

ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE FAKULTA STROJNÍ

Ústav strojírenské technologie



Výroba NiTi stentů a jejich využití v medicíně

Manufacturing of NiTi stents and their use

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2018

MUDr. LUDMILA KROUPOVÁ

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Kroupová** Jméno: **Ludmila** Osobní číslo: **456366**
Fakulta/ústav: **Fakulta strojní**
Zadávací katedra/ústav: **Ústav strojírenské technologie**
Studijní program: **Výroba a ekonomika ve strojírenství**
Studijní obor: **Technologie, materiály a ekonomika strojírenství**

II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

Výroba NiTi stentů a jejich využití v medicíně

Název bakalářské práce anglicky:

Manufacturing of NiTi stents and their use

Pokyny pro vypracování:

1. Nitinol a jeho vlastnosti
2. Medicínské využití nitinolu
3. Způsoby výroby stentů
4. Certifikace zdravotnických prostředků

Seznam doporučené literatury:

dle pokynů vedoucího

Jméno a pracoviště vedoucí(ho) bakalářské práce:

Ing. Petr Vondrouš, Ph.D., ústav strojírenské technologie FS

Jméno a pracoviště druhé(ho) vedoucí(ho) nebo konzultanta(ky) bakalářské práce:

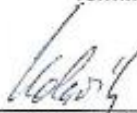
Datum zadání bakalářské práce: **23.04.2018**

Termín odevzdání bakalářské práce: **10.08.2018**

Platnost zadání bakalářské práce: **10.08.2018**



Ing. Petr Vondrouš, Ph.D.
podpis vedoucí(ho) práce



doc. Ing. Ladislav Kolářik, Ph.D.
podpis vedoucí(ho) ústavu/katedry



prof. Ing. Michael Valášek, DrSc.
podpis odborníka(ky)

III. PŘEVZETÍ ZADÁNÍ

Studentka bere na vědomí, že je povinna vypracovat bakalářskou práci samostatně, bez cizí pomoci, s výjimkou poskytnutých konzultací.
Seznam použité literatury, jiných pramenů a jmen konzultantů je třeba uvést v bakalářské práci.

30.5.2018

Datum převzetí zadání



Podpis studentky

Bibliografická citace

KROUPOVÁ, Ludmila. *Výroba NiTi stentů a jejich využití v medicíně*. Praha 2018. Bakalářská práce. ČVUT v Praze, Fakulta strojní. Vedoucí práce: Ing. Petr Vondrouš, Ph.D.

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a uvedla jsem všechny použité podklady a literaturu.

.....

V Praze dne

.....

Podpis

Poděkování

Chtěla bych zde poděkovat vedoucímu mé bakalářské práce, panu Ing. Petrovi Vondroušovi, Ph.D. za jeho cenné rady, ochotu a čas, který věnoval mé práci.

Také bych chtěla poděkovat panu doc. RNDr. Karlovi Volencovi, CSc. ze společnosti ELLA-CS za jeho čas a odpovědi na mé dotazy.

Dále bych ráda poděkovala mé rodině a mému příteli za veškerou jejich podporu při mých studiích.

Anotační list

Jméno a příjmení autora: Ludmila Kroupová

Název práce česky: Výroba NiTi stentů a jejich využití v medicíně

Název práce anglicky: Manufacturing of NiTi stents and their use

Akademický rok: 2017/2018

Ústav: Ústav strojírenské technologie

Studijní program: Výroba a ekonomika ve strojírenství

Studijní obor: Technologie, materiály a ekonomika strojírenství

Vedoucí práce: Ing. Petr Vondrouš, Ph.D.

Rozsah práce: počet stran: 54

počet obrázků: 32

Jazyk práce: český

Anotace: Tato práce se zaměřuje na Nitinol a jeho vlastnosti, které umožňují jeho použití v medicíně. A to především: biokompatibilita, tvarová paměť a superelasticitu. Dále se zabývá konkrétním využitím Nitinolu a to především v oblasti medicíny. Velká část práce je věnována stentům, jejich výrobou a odlišnými místy implantace. Poslední část stručně sepisuje informace ohledně certifikace zdravotnických prostředků, která může sloužit pro přehled tohoto procesu.

Abstract: This work focuses on Nitinol and its properties, which allow its use in medicine. And above all: biocompatibility, shape memory and super-elasticity. I also deal with the particular use of Nitinol, especially in the field of medicine. Much of the work is devoted to stents, their production and different places of implantation. The last section summarizes the information about medical device certification that can serve to review this process.

Klíčová slova: Nitinol, stent, biokompatibilita, tvarová paměť, superelasticitu, certifikace zdravotnických prostředků

Keywords: Nitinol, stent, biocompatibility, shape memory, super-elasticity, certification of medical devices

Obsah

1	Úvod.....	9
2	Vlastnosti Nitinolu.....	10
2.1	Biokompatibilita.....	10
2.1.1	Trombotické komplikace	10
2.1.2	Problematika niklu	12
2.2	Tvarová paměť.....	13
2.2.1	Fázové přeměny	14
2.2.2	Měření teplot fázových přeměn.....	15
2.3	Superelasticita	17
2.4	Další vlastnosti	19
3	Využití Nitinolu.....	20
3.1	Využití v medicíně.....	20
4	Stenty	23
4.1	Druhy stentů.....	23
4.1.1	Self-expandibilní koronární stenty.....	24
4.1.2	Balón-expandibilní stenty.....	24
4.1.3	Stent-grafty.....	25
4.1.4	Biodegradabilní stenty	26
4.2	Stenty dle umístění.....	26
4.2.1	Stenty v koronárních arteriích.....	26
4.2.2	Jícnové stenty	27
4.2.3	Stenty v trávicím systému	28
4.2.4	Aortální aneurysma	28
4.2.5	Stenty v dýchacích cestách.....	29
4.2.6	Prostatické stenty.....	29
4.2.7	Ureterální stenty	29
5	Výroba stentů.....	30
5.1	Pletení stentů.....	30
5.2	Laserové vyřezávání stentů	32
5.3	Nastavení tvaru.....	32
5.4	Povrchové úpravy	33
5.4.1	Srovnání trombogenicity různých úprav nitinolových stentů	33

5.4.2	Povrchové úpravy tenké vrstvy Nitinolu	36
5.4.3	Pasivace	36
5.4.4	Stenty s povrchem krytým léky	37
6	Požadavky na stenty a rizika jejich používání	38
6.1	Požadavky na vlastnosti stentu	38
6.2	Rizika a komplikace stentů	39
7	Certifikace zdravotnických prostředků	41
7.1	Definice zdravotnického prostředku	41
7.2	Registr zdravotnických prostředků	42
7.2.1	První přihlášení do RZPRO a ohlášení osoby nebo činnosti	42
7.3	Klasifikace zdravotnických prostředků	43
7.4	Životní cyklus výrobku	43
7.4.1	Koncepční fáze.....	44
7.4.2	Vývojová fáze.....	44
7.4.3	Uvádění zdravotnických prostředků na trh.....	46
7.4.4	Marketingová fáze.....	47
7.5	Změna výrobku	48
8	Závěr.....	49
9	Citace a použitá literatura	50
	Sezam obrázků	54

1 Úvod

Nitinol je komerční název pro slitinu niklu a titanu v poměru atomů 1:1. Tato látka byla objevena kolem roku 1960, kdy se vědecký tým pokoušel vyvinout slitinu odolnou proti teple a korozi. Pojmenování Nitinol vychází z chemických značek prvků, tedy „Ni“ a „Ti“ s přídavkem „NOL“ dle Naval Ordnance Laboratory, tedy laboratoře, kde byla slitina objevena. [2]

V roce 1961 byla u Nitinolu náhodně objevena teplem indukovaná tvarová paměť, která byla poprvé zmíněna v r. 1932 u slitiny zlato-kadmium. Později Dr. Frederick Wang objasnil princip tvarové paměti a popsal dvě fáze Nitinolu, tedy Austenit a Martenzit. [8] Nitinol je v dnešní době stále nedostatečně prozkoumaným materiálem a jeho zkoumání je stále aktuálním tématem.

Nitinol má široké spektrum využití. Díky svým vlastnostem, jako například biokompatibilita, ultra hladký povrch, tvarová paměť a dále i korozní odolnost, se hojně využívá v medicíně, a to v oblastech ortodoncie, endodoncie, chirurgie, a v oblasti protetiky, tedy anatomických náhrad defektu i funkce. Své místo má ale také v automobilovém průmyslu a v elektrotechnice.

Velmi důležité použití tohoto materiálu je výroba stentů, které mohou být použity v různých trubicovitých orgánech lidského těla. Jeho nejznámější uplatnění je v koronárním řečišti srdce, a to při léčbě akutních koronárních syndromů, kdy snižují celkovou mortalitu i morbiditu. V této oblasti medicíny probíhají neustálé výzkumy, protože kardiovaskulární onemocnění jsou stále nejčastější příčinou úmrtí na světě.

Cílem této práce je popsat výrobu NiTi stentů a jejich využití v medicíně. Bude popsán Nitinol a jeho vlastnosti, které umožňují jeho specifické použití. Dále bude popsáno medicínské využití Nitinolu, se zaměřením na stenty a jejich různá místa použití. Hlavní část je věnována metodám výroby stentů a jejich povrchovým úpravám. Proces výroby bude zkoumán z hlediska použitých technologií a též jejich vlivem na rizika a komplikace vzniklé používáním stentů. Posledním úkolem je sepsat informace o certifikaci zdravotnických prostředků, které mají sloužit technickým profesím pro základní orientaci v této složité problematice.

2 Vlastnosti Nitinolu

V této kapitole jsou popsány vybrané vlastnosti Nitinolu, které jsou nejdůležitější pro jeho specifické použití v medicíně, jedná se o biokompatibilitu, tvarovou paměť a superelasticitu. Tyto vlastnosti jsou neustále zkoumány, protože správným pochopením jejich principu se může Nitinol využít co nejlépe.

Tvarová paměť a superelasticitu jsou funkčními vlastnostmi Nitinolu a vycházejí z termo-mechanické odezvy materiálu. Obě vlastnosti jsou ale závislé na transformační teplotě. Obecně se dá říci, že při transformaci austenit/martenzit indukované tepelně, se jedná o efekt tvarové paměti. Při transformaci vyvolané stresem se mluví o superelasticitě.

2.1 Biokompatibilita

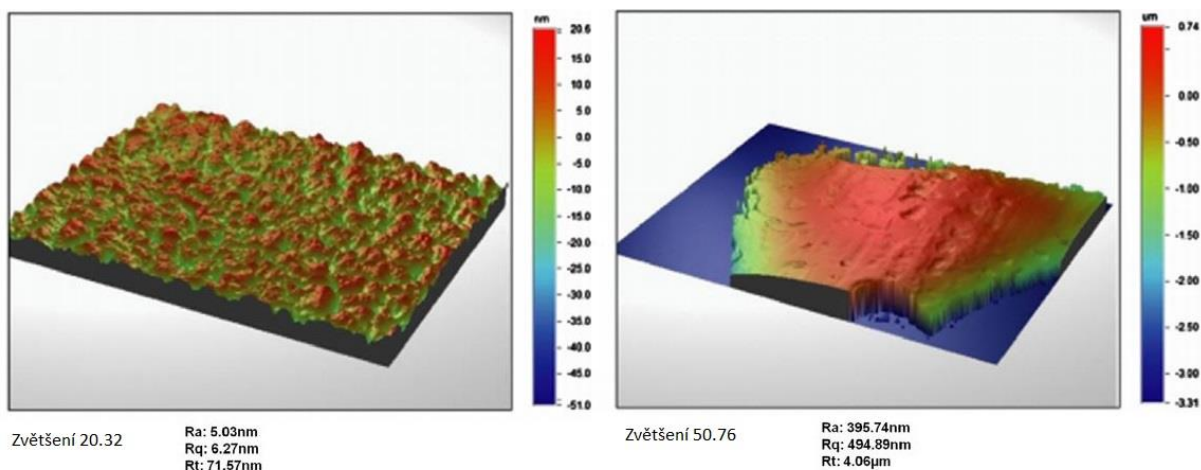
Nitinol je biologicky inertní materiál, a to díky vytvoření slabé vrstvy oxidu titanu (TiO_2) na jeho povrchu. Tato vrstva chrání krevní oběh před difusí atomů niklu a udržuje se tak relativně netrombotický a korozivně rezistentní povrch.

Tato vlastnost biokompatibility je ta nejdůležitější pro možnou aplikaci Nitinolu do lidského těla. V podkapitole 2.1.1 budou rozebrány trombotické komplikace a dále v 2.1.2 budou zmíněny problémy s uvolňováním niklu. Obě tyto problematiky jsou závislé především na síle oxidační vrstvy na povrchu Nitinolu, která může být podporována různými způsoby povrchových úprav, jako například pasivační techniky, tepelné úpravy nebo elektrolytické leštění (více v kapitole 5.4). Nitinolovým stentům se navíc často přidává silikonový povrch, který schopnost biokompatibility zlepšuje.

2.1.1 Trombotické komplikace [1]

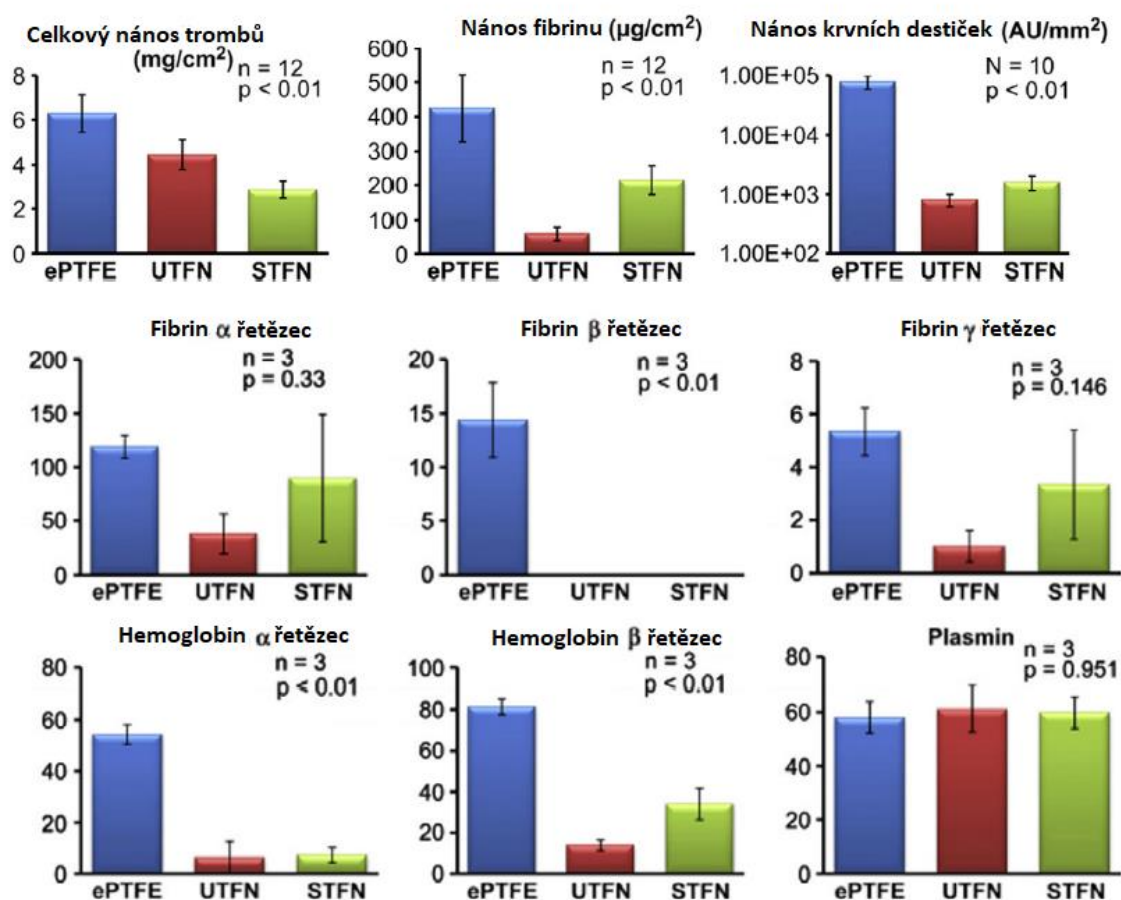
I při známé biokompatibilitě Nitinolu zde existují komplikace implantátů v malých tepnách v podobě trombóz (krevní srážení). Což může být ovlivněno faktory, jako jsou drsnost povrchu, smáčitelnost a povrchový náboj. Samotné cévy jsou negativně nabitě a jsou hydrofilní. Možné úpravy povrchu Nitinolu zvyšující hydrofilnost jsou uvedeny v podkapitole 5.4.

V publikovaném článku An overview of thin film nitinol endovascular devices [1] je dokumentované srovnání drsnosti povrchů mezi Nitinolovým stentem z 10 μm silného drátu vytvořeného rozprášením ve vakuu, kdy drsnost R_a dosahuje hodnot až 400 nm. A mezi tenkou vrstvou s drsností R_a kolem 5 nm, tedy až 80-krát méně, srovnání můžeme vidět na obrázku 1. Mají však stejnou chemickou a krystalovou strukturu. Výzkumy potvrdily, že přirozená vrstva oxidu na povrchu tenké vrstvy Nitinolu má odolnost proti korozi srovnatelnou s vrstvou upravenou elektrolyzou. Tedy u tenké vrstvy jsou následné úpravy spíše zbytečné. Dále byl popsán výzkum, kdy lidské mezenchymální kmenové buňky (buňky schopné se diferencovat v široké spektrum buněk) byly zkoumány po sedmi dnech na tenké vrstvě Nitinolu a výsledkem bylo, že nedošlo k žádné aktivaci těchto buněk.



Obrázek 1 Drsnost povrchů z Nitinolu, vlevo tenká vrstva, vpravo 10 µm silný drát [1]

Při In vitro dynamických testech se simulovala krevní cirkulace a srovnávaly se 3 povrchy materiálů: ePTFE (expanded polytetrafluorethylene =teflon), UTFN (untreated thin film nitinol) a STFN (chemically treated thin film nitinol). Zkoumalo se množství adherovaných krevních produktů, destiček, fibrinu, hemoglobinu a proteinů. Nejhůře dopadl ePTFE, a co se týká nitinolových povrchů (ať už ošetřených či neošetřených), ty měly značně lepší výsledky, což jen potvrzuje biologickou inertnost Nitinolu.



Obrázek 2 Výsledky in vitro testů biokompatibility [1]

Z grafů na obrázku 2 je ale patrné, že reakce destiček a vznik trombů nejsou u Nitinolu nulové. Proto po implantaci Nitinolových stentů, které jsou prakticky po celou dobu v kontaktu s krevním oběhem, je nutná duální antiagregační léčba. Tato léčba snižuje krevní srážlivost prostřednictvím narušení funkce krevních destiček (tedy brání jejich agregaci). Duální znamená, že se užívá dvou přípravků, nejčastěji se kombinuje aspirin a clopidogrel.

2.1.2 Problematika niklu [13]

Informace o citlivých reakcích na endovaskulární a kardiovaskulární kovové implantáty z Nitinolu jsou většinou hlášeny jen jako případové zprávy. Studie těchto případů prokázaly typ pozdní přecitlivělosti na kovy, kdy nejčastější formou je alergická kontaktní dermatitida.

Alergická kontaktní dermatitida má dvě fáze: indukční a výbavnou. Během indukční fáze dochází k senzibilizaci vůči alergenu a je k ní potřeba minimálně 5-7 dní, je ovlivněna například dobou a intenzitou působení alergenu a také stavem imunity jedince. Během výbavné fáze se po kontaktu s příslušným antigenem aktivuje imunitní systém.

Nikl je nejčastějším kovovým alergenem s výskytem až u 17 % žen a 3 % mužů. Indukční fáze je obvykle způsobena komerčními produkty obsahujícími nikl a výbavná fáze může být u některých pacientů vyvolána po aplikaci vnitřních kovových implantátů. Proto se při výrobě podporuje tvorba silné ochranné oxidační vrstvy TiO₂, která brání niklu dostávat se do těla.

2.1.2.1 Případ pacienta s generalizovanou dermatitidou

Z publikace Severe generalized dermatitis in a nickel-allergic patient with a popliteal artery nitinol stent [13] je čerpán tento případ:

44-letému pacientovi, který neměl žádné známé alergie, byla stentem léčena levá arteria poplitea (tepna zákolenní) pro předpokládanou embolii. Pacient měl ale opakující se trombózu stentu a akutní ischémii končetin. Dále se u něj do jednoho měsíce po stentování vyvinula pruritická, celotělová, deskvamující makulopapulózní vyrážka (tzn. vyrážka svědicí, po celém těle, která se odlupovala v šupinkách a projevovala se malými skvrnami se změnou barvy a malými kožními prominencemi do 1 cm) a to včetně dlaní a chodidel.

Vyrážka byla diagnostikována jako ekzém a tedy se léčila vysokými dávkami prednisonu (kortikoid, poměrně silné imunosupresivum), na který ale vyrážka nereagovala.

Později byla odhalena alergie na nikl. Vyloučila se expozice na pracovišti a po rozsáhlém hodnocení odborníky na kontaktní dermatitidu se předpokládá, že podkladovou etiologií byl stent.

Stent byl nakonec po 2 letech od aplikace explantován. Během operace se našla hustá zánětlivá reakce v oblasti umístění stentu. Pacient již v průběhu absolvoval bypass této tepny, tedy nebyla nutná další revaskularizace.

Postoperačně se pacientova dermatitida výrazně zlepšila a již nepotřeboval lék prednison či jiné masti. Během dvouletého sledování pacient měl pár recidiv vyrážky, avšak méně závažných a s předpokládanou expozicí jiným výrobkům s obsahem niklu.

2.2 Tvarová paměť [2] [3] [4]

Pokud dojde u běžného kovového materiálu k trvalé plastické deformaci, je obtížné a až nemožné, obnovit ho na původní tvar. Existují ale slitiny, které jsou vlivem působícího tepla schopné obnovit se na svůj původní tvar. Tyto slitiny se označují zkratkou SMA (Shape Memory Alloys) a slangově se jim též říká inteligentní materiály. SMA vždy vytváří snahu udržet se v energeticky nejvýhodnějším stavu, a proto se vždy přeorientují do krystalické mřížky, která je v daných podmínkách energeticky nejúspornější. Mezi nejznámější materiály s tvarovou pamětí patří slitiny: nikl+titan, měď+hliník+nikl, nikl+mangan+gallium, či železo+olovo.

Tvarová paměť je založena na fázové přeměně mezi martenzitem a austenitem (přechody jsou vidět na obrázku 3). Projevuje se tak, že nízkoteplotní fáze (martenzit) se mechanicky deformuje do jiného tvaru a po zahřátí na určitou vyšší teplotu se samovolně obnoví do původního tvaru i rozměrů (vysokoteplotní fáze, austenit). Teplota nízkoteplotní fáze je většinou rovna pokojové teplotě, ale u některých materiálů je nutné ochlazování pod pokojovou teplotu, aby mohlo dojít k paměťovému procesu.

Při martenzitické transformaci dochází k posunu atomů, který není velký, ale projeví se jako změna celkového tvaru slitiny. Jednotlivé vrstvy atomových rovin v martenzitu jsou mezi sebou odděleny zlomy. Při deformaci se všechny vrstvy zorientují jedním směrem.

Průběh martenzitické transformace:

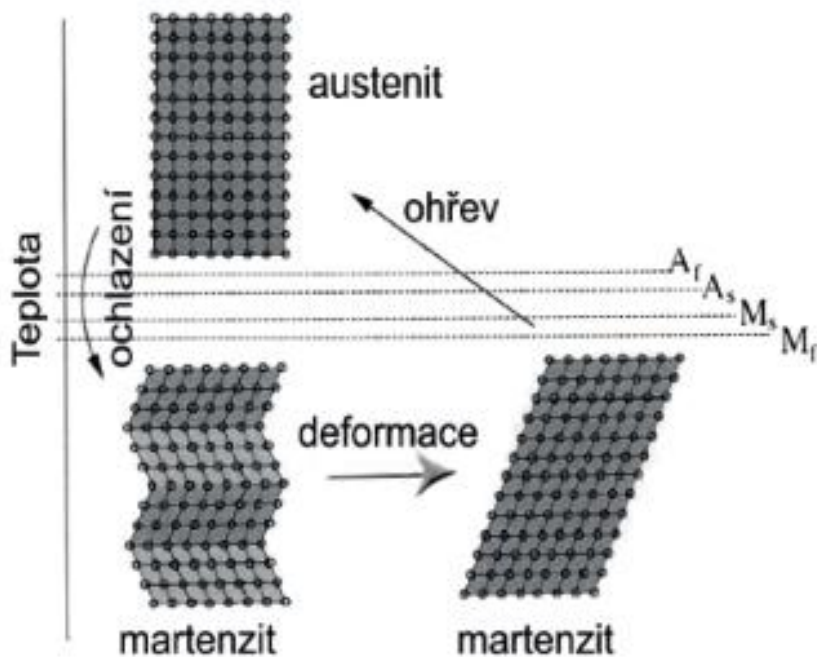
1. etapa: ochlazení austenitu, přeměna na martenzit
2. etapa: deformace martenzitu
3. etapa: změna variant martenzitu, zrna nemění vzájemnou polohu
4. etapa: ohřev, návrat do austenitu

Martenzit má nižší symetrii, protože jeho struktura je tvořena různými typy mřížek, jako například ortorombickou (kosočtverečná), tetragonální (čtverečná), monoklinickou (jednoklonná). Z jednoho austenitu může vzniknout až 24 různých variant martenzitu, ale při zpětné transformaci do austenitu vzniká pouze struktura s prostorově centrovanou kubickou mřížkou.

Tato vlastnost se pak v medicíně využívá pro snadnější manipulaci při operaci, kdy stent může být zmenšen na mnohem menší průměr, než bude jeho výsledný. Pletený stent se za pokojové teploty či při ochlazení zdeformuje do tvaru menšího, než je průřez tepny a po zavedení na místo zúžení se takto zdeformovaný stent při ohřátí na tělesnou teplotu rozepne a obnoví svůj původní tvar. Tím rozšíří zúženou část a zlepší průchod krve tepnou.

Materiál se vždy pokouší zotavit se do svého austenitického původního tvaru. Při ochlazení vzniká martenzit, který může být snadno deformován na rozdíl od silnějšího austenitu. Pokud slitině něco brání v přechodu, je schopna v závislosti na teplotě vyvinout značnou sílu k dosažení výhodnější krystalické struktury.

Například při ohnutí drátu z Nitinolu a poté jeho ponoření do vody o teplotě 60 °C se vrátí do původního narovnání. Tuto teplotu lze nastavit v rozmezí od mínus 50 až 100 °C. Tento proces se může zopakovat třeba tisíckrát. [22]



Obrázek 3 Schéma martenzitické transformace SMA materiálů [4]

2.2.1 Fázové přeměny [3]

Nitinol má 2 fáze: austenit a martenzit, ty jsou závislé na složení, teplotě a napětí.

Teploty fázových přeměn:

A_s : teplota začátku austenitické přeměny

A_f : teplota konce austenitické přeměny

M_s : teplota začátku martenzitické přeměny

M_f : teplota konce martenzitické přeměny

Implantát se při výrobě „uloží“ do požadovaného tvaru při teplotě nad A_f (obvykle 450 až 500 °C). Před samotnou aplikací do těla je deformován při pokojové teplotě, nebo teplotě nižší pro tvar vhodný pro vložení, tato deformace se označuje jako předběžná. Po aplikaci stentu na určené místo se ohřátím nad teplotu A_s vyvolá jev paměti tvaru, a dochází k fázové přeměně z martenzitu na austenit, nazýváno deformací zpětnou.

Rozmezí teplot fázové přeměny musí být v takové oblasti teplot, které svým působením nepoškodí živou tkáň. Musí být splněny následující podmínky:

$$A_s \leq 60 \text{ °C nebo } A_f \leq 60 \text{ °C}$$

$$M_s \leq 36,5 \text{ °C nebo } M_f \leq 36,5 \text{ °C}$$

Pro možnost vyjímání implantátu z těla nesmí být teplota M_f příliš nízká, aby tkáň nebyla ohrožena podchlazením.

Velikost zpětné deformace ovlivňuje obtížnost aplikace. K čím větší deformaci při návratu tvaru dochází, tím větší může být rozdíl mezi tvarem implantátu při vkládání a při jeho funkci.

Teploty fázových přeměn jsou ovlivněny nejen při výrobě, ale i ostatními úpravami. Proto je důležité tyto teploty u zdravotnických prostředků kontrolovat až po ukončení všech procesů, a to včetně sterilizace.

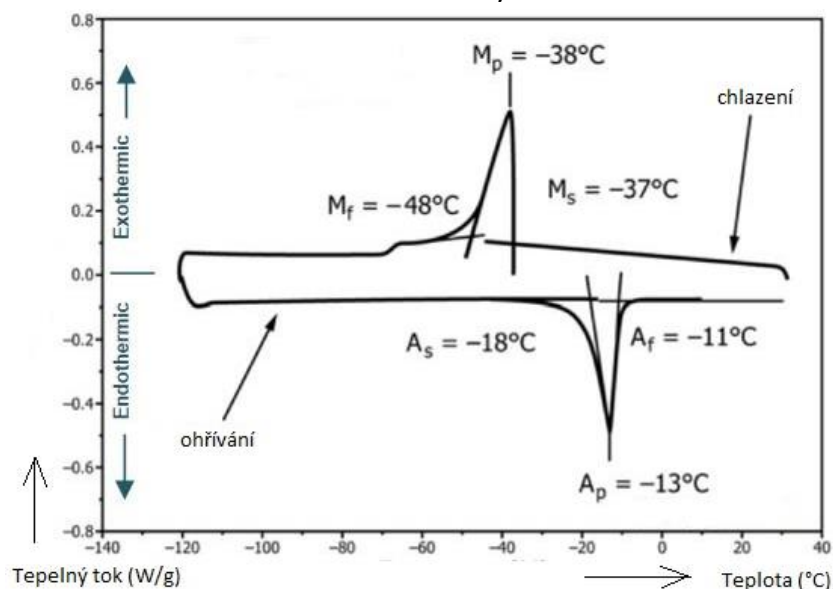
2.2.2 Měření teplot fázových přeměn

K charakterizaci chování fázové přeměny je možné využít diferenční skenovací kalorimetrii (DSC). Jedná se o tepelně-analytickou techniku, která vytváří křivku tepla odváděného (exotermické) nebo absorbovaného (endotermické) vzorkem, který je ohříván a ochlazován prostřednictvím fázových přeměn vzorku. Výsledky techniky jsou opakovatelné křivky, kde se používají tečky pro identifikaci počátečních, konečných a vrcholových teplot každé z fází přítomných v určité slitině.

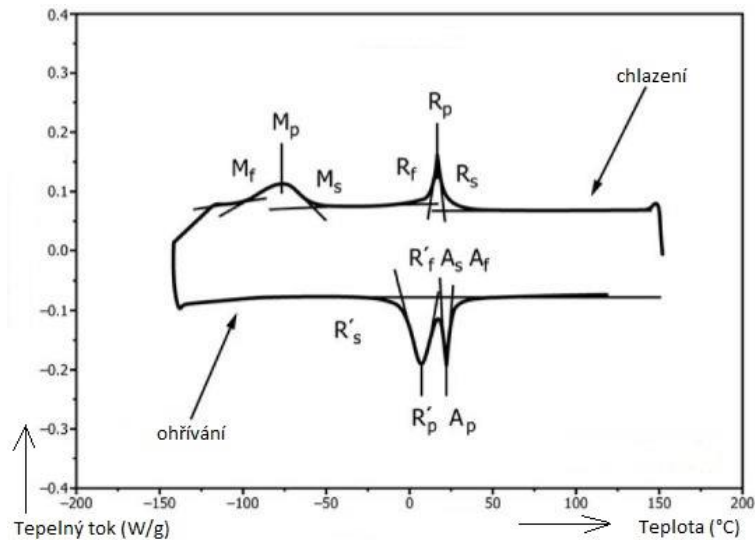
DSC metoda probíhá tak, že se konstantní rychlostí ohřívají (či chladí) dvě nádoby. Kdy jedna nádoba je referenční a tedy prázdná, zatímco druhá obsahuje zkoumaný vzorek. Typická rychlost ohřevu (chlazení) je 10 °C/min. Nádoby se budou lišit tepelným tokem kvůli fázovým změnám probíhajících ve vzorku. Tento rozdíl se měří.

Tato technika se nejčastěji používá k charakterizaci surových Nitinolových materiálů nebo ingotů. Na základě transformační teploty u plně žíhaného Nitinolu lze potvrdit poměr niklu a titanu, což se dá užít jako kontrola kvality. V plně žíhaném stavu bude Nitinol vykazovat jednostupňové transformace mezi austenitem a martenzitem (viz obrázek 4), také uváděn jako jednocestný paměťový efekt. Ale při zpracování, například za studena a při stárnutí, vznikají precipitáty bohaté na nikl a poté dochází k dvoustupňové transformaci s přítomností R fáze (viz obrázek 5), také uváděn jako dvoucestný paměťový efekt.

R fáze je nejběžnější meziproduktovou fází stabilní při tlacích nebo teplotách mezi fázemi austenitu a martenzitu. Má rhomboedrální krystalickou strukturu.



Obrázek 4 Jdnostupňová transformace [2]

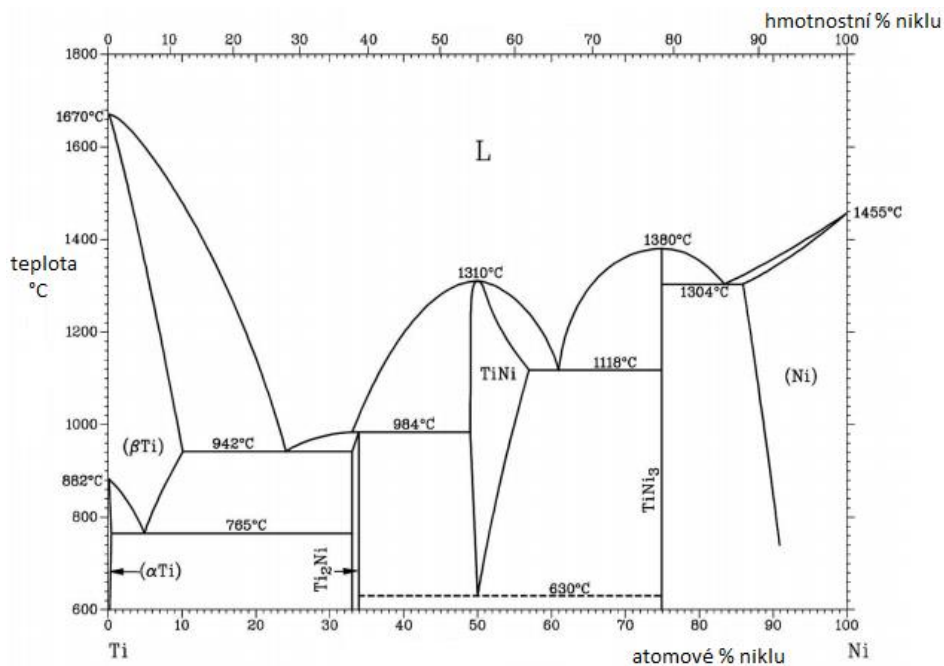


Obrázek 5 Dvoustupňová transformace [2]

Další metodou zjišťování teplot fázové přeměny je rezistometrie, která je nenákladná při dispozici měřícího zařízení. Měří se při ní změny elektrického odporu, které jsou velmi citlivé i na malé změny dějů probíhajících v krystalové mřížce. Nevýhodou je, že naměřená hodnota může být ovlivněna více činiteli a je tak obtížnější interpretace výsledků. Metoda je vhodnější ke zkoumání pochodů probíhajících za konstantní teploty, například diagram izotermického rozpadu austenitu.

A poslední zmíněnou měřící metodou je dilatometrie, kdy se zaznamenávají změny délek vzorků deformovaných tahem v závislosti na teplotě. K měření je tedy nutné značné množství zkušebních tyčí. Metoda se používá k určení průběhu fázových přeměn v tuhém stavu při ohřevu (nebo ochlazování), a dále k určení kritických teplot při ohřevu (či chlazení).

Fázový diagram Nitinolu s důležitými teplotami je prezentován na obrázku 6.



Obrázek 6 Fázový diagram Nitinolu [7]

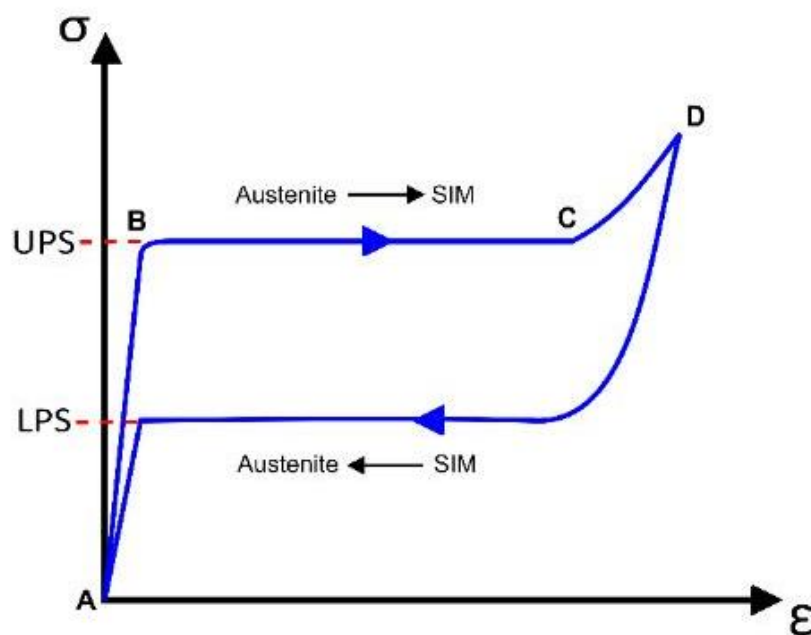
2.3 Superelasticita [2] [3] [4]

Superelasticita znamená pseudoelastické chování, kdy vratná deformace Nitinolu může být 6-8 %. Superelasticita se projevuje za určitých podmínek a jedná se o nelineární zotavitelné deformační chování. Probíhá při teplotě mírně vyšší, než je teplota transformace. Teplota transformace ale roste při zatížení.

U SMA sice pseudoelastická vypadá podobně jako u běžných kovových materiálů, ale nedochází zde k pohybu skluzových dislokací, které způsobují nezvratné změny. Po zahřátí se tak SMA vrátí z jakéhokoli martenzitu zpátky do jediné varianty austenitu, tedy dochází k jevu tvarové paměti. U běžných kovů pružná deformace nepřesáhne 1 %, zatímco u SMA může plně vratná deformace dosahovat až 15 %.

Martenzitická transformace je důsledkem napětí při teplotě vyšší A_f , což se nazývá jako uplatnění stresu a vzniklý martenzit je pak označován jako stresem indukovaný martenzit (zkratkou SIM). Martenzit se po dosažení stresu vrátí k austenitu, protože austenit je při této teplotě termodynamicky stabilní.

Vlastnost je charakterizována typickou cyklickou tahovou křivkou, která je uvedena na obrázku 7. Během počátečního naplnění vykazuje fáze austenitu typickou lineární elastickou deformaci (část A \rightarrow B). A to až do dosažení konstantní hodnoty napětí (označované UPS = Upper Plateau Stress). Jakmile je dosaženo UPS, je zjištěna podmínka stálého napětí (část B \rightarrow C) a struktura austenitu přechází do stresem indukovaného martenzitu. Poté dojde k elastické deformaci (část C \rightarrow D), kdy stejně jako u tepelné transformace je i tato reverzibilní. Během návratu (část D \rightarrow A) do fáze austenitu je obnovena elastická deformace. Obnovovací napětí (označované LPS = Lower Plateau Stress) je nižší než UPS. Tento jev se označuje jako hystereze a charakterizuje rozdílnou transformační cestu dopředu a dozadu. Vychází z vnitřního tření a defektů krystalové struktury. Tato hystereze je obvykle kolem 20-30 °C.

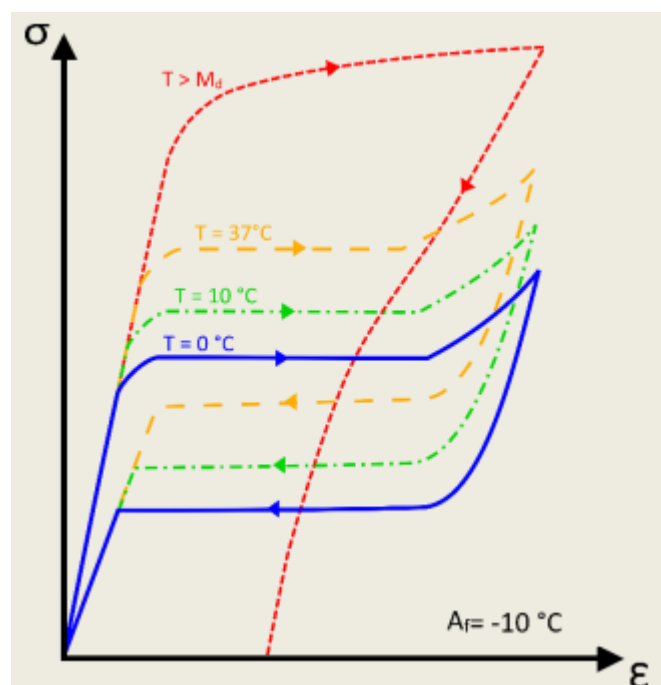


Obrázek 7 cyklická tahová zkouška [2]

Typická nitinolová slitina vykazuje superelasticitu až 8 % předtím, než se začne trvale deformovat. Nicméně i zde může zůstat určité procento trvalého nebo zbytkového prodloužení. To je závislé na předchozím termo-mechanickém zpracování materiálu a také na velikosti zatížení.

Hladiny UPS a LPS nejsou stejné při všech teplotách (viz obrázek 8). Při změně o 1 °C se může hladina konstantní hodnoty napětí změnit o 3-20 MPa. Toto zvyšování plošných napětí je způsobené narůstající termodynamickou stabilitou vysokoteplotní austenitické fáze. Teplota M_d , tedy teplota deformace martenzitu, je nejvyšší teplotou, při níž se z austenitické fáze v reakci na aplikované napětí tvoří martenzit. Nad teplotou M_d tak Nitinol nevykazuje superelasticitu, ale spíše typické elasticko-plastické chování.

Je proto důležité testovat superelastické vlastnosti konečného zařízení při aplikaci konkrétních teplot, například pro teplotu 37 °C pro zařízení implantovaná do těla.



Obrázek 8 Rozdílné hladiny UPS a LPS [2]

2.4 Další vlastnosti [7]

Tabulka chemických a fyzikálních vlastností Nitinolu:

Hustota	6 450 kg/m ³	
Teplota tavení	1 310 °C	
Měrný elektrický odpor	500 – 1 100 nΩm	
Tepelná vodivost	10 – 18 W/m.K	
Transformační entalpie	490 J/kg.K	
Mez pevnosti v tahu	700 – 1 000 MPa	
Rozsah transformačních teplot	173 – 383 K	
Hystereze	30 K	
	austenit	martenzit
Mez pružnosti	75 GPa	28 GPa
Mez pružnosti v tahu	560 MPa	100 MPa

Nitinol je málo rentgen-kontrastním materiálem. Proto se někdy můžou na Nitinolové stenty aplikovat rentgen kontrastní známky, aby byl na RTG snímcích lépe viditelný. Na obrázku 9 je zobrazen stent bez těchto známek. Další dobrou vlastností je MRI-kompatibilita, tedy i pacient se stentem z Nitinolu může jít na vyšetření magnetickou rezonancí.



Obrázek 9 RTG stentu v dolní duté žíle A - předozadní snímek, B - boční snímek [14]

Nitinol je poměrně novým materiálem, a proto jeho vlastnosti nejsou stále dokonale prozkoumány. Ale z důvodu jeho biokompatibility a tedy možného uplatňování v medicíně, se i v této oblasti velmi investuje do výzkumů, protože s pochopením principu chování Nitinolu se může zlepšit jeho používání.

3 Využití Nitinolu

Nitinol je využíván v mnoha odvětvích. Díky své biokompatibilitě a dalším jedinečným vlastnostem je velmi často využíván v medicínských oborech, kdy různé aplikace použití budou rozebrány v části 3.1. Tato použití často využívají specifické vlastnosti Nitinolu a proto je důležité znát jejich princip, aby nedošlo k neočekávanému chování za podmínek v lidském těle.

Formy prodávaných polotovarů jsou různé, kdy nejběžnější jsou dráty s průměrem 0,1 - 5 mm, dále trubky o průměru 0,2 - 6 mm, tenké fólie o tloušťce 50 – 100 μm , práškové slitiny a tenké vrstvy tloušťky 10 μm .

Své praktické využití slitin s tvarovou pamětí (a nejrozšířeněji Nitinolu) je i u pohonných jednotek, jako aktuátory generující určitou sílu. Kdy aktuátor je akční člen mechanismu, který vykonává určitý mechanický pohyb změnou tvaru, která je vyvolána střídavým ohříváním, pomocí průchodu elektrického proudu, a ochlazováním. Je snaha co nejvíce zmenšit jejich rozměry a hmotnosti. Součástky z SMA lze zmenšovat rozměrově až do řádu mikrometrů a to aniž by se tím omezila její funkčnost, protože funkci vykonává samotná transformující se krystalická struktura materiálu. Často se Nitinol využívá i v robotice, kdy se jím například mohou konstruovat svaly. [7]

3.1 Využití v medicíně

V moderní medicíně je stále poptávka po méně a méně invazivních výkonech a k tomu je potřeba patřičných nástrojů, u kterých může být Nitinol nezastupitelným materiálem. Pro každé nové použití je nutné prokázání bezpečnosti a účinnosti zdravotnického prostředku, nikoli pouze samotného materiálu.

Z ostatních SMA je Nitinol jako jediný považovaný za biokompatibilní materiál, a to i přes svůj vysoký obsah niklu, který je jinak karcinogenním prvkem a při vysoké koncentraci ničí buňky. V případě Nitinolu je však tělo díky vzniku vrstvy oxidu titanu na povrchu od niklu chráněno (viz podkapitola 2.1). [7]

V ortodontii má Nitinol velmi dlouhou historii. Ortodontický aparát (viz obrázek 10) je používán k narovnání a usměrnění růstu zubů. Napřed jsou k zubům napevno přilepeny tzv. zámečky a ty pak tvoří vodící lištu pro ortodontický drát. Tento drát může být vyroben z austenitické oceli nebo z Nitinolu. Nitinolový drát oproti ocelovému na zuby působí sice menší silou, ale zato stabilnější, což pro pacienta znamená kratší a méně bolestivý průběh léčby rovnátky a menší počet nutných návštěv u zubního lékaře. [7] [15]

Dalším oborem je endodontie, která se zabývá zubní dření a dalšími tkáněmi v zubu. Nitinol se používá i u endodontických nástrojů (viz obrázek 11), pomocí kterých se ošetřují zubní kanálky. Ve stomatologii se dokonce mohou používat i nitinolové korunky. [15]

V oblasti traumatologie se s Nitinolem setkáme v konstrukcích osteosyntetických svorek. Svorka se v měkké martenzitické formě roztáhne, aby se mohla nasadit do předvrtaných otvorů ve zlomené kosti. Následným zvýšením teploty dojde k samovolnému stáhnutí svorek a tím se kosti zafixují. Teplota sevření může být dána teplotou těla (přibližně

36 °C) nebo teplotou vyšší. Takto pak fixuje zranění po celou dobu léčby. V ortopedii se také Nitinol může použít v některých trvalých implantátech, například ve formě kroužků nahrazujících poškozené meziobratlové ploténky. Dokonce se Nitinol může využít jako náhrada kostí. [7] [15] [22]

Důležitou oblastí jsou poté miniinvazivní výkony. O stentech a stent-graftech pojednává kapitola 4. Nitinol se využívá i pro výrobu tzv. kaválních filtrů (viz obrázek 12), které se umísťují do dolní duté žíly a slouží k zachycení krevních sraženin, které by se jinak mohly dostat do plic a způsobit plicní embolii. U těchto filtrů ale stále neproběhly studie o jejich účinnosti. Další specializací, která se s Nitinolem setká, je urologie. Zde se pro extrakci konkrementů zaseknutých v močovodech používají tzv. Dormia kličky (v zahraničí pod názvem Dormia basket, viz obrázek 13), které mohou mít různou konstrukci dle výrobce. [24]



Obrázek 10 Ortodontický aparát [23]



Obrázek 11 využití Nitinolu v endodoncii, systém pro opracování kořenových kanálků [21]

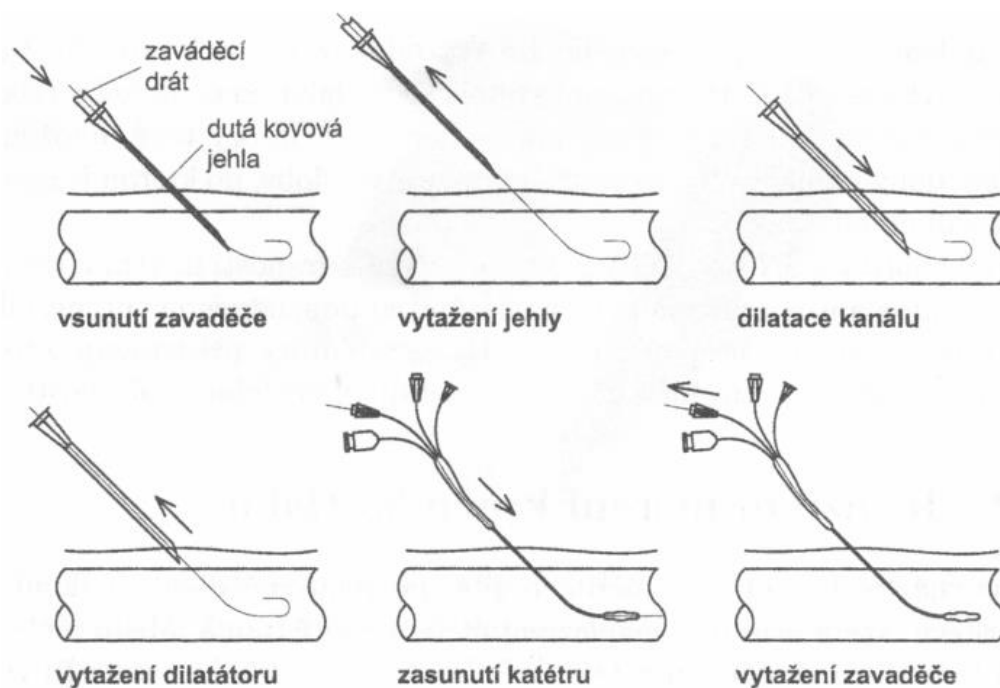


Obrázek 12 Kavální filtr [24]



Obrázek 13 Dormia klička [25]

Z Nitinolu mohou být konstruovány i zaváděcí dráty tzv. zavaděče, po kterých se do těla zavádí katetry, postup zavádění je zakreslen na obrázku 14. U těchto drátů se při výrobě rozlišuje tzv. distální část, která je zaváděna do cévy, a proximální část, která zůstává mimo tělo. Na distální části se tvoří klička z důvodu, aby nedošlo k poranění cévy.



Obrázek 14 Průběh katetrizace [26]

Dalším použitím Nitinolu je tzv. Core Valve, kdy se jedná o self-expandibilní Nitinolovou kostru a uvnitř této kostry jsou tři cípy chlopně, které jsou vytvořeny z prasečího perikardu (viz obrázek 15). Tato chlopní náhrada se zavádí přes stehenní tepnu až k místu aortální chlopně, kde se náhrada rozvine přes původní neodstraněnou chlopeň. Tento zákrok se označuje zkratkou TAVR (popřípadě TAVI), Transcatheter Aortic Valve Replacement (popřípadě Implantation). [45]



Obrázek 15 Core Valve, náhrada aortální chlopně [45]

V této době je navíc ve fázi klinických testů i použití Nitinolu při kompenzaci erektilní dysfunkce. A to prostřednictvím spirály implantované do mužského pohlavního orgánu. Toto řešení by bylo levnější a méně invazivní než dosavadní nafukovací varianty. Problémem se ale mohou stát situace, kdy by docházelo k zahřívání a transformování Nitinolu společně se vznikem erekce na nevhodných místech, například v sauně či při práci s notebookem na klíně. [9]

Využití Nitinolu v medicíně je tedy už nyní rozsáhlé a s postupným prozkoumáváním tohoto materiálu a jeho možností se bude rozsah použití jistě rozšiřovat.

4 Stenty

Stent je zdravotnický prostředek, na jehož výrobu se v současné době nejvíce používá Nitinol, méně pak nerezová ocel. Jedná se o trubicovitou součást, která je tvořena z výpletu. Vzhled stentu je zobrazen na obrázku 16. V této kapitole jsou uvedeny druhy stentů a jsou popsány jejich konkrétní oblasti použití, a to pro lepší pochopení podmínek, ve kterých stenty mohou být. Z Nitinolu jsou vyráběny jak stenty self-expandibilní (viz podkapitola 4.1.1), tak stenty balón-expandibilní (viz podkapitola 4.1.2).



Obrázek 16 Stent [10]

Materiál, ze kterého je stent vyráběn, musí být biokompatibilní, aby nedocházelo k vyvolání imunitní odpovědi, která by vedla k zánětu a následné restenóze (opakované zúžení). Zajištění biologicky inertního kovu je důležité pro bezpečnost a účinnost zdravotnického prostředku.

Pomocí stentů se řeší aneurysmata (výdutě) a stenózy (zúžení) některé trubicovité součásti těla, např. v kardiovaskulárním systému. Vlastnosti Nitinolu umožňují miniinvazivní metody zavádění.

Historie perkutánní koronární intervence (zkratkou PCI) je v posledních 40-ti letech charakterizována technologickými pokroky, které neustále zlepšují komfort pacienta i celkové výsledky zákroku. Intervence v arteriálním řečišti v 60. letech spočívala pouze v metodě rozšiřování stenóz periferních tepen postupně většími tuhými katétry, ale nešlo o příliš úspěšnou metodu. Tedy nakonec se stenózy na srdci řešily přemostěním pomocí bypassů. V roce 1973 provedl Dr. A. Grüntzig první balónkovou dilataci arterie femoralis pomocí vlastnoručně vyrobeného balónku. Koncem roku 1975 provedl řadu úspěšných experimentálních PCI u psů s úspěšnou dilatací stenóz jejich koronárních tepen. Následovaly roky pokusů o balónové angioplastiky u lidí, které někdy byly stejně následovány léčbou bypassy. Tato léčba balónkovou intervencí v podstatě umožnila odstranit symptomy, ale neovlivnila celkovou prognózu. [6]

Zpočátku se stenty používaly pouze jako záchrana při náhlém uzavření cévy po léčbě balónkovou angioplastikou. Později se dospělo k rutinnímu zavádění stentů při PCI léčbě, kvůli nižšímu riziku restenózy. Napřed se používaly balónkem roztažitelné stenty z kovových slitin. V dalších letech se objevily další možné slitiny, které dovolují lepší konstrukce a lepší výsledné vlastnosti stentu. [5]

4.1 Druhy stentů

Stenty jsou klasifikovány na základě mechanismu jejich expanze, jejich konstrukce a jejich povlaku. Rozlišujeme především 2 základní druhy a to self-expandibilní stent (v ČR označován také jako samo-expandibilní), a pak balón-expandibilní, které se rozpínají pomocí

nafouknutí balónku uvnitř stentu. V dalších podkapitolách jsou zmíněny i speciální verze stentů a to stent-graft (tedy kombinace stentu a syntetické cévní protézy), a pak stent z biodegradabilního materiálu. Biodegradabilní stenty se používají především pro indikace, kdy není nutné stent na daném místě ponechávat. Většina stentů se umísťuje do těla s tím, že se již nebudou vyjímat z těla ven, protože obvykle dochází k jejich částečnému zarůstání do tkáně a vyjímání je pak značně nebezpečným výkonem.

4.1.1 Self-expandibilní koronární stenty

Self-expandibilní stenty jsou samovolně rozšiřující se stenty, které se do svého tvaru vrací až po zavedení na jejich konkrétní pozici v těle a uvolnění ze zaváděcího mechanismu. Vlastní rozšiřující se charakter závisí buď na struktuře spletení, nebo na typu slitiny. Nyní jsou převážně vyráběny z Nitinolu.

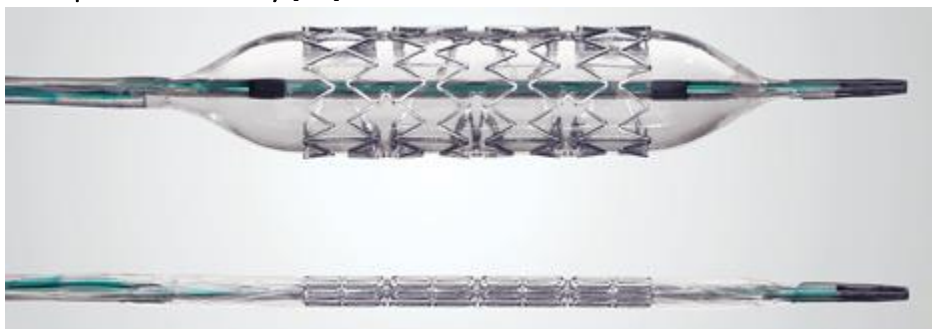
Mají různé zaváděcí mechanismy. Například pomocí stahovatelné pochvy, kdy je zavádění složitější, ale umožňuje přerušení implantace a úpravu pozice implantovaného stentu, u některých systémů lze dokonce stáhnout stent zpět do pochvy kompletně. Po odstranění pochvy se stent díky svým vlastnostem vrátí do původního tvaru, roztáhne se a přiléhá k cévní stěně. Po své implantaci by se stent již neměl pohybovat ze své určené pozice.

Samotná implantace self-expandibilního stentu může být problematická díky odlišné délce zaváděcího a rozbaleného stentu. Někdy tak nalezení správné pozice může doktorovi trvat déle, kvůli nepříznivým podmínkám a nedostatečné zkušenosti s daným průměrem stentu.

Výhoda oproti balón-expandibilním stentům spočívá v dobré adhezi na cévní stěnu a dobrá přizpůsobivost i zakřiveným průběhům cév. Někdy může být v cévě přítomný trombus (krevní sraženina), či může docházet k vazospazmu (křečovitě zúžení cévy), a pak je těžký výběr přesné velikosti stentu. Pro každé umístění se vybírá konkrétní průměr stentu, například u tepen se odhaduje konkrétní průměr dané tepny a volí se stent s průměrem o 1 až 3 mm větší. Self-expandibilní stent má schopnost se přizpůsobovat změnám, například při uvolňování vazospazmu, a v určité míře kopírovat rozšiřující se tepnu. Další výhodou může být malý traumatický potenciál, kdy stent při doléhání na cévní stěnu na ni působí konstantní silou.

Nitinolový stent má nevýhodu oproti tomu z nerezové oceli, že je méně viditelný na rentgenu. Proto se na jeho konstrukci přidávají rentgen-kontrastní značky.

4.1.2 Balón-expandibilní stenty [12]



Obrázek 17 Balón-expandibilní stent [11]

Tyto stenty jsou vyráběny z materiálů, které lze plasticky deformovat pomocí balónku. Nejčastěji se používá korozivzdorná ocel. Proces výroby převážně vychází z trubičky, do které je laserem vyřezáván vzor stentu. Jsou vyráběny v menším průměru, než je průměr konečný. Díky tomu mají tyto stenty minimální axiální deformaci. Může se dosáhnout i malých rozměrů a vejdou se tak do malého profilu zavaděče. Nevýhodou je menší tvarová přizpůsobivost. Dalším problémem u těchto stentů může být praskání vyřezaného designu.

Tyto stenty jsou umístěny na balónek a v místě implantace jsou pasivně zvětšeny naplněním a roztažením balónku uvnitř stentu na požadovaný průměr. Což můžeme vidět na obrázku 17, kde dole je stent na prázdném balónek a nahoře již roztažený stent díky naplněnému balónek uvnitř. Z tohoto důvodu je u nich snazší a přesnější usazení než u self-expandibilních, protože když se dostane na požadované místo, pouze se naplní daný balónek a stent se rozloží na daném místě, a při správně zvoleném průměru by se neměl posouvat (což nemůže být stoprocentně zaručeno).

U těchto stentů může být problém při umístění v zakřivených cévách, jelikož se nedokážou zalomení přizpůsobit. Proto jsou stenty vyráběny obvykle krátké a používají se na místech s požadovaným přesným umístěním. Nověji se tvoří i složitější designy stentů, které mohou umožnit lepší přizpůsobení se zakřivením. Dalším problémem může být náchylnost k trvalé deformaci při extrémním stlačení.

Stenty vyráběné z nerezové oceli a slitiny kobaltu a chromu podstupují operaci žhání, aby se uvolnilo vnitřní napětí, změkčoval se kov, zlepšilo se poměrné prodloužení, snížilo se riziko rozlomení a zlepšila se odolnost vůči únavě.

Většina balón-expandibilních stentů je vyráběna laserovým vyřezáváním z kovové trubky o menším průměru, než je finální. A tak je při aplikaci nutné je roztáhnout balónek. V dnešní době se k výrobě těchto stentů stále více využívá Nitinol. Nejčastější indikací pro tyto stenty jsou tepny na srdci (koronární řečiště, blíže v podkapitole 4.2.1).

4.1.3 Stent-grafy [16]

Stent-graft je zobrazen na obrázku 18. Jedná se o kombinaci stentu a syntetické cévní protézy. Jsou do těla implantovány za účelem překlenutí výdutí (aneurysmat) či perforací a arteriovenózních píštělí. Jejich výhodou je v pokrytí celého povrchu pláště, nikoli jako u holých stentů, které pokrývají jen malou část.

K dispozici jsou dva druhy materiálu k vytvoření pláště a to Dacron (polyesterové vlákno) a ePTFE (polytetrafluorethylen = teflon). Pokusy na zvířatech ukázaly tendenci Dacronu stimulovat výraznější neointimální růst (tedy nově tvořené vnitřní vrstvy arterie), zatímco ePTFE tuto stimulaci nemá.

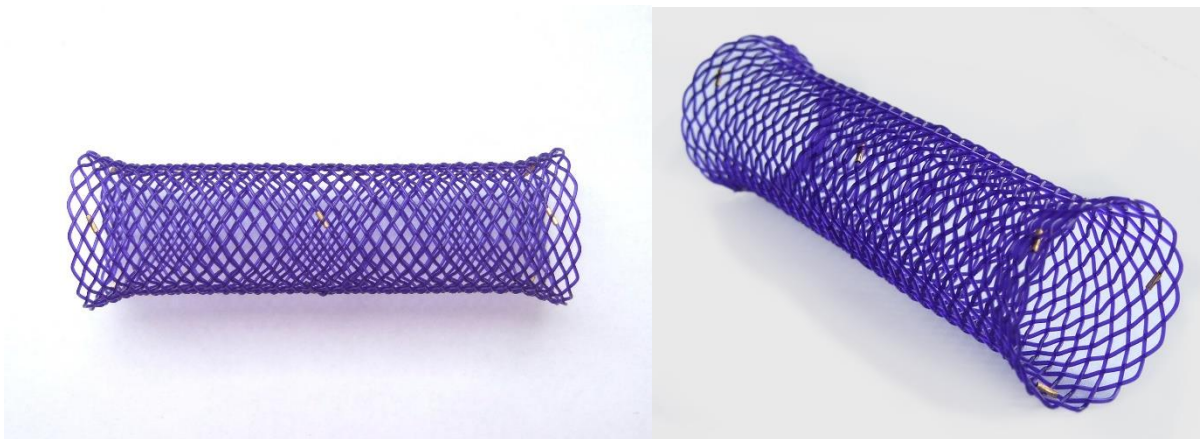


Obrázek 18 Stent-graft [17]

4.1.4 Biodegradabilní stenty

Jedná se o speciální typ stentů, které jsou vyráběny z polydioxanonu (jícnový biodegradabilní stent viz obrázek 19). Stent má na svých koncích a uprostřed malé zlaté značky (které jsou rentgen kontrastní), aby byl stent na rentgenovém zobrazení vidět a bylo možné zkontrolovat jeho pozici. Tento stent není třeba vyjímat a sám se rozpadá za 11 až 12 týdnů po implantaci. Což je jeho velká výhoda a využívá se v místech, kde není nutné trvalého rozšíření dutiny, jako je tomu například při benigních zúženích jícnu, u kterých selhaly opakované dilatace.

U stentu je celistvost a radiální síla zachována po dobu 6–8 týdnů od implantace. Rychlost degradace je ale ovlivněna hodnotou pH a při vyšších hodnotách (zásaditějších) je proces pomalejší, naopak při nižších hodnotách (kyselějších) je degradace rychlejší.



Obrázek 19 Biodegradabilní jícnový stent značky ELLA CS, mezinárodní patent české firmy [19]

4.2 Stenty dle umístění

Stenty jsou v dnešní době velmi rozšířeným zdravotnickým prostředkem. Jejich hlavní využití je při omezené průchodnosti dutého orgánu, které se v trávicím traktu týká především maligních procesů, které mohou vrústat do lumen, případně může maligní proces utlačovat lumen zvenčí. A v oblasti tepen jde především o probíhající proces aterosklerózy, tedy ukládání lipidů a dalších složek do intimy artérie. Dalšími indikacemi může být řešení masivního krvácení z jícnových varixů, anebo přemostění výdutí v tepenném systému.

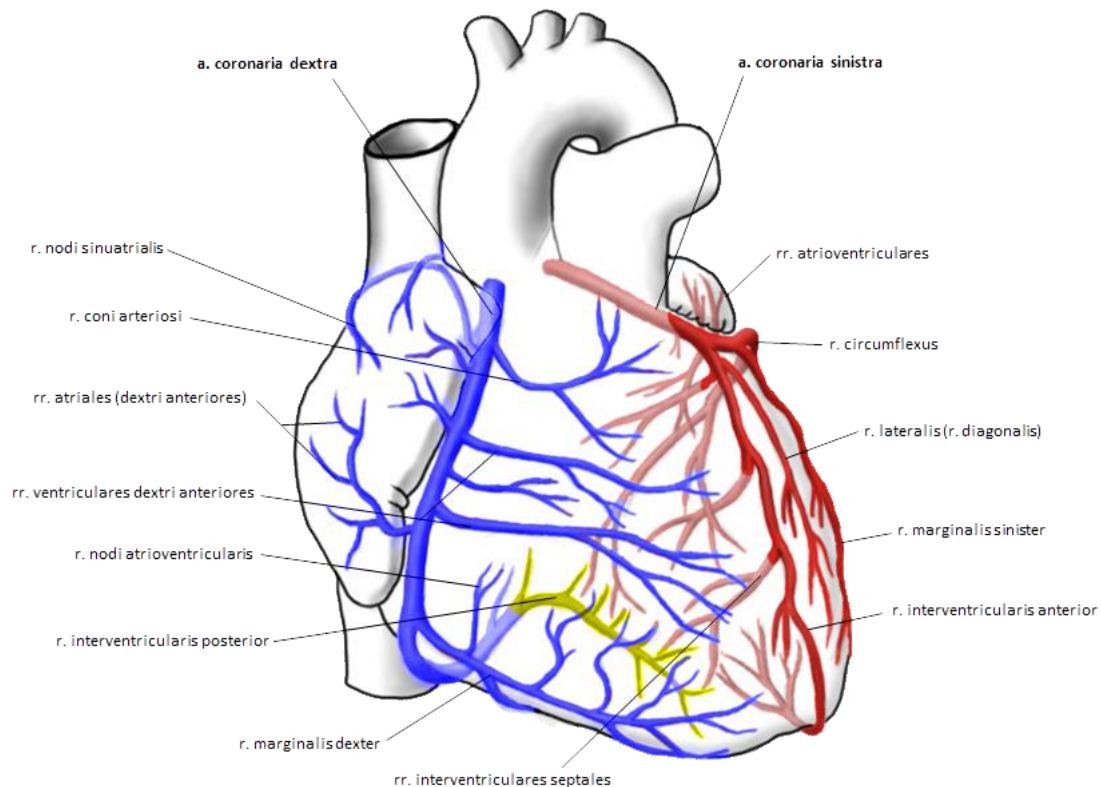
Každé umístění má svá specifika, a firmy se tedy nezabývají pouze materiálem stentu, ale též tvarem, délkou a hustotou výpletu, co nevhodnějšími pro danou oblast.

4.2.1 Stenty v koronárních arteriích

Hlavní indikací k implantaci stentu ve věnčitých tepnách je aterosklerotické zúžení, na kterém může při dosednutí trombu vzniknout infarkt myokardu, tedy dochází k nekróze. Nejčastější indikací z akutních koronárních syndromů je STEMI, tedy infarkt s elevacemi ST na EKG. U toho se volí mezi PTCA (tzn. perkutánní transluminární koronární angioplastika) a trombolýzou (podání látek k rozpuštění trombu). V našich podmínkách je hustá síť kardio-intervenčních center, a tedy se trombolýza téměř neprovádí.

PTCA probíhá tak, že napřed pronikneme balónkovým katetrem v lumen postižené cévy až za stenózu a balónek poté nafoukneme, čímž stenózu mechanicky dilatujeme. Poté následuje impantace samotného stentu.

Podobný způsob užití stentu je i u tepen končetin a ledvin, dále se mohou užit u uzávěru žil, či u dialyzačních AV-shuntů. Při hemodynamicky nevýznamné stenóze se stent neužívá.



Obrázek 20 Krevní zásobování srdce [39]

Srdce je zásobováno ze dvou koronárních arterií, které vychází z aorty. Jejich průběh a větvení je velmi variabilní (obecné schéma krevního zásobení srdce na obrázku 20). Tyto dvě větve nemají téměř žádné spojky mezi sebou, a proto ucpání kmene vede téměř vždy k infarktu. Levá koronární arterie se větví na ramus interventricularis anterior a ramus circumflexus a společně s pravou koronární se mluví o třech tepnách zásobujících srdce. Navíc se rozlišuje tzv. dominance koronárních arterií, a to podle toho, ze které vychází ramus interventricularis posterior (zkratka RIP, na obrázku žlutě), v 70 % je dominance pravé koronární arterie.

4.2.2 Jícnové stenty

Jícen je trubicovitý orgán trávicí soustavy, jehož hlavní funkce je doprava potravy do žaludku. Hlavní důvod použití stentu je zachování této funkce. Při malignitách často dochází k zúžení průsvitu a k narušení funkce jícnu. Pokud je jiná léčba kontraindikována, přistupuje se paliativně k impantaci stentu. Zavádění se provádí pod skiaskopickou (dynamické zobrazení rentgenem) a endoskopickou kontrolou.

Při implantaci do distální části jícnu je možné vybavit samotný stent i anti-refluxní chlopni, která zabraňuje refluxu a tím chrání jícnový epitel před žaludečním kyselým obsahem.

Další indikací může být akutní krvácení z jícnových varixů, kdy u masivního krvácení může jít o alternativu k akutnímu TIPS (transjugulární intrahepatický portosystémový shunt) nebo balónkové sondě. Stent efektivně komprimuje varixy a dochází k zástavě (popřípadě aspoň zmírnění) krvácení.

Degradabilní stent zde může mít indikaci k uvolnění benigních striktur jícnu a achalázie, kdy v těchto situacích není nutné mít stent v jícnu dlouhodobě a v případě kovových stentů by pozdější vyjímání stentu mohl být problém. Užívá se v případě, že opakované dilatace selhaly.

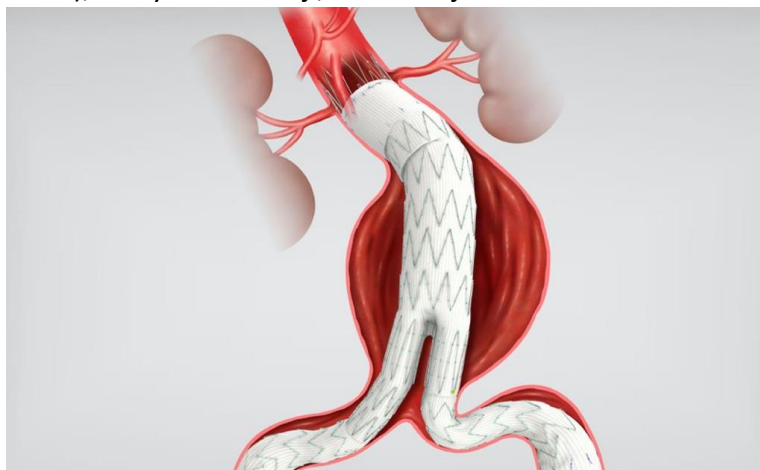
4.2.3 Stenty v trávicím systému

Stenty mohou být z různých indikací umístěny kdekoli po celé délce střev. Nejčastěji se jedná o indikaci z důvodu kolorektálního karcinomu. Z důvodu velké flexibility střev se používají hlavně self-expandibilní pletené stenty, které se dokážou dokonale přizpůsobit průběhu střeva.

Další variantou je stent ve žlučových cestách. Žlučové cesty jsou dutým systémem, jehož úlohou je doprava žluče z jater do střev. Stentem se řeší maligní stenózy a jde již o paliativní léčbu, kdy se zlepší kvalita života pacienta, ale neprodlouží se mu život. Stent se zavádí po vodiči a měl by pokrýt celou stenózu a dosáhnout až na Vaterskou papilu, což je místo vyústění do dvanáctníku. V případě benigních stenóz je též možné zvolit biodegradabilní stent. Průměry stentů jsou obvykle 8 a 10 mm.

4.2.4 Aortální aneurysma

Aneurysma je ohraničené rozšíření tepny, tzv. výduť. Nejčastěji postihuje aortu. V léčbě se může přistoupit k operaci, a to buď našíťmí cévní protézou, anebo se výduť „obejde“ prostřednictvím bypassu. Třetí možností je zavedení stent-graftu endovaskulární cestou. Stent se zavádí přes tříselnou tepnu. Stent-graft se v místě své funkce rozvine pomocí balónku a vytváří jakési nové lumen cévy a obchází tím vak výdutě (což můžeme vidět na obrázku 21), který se nezahojí, ale klesá jeho riziko zvětšování se a prasknutí.



Obrázek 21 Stent-graft zavedený v břišní aortě [18]

4.2.5 Stenty v dýchacích cestách

Tyto stenty jsou indikovány z důvodu kompresí či struktur způsobených nádory, při stenózách a při tracheoezofageálních píštělích. Tyto stenty mají často silikonový povlak po celé délce z důvodu utěsnění případných píštělí.

4.2.6 Prostatické stenty [46]

Použití prostatických stentů je alternativou k zavedení katetru nebo i operace. Trojúhelníkový tvar stentu, který je vidět na obrázku 22, odpovídá tvaru močové trubice vedoucí skrze prostatu. Zavádí se přes močovou trubici u pacienta pod topickou lokální anestezii.



Obrázek 22 Trojúhelníkový prostatický stent [46]

4.2.7 Ureterální stenty

Ureterální stenty jsou vyráběny z biomateriálů a nejedná se o stent v pravém slova smyslu (viz obrázek 23). Ve skutečnosti je to pouze dlouhá trubička, která má na svém průběhu otvory pro lepší odvod moče mezi ledvinou a močovým měchýřem. Oba své konce má zatočené do tzv. pigtailu, tedy „prasečího ocásku“, a to z důvodu, aby byl stále na svém místě a plnil svou funkci. Tyto stenty jsou vyráběny z různých polymerů, které mohou být měkčí i tvrdší.

Hlavní funkcí je tedy odvod moče z ledvinové pánvičky až do močového měchýře, zabránění vezikorenálnímu refluxu a také se užívá v případě konkrementů, kdy po jejich rozmělnění rázovou vlnou je lepší odvod skrze tento stent.

Stent je zaváděn pomocí vodícího drátu přes močovou trubici, a proto se hodnotí jako miniinvazivní výkon. Stenty se v těle ponechávají různě dlouhou dobu a to v závislosti hlavně na důvodu indikace stentu. V případě maligních indikací se stent mění jednou za rok. Každý stent s sebou nese zvýšené riziko močových infekcí, proto se pro prevenci podává i malá dávka antibiotik účinných na močové cesty, obvykle 1 tableta denně.



Obrázek 23 Ureterální stent [38]

5 Výroba stentů

Tato kapitola se zabývá dvěma odlišnými metodami výroby stentů, které se obě používají i při výrobě stentů z Nitinolu. A dále budou popsány jejich následné povrchové úpravy, které jsou velmi důležité pro následné použití stentů v lidském těle. Na závěr jsou zmíněny stenty s povrchem krytým léky, kdy tyto stenty jsou zatím vyráběny z nerezové ocele.

Dá se říci, že výroba stentů je umění. Vyžaduje znalosti z mnoha oblastí, ať už z materiálů, či technologií, tak až po samotnou medicínu a znalost lidského organismu s jeho podmínkami.

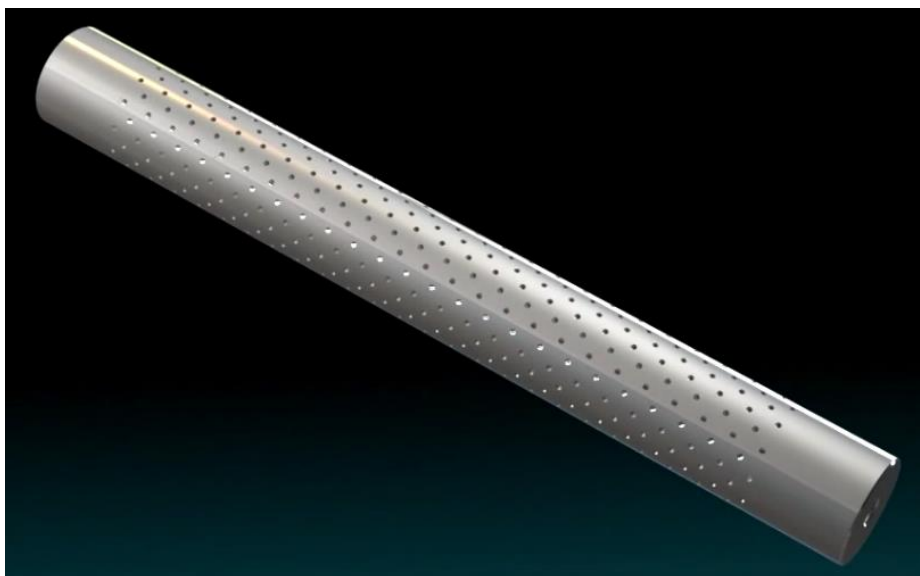
K výrobě stentů se vychází z Nitinolových polotovarů. Při výrobě pletením z vláken (více o výrobě v kapitole 5.1) se používají dráty. Pletené stenty musí být do svého tvaru uloženy tepelnou úpravou. Při výrobě laserovým vyřezáváním (více v kapitole 5.2) se vychází z tenkostěnných trubek, či z tenkých fólií.

Výroba Nitinolu a následně polotovarů je náročným procesem. Při přípravě slitiny je důležité přesné dodržení požadovaného poměru niklu a titanu, protože změna v obsahu niklu o 0,1 % vede ke změně transformačních teplot až o 10 K. Další důvod náročnosti je vysoká reaktivita titanu. Při tavení vznikají oxidy a karbidy, a z tohoto důvodu je nutné tavení ve vakuu. Nejčastěji se používají tyto metody: obloukové tavení ve vakuu, vakuové indukční tavení a plazmové zonální tavení. Poté se slitina tváří do polotovarů: drátků, pásků, plechů či trubek a tyčí. Hlavní technologií zpracování odlitků je kování na rotačních strojích (při teplotách kolem 850 °C) s pozdější úpravou tažením (větší průměry za tepla, menší za studena), během tažení dochází ke zpevnění a zvyšování tvrdosti, je proto nutné po několika tazích zařadit mezioperační žíhání v ochranné atmosféře (teplota 600 – 800 °C). Další možnou technologií ke zpracování slitiny je válcování. [7]

5.1 Pletení stentů [47]

Pletení stentů může být ruční i strojové, ačkoli v dnešní době stále převažuje ruční, a to například z důvodů, že je kvalitnější, můžou se rychleji měnit vzory výpletů a není potřeba velký objem výroby.

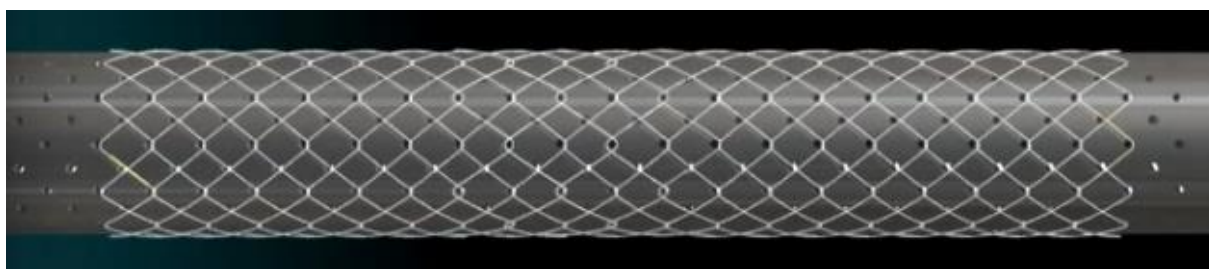
K této metodě výroby se jako přípravek na pletení používá trubka menšího průměru, než má požadovaný stent, která má v sobě pravidelné děrování (zobrazena na obrázku 24). Do těchto děr se dle požadované délky a vzoru nasadí kolíky. Na tyto kolíky se pak navíjí drát a tvoří tak tvar stentu (viz obrázek 25). Finální výplet (na obrázku 26) se pro pozdější tepelné úpravy ponechává na trubce, jelikož v této fázi ještě Nitinol není „uložený“ do tvaru stentu. Více o těchto úpravách v kapitole 5.3.



Obrázek 24 Přípravek na pletení stentů [47]



Obrázek 25 Postupné navíjení drátu do výpletu stentu [47]



Obrázek 26 Dopletení stentu do požadované délky a vzoru [47]

5.2 Laserové vyřezávání stentů [2] [35]

Metoda laserového vyřezávání je ideální pro výrobu složitých a jemně strukturovaných zdravotnických prostředků. Po laserovém zpracování musí dojít na povrchové úpravy (viz kapitola 5.4).

Laserové řezání bylo poprvé použito pro výrobu zdravotnických prostředků v osmdesátých letech. Od té doby pokračoval vývoj laserových technologií, který umožňoval řezání stále menších a složitějších vzorů. Dnes mohou být realizovány prvky menší než 12,7 μm . Zpracovávají se Nitinolové trubky, plechy, pásy fólií a dokonce i dráty a tyče. Typické tloušťky, které jsou řezány laserem, mohou být v rozmezí od 25 μm do 1 mm.

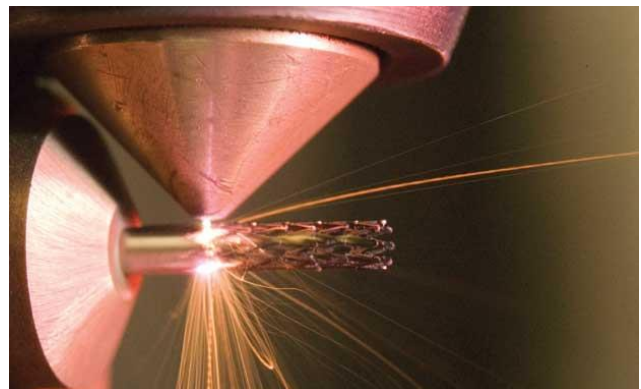
Dalšími výhodami laserového řezání je vysoká přesnost řezacího procesu, a proto se dají vytvořit i stenty velmi malého průměru a zároveň složitého vzoru (viz obrázek 27), a nízká charakteristika tepelného příkonu. Společnosti zabývající se tímto způsobem výroby si obvykle interně vyrábí vlastní laserové systémy, které mohou být ideální pro zpracování Nitinolu či jiných materiálů.

Laserové procesy umožňují bezkontaktní výrobu. Pro řezání Nitinolu se využívají vysoce intenzivní a přesně zaměřené světlo k lokálnímu natavení materiálu, který má být následně vytlačován ven díky vysokotlakému pomocnému plynu. Při laserovém řezání trubka rotuje kolem své osy a zároveň se pohybuje podélně pod zaměřený laserový paprsek, aby se vytvořil požadovaný vyřezávaný vzor (polohu stentu a laseru můžeme vidět na obrázku 28). V případě plechu se pohybuje buď hlava laseru, nebo samotný plech.

Vyřezávaných vzorů (nazývaných designy) stentů existují stovky, a všechny spadají pod patentované vzory.



Obrázek 27 Laserem vyřezaný stent [36]



Obrázek 28 Stent vyřezávaný laserem [37]

5.3 Nastavení tvaru [2] [35]

Nastavení tvaru se týká procesu „uložení“ Nitinolového drátu do specifické a často složité geometrie. Pro použití v podmínkách tvarových pamětí nebo superelastických je nutné využít odpovídající tepelné zpracování. To se provádí opatrným zatížením materiálu do nového požadovaného tvaru, pomocí speciálně navrženého upínacího přípravku nebo trnu. Po tomto vytvarování následuje definované tepelné zpracování. Někdy mohou být nezbytné

vícenásobné tvarové operace, z důvodu velké složitosti součásti a možného praskání oblastí s vysokým namáháním.

Pro nastavení tvaru Nitinolu by teplota tepelného zpracování měla být vyšší než 475 °C, kdy nejčastěji se používá teplota nad 500 °C, protože se zkrátí doba tepelného zpracování a zlepší se uložení samotného tvaru. Teploty a doby výdrže na teplotě jsou také stanoveny na základě konkrétního složení slitiny, na požadovaných tepelných a mechanických vlastnostech a dále i na složitosti a velikosti konečného stentu. Proces ukládání tvaru je obvykle ukončen rychlým zchlazením do vody pro prevenci dalšího stárnutí a snížení variability procesu.

Možné zpracování:

-Tepelné zpracování metodou roztavené solné lázně, které spočívá v ponoření součásti do lázně roztavené soli. Roztavená sůl nabízí velkou tepelnou vodivost, což umožňuje konzistentní absorpci tepla.

-Tepelné zpracování fluidní vrstvou se skládá z ponoření do regulovaného objemu fluidizovaného písku.

-Tepelné zpracování vzduchem z pece znamená výdrž na teplotě v atmosféře řízené teplotou. Vzduchová pec je ideální pro složitější geometrie malých součástí, kde je obtížné vniknutí média pro tepelné zpracování.

-Metoda tepelného zpracování „Heated Die“, které probíhá ve vytápěné formě a umožňuje lokální tvarování součásti.

-Tepelné zpracování ve vzduchové konvenční peci se skládá z výdrže na teplotě vytvarovaného vzoru v atmosféře s kontrolovanou teplotou.

5.4 Povrchové úpravy [20] [40]

Materiál stentu a jeho povrchová úprava hrají klíčovou roli při aktivaci krevních destiček a spuštění zánětlivé reakce, což může vést k neoptimální hyperplazii (množení buněk nově vznikající vnitřní vrstvy cévy). Tyto procesy jsou proto důležité z dlouhodobých výsledků léčby a možného rizika vzniku restenózy, tedy znovu-zúžení cévy. I přes důležitost povrchových úprav jde stále o nedostatečně prozkoumanou oblast s málo dostupnými informacemi.

Nejčastěji se k povrchovým úpravám používá pasivace (více v části 5.4.2). Dále se může použít mechanické leštění, při kterém se dosahuje hladkého povrchu, na druhou stranu má oxidovaná vrstva vysoké množství elementárního niklu. Elektrolýza umožňuje dosáhnout nejvyšší úrovně oxidace titanu s minimálním množstvím elementárního niklu v povrchové vrstvě, je tedy vhodná pro biomedicínské implantáty. Při užití stentů v okolí rostoucích nádorových mas, je vhodné použít na stent krytí, a to například ze silikonu, polyuretanu, či polyetylenu.

5.4.1 Srovnání trombogenicity různých úprav nitinolových stentů

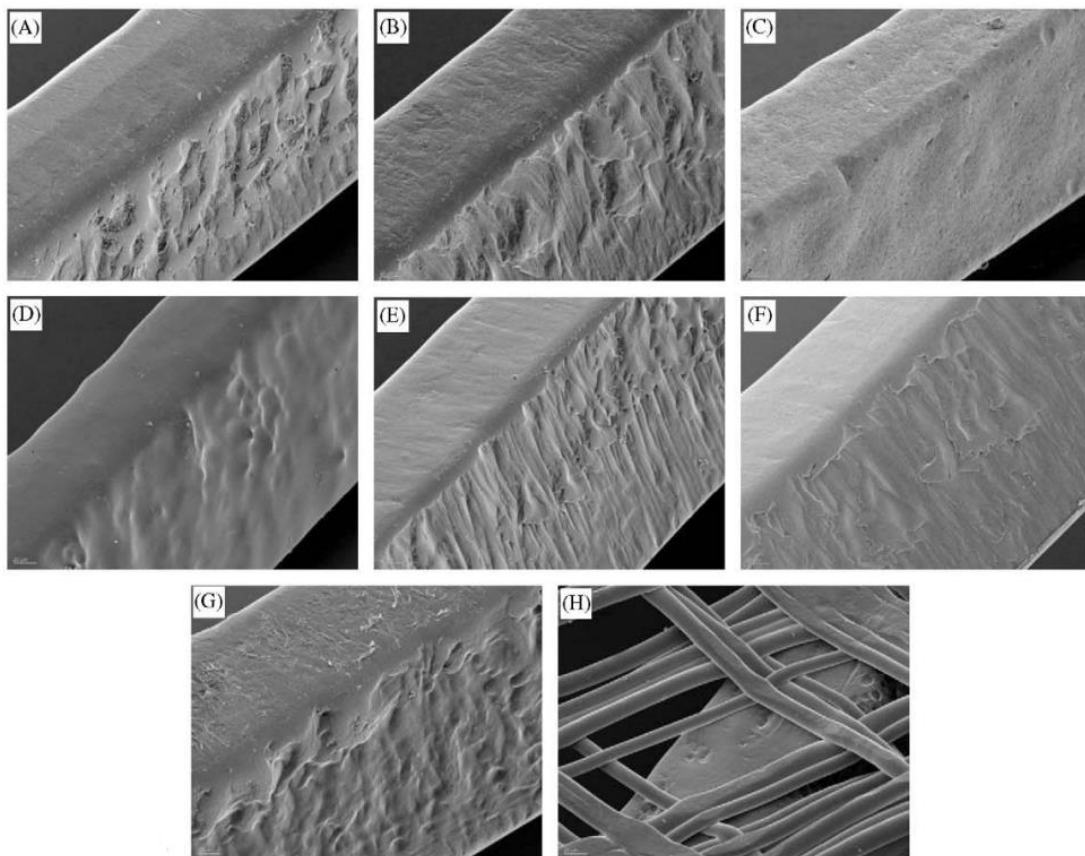
V článku *Reduced thrombogenicity of nitinol stents—In vitro evaluation of different surface modifications and coatings* z roku 2006 [20] je popsáno in vitro (tedy mimo tělo, ve

zkumavce) srovnání trombogenicity různých úprav nitinolových stentů. Bylo vyhodnoceno 8 různých povrchových úprav. Stenty byly vytvořeny laserovým vyřezáním z nitinolové trubice.

Obrázek 29 nám ukazuje 350x zvětšené fotky různě upravených povrchů. (A) nám ukazuje mechanicky leštěný stent a u (B) se přidala ještě pasivace pro zvýšení vrstvy oxidu titanu, prostřednictvím ponoření do kyseliny dusičné (HNO_3) Pasivací tak vznikne vrstva silná $0,1 \mu\text{m}$ TiO_2 a homogenní, která je při zavádění flexibilní. Mechanické leštění a pasivace nezlepšily charakteristiky povrchu stentu.

Skupina (C) byla upravena pískováním místo mechanického leštění, a to pomocí velmi jemného korundu k dosažení jemného povrchu. U (D) byla provedena elektrolýza, kdy se tak odstranily povrchové nedokonalosti a vznik povrchové vrstvy obsahující převážně titan, která oxiduje a chrání materiál před korozi.

Skupina (E) byly mechanicky leštěné stenty potaženy heparinem metodou CorlineTM. Koncentrace povrchu byla asi $0,5\text{-}1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, vazebná aktivita Antitrombinu III $2\text{-}4 \text{pmol}/\text{cm}^2$ (Antitrombin III je antikoagulační látka, která inaktivuje trombin a další koagulační faktory, jeho účinek se mnohonásobně zvyšuje přítomností heparinu). Heparinové molekuly jsou fixovány na povrchu stentu a jsou aktivní pouze v těsné blízkosti. Zjistilo se, že heparinový potah nemá žádný výsledný příznivý účinek.



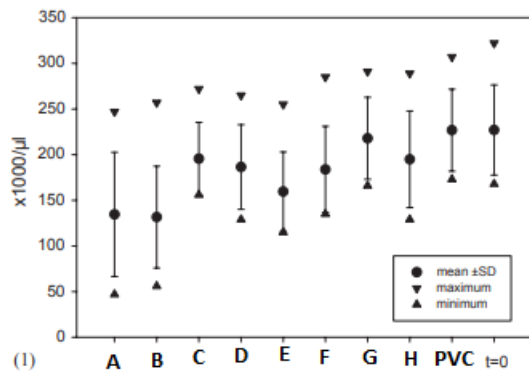
Obrázek 29 obrázky nitinolových stentů před expozicí krvi, zvětšení 350x, povrchové úpravy: (A) mechanické leštění, (B) pasivace, (C) pískování (D) elektrolýza, (E) vrstva heparinu, (F) pokrytí hliníkem, (G) pokrytí Elast EonTM, (H) přidání membrány z Elast-EonTM [20]

Skupina (F) je kryta vrstvou hliníku o tloušťce kolem 0,5 μm , který se následně převedl na oxid hlinitý. Metody pískování (C), elektrolyzování (D) a krytí hliníkem (F) snížilo aktivaci koagulační kaskády.

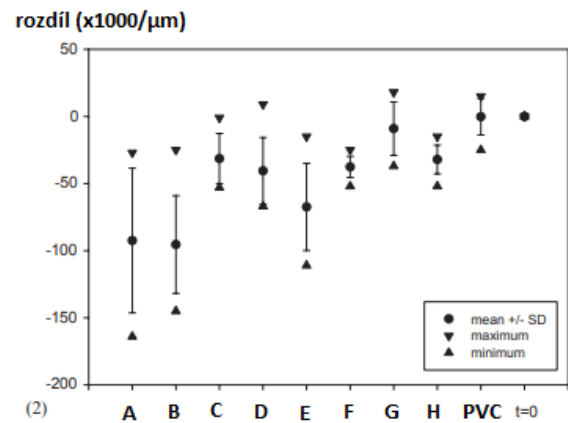
Skupina (G) byla po mechanickém leštění ponořena do Elast-EonTM 2, na bázi polyuretanových polymerů obsahujících siloxany (asi 50 %). Což se ukázalo jako extrémně biokompatibilní a bistabilní. V této skupině stentů byl nejnižší trombogenní potenciál. Poslední skupina (H) měla přidanou membránu ze spřádaných vláken Elast-EonTM o tloušťce 0,01 mm.

Dále na obrázku 30, kde počet destiček po kontaktu s povrchem stentu vykazuje pokles, největší je v případě mechanického leštění.

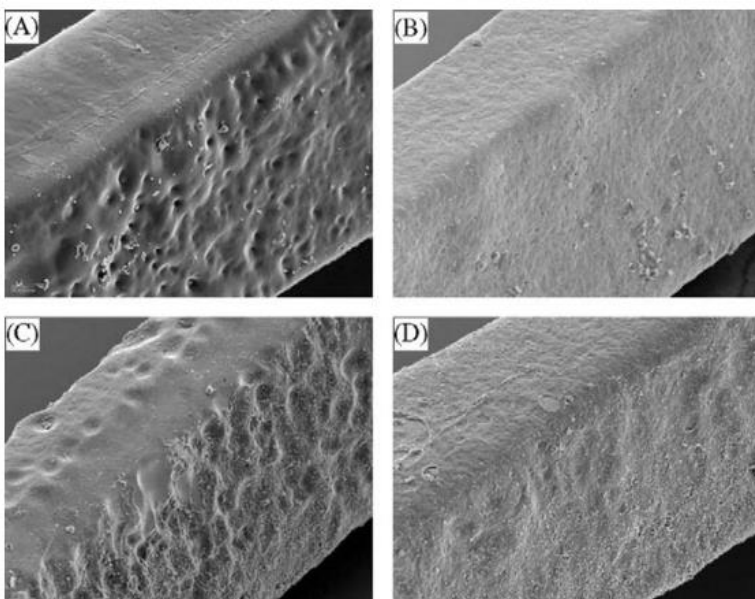
A na obrázku 31, kde odečtení množství destiček po kontaktu od hodnoty před, nám ukazuje skutečné změny počtu krevních destiček.



Obrázek 30 Počet krevních destiček [20]



Obrázek 31 Skutečné změny počtu krevních destiček [20]



Obrázek 32 zachycení stentů po 120 minutách expozici krve (A) polyuretanový povrch, (B) pískování, (C) elektrolyza, (D) pasivace [20]

Obrázek 32: Zachycení stentů po 120 minutách expozici krve, kde množství depozice buněk odpovídá stupni aktivace krevních destiček koagulační kaskádou a dochází pak ke snížení jejich množství. Na (A) polyuretanovém povlaku a (B) pískování se destičky adoruji sporadicky. Na (C) elektrolyzou a (D) pasivací upraveném stentu dochází k hustému ukládání fibrinu a krevních destiček.

Po výsledcích testů by se dalo říci, že úprava pouze mechanickým leštěním by mohla být z hlediska trombogenity dostačující, ale hladký povrch stále obsahuje dost niklu a ten by po implantaci mohl být problematický. Velmi dobrých výsledků dosahuje úprava pasivací a i proto jde zřejmě o často používaný způsob úpravy (více v podkapitole 5.4.3). Úprava pískováním sice dosahuje jemného povrchu se snížením aktivace koagulační kaskády, ale i přesto nemá dobré výsledky trombogenity.

V dnešní době se navíc často používá úprava silikonovým povrchem, který snižuje trombogenní potenciál a je výborně biokompatibilní.

5.4.2 Povrchové úpravy tenké vrstvy Nitinolu [1]

Samotné cévy jsou negativně nabitě a jsou hydrofilní. Pro zlepšení těchto vlastností u Nitinolu se může použít UV záření. To indukuje fotochemickou reakci na povrchu, včetně redukční reakce titanových iontů v oxidované vrstvě a vytvoří se tak volná místa na kyslíku. Tato volná místa poté reagují s okolními molekulami vody, které se disociují a vzniklé hydroxylové skupiny jsou poté absorbovány na povrchu a zvyšují hydrofilnost a negativní náboj. Nicméně UV záření nemá velký vliv na smáčitelnost.

Další metodou je tepelná úprava, při zahřívání vzorku nad 600 °C dochází k tvorbě silné a homogenní vrstvy oxidu na povrchu (nad 100 nm) a tím vzniku superhydrofilního povrchu. Ale silná vrstva oxidu titanu způsobuje křehnutí a zhoršení mechanických vlastností.

Tedy tepelné úpravy a UV záření neprokazují nejlepší výsledky pro vytvoření kvalitního hydrofilního povrchu. Chemická modifikace s použitím 30% H₂O₂ po dobu 15 hodin při pokojové teplotě dokázala vytvořit kvalitní hydrofilní povrch i se zachováním žádoucích mechanických vlastností. Tato metoda zpracování vytváří hydroxylové skupiny (OH⁻) na povrchu, který zajišťuje záporný náboj a snižuje kontaktní úhel téměř na 0 stupňů. Dále se oxidací H₂O₂ produkuje kyslík, který následně reaguje s titanem v tenkou vrstvu oxidu titanu, může se ale též tvořit komplex TiOOH (H₂O)_n jako superhydrofilní vrstva. Tento komplex není stabilní na vzduchu, avšak hydrofilnost může být zachována několik měsíců, pokud je tenká vrstva Nitinolu ponořena do deionizované vody. U chemické modifikace peroxidem vodíku dochází i ke zlepšení smáčitelnosti.

5.4.3 Pasivace [2] [40] [41]

Nitinol má přirozeně vzniklou vrstvu TiO₂ na svém povrchu. Ale výzkumy ukazují, že nesprávné zpracování může vést ke vzniku nestálé vrstvy oxidů a tím se sníží pasivita Nitinolu.

Pasivace u Nitinolových zařízení zvyšuje odolnost při vystavení určitým environmentálním faktorům. Povrch je pak odolný proti elektrochemickým korozivním reakcím a zabraňuje uvolňování tělu škodlivých iontů niklu. A dokonce zlepšení korozivzdornosti je úměrné množství odstraněného niklu z povrchu.

Z výrobního hlediska je chemická pasivace jednoduchá a relativně levná. Pasivace se nejčastěji provádí roztokem kyseliny dusičné. Jelikož je ale titan velmi oxidačně reaktivní kov, tak při vystavení Nitinolu během tepelného zpracování vyšší teplotě volně na vzduchu dochází rychle k růstu oxidační vrstvy.

5.4.4 Stenty s povrchem krytým léky [42] [43] [44]

Vznik restenózy je stále hlavní komplikací koronárních angioplastik. Vývoj technologie stentů (DES, drug-eluting stent) tzv. nosičů farmaka byl dlouhý a náročný. Důležité je, aby se lék uvolňoval ze stentu postupně. Nejčastěji se používají látky cytostatika (například paclitaxel, sirolimus), které na daném místě působí antiproliferačně a tedy jsou prevencí vzniku restenózy. Tyto léky se dají použít i při balónkové angioplastice, kdy je tato látka na povrchu balónku, kterým se tepna roztahuje (DEB, drug-eluting ballon).

Zatím se používají především stenty z nerezové oceli. Ten musí splňovat obvyklé vlastnosti jako ohebnost, dostatečná radiální síla a minimální tloušťka, tak pro aplikaci léku musí mít dostatečně velkou plochu a to s rozložením, umožňujícím rovnoměrnou aplikaci do cévy. Tento je pak pokryt polymerem, který obsahuje daný lék a postupně ho uvolňuje. Polymer musí být ale biologicky inertní, elektroneutrální, odolný vůči sterilizaci a mechanickému poškození, a také musí být schopný pojmout dostatečné množství léku.

Metody výroby stentů nejsou tedy příliš složitými procesy. Mnohem těžší je fáze příprav před nimi, kdy se volí vyřezávaný design, či pletený vzor stentu, kdy se musí zvolit či navrhnout ten nejvhodnější pro dané umístění. A důležitá je část po výrobě, která se týká povrchových úprav, zlepšujících použití stentu v lidském těle a snižujícím vznik komplikací.

6 Požadavky na stenty a rizika jejich používání

Jelikož stent je zdravotnickým prostředkem, který má být implantován v lidském těle pravděpodobně na celý život, je nutné sledovat jeho bezpečnost a případná rizika a komplikace plynoucí z jejich užívání. V první části 6.1 se budu věnovat požadavkům, které jsou na stenty kladeny, aby se rizikům předcházelo. V druhé části 6.2 se věnuji konkrétním rizikům, které s sebou používání stentů nese a možnostem jejich ovlivnění.

6.1 Požadavky na vlastnosti stentu

Na vlastnosti stentu jsou kladeny velké požadavky, které můžeme rozdělit do tří kategorií, na mechanické, chemické a biologické.

Mechanické požadavky se týkají především stálosti mechanických vlastností a funkční spolehlivosti. Tyto požadavky jsou důležité jak při zavádění, tak i při umístování, kdy musí být zaručeno, že stent roztáhne na požadované rozměry a nepraskne, či neexpanduje příliš. Dále musí být ozkoušeny mez pevnosti v tahu a mez pružnosti, aby stenty a potažmo jeho materiál splnily svou funkci v daném orgánu a mohly sloužit dlouhou dobu bez změny svých schopností.

Chemické požadavky se týkají spolehlivosti odolávat nepříznivým vlivům, zhoršující celkové chemické vlastnosti stentu. Proto je nutné uvažovat prostředí, kde bude stent umístěn a případně brát v potaz i prostředí, kterými bude stent při zavádění procházet. Hlavní nepříznivé faktory působící v lidském těle jsou teplo, vlhko, možný pohyb (peristaltika), různé pH prostředí a další korozivní vlastnosti prostředí. Stent tedy musí být odolný vůči těmto vlivům, aby se zamezilo jeho rozpouštění, rozložení se (výjimkou jsou biodegradabilní stenty, kde schopnost rozložit se naopak požadujeme) či další chemické degradaci.

Biologické požadavky se týkají především zaručení nezávadnosti stentu pro organismus, do kterého je zaváděn. Nejdůležitější je biokompatibilita. S tím souvisí vlastnosti materiálu, který nesmí být toxický, karcinogenní, teratogenní, alergogenní a mutagenní. A samotný povrch musí zamezovat výměně iontů, tvorbě trombů a protilátek. Tyto vlastnosti se dají ovlivnit povrchovými úpravami, kdy se mění drsnost povrchu a jeho povrchová energie. Dále se mohou užít krycí povrchové vrstvy, kdy například krytí silikonem u Nitinolu má velmi dobré biologické výsledky.

Posledním a asi nejdůležitějším požadavkem je samotná vyrobitelnost dané konstrukce stentu. Při návrhu stentu je tedy nutné nejprve zvolit materiál, od kterého se odvíjí technologie použitelná na jeho výrobu. Technologie výroby a její správný postup nám pak umožňují splnit všechny požadavky, které jsou na stent kladené. Pro samotnou výrobu je důležitou vlastností použitého materiálu obrobitelnost a svařitelnost.

V závěru samozřejmě existují i další požadavky, které si mohou diktovat lékaři, jako například snadná manipulace s výrobkem, jeho účinnost a bezpečnost a možnost individuálního řešení pro pacienty. Nebo požadavky marketingu, jako například jedinečnost výrobku, velké množství pacientů, neexistující konkurence a nízká výrobní cena. A i inženýr

může mít požadavky, které se ale týkají spíše samotné výroby, jako například dostupnost výrobních procesů, opakovatelnost výroby, dostatečné kapacity a existující kritéria pro měření kvality.

6.2 Rizika a komplikace stentů

Bezpečnost zdravotního prostředku je důležitá pro zdraví pacienta. Tato bezpečnost má předcházet rizikům a vznikům komplikací a je kontrolována procesem certifikace (viz kapitola 7). Dříve si samotní lékaři z oddělení invazivní kardiologie sledovali své pacienty a hlídali komplikace. V dnešní době je ale takové množství pacientů, že je již nesledují a na komplikace se přichází spíše až s obtížemi, které pacient začne řešit, popřípadě sledováním u svého obvodního lékaře. Všechny komplikace na našem území podléhají hlášení SÚKLu.

Rizika se odvíjí od nesplnění požadavků na stenty a také od nesprávné manipulace s nimi. Splnění požadavků si kontroluje sám výrobce a popřípadě další zpracovatel. Stent by měl mít naměřené veškeré parametry (například transformační teploty) a to hlavně až po ukončení všech zpracovatelských procesů, a to včetně sterilizace. Všechny úpravy totiž mají vliv na finální vlastnosti stentu a při určení vlastností ještě před nimi by mohlo dojít k zaručení vlastností, které se u stentu změnilo. Správná manipulace by měla být zajištěna školením personálu a zároveň vytvořením co nejjednoduššího zaváděcího mechanismu.

Při nesplnění mechanických požadavků může dojít k následujícím rizikům a komplikacím: prasknutí konstrukce stentu či jeho rozpletení, kde problém vychází již ze samotné výroby, například nevhodný laserem vyřezaný vzor na danou tloušťku výchozí trubky. I proto se musí testovat únavová životnost, aby se nezaváděly do těla stenty, které by nemusely plnit funkci dostatečně dlouhý čas. Dále riziko přílišného roztažení na svém místě až s traumatizací stěny, či nedostatečné roztažení a neplnění své funkce, spolu s rizikem změny pozice. Tato rizika jsou nejvíce ovlivněna zvolením nesprávného průměru a délky stentu, či implantací na jiné místo. K traumatizaci stěny může docházet i při ostrých okrajích stentu či u nevhodného povrchu, proto jsou důležité úpravy povrchů a hran, například elektrolytickým leštěním, honováním, či mikroobráběním. Při horším průběhu traumatizace stěny může dokonce dojít k jejímu natržení, a takové ruptury mohou být obrovskou komplikací, a to ať už jsou v oběhovém systému, či v jícnu.

I nesplněná chemická odolnost může mít za následek degradaci stentu a nakonec jeho prasknutí. Tato odolnost se zvyšuje povrchovými úpravami a v případě aplikace do agresivnějšího prostředí, například v okolí tumorů, je vhodné stent chránit dalším krytím ze silikonu, popřípadě polyuretanu.

Biologická rizika jsou nejvíce ovlivněna vlastnostmi samotného použitého materiálu a jeho případnými povrchovými úpravami. Zvolený materiál musí mít proto splněné testování na toxicitu, karcinogenitu, teratogenitu, alergicitu a mutagenitu. V případě nevyhovění těmto testům by se materiál neměl vůbec použít. V případě Nitinolu je problém v jeho složce niklu, který na tělo toxicky a alergogenně působí (o riziku niklu více v podkapitole 2.1.2). Ale díky přirozeně vzniklé vrstvy TiO_2 na svém povrchu se nikl na povrchu téměř nevyskytuje. Při různém zpracování se tato vrstva může oslabit a je proto stále důležité tuto oxidovanou vrstvu podpořit například pasivací. Tato oxidovaná vrstva dále brání výměně iontů s okolím a

snižuje trombogennitu povrchu. Trombogenita je v dnešní době velmi zkoumanou komplikací zavedených stentů a hledá se co nejlepší povrchová úprava. Vhodná je pasivace, mechanické leštění a krytí silikonem, či polyuretany. Někdy se dává do souvislosti zvýšená trombogenita u pacienta s jeho alergií na nikl. Zvýšená trombogenita může ve výsledku danou tepnu zúžit, či dokonce úplně ucpat a poté je obvykle indikováno odstranění stentu.

Navíc se zkoumá vliv stentu na novotvorbu buněk v okolí, kdy Nitinol v tomto směru má dobré výsledky a spíše novotvorbu nepodporuje. Avšak také se zkoumá účinnost stentu při léčbě stenózy, kdy případy restenózy nejsou ojedinělé. Například i přítomnost okolní zánětlivé reakce podporuje vznik restenózy a někdy může vést až ke snaze odstranit daný stent z těla úplně. Zánětlivou reakci podporuje přecitlivělá reakce na kov, nejčastěji nikl. V případech opakovaných stenóz je také k uvážení aplikace stentu s povrchovým krytím cystostatika, kdy jsou pak případy restenóz méně časté.

Dále by pro minimalizaci rizik měla být co nejsnazší manipulace při zavádění a vyškolený personál. Aby nedošlo k implantaci na nesprávnou pozici, která s sebou nese výše zmíněná rizika. V případě velmi malých stentů zaváděných do srdečních tepen je jejich účinnost při léčbě akutních koronárních syndromů naprosto závislá na správném umístění. Navíc správné umístění stentu snižuje riziko jeho posunu.

V závěru výrobního procesu je u stentu důležitá sterilizace a jeho sterilní balení s dodržáním doby expirace. Nesprávná nebo nedostatečná sterilizace s sebou samozřejmě nese riziko infekcí.

Budoucímu vzniku rizik a komplikací může předcházet přesně zmapovaná cesta výroby stentu, kdy každý stent má zapsanou historii toho, co absolvoval, na jakém přístroji, kdy a také, kdo za danou část výroby zodpovídá. Stejný systém vedení se postupně rozvíjí i v nemocnicích, kdy se přesně zapisuje, jaký stent byl u konkrétního pacienta použit. Potom při vzniku komplikací se může zkoumat, co u daného stentu mohlo být nevhodně uděláno, či co mohlo pouze nevyhovovat konkrétnímu pacientovi. Tím by se také mohla vyselektovat skupina pacientů, pro které nejsou vhodné takové úpravy, se kterými ostatní pacienti nemají problémy.

7 Certifikace zdravotnických prostředků

Proces certifikace zdravotnických prostředků je velice složitý, časově a finančně náročný a též odlišný pro různé druhy zdravotnických prostředků. V České republice se řídí zákonem: 268/2014 Sb., o zdravotnických prostředcích a o změně zákona č. 634/2004 Sb., o správních poplatcích, ve znění pozdějších předpisů, ze dne 22. října 2014. Tento zákon zpracovává příslušné předpisy Evropské unie a upravuje zacházení se zdravotnickými prostředky a jejich příslušenstvím. Zdravotnické prostředky dále uváděny pod zkratkou ZP.

V posledních letech dochází v oblasti ZP k velkým revizím. 5. května 2017 byly v Úředním věstníku EU L117 zveřejněny 2 nové předpisy: Nařízení EU o zdravotnických prostředcích č. 2017/745 a Nařízení EU o diagnostických prostředcích in vitro č. 2017/746. Od tohoto data se odvíjí časový plán implementací obou nařízení a dochází ke změnám a rušením předchozích směrnic. [27]

7.1 Definice zdravotnického prostředku

Dle Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/745 ze dne 5. dubna 2017 o zdravotnických prostředcích, změně směrnice 2001/83/ES, nařízení (ES) č. 178/2002 a nařízení (ES) č. 1223/2009 a o zrušení směrnic Rady 90/385/EHS a 93/42/EHS článek 2, ods. 1, 2, 12 se:

„zdravotnickým prostředkem“ se rozumí nástroj, přístroj, zařízení, software, implantát, činidlo, materiál nebo jiný předmět určené výrobcem k použití, samostatně nebo v kombinaci, u lidí k jednomu nebo několika z těchto konkrétních léčebných účelů:

- *diagnostika, prevence, monitorování, predikce, prognóza, léčba nebo mírnění nemoci,*
- *diagnostika, monitorování, léčba, mírnění nebo kompenzace poranění nebo zdravotního postižení*
- *vyšetřování, náhrady nebo úpravy anatomické struktury nebo fyziologického či patologického procesu nebo stavu,*
- *poskytování informací prostřednictvím vyšetření in vitro, pokud jde o vzorky pocházející z lidského těla, včetně darovaných orgánů, krve a tkání,*

který nedosahuje svého hlavního určeného účinku v lidském těle nebo na jeho povrchu farmakologickými, imunologickými ani metabolickými účinky, jehož funkce však může být takovými účinky podpořena.

Za zdravotnické prostředky se považují rovněž tyto výrobky:

- *prostředky určené ke kontrole nebo podpoře početí,*
- *výrobky speciálně určené k čištění, dezinfekci nebo sterilizaci prostředků.*

„Příslušenstvím zdravotnického prostředku“ se rozumí předmět, který sice není sám o sobě zdravotnickým prostředkem, ale je výrobcem určen k tomu, aby byl použit společně s jedním

nebo více konkrétními zdravotnickými prostředky s cílem specificky umožnit použití daného zdravotnického prostředku nebo prostředků v souladu s jejich určeným účelem či účely nebo s cílem specificky a přímo přispět k zdravotnické funkčnosti zdravotnického prostředku nebo prostředků, pokud jde o jejich určený účel či účely.

„Výrobce“ se rozumí fyzická nebo právnická osoba, která prostředek vyrábí nebo zcela obnovuje nebo prostředek dává navrhnout, vyrobit či zcela obnovit a uvádí tento prostředek na trh pod svým jménem nebo ochrannou známkou.

„Určeným účelem“ se rozumí použití, pro které je prostředek určen podle údajů uvedených výrobcem na označení, v návodu k použití nebo v propagačních nebo prodejních materiálech či prohlášeních a jak je výrobcem specifikováno v rámci klinického hodnocení.“ [28]

Dle zákona č. 268/2014 Sb., §2 ods. 2: je zdravotnickým prostředkem zejména

a) aktivní implantabilní zdravotnický prostředek,

b) diagnostický zdravotnický prostředek in vitro,

c) individuálně zhotovený zdravotnický prostředek,

d) výrobek určený k podání léčiva, s výjimkou výrobku uvedeného na trh tak, že zdravotnický prostředek a léčivo tvoří jediný integrální výrobek určený výlučně k jednorázovému použití v této kombinaci; takový výrobek se považuje za léčivý přípravek,

e) výrobek, který obsahuje jako svou integrální součást látku, která může být při samostatném použití považována za léčivý přípravek, a to v případě, že její působení představuje pouze doplňkový účinek k účinku zdravotnického prostředku, a

f) výrobek, který obsahuje jako svou integrální součást látku, která může být při samostatném použití považována za složku léčivého přípravku nebo léčivý přípravek pocházející z lidské krve nebo lidské plazmy, a to v případě, že její působení představuje pouze doplňkový účinek k účinku zdravotnického prostředku [29]

7.2 Registr zdravotnických prostředků [29] [32] [33]

Registr zdravotnických prostředků (dále jen „RZPRO“) je jednotný systém pro komplexní správu dat v oblasti ZP v rámci České republiky, byl spuštěn 1. 5. 2015 a spravuje ho ministerstvo. Jeho cílem je shromažďování dat o registrovaných osobách zacházejících se ZP, dále shromažďování informací o notifikovaných ZP, o certifikátech vydaných notifikovanými osobami se sídlem v České republice, a také o nežádoucích příhodách, o bezpečnostních nápravných opatřeních a informace o klinických zkouškách.

7.2.1 První přihlášení do RZPRO a ohlášení osoby nebo činnosti

V souladu se zákonem č. 268/2014 Sb., § 26 odst. 1 až 6 má výrobce, zplnomocněný zástupce, dovozce, distribuce, osoba provádějící servis povinnost Ústavu (SÚKL) ohlásit svou činnost, a to ještě před zahájením této činnosti. Ohlášení činnosti podléhá správnímu poplatku.

Zadavatel klinické zkoušky, která je prováděna u poskytovatele zdravotnických služeb se sídlem na území České republiky, musí Ústavu ohlásit svou činnost, a to ještě před zahájením klinické zkoušky. Klinické zkoušky lze konat pouze na základě povolení Ústavu.

Před prvním přihlášením do RZPRO musí být podána žádost o vstup do RZPRO, na jejímž základě se obdrží přihlašovací údaje. Registrace osoby platí 5 let ode dne vydání potvrzení o splnění ohlašovací povinnosti.

7.3 Klasifikace zdravotnických prostředků [28] [30] [31]

ZP se zařazují do tříd podle míry rizika, kterou představuje jeho použití pro uživatele, popřípadě pro jinou fyzickou osobu. Zařazování do jednotlivých tříd se provádí dle přílohy 9 k nařízení vlády č. 336/2004 Sb., případně v příloze IX směrnice Rady 93/41/EEC týkající se ZP.

Třída I se týká ZP, které jsou ve styku s tkání, ale nikoli s krví. Při jejich použití nehrozí poškození tkáně. Mohou být nesterilní, neměřicí, například lékařské nástroje a nesterilní obinadla. A mohou být sterilní nebo měřicí, například teploměry a jednoduché sterilní obvazy neměnicí mikroprostředí rány.

Třída IIa se týká ZP, které nejsou v blízkosti mozku a srdce, neuvolňují nic do krve a nevyvolávají akční potenciály. Jeho umístění v těle je kratší než 30 dní, tedy jde o krátkodobé použití. Například chirurgicky invazivní kanyla.

Třída IIb se týká ZP, které nejsou v blízkosti mozku a srdce, neuvolňují nic do krve a nevyvolávají akční potenciály. Jeho umístění v těle je delší než 30 dní, tedy jde o dlouhodobé použití. Například nedegradabilní stenty v trávící soustavě.

Třída III se týká ZP, které mohou nějaké látky a materiály uvolnit do krve. Nebo jsou v blízkosti mozku a srdce, případně v průběhu zavádění se k nim přiblíží. Nebo jde o připojení elektrod k hlavě a jejich možné impulsy do těla. Příklady: stenty do koronárních tepen, degradabilní stenty do jícnu, kontaktní čočky prsní implantáty. Zároveň sem zapadají antikoncepční prostředky jako například kondomy.

Další možností klasifikace je z hlediska generických skupin prostředků, kdy se jedná o soubor prostředků, které mají stejný nebo podobný účel, anebo společnou většinu technologie. Což umožňuje, aby byly klasifikovány genericky a bez zohlednění konkrétních vlastností.

7.4 Životní cyklus výrobku [29] [31] [34]

Životní cyklus je charakterizován jednotlivými fázemi, kterými musí výrobek projít, aby mohl být uveden na trhu. Všechny fáze by měly být řádně zapsány a zdokumentovány, aby bylo možné později dohledat, jakou cestu výrobek absolvoval a též aby se předešlo problémům s určením patentového vlastnictví.

U každého výrobce a výrobku může cesta od nápadu k CE značce a možnosti uvedení na trh trvat různě dlouhou dobu. Při zkušenostech s daným materiálem výrobku se může jednat například o rok a půl. Bez zkušenosti s materiálem se jedná o kompletní projekt a

může se protáhnout i na 3 roky. Nový materiál by též měl být podroben zkoumání například na kancerogenitu, teratogenitu, mutagenitu a alergicitu, kdy testy mohou trvat 5-20 let.

7.4.1 Koncepční fáze

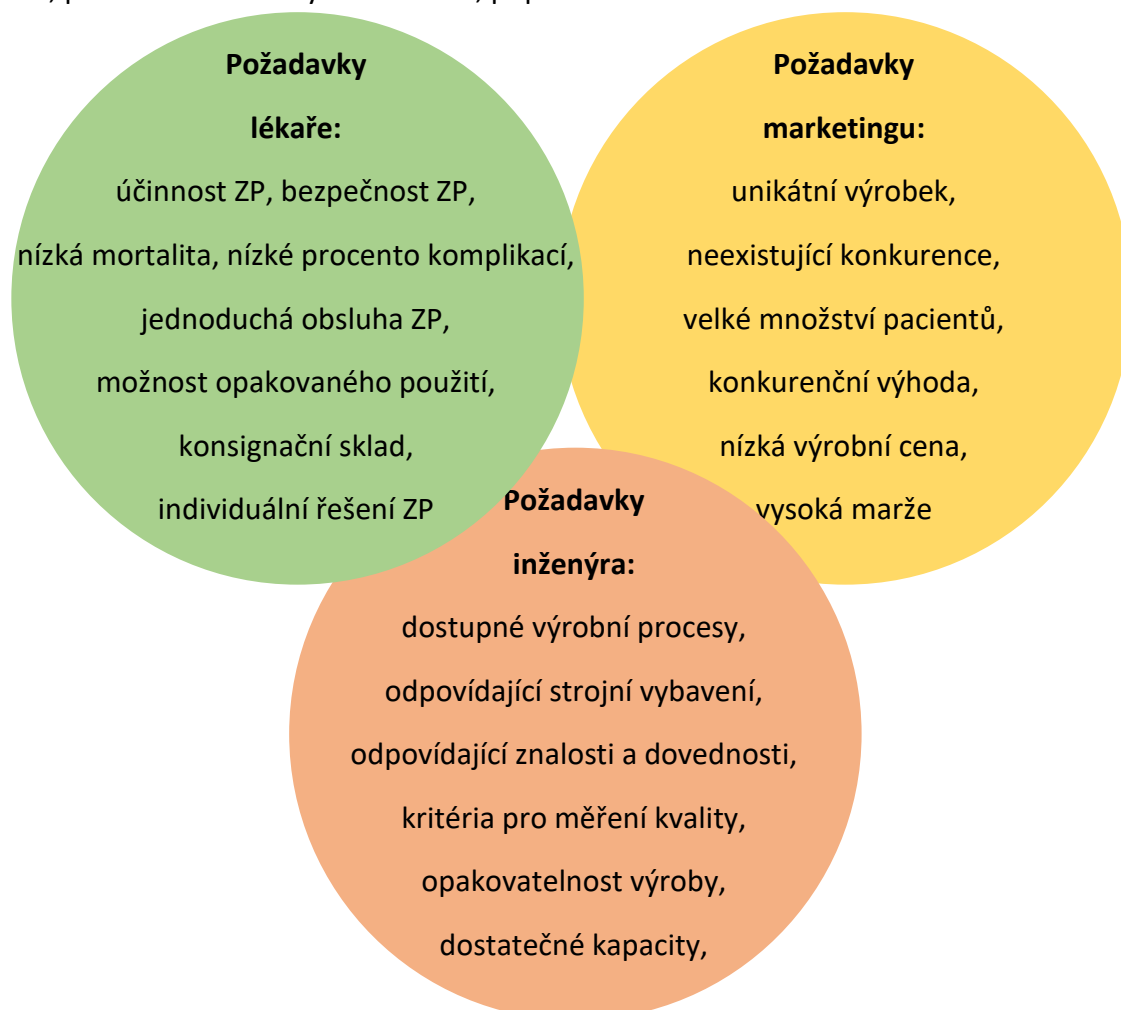
Koncepční fáze začíná samotným nápadem a ideou nového ZP. Je nutné se seznámit se situací podobných výrobků na trhu a zhodnotit možný přínos nového. V případě ZP je též důležité se informovat o charakteristikách daného použití u člověka, zda se jedná o vhodné velikosti, tvary a materiály. Dále se informovat o charakteristikách onemocnění, které chceme pomocí tohoto ZP diagnostikovat či léčit.

V této fázi nedochází k samotné konstrukci ZP, pouze se prozkoumávají různá hlediska a hledá se co nejlepší návrh dané konstrukce. Již se určí doba použití výrobku (přechodně <24h, krátkodobě <30dní, dlouhodobě >30dní) a s čím vším při použití přijde v těle do kontaktu. Dle toho se ZP klasifikuje do třídy a můžou se určit předepsané testy, které pak musí výrobek absolvovat. Kvůli patentovým úřadům je důležité mít dokumentaci každého myšlenkového kroku, a to i s datací.

Nový ZP by měl být lepší, nebo aspoň stejně dobrý jako podobné výrobky již dostupné na trhu. Dříve v historii se připouštěla pouze možnost, že daný výrobek musel být lepší.

7.4.2 Vývojová fáze

Zde již dochází k tvorbě designu a jeho samotné realizaci. Definují se vstupy na design (tzv. input) a nutné požadavky na splnění, například splnění požadavků norem, požadavků výrobce, požadavků konečných uživatelů, popř. doktorů.



Design outputy obsahují specifikace výrobku. Je nutné ověřit, zda outputy splňují inputy. Pak se vytvoří testovací plán, podle kterého se postupuje. U designu se řeší nejen samotný ZP, ale též jeho sterilizace a konstrukce balení.

Preklinické testování probíhá pod vedením samotného výrobce. Certifikační úřady neurčují, jaké množství musí být otestováno. Výrobce si určí vlastní kvalitáře, kteří určí, kolik se otestuje vzorků a zároveň zdokumentuje, proč se rozhodl pro takové množství. Testování se ale musí držet normy ČSN EN ISO 14155 Klinické zkoušky ZP pro humánní účely. Preklinické zkoušení pak zahrnuje výpočty, mechanické a elektrické zkoušky, funkční zkoušky, hodnocení biologické bezpečnosti (biokompatibility), pokusy na zvířatech, verifikace a validace.

7.4.2.1 *Určení rizika a simulace stárnutí výrobku*

Výrobce si stanoví možná rizika používání ZP (fáze analýzy rizika), například: „Co se stane, když selže to a ono.“ Nejhorším rizikem je zranění a smrt, musí se ale identifikovat i jiná nebezpečí. Pro představu, katetr musí splnit pevnostní zkoušku na 10 N. Určí se tedy riziko smrti v případě selhání. Tzv. rizikový index pak pomáhá určit množství vzorků k vyzkoušení splnění podmínky (pevnostní zkouška na 10N), čím vyšší index, tím více vzorků je nutné vyzkoušet. Řízení rizika je zahrnuto v normě ČSN EN ISO 14971.

ČSN EN ISO 14971, příloha D obsahuje seznam známých a/nebo předvídatelných nebezpečí. Jako například energetická nebezpečí a podílející se faktory; biologická nebezpečí; environmentální nebezpečí; nebezpečí vyplývající z nesprávného výstupu energie a látek; nebezpečí související s použitím ZP; nevhodné, nedostatečné nebo příliš složité uživatelské rozhraní „člověk-ZP“; nebezpečí vyplývající z funkčních selhání, údržby a stárnutí.

Samotné testování může proběhnout buď atributivně, kdy musí být vyzkoušeno více vzorků a hodnotí se pouze prošel/neprošel. Nebo variabilně, kdy stačí i menší množství vzorků, protože nestačí být pouze nad limitem splnění testu, ale počítá se i spolehlivost procesu.

Vzorky musí mít řádnou dokumentaci, aby bylo dohledatelné, kdo s daným vzorkem kdy pracoval a jaké nástroje použil. Poté se vzorky podrobí celému procesu, jako kdyby se jednalo o hotové výrobky a dochází k jejich sterilizaci, balení a simulaci dopravy. Musí se ověřit, že výrobky neztratí své kvality ani při transportu v horku, či v mrazech. Testy probíhají ve třech komorách, v první jsou vzorky na 3 dny při teplotě $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, ve druhé jsou týden za suchého vzduchu při teplotě $+65\text{ }^{\circ}\text{C}$, a ve třetí jsou týden ve vlhkém vzduchu teploty $+55\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Dále se testům podrobují výrobky, u kterých se simuluje skladování, kdy obvyklá doba expirace je 5 let. První vzorky jsou čerstvé, a tedy v čase T_0 . U dalších vzorků se stárnutí simuluje dle předpisů zrychleného stárnutí, kdy 40 dní při teplotě $57\text{ }^{\circ}\text{C}$ a za určité vlhkosti odpovídá zhruba době jednoho roku. Vzorky se tak uskladní a po 40-ti dnech se na dané charakteristiky otestuje druhá várka vzorků, T_1 .

Pokud vzorky času T_1 splní dané požadavky, může výrobce požádat o certifikaci, kdy výrobky ponesou expiraci 1 rok. Po uběhnutí dalších 40-ti dní se otestují další vzorky času T_2 a při splnění charakteristik se potvrdí dokumentace a dojde k internímu prodloužení

expirace, notifikační osobě se předají dokumenty a ta pak může prodloužení potvrdit. Již se nemusí žádat o novou certifikaci výrobku pouze kvůli prodloužení doby expirace.

7.4.2.2 Testy biokompatibility

Součástí preklinických testů jsou i testy biokompatibility a pokusy na zvířatech. Ty mají souvislost s normou ČSN EN ISO 10993-1 Biologické hodnocení ZP, část 2 = Požadavky na ochranu zvířat. V normě jsou popsány pokusy na zvířatech.

Po ukončení preklinických testů vzniká prototyp. Prototyp má přesnou výrobní dokumentaci a dochází ke zpracování rizik procesu výroby. Připravuje se klinické hodnocení prototypu.

Klinické hodnocení upravuje zákon č.268/2014 Sb., zákon o ZP a o změně zákona č. 634/2004 Sb., o správních poplatcích, ve znění pozdějších předpisů, hlava III – klinické hodnocení a hodnocení funkční způsobilosti. Klinické hodnocení či hodnocení funkční způsobilosti probíhá vždy v rámci procesu posouzení shody.

Klinické hodnocení ZP je kritické vyhodnocení klinických údajů. Klinické zkoušky ZP jsou systematickým testováním dodržení určeného účelu použití, a to za podmínek stanovených výrobcem a prováděné zkoušejícím podle předem vypracovaného plánu klinických zkoušek. Zkoušky spočívají v aplikaci ZP u vybraných subjektů. Nutné vést dokumentaci, například: zadavatel klinických zkoušek; plán klinických zkoušek; zdrojové dokumenty; příručka zkoušejícího; subjekt hodnocení; informovaný souhlas.

Nad klinickými zkouškami v rozsahu ochrany práv a bezpečnosti subjektů hodnocení dohlíží etická komise, což je poradní orgán poskytovatele zdravotních služeb. *„Etická komise vyslovuje písemný souhlas s provedením klinické zkoušky zdravotnického prostředku a vykonává dohled nad jejím průběhem z hlediska bezpečnosti a zachování práv subjektů hodnocení.“* (Zákon č. 268/2014 Sb. §16 ods. 1).

Z každého klinického hodnocení a hodnocení funkční způsobilosti se tvoří závěrečná zpráva. Její obsah je definován v zákoně č. 268/2014 Sb. §22 a §25.

Ke klinickému testování na lidech se přichází až po vyloučení všech ostatních variant testů. Mohou se tedy použít testy na anatomických modelech, testy na mase a v případě testování na zvířatech musí být zdokumentováno odůvodnění, z důvodu ochrany zvířat.

7.4.3 Uvádění zdravotnických prostředků na trh

Uvedením na trh je první úplatné nebo bezúplatné zpřístupnění ZP. A to se záměrem jeho rozšiřování anebo používání na trhu Společenství bez ohledu na to, zda je nový, nebo zcela renovovaný.

7.4.3.1 Prohlášení o shodě

Dopadne-li dobře klinické hodnocení, zpracovává výrobce dokumentaci nutnou pro posouzení shody, tj. shody ZP se základními požadavky. Pro uvedení ZP na trh musí napřed splnit dané podmínky. *Obecné ZP* se řídí nařízením vlády č. 54/2015 Sb., o technických požadavcích na zdravotnické prostředky, *aktivní implantabilní ZP* se řídí nařízením vlády č. 55/2015 Sb., o technických požadavcích na aktivní implantabilní zdravotnické prostředky, a

dále *diagnostické* ZP in vitro se řídí nařízením vlády č. 56/2015 Sb., o technických požadavcích na diagnostické zdravotnické prostředky in vitro.

Před samotným uvedením ZP na trh EU musí proběhnout úspěšné posouzení shody s technickými požadavky stanovenými v nařízení, které se na daný ZP vztahuje. Posouzení shody provádí notifikovaná osoba. Výsledkem tohoto procesu je vydání prohlášení o shodě a opatřením stanoveného ZP označením shody „CE“. CE je zkratka pro Conformité Européenne a znamená, že výrobek splňuje normy EU.

Výrobce musí vydat písemné Prohlášení o shodě (Declaration of Conformity), kde jsou informace o splnění požadavků a získání CE značky pro svůj výrobek. Toto prohlášení se distribuuje zákazníkovi a první výtisk se archivuje. CE značkou se neoznačují ZP určené ke klinickým zkouškám a zakázkové ZP.

Dále pro uvedení na trh musí být ZP správně instalován, udržován a používán v souladu se svým určeným účelem. Také musí splňovat základní požadavky uvedené v příloze č. 1 nařízení daného pro konkrétní ZP. Dále musí být k ZP přiložena informace o jeho použití, která je v českém jazyce (v případě distribuce v České republice) a je v souladu s nařízením. V případě elektrozařízení, ta nesmí obsahovat nebezpečné látky, které jsou stanoveny v příloze č. 1 k nařízení vlády č. 481/2012 Sb., o omezení používání některých nebezpečných látek v elektrických a elektronických zařízeních.

7.4.3.2 Trh EU

S CE značkou na základě klinických testů prováděných na území své země, může výrobce ZP po ohlášení uvést na trh EU + Švýcarsko. Problémy vznikají ale ve Francii, kde vyžadují klinické testy prováděné na jejich území, což se finančně výrobcům nemusí vyplatit a oni si tak mohou chránit vlastní trh. Ale i zde může existovat výjimka u privátních nemocnic, kam je možné výrobky dovážet.

Výrobce musí při dovozu přeložit do příslušného úředního jazyka štítky a návody k použití. Mimo EU musí výrobce splnit registrační požadavky příslušné země. Některé mohou být náročné a časově zdlouhavé.

7.4.4 Marketingová fáze

Marketingová fáze je povýrobní fází života produktu, též označovaná jako post-produkční. Jejím obsahem je transport, skladování, instalace, použití produktu, udržování produktu ve funkci, opravy, změny a ukončení jeho používání i s náklady.

Výrobce je po uvedení ZP na trh povinen zavést a aktualizovat systematický postup vyhodnocování zkušeností, které jsou získány ZP již uvedenými na trh a to včetně zkušeností z klinického hodnocení. Součástí závazku je i povinnost oznamovat Ústavu nežádoucí příhody, a to nejpozději do 15-ti dnů ode dne jejich zjištění. A dále vhodným způsobem zavést nezbytná nápravná opatření.

Notifikované osoby by měly každý rok kontrolovat výrobu ZP, tedy provádět tzv. audity. A kontrolovat, zda ZP splňuje všechny testy.

7.5 Změna výrobku

Při plánu změny na výrobku se musí vyhodnotit míra změny. Buď je změna nepodstatná/drobná, v takovém případě se nemusí hlásit a nemusí se žádat o posouzení notifikační osobou. Měly by ale proběhnout stejné inženýrské práce ohledně vývoje a testování. Nebo je změna velká, tzv. major, poté se musí hlásit a posouzení o přezkoušení typu je na notifikované osobě, která již předtím vydala certifikát. Dodatečné schválení má formu dodatku k původnímu certifikátu.

Proces certifikace zdravotnického prostředku je tedy velmi dlouhým, finančně nákladným a složitým procesem. Je nutné znát platnou legislativu a splnit všechny podmínky pro získání značky CE a uvedení na trh. Není proto nijak překvapující, že existuje dost firem i na našem území, které se v tomto směru specializují a pomáhají firmám v celém procesu certifikace, popřípadě větší podniky si mohou zaměstnat vlastního člověka, který se bude touto problematikou zabývat.

8 Závěr

Cílem této práce bylo vypracovat literární rešerši zabývající se výrobou Nitinolových stentů a jejich využitím v medicíně. Byly popsány vlastnosti Nitinolu klíčové pro jeho použití v medicíně, kterými jsou především jeho tvarová paměť, superelastická a biokompatibilita. Dále byly uvedeny konkrétní příklady použití Nitinolu, kdy v oblasti medicíny se jedná o stále více a více využívaný materiál. To je také důvod, proč se zkoumáním vlastností tohoto materiálu začíná postupně zabývat více výzkumníků i samotných firem, než tomu bylo v minulosti.

Velká část práce se zabývala stenty a přehledem jejich možného umístění v těle. Je patrné, že různá místa vyžadují různé tvary, délky, hustoty výpletů a také odlišné úpravy. Někdy se například místo kovových stentů mohou využít spíše biodegradabilní, které se nemusí z těla extrahovat a samy se po určité době rozloží.

Dále jsem se zabývala metodami výroby stentů, kdy se buď jedná o výrobu pletením, kde jako polotovar využíváme Nitinolový drát, či o výrobu vyřezáváním pomocí laseru, kde je jako polotovar využita trubka popřípadě tenký plech. Dříve v oblasti stentů převládala korozivzdorná ocel, v dnešní době se výrobci začínají orientovat spíše na Nitinol. Pro lékaře pracující se stenty není materiál stentu středem jejich zájmu. Jsou pro ně spíše důležité vlastnosti samotného stentu, jako například snadná manipulace při zavádění a možnost co nejpřesnějšího umístění, a dále příznivý vliv na prognózu pacienta.

Další kapitola je věnována požadavkům na vlastnosti stentu, které se dají rozdělit na mechanické, chemické a biologické. V této kapitole byly dále popsány rizika a komplikace způsobené nesplněním požadavků či nesprávnou manipulací. S tím souvisí i uvedený příklad technologických možností, jak tato rizika ovlivnit.

V závěru práce byly sepsány základní informace týkající se certifikace zdravotnických prostředků, které mají sloužit pro základní orientaci v této složité problematice. Byl popsán proces od samotného nápadu, přes testování až k získání značky CE, tedy splnění norem pro uvedení na trh EU. Byla uvedena i klasifikace zdravotnických prostředků do jednotlivých tříd, pomocí kterých se dá určit náročnost certifikačního procesu.

9 Citace a použitá literatura

- [1] SHAYAN, Mahdis a Youngjae CHUN. An overview of thin film nitinol endovascular devices. *Acta Biomaterialia*. 2015, **21**, 20-34. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.03.025. ISSN 17427061. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S174270611500135X>
- [2] *Introduction to Nitinol* [online]. 2017 [cit. 2018-07-22]. Dostupné z: <https://www.memry.com/intro-to-nitinol>
- [3] *Výzkum materiálů s tvarovou pamětí pro použití v biomechanice*. Státní výzkumný ústav materiálu, Praha, 1988. Vedoucí práce Karel Štětina.
- [4] MACHEK, Václav a František TATÍČEK. Kovové materiály s tvarovou pamětí. *Povrcháři* [online]. září 2015, **2015**(5) [cit. 2018-07-22]. Dostupné z: http://www.povrchari.cz/kestazeni/201505_povrchari.pdf
- [5] SCHMIDT, Torrey a J. ABBOTT. Coronary Stents: History, Design, and Construction. *Journal of Clinical Medicine* [online]. 2018, **7**(6), 126- [cit. 2018-07-21]. DOI: 10.3390/jcm7060126. ISSN 2077-0383. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/2077-0383/7/6/126>
- [6] VOJÁČEK, Jan. ANDREAS GRÜNTZIG – ZAKLADATEL NDREAS GRÜNTZIG – ZAKLADATEL INTERVENČNÍ KARDIOLOGIE: K 30. VÝROČÍ PRVNÍ KORONÁRNÍ ANGIOPLASTIKY. *Intervenční a akutní kardiologie*. 2007, 127-128.
- [7] JOSIEK, R. Paměťové materiály. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta strojního inženýrství, 2010. 31 s. Vedoucí bakalářské práce Ing. Eva Novotná, Ph.D., Paed IGIP
- [8] Laser Welding of Nitinol Shape Memory Alloys. *WELDFAB TECH* [online]. [cit. 2018-07-31]. Dostupné z: <http://www.weldfabtechtimes.com/article/laser-welding-of-nitinol-shape-memory-alloys/>
- [9] Poruchy erekce: Vědci navrhli vylepšený model implantátu. *Moje zdraví* [online]. 23.3.2017 [cit. 2018-07-31]. Dostupné z: <https://www.mojezdravi.cz/novinky/poruchy-erekce-vedci-navrhli-vylepseny-model-implantatu-2273.html>
- [10] *BE MEDICAL: Vascular Surgery* [online]. 2014 [cit. 2018-07-21]. Dostupné z: <https://www.bemedical.be/products/vascular-surgery>
- [11] Cook Medical's Formula Stent for Atherosclerotic Renal Artery Disease. *Medgadget* [online]. 2004, 5.5.2011 [cit. 2018-07-21]. Dostupné z: https://www.medgadget.com/2011/05/cook_medicals_formula_stent_for_atherosclerotic_renal_artery_disease.html
- [12] BEZROUK, Aleš. *Fyzikální model spirálního stentu*. Hradec Králové, 2007. Disertační práce. Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze.
- [13] GUERRA, Andres a Melissa KIRKWOOD. Severe generalized dermatitis in a nickel-allergic patient with a popliteal artery nitinol stent. *Journal of Vascular Surgery Cases and Innovative*

Techniques. 2017, **3**(1), 23-25. DOI: 10.1016/j.jvscit.2016.08.002. ISSN 24684287. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S246842871630048X>

[14] A guide to 'hardware and software' on the plain abdominal radiograph. *EPOS TM* [online]. [cit. 2018-07-22]. Dostupné z: https://posterng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&task=viewsection&pi=495&ti=1941&searchkey=

[15] Materiály s tvarovou pamětí. *Wikiskripta* [online]. 3.2.2018 [cit. 2018-07-23]. Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/w/Materi%C3%A1ly_s_tvarovou_pam%C4%9Bt%C3%AD

[16] VORWERK, Dierk. Endovascular Treatment of Lower Extremity Arterial Occlusive Disease. *Comprehensive Vascular and Endovascular Surgery*. Elsevier, 2009, 2009, , 137-150. DOI: 10.1016/B978-0-323-05726-4.00009-3. ISBN 9780323057264. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323057264000093>

[17] Bard peripheral. *Chm ChileMedical* [online]. [cit. 2018-07-21]. Dostupné z: <http://www.chmchilemedical.cl/bard-peripheral.html#>

[18] Zeitbombe im Bauch. *Stuttgarter zeitung* [online]. 8.10.2017 [cit. 2018-07-21]. Dostupné z: <https://www.stuttgarter-zeitung.de/inhalt.operationsmethoden-bei-einem-aneurysma-zeitbombe-im-bauch.e49dafdb-cce5-4265-b3f0-a68d33f2dfb8.html>

[19] SX-ELLA Stent Jícnový Degradabilní BD - BD STENT. *ELLA CS* [online]. [cit. 2018-07-21]. Dostupné z: <https://www.ellacs.cz/sx-ella-stent-jicnovy-biodegradabilni-bd-stent.html>

[20] TEPE, Gunnar, Joerg SCHMEHL, Hans P WENDEL, Sivio SCHAFFNER, Stephan HELLER, Marc GIANOTTI, Claus D CLAUSSEN a Stephan H DUDA. Reduced thrombogenicity of nitinol stents—In vitro evaluation of different surface modifications and coatings. *Biomaterials*. 2006, **27**(4), 643-650. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.06.004. ISSN 01429612. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0142961205005727>

[21] Navigator EVO – systém pro opracování kořenových kanálků. *Medin* [online]. [cit. 2018-07-23]. Dostupné z: <http://medin.cz/navigator-evo>

[22] Umíme nahradit téměř všechny kosti v lidském těle. *Lidovky* [online]. 9.3.2010 [cit. 2018-07-23]. Dostupné z: https://relax.lidovky.cz/umime-nahradit-temer-vsechny-kosti-v-lidskem-tele-fvc-/veda.aspx?c=A100309_134731_In_veda_ev

[23] Fixní rovnátka. *Ortodoncie Havířov* [online]. 2018 [cit. 2018-07-23]. Dostupné z: <http://www.ortodoncie-havirov.cz/sluzby/rovnatka>

[24] Why need IVC Filter Placement?. *Lion Law* [online]. 2017, 13.6.2017 [cit. 2018-07-23]. Dostupné z: <https://www.lionlawllp.com/ivc-filter-placement-done/>

[25] Extraction Basket, 4 monofilament wires, Dormia-type, Basket 40mm. *Bio Serve: Medical Sales* [online]. 2016 [cit. 2018-07-23]. Dostupné z: <https://www.bioserve.co.nz/extraction-basket-4-monofilament-wires-dormia-type-basket-40mm.html>

- [26] Penhaker M. a kol.: Lékařské diagnostické přístroje – učební texty. VŠB-TU Ostrava, Ostrava, 2004.
- [27] *Informace o zveřejnění nových právních předpisů pro zdravotnické prostředky* [online]. 11.5.2017 [cit. 2018-07-20]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/zdravotnicke-prostredky/informace-o-zverejneni-novych-pravnich-predpisu-pro>
- [28] Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/745 ze dne 5. dubna 2017 o zdravotnických prostředcích, změně směrnice 2001/83/ES, nařízení (ES) č. 178/2002 a nařízení (ES) č. 1223/2009 a o zrušení směrnic Rady 90/385/EHS a 93/42/EHS
- [29] Zákon 268/2014 Sb., o zdravotnických prostředcích a o změně zákona č. 634/2004 Sb., o správních poplatcích, ve znění pozdějších předpisů
- [30] ZP-19 verze 3. *Sukl* [online]. 2010, 3.2.2014 [cit. 2018-07-19]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/zdravotnicke-prostredky/zp-19-verze-3>
- [31] Doc. MUDr. POHL, I. *Od prototypu zdravotnického prostředku k pacientovi, Legislativa EU*. ELLA-CS, Hradec Králové.
- [32] *Registr Zdravotnických Prostředků* [online]. [cit. 2018-07-19]. Dostupné z: <https://eregpublicsecure.ksrzis.cz/Registr/RZPRO/>
- [33] Registr zdravotnických prostředků. *SÚKL* [online]. 2010 [cit. 2018-07-19]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/zdravotnicke-prostredky/registr-zdravotnickych-prostredku>
- [34] ELLA-CS S.R.O. a VŠCHT PRAHA. *Požadavky na výrobní vstupy v biomateriálové oblasti*. 2017.
- [35] Stent manufacturing process. *STI laser* [online]. 2011 [cit. 2018-07-24]. Dostupné z: <https://www.sti-laser.com/products/stents/stent-manufacturing-process/>
- [36] Rotary stages for laser-machining tubes, stents. *Industrial laser solutions* [online]. [cit. 2018-07-24]. Dostupné z: <https://www.industrial-lasers.com/articles/2012/05/rotary-stages-for-laser-machining-tubes-stents.html>
- [37] Now made in Brazil - First stent produced in the country to correct narrowing of arteries wins market. *Scitech* [online]. [cit. 2018-07-24]. Dostupné z: <http://www.scitechmed.com/informative-channel/news/now-made-in-brazil-first-stent-produced-in-the-country-to-correct-narrowing-of-arteries-wins-market/>
- [38] Stretch™ VL Flexima: Ureteral Stent Set. *Boston Scientific* [online]. [cit. 2018-07-24]. Dostupné z: <http://www.bostonscientific.com/en-US/products/stents--ureteral/stretch-vl.html>
- [39] Prevodový systém srdca. *TECH mED* [online]. [cit. 2018-07-24]. Dostupné z: <https://www.techmed.sk/cievne-zasobenie-srdca/>
- [40] O'BRIEN, B, W.M CARROLL a M.J KELLY. Passivation of nitinol wire for vascular implants—a demonstration of the benefits. *Biomaterials* [online]. 2002, **23**(8), 1739-1748

[cit. 2018-07-28]. DOI: 10.1016/S0142-9612(01)00299-X. ISSN 01429612. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014296120100299X>

[41] HIŘMANOVÁ, Klára. Korozní únava pletených NiTi stentů. Praha, 2014. Diplomová práce. Fakulta elektrotechnická ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ v PRAZE. Vedoucí práce RNDr P. Šittner CSc

[42] ASCHERMANN, Michael, Jan HORÁK, Vít ŘEZNÍČEK, Stanislav ŠIMEK, František HOLM a Ondřej ASCHERMANN. STENTY S LOKÁLNÍM UVOLŇOVÁNÍM LÉKŮ K PREVENCI RESTENÓZY PO KORONÁRNÍCH INTERVENCÍCH. *Interní medicína pro praxi*. 2002, **2002**(8), 392-395.

[43] Drug-eluting Balloon. *Wikiskripta* [online]. [cit. 2018-07-28]. Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/w/Drug-eluting_Balloon

[44] ŠIMEK S., HORÁK J., KUCHYNKA P., ŠKVAŘILOVÁ M., HUMHAL J., MRÁZEK V., DANZIG V. a ASCHERMANN M. Lékové stenty – mechanismy účinku a současné indikace. *Kardiol Rev Int Med*. 2005, **7**(3), 144-150.

[45] FDA Expands CoreValve Indication for TAVR in High-Risk Surgical Patients. *Diagnostic and Interventional Cardiology*[online]. 12.6.2014 [cit. 2018-07-31]. Dostupné z: <https://www.dicardiology.com/product/fda-expands-corevalve-indication-tavr-high-risk-surgical-patients>

[46] Triangular Prostatic Stent (TPS). *Allium Medical* [online]. 2013 [cit. 2018-07-31]. Dostupné z: <http://www.allium-medical.com/triangular-prostatic-stent-tps/>

[47] EGIS Stent Manufacturing Process. In: *Youtube* [online]. 27.11.2012 [cit. 2018-07-31]. Dostupné z: https://www.youtube.com/watch?v=_WEnho3noDc . Kanál uživatele BVM Medical

Seznam obrázků

Obrázek 1 Drsnost povrchů z Nitinolu, vlevo tenká vrstva, vpravo 10 μm silný drát [1].....	11
Obrázek 2 Výsledky in vitro testů biokompatibility [1].....	11
Obrázek 3 Schéma martenzitické transformace SMA materiálů [4].....	14
Obrázek 4 Jednostupňová transformace [2].....	15
Obrázek 5 Dvoustupňová transformace [2].....	16
Obrázek 6 Fázový diagram Nitinolu [7].....	16
Obrázek 7 cyklická tahová zkouška [2].....	17
Obrázek 8 Rozdílné hladiny UPS a LPS [2].....	18
Obrázek 9 RTG stentu v dolní duté žíle A - předo-zadní snímek, B - boční snímek [14].....	19
Obrázek 11 využití Nitinolu v endodoncii, systém pro opracování kořenových kanálků [21].	21
Obrázek 10 Ortodontický aparát [23].....	21
Obrázek 12 Kavální filtr [24] Obrázek 13 Dormia klička [25].....	21
Obrázek 14 Průběh katetrizace [26].....	22
Obrázek 15 Core Valve, náhrada aortální chlopně [45].....	22
Obrázek 16 Stent [10].....	23
Obrázek 17 Balón-expandibilní stent [11].....	24
Obrázek 18 Stent-graft [17].....	25
Obrázek 19 Biodegradabilní jícnový stent značky ELLA CS, mezinárodní patent české firmy [19].....	26
Obrázek 20 Krevní zásobování srdce [39].....	27
Obrázek 21 Stent-graft zavedený v břišní aortě [18].....	28
Obrázek 22 Trojúhelníkový prostatický stent [46].....	29
Obrázek 23 Ureterální stent [38].....	29
Obrázek 24 Přípravek na pletení stentů [47].....	31
Obrázek 25 Postupné navíjení drátu do výpletu stentu [47].....	31
Obrázek 26 Doplezení stentu do požadované délky a vzoru [47].....	31
Obrázek 27 Laserem vyřezaný stent [36].....	32
Obrázek 28 Stent vyřezávaný laserem [37].....	32
Obrázek 29 obrázky nitinolových stentů před expozicí krvi, zvětšení 350x, povrchové úpravy: (A) mechanické leštění, (B) pasivace, (C) pískování (D) elektrolýza, (E) vrstva heparinu, (F) pokrytí hliníkem, (G) pokrytí Elast Eon™, (H) přidání membrány z Elast-Eon™ [20].....	34
Obrázek 30 Počet krevních destiček [20].....	35
Obrázek 31 Skutečné změny počtu krevních destiček [20].....	35
Obrázek 32 zachycení stentů po 120 minutách expozici krve (A) polyuretanový povrch, (B) pískování, (C) elektrolýza, (D) pasivace [20].....	35