

PODATNOŚĆ IMPLANTÓW KARDIOLOGICZNYCH NA BIODEGRADACJĘ – PRZEGLĄD LITERATURY

SUSCEPTIBILITY OF CARDIAC IMPLANTS TO BIODEGRADATION – A REVIEW

**Paulina Dederko, Mateusz Woźniak, Edyta Malinowska-Pańczyk,
Hanna Staroszczyk*, Ilona Kołodziejska³**

Politechnika Gdańska, Wydział Chemiczny, Katedra Chemii, Technologii i Biotechnologii
Żywności, 80-233 Gdańsk, ul. Narutowicza 11/12

*e-mail: hanna.staroszczyk@pg.gda.pl

STRESZCZENIE

Do implantów kardiologicznych należą sztuczne zastawki serca, naczynia krwionośne oraz stenty naczyniowe i stymulatory serca. Wszczyepy te umieszcza się w miejscu nieprawidłowo działającego elementu w celu poprawy stanu zdrowia i jakości życia pacjenta. Prawidłowe funkcjonowanie implantów może zostać zaburzone przez biodegradację, która nie jest efektem jednego procesu, lecz skutkiem synergicznego działania wielu czynników natury biologicznej, chemicznej i fizycznej. W pracy scharakteryzowano materiały stosowane do wytwarzania implantów kardiologicznych oraz omówiono procesy biodegradacyjne, na jakie są one narażone w organizmie człowieka. Opisano zagrożenia biologiczne, m.in. reakcje układu immunologicznego i tworzenie stanu zapalnego w miejscu implantacji, ryzyko związane z nadmiernym wykrzepianiem krwi na powierzchni wszczepu oraz działalność drobnoustrojów, zarówno fizjologicznej mikroflory, jak i patogenów, szczególnie niebezpiecznych w przypadku biofilmu. Przedstawiono zagrożenia wynikające z działania związków chemicznych obecnych we krwi i degradację oksydacyjną, związaną z utlenianiem metali lub grup funkcyjnych w polimerach i powstawaniem wolnych rodników. Przybliżono procesy degradacji fizycznej, szczególnie procesu mineralizacji.

Słowa kluczowe: implanty kardiologiczne, biomateriały, biodegradacja

ABSTRACT

Cardiac implants include artificial heart valves, blood vessels, cardiovascular stents, and pacemakers. They are implanted at the malfunctioning places in order to improve patients' health and life quality. The proper functioning of implants may be disrupted due to their biodegradation, which is not a result of a single process, but rather many synergistic actions of biological, chemical, and physical factors. In this paper, the materials used in the cardiac implants production were characterized, and their potential biodegradation in the human body is discussed. Biological hazards, i.e. immune response and inflammation at the implantation site, the microbial activity, both of physiological microflora and pathogenic, particularly dangerous as a biofilm, and the risk of excessive blood clotting on the implant surface, were described. The hazards due to chemicals present in the blood and the oxidative degradation associated with radical reactions and oxidation of metals or polymer functional groups were presented as well. The physical degradation, particularly by mineralization, was also discussed.

Keywords: cardiac implants, biomaterials, biodegradation

1. Wprowadzenie

Nieprawidłowa dieta, otyłość, brak aktywności fizycznej czy palenie papierosów, to główne powody chorób układu krążenia, które są obecnie jedną z najczęstszych przyczyn śmierci zarówno w Polsce, jak i na świecie. Choroby te leczy się farmakologicznie, a gdy ten sposób jest nieskuteczny, szansą na poprawę stanu zdrowia pacjenta jest wszczepienie implantu w miejsce nieprawidłowo funkcjonującego organu.

Stosowanie implantów sercowo-naczyniowych przynosi wiele korzyści, poprawia stan zdrowia oraz jakość życia chorego, a niejednokrotnie decyduje o jego przeżyciu. Niesie ono jednak za sobą także wiele ograniczeń i niedogodności dla pacjentów. Związane są one m.in. z wykonywaniem nieinwazyjnych badań obrazowych, np. rezonansu magnetycznego, lub przyjmowaniem leków immunosupresyjnych, chroniących przed odrzuceniem przeszczepu przez układ immunologiczny chorego. Wprowadzenie implantu kardiologicznego do układu krążenia zwiększa też ryzyko zakrzepicy w miejscu implantacji, która może uniemożliwiać prawidłowe działanie implantu i być dużym zagrożeniem dla zdrowia, a nawet życia chorego. Z tego względu konieczne jest przyjmowanie leków przeciwplatekcyjnych, zwykle do końca życia pacjenta.

Poważnym problemem prowadzącym do nieprawidłowego funkcjonowania implantów sercowo-naczyniowych jest ich biodegradacja. Do zmian degradacyjnych implantu może dojść w wyniku fizycznych i biochemicznych przemian zachodzących w organizmie ludzkim, a także w następstwie działania enzymów wytwarzanych przez drobnoustroje.

2. Charakterystyka materiałów stosowanych do wykonywania implantów kardiologicznych

Implanty kardiologiczne są stosowane, jeśli inne, mniej inwazyjne metody leczenia, zawodzą, a zmiany chorobowe powodujące utratę charakterystycznych właściwości organu, uniemożliwiają pełnienie jego funkcji. Wśród implantów kardiologicznych wyróżnia się: sztuczne zastawki serca i naczynia krwionośne (stentgrafty) oraz stenty naczyniowe i stymulatory serca (rozsuszki). Sztuczne zastawki serca mogą być mechaniczne i biologiczne, przy czym oba rodzaje mają zalety i wady, a o wyborze wszczepianego modelu decyduje stan zdrowia i wiek pacjenta [1].

Zastawki mechaniczne wykonuje się z materiałów odpornych na: ścieranie, działanie naprężeń, tworzenie się zakrzepów, obróbkę technologiczną (szczególnie sterylizację w wysokich temperaturach lub promieniowaniem jonizującym) i degradację w fizjologicznym środowisku. Wśród tego rodzaju zastawek jako pierwsze stosowane były zastawki kulowe, których kula wykonana była z silikonu, a obręcz z gumy silikonowej, pokrytej politetrafluoroetylenem (PTFE). Duża odporność na biodegradację PTFE nadawała implantom trwałość, nawet w przypadku zakażeń [2]. Zastawki o takiej konstrukcji wywoływały jednakże zaburzenia w przepływie krwi, dlatego w 2007 roku całkowicie zaprzestano ich produkcji [3], zastępując je zastawkami jedno- lub dwudyskowymi. Niestety, wszczepienie zastawki jednodyskowej również może powodować zmniejszony przepływ krwi, przerost śródbłonna oraz zwiększoną krzepliwość, dlatego często zastępuje się je dwudyskowymi (dwupłatkowymi) [4]. Te ostatnie produkuje się m.in. z pirolitycznie utwardzonego węgla, ze względu na jego dużą odporność na utlenianie w temperaturze fizjologicznej (36,6 °C), oraz z tytanu, cechującego się dużą biogodnością i odpornością na biokorozyję. W produkcji tego typu zastawek wykorzystuje się również tkaniny z włókien PTFE i politereftalanu etylenu (PET). Najistotniejszą zaletą wszystkich zastawek mechanicznych jest ich długa żywotność, sięgająca nawet 100 lat, co u młodych pacjentów znacznie zmniejsza ryzyko reoperacji. Zasadniczą ich wadą jest natomiast konieczność dożywotniego stosowania przez pacjentów leków przeciwplatekcyjnych [4, 5].

W odróżnieniu od zastawek mechanicznych, te biologiczne wytwarzane są wyłącznie z materiału biologicznego lub jego połączenia z syntetycznym polimerem. Ich implantacja nie wymaga stosowania leków przeciwplatekcyjnych, jednak w porównaniu z zastawkami mechanicznymi, cechują się one znacznie krótszą żywotnością, średnio ok. 10–15 lat. Uniemożliwia to stosowanie tego typu rozwiązań u bardzo młodych pacjentów, ponieważ krótka żywotność implantu zmuszałaby do przeprowadzenia reoperacji. Zastawki biologiczne mogą być bezstentowe i stentowe. Te pierwsze w całości wytwarzane są z tkanek zwierzęcych, np. z osierdzia wieprzowego, wołowego lub końskiego oraz z zastawki

świńskiej. Choć są one gorzej implantowalne od zastawek stentowych, to posiadają większą od nich odporność na mineralizację. Zwiększa ona ich żywotność, ponieważ nie powoduje sztywnienia zastawki, wywołującego dodatkowe naprężenia w sercu. W zastawkach stentowych płatki wykonane są z materiału biologicznego, natomiast stent ze stali nierdzewnej, np. stopu niklu z tytanem (nitinolu), często pokrytego włóknami PET. Dzięki obecności stentu, implant można łatwo i stabilnie umocować w miejscu wszczepienia, skutkiem czego zwiększa się szansa na powodzenie operacji [6].

Zastawki mechaniczne i biologiczne implantowane są zwykle metodą klasyczną, czyli podczas operacji na otwartym sercu, wymagającej zatrzymania pracy serca i zastosowania krążenia pozaustrojowego. Innowacyjny sposób wszczepienia zastawki, polegający na przezskórnym wprowadzeniu jej do serca, zapewniają zastawki TAVI (ang. *Transcatheter Aortic Valve Implant*). Wskazaniem do ich zastosowania jest m.in. podeszły wiek pacjenta lub choroby współistniejące, zwiększające ryzyko operacyjnej wymiany zastawki, tj. przewlekła obturacyjna choroba płuc lub niewydolność nerek, które mogą prowadzić do ciężkiego uszkodzenia aorty, np. do jej zwężenia lub niedomykalności zastawki aortalnej [7]. Obecnie stosowane są dwa typy zastawki TAVI, o nazwach handlowych CoreValve i Edwards SAPIEN. W przypadku CoreValve, płatki zastawki, otrzymane ze świńskiego osierdzia, osadzone są na stencie wykonanym z nitinolu, który w miejscu implantacji ulega samorozprężeniu. Natomiast w przypadku zastawki Edwards SAPIEN płatki z wołowego osierdzia osadzone są na stencie ze stali nierdzewnej, który rozprężany za pomocą balonu wypełnionego płynem fizjologicznym lub powietrzem. Wszczepienie każdej z wymienionych zastawek odbywa się przy użyciu specjalistycznego cewnika, wprowadzanego przez tętnicę udową, pachową lub podobojczykową [8, 9]. Chociaż implantacja zastawek TAVI wiąże się ze zmniejszoną inwazyjnością zabiegu, to wskazaniem do ich zastosowania jest nadal wyłącznie ciężki stan pacjenta, uniemożliwiający zastosowanie klasycznej metody implantacji. Wynika to z licznych powikłań pooperacyjnych, powstających na skutek niewystarczającego jeszcze poznania tej metody.

Implanty naczyń krwionośnych, tzw. stentgrafty, stosowane są w celu zastąpienia zmienionego w wyniku choroby odcinka naczynia krwionośnego. Najpowszechniej są one stosowane w leczeniu tętniaków aorty. Stentgrafty wykonywane są głównie z tworzyw sztucznych, takich jak PTFE, PET lub poliuretan (PU) [10]. Materiały te nie wykazują wystarczającej biokompatybilności z organizmem człowieka, dlatego prowadzone są badania nad protezami naczyń krwionośnych wytwarzanymi metodami inżynierii tkankowej, których właściwości odpowiadałyby naturalnym naczyniom krwionośnym człowieka [11]. Hodowlę tkankową prowadzi się na rusztowaniu, tzw. zrębie, wykonanym z mieszaniny elastyny i kolagenu, kwasu hialuronowego, fibryny lub kwasu poliglikolowego, który porastają komórki śródbłonna [12, 13, 14, 15, 16]. Niestety, żadne z dotychczas przebadanych takich rusztowań nie zapewnia protezie odpowiednich właściwości mechanicznych.

Stenty stosowane są u pacjentów, u których występują zmiany chorobowe, powodujące patologiczne zwężenie naczyń krwionośnych. Wśród stentów kardiologicznych najpowszechniej stosowane są stenty wieńcowe. Mają one aż 97% skuteczności w leczeniu zamknięcia tętnicy wieńcowej [17, 18], ale stosuje się je również w leczeniu tętniaków aorty i zwężeń naczyń obwodowych. Stenty mogą mieć budowę siateczkową, pierścieniową, w kształcie rurki z nacięciami oraz w kształcie spirali [19], a wykonuje się je ze stopów metali, najczęściej stopu Cr-Ni-Mo lub stopu Ni-Ti. Producenci stentów kardiologicznych dążą, aby były one elastyczne, łatwe w implantacji oraz nie sprzyjały nadmiernej proliferacji komórek i tworzeniu się zakrzepów. Aby zapobiec restenozie – wtórnemu zwężaniu się światła naczynia krwionośnego – stenty pokrywa się lekami antyproliferacyjnymi. Cienka warstwa leku nie zapobiega jednak zwiększonej krzepliwości krwi w kontakcie z metalowym stentem, dlatego prowadzone są badania nad udoskonaleniem właściwości przeciwwakrepowych powierzchni implantu. Udowodniono też, że stent pełni funkcję poszerzającą i przebudowującą naczynie krwionośne tylko przez kilka miesięcy po implantacji, a po tym czasie pokrywa się śródbłonkiem i traci te właściwości [20]. Inną niedogodnością może być niepełne wgojenie się stentu, zagrażające zdrowiu pacjenta poprzez wywołanie przewlekłego stanu zapalnego, prowadzącego do zakrzepicy. Obecność stentu wewnątrz naczynia uniemożliwia ponadto kolejne interwencje chirurgiczne i utrudnia stosowanie badań obrazowych.

Rozwiązaniem problemów związanych ze stosowaniem niebiodegradowalnych stentów wykonanych ze stopów metali, są stenty ulegające biodegradacji w określonym czasie, z reguły po 12–18 mies.

po implantacji, wykonywane głównie z poli(kwasu mlekowego) (PLA) lub z biokorodujących stopów metali, np. stopów żelaza i stopów magnezu. Do stentów wykonanych na bazie PLA należą: Igaki-Tamai (firmy *Igaki Medical Planning*), Absorb (firmy *Abbott Vascular*), DESolve (firmy *Elixir Medical*) i Ideal (firmy *Xenogenics Corp*), a do stentów z biokorodujących stopów żelaza i magnezu, odpowiednio, NOR-I (firmy *Devon Medical*) i Dreams i Lekton Magic (firmy *Biotronic*). Podobnie jak stenty niebiodegradowalne, te ulegające rozkładowi nie powinny ulegać przemieszczaniu, a jednocześnie być widoczne w badaniu radiologicznym, np. w badaniu RTG [21].

Pierwsze wszepienie człowiekowi biodegradowalnego stentu miało miejsce w 1998 roku podczas badania klinicznego stentu Igaki-Tamai. Wykonany był on z poli(kwasu L-mlekowego) (PLLA) o spiralnie ułożonej, zygzakowatej konstrukcji, zapobiegającej uszkodzeniom naczyń w procesie implantacji [22]. Wyniki badań klinicznych wykazały, że stent ten jest bezpieczny i skuteczny; udowodniono, że produktami jego biodegradacji jest głównie woda i CO₂, a ewentualne pozostałe fragmenty, mniejsze niż 2 μm, ulegają wchłonięciu przez makrofagi na drodze fagocytozy [22, 23]. Istotnym ograniczeniem stosowania stentu Igaki-Tamai jest jednak konieczność użycia rozgrzanego do 65–70 °C kontrastu, powodującego rozprężenie stentu po jego wszepieniu. Tak wysoka temperatura może powodować martwicę ściany naczyń krwionośnego, prowadząc do nadmiernej proliferacji komórek śródbłonna oraz zwiększenia adhezji płytek krwi do ściany naczyń, a to skutkuje tworzeniem zakrzepów. Obecnie producent wyeliminował konieczność stosowania rozgrzanego kontrastu, dzięki czemu stent otrzymał certyfikat CE (Conformité Européenne) i stosowany jest w terapii naczyń obwodowych [24].

Innym, dobrze poznanym pod względem działania, biodegradowalnym stentem posiadającym certyfikat CE, jest stent Absorb, zwany reabsorbownym rusztowaniem naczyniowym [25]. Podobnie jak stent Igaki-Tamai wykonany jest on z PLLA, ale od Igaki-Tamai różni go warstwa pokrywająca jego powierzchnię, wykonana z amorficznego kopolimeru kwasu L- i D-mlekowego (PDLLA), połączonego w stosunku 1:1 z lekiem antyproliferacyjnym – ewerolimusem. Amorficzna postać poli(kwasu mlekowego) ulega szybszej degradacji niż PLLA, z którego wykonane jest rusztowanie, dlatego uwolniona w krótkim czasie duża ilość leku zapobiega nadmiernemu rozrostowi śródbłonna [26]. Hydroliza wiązań estrowych PLLA i poli-(kwasu D-mlekowego) (PDLA) podczas degradacji stentu prowadzi do powstania kwasu mlekowego, fagocytowanego przez makrofagi, a ostatecznymi produktami degradacji są woda i CO₂. Badania kliniczne wykazały, że wszepienie takiego stentu wpływa pozytywnie na przebudowę naczyń wieńcowych i tylko w jednym przypadku, w 30 osobowej grupie pacjentów, doszło do powikłań sercowo-naczyniowych [27, 28]. Badania pacjentów po 2 latach od implantacji wykazały natomiast całkowity powrót zdolności motorycznych naczyń w miejscu implantacji przy nieznacznym, akceptowalnym zmniejszeniu światła naczyń [26, 29]. Niewielkie zmniejszenie średnicy przekroju naczyń krwionośnego skłoniło jednak producenta do modyfikacji konstrukcji stentu. W celu zwiększenia jego siły radialnej oraz bardziej równomiernego i symetrycznego przylegania stentu do ściany naczyń krwionośnego, powodującego jej lepsze podparcie, zastosowano gęstsze ułożenie przęseł w ścianie stentu. Wywołało to jedynie niewielkie zmniejszenie średnicy naczyń w początkowej fazie po implantacji i nie powodowało dalszych zmian nawet po 2 latach od wszepienia [30].

Biodegradowalnym implantem wykonanym z PLLA jest też stent DESolve. Podobnie jak Absorb uwalnia on z zewnętrznej powłoki, wykonanej z amorficznego PDLLA, leki antyproliferacyjne – nowolimus lub miolimus. Stent ten nie jest jeszcze komercyjnie stosowany, ale wstępne wyniki badań klinicznych są bardzo obiecujące [31].

Materiałem do otrzymywania biodegradowalnych stentów jest również mieszanina bezwodnego PLA i kwasu salicylowego z domieszką leku antyproliferacyjnego – sirolimus. Takie połączenie zastosowała firma Xenogenics Corp w stencie Ideal. Jak wykazał Jabara i wsp. (2008) obecność kwasu salicylowego działa przeciwzapalnie, a jednocześnie pozwala na kontrolowane uwalnianie leku antyproliferacyjnego [32]. Badania kliniczne dowiodły, że zastosowanie takiego rozwiązania zapobiega zapadaniu się naczyń krwionośnego i stentu, jednak nie jest wystarczające do zahamowania proliferacji [33]. Aby temu zapobiec zwiększono dawkę leku antyproliferacyjnego na powierzchni stentu i obecnie otrzymany stent znajduje się w fazie badań przedklinicznych.

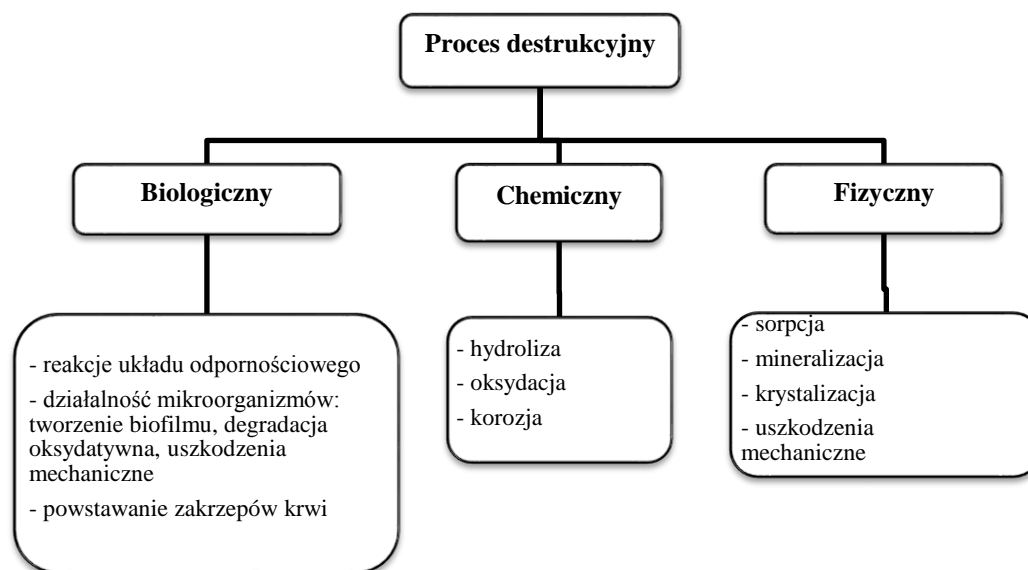
Podczas próby wytworzenia stentu z biodegradowalnych stopów metali żelaza i magnezu w bada-

niach *in vivo* przeprowadzonych na królikach wykazano, że stenty ze stopów żelaza nie powodują incydentów zakrzepowych oraz nadmiernego stanu zapalnego [34]. W organizmach badanych zwierząt stwierdzono jednak liczne uszkodzenia błony elastycznej i mięśniowej naczynia, co spowodowało, że zaprzestano dalszych badań nad tymi implantami. Stenty ze stopu magnezu są natomiast stosowane w leczeniu chorób wieńcowych. Produktami ich biodegradacji są dobrze tolerowane przez organizm człowieka jony magnezu. Przykładami takich stentów są Lekton Magic oraz Dreams firmy *Biotronic*, które wykonane ze stopu magnezu zawierającego domieszki cyrkonu i itru. Oba stenty posiadają certyfikat CE, a dodatek metali ziem rzadkich oraz leku antyproliferacyjnego – paklitakselu, pozwala na wydłużenie czasu degradacji oraz poprawienie właściwości mechanicznych stentu [35, 36, 37].

3. Biodegradacja implantów kardiologicznych

3.1. Wstęp

Implanty kardiologiczne zastępują nieprawidłowo funkcjonujący organ, poprawiając stan zdrowia i jakość życia pacjenta, jednak ich praca może zostać zaburzona poprzez proces biodegradacji. Biodegradacja implantów kardiologicznych to szereg zjawisk zachodzących w organizmie pacjenta, które prowadzą do takich zmian ich właściwości fizykochemicznych, które powodują, że przestają one prawidłowo funkcjonować i spełniać swoją rolę. Biodegradacja nie jest efektem jednego procesu, lecz skutkiem synergicznego działania wielu różnych czynników (rys. 1), które trudno jest rozgraniczyć i traktować oddzielnie. Problem biodegradacji należy rozpatrywać szeroko, analizując wpływ jednych czynników, na powstanie innych [38, 39].



Rys. 1. Podział procesów działających destrukcyjnie na implanty kardiologiczne

W zależności od funkcji jaką implant ma spełniać w organizmie, stawiane są mu różne wymagania co do odporności na degradację. Na przykład, wszczepiane dożywno zastawki serca, stentgrafty, niebiodegradowalne stenty naczyniowe lub stymulatory serca, powinny być wykonane z materiałów odpornych na warunki panujące w organizmie człowieka i nie ulegać degradacji. Natomiast implanty, tj. biodegradowalne stenty, przeciwnie, powinny ulegać rozkładowi w momencie, gdy spełnią swoją funkcję. Niezależnie od materiału, z którego wykonany jest implant, wprowadzone do organizmu obce ciało wywołuje odpowiedź układu immunologicznego. Dotyczy to przede wszystkim implantów biologicznych, które traktowane są przez organizm jako antygeny, przeciwko którym wytwarza on swoiste przeciwciała, mające doprowadzić do ich usunięcia. Obecne we krwi enzymy i inne białka, lipidy, jony soli nieorganicznych, takie jak Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , PO_4^{3-} , HCO_3^- , Cl^- , SO_4^{2-} oraz wolne rodniki mogą również reagować z materiałem implantu, w wyniku czego może dojść do pogorszenia jego właściwości fizykochemicznych [40, 41]. Implanty mogą na przykład z czasem ulegać rozpuszczaniu,

kruszyć się, pękać, stawać się elastyczne 0 lub przeciwnie, nadmiernie sztywne [42].

Żaden materiał używany do produkcji implantów kardiologicznych nie jest całkowicie odporny na destrukcyjne procesy ze strony organizmu [41]. Dlatego też, w celu wyeliminowania niekorzystnych czynników będących konsekwencją różnych reakcji biochemicznych zachodzących w organizmie człowieka, istniejące materiały modyfikuje się, a także poszukuje nowych, bardziej kompatybilnych i odpornych na degradację.

3.2. Biodegradacja biologiczna

3.2.1. Reakcja układu immunologicznego

W wyniku operacji chirurgicznej dochodzi do przerwania ciągłości tkanek, a wprowadzony implant, traktowany przez organizm jako ciało obce, wywołuje reakcję immunologiczną i prowadzi do powstania stanu zapalnego [43]. Już kilka godzin po operacji zostają pobudzone komórki tuczne i dendrytyczne oraz makrofagi, które wydzielają mediatory reakcji zapalnej, tj. cytokiny, prostaglandyny, leukotrieny i bradykininy. Substancje te powodują zwiększenie ukrwienia okalających tkanek, rozszerzenie naczyń krwionośnych, do którego został wprowadzony implant oraz rozszerzenie sąsiadujących, mniejszych naczyń krwionośnych, umożliwiając napływ innych komórek układu odpornościowego, głównie makrofagów i neutrofilów, mających zdolność fagocytozy. Komórki te próbują usunąć implant z organizmu, co w konsekwencji może prowadzić do odrzucenia wszczepu [39, 43, 44, 45]. W procesie rozwoju reakcji zapalnej, podczas tzw. wybuchu tlenowego neutrofilów i komórek żernych, powstaje ponadto duża ilość reaktywnych form tlenu (RFT). Z jednej strony proces ten reguluje funkcje bakterioobójcze neutrofilów [39], jednak z drugiej, tworzące się RFT mogą indukować reakcje rodnikowe z grupami funkcyjnymi obecnymi w materiale implantu, prowadząc w konsekwencji do jego biodegradacji [46]. W celu osłabienia reakcji immunologicznej, pacjentom po operacji podaje się leki immunosupresyjne mające hamować odpowiedź układu immunologicznego. Nie daje to jednak całkowitej pewności, że implant nie zostanie odrzucony przez organizm pacjenta [47].

3.2.2. Działalność mikroorganizmów

Do uszkodzenia implantów kardiologicznych mogą przyczyniać się mikroorganizmy. Źródłem drobnoustrojów najczęściej jest mikroflora własna skóry i błon śluzowych człowieka, środowisko szpitalne, infekcja rany pooperacyjnej lub inne wprowadzone wcześniej implanty. Na negatywny działanie mikroorganizmów narażone są wszystkie wszczepy [48, 49].

Mikroorganizmy mogą rozwijać się zarówno na powierzchni implantu, jak i w jego porach. Wzrost drobnoustrojów w porach biomateriału, z którego wykonany jest implant, może powodować jego odkształcenia [38]. Ponadto, mikroorganizmy mogą wydzielać one enzymy degradujące cząsteczki polimeru, a następnie zużywać produkty ich rozkładu jako źródło substancji pokarmowych [40]. Biodegradacja wskutek działania enzymów wydzielanych przez mikroorganizmy przebiega w trzech etapach. Pierwszy z nich – biodeterioracja – obejmuje aktywność mikroorganizmów, która powoduje uszkodzenia mechaniczne w materiale. Ponadto, różne związki nieorganiczne i organiczne obecne we krwi mają tendencję do adsorpcji do porowatej struktury materiału implantów, niszcząc wstępnie jego powierzchnię i zwiększając podatność na adhezję drobnoustrojów zarówno na powierzchni materiału, jak i w jego porach. Drobnoustroje zwiększając swoją liczebność przyczyniają się do powstawania dodatkowych naprężeń w materiale, powodując, że implant ulega licznym deformacjom, przez co staje się podatny na działanie enzymów degradujących. To zapoczątkowuje drugi etap niszczenia implantu – biofragmentację. Na tym etapie, w wyniku wydzielanych przez mikroorganizmy produktów metabolizmu, najczęściej kwasów, np. kwasu bursztynowego i kwasu mlekowego, oraz enzymów hydrolizujących, dochodzi do zrywania wiązań międzycząsteczkowych w biopolimerze oraz jego fragmentacji na oligomery i monomery. Kluczową rolę w degradacji enzymatycznej odgrywają hydrolazy (depolimerazy, celulazy, lipazy, amylazy, kutynazy) oraz oksydoreduktazy (oksygenazy i peroksydazy), które mogą powodować, odpowiednio, enzymatyczną hydrolizę oraz enzymatyczne utlenianie i utlenianie z wytworzeniem wolnych rodników. Etap biofragmentacji enzymatycznej materiału polimerowego zachodzi w środowisku wodnym i składa się z 4 faz: dyfuzji enzymu z roztworu do powierzchni biomateriału, adhezji enzymu do tej powierzchni i utworzenia kompleksu enzym-substrat,

reakcji katalizowanej przez dany enzym oraz rozpadu kompleksu enzym-substrat. Zawarte w metabolitach drobnoustrojów kationy metali, np. jony Fe^{2+} , w reakcji z nadtlenkiem wodoru tworzą ponadto rodniki hydroksylowe (reakcja Fentona), które mogą indukować procesy utleniania i redukcji z cząsteczkami polimerów, z których wykonane są implanty. Reakcje zachodzące na tym etapie prowadzą do zmniejszenia masy cząsteczkowej polimeru, a powstające oligomery i monomery wchłaniane są przez mikroorganizmy degradujące w trzecim etapie procesu enzymatycznej degradacji – asymilacji. Długie łańcuchy polimeru są dla mikroorganizmów niedostępne, natomiast produkty degradacji są dla nich doskonałym źródłem węgla, azotu, fosforu i tlenu. Ten łatwy dostęp do substancji odżywczych powoduje zwiększenie liczebności drobnoustrojów i przyspieszenie dalszej degradacji implantu [38, 40].

Innym, bardzo poważnym zagrożeniem dla prawidłowej pracy implantów są mikroorganizmy pojawiające się na ich powierzchni implantu w postaci biofilmu. Po wprowadzeniu wszczepu jego powierzchnia bardzo szybko pokrywa się składnikami krwi, tj. osoczem oraz białkami, np. fibrynogenem, fibronektynami, witronektynami, trombospondyną [50], z którymi drobnoustroje wiążą się za pomocą oddziaływań elektrostatycznych, hydrofobowych lub Van der Waalsa, dzięki wytwarzanym czynnikiem adhezyjnym [50, 51]. Proces tworzenia biofilmu na powierzchni implantów rozpoczyna intensywny wzrost komórek drobnoustrojów już w ciągu 24 godzin po operacji [48]. Ich nawarstwianie się może doprowadzić do znacznego pokrycia materiału implantu mikroflorą, co utrudnia jego prawidłowe funkcjonowanie [50, 51]. Utworzony biofilm jest heterogenną, dobrze zorganizowaną przestrzennie strukturą, złożoną z komórek drobnoustrojów i macierzy (EPS, *ang. Extracellular Polymeric Substance*) wydzielanej przez nie zewnątrzkomórkowo w celach ochronnych. W strukturze biofilmu obecne są liczne kanały umożliwiające transport substancji odżywczych do głębszych jego warstw i utrzymanie odpowiednich warunków dla wzrostu komórek bakterii tam zgromadzonych [49]. Do mikroorganizmów szczególnie podatnych na tworzenie biofilmu należą bakterie Gram-dodatnie: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, bakterie Gram-ujemne: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio cholerae* oraz grzyby z rodzaju *Candida spp.* [50, 51, 52]. Mikroorganizmy w postaci biofilmu są odporne na odpowiedź układu immunologicznego chorego oraz antystatyki i antybiotyki, co może prowadzić do niekontrolowanego rozwoju infekcji i powodować bezpośrednie zagrożenie życia [51, 52]. Przypuszcza się, że duża lekooporność bakterii w postaci biofilmu jest spowodowana wytwarzaniem przez nie zewnątrzkomórkowej macierzy [51, 53]. Jednak największe niebezpieczeństwo związane z bakteriami bytującymi w postaci biofilmu na powierzchni implantów związane jest z ich tendencją do samostnego odrywania się. Mogą one wówczas przedostawać się do krwiobiegu pacjenta i prowadzić albo do groźnych infekcji, których skutkiem może być np. zapalenie wsierdzia, ucha środkowego, dróg moczowych, albo powodować mukowiscydozę i ostre bakteryjne zapalenie stawów. Wykazano, że ok. 25% infekcji wsierdzia wywołanych jest przez bakterie z rodzaju *Staphylococcus*, które bytują w postaci biofilmu i ulegają wysianiu do krwi [50].

3.2.3. Powstawanie zakrzepów krwi

Wszczepiony implant może powodować zwiększone wykrzepianie krwi na jego powierzchni. Sytuacja taka występuje przede wszystkim wtedy, gdy powierzchnia implantu jest uszkodzona. Gromadzące się skrzepliny mogą znacząco utrudniać pracę elementów ruchomych zastawek serca, wywołać zapalenie wsierdzia i doprowadzić do zatoru [1]. Implant może ponadto uszkadzać erytrocyty (hemoliza), które pod wpływem ciśnienia krwi uderzają w jego powierzchnię. W wyniku tego, zostają uwolnione nukleotydy adeninowe (ADP), które poprzez oddziaływanie z specyficznymi receptorami powierzchniowymi, regulują różnorodne procesy fizjologiczne. Receptory takie określa się jako receptory purynowe P2 [54]. Ich obecność na powierzchni płytek krwi oraz interakcje z cząsteczkami ADP prowadzą do aktywacji płytek i powstawania skrzeplin. Aby przeciwdziałać tym niekorzystnym procesom, pacjentom po implantacji podaje się w celach prewencyjnych leki będące inhibitorami receptorów nukleotydowych, w tym, inhibitory receptorów płytkowych dla ADP [54, 55].

3.3. Biodegradacja chemiczna

3.3.1. Hydroliza

Degradacja implantu, będąca skutkiem hydrolizy materiału polimerowego, z którego został on wykonany, prowadzi do zmniejszenia jego masy i powstawania produktów rozkładu, tj. oligomerów i monomerów. Szybkość hydrolizy zależy głównie od ilości grup hydrofilowych obecnych w polimerze. Większość materiałów polimerowych, z których wykonuje się implanty kardiologiczne, poza silnymi wiązaniami kowalencyjnymi tj. węgiel-węgiel, zawiera w swojej strukturze grupy funkcyjne szczególnie podatne na hydrolizę (p. tabela 1) [56]. Hydroliza nieenzymatyczna katalizowana jest przez kwasy, zasady oraz sole nieorganiczne i organiczne [39, 40]. Tych ostatnich jest szczególnie dużo we krwi, z którą implanty kardiologiczne mają bezpośredni kontakt [41]. Hydrolizę enzymatyczną katalizują enzymy z grupy hydrolaz, np. proteazy, esterazy, glikozydazy i fosfatazy. Bez względu na czynniki wywołujące hydrolizę, proces ten może zachodzić powierzchniowo lub w całej objętości materiału i prowadzić do zmiany jego właściwości fizycznych i chemicznych oraz do powstania poważnych uszkodzeń struktury implantów. Występujące naturalnie we krwi lipoproteiny mogą ponadto transportować do wnętrza materiału nieorganiczne jony obecne we krwi, co może dodatkowo przyspieszać degradację implantu [56].

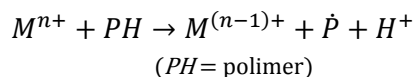
Tabela 1. Grupy funkcyjne polimerów stosowanych do wytwarzania implantów podatne na hydrolizę

Grupa funkcyjna	Przykłady	Produkty hydrolizy
	Amidy (X = NH) Estry (X = O)	+ HX-R'
	Uretany (X = NH; X' = O) Mocznik (X, X' = NH) Węglany (X, X' = O)	R'-XH + CO ₂ + HX'-R''
	Imidy (X = NH) Bezwodniki (X = O)	+
	Acetale	R'-OH + + HO-R''
Grupa funkcyjna	Przykłady	Produkty hydrolizy
	Hemiacetale	+ H-OH
	Etery	R'-OH + HO-R''
	Fosforany(V)	R-OH +

3.3.2. Korozja i degradacja oksydacyjna

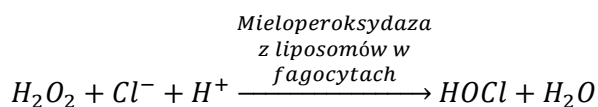
Implanty kardiologiczne wykonane z metali podatne są na korozję. Aby zapobiec temu niekorzystnemu procesowi, metale zastępuje się stopami metali o zwiększonej odporności na korozję [57, 58, 59]. Idealną barierą ochronną przed destrukcyjnymi czynnikami środowiska, a więc również przed korozją, jest też cienka, ściśle przylegająca, warstwa pasywna metalu, powstająca na powierzchni metalowego implantu, dzięki rozpuszczonym we krwi solom [57]. Gdy proces pasywacji zostaje jednak zakłócony, np. przez mikrouszkodzenia lub osadzanie się mikroorganizmów na powierzchni implantów, metalowy implant wykonany nawet ze stopów odpornych na korozję, może być narażony na negatywne działanie środowiska wewnętrznego organizmu [56].

Niszczenie implantów kardiologicznych może być również wywołane przez degradację oksydacyjną, która dotyczy wszczepów wykonanych zarówno z metali, jak i polimerów. Proces ten związany jest z reakcjami rodnikowymi powodującymi utlenianie metali lub grup funkcyjnych w polimerach. Degradacja oksydacyjna może być inicjowana przez organizm człowieka lub przez materiał implantu. Pierwszy z wymienionych procesów wywołany jest przez występujące naturalnie w organizmie wolne rodniki, które działają jako inicjatory łańcuchowych, rodnikowych reakcji homolitycznych oraz rodnikowych reakcji rozpadu heterolitycznego z wytworzeniem karbokationów. Degradacja oksydacyjna inicjowana przez wprowadzony materiał, dotyczy natomiast implantów metalowych pokrytych warstwą polimeru, np. rozruszników serca pokrytych powłoką poliuretanową. Proces ten polega na aktywowanym przez jony metali generowane podczas korozji, utlenianiu polimeru. Potencjał utleniający wzmacniany jest dodatkowo przez inne jony rozpuszczone we krwi. Jony metali mogą bezpośrednio reagować z materiałem polimerowym implantu, w wyniku czego dochodzi do pęknięcia wiązań w polimerach i powstania wolnych rodników (p. rys. 2) oraz reagować z kwasem chlorowym(I), wodą i tlenem, generując RFT, będące substratami w reakcjach rodnikowych [56]:



Rys. 2. Schemat reakcji jonów metali z cząsteczkami polimerów w degradacji oksydacyjnej inicjowanej przez wprowadzony materiał polimerowy

Zarówno degradacja inicjowana przez organizm pacjenta, jak i przez materiał implantu prowadzi do licznych zmian strukturalnych w materiałach polimerowych poprzez, np. usuwanie atomów wodoru i tworzenie wiązań wielokrotnych w łańcuchach polimerów czy też dołączanie do nich nowych grup funkcyjnych, wywołując rozszczepianie cząsteczek polimeru i osłabiając jego strukturę [56]. Anionorodniki nadtlenkowe ($O_2^- \cdot$), powstałe w procesie zapalnym, mogą też bezpośrednio uczestniczyć w reakcjach rodnikowych i przekształcać się w bardziej reaktywne formy, np. do rodników wodoronadtlenkowych (HO_2^{\cdot}) lub, przy udziale dysmutazy nadtlenkowej, do nadtlenu wodoru [39, 46]. Wykazano, że obecność nadtlenu wodoru obniża nie tylko odporność tytanu na korozję, który jest powszechnie stosowanym metalem do produkcji implantów [57, 60], ale może także osłabiać strukturę implantów wykonanych z polimerów [61]. Nadtlenek wodoru, w reakcjach enzymatycznych z jonami chlorkowymi obecnymi w fagocytach ulega też przekształceniu do kwasu chlorowego(I) (p. rys. 3), który działa niszcząco na implant biologiczny, poprzez, np. utlenianie grup aminowych w białkach tkanek do chloroamin, które są związkami silnie utleniającymi. Mogą one reagować z grupami funkcyjnymi obecnymi w polimerowych implantach, np. z grupami amidowymi lub karbaminianowymi w poliuretanowych stentgraftach. Kwas chlorowy(I) jest również prekursorem wolnych rodników ($HOCl \rightarrow HO^{\cdot} + Cl^{\cdot}$). W przypadku metalowych implantów dodatkowo może on utleniać atomy metali ($M^0 + HOCl \rightarrow M^+ + HO^{\cdot} + Cl^-$), powodując ich pęknięcia [57].



Rys. 3. Reakcja tworzenia kwasu chlorowego(I)

3.4. Biodegradacja fizyczna

3.4.1. Uszkodzenia mechaniczne

Implanty kardiologiczne pracują w warunkach cyklicznych obciążeń, dlatego wymagają one zwiększonej odporności na działanie czynników fizycznych. Naprężenia ściskające, ścinające oraz nacisk pod wpływem ciśnienia wytwarzanego przez krążącą krew (ok. 30 milionów uderzeń serca rocznie) może znacznie osłabiać strukturę materiałów, z których wykonane są implanty i doprowadzić do ich odkształceń i deformacji [42, 62].

3.4.2. Kalcyfikacja

Przykładem procesu biodegradacji fizycznej jest kalcyfikacja. Może ona przyczyniać się do bezpośredniego zagrożenia prawidłowej pracy implantów oraz do inicjacji innych czynników degradujących. Kalcyfikacja polega na adsorpcji soli rozpuszczonych w osoczu krwi na powierzchni implantu. Największe powinowactwo do materiału implantu wykazują sole nieorganiczne, które mogą odkładać się w postaci złogów, a najbardziej podatne na ten proces są sole wapnia, głównie fosforan(V) wapnia [63, 64]. Odkładanie się kryształów soli może powodować sztywnienie materiałów [42] co jest efektem szczególnie niepożądanym w przypadku implantów biologicznych, które powinny przez cały czas funkcjonowania pozostać elastyczne. Zwapnienia implantów biologicznych uważa się za główną przyczynę nieprawidłowego ich funkcjonowania [63]. Kryształy gromadzące się na powierzchni stentów stwarzają ponadto niebezpieczeństwo zmniejszenia pola przepływu krwi, a w przypadku zastawek i rozruszników serca może dojść do uszkodzenia ich ruchomych części [56] i powodować wycieki krwi poza układ krążenia [42]. Tworzenie kryształów na powierzchni implantów najczęściej związane jest z powstałymi wcześniej mikropęknięciami, które działają jak „zarodki” reakcji. Pęknięcia te mogą powstawać już w trakcie produkcji implantów oraz w wyniku działania czynników chemicznych i/lub fizycznych po ich wszczepieniu [56]. Ponadto, gromadzące się na powierzchni implantu białka oraz niektóre związki chemiczne, tj. fosfolipidy obecne we krwi, sprzyjają akumulacji soli na powierzchni wszczepionych implantów [63, 64], a fosfataza alkaliczna przyczynia się do powstawania kryształów soli w okolicach uszkodzonych tkanek [65]. Levy i wsp. (1991) w badaniach *in vitro* wykazali, że usieciowanie w strukturę implantu jonów metali, Al^{3+} oraz Fe^{3+} , może znacząco zmniejszyć aktywność fosfatazy alkalicznej i zredukować proces kalcyfikacji [65].

4. Podsumowanie

Analiza dostępnych w literaturze danych wskazuje, że żaden materiał wykorzystywany obecnie do produkcji implantów kardiologicznych nie jest odporny na destrukcyjne procesy ze strony organizmu, a mnogość czynników prowadzących do degradacji powoduje, że ich wyeliminowanie jest niemożliwe. Dlatego materiały przeznaczone na implanty udoskonala się na drodze modyfikacji. Spowolnienie rozkładu materiału można uzyskać np. poprzez zastosowanie materiałów o zwiększonej odporności na czynniki działające w organizmie człowieka oraz przez zastosowanie farmaceutyków, doustne lub w postaci zewnętrznej warstwy powlekającej implant, w tym leków antykoagulacyjnych i immunosupresyjnych. Innym sposobem ograniczenia degradacji implantu jest jego indywidualne dobranie, z zależności od wieku i stanu zdrowia pacjenta. Konieczność wyeliminowania czynników powodujących biodegradację jest też powodem poszukiwania nowych, bardziej trwałych materiałów stosowanych do produkcji implantów kardiologicznych.

LITERATURA

- [1] M. Rachwalik, D. Biały, M. Wawrzyńska: *Mechaniczne protezy zastawek serca – historia i rozwój technologii*, Acta Bio-Optica et Informatica Medica, vol. 16, 2010, s. 265–267.
- [2] G. Rosenberg: *Cardiac Valve Prostheses* [w:] J.D. Bronzino, (red.): *Tissue Engineering and Artificial Organs*, CRC Press, 2006, 64-1–64-23.
- [3] B. Kostrzewa, Z. Rybak: *Rys historyczny, terażniejszość i przyszłość biomateriałów wykorzystywanych w sztucznych zastawkach serca*, Polymers in Medicine, vol. 43, 2013, s. 183–189.

- [4] K. Nair, C.V. Muraleedharan, G.S. Bhuvaneshwar: *Developments in mechanical heart valve prosthesis*, Sadhana - Academy Proceedings in Engineering Sciences, vol. 28, 2003, 575–587
- [5] H. Mohammadi, K. Mequanint: *Prosthetic aortic heart valves: modeling and design*, Medical Engineering & Physics, vol. 33, 2011, s. 131–147.
- [6] M.K. Sewell-Loftin, Y.W. Chun, A. Khademhosseini, W.D. Merryman: *EMT-inducing biomaterials for heart valve engineering: taking cues from developmental biology*, Journal of Cardiovascular Translational Research, vol. 4, 2011, s. 658–671.
- [7] S.H. Rahimtoola: *Valvular heart disease: a perspective on the asymptomatic patient with severe valvular aortic stenosis*, European Heart Journal, vol. 29, 2008, s. 1783–1790.
- [8] A. Olasińska-Wisniewska, M. Grygier, M. Lesiak, O. Trojnarowska, S. Grajek: *Transcatheter aortic valve implantation: The new option for high-risk patients with aortic stenosis*, Cardiology Journal, vol. 18, 2011, s. 462–468.
- [9] E.K. Włodarska, W. Rużyło: *Nowe metody w diagnostyce i terapii – Przewodna implantacja zastawki aortalnej*, Postępy Kardiologii Interwencyjnej, vol. 4, 2008, s. 111–115.
- [10] R. Gattuso, B. Gossetti: *Aorto-enteric fistul a following abdominal aortic aneurysm repair by endograft*, EJVES Extra, vol. 4, 2002, s. 48–51.
- [11] P. Ziętek, B. Butruk, T. Ciach: *Otrzymywanie nowoczesnych biomateriałów do kardiochirurgii metodą inżynierii tkankowej*, Inżynieria i Aparatura Chemiczna, vol. 52, 2013, s. 504–505.
- [12] S. Lepidi, F. Grego, V. Vindigni: *Hyaluronan Biodegradable Scaffold for Small-caliber Artery Grafting: Preliminary Results in an Animal Model*, European Journal of Vascular & Endovascular Surgery, vol. 32, 2006, s. 411–417.
- [13] S. Nemcova, A.A. Noel, C.J. Jost, P. Gloviczki, V.M. Miller, K.G. Brockbank: *Evaluation of a xenogeneic acellular collagen matrix as a small-diameter vascular graft in dogs--preliminary observations*, Journal of Investigative Surgery, vol. 14, 2001, s. 321–330.
- [14] R.T. Tranquillo, T.S. Girton, B.A. Bromberek, T.G. Tribes, D.L. Mooradian: *Magnetically orientated tissue-equivalent tubes: application to a circumferentially orientated media-equivalent*, Biomaterials, vol. 17, 1996, s. 349–357.
- [15] C.B. Weiber, E. Bell: *A blood vessel model constructed from collagen and cultured vascular cells*, Science, vol. 31, 1986, s. 397–400.
- [16] L. Yao, D. Daniel, D.D. Swartz: *Fibrin-Based Tissue-Engineered Blood Vessels: Differential Effects of Biomaterial and Culture Parameters on Mechanical Strength and Vascular Reactivity*, Tissue Engineering, vol. 11, 2005, s. 991–1003.
- [17] B.S. George, W.D. Voorhees, G.S. Roubin: *Multicenter investigation of coronary stenting to treat acute or threatened closure after percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical and angiographic outcomes*, Journal of the American College of Cardiology, vol. 22, 1993, s. 135–143.
- [18] U. Sigwart, P. Urban, S. Golf, U. Kaufmann, C. Imbert, A. Fischer, L. Kappenberger: *Occlusion after coronary balloon angioplasty*, Circulation, vol. 78, 1988, s. 1121–1127.
- [19] A. Colombo, G. Stankovic, J.W. Moses: *Selection of coronary stents*, Journal of the American College of Cardiology, vol. 40, 2002, s. 1021–1033.
- [20] S. Ramcharitar, P.W. Serruys: *Fully biodegradable coronary stents: Progress to date*, American Journal of Cardiovascular Drugs, vol. 8, 2008, s. 305–314.
- [21] S. Venkatraman, F. Boey, L.L. Lao: *Implanted cardiovascular polymers: natural, synthetic and bio-inspired*, Progress in Polymer Science, vol. 33, 2008, s. 853–874.
- [22] H. Tamai, K. Igaki, E. Kyo, K. Kosuga, A. Kawashima, S. Matsui, H. Komori, T. Tsuji, S. Motohara, H. Uehata: *Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans*, Circulation, vol. 102, 2000, s. 399–404.
- [23] S. Garg S, P. Serruys: *Biodegradable stents and non-biodegradable stents*, Minerva Cardioangiologia, vol. 57, 2009, s. 537–565.
- [24] K. Milewski, M. Tajstara: *Stenty bioresorbowalne - aktualny stan wiedzy*, Folia Cardiologica, vol. 7, 2012, s. 213–219.
- [25] Ł. Rzeszutko, R. Depukat, D. Dudek: *Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa implantacji reabsorbowalnego ruszkowania naczyniowego ABSORB™ w badaniach klinicznych*, Postępy Kardiologii Interwencyjnej, vol. 9, 2013, s. 31–40.
- [26] J.A. Ormiston, P.W. Serruys, E. Regar, D. Dudek, L. Thuesen, M.W. Webster, Y. Onuma, H.M. Garcia-Garcia, R. McGreevy, S. Veldhof: *A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial*, Lancet, vol. 9616, 2008, s. 899–907.
- [27] D. Dudek, Y. Onuma, J.A. Ormiston, L. Thuesen, K. Miguel-Hebert, P.W. Serruys: *Four-year clinical follow-up of ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB trial*, EuroIntervention, vol. 7, 2012, 1060–1061.
- [28] K. Nieman, P.W. Serruys, Y. Onuma, R.J. Geuns, H.M. Garcia-Garcia, B. Bruyne, L. Thuesen, P.C. Smits, J.J. Koolen, D. McClean, B. Chevalier, I. Meredith, J. Ormiston: *Multislice Computed Tomography Angiography for Noninvasive Assessment of the 18-Month Performance of a Novel Radiolucent Bioresorbable Vascular Scaffolding Device. The ABSORB Trial (A Clinical Evaluation of the Bioabsorbable Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With de Novo Native Coronary Artery Lesions)*, Journal of the American College of Cardiology, vol. 62, 2013, s. 1813–1816.
- [29] P.W. Serruys, J.A. Ormiston, Y. Onuma, E. Regar, N. Gonzalo, H.M. Garcia-Garcia, K. Nieman, N. Bruining, C. Dorange, K. Miquel-Hébert, S. Veldhof, M. Webster, L. Thuesen, D. Dudek: *A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods*, Lancet, vol. 9667, 2009,

- s. 897–910.
- [30] P.W. Serruys, Y. Onuma, J.A. Ormiston, B. de Bruyne, E. Regar, D. Dudek, L. Thuesen, P.C. Smits, B. Chevalier, D. McClean, J. Koolen, S. Windecker, R. Whitbourn, I. Meredith, C. Dorange, S. Veldhof, K. Miquel-Hebert, R. Rapoza, H.M. García-García: *Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus drug-eluting vascular scaffold for treatment of de novo coronary artery stenosis: six-month clinical and imaging outcomes*, *Circulation*, vol. 122, 2010, s. 2301–2312.
- [31] S. Verheye: *DeSolve first in-man study preliminary results. Presented at: PCR focus group on bioresorbable vascular scaffolds*, wystąpienie na konferencji PCR focus group on bioresorbable vascular scaffolds, 03. 2012, Rotterdam.
- [32] R. Jabara, S.N. Chrono, K. Robinson: *Novel bioabsorbable salicylate-based polymer as a drug-eluting stent coating*, *Catheter Cardiovascular Intervention*, vol. 72, 2008, s. 186–194.
- [33] A. Abizaid: *The BTI salicylate-based polyanhydride ester absorbable sirolimus-eluting stent: update from the Whisper study*, Washington 2008.
- [34] M. Peuster, P. Wohlsein, M. Brüggemann, M. Ehlerding, K. Seidler, C. Fink, H. Brauer, A. Fischer, G. Hausdorf: *A novel approach to temporary stenting degradable cardiovascular stents produced from corrodible metal—results 6–18 months after implantation into New Zealand white rabbits*, *Heart*, vol. 86, 2001, s. 563–569.
- [35] S. Di Mario, M. Sansa, F. Airolidi, I. Sheibam, A. Manari, A. Petronio, E. Piccaluga, S. De Servi, A. Ramondo, S. Colusso, A. Formosa, C. Cernigliaro, A. Colombo, N. Monzino, M.A. Bonardi: *Single vs multivessel treatment during primary angioplasty: results of the multicentre randomised HEPacoat for cuLPrit or multivessel stenting for Acute Myocardial Infarction (HELP AMI) Study*, *International Journal of Cardiovascular Intervention*, vol. 6, 2004, s. 128–133.
- [36] G. Ghimire, J. Spiro, R. Kharbanda, M. Roughton, P. Barlis, M. Mason, C. Ilsley, C. Di Mario, R. Erbel, R. Waksman, M. Dalby: *Initial evidence for the return of coronary vasoreactivity following the absorption of bioabsorbable magnesium alloy coronary stents*, *EuroIntervention*, vol. 4, 2009, s. 481–484.
- [37] R. Waksman: *Lessons learned from preclinical studies of magnesium scaffolds (Biotronik's DREAMS program)*, wystąpienie na konferencji PCR focus group on bioresorbable vascular scaffolds, 03. 2012, Rotterdam.
- [38] N. Lucas, Ch. Bienaime, Ch. Belloy, M. Queneudec, F. Silvestre, J.E. Nava-Saucedo: *Polymer biodegradation: mechanisms and estimation techniques*, *Chemosphere*, vol. 73, 2008, s. 429–442.
- [39] E. Tamariz, A. Rios-Ramírez: *Biodegradation of medical purpose polymeric materials and their impact of biocompatibility*, [w:] R. Chamy, F. Rosenkranz, (red.): *Biodegradation - life of science*, InTech, 2013.
- [40] H.S. Azevedo, R.L. Reis: *Understanding the enzymatic degradation of biodegradable polymers and strategies to control their degradation rate*, [w:] R.L. Reis, J.S. Román, (red.): *Biodegradable systems in tissue engineering and regenerative medicine*, CRC PRESS, Boca Raton, London, New York, Washington D.C., 2005, s. 186–193.
- [41] K. Hayashi: *Biodegradation of implant materials*, *JSM International Journal Series A*, vol. 30, 1987, 1517–1525.
- [42] A. Hasan, K. Ragaert, W. Swieszkowski, S. Selimović, A. Paul, G. Camci-Unal, M.R.K. Mofrad, A. Khademhosseini: *Biomechanical properties of native and tissue engineered heart valve constructs*, *Journal of biomechanics*, vol. 47(9), 2014, s. 1949–1963.
- [43] J.M. Anderson, A. Rodriguez, D.T. Chang: *Foreign body reaction to biomaterials*, *Seminars Immunology*, vol. 20(2), 2008, s. 86–100.
- [44] J. Gołąb, M. Jakubisiak, W. Lasek: *Immunologia*, Wydawnictwo naukowe PWN, 2002.
- [45] Z. Sheikh, P.J. Brooks, O. Barzilay, N. Fine, M. Glogauer: *Macrophages, foreign body giant cells and their response to implantable biomaterials*, *Materials*, vol. 8, 2015, s. 5671–5701.
- [46] S. Lyu, D. Untereker: *Degradability of polymers for implantable biomedical devices*, *International Journal of Molecular Science*, vol. 10, 2009, s. 4033–4065.
- [47] J. Descotes, G. Choquet-Kastylevsky, E. van Ganse, T. Vial: *Response of immune system to injury*, *Toxicologic pathology*, vol. 28(3), 2000, s. 479–481.
- [48] R.M. Donlan: *Biofilms and device-associated infections*, *Emerging Infectious Diseases*, vol. 7, 2001, s. 277–281.
- [49] B. Dorocka-Bobkowska, K. Konopka: *Powstawanie biofilmu Candida i jego znaczenie w patogenie zakażeń przewlekłych - przegląd piśmiennictwa*, *Dental and medical problems*, vol. 40, 2003, s. 405–410.
- [50] A. Agarwal, K.P. Singh, A. Jain: *Medical significance and management of staphylococcal biofilm*, *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, vol. 58, 2010, s. 147–160.
- [51] Ch. Meng, Y. Quingsong, S. Hongmin: *Novel strategies for the prevention and treatment of biofilm related infections*, *International Journal of Molecular Science*, vol. 14, 2013, 18488–18501.
- [52] M. Alhede, P.O. Jensen, M. Givskov, T. Bjarnsholt: *Biofilm of medical importance*, [w:] H.W. Doelle, S. Rokem, M. Berovic, (red.): *Medical biotechnology - fundamentals and modern development - part II. Encyclopedia of life support systems*, Singapore Biotechnology EOLSS Publishers Co. Ltd. 2009, s. 182–197.
- [53] D. Davies: *Understanding biofilm resistance to antibacterial agents*, *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 2, 2003, s. 114–122.
- [54] Ch. Gachet: *Regulation of platelet functions by P2 receptors*, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, vol. 46, 2006, s. 277–300.
- [55] C. Kaebisch, D. Schipper, P. Babczyk, E. Tobiasch: *The role of purinergic receptors in stem cell differentiation*, *Computational and Structural Biotechnology Journal*, vol. 13, 2014, s. 75–84.
- [56] A.J. Coury, R.J. Levy, C.R. McMillin, Y. Pathak, B.D. Ratner, F.J. Schoen, D.F. Williams, R.L. Williams: *Degradation of materials in the biological environment*, [w:] B. Ratner, A. Hoffman, F. Schoen, J. Lemons, (red.): *Biomaterials Science. An introduction to materials in medicine*, Academic Press, San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo,

- Toronto 1996, s. 243–260.
- [57] S.L. De Assis, I. Costa: *The effect of hydrogen peroxide on the electrochemical behaviour of Ti-13Nb-13Zr alloy in Hank's solution*, Material Research, vol. 9(4), 2006, s. 425–429.
- [58] U. Kanachimudali, T.M. Sridhar, B. Raj: *Corrosion of bioimplants*, Sadhana, vol. 28(3), 2003, s. 601–637.
- [59] Y. Yan, A. Neville, D. Dowson: *Understanding the role of corrosion in the degradation of metal-on-metal implants*, Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. Part H, vol. 220(2), 2006, s. 173–181.
- [60] J. Pan, D. Thierry, C. Leygraf: *Electrochemical and XPS studies of titanium for biomaterial application with respect to the effect of hydrogen peroxide*, Journal of Biomedical Materials Research, vol. 28, 1994, s. 113–122.
- [61] J.E. McBane, J.P. Santerre, R.S. Labow: *The interaction between hydrolytic and oxidative pathways in macrophage-mediated polyurethane degradation*, Journal of Biomedical Materials Research Part A, Wiley InterScience, 2007, s. 984–994.
- [62] M.A. Hussein, A.S. Mohammed, N. Al-Aqeeli: *Wear characteristics of metallic biomaterials: a review*, Materials, vol. 8, 2015, s. 2749–2768.
- [63] J. Jorge-Herrero, J.M. García Páez, J.L. del Castillo-Olivares Ramos: *Tissue heart valve mineralization: Review of calcification mechanisms and strategies for prevention*, Journal of Applied Biomaterials & Biomechanics, vol. 3, 2005, s. 67–68.
- [64] P.B. Zadeh, S.C. Corbett, H. Nayeb-Hashemi: *In-vitro calcification study of polyurethane heart valves*, Materials science and engineering C, vol. 35, 2014, s. 335–340.
- [65] R.J. Levy, F.J. Schoen, W.B. Flowers, S.T. Staelin: *Initiation of mineralization in bioprosthetic heart valves: Studies of alkaline phosphatase activity and its inhibition by AlCl₃ or FeCl₃ preincubations*, Journal of Biomedical Materials Research, vol. 25, 1991, s. 905–935.

otrzymano / submitted: 25.11.2016
zaakceptowano / accepted: 28.05.2017