

BOGUMIŁ HALAWA

Zapobieganie zwężeniu tętnic po zabiegu przezskórnej plastyki tętnic wieńcowych

Prevention of Restenosis After Coronary Angioplasty

Katedra i Klinika Kardiologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Objawy kliniczne restenozy występują u 40–60% chorych, zazwyczaj między 1. a 3. miesiącem po zabiegu angioplastyki, a u chorych z założonym stentem 1–3 miesiące później. Restenoza jest następstwem niekorzystnej odpowiedzi na uszkodzenie ściany naczyń z przyleganiem w miejscu angioplastyki płytek krwi i leukocytów z ich następową aktywacją i uwalnianiem tromboksanu A_2 , serotoniny, płytkowego czynnika wzrostu i cytokin, które wywołują migrację komórek mięśni gładkich tętnic i substancji międzykomórkowej oraz przerost śródbłonnka, co powoduje niekorzystną przebudowę. Czynniki usposabiającymi do występowania restenozy są: cukrzyca, czynniki genetyczne i prozakrzepowe. Na podstawie poznanych mechanizmów prowadzących do restenozy w jej zapobieganiu są stosowane leki przeciwplatekowe, przeciwzakrzepowe, przeciwproliferacyjne i przeciwzapalne, ale spośród nich tylko niektóre zmniejszają częstość jej występowania. Do największych postępów w leczeniu należy zaliczyć brachyterapię oraz stosowanie stentów pokrytych lekiem (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 6, 1271–1276).

Słowa kluczowe: restenoza tętnic wieńcowych, zapobieganie, leki doustne, brachyterapia, leki pokrywające stent.

Abstract

Clinically significant restenosis occurs in 40–60% patients, generally between 1 to 3 months after coronary angioplasty, and in most patients with coronary stenting is delayed further by about 1 to 3 months. Restenosis is the maladaptive response of the coronary artery injury invoking platelets and leucocytes adhesion and activation. The activated platelets and leucocytes release thromboxan A_2 , serotonin, platelet-derived growth factor, and cytokines which promote in artery growth, and migration muscle cells, deposition of extracellular matrix and neointimal hyperplasia. Important predictors of restenosis include diabetes mellitus, genetic, and thrombogenic factors. On the basis of understanding of the mechanism of restenosis several drugs, including these with antiplatelet, antithrombotic, antiproliferative, and antiinflammatory properties, have been used to prevent restenosis, but only few of them have beneficial effects. The most advances in the treatment of restenosis include brachytherapy and drug-coated stents (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 6, 1271–1276).

Key words: coronary restenosis, prevention, oral agents, brachytherapy, drug-coated stents.

Zwężenie tętnicy wieńcowej po zabiegu przezskórnej angioplastyki (restenoza), za które najczęściej przyjmuje się ponad 50% zwężenie jej światła, jest niekorzystną odpowiedzią molekularną i komórkową na miejscowe uszkodzenie tętnicy [1]. Restenoza pojawia się u 30–60% chorych w czasie 1–6 miesięcy od wykonania zabiegu angioplastyki, u około 30% chorych z wszczepionym stentem metalowym niepowlekany lekiem i u około 10% chorych ze stentem pokrytym lekiem o działaniu antyproliferacyjnym, takim jak rapamycyna (sirolimus) lub paklitaksel. U 25–85% chorych restenoza

objawia się wystąpieniem powysiłkowego bólu dławicowego, u 11–41% chorych niestabilną dusznicą bolesną, a u 1–6% chorych świeżym zawałem mięśnia serca [2, 3].

Do czynników usposabiających do restenozy zalicza się cukrzycę, która przez przerost śródbłonnka naczyniowego zwiększa przyleganie i agregację płytek krwi [4], czynniki genetyczne, takie jak polimorfizm genotypu D/D enzymu konwertującego angiotensynę II, zaburzenia ekspresji genów kodujących płytkowe receptory IIb/IIIa [5], zaburzenia kilku swoistych genotypów apolipo-

proteiny E [6], niestabilną dusznicę bolesną, istotne nasilenie niedokrwienia w czasie angioplastyki, angioplastykę gałęzi międzykomorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej, pomostu z żyły odpiszczelowej lub wcześniej poszerzanego naczynia oraz małe światło tętnicy poza miejscem angioplastyki [7]. W rozpoznawaniu restenozy oprócz wywiadu wskazującego na nawrót dolegliwości, największą wartość diagnostyczną spośród metod nieinwazyjnych przypisuje się obrazowaniu izotopowemu, którego czułość wynosi 87%, a swoistość 78% i kolejno echokardiograficznym próbom obciążeniowym (czułość około 63–75%, swoistość około 85%) oraz elektrokardiograficznej próbie wysiłkowej na bieżni ruchomej, ale jej czułość określa się tylko na 46%, zaś swoistość – 77%. U chorych ze znacznym spadkiem tolerancji wysiłków fizycznych, nasilaniem się bólu dławicowego lub objawami niestabilnej dusznicy bolesnej jest wskazane wykonanie badania koronarograficznego z pominięciem innych procedur diagnostycznych.

Wśród czynników etiopatogenetycznych odpowiedzialnych za restenozę za najważniejszy uznaje się proces zapalny w obszarze poszerzonego naczynia spowodowany wzrostem stężenia cytokin o działaniu prozapalnym, takich jak: IL-1, IL-6, IL-12 i IL-18 oraz zniszczenie komórek śródbłonna. Uszkodzenie śródbłonna powoduje z udziałem molekuł adhezyjnych przyleganie w miejscu angioplastyki płytek krwi, monocytów i leukocytów oraz ich aktywację z uwalnianiem trombosanu A₂, serotoniny, płytkowego czynnika wzrostu, co uruchamia proces nawrotu zwężenia. Proces ten przyspiesza wzrost stężenia w komórkach mięśni gładkich protoonkogenów o działaniu mitogennym, takich jak c-fos, c-jun, junB i junD, które powodują migrację do przydanki leukocytów, komórek mięśni gładkich tętnic i miofibroblastów oraz zwiększenie ilości substancji międzykomórkowej. W następstwie takich zmian dochodzi do przerostu błony wewnętrznej (tworzenie neointymy) i przydanki oraz do następowej przebudowy tętnicy i elastycznego jej odkształcenia, co powoduje zwężenie światła tętnicy [8, 9]. U chorych ze wszczepionym stentem częściej niż u chorych z wykonaną tylko angioplastyką stwierdza się śródstienne zakrzepy oraz nagromadzenie dużej liczby makrofagów przy niewielkim wzroście substancji międzykomórkowej [10]. Na znaczenie procesów zapalnych w etiopatogenezie restenozy, szczególnie u chorych z wprowadzonym do tętnicy stentem, wskazuje podwyższone stężenie białka CRP w surowicy [11], wzrost we krwi liczby monocytów [12] i temperatury w tych tętnicach, w których były wykonane zabiegi przywracające ukrwienie wieńcowe [13]. Stwierdzono

Tabela 1. Leki doustne niezapobiegające restenozie

Table 1. Oral agents that failed to reduce restenosis in clinical trials

Leki przeciwdławicowe (Antianginal agents)	blokujące kanał wapniowy, molsidomina (calcium channel blockers, molsidomine)
Statyny (Statin)	lowastatyna, fluwastatyna, symwastatyna (lovastatin, fluvastatin, simvastatin)
Leki przeciwplateletowe i przeciwzakrzepowe (Antiplatelet and antithrombotic drugs)	aspiryna, tiklopidyna, dipirydamol (aspirin, ticlopidin, dipyridamole)
Antagoniści czynnika wzrostu (Growth factor antagonist)	trapidyl (trapidil)
Antagoniści receptorów serotoninowych (Serotonin receptor antagonist)	ketanseryna (ketanserine)
Leki przeciwalergiczne (Antiallergic drugs)	tranilast (tranilast)
Inhibitory (Ace inhibitors)	ace enalapryl, cilazapryl, fosinopryl (enalapril, cilazapril, fosinopril)
Inne leki (Other drugs)	tokoferol, kwasy tłuszczowe omega-3 (tocopherol, omega-3 fatty acid)

również, że wzrost w surowicy stężenia CRP w pierwszych 48 godzinach po założeniu stentu jest wskaźnikiem zagrożenia restenozą.

W zapobieganiu restenozie stosowano różne leki podawane doustnie, ale znaczna ich część okazała się mało skuteczna. Doustnie stosowane leki, które okazały się nieskuteczne w zapobieganiu restenozie przedstawiono w tabeli 1.

Leki doustne o potwierdzonej skuteczności w zapobieganiu restenozie dzieli się na przeciwzapalne i przeciwwzrostowe, hamujące migrację komórek mięśni gładkich tętnic, przywracające czynność śródbłonna oraz leki o działaniu przeciwoksydacyjnym. Leki doustne, które w badaniach klinicznych zapobiegały restenozie przedstawiono w tabeli 2.

Spośród leków przeciwzapalnych w zapobieganiu restenozie stosowano prednizon i metyloprednizon. W badaniach wykonanych u 83 chorych, którym po 72 godzinach od wszczepienia stentu podawano przez 45 dni prednizon wykazano, że po 6 miesiącach restenozą występowała tyl-

Tabela 2. Leki doustne zmniejszające restenozę**Table 2.** Oral agents that reduce restenosis in clinical trials

Leki (Drugs)		Restenoza (Restenosis)	
		Leczeni (Treated) %	Kontrola (Control) %
Przeciwzapalne (Anti-inflammatory)	prednizolon [14] (prednisolone)	7	33
	prawastatyna [15] (pravastatin)	7	29
	rapamycyna [16] (rapamycin)	7,1 (2 mg) 6,9 (5 mg)	
	rapamycyna [17] (rapamycin)	18,9 bez stentu (without stent)	
		50 ze stentem (in stent)	
	pioglitazon [18] (pioglitazone)	17	43
Hamujące migrację mięśni gładkich tętnic (Inhibitor of smooth muscle cell migration)	cilostazol [19]	5,9 arterektomia + + stent (arterectomy + stent) 8,9 tylko arterektomia (arterectomy only)	
	cilostazol [20]	20,9	34,6
Witaminy (Vitamins)	kwas foliowy [21] (folic acid)	9,9	16

ko u 7% chorych, a światło tętnicy wieńcowej poddanej angioplastyce zmniejszyło się o 0,39 mm. U chorych z grupy kontrolnej restenozę wykazano u 33% chorych, a światło tętnicy wieńcowej zmniejszyło się o 0,85 mm. Metyloprednizolon, jak wykazano w trzech prospektywnych randomizowanych badaniach z zastosowaniem placebo, nie zapobiegał występowaniu restenozy [14].

Badano również wpływ statyn na częstość występowania restenozy, w związku z dobrze poznanym ich działaniem przeciwzapalnym, antyoksydacyjnym, profibrynolitycznym oraz hamującym przyleganie płytek krwi i leukocytów do uszkodzonego śródbłonna naczyniowego. Z dotychczas badanych statyn, takich jak lowastatyna, simwastatyna, fluwastatyna i prawastatyna, tylko ta ostatnia stosowana przez 2 lata w dawce 40 mg/dobę zmniejszała zagrożenie restenozą, ogólnie jednak ze względu na nieliczne badania przyjmuje się, że hamujący wpływ statyn na rozwój restenozy nadal jest niepewny [15].

Do leków o potwierdzonej skuteczności w zapobieganiu restenozie należy rapamycyna. Rapamycyna (sirolimus) jest naturalnym, makrolitowym laktonem o działaniu immunosupresyjnym, antyproliferacyjnym i hamującym migrację komórek gładkich tętnic. Lek ten szybko wchłania się z prze-

wodu pokarmowego, osiąga maksymalne stężenie we krwi po około godzinie, podlega przemianom z udziałem enzymów mitochondrialnych wątroby, a niepożądane działania wyrażają się nudnościami, wymiotami, biegunką, wysypką i leukopenią. W badaniach prowadzonych w ramach programu ORBIT (*Oral Rapamine to Inhibit Restenosis Study*), którymi objęto chorych na dusznicę bolesną *de novo* leczoną wszczepieniem stentu, u 30 osób stosowano przez miesiąc rapamycynę w dawce 2 mg/ /dobę i u 30 pacjentów ten sam lek w dawce 5 g/dobę. W badaniach wykonanych po 6 miesiącach wykazano, że niezależnie od stosowanej dawki leku rzadziej zachodziła potrzeba wykonywania kolejnych rewaskularyzacji, ale niepożądane działania leku występowały u 43,3% chorych leczonych rapamycyną w dawce 2 mg/dobę i u 66,7% chorych leczonych dawką 5 mg/dobę [16].

W programie ORAR (*Oral Rapamycin to Prevent Restenosis in Patients Undergoing Coronary Stent Therapy Trial*), w którym u 34 chorych przez miesiąc stosowano rapamycynę w dawce 2 mg/dobę, badaniem angiograficznym wykonanym po 6 miesiącach wykazano restenozę u 18,9% chorych z wykonaną angioplastyką i u 50% chorych ze wszczepionym stentem [17]. Obecnie trwają badania nad analogami rapamycyny, nad preparatami Ciklosporin i Takrolimus.

Do leków hamujących proliferację neointymy oraz migrację i wzrost komórek mięśni gładkich tętnic zalicza się również pioglitazon – pochodną tiazolidynodionów stosowanych w cukrzycy. W badaniu wykonanym u 43 chorych na cukrzycę typu 2 ze wszczepionym stentem wykazano metodą echografii wewnątrznaczyniowej, że lek ten hamował przerost neointymy i zapobiegał restenozie u 17% leczonych [18].

W restenozie u chorych ze wszczepionym stentem duże znacznie przypisuje się uwalnianiu z aktywowanych płytek krwi molekuł adhezyjnych, w tym P-selektyny. Lekiem hamującym jej uwalnianie jest cilostazol, który poza zwalnianiem szybkości migracji komórek mięśni gładkich tętnic i przerostu śródbłonna, wykazuje również działania przeciwpłytkowe i przeciwzakrzepowe. W badaniach ESPIRIT (*Elimination of Restenosis after Stenting Following Plaque Reduction with Platelet Inhibitor Trial*) wykonanych u 117 chorych aterektomii wykazano, że restenoza występowała tylko u 5,4% chorych z założonym stentem i leczonych cilostazolem i u 8,9% chorych tylko z założonym stentem [19].

W wieloośrodkowych badaniach CREST (*Cilostazol for Restenosis Trial*), którymi objęto 705 chorych ze wszczepionym stentem wykazano, że cilostazol stosowany przez 6 miesięcy, dwa razy dziennie po 100 mg, zmniejszał częstość występowania reste-

nozy, którą wykazano u 20,9% leczonych i u 34,6% w grupie otrzymującej placebo, przy 39,5% ogólnym spadku zagrożenia restenozą. U chorych na cukrzycę częstość występowania restenozy była jeszcze mniejsza, wynosiła bowiem u leczonych cilostazolem 16,9%, a w grupie kontrolnej 36,9% [20].

Stres oksydacyjny jest uznawany za ważny czynnik etiopatogenetyczny miażdżycy i w jego zapobieganiu podejmowano próbę leczenia niektórymi witaminami oraz lekami β -adrenolitycznymi. W badaniach nad wpływem witamin na częstość restenozy wykazano, że występowała u 21% chorych leczonych przez 6 miesięcy kwasem foliowym w dawce 1 mg/dobę, łącznie z 400 μ g witaminy B₁₂ i 10 mg/dobę witaminy B₆ i u 38% chorych z grupy kontrolnej [21]. Spośród dotychczas ocenianych leków β -adrenolitycznych w zapobieganiu restenozie stosowano karwedilol i probukol. W programie EURO CARE (*European Carvedilol Atherectomy Restenosis*) stosowano u chorych po zabiegu aterektonii karwedilol dwa razy dziennie po 25 mg, ale po 5 miesiącach leczenia nie wykazano angiograficznie różnic w częstości występowania restenozy między grupą chorych leczonych karwedilolem a chorymi zaliczonymi do grupy kontrolnej [22].

W 3 programach, obejmujących łącznie 723 chorych po zabiegu angioplastyki oceniano wpływ probukolu na częstość występowania restenozy. W jednym z tych programów wykazano, że u leczonych probukolem restenozą występowała u 5%, a w grupie kontrolnej u 12% chorych [23], w innym badaniu stwierdzono, że ponowną angioplastykę należało wykonać u 11% chorych leczonych probukolem (podawanym w dawce 500 mg/dobę na miesiąc przed angioplastyką i przez 6 miesięcy po jej wykonaniu) i u 27% chorych z grupy kontrolnej [24], w trzecim programie nie obserwowano różnic między występowaniem restenozy u chorych leczonych probukolem a chorymi zaliczonymi do grupy kontrolnej [25]. Probukol nie jest jednak obecnie zalecany w zapobieganiu restenozie tętnic wieńcowych ze względu na silne działanie proarytmiczne. W zapobieganiu restenozie nie spełniły się również nadzieje pokładane w stosowaniu w czasie zabiegu angioplastyki inhibitorów receptorów płytkowych GP IIb/IIIa, natomiast przełom stanowiło wszczepianie stentów, zwłaszcza do tętnic o średnicy mniejszej od 2,8 mm, wykazano bowiem, że zmniejszają odsetek ocenianych angiograficznie restenoz o 22–32%.

Do najkorzystniejszego sposobu zapobiegania restenozie należy zaliczyć stosowanie napromieniowania wewnątrznaczyniowego (brachyterapii) oraz wszczepianie stentów pokrytych polimerem zawierającym lek o działaniu antyproliferacyjnym, immunosupresyjnym i przeciwzapalnym lub ha-

mującym agregację płytek krwi. W napromienianiu wewnątrznaczyniowym wykorzystuje się promieniowanie β lub γ , które zapobiegają restenozie w wyniku hamowania podziału komórek w błonie środkowej naczynia i ich obumierania, a tworząca się tam warstwa włóknista jest barierą mechaniczną dla migrujących komórek mięśni gładkich, przy stosunkowo małym uszkodzeniu śródbłonna. Źródłem promieniowania β są zazwyczaj izotopy fosforu 32 (³²P) lub strontu 90, a promieniowania γ iryd 182. W badaniach PREVENT (*Reduction with Vascular Energy Trial*) emitowane promieniowanie β prawie 5-krotnie w porównaniu do grupy kontrolnej zmniejszało częstość występowania restenozy, efekt ten był jednak częściowo niweczony przez powstanie zakrzepu lub restenozy w sąsiadujących tkankach [26]. W innych badaniach prowadzonych u chorych z założonym stentem wykazano, że po 8 miesiącach restenozą występowała u 29% chorych poddanych zabiegowi brachyterapii i u 45% chorych grupy kontrolnej [27], a w badaniach INHIBIT (*Intimal Hyperplasia Inhibition with Beta Instent Trial*) odpowiednio u 26 i 52% chorych. W jednym badaniu wykonanym łącznie u 1455 chorych nie potwierdzono tak korzystnych wyników, bowiem po 8 miesiącach od wykonania angioplastyki z założonym lub bez założonego stentu, restenozę wykazano u 31% chorych poddanych działaniu promieniowania β i u 36% chorych z grupy kontrolnej [28]. Dobre wyniki w zapobieganiu restenozie uzyskano również w 5 programach, w których źródłem promieniowania γ był iryd 182 [29]. Ograniczeniem w leczeniu brachyterapią jest wysoki koszt, konieczność udziału w leczeniu radioterapeuty, opuszczenie przez personel chorego na okres napromieniania, trwający zazwyczaj 20 minut, a także występowanie takich późnych powikłań tego leczenia, jak zakrzepy w tętnicy wieńcowej i zawał mięśnia serca. Ocenia się, że późne zakrzepy w napromienianej tętnicy wieńcowej występują u 3–10% leczonych chorych, a późny zawał u około 10% chorych.

Korzystniejszym od brachyterapii okazało się wszczepianie stentów powlekanych lekiem. W randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach wykonanych u 238 chorych ze wszczepionym stentem pokrytym Sirolimus (rapamycyną) nie wykazano po 6 miesiącach restenozy, stwierdzono ją natomiast u 26% chorych ze wszczepionym stentem standardowym. Restenozy nie stwierdzono również u podgrupie chorych na cukrzycę z wszczepionym stentem pokrytym Sirolimus, ale pojawiła się u 42% chorych ze stentem niepowlakowanym [30]. W badaniach SIRIUS, którymi objęto 1058 chorych, oceniano badaniem angiograficznym wpływ wszczepionego stentu pokrytego Sirolimus na roz-

wój restenozy zarówno w samym stencie, jak i 5 mm przed i poza nim. Po 8 miesiącach od wszczepienia stentu pokrytego Sirolimus restenozy wykazano u 9% chorych i u 36% grupy kontrolnej [31, 32]. Korzystne wyniki uzyskano również u chorych, u których stent pokryty Sirolimus wszczepiono do małych tętnic [33] i u chorych z dużym zagrożeniem restenozą, w tym u chorych na cukrzycę oraz ze zmianami wielonaczyniowymi, z długo utrzymującym się zamknięciem tętnicy, a także u chorych ze stentem dłuższym niż 36 mm [34].

Innym lekiem antyproliferacyjnym, którym pokrywane są stenty jest paklitaksel. W badaniach TAXUS I i TAXUS II wykazano, że u chorych ze świeżym zwężeniem tętnicy wieńcowej wszczepienie stentu pokrytego paklitaksem do tętnic o średnicy około 2,75 mm całkowicie zapobiegało w okresie 2 lat występowaniu restenozy, u chorych

natomiast z wszczepionym stentem niepokrytym tym środkiem restenozy stwierdzano u 10% chorych. U chorych na cukrzycę wszczepienie stentu pokrytego paklitaksem o 80% zmniejszało zagrożenie wystąpienia restenozy. Na podstawie badań TAXUS I i TAXUS II ocenia się, że wszczepienie stentu pokrytego paklitaksem, w tym również u chorych z dużym zagrożeniem restenozą, zmniejsza wskaźnik tego zagrożenia z 26,6 do 7,9%, co częściowo należy wiązać z hamowaniem przez paklitaksel przerostu śródbłonna [35, 36]. Skuteczność paklitakselu w zapobieganiu restenozy przez hamowanie przerostu śródbłonna tętnic w miejscu angioplastyki potwierdzono również w badaniach prowadzonych w Azji i Europie [37, 38], a w ostatnio opublikowanych badaniach wykazano, że stenty pokryte paklitaksem zapobiegają restenozy, podobnie jak stenty pokryte Sirolimus [39].

Piśmiennictwo

- [1] **Cutlip D, Chauhan M, Baim D:** Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40, 2082–2089.
- [2] **Holmes D, Savage M, LaBlanche J:** Results of the Prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO). *Trial Circulation* 2002, 105, 1243–1250.
- [3] **Levine G, Chodos A, Loscalzo J:** Restenosis following coronary angioplasty: clinical presentations and therapeutic options. *Clin Cardiol* 1995, 18, 693–703.
- [4] **Sobe B:** Acceleration of restenosis by diabetic pathogenetic implications. *Circulation* 2001, 10–13, 1186–1187.
- [5] **Ribichini F, Steffanino G, Dellavalle A:** Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme: major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis. *Circulation* 1998, 97, 147–154.
- [6] **Di Catelduovo A, de Gaetano G, Donati M, Iacoviello L:** Platelet glycoprotein receptor IIIa polymorphism PIA1/PIA2 and coronary risk: meta-analysis. *Thromb Haemost* 2001, 85, 626–633.
- [7] **Levine G, Kern J, Berger P, Brown D, Klein L, Kereiakes D, Sanborn T, Jokobs A** for the American Heart Association Diagnostic and Interventional Catheterization Committee and Council on Clinical Cardiology: Management of patients undergoing percutaneous coronary revascularization. *Ann Intern Med* 2003, 139, 123–136.
- [8] **Karthikeyan G, Bhargava B:** Prevention of restenosis after angioplasty. *Curr Opin Cardiol* 2004, 19, 500–509.
- [9] **Rajagopal V, Rockson S:** Coronary restenosis: A review of mechanisms and management. *Am J Med* 2003, 115, 547–553.
- [10] **Bhatt D:** Inflammation and restenosis: Is there a link? *Am Heart J* 2004, 147, 245–247.
- [11] **Gottsauer-Wolf M, Zasmata G, Homykewycz S:** Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2000, 21, 1152–1158.
- [12] **Fikuda D, Shimada K:** Circulating monocytes and intimal neointima after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43, 18–23.
- [13] **Stefanadis C, Szalal A, Tsiamis E:** Increased local temperature in human coronary atherosclerotic plaques: an independent predictor of clinical outcome in patients undergoing a percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2001, 37, 1277–1283.
- [14] **Versaci I, Gaspardone A, Tontai F:** Immunosuppressive therapy for the prevention of restenosis after coronary artery stent implantation (IMPRESS Study). *J Am Coll Cardiol* 2002, 40, 1935–1942.
- [15] **Mulder H, Bal E, Jukema J:** Pravastatin reduced restenosis two years after per cutaneous transluminal coronary angioplasty (REGRESS Trial). *Am J Cardiol* 2000, 86, 742–746.
- [16] **Waksman R, Ajani A, Pichard A, Torguson R, Pinnow H, Canos D, Satler R, Kent K, Kuchulakanti E, Pappas C, Gambone L, Weissman L, Abbott M, Lindsay J:** Oral rapamycin to inhibit restenosis after stenting of de novo coronary lesions. The Oral Rapamine to Inhibit Restenosis (ORBIT) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004, 44, 1386–1392.
- [17] **Rodriguez A, Alemparte M, Vigo C:** Pilot Study of Oral Rapamycin to Prevent Restenosis in Patients Undergoing Coronary Stent Therapy: Argentina single-center study (ORAR Trial). *J Invasive Cardiol* 2003, 15, 581–584.
- [18] **Takai T, Yamamuro A:** Pioglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes mellitus; an intravascular ultrasound scanning study. *Am Heart J* 2003, 146, 1324–1327.
- [19] **Tsuchikane E, Kobayashi T:** Debulking and stenting versus debulking only of coronary artery disease in patients treated with cilostazol (final results of ESPRIT). *Am J Cardiol* 2002, 90, 573–578.

- [20] **Douglas J, Holmed J, Kereiakes D:** Cilostazol for restenosis trial: a randomized, double-blind study following coronary artery stent implantation. *Clin Trial Circ (Abstr.)* 2003, 108, 4.
- [21] **Schnyder G, Roffi M, Flammer Y:** Effects of homocysteine-lowering therapy with folic acid vitamin B₁₂ and vitamin B₆ on clinical outcome after percutaneous coronary intervention. The Swiss Heart Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002, 288, 973–979.
- [22] **Serruys P, Foley D, Hofling B:** Carvedilol for prevention of restenosis after directional coronary atherectomy: final results of the European Carvedilol Atherectomy Restenosis (EUROCare) trial. *Circulation* 2000, 101, 1512–1518.
- [23] **Daida H, Kuwabara Y, Jokoi K:** Effect of probucol on repeat revascularization rate after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the Probucol Angioplasty Restenosis Trial (Part I). *Am J Cardiol* 2000, 86, 550–552.
- [24] **Tardif J, Cote G, Lesperance J:** Probucol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty: Multivitamins and Probucol Study Group. *N Engl J Med* 1997, 337, 365–372.
- [25] **Tardif J, Gergoire J, Schwartz J:** Effects of AGI-1067 and probucol after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2003, 107, 552–558.
- [26] **Rainer A, Oesterle S, Waksman R:** Inhibition of restenosis with beta-emitting radiotherapy: report of the Proliferation with Vascular Energy Trial (PREVENT) *Circulation* 2000, 102, 951–958.
- [27] **Pompa J, Lansky A:** Randomized trials of 90Sr/90Y beta radiation versus placebo control for treatment in the stent restenosis. *Circulation* 2002, 106, 1090–1096.
- [28] **Teirstein P, Kuntz R:** New frontiers in interventional cardiology: intravascular radiation to prevent restenosis. *Circulation* 2001, 104, 2620–2626.
- [29] **Leon M, Teirstein R, Moses J:** Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001, 344, 250–256.
- [30] **Morice M, Serruys P, Sousa J:** A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002, 347, 561–566.
- [31] **Moses W, Leon M, Popma J:** Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003, 349, 1315–1323.
- [32] **Schofer J, Sluder M, Gershlick A:** Sirolimus-eluting stent for the treatment of patients with long atherosclerotic lesion in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003, 362, 1093–1099.
- [33] **Shampaert E, Cohen E, Shluter M:** The Canadian Study of the sirolimus eluting stent in the treatment with long *de novo* lesion in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004, 43, 1110–11534.
- [34] **Lemos P, Hoyer A, Goethard G:** Clinical, angiographic and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) Study. *Circulation* 2004, 109, 1366–1370.
- [35] **Grube E, Silber S, Hauptmann E:** Six and twelve-month results of randomized, double-blind trial on a slow release paclitaxel-eluting stent for *de novo* coronary lesion. *Circulation* 2003, 107, 38–42.
- [36] **Stone G, Ellis S, Cox G:** A polymer-based paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004, 350, 221–231.
- [37] **Park S, Shin W:** A paclitaxel-eluting stent for prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med* 2003, 348, 1537–1545.
- [38] **Gershlick A, De Scheerder I, Chevalier R:** Inhibition of restenosis with a paclitaxel-eluting, polymer free coronary stent. The European Evaluation of Paclitaxel Eluting Stent (ELUTES) Trial. *Circulation* 2004, 109, 487–493.
- [39] **Goy J, Stauffer J, Siegenthaler M, Benoit A, Seydoux C:** A prospective randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents in the real world of internal cardiology. The TAXI Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005, 45, 308–311.

Adres do korespondencji:

Bogumił Halawa
Katedra i Klinika Kardiologii AM
Wybrzeże L. Pasteura 4
50-367 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 8.03.2005 r.

Po recenzji: 27.04.2005 r.

Zaakceptowano do druku: 11.05.2005 r.

Received: 8.03.2005

Revised: 27.04.2005

Accepted: 11.05.2005