

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
Speciální chemicko – biologické obory
Klinická biologie a chemie

Současné trendy ve využití stentů u koronárních artérií

Kateřina Kopecká

Bakalářská práce

2017

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2015/2016

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Kateřina Kopecká**
Osobní číslo: **C12347**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Klinická biologie a chemie**
Název tématu: **Současné trendy ve využití stentů u koronárních artérií**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Uspořádejte základní informace o využití stentů v léčbě pacientů s kardiovaskulárním onemocněním.
2. Podrobněji se zaměřte na současné trendy v materiálech, ze kterých jsou stenty vyrobeny.
3. Věnujte pozornost také výhodám a nevýhodám použití jednotlivých typů stentů u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním.
4. Zpracujte současné poznatky o materiálech, které se v souvislosti s využitím pro výrobu koronárních stentů, teprve zkoumají.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

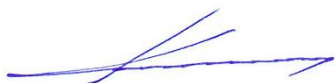
Vedoucí bakalářské práce:

Mgr. Pavla Královcová, Ph.D.

Katedra biologických a biochemických věd


Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2015**

Termín odevzdání bakalářské práce: **3. července 2016**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 15. února 2016

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva o povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1. autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 8. 9. 2017

.....
Kateřina Kopecká

Poděkování

Tímto bych ráda poděkovala vedoucí bakalářské práce Mgr. Pavle Královcové, Ph.D. za cenné rady, trpělivost a poskytnutí materiálů, které mi pomohly k vypracování této bakalářské práce.

ANOTACE

Bakalářská práce se zabývá současnými trendy ve využití koronárních stentů. V první kapitole jsou vysvětleny základní pojmy, které budou figurovat napříč celou prací a popsány příčiny a důsledky kardiovaskulárních onemocnění. Jednou z možností léčby zúžené, nebo neprůchodné koronární cévy je implantace koronárního stentu, která se stala doplňkem perkutánní koronární angioplastiky. V další části jsou shrnuty jednotlivé druhy těchto stentů podle druhu materiálů použitých na jejich výrobu. Jsou zde také shrnuty jednotlivé výhody a nevýhody použití jednotlivých typů stentů u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. Poslední část je zaměřená na zdravotní komplikace spojené s implantací. Dále na materiály a druhy stentů, které by mohly mít vysoký potenciál při efektivní léčbě kardiovaskulárních onemocněních a jsou prozatím ve fázi výzkumu a vývoje.

Podle současných poznatků se zdá být perspektivní stent s povlakem polymerní kyseliny lipoové s léčivou látkou sirolimus a to především i pro použití u pacientů s diabetem.

KLÍČOVÁ SLOVA

Koronární stent, angioplastika, restenóza, ischemická choroba srdeční.

TITLE

Actual trends in use of coronary artery stents.

ANNOTATION

The bachelor thesis deals with actual trends in use of coronary artery stents. The first chapter explains not only basic terms that will be presented through the whole thesis but also the causes and consequences of cardiovascular diseases. The implantation of the coronary stent, which has become a complement to percutaneous coronary angioplasty, is one of the treatment possibilities for narrow or impassable artery. The second chapter summarizes individual types of aforesaid stents according to the type of materials used for their production. Furthermore, it contains advantages and disadvantages of using individual types of stents in patients with cardiovascular disease. The last chapter is focused on the medical complications associated with implantation of the stents. Moreover, it occupies with materials and types of stents that could have high potential for effective treatment of cardiovascular diseases and that are currently undergoing research and development.

By current knowledge seems to be perspective stent with coat of polymers of lipoic acid with active substance sirolimus primary for patient with diabetes.

KEYWORDS

Coronary stent, angioplasty, restenosis, ischemic heart disease.

Obsah

ÚVOD	1
1. Kardiovaskulární onemocnění a základní pojmy	2
1.1. Koronární artérie	2
1.2. Ischemická choroba srdeční	2
1.3. Ateroskleróza	3
1.4. Stent	3
1.5. Neointimální hyperplazie	4
1.6. Restenóza	4
2. Historie	4
3. Angioplastika a implantace koronárního stentu	5
4. Kovové stenty	6
4.1. Balon expandibilní	8
4.1.1. Nerezová ocel 316L	8
4.1.2. Slitina kobaltu a chromu	9
4.1.3. Titan	9
4.1.4. Slitina platiny a chromu	10
4.2. Samoexpandibilní	11
4.2.1. Nitinol	12
5. Potažené kovové stenty	13
5.1. Kyselina hyaluronová	13
6. Stenty uvolňující farmaka	14
6.1. Paclitaxel	16
6.2. Sirolimus	17
6.3. Heparin	18
6.4. Biolimus	19
6.5. Zotarolimus	19
6.6. Kombinace sirolimu a protilátky CD 34	20

7.	Biodegradabilní stenty	20
7.1.	Poly-L-mléčná kyselina	22
7.2.	Slitina hořčíku	23
8.	Komplikace spojené s implantací koronárního stentu	24
8.1.	Infekce koronárního stentu	24
8.2.	Trombóza v koronárním stentu	25
8.3.	Postprocedurální infarkt myokardu	26
9.	Současné směry vývoje stentů	27
9.1.	Kyselina α -lipoová	27
9.2.	Poly (polyol sebakát)	32
9.3.	Montelukast	34
	ZÁVĚR	35
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	36
	SEZNAM ZKRATEK	42
	SEZNAM OBRÁZKŮ	43
	SEZNAM TABULEK	44

ÚVOD

Kardiovaskulární onemocnění je podle statistik nejčastější příčina úmrtí ve vyspělých státech. V České republice jsou úmrtí na toto onemocnění až dvojnásobně běžnější než ve většině ostatních evropských států. Jedním z důvodů je špatná životospráva, špatná prevence, nebo také dědičné indispozice. Za poslední dvě desetiletí se oblast léčby a prevence koronárních onemocnění dočkala velké pozornosti ze strany vědců a lékařů. Jejich cílem je snížit počet úmrtí způsobený zúžením, nebo zneprůchodněním koronárních cév. Samotná dilatace při perkutánní koronární angioplastice nebyla tak účinná a často docházelo k opětovnému smrštění cévy, nebo vzniku uzávěru. A proto se začaly využívat koronární stenty, které dokázaly tomuto stavu efektivně předejít. První kovové stenty nebyly tak účinné a vyskytovaly se zde i komplikace při jejich zavádění na určené místo. To vedlo k výzkumu a vývoji nových materiálů a designů, které by byly účinné v prevenci proti restenóze, neointimální hyperplazii, vzniku zánětu a eliminovaly komplikace při zavádění.

Tato bakalářská práce se zaměřuje právě na různé druhy materiálů, které se v souvislosti s koronárními stenty využívají, nebo jsou teprve ve fázi výzkumu. Cílem předkládané práce je představit jednotlivé druhy materiálů na výrobu koronárních stentů, podrobněji se zaměřit na jejich výhody a nevýhody v souvislosti s ohledem na pacientovu anamnézu, zhodnotit jejich vlastnosti, účinky a nežádoucí důsledky jejich implantace.

1. Kardiovaskulární onemocnění a základní pojmy

Nejčastějším důvodem úmrtnosti ve vyspělých státech je hojný výskyt kardiovaskulárního onemocnění. Bohužel ve srovnání s jinými evropskými státy je na tom Česká Republika s úmrtností na toto onemocnění dvakrát hůře. Dle statistiky vyplývá, že 50 % úmrtí je zapříčiněno právě již zmíněným kardiovaskulárním onemocněním. Mezi nemoci oběhové soustavy patří nejčastěji chronická ischemická choroba srdeční, akutní infarkt myokardu, selhání srdce. Z tohoto důvodu se kardiologie snaží posouvat vpřed, omezovat a eliminovat srdeční onemocnění a zlepšovat léčbu již nastalých komplikací. [1,2]

1.1. Koronární artérie

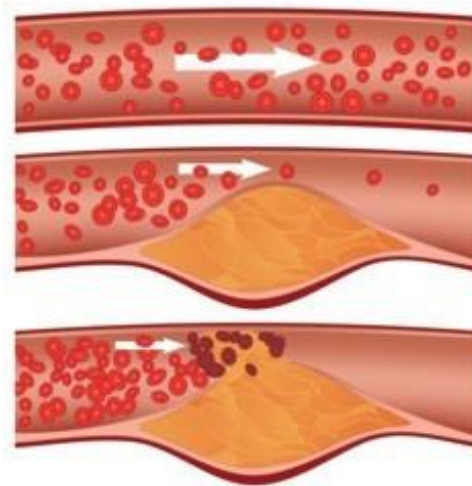
Koronární artérie neboli věnčité tepny se dělí na pravou a levou věnčitou tepnu, jsou z největší části na povrchu srdce a obě vychází ze začátku aorty. Funkcí těchto tepen je přivádět okysličenou krev do srdce a zásobit ho živinami. Z toho vyplývá, že jsou velmi důležité pro správnou funkci a aktivitu srdce. Pravá věnčitá tepna zaopatřuje stěny celé pravé komory, pravé předsíně, z části levou komoru a přilehlé části levé předsíně. Levá věnčitá tepna zásobí ostatní části srdce, levou komoru a stěnu levé předsíně. [3]

1.2. Ischemická choroba srdeční

Ke vzniku ischemické choroby srdeční dochází vlivem zúžení, či úplné neprůchodnosti koronárních tepen. Touto omezenou průchodností nastane stav, kdy potřeba kyslíku je vyšší, než je jeho přísun, a to má za následek nedostatečné zásobení srdeční svaloviny nejen kyslíkem, ale také živinami. Nastane tak stav nedostatečného dokrvení srdeční svaloviny. Ischemická choroba srdeční se dělí na chronickou, kam patří např. stabilní angina pectoris způsobující prudkou svíravou bolest v hrudní oblasti. Dále na akutní, kam se řadí nestabilní angina pectoris a v těžších případech může dojít k odumírání srdeční svaloviny, akutnímu infarktu myokardu, náhlému selhání srdce a konečnou fází je v tomto případě smrt. [1]

1.3. Ateroskleróza

Nejčastější příčinou ischemické srdeční choroby je ateroskleróza, které se také říká kornatění tepen. V aterosklerotické cévě dochází k ukládání vápníku, cholesterolu a jiných lipidů, které způsobí postupné až úplné uzavření koronární tepny. Z těchto lipidových složek se postupně vytváří aterosklerotický plát, který na povrchu kalcifikuje a tvrdne. Aterosklerotický plát se postupně zvětšuje a snižuje průtok krve tepnou. Z tohoto plátu může dojít k uvolnění obsahu lipidových složek, a to způsobí vznik sraženiny. Tímto většinou dojde již k úplnému uzavěru cévy. Tento stav se označuje jako akutní koronární syndrom, který ohrožuje pacienty na životě tím, že se zastaví dodávání kyslíku a živin do určité části srdce, kterou vyživuje postižená koronární tepna. [1]



Obr. č. 1: Ateroskleróza věnčité koronární tepny.
Převzato z [1]

Na obrázku č. 1 nahoře je patrná zdravá koronární tepna, uprostřed tepna postižená aterosklerózou a dole prasklý ateromový plát a vznikající sraženina.

1.4. Stent

Stenty jsou pomůckou moderní medicíny určené k vyztužení trubcových částí těla a k udržení jejich stálé průchodnosti. V podstatě se jedná o propletenou „pružinku“ z velmi tenkého materiálu, která je pružná, ale dostatečně pevná, aby udržela cévu roztaženou. Můžeme je klasifikovat podle místa použití například na vaskulární stenty, stenty trávicího a vylučovacího traktu. Dle místa využití se dále volí druh použitého materiálu, a hlavně jejich

tvar a velikost. Dále se rozdělují podle použitého materiálu při jejich výrobě. Tato práce je dále zaměřená pouze na stenty koronární. [4]

1.5. Neointimální hyperplazie

K neointimální hyperplazii dochází při zvyšování počtu buněk a růstu hladké svaloviny v cévách. Častým důvodem vzniku tohoto stavu je poranění cévní stěny během balónkové angioplastiky, nebo zavádění stentu. Poté nastane vylučování protizánětlivých cytokinů zánětlivými buňkami ze stěny cévy. Zvýšenou expresí protizánětlivých mediátorů, adhezních molekul a matrix degradující metaloproteinázy se tvoří prostředí podporující šíření a migraci hladké svaloviny cév. Jedná se o další příčinu selhání arteriálního a žilního řečiště, jelikož dochází k nárůstu neointimy a zmenšuje se průsvit a snižuje se průtok krve cévou. [5]

1.6. Restenóza

Restenóza vzniká po dilataci balónkem, nebo implantaci stentu. Jedná se o opětovné zúžení stěny cévy, které je nejčastěji způsobené jejím poraněním při zákroku. Opětovné zneprůchodnění cévy je způsobené několika faktory. Dochází zde ke zvětšení plochy lumen a tím snížení průsvitu cévy, vzniku trombů a vzniku neointimální hyperplazie. Lumen je označení pro průsvit a průtok vnitřní strany cévy. [6]

2. Historie

Při léčbě zúžené nebo neprůchodné koronární tepny byla v roce 1977 jako první využita koronární balónková angioplastika. Jedná se o metodu dilatace cévy pomocí balónku připevněném na katetru. Balónek je tlakem roztahován. Tato metoda měla z počátku obrovský úspěch při léčbě zužování cév, ale po delší době se ukázalo, že má několik nedostatků, které nebyly předvídatelné. Po zákroku vznikal u nemocných například akutní uzávěr tepny v místě roztažení. Ne vždy se podařilo dosáhnout žádaného výsledku dilatace, nebo docházelo po určité době od zákroku ke vzniku opakovaného zúžení čili vzniku restenózy. [4]

Z těchto důvodů se hledaly alternativy a během několika málo let se začaly v medicíně využívat první koronární stenty jako náhrada koronárního bypassu a doplněk k perkutánní transluminární koronární angioplastice (PTCA). Koronární bypass je přemostění neprůchodné části cévy a provádí se v těžších případech zúžení, nebo uzávěrů, kdy by s největší pravděpodobností nepomohla implantace stentu. Podrobné vysvětlení pojmu PTCA můžeme

nalézt níže v kapitole číslo 3. Stenty dostaly svůj název pravděpodobně podle anglického slova „stenting“, což v překladu znamená „zpevnění“ nebo „výztuž“. Někteří uvádí spojení tohoto pojmu s anglickým zubařem Charlesem Stentem žijícím v 19. století. Stenty jako výztuže se mimo jiné začaly využívat téměř na všechny trubicové části těla, jako jsou cévy, trubicové orgány ve vylučovací, trávicí a dýchací soustavě k udržení jejich průchodnosti. První použitý stent v kardiologii byl kovový samoexpandibilní stent a nesl s sebou některé komplikace při zavádění, správném umístění a velmi často vznikal uzávěr tepny. [1,4,8]

Od té doby zaznamenala kardiologie velký posun ve výzkumu a vývoji různých druhů materiálů na výrobu stentů, v jejich tvaru a designu. To vede ke stále širšímu spektru využití, novým možnostem způsobu léčby, méně častému vzniku komplikací během zavádění a po implantaci. [7]

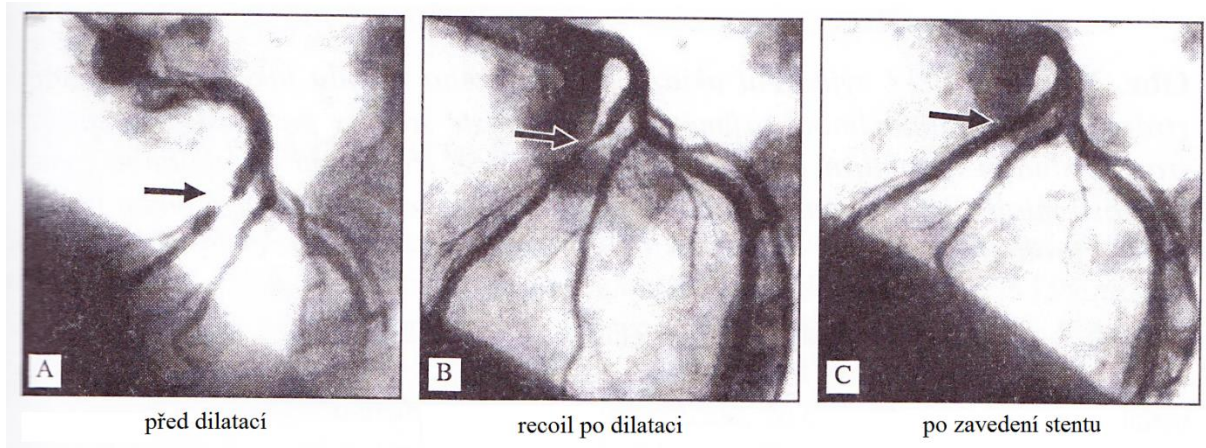
3. Angioplastika a implantace koronárního stentu

Perkutánní transluminální koronární angioplastika je invazivní metoda snižující zablokování koronárních tepen. Je založena na zavedení tenkého vodícího drátku a katetru s balónkem na konci, který se dá roztáhnout. Tento katetr se zavádí radiální tepnou na pravém předloktí, nebo stehenní tepnou v třísle pravé nohy. Zavede se krevním řečištěm, až do koronárních tepen a pomocí kontrastní látky a rentgenu se určí místo stenózy. V tomto místě se balónek tlakem několikrát nafoukne a vyfoukne, aby došlo k dilataci zúženého nebo neprůchodného místa. [1,8]

Avšak studie ukázaly, že v mnoha případech dochází ihned po tomto výkonu k elastickému recoilu. To znamená, že v tomto místě dojde ke zpětnému stažení tzv. negativní remodelaci stěny tepny. A jelikož není vždy v silách odborníků předem vyhodnotit, kdy dojde k tomuto zpětnému smrštění, je v dnešní době pacientům velmi často implantován koronární stent. Ten dokáže velice úspěšně zamezit vzniku již zmiňovaného akutního elastického recoilu. Kromě toho má implantace stentu ještě tu výhodu, že dokáže snížit vznik restenózy i po delší době od zákroku. [4]

Bylo zjištěno, že u 30-50 % pacientů po prosté balónkové angioplastice dochází k opětovnému zúžení dilatovaného místa. V případě implantace stentu není úplně zabráněno opětovné restenóze, ale stane se tak pouze v 15-30 % případů. [9]

Stent je jako „smrštěná pružinka“ navlečen na balónku. Takto připravený stent na balónku už je dodáván výrobcem. Nejdříve se určí místo a rozsah zúžení a podle toho se volí typ stentu s ohledem na pacienta. Katetrem se zavede do místa zúžení a pod tlakem se balonek roztáhne a stent vtlačí do stěny cévy. Po sfouknutí balónku zůstane stent ve stěně a katetr se vytáhne pomocí vodícího drátku. V případě samoexpandibilních stentů z nitinolu není expanzní balónek potřeba. [1]



Obr. č. 2: Průběh angioplastiky zneprůchodněné koronární cévy a zavedení stentu. Převzato a upraveno z [4]

Na obrázku číslo 2 jsou pomocí rentgenu a kontrastní látky zachyceny snímky průběhu PTCA. Na snímku A vlevo je vidět zcela uzavřená koronární tepna. Na obrázku B uprostřed je tato tepna po dilataci balónkem. Tato metoda nebyla zcela účinná, a proto je zde zřetelné zpětné zúžení. Na posledním snímku C vpravo je na toto místo implantován koronární stent, který zajistil trvalejší roztažení stěny cévy a její průchodnost. [4]

4. Kovové stenty

První využívané stenty v kardiologii po balónkové PTCA byly holé kovové stenty, které jsou označovány podle anglického názvu „bare metal stent“ zkratkou BMS. Ty s sebou přinesly řešení akutního uzávěru ošetřované tepny, způsobený akutním recoilem, případně i disekcí intimy. Disekce intimy je stav, ke kterému může dojít při neléčené ateroskleróze, nebo hyperplazii a závažně ohrožuje pacienta na životě. Objevuje se nejčastěji u starších osob. V krevním řečišti aorty dojde k odtržení vnitřní vrstvy stěny cévy a ta je unesena proudem krve. [4,10,11]

Vlastnosti stentu jsou dány druhem kovové slitiny použité na výrobu a jeho konstrukci. Ideální stent by měl mít nízkoprofilovou flexibilní konstrukci, co nejvíce tenké

vzpěry, a i přes to vysokou radiální pevnost, co nejmenší zpětný ráz a vysokou radioopacitu, což je schopnost materiálu nepropouštět elektromagnetické, nebo rentgenové záření. To se na snímku zobrazí tmavým stínem v místě tohoto materiálu. [12, 13]

Kromě toho by měly mít tyto stenty dobrou plastickou stlačitelnost, tudíž schopnost udržet se ve zvlněném a stlačeném stavu na balónku, nebo vodičím drátku. Dále je od tohoto materiálu požadováno, aby měl dobrou roztažitelnost v cílovém místě, kde se nafoukne balónek a stent expanduje do požadovaného tvaru. Expanze by měla být dostatečná, aby byl stent schopen překonat sílu aterosklerotické arteriální stěny, ale přitom nedošlo ke kolapsu této cévy. Naopak u selfexpandibilních stentů se požaduje od materiálu dostatečná pružnost a schopnost expanze na určeném místě. Dále je požadována dostatečná flexibilita, aby byl stent schopen dostat se krevním řečištěm i skrz malé aterosklerotické cévy, dostatečná radiální síla a zanedbatelný zpětný ráz při implantaci. Stenty by dále měly mít dostatečnou radioopacitu a kompatibilitu s magnetickou rezonancí, aby se mohlo snáze kontrolovat umístění v těle. Velice důležitá je kompatibilita s krví, aby nedocházelo k adhezi krevních destiček, jejich ukládání a vzniku trombu. Bohužel po čase se objevil v souvislosti s používáním těchto stentů vznik pozdní restenózy způsobený proliferací vaziva a dále velice závažný vznik subakutní a pozdní trombózy. I přes to mají BMS stenty při koronárních angioplastikách své místo a stále využití. [7,10]

Další vývoj kovových stentů, použitých materiálů a jejich vlastností je přínosem pro pacienty, kterým se ze zdravotních důvodů nemůže implantovat biodegradabilní stent, nebo stent s elucí léčivé látky. Tito pacienti tvoří 15-20 % z celkového počtu koronárních implantací. K tomuto řešení se přistupuje i přes riziko nižší účinnosti v inhibici neointimální proliferace, možnost poranění cévy a vzniku zánětu. [12]

U kovových stentů je doporučená duální antiagregační léčba po dobu jednoho měsíce od implantace. Naopak u lékových stentů, a to i u nejnovějších generací, se doporučuje podávat antiagregancia až po dobu šesti měsíců, což může být problém především u starších pacientů se sklonem k vyšší krvácivosti. Lékové stenty se označují zkratkou DES podle anglického názvu „drug eluting stent“. U DES bylo také po delší době zjištěno, že u nich dochází k neúplné endotelizaci a pozdnímu vzniku trombózy. Další jejich nespornou výhodou je nízká cena, jelikož jsou méně nákladné a náročné na výrobu. [12]

Kovové materiály používané na výrobu stentů jsou především nerezová ocel 316L, slitiny titanu, platiny a iridia, tantalu, kobaltu a chromu. Mezi biodegradabilní kovové materiály se řadí hořčík. [7]

4.1. **Balon expandibilní**

Mezi balon expandibilní stenty se řadí stenty z materiálů, které nemají tvarovou paměť a je u nich nutná expanze balónkem.

4.1.1. **Nerezová ocel 316L**

Nerezová neboli chirurgická ocel označovaná jako 316L byla nejčastěji využívaným materiálem na výrobu kovových stentů, ať už jako holý kovový stent, nebo s povlakem. Tato slitina je obohacená o niob, molybden a má mimo jiné nízký obsah uhlíku a manganu. Bohužel má ale nevýhodu v tom, že je feromagnetická a tím špatně viditelná na magnetické rezonanci a tvoří se při ní artefakty. Z tohoto důvodu se často ocel potahuje vrstvičkou jiného materiálu, který zajistí lepší viditelnost a biokompatibilitu. Ocelové stenty se povlakuji i z důvodu předcházení vzniku alergické reakce, která může vznikat vlivem uvolňování iontů niklu a chromu z povrchu materiálu do tkání. [7,10]

Část obsahu niklu se dá také nahradit přidáním 33 % platiny. Nikl v této slitině plní funkci odolnosti proti korozi, avšak platina má tyto stejné účinky a dokáže ho plně zastoupit. Snížením obsahu niklu se u pacientů sníží množství výskytu alergických reakcí. Zároveň snížením obsahu manganu na stopové množství se dá předejít vzniku inkluzí manganových sulfidů, které mohou způsobovat prasklinky v materiálu a tím přispívat ke vzniku restenózy ve stentu. [14]

Toto byla první generace kovových stentů, která byla dlouho preferovaná. Má však omezenou pružnost a nemá tak tenké stěny vzpěr a omezuje to jejich výkonnost. Ztenčení stěn však vedlo ke snížení viditelnosti, ale na druhou stranu byly stenty více flexibilní, pevné a zpětný ráz zůstal nezměněn. A proto se ke zvýšení viditelnosti začal povrch potahovat vrstvičkou zlatého povlaku, nebo vysoce radioopaktními zlatými markery. [12,14]

S cílem zlepšení vlastností byl přidán k této oceli tantal a wolfram, což mělo za následek vznik křehkých struktur s nepatrně lepší radioopacitou. [14]

4.1.2. **Slitina kobaltu a chromu**

Později se začaly vyrábět stenty nové generace ze slitiny kobaltu a chromu. Tato slitina má lepší mechanické vlastnosti oproti oceli 316L. Vyniká skvělou radiální pevností a pružností. Na úkor tohoto mají stenty bohužel větší zpětný ráz. Slitina je odolná proti korozi, má výrazně tenčí vzpěry než stenty z nerezové oceli. Je kompatibilní s nukleární magnetickou rezonancí a má o něco lepší radioopacitu než ocel. Dříve byl tento materiál využíván převážně v zubním lékařství a ortopedii, později se začal používat i na výrobu stentů. Na zavedení stentů z této slitiny mohou používat nízkoprofilové zavaděče. Při navrhování stentů je jedním z rozhodujících problémů tloušťka vzpěr, a proto u slitiny kobaltu a chromu je jednou z hlavních výhod schopnost vytvářet ultra tenké vzpěry, které vynikají vyšší pevností. [7, 12, 14]

Slitina kobaltu, chromu, wolframu a niklu (Co-Cr-W-Ni - označována jako L605) obsahuje přibližně 10 % niklu, což stejně jako u nerezové oceli 316L způsobuje u skupiny pacientů alergické reakce, plicní embolii a podněcuje vznik rakoviny. Tyto alergické reakce mohou způsobovat zhoršení zánětu a míry restenózy. V této souvislosti byla vyrobena slitina kobaltu, wolframu a chromu, která obsahuje místo niklu železo, mangan, molybden, dusík a dojde tím k eliminaci alergie. Dusík zlepšuje pevnost a odolnost proti korozi. V porovnání se slitinou L605 má ještě vyšší pevnost v tahu a bylo zjištěno, že nemá žádné cytotoxické účinky. Tato nová slitina poskytuje vysokou mechanickou odolnost vůči korozi a má dobré mechanické vlastnosti. Díky těmto vlastnostem, které jsou stejné či dokonce lepší než u slitiny L605, která navíc neobsahuje žádný nikl, se tato slitina stala prostředkem pro budoucí výzkum a možné využití v praxi. [15]

4.1.3. **Titan**

Samotný titan a také jeho slitiny nachází díky své vysoké biokompatibilitě časté využití v medicíně. Používá se běžně na výrobu stentů a mimo jiné i v ortopedii a zubním lékařství. Jeho další kladnou vlastností je vysoká stabilita, jelikož se na jeho povrchu vytváří vrstva oxidu titanu, který je odolný proti korozi. Z tohoto důvodu je titan spíše vhodnější na povlakování stentů z jiného odolnějšího kovového materiálu jako je například již zmíněná nerezová ocel 316L. [7,16]

Podle výzkumu byl zpozorován u titanem povlakovaného stentu oproti holým kovovým stentům méně častý vznik restenózy, klinických příhod a velmi malé riziko akutní a

pozdní trombózy. V porovnání s DES stenty má nižší riziko vzniku klinických příhod a akutního infarktu myokardu i po dlouhou dobu od implantace. [16]

4.1.4. **Slitina platiny a chromu**

V nedávné době byly zavedeny nové stenty ze slitiny platiny a chromu značené jako Element. Tyto stenty mají tenké vzpěry, a i přes to vysokou radiální pevnost. Mají vylepšenou radioopacitu, způsobenou vyšší hustotou platiny, díky které překonají omezenou viditelnost tenké konstrukce a jsou lépe viditelné při zobrazovacích technikách. Jsou dobře pružné a flexibilní. Perkutánní koronární intervence je díky tomu přesnější a bezpečnější. Jsou odolné proti korozi, chemicky stabilní a biokompatibilní. Poslední generace chrom-platinových materiálů je podle současného klinického výzkumu nejlepší varianta pro výrobu platform BMS a DES stentů. [12]

Z trubice slitiny platiny a chromu se vyřezává laserem stent, který se namáčí do elektrolytického roztoku kyseliny. Při tomto postupu se na povrchu vytvoří hladká zaoblená stejnoměrná ochranná vrstva oxidu chromu, která je antikorozivní a chrání povrch proti poškození. Tento proces je označován jako pasivace povrchu kovu. [14]

Na obrázku číslo 3 vpravo je viditelná koronární tepna pacienta po infarktu myokardu. Céva byla zúžena na několika místech a bylo nutné zavedení více stentů napojených na sebe. Byly použity úzké stenty Element ze slitiny platiny a chromu. Na obrázku vlevo jsou viditelná místa značných stenóz a uzávěrů. Po podstoupení PTCA (na obrázku vpravo) je dilatovaná céva vyztužená několika stenty napojenými za sebou. Pro lepší viditelnost je zde použita kontrastní látka. [14]

Před zavedením stentu



Po koronární intervenci



Obr. č. 3: Vlevo koronární artérie před intervencí, vpravo rozevřená artérie po implantaci několika stentů Element ze slitiny platiny a chromu. Převzato a upraveno z [14]

Při rozsáhlých stenózách se používá více stentů napojených za sebou. Spojují se pomocí dvou konektorů, které mají tvar dvojité šroubovice. Díky tomu se vyrovnávají síly podél stenu a každý jednotlivý stent může pracovat nezávisle na ostatních. Délka jednotlivých segmentů je zkrácena, aby se minimalizovaly mezery v oblastech, kde dochází k většímu zakřivení. Minimalizuje se tím prolaps plaku a vznik trombózy. Tento způsob umožňuje zachování pružnosti a přizpůsobivosti stentu a céva zůstane nadále pružná i při opravě rozsáhlé patologie. [14]

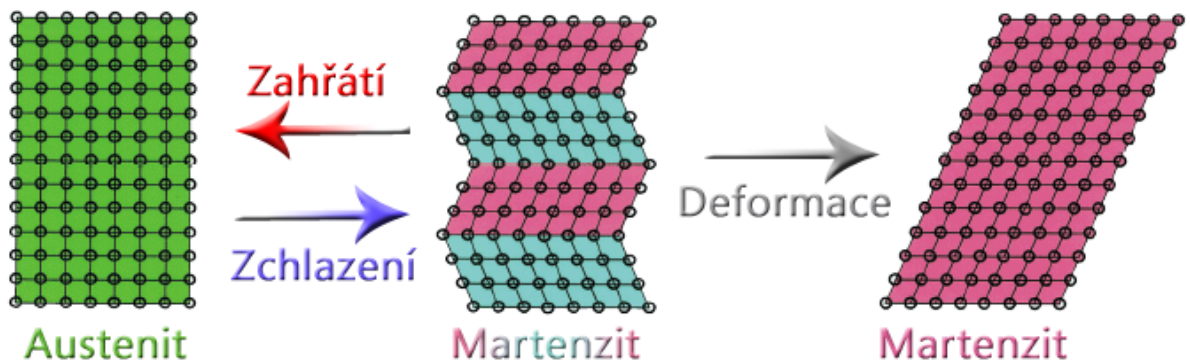
4.2. **Selfexpandibilní**

Prvním implantovaným selfexpandibilním stentem byl ocelový Wallstent Schneider a zavedení tohoto typu stentu doprovázely značné obtíže při zavádění, správném umístění a vzniku akutních a subakutních uzávěrů věnčitých tepen. [4]

Na nějakou dobu poté byly tyto stenty značně opomíjeny a až v poslední době se jim přikládalo více pozornosti, a to díky novým materiálům. Pro využití v kardiologii našla místo slitina nitinol.

4.2.1. Nitinol

Nitinol je slitina, která obsahuje 49-57 % niklu a zbytek tvoří titan. Má specifické uspořádání molekul niklu a titanu v krystalové mřížce a tím vykazuje odlišné vlastnosti od ostatních ocelových selfexpandibilních stentů. Nitinol je materiál disponující tvarovou pamětí, která závisí na teplotě, kdy přechází z jedné krystalické struktury na jinou. Tento jev je způsoben tím, že se slitina za každou cenu chce udržet v energeticky nejvýhodnějším stavu, tím vyvine sílu a snaží se přeuspořádat molekuly do struktury, která je pro ni v danou chvíli energeticky nejvýhodnější. Tato změna konformací metalických sloučenin se nazývá martenzitická transformace. Zobrazeno na obrázku číslo 4. Vývoj této transformace podléhá působení vnějších sil a především také teploty. Uspořádání krystalické struktury za nižších teplot se nazývá martenzit a při zvýšené teplotě poté přechází na austenit. [7,17,18]



Obr. č. 4: Schéma martenzitické transformace. Převzato z [18]

Další vlastností nitinolu je superelasticitá. U většiny běžných kovů dosahuje elasticita maximálně 1 %, u kovů s tvarovou pamětí dosahuje vratná deformace běžně až 15 %. Při teplotě, kdy dochází k přechodu z martenzitu na austenit je možné kompresí nitinol stlačit a deformovat do struktury martenzitu. [18]

Této vlastnosti využívají samoexpandibilní stenty, které jsou dodávány výrobcem ve stlačeném stavu na různých zaváděcích systémech, jako je například stahovací, nebo roztržitelná pochva. Takto stlačené jsou velmi úzké a zavedou se na určené místo poškozené cévy. Tam se pomalu vytáhnou a stent postupně expanduje na svůj původní tvar, přizpůsobí se stěně cévy, kterou obklopí a udrží její průchodnost. [17]

Kromě vysoké elasticity má nitinol i velmi dobrou mechanickou odolnost, je ohebný a biokompatibilní. Není feromagnetický a tím je lépe slučitelný s nukleární magnetickou rezonancí. Ovšem probíhají diskuze o tom, zda je tento materiál dostatečně odolný vůči

korozí, jelikož byly hlášeny některé případy úniku iontů niklu do tkání. Aby se tomuto problému předešlo, je jeho povrch upravován tak, že se zvyšuje koncentrace oxidu titanu a tím se sníží koncentrace niklu na povrchu. Tímto odpadají toxické vlastnosti a vznik alergií z niklu. Oproti klasickým ocelovým stentům jsou obtížnější na výrobu, a to se odráží i na jejich ceně. [7,17]

5. Potažené kovové stenty

Holé kovové stenty mohou v některých případech způsobovat v těle obtíže, a proto se potahují vrstvičkou anorganického, nebo polymerního materiálu. Tím dojde k vylepšení vlastností a také se omezí těsný kontakt kovového materiálu se stěnou cévy. Bylo zjištěno, že při přímém kontaktu kovu s krví dochází k adsorbci proteinů krevní plazmy na povrch a tím dochází k zánětům, trombóze a vzniku neointimální hyperplazie. Povlakováním stentu dochází výrazně ke zlepšení vlastností, dá se snížit povrchová energie kovu, vyhladit povrch stentu a stabilizovat povrch kovu před oxidací. Z anorganických materiálů se využívá například zlato, oxid iridia, nebo uhlík. Z biostabilních polymerních materiálů je to především kyselina hyaluronová, kyselina poly-L-mléčná a kyselina poly-L-glykolová. Na tyto polymery se dále může navázat léčivá látka. [7,19]

5.1. Kyselina hyaluronová

Kyselina hyaluronová (HA), nebo hyaluronan je přírodní lineární polysacharid, který se fyziologicky vyskytuje v lidském těle a také v přírodě. Je hlavní složkou extracelulární matrix spojovacích, nervových a epiteliálních buněk. Tento glykosaminoglykan se skládá z opakujících se jednotek β -1,3 kyseliny glukuronové a N-acetyl-D-glukosaminu. [20]

Kyselina hyaluronová je netoxická, biokompatibilní, hemokompatibilní, zcela rozložitelná. Na polymerní hyaluronan se dají vázat další látky, a to především léčiva, která omezí vznik restenózy. [21]

Jako slibná varianta s velkým potenciálem pro využití na vaskulární stenty se ukázala být modifikace HA s konjugovanými katecholovými skupinami dopaminu syntetizovanými karbodiimidovou kopulační reakcí. Tento polymer je vázán na základ stentu z kobaltochromové slitiny pomocí oxidační reakce dopaminu. Stent potažený tímto polymerem by měl mít vylepšenou strukturu povrchu, zakrývat tak drsnost nerovnoměrného povrchu kovového stentu a tím by měl být hladší. Na HA byly vázány katecholové skupiny v různých poměrech

a byl sledován vliv na změnu celkové struktury povrchu stentu v závislosti na jejich koncentraci. [19]

Ukázalo se, že příliš vysoká, nebo příliš nízká koncentrace dopaminu v konjugátech HA měla za následek vznik polymeru, který zcela nezakrýval drsnosti a nerovnoměrnosti povrchu kovového stentu. U polymerů s nižší koncentrací dopaminu docházelo k samoagregaci konjugátu a po imobilizaci na povrch vytvořil nepravidelnou vrstvu, která měla za následek ulpívání krevních destiček a vznik trombu. Naopak polymery s vyšší koncentrací konjugátu dopaminu zvyšovaly drsnost povrchu stentu. V tomto případě nadbytečné dopaminové skupiny reagovaly s krevními proteiny buněčné membrány, docházelo k jejich denaturaci, špatné kompatibilitě s krví a buňkami. Vyváženou koncentrací dopaminu (100 μmol) a HA byl získán polymer, který tvoří jednolitý hladký povrch a tím bylo zabráněno adsorpci bílkovin a adhezi krevních destiček na povrch. Zlepšila se také přilnavost stentu na povrch cévy a proliferace endotelových buněk. Byla vykázána správná buněčná kompatibilita a dobrá buněčná adheze na povrch stentu. [19]

Tento kovový stent potažený HA a konjugáty dopaminu byl výsledně zhodnocen jako stent s dobrou hemokompatibilitou a proliferací endotelových buněk, který dále zabraňuje adhezi destiček a adsorpci bílkovin. Kobalto-chromový stent potažený polymerem HA je slibným spojením pro vznik hemokompatibilního materiálu pro využití v biomedicínské aplikaci, kde dochází ke kontaktu s krví. [19]

6. Stenty uvolňující farmaka

Jedná se o speciální druh stentu, který má na sobě navázanou aktivní léčivou látku a po implantaci do zúženého místa se látka lokálně uvolňuje. Stenty s vylučováním léčiva zásadně omezily vývoj restenózy v stentu v porovnání s holými kovovými stenty. [22]

Příčinou restenózy může být poškození endotelií a hladké svaloviny při implantaci stentu, kterému se však dá předejít úpravou tvaru a povrchu stentu. Avšak jednou z hlavních příčin restenózy kromě elastického recoilu a pozdní remodelace tepny je tvorba neointimy a intimální proliferace, která je způsobená migrací a přeměnou buněk hladkého svalstva za vzniku bariéry z nové tkáně. Ukázalo se, že systémové podávání léčivé látky, není zdaleka tak účinné a nezabraňuje zcela vzniku restenózy. Dále se zkoušelo lokálně ozářit dané místo alfa, nebo beta zářením, které vyzařovalo ze speciálně upraveného stentu, nebo z přechodně umístěného zářiče. Tato metoda byla o něco účinnější, ale také nedokázala opakovanému

zúžení zcela zabránit. Byl zde výskyt pozdní restenózy po 6 měsících a patologických lézí v místě ozáření. [7,9,23]

Největší přínos a posun v prevenci bylo využití stentu jako nosiče a navázání aktivní látky, která se bude lokálně uvolňovat přímo v místě provedené implantace. Tato látka se postupně uvolňuje v dostatečně velkých dávkách, které jsou již účinné, ale nesmí se dostat na hranici toxicity. Léčivo je nejčastěji navázáno na polymeru, kterým je stent potažen. Polymer musí být biokompatibilní s lidskou tkání a musí mít schopnost navázat do sebe aktivní látku a postupně ji uvolňovat bez vzniku zánětů ve stěně tepny. Dalším typem je přímé povlakování BMS stentu aktivní látkou na jeho povrch, nebo do pórů v případě porézních kovů. Tyto látky se z povrchu uvolňují postupnou difúzí. Byla vyzkoušena celá řada léčiv, která by mohla nějakým způsobem pomoci, jako například antikoagulancia, vazodilatancia, antiagregancia a látky s protizánětlivým účinkem. V dnešní době se v klinické praxi nejvíce využívají látky s antiproliferativním působením zabraňující neointimální hyperplazii. Mezi tyto látky se řadí cytostatika, kam patří paclitaxel a aktinomycin D, antitrombin heparin a imunosupresiva sirolimus a everolimus. [7,9,23]

Povlakování BMS léčivou látkou bez polymeru probíhá tak, že se připraví alkoholický roztok daného léčiva a do něj se stenty namáčí. Alkohol se odpaří a na kovovém povrchu zůstane vrstvička aktivní látky. Výhodou je, že látka je v přímém kontaktu se stěnou cévy a není přítomen polymer, který by mohl způsobovat zánětlivé reakce. Nevýhodou je, že než se dopraví stent krevním řečištěm do koronární tepny, část látky z povrchu je krví vyplavena a na místo implantace se již nedostane v takové koncentraci. Léčivo navázané na nosiči v podobě polymeru, který tvoří povlak stentu je dopraveno krevním řečištěm do cílové oblasti téměř v původním množství a umožňuje postupné uvolňování. Polymer musí být biokompatibilní a měl by uvolňovat aktivní látku v dostatečném množství v závislosti na čase. [7]

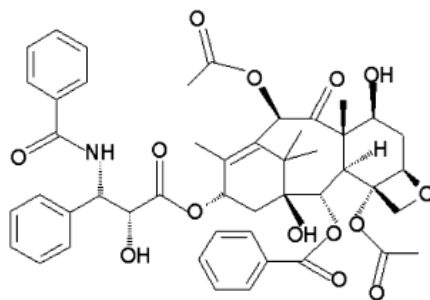
Nejlepší výsledný efekt v léčbě neointimální proliferace a restenózy mají DES u pacientů s difúzním postižením koronárních tepen, diabetiků, nebo mají-li postižení koronárních cév, které jsou malé. [12]

První generace DES stentů byla vyrobena z nerezové oceli 316 L, která sloužila jako konstrukce a nosič aktivní látky. Na ní bylo navázáno léčivo paclitaxel, nebo sirolimus pomocí nebiodegradabilního polymeru. Po delší době bylo zjištěno, že po skončení uvolňování léčivé látky vyvolávaly zbytky polymeru v cévách nežádoucí patogenní procesy.

Tyto zbytky polymeru vyvolávaly chronické zánětlivé odpovědi, které zhoršovaly a zpomalovaly pozitivní remodelaci cévy a endotelizaci vzpěry stentu. Tyto procesy vedly ke zvýšenému riziku vzniku trombózy. O něco novější druhá generace se začala vyrábět ze slitiny kobaltu a chromu, která měla daleko lepší mechanické vlastnosti než nerezová ocel a byly použity i jiné aktivní látky, a to zotarolimus a everolimus, které byly vázány na stent pomocí biodegradabilního polymeru. Tento polymer byl upraven tak, aby byl více biokompatibilní a tím bylo sníženo riziko vzniku zánětu. Ex vivo studie prokázala, že DES stent potažený biokompatibilním polymerem vykazuje nižší výskyt trombotických stavů oproti holým kovovým stentům. To může snížit riziko vzniku pozdní a velmi pozdní trombózy stentu. Třetí a čtvrtá generace DES se znovu vrátila k využití oceli 316 L. Také se začala využívat novější slitina platiny a chromu, která má lepší mechanické vlastnosti oproti oceli a slitině kobaltu a chromu, menší tloušťku vzpěr a vyšší radioopacitu. Tyto BMS mají na svém povrchu navázanou látku everolimus, biolimus a sirolimus společně s protilátkou anti-CD34 pomocí vhodného polymeru. [24,25]

6.1. Paclitaxel

Paclitaxel je název pro látku 7-hexanoyltaxol patřící mezi analogy taxanu. Alkaloid taxan se získává ze stromu tisů (latinským názvem *Taxus*), ze kterého se paclitaxel poté vyrábí. Jedná se o léčivou látku, která se váže na tuky, je tedy lipofilní a snadno prostupuje buněčnou membránou. Velké využití našel v léčbě rakoviny díky jeho cytotoxickým účinkům. Váže se na protein tubulin v mikrotubulech, ruší přenos signálů v buňce, inhibuje buněčný cyklus a tím zabraňuje jejich dělení. Díky tomu zabraňuje pronikání hladké svaloviny cév skrz implantovaný stent a vzniku opětovného zúžení. [7,23,26]

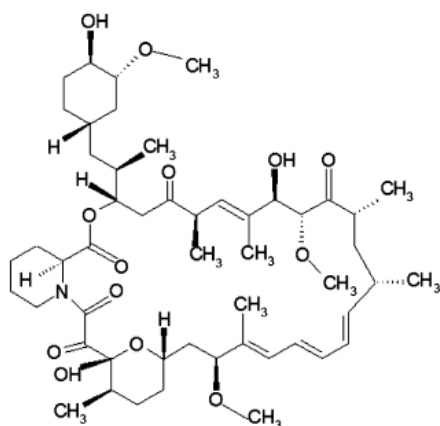


Obr. č. 5: Strukturální vzorec paclitaxelu

6.2. Sirolimus

Sirolimus, neboli rapamycin je v současné době asi nejdiskutovanější a nejvíce využívané léčivo v souvislosti s koronárními stenty. Jedná se o antibiotikum patřící do skupiny makrolidy. Získává se pomocí bakterie *Streptomyces hygroscopicus*, která produkuje tento cyklický lakton. Byl hojně využíván při transplantacích ledvin, jelikož dokáže zabránit odmítnutí transplantátu. Je lipofilní a hydrofóbní, proto je snadno absorbován buňkami v okolí stentu. Má imunosupresivní, antimigrační, antirestenoidické a antiproliferativní účinky. Sirolimus pomocí inhibice interleukinem-2 snižuje aktivaci T-lymfocytů na konci buněčného cyklu. Také zabraňuje pronikání buněk hladkého svalstva a jejich růstu skrz stent a tím opětovnému zúžení stěny cévy. [7,27]

Mezi lékové sirolimové stenty se řadí například stent s názvem BioMime, který je vyrobený ze základny kobalto-chromového stentu mající vysokou pevnost, pružnost a ultratenkou tloušťku strutů. Na tento kovový základ je navázána polymerní látka vyrobená ze směsi kyseliny mléčné a glykolové. Směs těchto polymerů zajistí hladký, velmi tenký jednolitý povrch, který je biologicky odbouratelný postupnou hydrolýzou a je nezápálivý. Do této směsi polymeru je navázán sirolimus se širokým terapeutickým záběrem. Sirolimus zde zabraňuje proliferaci hladké svaloviny cév a snižuje tloušťku vznikající neointimy. Tento stent byl v klinických studiích celkově zhodnocen jako velice účinný v prevenci proti restenóze a proliferaci neointimy. [28]



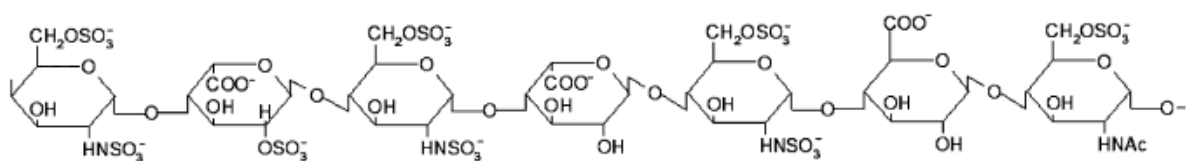
Obr. č. 6: Strukturní vzorec sirolimu

6.3. Heparin

Heparin je jedna z nejdůležitějších přírodních biomolekulárních látek, která má antikoagulační účinky. Skládá se z nerozvětvených heterogenních skupin glykosaminoglykanů, které mají kyselou povahu. Snižuje riziko srážení krve tím, že tlumí účinky vybraných faktorů koagulační kaskády. Antikoagulační účinek heparinu je zajištěn pomocí vazby a následným vyvoláním konformačních změn na antitrombinu, čímž se zrychluje proces inaktivace trombinu. Stenty s heparinem snižují neointimální proliferaci a zajišťují vyšší kompatibilitu s krví. [7,29]

Ke zlepšení stability heparinové vrstvy se využívají polymery, na které je heparin navázán. V současné době je také zkoumána kombinace heparinu a samoexpandibilního stentu z nitinolu. Zde byla prokázána výborná biokompatibilita. [29]

Heparin byl na povrch stentu nanesen pomocí techniky ALD, celým názvem atomic layer deposition. Tento způsob povlakování je založen na ukládání velmi tenké vrstvy atomů dané látky na povrch stentu. ALD technika nanášení umožňuje vytvořit velmi hladký, souvislý povrch s přesnou regulací tloušťky na úrovni monovrstvy. [30]



Obr. č. 7: Strukturní vzorec heparinu

6.4. **Biolimus**

Jedná se o derivát sirolimu, který je vysoce lipofilní. Jiným názvem také umirolimus. Stejně jako sirolimus inhibuje aktivaci T-lymfocytů a zabraňuje pronikání buněk hladkého svalstva. Tím zamezí prorůstání buněk stentem a vzniku opětovné restenózy. Stenty uvolňující léčivou látku biolimus se řadí do třetí a čtvrté generace DES. Základ těchto stentů tvoří tenká nerezová ocel 316L a na jejím povrchu je povlak z biolimu, nejčastěji překrytý vhodným biologicky rozložitelným polymerem, který slouží jako nosič. Podle studie, ve které byly porovnávány biolimus eluující se sirolimus eluujícími stenty, nebyl mezi nimi zaznamenán velký rozdíl. Podle histopatologické analýzy vykazovaly velice podobné hodnoty po implantaci i po 9 měsících od implantace. Hodnoty se odlišovaly pouze v průměru restenózy, kde sirolimus eluující vykazoval 13,7 % a biolimus eluující 12,4 %. U obou druhů byl zaznamenán nízký výskyt nežádoucích klinických příhod. Biolimus eluující stent má dobré klinické výsledky po 1 roce sledování a byl vyhodnocen jako bezpečný a účinný. [7, 24,31]

6.5. **Zotarolimus**

Jedná se také o derivát sirolimu, který má imunosupresivní účinky. Stenty s uvolňující léčivou látkou zotarolimus se řadí do druhé generace DES. Základ těchto stentů tvoří ultratenká slitina kobaltu a chromu, na jeho povrchu je povlak ze zotarolimu překrytý vhodným biologicky rozložitelným polymerem. Studie ukázala podobné výsledky těchto stentů v porovnání se stenty sirolimovými a biolimovými. [7,24,31]

Byla provedena studie porovnávající bezpečnost a účinnost stentů uvolňujících zotarolimus s biokompatibilním odolným polymerem a biolimus uvolňujících stentů s biodegradabilním polymerem. Pacienti s chronickým onemocněním koronárních artérií, nebo s akutními koronárními syndromy alespoň s jednou lézí tepny byli rozděleni do dvou skupin. Jedné skupině byl implantován zotarolimus eluující stent a druhé za stejných podmínek biolimus eluující stent. Oběma skupinám byl podáván aspirin, inhibitor glykoproteinu IIb/IIIa a inhibitor krevních destiček. Účinky byly pozorovány po dobu 3 let od implantace. Výsledky byly přepočteny na procenta z celkového počtu pacientů. Ukázalo se, že vznik závažné nežádoucí srdeční příhody byl nepatrně nižší u skupiny se zotarolimem (8,6 %) oproti skupině s biolimem (9,6 %). Revaskularizace cílové léze byla u skupiny zotarolimu a biolimu téměř totožná. Srdeční úmrtí a infarkt myokardu se u skupiny zotarolimu vyskytl

v 2,7 % a u biolimu v 3,4 % případů. Vysoký velmi pozdní vznik trombózy ve stentu byl u zotarolimu 0,4 % a u biolimu 0,7 %. Závěrem této tříleté studie jsou velmi podobné výsledky v obou skupinách a jejich nízká hodnota vypovídá o dobré účinnosti a bezpečnosti. [30]

6.6. Kombinace sirolimu a protilátky CD 34

Nebylo stále zcela jasné, jak dlouhá by měla optimálně být duální antiagregační léčba, aby nedocházelo k výskytu pozdní trombózy a přesto byla prevence proti restenóze účinná. A proto se hledala optimální hranice mezi účinnou antitrombotickou léčbou a rizikem krvácení. Je známo, že na vzniku trombózy po implantaci má také vliv konstrukce a tvar povrchu daného stentu. Již dříve bylo prokázáno, že aplikace protilátek CD 34 na intravaskulární stenty zvyšovala expresi endoteliálních markerů v zachycených buňkách. Tyto poznatky byly využity a byl navržen stent s názvem COMBO, který by měl snížit dobu léčby a bude vhodný pro pacienty s akutním koronárním syndromem. [33,34]

Základ COMBO stentu je vyroben z nerezové oceli 316L a na jeho povrchu je navázán polymer obsahující kombinaci kovalentně vázané protilátky CD 34 a sirolimu. Tato protilátka je jednořetězcový transmembránový protein, který k sobě přitahuje endoteliální buňky a tím zvyšuje a urychluje endotelizaci stěn cévy. Sirolimus mezitím zabraňuje tvorbě neointimy a vzniku restenózy. Tím stent umožňuje časně znovuoobnovení endotelu stěny cévy a zkrácení duální antiagregační léčby. [33,34]

7. Biodegradabilní stenty

Biodegradabilní neboli biologicky odbouratelné materiály přitahují v poslední době hodně pozornosti vědců v oblasti medicíny. Jsou z přírodních nebo syntetických látek, které se po určité době samy rozloží a organismus je zpracuje, nebo vyloučí. Tyto materiály našly svoje využití v chirurgii, kde se již řadu let využívají, ale také v gastroenterologii, oftalmologii, a především v kardiologii. Například u malých dětí s vrozenou srdeční vadou jsou tyto stenty výhodné, protože se vstřebají a nezpůsobují v budoucnu při růstu problémy. Výhoda těchto materiálů tkví v tom, že po implantaci do koronární tepny se po několika měsících, či letech samy rozloží a kompletně vstřebají. U stabilních kovových stentů tomu tak není a mnohdy způsobují časně a pozdní obtíže. [35,36]

Zavedený stent má ihned po implantaci zajistit akutní průchodnost, akutní zvětšení lumen, zabraňovat negativní remodelaci stěny cévy, vzniku akutního uzávěru a být oporou po dobu minimálně šesti měsíců. Po této době už stent prakticky není potřebný a často způsobuje pouze komplikace jako například perforaci stěny cévy, infekce, pozdní a velmi pozdní trombózy, vrůstání stěny cévy do stentu a vznik restenózy, menší flexibilitu cévy, neprůchodnost, poškození stentu, migraci a nedostatečnou radiální sílu. V podstatě se od tohoto stentu očekává, že rozevře zúžené místo ve stěně cévy do té doby, než dojde k remodelaci a poté postupně vymizí. [35,36,37,38]

Biodegradabilní stenty poskytnou oporu stěně cévy po nezbytně nutnou dobu a potom se rozloží. Po rozložení stentu často dochází ke znovuobnovení fyziologické vazomotorické aktivity cévy, pozitivní remodelaci a oproti stabilním stentům je zde pozorováno i pozitivní rozšíření lumen. Degradace by měla z počátku, kdy ještě probíhá proces remodelace cévy, probíhat pomalu, a to až po dobu 6-12 měsíců. Poté by měl být proces remodelace ukončen. Největší výskyt restenózy je v období 1. - 3. měsíce po zákroku a přetrvává až do 6. měsíce. Po tomto období může být proces degradace urychlen, jelikož výskyt restenózy je v této fázi spíše vzácný. Rozklad stentu trvá cca 12-24 měsíců v závislosti na druhu stentu, materiálu z kterého je vyroben a podmínkách vnějšího prostředí. [37,38,39]

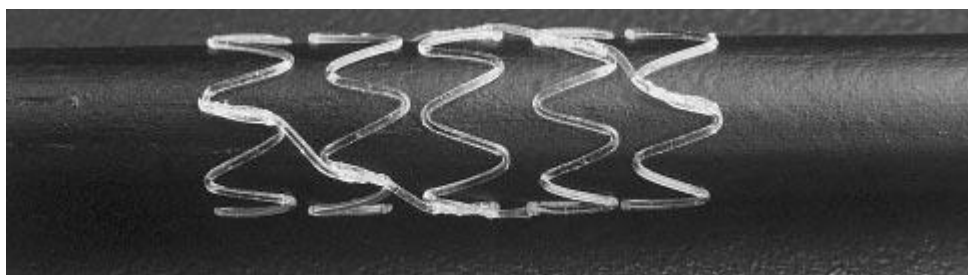
Aktuálně se stenty vyrábí nejčastěji z polymeru, nebo bioabsorbovatelné slitiny kovu. Mezi bioabsorbovatelné materiály využívané v medicíně patří například polymerní kyselina mléčná, glykolová, polydioxan a kapronolakton, dále kovy hořčík a čisté železo. Z toho nejčastěji se používá povlak z polymeru na bázi kyseliny poly-L-mléčné a slitiny Mg, jelikož kovy mají lepší mechanické vlastnosti podobné oceli 316L. Mnohdy se stenty z resorbovatelného materiálu potahují léčivem, nebo radionuklidy pro vylepšení jejich vlastností a snížení intimální reakce. [36,37,40]

První generace biodegradabilních stentů byla vyráběna z poly-L-mléčné kyseliny. Ta se nadále využívala i v novějších stentech druhé generace společně s hořčíkem a polymerem poly(laktid-co-glykolid). Na povrchu těchto stentů druhé generace je dále navázána léčivá látka sirolimus, paclitaxel, nebo everolimus. Díky tomu se podařilo zlepšit jejich vlastnosti, snížit proliferaci a neointimální hyperplazii. [24]

7.1. Poly-L-mléčná kyselina

Poly-L-mléčná kyselina (PLLA) je nejvíce využívaný polymer na povlakování stentů druhé generace díky jejím vlastnostem. Má strukturu lineárního alifatického polyesteru, který se vytváří polymerací za otevření kruhu tzv. „ring-opening polymerization“ z cyklických dimerů kyseliny mléčné. Kyselina polymléčná se získává z biomasy, kam se řadí cukrová řepa a kukuřice. Větvené polymery alifatických α -hydroxykyselin jako je PLLA se velmi často využívají jako nosiče léčivých látek díky schopnosti stejnoměrné distribuce. Díky tomu se dá kontrolovat uvolňování léčiv. Tyto amorfní polymery se používají na potahovou vrstvu stentů. Kyselina polymléčná se nedegraduje v lidském organismu enzymaticky, ale hydrolyticky na nestabilní esterové vazbě v řetězci. Ve vodném prostředí organismu dojde k proniknutí vody do PLLA a dojde ke štěpení na kyselinu mléčnou, která se dále mění na pyruvát a vstupuje do citrátového (Krebsova) cyklu. Konečnými produkty této přeměny jsou molekuly CO_2 a voda. Celý tento proces vstřebání stentu s PLLA v organismu trvá cca 2 roky. [40,41,42]

V rozsahu klinických testů byl první resorbovatelný stent z polylaktidu, který se řadí do první generace degradabilních stentů a nese název Igaki-Tamai. Tento stent je samoexpandibilní s postdilatací. Zobrazen na obrázku číslo 8. Při 37°C se expanduje do 20 minut. Součástí jsou zlaté radioopaktní markery k usnadnění identifikace konců, pokrývá 24 % plochy cévy, nemá navázanou léčivou látku a doba resorpce je cca 2 roky. [24,35,43]



Obr. č. 8: Stent Igaki-Tamai. Převzato z [43]

První výrobce biodegradabilních stentů byla americká firma Abbott Vascular, která přišla na trh se stentem Absorb BVS, který byl později inovován na Absorb GT1 BVS viditelný na obrázku číslo 9. Tělo i povlak tohoto stentu je tvořeno z polylaktidu a navíc je tam navázána antiproliferativní léčivá látka everolimus a platinové markery na okrajích pro usnadnění umístění na správné místo a pozdější viditelnost, nebo napojování více stentů

za sebou. Při implantaci tohoto stentu se používá k dilataci balónek. Stent pokrývá 25 % stěny cévy a absorbuje se do 2 let. Tyto stenty se v dnešní době běžně využívají. [35,40,44]



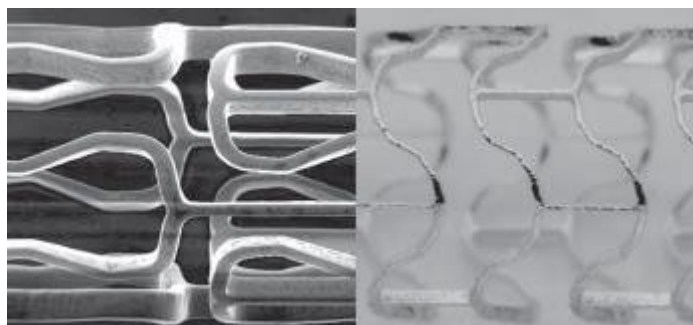
Obr. č 9: Stent Absorb GT1 BVS od firmy Abbott Vascular. Převzato z [44]

Nevýhodou stentů z PLLA polymeru je špatná mechanická účinnost a tím nastává omezení pro použití u větších komplexních lézí s více zúženými místy. [15]

7.2. Slitina hořčíku

V posledních letech se vědci hodně zabývali výzkumem rozložitelných biomateriálů na bázi kovu. První využití ve zdravotnictví našel hořčík a jeho slitiny jako biodegradabilní implantáty v ortopedii a o něco později se začal využívat na výrobu biodegradabilních koronárních stentů. Hořčík je pro lidský organismus netoxický, jelikož se zde fyziologicky nachází. Mechanické a korozivní vlastnosti čistého hořčíku nevyhovují požadavkům, a proto se na výrobu používají jeho slitiny, které mají zlepšenou mechanickou a korozivní vlastnost. Pro tyto účely se používají slitiny označované jako AE21 a WE43. Slitina WE43 má nízký modul pružnosti a tím i radiální sílu, a tedy k dostatečnému zajištění stěny cévy musí mít stent silnější vzpěry. Hořčíkové stenty jsou vyřezávané z trubiček slitiny, mají oproti stentům z čistého železa nízký modul tažnosti a mohou praskat. Jsou radiolucetní a to znamená, že jsou průsvitné pro rentgenové záření jako například plyny. Proto nemohou být zobrazeny rentgenem, ale na druhou stranu se dá k vizualizaci použít intravaskulární ultrazvuk a nukleární magnetická rezonance. Za fyziologických podmínek se slitiny hořčíku v těle rozkládají v přítomnosti vody na hydroxid hořečnatý, chlorid hořečnatý a plynný vodík. [7,37]

První stenty na bázi slitin hořčíku značky Biotronik podléhaly velmi brzo biologické korozi. Tento stent je zvětšen a zobrazen na obrázku číslo 10. Docházelo u nich k rychlému rozpadu, ztrácely radiální sílu a tím docházelo ve většině případů k restenózám a nutnosti obnovení cévního zásobení. K úplnému vstřebání došlo po 2 měsících od implantace. [35]



Obr. č. 10: Biotronik stent ze slitiny hořčíku. Převzato z [35]

Tyto stenty prošly poté dalšími fázemi vývoje a technologickými úpravami. Vznikly další druhy na bázi různých slitin tohoto kovu s různým designem. Stent byl vylepšen o antiproliferativní léčivou látku paclitaxel, ale nebyl úplně vyhovující. Další a prozatím finální verze tohoto stentu má menší šířku strutů, tantalové markery na obou koncích k usnadnění zobrazení a oproti předchozí verzi obsahuje léčivou látku sirolimus. Tento stent pod názvem Magmaris byl schválen k užívání. [40]

8. Komplikace spojené s implantací koronárního stentu

8.1. Infekce koronárního stentu

Infekce vzniklé v místě implantace koronárního stentu jsou spíše výjimečné. Od počátku stentování je zaznamenáno nad 70 případů vzniklých infekcí, a to převážně po implantaci kovových stentů. Avšak po zavedení DES stentů se počet hlášených infekcí zvýšil. Tyto DES stenty zůstávají díky inhibici neointimy obnažené a tím pravděpodobně dochází k možnému usedání a množení bakterií na jeho povrchu. [45]

Pokud dojde ke vzniku infekce, většinou to má osudové následky. V případě že nedojde k okamžitému řešení problému, s vysokou pravděpodobností dojde k sepsi, selhání orgánů a úmrtí pacienta. V několika případech bylo hlášeno úmrtí pacienta i po opětovné chirurgické intervenci. Tyto případy infekcí se nejvíce vyskytují u starších pacientů. Po zavedení stentu někteří vykazovali po 2 dnech až 4 týdnech příznaky časně infekce.

Pozdní infekce stentu je vzácná a může se projevit až 3 roky po zákroku. Projevují se přetrvávající bolestí na hrudi, vysokými teplotami, zimnicí a bakteriemií. [45,46,47]

Diagnostika infekce se provádí kultivací mikroorganismů z odebrané krve, echokardiografií, koronární angiografií a počítačovou tomografií. Ve většině případů byl pozitivní nález kmene *Staphylococcus aureus* v hematologické kultuře, který byl často rezistentní na zpočátku podávaná antibiotika. U menšího počtu pacientů byl nález kmene *Pseudomonas aeruginosa*. Infekce může způsobovat další komplikace jako vznik perikardiálního empyému, což je hnisavý proces způsobující nahromadění hnisu, vznik tamponády a zneprůchodnění cévy, perforace cévy, závažné sepse, selhání orgánů, a nakonec zástavu srdce. Téměř v 80 % infekcí bylo odhaleno aneurysma neboli rozšířená výduť na stěně cévy způsobená změnou struktury. Tento nález může odhalit vznik trombózy. Pokud jsou zároveň vykazovány příznaky infekce, může být tato infekce právě hlavním důvodem vzniku trombózy. [45,46,47]

Nejlepší možná léčba a zamezení rozšíření infekce stentu je jeho odstranění. Ve většině případů to však není možné, kvůli velké pravděpodobnosti úmrtí pacienta. V tom případě se doporučuje endovaskulární terapie, podávání vhodných antibiotik, protilátek proti trombocytům a antikoagulačních látek. [45]

8.2. Trombóza v koronárním stentu

Vznik rozsáhlé trombózy ve stentu po určité době od jeho implantace je méně častý. Pokud však k tomuto stavu dojde, jedná se o závažnou situaci, která často vede i k úmrtí pacienta podstupujícího PTCA. Trombóza se dá dělit do dvou skupin podle doby jejího vzniku od implantace. Akutní trombóza vzniká do 24 hodin od implantace, kdežto subakutní může vzniknout až do 30 dnů od implantace a to i přes duální antiagregační terapii. K této postprocedurální komplikaci dochází u cca 0,5 % pacientů, kteří podstoupili PTCA a zavedení stentu po akutní, či chronické angíně pectoris, nebo akutním infarktu myokardu. Z tohoto celkového počtu dochází více jak ve 20-50 % případů k náhlému, nebo pozdějšímu úmrtí. [48,49]

Bylo zjištěno, že vznik trombózy je častější u některých pacientů s implantovaným DES stentem. Z tohoto důvodu se pacientům, kteří již mají tuto dispozici ke vzniku trombóz, raději implantují stenty čistě kovové. Bylo také zjištěno, že vliv na vznik má rozsah, velikost a vyšší počet implantovaných stentů, nebo kombinace různých druhů, nedostačující roztažení

stentu v cévě, přetrvávající stenóza, disekce a vyšší hodnoty C-reaktivního proteinu v krevním obraze. U pacientů se vznikem trombózy stentu byly naměřeny významně vyšší hodnoty složek krevního obrazu, proteinů a zánětlivých markerů, než u pacientů kde k trombóze nedošlo. U pacientů s trombózou byla zjištěna vyšší hladina zánětlivého markeru C-reaktivní protein 25,14 mg/l, oproti tomu pacienti bez trombózy měli 14,63 mg/l. Dále byl zjištěn vyšší počet trombocytů $286 \cdot 10^9$ /litr, oproti $236 \cdot 10^9$ /litr z celkového krevního obrazu a vyšší hladina proteinu fibrinogenu 5,0 g/l oproti 3,73 g/l u pacientů bez vzniku trombózy. Tyto zvýšené hodnoty spolu s množstvím zavedených stentů stupňují četnost vzniku akutní a pozdní trombózy stentu u pacientů po PTCA. [48,49]

8.3. Postprocedurální infarkt myokardu

Infarkt myokardu po implantaci koronárního stentu je závažný stav, který ve značné míře vede k úmrtí pacientů po implantaci stentů do koronárních tepen. Avšak u značné části pacientů dojde ke slabému periprocedurálnímu infarktu během, nebo těsně po implantaci a k úmrtí nemusí dojít. K postprocedurálnímu infarktu dochází těsně chvíli po zákroku, kdežto jako periprocedurální infarkt se označuje, pokud k němu dojde již během zákroku. Jednou z příčin vzniku infarktu jsou neúspěšné postupy při implantaci, které vedou ke zvýšení izoenzymu kreatinkinázy-MB a markerů troponinu I po PTCA. Jedná se o biochemické markery infarktu. Během zavádění stentu může dojít k závažné disekci cévy, která má za následek snížení průtoku krve, nebo akutní uzávěr cév. Dále může dojít k akutnímu vzniku trombózy. Tyto komplikace společně s morfologickou charakteristikou léze mají velký vliv na výskyt specifických markerů a na vznik periprocedurálního infarktu myokardu. [50,51,52]

Při komplikacích a neúspěšném postupu při zavádění dochází k periprocedurálnímu infarktu u 69,6 % pacientů. Avšak i při úspěšných postupech a zdárně zavedeném stentu dochází u 20,4 % pacientů k nadměrnému zvýšení izoenzymu kreatinkinázy a vzniku periprocedurálního infarktu. Koncentrace izoenzymu kreatinkinázy-MB se začíná zvyšovat pár hodin po sníženém dokrvování srdeční svaloviny neboli ischemii. Fyziologická hodnota této kreatinkinázy v séru je 0,0 – 0,42 μ kat/l a za patologickou hodnotu zaznamenanou po intervenci se bere zvýšení katalytické koncentrace nad trojnásobek této hodnoty. Pokud není při tomto zvýšení naměřena Q vlna na elektrokardiogramu, jedná se netransmurální infarkt myokardu. U těžkého infarktu myokardu dosahuje potom tato hodnota nejméně osmi násobku fyziologické hodnoty. Při této vysoké hodnotě se již dá naměřit nová patologická Q vlna a infarkt se označuje jako transmurální. [50,51,52]

Skupině pacientů se stabilní anginou pectoris, kteří měli podstoupit zavedení stentů byla po určitou dobu předem podávána vysoká dávka statinů, což je léčivá látka, se kterou se dá kontrolovat a snižovat hladina tuků v těle, zejména hladina triacylglycerolů a cholesterolu. Tato léčba před výkonem by měla výrazně snížit riziko výskytu periprocedurálního infarktu. Bylo však zjištěno, že u pacientů, kteří dlouhodobě užívali statiny, nemá toto podávání látky před výkonem vliv na snížení výskytu infarktu. [52]

9. Současné směry vývoje stentů

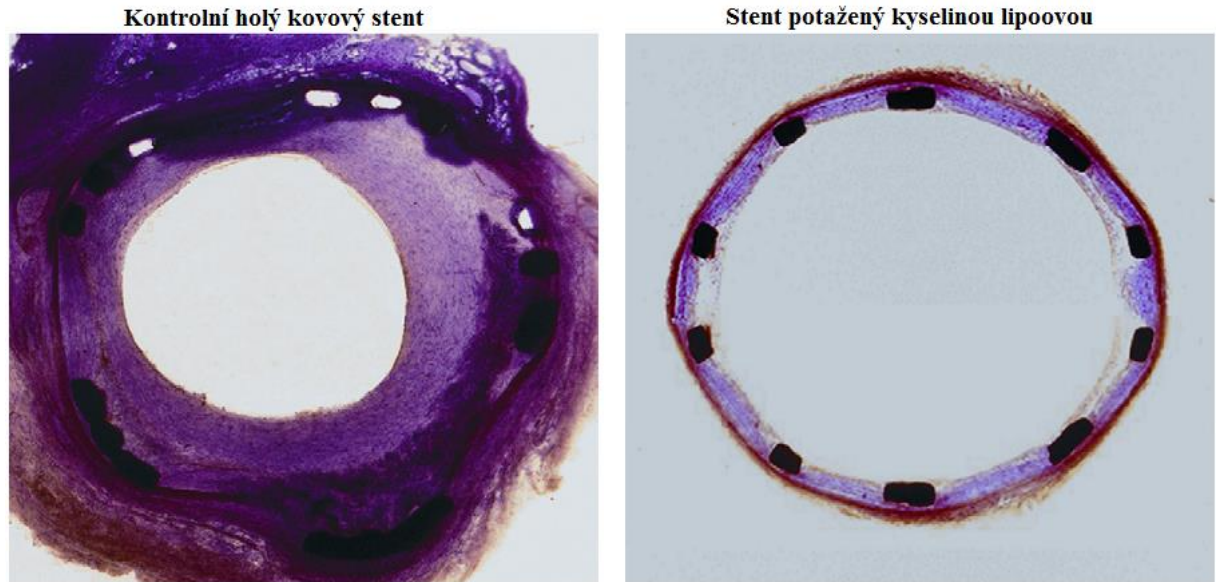
První generace biodegradabilních stentů s elucí léčivé látky sirolimus a paclitaxel dokázala ještě více eliminovat vznik restenózy a revaskularizace ve stentu v porovnání s holými kovovými stenty. Nicméně jsou potažené odolnými nebiodegradabilními polymery, u kterých se později ukázalo, že mohou způsobovat podráždění, přecitlivělost, chronické zánětlivé reakce, špatnou obnovu endotelu, opožděné hojení stěny cévy a velmi pozdní trombózu. Z tohoto důvodu se začaly vyvíjet stenty druhé generace, které jsou potažené biodegradabilními polymery s lepší biologickou snášenlivostí pro organismus. [27]

9.1. Kyselina α -lipoová

Tato kyselina se řadí mezi koenzymy, které jsou tvořeny nízkomolekulárními nebílkovinnými látkami a podílí se na metabolismu bílkovin, cukrů a tuků. Účinkuje jako kofaktor mitochondriálních enzymů, mezi které patří pyruvát dehydrogenáza a α -ketoglutarát dehydrogenáza. Je to endogenní látka rozpustná jak v tucích, tak i ve vodě. Má protizánětlivé a silné antioxidační účinky, tím je schopna neutralizovat volné radikály, které dokáží narušit buněčnou strukturu, metabolickou aktivitu a vést k rozsáhlejšímu poškození buněk a tkání. Dále zlepšuje endoteliální dysfunkci, inhibuje zánětlivé reakce, zabraňuje neointimální hyperplazii a onemocněním, které způsobují aterosklerózu. [27,53,54]

V roce 2009 byl korejskými vědci proveden výzkum, kde se zabývali účinností kovových stentů potažených kyselinou α -lipoovou (ALA) implantovaných do koronárních tepen prasat. Pro porovnání byly dalším dvěma skupinám prasat implantované BMS a jedné skupině z nich byla podávána ALA perorálně několik dní od implantace. Tato studie prokázala pozitivní účinky ALA jak při systémovém podávání, tak o něco více i lokálně potažená na stentu. Prokázalo se, že ALA zeslabovala množení a novotvoření buněk, tím omezovala vznik neointimální hyperplazie a vznik zánětů hladkého svalstva cévy v místě

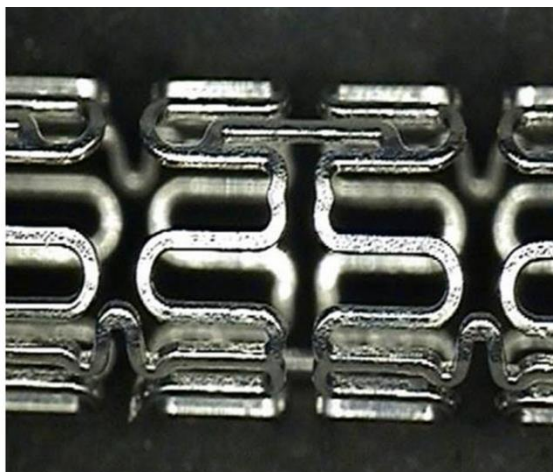
implantace. Pomocí imunochemické metody western blotting bylo prokázáno, že ALA dokáže blokovat některé cytokiny jako vaskulární endoteliální růstový faktor, signální transduktor a aktivátor transkripce 3, protein kinázu B a ERK kinázu. [54]



Obr. č. 11: Stent potažený kyselinou α -lipoovou v porovnání s holým kovovým stentem v koronární artérii (zvětšení 10x).
Převzato a upraveno z [54]

Na obrázku číslo 11 vlevo je patrné zmnožení buněk hladkého svalstva pronikající skrz strukturu stentu neboli vznik in-stent restenózy a neointimální hyperplazie. Vpravo je céva se stentem, který má na svém povrchu povlak z ALA, nedochází tam téměř k žádné proliferaci buněk a neointimální oblast je znatelně menší. Touto studií bylo prokázáno, že ALA má obrovský potenciál na využití v kardiologii k předcházení restenózy po angioplastice. [54]

Třetí generace DES stentů, která je prozatím ve fázi vývoje a výzkumu je kovový stent potažený polymerem PLLA na které je navázaná směs léčiva sirolimu a kyseliny α -lipoové (dále označován jako SAS). Tento stent je zobrazen na obrázku číslo 12. Kyselina mléčná je nejčastěji využívaný biodegradabilní polymer, sirolimus je zde použit kvůli jeho schopnosti zabraňovat neointimální hyperplazii a kyselina lipoová díky své antioxidační a antiproliferační vlastnosti. [27]



Obr. č. 12: Kovový stent potažený polymerem z PLLA s navázanou kyselinou lipoovou a sirolimem. Převzato z [27]

V roce 2015 byl korejskými vědci vyroben stent ze slitiny kobaltu a chromu a vyřezán laserem tak, aby měl co nejhladší povrch a co nejméně nedokonalostí. Do roztoku polymeru kyseliny mléčné byl v poměru 1:1:1 přidán roztok sirolimu a kyseliny lipoové předem rozpuštěné v tetrahydrofuranu. Na čistý a vysušený kovový základ byla rozstříkáním nanášena tato směs polymeru a aktivních látek a celé vysušeno. Povrch finálního stentu musí být co nejhladší, kvůli správnému uvolňování léčiva a aby nedocházelo ke vzniku nežádoucí trombózy. [27]

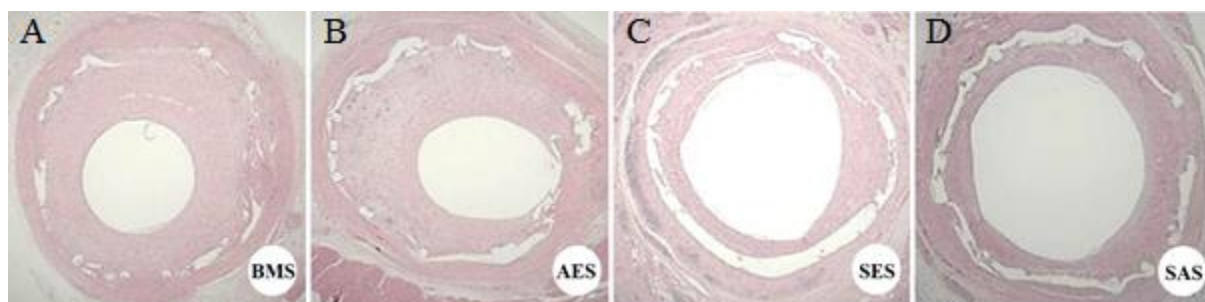
Stejnou technologií a postupem byly vyrobeny další 3 druhy stentů pro porovnání. A to holý kovový stent (BMS), stent potažený PLA s elucí kyseliny lipoové (označován dále jako AES) a stent potažený PLLA s elucí sirolimu (označován dále jako SES). Všechny tyto stenty byly za stejných podmínek implantovány do prasečích stenózních koronárních tepen a výsledky studie byly shrnuty a porovnány. [27]

Implantované stenty byly v průběhu léčby pozorovány pomocí světelné mikroskopie. Výsledky ukázaly skoro stejnou míru poranění stěny cévy a vzniku zánětu u všech čtyř druhů stentů. Další parametry už byly zcela odlišné. Tyto hodnoty jsou zaznamenány v tabulce číslo 1. [27]

Tab. č. 1: Nálezů z histopatologické analýzy čtyř skupin stentů. Upraveno z [27]

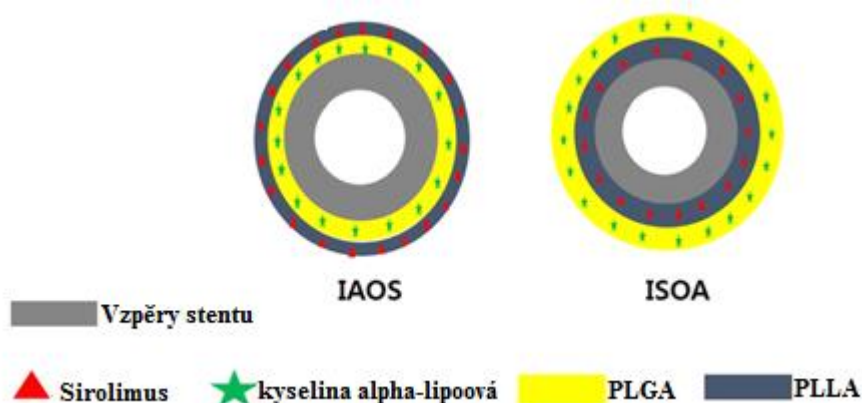
Druh stentu	Vnitřní elastická lamina [mm ²]	Oblast lumen [mm ²]	Neointimální hyperplazie [mm ²]	Oblast stenózy [%]
BMS	5,0 ± 0,41	2,2 ± 0,64	2,8 ± 0,62	56,2 ± 11,78
AES	4,7 ± 0,41	2,2 ± 0,50	2,5 ± 0,74	51,5 ± 12,20
SES	5,5 ± 0,87	3,6 ± 0,48	2,0 ± 6,2	34,7 ± 7,23
SAS	4,8 ± 0,40	3,3 ± 0,45	1,5 ± 0,46	28,7 ± 7,30

V tabulce jsou shrnuty hodnoty z histopatologické analýzy všech 4 skupin stentů po 1 měsíci od implantace. Jak se již předpokládalo, nejhůře dopadl holý kovový stent, který vykazoval nejvyšší hodnoty hyperplazie a restenózy. O něco lepší výsledné hodnoty měly skupiny stentů s navázanou kyselinou lipoovou (AES) a sirolimem (SES). Výsledky z této studie dokazují největší úspěch se stenty s kyselinou lipoovou spolu se sirolimem na biodegradabilním polymeru (SAS) na obnovu cévního řečiště. Tato skupina stentů měla celkově nejlepší výsledky, které se takřka shodovaly i s hodnotami z mikro CT analýzy, kde byla hodnocena oblast stenózy. SAS vykazuje nejnižší hodnotu neointimální hyperplazie a rozsahu restenózy. Tyto hodnoty souvisí s výsledkem velikosti oblasti lumen. Jedná se o vnitřní část cévy a tato vyšší hodnota udává její průsvit. Tyto výsledky jsou vidět na obrázku číslo 13. Na obrázku 13 A je v prasečí koronární tepně implantovaný holý kovový stent, kolem kterého je viditelný největší nárůst neointimy, čímž dochází k nežádoucímu opětovnému ztenčování průsvitu oblasti lumen. Na obrázku B je stent AES, který vykazuje nepatrně nižší výsledky nárůstu neointimy oproti BMS a má nižší hodnoty restenózy. Ovšem tyto výsledky jsou stále neuspokojivé. Na obrázku C má SES stent daleko vyšší průsvit, větší oblast lumen a oproti obrázku A a B znatelně nižší procento restenózy. Avšak nejlepších výsledků dosáhl SES stent na obrázku D s nejnižším nárůstem neointimy a procentem restenózy. [27]



Obr. č. 13: Porovnání nálezů z pitvy prasečí koronární tepny po implantaci různých druhů stentů. Převzato a upraveno z [28]

Hned poté se začal sledovat vliv způsobu potažení stentu dvojitou vrstvou bioabsorbovatelného polymeru. Také byla jako základ použita slitina kobaltu a chromu, a upravena pomocí laseru. Na potažení polymerem byla použita metoda ultrazvukového sprejování. Stenty byly rozdělené do dvou skupin. Jedna skupina měla vnější povlak z polymeru PLLA, kde bylo navázáno léčivo sirolimus a vnitřní povlak z polymeru poly D, L-laktid-co-glykolidu (PLGA) s navázanou ALA. Tato skupina byla označená jako IAOS. Druhá skupina stentů měla povlaky z polymerů ve stejném pořadí, ale ve vnitřní vrstvě byla navázána ALA a ve vnější vrstvě sirolimus. Označené zkratkou ISOA. Tyto dva druhy stentu jsou zobrazeny na obrázku číslo 14, kde jsou viditelné základy BMS a na nich navázány dvě různé vrstvy směsí polymerů. [55]



Obr. č. 14: Model dvouvrstvých povlaků stentů. Převzato a upraveno z [55]

Poly(laktid-co-glykolid) je kopolymer kyseliny mléčné a glykolové. Je biologicky odbouratelný s dobrou biologickou kompatibilitou a rozkládá se stejně jako PLLA v Krebsově cyklu na CO_2 a vodu. [55]

Takto připravené stenty byly implantovány do prasečích koronárních tepen, zde byly ponechány 28 dní a poté se pomocí histopatologické analýzy a mikro CT analýzy určil stav dané cévy. Bylo zjištěno histopatologickou analýzou, že IAOS a ISOA mají téměř podobnou míru poranění a zánětu, ostatní hodnoty už se však lišily. IAOS má vyšší hodnotu elastické vrstvy a oblasti lumen neboli průsvitu cévy a zároveň nižší hodnotu oblasti vzniklé neointimy a restenózy oproti ISOA. Výsledky z mikro CT analýzy byly téměř totožné. Měření uvolňování sirolimu pomocí kinetiky ukázalo, že z IAOS stentu docházelo k dřívějšímu uvolňování většího množství tohoto léčiva ihned po implantaci oproti ISOA. To zaručí větší potlačení vzniku neointimální oblasti. [55]

Touto studií byl prokázán celkově lepší účinek stentu s vnitřní vrstvou polymeru s navázanou kyselinou lipoovou a vnější vrstvou polymeru se sirolimem. Tedy skupina stentů označována jako IAOS. [55]

V současné době nejsou zatím známy výsledky dlouhodobého působení SES a IAOS stentů v koronárních cévách. Zatím není prokázáno, zda nezpůsobují opožděný vznik trombózy, restenózy, vznik zánětů a neointimální hyperplazie, jelikož tyto studie byly zatím pouze krátkodobého charakteru. I přesto jsou tyto zjištěné hodnoty a jejich účinky natolik zajímavé, že by s sebou mohla tato kombinace léků společně s biodegradabilními polymery přinést nový a účinnější způsob léčby uzavřených cév u lidí. Bioabsorbovatelné polymery zajistí lepší biokompatibilitu běžných DES stentů a tím se zlepší proces endotelizace. Zároveň by se dokázalo lépe předejít opětovnému zúžení cév a nutnosti dalšího zásahu do organismu. [27,55]

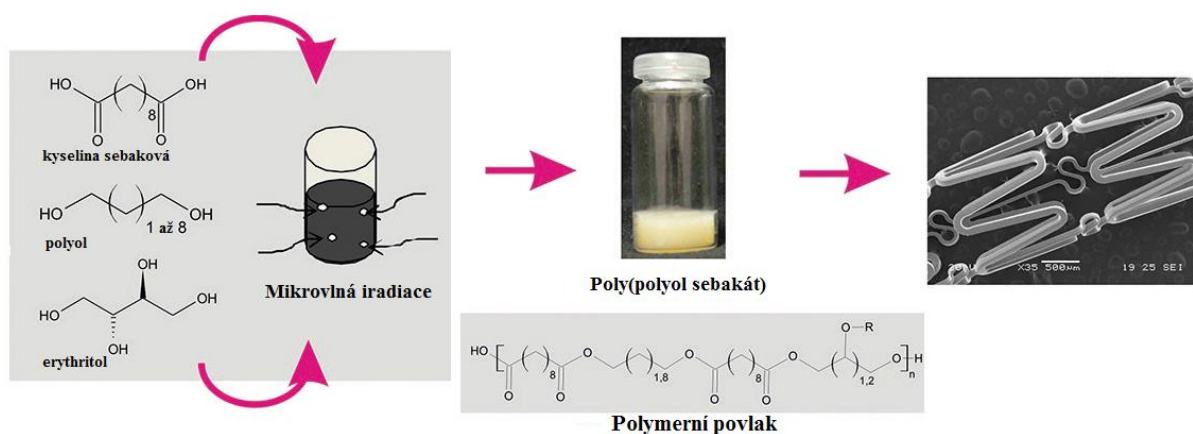
Bioresorbovatelné polymery z kyseliny mléčné a glykolové, nebo jejich kopolymery se staly hojně využívanými látkami na povlakování stentů. Tyto povlaky z polymerů jsou však velice křehké a může docházet k praskání během implantace, nebo při dilataci. U kopolymerů navíc často dochází k deformaci při degradaci v organismu a mění se fyziologické vlastnosti a tvar cévy. Zjistilo se, že pro toto využití jsou vhodné elastomerní materiály, které mají dobré mechanické vlastnosti. Jsou pevnější, více elastické a ohebné. Navíc neovlivňují tkáň cévy v místě implantace. V současnosti asi nejvíce zkoumaným elastomerem pro účely potažení stentů je poly(polyol sebakát). [56]

9.2. Poly (polyol sebakát)

Oproti ostatním biodegradabilním materiálům je pevnější, odolnější a tím i hůře biologicky odbouratelný. Vstřebává se lineárně, degraduje povrchovou erozí a tím si udržuje svůj tvar, pevnost a stabilitu po delší dobu od zavedení. Díky těmto vlastnostem se dá využít v chirurgii měkkých tkání, tkáňovém inženýrství, kardiologii a na umělé štěpy menších nervů. [56]

Připravuje se syntézou kyseliny sebakové, polyolu a diolu. Z diolů se využívá například 1,3-propandiol, nebo jiné o různých délkách řetězce. Jako polyol se používá nejčastěji erythritol, za vzniku poly erythritol sebakové kyseliny, nebo glycerol za vzniku poly glycerol sebakové kyseliny. Směs je vystavena mikrovlňnému záření, kde dojde

k polymerizaci a poté se vytvrdí teplem na 180-200 °C. Celý tento postup je znázorněn na obrázku číslo 15. [56,57]



Obr. č. 15: Postup přípravy polymerního povlaku kyseliny sebakové. Převzato a upraveno z [56].

Tato kombinace poskytuje specifické vlastnosti jako je vyšší pevnost a zároveň pružnost a tím se více přibližuje mechanickým vlastnostem cév. Také má výbornou kompatibilitu s krví. Povlak elastomeru se nanáší ponořením BMS do jeho roztoku a elektrosprejováním. Technika ponoření je běžně využívána pro aplikaci léčivé látky a vytvoření biologicky kompatibilního povrchu s dobrou hemokompatibilitou. Je jednoduchá a rychlá. Na druhou stranu zde může docházet ke stékání a akumulaci polymeru mezi vzpěrami stentu. Za poslední desetiletí se hojně využívá metoda elektrosprejování u které se zajistí hladkost a jednodušnost povrchu povlaku a zároveň se dosáhne požadované tenkosti filmu. To umožňuje aplikaci více vrstev polymerů, a i přes to je povlak tenký a hladký. [56]

Elektrosprejování je metoda povlakování, kdy je stent upevněn na rotující mechanismus se vstříkovací jehlou napojenou na čerpadlo. Tímto způsobem se získá tenký jednodušný povrch polymerního materiálu o tloušťce řádově v mikro a nano rozměrech. Umožňuje to aplikaci více vrstev na sebe, a i přes to zásadně nenarůstá tloušťka stěn stentu. V současné době se tato metoda hojně využívá pro aplikaci povlaků tenkých vrstev pro biomedicínské materiály. Velké využití našla například také pro aplikaci osteogenních složek na povrch ortopedických implantátů k urychlení osteogeneze. [57,58]

Zkouška biokompatibility tohoto polymerního materiálu byla provedena pomocí lidských tukových buněk na tenkém filmu, kde se připojily, a došlo k proliferaci. To dokazuje netoxicitu povlaků z poly(polyol sebakátu). [56]

9.3. Montelukast

Stenty s elucí léčivé látky vykázaly dobré výsledky v prevenci restenózy stentu po PTCA. Nicméně se v poraněných cévách po tomto zákroku nachází zvýšená hladina leukotrienů (LT), které mají svojí roli v zánětlivých kaskádách, jsou silnými mediátory zánětu a podporují proliferaci hladké svaloviny. Proto se z terapeutických důvodů začali využívat antagonisté receptorů leukotrienů, které lépe předchází restenóze. Mezi tyto inhibitory patří montelukast. [58]

Montelukast je látka s antiproliferačními a protizánětlivými vlastnostmi, která se řadí mezi selektivní antagonisty receptoru cysLT1. Zabraňuje také fenotypovému přechodu buněk hladkého svalstva koronární cévy z kontraktilního na syntetický. Tato látka se začala používat jako potah stentů eluujících léčivo, jelikož dokáže lépe inhibovat tvorbu neointimální hyperplazie, která způsobuje opětovnou restenózu. Další zásadní využití má montelukast při léčbě onemocnění dýchacích cest, jako je astma. [58]

V této souvislosti byl asijskými vědci vyvinut polymer na bázi PLLA a PLGA, ve kterém je přimíchán montelukast jako léčivá látka. Tento polymer byl vyroben k potahování DES stentů. Nanáší se elektrosprejováním na povrch stentu a tím se zajistí velmi tenká a rovnoměrná vrstvička filmu. Tím, že je léčivá látka zabudována v polymeru, tak se dá kontrolovat míra, rychlost a doba jejího uvolňování. Zánětlivé buňky, které stimulují sekreci cytokinů a růstových faktorů se v místě zavedeného stentu shromažďují po několik týdnů i měsíců od implantace. A proto s cílem prodloužit uvolňování antagonisty leukotrienů, který dokáže účinně inhibovat proliferaci a migraci buněk byl vyvinut tento polymer obsahující léčivo. Bylo prokázáno, že vykazoval prodloužené uvolňování až po dobu 40 dnů a tím bylo dosaženo pouze potřebné fyziologické míry proliferace a migrace buněk, které jsou důležité pro hojení stentované tepny. Závěrem jsou pozitivní výsledky v prevenci restenózy již implantovaného stentu. [58]

ZÁVĚR

V této bakalářské práci jsem se zabývala současnými trendy ve využití koronárních stentů a podrobněji různými materiály využitelnými na jejich výrobu. Onemocnění srdce a srdeční soustavy stále zůstává ve vyspělých státech statisticky nejčastějším důvodem úmrtí. Jednou z možností léčby zúžené, nebo neprůchodné koronární cévy je implantace koronárního stentu, která se stala doplňkem PTCA. Tyto stenty jsou dobrým řešením v prevenci proti negativní remodelaci a akutnímu uzávěru cévy, avšak stále mají nedostatky. Proto je cílem vědců a lékařů posouvat hranice ve výzkumu nových účinných materiálů na výrobu stentů, jejich tvaru a designu. Jedny z prvních implantovaných stentů byly stenty kovové. Byl u nich však po delší době zaznamenán vznik pozdní restenózy, trombózy a nižší účinnost v inhibici neointimální proliferace. Tyto kovové stenty se ale nadále využívají jako platforma pro aplikaci léků, nebo polymerních povlaků.

Dalším druhem jsou samotné biodegradabilní stenty a biodegradabilní stenty s navázanou léčivou látkou. O něco účinnější jsou stenty uvolňující léčivou látku, které se prozatím řadí mezi druh s největším potenciálem. Dokáží lépe zabránit vzniku neointimální proliferace a restenózy. Jejich využití je výhodné u pacientů s difúzním postižením koronárních tepen a diabetiků. Tyto stenty mají vysoký potenciál v léčbě a prevenci zúžených cév a do budoucna budou stále středem zájmu vědců se snahou o jejich vylepšení. S implantací stentů úzce souvisí i možnost vzniku nežádoucích komplikací, jako je infekce stentu, vznik rozsáhlé trombózy a v krajním případě vznik postprocedurálního infarktu myokardu. Těmto komplikacím se lékaři snaží vyhýbat zvolením správného druhu stentu a správného postupu při implantaci.

Některé materiály se v souvislosti s využitím pro výrobu koronárních stentů teprve zkoumají. Jedná se hlavně o povlak z polymeru kyseliny lipoové, sebakové, nebo montelukastu. Tyto polymerní povlaky mohou být obohaceny o elující léčivou látku, a právě tyto materiály mají do budoucna vysoký potenciál v léčbě zúžených cév způsobených kardiovaskulárním onemocněním.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] Ischemická choroba srdeční - ICHS | IKEM. [online]. Copyright © Institut klinické a experimentální medicíny 2015 [cit. 11.2.2017]. Dostupné z: <https://www.ikem.cz/cs/ischemicka-choroba-srdecni-ichs/a-420/>
- [2] Zpráva o zdraví obyvatel České republiky. Ministerstvo zdravotnictví České republiky [online]. © Praha: 2014. [cit. 12.2.2017] Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/documents/czsp/aktuality/Cesi_ziji_dele_ale_trapi_je_civilizacni_nemoci/Zprava_o_zdravi_obyvatel_CR_.pdf
- [3] Kardiochirurgie [online]. © 2017 [cit. 28. 5. 2017]. ISSN 1803-8212. Dostupné z: www.kardiochirurgie.cz/anatomie
- [4] VOJÁČEK, Jan. Koronární stenty. Praha: *Grada*, 1997. ISBN 80-7169-457-6.
- [5] AK, K., AK, E., et al. Tacrolimus-Eluting Suture Inhibits Neointimal Hyperplasia: An Experimental In Vivo Study in Rats. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2017, 53(3), 431-437.
- [6] BENNETT, M. R. IN-STENT STENOSIS: Pathology and implications for the development of drug eluting stents. *Heart*. 2003, 89(2), 218-224.
- [7] MANI, G., FELDMAN, Marc D. Coronary stents: A materials perspective. *Biomaterials*. 2007, 28(9), 1689-1710.
- [8] Angioplastiky koronárních cév a implantace stentů | IKEM. [online]. Institut klinické a experimentální medicíny 2015 [cit. 11.2.2017]. Dostupné z: <https://www.ikem.cz/cs/angioplastiky-koronarnich-cev-a-implantace-stentu/a-421/>
- [9] ŠIMEK, S., ASCHERMANN, M. Koronární stenty uvolňující farmaka (DES – Drug Eluting Stents) – revoluce v léčbě ischemické choroby srdeční. *Remedia*. 2004, 14(2), 153-15.
- [10] RATNER B. D., HOFFMAN, A. S. Biomaterials science: an introduction to materials in medicine. *Elsevier Academic Press*, 2004. ISBN 0-12-582463-7.

- [11] MAREK, D., NĚMEC, P. a kol. Aortální disekce. Přehledné články. *Interní medicína pro praxi*. 2001, 3(7), 313-317.
- [12] DUBOIS, CH., JORGE, C. Clinical utility of platinum chromium bare-metal stents in coronary heart disease. *Medical Devices: Evidence and Research*. 2015, 8, 359-367.
- [13] MALKA, V. B., HOCHSCHEIDT, G. L., et al. A new in vitro method to evaluate radio-opacity of endodontic sealers. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2015, 44(5), 1-5.
- [14] MENOWN, I. B. A., NOAD, R. et al. The platinum chromium element stent platform: from alloy, to design, to clinical practice. *Advances in Therapy*. 2010, 27(3), 129-141.
- [15] WANG, Q., REN, Y., et al. Design and characterization of a novel nickel-free cobalt-base alloy for intravascular stents. *Materials Science and Engineering: C*. 2017, 77, 565-571.
- [16] BRŤKO, M. Titanový stent – nová éra v intervenční kardiologii? *Intervenční a akutní kardiologie*. 2011, 10(1), 14-16.
- [17] HORÁK, D., HRABOŠ, V. a kol. Selfexpandibilní koronární stenty. *Intervenční a akutní kardiologie*. 2014, 13(3), 127-130.
- [18] ODSTRČIL M., ODSTRČIL T. Slitiny s tvarovou pamětí. *FJFI-ČVUT*. 2010.
- [19] LIH, E., CHOI, S. G., et al. Optimal conjugation of catechol group onto hyaluronic acid in coronary stent substrate coating for the prevention of restenosis. *Journal of Tissue Engineering*. 2016, 7, 1-11.
- [20] HUERTA, A., G., BRANDEJSOVÁ, M., et al. Synthesis of graft copolymers based on hyaluronan and poly(3-hydroxyalkanoates). *Carbohydrate Polymers*. 2017, 171, 220-228.
- [21] BAE, I. H., JEONG, M. H., et al. The control of drug release and vascular endothelialization after hyaluronic acid-coated paclitaxel multi-layer coating stent implantation in porcine coronary restenosis model. *Korean Circulation Journal*. 2017, 47(1), 123- 131.
- [22] WATANABE, Y., TAKAGI, K., et al. Independent predictors of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation for ostial right coronary artery lesions. *International Journal of Cardiology*. 2017, 240, 108-113.

- [23] ASCHERMANN, M., HORÁK, J. a kol. Stenty s lokálním uvolňováním léků k prevenci restenózy po koronárních intervencích. Přehledné články. *Interní medicína pro praxi*. 2002, 4(8), 392-395.
- [24] SILVAIN, J., CAYLA G., et al. Stents coronaires. *Médecine/sciences*. 2014, 30(3), 303-310.
- [25] RAUNGAARD, B., CHRISTIANSEN, E. H., et al. Comparison of durable-polymer zotarolimus-eluting and biodegradable-polymer biolimus-eluting coronary Stents in patients with coronary artery disease. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017, 10(3), 255-264.
- [26] STONE, G. W., ELLIS, G. S., COX, D. A, et al. A Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2004, 350(3), 221-231.
- [27] LIM, K. S., PARK, J. K., et al. Effect of stents coated with a combination of sirolimus and alpha-lipoic acid in a porcine coronary restenosis model. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2016, 27(4), 1-484.
- [28] Oddělení klinického sledování společnosti Meril Life Sciences. BioMime™ Sirolimus uvolňující koronární stent. *Intervenční a akutní kardiologie*. 2012, 11(5-6), 226-228.
- [29] WATANABE, Y., TAKAGI, K., et al. Independent predictors of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation for ostial right coronary artery lesions. *International Journal of Cardiology*. 2017, 240, 108-113.
- [30] WANG, F., ZHANG, Y., et al. ALD mediated heparin grafting on nitinol for self-expanded carotid stents. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2016, 143, 390-398.
- [31] LEMOS, P. A., ABIZAID, A. A. C., et al. Metallic limus-eluting stents abluminally coated with biodegradable polymers: angiographic and clinical comparison of a novel ultra-thin sirolimus stent versus biolimus stent in the DESTINY Randomized Trial. *Cardiovascular Therapeutics*. 2015, 33(6), 367-371.
- [32] YEH, R. W., SILBER, S., et al. 5-Year safety and efficacy of resolute zotarolimus-eluting stent. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017, 10(3), 247-254.

- [33] CAMARO, C., DAMEN, S. A. J., et al. Randomized evaluation of short-term dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome treated with the COMBO dual therapy stent: rationale and design of the REDUCE trial. *American Heart Journal*. 2016, 178, 37-44.
- [34] HAUDE, M., LEE, S. W. L., et al. The REMEDEE Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2013, 6(4), 334-343.
- [35] MATES, M. Biodegradabilní koronární stenty. *Intervenční a akutní kardiologie*. 2010, 9(4), 195-197.
- [36] BUREŠ J. Biodegradabilní stenty-Šikovní nástroj k překonání úskalí „standardní léčby“ refrakterních stenóz. *Folia Gastroenterologie a Hepatologie*. 2009, 7(1), 4-6.
- [37] HERMAWAN, H., DUBÉ, D., et al. Developments in metallic biodegradable stents. *Acta Biomaterialia*. 2010, 6(5), 1693-1697.
- [38] ANG, H. Y., BULLUCK, H., et al. Bioresorbable stents: Current and upcoming bioresorbable technologies. *International Journal of Cardiology*. 2017, 228, 931-939.
- [39] ŠIMEK S., ASCHERMANN M. a kol. Koronární stenty uvolňující farmaka (DES – Drug Eluting Stents) – revoluce v léčbě ischemické choroby srdeční. *Remedia* 2004, 14, 153–165.
- [40] NOVOTNÝ, V., VARVAŘOVSKÝ, I. a kol. Biodegradabilní stenty – kouzlo pomíjivého? *Intervenční a akutní kardiologie*. 2016, 15(3), 127-134.
- [41] IKADA, Y., TSUJI, H. Biodegradable polyesters for medical and ecological applications. *Macromolecular Rapid communication*. 2000, 21, 117-132.
- [42] ŠNEJDROVÁ, E., DITTRICH, M. Poly (α -hydroxykyseliny) jako nosiče léčiv. *Chemické Listy*. 2011, 105, 27-33.
- [43] TAMAI, H., IGAKI, K., et al. Initial and 6-Month Results of Biodegradable Poly-L-Lactic Acid Coronary Stents in Humans. *Circulation*. 2000, 102(4), 399-404.
- [44] Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold System. Home [online]. Copyright © 2016 Abbott. All Rights Reserved. Please read the Legal Notice for further details. [cit.

16. 04. 2017]. Dostupné z: <https://www.vascular.abbott/int/products/coronary-intervention/absorb-bioresorbable-scaffold-dissolving-stent.html>

[45] LAI, Ch. H., LIN, Y. K., et al. Coronary Stent Infection Presented as Recurrent Stent Thrombosis. *Yonsei Medical Journal*. 2017, 58(2), 458- 461.

[46] ROUBELAKIS, A., RAWLINS, J., et al. Coronary Artery Rupture Caused by Stent Infection: A Rare Complication. *Circulation*. 2015, 131(14), 1302-1303.

[47] ELIESON, M., MIXON, T., et al. Coronary Stent Infections. *Texas Heart Institute*. 2012, 39(6), 884-889.

[48] KOLLROS, R., BOČEK, P., a kol. Vliv vybraných genetických abnormalit na výskyt trombózy v koronárním stentu. *Intervenční a akutní kardiologie*. 2007, 6(2), 47-49.

[49] VOJÁČEK, J. Pozdní trombóza stentu - nový, málo častý, ale závažný problém. *Intervenční akutní kardiologie* [online]. 2006, 5, 103.

[50] JEREMIAS, A., BAIM, D. S., et al. Differential mortality risk of postprocedural creatine kinase-MB elevation following successful versus unsuccessful stent procedures. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004, 44(6), 1210-1214.

[51] VOHÁŇKA, S. Zvýšená hladina kreatinkinázy. *Interní medicína*. 2012, 14(8-9), 322-326.

[52] ZEMÁNEK, D., BRANNY, M. a kol. Effect of seven-day atorvastatin pretreatment on the incidence of periprocedural myocardial infarction following percutaneous coronary intervention in patients receiving long-term statin therapy. A randomized study. *International Journal of Cardiology* . 2013, 168(3), 2494-2497.

[53] Alpha-Lipoic Acid - The universal antioxidant with metabolic functions. *Douglas laboratories*. 2012, 4, 1-2.

- [54] LIM, S. Y., BAE, E. H., et al. The effect of alpha lipoic acid in a porcine in-stent restenosis model. *Journal of Cardiology*. 2009, 54(3), 375-385.
- [55] LIM, K. S., PARK, J. K., et al. Optimal coating method for a dual-layer stent with sirolimus and alpha-lipoic acid in a porcine coronary restenosis model. *Macromolecular Research*. 2016, 24(8), 725-733.
- [56] BRUGGEMAN, J. P., DE BRUIN, B. J., et al. Biodegradable poly(polyol sebacate) polymers. *Biomaterials*. 2008, 29(36), 4726-4735.
- [57] NAVARRO, L., MOGOSANU, D. E., et al. Poly(polyol sebacate) Elastomers as Coatings for Metallic Coronary Stents. *Macromolecular Bioscience*. 2016, 16(11), 1678-1692.
- [58] ZAMANI, M., PRABHAKARAN, M. P., et al. Electrospayed Montelukast/poly (lactic-co-glycolic acid) particle based coating: A new therapeutic approach towards the prevention of in-stent restenosis. *Acta Biomaterialia*. 2016, 42, 316-328.

SEZNAM ZKRATEK

ICHS – ischemická choroba srdeční

PTCA – perkutánní transluminární koronární angioplastika

HA – hyaluronic acid

BMS – bare metal stents

DES – drug-eluting stent

ALD – atomic layer deposition

ALA – alpha lipoic acid

PLLA – poly-L-lactic acid

PLGA – poly (lactic-co-glycolic acid)

AES – lipoic eluting stent

SAS – sirolimus-lipoic eluting stent

SES – sirolimus eluting stent

IAOS – stent s vnějším povlakem z PLLA s navázaným sirolimem a vnitřním z PLGA s ALA

ISOA – Stent s vnějším povlakem z PLGA s navázanou ALA a vnitřním PLLA se sirolimem

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. č. 1: Ateroskleróza věnčité koronární tepny.....	3
Obr. č. 2: Průběh angioplastiky zneprůchodněné koronární cévy a zavedení stentu.....	6
Obr. č. 3: Vlevo koronární artérie před intervencí, vpravo rozevřená artérie po implantaci několika stentů Element ze slitiny platiny a chromu.....	11
Obr. č. 4: Schéma martenzitické transformace.....	12
Obr. č. 5: Strukturní vzorec paclitaxelu.....	17
Obr. č. 6: Strukturní vzorec sirolimu.....	18
Obr. č. 7: Strukturní vzorec heparinu.....	18
Obr. č. 8: Stent Igaki-Tamai.....	22
Obr. č. 9: Stent Absorb GT1 BVS od firmy Abbott Vascular.....	23
Obr. č. 10: Biotronik stent ze slitiny hořčíku.....	24
Obr. č. 11: Stent potažený kyselinou α -lipoovou v porovnání s holým kovovým stentem v koronární artérii (zvětšení 10x).....	28
Obr. č. 12: Kovový stent potažený polymerem z PLLA s navázanou kyselinou lipoovou a sirolimem.....	29
Obr. č. 13: Porovnání nálezů z pitvy prasečí koronární tepny po implantaci různých druhů stentů.....	30
Obr. č. 14: Model dvouvrstvých povlaků stentů.....	31
Obr. č. 15: Postup přípravy polymerního povlaku kyseliny sebakové.....	33

SEZNAM TABULEK

Tab. č. 1: Nález z histopatologické analýzy čtyř skupin stentů.	30
--	----