

# Angioplastyka angiograficznie małych naczyń wieńcowych — stan na początek XXI wieku

Robert Gil<sup>1</sup> i Rafał Żurawski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Kardiologii Inwazyjnej Centralnego Szpitala Klinicznego  
 Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

<sup>2</sup>Studium Doktoranckie Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

## Wstęp

Przezkórne zabiegi wieńcowe ze względu na coraz lepszy sprzęt angioplastyczny nie są już ograniczane, jak w czasach Grüntziga, do proksymalnych odcinków dużych tętnic wieńcowych. Coraz częściej wykonuje się je w ich dystalnych segmentach oraz gałęziach bocznych, charakteryzujących się stosunkowo małą średnicą. Ocenia się, że w ostatnich latach ponad 30% naczyń, które podlegają technikom przezkórnej rewaskularyzacji, zalicza się do grupy angiograficznie małych naczyń. W bogatym piśmiennictwie rozbieżności dotyczące wartości granicznych dla angiograficznie małych naczyń są znaczne. Powszechnie przyjmuje się za tę wartość średnicę < 3 mm [1–3], wyróżniając jednak grupę naczyń „ultramałych” (*ultrasmall*), o średnicy < 2,5 mm [4].

Doświadczenia początkowej ery kardiologii interwencyjnej udowodniły, że angioplastyka balonowa (POBA, *plain old balloon angioplasty*) dotycząca angiograficznie małych naczyń wiąże się z gorszymi wynikami bezpośrednimi oraz odległymi w porównaniu z naczyniami większymi [5–7]. Duże randomizowane badania, takie jak BENESTENT, STRESS I i STRESS II oraz START, wykazały, że stentowanie wieńcowe w stosunku do POBA istotnie obniża występowanie restenozy, skraca pobyt w szpitalu oraz poprawia roczne przeżycie bez epizodów wieńcowych [5, 8–11]. Choć badania te dotyczyły przede wszystkim naczyń o średnicy > 3 mm, przeniesienie tych doświadczeń na angiograficznie małe naczynia było rzeczą zupełnie naturalną. Ponadto dostępność stentów oraz liczne pra-

ce zajmujące się problemem restenozy spowodowały wprowadzenie bardziej agresywnych protokołów zabiegów przezkórnych, w tym również przeprowadzanych w angiograficznie małych naczyniach.

## Stenty w angiograficznie małych naczyniach — pierwsze doświadczenia

Problem zastosowania stentów w angiograficznie małych naczyniach jest w dalszym ciągu przedmiotem wielu kontrowersji (tab. 1). W badaniu subpopulacji BENESTENT, Serruys wykazał, że w rocznej obserwacji nie ma istotnej różnicy w wielkości średnicy zwężenia naczyń kalibru poniżej 3 mm poddawanych POBA i stentowaniu wieńcowemu. Jeszcze ciekawszych obserwacji dokonał Savage [12, 13], analizując populację badań STRESS I i STRESS II ze zwężeniami w naczyniach o średnicy poniżej 3 mm. I tak, angiograficznie oceniane światło naczynia, zarówno bezpośrednio po zabiegu, jak i po 6 miesiącach, było istotnie większe w grupie poddanej stentowaniu, a ponadto częstość restenozy po 6 miesiącach była u tych chorych mniejsza (34% vs. 55%, odpowiednio stentowanie vs. POBA), podobnie jak roczne, wolne od epizodów wieńcowych przeżycie (78% vs. 67%). Oba badania poddane metaanalizie przez Azara [8] pozwoliły podzielić populację liczącą 1099 osób na 4 grupy w zależności od wielkości naczynia (odpowiednio < 2,6; 2,6–2,8; 2,8–3,0 oraz 3,0–3,4 mm). W każdej z nich, z wyjątkiem najmniejszych naczyń (tj. < 2,6 mm średnicy), stentowanie w porównaniu z POBA dało znamienne mniejszą częstość restenozy po 6 miesiącach (odpowiednio w grupach: 27% vs. 49%, 27% vs. 40% i 18% vs. 34%).

## Stenty w angiograficznie małych naczyniach — późniejsze doświadczenia

Powyższe obserwacje postanowiono zweryfikować w ramach badań prospektywnych, poświęco-

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Robert Gil  
 Klinika Kardiologii Inwazyjnej CSK MSWiA  
 ul. Wołoska 137, 02–507 Warszawa  
 Nadesłano: 9.11.2001 r. Przyjęto do druku: 28.11.2001 r.

nych jedynie angiograficznie małym naczyniom. Wyniki najważniejszych programów opublikowanych do dziś, w których porównywano skuteczność stentowania z POBA w populacji pacjentów z angiograficznie małymi naczyniami, nie są jednoznaczne. Podobne informacje jak doniesienia z przytaczanych powyżej subanaliz (aczkolwiek z mniejszą liczbą obserwacji) dotyczą również innych rodzajów stentów — zwłaszcza BeStentu (w badaniach SISA i Besmart — tab. 1).

Szczególnie przekonujące jest to ostatnie badanie (ogłoszone przez Koeniga na zjeździe *American College of Cardiology* w 2000 roku), wykazujące istotnie ( $p < 0,0001$ ) mniejszą (23%) częstość restenozy w półrocznej obserwacji 192 pacjentów poddanych implantacji stentu w stosunku do 189 chorych po POBA (restenoza u 52%). Istotnej przewagi stentowania nad POBA w bezpośrednich wynikach zabiegów dotyczących angiograficznie małych naczyń nie potwierdzają natomiast doniesienia z programów ISAR-SMART i RAP, gdzie wczesne wyniki obu technik przezskórnej rewaskularyzacji są zbliżone. Kastrati i wsp. [14] donoszą jednak, że w obserwacji odległej późna utrata światła jest większa w grupie z implantowanym stentem. Wynosi ona 0,72 vs. 1,04 oraz 0,56 vs. 0,86 (odpowiednio grupy POBA vs. STENT). Mimo to, w populacji objętej stentowaniem częstość angiograficznej restenozy

(zweżenie  $\geq 70\%$ ) jest znamiennej mniejsza (37% vs. 27%;  $p < 0,05$ ) w badaniu RAP lub wykazuje nieistotną tendencję na korzyść stentów (22,2% vs. 18,4%) w badaniu ISAR-SMART.

### Stenty w angiograficznie małych naczyniach — przyczyny kontrowersji

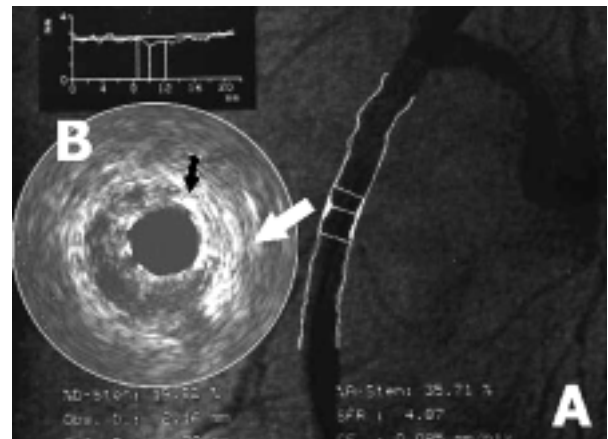
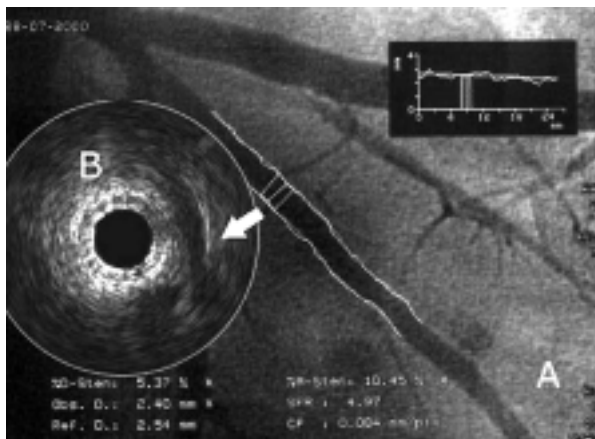
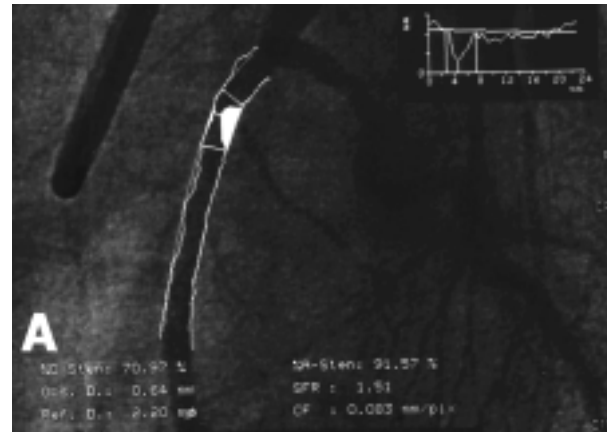
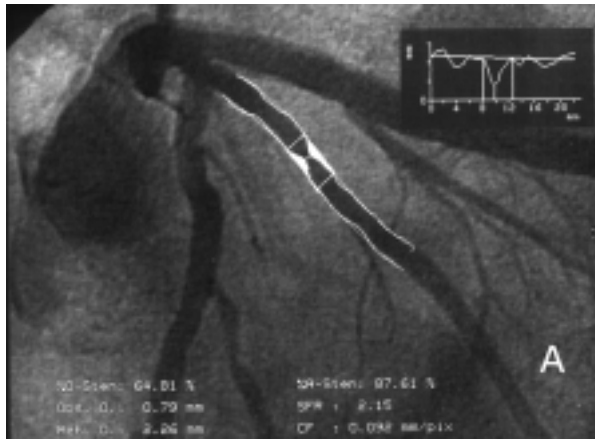
Niejednoznaczność wyników przytoczonych powyżej badań, dotyczących angiograficznie małych naczyń, może wynikać z kilku faktów: po pierwsze — badane populacje nie są zbyt liczne; po drugie — zwykle stanowią doświadczenia pojedynczych ośrodków (ryc. 1); a po trzecie — wszystkie badania są oparte na angiograficznej ocenie wielkości światła naczynia. Wydaje się, że ta trzecia przyczyna jest najbardziej istotna, ponieważ wiadomo [15, 16], iż w przypadku naczyń o świetle w odcinku referencyjnym  $< 2,5$  mm ocena angiograficzna jest w ogromnym odsetku nieadekwatna do rzeczywistej wielkości naczynia.

Angiografia ilościowa w dalszym ciągu pozostaje najlepszym sposobem oceny tętnic wieńcowych, jednak w sposób jednoznaczny udokumentowano jej słabe strony. Do podstawowych należy jednowymiarowość uzyskiwanego obrazu, ograniczająca informację jedynie do światła naczynia (tzw. lumenogram). W odróżnieniu od ultrasonografii wewnątrzwieńco-

**Tabela 1.** Częstość restenozy po zabiegach angioplastyki balonowej (POBA) i stentowaniu w angiograficznie małych naczyniach w ważniejszych badaniach klinicznych

**Table 1.** Characteristics of some clinical trials related to small vessels

Badanie	Typ stentu	n	Czas obserwacji (miesiące)	POBA		Stentowanie		p
				n	Odsetek restenoz	n	Odsetek restenoz	
ISAR-Smart	Multi-Link	334	6	163	18,4%	171	22,2%	NS
RAP	BeStent	428	6	212	37%	214	27%	$< 0,05$
STRES I & II subset	Palmaz-Schatz	331	6	168	55%	168	34%	$< 0,001$
SISA	BeStent	350	6	Wczesne wyniki badań — stentowanie jest bezpieczne w tej grupie				
Besmart	BeStent	381	6	189	48,8%	192	22,7%	$< 0,001$
Fernandez-Ortiz i wsp. EHJ 1997; 18: 26	Palmaz-Schatz, Gianturco-Roubin, Cordis, AVE	578	6	427	40,8%	51	41,2%	NS
Park SW i wsp. EHJ 2000; 21: 1786-1789	7-cell NIR	111	6	55	30,9%	56	35,7%	NS
Elezi S. i wsp. Circulation 1998; 98: 1875-1880	Palmaz-Schatz	1340	6	Nie stosowano		664 ( $\varnothing < 2,8$ mm)	38,6%	$p < 0,001$
						667 ( $\varnothing 2,8-3,2$ mm)	28,4%	



**Rycina 1.** Angioplastyka balonowa z implantacją stentu do „małego” angiograficznie i ultrasonograficznie naczynia wieńcowego; A — QCA naczynia, B — obraz ICUS; przed zabiegiem (górný panel), w 3 miesiące po zabiegu prowadzonym pod kontrolą QCA (dolny panel)

**Figure 1.** Percutaneous coronary intervention with stent implantation into angiographically and ultrasonographically small vessel; A — coronary angiography with QCA, B — ICUS image; before intervention (upper panel), 3 months after QCA guided intervention in ICUS (bottom panel)

**Rycina 2.** Angioplastyka balonowa z implantacją stentu do „małego” angiograficznie i „dużego” ultrasonograficznie naczynia wieńcowego; A — QCA naczynia; B — obraz ICUS; czarna strzałka — struty stenty, przed zabiegiem (górný panel), w 3 miesiące po zabiegu prowadzonym pod kontrolą QCA, kontrola ICUS: widoczne niedoszacowanie średnicy naczynia w czasie poprzedniego zabiegu (dolny panel)

**Figure 2.** Stent implantation to angiographically „small” and ultrasonographically „large” vessel; A — coronary angiography with QCA B — ICUS image; before intervention (upper panel), 3 months after QCA guided intervention in ICUS: underestimation of the vessel, and stenosis dimensions (bottom panel)

wej (ICUS, *intracoronary ultrasound*) metoda ta nie pozwala na ocenę prawdziwych wymiarów naczynia (ryc. 2), a ponadto na ocenę charakterystyki morfologicznej blaszki miażdżycowej (rodzaj i lokalizacja składowych, w tym depozytów wapnia), jej dystrybucji oraz form adaptacji naczynia (remodeling ujemny i dodatni). Wszystkie te informacje są niesłychanie ważne w procesie decyzyjnym podczas przezskórnego zabiegu interwencyjnego [17–20]. Dodatkowo ICUS pozwala na optymalizację zabiegu przezskórnej rewaskularyzacji (badania MUSIC, CRUISE) poprzez ocenę rzeczywistego światła naczynia.

Ważną informacją charakteryzującą angiograficznie małe naczynia jest obserwacja Foleya [7],

potwierdzona później badaniami ICUS przez Hoffmana [21], a dotycząca braku zależności między późną utratą światła (spowodowaną głównie hiperplazją neointymy) oraz średnicą naczynia. Dowodzi to, że w małych naczyniach procesy odpowiedzialne za wygojenie naczynia po urazie spowodowanym zabiegiem przezskórnej rewaskularyzacji są związane z większą utratą światła, a tym samym mogą manifestować się większym odsetkiem restenozy.

Z wpływem prawdziwej wielkości naczynia wiąże się zapewne większa częstość ostrej oraz pod-

strej zakrzepicy obserwowanej w tej podgrupie chorych. W wielośrodkowym Rejestrze Francuskim [22, 23] w angiograficznie małych naczyniach zaobserwowano aż 10% podostrych zamknięć w stenocie spowodowanych zakrzepem, jednak należy pamiętać, że w tamtym czasie protokół skutecznego stentowania oraz w pełni efektywna farmakoterapia nie do końca były ustalone. Późniejsze doniesienia oceniają częstość tego powikłania na 2,6% [2] czy 3,6% [13], tym niemniej jego zwiększona częstość u chorych z angiograficznie małymi naczyniami wydaje się być pewna. Prawdopodobnie rozwiązaniem problemu byłoby rutynowe wykonywanie ICUS w celu właściwego doboru stentu do średnicy naczynia. Być może techniczne oraz proceduralne zalecenia zmienią rokowanie chorych ze stentami w angiograficznie małych naczyniach [24, 25].

Wnikliwa analiza populacji z chorobą angiograficznie małych naczyń wykazuje, że wyróżnia się ona spośród ogółu pacjentów z chorobą wieńcową. Wykazano [3], że znacząco częściej występuje ona u kobiet, dotyczy osób w wieku starszym oraz że istotnie częściej niż u reszty chorych współlistnieje tutaj z cukrzycą. W tym świetle bardzo ciekawa jest obserwacja 584-osobowej populacji przez Otsuki i wsp. [26], sugerująca, że nie tyle angiograficzny wymiar naczynia, ale zaburzenia metabolizmu glukozy (tj. upośledzona tolerancja glukozy lub cukrzyca) są silnym wskaźnikiem prognostycznym późnej skuteczności zabiegu przezskórnej rewaskularyzacji.

Biorąc pod uwagę wszystkie wspomniane fakty, w tym niejednorodność badanych grup oraz opieranie się w większości przypadków na analizie retrospektywnej, nietrudno zrozumieć, dlaczego wyniki klinicznych prób ze stentowaniem małych naczyń dają różne wyniki (tab. 1). Zrozumiała więc jest potrzeba dużych randomizowanych badań, które pozwolą z dużym prawdopodobieństwem określić przydatność stentów u pacjentów z angiograficznie małymi naczyniami.

### Stenty w angiograficznie małych naczyniach — potencjalne rozwiązania

Obok odpowiedniej farmakoterapii oraz optymalizacji wyniku końcowego zabiegu następną metodą poprawy wyników zabiegów przezskórnych u chorych z angiograficznie małymi naczyniami jest opracowywanie specjalnych stentów. Znaczny postęp w tworzeniu przeznaczonych do tego celu stentów nastąpił po stworzeniu stentu MultiLink (firma Guidant). Od tego czasu rozpoczął się szybki rozwój stentów o tzw. budowie „wielokomórkowej”. Cechą charakterystyczną stentów przeznaczonych

jedynie do małych naczyń jest posiadanie jak najmniejszego stosunku powierzchni metalu przylegającego do ściany naczynia (*metal-to-vessel surface ratio*). Do tej grupy stentów należą m.in.: Mini-Crown, BeStent, BioDivYsio, JoStent SmallVessel oraz MultiLink Pixel i NIR 5-cell i NIR 7-cell.

Warto jednak pamiętać, iż Morice u pacjentów z angiograficznie małymi naczyniami udowodniła ujemną korelację pomiędzy wymiarem referencyjnym tętnicy a długością blaszki miażdżycowej [2]. Wydaje się więc, że punktowe stentowanie krótkich zmian oraz ewentualnie implantacja stentów w miejscach z wstępnie gorszym wynikiem POBA (*provisional stenting*) to aktualnie obowiązujące rozwiązanie w przypadku małych naczyń. Nie należy jednak zapominać, iż pewien postęp osiągnięto w obrębie angioplastyki balonowej. Dotychczasowe wyniki z balonem tnącym (*cutting balloon*) w angiograficznie małych naczyniach (zwłaszcza dla blaszek twardych, o złożonej morfologii) wyglądają bardzo interesująco [27].

Aby ograniczyć możliwość wewnątrzstentowej zakrzepicy oraz zmniejszyć hiperplastyczny odczyn neointymy, nowoczesne typy stentów pokrywa się warstwami różnego rodzaju substancji leczniczych. Metodę lokalnego dostarczania leku wykorzystano w konstrukcji stentu pokrytego heparyną (JoStent do małych naczyń — użyty w badaniu COAST — wyniki w trakcie opracowywania). Inna idea przyswiecała konstruktorom stentu Tenax, który pokryty warstwą półprzewodnika (węgiel krzemu) lokalnie ogranicza właściwości adhezyjne elementów morfotycznych krwi [28]. Podobnie działa warstwa zewnętrzna stentu BioDivYsio (pokrytego fosforylocholiną — materiałem, z którego m.in. zbudowane są ściany żywych komórek). Do badań klinicznych wprowadzono już stenty pokryte substancjami antymitotycznymi (m.in. taksolem oraz rapamycyną), które *in vitro* hamują rozrost neointymy.

Udokumentowana poprawa wczesnego wyniku zabiegu przezskórnej rewaskularyzacji po zastosowaniu stentu nie zawsze wiąże się z uzyskaniem zmniejszenia stopnia nawrotu zwężenia w okresie odległym. Wynika to z faktu, iż objętość blaszki miażdżycowej przed interwencją (*plaque burden*) mierzona jako stosunek powierzchni blaszki do naczynia — jeden z silniejszych znanych estymatorów restenozy [3, 20, 21] jest w tych naczyniach znacząco wyższy — a w związku z tym jest ona silnym bodźcem do nawrotu zwężenia. Niestety doświadczenia z technikami usuwania materiału blaszki miażdżycowej (*debulking techniques*) nie są na obecnym etapie ich rozwoju zadowalające. Bez dalszej

miniaturyzacji stosownych aterektołów ocena kliniczna tych technik w przypadku angiograficznie małych naczyń nie jest możliwa.

Duże nadzieje wiąże się z zastosowaniem brachyterapii (dowieńcowa aplikacja źródła promieniowania, radioaktywne stenty wieńcowe). Promieniowanie jonizujące wydaje się mieć duże znaczenie w leczeniu rozlanych zmian, a takie często towarzyszą chorobie obejmującej małe naczynia, zwłaszcza u kobiet i chorych na cukrzycę.

Biorąc pod uwagę fakt, że w wielu przypadkach angiograficznie małe naczynia współwystępują z chorobami metabolicznymi, wspomagająca terapia farmakologiczna może tu mieć istotne znaczenie [29]. Ogromną wagę przywiązuje się do jak najlepszego wyrównania cukrzycy oraz dyslipidemii, a także spore nadzieje pokłada się w blokerach płytkowych receptorów IIb/IIIa, które dodatkowo, poza funkcją hamowania agregacji płytek krwi, poprzez blokowanie glikoproteinowego receptora błonowego, zmniejszają ryzyko poważnych powikłań zabiegu u chorych na cukrzycę [30]. Poprzez swój mechanizm działania, lek ten zmniejsza także częstość zakrzepicy wewnątrzstentowej oraz poprawia rokowanie chorych na cukrzycę nawet do poziomu osób zdrowych (wyniki badania EPISTENT). Z uwagi na przeciwwakrzepowe działanie dipirydamolu oraz jego hamujący wpływ na mitozy komórek błony wewnętrznej naczynia, badacze próbują określić korzyści dla zdrowia pacjenta z zastosowania tego leku [31]. Podejmowano także próby „przywrócenia do łask” probukolu [32, 33]. Ponadto coraz więcej faktów wskazuje na skuteczność agresywnej terapii statynami (badania AVERT [34] i MIRACL [35]), nie mówiąc już o nadziejach pokładanych w substancjach typu sirolimus (badanie RAVEL).

### Podsumowanie

Leczenie chorych ze zwężeniami w angiograficznie małych naczyniach już od momentu rozpoznania nie jest postępowaniem łatwym. Coraz bardziej oczywisty staje się fakt, iż populacja chorych z angiograficznie małymi naczyniami nie jest jednorodna, a istotne dla rokowania będzie określenie stosownych czynników ryzyka zabiegu oraz ustalenie nowych kryteriów skuteczności zabiegów przezskórnej rewaskularyzacji. Brak dużych randomizowanych badań klinicznych w tej grupie chorych zmusza do przewidywania oraz minimalizowania potencjalnych czynników ryzyka nawrotu zwężenia.

Specyfika populacji osób z chorobą angiograficznie małych naczyń wymaga od operatora różnego podejścia do wykonania zabiegu przezskórnej

rewaskularyzacji. Szczególnie ważna wydaje się ultrasonograficzna charakterystyka zwężenia, która pozwala odpowiednio ocenić prawdziwą wielkość naczynia oraz charakter zmiany, co w przypadku decyzji o implantacji stentu pozwala zredukować do niezbędnego minimum jego długość oraz zapewnić maksymalny efekt. Nie należy zapominać o przydatności tzw. „fizjologicznych” metod oceny zwężenia (zwłaszcza sonda ciśnieniowa do oceny cząstkowej rezerwy przepływu: FFR<sub>myo</sub>), szczególnie w sytuacjach, gdy istnieje wątpliwość co do istotności zwężenia.

### Piśmiennictwo

1. Brodie B.R., Stuckey T.D., Hansen C., Kissling G., Muncy D. Influence of vessel size on early and late outcomes after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J. Invasive Cardiol.* 2000; 12: 13–19.
2. Morice M.C., Bradai R., Lefèvre T. i wsp. Stenting small coronary arteries. *J. Invas. Cardiol.* 1999; 11: 337–340.
3. Elezi S., Kastrati A., Neumann F.J., Hadamitzky M., Dirschinger J., Schomig A. Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1998; 18: 1875–1880.
4. Santoso T., Trisnohadi H.B., Wangge M., Taruli R. Intracoronary stenting of ultrasmall vessels. *Am. J. Cardiol.* 1999; 84 (supl. 16A): 15P (streszczenie).
5. Savage M.P., Goldberg S., Hirshfeld J.W., Bass T.A., MacDonald R.G., Margolis J.R., Taussig A.S., Vetrovec G., Whitworth H.B., Zalewski A. i wsp. Clinical and angiographic determinants of primary coronary angioplasty success. M-HEART Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17 (1): 22–28.
6. Fishman D., Leon M. i wsp. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 496–501.
7. Foley D.P., Melkert R., Serruys P.W. Influence of coronary vessel size on renarrowing process and late angiographic outcome after successful balloon angioplasty. *Circulation* 1994; 90 (3): 1239–1251.
8. Azar A.J., Detre K., Goldberg S., Kiemeneij F., Leon M.B., Serruys P.W., on behalf of the Benestent and Stent Restenosis Study. A meta-analysis on the clinical and angiographic outcomes of stents versus PTCA in the different coronary vessel sizes in the BENESTENT-1 and STRESS-1/2 trials. *Circulation* 1995; 92 (supl. I): I-475 (streszczenie).
9. Keane D., Azar A.J., de-Jaegere P., Rutsch W., de-Bruyne B., Legrand V., Kiemeneij F., de-Feyter P,

- van de Heuvel P, Ozaki Y, Morel M.A., Serruys P.W. Clinical and angiographic outcome of elective stent implantation in small coronary vessels: an analysis of the BENESTENT trial. *Semin. Interv. Cardiol.* 1996; 1: 255–262.
10. Serruys P, de Jaegere P i wsp. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 489–495.
  11. Serruys P.W., van Hout B., Bonnier H. i wsp. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (BENESTENT II). *Lancet* 1998; 352: 673–681.
  12. Savage M., Fishman D., Rake R., Schatz R., Penn I., Nobuyoshi M., Moses J., Heuser R., Gebhardt S., Goldberg S., for the STRESS Trial Investigators. Elective coronary stenting versus balloon angioplasty in smaller native coronary arteries: results from STRESS. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 253A (streszczenie).
  13. Savage M., Fischman D. i wsp. Efficacy of coronary stenting vs. balloon angioplasty in small coronary arteries. The Stent Restenosis Study (STRESS) investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 307–311.
  14. Kastrati A., Schömig A., Elezi S. i wsp. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 1428–1436.
  15. Akiyama T., Moussa I., Reimers B., Ferraro M., Kobayashi Y., Blengino S., Di Francesco L., Finci L., Di Mario C., Colombo A. Angiographic and clinical outcome following coronary stenting of small vessels: a comparison with coronary stenting of large vessels. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 1610–1618.
  16. Okabe T., Asakura Y., Ishikawa S., Asakura K., Mitamura H., Ogawa S. Determining appropriate small vessels for stenting by intravascular ultrasound. *J. Invasive Cardiol.* 2000; 12: 625–630.
  17. Kuntz R.E., Gibson C.M., Nobuyoshi M., Baim D.S. Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 15–25.
  18. Mintz G.S., Popma J.J., Pichard A.D., Kent K.M., Satler L.F., Chuang Y.C., Griffin J., Leon M.B. Intravascular ultrasound predictors of restenosis after percutaneous transcatheter coronary revascularization. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 1678–1687.
  19. Mintz G.S., Popma J.J., Pichard A.D., Kent K.M., Satler L.F., Wong C., Hong M.K., Kovach J.A., Leon M.B. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 35–43.
  20. Mudra H., Regar E., Klauss V., Werner F., Henneke K.H., Sbarouni E., Theisen K. Serial follow-up after optimized ultrasound-guided deployment of Palmaz-Schatz stents. Instant neointimal proliferation without significant reference segment response. *Circulation* 1997; 95: 363–370.
  21. Hoffmann R., Mintz G.S., Mehran R., Pichard A.D., Kent K.M., Satler L.F., Popma J.J., Wu H., Leon M.B. Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis in lesions treated with Palmaz-Schatz stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 43–49.
  22. Karrillon G.J., Morice M.C., Benveniste E., Bunouf P., Aubry P., Cattan S., Chevalier B., Commeau P., Cribier A., Eiferman C., Grollier G., Guerin Y., Henry M., Lefevre T., Livarek B., Louvard Y., Marco J., Makowski S., Monassier J.P., Pernes J.M., Rioux P., Spaulding C., Zemor G. Intracoronary stent implantation without ultrasound guidance and with replacement of conventional anticoagulation by antiplatelet therapy. 30-day clinical outcome of the French Multi-center Registry. *Circulation* 1996; 94: 1519–1527.
  23. Lafont A., Dubois-Rande J.L., Steg P.G., Dupouy P., Carrie D., Coste P., Furber A., Beygui F., Feldman L.J., Rahal S., Tron C., Hamon M., Grollier G., Commeau P., Richard P., Colin P., Bauters C., Karrison G., Ledru F., Citron B., Marie F.N., Kern M. The French Randomized Optimal Stenting Trial: a prospective evaluation of provisional stenting guided by coronary velocity reserve and quantitative coronary angiography. FROST Study Group. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 404–409.
  24. Colombo A., Hall P., Nakamura S., Almagor Y., Maiello L., Martini G., Gaglione A., Goldberg S.L., Tobis J.M. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91: 1676–1688.
  25. Serruys P., Di Mario C. Who was thrombogenic: The stent or the doctor. *Circulation* 91: 1891–1893.
  26. Otsuka Y., Miyazaki S., Okumura H. i wsp. Abnormal glucose tolerance, not small vessel diameter, is a determinant of long-term prognosis in patients treated with balloon coronary angioplasty. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1790–1796.
  27. Marti V., Salas E., Aymat R.M., Garcia J., Guiteras P., Romeo I., Kozak F., Auge J.M. Influence of residual stenosis in determining restenosis after cutting balloon angioplasty. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2000; 49: 410–414.
  28. Hanekamp C.E.E., Koolen J.J. Coated stents in small coronary vessels — a successful strategy? *Prog. Biomed. Res.* 2000; 221.
  29. Leon M.B., Baim D.S., Popma J.J. i wsp. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary artery stenting. *Stent Anticoagulation*

- Restenosis study investigators. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1665–1671.
30. Bhatt D.L., Marso S.P., Lincoff A.M., Wolski K.E., Ellis S.G., Topol E.J. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 922–928.
  31. Heidland U.E., Heintzen P., Michael Ch.J. i wsp. Adjunctive intracoronary dipyridamole in the interventional treatment of small coronary arteries: a prospectively randomised trial. *Am. Heart J.* 2000; 139: 1039–1045.
  32. Rodes J., Cote G., Lesperance J. i wsp. Prevention of restenosis after angioplasty in small coronary arteries with probucol. *Circulation* 1998; 97: 429–436.
  33. Amoroso G., Van Boven A.J., Crijns H.J. Drug therapy or coronary angioplasty for the treatment of coronary artery disease: new insights. *Am. Heart J.* 2001; 141 (supl. 2): S22–S25.
  34. Pitt B., Waters D., Brown W.V., van Boven A.J., Schwartz L., Title L.M., Eisenberg D., Shurzinske L., McCormick L.S. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 70–76.
  35. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D., Ganz P., Oliver M.F., Waters D., Zeiher A., Chaitman B.R., Leslie S., Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711–1718.