

Waldemar Banasiak

Klinika Kardiologii Wojskowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu

# Rozpoznawanie i leczenie choroby niedokrwiennej serca u pacjentów z współistniejącą cukrzycą

Diagnosis and treatment coronary heart disease in patients with type 2 diabetes

## STRESZCZENIE

Cukrzyca typu 2 jest istotnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej (IHD, *ischaemic heart disease*), natomiast powikłania IHD są głównymi przyczynami zgonów wśród chorych na cukrzycę typu 2. Częstość incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę jest porównywalna do występującej wśród pacjentów, którzy przeżyli zawał serca. Zmiany miażdżycowe u chorych na cukrzycę są bardziej rozlane; dotyczy to zarówno segmentów proksymalnych, jak i dystalnych tętnic wieńcowych i odpowiada za większe nasilenie niedokrwienia. Metody rozpoznawania i cele leczenia chorych z IHD i współistniejącą cukrzycą są identyczne jak u pacjentów bez cukrzycy. Jednym z bardzo istotnych elementów postępowania jest modyfikacja czynników ryzyka — zarówno w ramach prewencji pierwotnej, jak i wtórnej IHD u chorych na cukrzycę typu 2. Charakter zmian miażdżycowych w tej grupie pacjentów powoduje, że zabiegi rewaskularyzacyjne, takie jak angioplastyka i pomostowanie aortalno-wieńcowe, są trudniejsze i bardziej ryzykowne. Ponadto, wyniki krótko- i długoterminowych zabiegów rewaskularyzacyjnych są zdecydowanie gorsze u chorych na cukrzycę niż u osób bez tego schorzenia.

**Słowa kluczowe:** choroba niedokrwienności serca, cukrzyca, rewaskularyzacja, miażdżyca

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Waldemar Banasiak  
Klinika Kardiologii Wojskowego Szpitala Klinicznego  
ul. Weigla 5, 50-981 Wrocław  
e-mail: banasiak@4wsk.pl

Diabetologia Praktyczna 2004, tom 5, 1, 45-50

Copyright © 2004 Via Medica

Nadesłano: 20.11.2003 Przyjęto do druku: 15.12.2003

## ABSTRACT

Type 2 diabetes is a significant risk factor for ischaemic heart disease (IHD). IHD is the leading cause of death in persons with type 2 diabetes. Diabetic patients have a risk of cardiovascular events similar to patients with previous myocardial infarction. IHD in diabetics is typically diffuse, affecting both proximal and distal coronary segments and this has the potential to intensify ischaemia. The methods of diagnosis and aims of treating patients with IHD and coexisting type 2 diabetes are the same like in patients with IHD but nondiabetic. Risk factor modification for protecting against IHD and in patients with diagnosed IHD in diabetic patients is a very important therapeutic management. The character of atherosclerosis in diabetics makes revascularization by angioplasty and bypass surgery more difficult and more hazardous. The short- and long-term results of revascularizations procedures tend to be less good in diabetic compared with nondiabetic patients.

**Key words:** coronary heart disease, diabetes, revascularisation, atherosclerosis

Wyobrażenia kardiologów o chorobie niedokrwiennej serca (IHD, *ischaemic heart disease*) zostały ukształtowane w ostatnich dekadach przez wyniki badań koronarograficznych. Lekarze zwracali w nich uwagę przede wszystkim na istotne zwężenia w tętnicach nasierdziowych, wynoszące ponad 70%. Taką ocenę popierały obserwacje, wskazujące na częstą destabilizację tych zmian u chorych zgłaszających nasilające się dolegliwości dławicowe. Jednak, biorąc pod uwagę całkowitą liczbę blaszek miażdżycowych w całym łożysku wieńcowym, okazuje się,

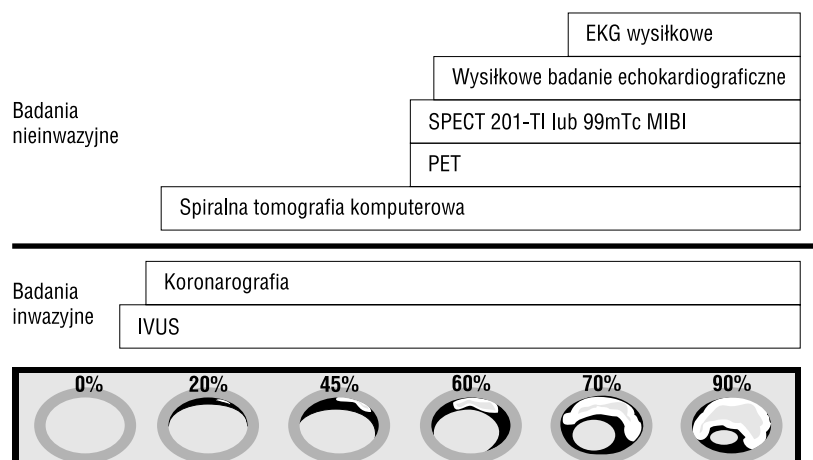
że liczba istotnych zwężeń nie jest duża. Przeważają zmiany zawężające światło naczyń wieńcowych do 30–40%, których destabilizacja jest odpowiedzialna za występowanie ostrych zespołów wieńcowych (ACS, *acute coronary syndrome*). Dlatego współcześnie kardiolodzy patrzą na chorego z IHD nie tylko przez pryzmat istotnych lub nieistotnych zmian miażdżycowych, lecz również zwracają uwagę na zjawiska zachodzące w miokardium oraz we krwi, które także mogą doprowadzić do ACS [1]. W praktyce, wykorzystując różnorodne metody nieinwazyjne i inwazyjne, kardiolodzy potrafią rozpoznawać istotne zwężenia w tętnicach wieńcowych. Niestety, obecnie nie ma szeroko dostępnych metod diagnostycznych, pozwalających rozpoznawać nieistotne zwężenia, a tym bardziej grożące destabilizacją.

Współistnienie cukrzycy z IHD kwalifikuje pacjenta do grupy wysokiego ryzyka, nawet w sytuacji, gdy IHD jest stabilna. Czy istnieją różnice w diagnozowaniu IHD w sytuacji współistnienia cukrzycy? Podstawą do stwierdzenia IHD jest wywiad. Niestety właśnie w tej grupie chorych wywiad jest często nietypowy. Oczywiście, podczas diagnozy trzeba pamiętać o mniejszej czułości i specyficzności testów wysiłkowych, ale należy je wykonać, przestrzegając, podobnie jak w populacji chorych bez cukrzycy, przeciwwskazań, do których należą: blok lewej odnogi pęczka Hisa, rytm prowadzący ze stymulatora, cechy przerostu i przeciążenia lewej komory lub cechy preekscytacji. Chcąc się wypowiedzieć na temat rokowań, rozsądniej jest wykonać dodatkowe badania obrazowe — echokardiografię wysiłkową lub dobutaminową albo badanie radioizotopowe serca. Chorych na cukrzycę, w odróżnieniu od pacjentów

bez cukrzycy, zdecydowanie szybciej kwalifikuje się do koronarografii ze względu na nietypowy wywiad. W uzyskanych koronarogramach widać, że zmiany miażdżycowe są bardziej zaawansowane, rozlane, obejmują wiele naczyń i występują zarówno w odcinkach proksymalnych, jak i dystalnych. Ponadto, częściej rejestruje się całkowite zamknięcia naczyń (ryc. 1). Aktualne wytyczne dotyczące rozpoznawania IHD u chorych na cukrzycę odnoszą się przede wszystkim do tych pacjentów, którzy zgłaszają dolegliwości dławicowe. Brakuje natomiast zaleceń, jak rozpoznawać IHD u chorych nieodczuwających żadnych objawów.

Zbierając doświadczenia dotyczące leczenia IHD u chorych na cukrzycę, należałoby wykorzystać wyniki dobrze zaprogramowanych randomizowanych badań. Niestety — takich dotychczas nie przeprowadzono, a obiektywne dane są bardzo ograniczone. Dostępne informacje pochodzą głównie z obserwacji małych populacji lub uzyskano je przez ekstrapolację wyników badań, dotyczących innych schorzeń kardiologicznych, w których liczba uczestników chorych na cukrzycę była niewielka. Mimo tych wątpliwości, należy odpowiedzieć na pytanie, jak leczyć chorych na IHD ze współistniejącą cukrzycą. Nie popełni się błędu, stosując wytyczne amerykańskich towarzystw kardiologicznych dotyczące postępowania u chorych z IHD bez cukrzycy [2].

Leki przeciwdławicowe, takie jak: leki  $\beta$ -adrenolityczne, blokery kanałów wapniowych i nitraty, szeroko stosuje się w tej grupie chorych, mimo że nie wydłużają one życia leczonym. Nie wykazano większej skuteczności żadnej z tych grup leków. Stwierdzono natomiast, że leki przeciwdławicowe poprawiają jakość życia, zmniejszając częstość obja-



**Rycina 1.** Rozpoznanie IHD u chorych na cukrzycę; MIBI (*methoxyisobutyli-sonitrile*) — metoksyizobutyloizonitryl; PET (*positron emission tomography*) — pozytronowa tomografia emisyjna, IVUS (*invascular ultrasound*) — śródnaczyńniowe badanie ultrasonograficzne

wów dławicy piersiowej, a także redukują liczbę epizodów niedokrwienych w 24-godzinnym EKG. Leki  $\beta$ -adrenolityczne okazały się skuteczne również w grupie chorych na cukrzycę. Jeżeli nie ma przeciwwskazań i nie występują objawy niepożądane, powinno się je stosować u każdego chorego bez względu na przebyty zawał serca. Blokery kanałów wapniowych powinno się stosować w przypadku przeciwwskazań do leczenia  $\beta$ -blokerami i u chorych z potwierdzoną dławicą naczynioskurczową. Nitraty o przedłużonym działaniu można stosować łącznie z wcześniej wymienionymi grupami leków, ale najczęściej podaje się je w przypadku odpornej dławicy piersiowej, to znaczy gdy po koronarografii nie można przeprowadzić zabiegu rewaskularyzacyjnego. Pojawienie się dolegliwości dławicowych u pacjenta ze stabilną chorobą nie jest zazwyczaj wskazaniem do intensyfikacji leczenia przeciwdławicowego, lecz sygnałem do pilnego skierowania chorego do pracowni hemodynamicznej w celu wykonania koronarografii i przygotowania go do zabiegu rewaskularyzacyjnego.

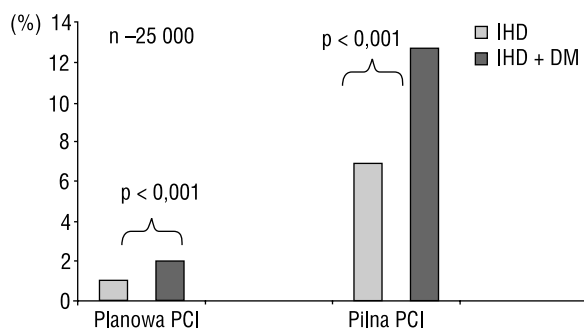
Leki przeciwplatekcyjne są kolejną grupą leków rutynowo stosowanych u chorych z IHD i cukrzycą. W dużej metaanalizie wykazano 17-procentową skuteczność kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylosalicylic acid*) w zmniejszaniu częstości incydentów sercowo-naczyniowych [3]. Cukrzyca powoduje wzmożenie nadkrzepliwości i nasilenie procesów prozakrzepowych, dlatego, w odróżnieniu od pacjentów bez cukrzycy, ASA powinno się stosować w większych dawkach, wynoszących 160–325 mg na dobę, które zapewniają nie tylko efekt blokowania płytek krwi, lecz także przeciwdziałają generacji trombin. Niestety około 1/3 chorych leczonych ASA jest niewrażliwa na ten lek, co wiąże się z tak zwanym paradoksem aspirynowym [4]. Prawdopodobnie w najbliższych latach kardiolodzy będą umieli wyselekcjonować z szerokiej populacji leczonych ASA chorych niewrażliwych na ten lek. Pozostaje pytanie: jak postępować, aby przeciwdziałać temu zjawisku? Czy powinno się zwiększyć dawkę ASA, czy też podać inny lek przeciwplatekowy lub od razu podać 2 leki przeciwplatekowe o różnych mechanizmach działania? Jeżeli po przyjęciu ASA wystąpią przeciwwskazania lub objawy niepożądane, powinno się zastosować kłopidogrel. W badaniu CAPRIE, w którym porównywano kłopidogrel z ASA, udowodniono, że lek ten przyniósł korzyści w populacji wysokiego ryzyka [5]. Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych znacząco zmalało nie tylko w całej badanej grupie, lecz także w subpopulacji chorych na cukrzycę.

Lekami, które okazały się niezwykle skuteczne zarówno w ramach prewencji pierwotnej, jak i wtórnej, są statyny. W analizach retrospektywnych chory na cukrzycę potwierdzali znamienne wyższe korzyści w porównaniu z całą leczoną populacją. Rozpoczynając terapię statynami, trudno przewidzieć, jaka dawka konkretnego leku będzie skuteczna. Aby uznać, że lek jest skuteczny, należy osiągnąć stężenie cholesterolu frakcji LDL poniżej 100 mg/dl. Terapię statynami autor rozpoczyna od małych dawek, na przykład 10 mg atorwastatyny lub simwastatyny, a następnie zwiększa je stopniowo co 3 miesiące, kontrolując stężenia cholesterolu frakcji LDL i transaminaz. Jeżeli, stosując statyny, nie może osiągnąć założonego celu terapeutycznego (stężenie cholesterolu frakcji LDL < 100 mg/dl), włącza się do leczenia fibraty w małej dawce, redukując jednocześnie dawkę statyny. W takich sytuacjach statyny podaje się rano, a fibraty wieczorem. Wybór takiego postępowania nakazuje baczniejszą obserwację chorych ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych skojarzonego leczenia hipolipemizującego. Podejmując decyzję o zmianie jednego leku z grupy statyn na inny, należy pamiętać, że ich dawki nie są równoważne i uwzględnić te różnice w leczeniu. Na początku przyszłego roku zostaną opublikowane wyniki badania CARDS — pierwszego badania dotyczącego skuteczności atorwastatyny w dawce 10 mg na dobę w prewencji pierwotnej IHD u chorych na cukrzycę [6]. Okazało się, że badanie przerwano przedwcześnie, ponieważ w grupie leczonych atorwastatyną osiągnięto znamienne korzyści w zakresie zmniejszenia częstości incydentów sercowo-naczyniowych (zgonu, zawału serca, udaru mózgu, PCI, CABG).

Kolejną grupą leków szeroko stosowaną w leczeniu wielu schorzeń kardiologicznych są inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). W badaniu HOPE, w którym uczestniczyli pacjenci z grup wysokiego ryzyka, potwierdzono istotne korzyści stosowania ramiprylu w redukcji częstości nie tylko incydentów sercowo-naczyniowych, lecz także cukrzycy *de novo* i powikłań u chorych z już rozpoznaną cukrzycą [7]. Rezultaty tego badania zostały potwierdzone przez opublikowane niedawno wyniki badania EUROPA, w którym populację niskiego ryzyka z IHD leczono perindoprylem — tkankowym inhibitorem ACE [8]. Uzyskane wyniki wskazały na znamienne korzyści z zastosowania tego leku w dawce 8 mg na dobę i, co istotne, korzyści te rejestrowano niezależnie od grupy ryzyka, a także niezależnie od: wieku, płci, wartości ciśnienia tętniczego, obecności cukrzycy czy incyden-

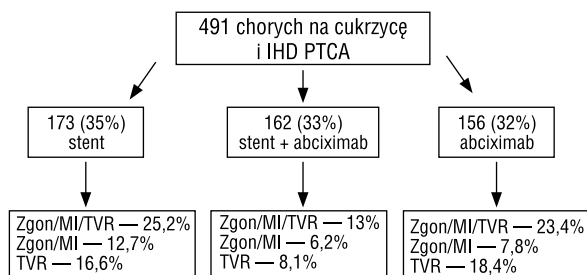
tu w krążeniu mózgowym. Redukcję pierwotnego kryterium oceny badania — częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów serca bez zgonu i zatrzymań krążenia — potwierdzono także w subpopulacji chorych na cukrzycę. Rezultaty tej próby klinicznej na pewno rozszerzą wskazania do częstszego stosowania inhibitorów ACE w grupie chorych z IHD i cukrzycą.

Leczenie inwazyjne chorych z IHD ze współistniejącą cukrzycą sprowadza się do zabiegów przeszłonej rewaskularyzacji (PCI, *percutaneous coronary intervention*) lub zabiegów pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*). U chorych na cukrzycę często wykonuje się PCI, chociaż w tej grupie obserwuje się duży odsetek restenozy po zabiegu (ok. 50%), rewaskularyzacja często jest niepełna, a zmiany miażdżycowe zwykle są zlokalizowane wielonaczyniowo i ulegają progresji. [9]. Niestety zabiegi PCI, zarówno planowe, jak i pilne, charakteryzują się znamiennej statystycznie częstszą śmiertelnością okołozabiegową (ryc. 2) [10]. Jak w takim razie postępować u chorych na cukrzycę kwalifikowanych do PCI? Wyniki badania EPISTENT potwierdziły, że bardziej skuteczną formą terapii (redukcja zgonów, zawałów serca, konieczności powtórnej rewaskularyzacji) jest plastyka balonowa i implantacja stentu oraz podanie dożylnie inhibitora receptora glikoproteinowego IIb/IIIa — abciximabu, w porównaniu z samą implantacją stentu lub podaniem abciximabu (ryc. 3) [11]. Wydaje się, że nadal istnieje potrzeba poszukiwania innych leków, które, jeżeli nawet nie są w stanie poprawić efektów krótkoterminowych zabiegów PCI, powinny przynajmniej charakteryzować się dobrymi efektami odległymi. Wyniki badania LIPS wykazały, że po zakończonym powodzeniem planowym zabiegu PCI stosowanie flu-



wg Marso SP, i wsp. JACC 2000; 35: 72A

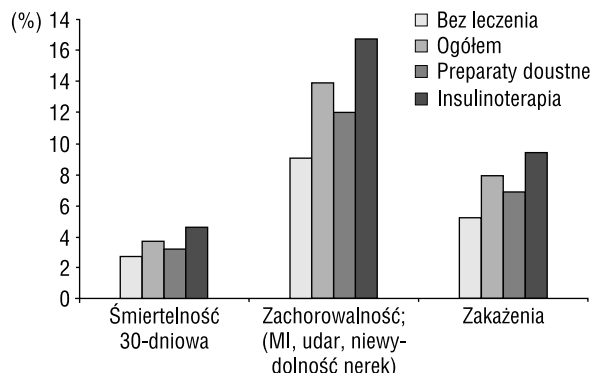
**Rycina 2.** Śmiertelność śródszpitalna chorych na cukrzycę i IHD poddanych zabiegowi PCI – metaanaliza; DM (*diabetes mellitus*) — cukrzyca; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszłona rewaskularyzacja wieńcowa



wg Marso SP, i wsp. Circulation 1999; 100: 2477

**Rycina 3.** Schemat badania EPISTENT (*Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for STENTing Trial*)

wastatyny w dawce 80 mg na dobę u chorych na cukrzycę znamiennej redukuje ryzyko wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych [12]. O ocenie kardiologów dotyczącej wykonywania zabiegów CABG u chorych na cukrzycę zdecydowały przede wszystkim wyniki badania BARI [13]. Wykazano w nim, że zabieg CABG jest skuteczniejszą formą terapii niż zabieg PCI. Jednak korzyści tych nie potwierdzono w grupie chorych poddanych zabiegom CABG, w których użyto przeszłonej żylnych. O ostatecznych korzyściach CABG zdecydowały wyniki uzyskane w grupie chorych, którym wszczepiono przeszłone tętnicze. Ta informacja ma niezwykle istotne znaczenie praktyczne zarówno dla kardiochirurgów, podejmujących ostateczną decyzję, jak i dla operowanych pacjentów. Niestety, u chorych na cukrzycę poddanych zabiegom CABG znamiennej częściej rejestruje się zgony, zawały serca, udary mózgu, niewydolność nerek oraz zakażenia (ryc. 4) [14]. Wymienione powikłania istotnie częściej występują u chorych na cukrzycę leczonych insuliną niż doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Prawdopodobnie



wg Carson J.L. i wsp. JACC 2002; 40: 418

**Rycina 4.** Zwiększenie wczesnej śmiertelności i zachorowalności u chorych na cukrzycę po zabiegu CABG; liczba leczonych; bez leczenia — 105 129, ogółem — 41 663, preparaty doustne — 25 003, insulinoterapia — 16 660

można to wytłumaczyć większym zaawansowaniem zmian w układzie sercowo-naczyniowym, spowodowanymi dłużej trwającą cukrzycą.

W ostatnich latach toczyła się dyskusja nad zasadnością stosowania zabiegów PCI w porównaniu z CABG u pacjentów z chorobą wielonaczyniową, w tym ze współistniejącą cukrzycą. Wyniki ostatnich badań (ARTS, SoS) wskazują na korzyści z zastosowania CABG [15, 16]. Niestety, wyniki nawet najlepiej zaprogramowanych badań klinicznych nie zawsze znajdują zastosowanie w praktyce. W trakcie rekrutacji do badania SoS jedynie 3–6% chorych wyraziło zgodę na udział w badaniu, w którym stosowano albo zabieg PCI, albo CABG. Większość chorych zdecydowała się na zabieg PCI, akceptując 15–20-procentowe ryzyko jego powtórzenia, a CABG traktowała jako „ostateczne rozwiązanie”. Informacje takie powinny skłonić kardiologów do przedstawienia każdemu choremu argumentów „za i przeciw” każdej z metod inwazyjnego leczenia choroby wielonaczyniowej. Być może ratunkiem dla chorych na cukrzycę będą stenty powlekane, z których po implantacji wydzielają się substancje przeciwdziałające zjawisku restenozy. Opracowane właśnie wyniki badań (RAVEL, SIRIUS) wskazują na istotną redukcję częstości restenozy na poziomie 0–3,2% w całej leczonej populacji [17, 18]. W grupie chorych na cukrzycę w badaniu SIRIUS stwierdzono 18-procentową częstość restenozy przy wykorzystaniu stentu powlekanego w porównaniu z jej 51-procentową częstością po implantacji standardowego stentu [17]. Optymista powiedziałby, że jest to niewątpliwym postęp w redukcji częstości restenozy, ale pesymista mógłby stwierdzić, że poziom ten jest nadal nieakceptowalny. Jaką zatem metodę rewaskularyzacyjną zalecać u chorych na IHD ze współistniejącą cukrzycą? W przypadku choroby jednonaczyniowej, o ile zmiana jest dostępna technicznie, powinno się wykonać zabieg PCI. Gdy występuje choroba wielonaczyniowa, a zmiany miażdżycowe są złożone, rozsiane lub występują przewlekłe zamknięcia naczynia, powinno się zalecać zabieg CABG. Natomiast gdy w chorobie wielonaczyniowej stwierdzone zmiany są niewielkie, dostępne technicznie, istnieje niewielkie ryzyko restenozy, szanse zabiegu ocenia się jako duże, a chory jest po przejściowym incydencie niedokrwinnym lub udarze mózgu, powinno się zalecać wykonanie PCI. Podejmując taką decyzję, należy choremu implantować stent, dodać inhibitor receptora glikoproteinowego IIb/IIIa i jednocześnie intensywnie leczyć IHD oraz cukrzycę i schorzenia współistniejące [18].

Podsumowując, wydaje się, że obecnie wysiłek kardiologów jest skupiony na leczeniu powikłań

miażdżycy u chorych na IHD i cukrzycę. Takie postępowanie, oprócz obciążenia ekonomicznego, negatywnie wpływa na rokowanie u chorych. Dlatego lekarze powinni większy wysiłek skierować na rozpoznanie czynników ryzyka IHD lub cukrzycy i podejmować bardzo intensywne działania, mające na celu odsunięcie momentu pojawienia się nie tylko objawowej IHD, ale także jej powikłań. Wśród tych działań należy uwzględnić modyfikację stylu życia, kontrolę nadciśnienia tętniczego (RR < 130/80 mm Hg), zaburzeń gospodarki lipidowej (cholesterol frakcji LDL < 100 mg/dl) oraz dobrą kontrolę glikemii (HbA<sub>1c</sub> < 6,5%).

## PIŚMIENNICTWO

1. Nighavi M. i wsp.: From vulnerable plaque to vulnerable patient: A call for new definitions and risk assessment strategies. *Circulation* 2003; 108: 1664.
2. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. *Circulation* 2003; 107: 149.
3. Antithrombotic Trialists Collaboration. *BMJ* 2002; 324: 71.
4. Lancaster G.I. i wsp.: Prior aspirin use in unstable angina predisposes to higher risk: the aspirin paradox. *Int. J. Cardiol.* 2000; 80: 201.
5. CAPRIE Investigators. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329.
6. Colhoun H.M. i wsp.: Design of the Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study (CARDS) in patients with type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2002; 19: 201.
7. HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145.
8. EUROPA Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2003; 362: 782.
9. Van Belle E. i wsp.: Patency of percutaneous transluminal coronary angioplasty sites at 6-month angiographic follow-up: A key determinant of survival in diabetics after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 2001; 103: 1218.
10. Marso S.P. i wsp.: Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *JACC* 2000; 35: 72A.
11. Marso S.P. i wsp.: Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus: results of the EPISTENT (Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibitor for stenting trial) diabetic substudy. *Circulation* 1999; 100: 2477.
12. Serruys P. i wsp.: Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002; 287: 3215.
13. BARI Investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. *Circulation* 1997; 96: 1761.
14. Carson J.L. i wsp.: Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *JACC* 2002; 40: 418.
15. Abizaid A. i wsp.: Arterial Revascularization Therapy Study Group. Related Articles, Links Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation* 2001; 104: 533.

16. SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 965.
17. Moses J.W. i wsp.: Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1315.
18. Morice M.C. i wsp.: RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1773.
19. Mathew V. i wsp.: Outcomes in diabetics undergoing revascularization: the long and the short of it. *JACC* 2002; 40: 426.