

Biodegradowalne stenty wieńcowe – przegląd

Biodegradable coronary stents – overview

Małgorzata Ilnicka¹, Magdalena Wawrzyńska¹, Dariusz Biały²

¹Klinika Kardiologii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 we Wrocławiu, ul. M. Skłodowskiej-Curie 58, 50-369 Wrocław, tel. +48 (0) 71 327 09 01 e-mail: malgorzata.ilnicka@gmail.com

²Katedra i Klinika Kardiologii, Akademia Medyczna we Wrocławiu, ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław

Streszczenie

Wprowadzenie stentów wieńcowych do praktyki klinicznej zrewolucjonizowało kardiologię interwencyjną. Postępy technologiczne w tworzeniu nowych biomateriałów, a także leków, które mogą być uwalniane z pokrycia stentu, decydują o pojawieniu się nowych generacji tych implantów. Ważną rolę mogą odegrać materiały biodegradowalne, które dodatkowo uwalniając leki, poprawiają skuteczność i bezpieczeństwo stentów. W pracy dokonano przeglądu opublikowanych wyników badań przedklinicznych i klinicznych na temat biodegradowalnych stentów wieńcowych.

Słowa kluczowe: stent, materiały biodegradowalne

Abstract

Introduction of coronary artery stents into the clinical practice has revolutionized interventional cardiology. Technological development in biomaterial science, as well as in pharmacological drugs that can be eluted from stent coating, has led to production and examination of new stent types. Biodegradable materials in combination with eluted drugs may enhance stent efficacy and safety, therefore they may play an important role in the stent construction. This paper presents the literature survey of reports on clinical and preclinical studies of biodegradable coronary artery stents.

Key words: stent, biodegradable materials

Wprowadzenie

Stenty wieńcowe, wprowadzone do użytku w 1994 r. przez Drottera i Judkinsa, zrewolucjonizowały leczenie chorób układu krążenia poprzez przeszskórne interwencje wieńcowe (PCI – *percutaneous coronary interventions*). Te mechaniczne rusztowania naczyń ewoluowały na przestrzeni lat, począwszy od stentów wyłącznie metalowych (BMS – *bare-metal stent*), poprzez stenty uwalniające leki antymitotyczne (DES – *drug-eluting stent*) pierwszej i drugiej generacji, aż do stentów biodegradowalnych, które mogą mieć przełomowe znaczenie w kardiologii interwencyjnej. Poszukiwanie nowych rozwiązań w bioinżynierii stentów jest konieczne z uwagi na niezadowalające wyniki obecnie stosowanych implantów. Co prawda DES, w porównaniu z BMS, ograniczyły ryzyko nawrotu zwężenia (restenozy) i konieczność powtórnych rewaskularyzacji od 50% do 70%, jednak okazuje się, iż zwiększają ryzyko bardzo późnej zakrzepicy w stencie (> 1 roku od implantacji) [1-4]. Uważa się, że zakrzepica jest efektem opóźnionego pokrycia przeseł stentu prawidłowym śródbłonkiem w wyniku działania uwalnianych przez DES leków hamujących proliferację komórek, a także trwałą obecnością polimeru, który indukuje reakcje zapalne

[5-7]. Rozwiązaniem tego problemu może być stent biodegradowalny, który po spełnieniu swojej funkcji (podpora naczyń w pierwszych miesiącach po angioplastyce, co zapobiega elastycznemu odprężeniu naczyń i utracie jego światła, oraz ewentualnym uwolnieniu leku antymitotycznego, który zapobiegnie restenozy), ulegnie absorpcji, nie powodując działań niepożądanych, występujących w obserwacji odległej w przypadku stentów metalowych. Dodatkowymi zaletami stentów biodegradowalnych są: brak przeszkód w przypadku konieczności powtórzenia PCI lub chirurgicznego udrożnienia naczyń; umożliwienie nieinwazyjnej diagnostyki naczyń wieńcowych za pomocą CT (*computed tomography*) lub MRI (*magnetic resonance imaging*) – brak artefaktów; prawidłowa wazokonstrykcja i zapobieganie remodelingowi naczyń; brak ryzyka zamknięcia bocznicy; możliwe skrócenie podwójnej terapii przeciwplatekowej [8].

Stent musi spełniać następujące kryteria:

- zarówno stent, jak i produkty jego degradacji muszą być biokompatybilne (powodować szybkie i właściwe formowanie neointymy);
- strukturalna spójność stentu musi zostać utrzymana przez 6 miesięcy, a całkowita absorpcja powinna nastąpić po 12-18 miesiącach;
- fragmenty materiału, który uległ degradacji, nie mogą dostawać się do światła naczyń (ryzyko embolizacji);
- po implantacji stent nie może się przemieszczać, ale jednocześnie musi współdziałać ze skurczem / rozkurczem ściany naczyń;
- musi być widoczny w badaniu RTG (radionieprzezierny) [9].

Nie opracowano jeszcze idealnego stentu, jednak wyniki badań klinicznych oraz przedklinicznych stentów biodegradowalnych są zachęcające. Stenty biodegradowalne można podzielić na dwie grupy: zbudowane z nieorganicznych biopolimerów oraz z metalu, który ulega biokorozji. Poniżej zostaną omówione niektóre rodzaje stentów. Tematyka ta podejmowana była na łamach poprzednich wydań kwartalnika „Inżynieria Biomedyczna” [10-12]. Nasza praca koncentruje się na badaniach przedklinicznych i klinicznych nowych typów stentów.

Bioabsorbowalne stenty polimerowe

Polimer polilaktydowy (PLA)

• Stent Igaki-Tamai

Pierwsze doniesienia o skutecznej implantacji stentu biodegradowalnego u zwierząt pojawiły się w roku 1988, natomiast zastosowanie bioabsorbowalnego stentu polimerowego u człowieka zostało opisane przez Tamai i wsp. w 2000 r. [13, 14]. Stent Igaki-Tamai zbudowany był z kwasu poli-L-mlekowego (PLLA), którego końcowymi produktami rozpadu w cyklu Krebsa są woda i dwutlenek węgla. Czas biodegradacji wynosił około 12-18 miesięcy, natomiast elementy o rozmiarach < 2 μm były fagocytowane przez makrofagi. Dwunastomilimetrowy stent, o wysokiej masie cząsteczkowej > 300 kDa, miał helikalną budowę i częściową zdolność samorozprężania. Równoległe połączenia

między monomerami umożliwiały dobrą rozciągliwość. Przez kilka sekund stent był rozprężany na balonie ogrzanym do temperatury 65–75 °C, gdyż samorozprężenie nie umożliwiało właściwego zakotwiczenia stentu w ścianie naczynia w temperaturze ciała 37 °C. Wysoka temperatura mogła niestety powodować dwa zagrożenia: martwicę ściany naczynia z następczą proliferacją komórek błony mięśniowej naczynia, a także zwiększoną adhezję płytek krwi, które mogłyby być odpowiedzialne za zakrzepicę w stencie [15, 16]. W pierwszym badaniu wszczepiono 25 stentów u 15 pacjentów w 19 zmianach miażdżycowych w tętnicach wieńcowych – 18 w zmianach *de novo* i 1 w przypadku restenozy. Pacjenci byli oceniani angiograficznie i ultrasonograficznie (IVUS) (*intravascular ultrasound*) na początku leczenia i po upływie 6 miesięcy. W obserwacji 6-miesięcznej wskaźnik utraty światła (późna utrata/początkowy przyrost) wyniósł $0,48 \pm 0,32$, co było porównywalne z BMS. W komputerowej ocenie ilościowej (QCA – *quantitative coronary analysis*) zwężenie średnicy naczynia wyniosło $12 \pm 8\%$, $33 \pm 14\%$, $33 \pm 18\%$ odpowiednio bezpośrednio po zabiegu, po 3 i po 6 miesiącach kontroli. Zarówno po 3, jak i po 6 miesiącach restenoza była obecna w 6,7%, tj. u jednego pacjenta w 2 zmianach. Częstość TLR (*target lesion revascularization*) w stosunku do zmiany wyniosła po 3 miesiącach 5,3% (1 zmiana) oraz po 6 miesiącach 10,5% (2 zmiany), natomiast TLR w odniesieniu do pacjenta wyniosło 6,7% po 3 i 6 miesiącach (1 pacjent). Częstość niepożądanych zdarzeń sercowych (MACE) (*major adverse cardiac events*) wyniosła: 14% po 1 roku, 16% po 3 latach i 18% po 4 latach obserwacji odległej [14, 17, 18]. Wyniki te wykazały bezpieczeństwo i skuteczność poli-L-laktydowych stentów biodegradowalnych, co wzbudziło szerokie zainteresowanie i pociągnęło za sobą kolejne badania z użyciem materiałów bioabsorbowalnych.

• **Stent BVS (bioabsorbable vascular solutions)**

Jedynym znajdującym się w fazie badań klinicznych biodegradowalnym stentem uwalniającym lek antymitotyczny jest stent BVS (*Abbott Vascular*), który uwalnia everolimus. Szkielet stentu zbudowany jest z semikrystalicznych polimerów PLA o grubości ok. 150 μm , połączonych ze sobą bezpośrednio lub za pomocą mostków [19]. Konstrukcja pozwala osiągnąć taką samą siłę radialną, jak stent metalowy Vision (*Abbott Vascular*). Szkielet stentu pokrywa cienka powłoka, którą stanowi mieszanina 1:1 PLA oraz everolimusu. Polimer polilaktydowy znajdujący się w powłoce jest amorficzny (kwas poli-D,L-mlekowy), w odróżnieniu od polimeru tworzącego rusztowanie stentu (kwas poli-L-mlekowy); degraduje się szybciej niż czysta izoforma L, i poza pełnieniem funkcji nośnika everolimusu, również kontroluje jego uwalnianie. Lek znajduje się w stężeniu 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ i w czasie pierwszych 30 dni po implantacji uwalniany jest w 80%. Bezpieczeństwo i skuteczność stentu BVS ocenione zostały w badaniu ABSORB, prospektywnym, nierandomizowanym, pierwszym na świecie badaniu z udziałem ludzi, którym implantowano stenty biodegradowalne uwalniające lek [20]. Do badania włączono 30 pacjentów z pojedynczymi zmianami *de novo* w tętnicach wieńcowych, które mogły być leczone stentami o wymiarach 3,0 x 12 mm i 3,0 x 18 mm. Pacjentów oceniano klinicznie po 30 dniach, 6, 9, 12 miesiącach i corocznie przez okres do 5 lat. QCA, IVUS, wirtualna histologia i palpografia zostały wykonane przy przyjęciu i po 2 latach od implantacji stentu. Optyczna tomografia komputerowa (OCT – *optical coherence tomography*) została wykonana przy przyjęciu, po 6 miesiącach oraz po 2 latach. Po 6 miesiącach wskaźnik MACE wyniósł 3,3% (u 1 pacjenta wystąpił zawał bez załamka Q), co zostało utrzymane w obserwacji rocznej. W QCA w obserwacji 6 miesięcznej późna utrata światła stentu wyniosła 0,44 mm. Badanie IVUS wykazało zmniejszenie objętości stentu na poziomie 5,32% oraz objętość neointymy

w stencie: 4,09 mm, co przemawia za hiperplazją neointymy niewielkiego stopnia. Nie zanotowano przypadków późnej zakrzepicy, natomiast wykazano restenozę na poziomie 11,5%, co było lepszym rezultatem niż w przypadku większości BMS, a porównywalnym z DES pierwszej generacji [21]. W marcu 2009 r. opublikowano wyniki 2-letniej obserwacji badania ABSORB. Wykazano jedynie 0,08 mm utraty światła naczynia w minimalnym przekroju czynnym w okresie 6 miesięcy – 2 lata od implantacji stentu. Zauważono również znaczną redukcję powierzchni blaszki miażdżycowej. Dzięki temu w obserwacji długoterminowej osiągnięto niski poziom restenozy – podobny do DES drugiej generacji. Również poziom bezpieczeństwa okazał się satysfakcjonujący: nie wykazano żadnych nowych zdarzeń sercowo-naczyniowych w okresie 6 miesięcy – 2 lata od implantacji stentu (1 przypadek zawału bez załamka Q w obserwacji 6-miesięcznej) [22].

Aby zapewnić mniejszy stopień restenozy, przewiduje się zmianę konstrukcji stentu BVS. Wymiary stentu BVS drugiej generacji nie ulegną modyfikacji. Zmieniona zostanie budowa przestrzenna szkieletu, tj. wprowadzony będzie jednolity rozkład przęseł, co ma zapewnić lepsze podparcie ściany naczynia [8].

• **Stent poprawiający śródbłonkowanie**

W celu prawidłowej regeneracji uszkodzonego naczynia niezbędne jest pokrycie stentu morfologicznie i funkcjonalnie prawidłowym śródbłonkiem w możliwie krótkim czasie, co redukuje działania niepożądane po angioplastyce (restenoza, zakrzepica). Jedną z koncepcji jest pokrycie stentu warstwą dekstranu z umieszczonymi na jego powierzchni przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD34, które wiążąc krążące we krwi komórki progenitorowe śródbłonka (EPC – *endothelial progenitor cells*), przyspieszają jego odbudowę. Strategia ta została wykorzystana w stentach Genous (OrbusNeich), których podstawę stanowi stop kobaltowo-chromowy. Obecnie metalowe rusztowanie zostaje zastąpione biodegradowalnym polimerem polilaktydowym. Zastosowana platforma jest polimorficznym hybrydowym kopolimerem o szerokich przęsłach (0,2 mm), co umożliwi redukcję liczby przęseł na przekroju: z 16 w metalowym odpowiedniku do 12 w polimerze. Dzięki temu rośnie siła radialna stentu, ograniczając stopień sprężystego odbicia naczynia (3%). Oba końce stentu, podobnie jak w stencie BVS, mają tantalowy znacznik, umożliwiający wykrycie stentu w badaniu RTG i jego właściwą pozycję w naczyniu. Powierzchnia abluminalna (zwrócona do ściany naczynia) zawiera lek ułatwiający gojenie, na powierzchni luminalnej znajdują się przeciwciała wiążące EPC, natomiast sam szkielet stentu zawiera lek antymitotyczny z programowanym profilem uwalniania [8].

Dane przedkliniczne dotyczące tego stentu nie są jeszcze dostępne, jednakże wyniki badań Healing I i II wykazały bezpieczeństwo i skuteczność stentów metalowych pokrytych przeciwciałami monoklonalnymi [23].

• **Polimer tyrozyna-poliwęglan. Stent REVA**

Do budowy stentu zastosowano połączenie tyrozyny i poliwęglanu. L-tyrozyna po chemicznej modyfikacji zawiera jod, dzięki czemu stent jest widoczny w angiografii; natomiast węglan tworzy ester etylowy dezaminyotyrozylu-tyrozyny. Produktami degradacji polimeru są dwutlenek węgla, woda i etanol. Unikalny dla tego stentu mechanizm „slide&lock” umożliwił zmniejszenie grubości przęseł. Siła radialna ma być porównywalna do stentów ze stali nierdzewnej, przy zachowanej dużej giętkości i nieistotnym odbiciu sprężystym ściany naczynia. Polimer ulega degradacji w różnym okresie, w zależności od masy cząsteczkowej składowych: cząsteczki o wysokiej masie (>100 kDa) ulegają całkowitej absorpcji po 18 miesiącach, natomiast polimery o małej masie cząsteczkowej (<70 kDa) są resorbowane w ciągu roku.

Badania przedkliniczne wykazują, że po 30 dniach stent został całkowicie pokryty śródbłonkiem; odpowiedź zapalna po miesiącu była większa w porównaniu z kontrolnym stentem ze stali nierdzewnej (odpowiednio 1,4 vs 1,1, przyjmując skalę 0-4 natężenia reakcji zapalnej, gdzie 0 – brak, 4 – najbardziej nasiloną), lecz bez znaczącej różnicy w obserwacji 6-miesięcznej (1,4 vs 1,3). Stenoza, oceniana w badaniu IVUS, również nie różniła się po 12 miesiącach obserwacji: 22,9% dla stentu REVA i 19,3% dla BMS, podczas gdy po miesiącu odpowiednio 46,2% i 27,7%. Ponadto REVA zwiększył powierzchnię światła naczyń z 3,65 mm² po miesiącu do 8,28 mm² po roku obserwacji; powierzchnia światła w przypadku implantacji BMS pozostała bez zmian.

Udoskonalona wersja stentu REVA, tj. biodegradowalny stent zbudowany z polimeru tyrozyna-poliwęglan i uwalniający paklitaksel, ma zostać oceniony w randomizowanym badaniu klinicznym RESORB. Zaprogramowano wydzielanie leku przeciwproliferacyjnego na poziomie 50% całkowitej ilości w ciągu pierwszych 10 dni i 90% pozostałej ilości w ciągu 3 miesięcy. Badaniem ma zostać objętych 60 pacjentów ze zmianami *de novo* o długości <12 mm i średnicy 2,9-3,4 mm. Pacjenci zostaną przydzieleni losowo do grupy otrzymującej stent REVA uwalniający lek lub grupy ze stentem REVA niezawierającym paklitakselu [8]. Dane mają być zebrane zanalizowane podobnie, jak w badaniu ABSORB.

• *Polimer estru bezwodnikowego (PAE). Stent IDEAL*

Stent Ideal (*Bioabsorbable Therapeutics*) znajduje się jeszcze w fazie badań przedklinicznych. Szkielet stentu stanowi bioabsorbowalny polimer PEA (polimer estru bezwodnikowego), który jest nośnikiem dwóch leków: kwasu salicylowego (właściwości przeciwzapalne) oraz sirolimusu (właściwości przeciwproliferacyjne). Zawartość leku ma wynosić 8,3 µg/mm, większość leku ma być uwalniana w pierwszej fazie po implantacji, natomiast całkowite uwolnienie ma nastąpić powyżej 30 dni. Stent jest pokryty 2 warstwami polimerowymi o różnym tempie degradacji i kinetyce uwalniania leku, całkowita absorpcja polimeru ma się dokonać w ciągu 6 miesięcy.

BMS pokryty polimerem PAE zawierającym salicylan został porównany z BMS pokrytym polimerem laktydowym; stent z PAE znacząco zredukował stopień restenozy i grubość neointymy. Porównanie biodegradowalnego polimerowego stentu PAE z BMS również wykazało mniejszy odsetek restenoz w obserwacji 30-dniowej na korzyść PAE. Stent został porównany także na modelu zwierzęcym ze stentem Cypher (DES uwalniający sirolimus; Cordis), gdzie znacznie zredukował odpowiedź zapalną i przerost neointymy [8].

• *Polimer salicylanowy*

Kolejnym stentem w fazie badań przedklinicznych jest stent uwalniający sirolimus, którego rusztowanie zbudowane jest z biodegradowalnego polimeru kwasu salicylowego. 32 stenty wszczepiono świnom. Dawka sirolimusu wyniosła 8,3 µg/mm, lek był uwalniany przez 30 dni, całkowita degradacja stentu nastąpiła po 9-12 miesiącach. Stentowane zmiany zostały ocenione w QCA, IVUS, OCT oraz histologicznie. Zwężenie światła tętnicy w angiografii po 1, 3 i 6 miesiącach wyniosło odpowiednio 20%, 24% i 18%, podobnie w IVUS: 21%, 25% i 18%. Analiza histologiczna wykazała prawidłową odbudowę ściany naczyń, bez znaczącej reakcji zapalnej i zakrzepicy [28]. Wyniki badań są optymistyczne i stanowią podstawę do wdrożenia badań klinicznych.

Biodegradowalne stenty metalowe

Stop magnezu

Alternatywą dla polimerów ulegających bioabsorpcji mógłby być stent, zbudowany ze stopu metalu dobrze tolerowanego przez orga-

nizm, jak np. magnez. Przykładem stentu magnezowego jest Lekton Magic (Biotronik) zbudowany ze stopu magnezu (WE43), zawierający dodatkowo cyrkon (<5%), itr (<5%) oraz pierwiastki ziem rzadkich (<5%). Produktem degradacji jest obojętny dla organizmu magnez. Po rusztowaniu stentu pozostaje przestrzeń, która wypełnia się kompleksem wapniowo-apatytowym z domieszką fosforanów, dzięki czemu można zidentyfikować miejsce implantacji stentu. Pierwsze badanie kliniczne stentów magnezowych zostało przeprowadzone na tętnicach obwodowych u pacjentów z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych. Dwudziestu pacjentom wszczepiono 23 stenty i uzyskano zadowalające wyniki: w badaniu USG po miesiącu uwidoczniono dobry przepływ w implantowanym naczyniu u 18 pacjentów, u 2 pacjentów obecność zwężenia na poziomie 30-40 % [24].

Klinicznym badaniem oceniającym zastosowanie stentów magnezowych w tętnicach wieńcowych ludzi było PROGRESS-AMS [25]. Prospektywne, nierandomizowane badanie, które objęło 63 pacjentów (wszczepiono 71 stentów) z pojedynczymi zmianami *de novo*. Pacjenci zostali poddani kontroli koronarograficznej i ultrasonograficznej po 4 miesiącach oraz kontroli klinicznej po 6 i 12 miesiącach. W ocenie angiograficznej średnica naczyń uległa zwiększeniu o 1,41 mm, utrata światła w stencie wyniosła 1,08 mm. W badaniu IVUS po 4 miesiącach uwidoczniono fragmenty stentu w ścianie tętnicy, zaś odsetek MACE wyniósł 23,8%, a po 12 miesiącach u 45% pacjentów konieczne było powtórzenie rewaskularyzacji w zakresie wcześniej leczonej zmiany. Nie odnotowano zgonu, zawału oraz zakrzepicy w stencie.

Wyniki te są zbliżone do tych, jakie uzyskano w przypadku BMS, niezbędne są więc dalsze prace nad poprawą skuteczności i bezpieczeństwa tego typu stentów. Pożądane jest również wydłużenie czasu degradacji stentu magnezowego powyżej 4 miesięcy, tak aby zapewnić ochronę przed negatywnym remodelingiem naczyń. Ponadto Drynda i wsp. w opublikowanej w listopadzie 2009 roku pracy [26] wykazali wpływ metali ziem rzadkich (Ce, Nd, Y, Yb, stosowanych w stopach magnezowych, w celu poprawy właściwości mechanicznych i opóźnienia degradacji stentu) na wzrost ekspresji genów biorących udział w procesach zapalnych, powodując wzrost stężenia cytokin IL-6, IL-8, ICAM-1 w komórkach mięśni gładkich ściany naczyń. Dalsze badania są konieczne, w celu oceny wpływu tego zjawiska na działania niepożądane związane z implantacją stentu.

Stop żelaza

Chociaż pierwsze eksperymenty na zwierzętach dotyczące stentów absorbowalnych zawierających stop żelaza, zakończyły się jeszcze przed osiągnięciem wyników badań stentów magnezowych, to technologia ta nie rozwinęła się w takim stopniu, jak np. inżynieria implantów magnezowych. Było to spowodowane głównie długim okresem degradacji (stenty były obecne w modelu zwierzęcym po 18 miesiącach obserwacji), a także znacznym uszkodzeniem ściany naczyń [27].

„Biodegradowalne” nowinki

Odrębną, szeroką grupę stanowią stenty niewchłanialne, których powierzchnia pokryta jest substancjami ulegającym biodegradacji. Najnowszymi propozycjami, będącymi w fazie badań przedklinicznych, są: pokrycie stentu kolagenem łosia [29] oraz olejem (*oil-based stent coating*) [30]. Stenty biodegradowalne znajdują się również w obszarze zainteresowań firmy BALTON – polskiej firmy produkującej stenty. Rodzime badania prowadzone są także w ramach wrocławskiego projektu WROVASC – Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej, realizowanego w Programie Operacyjnym Innowacyjna Gospodarka 2007-2013.

Podsumowanie

Optymalne leczenie choroby niedokrwiennej serca, w tym ostrych zespołów wieńcowych, za pomocą technik inwazyjnych niesie za sobą konieczność poszukiwania nowych rozwiązań, gdyż dotychczas stosowane urządzenia i strategie postępowania nie są w pełni skuteczne i bezpieczne. Stenty biodegradowalne, choć w badaniach prezentują zachęcające wyniki, muszą zostać udoskonalone, aby mogły sprostać oczekiwaniom, jakie pokłada się w stencie idealnym. ■

Literatura

1. R. Erbel, M. Harde, H.W. Höpp, D. Franzen, H.J. Rupprecht, B. Heublein, K. Fischer, P. de Jaegere, P. Serruys, W. Rutsch, P. Probst: *Coronary artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty*. Restenosis Stent Study Group, *N Eng J Med*, vol. 339, 1998, s. 1672-1678.
2. A. Kastrati, M. Julinda, P. Jürgen i in.: *Analysis of 14 trials comparing sirolimus – eluting stents with bare-metal stents*, *N Eng J Med*, vol. 356, 2007, s. 1030-1039.
3. F. Liistro, G. Stankovic, C. Di Mario i in.: *First clinical experience with a paclitaxel derivative-eluting polymer stent system implantation for in-stent restenosis. Immediate and long-term clinical and angiographic outcome*, *Circulation*, vol. 105, 2002, s. 1883-1886.
4. L. Mauri, W. Hsieh, J.M. Massaro, K.L. Kalon Ho, R. D'Agostino, E.D. Cutlip: *Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents*, *N Eng J Med*, vol. 356, 2007, s. 1020-1029.
5. J. Kotani, M. Awata, S. Nanto i in.: *Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings*, *J Am Coll Cardiol*, vol. 47, 2006, s. 2108-2111.
6. A.V. Finn, M. Joner, G. Nakazawa i in.: *Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization*, *Circulation*, vol. 115, 2007, s. 2435-2441.
7. J. Daemen, P. Wanaweser, K. Tsuchida i in.: *Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study*, *Lancet*, vol. 369, 2007, 667-678.
8. S. Ramcharitar, P.W. Serruys: *Fully biodegradable coronary stents: progress to date*, *Am J Cardiovasc Drugs*, vol. 8(5), 2008, s. 305-314.
9. 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.
10. A. Derkacz, M. Protasiewicz, R. Poręba, K. Abramski, E. Beres-Pawlik: *Nasświetlanie tętnic wieńcowych niskoenerygetycznym promieniowaniem laserowym podczas zabiegu angioplastyki. Doświadczenia własne*, *Inżynieria Biomedyczna – Acta Bio-Optica et Informatica Medica*, vol. 13, 2007, s. 71-73.
11. K. Kowal: *Zastosowanie stentów w zabiegach przywracania drożności naczyń krwionośnych w chorobie miażdżycowej – przegląd zagadnień materiałowych*, *Inżynieria Biomedyczna – Acta Bio-Optica et Informatica Medica*, vol. 14, 2008, s. 177-180.
12. Katarzyna Kowal, Katarzyna Wysocka-Król: *Trendy w rozwoju nowych biomateriałów dla kardiologii interwencyjnej*, *Inżynieria Biomedyczna – Acta Bio-Optica et Informatica Medica*, vol. 15, 2009, s. 61-62.
13. R. Waksman: *Update on bioabsorbable stents: from bench to clinical*, *J Intervent Cardiol*, vol. 19, 2006, s. 414-421.
14. H. Tamai, K. Igaki, E. Kyo i in.: *Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans*, *Circulation*, vol. 102, 2000, s. 399-404.
15. P.C. Douek, R. Correa, R. Neville i in.: *Dose-dependent smooth muscle cell proliferation induced by thermal injury with pulsed infrared lasers*, *Circulation*, vol. 86, 1992, s. 1249-1256.
16. A. Colombo, E. Karvouni: *Biodegradable stents: fulfilling the mission and stepping away*, *Circulation*, vol. 102, 2000, s. 371-373.
17. H. Tamai: *Biodegradable stent, an update and work in progress*, Presentation at TCT, 2004.
18. H. Tamai: *Biodegradable stents. Four-year follow-up*, Presentation at TCT, Washington D.C., 2004.
19. J.A. Ormiston, M.W. Webster, G. Armstrong: *First-in-human implantation of a fully bioabsorbable drug-eluting stent: the BVS poly-L-lactic acid everolimus-eluting coronary stent*, *Catheter Cardiovasc Interv.*, vol. 69, 2007, 128-131.
20. J.A. Ormiston, P.W. Serruys, E. Regar i in.: *A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial*, *Lancet*, vol. 371, 2008, s. 899-907.
21. J.A. Ormiston, P.W. Serruys, E. Regar i in.: *First-in-man evaluation of a bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (BVS) in the treatment of patients with single de novo native coronary artery lesions: the ASORB trial*, *Lancet*, vol. 371, 2008, s. 873-874.
22. P.W. Serruys, J.A. Ormiston, Y. Onuma i in.: *A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-outcomes and results from multiple imaging methods*, *Lancet*, vol. 373, 2009, s. 897-910.
23. J. Aoki, P.W. Serruys, H. van Beusekom i in.: *Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD-34: the HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth – First In Man) Registry*, *J Am Coll Cardiol*, vol. 45, 2005, 1574-1579.
24. C. Di Mario, H. Griffiths, O. Goktekin, N. Peeters i in.: *Drug-eluting bioabsorbable magnesium stent*, *J Interv Cardiol*, vol. 17, 2004, s. 391-395.
25. R. Erbel, C. Di Mario, J. Bartunek i in.: *Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective non-randomised multicentre trial*, *Lancet*, vol. 369, 2007, s. 1869-1875.
26. A. Drynda, N. Deinet, N. Braun, M. Peuster: *Rare earth metals used in biodegradable magnesium-based stents do not interfere with proliferation of smooth muscle cells but do induce the upregulation of inflammatory genes*, *J Biomed Mater Res A*, vol. 91(2), 2009, s. 360-369.
27. M. Peuster, P. Wohlsein, M. Bruggmann, M. Ehlerding, K. Seidler, C. Fink i in.: *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.
28. R. Jabara, S. Geva, N. Chronos, K. Robinson: *Assessment of a novel fully biodegradable salicylate-based sirolimus-eluting stent: Histologic analysis of pig coronary artery implants*, *Circulation*, vol. 118, 2008, s. 961-962.
29. N. Nagai, Y. Nakayama, S. Nishi, M. Munekata: *Development of novel covered stents using salmon collagen*, *J Artif Organs*, vol. 12(1), 2009, s. 61-66.
30. G. van Langenhove, S. Verheye, P. Agostoni i in.: *A novel bioabsorbable oil-based stent coating as optimal vehicle for delivery of drugs*, *Euro Intervention* May 2009; 5 (SupE): E8-E118.

otrzymano / received: 09.11.2009 r.
zaakceptowano / accepted: 02.12.2009 r.