

Stenty uwalniające leki – nowy standard leczenia restenozy

Drug-eluting stents – new standard of restenosis treatment

Marek Koziński, Jacek Kubica

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum, Bydgoszcz

Kardiologia Pol 2009; 67: 539-549

Wstęp

Zastosowanie stentów uwalniających leki (ang. *drug-eluting stents*, DES) u chorych ze zmianami *de novo* ograniczyło częstość nawrotu zwężenia oraz potrzebę ponownej rewaskularyzacji poszerzanego naczynia do poniżej 10% [1, 2]. Te bardzo obiecujące wyniki dały asumpt do użycia DES w bardziej złożonych zmianach, w tym w restenozach. Obecnie istnieją wiarygodne dane dotyczące odległych wyników zastosowania stentów uwalniających sirolimus (ang. *sirolimus-eluting stent*, SES) oraz paklitaksel (ang. *paclitaxel-eluting stent*, PES) w leczeniu nawrotu zwężenia [3, 4].

Mimo że obowiązujące wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) wskazują na brachyterapię wewnątrzwieńcową jako metodę leczenia restenozy w stencie o najlepiej udowodnionej skuteczności (dla natywnych tętnic wieńcowych zalecenie klasy I przy stopniu wiarygodności A, dla pomostów żylnych zalecenie klasy I przy stopniu wiarygodności B), to trudności logistyczne związane z jej zastosowaniem i łatwość użycia DES sprawiają, że zyskują one powszechną aprobatę kardiologów interwencyjnych w tej sytuacji klinicznej (zalecenie klasy IIa przy stopniu wiarygodności C) [5]. W opublikowanych nieco później wytycznych amerykańskich obie powyższe formy terapii w leczeniu restenozy w stencie (bez rozróżnienia tętnic natywnych i graftów) są zaleceniami klasy IIa, przy stopniach wiarygodności A dla brachyterapii wewnątrzwieńcowej i B dla angioplastyki z użyciem DES [6]. Jednocześnie rezultaty opublikowanych prób klinicznych z randomizacją porównujących wyniki odległe obu metod leczenia w pełni uzasadniają obecne trendy [3, 4].

Dlaczego stenty uwalniające leki?

Korzyści z wykorzystania DES w leczeniu restenozy obejmują:

- uzyskanie większego w porównaniu z angioplastyką balonową minimalnego światła naczynia po zabiegu,
- ograniczenie w stosunku do angioplastyki balonowej ryzyka powikłań związanych z zabiegiem [8],
- utrzymanie osiągniętych wyników bezpośrednich zabiegu dzięki uwalnianym ze stentu substancjom hamującym wzrost neointymy,
- eliminację charakterystycznego dla brachyterapii wewnątrzwieńcowej tzw. efektu „owiniętego cukierka” (ang. *candy wrapped*), czyli restenozy zlokalizowanej na końcach napromienianego zwężenia.

W opublikowanym w 2003 r. przeglądzie systematycznym 28 badań, obejmującym 3012 chorych z restenozą w stencie leczonych różnymi metodami (angioplastyka balonowa, wszczepienie klasycznego stentu, brachyterapia wewnątrzwieńcowa, aterektomia rotacyjna, rotablacja, laserowa angioplastyka ablacyjna), minimalne światło naczynia po interwencji było najsilniejszym i jedynym istotnym czynnikiem predykcyjnym zdarzeń sercowo-naczyniowych w trakcie wynoszącego 9 ± 4 miesiące okresu obserwacji [7]. Badania dotyczące klasycznych stentów w leczeniu nawrotu zwężenia wykazały lepszy w porównaniu z angioplastyką balonową bezpośredni wynik interwencji mierzony przyrostem światła przy porównywalnym efekcie odległym [8]. Większa utrata światła naczynia po wszczepieniu stentu jest spowodowana nasiloną proliferacją komórek neointymy.

Zjawisko *candy wrapped* wynika z nierównomiernego rozkładu dawki promieniowania i może niweczyć korzystne działanie brachyterapii, np. w badaniu PREVENT po uwzględnieniu tego zjawiska nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości restenozy między grupą napromienianą a grupą placebo [9].

Zastosowanie DES w leczeniu restenozy w stencie w porównaniu z brachyterapią wewnątrzwieńcową i an-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marek Koziński, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum, ul. Jagiellońska 13-15, 85-067 Bydgoszcz, tel.: +48 52 585 33 00, faks: +48 52 585 33 08, e-mail: marekkoziński@wp.pl

Praca wpłynęła: 13.11.2008. Zaakceptowana do druku: 17.12.2008.

gioplastyką balonową wiąże się licznymi potencjalnymi korzyściami (Ryciny 1–3).

Stenty uwalniające sirolimus

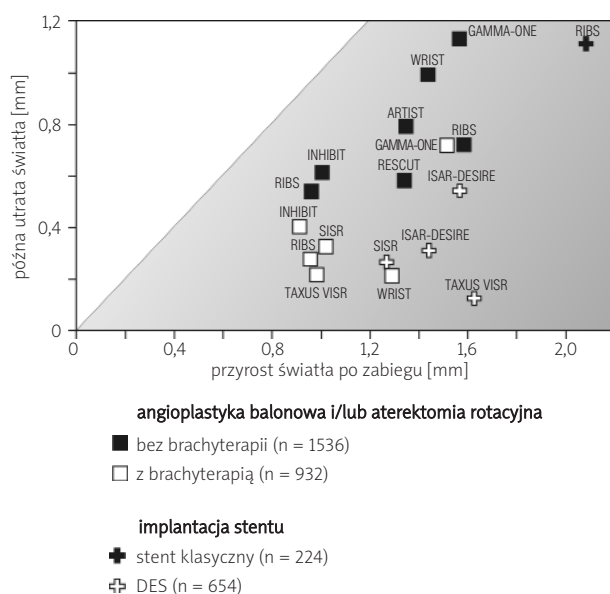
Pierwsze doświadczenia z SES w leczeniu restenozy w stencie pochodzą z dwóch niewielkich badań przeprowadzonych w Rotterdamie i Sao Paulo obejmujących łącznie 41 chorych (16 w badaniu holenderskim i 25 w brazylijskim). Chorym wszczepiano jeden lub dwa stenty Cypher o długości 18 mm i średnicy 2,5–3,5 mm. Po zabiegu otrzymywali kłopidogrel w dawce 1 × 75 mg przez 60 dni. Chorzy z Rotterdamu charakteryzowali się większą częstością rozlanej restenozy (91 vs 68%) i większą długością poszerzanej zmiany (18,4 vs 13,6 mm) niż chorzy z Sao Paulo, co odzwierciedlają przytoczone wyniki. Degretekini i wsp. zaobserwowali 3 przypadki angiograficznej restenozy, 2 zgony i jeden zawał serca z powodu zakrzepicy w stencie leczony pierwotną angioplastyką [11]. Z kolei w materiale brazylijskim angiograficzną restenozę stwierdzono jedynie u jednego chorego. Nie zanotowano natomiast rewaskularyzacji dotyczących poszerzanej zmiany i zdarzeń sercowo-naczyniowych w rocznym okresie obserwacji [12]. Wśród chorych z rejestru RESEARCH u 44 implantowano SES z powodu restenozy w stencie bez wcześniejszych prób zastosowania brachyterapii wewnątrzwieńcowej [13]. Zmiany ogniskowe stanowiły 42% restenoz, a naczynia o średnicy odcinka referencyjnego $\leq 2,5$ mm – 49% leczonych zwężeń, przy średniej długości zmiany restenotycznej 17,5 mm. Angiograficzny nawrót zwężenia po 6 mie-

siącach wystąpił u 14,6% chorych. W trakcie 9 miesięcy od interwencji nie stwierdzono zgonów, u 4,5% chorych wystąpił zawał serca, a ponowną rewaskularyzację poszerzanego zwężenia wykonano u 16,3% chorych. W największym do tej pory opublikowanym badaniu bez randomizacji oceniającym skuteczność SES w leczeniu restenozy w stencie przeanalizowano losy 162 chorych [14]. Z tego prospektywnego wieloośrodkowego projektu wykluczono osoby z restenozą zamykającą światło naczynia lub zlokalizowaną w graftach żylnych oraz osoby leczone wcześniej brachyterapią wewnątrzwieńcową. W kontrolnej koronarografii po 6 miesiącach od interwencji stwierdzono późną utratę światła wynoszącą $0,08 \pm 0,49$ mm przy częstości restenozy i rewaskularyzacji dotyczących poszerzanego zwężenia w ciągu 9 miesięcy odpowiednio 9,7 i 7,4%. W okresie obserwacji 2 (1,2%) chorych zmarło, a u kolejnych 2 (1,2%) chorych wystąpił zawał serca.

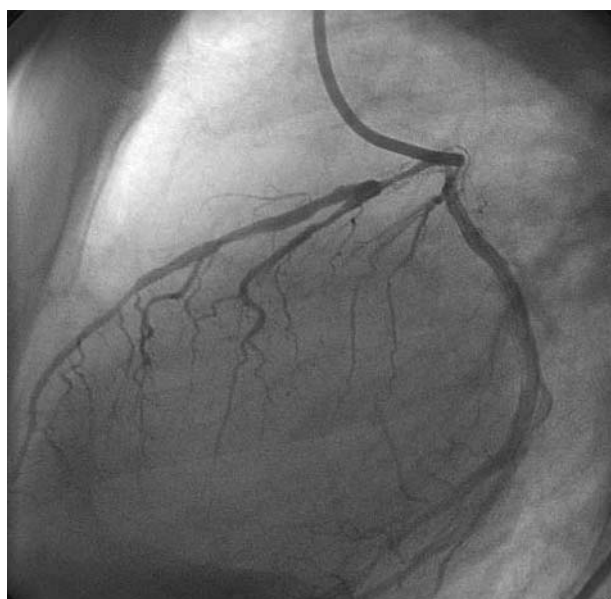
Stenty uwalniające paklitaksel

Do dwuośrodkowego badania TAXUS III włączono 28 chorych z restenozą w stencie o średniej długości 13,6 mm [15]. Zmiany ogniskowe stanowiły 36%, a średnica odcinka referencyjnego wahała się między 3,0 a 3,5 mm. Utrata światła naczynia po 6 miesiącach wynosiła 0,54 mm. Stwierdzono 4 (16%) przypadki nawrotu zwężenia, w tym jedną restenozę zamykającą światło naczynia. W trakcie rocznego okresu obserwacji nie zanotowano zgonów i zakrzepicy w stencie. Zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły u 29% chorych (jeden zawał serca, jeden zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego w wyniku progresji zmian miażdżycowych i 6 rewaskularyzacji dotyczących poszerzanej zmiany, w tym u jednego chorego stwierdzono niedopięnię stentu, a u innego chorego brak przylegania stentu do ściany naczynia). Wśród chorych z restenozą u jednej osoby restenozą była zlokalizowana w stencie klasycznym doszczepionym do PES z powodu dyssekcji, a u 2 osób w obrębie neointymy niepokrytej PES.

Lim i wsp. opublikowali wyniki rocznej obserwacji 94 kolejnych chorych (104 poszerzane zmiany) poddanych wszczepieniu stentu Taxus z powodu restenozy w stencie [16]. Z rejestru wykluczono chorych leczonych wcześniej brachyterapią. Zmiany ogniskowe stanowiły 32,7% wszystkich restenoz. W czasie kontrolnej koronarografii po 6 miesiącach kolejny nawrót zwężenia stwierdzono w 8 (7,6%) zmianach, przy średniej późnej utracie światła 0,57 mm. Zmiany restenotyczne, w których nawróciło zwężenie, były wyjściowo znamienne dłuższe (37,3 vs 22,5 mm, $p = 0,001$), a restenozą będąca powodem implantacji PES częściej zamykała naczynie (25,0 vs 3,1%, $p = 0,046$). W ciągu 6 miesięcy po interwencji zdarzenia sercowo-naczyniowe i ponowne rewaskularyzacje miały miejsce w 8,5% poszerzanych wcześniej zmian restenotycznych oraz u 7,4% leczonych osób.



Rycina 1. Porównanie przyrostu światła naczynia po zabiegu i późnej utracie światła dla różnych metod leczenia restenozy w stencie w 10 badaniach klinicznych z randomizacją. Zmodyfikowano na podstawie [10]



Rycina 2. Restenoza w stencie Multilink Vision 4 × 15 mm (Abbott Vascular) wszczepionym z pnia lewej tętnicy wieńcowej do gałęzi międzykomorowej przedniej



Rycina 3. Efekt bezpośredni po wszczepieniu PES Chopin Luc 3,5 × 22 mm (Balton) ciśnieniem 14 atm i postdylatacji balonem Extensor 3,5 × 10 mm (Medtronic) ciśnieniem 24 atm w miejscu restenozy w stencie

Druga generacja stentów uwalniających leki

W 2008 r. *Food and Drug Administration* zaakceptowała stenty uwalniające zotarolimus (Endeavor) i ewerolimus (Xience V) do leczenia zmian *de novo*. W porównaniu z wcześniejszymi DES w powyższych stentach wykorzystano stop kobaltowo-chromowy zamiast stali nierdzewnej 316L oraz użyto bardziej biozgodnych polimerów. Dodatkowo wydaje się, że nowe DES w mniejszym stopniu zaburzają proces gojenia się ściany naczynia. Wkrótce po rejestracji ukazało się pierwsze badanie obserwacyjne dotyczące stentów uwalniających zotarolimus i ewerolimus w leczeniu nawrotu zwężenia w stencie [17]. Wśród 46 chorych w ciągu okresu obserwacji wynoszącego średnio 13 miesięcy obserwowano 2 (8,7%) przypadki ponownej rewaskularyzacji z powodu restenozy w grupie leczonych stentami Endeavor. Nie notowano natomiast ponownych zabiegów rewaskularyzacyjnych u chorych, którym wszczepiono stent Xience V.

Niemniej należy podkreślić, że w dotychczasowych badaniach dotyczących wykorzystania DES w leczeniu restenozy w stencie stosowano głównie stenty Cypher i Taxus.

Stenty uwalniające leki w leczeniu złożonych zmian restenotycznych

Werner i wsp. zwrócili uwagę na dużą skuteczność SES w grupie 22 chorych z restenozą w stencie i bardzo dużym ryzykiem ponownego nawrotu zwężenia w przypadku leczenia dotychczas stosowanymi metodami [18]. Badana populacja obejmowała 50% chorych z cukrzycą i 77% chorych

z więcej niż jedną wcześniejszą restenozą. Wszystkie zmiany restenotyczne miały rozlany charakter bądź zamykały światło naczynia, a ich średnia długość (23 mm) była większa niż w pracach z Rotterdamu (18,4 mm) i Sao Paulo (13,6 mm) czy rejestrze RESEARCH (17,5 mm) [11–13]. Częstość występowania któregokolwiek z punktów końcowych (angiograficznej restenozy, rewaskularyzacji dotyczących poszerzanej zmiany i zdarzeń sercowo-naczyniowych) wynosiła 14% w trakcie rocznego okresu obserwacji [Werner].

W retrospektywnym badaniu z Washington Hospital Center analizowano 187 chorych z restenozą w graficie żylnym, z czego 34 chorych leczono implantacją DES, 93 brachyterapią wewnątrzwieńcową (60 promieniami gamma i 33 promieniami beta) i 60 osób angioplastyką balonową [19]. W trakcie 6-miesięcznej obserwacji ponowne rewaskularyzacje poszerzanego naczynia miały miejsce odpowiednio u 6, 18, 8 i 57% leczonych osób ($p < 0,05$ dla porównań między angioplastyką balonową a pozostałymi grupami, różnice między brachyterapią a DES nieistotne statystycznie). Zdarzenia sercowo-naczyniowe w ciągu 6 miesięcy od zabiegu wystąpiły z częstością 6, 22, 8 i 60% odpowiednio w poszczególnych grupach ($p < 0,05$ dla porównań między angioplastyką balonową a pozostałymi grupami, różnice między brachyterapią a DES nieistotne statystycznie). Podobne tendencje obserwowano także 240 dni po interwencji. W analizie wieloczynnikowej jedynymi predyktorami przeżycia wolnego od ponownych rewaskularyzacji i zdarzeń sercowo-naczyniowych były brachyterapia wewnątrzwieńcowa i implantacja DES jako metody leczenia, bez istotnych różnic między obu grupami. Co ciekawe, około zabiegowy

zawał serca, definiowany jako wzrost aktywności CK-MB > 2 razy powyżej zakresu wartości referencyjnych, miał miejsce aż u 25,9% chorych leczonych angioplastyką balonową, u 20,8 i 18,8% chorych, u których zastosowano brachyterapię odpowiednio promieniami gamma i beta, podczas gdy w grupie osób, którym wszczepiono DES, nie odnotowano ani jednego przypadku zawału serca ($p < 0,02$ dla porównania chorych leczonych DES wobec wszystkich pozostałych grup). Wydaje się, że na uzyskane wyniki mogło mieć wpływ częste ($> 50\%$) stosowanie laserowej angioplastyki ablacynnej i rotablacji w grupach leczonych angioplastyką balonową i brachyterapią przy jednoczesnym odsetku stosowania systemów chroniących przed zatorowością obwodową w czasie zabiegu we wszystkich grupach. Ponadto sami autorzy podkreślają konieczność wydłużenia okresu obserwacji z uwagi na możliwość późnych nawrotów zwężenia po brachyterapii.

Niewątpliwe wyzwanie dla kardiologów interwencyjnych stanowią zmiany restenotyczne uprzednio leczone brachyterapią wewnątrzwieńcową. W materiale z Mediolanu obejmującym 15 chorych z restenozą po brachyterapii leczonych implantacją SES w czasie obserwacji wynoszącym średnio 17 ± 8 miesięcy miał miejsce jeden przypadek podostrej zakrzepicy w stencie, 2 chorych poddano reinterwencji z powodu zlokalizowanej restenozy w stencie, a u jednej osoby wykonano angioplastykę zwężenia położonego dystalnie do wszczepionego DES [20]. Porównanie 25 chorych leczonych implantacją SES z powodu restenozy po brachyterapii wewnątrzwieńcowej z 25 chorymi poddanymi wszczępieniu SES w miejscu pierwszego nawrotu zwężenia w klasycznym stencie nie wykazało różnic między grupami pod względem minimalnego pola przekroju poprzecznego naczynia w stencie zarówno bezpośrednio po zabiegu, jak i po 6 miesiącach od interwencji oraz objętości neointymy. Nie obserwowano typowego dla brachyterapii nasilonego rozrostu neointymy na brzegach stentu. U 2 chorych po wcześniejszym niepowodzeniu brachyterapii wystąpił nawrót zwężenia po SES, a u jednego chorego z pierwszą restenozą w stencie leczoną implantacją SES wykonano ponowną angioplastykę wieńcową z powodu dystalnej do miejsca wszczępienia SES okluzji naczynia. Do badania włączano wyłącznie chorych z rozlaną restenozą ograniczoną do stentu [21]. Mimo dobrych wyników implantacji DES w zmiany restenotyczne po nieskutecznej brachyterapii uzyskanych we wspomnianych badaniach, retrospektywna analiza rejestru prowadzonego w Washington Hospital Center wskazuje na wyższość ponownej brachyterapii nad wszczępieniem DES w tej sytuacji klinicznej [22]. W okresie obserwacji (dla DES $9,7 \pm 4,1$ miesiąca, dla brachyterapii $10,3 \pm 3,5$ miesiąca) w grupie chorych leczonych implantacją DES (27 SES i 8 PES) stwierdzono znamienne więcej rewaskularyzacji dotyczących poszerzanej zmiany ($20,6$ vs $4,0\%$, $p = 0,02$) oraz trend ku większej częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych ($23,5$ vs $10,0\%$, $p = 0,09$)

w porównaniu z chorymi poddanymi brachyterapii (43 promieniami gamma i 11 promieniami beta). Niewątpliwie ograniczenie badania stanowi brak kontroli angiograficznej u wszystkich chorych.

Porównanie metod leczenia restenozy w stencie

Charakterystykę badanych grup oraz wyniki 2 wieloosrodkowych badań z randomizacją porównujących wszczępienie DES i zastosowanie brachyterapii wewnątrzwieńcowej w leczeniu restenozy w stencie przedstawiono w Tabeli I. Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują na bezpieczeństwo i dużą skuteczność SES i PES oraz ich przewagę nad brachyterapią wewnątrzwieńcową w 9-miesięcznym okresie obserwacji [3, 4]. Opublikowane ostatnio odpowiednio 2- i 3-letnie wyniki badań TAXUS V ISR oraz SISR świadczą o utrzymującej się przewadze SES (częstość rewaskularyzacji dotyczących poszerzanej zmiany – $10,1$ vs $21,6\%$, $p = 0,003$; częstość rewaskularyzacji dotyczących poszerzającego naczynia – $18,1$ vs $27,5\%$, $p = 0,03$) i SES (częstość rewaskularyzacji dotyczących poszerzanej zmiany – $19,0$ vs $28,4\%$, $p = 0,018$; częstość rewaskularyzacji dotyczących poszerzającego naczynia – $21,8$ vs $31,2\%$, $p = 0,022$) nad brachyterapią wewnątrzwieńcową [23, 24].

Badając mechanizmy nawrotu zwężenia, Kim i wsp. porównali przy użyciu ultrasonografii wewnątrznacyniowej (IVUS) zmiany restenotyczne w DES (21 SES i 5 PES wszczępionych do zmian *de novo* oraz 9 SES i 3 PES implantowanych w restenozę w stencie) oraz 30 przypadków restenozy po brachyterapii wewnątrzwieńcowej zastosowanej z powodu nawrotu zwężenia w stencie [25]. Badacze stwierdzili istotnie mniejsze pole przekroju poprzecznego stentu u chorych z restenozą w DES w stosunku do chorych z restenozą po brachyterapii ($p < 0,0001$) oraz większą objętość neointymy po niepowodzeniu brachyterapii w porównaniu z restenozą w DES ($p < 0,0001$). Czas od zabiegu do wystąpienia objawów klinicznych nawrotu zwężenia był znamienne krótszy po wszczępieniu DES w porównaniu z brachyterapią wewnątrzwieńcową (210 ± 101 vs 510 ± 527 dni, $p = 0,0001$). Ultrasonografia wewnątrznacyniowa uwidoczniła także większą częstość rozlanej restenozy po brachyterapii, podczas gdy niepowodzenia DES manifestowały się raczej ogniskową proliferacją neointymy zlokalizowanej głównie w proksymalnej i środkowej części stentu. Schiele i wsp. wykonali badanie IVUS bezpośrednio przed, po interwencji i po 6 miesiącach od zabiegu u 53 chorych leczonych z powodu restenozy w stencie implantacją SES ($n = 28$) bądź brachyterapią z użyciem promieni gamma [26]. Bezpośrednio po interwencji minimalne pole przekroju poprzecznego naczynia w zmianie było istotnie mniejsze w grupie leczonej SES ($p < 0,05$), podczas gdy objętość neointymy w badaniu wykonanym 6 miesięcy po interwencji była znamienne większa w grupie brachyterapii ($p < 0,05$). W obserwacji odległej po 6 miesiącach nie stwierdzono różnicy między

Tabela I. Wybrane badania z randomizacją oceniające skuteczność DES w leczeniu restenozy w stencie

Badanie	SISR [4]			TAXUS V ISR [3]			ISAR-DESIRE [11]			
	SES (Cypher)	Brachyterapia wewnątrzświetłowa beta lub gamma	p	PES (Taxus)	Brachyterapia wewnątrzświetłowa beta	p	SES (Cypher)	PES (Taxus)	POBA	p
Liczba chorych	259	125	-	195	201	-	100	100	100	-
Cukrzyca [%]	33	30	NS	40	30	0,04	31	27	25	NS
Rozlana restenoza [%]	nd	nd	-	81	71	0,02	40	49	42	NS
Kolejna restenoza [%]	nd	nd	-	nd	nd	-				
Średnia długość zmiany [mm]	16,8	17,2	NS	15,9	15,0	NS	12,4	11,5	12,3	NS
Okres obserwacji klinicznej [miesiące]	9	9	-	9	9	-	12	12	12	-
Częstość restenozy [%]	19,8	29,5	0,07	14,5	31,2	< 0,001	14,3	21,7	44,6	* p < 0,001 # p = 0,001
Średnia późna utrata światła [mm]	0,27	0,33	NS	0,13	0,22	0,08	0,32	0,55	nd	0,02
Rewaskularyzacje dotyczące poszerzanej zmiany (TLR) [%]	8,5	19,2	0,004	6,3	13,9	0,01	8 ^	19 ^	33 ^	* p < 0,001 # p = 0,02 & p = 0,02
Zdarzenia sercowo-naczyniowe (oceniane łącznie: zgon, zawał serca i TLR) [%]	10,0	19,2	0,02	11,5	20,1	0,02	11	22	36	* p < 0,0001 # p < 0,03 & p < 0,04

NS – brak istotności statystycznej; nd – dane niedostępne; POBA – angioplastyka balonowa, ^ – rewaskularyzacje dotyczące poszerzającego naczynia

* SES vs POBA

PES vs POBA

& SES vs PES

populacjami pod względem minimalnego pola przekroju poprzecznego naczyń.

Mimo że stenty uwalniające leki wykazały przewagę nad brachyterapią wewnątrzwieńcową w leczeniu restenozy w stencie w badaniach klinicznych z randomizacją [3, 4], to z uwagi na stosowane w nich kryteria wykluczenia i niewielki udział niektórych populacji cytowane badania nie mogą być uznane za jednoznaczny dowód wyższości DES. Są sytuacje, w których – zdaniem ekspertów – brachyterapia może okazać się bardziej przydatna. Obejmują one angioplastykę zmian restenotycznych zlokalizowanych w bifurkacjach, masywne zwapnienia w obrębie poszerzanych zwężeń, kręte tętnice wieńcowe i zagięcia naczyń [10]. Niejasny pozostaje także optymalny sposób leczenia chorych z restenozą w stencie i niewydolnością nerek, gdyż stężenie kreatyniny w surowicy $> 2,0$ mg/dl stanowiło kryterium wykluczenia w badaniach TAXUS V ISR i SISR [3, 4]. Dalszych badań wymaga również ustalenie postępowania z chorymi z restenozą w stencie wcześniej leczonymi brachyterapią.

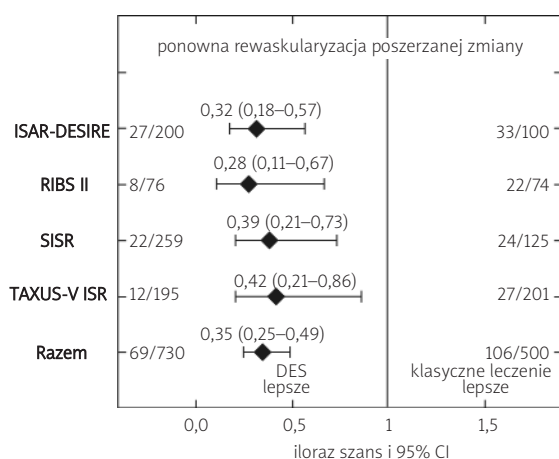
W badaniu z randomizacją ISAR-DESIRE oceniającym skuteczność wszczepienia SES, PES i angioplastyki balonowej w leczeniu restenozy w stencie wykazano znamienne niższy odsetek ponownych rewaskularyzacji dotyczących poszerzanego naczynia i angiograficznych restenoz wśród chorych leczonych implantacją DES w porównaniu z angioplastyką balonową (Tabela I) [27]. Dodatkowa analiza ujawniła istotnie mniejszą częstość ponownych rewaskularyzacji dotyczących poszerzanego naczynia (8 vs 19%, $p = 0,02$) oraz trend ku mniejszej częstości nawrotu zwężenia (14 vs 22%, $p = 0,19$) w grupie chorych leczonych SES

w porównaniu z PES. Wyższą skuteczność SES w porównaniu z PES u chorych z restenozą w stencie wykazano także w chińskim badaniu bez randomizacji obejmującym odpowiednio 36 i 18 chorych w grupach SES i PES [28]. Miarą wyższej skuteczności była mniejsza częstość angiograficznych restenoz (restenozy w stencie 5,6 vs 27,8%, $p < 0,023$ i restenozy w leczonym segmencie 13,9 vs 44,4%, $p < 0,014$). W badaniu nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych w analizowanych grupach (8,3 vs 22,2%, NS). Odmienne wyniki uzyskano w rejestrze z Mediolanu obejmującym 161 chorych (194 zmiany restenotyczne o złożonej morfologii) [29]. Rodzaj implantowanego stentu (114 SES, 80 PES) nie miał wpływu na częstość nawrotu zwężenia (SES 20%, PES 25%) w ciągu $8,2 \pm 3,4$ miesiąca po zabiegu. Mimo oczywistych zastrzeżeń do ekstrapolacji wyników na zmiany restenotyczne, należy też przytoczyć wyniki badania REALITY. W tym wieloośrodkowym projekcie z randomizacją obejmującym 1386 chorych ze zmianami *de novo* chorzy z grupy SES, mimo istotnie mniejszej późnej utraty światła ($0,09$ vs $0,31$ mm, $p < 0,001$), nie różnili się od chorych poddanych implantacji PES pod względem częstości restenozy po 8 miesiącach ($9,6$ vs $11,1\%$) i zdarzeń sercowo-naczyniowych w trakcie 12-miesięcznej obserwacji ($10,7$ vs $11,4\%$) [30].

Przewagę SES nad angioplastyką balonową u chorych z restenozą w stencie potwierdziło badanie RIBS II [31]. Stu pięćdziesięciu uczestników randomizowano do wszczepienia SES ($n = 76$) lub angioplastyki balonowej ($n = 74$). Po 9 miesiącach od zabiegu minimalne światło naczynia było istotnie większe ($2,52$ vs $1,54$ mm, $p < 0,001$), a częstość angiograficznej restenozy znamienne mniejsza (11 vs 39% , $p < 0,001$) w grupie leczonej SES. Wśród osób leczonych angioplastyką balonową obserwowano większą częstość rewaskularyzacji dotyczących poszerzanego naczynia (30 vs 11% , $p < 0,003$) i zdarzeń sercowo-naczyniowych (31 vs 12% , $p < 0,004$). W opublikowanych niedawno odległych wynikach badania korzyści z zastosowania DES w porównaniu z angioplastyką balonową utrzymywały się w 4-letnim okresie obserwacji klinicznej (częstość rewaskularyzacji dotyczących poszerzanego naczynia – 34 vs 16% , $p = 0,01$; częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych – 37 vs 22% , $p = 0,037$) [32].

Podsumowując dotychczasowe rozważania, należy stwierdzić, że stenty uwalniające sirolimus i paklitaksel okazały się skuteczniejsze w leczeniu restenozy w stencie w badaniach klinicznych z randomizacją w porównaniu z brachyterapią wewnątrzwieńcową i angioplastyką balonową.

Dibra i wsp. przeprowadzili metaanalizę badań z randomizacją porównujących skuteczność stentów uwalniających leki i metod klasycznych (brachyterapia wewnątrzwieńcowa i/lub angioplastyka balonowa) w leczeniu restenozy w stencie metalowym [33]. Wyniki w odniesieniu do częstości ponownych rewaskularyzacji dotyczących poszerzanej zmiany restenotycznej przedstawiono na Rycinie 4.



Rycina 4. Porównanie częstości ponownych rewaskularyzacji dotyczących poszerzanej zmiany restenotycznej w badaniach z randomizacją porównujących stenty uwalniające leki i leczenie klasyczne (brachyterapia wewnątrzwieńcowa i angioplastyka balonowa). Wykorzystano dane z badań TAXUS V ISR [3], SISR [4], ISAR-DESIRE [27], RIBS II [31] oraz metaanalizy Dibry i wsp. [33]

Rozwinięciem koncepcji leczenia restenozy w stencie za pomocą DES jest zastosowanie balonów pokrywanych lekami. Scheller i wsp. w niewielkim badaniu z randomizacją wykazali istotnie mniejszą utratę światła w poszerzanym segmencie po 6 miesiącach ($0,03 \pm 0,48$ vs $0,74 \pm 0,86$ mm, $p = 0,002$) oraz znamienne rzadsze rewaskularyzacje dotyczące poszerzanej zmiany w ciągu 12 miesięcy po interwencji (4 vs 31%, $p = 0,01$) u chorych leczonych tą metodą w porównaniu z angioplastyką balonową [34]. Korzyści z leczenia utrzymywały się w trakcie 2-letniego okresu obserwacji.

Charakterystyka restenozy w stentach uwalniających leki

Warto zwrócić uwagę na odmienną morfologię restenozy po implantacji DES w porównaniu ze stentami klasycznymi. Zmiany ogniskowe występowały odpowiednio u 71 i 69% osób w grupach SES oraz 55 i 54% w grupach PES w badaniach SISR [4], TAXUS V ISR [3] i ISAR-DESIRE [27] wobec 42% chorych ze stentami klasycznymi w materiale Mehran i wsp., na którym oparto klasyfikację zmian restenotycznych [35]. Corbett i wsp., analizując zmiany restenotyczne po wszczepieniu SES ($n = 150$) i PES ($n = 149$) do zmian *de novo* u kolejnych chorych leczonych w EMO Centro Cuore Columbus w Mediolanie, stwierdzili istotnie większą częstość występowania ogniskowej restenozy po implantacji SES niż PES (73 vs 52%, $p < 0,001$) [36]. Dodatkowo, w obu rodzajach stentów dominowała brzeźna lokalizacja zmian ogniskowych, przy czym były one istotnie częściej umiejscowione na proksymalnym niż dystalnym brzegu stentu (61 vs 17%, $p < 0,001$ dla PES i 46 vs 17%, $p < 0,001$ dla SES). Płeć żeńska, implantacja PES i obecność zachodzących na siebie DES okazały się w analizie wielowymiarowej niezależnymi czynnikami ryzyka rozlanej restenozy. Częstości występowania ogniskowej restenozy po implantacji SES i PES do zmian *de novo* w tym badaniu odpowiadają przytoczonym powyżej danym odnoszącym się do zmian restenotycznych. W innej pracy, także z ośrodka mediolańskiego, autorzy, badając 250 zmian restenotycznych u 203 chorych (66,4% w SES i 33,6% w PES) po implantacji DES do zmian *de novo*, stwierdzili silny związek między charakterem restenozy w DES a cukrzycą (29% zmian ogniskowych w tej grupie chorych wobec 65% w całej analizowanej populacji) [37].

Reasumując, restenoza po wszczepieniu DES ma częściej ogniskowy charakter niż w przypadku stentów klasycznych. Po implantacji DES dominuje brzeźna proliferacja neointymy. Ogniskowa restenoza częściej występuje po wszczepieniu SES niż PES.

Czynniki predykcyjne nawrotu zwężenia po implantacji stentów uwalniających leki z powodu restenozy

Wiedza na temat patomechanizmu nawrotu zwężenia po wszczepieniu DES zarówno do zmian restenotycznych,

jak i *de novo* jest niepełna. Wydaje się jednak, że znacznie mniejszą rolę niż w przypadku klasycznych stentów odgrywa skutecznie hamowana przez uwalniany lek reakcja ściany naczynia na uraz spowodowany stentem. Często podkreśla się rolę czynników mechanicznych (niedopięcie stentu, przerwanie ciągłości stentu i przemieszczenie się blaszki miażdżycowej) oraz czynników związanych z techniką zabiegu (uraz ciśnieniowy ściany naczynia poza stentem, niepokryte stentem fragmenty neointymy lub blaszki miażdżycowej, brak odpowiedniego poszerzenia bocznic przy angioplastyce bifurkacji). Powyższą teorię wydają się potwierdzać jednocyfrowe częstości restenozy po implantacji DES w prostych zmianach *de novo* przy wynoszącej 10–30% częstości nawrotu zwężenia po angioplastyce zmian złożonych, w tym restenoz w stencie [1–4].

Fujii i wsp., wykorzystując ultrasonografię wewnątrznaczyniową, stwierdzili u 11 chorych (11 zmian restenotycznych) z nawrotem zwężenia po implantacji SES z powodu restenozy w stencie istotnie częściej niedopięcie SES w porównaniu z 16 chorymi (19 zmian restenotycznych) bez kolejnej restenozy [38]. Odpowiednio w 9 i 7 zmianach w pierwszej grupie oraz w 5 i 4 zmianach w drugiej grupie minimalne pole przekroju poprzecznego stentu było mniejsze niż 5 mm^2 ($p = 0,02$) i 4 mm^2 ($p = 0,003$). Z uwagi na powyższe koncepcja wykorzystania wysokociśnieniowych postdylatacji DES wszczepionych z powodu rozlanej restenozy w stencie zyskała licznych zwolenników wśród kardiologów interwencyjnych. Należy jednak wspomnieć, że w badaniu z Lenox Hill Heart and Vascular Institute różnice w minimalnym polu przekroju poprzecznego obserwowano mimo wysokich ciśnień inflacji (18 ± 4 atm w pierwszej grupie) [38]. Inną możliwością jest postdylatacja balonem o znacznie większej średnicy (> 1 mm) w razie zastosowania DES o niedoszacowanej średnicy. Choć eksperci często rekomendują takie postępowanie, to brakuje danych z badań z randomizacją dotyczących DES oceniających efekty postdylatacji balonem wysokociśnieniowym lub użycia balonu o większej średnicy zarówno w zmianach *de novo*, jak i restenozach. Nie istnieją także badania oceniające wpływ bezpośredniej implantacji DES w porównaniu z wcześniejszą predylatacją na ryzyko ponownego nawrotu zwężenia w zmianach restenotycznych, choć w przypadku zmian *de novo* nie stwierdzono istotnych różnic [39].

Dodatkowo w pracy Fujii i wsp. IVUS ujawniła fragmenty neointymy niepokryte SES u 3 chorych z nawrotem zwężenia i jednej osoby bez restenozy [38]. Rozwój restenozy w miejscu przerwy między dwoma stentami Cypher wszczepionymi z powodu restenozy w stencie zauważyli także badacze z Rotterdamu [11]. Podobne zjawisko dotyczące PES zaobserwowano u 2 chorych w badaniu TAXUS III [15].

Z kolei zespół z Florencji na podstawie analizy 136 chorych (161 złożonych zmian restenotycznych) leczonych implantacją SES wskazuje na dławicę niestabilną przy przyjęciu, ostialną lokalizację restenozy, długą zmianę

restenotyczną oraz średnicę wszczepionego SES $\leq 2,5$ mm jako niezależne czynniki prognostyczne kolejnego nawrotu zwężenia [40]. W trakcie 9-miesięcznej obserwacji zanotowano nawrót zwężenia w segmencie i konieczność ponownej rewaskularyzacji poszerzanego naczynia u 17 i 8% chorych. W cytowanym badaniu obecność cukrzycy i zamykający światło naczynia charakter restenozy nie miały wpływu na ryzyko nawrotu zwężenia i ponownych interwencji.

Cosgrave i wsp. w pracy obejmującej 203 kolejnych chorych z 250 zmianami restenotycznymi stwierdzili, że jedynym niezależnym czynnikiem ryzyka zarówno kolejnego angiograficznego nawrotu zwężenia (18% w grupie zmian ogniskowych i 51% wśród zmian nieogniskowych, $p = 0,0001$), jak i rewaskularyzacji poszerzanej zmiany (10% w grupie zmian ogniskowych i 23% wśród zmian nieogniskowych, $p = 0,007$) okazał się charakter restenozy po DES [37].

W materiale z Mediolanu jedynie obecność cukrzycy wiązała się w modelu wieloczynnikowej regresji logistycznej ze wzrostem ryzyka kolejnego nawrotu zwężenia (iloraz szans 3,53, 95% CI 1,39–9,02) w grupie 161 kolejnych chorych (194 rozlane zmiany restenotyczne), którym wszczepiono SES ($n = 93$) lub PES ($n = 68$) z powodu restenozy w stencie. Częstość nawrotu restenozy po leczeniu DES u chorych z cukrzycą i rozlaną restenozą wynosiła aż 32% [29]. Podobne zależności jak opisane w dwóch powyższych badaniach stwierdzono wcześniej dla stentów klasycznych [35].

Wydaje się, że czynniki mechaniczne oraz zmienne związane z techniką zabiegu odgrywają główną rolę w patogenezie restenozy po wszczepieniu DES.

Restenoza w stencie uwalniającym lek – leczenie i czynniki ryzyka nawrotu

W najważniejszych badaniach dotyczących skuteczności leczenia restenozy w stencie z użyciem DES nawrót zwężenia w miejscu implantacji DES stanowił kryterium wykluczające [3, 4, 27]. Wiarygodne dane na ten temat są zatem nadzwyczaj skąpe. Jednocześnie, ze względu na fakt, że DES stanowią obecnie większość stentów wszczepianych w Stanach Zjednoczonych i w wielu krajach Unii Europejskiej, powyższe zagadnienie staje się niezwykle istotne. Dotychczas nie wykazano przewagi żadnej ze strategii leczenia restenozy w DES.

Lemos i wsp. w materiale z Thoraxcenter w Rotterdamie obejmującym 24 chorych (27 zmian restenotycznych) z restenozą w stencie Cypher leczonych angioplastyką balonową ($n = 3$), implantacją stentu klasycznego ($n = 1$) lub kolejnego DES (12 SES i 11 PES) stwierdzili częstość ponownego nawrotu zwężenia równą 43% w całej badanej populacji, przy 29% w grupie poddanej wszczepieniu DES [41]. Wśród chorych z nawrotem restenozy autorzy stwierdzili istotnie większą częstość hipercholesterolemii, wcześniejszej angioplastyki dotyczącej innego zwężenia, niepowodzenia brachyterapii, nawrotu zwężenia poniżej 6 miesie-

cy od wszczepienia DES, wcześniejszej restenozy po DES leczonej angioplastyką balonową. Co ciekawe, grupy z restenozą i bez nawrotu zwężenia nie różniły się pod względem długości i morfologii zmiany restenotycznej w DES oraz częstości występowania cukrzycy.

W subanalizie badania z randomizacją SIRIUS spośród 533 chorych leczonych implantacją SES ponowna rewaskularyzacja spowodowana nawrotem zwężenia w DES była konieczna u 26 osób (4 chorych poddano pomostowaniu aortalno-wieńcowemu, pozostałe osoby leczono przeszskórnie) [42]. Spośród 22 chorych leczonych interwencyjnie 11 (50%) miało cukrzycę. W 19 (91%) przypadkach nawrót zwężenia miał charakter ogniskowy, przy czym aż u 15 osób restenoza była zlokalizowana na proksymalnym brzegu stentu. W prezentowanej grupie u 18 chorych implantowano stent klasyczny, jedną osobę leczono angioplastyką balonową, u 2 chorych użyto balonu tnącego, a w jednym przypadku brachyterapię wewnątrzwieńcową poprzedzono inflacją balonu tnącego. Kolejną restenozę obserwowano u 5 (23%) osób. W analizie jednoczynnikowej czynnikami predykcijnymi kolejnego nawrotu zwężenia okazały się płeć żeńska, długa zmiana restenotyczna wymagająca implantacji długiego DES, krótki czas między implantacją DES a restenozą oraz obecność stenozy rezydualnej w miejscu implantacji DES.

W dyskusji na temat możliwości terapeutycznych w przypadku restenozy po DES, Dauerman w komentarzu do badania RIBS II wskazuje na potencjalne korzyści z wszczepienia stentu uwalniającego lek o odmiennym mechanizmie działania [43]. Autor traktuje pierwotne niepowodzenie jako oporność na dany lek antyproliferacyjny. Niemniej, Cosgrave i wsp. w badaniu obserwacyjnym obejmującym 174 chorych (201 zmian restenotycznych po implantacji DES) nie wykazali korzyści z takiego postępowania [44]. Powyższe zagadnienie jest przedmiotem toczącego się obecnie badania z randomizacją GISE-CROSS.

Z drugiej strony, Torguson i wsp. w badaniu kliniczno-kontrolnym obejmującym 111 chorych z restenozą w DES (61 chorych leczonych brachyterapią wewnątrzwieńcową i 50 osób, którym wszczepiono kolejny DES) obserwowali redukcję występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych (10 vs 24%, $p < 0,05$) w grupie brachyterapii, mimo braku różnic w częstości rewaskularyzacji w obu grupach [45].

Ustalenie optymalnego postępowania w przypadku restenozy w DES oraz określenie czynników ryzyka kolejnego nawrotu zwężenia w tej populacji chorych wymagają dalszych badań.

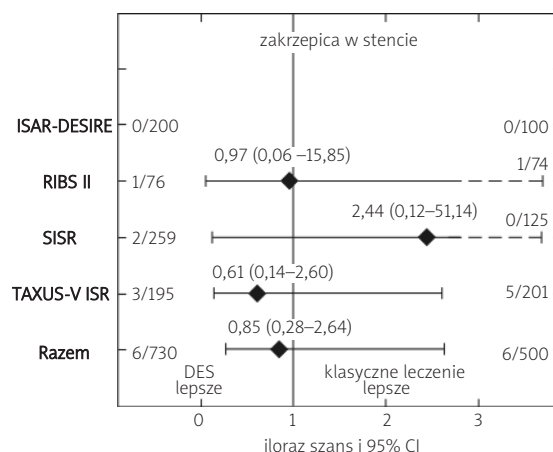
Ocena bezpieczeństwa

W kontekście przedłużonego gojenia się naczynia w miejscu implantacji DES oraz doniesień na temat oporności na leki przeciwplatekcyjne, a w szczególności obserwowanej większej częstości późnej i bardzo późnej zakrzepicy w stencie u chorych ze zmianami *de novo* poddanych implantacji DES w porównaniu ze stentami

klasycznymi, problem oceny bezpieczeństwa wydaje się najważniejszy [46]. Mimo że częstości zakrzepicy dotyczącej poszerzanej zmiany restenotycznej w badaniach z randomizacją porównujących DES i leczenie klasyczne (brachyterapia wewnątrzwieńcowa i/lub angioplastyka balonowa) nie różniły się istotnie w metaanalizie Dibry i wsp., to należy uwzględnić fakt, że z uwagi na małe rozpowszechnienie zjawiska zakrzepicy w stencie powyższa metaanaliza mogła nie mieć odpowiedniej mocy do oceny tego punktu końcowego (Rycina 5.) [33]. Co więcej, wg analizy rejestru z Washington Hospital Center obejmującego 2974 chorych, którym wszczepiono DES, restenozą w stencie jako powód angioplastyki okazała się niezależnym czynnikiem predykcyjnym zakrzepicy w stencie [47]. Dodatkowo, w badaniach SISR i RIBS II stwierdzono częstości zakrzepicy w SES 3,5 i 5,4% w odpowiednio 3- i 4-letnim okresie obserwacji, co przewyższa wartości obserwowane po implantacji DES do zmian *de novo* [24, 32]. Być może więc w tej grupie chorych należałoby wydłużyć okres stosowania kłopidogrelu lub zwiększyć jego dawkę bądź dołączyć kolejny lek przeciwplatekcyjny, np. cistolazol. Z uwagi na ograniczoną liczebność dotychczasowych prób klinicznych konieczne jest przeprowadzenie kolejnych badań z randomizacją, z odpowiednio długim okresem obserwacji, porównujących bezpieczeństwo implantacji DES w porównaniu z brachyterapią wewnątrzwieńcową i angioplastyką balonową w różnych rodzajach zmian restenotycznych. Nadal nie jest także jasne, czy w po implantacji DES w zmiany restenotyczne występują typowe dla brachyterapii wewnątrzwieńcowej efekt późnej utraty światła (ang. *catch-up phenomenon*).

Rekomendowane obecnie stosowanie kłopidogrelu przez 12 miesięcy zarówno po brachyterapii wewnątrzwieńcowej, jak i wszczepieniu DES powoduje, że angioplastyka balonowa, szczególnie w przypadku ogniskowej restenozy u osób, u których istnieje duże prawdopodobieństwo zbiegu chirurgicznego w ciągu najbliższych miesięcy, wydaje się metodą godną rozważenia. U chorych z proliferacyjną lub zamykającą światło naczynia postacią restenozy w gałęzi międzykomorowej przedniej korzystną opcją pozostaje leczenie kardiochirurgiczne, szczególnie z zastosowaniem technik małoinwazyjnych. Stosowanie DES, także w leczeniu nawrotu zwężenia w stencie, prócz zjawiska późnej zakrzepicy wiąże się z ryzykiem powstania tętniaka tętnicy wieńcowej [48]. Prawdopodobne są także opisywane w przypadku angioplastyki zmian *de novo* reakcje nadwrażliwości na polimer i/lub lek, brak późnego przylegania stentu do ściany naczynia oraz przedłużająca się dysfunkcja śródbłonna dystalnie od implantowanego DES [49, 50].

Konkludując, konieczna jest szczegółowa ocena rozpowszechnienia zakrzepicy w DES wszczepionych w zmiany restenotyczne oraz ustalenie optymalnego czasu stosowania skojarzonego leczenia przeciwplatekowego w tej grupie chorych.



Rycina 5. Porównanie częstości zakrzepicy dotyczącej poszerzanej zmiany restenotycznej w badaniach z randomizacją porównujących stenty uwalniające leki i leczenie klasyczne (brachyterapia wewnątrzwieńcowa i angioplastyka balonowa). Wykorzystano dane z badań TAXUS V ISR [3], SISR [4], ISAR-DESIRE [27], RIBS II [31] oraz metaanalizy Dibry i wsp. [33]

Piśmiennictwo

- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-23.
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221-31.
- Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD, et al. Paclitaxel-eluting stents vs. vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1253-63.
- Holmes DR Jr, Teirstein P, Satler L, et al. Sirolimus-eluting stents vs. vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1264-73.
- Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-47.
- Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006; 113: e166-286.
- Radke PW, Kaiser A, Frost C, et al. Outcome after treatment of coronary in-stent restenosis; results from a systematic review using meta-analysis techniques. *Eur Heart J* 2003; 24: 266-73.
- Alfonso F, Zueco J, Cequier A, et al. Restenosis Intra-stent: Balloon Angioplasty Versus Elective Stenting (RIBS) Investigators. A randomized comparison of repeat stenting with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 796-805.

9. Raizner AE, Oesterle SN, Waksman R, et al. Inhibition of restenosis with beta-emitting radiotherapy: Report of the Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial (PREVENT). *Circulation* 2000; 102: 951-8.
10. Mukherjee D, Moliterno DJ. Brachytherapy for in-stent restenosis: a distant second choice to drug-eluting stent placement. *JAMA* 2006; 295: 1307-9.
11. Degertekin M, Regar E, Tanabe K, et al. Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis: the first clinical experience. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 184-9.
12. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003; 107: 24-7.
13. Saia F, Lemos PA, Arampatzis CA, et al. Routine sirolimus eluting stent implantation for unselected in-stent restenosis: insights from the rapamycin eluting stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Heart* 2004; 90: 1183-8.
14. Neumann FJ, Desmet W, Grube E, et al. Effectiveness and safety of sirolimus-eluting stents in the treatment of restenosis after coronary stent placement. *Circulation* 2005; 111: 2107-11.
15. Tanabe K, Serruys PW, Grube E, et al. TAXUS III Trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation* 2003; 107: 559-64.
16. Lim VY, Buellesfeld L, Gerckens U, et al. Use of Taxus polymer-coated paclitaxel-eluting stents for treatment of in-stent restenosis in real world patients: Results of clinical and angiographic follow-up at six months in a single-center registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68: 343-8.
17. Toutouzas K, Patsa C, Tsiamis E, et al. Everolimus- and zotarolimus-eluting stents for bare metal stent in-stent restenosis treatment: a prospective study. *J Interv Cardiol* 2008; 21: 388-94.
18. Werner GS, Emig U, Krack A, et al. Sirolimus-eluting stents for the prevention of restenosis in a worst-case scenario of diffuse and recurrent in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 259-64.
19. Mishra S, Wolfram RM, Torguson R, et al. Comparison of effectiveness and safety of drug-eluting stents versus vascular brachytherapy for saphenous vein graft in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1303-7.
20. Iakovou I, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Effectiveness of sirolimus-eluting stent implantation for treatment of in-stent restenosis after brachytherapy failure. *Am J Cardiol* 2004; 94: 351-4.
21. Schiele TM, Rieber J, Konig A, et al. Comparison of acute and long-term results and underlying mechanisms from sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of in-stent restenosis and recurrent in-stent restenosis in patients in whom intracoronary radiation failed as assessed by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2004; 94: 917-21.
22. Chu WW, Torguson R, Pichard AD, et al. Drug-eluting stents versus repeat vascular brachytherapy for patients with recurrent in-stent restenosis after failed intracoronary radiation. *J Invasive Cardiol* 2005; 17: 659-62.
23. Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL, et al. Two-year clinical outcomes after paclitaxel-eluting stent or brachytherapy treatment for bare-metal stent restenosis: the TAXUS V ISR trial. *Eur Heart J* 2008; 29: 1625-34.
24. Holmes DR, Teirstein PS, Satler L, et al. 3-year follow-up of the SISr (sirolimus-eluting stents versus vascular brachytherapy for in-stent restenosis) trial. *J Am Coll Cardiol Interv* 2008; 1: 439-48.
25. Kim SW, Mintz GS, Escolar E, et al. An intravascular ultrasound analysis of the mechanisms of restenosis comparing drug-eluting stents with brachytherapy. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1292-8.
26. Schiele TM, Konig A, Rieber J, et al. Sirolimus-eluting stent implantation and beta-irradiation for the treatment of in-stent restenotic lesions: comparison of underlying mechanisms of acute gain and late loss as assessed by volumetric intravascular ultrasound. *Am Heart J* 2005; 150: 351-7.
27. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, et al. ISAR-DESIRE Study Investigators. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs. balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 165-71.
28. Li JJ, Xu B, Yang YJ, et al. A comparison of angiographic and clinical outcomes after sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents for the treatment of in-stent restenosis. *Chin Med J (Engl)* 2006; 119: 1059-64.
29. Airoidi F, Briguori C, Iakovou I, et al. Comparison of sirolimus versus paclitaxel eluting stents for treatment of coronary in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1182-7.
30. Morice MC, Colombo A, Meier B, et al. Sirolimus- vs. paclitaxel-eluting stents in *de novo* coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 895-904.
31. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R, et al. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2152-60.
32. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Hernández R, et al. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1621-7.
33. Dibra A, Kastrati A, Alfonso F, et al. Effectiveness of drug-eluting stents in patients with bare-metal in-stent restenosis: meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 616-23.
34. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 2006; 355: 2113-24.
35. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999; 100: 1872-8.
36. Corbett SJ, Cosgrave J, Melzi G, et al. Patterns of restenosis after drug-eluting stent implantation: insights from a contemporary and comparative analysis of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Eur Heart J* 2006; 27: 2330-7.
37. Cosgrave J, Melzi G, Biondi-Zoccai GG, et al. Drug-eluting stent restenosis the pattern predicts the outcome. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2399-404.
38. Fujii K, Mintz GS, Kobayashi Y, et al. Contribution of stent underexpansion to recurrence after sirolimus-eluting stent implantation for in-stent restenosis. *Circulation* 2004; 109: 1085-8.
39. Silber S, Hamburger J, Grube E, et al. Direct stenting with TAXUS stents seems to be as safe and effective as with predilatation. A post hoc analysis of TAXUS II. *Herz* 2004; 29: 171-80.
40. Migliorini A, Shehu M, Carrabba N, et al. Predictors of outcome after sirolimus-eluting stent implantation for complex in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1110-2.
41. Lemos PA, van Mieghem CA, Arampatzis CA, et al. Post-sirolimus-eluting stent restenosis treated with repeat percutaneous intervention: late angiographic and clinical outcomes. *Circulation* 2004; 109: 2500-2.

42. Moussa ID, Moses JW, Kuntz RE, et al. The fate of patients with clinical recurrence after sirolimus-eluting stent implantation (a two-year follow-up analysis from the SIRIUS trial). *Am J Cardiol* 2006; 97: 1582-4.
43. Dauerman HL. Treatment of stent restenosis: moving beyond momentum. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2161-3.
44. Cosgrave J, Melzi G, Corbett S, et al. Repeated drug-eluting stent implantation for drug-eluting stent restenosis: the same or a different stent. *Am Heart J* 2007; 153: 354-9.
45. Torguson R, Sabate M, Deible R, et al. Intravascular brachytherapy versus drug-eluting stents for the treatment of patients with drug-eluting stent restenosis. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1340-4.
46. Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, et al. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1134-40.
47. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006; 113: 1108-13.
48. Koziański M, Jabłoński M, Sukiennik A, et al. Tętniak prawej tętnicy wieńcowej po implantacji stentu pokrywanego paklitakselem. *Folia Cardiol* 2005; 12: 873-8.
49. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 175-81.
50. Hofma SH, van der Giessen WJ, van Dalen BM, et al. Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2006; 27: 166-70.