annak röntgenképe alapján tudja kontrollálni, ezért nagy jelentőséget játszik az endoprotézis röntgensugár-elnyelő képessége. Minél nagyobb az implantátum anyagának átlagrendszáma és sűrűsége, annál nagyobb mértékben nyeli el a röntgensugarakat, tehát jobban látható. Az 1990-es években sokáig úgy tűnt, hogy az aranybevonat diadalutat jár be az értágítóbetétek felületkezelésében: 5-10 mikron vastagságban galvanizálásal vitték fel, viszont az ezredfordulóra gyakorlatilag megbukott, mivel a tapasztalat szerint növelte a visszaszűkülés veszélyét.

Jelentőssé vált a láthatóság fokozása az implantátum vastagságának folyamatos csökkenése, ill. az egészen kis sűrűségű polimer értágítóbetétek vagy magnéziumötvözet alapanyagú értágítóbetétek esetében. Számos olyan gyártmányt hoztak létre, amelynél a láthatóságot nem a teljes szerkezetre, hanem csak egyes részeire koncentrálják nagy elnyelőképességű (Au, Pt) markerek (pl. Zilver Stent vagy pedig az Aurora Stent) vagy ionsugaras felületkezelés segítségével. A ZoMaxx Stent viszont háromrétegű csőanyagból készül, a belső réteg nagy elnyelőképességű tantál.

Az értágítóbetétek előgyártmánya az esetek döntő többségében cső. A cső falvastagsága szabja meg az ún. bordavastagságot, amely jelentősen kihat az eszköz szilárdságára, hajlékonyságára, a visszazugózásra és a már említett láthatóságra. A bordavastagság csökkentése a legjelentősebb mértékben az ún. fémmel fedett felületet csökkenti. Világszerte egyre több klinikai tanulmány tanúskodik arról, hogy a bordavastagság csökkentése kedvezően járul hozzá az érvisszaszűkülés megelőzéséhez.

20 évvel ezelőtt gyakorlatilag minden gyártó huzalból szőtt, sodrott vagy egyszerűen csak tekercselt típusokat állított elő. A nagy rugalmasságú, ún. öntáguló (self-expandable stents) termékek gyártástechnológiájában a huzalt még ma sem szorította ki a cső, de ezeket szinte csak a perifériás erekben alkalmazzák. A koszorúér-tágítóbetétek gyártásában a szikraforgácsolási próbálkozásokat hamar felváltotta a mára alapvető gyártási eljárássá vált lézersugaras vágás. Az említett módszerek mellett unikumnak számít a vágóballont is szabadalmaztató [1] *Baráth Péter*, magyar orvos által feltalált IVT értágítóbetétek, amely fotolitográfiás és kémiai maratásos technológiával készültek, és a 2. ábrán látható.

A lézersugaras vágás hosszú ideig nem tudott megfelelő felületi minőséget produkálni: a vágott felület erősen sorjás volt, és a túlhevülés is károsan befolyásolta a szövetszerkezetet. A felületi minőség problémáján felületkezeléssel lehetett segíteni: ennek különféle módszereit – beleértve a passzív bevonatok felvitelét is – az 1990-es évek végére kidolgozták. Az elektropolírozás mára teljesen általánossá, a gyártási technológia elengedhetetlen részévé vált. A nikkelkibocsátás gátlása különösen lényeges kb. 50% Ni-tartalmú Nitinol esetében: itt különleges kerámia vagy polimer bevonatokat alkalmaznak.

A lézertechnológia fejlődését a lézernyaláb fókuszálhatósága, a nyalábon belüli energiaeloszlás és az impulzusidő jelentős rövidülése fémjelzi. A legelterjedtebbek ma még a villanólámpa-gerjesztésű Nd:YAG szilárdtestlézerek, de egyre terjednek a szállézerek. A nagy pontosságú vágáshoz nem elegendő a jó lézersugár: legalább ilyen fontos a nagy pontosságú mozgatórendszer – a magyar alapítású amerikai Aerotech az egyik legerősebb márka ebben a kategóriában – és a jó rendszerprogram.



2. ábra
A kémiai maratással gyártott IVT Stent

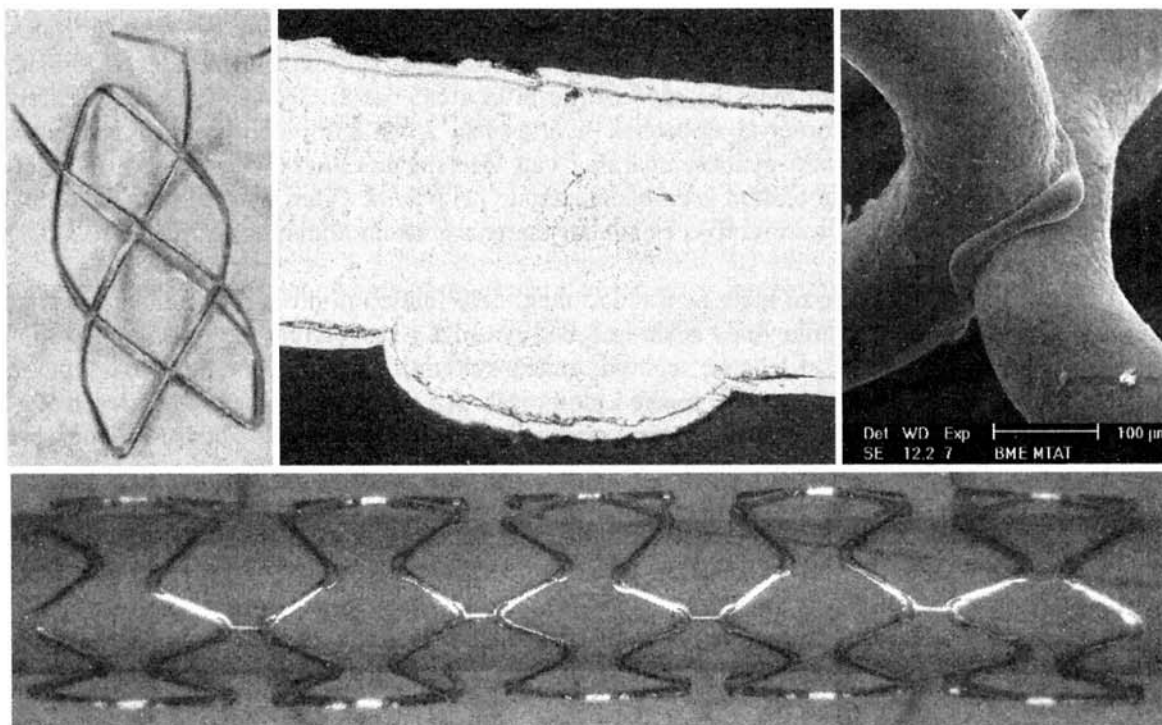
4. AZ ÉRTÁGÍTÓBETÉTEK FEJLESZTÉSE MAGYARORSZÁGON

A világon 4 nagy és több tucat közepes és kis gyártó állít elő értágítóbetéteket. A beültetések száma az USA-ban, a 2003-ban meghaladta az 1 milliót, Magyarországon 2008-ban közelített a 20 ezerhez. A bevonat nélküli implantátumok ára mintegy 500 USD, a DES-eké pedig 3000. Az ár sejteti, hogy erre a néhány gramm tömegű eszközre mekkora ráfordítás jut még a K+F tekintetben is.

Magyarországon egyetlen cég gyárt és fejleszt 1995-től értágítóbetéteket, de mára kiszorult a piacról, részben azért, mert nem tudta követni a ballonra szerelt változatra koncentráló technológiai-váltást.

Az első Tentaur Stent 1995-ben aranyhuzalból készült. A hengeres szerkezet csomópontjait lánghegesztéssel rögzítették. Az aranyat 1997-ben felváltotta az 316L típusú ausztenites korrózióálló acél, amelyre aranybevonat került: 3. ábra. 1998 és 2006 között a Tentaur Stent bevonat nélkül készült, és mintegy 2000 beteg gyógyulását segítette elő.

2006-ra fejlesztette ki egy K+F konzorcium a Sanocor Stentet, amely megfelel a ma világszerte gyártott korszerű értágítóbetétek minden kívánalmának. A gyártás lézersugaras vágással történik, a mintázatot a mechanikai és a funkcionális tulajdonságokra egyaránt optimalizálta a gyártó. E termék kifejlesztését egyetemi tanszékek, akadémiai intézetek és magáncégek összefogása és jelentős állami finanszírozás tette lehetővé [2], melynek eredményeként a Sanocor Stent gyártója 2009-ben megkapta a termékre a CE-jelét.



3. ábra
Az aranybevonatos Tentaur Stent (1995)
és a Sanocor Stent (2009)

IRODALMI HIVATKOZÁSOK

- [1] Barath PI: Balloon catheter with cutting edge. US Patent 5196024 (1990)
- [2] Ginsztler J, Major L, Puskás Zs, Koós M, Dobránszky J, Giese M, Szabó B, Albrecht K: Development and Manufacturing of Coronary Stents in Hungary. Materials Science Forum 537-538 (2007) 631-638.
- [3] Szabó B, Bálint-Pataki Zs, Ring Gy: Kobalt-króm ötvözetek orvostechnikai alkalmazása. Bányászati és kohászati lapok, Kohászat, 139 (2006:5) 36-39.

MŰSZAKI SZEMLE

Különszám, 2009.

Szerkesztőbizottság elnöke /
President of Editing Committee

Dr. Köllő Gábor

Szerkesztőbizottság tagjai /
Editing Committee

Dr. Balázs L. György – HU
Dr. Biró Károly Ágoston – RO
Dr. Csibi Vencel-József – RO
Dr. Fedák László – UA
Dr. Kása Zoltán – RO
Dr. Kászonyi Gábor – HU
Dr. Majdik Kornélia – RO
Dr. Maros Dezső – RO
Dr. Nagy László – RO
Dr. Péics Hajnalka – YU
Dr. Puskás Ferenc – RO
Dr. Szalay György – SK
Dr. Turchany Guy – CH

Kiadja / Editor

Erdélyi Magyar Műszaki
Tudományos Társaság – EMT
Societatea Maghiară Tehnico-Științifică
din Transilvania
Ungarische Technisch-Wissenschaftliche
Gesellschaft in Siebenbürgen
Hungarian Technical Scientific Society
of Transylvania

Felelős kiadó / Managing Editor

Dr. KÖLLŐ Gábor

A szerkesztőség címe / Address

RO-400604 Cluj, Kolozsvár
B-dul 21. Decembrie 1989. nr. 116.
Tel./fax: 40-264-590825, 594042
Levélcím: RO – 400750 Cluj, OP. 1, CP. 140.

Nyomda / Printing

Incitato Kft.

ISSN 1454-0746

CNCSIS által elismert folyóirat
Revistă acreditată de CNCSIS

www.emt.ro

emt@emt.ro

OGÉT 2009

XVII. Nemzetközi Gépészeti Találkozó



17th International Conference on Mechanical Engineering Conferința Internațională de Inginerie Mecanică, ed. a XVII-a

A konferencia szervezője

Erdélyi Magyar Műszaki Tudományos Társaság – EMT,
Gépészeti Szakosztály

Organizer

Hungarian Technical Scientific Society of Transylvania,
Mechanical Engineering Department

Organizator

Societatea Maghiară Tehnico-Științifică din Transilvania,
Departamentul de Inginerie Mecanică

Társszervezők / Coorganizers / Coorganizatori

Kolozsvári Műszaki Egyetem, Mechanizmusok,
Finommechanika és Mechatronika Tanszék
MTA – Kolozsvári Akadémiai Bizottság
BME, Mechatronika, Optika és Gépészeti Informatika Tanszék
Miskolci Egyetem, Gépészmérnöki Kar
Széchenyi István Egyetem, Műszaki Tudományi Kar, Győr
Pannon Egyetem, Veszprém
Kecskeméti Főiskola
BMF, Bánki Donát Gépész
és Biztonságtechnikai Mérnöki Kar, Budapest
Sapientia – Erdélyi Magyar Tudományegyetem
AGIR – Romániai Mérnökök Egyesülete

A konferencia elnöke / Chairman / Președintele conferinței

Dr. Csibi Vencel-József

A konferencia tudományos bizottsága / Scientific committee / Comitetul științific

Dr. CSIBI Vencel-József
Dr. ÁBRAHÁM György
Dr. KAMONDI László
Dr. MÁTIEȘ Vistrian
Dr. ARDELEAN Ioan
Dr. NAGY Vince
Dr. HORVÁTH Sándor
Dr. TIMÁR Imre
Dr. PÁLFFY Károly
Dr. BEJAN Mircea
Dr. BARABÁS István

Gyergyószentmiklós, 2009. április 23-26. / Gheorgheni, 23-26 Apr. 2009

Támogató / Financial Support / Cofinanțator

Szülőföld Alap - Budapest