

Wyniki odległe implantacji stentów powlekanych rapamycyną u pacjentów z chorobą wieńcową

Long-term follow-up of rapamycin-eluting stent implantation in patients with coronary artery disease

Jan Z. Peruga, Jarosław D. Kasprzak, Anna Kopff, Michał Kidawa, Michał Plewka, Maria Krzemińska-Pakuła

II Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej 2006; 2, 3 (5): 214–218

Streszczenie

Restenoza w naczyniu poddanym zabiegowi angioplastyki (PCI) jest głównym ograniczeniem skuteczności leczenia tymi zabiegami chorych z chorobą wieńcową. Szerokie zastosowanie konwencjonalnych stentów wewnątrzwieńcowych zmniejszyło częstość występowania restenozy, nadal jednak szacuje się, że występuje ona u 10 do 30% chorych.

Cel pracy: Celem pracy jest ocena skuteczności inwazyjnego leczenia choroby wieńcowej za pomocą implantacji stentów powlekanych rapamycyną (DES) w wybranej grupie chorych, w której ryzyko restenozy w przypadku implantacji standardowego stentu jest największe.

Wyniki: Zabiegi implantacji DES wykonano u 286 chorych, w tym u 8 (2,8%) chorych z ostrym zawałem serca i u 98 (34,2%) chorych z niestabilną chorobą wieńcową. U 80,4% chorych wskazaniem do implantacji DES była restenoza po PCI. U wszystkich chorych zabieg był skuteczny. W obserwacjach odległych, trwających średnio 28,7 miesiący, odnotowano 6 zgonów, w tym 4 (1,4%) o prawdopodobnym tle wieńcowym, a u 8 chorych wystąpił zawał mięśnia sercowego. U 59 (20,6%) chorych wykonano kontrolną koronarografię w ciągu 6–9 miesięcy od zabiegu. Nawrót zwężenia w miejscu DES stwierdzono u 1 (0,4%) chorego, natomiast u 18 (6,3%) chorych stwierdzono restenozę w obszarze do 5 mm przed i za implantowanym stentem. W okresie obserwacji nie odnotowano zakrzepicy.

Wnioski: U chorych z chorobą wieńcową i dużym ryzykiem restenozy w przypadku implantacji standardowego stentu, stenty powlekane istotnie zmniejszają częstość występowania restenozy oraz konieczność przeprowadzania ponownych zabiegów, a tym samym poprawiają skuteczność leczenia przezskórnego.

Słowa kluczowe: koronaroplastyka, stenty powlekane

Abstract

Restenosis remains the major limitation of percutaneous coronary interventions (PCI). Widespread use of conventional intracoronary stents has lowered its frequency. However, repeat narrowing of a coronary artery can still affect 10% to 30% of patients post PCI.

Objective: The aim of the study was to assess the efficacy of rapamycin-eluting stent (DES) implantation in patients at highest risk of restenosis in case of conventional bare-metal stent implantation.

Results: Rapamycin-eluting stent implantation was performed in 286 patients, including 8 patients (2.8%) with acute myocardial infarction and 98 (34.2%) patients with unstable angina. Restenosis post previous PCI was the indication for DES implantation in 80.4% of patients. The procedure was successful in all patients. During the average 28.7-month follow-up 6 deaths occurred, including 4 (1.4%) probably coronary-related deaths, and in 8 patients acute myocardial infarction was diagnosed. In 59 (20.6%) patients control coronary angiography was performed 6-9 months after the procedure. In-stent restenosis was diagnosed in one (0.4%) patient and in 18 patients restenosis within 5 mm of either pole of DES was seen. No cases of stent thrombosis were revealed.

Conclusions: In patients with coronary artery disease at highest risk of restenosis in case of conventional bare-metal stent implantation, drug-eluting stents significantly reduce restenosis rate and the need for repeated PCI, thus improving the outcome of percutaneous treatment of coronary artery disease.

Key words: coronary angioplasty, drug eluting stents

Adres do korespondencji/Corresponding author: dr n. med. Jan Zbigniew Peruga, II Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź, tel. +48 42 251 60 15, e-mail: jzperuga@ptkardio.pl

Wstęp

Nawrót zwężenia, czyli restenoza, jest głównym ograniczeniem skuteczności leczenia zabiegami angioplastyki przezskórnej (percutaneous coronary intervention, PCI) u chorych z chorobą wieńcową. Szerokie zastosowanie stentów wewnątrzwieńcowych zmniejszyło częstość występowania restenozy w porównaniu z klasyczną angioplastyką balonową, nadal jednak w publikowanych badaniach szacuje się częstość występowania restenozy od 10% do 30% [1].

Wyodrębnienie grupy chorych o podwyższonym ryzyku restenozy jest trudne. Na podstawie wyników badań i doświadczenia klinicznego można jednak przewidywać większą częstość wystąpienia restenozy w przypadkach rozsianych wielopoziomowych zmian w wąskich naczyniach wieńcowych oraz u chorych ze współistniejącą cukrzycą. Zastosowanie ultrasonografii wewnątrzwieńcowej podczas zabiegów implantacji stentów w badaniu TULIP poprawiło wyniki odległe zabiegów, zmniejszając częstość restenozy o 54% oraz doprowadziło do 44% redukcji zdarzeń niepożądanych [3].

Niewątpliwym przełomem w ostatnich czterech latach było wprowadzenie do praktyki klinicznej stentów powlekanych (*drug eluting stents*, DES), które pełnią nie tylko rolę podporową, ale służą również jako nośnik leków zmniejszających proliferację neointymy, co istotnie ogranicza procesy odpowiedzialne za zjawisko restenozy. Stenty powlekane zmniejszają istotnie odsetek restenozy w porównaniu ze stentami tradycyjnymi. Opublikowane wyniki pierwszego badania z randomizacją RAVEL, w którym w ciągu pierwszych 6 miesięcy nie obserwowano restenozy, otworzyły nową epokę, zwaną w piśmiennictwie *DES era* [3]. W kontrolowanych badaniach klinicznych oraz rejestrach wykazano zmniejszenie procentowej częstości restenozy do wartości jednocyfrowych [4–6].

Niewątpliwie rewolucyjne właściwości stentów powlekanych powodują zmianę dotychczas stosowanych standardów, dotyczących zarówno wskazań do zabiegów przezskórnych, jak i samej techniki zabiegów. Tak radykalne zmniejszenie częstości występowania restenozy umożliwia dokonanie rewizji wskazań do leczenia chorych z wielonaczyniową postacią choroby wieńcowej czy współistniejącą cukrzycą metodami kardiochirurgicznymi. W badaniu ARTS II, gdzie oceniono leczenie pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową za pomocą stentów powlekanych w porównaniu z grupą poddaną rewaskularyzacji kardiochirurgicznej w badaniu ARTS I, wykazano przewagę mniej inwazyjnych metod, jakimi są niewątpliwie techniki przezskórne, dające mniej miejscowych powikłań okołozabiegowych przy jednoczesnej porównywalnej skuteczności osiągnię-

tego celu, jakim była pełna rewaskularyzacja. Wyniki toczących się badań z randomizacją, w których porównuje się obydwie techniki leczenia w grupie osób z chorobą wielonaczyniową, pozwolą określić rolę i miejsce stentów powlekanych w tej grupie chorych.

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności leczenia inwazyjnego chorych ze stabilną postacią choroby wieńcowej za pomocą implantacji stentów powlekanych rapamycyną w wybranej grupie chorych, w której ryzyko restenozy w przypadku implantacji standardowego stentu jest największe.

Material i metody

Analizą objęto 286 chorych hospitalizowanych w II Katedrze i Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, u których w okresie od marca 2002 do 31 grudnia 2005 r. wykonano zabiegi PCI z implantacją stentów powlekanych rapamycyną. Używano stentu powlekanego lekiem, zarejestrowanego i dopuszczonego do stosowania klinicznego: BX Velocity (Johnson & Johnson). Powszechnie stosuje się go w praktyce klinicznej od 2000 r. Stanowi on nośnik dla rapamycyny (Sirolimus), która jest antybiotykiem o działaniu immunosupresyjnym i antyproliferacyjnym. Dawka leku wynosi 140 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ i zawarta jest między warstwami dwóch polimerów, które tworzą barierę spowalniającą uwalnianie leku. Dzięki temu proces ten trwa do około 5 tygodni po PCI, dając czas na trwałe zmodyfikowanie odpowiedź ściany naczynia na ciało obce, jakim jest stent.

Pacjenci kwalifikowani do zabiegu implantacji stentów powlekanych przygotowywani byli w sposób typowy. Otrzymywali: 150 mg kwasu acetylosalicylowego (ASA), pochodne tienopirydyn (tiklopidyna 72 godziny przed zabiegiem) lub kłopidogrel 24 godziny przed zabiegiem. W trakcie zabiegu każdy otrzymywał heparynę 100 j/kg m.c. Dane z angiografii ilościowej (*quantitative coronary angiography*, QCA) pozwalały dobrać optymalny rozmiar cewnika balonowego do zabiegu angioplastyki poprzedzającej zabieg implantacji stentów. Procedura implantacji stentów powlekanych poprzedzona była wstępnym poszerzeniem naczynia cewnikiem balonowym. Ze względu na brak stentów o średnicy większej niż 3,5 mm, z grupy wstępnie kwalifikowanych chorych musieliśmy wykluczyć tych, u których średnica naczynia, do którego planowaliśmy implantować stent, przekraczała 3,8 mm.

Po zabiegu chorzy byli pod opieką ambulatoryjną. W ciągu 30 dni po zabiegu, a następnie po 6, 12, 24 miesiącach mieli wykonywane badania nieinwazyjne (próba wysiłkowa, echokardiogram, u 20 chorych wykonano badania radioizotopowe). U części chorych wykonano kontrolną koronarografię w ciągu 6–9 miesięcy od zabiegu.

Opracowanie statystyczne

Do analizy używano programu Medcalc 7.4. Dane liczbowe przedstawiano jako średnie \pm odchylenie standardowe, dla porównania średnich stosowano test t-Studenta.

Wyniki

Zabiegi implantacji stentów powlekanych wykonano u 286 chorych. Dane kliniczne chorych kwalifikowanych do zabiegów przedstawiono w tabeli 1. U 28% chorych rozpoznawano cukrzycę. Wskazaniem do zabiegu u 8 chorych (2,8%) był ostry zawał serca, a u 98 chorych (34,2%) niestabilna choroba wieńcowa. Dane angiograficzne zestawiono w tabeli 2. Zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej (LTW) było wskazaniem do implantacji stentu powlekanego u 17 chorych (6%), u 135 (47%) chorych rozpoznano chorobę wielonaczyniową. U 80,4% pacjentów wskazaniem do zabiegu implantacji stentu powleka-

nego było ponowne zwężenie w miejscu uprzednio poddanym zabiegowi PCI (w ponad 85% połączonym z implantacją klasycznego stentu metalowego).

W trakcie zabiegów do implantacji stentów używano wyższych ciśnień (średnio 18,6 atm), a u 31 chorych (10,5%) zastosowano technikę doprężeń stentów, co było podyktowane danymi uzyskanymi z badania QCA, a także ograniczeniami średnicy dostarczonych stentów. Stosunkowo rzadko (jedynie u 7,5% chorych) stosowano technikę bezpośredniego stentowania. U wszystkich chorych zabieg był skuteczny, jedynie u 7 wystąpiły powikłania miejscowe w postaci krwiaków o średnicy powyżej 5 cm (tabela 3).

Tabela 1. Charakterystyka analizowanych pacjentów

Table 1. Clinical characteristics of the study group

liczebność grupy	286
wiek	42–65 (śr. 54)
płeć męska	175 (61%)
cukrzyca	80 (28%)
nadciśnienie tętnicze	165 (58%)
zaburzenia lipidowe	197 (68%)
przeżyty zawał serca w wywiadzie	111 (39%)
ostry zawał serca	8 (2,8%)
niestabilna choroba wieńcowa	98 (34,2%)
stabilna choroba wieńcowa	180 (63%)

śr. – średnio

śr. – average

Tabela 3. Dane z zabiegów implantacji stentów

Table 3. Procedural data regarding stent implantation

ciśnienie użyte przy implantacji stentów	14 do 24 atm śr. 18,6 atm
zabieg wykonany techniką bezpośredniego stentowania	21 (7,5%)
optymalizacja zabiegu poprzez użycie cewników o większej średnicy	31 chorych (10,8%)
ciśnienie użyte do doszerzania	18 atm
skuteczność zabiegów	286 (100%)
powikłania (zawał serca, zgon, pilne CABG)	0
powikłania miejscowe	7

atm – atmosfery; CABG – operacja wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych

atm – atmosphere, CABG – coronary artery bypass grafting

Tabela 2. Dane angiograficzne

Table 2. Angiographic characteristics

zwężenie pnia LTW	17 (6%)
choroba jednonaczyniowa	134 (47%)
choroba dwunaczyniowa i więcej	135 (47%)
poszerzone zwężenia – lokalizacja	
pień lewej tętnicy wieńcowej	17 (5,9%)
proksymalny segment GPZ	81 (28,3%)
środkowy segment GPZ	65 (22,7%)
proksymalny segment PTW	31 (10,8%)
środkowy segment PTW	20 (7%)
proksymalny segment GO	54 (18,8%)
środkowy segment GO	18 (6,3%)
dane uzyskane z oceny QCA	
minimalna średnica [mm]	0,94 \pm 0,62
% zwężenia	74,2 \pm 14,5
długość zmiany [mm]	19,6 \pm 4,8
wymiar referencyjny naczynia [mm]	3,08 \pm 0,42

LTW – lewa tętnica wieńcowa; GO – gałąź okalająca; GPZ – gałąź przednia zstępująca; PTW – prawa tętnica wieńcowa; QCA – koronarografia ilościowa

LTW – left coronary artery, GO – circumflex artery, GPZ – left anterior descending, PTW – right coronary artery, QCA – quantitative coronary angiography

Tabela 4. Obserwacje odległe

Table 4. Follow-up results

czas obserwacji	41–6 miesięcy śr. 28,7 miesięcy
zgon łącznie	6 (2,0%)
zgon o prawdopodobnym tle wieńcowym	4 (1,4%)
zawał serca	8 (2,0%)
ponowny zabieg w miejscu implantacji stentu	1 (0,3%)
ponowny zabieg w obszarze do 5 mm przed i za implantowanym stentem	18 (6,3%)
ponowne zabiegi o innej lokalizacji	20 (7%)

Obserwacje odległe

Wyniki obserwacji odległych, trwających średnio 28,7 miesięcy, przedstawiono w tabeli 4. Odnotowano 6 zgonów, w tym 4 zgony o prawdopodobnym tle wieńcowym (1,4%), u 8 chorych wystąpił zawał serca. U 59 chorych (20,6%) wykonano kontrolną koronarografię w czasie 6–9 miesięcy od zabiegu: w 12 przypadkach była to procedura u chorych po wszczepieniu DES do pnia LTW, u 47 chorych wskazaniem do kontroli był nawrót dolegliwości lub planowany drugi etap zabiegu.

Wśród 12 chorych, u których wszczepiono DES do pnia LTW, u 1 chorego obserwowano negatywny remodeling naczyń – wykonano zabieg ponownej angioplastyki pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzwieńcowej (*intravascular ultrasound, IVUS*), uzyskując pełne doprężenie stentu w poszerzonym naczyniu, u pozostałych 11 chorych stwierdzono bardzo dobry odległy wynik zabiegu – zwężenie w badaniu QCA poniżej 10%.

Spółród 27 chorych, u których wskazaniem do kontroli był nawrót dolegliwości oraz cechy niedokrwienia z obszaru zaopatrywanego przez poszerzone naczynie, w badaniach nieinwazyjnych, takich jak EKG spoczynkowe lub próba wysiłkowa, u 1 chorego w 5. miesiącu po zabiegu stwierdzono nawrót zwężenia – była to rozlana restenoza w stencie implantowanym w proksymalnym segmencie gałęzi przedniej zstępującej (GPZ) LTW, zawężająca światło naczynia o 99%. Wykonano u niego zabieg angioplastyki balonowej i skierowano na zabieg rewaskularyzacji kardiologicznej. U 18 chorych wystąpiła restenoza w obszarze do 5 mm przed i za implantowanym stentem. U 7 chorych z tej grupy wykonano ponowny zabieg implantacji stentu powlekanego, a u 11 chorych jedynie zabieg angioplastyki balonowej (*plain old balloon angioplasty, POBA*). U pozostałych 8 chorych obserwowano progresję zmian miażdżycowych powodującą istotne zwężenie naczynia w segmentach nie poddanych wcześniejszej angioplastyce.

W 20 przypadkach utrzymywanie się dolegliwości wieńcowych było spowodowane zmianami w innych naczyniach, u chorych tych wykonano planowy 2. etap zabiegu.

Dyskusja

Ze względu na swą małą inwazyjność i coraz szerszą dostępność, PCI staje się atrakcyjną alternatywą zabiegów kardiologicznych stosowanych w leczeniu choroby wieńcowej, nie jest jednak metodą idealną. Jej największym ograniczeniem jest nawrót zwężenia, zwany potocznie restenozą.

Większość czynników ryzyka miażdżycy nie ma bezpośredniego związku z nawrotem zwężenia po zabiegu. Obecnie wiadomo, że niezależnym czynnikiem zwią-

szającym ryzyko restenozy jest cukrzyca. Wśród innych czynników wymienia się: niestabilną chorobę wieńcową, współistniejące zmiany miażdżycowe w innych naczyniach, w tym również obwodowych, nadciśnienie tętnicze, długość i średnicę zmiany poddanej zabiegowi, suboptymalny efekt zabiegu (zwężenie rezydualne powyżej 20% lub niepełne rozprężenie stentu w naczyniu) [7, 8]. Częstość występowania restenozy w miejscu podanym klasycznej balonowej PCI może sięgać nawet do 35–40%, a implantacja stentu wewnątrzwieńcowego zmniejsza ten odsetek do około 20%. W badaniach klinicznych wykazano, że implantacja stentów powlekaných istotnie zmniejsza odsetek restenozy do 0–5%.

W przedstawianej grupie 80 (28%) pacjentów miało rozpoznaną cukrzycę, która stanowi najważniejszy czynnik sprzyjający wystąpieniu nawrotu zwężenia. Pomaga ona nie tylko w nadmiernej proliferacji śródbłonna naczyniowego napęczającego w miejsce poddane zabiegowi, ale również inicjuje przebudowę ściany naczynia. Poza mechanicznym działaniem zapobiegającym zwężeniu światła naczynia, stenty pokryte lekiem uwalniają ze swojej powierzchni substancje czynne hamujące bezpośrednio w miejscu działania niepożądane reakcje ściany naczynia.

W okresie obserwacji, który wyniósł średnio 28,7 miesięcy, tylko u 1 (0,4%) chorego wystąpił nawrót zwężenia w miejscu implantowanego stentu. U tego chorego nie rozpoznawano cukrzycy, a z czynników ryzyka jedynie nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemię skutecznie kontrolowaną lekami. Restenoza wystąpiła w 5. miesiącu od zabiegu i obejmowała całą długość stentu implantowanego w ujście i proksymalny odcinek GPZ LTW. W wykonanych badaniach hematologicznych nie stwierdzono zwiększonej oporności na leczenie przeciwplatekcyjne. Również w tym przypadku zabieg implantacji stentu był poprzedzony predylatacją, co zmniejsza ryzyko uszkodzenia polimeru uwalniającego substancję czynną w trakcie pozycjonowania stentu. U 18 chorych potwierdzone angiograficznie zwężenia były spowodowane powstaniem nowych zmian w naczyniu wieńcowym w bliskiej odległości od implantowanego stentu. Mogło to być spowodowane tym, że implantowany stent nie pokrył całej zmiany.

Czy tak korzystne efekty zabiegów implantacji DES upoważniają do ich szerokiego stosowania? W świetle publikowanych analiz wydaje się to wnioskiem przedwczesnym. W badaniach prowadzonych w Wielkiej Brytanii analiza farmakoekonomiczna grupy chorych o niskim ryzyku nie potwierdziła przewagi stentów powlekaných nad tradycyjnymi [9].

Niebudzącym wątpliwości wskazaniem do wszczepiania DES jest restenoza w miejscu poddanym wcześniejszej

procedurze PCI z implantacją stentu lub bez takiej implantacji [10]. W naszym materiale chorzy z restenozą stanowili 80,4%. W tych przypadkach alternatywą dla implantacji stentu powlekanego mogła być brachyterapia lub zabieg rewaskularyzacji kardiocirurgicznej. Badania Sousa i współpracowników, w których, stosując ultrasonografię wewnątrznaczyniową, oceniano skuteczność kliniczną oraz angiograficzną, potwierdziły najmniejszą utratę światła naczynia w grupie chorych z implantowanym stentem pokrytym sirolimusem: $0,07 \pm 0,2$ mm po 4 miesiącach i $0,16 \pm 0,42$ po 12 miesiącach od implantacji stentu [2]. Badania porównawcze u chorych z restenozą leczonych klasyczną angioplastyką lub implantacją stentu powlekanego wykazały istotną (od 51% do 68%) redukcję angiograficznej restenozy [10]. Analiza 22 badań wieloośrodkowych, w której porównano utratę światła w stentach tradycyjnych i powlekanych, potwierdziła mniejszą utratę światła w tych ostatnich, a co za tym idzie wyraźną redukcję restenozy angiograficznej [11, 12].

Stenty powlekanie, mimo że wyraźnie redukują restenozę, nie likwidują jej całkowicie. W naszym materiale do pełnoobjawowej klinicznej restenozy doszło u 1 (0,4%) chorego. W badaniach SIRIUS oraz E-SIRIUS tzw. binarną restenozę w stencie powlekanym obserwowano u 3,2–3,9%, natomiast w grupie kontrolnej (stent tradycyjny) była ona ponad 10 razy większa i wynosiła 35,4% [13].

Problemem u chorych z implantacją stentów powlekanych może być wystąpienie późnej zakrzepicy w naczyniu poddanym zabiegowi. Wyniki badania BASKET-LATE wykazały nieznacznie wyższe (1,4 vs 0,8%, $p=0,50$) ryzyko zakrzepicy po zakończeniu standardowej terapii przeciwplatekowej w DES w porównaniu ze zwykłymi stentami metalowymi [14]. W naszej grupie pacjentów leczenie przeciwplatekowe prowadziliśmy przez minimum 6 miesięcy, a u części chorych wydłużaliśmy ten czas do 12 miesięcy. W analizowanym okresie nie stwierdziliśmy zakrzepicy.

Stenty powlekanie stanowią przełom w inwazyjnym leczeniu choroby wieńcowej, istotnie zmniejszając odsetek ponownych zabiegów. Redukcja kosztów ich produkcji (podobnie jak to stało się ze zwykłymi stentami metalowymi) być może pozwoli w niedługim czasie całkowicie zastąpić nimi stenty tradycyjne.

Piśmiennictwo

- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE i wsp. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-1780.
- Sousa JE, Costa MA, Abizaid A i wsp. 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.
- Regar E, Serruys PW, Bode C i wsp. Angiographic findings of the multicenter Randomized Study With the Sirolimus-Eluting Bx Velocity Balloon-Expandable Stent (RAVEL): sirolimus-eluting stents inhibit restenosis irrespective of the vessel size. *Circulation* 2002; 106: 1949-1956.
- Schofer J, Schluter M, Gershlick AH i wsp. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362: 1093-1099.
- 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.
- Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS i wsp. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2082-2089.
- Kastrati A, Schomig A, Elezi S i wsp. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1428-1436.
- Mauri L, Orav EJ, Kuntz RE. Late loss in lumen diameter and binary restenosis for drug-eluting stent comparison. *Circulation* 2005; 111: 3435-3442.
- Bagust A, Grayson AD, Palmer ND i wsp. Cost effectiveness of drug eluting coronary artery stenting in a UK setting: cost-utility study. *Heart* 2006; 92: 68-74.
- 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: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 165-71.
- Mauri L, Orav EJ, Candia SC i wsp. Robustness of late lumen loss in discriminating drug-eluting stents across variable observational and randomized trials. *Circulation* 2005; 112: 2833-2839.
- Mauri L, Orav EJ, O'Malley AJ i wsp. Relationship of late loss in lumen diameter to coronary restenosis in sirolimus-eluting stents. *Circulation* 2005; 111: 321-327.
- Schampoert E, Cohen EA, Schluter M i wsp. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1110-1115.
- Beck DL. BASKET-LATE higher rate of cardiac and MI after DES implantation and clopidogrel discontinuation. *Congres ACC, Atlanta 2006*.