

Vaskularni stentovi – najznačajnije vrste i osobine

Dragana Drakul¹, Predrag Matić^{2,3}, Milica Drobac⁴, Nađa Kostić⁴,
Ana Vemić⁴, Dragana Vasiljević⁴, Anđelija Malenović^{*4}

¹ Medicinski fakultet, Katedra za farmakologiju, Studentska bb, Foča,
Bosna i Hercegovina

² Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje”, Heroja Milana Tepića 1,
11000 Beograd, Srbija

³ Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet, Dr Subotića 8, 11000 Beograd, Srbija

⁴ Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd,
Srbija

*Autor za korespondenciju

Anđelija Malenović, e-mail: andja@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

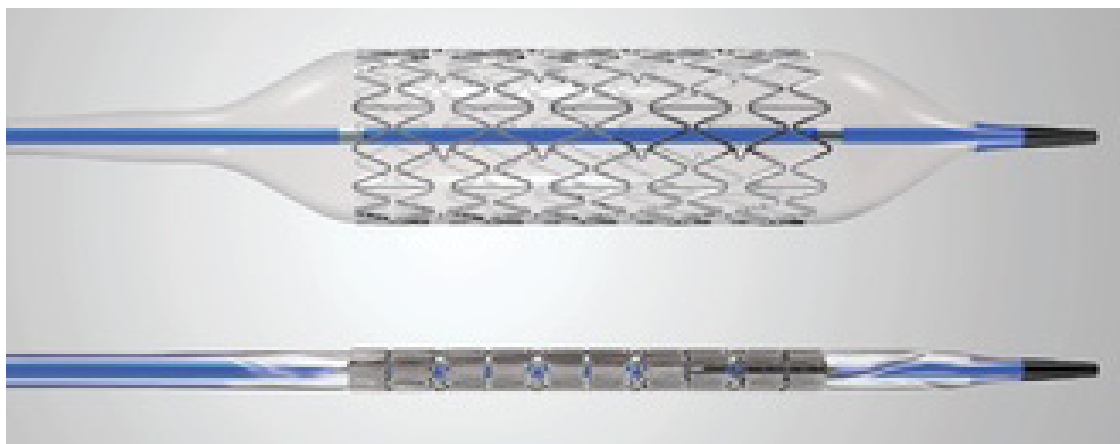
Vaskularni stentovi su opšta medicinska sredstva klase III ili IIb, koja se postavljaju uz zidove koronarnih i perifernih krvnih sudova kada postoji suženje i na taj način ih održavaju prohodnim. Prema mehanizmu ekspanzije, stentovi mogu biti balon-ekspandirajući ili samoekspandirajući, a u zavisnosti od geometrijskog oblika dele se na: stentove u obliku spirale, modularne stentove sa otvorenim ćelijama i multićelijske stentove sa zatvorenim ćelijama. Najznačajnija karakteristika vaskularnih stentova je fleksibilnost, ali moraju da ispunjavaju i čitav niz dodatnih zahteva, kao što su: velika radijalna snaga, nizak stepen elastične deformacije, mali prečnik, mogućnost praćenja kroz krvotok, minimalno naknadno skraćivanje, minimalna elastična longitudinalna deformacija i optimalno zadržavanje na ciljnom mestu. Materijali za proizvodnju stentova moraju biti biološki inertni, vidljivi radiološkim tehnikama, biokompatibilni, otporni na koroziju i otporni na stres zbog protoka krvi. Najznačajniji neželjeni događaj nakon ugradnje stentova je pojava restenoze, koja se najefikasnije prevazilazi primenom stentova koji oslobađaju lek. Ovi stentovi se sastoje iz tri dela: platforme stenta, nosača leka i leka koji inhibira neointimalnu hiperplaziju, paklitaksel i limusi (sirolimus, everolimus, zotarolimus, takrolimus, pimekrolimus i dr). Poslednjih godina razvijeni su i stentovi kod kojih se površine oblažu supstancama koje ubrzavaju endotelizaciju i tako smanjuju trombozu. Najnoviji pristup predstavlja stent kod koga se lumen stenta oblaže CD34 antitelom, a spoljašnja strana sirolimusom. Primenom ovih stentova postiže se dvostruki efekat: ubrzavanje endotelizacije i inhibicija neointimalne hiperplazije.

Ključne reči: vaskularni stentovi, balon-ekspandirajući stentovi,
samoekspandirajući stentovi, materijali za izradu, restenoza

1. Uvod

Vaskularni stentovi su medicinska sredstva koja se postavljaju uz zidove koronarnih i perifernih krvnih sudova kao što su karotidna arterija, intrakranijalne arterije, femoralna arterija, renalna arterija i aorta, kada postoji suženje, i na taj način ih održavaju prohodnim. Ova medicinska sredstva pripadaju opštim medicinskim sredstvima [1]. Kao hirurška invazivna, implantabilna medicinska sredstva sa dugotrajnom primenom, prema pravilu 8 *Pravilnika o klasifikaciji opštih medicinskih sredstava*, vaskularni stentovi, koji su u direktnom kontaktu sa srcem i glavnim krvotokom, klasifikuju se u klasu III (medicinska sredstva sa najvišim stepenom rizika za korisnika), a periferni vaskularni stentovi u klasu IIb (medicinska sredstva sa visokim stepenom rizika za korisnika) [1,2]. Međutim, proizvođač ima pravo da i periferni vaskularni stent klasifikuje i upiše u Registar kao medicinsko sredstvo klase III.

Stentovi se mogu podeliti prema mehanizmu ekspanzije i geometrijskom obliku. U pogledu mehanizama ekspanzije, stentovi mogu biti balon-ekspandirajući ili samoekspandirajući. Balon-ekspandirajući stentovi su u svom prvobitnom obliku zatvoreni. Uz pomoć katetera uvode se na ciljno mesto gde se naduvavanjem balona plastično deformišu u svoj ekspandirani, odnosno otvoreni oblik (Slika 1) [3].



Slika 1. Balon-ekspandirajući stent [4]

Figure 1. Balloon-expandable stent [4]

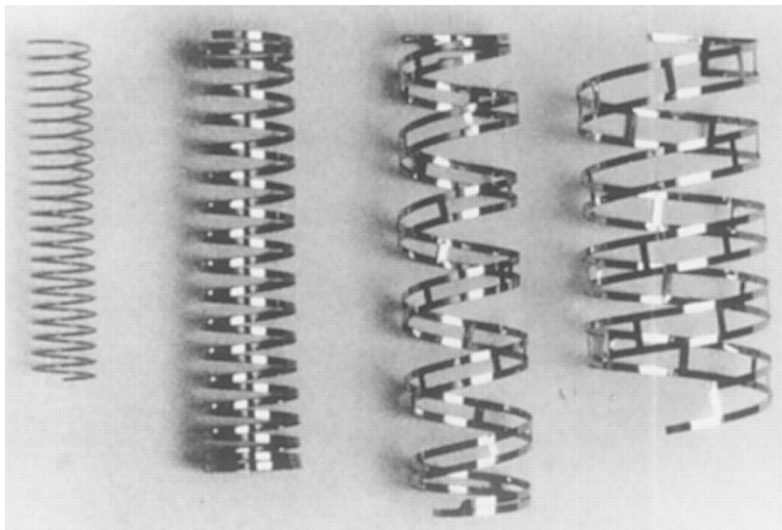
Samoekspandirajući stentovi se u krvni sud takođe uvode u zatvorenom obliku. Po uklanjanju zaštite, koja ga drži u zatvorenom obliku, stent se sam otvara zahvaljujući svojoj elastičnosti, bez upotrebe balona (Slika 2) [3].



Slika 2. Samoekspandirajući stent [5]

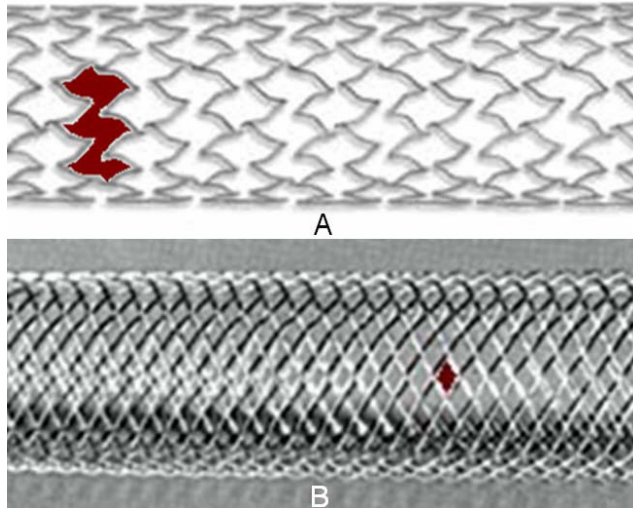
Figure 2. Self-expanding stent [5]

U zavisnosti od geometrijskog oblika, stentovi se mogu podeliti u sledeće kategorije: stentovi u obliku spirale (Slika 3), modularni stentovi sa otvorenim ćelijama i multićelijski stentovi sa zatvorenim ćelijama (Slika 4) [6].



Slika 3. Stentovi u obliku spirale [7]

Figure 3. Stents in the form of a spiral [7]



**Slika 4. A. Modularni stent sa otvorenim ćelijama i
B. Multićelijski stent sa zatvorenim ćelijama [6]**
**Figure 4. A. Modular stent with a open-cells and
B. Multi-cell stent with a closed cells [6]**

2. Zahtevi za dizajn stentova

Vaskularni stentovi moraju biti fleksibilni, da bi se lako doveli do ciljnog mesta, naročito ako su u pitanju mali ili krivudavi krvni sudovi. Treba da ispunjavaju i sledeće zahteve [3]:

3. velika radijalna snaga, koja predstavlja spoljašnji pritisak koji stent može da izdrži bez značajnog i trajnog smanjenja lumena krvnog suda,
4. nizak stepen elastične deformacije, jer stent može da utiče na prečnik krvnog suda koji se postiže nakon ugradnje stenta,
5. neekspandirani stent treba da ima mali prečnik, da ne bi došlo do ometanja protoka krvi prilikom ugradnje,
6. mogućnost vizualizacije stenta, jer moraju da budu vidljivi pogodnim radiološkim tehnikama,
7. minimalno naknadno skraćivanje stenta, koje može nepovoljno uticati na zadržavanje stenta na mestu ugradnje,
8. minimalna elastična longitudinalna deformacija, koja može smanjiti dužinu stenta nakon izduvavanja balona, izazvati nepoželjno pomeranje stenta duž

zida arterije i dovesti do deskvamacije endotelnih ćelija iz lumena krvnog suda u toku širenja stenta,

9. optimalno zadržavanje stenta na ciljnom mestu.

3. Materijali za proizvodnju stentova

Materijali za proizvodnju stentova treba da budu biološki inertni, vidljivi radiološkim tehnikama (da bi se omogućila adekvatna i precizna ugradnja stenta na ciljno mesto), biokompatibilni, otporni na koroziju, kao i na stres uzrokovan protokom krvi.

Izbor materijala za proizvodnju zavisi od mehanizma ekspanzije samog stenta: samoekspandirajući stentovi moraju biti elastičniji, dok balon-ekspandirajući trpe plastičnu deformaciju prilikom ugradnje.

Najčešće korišćeni materijal za proizvodnju samoekspandirajućih stentova je legura niki-titan (nitinol). Pored toga, samoekspandirajući stentovi se izrađuju i od legure kobalta i hroma (Co-Cr).

Za proizvodnju balon-ekspandirajućih stentova se koriste medicinski nerđajući čelik, legura Co-Cr, a poslednjih godina i legura platine i hroma (Pt-Cr). Najviše se koristi 316L nerđajući čelik, sa niskim sadržajem ugljenika (najviše 0,03%), sadržajem hroma 17-20% i molibdena 2-4%, da bi se sprečila korozija usled kontakta sa krvlju. Neki stentovi od nerđajućeg čelika se oblažu zlatom da bi se poboljšala njihova vidljivost radiološkim tehnikama. Stentovi izrađeni od legure Co-Cr pripadaju tzv. drugoj generaciji stentova, a prednost ovih stentova je što imaju tanje zidove, zahvaljujući većoj čvrstini ove legure u poređenju sa nerđajućim čelikom [6, 8]. Inovaciju u oblasti vaskularnih stentova predstavljaju stentovi izrađeni od legure Pt-Cr. Ovi stentovi imaju tanke zidove, veliku radijalnu snagu i veoma su fleksibilni i prilagodljivi. Kako bi se prevazišao problem pojave longitudinalnalne deformacije, modifikovana je geometrija ovih stentova i na proksimalnom delu su ubačeni dodatni konektori [8].

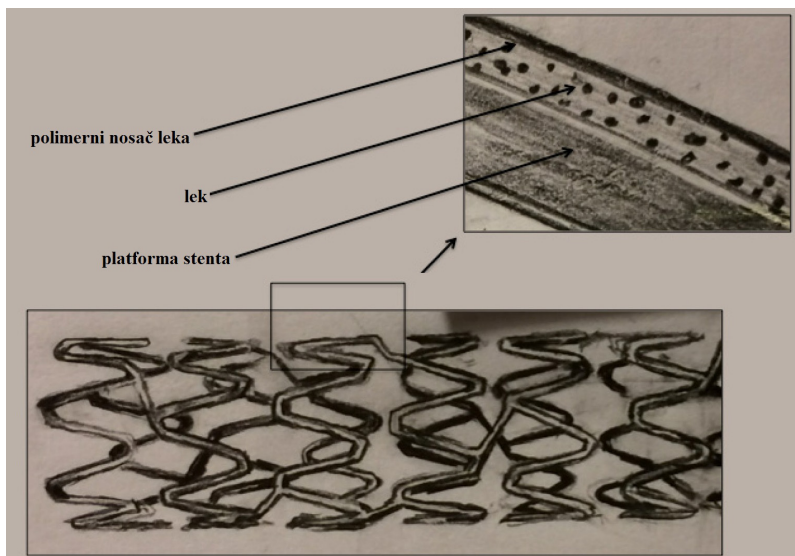
4. Neobloženi metalni stentovi

Neobloženi metalni stentovi (eng. *bare metal stents* – BMS) proizvedeni su osamdesetih godina prošlog veka sa ciljem da daju mehaničku čvrstinu zidu koronarne arterije i spreče vraćanje elastičnih vlakana u prvobitan položaj. Problem koji se javio nakon ugradnje ovih stentova je visoka učestalost subakutne tromboze. Međutim, poboljšavanjem dizajna i osobina stentova, kao i optimizacijom terapijskog protokola za antiagregacione lekove nakon ugradnje stenta, smanjena je učestalost subakutne tromboze. Danas se odmah nakon ugradnje stenta primenjuje terapija acetilsalicilnom kiselinom i klopidogrelom [9].

Ipak, kao glavnu komplikaciju nakon ugradnje BMS stentova treba istaći pojavu restenoze unutar stenta (eng. *in-stent restenosis*), tj. ponovnog suženja krvnog suda na mestu ugradnje stenta. Razlozi koji dovode do toga mogu biti povrede krvnog suda prilikom ugradnje ili remodelovanje krvnog suda, koje nastaje usled stresa pri ugradnji stranog tela [10]. Uočeno je da se restenoza kod ugradnje BMS češće dešava kod pacijenata sa okluzijom u malim krvnim sudovima, kod pacijenata sa dužim lezijama i kod pacijenata sa *diabetes melitusom*. Prateća terapija nije sprečila restenozu nakon ugradnje stenta, mada su cilostazol i peroralno primenjeni sirolimus (rapamicin) blago redukovali pojavu restenoze [9]. Da bi se navedeni problem prevazišao, danas se ugrađuju stentovi koji oslobađaju lek.

5. Stentovi koji oslobađaju lek

Početak ovog milenijuma proizvedeni su stentovi koji oslobađaju lek (eng. *drug eluting stents* – DES). Razvoj DES koji oslobađaju antiproliferativne lekove u zid krvnog suda, sa ciljem da inhibiraju neointimalnu hiperplaziju, predstavljao je revoluciju u ovom polju medicine, jer je značajno smanjio učestalost restenoze. Ovo je omogućilo i lečenje komplikovanijih oblika koronarne bolesti (npr. difuzne lezije). U periodu 1997-2003. godine razvijen je veliki broj stentova koji su se međusobno razlikovali po tome od kog metala su izrađeni, zatim po dužini stenta, sistemu za oslobađanje leka [9, 11, 12]. Stentovi koji oslobađaju lek sastoje se iz tri dela: platforme stenta, nosača leka i leka koji inhibira neointimalnu hiperplaziju (Slika 5).



Slika 5. Delovi stenta koji oslobađa lek [8]

Figure 5. Components of drug eluting stent [8]

5.1. Platforma stenta

Fizičke osobine platforme stenta mogu da utiču na pojavu restenoze. Platforme DES prve generacije sastojale su se od nerđajućeg čelika sa balon ekspanzabilnim sistemom. Debljina ovih stentova je 130-140 μm . Pokazano je da se restenoza ređe javlja kada se koriste tanji stentovi. Osim toga, čelični stentovi nisu pogodni za snimanje zbog svoje magnetne prirode i male gustine. U drugoj generaciji DES korišćene su platforme od legure Co-Cr i ove platforme su tanje (80-90 μm). Primenom ovih stentova je uočeno da se brže postiže endotelizacija [9]. Platforme izrađene od Pt-Cr legure predstavljale su značajan napredak zbog unapređene radijalne snage i veće gustine. Ove osobine su omogućile da se debljina stenta dodatno smanji, a ugradnja olakša. Sem toga platforme od Pt-Cr legure pokazuju bolju vidljivost radiološkim tehnikama [8].

Smatra se da budućnost u razvoju platforme stenta predstavljaju bioresorptivne platforme (eng. *bioresorbable vascular scaffold*). Prvi stentovi sa bioresorptivnim platformama, koji su se pojavili na tržištu, izrađeni su od poli(mlečne kiseline) (PLA). Ona se već duži niz godina koristi za proizvodnju medicinskih sredstava, njena kinetika degradacije, bezbednost i hemokompatibilnost su dobro proučeni i poznati, tako da predstavlja pogodan biomaterijal za izradu platforme stenta. Stentovi sa ovom platformom resorbuju se u periodu od 18 do 24 meseca nakon ugradnje [8]. U fazi kliničkih ispitivanja su i bioresorptivne platforme na bazi magnezijuma, kao i polimera na bazi aminokiseline tirozina [8].

5.2. Nosači lekova

Većina DES danas imaju polimerne nosače lekovite supstance. Polimeri se razlikuju prema tome da li su biodegradabilni ili trajni. Prva generacija DES je imala trajne polimere, poput polietilen-ko-vinil-acetat (eng. *polyethylene-co-vinyl acetate* – PEVA), poli-n-butyl-metakrilat (eng. *poly-n-butyl methacrylate* – PBMA) ili polistiren-b-izobutilen-b-stiren (eng. *polystyrene-b-isobutylene-b-styrene* – SIBS). Ovi polimeri su pokazivali proinflamatorni potencijal [13]. Druga generacija DES su takođe u svom sastavu imali trajne polimere (fosforilholin i fluoro-polimeri), ali su bili poboljšane biokompatibilnosti. Međutim, pokazalo se da fosforilholin kao nosač ne obezbeđuje odgovarajuću kinetiku eluiranja leka i, u kasnim fazama nakon ugradnje stenta, ipak dolazi do smanjenja lumena krvnog suda [8].

Smatra se da tromboza, vezana za primenu DES, nastaje zbog: prisustva trajnog nedegradabilnog polimera, odložene endotelizacije zbog antiproliferativne terapije i aktivnosti ostatka leka koji ne može da bude oslobođen. Zato se danas najviše koriste biodegradabilni polimeri kao što su poli(mlečna kiselina) (eng. *polylactic acid* – PLA) i poli(glikolna kiselina) (eng. *polyglycolic acid* – PGA), kao i njihov kopolimer

poli(laktid-ko-glikolid) (eng. *polylactic-co-glycolic acid* – PLGA). Ovi polimeri se potpuno metabolišu do vode i ugljendioksida i izlučuju preko pluća. Problem sa biodegradabilnim polimerima može biti činjenica da na degradaciju utiču različiti faktori, kao što je pH vrednost, veličina i molekulska masa polimera i dr., pa je zato teško kontrolisati oslobađanje leka. S druge strane, usled nastajanja kiselih proizvoda razgradnje polimera može doći do inflamatorne reakcije zida krvnog suda, a time i do restenoze [14].

5.3. Aktivne supstance u stentovima

Tokom poslednje decenije ispitana je efikasnost velikog broja antiproliferativnih i imunosupresivnih i lekova u inhibiciji neointimalne hiperplazije. Pokazalo se da odgovarajuću efikasnost, i u prekliničkim i u kliničkim ispitivanjima, ispoljavaju paklitaksel i limusi [14]. Paklitaksel je lipofilna supstanca sa izraženom antiproliferativnom aktivnošću. Stabilizacijom mikrotubula, koji su kao deo mitotičkog vretena veoma značajni za deobu ćelija, zaustavlja sintezu DNK i priloferaciju ćelija. Dejstvo paklitaksela je primarno citotoksično, jer dovodi do apoptoze [15]. Limusi su imunomodulatori i dele se na m-TOR (*mammalian target of rapamycin*) inhibitore (sirolimus, everolimus, zotarolimus i biolimus A9) i inhibitore kalcineurina (takrolimus, pimekrolimus). Svi m-TOR inhibitori su strukturni analozi sirolimusa, lipofilne supstance koje svoju citostatsku aktivnost ostvaruju zaustavljajući proliferaciju glatkih mišićnih ćelija vezivanjem za citozolni FKBP12 protein [15, 16]. Takrolimus i pimekrolimus nisu strukturni analozi sirolimusa i svoj efekat ostvaruju blokadom kalcineurina koji je značajan za aktivaciju T limfocita i pojačavanje imunog odgovora [16].

Nasuprot uobičajenom pristupu, koji se bazira na inhibiciji proliferacije glatkih mišićnih ćelija, poslednjih godina razvijeni su i stentovi sa potpuno novim pristupom (*pro-healing approach*). Poznato je da odložena endotelizacija ubrzava pojavu tromboze nakon ugradnje stenta [15]. Oblaganjem površine stenta supstancama koje ubrzavaju endotelizaciju privlačenjem endotelnih ćelija ili progenitorskih endotelnih ćelija može se izbeći pojava tromboze. Za oblaganje se mogu koristiti monoklonsko antihumano CD34 antitelo i Arg-Gly-Asp peptid, koji privlače progenitorske endotelne ćelije, kao i *bevacizumab*, koji je specifično monoklonsko antitelo vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) [15, 17]. Napredak u ovom pristupu predstavlja DES kod koga se lumen stenta oblaže CD34 antitelom, a spoljašnja strana sirolimusom (eng. *dual stent therapy*). Primenom ovih stentova postiže se dvostruki efekat: ubrzavanje endotelizacije i inhibicija neointimalne hiperplazije [15].

Lekovi koji se koriste za oblaganje stentova moraju imati specifični biološki efekat, ali se za ostvarivanje željenog lokalnog delovanja mora primeniti odgovarajuća doza i uspostaviti optimalna kinetika eluiranja leka.

5.3.1. Doza leka

Doza leka kojim se oblaže stent mora biti odgovarajuća za postizanje definisanog biološkog efekta, ali se mora voditi računa i o mogućim neželjenim efektima. Previsoke doze mogu ispoljavati toksične efekte kao što su povećano nakupljanje fibrina, intraintimalne hemoragije, nekroze, pojava muralnih trombova i prekomerno širenje arterija. Kao posledica navedenih neželjenih efekata nastaju tromboza i pogoršanje neointimalne hiperplazije. S druge strane, niskim dozama se neće ostvariti željeni efekat inhibicije neointimalne hiperplazije [16]. Objavljene su dve studije sprovedene sa DES sa paklitakselom [18, 19]. Ispitivan je uticaj različitih doza paklitaksela ($0,2 \mu\text{g mm}^{-2}$, $0,7 \mu\text{g mm}^{-2}$, $1,3 \mu\text{g mm}^{-2}$, $1,4 \mu\text{g mm}^{-2}$, $2,7 \mu\text{g mm}^{-2}$ и $3,1 \mu\text{g mm}^{-2}$) na pojavu restenoze nakon ugradnje stenta. Rezultati su poređeni sa kontrolnom grupom kojoj je ugrađen BMS i uočeno je dozno zavisno smanjenje dijametra restenoze.

5.3.2. Kinetika eluiranja leka

Na efekat koji se ostvaruje ugradnjom DES, veliki uticaj ima brzina kojom se lek eluira, jer to direktno utiče na njegovo zadržavanje u zidu krvnog suda. Potrebno je adekvatno izbalansirati kinetiku eluiranja leka sa brzinom apsorpcije. Drugi značajan faktor, koji može uticati na dinamiku procesa restenoze je vreme za koje se celokupna doza leka oslobodi [16]. Utvrđeno je da je za aktivaciju gena odgovornog za restenozu potrebno oko 3 nedelje, tako da je to minimalni period za oslobađanje primenjene doze leka [20]. Sprovedena su *in vitro* ispitivanja DES sa novim polimernim nosačima koji omogućavaju brzo (30 dana), umereno (45 dana) i sporo (80 dana) oslobađanje paklitaksela. Kako se tromboza nakon ugradnje DES pripisuje citotoksičnim efektima lekova, preporučuje se primena polimera koji omogućavaju postepeno oslobađanje leka tokom nekoliko nedelja. Brzo oslobađanje leka rezultovalo je dobrom inhibicijom neointimalne hiperplazije, ali može dovesti do ispoljavanja lokalne toksičnosti. Pokazalo se da je najbolje primenjivati DES kod koga je brzina oslobađanja umerena, jer se na taj način postiže potpuna inhibicija neointimalne hiperplazije, uz minimalni rizik od toksičnih efekata [16]. U kliničkoj studiji sa DES obloženim paklitakselom praćen je uticaj doze, kinetika eluiranja leka, vreme potrebno da se oslobodi celokupna doza, kao i smer oslobađanja leka. Utvrđeno je da vreme za koje se oslobodi celokupna doza leka ima najveći uticaj na inhibiciju neointimalne hiperplazije [16].

5.4. Novi trendovi u razvoju stentova koji oslobađaju lek

5.4.1. Razvoj stentova bez polimernog nosača leka

Utvrđeno je da su polimerni nosači leka razlog za pojavu kasne i vrlo kasne tromboze, tako da su najnovija istraživanja u oblasti DES usmerena na razvoj stentova bez polimera [8]. Glavni izazov u razvoju stentova bez polimera je obezbediti

odgovarajuću kinetiku eluiranja leka. Pretpostavlja se da je moguće primeniti: 1. direktno hemijsko vezivanje leka za nosač stenta, 2. vezivanje leka za nosač stenta preko nepolimernih biodegradabilnih supstanci, kao što su masne kiseline, ili 3. inkorporiranje leka u nepolimernu biodegradabilnu oblogu, izrađenu na primer od albumina [16]. Međutim, za sada je najizvesnija primena tzv. stentova ispunjenih lekom (eng. *drug-filled stent*) (Slika 6). Kod ovih stentova se na površini BMS laserom napravi 500 do 5000 otvora, koji se ispunjavaju lekom i obezbeđuje se njegovo kontrolisano eluiranje [16].



Slika 6. Stent ispunjem lekom [16]
Figure 6. Drug-filled stent [16]

5.4.2. Razvoj biodegradabilnih stentova

Sve više se za izradu DES koriste biodegradabilne platforme i biodegradabilni polimerni nosači leka. Cilj primene ovih stentova je da se obezbedi inicijalna mehanička podrška, dok postoji opasnost od elastične deformacije i remodelovanja krvnog suda, a da se nakon toga stentovi apsorpcijom uklanjaju. Primena ovih stentova smanjila bi dugoročni rizik vezan za prisustvo metalne platforme koja može da se ošteti, dovede do poremećaja hemostaze ili izazove neoaterosklerozu. Najveći izazov u razvoju ovih stentova je da se obezbedi odgovarajuća ravnoteža između kinetike eluiranja leka i dinamike degradacije stenta [16].

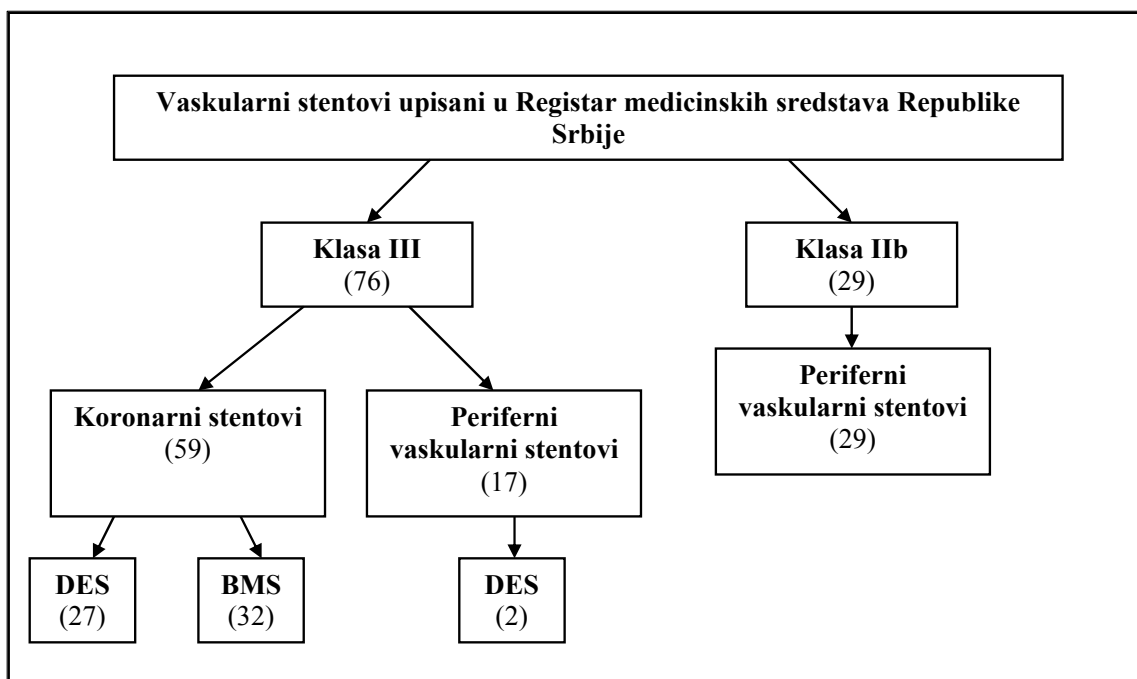
6. Antitrombocitna terapija

Rizik od pojave tromboze nakon ugradnje stenta može se smanjiti kombinovanom terapijom acetilsalicilnom kiselinom i P2Y12 inhibitorom adenzin difosfat receptora, iako još uvek nije postignut konsenzus oko dužine trajanja ove terapije. Primena kombinacije klopidozola i acetilsalicilne kiseline, prasugrela i acetilsalicilne kiseline ili

tikagrelora i acetilsalicilne kiseline pokazala se kao efikasna terapija kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromima. Međutim, dugotrajna terapija ovim dvojnim kombinacijama može povećati rizik od krvarenja. Kod pacijenata sa ugrađenim DES preporuka je da se primenjuje terapija klopidogrelom i acetilsalicilnom kiselinom tokom 12 meseci nakon intervencije. Razmatra se mogućnost primene tzv. trostruke terapije koja bi uključivala klopidogrel, acetilsalicilnu kiselinu i *per os* primenjeni antikoagulans. Kako još uvek nema pouzdanih podataka iz velikih kliničkih studija, smatra se da je rizik od pojave krvarenja usled primene ove terapije jako veliki [14].

7. Vaskularni stentovi upisani u Registar medicinskih sredstava Republike Srbije

U Registar medicinskih sredstava Republike Srbije upisano je 105 vaskularnih stentova (Slika 7), među kojima su zastupljeni i koronarni stentovi i stentovi za periferne krvne sudove. Reprezentativni primeri stentova upisanih u Registar medicinskih sredstava Republike Srbije prikazani su u Tabelama I - V.



Slika 7. Pregled broja i tipova vaskularnih stentova upisanih u Registar medicinskih sredstava Republike Srbije

Figure 7. Overview of number and types of vascular stents in the Register of Medical Devices of the Republic of Serbia

Tabela I Primeri koronarnih neobloženih metalnih stentova (BMS) upisanih u Registar medicinskih sredstava Republike Srbije

Table I The examples of coronary bare metal stents (BMS) in the Register of Medical Devices of the Republic of Serbia

| Zaštićeno ime stenta | Proizvođač, zemlja | Materijal |
|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| Chroma [®] | Biosensors Europe, Švajcarska | Kobalt-hrom legura MP35N |
| Constant [®] | Alvimedica, Turska | 316LVM nerđajući čelik |
| Crypton [®] | Meril Life Sciences, Indija | 316L nerđajući čelik |
| Omega [®] | Boston Scientific, SAD | Platina-hrom legura |
| PRO-Kinetic Energy [®] | Biotronik, Švajcarska | Kobalt-hrom legura |

Tabela II Primeri koronarnih stentova koji oslobađaju lek (DES) upisanih u Registar medicinskih sredstava Republike Srbije

Table II The examples of coronary drug eluting stents (DES) in the Register of Medical Devices of the Republic of Serbia

| Zaštićeno ime stenta | Proizvođač, zemlja | Platforma | Aktivna supstanca | Polimer |
|-----------------------------------|---|-------------------------|--|-----------------|
| ALEX [®] | Balton, Poljska | Kobalt-hrom legura L605 | Sirolimus | Biodegradabilan |
| BioMatrix Flex [®] | Biosensors Europe, Švajcarska | 316L nerđajući čelik | Biolimus A9 [®] (polusintetski analog sirolimusa) | Biodegradabilan |
| BioMime [®] | Meril Life Sciences, Indija | Kobalt-hrom legura L605 | Sirolimus | Biodegradabilan |
| Combo [®] Bio-engineered | OrbusNeich Medical, Holandija | 316L nerđajući čelik | Anti CD34 antitelo i sirolimus | Biodegradabilan |
| Endeavor Sprint [®] | Medtronic, SAD | Kobalt-hrom legura | Zotarolimus | Trajan |
| Infinium [®] | Sahajanand Medical Technologies, Indija | 316L nerđajući čelik | Paklitaksel (taksol) | Biodegradabilan |
| Nobori [®] | Terumo Europe, Belgija | 316L nerđajući čelik | Biolimus A9 [®] (polusintetski analog sirolimusa) | Biodegradabilan |

| Zaštićeno ime stenta | Proizvođač, zemlja | Platforma | Aktivna supstanca | Polimer |
|---|------------------------|-------------------------|----------------------|-----------------|
| Orsiro [®] | Biotronik, Švajcarska | Kobalt-hrom legura | Sirolimus | Biodegradabilan |
| Promus Element [®] Plus [®] | Boston Scientific, SAD | Platina-hrom legura | Everolimus | Trajan |
| Stentys [®] DES(P) | Stentys, Francuska | Nitinol | Paklitaksel (taksol) | Trajan |
| Synergy [®] Monorail | Boston Scientific, SAD | Platina-hrom legura | Everolimus | Biodegradabilan |
| Taxus [®] Element | Boston Scientific, SAD | Platina-hrom legura | Paklitaksel (taksol) | Trajan |
| Ultimaster [®] | Terumo Europe, Belgija | Kobalt-hrom legura L605 | Sirolimus | Biodegradabilan |
| Xience Prime [®] | Abbott Vascular, SAD | Kobalt-hrom legura | Everolimus | Trajan |

Tabela III Stentovi koji oslobadaju lek (DES) novije generacije upisani u Registar medicinskih sredstava Republike Srbije

Table III New generation drug eluting stents (DES) in the Register of Medical Devices of the Republic of Serbia

| Zaštićeno ime stenta | Proizvođač, zemlja | Platforma | Aktivna supstanca |
|--|----------------------|----------------|----------------------|
| Zilver [®] PTX [®] * | Cook Medical, Irska | Nitinol | Paklitaksel (taksol) |
| Absorb [®] Bioresorbable** | Abbott Vascular, SAD | Bioresorptivna | Everolimus |

* periferni vaskularni stent bez polimera

** periferni vaskularni stent sa bioresorptivnom platformom i biodegradabilnim polimerom

Tabela IV Primeri perifernih vaskularnih stentova klase III upisanih u Registar medicinskih sredstava Republike Srbije

Table IV The examples of peripheral vascular stents class III in the Register of Medical Devices of the Republic of Serbia

| Zaštićeno ime stenta | Proizvođač, zemlja | Materijal |
|---------------------------|--|--|
| Wallstent® Monorail | Boston Scientific, SAD | Elgiloy® (kobalt-hrom-gvožđe-nikl-molibden legura) |
| Cristallo Ideale Carotid® | Invatec S.p.A., Italija | Nitinol |
| Protege® GPS | ev3, Inc., SAD | Nitinol |
| SILK® | Balt Extrusion, Francuska | Nitinol |
| sinus-Carotid-RX® | OptiMed Medizinische Instrumente GmbH, Nemačka | Nitinol |
| sinus-XL Stent® | OptiMed Medizinische Instrumente GmbH, Nemačka | Nitinol |
| Solitaire® AB | Micro Therapeutics Inc. dba ev3 Neurovascular, SAD | Nitinol |
| Zilver® | Cook Ireland Limited, Irska | Nitinol |

Tabela V Primeri perifernih vaskularnih stentova klase IIb upisanih u Registar medicinskih sredstava Republike Srbije

Table V The examples of peripheral vascular stents class IIb in the Register of Medical Devices of the Republic of Serbia

| Zaštićeno ime stenta | Proizvođač, zemlja | Materijal |
|----------------------|--|------------------------|
| Advanta V12® | Atrium Medical Corporation, SAD | 316L nerđajući čelik |
| Chromis Deep® | Invatec S.p.A., Italija | Kobalt-hrom legura |
| Complete® | Medtronic, SAD | Nitinol |
| Epic® | Boston Scientific, SAD | Nitinol |
| Misago® | Terumo, Japan | Nitinol |
| Neptun® | Balton, Poljska | 316LVM nerđajući čelik |
| Omnilink Elite® | Abbot Vascular Instruments Deutschland GmbH, Nemačka | Kobalt-hrom legura |
| Protege® EverFlex® | ev3, Inc., SAD | Nitinol |
| SCUBA® | Invatec, Italija | Kobalt-hrom legura |
| TSUNAMI® | Terumo, Japan | Nerđajući čelik |

8. Zaključak

Vaskularni stentovi su hirurška invazivna, implantabilna medicinska sredstva sa dugotrajnom primenom. Rizik koji nosi primena ovih medicinskih sredstava je veliki, a najčešća komplikacija nakon implantacije stenta je pojava restenoze. Višedecenijska primena stentova i postignuti rezultati u lečenju pacijenata osigurali su njihovu svakodnevnu primenu u kliničkoj praksi. Razvoj stentova koji oslobađaju antiproliferativne i imunosupresivne lekove u zid krvnog suda značajno je smanjio učestalost restenoze i revaskularizacije mesta na kome je izvršena intervencija. Najnoviji trend u razvoju stentova koji oslobađaju lek je proizvodnja stentova bez polimernog nosača leka, kao i biodegradabilnih stentova. Istraživanja u ovoj oblasti se nastavljaju, kako bi se došlo do „savršenog” stenta, čija će primena biti bez komplikacija i obezbediti odgovarajuću kinetiku eluiranja leka.

9. Literatura

1. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima. Službeni glasnik RS 30/2010.
2. Pravilnik o klasifikaciji opštih medicinskih sredstava. Službeni glasnik RS 46/2011.
3. Duerig TW, Wholey M. A comparison of balloon- and self-expanding stents. *Min Invas Ther & Allied Technol.* 2002; 11(4):173-8.
4. <http://www.ev3.net/peripheral/intl/be-stents/paramount-mini-gps-balloon-expanding-peripheral-stent-system.htm> (poslednji pristup 20. 10. 2014.)
5. <http://www.terumo-europe.com/endovascular/products/misago-self-expanding-peripheral-stent.php> (poslednji pristup 20. 10. 2014.)
6. Stoeckel D, Bonsignore C, Duda S. A Survey of Stent Designs. *Min Invas Ther & Allied Technol.* 2002; 11(4):137-47.
7. Ruygrok PN, Serruys PW. Intracoronary Stenting, From Concept to Custom. *Circulation.* 1996; 94:882-90.
8. Nikam N, Steinberg TB, Steinberg DH. Advances in stent technologies and their effect on clinical efficacy and safety. *Med Devices (Auckl).* 2014; 7:165-78.
9. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008.
10. Arain SA, Reilly JP. Mechanisms of restenosis following percutaneous coronary interventions. In: White CJ, Editor. *Drug-Eluting Stents: Advanced Applications for the Management of Coronary Disease.* London: Taylor and Francis; 2005. p.7-17.

11. Kiratane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R. *et al.* Safety and Efficacy of Drug-Eluting and Bare Metal Stents. Comprehensive Meta-Analysis of Randomized Trials and Observational Studies. *Circulation*. 2009; 119(25):3198-206.
12. Shelton RJ, Blackman DJ. What Would Be the Ideal Drug-eluting Stent for Managing Patients with Long Lesions? *Interventional Cardiology*. 2009; 4(1):44-7.
13. Pendyala L, Jabara R, Shinke T, Chronos N, Robinson K, Li J, Hou D. Drug-Eluting Stents: Present and Future. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2008; 6(2):105-15.
14. Stefanini GG, Holmes DR. Drug-Eluting Coronary-Artery Stents. *N Engl J Med*. 2013; 368:254-65.
15. Sun D, Zheng Y, Yin T, Tang C, Yu Q, Wang G. Coronary drug-eluting stents: From design optimization to newer strategies. *J Biomed Mater Res A*. 2014; 102:1625-40.
16. Papafaklis MI, Chatzizisis YS, Naka KK, Giannoglou GD, Michalis LK. Drug-eluting stent restenosis: Effect of drug type, release kinetics, hemodynamics and coating strategy. *Pharmacol Therapeut*. 2012; 134:43-53.
17. Simard T, Hibbert B, Ramirez FD, Froeschl M, Chen Y-X, O'Brien ER. The Evolution of Coronary Stents: A Brief Review. *Can J Cardiol*. 2014; 30:35-45.
18. Gershlick A, De Scheerder I, Chevalier B, Stephens-Lloyd A, Camenzind E, Vrints C, et al. Inhibition of restenosis with a paclitaxel-eluting, polymer-free coronary stent: The European evaluation of pacliTaxel Eluting Stent (ELUTES) trial. *Circulation* 2004; 109:487-93.
19. Kaluza GL, Gershlick AH, Park SJ, De Scheerder I, Chevalier B, Camenzind E, et al. Comparison of neointimal formation in polymer-free paclitaxel stents versus stainless stents (from the ASPECT and ELUTES randomized clinical trials). *Am J Cardiol* 2004; 94:199-201.
20. Tanner FC, Yang ZY, Duckers E, Gordon D, Nabel GJ, Nabel EG. Expression of cyclin-dependent kinase inhibitors in vascular disease. *Circ Res* 1998; 82:396-403.

Vascular stents - the most important types and characteristics

**Dragana Drakul¹, Predrag Matic^{2,3}, Milica Drobac⁴, Nađa Kostić⁴,
Ana Vemić⁴, Dragana Vasiljević⁴, Anđelija Malenović^{*4}**

¹ Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Studentska bb, Foča,
Bosnia and Hercegovina

² Institute for Cardiovascular Diseases „Dedinje”, Heroja Milana Tepića 1,
11000 Belgrade, Serbia

³ University of Belgrade – Faculty of Medicine, Dr Subotića 8, 11000 Belgrade,
Serbia

⁴ University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Vojvode Stepe 450, 11 221 Belgrade,
Serbia

Summary

Vascular stents are general medical devices of class III or IIb, which are placed along the walls of the constricted coronary and peripheral blood vessels thus keeping them viable. According to the mechanism of expansion, stents may be balloon-expandable or self-expanding. Depending on the geometry they can be classified into: coil stents, open-cell modular stents and multi-cell closed cell stents. The most important characteristic of vascular stents is their flexibility, but a number of additional requirements must also be met: high radial strength, low elastic deformation, small diameter, the possibility of monitoring through the bloodstream, minimum subsequent shortening, minimum elastic longitudinal deformation, and the optimal retention at target site. Materials for production of stents must be biologically inert, visible by radiological techniques, biocompatible, corrosion-resistant and resistant to stress due to blood flow. The most significant adverse event after stent implantation is the occurrence of restenosis, which is most efficiently overcome by the application of drug releasing stents. These stents are composed of three parts: stent platform, drug carrier and a drug that inhibits neointimal hyperplasia – paclitaxel and limuses (sirolimus, everolimus, zotarolimus, tacrolimus, pimecrolimus, etc.). In recent years, stents with surfaces coated with substances that accelerate endothelialisation and thus reduce thrombosis have been developed. The latest approach is represented by a stent with the lumen coated with CD34 antibody, and the outer side coated with sirolimus. By using these devices a double effect is achieved: acceleration of endothelialisation and inhibition of neointimal hyperplasia.

Key words: vascular stents, balloon-expandable stents, self-expanding stents,
production materials, restenosis