



Εξέλιξη αγγειακών ενδοπροθέσεων - Stent

Στρατάκος Ευστάθιος, AM: 1047253

Ονοματεπώνυμο και βαθμίδα επιβλέποντος: Βασίλης Κωστόπουλος, Καθηγητής

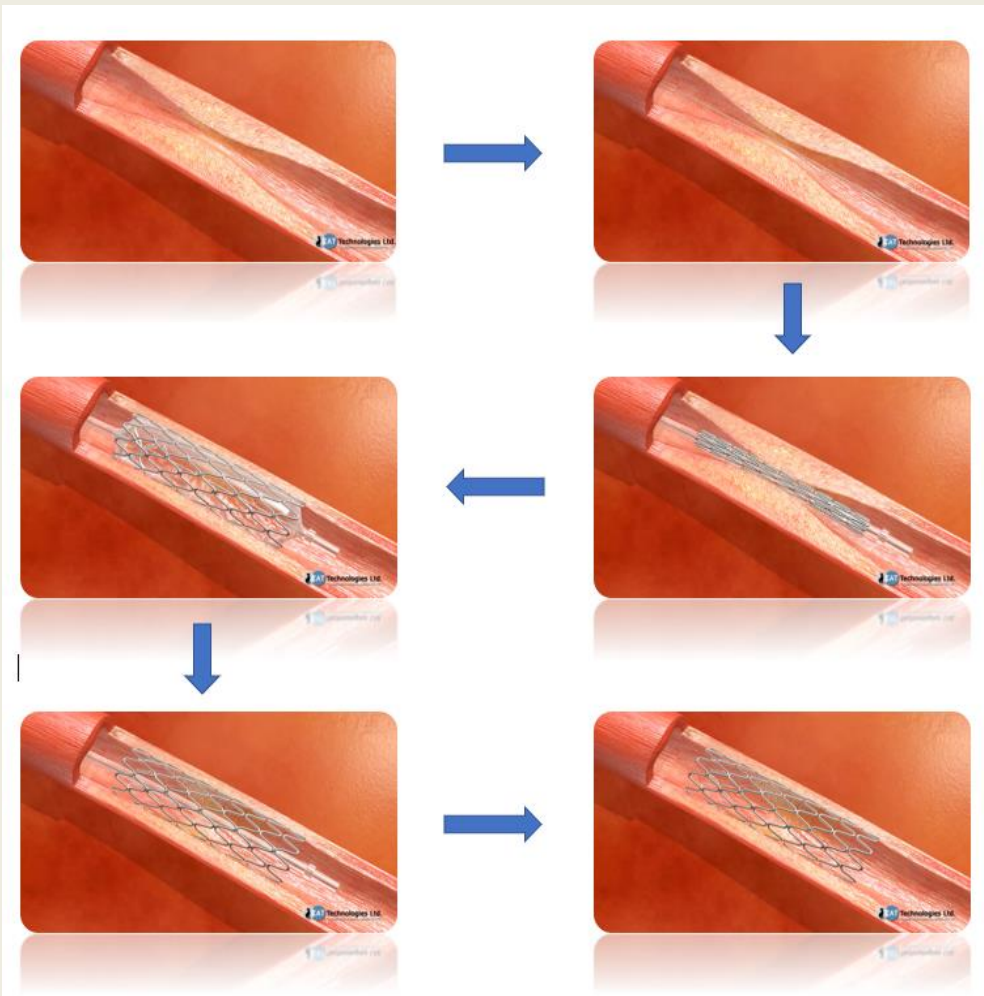
ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι καρδιαγγειακές ασθένειες (ΚΑ) είναι μια ομάδα διαταραχών της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων. Παγκοσμίως, οι ΚΑ είναι η πρωτοπόρος αιτία θανάτου και σοβαρών ασθενειών, αφαιρώντας κατ’ εκτίμηση 17.9 εκατομμύρια ζωές κάθε χρόνο. Για να δούμε την κατάσταση συνολικά, αυτός ο αριθμός μεταφράζεται σε ποσοστό 31% των θανάτων παγκοσμίως. Σε ένα διάστημα 40 χρόνων, έχει σημειωθεί βαθιά εξέλιξη των ιατροτεχνολογικών συσκευών ώστε να αντιμετωπιστεί αυτή η σύγχρονη μάστιγα. Η αντιμετώπιση των καρδιακών και περιφερικών αγγειακών νοσημάτων χρησιμοποιώντας μεταλλικές ενδοπροσθέσεις είναι μια από τις πιο επαναστατικές και ταχεία υιοθετημένες ιατρικές επεμβάσεις στη σύγχρονη εποχή. Ένα από κύρια προβλήματα που έπρεπε να αντιμετωπισθούν και είναι ακόμα από τα φλέγοντα ζητήματα, είναι η επαναστένωση του αγγείου μετά την επέμβαση. Έχει σημειωθεί πως μετά την τοποθέτηση της ενδοπρόσθεσης, το ποσοστό της επαναστένωσης έπεσε σημαντικά στο 20%, αυξάνοντας σημαντικά το προσδόκιμο ζωής. Στα πρώτα στάδια ανάπτυξης, μεγάλο μέρος της έρευνας και της συζήτησης περιστράφηκε γύρω από το σχεδιασμό stent, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης διαφορετικών υλικών και επιφανειακών επεξεργασιών. Αυτό οδήγησε σε βελτιώσεις στη διαμόρφωση των μεταλλικών κατασκευών, με επαρκή ισορροπία μεταξύ της ποικιλίας των διαφορετικών μηχανικών απαιτήσεων που έπρεπε να πληρούνται. Τα τελευταία χρόνια, η εμφάνιση των ενδοπροθέσεων έκλυσης φαρμάκου επέδειξε μεγάλες δυνατότητες. Ωστόσο, το τρέχον πιο σημαντικό ζήτημα είναι η ανησυχία του αυξημένου κίνδυνου μακροπρόθεσμης θρόμβωσης του stent κατά τη χρήση stent με έκλυση φαρμάκου. Τα βιοαπορροφήσιμα ικρίσματα είναι μια άλλη ουσιαστική εξέλιξη των ενδοπροθέσεων, αλλά απαιτούν περισσότερη έρευνα που πρέπει να διεξαχθεί. Σε αυτήν την κατεύθυνση, ο στόχος αυτής της μελέτης είναι να παρέχει τη συνολική πορεία των stents και να δημιουργήσει τις κατευθυντήριες γραμμές για τη μελλοντική έρευνα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα stent είναι επεκτάσιμες σωληνοειδείς μεταλλικές συσκευές που εισάγονται στις στεφανιαίες ή και περιφερικές αρτηρίες που καταδεικνύουν στένωση λόγω της υποκείμενης ασθένειας που καλείται αθηροσκλήρωση. Αυτή η διαδικασία επαναγγείωσης ονομάζεται διαδερμική επέμβαση ή αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent. Το stent αναπτύχθηκε για πρώτη φορά στη δεκαετία του 1980 και συνέχισε να εξελίσσεται όσον αφορά το σχήμα, τη δομή και το υλικό που χρησιμοποιείται σε αυτά. Σε μια εποχή πριν από την ενδοπρόθεση, η αγγειοπλαστική με μπαλόνια ήταν ο ακρογωνιαίος λίθος της επαναγγείωσης των αρτηριών κατά την οποία ένας φουσκωτός καθετήρας με μπαλόνι εισάγεται διαδερμικά μέσω μιας περιοχής αρτηριακής εισόδου στο άκρο και προχωρά στις στεφανιαίες ή στις περιφερικές αρτηρίες. Φτάνοντας στα αγγεία, το μπαλόνι διογκώνεται για να συμπέσει την αθηροσκληρωτική πλάκα στο αγγειακό τοίχωμα και να αποκαταστήσει τη ροή του αίματος σε φυσιολογικές συνθήκες. Το μπαλόνι αποσύρεται μετά το ξεφούσκωμα. Αυτή η διαδικασία είχε σημαντικά μειονεκτήματα όπως το οξύ κλείσιμο των αγγείων λόγω της αρτηριακής ανάκρουσης, της ανατομής της στεφανιαίας αρτηρίας, της οξείας αρτηριακής θρόμβωσης και της επαναστένωσης λόγω της υπερπλασίας του νεοειδούς. Με την εισαγωγή των stent, η στεφανιαία τομή και η αγγειακή ανάκλιση εξαλείφθηκαν λόγω του επεκτάσιμου, μεταλλικού πλέγματος του stent, το οποίο αποτρέπει την αρνητική αναδιαμόρφωση. Οι τρεις κύριοι τύποι stent είναι:

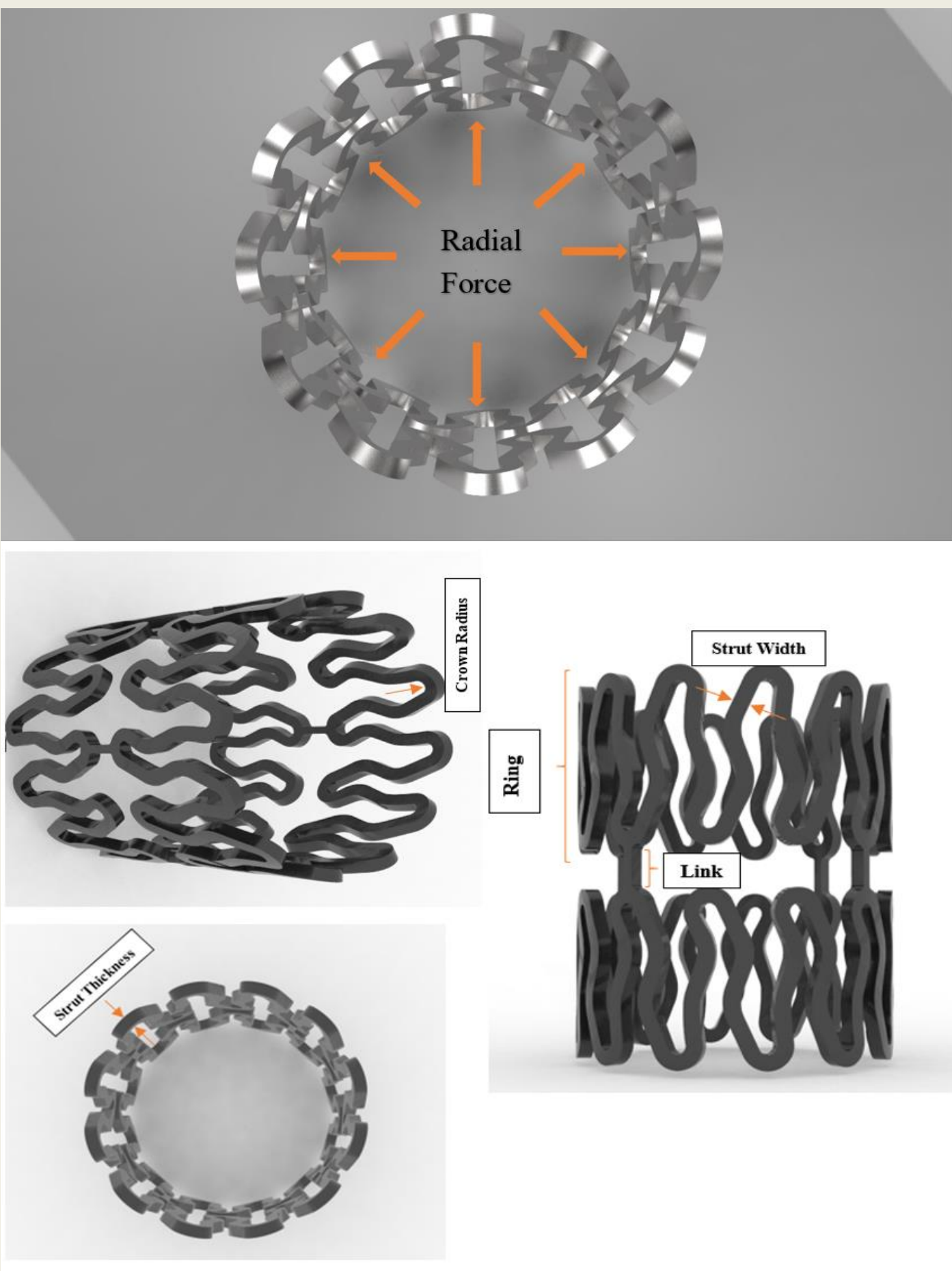
- Bare metal stents (BMS)
- Drug-eluting stents (DES)
- Bioresorbable scaffold system (BRS)



Σχήμα 1. Διαδικασία εκτόνωσης stent με μπαλόνι

ΘΕΜΕΛΕΙΩΔΗΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΣΧΕΔΙΑΣΗΣ STENT

Χαμηλό προφίλ προσελασμιότητας	Επαρκής στερέωση
Συμβατότητα με το αγγείο	Αντοχή διαμήκους εφελκυσμού
Αντοχή στη διάβρωση	Δομική πυκνότητα
Ακτινική δύναμη	Ελαστικότητα
Αντοχή σε κόπωση	Επιτρεπτή πλευρική πρόσβαση



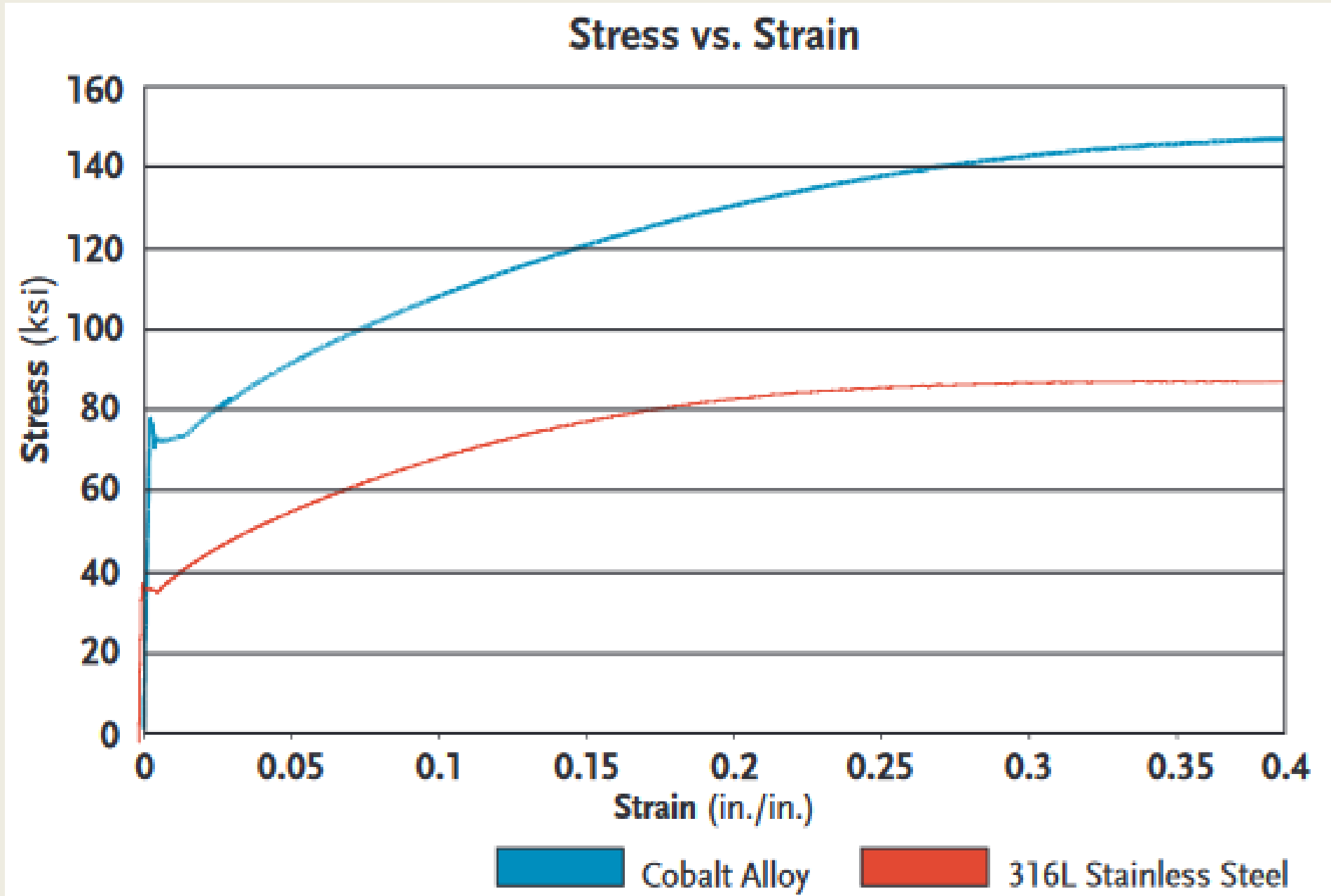
Σχήμα 2. Γεωμετρικά χαρακτηριστικά των stent

ΜΕΤΑΛΛΙΚΑ STENT

✓ Ανοξειδωτος χάλυβας 316L

Στην πρώτη γενιά των stents, χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία ο ανοξειδωτος χάλυβας 316L εμφανίζοντας εξαιρετικά αποτελέσματα, παρά τη χαμηλή ραδιο-διαφάνεια. Αυτό το μέταλλο βασίζεται σε διαφορετικές συνθέσεις σιδηρούχων Cr, Ni και Mo. Οι ανοξειδωτοι χάλυβες είναι κράματα με βάση το σίδηρο και κύρια στοιχεία τα Cr και Ni.

Στοιχεία όπως τα Ni, Mo, Ti, Nb και N σε μια συγκεκριμένη ποσότητα βελτιώνουν την αντοχή στη διάβρωση, την αντοχή στη θερμότητα και τη δύναμή τους. Ωστόσο, η μικροδομή, η δύναμη και η αντοχή στη διάβρωση των ανοξειδωτων χάλυβων εξαρτώνται κυρίως από τις συγκεντρώσεις Ni και Cr. Οι ανοξειδωτοι χάλυβες δεν υφίστανται διάβρωση σε ατμόσφαιρα που περιέχει οξυγόνο, ωστόσο, ενδέχεται να διαβρωθούν τοπικά όταν βρίσκονται στο ανθρώπινο σώμα. Επειδή ο ωστενιτικός ανοξειδωτος χάλυβας δεν έχει υψηλή αντοχή, ενισχύεται με ψυχρή κατεργασία και θερμική επεξεργασία και μερικές φορές με την προσθήκη N. Ο ωστενιτικός ανοξειδωτος χάλυβας έχει μεγαλύτερη αντοχή στη διάβρωση, ενώ η προσθήκη Mo βελτιώνει αυτή την αντοχή. Εκτός από την αυξημένη αντοχή στη διάβρωση, ένας από τους κύριους λόγους για την προτίμηση του ωστενιτικού ανοξειδωτου χάλυβα εξασφαλίζει τη βέλτιστη ισορροπία αντοχής και ολκιότητας της πλαστικότητας για τη διαστολή του μπαλονιού και αντίστασης στην ελαστική ανάκρουση των αιμοφόρων αγγείων.



Σχήμα 3. Καμπύλη τάσης παραμόρφωσης ανοξειδωτου χάλυβα 316L και κράματος κοβαλτίου-χρωμίου

✓ Κράμα Χρωμίου Κοβαλτίου

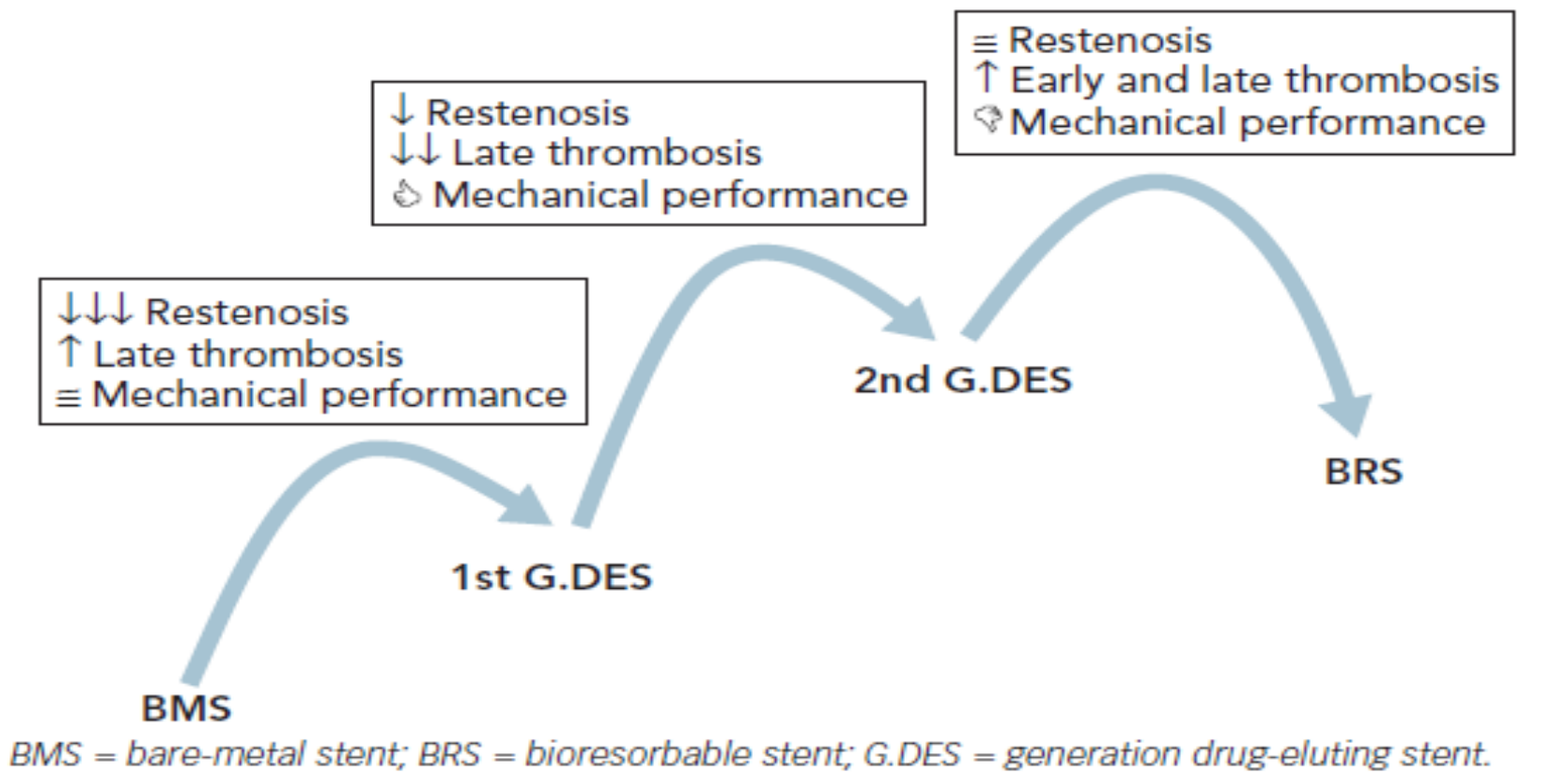
Ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά του σχεδιασμού των stent είναι η διατήρηση των στηρίγμάτων χαμηλού προφίλ που οδηγούν σε μεγαλύτερη ευκολία στον εντοπισμό της συσκευής μέσω του αγγείου-στόχου και στη διείσδυση στην περιοχή της βλάβης. Επιπρόσθετα, αναμένεται η επίτευξη χαμηλότερου ποσοστού επαναστένωσης με χαμηλότερο πάχος στηρίγμάτων, κάτι που δικαιολογείται από το κατώτερο αγγειακό τραύμα (και συνεπώς από την μικρότερη ανάπτυξη νεοχητών). Ως αποτέλεσμα, ο στόχος πια ήταν η ανάπτυξη υλικών μεγαλύτερης αντοχής που θα μπορούσαν να ωθήσουν τα όρια των σχεδιασμένων μειώσεων του πάχους των στηρίγμάτων ακόμη πιο κάτω. Αυτή η απαίτηση οδήγησε στην εισαγωγή κοβαλτίου-χρωμίου για επεκτάσιμα μπαλόνια. Επιπλέον, αυτά τα κράματα παρουσιάζουν μεγάλη αντοχή στη διάβρωση κυρίως λόγω της ύπαρξης του μολυβδαινίου ως συστατικού, το οποίο συμβάλλει στη σταθερότητα του οξειδίου. Γενικά, τα κράματα κοβαλτίου-χρωμίου συμπεριφέρονται τουλάχιστον το ίδιο παθητικά όσο ο ανοξειδωτος χάλυβας με την ανάπτυξη ενός παρόμοιου χρωμιούχου οξειδίου. Εκτός από την αυξημένη δύναμη και την αντοχή στη διάβρωση, τα κράματα αυτά επέτρεψαν και τη διαμόρφωση πιο καινοτόμων σχεδιασμών stent, όπως το CoStar από τη Johnson & Johnson, με τις μοναδικές δεξαμενές φαρμάκων στα στηρίγματα. Ένας τέτοιος σχεδιασμός δεν θα ήταν δυνατόν να κατασκευαστεί με υλικά μικρότερης αντοχής.

ΝΕΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ STENT

✓ Drug eluting stents

Το DES πρώτης γενιάς χρησιμοποιούσε πακλιταξέλη και sirolimus. Η πακλιταξέλη παρεμβαίνει στη δυναμική των μικροσωληνίσκων κατά τη διάρκεια της μίτωσης δεσμεύοντας την υπομονάδα της β-τουμπουλίνης των μικροσωληνίσκων. Το φάρμακο είναι κυτταροστατικό στις χαμηλές δόσεις που χρησιμοποιούνται για στεφανιαία stent. Έχει πολύ υψηλό επίπεδο λιποφιλίας, που σημαίνει ότι μπορεί να συνδεθεί με το stent χωρίς τη χρήση πολυμερούς. Το sirolimus είναι ένα εξελιγμένο φυσικό αντιβιοτικό που αναπτύχθηκε για την ισχυρή ανοσοκατασταλτική του δράση. Αναστέλλει τη σύνθεση πρωτεϊνών, την εξελικτική πορεία του κυτταρικού κύκλου και τη μετανάστευση αναστέλλοντας τον στόχο της ραπαμκίνης 7 στα θηλαστικά. Η καλύτερη κινητική και ο διευρυμένος θεραπευτικός δείκτης είναι οι λόγοι για τους οποίους η αντιστενωτική αποτελεσματικότητα των stent έκχυσης sirolimus είναι υψηλότερη εκείνης των stent που εκλύουν πακλιταξέλη. Η αντιστενωτική αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων είναι ο λόγος για τον οποίο η νέα γενιά DES χρησιμοποιεί την οικογένεια φαρμάκων -limus, η οποία περιλαμβάνει επίσης τα everolimus, zotarolimus, uroliolimus, novolimus και ampholimus.

Figure 1: Drug-eluting Stent Evolution



Σχήμα 4. Εξέλιξη των stent.

✓ Βιοαπορροφήσιμα stent

Τα βιοαπορροφήσιμα καρδιαγγειακά ικρίσματα είναι μια ευνοϊκή εναλλακτική λύση έναντι των μόνιμων stent. Έχουν χαρακτηριστεί ως η τέταρτη γενιά stent λόγω των αυξημένων δυνατοτήτων τους. Ο όρος ικρίσμα αποκαλύπτει τον προσωρινό χαρακτήρα αυτού του τύπου stents, τα οποία επινοήθηκαν για την αντιμετώπιση ορισμένων από τα προβλήματα που αναφέρονται ανωτέρω. Εκτός από την πρόληψη της οξείας απόφραξης των αγγείων ή της ανάκρουσης με τοποθέτηση προσωρινών ικριωμάτων στο αγγείο, αυτά τα πλήρως βιοδιασπώμενα ικρίσματα εκλύουν αντιπληθλασσιαστικά φάρμακα που αναστέλλουν τη συνθλιπτική αναδιαμόρφωση και την ανάπτυξη νεοχητών. Η απόκριση επαναστένωσης του stent στο πολυμερές ή στη συσκευή μετριάζεται. Ο κίνδυνος μεταγενέστερης ή πολύ μεταγενέστερης θρόμβωσης εξαλείφεται καθώς το ξένο σώμα (πλατφόρμα συν επικάλυψη) αντικαθίσταται από συνδετικό ιστό και το ικριωμένο τμήμα επουλώνεται με ωριμασμένο ενδοθήλιο.

✓ Συμπεράσματα-Παρατηρήσεις

Αν και έχουν σημειωθεί σημαντικά βήματα προόδου, το ιδανικό σύστημα DES δεν έχει ακόμη αναπτυχθεί. Η εμφάνιση θρόμβωσης του stent έχει επιταχύνει την τεχνολογική εξέλιξη στην επεμβατική καρδιολογία και η εξαίρεση αυτής της θανατηφόρας έκβασης θα πρέπει να είναι ο στόχος κάθε νέου DES. Από την έλευση του DES, τα ποσοστά επαναστένωσης μειώθηκαν σε μονοψήφιο αριθμό, ακόμη και για την αντιμετώπιση των πιο περίπλοκων βλαβών. Η πιο πρόσφατη γενιά DES σχετίζεται με μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου πρώιμης και όψιμης θρόμβωσης από το BMS. Ωστόσο, γεγονότα που σχετίζονται με βλάβες-στόχους εξακολουθούν να παρατηρούνται αρκετά χρόνια μετά την εμφύτευση λόγω της νεοαθηροσκλήρωσης. Οι μελλοντικοί σχεδιασμοί DES θα πρέπει να αντιμετωπίσουν αυτό το ζήτημα. Το ιδανικό DES θα πρέπει να ενσωματώνει έναν αριθμό νεότερων και βελτιωμένων υλικών και συστημάτων εμφύτευσης για την ενίσχυση της ασφάλειας, της αποτελεσματικότητας και της αποδοτικότητας κόστους. Το ιδανικό σύστημα θα πρέπει να περιλαμβάνει:

- ❖ Ένα πολύ χαμηλό προφίλ συστήματος τοποθέτησης του stent
- ❖ Υψηλή ελαστικότητα και συμβατότητα χάρη στον υβριδικό σχεδιασμό τύπου ανοιχτών κυψελών
- ❖ Λεπτότερα στηρίγματα
- ❖ Επαρκή ραδιο-διαφάνεια και ακτινική ισχύ
- ❖ Μπαλόνι υψηλής πίεσης που να επιτρέπει άμεση εμφύτευση του stent
- ❖ Ελάχιστη καθυστέρηση απώλειας ($\leq 0,2$ mm)
- ❖ Φάρμακο της ομάδας -limus
- ❖ Έκλυση φαρμάκου για διάστημα 60-90 ημερών, ακολουθούμενη από πλήρη απουσία απελευθέρωσης φαρμάκου
- ❖ Διέγερση πρώιμης επανα-ενδοθηλίωσης
- ❖ Αντιθρομβωτική επιφάνεια αυλού
- ❖ Πολύ λεπτή επιφάνεια με επικάλυψη ανθεκτικού ή βιοδιασπώμενου

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Krankenberg, H., et al. (2017). "Self-Expanding Versus Balloon-Expandable Stents for Iliac Artery Occlusive Disease: The Randomized ICE Trial." JACC: Cardiovascular Interventions 10(16): 1694-1704.
2. McCormick, C. (2018). 1 - Overview of cardiovascular stent designs. Functionalised Cardiovascular Stents. J. G. Wall, H. Podbielska and M. Wawrzyńska, Woodhead Publishing: 3-26.
3. Mejia, J., et al. (2009). "Evaluation of the effect of stent strut profile on shear stress distribution using statistical moments." Biomed Eng Online 8: 8.
4. Morton, A. C., et al. (2004). "The influence of physical stent parameters upon restenosis." Pathol Biol (Paris) 52(4): 196-205.
5. Pierce, D. S., et al. (2009). "Open-cell versus closed-cell stent design differences in blood flow velocities after carotid stenting." J Vasc Surg 49(3): 602-606; discussion 606.
6. Schmidt, W., et al. (2004). "Comparison of mechanical properties of peripheral self-expanding Nitinol and balloon-expandable stainless-steel stents."