

Received: 2007.12.27  
Accepted: 2008.04.05  
Published: 2008.05.08

## Zakrzepica w stentach uwalniających leki. Kliniczne znaczenie zaburzonego gojenia się ściany naczynia

### Drug-eluting stent-associated thrombosis: Clinical relevance of impaired vessel-wall healing

Marek Koziński<sup>1</sup>, Adam Sukiennik<sup>1</sup>, Władysław Sinkiewicz<sup>2</sup>, Wacław Kochman<sup>1</sup>, Jacek Kubica<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Klinicznych Podstaw Fizjoterapii

Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

#### Streszczenie

Zakrzepica w stencie stanowi rzadkie, ale bardzo groźne powikłanie angioplastyki wieńcowej objawiające się jako nagły zgon lub ostry zespół wieńcowy. Stenty uwalniające leki (DES) okazały się skuteczne w zapobieganiu i leczeniu restenozy w różnych populacjach pacjentów i rodzajach zmian miażdżycowych. Obawy dotyczące tej metody leczenia wzbudził niewielki, ale istotny statystycznie, wzrost częstości bardzo późnej zakrzepicy w stencie u chorych leczonych DES, który w niektórych badaniach wiązał się ze zwiększoną śmiertelnością i zapadalnością na zawał serca w porównaniu z osobami leczonymi stentami klasycznymi (BMS). Okazało się, że wszczepienie DES nie tylko redukuje tworzenie się neointymy, ale także zaburza proces gojenia się ściany naczynia. Po implantacji DES obserwuje się opóźnioną i najczęściej jedynie częściową endotelizację powierzchni stentu. Dodatkowo zwiększona trombogenność krwi w wyniku wzrostu ekspresji czynnika tkankowego i braku adekwatnego hamowania trombocytów, oraz zaburzony przepływ krwi wywołany przebudową ściany naczynia i dysfunkcją śródbłonna sprzyjają powstaniu skrzepiny w obrębie DES. Jednak zdecydowana większość danych z randomizowanych badań klinicznych wskazuje, że stenty uwalniające leki wszczepione zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami nie wpływają negatywnie na twarde punkty końcowe. Prawdopodobnym wytłumaczeniem powyższego zjawiska jest nieco zwiększone ryzyko bardzo późnej zakrzepicy w stencie u pacjentów leczonych DES w porównaniu z osobami z BMS przy jednocześnie mniejszej częstości zawałów serca i zgonów związanych z restenozą. Określenie korzyści i ryzyka implantacji DES – poza dotychczas zarejestrowanymi wskazaniami – wymaga dalszych badań. Szczególną niedogodnością związaną z DES jest konieczność długotrwałej podwójnej terapii przeciwplatekowej. Zatem wszczepienia stentów uwalniających leki należy unikać zwłaszcza u chorych, u których istnieje uzasadnione ryzyko nieprzestrzegania zaleceń lekarskich, u których jest planowany w najbliższej przyszłości zabieg chirurgiczny wymagający przerwania skojarzonego leczenia przeciwplatekowego oraz u pacjentów z dużym ryzykiem krwawień. Planowe zabiegi operacyjne u pacjentów z DES należy odroczyć powyżej 12 miesięcy po angioplastyce. Z kolei zabiegi dentystryczne, jeśli konieczne, mogą być wykonywane w czasie podwójnej terapii przeciwplatekowej. Mimo że bieżące wytyczne europejskie i amerykańskie zalecają skojarzone leczenie przeciwplatekowe odpowiednio przez 6–12 i 12 miesiące po wszczepieniu DES, optymalna długość takiego leczenia nadal wywołuje kontrowersje. Kolejne modele DES stworzone z myślą o poprawie bezpieczeństwa oraz nowe rodzaje stentów przyspieszające endotelizację są przedmiotem badań. Zdaniem autorów decyzja o wyborze konkretnego stentu powinna być podejmowana indywidualnie u każdego pacjenta.

#### Słowa kluczowe:

zakrzepica w stencie • stenty uwalniające leki • stenty klasyczne • sirolimus • paklitaksel • restenoza • przezskórna śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa

## Summary

In-stent thrombosis remains to be an uncommon but dreadful complication of coronary angioplasty manifesting as sudden death or acute coronary syndrome. Drug-eluting stents (DES) proved to be an effective approach in the prevention and treatment of restenosis across a broad spectrum of lesion and patient subsets. Considerable concerns over this technology were raised when a modest increase in the incidence of very late in-stent thrombosis was demonstrated in DES-treated patients which in some trials even translated into higher mortality and myocardial infarctions compared with bare metal stenting (BMS). Unfortunately, DES not only suppress neointimal formation, but also impair the vessel healing process. Delayed and incomplete endothelialization is frequently observed after DES application. Increased blood thrombogenicity due to the prothrombotic effects of eluting drugs and inadequate platelet inhibition along with altered blood flow through remodeled arteries with dysfunctional endothelium contribute to late DES thrombosis. However, a large amount of data from randomized trials suggest that DES when used on label are not associated with unfavourable clinical outcomes. In these patients DES are probably responsible for a slightly elevated risk of late thrombotic events and simultaneously decreased rates of restenosis-related myocardial infarctions and deaths compared with BMS. The potential benefits and risks of DES off-label stenting are yet to be assessed. Since insufficient platelet inhibition was reported as the strongest predictor of DES thrombosis, the necessity of prolonged dual antiplatelet therapy has constituted a major limitation of this device. Therefore, DES implantation should be particularly avoided in non-compliant patients, in those who are scheduled for major surgery requiring premature discontinuation of dual antiplatelet therapy, and in persons who are at high risk of bleeding. Elective operations in DES patients are suggested to be postponed until 12 months after stenting, while dental procedures, when needed, may be performed on dual antiplatelet treatment. Although recent European and American guidelines recommend dual antiplatelet therapy after DES placement for 6-12 and 12 months, respectively, its optimal duration is a matter of ongoing debate. Subsequent generations of DES developed for a better safety profile as well as novel technologies dedicated to facilitate endothelialization are currently under investigation. Finally, caution is advised in the choice of the particular device for each patient.

**Key words:** in-stent thrombosis • drug-eluting stents • bare metal stents • sirolimus • paclitaxel • restenosis • percutaneous transluminal coronary angioplasty

**Full-text PDF:** [http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol\\_62/11577.pdf](http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_62/11577.pdf)

**Word count:** 9549

**Tables:** 2

**Figures:** 4

**References:** 196

**Adres autora:** dr n. med. Marek Koziniński, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz; e-mail: marekkozinski@wp.pl

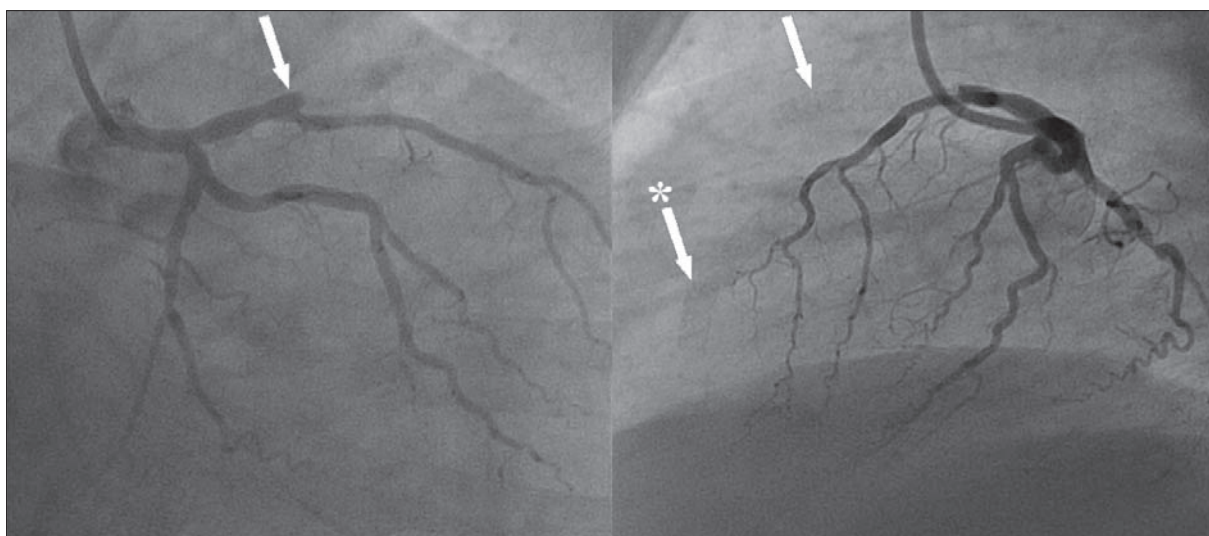
**Wykaz skrótów:** **BMS** – stenty klasyczne; **DES** – stenty uwalniające leki; **EES** – stenty uwalniające ewerolimus; **PES** – stenty uwalniające paklitaksel; **PTCA** – przeszłona śródnacyniowa angioplastyka wieńcowa; **SES** – stenty uwalniające sirolimus; **ZES** – stenty uwalniające zotarolimus.

## WSTĘP

Od czasu wprowadzenia w 1977 r. do praktyki klinicznej przez Andreasa Gruntziga PTCA zjawiska: nagłego zamknięcia tętnicy, zakrzepicy w poszerzonym miejscu oraz nawrotu zwężenia stanowiły istotne ograniczenia tej metody leczenia [56].

Przełomem w rozwoju kardiologii inwazyjnej okazało się zastosowanie stentów wewnątrzwieńcowych, które przez zapobieganie odbiciu sprężystemu i negatywnej przebudowie ściany naczynia w sposób znaczący zmniejszyły częstość restenozy oraz zredukowały liczbę powikłań okołozabiegowych [95,144,154].

Z kolei wprowadzenie farmakoterapii obejmującej kwas acetylosalicylowy i pochodne tienopirydyny oraz zastosowanie wysokich ciśnień implantacji pozwoliło na ograniczenie częstości zakrzepicy w stentach klasycznych z początkowo obserwowanych 24 do poniżej 1% [12,28,123,148]. Jakkolwiek, u pacjentów z licznymi chorobami współistniejącymi i w złożonych zmianach miażdżycowych obserwowano istotnie częstsze występowanie zakrzepicy w poszerzonym miejscu (2–3%) [149]. Zakrzepica w stencie najczęściej objawia się jako zawał serca lub nagły zgon. Cutlip i wsp., analizując 6186 pacjentów z 6 nierandomizowanych badań wieloośrodkowych, stwierdzili zakrzepicę w stentach klasycznych w trakcie 30 dni po PTCA u 53



Ryc. 1. Późna zakrzepica w stencie pokrywanym paklitaksemel Chopin Luc wszczepionym do gałęzi międzykomorowej przedniej. Strzałką na lewej części ryciny zaznaczono amputowany fragment naczynia. Natomiast na prawej części ryciny strzałka wskazuje PES, a strzałka z gwiazdką BMS implantowany do prawej tętnicy wieńcowej. Projekcje RAO 30° CAU 20° i LAO 90°

chorych, z czego 18,9% zmarło, u 50,9% wystąpił zawał serca niezakończony zgonem [28].

Istotnym ograniczeniem PTCA pozostawał nadal nawrót zwężenia dotyczący 10–50% chorych poddawanych implantacji stentu ze stali nierdzewnej, w zależności od klinicznej charakterystyki pacjenta, morfologii zmiany miażdżycowej oraz czynników związanych z zabiegiem. Restenoza wiąże się z potrzebą ponownej rewaskularyzacji i istotnie pogarsza komfort życia pacjentów. Co więcej, według rejestru z Cleveland Clinic wśród 1186 kolejnych zmian restenotycznych w BMS (984 chorych) nawrót zwężenia objawiał się jako zawał serca u 112 pacjentów (9,5%), w tym w 8 przypadkach (0,7%) zakończony zgonem, a u 313 osób (26,4%) jako dławica niestabilna [22]. Nayak i wsp. także stwierdzili zawał serca u 22 pacjentów (10,4% chorych) spośród 212 kolejnych chorych z nawrotem zwężenia [118]. W niedawno opublikowanej analizie 4503 chorych leczonych PTCA z implantacją BMS w Mayo Clinic pacjenci z restenozą przebiegającą z zawałem serca charakteryzowali się w 10-letnim okresie obserwacji wyższą śmiertelnością niż osoby bez nawrotu zwężenia (hazard względny 2,37; 95% przedział ufności 1,72–3,27;  $p < 0,001$ ) lub restenozą bez zawału serca (hazard względny 2,42; 95% przedział ufności 1,68–3,47;  $p < 0,001$ ) [38].

Znaczący postęp w badaniach nad prewencją i leczeniem restenozy stanowiło zastosowanie stentów uwalniających substancje o działaniu antyproliferacyjnym. Najwięcej danych dotyczących korzystnego działania DES w zapobieganiu nawrotowi zwężenia, zarówno na modelach zwierzęcych jak i u ludzi, uzyskano dla dwóch substancji: sirolimusu – leku immunosupresyjnego stosowanego w transplantologii oraz paklitakselu – leku cytostatycznego wykorzystywanego w terapii nowotworów piersi i jajnika. Ostatnio Circulatory System Devices Advisory Panel działający przy amerykańskim FDA zarekomendował także dopuszczenie do użytku stentów uwalniających zotarolimus i ewerolimus, analogi sirolimusu zsyntetyzowane z myślą o zastosowaniu w kardiologii inwazyjnej. DES

okazały się skuteczne w zapobieganiu restenozie i ograniczyły do poniżej 10% odsetek ponownych rewaskularyzacji u pacjentów ze stabilną i niestabilną chorobą wieńcową [42,111,113,126,166]. Najbardziej spektakularne wyniki uzyskano w badaniu RAVEL, w którym w grupie 120 pacjentów poddanych implantacji stentu uwalniającego sirolimus nie stwierdzono po 6 miesiącach od zabiegu angiograficznej restenozy oraz utraty światła wobec nawrotu zwężenia u 26,6% ( $p < 0,001$ ) chorych spośród 118 osób leczonych wszczepieniem stentu ze stali nierdzewnej, przy utracie światła  $0,80 \pm 0,53$  mm ( $p < 0,001$ ) [111]. Niemniej, mimo redukcji częstości restenozy i ponownych rewaskularyzacji, DES nie zmniejszyły śmiertelności w perspektywie krótko- i średnioterminowej [42,111,113,126,166], a okres obserwacji klinicznej w powyższych badaniach w chwili rejestracji SES i PES w Europie i Ameryce Północnej nie przekraczał 12 miesięcy. Co więcej, niebawem po dopuszczeniu do użytku DES na rynkach europejskim i amerykańskim pojawiły się doniesienia, w tym z naszego ośrodka, o bardzo późnej zakrzepicy po zastosowaniu tego rodzaju stentów, dotychczas prawie niespotykanej wśród stentów klastycznych [86,103]. Ocenia się, że dotąd wszczepiono na świecie około 6 milionów DES, w tym ponad 1,2 mln w 2006 r. [153]. Obecnie ten rodzaj stentów jest wykorzystywany w odpowiednio 80 i 10% zabiegów PTCA w Stanach Zjednoczonych [132] i Polsce [195], przy czym należy podkreślić, że angioplastyka wieńcowa stanowi najszerzej stosowaną metodę rewaskularyzacji serca [91,97]. Wprowadzenie DES do praktyki klinicznej spowodowało dalsze zwiększenie częstości wykonywania zabiegów angioplastyki wieńcowej w stosunku do operacji pomostowania aortalno-wieńcowego [179]. Ponadto, kardiolodzy interwencyjni chętniej leczą chorobę wielonaczyniową, zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej i złożone zmiany miażdżycowe przy mniejszej liczbie ponownych rewaskularyzacji niż w erze BMS [70,179]. Oficjalnie do października 2003 r. zgłoszono do FDA 290 przypadków zakrzepicy w SES, z czego ponad 60 zakończyło się śmiercią pacjenta [44]. Uważa się, że ta liczba stanowi jedynie wierzchołek góry lodowej. Wymowny pozostaje tytuł komentarza

opublikowanego w *The New England Journal of Medicine* „Trading restenosis for thrombosis?” [153].

## LEKI WYKORZYSTYWANE W DES

Sirolimus, zwany także rapamycyną, jest antybiotykiem makrolidowym będącym produktem fermentacji *Streptococcus hygroscopicus*. Początkowo wykazano jego właściwości przeciwrzybicze, jednak zastosowanie znalazł dopiero po odkryciu działania immunosupresyjnego. Sirolimus łączy się z wewnątrzkomórkowym receptorem FKBP12 i następnie hamuje kinazę mTOR. Działanie leku na ścianę naczyń powoduje zatrzymanie mitozy miocytów gładkich w fazie G1 [99]. Sirolimus podawany doustnie pacjentom po wszczęciu BMS skutecznie zmniejszał częstość nawrotu zwężenia oraz ryzyko ponownych interwencji w randomizowanych badaniach klinicznych [61,134]. Jakkolwiek z powodu ogólnoustrojowych działań niepożądanych ten sposób terapii ma ograniczoną przydatność. Działanie paklitakselu, wyizolowanego z cisu pacyficznego (*Taxus brevifolia*), opiera się na stabilizacji mikrotubul cytoszkieletu, czego następstwem jest hamowanie mitozy przez zablokowanie przejścia komórki do interfazy. W odniesieniu do ściany tętnicy wieńcowej uwalniany ze stentu paklitaksel hamuje proliferację miocytów gładkich, w wyniku czego zmniejsza się tworzenie neointymy [136]. Sirolimus ma szeroki indeks terapeutyczny, działa cytotostatycznie, bez widocznego w stężeniach wykorzystywanych w kardiologii inwazyjnej efektu proapoptycznego [98]. Z kolei w przypadku paklitakselu dominuje działanie cytotoksyczne. Substancja ta, nawet w dawkach uważanych za lecznicze, indukuje apoptozę, a w nieznacznie wyższych stężeniach wywołuje nekrozę w hodowlach komórkowych [50,187]. W badaniach przedklinicznych następstwa wszczęcia PES w tętnicę wieńcową świni obejmowały martwicę w obrębie błony środkowej naczyń, nabyty brak przylegania stentu oraz późne narastanie neointymy (tzw. late catch-up phenomenon) [73]. Pires i wsp. obserwowali u myszy pod wpływem paklitakselu, ale nie sirolimusu, zwiększoną transkrypcję mRNA genów związanych z apoptozą (FAS, BAX i kaspaza 3), pęknięcia błony elastycznej wewnętrznej, zmniejszenie zawartości kolagenu oraz miocytów w błonach środkowej i wewnętrznej [131]. 7-heksanoyl-taksol, inny lek z grupy taksanów, zastosowany w stentach wewnątrzwieńcowych, w klinicznym badaniu SCORE, mimo redukcji restenozy z 32,7 w grupie BMS do 7,4% w grupie DES ( $p<0,0001$ ), wiązał się z występowaniem zakrzepicy w stencie w populacji leczonej DES u 3,2% pacjentów po 1 miesiącu i aż u 10,3% chorych po 1 roku [54]. Także aktynomycyna D, inny lek przeciwnowotworowy, w modelu świńskim indukowała martwicę i ścieńczenie błony środkowej oraz dodatnią przebudowę tętnicy wieńcowej [141]. Natomiast w randomizowanym badaniu ACTION w grupie pacjentów ze stentami pokrywanymi aktynomycyną D stwierdzono znamienne więcej ponownych rewaskularyzacji dotyczących poszerzanej zmiany w porównaniu do chorych ze stentami klasycznymi [146]. Dane z badań przedklinicznych sugerują, że wąski indeks terapeutyczny paklitakselu może być szczególnie niekorzystny w przypadku wszczęcia zachodzących na siebie PES [46]. Odzwierciedleniem tych obserwacji w praktyce klinicznej wydają się wynosząca aż 4,1% roczna częstość zakrzepicy w zachodzących na siebie PES w rejestrze TAXUS ARRIVE [137] oraz istotnie większe ryzyko zawału serca u chorych z zachodzącymi na siebie PES niż

u pacjentów z zachodzącymi na siebie BMS w subanalizie badania TAXUS V (8,3 vs. 3,3%;  $p<0,05$ ) [112].

Zarówno sirolimus jak i paklitaksel mają hydrofobowy charakter, co zapewnia długotrwałe gromadzenie się w ścianie naczyń. W prewencji restenozy najważniejsze wydaje się duże stężenie substancji przeciwo proliferacyjnej w błonie wewnętrznej i środkowej tętnicy. Levin i wsp. obserwowali równomierną dystrybucję sirolimusu we wszystkich warstwach ściany naczyń, podczas gdy największe stężenie paklitakselu stwierdzono w przydanie [94]. Dodatkowo współczynnik dyfuzji sirolimusu przez ścianę naczyń jest ponad 2-krotnie większy niż w przypadku paklitakselu [94]. Ze względu na lipofilne właściwości sirolimusu i paklitakselu uważa się, iż zawartość lipidów w blaszkach miażdżycowych odgrywa niebagatelną rolę w dystrybucji leków w obrębie ściany naczyń [131]. Co więcej, wykazano, że obecność skrzepliny w stencie zaburza uwalnianie paklitakselu [71]. Podobnych badań nie prowadzono dotychczas dla sirolimusu. Sirolimus jako lek immunosupresyjny ma właściwości przeciwzapalne. Jednak wiadomo, że polimery deponujące leki na powierzchni DES wywołują odpowiedź zapalną [178]. W tętnicach poddanych implantacji stentu Taxus (PES) stwierdzono więcej komórek zapalnych niż w naczyniach, do których wszczepiono stenty Cypher (SES) [47].

Uwagę zwraca odmienna morfologia restenozy po implantacji DES w porównaniu ze stentami klasycznymi. Zmiany ogniskowe występowały odpowiednio u 71 i 69% pacjentów z nawrotem zwężenia w grupach SES oraz u 55 i 54% osób z restenozą w grupach PES w badaniach SISR [68], TAXUS V ISR [167] i ISAR-DESIRE [81] wobec 42% chorych ze stentami klasycznymi w materiale Mehran i wsp., na podstawie którego oparto klasyfikację zmian restenotycznych [104]. Także Corbett i wsp., analizując zmiany restenotyczne po wszczęciu SES (n=150) i PES (n=149) do zmian *de novo* u kolejnych pacjentów leczonych w EMO Centro Cuore Columbus w Mediolanie, stwierdzili istotnie częstsze występowanie ogniskowej restenozy po implantacji SES niż w przypadku wszczęcia PES (73 vs. 52%;  $p<0,001$ ). Dodatkowo, w obu rodzajach stentów dominowała brzeźna lokalizacja zmian ogniskowych, przy czym były one istotnie częściej umiejscowione na proksymalnym niż dystalnym brzegu stentu (61 vs. 17%;  $p<0,001$  dla PES i 46 vs. 17%;  $p<0,001$  dla SES) [26].

Ze względu na opisywane przypadki późnej restenozy w DES istnieją obawy dotyczące rozpowszechnienia tego zjawiska [27,82,139,183]. Część środowiska naukowego wyraża nawet pogląd, że DES jedynie opóźniają restenozę, a nie zapobiegają zjawisku nawrotu zwężenia. W badaniach SIRIUS i TAXUS IV częstość zabiegów rewaskularyzacyjnych dotyczących poszerzanej zmiany stopniowo rosła w grupach DES w ciągu 3- i 4-letniej obserwacji (odpowiednio po 9 miesiącach 4,1 i 3,0%, po 1 roku 4,9 i 4,4%, po 2 latach 5,8 i 5,6%, po 3 latach 6,9 i 6,8%, po 4 latach w badaniu SIRIUS 7,9%) [157]. Analiza 3-letnich wyników implantacji stentu u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST leczonych pierwotną PTCA w rejestrach RESEARCH i T-SEARCH ujawniła brak istotnej statystycznie różnicy pod względem ponownych rewaskularyzacji dotyczących poszerzanego naczyń między grupami BMS (12,0%), SES (8,0%) i PES (7,7%) [31]. W ba-

Tabela 1. Porównanie właściwości sirolimusu i paklitakselu. Zmodyfikowano na podstawie [190]

	<b>Sirolimus</b>	<b>Paklitaksel</b>
Punkt uchwytu	receptor FKBP12	mikrotubule cytoszkieletu
Mechanizm działania	hamowanie kinazy mTOR	stabilizacja mikrotubul cytoszkieletu
Zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie	G1	M
Hamowanie proliferacji mięśni gładkich	++	++
Hamowanie migracji miocytów gładkich	++	+
Hamowanie proliferacji komórek śródbłonna	++	++
Właściwości immunosupresyjne i przeciwzapalne	++	(+)/-
Indukcja apoptozy	(+)	++
Indeks terapeutyczny	szeroki	wąski
Wzrost ekspresji czynnika tkankowego	++	++
Wzrost ekspresji PAI-1	++	++
Spadek wytwarzania tPA	++	-
Bezpośrednie działanie aktywujące płytki krwi	++	brak danych
Dystrybucja w obrębie ściany naczynia	równomierna	gromadzenie się w przydanie
Dominujący typ restenozy	ogniskowa	w około 50% rozlana i proliferacyjna
Redukcja późnej utraty światła	++	+

PAI-1 – inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1; tPA – tkankowy aktywator plazminogenu.

daniu ASPECT w grupie pacjentów poddanych implantacji pozbawionych polimeru PES stwierdzono istotne zwiększenie objętości neointymy między 6 a 24 miesiącem po PTCA i zanik opisywanej 6 miesięcy po interwencji różnicy pod względem minimalnego światła naczynia między grupami PES i BMS [124].

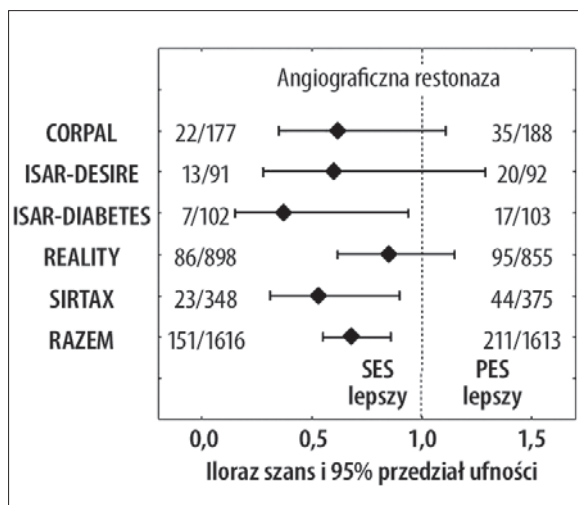
W metaanalizie 6 randomizowanych badań bezpośrednio porównujących oba rodzaje DES obejmującej 3669 pacjentów, implantacja SES (stent Cypher) w porównaniu do wszczęcia PES (stent Taxus) wiązała się z istotnie mniejszą częstością angiograficznej restenozy po 6–8 miesiącach od zabiegu (9,3 vs. 13,1%,  $p=0,001$ ) oraz znacznie rzadszą koniecznością ponownej angioplastyki poszerzanej zmiany w trakcie 6–13 miesięcy obserwacji klinicznej (5,1 vs. 7,8%,  $p=0,001$ ) (ryc. 2 i 3) [79]. Jakkolwiek, w największym badaniu REALITY, mimo istotnie mniejszej utraty światła w grupie SES ( $n=701$ ) w porównaniu do osób leczonych PES ( $n=685$ ) ( $0,09\pm 0,43$  mm vs.  $0,31\pm 0,44$  mm,  $p<0,001$ ), nie stwierdzono różnic pod względem występowania angiograficznej restenozy (7,0 vs. 8,3%,  $p=ns$ ) i ocenianych łącznie zdarzeń sercowo-naczyniowych (10,7 vs. 11,4%,  $p=ns$ ) [110].

#### **ZAKRZEPIKA W STENCIE – DEFINICJA, KLASYFIKACJA, WYSTĘPOWANIE**

Nagła niedrożność w obrębie implantowanego stentu spowodowana skrzepliną objawia się jako ostry zespół wieńcowy ze zmianami elektrokardiograficznymi odpo-

wiadającymi unaczynieniu uprzednio poszerzanej tętnicy wieńcowej lub nagły zgon sercowy. Z kolei wytworzenie wewnątrz stentu skrzepliny niezaburzającej przepływu krwi może spowodować jedynie minimalne uszkodzenie serca lub pozostać bezobjawowe. Kliniczne konsekwencje zakrzepicy w stencie, oprócz obecności zaburzeń przepływu wieńcowego, zależą od wielkości obszaru zagrożonego miokardium, jego żywotności, rozwoju krążenia obocznego i wdrożonego leczenia reperfuzyjnego [192]. Dowodu na obecność skrzepliny dostarcza wykonana przeżywczo koronarografia lub pośmiertne badanie sekcyjne. Różnice w stosowanych w badaniach naukowych definicjach zakrzepicy w stencie utrudniają porównanie uzyskanych wyników. Co więcej, w znaczącej części dotychczasowych badań nie uwzględniono zakrzepicy w stencie występującej po ponownej rewaskularyzacji tego samego naczynia. Chorzy z BMS wymagają częstszych reinterwencji, co powoduje zafałszowanie wyników na niekorzyść DES. Dążąc do ujednoczenia używanych terminów, Academic Research Consortium zaproponowało następujące rodzaje zakrzepicy w stencie [29]:

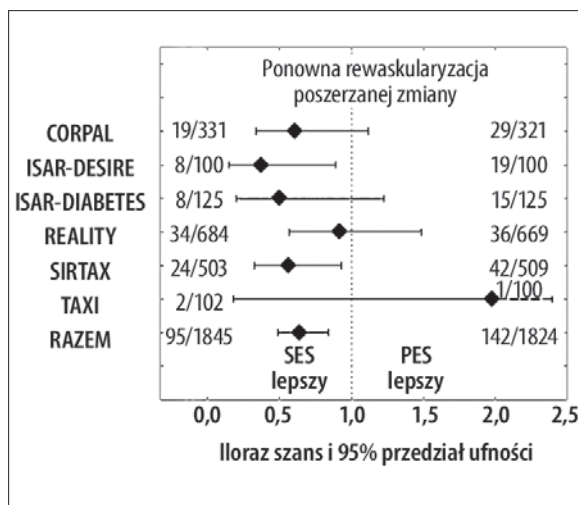
- pewną (objawiającą się jako ostry zespół wieńcowy potwierdzony angiograficznie lub nagły zgon sercowy z zakrzepicą w stencie potwierdzoną w czasie autopsji);
- prawdopodobną (zgon o niepewnej przyczynie w trakcie 30 dni po angioplastyce lub zawał serca dotyczący obszaru unaczynienia wcześniej poszerzanego naczynia bez angiograficznego dowodu zakrzepicy);
- możliwą (jakikolwiek zgon o niepewnej przyczynie ponad 30 dni po interwencji).



Ryc. 2. Porównanie częstości angiograficznej restenozy w randomizowanych badaniach porównujących stenty uwalniające sirolimus i stenty uwalniające paklitaksel. Na rycinie wykorzystano dane z badań CORPAL [34], ISAR-DESIRE [81], ISAR-DIABETES [36], REALITY [110], SIRTAX [193] oraz metaanalizy Kastratego i wsp. [79]

Definicja zakrzepicy w stencie oparta na dowodach angiograficznych lub sekcyjnych nie doszacowuje skali zjawiska, podczas gdy definicja zakrzepicy prawdopodobnej, a zwłaszcza możliwej, obejmuje zdarzenia wywołane progresją choroby wieńcowej i zaburzeniami rytmu serca.

Powszechnie przyjęty podział wyróżnia zakrzepicę ostrą (w ciągu 24 godzin po interwencji), podostrą (między 2 a 30 dniem po PTCA), późną (między 30 dniem a 1 rokiem po zabiegu) i bardzo późną (ponad 1 rok po wszczepieniu stentu) [29]. Podstawą powyższego podziału są różnice w patomechanizmie zakrzepicy w stencie w zależności od czasu, jaki upłynął od interwencji. W erze BMS istotnym problemem pozostawały wczesne rodzaje zakrzepicy (ostra i podostra), związane głównie z suboptymalnym wynikiem PTCA [43]. Obserwowane 30-dniowe częstości zakrzepicy w DES i BMS nie różniły się istotnie w rejestrze z Rotterdamu (1,2 dla BMS vs. 1,0 dla SES vs. 1,0% dla PES) [122], metaanalizach Bavry'ego i wsp. (0,5 dla SES vs. 0,6% dla BMS [9] oraz 0,5 dla PES vs. 0,6% dla BMS [10]) oraz metaanalizie Mauri i wsp. (badania porównujące SES i BMS odpowiednio 0,5 i 0,3%, badania porównujące PES i BMS odpowiednio 0,5 i 0,5%) [102]. Wraz z wprowadzeniem brachyterapii wewnątrzwieńcowej do leczenia restenozy w stencie zaczęto opisywać przypadki zakrzepicy późnej i bardzo późnej wywołanej zaburzonym gojeniem się ściany naczynia w wyniku działania promieniowania jonizującego [184]. Obecnie ze względu na ograniczenia logistyczne i większą skuteczność DES w leczeniu restenozy w stencie w Europie zaprzestano stosowania brachyterapii wewnątrzwieńcowej [68,167]. Niemniej, jak pokazują dane z 4 rejestrów obejmujących 9465 pacjentów leczonych BMS częstość późnej zakrzepicy w tym rodzaju stentów waha się między 0 a 1% (średnio 0,5%) i stanowi około 1/3 wszystkich przypadków zakrzepicy w BMS [19,62,186,189]. Co więcej, w metaanalizach Moreno i wsp. oraz Mauri i wsp. nie stwierdzono różnic w częstości późnej zakrzepicy między BMS i DES [102,109]. Nie wykazano także takiej różnicy między SES a PES [79]. Jednak opisy przypadków,



Ryc. 3. Porównanie częstości ponownych rewaskularyzacji dotyczących poszerzonej zmiany w randomizowanych badaniach porównujących stenty uwalniające sirolimus i stenty uwalniające paklitaksel. Na rycinie wykorzystano dane z badań CORPAL [34], ISAR-DESIRE [81], ISAR-DIABETES [36], REALITY [110], SIRTAX [193], TAXI [52] oraz metaanalizy Kastratego i wsp. [79]

badania obserwacyjne i randomizowane o odpowiednio długim okresie obserwacji oraz metaanalizy badań randomizowanych wskazują na znacznie częstsze występowanie bardzo późnej zakrzepicy w DES [32,80,103,168]. Na przykład w rejestrze obejmującym 8146 chorych leczonych SES i PES z Rotterdamu i Berna pewna wg definicji Academic Research Consortium późna i bardzo późna zakrzepica występowały ze stałą częstością (0,6% rocznie) do końca okresu obserwacji wynoszącego średnio 3 lata [32]. Także w metaanalizie obejmującej 4 randomizowane badania porównujące SES i BMS (1748 chorych) oraz 5 randomizowanych badań porównujących PES i BMS (3513 chorych) częstości zakrzepicy w DES i BMS nie różniły się do 1 roku od interwencji, podczas gdy bardzo późna zakrzepica znaczącej częściej występowała w grupach DES (SES vs. BMS – 0,6 vs. 0%, p=0,03; PES vs. BMS – 0,7 vs. 0,2%, p=0,03) [168]. Podobne wyniki uzyskali Kastrati i wsp. w metaanalizie 14 randomizowanych badań porównujących SES i BMS (częstości bardzo późnej zakrzepicy w grupach SES i BMS odpowiednio 0,6 vs. 0,05%, p=0,02; przy częstościach zakrzepicy w stencie w trakcie całego okresu obserwacji w obu grupach 0,8 vs. 0,3%, p=0,16) [80] oraz Ellis i wsp. w metaanalizie randomizowanych badań TAXUS II, IV, V i VI (częstości zakrzepicy w stencie między 6. a 36. miesiącem po PTCA w grupach PES i BMS odpowiednio 0,47 vs. 0,06%, p=0,049; przy częstościach zakrzepicy w stencie w trakcie całego okresu obserwacji w obu grupach 1,0 vs. 0,69%, p=0,36) [41].

Szczególnie niekorzystnym rokowaniem obciążeni są pacjenci, u których zakrzepica dotyczy jednocześnie co najmniej 2 DES. Takie zjawisko obserwowano w 7 spośród 152 pacjentów (4,6%) z rejestru z Rotterdamu i Berna [32].

#### CZYNNIKI RYZYKA ZAKRZEPICY W BMS

Dotąd zidentyfikowano kilkanaście klinicznych, angiograficznych i związanych z zabiegiem czynników zwią-

zanych ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy w BMS, takich jak ostry zespół wieńcowy jako powód angioplastyki, cukrzyca w wywiadzie, mała frakcja wyrzutowa lewej komory, podeszły wiek pacjenta, brak lub przedwczesne zaprzestanie skojarzonego leczenia przeciwplatekowego, oporność na leki przeciwplatekowe, długa zmiana miażdżycowa, obecność rozwarstwienia ściany naczynia niepokrytego stentem, wszczęcie długiego stentu, implantacja kilku stentów, dodatnia przebudowa tętnicy lub obecność skrzepliny w poszerzonym segmencie, lokalizacja zmiany w rozwidleniu naczyń, niedopięnięcie stentu, brak przylegania stentu do ściany naczynia, uwypuklenie fragmentów blaszki miażdżycowej do światła naczynia w obrębie wszczępionego stentu, zwolniony przepływ kontrastu w naczyniu po interwencji i mała średnica naczynia po zabiegu [23,28,114,123,189]. W materiale z Berna ponowna zakrzepica w BMS dotyczyła aż 12% spośród 95 pacjentów [189]. Czynnikiem ryzyka nawrotu zakrzepicy w stencie był brak użycia abciximabu w trakcie PTCA z powodu zakrzepicy w BMS (iloraz szans 4,3; 95% przedział ufności 1,1–17,5).

### PATOMECHANIZM ZAKRZEPICY W DES

Rozważając przyczyny zakrzepicy w DES, Camenzind, Steg i Wijns nawiązali do klasycznej triady zaproponowanej przez Virchowa w 1856 r. [20,181]. Nieprawidłowości w ścianie tętnicy (niekompletna endotelizacja), zwiększona trombogenność krwi (w wyniku wzrostu ekspresji czynnika tkankowego lub nieadekwatnego hamowania trombocytów) oraz zaburzony przepływ krwi (wywołany przebudową ściany naczynia i dysfunkcją śródbłonka) sprzyjają powstaniu skrzepliny w obrębie DES.

Sirolimus i paklitaksel hamują proliferację komórek śródbłonka i ich migrację z brzegów uszkodzenia na silnie aktywującą płytki krwi powierzchnię stentu [101,127]. Sirolimus w badaniach *in vitro* hamował także podziały, różnicowanie się i osiedlanie śródbłonkowych komórek progenitorowych, będących alternatywnym źródłem śródbłonka pokrywającego stent, a w większych dawkach indukował ich apoptozę [18,107]. Guagliumi i wsp. w badaniu *post mortem*, wykonanym 16 miesięcy po wszczępieniu SES u chorego zmarłego z powodu udaru mózgu, obserwowali jedynie częściową endotelizację stentu z obecnością mikrozakrzepów na jego powierzchni [57]. Następnie w badaniu sekcyjnym wykonanym u 48 pacjentów co najmniej 30 dni po implantacji stentu (14 chorych z późną zakrzepicą w DES, 9 osób z drożnym DES oraz 25 pacjentów z drożnym BMS) w przypadku zakrzepicy w DES w porównaniu do pozostałych grup obserwowano istotnie gorszą endotelizację powierzchni stentu ( $27\pm 26\%$  vs.  $66\pm 25\%$  vs.  $90\pm 21\%$ ) oraz nasilone gromadzenie się fibryny na powierzchni stentu (tzw. fibrin score  $3,0\pm 0,9$  vs.  $1,9\pm 1,1$  vs.  $0,9\pm 0,8$ ) [76]. Stenty klasyczne były niemal w całości pokryte śródbłonkiem 6 miesięcy po interwencji, podczas gdy endotelizacja DES była niekompletna nawet 40 miesięcy po zabiegu. Naciek zapalny składający się z komórek olbrzymich, limfocytów i makrofagów był bardziej nasilony w otoczeniu stentu DES niż BMS. Eozynofile występowały jedynie w przypadku DES. Ci sami badacze w innej pracy stwierdzają, że śródbłonka najczęściej brakuje w środkowej części DES [47]. Tam też szczególnie często gromadzą się skrzepliny. Przyczyny powyższych

zjawisk upatruje się w rozkładzie stężenia leku w obrębie stentu. Finn i wsp. wskazują na stopień endotelizacji stentu mierzony stosunkiem liczby fragmentów stentu pokrytych śródbłonkiem i wielkości całego stentu jako najmniejszy morfometryczny czynnik predykcyjny zakrzepicy w DES [45]. Obserwacje dotyczące opóźnionej endotelizacji DES zostały potwierdzone przeżyciowo w trakcie badań angioskopowych wykonanych 3–6 miesięcy po implantacji DES [84,170].

Już w 1998 r. wykazano, że sirolimus bezpośrednio aktywuje płytki krwi, przyczyniając się do ich lokalnej agregacji i powstania skrzepliny w miejscu implantacji stentu [8]. Oprócz tego sirolimus, hamując kinazę mTOR, powoduje – zależny od trombiny i czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  – wzrost ekspresji i aktywności śródbłonkowego czynnika tkankowego [162]. Z kolei niekorzystnym następstwem działania paklitakselu jest aktywacja  $\text{NH}_2$ -końcowej kinazy c-Jun, co indukuje ekspresję śródbłonkowego i monocytarnego czynnika tkankowego [161]. Dodatkowo, sirolimus i paklitaksel pobudzają ekspresję inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 [115]. Co więcej, sirolimus powoduje spadek wytwarzania tkankowego aktywatora plazminogenu [115]. W prospektywnym badaniu kohortowym, obejmującym 804 pacjentów leczonych implantacją SES lub PES, Buonamici i wsp. stwierdzili, że brak adekwatnego zahamowania agregacji płytek krwi po podaniu dawki nasycającej 600 mg klopidoogrelu był silnym i niezależnym czynnikiem ryzyka zakrzepicy w stencie w okresie 6-miesięcznej obserwacji [17]. Analiza 36 przypadków późnej zakrzepicy w DES wykazała, że przy jednoczesnym zaprzestaniu stosowania klopidoogrelu i kwasu acetylosalicylowego epizody zakrzepicy występowały istotnie wcześniej (mediana 7 dni, zakres 3 do 150 dni) niż po przerwaniu samej terapii klopidoogrelm (mediana 30 dni, zakres 14 do 690 dni;  $p<0,0001$ ) [7]. Wcześniej nasiloną agregacją płytek krwi zależną od ADP u osób z zakrzepicą w BMS opisywali badacze z Baltimore [58]. Z kolei Wenaweser i wsp. obserwowali istotnie częstszą oporność na kwas acetylosalicylowy u osób z przebytą zakrzepicą w stencie klasycznym niż u chorych poddanych niepowikłanej implantacji stentu oraz u osób zdrowych [188]. Dodatkowo w badaniu PAST wykazano, że konstrukcja stentu ma istotny wpływ na aktywację płytek krwi w okresie do 30 dni od interwencji [59].

W badaniach z użyciem ultrasonografii wewnątrznacyniowej Cook i wsp. stwierdzili w obserwacji odległej obecność dodatniej przebudowy naczynia w obrębie stentu u pacjentów z zakrzepicą w DES, której nie obserwowano u osób z grupy kontrolnej [25]. Dodatkowo, w pierwszej z grup istotnie częściej stwierdzono późny brak przylegania stentu do ściany naczynia (77 vs. 12%,  $p<0,001$ ). Najbardziej przekonujących dowodów na związek między późnym brakiem przylegania DES a zakrzepicą w stencie dostarczył materiał Siqueira i wsp. [156]. Spośród 195 pacjentów po wszczępieniu DES (175 z SES, 20 z PES) u 5,1% chorych (7 z SES i 3 z PES) rozwinął się późny brak przylegania stentu stwierdzony w ultrasonografii wewnątrznacyniowej 6 miesięcy po interwencji. W czasie obserwacji (średnio  $29\pm 15$  miesięcy) późną zakrzepicę w stencie odnotowano u 2 (20%) chorych z grupy DES (1 pacjent 381 dni po implantacji PES i 1 osoba 1216 dni po wszczępieniu SES). Późnej zakrzepicy w DES nie obserwowano natomiast u pacjentów z prawidłowym przyleganiem stentu do

ściany naczyń oraz u osób z nieprawidłowym przyleganiem stentu stwierdzonym bezpośrednio po zabiegu. Z kolei inne doniesienia poddają w wątpliwość związki między późnym brakiem przylegania DES a zakrzepicą w stencie [4,65]. Zjawisko późnego braku przylegania występuje odpowiednio u 2–5 i 7–21% chorych poddanych niepokłanej implantacji stentów klasycznych [116,151] i DES [69,143]. U 5–10% pacjentów z późnym brakiem przylegania DES rozwija się widoczny angiograficznie tętniak [92,171]. Tętniaka po implantacji PES obserwowaliśmy także w naszym ośrodku [85]. Uważa się, że za dodatkia przebudowę naczyń w miejscu implantacji DES odpowiada głównie poszerzenie błony elastycznej zewnętrznej z następczym przemieszczeniem blaszki miażdżycowej i błony środkowej [25]. Innym proponowanym mechanizmem jest rozejście się skrzepliny uwięzionej między stentem a ścianą naczyń. Niemniej, niewielki brak przylegania DES do ściany tętnicy najczęściej pozostaje niemy klinicznie. Nie wiadomo jednak jak brak przylegania stentu może się przyczynić do powstania zakrzepicy. Prawdopodobnie obecność przestrzeni między powierzchnią stentu a ścianą naczyń zaburza przepływ krwi i rozkład sił ścinających działających na ścianę naczyń, czego konsekwencją może być powstanie skrzepliny [184]. Jednak przewlekły proces zapalny i brak gojenia się ściany naczyń w obrębie DES promują czynniki prozakrzepowe [76]. Następcstwem dodatniego remodelingu i hamowania tworzenia się neointymy obserwowanym w odległym badaniu angiograficznym u części pacjentów po wszczepieniu DES jest ujemna utrata światła naczyń. Chorzy z ujemną utratą światła naczyń obciążeni są około 10% ryzykiem późnej zakrzepicy w DES (13 z 91 osób w badaniu RAVEL, 7 z 80 pacjentów w badaniu SIRIUS, 20 z 229 chorych w badaniu TAXUS II, 11 z 75 osób w badaniu DIABETES) [33,75,92,171]. Camenzind, Steg i Wijns zaproponowali krzywą w kształcie litery J obrazującą zależność między późną utratą światła naczyń a ryzykiem ponownej rewaskularyzacji i zakrzepicy w stencie [20]. Sugerują oni także częstsze występowanie ujemnej utraty światła naczyń po DES u chorych obciążonych szczególnie dużym ryzykiem restenozy.

Naciek eozynofilii obecny u niektórych chorych w miejscu wszczepionego DES sugeruje toczącą się reakcję nadwrażliwości na składniki stentu [141,182]. Już w 2004 r. grupa badaczy z Waszyngtonu opisała zakończony zgonem przypadek późnej zakrzepicy w 18 miesięcy po implantacji SES. W czasie autopsji stwierdzono tętniakowate poszerzenie proksymalnego odcinka gałęzi okalającej w miejscu wcześniejszej angioplastyki. Badanie mikroskopowe ujawniło obejmujący wszystkie warstwy ściany naczyń rozległy naciek zapalny złożony głównie z limfocytów T i B oraz wspomnianych wcześniej eozynofilii. Dodatkowo uwidoczniło obecność oddzielonych od stentu fragmentów polimeru z otaczającymi je komórkami olbrzymimi. W tym okresie uwalnianie leku z DES jest już dawno zakończone. Badania obecności antygenów bakteryjnych i grzybiczych były negatywne. W opinii autorów obraz histologiczny odpowiadał reakcji nadwrażliwości na polimer wchodzący w skład stentu Cypher [182]. Opublikowany w 2006 r. rejestr amerykańskiego FDA zawiera serię 17 przypadków reakcji nadwrażliwości spowodowanych stentami pokrywanymi sirolimusem i paklitaksem [119]. W 4 potwierdzonych histopatologicznie przypadkach obraz mikroskopowy odpowiadał opisowi Virmaniego i wsp. [182].

Oprócz zakrzepicy w stencie reakcje nadwrażliwości objawiały się jako wysypka, świąd, duszność, małopłytkowość, bóle stawów, gorączka czy wstrząs anafilaktyczny. Autorzy zwracają uwagę, że znaczna część reakcji nadwrażliwości może przebiegać subklinicznie.

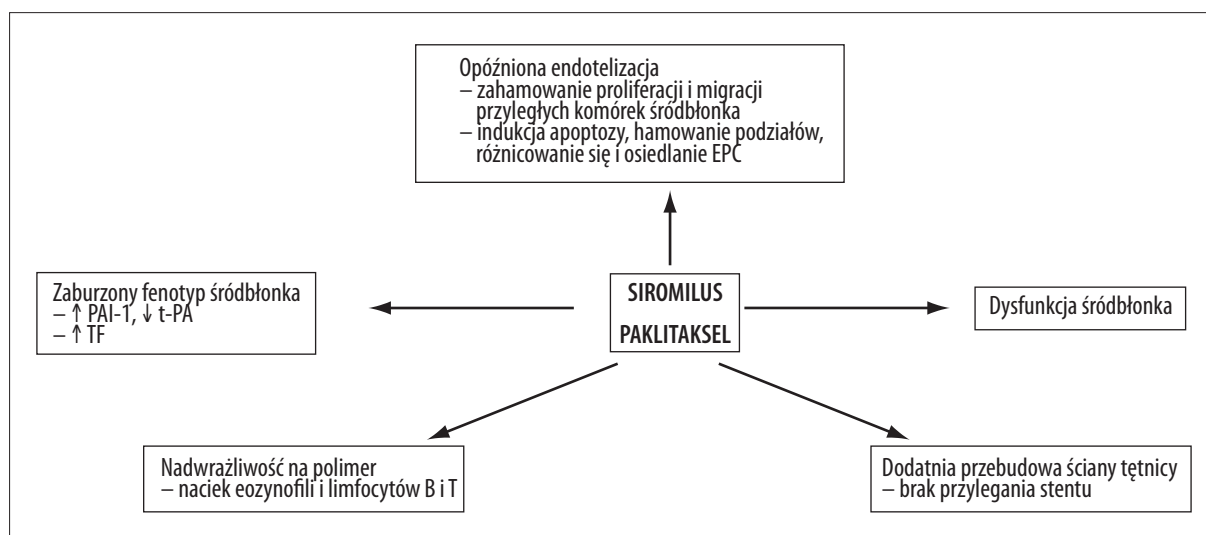
Po wszczepieniu SES obserwowano przedłużającą się dysfunkcję śródbłonna, czyli paradoksalne działanie wazokonstrykcyjne bodźców, takich jak wysiłek fizyczny czy wlew acetylocholino, które w prawidłowych warunkach powodują zależny od tlenu azotu rozkurcz tętnic wieńcowych. Dysfunkcja śródbłonna stanowi uznany czynnik ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w przebiegu aterosklerozy. W przypadku BMS dysfunkcję śródbłonna obserwowano bezpośrednio po PTCA, z pełną normalizacją 3–5 miesięcy po interwencji [150]. Togni i wsp., badając 6 miesięcy po zabiegu 25 chorych poddanych implantacji stentu (11 pacjentów leczonych BMS oraz 14 osób, których wszczepiono SES), stwierdzili – pod wpływem wysiłku fizycznego w segmentach położonych proksymalnie i dystalnie do stentu – rozkurcz tętnicy wieńcowej w grupie BMS w przeciwieństwie do skurczu naczyń wśród chorych z grupy SES [173]. Nitrogliceryna działała wazodylatacyjnie w obu grupach. Pacjentów z restenozą wykluczono z badania. Podobnie Hofma i wsp., oceniając odpowiednio 9 i 6 chorych po wszczepieniu SES i BMS, zaobserwowali 6 miesięcy po interwencji w grupie SES skurcz tętnicy dystalnie do stentu indukowany acetylocholiną, nieobecny u chorych, którym implantowano BMS [66]. Bezpośrednio po zabiegu infuzja acetylocholino wiązała się ze skurczem naczyń w obu grupach. Natomiast nitrogliceryna podana 6 miesięcy po PTCA powodowała rozkurcz naczyń u wszystkich chorych. Pacjentów z restenozą i dyssekcją ściany tętnicy wykluczono z badania. Podobne wyniki ci sami badacze uzyskali u 15 chorych z wszczepionym PES i 12 osób po implantacji BMS [172]. Dodatkowo zauważyli oni w grupie PES ujemną korelację między stopniem skurczu tętnicy wywołanym wysiłkiem fizycznym a czasem od interwencji, co wskazuje na opóźnione gojenie się ściany naczyń. Proponowane mechanizmy powyższego zjawiska obejmują bezpośrednie toksyczne działanie leku uwalnianego z DES oraz zaburzone uwalnianie tlenu azotu lub innej substancji naczynioaktywnej ze śródbłonna [93].

### CZYNNIKI RYZYKA ZAKRZEPICY W DES

W materiale Iakovou i wsp., obejmującym 2229 pacjentów poddanych skutecznej implantacji SES i PES, niezależnymi czynnikami predykcyjnymi zakrzepicy w stencie w ciągu 9-miesięcznego okresu obserwacji okazały się przedwczesne przerwanie leczenia przeciwplatekcyjne (hazard względny 89,78; 95% przedział ufności 29,90–269,60;  $p<0,001$ ), niewydolność nerek (hazard względny 6,49; 95% przedział ufności 2,60–16,15;  $p<0,001$ ), angioplastyka bifurkacji (hazard względny 6,42; 95% przedział ufności 2,93–14,07;  $p<0,001$ ), cukrzyca w wywiadzie (hazard względny 3,71; 95%CI 1,74–7,89;  $p=0,001$ ) oraz niska frakcja wyrzutowa lewej komory (hazard względny przy spadku frakcja wyrzutowa o 10% 1,09; 95% przedział ufności 1,05–1,36;  $p<0,001$ ) [72].

Z kolei analiza rejestru e-Cyher (15157 pacjentów leczonych 20503 SES) wskazała na nieprawidłowy przepływ w naczyniu po zabiegu (iloraz szans 4,42; 95% przedział





Ryc. 4. Proponowane mechanizmy późnej zakrzepicy w DES; EPC – komórki macierzyste śródbłonka, PAI-1 – inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1, TF – czynnik tkankowy, tPA – tkankowy aktywator plazminogenu

ufności 1,80–9,26;  $p=0,0003$ ), cukrzycę leczoną insulinoterapią (iloraz szans 2,76; 95% przedział ufności 1,71–4,29;  $p<0,0001$ ), podeszły wiek (iloraz szans przy wzroście wieku o 10 lat 1,25; 95% przedział ufności 1,05–1,50;  $p<0,02$ ), zwapnienia w obrębie poszerzonej zmiany (iloraz szans 1,93; 95% przedział ufności 1,29–2,86;  $p<0,002$ ), przewlekłe zamknięcie naczynia (iloraz szans 1,92; 95% przedział ufności 1,14–3,11;  $p<0,02$ ), liczbę zmian miażdżycowych poddanych PTCA (iloraz szans przy wzroście o 1 zmianę 1,31; 95% przedział ufności 1,01–1,67;  $p<0,04$ ) oraz ostry zespół wieńcowy (iloraz szans 1,75; 95% przedział ufności 1,13–2,67;  $p<0,02$ ) jako czynniki ryzyka zakrzepicy w stencie w trakcie jednorocznego okresu obserwacji [176].

W włoskim badaniu obejmującym 2418 pacjentów (4630 zmian miażdżycowych) u chorych z pozostawioną dyssekcją rezydualną po implantacji DES było wyższe ryzyko zakrzepicy w stencie (6,3 vs. 1,3%,  $p=0,01$ ) oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych (18,5 vs. 11,2%,  $p=0,07$ ) w ciągu 6 miesięcy po interwencji niż osoby bez rozwarstwienia ściany naczynia [13].

Wśród 2974 kolejnych pacjentów leczonych w Washington Hospital Center, oprócz opisywanych wcześniej: przedwczesnego przerwania skojarzonego leczenia przeciwplatekowego, niewydolności nerek i angioplastyki bifurkacji, restenoza w stencie jako powód PTCA (iloraz szans 4,5; 95% przedział ufności 1,8–11,4) okazała się istotnym czynnikiem ryzyka zakrzepicy w DES w ciągu dwunastomiesięcznej obserwacji [87].

Virmani i wsp. w materiale sekcyjnym stwierdzili bardziej nasilone gromadzenie się fibryny w stentach Taxus niż Cypher (fibrin score 2,3±1,4 vs. 1,6±1,3;  $p=0,08$ ) [47]. Dotąd jedynie w badaniu REALITY udało się wykazać znamienne częstszą zakrzepicę w PES niż w SES (1,8 vs. 0,4%,  $p=0,0196$ ) [110]. Chociaż przy uwzględnieniu analizy intention-to-treat różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (1,6 vs. 0,6%,  $p=0,0723$ ). Niemniej, żadne z dotychczas przeprowadzonych randomizowanych badań bezpośrednio porównujących SES i PES nie miało odpowiedniej mocy do takiej oceny.

W największej metaanalizie takich badań ( $n=8695$  pacjentów) implantacja PES wiązała się ze znamienne wyższym ryzykiem zakrzepicy w stencie niż wszczęcie SES (1,9 vs. 1,2%;  $p=0,02$ ) [140]. Także w największej do tej pory przeprowadzonej metaanalizie randomizowanych badań klinicznych dotyczących DES (badania porównujące DES z BMS oraz różne rodzaje DES) ryzyko późnej zakrzepicy w PES było istotnie wyższe niż w SES (1,0 vs. 0,6%;  $p=0,041$ ) i BMS (1,0 vs. 0,5%;  $p=0,017$ ) [164]. Jednak uwzględniając cały okres obserwacji, różnice w występowaniu zakrzepicy w poszczególnych rodzajach stentów nie były istotne statystycznie. Odmienne wyniki uzyskano w amerykańskim rejestrze REWARDS (częstość zakrzepicy w SES i PES w trakcie 12 miesięcy obserwacji odpowiednio 1,9 vs. 0,8%;  $p=0,034$ ) i metaanalizie Camenzinda i wsp., którzy obserwowali częstsze występowanie zgonów i zawałów serca z załamkiem Q w grupie SES, ale nie PES, w porównaniu z BMS [20,185]. Wpływ na te spostrzeżenia może mieć to, że skojarzoną terapię przeciwplatekową pierwotnie zalecano przez 3 miesiące po wszczęciu SES i 6 miesięcy po implantacji PES.

Powyższe dane uzupełnia ocena ultrasonograficzna Fujii i wsp., którzy stwierdzili u 15 chorych z zakrzepicą w SES w porównaniu do 45 osób z grupy kontrolnej istotnie mniejsze minimalne pole przekroju stentu ( $4,3\pm 1,6$  mm<sup>2</sup> vs.  $6,2\pm 1,9$  mm<sup>2</sup>,  $p<0,001$ ), gorsze rozprężenie stentu ( $65\pm 18\%$  vs.  $85\pm 14\%$ ,  $p<0,001$ ) oraz częstsze rezydualne zwężenie brzożne ( $67$  vs.  $9\%$ ,  $p<0,001$ ) [48].

Natomiast w badaniu sekcyjnym Joner i wsp. wskazują na miejscową reakcję nadwrażliwości, implantację stentu obejmującą rozgałęzienie lub ostium naczynia, nieprawidłowe przyleganie stentu do ściany naczynia, restenozę jako powód PTCA oraz przenikanie stentu do martwiczonego rdzenia blaszki miażdżycowej jako czynniki ryzyka zakrzepicy w DES [76].

#### ZNACZENIE KLINICZNE

W zdecydowanej większości randomizowanych badań porównujących DES z BMS wykazano zmniejszenie licz-

by ponownych zabiegów rewaskularyzacyjnych w pierwszej z grup, przy braku różnic w częstości zawałów serca i zgonów w obserwacji odległej [42, 111,113,166]. Jednak ze względu na rzadkie występowanie zakrzepicy w stencie i względnie krótki okres obserwacji wyrażano obawę, iż badania te mogły nie mieć odpowiedniej mocy, aby wykazać zagrożenia związane z leczeniem DES.

Zainteresowanie problemem zakrzepicy w DES gwałtownie wzrosło po publikacji wyników badania BASKER-LATE, w którym obserwowano częstsze występowanie ocenianych łącznie zgonów oraz zawałów serca niezakończonych zgonem po odstawieniu kłopidogrelu, tzn. między 7 a 18 miesiącem po interwencji, w grupie leczonych DES w porównaniu ze stentami klasycznymi (4,9 vs. 1,3%;  $p=0,01$ ) [130]. Jakkolwiek, w 18-miesięcznym okresie obserwacji nie zanotowano różnic w częstości tego złożonego punktu końcowego (8,4 vs. 7,5%;  $p=0,63$ ). Oliwy do ognia dołądziło ogłoszenie w czasie Światowego Kongresu Kardiologicznego w Barcelonie w 2006 r. przez Camenzinda i Nordmanna wyników 2 metaanaliz sugerujących zwiększoną śmiertelność u chorych leczonych DES [20,120]. W pierwszej z prac stwierdzono wzrost łącznej liczby zgonów i zawałów serca z załamkiem Q u pacjentów z SES w porównaniu z grupą BMS o 38% ( $p=0,03$ ) [20]. Zastrzeżenia metodologiczne wysuwane wobec metaanalizy Camenzinda obejmują brak jednolitej definicji zakrzepicy w stencie, przeprowadzenie analizy tylko na podstawie opublikowanych danych oraz różne punkty czasowe oceny zdarzeń sercowo-naczyniowych. W drugiej z metaanaliz, obejmującej 8221 pacjentów z 17 randomizowanych badań klinicznych, stwierdzono w grupie SES istotnie większą śmiertelność z przyczyn pozasercowych (głównie z powodu nowotworów) w porównaniu do klasycznych stentów w ciągu 2 i 3 lat po zabiegu [120]. Na gorąco spekulowano, że sirolimus, działając immunosupresyjnie, może zwiększać podatność na choroby rozrostowe. Także w rejestrze SCAAR obejmującym wszystkie zabiegi angioplastyki wieńcowej w Szwecji w latach 2003 i 2004, największym do tej pory materiale porównującym wyniki leczenia z użyciem DES i BMS, stwierdzono znacznie wyższą śmiertelność w trakcie 3-letniej obserwacji wśród osób poddanych implantacji stentów uwalniających leki w porównaniu do chorych, którym wszczepiono stenty klasyczne [88]. Jakkolwiek, wyniki 4-letnie, prezentowane przez Stefana Jamesa na Kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Wiedniu, wskazują na brak istotnej różnicy pod względem śmiertelności i liczby zawałów serca między grupami chorych, którym wszczepiono stenty klasyczne i uwalniające leki.

Dodatkowych wątpliwości dostarczyły wyniki badania COURAGE wskazujące na brak przewagi, pod względem śmiertelności i liczby zawałów serca, strategii opartej na rutynowej PTCA nad selektywną angioplastyką wieńcową u chorych ze stabilną chorobą wieńcową leczonych głównie BMS [15].

Niepokojące jest także zjawisko większej śmiertelności w przypadku zakrzepicy w DES (29–45%) w porównaniu do zakrzepicy w stentach klasycznych (11–21%). Newralgiczny wydaje się gorszy rozwój krążenia obocznego u chorych z DES niż u pacjentów ze standardowymi stentami. Badacze ze Szwajcarii uważają hamowanie wytwarzania cytokin, czynników chemotaktycznych i czyn-

ników wzrostu przez leki uwalniane z DES za przyczyną obserwowanego zjawiska [105].

Prawdopodobną przyczyną zwiększonej śmiertelności pacjentów z DES w rejestrach jest odmienna wyjściowa charakterystyka pacjentów w grupach ze stentami uwalniającymi leki i stentami klasycznymi. Chorzy ze zmianami bardziej złożonymi i większym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych byli częściej kwalifikowani do wszczepienia DES. Badania, na podstawie których dokonano rejestracji stentów Cypher (SES) i Taxus (PES), obejmowały proste zmiany miażdżycowe oraz pacjentów obciążonych stosunkowo niewielkim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Oczywiście wydają się lepsze spodziewane wyniki po implantacji stentu, w tym DES, do prostych zmian miażdżycowych, w których DES początkowo testowano (tzw. wskazania on-label), niż do zmian złożonych, obarczonych dużym ryzykiem restenozy i zakrzepicy (tzw. wskazania off-label) [191]. Ocenia się, że w Stanach Zjednoczonych około 60% DES wszczepia się poza zarejestrowanymi wskazaniami [175].

W reakcji na niepokojące doniesienia przedstawione powyżej władze FDA zwołały na 7–8 grudnia 2006 r. posiedzenie Circulatory System Devices Advisory Panel. W oparciu o powyższe doniesienia oraz wyniki licznych metaanaliz randomizowanych badań klinicznych zgodnie sugerujących istotną redukcję występowania objawowego nawrotu zwężenia, przy niewielkim wzroście ryzyka bardzo późnej zakrzepicy w stencie u chorych leczonych DES oraz podobnej śmiertelności i częstości zawałów serca w grupach DES i BMS [41,67,80,102,107,159,168], uczestnicy panelu wyrazili opinie [89,175], że:

- implantacja DES zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami w porównaniu z BMS zmniejsza częstość ponownych rewaskularyzacji spowodowanych nawrotem zwężenia oraz wiąże się z niewielkim, ale istotnym statystycznie wzrostem przypadków zakrzepicy w stencie powyżej 1 roku po interwencji;
- pozostaje niepewne czy wzrost częstości zakrzepicy w DES przekłada się na zwiększoną częstość zgonów i zawałów serca;
- brak jest wystarczających danych, aby stwierdzić, czy nowe przypadki zakrzepicy w DES będą występowały  $\geq 3$  lat po PTCA;
- wzrost częstości zakrzepicy w DES, zgonów i zawałów silnie wiąże się z przedwczesnym odstawieniem skojarzonego leczenia przeciwplatekowego;
- nieznany jest optymalny czas trwania podwójnej terapii przeciwplatekowej u pacjentów ze złożonymi zmianami miażdżycowymi oraz chorych obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym;
- nie wiadomo czy wydłużenie skojarzonego leczenia przeciwplatekowego będzie zapobiegać późnej zakrzepicy w DES oraz czy w obliczu zwiększonego ryzyka krwawień będzie korzystne klinicznie.

Także największa, niedawno opublikowana przez Stettlera i wsp., metaanaliza wskazuje, że implantacja DES zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami nie wpływa negatywnie na śmiertelność, a w przypadku SES zmniejsza ryzyko zawału serca (hazard względny w porównaniu do BMS 0,81; 95% przedział ufności 0,66–0,97;  $p=0,03$ ; hazard względny w porównaniu do PES 0,83; 95% przedział ufności 0,71–1,00;  $p=0,045$ ) [164].

Mimo to nadal niepokój wzbudzają pojedyncze badania randomizowane i analizy podgrup wskazujące na niekorzystne wyniki leczenia DES w porównaniu z BMS. W niewielkim, ale randomizowanym, badaniu DELAYED RRISC angioplastyka graftów żylnych z użyciem SES wiązała się z istotnie większą późną (mediana okresu obserwacji 32 miesiące) śmiertelnością niż zastosowanie BMS [180]. Subanaliza pacjentów z cukrzycą (n=428) z metaanalizy Spauldinga i wsp. ujawniła znamienne różnicę w przeżyciu między grupami SES i BMS (87,8 vs. 95,6%; hazard względny zgonu chorych leczonych SES w porównaniu do osób, którym wszczepiono BMS 2,9; 95% przedział ufności 1,38–6,10; p=0,008) [159]. Wzrost śmiertelności dotyczył zarówno zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych jak i z innych przyczyn. Także w łącznej analizie rejestrów RESEARCH i T-SEARCH u pacjentów z cukrzycą stwierdzono znamienne częstsze występowanie późnej i bardzo późnej zakrzepicy w DES niż BMS (4,4 vs. 0,8%, p=0,015) [30]. Z kolei francuski rejestr EVASTENT donosi o wzroście częstości zakrzepicy w SES u chorych z cukrzycą leczonych insuliną aż do 6,0%, co przekładało się na dużą zapadalność na zawał serca i dużą śmiertelność w tej grupie [96]. Jakkolwiek w innych badaniach stwierdzono korzystne rokowanie u pacjentów z cukrzycą leczonych DES [63,74]. Inną grupą zwiększonego ryzyka zakrzepicy w DES są pacjenci z chorobą wielonaczyniową. W rejestrze ERACI III w grupie pacjentów leczonych PTCA z implantacją DES (1,79±0,71 stentu/pacjenta) częstość zakrzepicy w stencie wynosiła 2,6, 3,5 i 4,4% odpowiednio na koniec 1, 2. i 3. roku po interwencji [135]. Szczególnie wartościową opcją w tej populacji chorych nadal wydaje się zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego. Niemniej więcej danych na temat porównania wyników wielonaczyniowej angioplastyki wieńcowej z użyciem DES i współczesnych technik kardiologicznych przyniosła prowadzone obecnie randomizowane badania FREEDOM (pacjenci z chorobą wielonaczyniową i cukrzycą) i SYNTAX (osoby z chorobą wielonaczyniową lub zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej).

Jednak Moreono i wsp. w metaanalizie oceniającej 25 randomizowanych badań porównujących DES i BMS (n=9791 pacjentów) sugerują, że DES w ciągu 12 miesięcy po interwencji nie tylko zmniejszają liczbę ponownych rewaskularyzacji, ale także istotnie redukują występowanie zawałów serca (3,3 vs. 4,4%; p=0,03) [108]. Do podobnych wniosków doszli Applegate i wsp., analizując rejestr z Wake Forest Baptist Medical Center [6]. Pacjenci, którym wszczepiono DES (n=1285) mieli w 9-miesięcznym okresie obserwacji klinicznej mniejsze ryzyko zawału serca (hazard względny 0,71; 95% przedział ufności 0,42–1,19) i zgonu (hazard względny 0,56; 95% przedział ufności 0,36–0,87) niż chorych leczonych BMS (n=1164). W nierandomizowanym badaniu amerykańskim u chorych z istotnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory ( $\leq 35\%$ ) u 128 pacjentów poddanych implantacji DES (72 SES i 56 PES) stwierdzono znamienne mniejszą śmiertelność niż u 63 chorych, którym wszczepiono stenty klasyczne (6 vs. 24%; p dla testu log-rank = 0,05) w trakcie średniego czasu obserwacji równego 420 dni [51]. Niewątpliwie ograniczenia tej pracy obejmują brak losowego doboru chorych i zbyt krótki okres obserwacji. Należy jednak wspomnieć, że w analizie Iakovou i wsp. niska frakcja wyrzutowa lewej komory okazała się niezależnym czynnikiem predykcyjnym zakrzepicy w DES [72].

Zdaniem autorów obecne dane są niewystarczające, aby wiarygodnie ocenić względne korzyści ze stosowania DES poza zarejestrowanymi wskazaniami w porównaniu z BMS czy pomostowaniem aortalno-wieńcowym. Liczne czynniki ryzyka zakrzepicy w DES i BMS (cukrzyca, niewydolność nerek, ostry zespół wieńcowy jako powód PTCA, angioplastyka bifurkacji, restenoza w stencie) wiążą się jednocześnie ze zwiększonym prawdopodobieństwem nawrotu zwężenia. Implantacja DES u pacjentów ze złożonymi zmianami miażdżycowymi i licznymi czynnikami ryzyka miażdżycy powoduje naturalnie zwiększoną częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych [11]. Dudek wyraża przekonanie, że ta grupa chorych „odnosi w perspektywie klinicznej największe korzyści z zastosowania DES w porównaniu z BMS” [39]. Autor ten uważa, że „wszczepienie DES należy rozważyć w takich przypadkach, w których obawiamy się restenozy lub jej konsekwencji (zawał serca, a nawet zgon po implantacji BMS)”. Zatem wskazania obejmowałyby „złożone blaszki miażdżycowe, długie odcinki tętnic u pacjentów z rozsiaaną miażdżycą, implantację stentu w pniu lewej tętnicy wieńcowej lub leczenie restenozy w stencie”. Weryfikacja tego stanowiska wymaga przeprowadzenia randomizowanych badań klinicznych ukierunkowanych na określone populacje chorych o odpowiednio dużej liczebności i wystarczająco długim okresie obserwacji. Niemniej w nierandomizowanym badaniu w Bolonii udowodniono, że największe korzyści ze wszczepienia DES pod względem redukcji ponownych rewaskularyzacji odnoszą chorzy z dużym ryzykiem nawrotu zwężenia [100]. Dziesięciomiesięczny okres obserwacji klinicznej i stosunkowo mała liczebność grupy badanej uniemożliwiają ocenę bezpieczeństwa takiego postępowania.

Stone i wsp. wysunęli hipotezę, w myśl której ryzyko zgonu i zawału serca w wyniku zakrzepicy w stencie u pacjentów leczonych DES jest równoważone redukcją ryzyka zawału serca i zgonu w przebiegu restenozy [165]. Swoje domniemanie wspierają metaanalizą 3445 pacjentów z randomizowanych badań TAXUS II, TAXUS IV, TAXUS V, TAXUS VI. W czasie obserwacji klinicznej o medianie 3,2 roku 23 pacjentów zmarło lub doświadczyło zawału serca niezakończony w przebiegu zakrzepicy w stencie lub restenozy w stencie zarówno w grupie PES jak i wśród chorych, którym wszczepiono BMS. Dodatkowo, w grupie PES w ciągu 1. roku po interwencji obserwowano mniej zgonów i zawałów serca niż w grupie BMS, podczas gdy w kolejnych latach tendencja się odwróciła. Niemniej sami autorzy zwracają uwagę na ograniczenia, tj. wątpliwości odnośnie odpowiedniej mocy metaanalizy oraz brak pewności, czy w kolejnych latach zakrzepica w PES będzie nadal występować.

## LECZENIE ZAKRZEPICY W STENCIE

Zakrzepica zarówno w DES jak i BMS jest stanem zagrożenia życia. Pierwotna angioplastyka wieńcowa jest leczeniem z wyboru w tej grupie pacjentów. Jej skuteczność przekracza 90% [189]. Większość interwencji opiera się na angioplastyce balonowej. Wszczepienie stentu zazwyczaj ogranicza się do przypadków rezydualnej dyssekcji. Rekomendowane jest użycie inhibitorów glikoproteiny IIb/IIIa w celu poprawy perfuzji mikrokrążenia wieńcowego i przełamania wzmożonej agregacji płytek krwi [138].

Tabela 2. Zarejestrowane przez FDA wskazania do implantacji stentów Cypher (SES) i Taxus (PES) oraz rodzaje zmian miażdżycowych i grupy chorych, do leczenia których DES nie zostały zaaprobowane

<p>Wskazania</p> <p>Cypher – pacjenci z objawową chorobą wieńcową i zmianami <i>de novo</i> o długości &lt;30 mm w natywnych tętnicach wieńcowych o średnicy &gt;2,5 mm i &lt;3,5 mm</p> <p>Taxus – pacjenci ze zmianami <i>de novo</i> o długości ≤28 mm w natywnych tętnicach wieńcowych o średnicy ≥2,5 mm i ≤3,75 mm</p>
<p>Poza wskazaniami</p> <p>Rodzaje zmian miażdżycowych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• choroba wielonaczyniowa</li> <li>• zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej</li> <li>• rozwidlenia naczyń</li> <li>• naczynia przewlekłe zamknięte</li> <li>• restenoza</li> <li>• konieczność wszczęcia nakładających się stentów</li> <li>• naczynia małego kalibru</li> <li>• grafty żyłne i tętnicze</li> </ul> <p>Populacje pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy na cukrzycę</li> <li>• pacjenci z niewydolnością nerek</li> <li>• osoby z ostrym zawałem serca</li> </ul>

Należy rozważyć także zastosowanie systemu do tromboektomii. Leczenie trombolityczne znajduje zastosowanie jedynie przy braku możliwości przeprowadzenia zabiegu PTCA i utrzymujących się objawach niedokrwienia [192]. Prewencja wtórna zakrzepicy w stencie opiera się na odpowiedniej terapii przeciwplatekcyjnej oraz optymalizacji zabiegu angioplastyki wieńcowej (właściwe dopięcie stentu zapewniające jego optymalne przyleganie do ściany naczynia, pokrycie stentem istniejących dyssekcji, wszczęcie stent graftu w miejsce tętniaka), w czym przydatna może być ultrasonografia wewnątrznaczyniowa. Nie wiadomo jak powinno się postępować u osób z zakrzepicą w stencie i stwierdzoną opornością na kwas acetylosalicylowy lub kłopidogrel. Proponowane strategie obejmują: kontynuację dotychczasowego leczenia, zwiększenie dawki leku przeciwplatekcyjnego, zamianę lub dołączenie innej substancji o odmiennym mechanizmie działania. Należy też zastanowić się czy chory na pewno przyjmuje lek lub czy mamy do czynienia z interakcją lekową.

### ZAPOBIEGANIE ZAKRZEPICY W DES

Istotną część przypadków zakrzepicy w DES, zwłaszcza zakrzepicy późnej i bardzo późnej, występuje po zaprzestaniu stosowania skojarzonego leczenia przeciwplatekcyjnego. W materiale Daemena i wsp. spośród 91 pacjentów ze wczesną (ostra i podostrą) zakrzepicą w DES 86,7% uczestników badania otrzymywało w chwili wystąpienia zakrzepicy skojarzone leczenie przeciwplatekcyjne, 8,9% chorych było leczonych jednym lekiem przeciwplatekcyjnym, a 4,4% osób nie stosowało żadnego leczenia przeciwplatekcyjnego [32]. Odpowiadające odsetki w grupie 61 chorych z późną i bardzo późną zakrzepicą w DES wynosiły 23,0, 50,8 i 26,2%. W rejestrze z Mediolanu zakrzepica w DES wystąpiła aż u 29% chorych, u których przedwcześnie zakończono podwójną terapię przeciwplatekową [72]. Podobnie w pracy Kuchulakantiego i wsp. wśród 38 pacjentów z potwierdzoną angiograficznie zakrzepicą w DES 14 chorych zaprzestano stosowania kłopidogrelu przed zdarzeniem. U pacjentów

z podostrą zakrzepicą czas między odstawieniem kłopidogrelu a wystąpieniem zakrzepicy w stencie wynosił  $6,2 \pm 4,9$  dnia, podczas gdy u osób z późną zakrzepicą okres ten wydłużył się do  $55,5 \pm 34,5$  dnia [87]. Z kolei w koreańskim badaniu Parka i wsp., obejmującym 1911 chorych, częstość zakrzepicy w stencie u pacjentów, którzy zaprzestali stosowania kłopidogrelu i/lub kwasu acetylosalicylowego przed upływem 6 miesięcy po wszczęciu DES była równa 7,8% w porównaniu z 0,5% u osób, które w tym okresie otrzymały skojarzone leczenie przeciwplatekowe ( $p < 0,001$ ) [125]. W tej grupie pacjentów w trakcie okresu obserwacji o medianie 19,4 miesiąca jedynie 36% chorych z późną zakrzepicą w DES było leczonych zarówno kłopidogrelem jak i kwasem acetylosalicylowym w chwili zdarzenia. Także w cytowanym wcześniej badaniu BASKET-LATE przerwanie leczenia kłopidogrelem 6 miesięcy po PTCA wydaje się mieć podstawowe znaczenie w odniesieniu do występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. W okresie 30 dni od interwencji oceniana łącznie częstość zgonów i zawałów serca była wyższa po wszczęciu BMS niż DES (4,6 vs. 2,0%;  $p = 0,05$ ), podczas gdy między 7. a 18. miesiącem po zabiegu obserwowano odwrotną tendencję (1,3 vs. 4,9%;  $p = 0,01$ ) [130]. Amerykańskie towarzystwa naukowe opublikowały w ubiegłym roku swoje stanowisko w sprawie zapobiegania przedwczesnemu odstawianiu leków przeciwplatekowych u chorych po implantacji stentu wewnątrzwieńcowego [53]. Wytyczne amerykańskie [158] zalecają podwójną terapię przeciwplatekową (tzn. łącznie stosowanie kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu) przez co najmniej 3 miesiące po wszczęciu SES i co najmniej 6 miesięcy po implantacji PES, optymalnie przez 12 miesięcy u chorych bez dużego ryzyka krwawień (klasa zaleceń I, stopień wiarygodności B), podczas gdy odpowiadające wytyczne europejskie [155] rekomendują powyższe leczenie przez 6–12 miesięcy po PTCA z użyciem DES (klasa zaleceń I, stopień wiarygodności C).

Należy jednak wspomnieć, że w niedawno opublikowanym rejestrze z Uniwersytetu Duke obejmującym 4666

pacjentów leczonych PTCA stwierdzono istotnie mniejszą śmiertelność oraz znacznie rzadsze występowanie złożonego punktu końcowego obejmującego zgon i zawał serca po 6, 12 i 24 miesiącach u chorych ze wszczepionym DES, którzy przyjmowali kłopidogrel w wyżej wymienionych punktach czasowych w porównaniu z osobami niestosującymi tego leku [40]. Podobnego efektu nie stwierdzono u osób, którym implantowano BMS. Jednak skojarzona terapia przeciwplatekowa istotnie zwiększa ryzyko krwawień. W badaniu kliniczno-kontrolnym opublikowanym przez Hallasa i wsp. łączne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu w porównaniu z brakiem leczenia przeciwplatekowego zwiększało 7,4 razy (95% przedział ufności 3,5–15,0) ryzyko poważnego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego [60]. Użycie skojarzonej terapii przeciwplatekowej u 124 osób w ciągu 1 roku wiązało się z ryzykiem 1 dodatkowego krwawienia.

Obecnie laboratoryjna ocena odpowiedzi na leczenie przeciwplatekowe nie jest powszechnie zalecana w praktyce klinicznej [106,128,129]. W razie stwierdzenia zakrzepicy w stencie należy sprawdzić czy chory na pewno przyjmuje lek lub czy mamy do czynienia z interakcją lekową. Wyjątkiem są amerykańskie wytyczne dotyczące PCI stwierdzające, że „Badania agregacji płytek krwi mogą być przydatne u pacjentów, u których podostra zakrzepica może być śmiertelna (PCI pnia lewej tętnicy wieńcowej lub jego bifurkacji, angioplastyka ostatniego drożnego naczynia). Jeśli stopień inhibicji agregacji płytek nie osiąga 50% należy rozważyć zwiększenie dawki kłopidogrelu do 150 mg/dobę (klasa zaleceń IIb, stopień wiarygodności C)” [158]. Niemniej, zalecenia te nie precyzują, jakiego testu do pomiaru agregacji należy użyć. Society for Cardiovascular Angiography and Interventions w ostatnio opublikowanym stanowisku grupy ekspertów sugeruje, że badanie odpowiedzi na leczenie przeciwplatekowe powinno być rozważane u chorych, których charakterystyka kliniczna i angiograficzna wiąże się z wysokim ryzykiem zakrzepicy w stencie: osób z cukrzycą, ostrym zespołami wieńcowymi, niską frakcją wyrzutową lewej komory, niewydolnością nerek, angioplastyką bifurkacji, małych naczyń, w przypadku konieczności wszczepienia długiego stentu/ów, pozostawienia dyssekcji i braku całkowitego przylegania stentu do ściany naczynia [64].

Podstawowym zagadnieniem wydaje się kwalifikacja pacjentów i zmian miażdżycowych do implantacji DES. Wszczepienia stentów uwalniających leki należy szczególnie unikać u chorych, u których istnieje uzasadnione ryzyko nieprzestrzegania zaleceń lekarskich, u osób, u których jest planowany w najbliższej przyszłości zabieg chirurgiczny wymagający przerwania skojarzonego leczenia przeciwplatekowego oraz u pacjentów z dużym ryzykiem krwawień.

Society for Cardiovascular Angiography and Interventions w swoim stanowisku na temat późnej zakrzepicy w DES podkreśla, aby do wszystkich zabiegów PTCA kwalifikować wyłącznie pacjentów z udokumentowanym niedokrwieniem [64]. Przy braku dowodów na niedokrwienie przed interwencją lub obecności kilku granicznych zwożeń pomocne mogą być pomiar cząstkowej rezerwy przepływu (wartość  $<0,75$  charakteryzuje zmiany istotne) lub ultrasonografia wewnątrznaczyniowa (istotne zwężenia przy minimalnym polu przekroju poprzecznego  $<6$  mm<sup>2</sup>

dla pnia lewej tętnicy wieńcowej oraz  $<4$  mm<sup>2</sup> dla pozostałych naczyń). Doświadczenia ośrodka z Waszyngtonu wskazują na porównywalne wyniki leczenia DES i BMS dużych naczyń (tętnic wieńcowych o średnicy  $\geq 3,5$  mm) [163]. Z kolei analiza wyników badania BASKET wykazała, że DES redukowało częstość ponownych rewaskularyzacji i ocenianych łącznie zgonów i zawałów serca w 18-miesięcznej obserwacji jedynie u pacjentów ze zmianami w naczyniach o małej średnicy ( $<3,0$  mm) oraz w przypadku PTCA graftów żylnych [16].

W amerykańskim rejestrze PREMIER obejmującym 500 chorych z ostrym zawałem serca leczonych PTCA z implantacją DES aż 68 pacjentów (13,6%) przestało przyjmować kłopidogrel przed upływem 30 dni od zabiegu [160]. Wśród tych osób obserwowano znacznie wyższą śmiertelność w ciągu kolejnych 11 miesięcy w porównaniu do osób, które kontynuowały terapię kłopidogrelem (7,5 vs. 0,7%,  $p<0,0001$ ). Pacjenci, którzy samowolnie odstawili pochodną tienopirydyny byli: starsi, gorzej wykształceni, posiadali niższe ubezpieczenie zdrowotne, rzadziej otrzymywali przy wypisie wyczerpującą informację odnośnie stosowanego leczenia farmakologicznego oraz rzadziej byli kierowani na poszpitalną rehabilitację pozawałową.

Dane o wynikach pozasercowych zabiegów chirurgicznych wykonanych wkrótce po PTCA dotyczą głównie pacjentów leczonych BMS. Trzeba podkreślić, że przerwanie skojarzonego leczenia przeciwplatekowego w okresie pierwszych 3–4 tygodni po zabiegu wszczepienia stentu klasycznego niesie ze sobą katastrofalne konsekwencje. W grupie 40 chorych Kałuża i wsp. stwierdzili bardzo dużą liczbę powikłań niedokrwiennych (7 zawałów serca), 11 krwawień i aż 8 zgonów [77]. Tak dużą liczbę krwawień tłumaczy się tym, że doustne leczenie najczęściej przerywano krótko przed zabiegiem chirurgicznym (średnio 48 godzin wcześniej). Jednocześnie krwawienia sprawiały, iż ponowne rozpoczęcie doustnego leczenia przeciwplatekowego było opóźnione. Wszystkie zdarzenia wystąpiły w okresie pierwszych 14 dni po angioplastyce wieńcowej. Także w rejestrze z Washington Hospital Center obejmującym pacjentów poddanych zabiegowi chirurgicznemu w ciągu 3 tygodni od implantacji stentu klasycznego zmarło 6 z 7 chorych, którym odstawiono pochodną tienopirydyny, prawdopodobnie z powodu zakrzepicy w stencie [152]. W materiale z University of Texas 28 chorych poddano 41 dużym zabiegom chirurgicznym po okresie o medianie 260 dni po wszczepieniu DES [24]. Z czego aż 26 operacji wykonano ponad 6 miesięcy po PTCA i tylko 4 przed upływem 30 dni od interwencji. W trakcie zabiegów chirurgicznych leczenie kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem otrzymywało odpowiednio 78 i 41% chorych. Nie stwierdzono zgonów i zawałów serca w okresie okołoperacyjnym, dwie osoby wymagały przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych. Riddell i wsp. zalecają, jeśli to możliwe, odroczenie operacji chirurgicznej do upływu 6 tygodni po wszczepieniu BMS i 1 roku po implantacji DES [133]. Konieczność wykonania zabiegu przed upływem powyższych terminów wiąże się z wysokim ryzykiem zakrzepicy w stencie. W takim przypadku, o ile nie ma bezwzględnych przeciwwskazań, należy kontynuować skojarzone leczenie przeciwplatekowe. Natomiast jeśli trzeba odstawić któryś z leków, zazwyczaj przerywa się leczenie pochodną tienopirydyny. U osób z dużym ryzy-

kiem zakrzepicy w stencie należy rozważyć użycie dożylnych krótko działających inhibitorów glikoproteiny IIb/IIIa [133]. Natomiast jeśli jeszcze przed leczeniem rewaskularyzacyjnym, wiemy o konieczności pilnego zabiegu chirurgicznego, należy rozważyć angioplastykę balonową, pomostowanie aortalno-więcicowe lub wszczepienie stentu pokrywanego przeciwciałami przeciwko receptorowi CD 34. Stosunkowo często pacjenci poddawani zabiegom stomatologicznym (ekstrakcje, czyszczenie zębów) mają odstawiane leczenie przeciwplatekowe. W randomizowanym badaniu wykazano, że częstość pozabiegowych krwawień nie różniła się u osób zażywających kwas acetylosalicylowy i placebo [177]. American Dental Association, biorąc pod uwagę szeroką dostępność i łatwość użycia metod wspomagających utrzymanie miejscowej hemostazy (spongostany, kleje tkankowe, szwy), nie zaleca przerywania leczenia przeciwplatekowego przed zabiegami stomatologicznymi [53].

### PERSPEKTYWY NA PRZYSZŁOŚĆ

Znaczne nadzieje wiąże się z kolejnymi generacjami DES, zawierającymi nowe substancje przeciwo proliferacyjne, bardziej biokompatybilne polimery i cieńsze stenty, oraz innowacyjnymi lekami przeciwplatekowymi o silnym działaniu antyagregacyjnym przy korzystnym profilu bezpieczeństwa (kandydaci to prasugrel, AZD 6140 i cilostazol).

Stenty pokrywane zotarolimusem i ewerolimusem, analogami sirolimusu, okazały się skuteczniejsze od BMS, przy większej utracie światła w przypadku ZES niż obserwowanej w SES, co jednak sugeruje obecność neointymy w obrębie stentu niezbędnej do wygojenia się naczynia [42,55]. W odniesieniu do stentu Endeavor (ZES) ważne znaczenie może mieć odmienny niż w przypadku stentów Cypher (SES) i Taxus (PES) profil uwalniania leku. 75% leku zdeponowanego na stencie Endeavor ulega elucji w ciągu 2 dni od wszczepienia, a 100% zotarolimusu uwalnia się w ciągu 10 dni. Odpowiadające wartości dla stentu Cypher wynoszą 10 i 30 dni. W badaniach przedklinicznych stenty uwalniające zotarolimus i ewerolimus wywoływały mniejszą miejscową reakcję zapalną i ulegały szybszej endotelizacji niż pierwsza generacja DES [117]. Platforma obu rodzajów stentów zbudowana jest ze stopu kobaltowo-chromowego. Pozwala to na zmniejszenie grubości stentów, przy zachowanej sile radialnej i dobrej widoczności w promieniach rentgenowskich, co przekłada się na mniejszy uraz ściany tętnicy w czasie implantacji i w konsekwencji ogranicza proliferację neointymy. Uważa się, że w przypadku stentu Endeavor (ZES) korzystne właściwości mogą w dużej mierze wynikać z użycia polimeru opartego na fosfatydylocholinie, głównym składniku błony komórkowej. Temu rodzajowi polimeru przypisuje się mniejszą trombogenną w porównaniu z dotychczas używanymi, co wydaje się potwierdzać rzadsze występowanie wczesnej zakrzepicy w ZES (0,3%), przy braku przypadków zakrzepicy między 14. dniem a końcem 24. miesiąca po interwencji w łącznej analizie badań ENDEAVOR I, ENDEAVOR II, ENDEAVOR II CA i ENDEAVOR III [49]. Z kolei stent Xience (EES) w badaniach SPIRIT i SPIRIT-II okazał się skuteczniejszy pod względem późnej utraty światła i angiograficznej restenozy niż stent kobaltowo-chromowy, będący jego matrycą oraz stent Taxus (PES) [145,147,174]. Dodatkowo sten-

ty uwalniające zotarolimus i ewerolimus nie wiązały się z dysfunkcją śródbłonna w dystalnym od stentu odcinku naczynia. Mimo iż powyższe stenty są zarejestrowane do użytku w Unii Europejskiej i Stanach Zjednoczonych, to do pełnej oceny bezpieczeństwa konieczne wydają się kolejne badania większej liczby uczestników oraz wydłużenie okresu obserwacji klinicznej. Dodatkowo, w niedawno opublikowanym wieloosrodkowym randomizowanym badaniu ENDEAVOR III u pacjentów leczonych stentami uwalniającymi zotarolimus obserwowano częściej angiograficzną restenozę niż w grupie SES (11,7 vs. 4,3%,  $p=0,04$ ) przy porównywanej konieczności operacji na kryteriach klinicznych ponownych zabiegów rewaskularyzacyjnych dotyczących poszerzanej zmiany w obu grupach (6,3 vs. 3,5%,  $p=0,34$ ) [78].

W badaniu TRITON-TIMI 38 u chorych leczonych prasugrelem stwierdzono znamienne mniej przypadków zakrzepicy w stencie oraz ocenianych łącznie zgonów sercowo-naczyniowych, zawałów serca i udarów mózgu niż u osób otrzymujących kłopidogrel (odpowiednio 1,1 vs. 2,4%,  $p<0,0001$  i 9,9 vs. 12,1%,  $p<0,0001$ ) [196]. Jakkolwiek w pierwszej z grup istotnie częściej występowały poważne krwawienia (2,4 vs. 1,8%,  $p=0,03$ ), w tym krwawienia zakończone zgonem (0,4 vs. 0,1%,  $p=0,002$ ). U pacjentów z dużym ryzykiem zakrzepicy w stencie koreańscy kardiolodzy sugerują zastosowanie potrójnej terapii przeciwplatekowej obejmującej oprócz kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu cilostazol [90]. Dodatkowo z tym, jeszcze niezarejestrowanym w Polsce, inhibitorem platekowej fosfodiesterazy III, wiąże się duże nadzieje w prewencji restenozy. W randomizowanym badaniu CREST 705 pacjentów poddanych skutecznej angioplastyce wieńcowej z implantacją stentu ze stali nierdzewnej przydzielono do stosowania cilostazolu w dawce  $1 \times 100$  mg przez 30 dni lub placebo oprócz standardowego leczenia przeciwplatekowego złożonego z kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu. W grupie zażywającej cilostazol w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo stwierdzono istotną redukcję angiograficznej restenozy (22,0 vs. 34,5%;  $p=0,002$ ) i znamienne większą minimalną średnicę światła w obrębie stentu (1,77 vs. 1,62 mm;  $p=0,01$ ) po 6 miesiącach od zabiegu. Zmniejszenie ryzyka nawrotu zwężenia dotyczyło także grup chorych o zwiększonym ryzyku restenozy, tzn. osób z cukrzycą (17,7 vs. 37,7%,  $p=0,01$ ), pacjentów poddanych angioplastyce naczynia o małej średnicy (23,6 vs. 35,2%,  $p=0,02$ ) i chorych, którym poszerzano długie zwężenie (29,9 vs. 46,6%,  $p=0,04$ ). W grupie pacjentów leczonych cilostazolem nie obserwowano zwiększonego ryzyka powikłań krwotocznych, zawału serca i zgonu [37].

Bardzo obiecująco przedstawiają się wyniki badań nad zastosowaniem stentów pokrywanych przeciwciałami przeciwko receptorowi CD34. Ze wspomnianym receptorem łączą się m.in. komórki progenitorowe śródbłonna. Na modelach zwierzęcych już po 1 godzinie od interwencji ponad połowa powierzchni stentu była pokryta komórkami macierzystymi, a po upływie 48 godzin od implantacji obserwowano pełną endotelizację stentu [121,169]. Ponad 80% komórek związanych z przeciwciałami antyCD 34 na powierzchni stentu wykazywało ekspresję antygenów typowych dla śródbłonna w porównaniu z 30% komórek na powierzchni BMS. Pierwsze badanie kliniczne z tym ro-

dzajem stentów, HEALING-FIM, dowiodło ich bezpieczeństwa i skuteczności [5]. U 16 chorych ze stabilną dławicą piersiową w 9-miesięcznym okresie obserwacji klinicznej zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły jedynie u 1 osoby (6,3%). Z kolei wieloośrodkowym projektem HEALING II objęto 63 osoby ze stabilną postacią choroby wieńcowej [142]. Angioplastyce wieńcowej z implantacją stentów pokrywanych przeciwciałami antiCD 34 o wymiarach 2,5–3,5 mm poddano tętnice natywne ze zmianami *de novo* lub zmianami restenotycznymi po angioplastyce balonowej typu B2 lub C. Średnia długość poszerzanej zmiany wynosiła 9,83 mm. Po 6 i 9 miesiącach obserwacji klinicznej częstości ponownych interwencji dotyczących poszerzanej zmiany i zdarzeń sercowo-naczyniowych były odpowiednio równe 6,3 i 7,9%. Nie obserwowano angiograficznych restenoz, przy średniej późnej utracie światła 0,48 mm. Późna utrata była odwrotnie proporcjonalna do liczby krążących we krwi komórek progenitorowych śródbłonna. W trakcie kolejnych 18 miesięcy po zabiegu nie zanotowano żadnych dodatkowych zdarzeń, a utrata światła w miejscu interwencji zmniejszyła się o 18% w kontrolnych badaniach angiograficznych między 6 i 18 miesiącem po PTCA. Leczenie kłopidogrelem stosowano jedynie przez 1 miesiąc. Nie obserwowano przypadków zakrzepicy w stencie. Obecnie trwa badanie HEALING IIb, oceniające wpływ stosowania atorwastatyny w dawce 1×80 mg przez 2 tygodnie przed zabiegiem na mobilizację komórek CD34+ oraz kliniczne wyniki PTCA u chorych z dławicą stabilną, oraz HEALING-AMI, oceniające wyniki leczenia w ostrym zawałe serca z uniesieniem odcinka ST. Prowadzony jest także rejestr e-HEALING, który ma objąć 5000 pacjentów ze stabilną i niestabilną chorobą wieńcową ze 120 ośrodków na całym świecie. Dotychczas u 1039 chorych 6 miesięcy po zabiegu ponowną rewaskularyzację uprzednio poszerzanej zmiany wykonano tylko u 2,89% pacjentów, przy częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w stencie odpowiednio 5,87 i 0,88% [35].

Także stenty pokrywane cyklicznym tripeptydem złożonym z dwóch cząsteczek kwasu asparaginowego przedzielonych cząsteczką glicyny skutecznie hamowały proliferację neointymy i przyspieszały endotelizację świńskich tętnic wieńcowych [14]. Zastosowany peptyd dzięki dużemu powinowactwu do integryny przyspieszał osiadanie komórek progenitorowych śródbłonna na powierzchni stentu.

Ciekawym kierunkiem badań są również prace nad stentami pokrywany estradiolem, który – oprócz powszechnie znanego korzystnego działania na profil lipidowy – hamuje proliferację i migrację miocytów gładkich, stymuluje syntezę tlenu azotu oraz blokuje ekspresję protoonkogenu *c-myc* zaangażowanego w tworzenie się neointymy [83]. W badaniach przedklinicznych stenty uwalniające 17β-estradiol istotnie ograniczały tworzenie neointymy, bez wpływu na endotelizację powierzchni stentu [83]. Po raz pierwszy ten rodzaj stentów u człowieka zastosowano w badaniu EASTER [1]. Spośród 30 chorych włączonych do programu angiograficzny nawrót zwężenia obserwowano jedynie u 1 osoby. Ponadto restenoza u tego pacjenta miała bezobjawowy charakter. W randomizowanym badaniu z Mediolanu

u chorych leczonych stentami uwalniającymi 17β-estradiol stwierdzono zmniejszenie (23 vs. 31%), aczkolwiek nieistotne statystycznie, występowania angiograficznej restenozy w porównaniu do osób, którym wszczepiono stenty klasyczne [3]. Dodanie 17β-estradiolu do sirolimusu w pozabawionych polimeru stentach nie wpływało na redukcję późnej utraty światła, konieczności ponownej rewaskularyzacji poszerzanej zmiany oraz częstości angiograficznej restenozy i zakrzepicy w stencie w randomizowanym badaniu ISAR-PEACE [2].

Inną interesującą opcją terapeutyczną wydają się stenty pokrywane azotkiem tytanu, które nie tylko zmniejszały adhezję płytek krwi i wiązanie fibrynogenu *in vitro*, ale także w porównaniu do BMS skutecznie zmniejszały proliferację neointymy (późna utrata światła po 6 miesiącach 0,55±0,63 vs. 0,90±0,76 mm, p=0,03) i zapobiegały nawrotowi zwężenia (15 vs. 33%, p=0,07) oraz konieczności ponownej rewaskularyzacji (7 vs. 23%, p=0,07) w randomizowanym badaniu obejmującym 92 pacjentów z dławicą piersiową [194].

O potencjalnych możliwościach wykorzystania dimetylosulfotlenku w kardiologii interwencyjnej donoszą badacze z Zurychu [21]. Ten związek, dotychczas wykorzystywany do przechowywania hematopoetycznych komórek progenitorowych, blokował ekspresję czynnika tkankowego zależną od NH2-końcowej kinazy c-Jun oraz kinazy p38. Co więcej, dimetylosulfotlenek hamował proliferację i migrację ludzkich miocytów gładkich, a w modelu mysim zapobiegał zakrzepicy tętnicy szyjnej.

## PODSUMOWANIE

Reasumując, DES poprzez zaburzone gojenie się ściany naczyń wiążą się ze zwiększonym ryzykiem bardzo późnej zakrzepicy. Jednak dotychczas brak jest jednoznacznych dowodów wskazujących na podwyższone ryzyko zgonów i zawałów serca u chorych leczonych DES zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami. Określenie korzyści i ryzyka implantacji DES poza dotychczas zarejestrowanymi wskazaniami wymaga dalszych badań. Szczególną niedogodnością związaną z implantacją DES jest konieczność długotrwałej podwójnej terapii przeciwpłytkowej. Należy w tym miejscu podkreślić wagę dokładnie zebranego wywiadu i ocenę ryzyka nieprzebrzegania zaleceń lekarskich przez pacjenta. Wraz z upowszechnieniem się DES niejednokrotnie w codziennej praktyce klinicznej spotykamy się z pacjentami, którzy wkrótce po wszczęciu tego rodzaju stentu muszą być poddani zabiegowi chirurgicznemu. Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia także stomatolodzy niechętnie podejmują się leczenia takich chorych.

Zdaniem autorów decyzja o wyborze konkretnego stentu (stent standardowy lub DES) powinna być podejmowana indywidualnie u każdego pacjenta. Przy wyborze należy uwzględnić: ryzyko nawrotu zwężenia, ryzyko krwawienia, prawdopodobieństwo zabiegu chirurgicznego w przyszłości, ryzyko zakrzepicy w stencie, w tym spowodowanej przedwczesnym zaprzestaniem stosowania leków przeciwpłytkowych oraz dane farmakoekonomiczne.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Abizaid A., Albertal M., Costa M.A., Abizaid A.S., Staico R., Feres F., Mattos L.A., Sousa A.G., Moses J., Kipshidize N., Roubin G.S., Mehran R., New G., Leon M.B., Sousa J.E.: First human experience with the 17-beta-estradiol-eluting stent: the Estrogen And Stents To Eliminate Restenosis (EASTER) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004; 43: 1118–1121
- [2] Adriaenssens T., Mehilli J., Wessely R., Ndrepepa G., Seyfarth M., Wiecek A., Blaich B., Iijima R., Pache J., Kastrati A., Schomig A.: Does addition of estradiol improve the efficacy of a rapamycin-eluting stent? Results of the ISAR-PEACE randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007; 49: 1265–1271
- [3] Airolidi F., Di Mario C., Ribichini F., Presbitero P., Sganzerla P., Ferrero V., Vassanelli C., Briguori C., Carlino M., Montorfano M., Biondi-Zoccai G.G., Chieffo A., Ferrari A., Colombo A.: 17-beta-estradiol eluting stent versus phosphorylcholine-coated stent for the treatment of native coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 2005; 96: 664–667
- [4] Ako J., Morino Y., Honda Y., Hassan A., Sonoda S., Yock P.G., Leon M.B., Moses J.W., Bonneau H.N., Fitzgerald P.J.: Late incomplete stent apposition after sirolimus-eluting stent implantation: a serial intravascular ultrasound analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005; 46: 1002–1005
- [5] Aoki J., Serruys P.W., van Beusekom H., Ong A.T., McFadden E.P., Sianos G., van der Giessen W.J., Regar E., de Feyter P.J., Davis H.R., Rowland S., Kutryk M.J.: Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34: the HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First In Man) Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005; 45: 1574–1579
- [6] Applegate R.J., Sacrinty M.T., Kutcher M.A., Baki T.T., Gandhi S.K., Santos R.M., Little W.C.: Comparison of drug-eluting versus bare metal stents on later frequency of acute myocardial infarction and death. *Am. J. Cardiol.*, 2007; 99: 333–338
- [7] Artang R., Dieter R.S.: Analysis of 36 reported cases of late thrombosis in drug-eluting stents placed in coronary arteries. *Am. J. Cardiol.*, 2007; 99: 1039–1043
- [8] Babinska A., Markell M.S., Salifu M.O., Akoad M., Ehrlich Y.H., Kornecki E.: Enhancement of human platelet aggregation and secretion induced by rapamycin. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1998; 13: 3153–3159
- [9] Bavry A.A., Kumbhani D.J., Helton T.J., Bhatt D.L.: What is the risk of stent thrombosis associated with the use of paclitaxel-eluting stents for percutaneous coronary intervention?: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005; 45: 941–946
- [10] Bavry A.A., Kumbhani D.J., Helton T.J., Borek P.P., Mood G.R., Bhatt D.L.: Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am. J. Med.*, 2006; 119: 1056–1061
- [11] Beohar N., Davidson C.J., Kip K.E., Goodreau L., Vlachos H.A., Meyers S.N., Benzuly K.H., Flaherty J.D., Ricciardi M.J., Bennett C.L., Williams D.O.: Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-eluting stents. *JAMA*, 2007; 297: 1992–2000
- [12] Bertrand M.E., Rupprecht H.J., Urban P., Gershlick A.H.: Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation*, 2000; 102: 624–629
- [13] Biondi-Zoccai G.G., Agostoni P., Sangiorgi G.M., Airolidi F., Cosgrave J., Chieffo A., Barbagallo R., Tamburino C., Vittori G., Falchetti E., Margheri M., Briguori C., Remigi E., Iakovou I., Colombo A.: Incidence, predictors, and outcomes of coronary dissections left untreated after drug-eluting stent implantation. *Eur. Heart J.*, 2006; 27: 540–546
- [14] Blindt R., Vogt F., Astafieva I., Fach C., Hristov M., Krott N., Seitz B., Kapurniotu A., Kwok C., Dewor M., Bosserhoff A.K., Bernhagen J., Hanrath P., Hoffmann R., Weber C.: A novel drug-eluting stent coated with an integrin-binding cyclic Arg-Gly-Asp peptide inhibits neointimal hyperplasia by recruiting endothelial progenitor cells. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006; 47: 1786–1795
- [15] Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., Hartigan P.M., Maron D.J., Kostuk W.J., Knudtson M., Dada M., Casperson P., Harris C.L., Chaitman B.R., Shaw L., Gosselin G., Nawaz S., Title L.M., Gau G., Blaustein A.S., Booth D.C., Bates E.R., Spertus J.A., Berman D.S., Mancini G.B., Weintraub W.S.: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 356: 1503–1516
- [16] Brunner-La Rocca H.P., Kaiser C., Pfisterer M.: Targeted stent use in clinical practice based on evidence from the BAsel Stent Cost Effectiveness Trial (BASKET). *Eur. Heart J.*, 2007; 28: 719–725
- [17] Buonamici P., Marcucci R., Migliorini A., Gensini G.F., Santini A., Panizza R., Moschi G., Gori A.M., Abbate R., Antoniucci D.: Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007; 49: 2312–2317
- [18] Butzal M., Loges S., Schweizer M., Fischer U., Gehling U.M., Hossfeld D.K., Fiedler W.: Rapamycin inhibits proliferation and differentiation of human endothelial progenitor cells *in vitro*. *Exp. Cell Res.*, 2004; 300: 65–71
- [19] Calver A.L., Blows L.J., Harmer S., Dawkins K.D., Gray H.H., Morgan J.H., Simpson I.A.: Clopidogrel for prevention of major cardiac events after coronary stent implantation: 30-day and 6-month results in patients with smaller stents. *Am. Heart J.*, 2000; 140: 483–491
- [20] Camenzind E., Steg P.G., Wijns W.: Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*, 2007; 115: 1440–1455
- [21] Camici G.G., Steffel J., Akhmedov A., Schafer N., Baldinger J., Schulz U., Shojaati K., Matter C.M., Yang Z., Luscher T.F., Tanner F.C.: Dimethyl sulfoxide inhibits tissue factor expression, thrombus formation, and vascular smooth muscle cell activation: a potential treatment strategy for drug-eluting stents. *Circulation*, 2006; 114: 1512–1521
- [22] Chen M.S., John J.M., Chew D.P., Lee D.S., Ellis S.G., Bhatt D.L.: Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am. Heart J.*, 2006; 151: 1260–1264
- [23] Cheneau E., Leborgne L., Mintz G.S., Kotani J., Pichard A.D., Satler L.F., Canos D., Castagna M., Weissman N.J., Waksman R.: Predictors of subacute stent thrombosis: results of a systematic intravascular ultrasound study. *Circulation*, 2003; 108: 43–47
- [24] Compton P.A., Zankar A.A., Adesanya A.O., Banerjee S., Brilakis E.S.: Risk of noncardiac surgery after coronary drug-eluting stent implantation. *Am. J. Cardiol.*, 2006; 98: 1212–1213
- [25] Cook S., Wenaweser P., Togni M., Billinger M., Morger C., Seiler C., Vogel R., Hess O., Meier B., Windecker S.: Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation*, 2007; 115: 2426–2434
- [26] Corbett S.J., Cosgrave J., Melzi G., Babic R., Biondi-Zoccai G.G., Godino C., Morici N., Airolidi F., Michev I., Montorfano M., Sangiorgi G.M., Bonizzoni E., Colombo A.: Patterns of restenosis after drug-eluting stent implantation: insights from a contemporary and comparative analysis of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Eur Heart J.*, 2006; 27: 2330–2337
- [27] Cosgrave J., Corbett S.J., Melzi G., Babic R., Biondi-Zoccai G.G., Airolidi F., Chieffo A., Sangiorgi G.M., Montorfano M., Michev I., Carlino M., Colombo A.: Late restenosis following sirolimus-eluting stent implantation. *Am. J. Cardiol.*, 2007; 100: 41–44
- [28] Cutlip D.E., Baim D.S., Ho K.K., Popma J.J., Lansky A.J., Cohen D.J., Carrozza J.P. Jr., Chauhan M.S., Rodriguez O., Kuntz R.E.: Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*, 2001; 103: 1967–1971
- [29] Cutlip D.E., Windecker S., Mehran R., Boam A., Cohen D.J., van Es G.A., Steg P.G., Morel M.A., Mauri L., Vranckx P., McFadden E., Lansky A., Hamon M., Krucoff M.W., Serruys P.W.: Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*, 2007; 115: 2344–2351
- [30] Daemen J., Garcia-Garcia H.M., Kukreja N., Imani F., de Jaegere P.P., Sianos G., van Domburg R.T., Serruys P.W.: The long term values of sirolimus- and paclitaxel eluting stents as compared to bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Eur. Heart J.*, 2007; 28: 26–32
- [31] Daemen J., Tanimoto S., Garcia-Garcia H.M., Kukreja N., van de Sande M., Sianos G., de Jaegere P.P., van Domburg R.T., Serruys P.W.: Comparison of three-year clinical outcome of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents versus bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the RESEARCH and T-SEARCH Registries). *Am. J. Cardiol.*, 2007; 99: 1027–1032
- [32] Daemen J., Wenaweser P., Tsuchida K., Abrecht L., Vaina S., Morger C., Kukreja N., Juni P., Sianos G., Hellige G., van Domburg R.T., Hess O.M., Boersma E., Meier B., Windecker S., Serruys P.W.: Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institution cohort study. *Lancet*, 2007; 369: 667–678



- [33] Degertekin M., Serruys P.W., Tanabe K., Lee C.H., Sousa J.E., Colombo A., Morice M.C., Ligthart J.M., de Feyter P.J.: Long-term follow up of incomplete stent apposition in patients who received sirolimus-eluting stent for *de novo* coronary lesions: an intravascular ultrasound analysis. *Circulation*, 2003; 108: 2747–2750
- [34] de Lezo J., Medina A., Pan M.: Drug-eluting stents for complex lesions: randomized rapamycin versus paclitaxel CORPAL study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005; 45(Suppl.A): 75A
- [35] de Winter R.: Interim Analysis of e-HEALING Post-Marketing. Data Presented at EuroPCR 2007. [http://www.europcronline.com/foexchange/news/detail\\_news.php?news\\_id=2070](http://www.europcronline.com/foexchange/news/detail_news.php?news_id=2070) (07.04.2008)
- [36] Dibra A., Kastrati A., Mehilli J., Pache J., Schühlen H., von Beckerath N., Ulm K., Wessely R., Dirschinger J., Schomig A.: Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 353: 663–670
- [37] Douglas J.S. Jr., Holmes D.R. Jr., Kereiakes D.J., Grines C.L., Block E., Ghazzal Z.M., Morris D.C., Liberman H., Parker K., Jurkowitz C., Murrah N., Foster J., Hyde P., Mancini G.B., Weintraub W.S.: Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation*, 2005; 112: 2826–2832
- [38] Doyle B., Rihal C.S., O'Sullivan C.J., Lennon R.J., Wiste H.J., Bell M., Bresnahan J., Holmes D.R. Jr.: Outcomes of stent thrombosis and restenosis during extended follow-up of patients treated with bare-metal coronary stents. *Circulation*, 2007; 116: 2391–2398
- [39] Dudek D.: Komentarz. *Kardiolog. Dopl.*, 2007; 6: 100–102
- [40] Eisenstein E.L., Anstrom K.J., Kong D.F., Shaw L.K., Tuttle R.H., Mark D.B., Kramer J.M., Harrington R.A., Matchar D.B., Kandzari D.E., Peterson E.D., Schulman K.A., Califf R.M.: Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*, 2007; 297: 159–168
- [41] Ellis S.G., Colombo A., Grube E., Popma J., Koglin J., Dawkins K.D., Stone G.W.: Incidence, timing, and correlates of stent thrombosis with the polymeric paclitaxel drug-eluting stent: a TAXUS II, IV, V, and VI meta-analysis of 3,445 patients followed for up to 3 years. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007; 49: 1043–1051
- [42] Fajadet J., Wijns W., Laarman G.J., Kuck K.H., Ormiston J., Munzel T., Popma J.J., Fitzgerald P.J., Bonan R., Kuntz R.E.: Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation*, 2006; 114: 798–806
- [43] Farb A., Burke A.P., Kolodgie F.D., Virmani R.: Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans. *Circulation*, 2003; 108: 1701–1706
- [44] FDA advises physicians of adverse events associated with Cordis Cypher coronary stents. Strona internetowa US Food and Drug Administration. Ogłoszenie nr T03-T71 z dnia 29. października 2003 r. <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01257.html> (07.04.2008)
- [45] Finn A.V., Joner M., Nakazawa G., Kolodgie F., Newell J., John M.C., Gold H.K., Virmani R.: Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation*, 2007; 115: 2435–2441
- [46] Finn A.V., Kolodgie F.D., Harnek J., Guerrero L.J., Acampado E., Tefera K., Skorija K., Weber D.K., Gold H.K., Virmani R.: Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation*, 2005; 112: 270–278
- [47] Finn A.V., Nakazawa G., Joner M., Kolodgie F.D., Mont E.K., Gold H.K., Virmani R.: Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2007; 27: 1500–1510
- [48] Fujii K., Carlier S.G., Mintz G.S., Yang Y.M., Moussa I., Weisz G., Dangas G., Mehran R., Lansky A.J., Kreps E.M., Collins M., Stone G.W., Moses J.W., Leon M.B.: Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005; 45: 995–998
- [49] Gershlick A., Kandzari D.E., Leon M.B., Wijns W., Meredith I.T., Fajadet J., Popma J.J., Fitzgerald P.J., Kuntz R.E.: Zotarolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease: clinical and angiographic outcomes in 1,317 patients. *Am. J. Cardiol.*, 2007; 100: 45M–55M
- [50] Gervasoni J.E. Jr., Hindenburg A.A., Vezeridis M.P., Schulze S., Wanebo H.J., Mehta S.: An effective *in vitro* antitumor response against human pancreatic carcinoma with paclitaxel and daunorubicin by induction of both necrosis and apoptosis. *Anticancer Res.*, 2004; 24(5A): 2617–2626
- [51] Gioia G., Matthai W., Benassi A., Rana H., Levite H.A., Ewing L.G.: Improved survival with drug-eluting stent implantation in comparison with bare metal stent in patients with severe left ventricular dysfunction. *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, 2006; 68: 392–398
- [52] Goy J.J., Stauffer J.C., Siegenthaler M., Benoit A., Seydoux C.: A prospective randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents in the real world of interventional cardiology: the TAXi trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005; 45: 308–311
- [53] Grines C.L., Bonow R.O., Casey D.E. Jr., Gardner T.J., Lockhart P.B., Moliterno D.J., O'Gara P., Whitlow P.: Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation*, 2007; 115: 813–818
- [54] Grube E., Lansky A., Hauptmann K.E., Di Mario C., Di Sciascio G., Colombo A., Silber S., Stumpf J., Reifart N., Fajadet J., Marzocchi A., Schofer J., Dumas P., Hoffmann R., Guagliumi G., Pitney M., Russell M.E.: High-dose 7-hexanoyltaxol-eluting stent with polymer sleeves for coronary revascularization: one-year results from the SCORE randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1368–1372
- [55] Grube E., Sonoda S., Ikeno F., Honda Y., Kar S., Chan C., Gerckens U., Lansky A.J., Fitzgerald P.J.: Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. *Circulation*, 2004; 109: 2168–2171
- [56] Gruntzig A.R.: Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*, 1978; 1: 263
- [57] Guagliumi G., Farb A., Musumeci G., Valsecchi O., Tsepili M., Motta T., Virmani R.: Images in cardiovascular medicine. Sirolimus-eluting stent implanted in human coronary artery for 16 months: pathological findings. *Circulation*, 2003; 107: 1340–1341
- [58] Gurbel P.A., Bliden K.P., Samara W., Yoho J.A., Hayes K., Fisha M.Z., Tantry U.S.: Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005; 46: 1827–1832
- [59] Gurbel P.A., Callahan K.P., Malinin A.I., Serebruany V.L., Gillis J.: Could stent design affect platelet activation? Results of the Platelet Activation in STenting (PAST) Study. *J. Invasive Cardiol.*, 2002; 14: 584–589
- [60] Hallas J., Dall M., Andries A., Andersen B.S., Aalykke C., Hansen J.M., Andersen M., Lassen A.T.: Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*, 2006; 333: 726
- [61] Hausleiter J., Kastrati A., Mehilli J., Vogeser M., Zohnhofer D., Schühlen H., Goos C., Pache J., Dotzer F., Pogatsa-Murray G., Dirschinger J., Heemann U., Schomig A.: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral sirolimus for restenosis prevention in patients with in-stent restenosis: the Oral Sirolimus to Inhibit Recurrent In-stent Stenosis (OSIRIS) trial. *Circulation*, 2004; 110: 790–795
- [62] Heller L.I., Shemwell K.C., Hug K.: Late stent thrombosis in the absence of prior intracoronary brachytherapy. *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, 2001; 53: 23–28
- [63] Hermiller J.B., Raizner A., Cannon L., Gurbel P.A., Kutcher M.A., Wong S.C., Russell M.E., Ellis S.G., Mehran R., Stone G.W.: Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus: the TAXUS-IV trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005; 45: 1172–1179
- [64] Hodgson J.M., Stone G.W., Lincoff A.M., Klein L., Walpole H., Botner R., Weiner B.H., Leon M.B., Feldman T., Babb J., Dehmer G.J.: Late stent thrombosis: considerations and practical advice for the use of drug-eluting stents: a report from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Drug-eluting Stent Task Force. *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, 2007; 69: 327–333
- [65] Hoffmann R., Morice M.C., Moses J.W., Fitzgerald P., Mauri L., Breithardt G., Schofer J., Serruys P., Stoll H.P., Leon M.B.: Impact of late incomplete stent apposition after sirolimus-eluting stent implantation on 4-year clinical events. Intravascular ultrasound analysis from the multicenter, randomized, RAVEL, E-SIRIUS and SIRIUS trials. *Heart*, 2008; 94: 322–328
- [66] Hofma S.H., van der Giessen W.J., van Dalen B.M., Lemos P.A., McFadden E.P., Sianos G., Ligthart J.M., van Esden D., de Feyter P.J., Serruys P.W.: Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 166–170
- [67] Holmes D.R. Jr., Moses J.W., Schofer J., Morice M.C., Schampart E., Leon M.B.: Cause of death with bare metal and sirolimus-eluting stents. *Eur. Heart J.*, 2006; 27: 2815–2822

- [68] Holmes D.R. Jr., Teirstein P., Satler L., Sketch M., O'Malley J., Popma J.J., Kuntz R.E., Fitzgerald P.J., Wang H., Caramanica E., Cohen S.A.: Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial. *JAMA*, 2006; 295: 1264–1273
- [69] Hong M.K., Mintz G.S., Lee C.W., Park D.W., Park K.M., Lee B.K., Kim Y.H., Song J.M., Han K.H., Kang D.H., Cheong S.S., Song J.K., Kim J.J., Park S.W., Park S.J.: Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up. *Circulation*, 2006; 113: 414–419
- [70] Huang H.W., Brent B.N., Shaw R.E.: Trends in percutaneous versus surgical revascularization of unprotected left main coronary stenosis in the drug-eluting stent era: a report from the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, 2006; 68: 867–872
- [71] Hwang C.W., Levin A.D., Jonas M., Li P.H., Edelman E.R.: Thrombosis modulates arterial drug distribution for drug-eluting stents. *Circulation*, 2005; 111: 1619–1626
- [72] Iakovou I., Schmidt T., Bonizzi E., Ge L., Sangiorgi G.M., Stankovic G., Airoldi F., Chieffo A., Montorfano M., Carlino M., Michev I., Corvaja N., Briguori C., Gerckens U., Grube E., Colombo A.: Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*, 2005; 293: 2126–2130
- [73] Jabara R., Chronos N., Tondato F., Conway D., Molema W., Park K., Mabin T., King S., Robinson K.: Toxic vessel reaction to an absorbable polymer-based paclitaxel-eluting stent in pig coronary arteries. *J. Invasive Cardiol.*, 2006; 18: 383–390
- [74] Jimenez-Quevedo P., Sabate M., Angiolillo D.J., Alfonso F., Hernandez-Antolin R., SanMartin M., Gomez-Hospital J.A., Banelos C., Escaned J., Moreno R., Fernandez C., Fernandez-Aviles F., Macaya C.: Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with *de novo* coronary stenoses: long-term results of the DIABETES trial. *Eur. Heart J.*, 2007; 28: 1946–1952
- [75] Jimenez-Quevedo P., Sabate M., Angiolillo D.J., Costa M.A., Alfonso F., Gomez-Hospital J.A., Hernandez-Antolin R., Banelos C., Goicolea J., Fernandez-Aviles F., Bass T., Escaned J., Moreno R., Fernandez C., Macaya C.: Vascular effects of sirolimus-eluting versus bare-metal stents in diabetic patients: three-dimensional ultrasound results of the Diabetes and Sirolimus-Eluting Stent (DIABETES) Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006; 47: 2172–2179
- [76] Joner M., Finn A.V., Farb A., Mont E.K., Kolodgie F.D., Ladich E., Kutys R., Skorija K., Gold H.K., Virmani R.: Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006; 48: 193–202
- [77] Kaluza G.L., Joseph J., Lee J.R., Raizner M.E., Raizner A.E.: Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000; 35: 1288–1294
- [78] Kandzari D.E., Leon M.B., Popma J.J., Fitzgerald P.J., O'Shaughnessy C., Ball M.W., Turco M., Applegate R.J., Gurbel P.A., Midei M.G., Badre S.S., Mauri L., Thompson K.P., LeNarz L.A., Kuntz R.E.: Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease: a randomized controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006; 48: 2440–2447
- [79] Kastrati A., Dibra A., Eberle S., Mehilli J., Suarez de Lezo J., Goy J.J., Ulm K., Schomig A.: Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, 2005; 294: 819–825
- [80] Kastrati A., Mehilli J., Pache J., Kaiser C., Valgimigli M., Kelbaek H., Menichelli M., Sabate M., Suttorp M.J., Baumgart D., Seyfarth M., Pfisterer M.E., Schomig A.: Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 356: 1030–1039
- [81] Kastrati A., Mehilli J., von Beckerath N., Dibra A., Hausleiter J., Pache J., Schühlen H., Schmitt C., Dirschinger J., Schomig A.: 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: 165–171
- [82] Katayama T., Ogata N., Tsuruya Y.: Restenosis developing over one year after implantation with a sirolimus-eluting stent: two case reports. *J. Cardiol.* 2007; 49: 345–352
- [83] Kipshidze N., Dangas G., Tsapenko M., Moses J., Leon M.B., Kutryk M., Serruys P.: Role of the endothelium in modulating neointimal formation: vasculoprotective approaches to attenuate restenosis after percutaneous coronary interventions. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004; 44: 733–739
- [84] Kotani J., Awata M., Nanto S., Uematsu M., Oshima F., Minamiguchi H., Mintz G.S., Nagata S.: Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006; 47: 2108–2111
- [85] Kozłowski M., Jabłoński M., Sukiennik A., Białoszyński T., Surman D., Kubica J.: Tętniak prawej tętnicy wieńcowej po implantacji stentu pokrywanego paklitaksem. *Folia Cardiol.*, 2005; 12: 873–878
- [86] Kubica J., Jabłoński M., Piasecki R., Sukiennik A., Radomski M., Rychter M., Bogdan M., Białoszyński T., Grzesk G., Sołoduch M.: Późna zakrzepica w stenencie powlekanym rapamycyną. *Folia Cardiol.*, 2004; 11: 309–314
- [87] Kuchulakanti P.K., Chu W.W., Torguson R., Ohlmann P., Rha S.W., Clavijo L.C., Kim S.W., Bui A., Gevorkian N., Xue Z., Smith K., Fournadjieva J., Suddath W.O., Satler L.F., Pichard A.D., Kent K.M., Waksman R.: Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation*, 2006; 113: 1108–1113
- [88] Lagerqvist B., James S.K., Stenestrand U., Lindback J., Nilsson T., Wallentin L.: Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 356: 1009–1019
- [89] Laskey W.K., Yancy C.W., Maisel W.H.: Thrombosis in coronary drug-eluting stents: report from the meeting of the Circulatory System Medical Devices Advisory Panel of the Food and Drug Administration Center for Devices and Radiologic Health, December 7–8, 2006. *Circulation*, 2007; 115: 2352–2357
- [90] Lee S.W., Park S.W., Hong M.K., Kim Y.H., Lee B.K., Song J.M., Han K.H., Lee C.W., Kang D.H., Song J.K., Kim J.J., Park S.J.: Triple versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting: impact on stent thrombosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005; 46: 1833–1837
- [91] Lenzen M.J., Boersma E., Bertrand M.E., Maier W., Moris C., Piscione F., Sechtem U., Stahle E., Widimsky P., de Jaegere P., Scholte op Reimer W.J., Mercado N., Wijns W.: Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization. *Eur. Heart J.*, 2005; 26: 1169–1179
- [92] Leon M.B., Abizaid A., Moses J.W.: Subgroup analysis from the Cypher clinical trials. W: The Cypher Stent: A New Gold Standard in the Treatment of Coronary Artery Disease. Cardiovascular Research Foundation, New York 2003, 54–57
- [93] Lerman A., Eeckhout E.: Coronary endothelial dysfunction following sirolimus-eluting stent placement: should we worry about it? *Eur. Heart J.*, 2006; 27: 125–126
- [94] Levin A.D., Vukmirovic N., Hwang C.W., Edelman E.R.: Specific binding to intracellular proteins determines arterial transport properties for rapamycin and paclitaxel. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 101: 9463–9467
- [95] Lincoff A.M., Popma J.J., Ellis S.G., Hacker J.A., Topol E.J.: Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: clinical, angiographic and therapeutic profile. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1992; 19: 926–935
- [96] Machecourt J., Danchin N., Lablanche J.M., Fauvel J.M., Bonnet J.L., Marliere S., Foote A., Quesada J.L., Eltchaninoff H., Vanzetto G.: Risk factors for stent thrombosis after implantation of sirolimus-eluting stents in diabetic and nondiabetic patients: the EVASTENT Matched-Cohort Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007; 50: 501–508
- [97] Mack M.J., Brown P.P., Kugelmass A.D., Battaglia S.L., Tarkington L.G., Simon A.W., Culler S.D., Becker E.R.: Current status and outcomes of coronary revascularization 1999 to 2002: 148,396 surgical and percutaneous procedures. *Ann. Thorac. Surg.*, 2004; 77: 761–766
- [98] Marks A.R.: Sirolimus for the prevention of in-stent restenosis in a coronary artery. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1307–1309
- [99] Marx S.O., Marks A.R.: Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation*, 2001; 104: 852–855
- [100] Marzocchi A., Piovaccari G., Manari A., Aurier E., Benassi A., Saia F., Casella G., Varani E., Santarelli A., Guastaroba P., Grilli R., Maresta A.: Comparison of effectiveness of sirolimus-eluting stents versus bare metal stents for percutaneous coronary intervention in patients at high risk for coronary restenosis or clinical adverse events. *Am. J. Cardiol.*, 2005; 95: 1409–1414
- [101] Matter C.M., Rozenberg I., Jaschko A., Greutert H., Kurz D.J., Wnendt S., Kuttler B., Joch H., Grunenfelder J., Zund G., Tanner F.C., Luscher T.F.: Effects of tacrolimus or sirolimus on proliferation of vascular smooth muscle and endothelial cells. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2006; 48: 286–292
- [102] Mauri L., Hsieh W.H., Massaro J.M., Ho K.K., D'Agostino R., Cutlip D.E.: Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 356: 1020–1029

- [103] McFadden E.P., Stabile E., Regar E., Cheneau E., Ong A.T., Kinnaird T., Suddath W.O., Weissman N.J., Torguson R., Kent K.M., Pichard A.D., Satler L.F., Waksman R., Serruys P.W.: Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*, 2004; 364: 1519–1521
- [104] Mehran R., Dangas G., Abizaid A.S., Mintz G.S., Lansky A.J., Satler L.F., Pichard A.D., Kent K.M., Stone G.W., Leon MB.: Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*, 1999; 100: 1872–1878
- [105] Meier P., Zbinden R., Togni M., Wenaweser P., Windecker S., Meier B., Seiler C.: Coronary collateral function long after drug-eluting stent implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007; 49: 15–20
- [106] Michelson A.D., Cattaneo M., Eikelboom J.W., Gurbel P., Kottke-Marchant K., Kunicki T.J., Pulcinelli F.M., Cerletti C., Rao A.K.: Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J. Thromb. Haemost.*, 2005; 3: 1309–1311
- [107] Miriuka S.G., Rao V., Peterson M., Tumiali L., Delgado D.H., Mohan R., Ramzy D., Stewart D., Ross H.J., Waddell T.K.: mTOR inhibition induces endothelial progenitor cell death. *Am. J. Transplant.*, 2006; 6: 2069–2079
- [108] Moreno R., Fernandez C., Calvo L., Sanchez-Recalde A., Galeote G., Sanchez-Aquino R., Alfonso F., Macaya C., Lopez-Sendon J.L.: Meta-analysis comparing the effect of drug-eluting versus bare metal stents on risk of acute myocardial infarction during follow-up. *Am. J. Cardiol.*, 2007; 99: 621–625
- [109] Moreno R., Fernandez C., Hernandez R., Alfonso F., Angiolillo D.J., Sabate M., Escaned J., Banuelos C., Fernandez-Ortiz A., Macaya C.: Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005; 45: 954–959
- [110] Morice M.C., Colombo A., Meier B., Serruys P., Tamburino C., Guagliumi G., Sousa E., Stoll H.P.: Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in *de novo* coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006; 295: 895–904
- [111] Morice M.C., Serruys P.W., Sousa J.E., Fajadet J., Ban Hayashi E., Perin M., Colombo A., Schuler G., Barragan P., Guagliumi G., Molnar F., Falotico R.: A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 346: 1773–1780
- [112] Moses J.W.: Head-to-head, complex DES trials highlight ACC '05. *J. Interv. Cardiol.*, 2005; 18: 299–302
- [113] Moses J.W., Leon M.B., Popma J.J., Fitzgerald P.J., Holmes D.R., O'Shaughnessy C., Caputo R.P., Kereiakes D.J., Williams D.O., Teirstein P.S., Jaeger J.L., Kuntz R.E.: Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 349: 1315–1323
- [114] Moussa I., Di Mario C., Reimers B., Akiyama T., Tobis J., Colombo A.: Subacute stent thrombosis in the era of intravascular ultrasound-guided coronary stenting without anticoagulation: frequency, predictors and clinical outcome. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997; 29: 6–12
- [115] Muldowney J.A. III, Stringham J.R., Levy S.E., Gleaves L.A., Eren M., Piana R.N., Vaughan D.E.: Antiproliferative agents alter vascular plasminogen activator inhibitor-1 expression: a potential prothrombotic mechanism of drug-eluting stents. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2007; 27: 400–406
- [116] Nakamura M., Kataoka T., Honda Y., Bonneau H.N., Hibi K., Kitamura K., Tamai H., Aizawa T., Yock P.G., Fitzgerald P.J.: Late incomplete stent apposition and focal vessel expansion after bare metal stenting. *Am. J. Cardiol.*, 2003; 92: 1217–1219
- [117] Nakazawa G., Finn A.V., John M.C., Kolodgie F.D., Virmani R.: The significance of preclinical evaluation of sirolimus-, paclitaxel-, and zotarolimus-eluting stents. *Am. J. Cardiol.*, 2007; 100: 36M–44M
- [118] Nayak A.K., Kawamura A., Nesto R.W., Davis G., Jarbeau J., Pyne C.T., Gossman D.E., Piemonte T.C., Riskalla N., Chauhan M.S.: Myocardial infarction as a presentation of clinical in-stent restenosis. *Circ. J.*, 2006; 70: 1026–1029
- [119] Nebeker J.R., Virmani R., Bennett C.L., Hoffman J.M., Samore M.H., Alvarez J., Davidson C.J., McKoy J.M., Raisch D.W., Whisenant B.K., Yarnold P.R., Belknap S.M., West D.P., Gage J.E., Morse R.E., Gligoric G., Davidson L., Feldman M.D.: Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006; 47: 175–181
- [120] Nordmann A.J., Briel M., Bucher H.C.: Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur. Heart J.*, 2006; 27: 2784–2814
- [121] Ong A.T., Aoki J., Kutryk M.J., Serruys P.W.: How to accelerate the endothelialization of stents. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.*, 2005; 98: 123–126
- [122] Ong A.T., Hoyer A., Aoki J., van Mieghem C.A., Rodriguez Granillo G.A., Sonnenschein K., Regar E., McFadden E.P., Sianos G., van der Giessen W.J., de Jaegere P.P., de Feyter P., van Domburg R.T., Serruys P.W.: Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005; 45: 947–953
- [123] Orford J.L., Lennon R., Melby S., Fasseas P., Bell M.R., Rihal C.S., Holmes D.R., Berger P.B.: Frequency and correlates of coronary stent thrombosis in the modern era: analysis of a single center registry. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002; 40: 1567–1572
- [124] Park D.W., Hong M.K., Mintz G.S., Lee C.W., Song J.M., Han K.H., Kang D.H., Cheong S.S., Song J.K., Kim J.J., Weissman N.J., Park S.W., Park S.J.: Two-year follow-up of the quantitative angiographic and volumetric intravascular ultrasound analysis after nonpolymeric paclitaxel-eluting stent implantation: late “catch-up” phenomenon from ASPECT Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006; 48: 2432–2439
- [125] Park D.W., Park S.W., Park K.H., Lee B.K., Kim Y.H., Lee C.W., Hong M.K., Kim J.J., Park S.J.: Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. *Am. J. Cardiol.*, 2006; 98: 352–356
- [126] Park S.J., Shim W.H., Ho D.S., Raizner A.E., Park S.W., Hong M.K., Lee C.W., Choi D., Jang Y., Lam R., Weissman N.J., Mintz G.S.: A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 348: 1537–1545
- [127] Parry T.J., Brosius R., Thyagarajan R., Carter D., Argentieri D., Falotico R., Siekierka J.: Drug-eluting stents: sirolimus and paclitaxel differentially affect cultured cells and injured arteries. *Eur. J. Pharmacol.*, 2005; 524: 19–29
- [128] Patrono C., Bachmann F., Baigent C., Bode C., De Caterina R., Charbonnier B., Fitzgerald D., Hirsh J., Husted S., Kvasnicka J., Montalescot G., Garcia Rodriguez L.A., Verheugt F., Vermylen J., Wallentin L., Priori S.G., Alonso Garcia M.A., Blanc J.J., Budaj A., Cowie M., Dean V., Deckers J., Fernandez Burgos E., Lekakis J., Lindahl B., Mazzotta G., Morais J., Oto A., Smiseth O.A., Morais J., Deckers J., Ferreira R., Mazzotta G., Steg P.G., Teixeira F., Wilcox R.: Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 2004; 25: 166–181
- [129] Patrono C., Collier B., Fitzgerald G.A., Hirsh J., Roth G.: Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004; 126(3 Suppl.): 234S–264S
- [130] Pfisterer M., Brunner-La Rocca H.P., Buser P.T., Rickenbacher P., Hunziker P., Mueller C., Jeger R., Bader F., Osswald S., Kaiser C.: BASKET-LATE Investigators: Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006; 48: 2584–2591
- [131] Pires N.M., Eefting D., de Vries M.R., Quax P.H., Jukema J.W.: Sirolimus and paclitaxel provoke different vascular pathological responses after local delivery in a murine model for restenosis on underlying atherosclerotic arteries. *Heart*, 2007; 93: 922–927
- [132] Rao S.V., Shaw R.E., Brindis R.G., Klein L.W., Weintraub W.S., Krone R.J., Peterson E.D.: Patterns and outcomes of drug-eluting coronary stent use in clinical practice. *Am. Heart J.*, 2006; 152: 321–326
- [133] Riddell J.W., Chiche L., Plaud B., Hamon M.: Coronary stents and noncardiac surgery. *Circulation*, 2007; 116: e378–e382
- [134] Rodriguez A.E., Granada J.F., Rodriguez-Alemparte M., Vigo C.F., Delgado J., Fernandez-Pereira C., Pocovi A., Rodriguez-Granillo A.M., Schulz D., Raizner A.E., Palacios I., O'Neill W., Kaluza G.L., Stone G.: Oral rapamycin after coronary bare-metal stent implantation to prevent restenosis: the Prospective, Randomized Oral Rapamycin in Argentina (ORAR II) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006; 47: 1522–1529
- [135] Rodriguez A.E., Maree A.O., Mieres J., Berrocal D., Grinfeld L., Fernandez-Pereira C., Curotto V., Rodriguez-Granillo A., O'Neill W., Palacios I.F.: Late loss of early benefit from drug-eluting stents when compared with bare-metal stents and coronary artery bypass surgery: 3 years follow-up of the ERACI III registry. *Eur. Heart J.*, 2007; 28: 2118–2125
- [136] Rowinsky E.K., Donehower R.C.: Paclitaxel (taxol). *N. Engl. J. Med.*, 1995; 332: 1004–1014
- [137] Russell M.E., Friedman M.I., Mascioli S.R., Stolz L.E.: Off-label use: an industry perspective on expanding use beyond approved indications. *J. Interv. Cardiol.*, 2006; 19: 432–438

- [138] Sandhu G., Doyle B., Singh R., Bell M., Bresnahan J., Mathew V., Holmes D., Lerman A., Rihal C.: Frequency, etiology, treatment, and outcomes of drug-eluting stent thrombosis during one year of follow-up. *Am. J. Cardiol.*, 2007; 99: 465–469
- [139] Sapra R., Kaul U., Gupta R.K., Kachru R., Ghose T., Sharma S., Parida A.K., Samal M.P., Singh B.: Delayed occurrence of restenosis in drug eluting stents: an evidence of delayed healing. *J. Assoc. Physicians India*, 2005; 53: 483–485
- [140] Schomig A., Dibra A., Windecker S., Mehilli J., Suarez de Lezo J., Kaiser C., Park S.J., Goy J.J., Lee J.H., Di Lorenzo E., Wu J., Juni P., Pfisterer M.E., Meier B., Kastrati A.: A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007; 50: 1373–1380
- [141] Schwartz R.S., Chronos N.A., Virmani R.: Preclinical restenosis models and drug-eluting stents: still important, still much to learn. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004; 44: 1373–1385
- [142] Serruys P.W.: The Genous endothelial capture system. Final results from the HEALING II Study. TCT 2005. *Am. J. Cardiol.*, 2005; 96(Suppl.7A): 7H
- [143] Serruys P.W., Degertekin M., Tanabe K., Abizaid A., Sousa J.E., Colombo A., Guagliumi G., Wijns W., Lindeboom W.K., Ligthart J., de Feyter P.J., Morice M.C.: Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (Randomized study with the sirolimus-eluting VELOCITY balloon-expandable stent in the treatment of patients with *de novo* native coronary artery Lesions) trial. *Circulation*, 2002; 106: 798–803
- [144] Serruys P.W., de Jaegere P., Kiemeneij F., Macaya C., Rutsch W., Heyndrickx G., Emanuelsson H., Marco J., Legrand V., Materne P., Belardi J., Sigwart U., Colombo A., Goy J.J., van den Heuvel P., Delcan J., Morel M.A.: A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1994; 331: 489–495
- [145] Serruys P.W., Ong A.T., Piek J.J., Neumann F.J., van der Giessen W.J., Wiemer M., Zeiher A., Grube E., Haase J., Thuesen L., Hamm C., Otto-Terlouw P.C.: A randomized comparison of a durable polymer everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: the SPIRIT first trial. *Euro Intervention*, 2005; 1: 58–65
- [146] Serruys P.W., Ormiston J.A., Sianos G., Sousa J.E., Grube E., den Heijer P., de Feyter P., Buszman P., Schomig A., Marco J., Polonski L., Thuesen L., Zeiher A.M., Bett J.H., Suttrop M.J., Glogar H.D., Pitney M., Wilkins G.T., Whitbourn R., Veldhof S., Miquel K., Johnson R., Coleman L., Virmani R.: Actinomycin-eluting stent for coronary revascularization: a randomized feasibility and safety study: the ACTION trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004; 44: 1363–1367
- [147] Serruys P.W., Ruygrok P., Neuzner J., Piek J., Seth A., Schofer J., Richardt G., Wiemer M., Carrie D., Thuesen L., Boone E., Miquel-Herbert K., Daemen J.: A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *Euro Intervention*, 2006; 2: 286–294
- [148] Serruys P.W., Strauss B.H., Beatt K.J., Bertrand M.E., Puel J., Rickards A.F., Meier B., Goy J.J., Vogt P., Kappenberg L.: Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N. Engl. J. Med.*, 1991; 324: 13–17
- [149] Serruys P.W., Unger F., Sousa J.E., Jatene A., Bonnier H.J., Schonberger J.P., Buller N., Bonser R., van den Brand M.J., van Herwerden L.A., Morel M.A., van Hout B.A.: Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1117–1124
- [150] Serry R., Penny W.F.: Endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent placement. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005; 46: 237–238
- [151] Shah V.M., Mintz G.S., Apple S., Weissman N.J.: Background incidence of late malapposition after bare-metal stent implantation. *Circulation*, 2002; 106: 1753–1755
- [152] Sharma A.K., Ajani A.E., Hamwi S.M., Maniar P., Lakhani S.V., Waksman R., Lindsay J.: Major noncardiac surgery following coronary stenting: when is it safe to operate? *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, 2004; 63: 141–145
- [153] Shuchman M.: Trading restenosis for thrombosis? New questions about drug-eluting stents. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 355: 1949–1952
- [154] Sigwart U., Puel J., Mirkovitch V., Joffre F., Kappenberg L.: Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N. Engl. J. Med.*, 1987; 316: 701–706
- [155] Silber S., Albertsson P., Aviles F.F., Camici P.G., Colombo A., Hamm C., Jorgensen E., Marco J., Nordrehaug J.E., Ruzyllo W., Urban P., Stone G.W., Wijns W.: Guidelines for percutaneous coronary interventions: the task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 2005; 26: 804–847
- [156] Siqueira D.A., Abizaid A.A., Costa J. de R., Feres F., Mattos L.A., Staico R., Abizaid A.A., Tanajura L.F., Chaves A., Centemero M., Sousa A.G., Sousa J.E.: Late incomplete apposition after drug-eluting stent implantation: incidence and potential for adverse clinical outcomes. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1304–1309
- [157] Slottow T.L., Waksman R.: Drug-eluting stent safety. *Am. J. Cardiol.*, 2007; 100(8B): 10M–17M
- [158] Smith S.C. Jr., Feldman T.E., Hirshfeld J.W. Jr., Jacobs A.K., Kern M.J., King S.B. III, Morrison D.A., O'Neill W.W., Schaff H.V., Whitlow P.L., Williams D.O., Antman E.M., Adams C.D., Anderson J.L., Faxon D.P., Fuster V., Halperin J.L., Hiratzka L.F., Hunt S.A., Jacobs A.K., Nishimura R., Ornato J.P., Page R.L., Riegel B.: ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline update for percutaneous coronary intervention-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006; 47: 216–235
- [159] Spaulding C., Daemen J., Boersma E., Cutlip D.E., Serruys P.W.: A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 356: 989–997
- [160] Spertus J.A., Kettelkamp R., Vance C., Decker C., Jones P.G., Rumsfeld J.S., Messenger J.C., Khanal S., Peterson E.D., Bach R.G., Krumholz H.M., Cohen D.J.: Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation*, 2006; 113: 2803–2809
- [161] Stahli B.E., Camici G.G., Steffel J., Akhmedov A., Shojaati K., Graber M., Luscher T.F., Tanner F.C.: Paclitaxel enhances thrombin-induced endothelial tissue factor expression via c-Jun terminal NH2 kinase activation. *Circ. Res.*, 2006; 99: 149–155
- [162] Steffel J., Latini R.A., Akhmedov A., Zimmermann D., Zimmerling P., Luscher T.F., Tanner F.C.: Rapamycin, but not FK-506, increases endothelial tissue factor expression: implications for drug-eluting stent design. *Circulation*, 2005; 112: 2002–2011
- [163] Steinberg D.H., Mishra S., Javadi A., Slottow T.L., Buch A.N., Roy P., Okabe T., Smith K.A., Torguson R., Xue Z., Pichard A.D., Satler L.F., Kent K.M., Suddath W.O., Waksman R.: Comparison of effectiveness of bare metal stents versus drug-eluting stents in large ( $\geq 3.5$  mm) coronary arteries. *Am. J. Cardiol.*, 2007; 99: 599–602
- [164] Stettler C., Wandel S., Allemann S., Kastrati A., Morice M.C., Schomig A., Pfisterer M.E., Stone G.W., Leon M.B., de Lezo J.S., Goy J.J., Park S.J., Sabate M., Suttrop M.J., Kelbaek H., Spaulding C., Menichelli M., Vermeersch P., Dirksen M.T., Cervinka P., Petronio A.S., Nordmann A.J., Diem P., Meier B., Zwahlen M., Reichenbach S., Trelle S., Windecker S., Juni P.: Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*, 2007; 370: 937–948
- [165] Stone G.W., Ellis S.G., Colombo A., Dawkins K.D., Grube E., Cutlip D.E., Friedman M., Baim D.S., Koglin J.: Offsetting impact of thrombosis and restenosis on the occurrence of death and myocardial infarction after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation. *Circulation*, 2007; 115: 2842–2847
- [166] Stone G.W., Ellis S.G., Cox D.A., Hermiller J., O'Shaughnessy C., Mann J.T., Turco M., Caputo R., Bergin P., Greenberg J., Popma J.J., Russell M.E.: A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 350: 221–231
- [167] Stone G.W., Ellis S.G., O'Shaughnessy C.D., Martin S.L., Satler L., McGarry T., Turco M.A., Kereiakes D.J., Kelley L., Popma J.J., Russell M.E.: Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. *JAMA*, 2006; 295: 1253–1263
- [168] Stone G.W., Moses J.W., Ellis S.G., Schofer J., Dawkins K.D., Morice M.C., Colombo A., Schampaert E., Grube E., Kirtane A.J., Cutlip D.E., Fahy M., Pocock S.J., Mehran R., Leon M.B.: Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 356: 998–1008
- [169] Szmítko P.E., Kutryk M.J., Stewart D.J., Strauss M.H., Verma S.: Endothelial progenitor cell-coated stents under scrutiny. *Can. J. Cardiol.*, 2006; 22: 1117–1119
- [170] Takano M., Ohba T., Inami S., Seimiya K., Sakai S., Mizuno K.: Angioscopic differences in neointimal coverage and in persistence of thrombus between sirolimus-eluting stents and bare metal stents after a 6-month implantation. *Eur. Heart J.*, 2006; 27: 2189–2195
- [171] Tanabe K., Serruys P.W., Degertekin M., Grube E., Guagliumi G., Urbaszek W., Bonnier J., Lablanche J.M., Siminiak T., Nordrehaug J., Figulla H., Drzewiecki J., Banning A., Hauptmann K., Dudek D., Bruining N., Hamers R., Hoye A., Ligthart J.M., Disco C., Koglin J., Russell M.E., Colombo A.: Incomplete stent apposition after implantation of paclitaxel-eluting stents or bare metal stents: insights from the randomized TAXUS II trial. *Circulation*, 2005; 111: 900–905

- [172] Togni M., Raber L., Cocchia R., Wenaweser P., Cook S., Windecker S., Meier B., Hess O.M.: Local vascular dysfunction after coronary paclitaxel-eluting stent implantation. *Int. J. Cardiol.*, 2007; 120: 212–220
- [173] Togni M., Windecker S., Cocchia R., Wenaweser P., Cook S., Billinger M., Meier B., Hess O.M.: Sirolimus-eluting stents associated with paradoxical coronary vasoconstriction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005; 46: 231–236
- [174] Tsuchida K., Piek J., Neumann F.J., van der Giessen W.J., Wiemer M., Zeiher A., Grube E., Haase J., Thuesen L., Hamm C., Veldhof S., Dorange C., Serruys P.W.: One-year results of a durable polymer everolimus-eluting stent in *de novo* coronary narrowings (The SPIRIT FIRST Trial). *Euro Intervention*, 2005; 1: 266–272
- [175] Uchida T., Farb A., Holton A., Duggirala H.: FDA Summary. [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4253oph1\\_17\\_FDA%20Summary.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4253oph1_17_FDA%20Summary.pdf) (07.04.2008)
- [176] Urban P., Gershlick A.H., Guagliumi G., Guyon P., Lotan C., Schofer J., Seth A., Sousa J.E., Wijns W., Berge C., Deme M., Stoll H.P.: Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation*, 2006; 113: 1434–1441
- [177] Valerin M., Brennan M., Noll J., Napenas J., Kent M., Fox P., Lockhart P.: Relationship between aspirin use and postoperative bleeding from dental extractions in a healthy population. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 2006; 102: 326
- [178] van der Giessen W.J., Lincoff A.M., Schwartz R.S., van Beusekom H.M., Serruys P.W., Holmes D.R. Jr., Ellis S.G., Topol E.J.: Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation*, 1996; 94: 1690–1697
- [179] van Domburg R.T., Lemos P.A., Takkenberg J.J., Liu T.K., van Herwerden L.A., Arampatzis C.A., Smits P.C., Daemen J., Venema A.C., Serruys P.W., Bogers A.J.: The impact of the introduction of drug-eluting stents on the clinical practice of surgical and percutaneous treatment of coronary artery disease. *Eur. Heart J.*, 2005; 26: 675–681
- [180] Vermeersch P., Agostoni P., Verheye S., Van den Heuvel P., Convens C., Van den Branden F., Van Langenhove G.: Increased late mortality after sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in diseased saphenous vein grafts: results from the randomized DELAYED RRISC Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007; 50: 261–267
- [181] Virchow R.L.: Thrombose und embolie: gefässentzündung und septische infection. W: *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin. Von Meidinger & Sohn, Frankfurt am Main 1856: 219–732*
- [182] Virmani R., Guagliumi G., Farb A., Musumeci G., Grieco N., Motta T., Mihalcsik L., Tsepili M., Valsecchi O., Kolodgie F.D.: Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation*, 2004; 109: 701–705
- [183] Virmani R., Liistro F., Stankovic G., Di Mario C., Montorfano M., Farb A., Kolodgie F.D., Colombo A.: Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system in humans. *Circulation*, 2002; 106: 2649–2651
- [184] Waksman R.: Late thrombosis after radiation. *Sitting on a time bomb. Circulation*, 1999; 100: 780–782
- [185] Waksman R., Buch A.N., Torguson R., Xue Z., Smith K., Javadi A., Chu W.W., Satler L.F., Kent K.M., Pichard A.D.: Long-term clinical outcomes and thrombosis rates of sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in an unselected population with coronary artery disease (REWARDS Registry). *Am. J. Cardiol.*, 2007; 100: 45–51
- [186] Wang F., Stouffer G.A., Waxman S., Uretsky B.F.: Late coronary stent thrombosis: early vs. late stent thrombosis in the stent era. *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, 2002; 55: 142–147
- [187] Wang T.H., Wang H.S., Soong Y.K.: Paclitaxel-induced cell death: where the cell cycle and apoptosis come together. *Cancer*, 2000; 88: 2619–2628
- [188] Wenaweser P., Dorffler-Melly J., Imboden K., Windecker S., Togni M., Meier B., Haeblerli A., Hess O.M.: Stent thrombosis is associated with an impaired response to antiplatelet therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005; 45: 1748–1752
- [189] Wenaweser P., Rey C., Eberli F.R., Togni M., Tuller D., Locher S., Remondino A., Seiler C., Hess O.M., Meier B., Windecker S.: Stent thrombosis following bare-metal stent implantation: success of emergency percutaneous coronary intervention and predictors of adverse outcome. *Eur. Heart J.*, 2005; 26: 1180–1187
- [190] Wessely R., Schomig A., Kastrati A.: Sirolimus and paclitaxel on polymer-based drug-eluting stents: similar but different. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006; 47: 708–714
- [191] Win H.K., Caldera A.E., Maresh K., Lopez J., Rihal C.S., Parikh M.A., Granada J.F., Marulkar S., Nassif D., Cohen D.J., Kleiman N.S.; EVENT Registry Investigators: Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. *JAMA*, 2007; 297: 2001–2009
- [192] Windecker S., Meier B.: Late coronary stent thrombosis. *Circulation*, 2007; 116: 1952–1965
- [193] Windecker S., Remondino A., Eberli F.R., Juni P., Raber L., Wenaweser P., Togni M., Billinger M., Tuller D., Seiler C., Roffi M., Corti R., Sutsch G., Maier W., Luscher T., Hess O.M., Egger M., Meier B.: Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 353: 653–662
- [194] Windecker S., Simon R., Lins M., Klaus V., Eberli F.R., Roffi M., Pedrazzini G., Moccetti T., Wenaweser P., Togni M., Tuller D., Zbinden R., Seiler C., Mehilli J., Kastrati A., Meier B., Hess O.M.: Randomized comparison of a titanium-nitride-oxide-coated stent with a stainless steel stent for coronary revascularization: the TiNOX trial. *Circulation*, 2005; 111: 2617–2622
- [195] Witkowski A.: Kardiologia interwencyjna: Jak leczylimy chorych w 2006 roku? Jakie są perspektywy na lata następne? *Post. Kardiol. Interw.*, 2007; 3: 76–79
- [196] Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., Montalescot G., Ruzyllo W., Gottlieb S., Neumann F.J., Ardissino D., De Servi S., Murphy S.A., Riesmeyer J., Weerakkody G., Gibson C.M., Antman E.M.: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 357: 2001–2015