

Stent uwalniający lek czy balon uwalniający lek? Która metoda jest skuteczniejsza w leczeniu restenozy w stencie?

Drug eluting stent or drug eluting balloon? Which is the better device to treat in-stent restenosis?

Agnieszka Skoczyńska, Andrzej Ochała, Sebastian Dworowy, Michał Tendera

III Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Post Kardiol Interw 2011; 7, 2 (24): 147–155

DOI: 10.5114/pwki.2011.23167

Słowa kluczowe: restenoza w stencie, DES, DEB

Key words: in-stent restenosis, DES, DEB

Zapoczątkowane w 1987 r. przez Sigwarta i wsp. wszczepianie stentów do naczyń wieńcowych jest obecnie powszechnie stosowaną metodą leczenia zarówno w stabilnej chorobie niedokrwiennej serca, jak i w ostrych zespołach wieńcowych [1]. Implantacja stentów wyeliminowała zjawisko negatywnego remodelingu i znacznie poprawiła odległe wyniki leczenia choroby wieńcowej w porównaniu z samą angioplastyką balonową (ang. *percutaneous coronary intervention*, PCI). Dwa duże, wieloośrodkowe badania kliniczne z randomizacją – BENESTENT I i STRESS, porównujące zabiegi angioplastyki wieńcowej z implantacją oraz bez implantacji stentu, wykazały, że u pacjentów z wszczepionym stentem nawrót zwężenia jest o 10% rzadszy niż u tych, u których zastosowano jedynie angioplastykę balonową [2, 3]. Mimo tak obiecujących wyników restenoza jest częstym powikłaniem zabiegów angioplastyki naczyń wieńcowych i przyczyną niepożądanych zdarzeń klinicznych (ang. *major adverse cardiovascular event*, MACE). Na podstawie analizy kontrolnych badań angiograficznych wykazano, że występuje ona w ok. 20–30% po wszczepieniu stentu metalowego (ang. *bare metal stent*, BMS) i w ok. 3–10% [4–6] po wszczepieniu stentu uwalniającego lek (ang. *drug eluting stent*, DES).

Fakt ten skłania współczesnych kardiologów do poszukiwania skuteczniejszych metod zapobiegania i leczenia restenozy.

Mechanizm restenozy

Proces tworzenia się restenozy po klasycznym zabiegu angioplastyki przebiega wieloetapowo. Składają się na niego: elastyczne odkształcenie ściany naczynia, niekorzyst-

ny remodelling oraz rozrost błony wewnętrznej naczynia [7]. Zastosowanie stentów w znacznej mierze zapobiega dwóm pierwszym etapom. Główną przyczyną restenozy w stencie jest rozrost błony wewnętrznej naczynia, neointimy [8]. Proces ten jest odpowiedzią na uszkodzenie ściany podczas implantacji stentu oraz na reakcję zapalną wywołaną obecnością ciała obcego [9]. W badaniach przeprowadzonych z użyciem modeli zwierzęcych wykazano proporcjonalną zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia naczynia i związanym z tym nasileniem reakcji zapalnej a rozrostem błony wewnętrznej [10–12]. Na podstawie tych obserwacji powstała hipoteza, wg której obecność stanu zapalnego przed zabiegiem implantacji stentu nasila i przyspiesza restenozę. Zależność ta została po raz pierwszy przedstawiona przez Buffona i wsp., którzy wykazali 36-procentowe zwiększenie częstości restenozy u osób z dużym stężeniem białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein*, CRP) w surowicy przed zabiegiem wszczepienia stentu w stosunku do pacjentów z prawidłową jego wartością [13]. Wyniki te potwierdzili inni badacze [14–19]. Obecnie stan zapalny istniejący zarówno przed wszczepieniem, jak i po wszczepieniu stentu uznaje się za niezależny czynnik ryzyka wystąpienia restenozy. Wybrane badania kliniczne potwierdzające tę zależność przedstawiono w tabeli 1.

Dodatkowych informacji na temat mechanizmów restenozy dostarczyły badania z użyciem ultrasonografii wewnątrznacyniowej (ang. *intravascular ultrasonography*, IVUS). Wykazały one, że do najintensywniejszej proliferacji neointimy dochodzi w pierwszych 6 mies. po wszczepieniu stentu [20]. Wyniki te zostały potwierdzone przez

Adres do korespondencji/Corresponding author:

lek. med. Agnieszka Skoczyńska, III Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Ziołowa 47, 40-635 Katowice, Polska, tel. +48 32 252 39 30, e-mail: 3kk@gcm.pl

Praca wpłynęła: 17.01.2011, przyjęta do druku: 30.01.2011.

obserwacje z zastosowaniem komputerowego pomiaru w trakcie koronarografii (ang. *quantitative coronary angiography*, QCA). W trzyletniej analizie Takeshi i wsp. wykazali zmniejszenie średnicy naczyń w miejscu zwężenia (ang. *minimal luminal diameter*, MLD) o średnio 0,67 mm w pierwszych 6 mies. od zabiegu, brak dalszego wzrostu błony wewnętrznej po tym czasie, a nawet zmniejszenie jej grubości i poszerzenie światła naczyń o średnio 0,15 mm po 3 latach od zabiegu [21].

Czynniki ryzyka wystąpienia restenozy

Liczne czynniki predysponują do rozwoju restenozy. Ich znajomość pozwala na oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu zwężenia, a w niektórych przypadkach podjęcie odpowiednio ukierunkowanej profilaktyki.

Cukrzyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia restenozy [22, 23]. Prawdopodobnie spowodowane jest to niekorzystnym wpływem tej choroby na stan ściany naczyń. Zaburzenia funkcji śródbłonna, gospodarki lipidowej, przyspieszenie powstawania blaszek miażdżycowych oraz skłonność do miejscowego stanu zapalnego w naczyniach to zapewne główne patomechanizmy odpowiedzialne za rozwój restenozy u chorego obciążonego cukrzycą.

Obserwacje pacjentów ze wszczepionymi stentami pozwalają zauważyć, że u niektórych osób nawrót zwężenia występuje częściej. Można zatem uznać, że obecność restenozy u danego pacjenta w znacznym stopniu zwiększa ryzyko jej ponownego wystąpienia w przyszłości. Prawdopodobnie wiąże się to z predyspozycją genetyczną [24]. U osób mających homozygotyczne allele Pla dla receptora płytkowego GP IIb/IIIa restenozy występuje częściej niż u heterozygot [25]. Podobnie jest u osób z mutacją punktową w genach kodujących konwertazę angiotensyny [26] oraz z genetycznie uwarunkowaną hiperhomocysteinemią [27]. Odkrycie tych zależności może się przyczynić do opracowania nowych działań terapeutycznych i profilaktycznych na poziomie molekularnym.

Wykazano również związek pomiędzy stopniem rozwoju krążenia obocznego a powstaniem restenozy. Z obserwacji przeprowadzonych w 2007 r. przez duńskich badaczy wynika, że im większy jest przepływ przez krążenie oboczne (ang. *collateral flow index*, CFI), tym zjawisko restenozy występuje częściej [28].

Pozostałe czynniki ryzyka są już od dłuższego czasu powszechnie znane. Ich niekorzystny wpływ na rozwój restenozy został potwierdzony przez wielu badaczy. Należy tu wymienić długość zmiany [29], liczbę implantowanych stentów [30], średnicę balonu i wartość ciśnienia inflacji [31] oraz średnicę zwężonego naczyń [32]. Niekorzystną wartość predykcyjną ma również wyjściowa objętość blaszki miażdżycowej w miejscu zwężenia, którą metalowa konstrukcja stentu „wprasowuje” w ścianę naczyń [33, 34].

Leczenie restenozy w stencie

Mimo że zjawisko restenozy już od dłuższego czasu stanowi poważny problem terapeutyczny, nadal nie znamy jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, która z metod leczenia tego powikłania jest najbardziej skuteczna.

Ponowna PCI jako pierwsza została zastosowana w leczeniu nawrotu zwężenia w stencie [35]. Bezpośrednie wyniki przeprowadzonych badań klinicznych [35–37] były bardzo obiecujące. W ocenie angiograficznej wskazywały na poszerzenie światła naczyń średnio o 1,45 mm, co odpowiada 48% [37]. Niestety dalsze obserwacje oraz ocena angiograficzna po 6 mies. od PCI nie potwierdziły odległych korzyści ze stosowania tej metody. Okazało się bowiem, że odsetek ponownej restenozy jest duży i mieści się w granicach od 22% do 57% [36–38], a konieczność kolejnej interwencji w obrębie stentowanego zwężenia (ang. *target lesion revascularization*, TLR) sięga 35% [36]. Powyższe dane skłoniły do poszukiwania skuteczniejszych metod leczenia restenozy.

Uwagę skupiły na sobie metody ablacyjne stanowiące uzupełnienie PCI. Wcześniejsze obserwacje udowodniły, że rozrost neointymy jest główną przyczyną restenozy

Tabela 1. Zestawienie badań klinicznych potwierdzających wpływ stanu zapalnego na powstanie restenozy w stencie

Table 1. Clinical trials implicating inflammation in the process of restenosis

Badanie	Marker	Obserwacja	Wyniki
Buffon i wsp.	CRP	kliniczna – 12 mies. n = 121, MACE = 51	63% ISR u pacjentów z dużym stężeniem CRP vs 27% u pacjentów z prawidłowym stężeniem CRP
Rahel i wsp.	CRP, IL-6, Lp(a)	kliniczna – 8 mies. n = 600, MACE = 54	większe stężenia CRP, IL-6, Lp(a) u pacjentów z restenozą
Walter i wsp.	CRP	angiograficzna – 6 mies. n = 276, MACE = 112	45% ISR u pacjentów z dużym stężeniem CRP vs 18,5% w przypadku prawidłowego stężenia CRP
Dibra i wsp.	CRP	angiograficzna – 6 mies. n = 1152, MACE = 86	więcej MACE (zawał, zgon) u pacjentów ze zwiększonym stężeniem CRP
Gasparone i wsp.	CRP	kliniczna – 12 mies. n = 76, MACE = 13	więcej MACE u pacjentów z dużym stężeniem CRP

CRP – białko C-reaktywne, IL-6 – interleukina 6, Lp(a) – lipoproteina a, n – liczebność badanej populacji, MACE – niepożądane zdarzenie kliniczne
CRP – C-reactive protein, IL-6 – interleukin-6, Lp(a) – lipoprotein (a), n – size of population, MACE – major adverse cardiovascular event

w implantowanym stencie [8], a wyjściowa grubość blaszki miażdżycowej wpływa na stopień ponownego zwężenia [33]. W świetle tych twierdzeń, zabiegi usuwające tkanki powodujące zwężenie naczynia dawały szansę na skuteczne leczenie restenozy. Aterektomia kierunkowa, rotabłacja, laseroterapia oraz brachyterapia stały się przedmiotem wielu badań klinicznych [41–44]. Trzy pierwsze wymienione metody nie zyskały dostatecznej akceptacji w leczeniu restenozy. Przeprowadzone badania wskazują bowiem na duży odsetek nawrotu zwężenia, wynoszący 28–56% w 12-miesięcznej obserwacji [45, 46], oraz na częstą konieczność ponownej rewaskularyzacji, nawet do 41% przypadków [47]. Dodatkowo opóźniona endotelizacja po usunięciu blaszki predysponuje do częstszej obecności innego powikłania, jakim jest późna zakrzepica. To zjawisko z kolei może stać się przyczyną nagłych zgonów sercowych, jest więc szczególnie niebezpieczne.

Brachyterapia okazała się bardziej skuteczną metodą leczenia restenozy w stencie. Polega ona na użyciu energii jonizującej γ lub β , które prowadzą do zahamowania niekontrolowanych podziałów komórkowych. W trakcie zabiegu źródło promieniowania (najczęściej iryd ^{192}Ir , fosfor ^{32}P , stront ^{90}Sr) jest wprowadzane do światła naczynia przy użyciu specjalnych cewników pozwalających na równomierny rozkład dawki równej 15–30 Gy wzdłuż obwodu naczynia. Istnieją doniesienia, poparte wynikami kilku badań klinicznych z randomizacją, o bardzo dobrych klinicznych i angiograficznych efektach leczenia restenozy przy użyciu promieniowania (GAMMA-1 [48], WRIST [49], START [50], SCRIPPS [51]). Zestawienie najważniejszych badań przedstawiono w tabeli 2.

Wykazano także w obserwacjach 3- i 5-letnich, że dobre efekty leczenia są długotrwałe [52, 53]. W 2005 r. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *European Society of Cardiology*, ESC) uznało brachyterapię za podstawową metodę leczenia restenozy w stencie, przy sile zaleceń klasy I i stopniu wiarygodności grupy A [54]. Jednak trudności logistyczne związane ze stosowaniem tej metody (specjalne warunki przechowywania izotopów, konieczność comiesięcznej wymiany źródeł promieniowania β , konieczność współpracy kilku specjalistów podczas zabiegu, czasochłonność), a także charakterystyczne powikłania (ryzyko

późnej proliferacji neointymy, częstsze występowanie rozlanej restenozy, efekt restenozy krańcowej, czyli występującej na końcach napromienianego odcinka) znacznie ograniczają liczbę wykonywanych zabiegów. W związku z tym w nowych wytycznych ESC z 2010 r. brachyterapia przestała być zalecaną metodą leczenia restenozy.

Restenoza a stenty uwalniające leki

Od kilku lat dużym zainteresowaniem wśród kardiologów inwazyjnych cieszą się stenty uwalniające substancję antyproliferacyjną (ang. *drug eluting stent*, DES) jako metoda zarówno zapobiegania, jak i leczenia restenozy. Pierwsze doniesienia na temat ich skuteczności w terapii zmian powstałych *de novo* w tętnicach natywnych przedstawiono w 2001 r. na Kongresie ESC. Zaprezentowano wówczas wyniki badania z zastosowaniem stentów uwalniających sirolimus (ang. *sirolimus eluting stent*, SES), w którym wykazano brak przerostu neointymy po 12 mies. od wszczęcia stentu u wszystkich pacjentów poddanych obserwacji [55]. W pierwszym badaniu klinicznym z randomizacją o akronimie RAVEL autorzy porównywali efekty zastosowania u osób z chorobą wieńcową SES i BMS. W grupie osób, u których wszczepiono SES, nie odnotowano w obserwacji 6-miesięcznej nawrotu zwężenia w przeciwieństwie do chorych z wszczepionym BMS, gdzie odsetek restenozy wyniósł 26,6% [56]. Korzyści z zastosowania SES potwierdziły wyniki kolejnych badań [57, 58].

Paklitaksel, drugi lek najczęściej używany do powlekania stentów, również stał się przedmiotem wielu prób klinicznych, a trzy duże badania z randomizacją: TAXUS I [59], TAXUS IV [60] oraz TAXUS VI [61], potwierdziły jego skuteczność w leczeniu zmian powstałych *de novo*. Wyniki poszczególnych badań przedstawiono w tabeli 3.

Jak wynika z powyższych doniesień, wprowadzenie do codziennej praktyki stentów uwalniających substancje antymitotyczne znacznie zredukowało częstość nawrotu zwężenia – poniżej 10%, nie zlikwidowało jednak problemu restenozy. Poza tym pojawiły się zupełnie nowe wyzwania, niespotykane w przypadku BMS. Główne niebezpieczeństwo wiąże się ze zjawiskiem późnej zakrzepicy w stencie [62]. Uwalniany z powierzchni stentu lek nie tylko hamuje przerost neointymy, lecz także opóźnia endote-

Tabela 2. Badania kliniczne oceniające skuteczność brachyterapii w leczeniu restenozy

Table 2. Clinical trials on intracoronary brachytherapy in treatment of in-stent restenosis

	GAMMA		WRIST		START		SCRIPPS	
	n = 252		n = 130		n = 476		n = 35	
Czas obserwacji [mies.]	6		6		8		6	
Promieniowanie	γ (^{192}Ir)		γ (^{192}Ir)		β ($^{90}\text{Sr}/\text{Y}$)		γ (^{192}Ir)	
Odsetek restenozy [%]	B	K	B	K	B	K	B	K
	22	52	19	58	24	46	17	54
TLR [%]	24	42	2	18	13	22	23	51

B – grupa badana, K – grupa kontrolna, TLR – ponowna interwencja w obrębie stentowego zwężenia, pozostałe skróty – patrz tab. 1.
B – study group, K – control group, TLR – target lesion revascularization, other abbreviations see tab. 1.

Tabela 3. Wybrane badania oceniające skuteczność stentów uwalniających lek w leczeniu zwężeń w naczyniach wieńcowych powstałych *de novo***Table 3.** Summary of clinical trials involving the use of drug-eluting stents in treatment of *de novo* lesions

Akronim badania	Porównywane grupy		Typ badania	Okres obserwacji [mies.]	Wyniki				n
	B	K			ISR [%]		TLR [%]		
					B	K	B	K	
RAVEL	SES	BMS	prospektywne, z randomizacją	6	0	26,6	0	22	238
SIRIUS	SES	BMS	wieloośrodkowe, z randomizacją	9	3,2	35,4	4,1	16,6	1101
TAXUS I	PES	BMS	prospektywne, z randomizacją	6	0	10	0	6,7	61
TAXUS II	PES-SR PES-MR	BMS BMS	prospektywne, z randomizacją	6	5,5 8,6	20,1 23,8	4,6 3,1	13,3	536
TAXUS VI	PES	BMS	wieloośrodkowe, z randomizacją, prospektywne	9 24			9,1 13,9	19,4 21,9	446
RESEARCH	SES	BMS	rejestr	12	3,6	5,9	15,2	16,5	6046

SES – stent uwalniający sirolimus, PES – stent uwalniający paclitaxel, BMS – stent metalowy
SES – sirolimus eluting stent, PES – paclitaxel eluting stent, BMS – bare metal stent

lizację. Brak śródbłonka aktywuje płytki krwi, co powoduje tworzenie się zakrzepu, zamknięcie światła naczynia i predysponuje do zawału serca lub nagłego zgonu sercowego. W związku z tymi powikłaniami pojawiły się wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa stosowania DES, tym bardziej uzasadnione, że odległe wyniki niektórych badań wskazywały na zwiększenie śmiertelności i liczby zawałów serca po implantacji DES. W największym – jak dotąd – zebranych materiale, obejmującym prawie 20 000 pacjentów, Lagerqvist i wsp. w 3-letniej obserwacji odnotowali znamienne większą śmiertelność u osób z DES w porównaniu z osobami z BMS [63]. Wyniki potwierdzono w badaniu BASKET-LATE, w którym także odnotowano większą częstość zgonów i niezakończonych zgonem zawałów serca u osób z DES niż u osób z BMS (4,9% vs 1,3%) [64]. Camenzind i wsp. odnotowali aż 38-procentowe zwiększenie liczby zawałów serca i zgonów u pacjentów z SES w porównaniu z pacjentami z BMS [65]. Czteroletnia obserwacja przeprowadzona przez Mauri i wsp. [66], w której dokładnej analizie poddano populację z wcześniejszych badań: RAVEL, SIRIUS, TAXUS, skupiając się na częstości występowania zakrzepicy w stencie, nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy DES a BMS: 1,2% vs 0,8% w grupie SES oraz 1,3% vs 1,2 w grupie, w której implantowano stenty uwalniające paclitaxel (ang. *paclitaxel eluting stent*, PES).

Obecnie przeważa pogląd, że przy stosowaniu podwójnej terapii przeciwplatekowej DES charakteryzują się porównywalnym bezpieczeństwem do BMS. Coraz więcej jest zatem wskazań do ich implantacji, a jedno z nich to leczenie restenozy w BMS.

Początkowe próby zastosowania DES jako metody leczenia restenozy były udane i wskazywały na znaczną redukcję nawrotu zwężenia [67, 68]. Badanie TAXUS III, w którym nawrót restenozy odnotowano u 16% pacjentów, dowiodło skuteczności PES [69]. Przeprowadzony we Włoszech rejestr TRUE, dotyczący zastosowania SES

w leczeniu restenozy, również wykazał ich skuteczność i bezpieczeństwo przy odsetku nawrotu zwężenia wynoszącym 8,7% i konieczności ponownej rewaskularyzacji u 4,9% pacjentów [70].

Pierwsze badanie z randomizacją ISAR-DESIRE [71] wykazało przewagę DES w leczeniu restenozy nad angioplastyką balonową. Pierwotny punkt końcowy badania w postaci angiograficznej restenozy osiągnięto u 44,6% osób po angioplastyce balonowej oraz u 14,3% w grupie SES i u 21,7% w grupie PES. Badanie RIBSII [72] potwierdziło przewagę SES nad angioplastyką, z 11% nawrotem restenozy w grupie SES w porównaniu z 39% w grupie pacjentów po angioplastyce. Dodatkowe analizy udowodniły z kolei wyższość SES nad PES w leczeniu restenozy. W odpowiednio dobranych podgrupach w badaniu ISAR-DESIRE [71], a także w przeprowadzonym rok później chińskim badaniu bez randomizacji w grupie SES odsetek restenoz był aż o 22,2% mniejszy w porównaniu z PES [73].

Po tak obiecujących efektach przeprowadzonych badań DES powoli zaczęły wypierać brachyterapię. Dwa kliniczne badania z randomizacją – SISR [74] i TAXUS V [75] – porównujące efekty brachyterapii z SES i PES, wskazują na przewagę DES. W badaniu SISR odsetek ponownej restenozy po 6-miesięcznej obserwacji był o 9,7% większy u pacjentów po brachyterapii niż u pacjentów z SES. W badaniu TAXUS V różnica ta wyniosła 16,7%. Dodatkowo zaobserwowano, że przewaga DES nad brachyterapią utrzymuje się długotrwale. W 3-letniej obserwacji osób objętych badaniem SISR [76] i w 2-letniej obserwacji populacji z badania TAXUS V [77] częstość rewaskularyzacji poszerzonej zmiany była o odpowiednio 9,4% [76] i o 11,5% [77] mniejsza niż po brachyterapii. Aktualne wytyczne ESC z 2010 r. zalecają stosowanie DES w leczeniu restenozy przy sile zaleceń klasy IIa i stopniu wiarygodności B [78].

Odrębne zagadnienie stanowi restenoza w stencie uwalniającym substancję antyproliferacyjną. Morfologia oraz czas jej powstania różnią się od obserwowanych w BMS,

jedynie odwołując się do gojenia się naczyń i powodując przesunięcie w czasie procesów, jakie zachodzą po implantacji BMS, przyczyniając się do wystąpienia restenozy i MACE później, niż ma to miejsce w przypadku BMS, najczęściej dopiero po 6 mies. od zabiegu [65]. Zmiany, które powstają w DES, mają w większości przypadków charakter ogniskowy i według podziału przeprowadzonego przez Mehran i wsp. [39] należą głównie do klasy I. W BMS ogniskowy typ restenozy zaobserwowano jedynie u 42% pacjentów [39], podczas gdy w przypadku DES odsetek ten mieścił się w granicach od 54% do 71% [71, 76, 77]. Jest to kolejny powód, dla którego DES powinny być stosowane na szeroką skalę, gdyż jak wiadomo, rokowanie i leczenie w przypadku zmian ogniskowych są korzystniejsze niż w zmianach rozsianych [39, 79].

Rozpowszechnienie DES skłoniło jednak do opracowania metod leczenia restenozy w ich obrębie. Wyniki przeprowadzonych badań [80–82] wskazują na korzyści wynikające ze wszczepienia w miejsce restenozy w DES stentu uwalniającego lek o innym mechanizmie działania. Jest to obecnie najczęściej stosowana metoda terapii zwiększenia w DES.

Cewniki balonowe uwalniające paklitaksel – nowa metoda leczenia restenozy w stencie

Ostatnio alternatywą dla DES stały się balony powlekanie lekiem (ang. *drug eluting balloon*, DEB), które w trakcie inflacji dostarczają substancję antymitotyczną bezpośrednio do komórek mięśni gładkich naczyń poddanych wcześniej zabiegom angioplastyki. Istnieje wiele przesłanek, które uzasadniają koncepcje tej metody:

- dawka leku dostarczana podczas inflacji balonu jest prawie 3-krotnie większa niż uwalniana z powierzchni stentu;
- lek jest rozprowadzany równomiernie w obrębie ściany naczyń, a nie tak jak w przypadku stentu jedynie w miejscu, gdzie metalowa konstrukcja przylega do śródbłoka;
- zastosowanie jedynie balonu zapobiega dodatkowym uszkodzeniom ściany naczyń przez strukturę stentu i pozwala uniknąć pozostawienia ciała obcego w naczyniu, a tym samym nasilonej reakcji zapalnej i procesu gojenia;
- brak konieczności stosowania „stentu w stencie”, a tym samym dodatkowego zmniejszania światła naczyń;
- możliwość skrócenia czasu doustnej terapii przeciwzakrzepowej;
- lepszy dostęp do zmiany w przypadku małych i krętych naczyń.

W przypadku DEB jako substancję antymitotyczną stosuje się jedynie paklitaksel w dawce 3 µg/mm² powierzchni balonu, jednak technologie poszczególnych producentów różnią się między sobą. Do produkcji cewnika SeQuent Please wykorzystano technologię matrycowego nośnika leku. Lipofilny paklitaksel naniesiono na matrycę utwo-

rzoną przez hydrofilny jopromid. Zwiększono w ten sposób biodostępność paklitakselu oraz jego transfer do ściany naczyń. Po uwolnieniu leku matryca ulega rozpuszczeniu i metabolizowana jest w wątrobie i drogach żółciowych.

Podobny manewr wykorzystano do produkcji cewnika IN.PACT Falcon, pokrywając powierzchnię balonu warstwą specjalnej substancji, która separuje cząsteczki paklitakselu, stwarzając równowagę pomiędzy właściwościami hydro- i lipofilnymi. Struktura balonu DIOD opiera się na systemie mikroporów, w których zostały umieszczone cząsteczki paklitakselu, a trójzakładowe złożenie balonu chroni przed efektem wczesnego wymywania leku podczas przeprowadzania cewnika przez naczynia. Możliwe jest 3-krotne rozprężanie balonu po 20 s, a każda taka inflacja powoduje uwolnienie ok. 35% całkowitej dawki leku.

Najnowszym produktem jest balon LUX PANTERA. Do produkcji tego cewnika wykorzystano rozpuszczalnik – butyryli-triheksocytrynian (BTHC), który umożliwia utrzymanie cząstek paklitakselu w trwalszej i lepiej wchłanianej, skryzalizowanej formie. Tym samym powoduje ich łatwiejsze uwalnianie do ściany naczyń podczas 30-sekundowej inflacji balonu i przedłuża czas penetracji związku do tkanek ściany naczyń do 7 dni.

Procedura umieszczenia balonu w naczyniu jest analogiczna do zabiegu z użyciem klasycznych cewników balonowych. Po dotarciu przewodnikiem w miejsce restenozy następuje inflacja balonu przez 30–60 s. Paklitaksel dostaje się wówczas do komórek mięśni gładkich ściany naczyń i hamuje ich proliferację.

Pierwsze próby przeprowadzone na modelach zwierzęcych wykazały skuteczność cewników balonowych zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu restenozy [83].

W 2006 r. Scheller i wsp. opublikowali wyniki badania PACCOATH ISR I [84]. Za pierwotny punkt końcowy przyjęto w nim późną utratę światła (ang. *late luminal loss*, LLL), definiowaną jako różnica między minimalną średnicą naczyń bezpośrednio po zabiegu i po 6 mies. Różnica ta wyniosła 0,74 mm w grupie osób leczonych zwykłym balonem, natomiast tylko 0,03 mm po zastosowaniu DEB. Odsetek odnotowanej ponownej restenozy także przemawiał na korzyść DEB (43% vs 5%). Podobnie było w przypadku TLR, która po 6 mies. od zabiegu była konieczna u 26% pacjentów leczonych zwykłym balonem, natomiast u żadnej osoby po zastosowaniu DEB. Korzyści z leczenia utrzymywały się podczas 2-letniej obserwacji, co zostało przedstawione w badaniu PACCOATH ISR II, obejmującym populację z poprzedniego badania powiększoną o dodatkowych pacjentów, poddanych tym samym procedurom [85].

Kolejne kliniczne badanie z randomizacją, PEPCAD-2 ISR [86], miało na celu porównanie efektów leczenia restenozy przy zastosowaniu DEB w stosunku do PES. Wyniki tej próby również przemawiają na korzyść balonu. Podobnie jak w poprzednim badaniu [84], za pierwotny punkt

Tabela 4. Zestawienie aktualnie prowadzonych badań z zastosowaniem balonów powlekanych lekiem w leczeniu restenozy**Table 4.** Ongoing trials on drug-eluting balloons in treatment of in-stent restenosis

Akronim	Cel badania	Kraj	Testowany produkt	Typ badania	n
SEDUCE OCT STUDY	leczenie restenozy w BMS z wykorzystaniem DEB vs DES	Belgia	SeQuent Please	prospektywne, wieloośrodkowe, z randomizacją	50
PEPPER	leczenie restenozy w BMS z wykorzystaniem DEB	Niemcy	Pantera® Lux	prospektywne, wieloośrodkowe	60
PEPCAD DES	leczenie restenozy w DES z wykorzystaniem DEB	Niemcy	SeQuent Please	prospektywne, wieloośrodkowe, z randomizacją	120
DELUX	odległe wyniki leczenia restenozy w BMS lub restenozy w DES z użyciem DEB	Niemcy	Pantera® Lux	rejestr	600
Valentines	krótkoterminowe wyniki leczenia restenozy w stencie z użyciem DEB	Włochy, Holandia, Niemcy	DIOR	rejestr	300
RESOLUTION	leczenie restenozy w BMS z wykorzystaniem DEB vs angioplastyki balonowej	Polska	DIOR	prospektywne, wieloośrodkowe, z randomizacją	171
DARE	leczenie restenozy w BMS lub DES z wykorzystaniem DEB vs DES	Holandia	SeQuent Please	prospektywne, wieloośrodkowe, z randomizacją	270
ISAR-DESIRE-3	leczenie restenozy w DES z wykorzystaniem DEB vs DES vs angioplastyki balonowej	Niemcy	SeQuent Please	prospektywne, wieloośrodkowe, z randomizacją	375

DES – stent uwalniający lek antyproliferacyjny, DEB – balon uwalniający lek antyproliferacyjny
DES – drug-eluting stent, DEB – drug-eluting balloon

końcowy przyjęto LLL. Po 6-miesięcznej obserwacji u pacjentów leczonych balonem późna utrata światła wyniosła 0,19 mm, podczas gdy u osób z wszczepionym stentem 0,45 mm. Odsetek ponownej restenozy także różnił się znacząco w obrębie porównywanych grup (3,7% vs 20,8%).

Zastosowanie DEB w przypadku zmian powstałych *de novo* w małych naczyniach wieńcowych wydaje się bardziej korzystne niż stentowanie tej zmiany. W przeciwieństwie do stentów zastosowanie jedynie balonu nie powoduje dodatkowego zmniejszania światła naczynia i ograniczenia przepływu w tym miejscu, dlatego powstała koncepcja badania PEPCAD-1 SVD [87], w którym przetestowano skuteczność DEB w leczeniu zwężeń w tętnicach wieńcowych o średnicy od 2,25 mm do 2,8 mm. Pierwotny punkt końcowy był taki sam jak w poprzednich badaniach. Gdy zastosowanie samego balonu nie dawało wystarczających rezultatów, metodą z wyboru było wszczepienie BMS. Sytuacja taka okazała się konieczna u 28,1% osób objętych badaniem. Późna utrata światła wyniosła 0,18 mm w grupie osób leczonych tylko DEB vs 0,67%, gdy dodatkowo wszczepiono stent, z kolei restenozę obserwowano u 5,5% w pierwszym przypadku vs 35,7% w drugim.

Przewaga balonu nad stentem w leczeniu choroby niedokrwiennej serca w małych naczyniach nie została potwierdzona w badaniu PICCOLETO (*Paclitaxel-eluting balloon vs paclitaxel-eluting stent in small coronary vessel disease*) [88], którego wyniki przedstawiono w ubiegłym roku na zjeździe EuroPCR w Barcelonie. Pacjentów ze stabilną i niestabilną dławicą piersiową randomizowano do

leczenia za pomocą PES lub balonu powlekanego tym samym lekiem. Po 6 mies. od zabiegu zwężenie światła naczynia było prawie 2-krotnie większe u osób leczonych jedynie balonem (43,6% vs 24,3%), restenozą pojawiła się u 32,1% w grupie bez stentu vs 10,3% u osób z stentem, a minimalna średnica naczynia wyniosła 1,11 mm u osób po leczeniu balonem, podczas gdy u osób z implantowanym stentem 1,94 mm.

Z powyższych doniesień można wyciągnąć wstępne wnioski świadczące o większej skuteczności DEB w leczeniu restenozy w stencie niż zmian powstałych *de novo*. Obecnie wiele europejskich ośrodków prowadzi badania nad zastosowaniem DEB. W Polsce trwa rekrutacja pacjentów do projektu RESOLUTION: *In-stent restenosis treatment with paclitaxel-eluting balloon evaluation in the randomized trial*. Projekt ma na celu porównanie efektów leczenia restenozy w BMS z wykorzystaniem balonu pokrytego paklitakselem w stosunku do angioplastyki z użyciem zwykłego balonu. Pozostałe przeprowadzane badania zestawiono w tabeli 4.

W najbliższej przyszłości metoda leczenia restenozy w stencie z wykorzystaniem DEB może stać się jedną z najczęściej stosowanych. Potencjalne korzyści są duże, a wyniki pierwszych prób obiecujące. Konieczne jest jednak zaplanowanie dalszych obserwacji i przeanalizowanie wyników prowadzonych obecnie badań klinicznych. Pierwsze z nich mają pojawić się już pod koniec tego roku i zapewne zweryfikują skuteczność i bezpieczeństwo nowego produktu, obecnie wprowadzanego do pracowni kardiologii inwazyjnej.

Piśmiennictwo

1. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V i wsp. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701-706.
2. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F i wsp. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-495.
3. Fischman DL, Leon MB, Baim DS i wsp. A randomized comparison of coronary- stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
4. Fenton SH, Fischman DL, Savage MP i wsp. Long-term angiographic and clinical outcome after implantation of balloon- expandable stents in aortocoronary saphenous vein grafts. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1187-1191.
5. Till FV, Aliabadi D, Kinn JW i wsp. Real life stenting: a comparison of target vessel revascularization in Benestent-stress lesions to non Benesten-stress lesions. *Circulation* 1996; 94: 1-332.
6. Serruys PW, Emanuelsson H, van der Giessen W i wsp. Heparin coated Palmaz-Schatz stents in human coronary arteries. Early outcome of Benestent-II Pilot Study. *Circulation* 1996; 93: 412-422.
7. Hoffmann R, Mintz GS, Dussailant GR i wsp. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 1247-1254.
8. Lermann A. Restenosis: another dysfunction of endothelium. *Circulation* 2005; 111: 8-10.
9. Scott NA, Cipolla GD, Ross CE i wsp. Identification of a potential role for the adventitia in vascular lesion formation after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries. *Circulation* 1996; 93: 2178-2187.
10. Schwartz RS, Murphy JG, Edwards WD i wsp. Restenosis after balloon angioplasty: a practical proliferative model in the porcine coronary arteries. *Circulation* 1990; 82: 2190-2200.
11. Karas SP, Gravanias MB, Santoian EC i wsp. Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in swine: an animal model of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 467-474.
12. Kornowski R, Hong MK, Fermin O i wsp. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 224-230.
13. Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM i wsp. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1512-1521.
14. Rahel BM, Visseren FL, Suttrop MJ i wsp. Preprocedural serum levels of acute-phase reactants and prognosis after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Res* 2003; 60: 136-140.
15. Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwig M i wsp. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1271-1276.
16. Dibra A, Mehilli J, Braun S i wsp. Association between C-reactive protein levels and subsequent cardiac events among patients with stable angina treated with coronary artery stenting. *Am J Med* 2003; 114: 715-722.
17. Gaspardone A, Crea F, Versaci F i wsp. Predictive value of C-reactive protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina. *Am J Cardiol* 1998; 82: 515-518.
18. Chan AW, Bhatt DL, Chew DP i wsp. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2003; 107: 1750-1756.
19. Almagor M, Keren A, Banai S. Increased C-reactive protein level after coronary stent implantation in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J* 2003; 145: 248-253.
20. Mintz GS, Popma JJ, Hong MK i wsp. Intravascular ultrasound to discern device – specific effects and mechanisms of restenosis. *Am J Cardiol* 1996; 78 (Suppl. 3A) : 18-22.
21. Takeshi K, Hiroyoshi Y, Yoshihisa N i wsp. Three-year follow up after implantation of metallic coronary- artery stent. *N Engl J Med* 1996; 334: 561-566.
22. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS i wsp. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 584-589.
23. Elezi S, Kastrati A, Pache J i wsp. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1866-1873.
24. Walter DH, Schachinger V, Elsner M i wsp. Platelet glycoprotein IIIa polymorphisms and risk of coronary stent thrombosis. *Lancet* 1997; 350: 1217-1219.
25. Kastrati A, Schomig A, Seyfarth M i wsp. PIA polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risk of restenosis after coronary stent placement. *Circulation* 1999; 99: 1005-1010.
26. Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A i wsp. Plasma activity and insertion/ deletion polymorphism of angiotensin I- converting enzyme. *Circulation* 1998; 97: 147-154.
27. Luca DG, Suryapranata H, Gregorio G i wsp. Homocysteine and its effects on in-stent restenosis. *Circulation* 2005; 112: e 307-e311.
28. Jensen OL, Thayssen P, Lassen JF i wsp. Recrutable collateral blood flow index predicts coronary in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2007; 28: 1820-1826.
29. Kastrati A, Elezi S, Dischinger J i wsp. Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1617-1622.
30. Kastrati A, Schomig A, Elezi S i wsp. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1428-1436.
31. Aviles F, Alonso JJ, Duran JM i wsp. High pressure increases late lumen loss after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 369 A.
32. Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ i wsp. Vessel size and long term outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1998; 98: 1875-1880.
33. Hoffmann R, Mintz GS, Mehran R i wsp. Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis in lesions treated with Palmaz Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 43-49.
34. Prati F, Di Mario C, Moussa I i wsp. In-stent neointimal proliferation correlates with the amount of residual plaque burden outside the stent. *Circulation* 1999; 99: 1011-1014.
35. Mehran R, Mintz GS, Popma JJ i wsp. Mechanism and result of balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1996; 78: 618-622.
36. Eltchaninoff H, Koning R, Tron CH i wsp. Balloon angioplasty for treatment of coronary in-stent restenosis: immediate results and 6 month angiographic recurrent restenosis rate. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 980-984.
37. Bauter C, Banos JL, Van Belle E i wsp. Six-month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation* 1998; 97: 318-321.
38. Macander PJ, Roubin GS, Agrawal SK i wsp. Balloon angioplasty for treatment of in-stent restenosis: feasibility, safety and efficacy. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994; 32: 125-131.
39. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS i wsp. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications. *Circulation* 1999; 100: 1872-1878.
40. Yokoi H, Kimura T, Nakagawa Y i wsp. Long term clinical and angiographic follow-up after the Palmaz-Schatz stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 224.

41. Strauss BH, Umans VA, van Suylen RJ i wsp. Directional atherectomy for treatment of restenosis within coronary stents: clinical, angiographic and histologic results. *J Am Coll Cardiol* 1992; 82: 1465-1473.
42. Schiele F, Meneveau N, Gupta S i wsp. Rotational atherectomy followed by balloon angioplasty for treatment of intra stent restenosis. A pilot study with quantitative angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 498.
43. Bittl J, Sanborn T, Tchong J i wsp. Clinical success, complications and restenosis rates with excimer laser coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1533-1539.
44. Wiederman R, Marbore C, Amos H i wsp. Intracoronary irradiation markedly reduces neointimal proliferation after balloon angioplasty in swine: persistent benefit at 6-month follow-up. *J Am Coll Card* 1995; 25: 1451-1456.
45. Sharma SK, Duvvuri S, Dangas G i wsp. Rotational atherectomy for in-stent restenosis: acute and long-term result of the first 100 cases. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1358-1365.
46. Radke PW, Klues HG, Haager PK i wsp. Mechanism of acute lumen gain and recurrent restenosis after rotational atherectomy of diffuse in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 33-39.
47. Koster R, Hamm CW, Terres W i wsp. Long term results of laser angioplasty for in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (Suppl. A): 1060-1084.
48. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW i wsp. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001; 344: 250-256.
49. Waksman R, White RL, Chan RC i wsp. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000; 101: 2165-2171.
50. Pompa JJ, Suntharalingam M, Lansky AJ i wsp. Randomized trial of 90Sr/90Y beta radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis. *Circulation* 2002; 106: 1090-1096.
51. Teirstein PS, Massullo V, Jani S i wsp. A double-blind randomized trial of catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis following coronary stenting. *N Engl J Med* 1997; 336: 1697-1703.
52. Teirstein PS, Massullo V, Jani S i wsp. Three-year clinical and angiographic follow up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2000; 101: 360-365.
53. Grise MA, Massullo V, Jani S i wsp. Five-year follow-up after intracoronary radiation: results of randomized clinical trial. *Circulation* 2002; 105: 2737-2740.
54. Silber S, Albertsson P, Francisco F i wsp. Przewłóknienie interwencji wieńcowe. Wytyczne postępowania Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Pol* 2005; 63: 3.
55. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC i wsp. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001; 104: 2007-2011.
56. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE i wsp. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-1780.
57. Moses JW, Leon MB, Pompa JJ i wsp. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-1323.
58. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT i wsp. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation* 2004; 109: 190-195.
59. Grube E, Silber S, Hauptmann KE i wsp. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double blind trial on slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003; 107: 38-42.
60. Stone GW, Ellis SG, Cox DA i wsp. TAXUS IV: a polymer-based paclitaxel eluting stent in patient with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221-231.
61. Grube E, Dawkins KD, Guagliumi G i wsp. TAXUS VI. Randomized comparison of polymer-based paclitaxel eluting with bare metal stents for treatment of long complex lesions. *Eur Heart J* 2007; 28: 2578-2582.
62. Kubica J, Jabłoński M, Piasecki R i wsp. Późna zakrzepica w stencie powlekanym rapamycyną. *Folia Cardiol* 2004; 11: 309-314.
63. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U i wsp. Long-time outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007; 356: 1009-1019.
64. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buster PT i wsp. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting stent versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2584-2591.
65. Camenzid E. Stent thrombosis late after implantation first-generation drug eluting stents. A cause of concern. *Circulation* 2007; 115: 1440-1455.
66. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM i wsp. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 1020-1029.
67. Degertekin M, Regar E, Tanabe K i wsp. Sirolimus eluting stents for treatment of complex in-stent restenosis: the first clinical experience. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 184-189.
68. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A i wsp. Sirolimus eluting stent for treatment of in-stent restenosis a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003; 107: 24-27.
69. Tanabe K, Serruys PW, Grube E i wsp.; TAXUS III. In-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in slow-release polymer formulation. *Circulation* 2003; 107: 559-564.
70. Liistro F, Fineschi M, Angioli P i wsp. Effectiveness and safety of sirolimus stent implantation for coronary in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 270-275.
71. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N i wsp. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis. *JAMA* 2005; 293: 165-171.
72. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R i wsp. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intra-stent: Balloon Angioplasty versus Elective Sirolimus -Eluting Stenting (RIBSII) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2152-2160.
73. Li Jian-jun, XU Bo, Yang Yue-jin i wsp. A comparison of angiographic and clinical outcomes after sirolimus eluting versus paclitaxel eluting stents for the treatment of in-stent restenosis. *Chin Med J* 2006; 119: 1059-1064.
74. Holmes D, Teirstein P, Satler L i wsp. Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents. The SISR Randomized Trial. *JAMA* 2006; 295: 1264-1273.
75. Stone WG, Ellis SG, Shaughnessy C i wsp. Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents. TAXUS V ISR randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1253-1263.
76. Holmes DR, Teirstein PS, Satler L i wsp. Three-year follow up of the SISR trial. *J Am Coll Cardiol Interv* 2008; 1: 439-448.
77. Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL i wsp. 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: 1625-1634.
78. Guidelines for myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31: 2501-2555.
79. Cosgrave J, Melzi G, Biondi-Zoccai GGL i wsp. Drug eluting stent restenosis: the pattern predicts the outcome. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2399-2404.
80. Lemos PA, van Mieghem CA, Arampatzis CA i wsp. Post sirolimus eluting stent restenosis treated with repeat percutaneous intervention: late angiographic and clinical outcomes. *Circulation* 2004; 109: 2500-2502.
81. Cosgrave J, Melzi G, Cribbett S i wsp. Repeated drug-eluting stent implantation for drug-eluting stent restenosis: the same or a different stent. *Am Heart J* 2007; 153: 354-359.
82. Byrne R, Iijima R, Mehili J i wsp. Treatment of paclitaxel eluting stent restenosis with sirolimus eluting stent implantation angiographic and clinical outcomes. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 1134-1139.
83. Scheller B, Speck U, Romeike B i wsp. Contrast media as carriers for local drug delivery: successful inhibition of neointimal proliferation in the porcine coronary stent model. *Eur Heart J* 2003; 24: 1462-1467.
84. Scheller B, Hehrlein CH, Bocksch W i wsp. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 2006; 355: 2113-2124.
85. Scheller B. PACCOATH ISR 1 and 2. A prospective randomized trial of paclitaxel-eluting balloon in in-stent restenosis. 2-year results. *Transcath Cardiovas Therap TCT*, October 24, 2007: Washington DC, USA.
86. Unverdorben M, Vallbracgt C, Cremers B i wsp. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 2009; 119: 2986-2994.
87. Scheller B. PEPCAD I. Presented at Euro PCR; May 13, 2008; Barcelona, Spain.
88. Cortese B. Paclitaxel-eluting balloon versus paclitaxel-eluting stent in small coronary vessel disease. The Piccoletto Trial. Presented at: EuroPCR: May 21, 2009. Barcelona, Spain.