

Stenty uwalniające leki – na rozdrożu?

Drug eluting stents: at the crossroads?

Maciej Karcz

Samodzielna Pracownia Hemodynamiki i I Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Warszawa

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej 2006; 2, 3 (5): 245–253

Słowa kluczowe: stenty uwalniające leki, restenoza, zakrzepica

Key words: drug eluting stents, restenosis, thrombosis

Stenty uwalniające leki antymitotyczne (*drug-eluting stents*, DES) stanowią przełom w zabiegowym leczeniu choroby wieńcowej. W roku 2001 w badaniu FIM (*first-in-man*, pierwsze zastosowanie u człowieka) okazało się, że stenty uwalniające sirolimus, czyli rapamycynę (*sirolimus-eluting stents*, SES), wszczepione do tętnic wieńcowych, nie powodują restenozy ocenianej angiograficznie i ultrasonograficznie po 4 i 12 miesiącach od zabiegu [1, 2]. Te fantastyczne wyniki potwierdzono w pierwszym randomizowanym badaniu RAVEL, w którym po 6 miesiącach częstość występowania restenozy w SES wynosiła 0% w porównaniu z 26,6% w konwencjonalnych stentach (*bare-metal stents*, BMS) [4]. Trzeba pamiętać, że w badaniach FIM i RAVEL stenty wszczepiano do zmian krótkich, pojedynczych, zlokalizowanych w szerokich tętnicach i nieostialnie, a zatem do zmian, w których również w przypadku konwencjonalnych stentów prawdopodobieństwo restenozy jest stosunkowo nieduże. W przeszłości podobny entuzjazm towarzyszył stentom radioaktywnym i brachyterapii wewnątrzwieńcowej, jednak jak się wkrótce okazało, stenty radioaktywne nie eliminowały restenozy, a jedynie opóźniały jej wystąpienie, a brachyterapia była okupiona znacznym zwiększeniem częstości występowania zarówno opóźnionej restenozy, jak i późnej zakrzepicy w stencie.

DES – pytania i odpowiedzi

Pojawiły się zatem następujące pytania:

1. Czy cudowne właściwości DES dotyczą także chorych z trudniejszymi sytuacjami angiograficznymi lub klinicznymi, czyli ze zmianami dłuższymi, w węższych tętnicach, położonymi na rozwidleniach, chorych z cukrzycą, z ostrymi zespołami wieńcowymi itp.?

2. Czy efekt jest trwały, czy też dochodzi do opóźnionej restenozy (*catch-up phenomenon*)?
3. Czy zmniejszenie częstości restenozy przekłada się na wyniki kliniczne?
4. Czy stenty uwalniające inne leki antymitotyczne mają równoważne działanie do SES?
5. Czy wobec opóźnienia śródbłonnkowania w obrębie DES nie ma zwiększonego ryzyka zakrzepicy?

Dziś, po 5 latach, po publikacji wyników licznych badań z randomizacją, rejestrów i metaanaliz (tab. 3. i 4.), można uznać, że znamy odpowiedzi na pierwsze cztery pytania (tab. 1.). Przy stosowaniu DES prawdopodobieństwo restenozy jest mniejsze niż przy BMS we wszystkich badanych sytuacjach klinicznych i angiograficznych, aczkolwiek nie jest ono równe zero, jak w badaniach FIM i RAVEL. DES zmniejszają częstość występowania restenozy u chorych ze zmianami dłuższymi i położonymi w węższych tętnicach [7, 13, 16, 19], chorych z cukrzycą [10, 14, 17], chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST [15], chorych, którym udrażnia się przewlekle zamknięte tętnice [22] i chorych ze zmianami położonymi na rozwidleniach tętnic (o ile założeniem jest stentowanie tylko głównego naczynia [23–25]). DES są także skuteczniejsze niż zwykła angioplastyka balonowa (sama [18] lub w skojarzeniu z brachyterapią [20, 21]) w zmniejszaniu częstości kolejnej restenozy przy leczeniu restenozy w BMS.

Mało wiadomo o skuteczności DES w leczeniu zwężeń w żylnych pomostach aortalno-wieńcowych. U chorych z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) zachodzi obawa, że w sytuacji zwiększonej trombogenności

Adres do korespondencji/Corresponding author: dr n. med. Maciej Karcz, Samodzielna Pracownia Hemodynamiki i I Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel. +48 601 29 19 42, faks +48 22 613 38 19, e-mail: alicjakaracz@poczta.onet.pl

wszczepianie stentów upośredzających śródbłonkowanie może negatywnie wpłynąć na wyniki. Wydaje się jednak, że SES przynoszą korzyść kliniczną w porównaniu z BMS [28, 29], podczas gdy stenty uwalniające paklitaksel (*paclitaxel-eluting stents*, PES) przypuszczalnie nie mają równoważnego działania [36] i wywierają neutralny wpływ na częstość zdarzeń po ich wszczępieniu w STEMI [30]). W przypadku zmian położonych na rozwidleniach nie jest wskazane rutynowe wszczępienie DES do bocznej gałęzi, bo takie postępowanie w porównaniu ze stentowaniem jedynie głównej tętnicy i stentowaniem bocznej gałęzi tylko w razie potrzeby (*provisional stenting*) zwiększa częstość restenozy w bocznej gałęzi [23–25]. Po elektywnym wszczępieniu DES do pnia lewej tętnicy wieńcowej (LTW) w obserwacjach odległych odnotowuje się istotną częstość zgonów lub zawałów serca, sięgającą 9–14% w ciągu 660 dni [27]. Skuteczność DES w porównaniu z klasycznym leczeniem kardiochirurgicznym choroby pnia LTW ma zostać porównana w badaniu COMBAT, do którego planuje się włączyć 1776 pacjentów.

Najprawdopodobniej u człowieka nie występuje zjawisko opóźnionej restenozy po wszczępieniu DES [3, 5, 6, 9].

Wszczepianie DES zamiast BMS nie zmniejsza częstości występowania twardych punktów końcowych, takich jak zgon lub zawał serca, w obserwacjach 9–12-miesięcznych. Zmniejszenie częstości występowania poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych (*major adverse cardiac events*, MACE) wynika wyłącznie ze znacznego zmniejszenia częstości ponownej (wynikającej z niedokrwienia) rewaskularyzacji tętnicy docelowej [8, 11].

Inne zarejestrowane DES (uwalniające inne leki antymitotyczne niż sirolimus) także zmniejszają częstość występowania restenozy w porównaniu z BMS. Wydaje się jednak, że siła działania hamującego proliferację neointymy w przypadku stentów uwalniających paklitaksel (PES) jest we wszystkich badanych grupach chorych nieco mniejsza niż stentów uwalniających sirolimus (SES) [31–35, 38], natomiast stenty uwalniające zotarolimus (ABT-578) wykazują o wiele słabsze działanie [26, 37] (tab. 4.). Stenty uwalniające aktywnymy-D nie zostały zarejestrowane, gdyż zwiększały częstość występowania restenozy angiograficznej i klinicznej oraz częstość występowania zakrzepicy [12], wbrew zachęcającym wynikom badań przedklinicznych (zmniejszenie proliferacji neointymy na modelu świńskim).

Odpowiedź na pytanie 5., podane powyżej, jest trudna. Na kongresie ACC wiosną 2006 r. przedstawiono wyniki badania BASKET-LATE, w którym w ciągu 12 miesięcy od momentu planowego odstawienia klopidogrelu (po 6 miesiącach od implantacji stentu) częstość zgonu/zawału serca oraz częstość zakrzepicy w stencie były większe u chorych z DES niż u chorych z BMS (odpowiednio 4,9 w porównaniu z 1,3%, $p=0,01$ i 2,6

w porównaniu z 1,3%, NS) [39]. Autorzy badania sformułowali wniosek, że wszczępienie DES zamiast BMS oszczędza 3 restenozy na każdym 100 pacjentów, ale kosztem 5 epizodów zakrzepicy.

Czy ryzyko zakrzepicy w DES jest większe niż w BMS?

Możliwość zwiększonego ryzyka zakrzepicy w DES w porównaniu z BMS brano pod uwagę od samego początku. Przesłanką teoretyczną do obaw był brak odnawiania się śródbłonka naczyniowego na obszarze naczyń, gdzie wszczępieno stent uwalniający leki antymitotyczne [52]. Tymczasem w kolejnych randomizowanych badaniach klinicznych o standardowym czasie obserwacji (9–12 miesięcy) częstość występowania zakrzepicy w DES nie różniła się od częstości występowania zakrzepicy w BMS [2, 4, 8, 11, 16, 19]. Zwiększonej częstości zakrzepicy nie stwierdzono też w kilku rejestrach (w tym w największym, międzynarodowym rejestrze e-Cypher), gdzie populacja chorych odpowiadała populacji spotykanej w codziennej praktyce klinicznej (*real life*) (tab. 5.) [44–49]. Jednocześnie pojawiały się pojedyncze opisy przypadków późnej (czyli >30. doby) zakrzepicy w DES, nawet po 17. i 21. miesiącu od zabiegu [40–42]. Odnotowywano przypadki, gdy u tego samego chorego angiograficznie potwierdzono zakrzepicę w DES, a BMS wszczępieno do innej tętnicy pozostawał drożny [40]. W połączonej analizie wydłużonych obserwacji klinicznych pacjentów uczestniczących w kluczowych randomizowanych badaniach klinicznych (RAVEL, SIRIUS, C-SIRIUS, E-SIRIUS, TAXUS-II, IV, VI) stwierdzono, że podczas gdy w grupie BMS zakrzepica nie wystąpiła później niż w 9. miesiącu od zabiegu, u pacjentów ze wszczępieniem DES przypadki zakrzepicy zdarzały się w 2. i 3. roku po zabiegu (łącznie 13 przypadków) [50].

Przyczyny zakrzepicy w DES są wielorakie. Główną rolę odgrywa najprawdopodobniej opóźnienie gojenia ściany tętnicy po urazie spowodowanym zabiegiem. W badaniach histopatologicznych stwierdzono, że nawet po wielu miesiącach od zabiegu endotelializacja DES jest mniejsza niż BMS [52]. Potencjalną przyczyną zakrzepicy mogą być reakcje nadwrażliwości na polimer, będący nośnikiem leku lub na sam lek bądź stent [51, 52]. Zakrzepicy sprzyja także występujące niekiedy zjawisko *late malapposition* (późne złe przyleganie DES, będące następstwem ogromnego wielokierunkowego pozytywnego remodelingu ściany tętnicy z wytworzeniem tętniaka) [51]. Czynnikiem wielokrotnie zwiększającym ryzyko wystąpienia zakrzepicy jest przerwanie przyjmowania podwójnego leczenia przeciwplatekowego [44, 48]. Potwierdzona angiograficznie późna zakrzepica w stencie najczęściej przebiega klinicznie jako zawał serca i jest obarczona bardzo wysoką śmiertelnością (15–45%) (tab. 2.) [44–47].

Tabela 1. Co wiadomo o stentach uwalniających leki?**Table 1. What is known about drug-eluting stents?**

• DES w porównaniu z BMS silnie i prawdopodobnie trwale zmniejszają proliferację neointymy, czego skutkiem jest wybitne zmniejszenie częstości restenozy (angiograficznej i klinicznej) prawdopodobnie we wszystkich typach zmian i u wszystkich grup chorych
• najprawdopodobniej po wszczępieniu DES nie występuje zjawisko opóźnionej restenozy w porównaniu z BMS (tzw. <i>catch-up phenomenon</i>)
• DES nie zmniejszają ryzyka zawału serca/zgonu, a częstość występowania MACE jest mniejsza w pierwszych 9–12 miesiącach po wszczępieniu DES niż BMS jedynie dzięki zmniejszeniu częstości ponownej rewaskularyzacji
• skuteczność różnych rodzajów DES w zapobieganiu restenozie nie jest taka sama
• wskazania do zabiegu, staranność wykonania nie powinny różnić się od implantacji BMS
• stosowanie DES wiąże się z problemem późnej zakrzepicy (<i>late stent thrombosis</i> , LAST), co może skutkować zwiększeniem ryzyka wystąpienia zawału serca/zgonu w obserwacjach odległych (patrz tab. 5.)

Tabela 2. Zakrzepica w stentach uwalniających leki**Table 2. Thrombosis in drug-eluting stents**

• podczas gdy częstość występowania podostrej zakrzepicy (<i>subacute thrombosis</i> , SAT) jest podobna po wszczępieniu DES jak po wszczępieniu BMS, wszczępienie DES najprawdopodobniej wiąże się ze zwiększoną częstością występowania późnej zakrzepicy (LAST)
• LAST jest zjawiskiem bardzo rzadkim (znacznie poniżej 1% w randomizowanych badaniach klinicznych), co utrudnia precyzyjne ustalenie jej faktycznej częstości występowania w codziennej praktyce
• z analizy dotychczas opublikowanych randomizowanych badań klinicznych wynika, że częstość występowania LAST zarówno po wszczępieniu DES, jak i PES jest większa o około 0,5% niż po wszczępieniu BMS; częstość ta może być istotnie większa u nieselekcjonowanych chorych w codziennej praktyce klinicznej
• LAST stanowi ponad połowę wszystkich przypadków zakrzepicy w DES w randomizowanych badaniach klinicznych, podczas gdy po wszczępieniu BMS 80–90% przypadków zakrzepicy to SAT
• podczas gdy w zasadzie nie obserwuje się LAST później niż po 9 miesiącach od wszczępienia BMS, przypadki LAST zdarzają się nawet w 4. roku po wszczępieniu DES; dotychczasowy okres obserwacji nie pozwala na ustalenie, kiedy kończy się tzw. <i>okno trombogenne</i> po wszczępieniu DES; tak późne występowanie LAST po wszczępieniu DES utrudnia ustalenie faktycznej częstości zjawiska przy typowym okresie obserwacji pacjentów po wszczępieniu stentu (9–12 miesięcy)
• z badań patologicznych wynika, że najważniejszą przyczyną LAST po wszczępieniu DES jest bardzo opóźnione gojenie ściany tętnicy i niepełna endotelializacja stentu; do innych przyczyn mogą należeć reakcje nadwrażliwości (na polimer będący nośnikiem leku lub na sam lek) i niedoskonałości techniki zabiegu (niepełne rozprężenie stentu); innym rzadkim zjawiskiem zwiększającym ryzyko późnej zakrzepicy jest <i>late acquired malapposition</i> (późne złe przyleganie stentu do ściany naczynia), co jest konsekwencją zdarzającego się niekiedy ogromnego pozytywnego remodelingu ściany naczynia we wszystkich kierunkach z wytworzeniem tętniaka między stentem a ścianą naczynia
• zakrzepica stosunkowo częściej występuje po wszczępieniu DES w tych sytuacjach klinicznych i angiograficznych, które w przypadku użycia BMS obarczone są stosunkowo dużym ryzykiem restenozy (małe naczynia, zmiany położone ostialnie lub na rozwidleniach, cukrzyca, niewydolność nerek) lub gdzie konsekwencje kliniczne ewentualnej restenozy są największe (pień lewej tętnicy wieńcowej), a więc tam, gdzie korzyść płynąca ze zmniejszenia ryzyka restenozy dzięki wszczępieniu DES może być największa
• często czynnikiem wyzwalającym zakrzepicę jest przerwanie przyjmowania pochodnej tienopirydyny lub obu leków przeciwplatekcyjnych albo samorzutnie przez pacjenta, albo jako zalecenie chirurga/dentysty przed planowanym zabiegiem, jednak do zakrzepicy może dochodzić również w czasie podwójnego leczenia przeciwplatekowego oraz u chorych po wielu miesiącach od zaprzestania przyjmowania kłopotogrelu, stabilnych w czasie przyjmowania kwasu acetylosalicylowego w monoterapii
• mimo niewielkiej częstości występowania zakrzepica w DES stanowi istotny problem kliniczny, gdyż w 15–45% przypadków kończy się zgonem, a w co najmniej 2/3 przypadków zawałem serca
• późna zakrzepica jest niewątpliwie największym dotychczas ujawnionym ograniczeniem stosowania DES

Co dalej?

W erze po badaniu BASKET-LATE niektórzy eksperci są zdania, że powinno się zupełnie zaprzestać wszczępienia DES do czasu rozwiązania problemu zakrzepicy. Inni uważają za wskazane i uzasadnione wszczępienie DES tylko tam, gdzie ryzyko restenozy po wszczępieniu BMS jest największe (np. w naczyniach o średnicy poniżej 2,8 mm, w długich zwężeniach, u chorych z cukrzy-

ca) lub tam, gdzie ewentualna restenoza może być groźna dla życia (pień LTW). Jeszcze inni mówią, że nie wolno się cofać i nadal zalecają wszczępienie DES bez ograniczeń. Wszyscy są zgodni, że kardiolog interwencyjny planujący wszczępienie DES powinien omówić z pacjentem zalety i potencjalne wady tego postępowania oraz upewnić się, że dany pacjent będzie mógł jak najdłużej przyjmować podwójne leczenie przeciwplatekowe (ze względów medycznych – nie ma zaplanowanych

Tabela 3. Wybrane badania, w których oceniano wyniki wszczepienia DES**Table 3.** Selected DES trials

Nazwa badania/ rejestr	Sytuacja kliniczna/ angiograficzna	Porównywane stenty lub techniki leczenia	Liczba chorych	Odsetek chorych z MACE	Odsetek chorych z restenozą angiograficzną	Late loss [mm]
RAVEL [4]	pojedyncze zmiany <i>de novo</i> dające się pokryć jednym stentem <18 mm, średnica tętnicy 2,5–3,5 mm	SES	120	5,8%	0%	-0,01
		BMS	118	28,8%*	26,6%*	0,80*
RAVEL (obserwacje 3-letnie) [5]	jw.	SES	120	16,7%	–	–
		BMS	118	34,5%*	–	–
RAVEL (obserwacje 5-letnie) [6]	jw.	SES	120	25,8%	–	–
		BMS	118	35,2%*	–	–
SVELTE [7]	małe tętnice (2,25–2,75 mm), długie zmiany (15–30 mm)	SES	101	0%	6,3%	0,22
		BMS	323	13,2%*	39,0%*	0,97*
SIRIUS [8]	pojedyncze zmiany <i>de novo</i> długości 15–30 mm	SES	533	7,1%	8,9%	0,17
		BMS	525	18,9%*	36,3%*	1,00*
SIRIUS (obserwacje 4-letnie) [9]	jw.	SES	533	16,3%	–	–
		BMS	525	30,5%*	–	–
SIRIUS (diabetic substudy) [10]	jw., chorzy z cukrzycą	SES	131	9,2%	17,6%	0,29
		BMS	148	25%*	50,5%*	1,29*
TAXUS-IV [11]	zmiany <i>de novo</i> długości 10–28 mm w naczyniach o średnicy 2,5–3,75 mm	PES	662	8,5%	7,9%	0,39
		BMS	652	15,0%*	26,6%*	0,92*
ACTION [12]	pojedyncze zmiany <i>de novo</i> w tętnicach o średnicy 3,0–4,0 mm, które można pokryć jednym stentem długości 18 mm	Act-D (wysoka dawka)	119	42,0%	28%	0,93
		Act-D (mała dawka)	120	33,3%	26%	1,01
		BMS	118	13,5%*	14%*	0,76*
SES-SMART [13]	zmiany <i>de novo</i> w małych naczyniach (średnica ≤2,75 mm)	SES	129	9,3%	12%	0,16
		BMS	128	31,3%*	60%*	0,69*
TAXUS-IV (cukrzyca) [14]	zmiany <i>de novo</i> u pacjentów z cukrzycą w badaniu TAXUS-IV	PES	155	15,6%	6,4%	0,22
		BMS	163	27,7%*	34,5%*	0,60*
TAXUS-IV (OZW) [15]	chorzy z OZW w badaniu TAXUS-IV	PES	237	11,1%	5,0%	0,34
		BMS	213	21,7%*	34,5%*	0,95*
TAXUS-VI [16]	długie (18–40 mm), złożone zmiany w tętnicach o średnicy 2,5–3,75 mm	PES	219	16,4%	12,4%	0,39
		BMS	227	22,5%	35,7%*	0,99*
DIABETES [17]	zmiany <i>de novo</i> u pacjentów z cukrzycą	SES	80	10,0%	7,8%	0,09
		BMS	80	36,3%*	33,7%*	0,67*
ISAR-DESIRE [18]	zmiany restenotyczne w stencie konwencjonalnym	SES	100	8,0%	14,3%	0,32
		PES	100	19,0%	21,7%	0,55*
		POBA	100	33,0%*	44,6%*	–
TAXUS-V [19]	zmiany <i>de novo</i> długości 10–46 mm w tętnicach o średnicy 2,25–4,0 mm, dozwolone rutynowe użycie wielu stentów	PES	577	15,0%	18,9%	0,49
		BMS	579	21,2%*	33,9%*	0,90*
TAXUS V ISR [20]	zmiany restenotyczne w stencie konwencjonalnym	PES	195	11,5%	14,5%	–
SISR [21]	zmiany restenotyczne w stencie konwencjonalnym	POBA+brachyterapia	201	20,1%*	31,2%*	–
		SES	259	12,4%	19,8%	–
		POBA+brachyterapia	125	21,6%*	29,5%	–

Tabela 3. cd.

Tabela 3. Continuation

PRISON II [22]	przewlekła niedrożność (>2 tygodni), randomizacja po udanej predylatacji	SES	100	4%	11%	0,05
		BMS	100	20%*	41%*	1,09*
ENDEAVOR II [26]	pojedyncze zmiany de novo 14–27 mm w tętnicach o średnicy 2,25–3,5 mm	zotarolimus	598	7,3%	13,2%	0,61
		BMS	599	14,4%*	35,0%*	1,03*
STRATEGY [28]	pierwotna angioplastyka w STEMI	SES+tirofiban	87	18%	9%	–
		BMS+abciximab	88	32%*	36%*	–
TYPHOON [29]	pierwotna angioplastyka w STEMI	SES	355	5,9%	3,5%	0,13
		BMS	357	14,6%*	20,3%*	0,83*
PASSION [30]	pierwotna angioplastyka w STEMI	PES	309	8,7%	–	–
		BMS	310	12,6%	–	–

BMS – stent konwencjonalny; DES – stent uwalniający lek; PES – stent uwalniający paclitaxel; SES – stent uwalniający sirolimus; POBA – angioplastyka balonowa (bez wszczepienia stentu); STEMI – ostry zawał serca z uniesieniem odcinka ST; MACE – poważne niepożądane zdarzenia sercowe (najczęściej definiowane jako zgon sercowy, zawał serca lub ponowna rewaskularyzacja danej tętnicy (wynikająca z niedokrwienia)); OZW – ostre zespoły wieńcowe; Act-D – stent uwalniający aktywnymylnę-D; zotarolimus – stent uwalniający zotarolimus; * $p < 0,05$; pozostałe porównania NS. Dane przedstawione w tabeli dotyczące „late loss” najczęściej odnoszą się do samego stentu, dane dotyczące częstości restenozji angiograficznej najczęściej odnoszą się do leczonego segmentu (stent + przyległe 5 mm odcinki tętnicy)

BMS – bare metal stent; DES – drug-eluting stent; PES – paclitaxel-eluting stent; SES – sirolimus-eluting stent; POBA – plain balloon angioplasty (no stent implanted); STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction; MACE – major adverse cardiac event (most often defined as the composite of cardiac death, myocardial infarction or (ischaemic) target vessel revascularization); OZW – acute coronary syndrome; Act-D – actinomycin-D-eluting stent; zotarolimus – zotarolimus-eluting stent; * $p < 0,05$, all other comparisons NS. In this table “late loss” most often refers to in-stent data and “częstość występowania restenozji angiograficznej” most often refers to the incidence of in-segment angiographic restenosis (stent + adjacent 5 mm long portions of the vessel on either end of stent)

Tabela 4. Badania, w których bezpośrednio porównywano wyniki wszczepienia 2 rodzajów DES (head-to-head comparison)

Tabela 4. Trials with head-to-head comparison of different DES types

Nazwa badania	Sytuacja kliniczna/ angiograficzna	Porównywane stenty	Łączna liczba chorych	Odsetek chorych z MACE	Odsetek chorych z restenozją angiograficzną	Late loss [mm]
SIRTAX [31]	zmiany de novo o dowolnej długości w tętnicach 2,25–4,0 mm	SES	503	6,2%	6,6%	0,13
		PES	509	10,8%*	11,7%*	0,25*
ISAR-DIABETES [32]	cukrzyca	SES	125	6,4%	6,9%	0,19
		PES	125	12,0%	16,5%*	0,46*
ISAR-DESIRE [18]	zmiany restenotyczne (>50%) w stencie konwencjonalnym	SES	100	8,0%	14,3%	0,32
		PES	100	19,0%*	21,7%	0,55*
REALITY [33]	1 lub 2 zmiany de novo w naczyniach o średnicy 2,25–3,00 mm	SES	701	10,7%	9,6%	0,09
		PES	685	11,4%	11,1%	0,31*
ISAR-SMART-3 [34]	zmiany de novo w naczyniach o średnicy <2,80 mm, chorzy bez cukrzycy	SES	180	6,6%	11,4%	0,25
		PES	180	14,7%	19,0%	0,56*
LONG DES-II [35]	zmiany o długości ≥ 25 mm	SES	250	–	3,0%	0,05
		PES	250	–	10,3%*	0,25*
PROSIT [36]	STEMI	SES	116	6,9%	–	0,16
		PES	115	14,8%	–	0,45*
ENDEAVOR III [37]	proste, krótkie zmiany de novo	SES	323	7,6%	2,1%	0,15
		zotarolimus	113	7,1%	9,2%*	0,60*
Kastrati et al. 2005 [38]	metaanaliza 6 randomizowanych badań PES vs SES	SES	2289	5,0% (TLR)	9,5%	–
		PES	2285	8,1%* (TLR)	13,7%*	–

TLR – ponowna rewaskularyzacja danej zmiany; pozostałe oznaczenia jak w tab. 3; * $p < 0,05$; pozostałe porównania NS

TLR – target lesion revascularization; other abbreviations as in tab. 3; * $p < 0,05$; all other comparisons NS

zotarolimus – stent uwalniający zotarolimus

Tabela 5. Wybrane badania i metaanalizy, w których oceniano częstość występowania zakrzepicy w DES**Table 5.** Selected trials and meta-analyses where the incidence of thrombosis in DES was evaluated

	Rodzaj stentu	Liczba chorych	Czas stosowania kłopidogrelu po zabiegu	Czas obserwacji	Zakrzepica łącznie podostra i późna)	Późna zakrzepica (>30 dni)	Zgon/zawał serca
Moreno i wsp. 2005 (metaanaliza 10 randomizowanych badań SES i PES vs BMS) [43]	DES	2602	1, 2, 3 lub 6 miesięcy	6, 9 lub 12 miesięcy	0,58%	0,25%	–
	BMS	2428	1 miesiąc		0,54%	0,23%	–
Moreno i wsp. 2005 (j.w.) [43]	SES	878	2 miesiące	9 miesięcy	0,57%	0,11%	–
	PES	1724	1, 2, 3 lub 6 miesięcy	6, 9 lub 12 miesięcy	0,58%	0,29%	–
Kastrati i wsp. 2005 (metaanaliza 6 randomizowanych badań PES vs SES) [38]	SES	3669	–	≥6 miesięcy	0,9%	–	4,9%
	PES				1,1%	–	5,8%
Iakovou i wsp. 2005 (rejestr 3-ośrodkowy) [44]	SES	1062	≥3 miesięcy	9 miesięcy	9/1062 (0,8%)	–	–
	PES	1167	≥6 miesięcy		20/1167 (1,7%)	–	–
	DES (łącznie)	2229	j. w.		29/2229 (1,3%)	15/2229 (0,7%)	–
Ong i wsp. 2005 (rejstry RESEARCH i T-SEARCH, Thoraxcentre, Rotterdam) [45,46]	SES	1017	3 lub 6 miesięcy	≥12 miesięcy	13/1017 (1,3%)	3/1017 (0,3%)	–
	PES	989	6 miesięcy	(śr. 18 miesięcy)	15/989 (1,5%)	5/989 (0,5%)	–
	DES (łącznie)	2006	j.w.		28/2006 (1,4%)	8/2006 (0,4%)	–
Kuchulakanti i wsp. 2006 (rejestr) [47]	DES	2974	–	12 miesięcy	38/2974 (1,3%)	8/2974 (0,3%)	–
Park i wsp. 2006 (rejestr 1-ośrodkowy) [48]	SES	1545	≥6 miesięcy	19 miesięcy	11/1545 (0,7%)	–	–
	PES	366		(mediana)	4/366 (1,1%)	–	–
	DES (łącznie)	1911			15/1911 (0,8%)	11/1911 (0,6%)	–
Urban i wsp. 2006 (e-Cypher, rejestr z 279 ośrodków) [49]	SES	15 157	–	12 miesięcy	0,87%	0,19%	–
Leon 2006 (metaanaliza wyników przedłużonych obserwacji w randomizowanych badaniach SES i PES vs BMS) [50]	DES	5193	1, 2, 3 lub 6 miesięcy	24 lub 36 miesięcy	n=24	powyżej 9 miesięcy n=13	–
	BMS		1 miesiąc		n=13	powyżej 9 miesięcy n=0*	–
TYPHOON [29]	SES	712	–	1 rok	3,4%	–	2,2%/1,1%
	BMS				3,6%	–	2,2%/1,4%
PASSION [30]	PES	309	6 miesięcy	1 rok	3/309 (1,0%)	–	4,5%/1,6%
	BMS	310			3/310 (1,0%)	–	6,5%/1,9%
BASKET-LATE [39]	DES (PES:SES = 1:1)	499	6 miesięcy	od zakończenia 6. miesiąca do 18 miesięcy	–	2,6%	4,9%
	BMS	244			–	1,3%	1,3%*

Oznaczenia jak w tab. 3.; * $p < 0,05$; pozostałe porównania NS
Abbreviations as in tab. 3.; * $p < 0,05$; all other comparisons NS

zabiegów operacyjnych ani zwiększonego przewlekłego ryzyka krwawień, ze względów ekonomicznych – będzie go stać na wykupienie leków). Należy pamiętać o możliwości zastąpienia kłopidogrelu tańszą tiklopidyną – jest ona wprawdzie obciążona większym ryzykiem działań niepożądanych, natomiast, jak się wydaje, jej skuteczność krótko- i średnioterminowa w zapobieganiu zdarzeniom zakrzepowym po wszczepieniu stentu jest co najmniej równa skuteczności kłopidogrelu [58, 59]. Nie wiadomo, jak długi powinien być okres stosowania pochodnej tienopirydyny. Martin Leon zaleca ostatnio rok, a 2 lata u pacjentów o dużym ryzyku; Antonio Colombo mówi przewrotnie, że najlepiej jest stosować kłopidogrel tak długo, „aż znajdzie się lekarza, który powie, że można przestać”. Tymczasem, jak wynika z niedawno opublikowanego amerykańskiego rejestru pierwotnych angioplastyk ze wszczepieniem DES w zawałe serca (PREMIER), 1/7 chorych przerywa podwójne leczenie przeciwplatekcyjne już przed upływem 30 dni i wiąże się to z ogromnym, istotnym statystycznie zwiększeniem śmiertelności między 2. a 12. miesiącem od zabiegu (7,5 vs 0,7%) [60]. Zdaniem autora, lekarz wypisujący do domu chorego, któremu wszczepiono DES, musi upewnić się, że każdy taki chory, niezależnie od swoich możliwości percepcji, rozumie, że przedwczesne przerwanie podwójnego leczenia przeciwplatekowego może skutkować zawałem serca lub zgonem.

W przyszłości teoretycznie można myśleć o kilku sposobach zapobiegania późnej zakrzepicy (niektóre z tych pomysłów już próbuje się realizować w praktyce):

- zastosowanie w DES takiego leku, który będzie miał porównywalną do sirolimusu skuteczność w hamowaniu proliferacji komórek mięśni gładkich, lecz który nie będzie hamował proliferacji komórek śródbłonna (np. takrolimus, czyli FK-506, w stentach JANUS [53]),
- uzyskanie takiego stężenia już stosowanego leku uwalnianego z powierzchni DES, w którym będzie on wybiórczo hamował proliferację jedynie komórek mięśni gładkich,
- zastosowanie adjuwantów, które w takim stopniu wybiórczo uwrażliwią komórki mięśni gładkich na antyproliferacyjne działanie leku uwalnianego z DES, że będzie można ten lek zastosować w stężeniu na tyle niskim, by nie wpływał na śródbłonek,
- dodanie do leku antymitotycznego leku stymulującego śródbłonkowanie (GCSF) (są już prace opisujące wyniki badań na modelu króliczym [54]),
- w celu uniknięcia przewlekłej reakcji nadwrażliwości na polimer: zastosowanie polimeru ulegającego biodegradacji [55, 57] lub naniesienie leku antymitotycznego bezpośrednio na stent (bez polimeru jako nośnika) [56];

- zastosowanie stentów ulegających biodegradacji;
- **dopóki wymienione wyżej hipotetyczne opcje pozostają poza codzienną praktyką kliniczną, istnieje możliwość zalecenia bezterminowego przyjmowania pochodnej tienopirydyny i kwasu acetylosalicylowego i nieprzerwywania leczenia przed zabiegami chirurgicznymi (zdaniem autora, tak powinno się postępować u chorych o dużym ryzyku, czyli np. u chorych z DES wszczepionym do pnia LTW lub jedynej drożnej tętnicy); ponadto ponieważ co najmniej 1/3 przypadków późnej zakrzepicy (*late stent thrombosis*, LAST) i niemal wszystkie przypadki podostrej zakrzepicy (*subacute stent thrombosis*, SAT) występują w trakcie podwójnego leczenia przeciwplatekowego [48], przynajmniej u chorych o dużym ryzyku należy rozważyć przeprowadzenie oceny agregacji płytek i – w przypadku stwierdzenia oporności na leki – intensyfikację leczenia przeciwplatekowego (na przykład podwojenie dawki podtrzymującej kłopidogrelu).**

Dotychczasowe doświadczenie ze stentami uwalniającymi leki powinno utwierdzić nas w przekonaniu, że nie istnieją *panacea*, oraz że należy zawsze krytycznie oceniać wyniki badań, zwłaszcza gdy dotyczą nowej metody leczenia. Wątpliwości, jakie się pojawiły, przemawiają za tym, że również w dobie DES każda interwencja przeszskórna powinna być dokładnie przemyślana i uzasadniona klinicznie. Nie wydaje się, by w najbliższej przyszłości słuszne było *profilaktyczne* wszczepianie stentów do zmian <50% średnicy naczynia, co zaczęto przed kilkoma laty rozważać (zabiegi takie wiążą się z 3,4% ryzykiem zawału serca w ciągu roku od zabiegu [61]). Nie wolno zapominać, że leczymy chorego, a nie zwężenie w tętnicy wieńcowej. Na niedawnym *World Congress of Cardiology* w Barcelonie przedstawiono 2 niezależne metaanalizy, w których stwierdzono, że w 4-letniej obserwacji DES wiązały się z większą częstością zgonów pozasercowych oraz z większą częstością zgonu lub zawału serca w porównaniu z BMS [62, 63]. Zabiegi kardiologii interwencyjnej, wykonywane u chorych ze stabilną chorobą wieńcową, mają na celu poprawę jakości życia, natomiast nie przynoszą (w odróżnieniu od zabiegów u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi) poprawy przeżywalności. W tej sytuacji absolutnej roszwagi wymaga kwalifikacja stabilnych pacjentów do zabiegów, które, poprawiając nawet trwale jakość życia, potencjalnie mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia zawału serca lub nawet zgonu w przyszłości.

Można mieć nadzieję, że podobnie jak to było w przypadku ryzyka ostrego zamknięcia tętnicy w czasie zwykłej angioplastyki balonowej (POBA) (z czym poradzono sobie, wprowadzając do praktyki konwencjonalne stenty) i podobnie jak w przypadku ryzyka podostre-

go zamknięcia tętnicy w przypadku implantacji konwencjonalnych stentów (co niemal wyeliminowano wprowadzeniem implantacji wysokociśnieniowej oraz dodaniem do kwasu acetylosalicylowego drugiego leku przeciwplatekowego z grupy tienopirydyn), tak i teraz zostanie znaleziony sposób przeciwdziałania późnemu zamknięciu naczynia (późnej zakrzepicy) po wszczępieniu DES. Stenty uwalniające leki antymitotyczne były i nadal są rewolucją w przezskórnym leczeniu choroby wieńcowej. Aby przynieść maksymalną korzyść pacjentom, należy dbać o staranne ustalanie wskazań do interwencji, nie-naganną technikę implantacji oraz mądre i troskliwe prowadzenie pacjentów po zabiegu.

Piśmiennictwo

- Sousa JE, Costa MA, Abizaid A i wsp. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103: 192-195.
- Sousa JE, Costa MA, Abizaid A i wsp. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001; 104: 2007-2011.
- Sousa JE, Costa MA, Abizaid A i wsp. Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. *Circulation* 2005; 111: 2326-2329.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE i wsp. RAVEL Study Group. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-1780.
- Fajadet J, Morice M-C, Bode C i wsp. Maintenance of Long-Term Clinical Benefit With Sirolimus-Eluting Coronary Stents. Three-Year Results of the Ravel Trial. *Circulation* 2005; 111: 1040-1044.
- Morice M-C. Five-year results of the RAVEL Trial. World Congress of Cardiology, Barcelona, Hiszpania, 2006.
- Meier B, Sousa E, Guagliumi G i wsp. SVELTE Study Group. Sirolimus-eluting coronary stents in small vessels. *Am Heart J* 2006; 151: 1019.e1-1019.e7.
- Moses JW, Leon MB, Popma JJ i wsp. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-1323.
- Leon MB. SIRIUS 4-year results. ACC 2006.
- Moussa I, Leon MB, Baim DS i wsp. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIRolimus-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation* 2004; 110: 2273-2278.
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA i wsp. TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221-231.
- Serruys PW, Ormiston JA, Sianos G i wsp. ACTION Investigators. Actinomycin-eluting stent for coronary revascularization. A randomized feasibility and safety study: the ACTION Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1363-1367.
- Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E i wsp. SES-SMART Investigators. Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 2727-2734.
- Hermiller JB, Raizner A, Cannon L i wsp. TAXUS-IV Investigators. 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.
- Moses JW, Mehran R, Nikolsky E i wsp. TAXUS-IV Investigators. Outcomes with the paclitaxel-eluting stent in patients with acute coronary syndromes: analysis from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1165-1171.
- Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G i wsp. TAXUS VI Investigators. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation* 2005; 112: 3306-3313.
- Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ i wsp. DIABETES Investigators. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation* 2005; 112: 2175-2183.
- Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N i wsp. ISAR-DESIRE Study Investigators. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 165-171.
- Stone GW, Ellis SG, Cannon L i wsp. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 1215-1223.
- Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD i wsp. TAXUS V ISR Investigators. 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.
- Holmes DR Jr, Teirstein P, Satler L i wsp. SISR Investigators. Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1264-1273.
- Suttorp MJ, Laarman GJ, Rahel BM i wsp. Primary stenting of totally occluded native coronary arteries II (PRISON II). *Circulation* 2006; 114: 921-928.
- Pan M, Suarez de Lezo J, Medina A i wsp. Rapamycin-eluting stents for the treatment of bifurcated coronary lesions: a randomized comparison of a simple versus complex strategy. *Am Heart J* 2004; 148: 857-864.
- Colombo A, Moses JW, Morice M-C i wsp. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation* 2004; 109: 1244-1249.
- Steigen TK. Side branch stenting using sirolimus-eluting stents in bifurcation lesions (NORDIC Trial). ACC 2006.
- Fajadet J, Wijns W, Laarman G-J i wsp. 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.
- Valgimigli M, Malagutti P, Aoki J i wsp. Sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: a combined RESEARCH and T-SEARCH long-term analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 507-514.
- Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P i wsp. STRATEGY Investigators. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2109-2117.
- Spaulding C. Final results of the TYPHOON study, a multi-center randomised trial comparing the use of Sirolimus-eluting stent to bare metal stent in primary angioplasty for Acute Myocardial Infarction. ACC Scientific Sessions 2006, i2 summit, Atlanta, USA, 2006.
- Dirksen MT. Randomised comparison of Paclitaxel eluting stent versus conventional stent in ST-segment elevation Myocardial Infarction: results of the PASSION trial. ACC Scientific Sessions 2006, i2 summit, Atlanta, USA, 2006.
- Windecker S, Remondino A, Eberli FR i wsp. SIRTAX Investigators. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2005; 353: 653-662.
- Dibra A, Kastrati A, Mehilli J i wsp. ISAR-DIABETES Study Investigators. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005; 353: 663-670.
- Morice MC, Colombo A, Meier B i wsp. REALITY Trial Investigators. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 895-904.
- Mehilli J, Dibra A, Kastrati A i wsp. ISAR-SMART 3 Study Investigators. Randomized trial of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels. *Eur Heart J* 2006; 27: 260-266.
- Park S-J. LONG DES-II. ACC Scientific Sessions, Atlanta, USA, 2006.
- Lee J-H. PROSIT. ACC Scientific Sessions, Atlanta, USA, 2006.
- Kandzari D. ENDEAVOR III. TCT, Waszyngton, USA, 2005.
- Kastrati A, Dibra A, Eberli S i wsp. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomised trials. *JAMA* 2005; 294: 819-825.

39. Pfisterer ME. Late Clinical Events Related to Late Stent Thrombosis After Stopping Clopidogrel (BASKET LATE). Presented at ACC Annual Scientific Session, Atlanta, USA, 2006.
40. McFadden EP, Stabile E, Regar E i wsp. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519-1521.
41. Nasser M, Kapeliovich M, Markiewicz W. Late thrombosis of sirolimus-eluting stents following noncardiac surgery. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 65: 516-519.
42. Karvouni E, Korovesis S, Katritsis DG. Very late thrombosis after implantation of sirolimus eluting stent. *Heart* 2005; 91: e45.
43. Moreno R, Fernandez C, Hernandez R i wsp. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 954-959.
44. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E i wsp. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-2130.
45. Ong ATL, Hoyer A, Aoki J i wsp. 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.
46. Ong ATL, McFadden EP, Regar E i wsp. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2088-2092.
47. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R i wsp. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006; 113: 1108-1113.
48. Park D-W, Park S-W, Park K-H i wsp. 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.
49. Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G i wsp. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation* 2006; 113: 1434-1441.
50. Leon MB. DES failures: stent thrombosis (early and late) and restenosis. 12th Annual Interventional Fellow's Course. San Jose, USA, 30 marca 2006.
51. Virmani R, Guagliumi G, Farb A i wsp. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004; 109: 701-705.
52. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 193-202.
53. Steffel J, Latini RA, Akhmedov A i wsp. Rapamycin, but not FK-506, increases endothelial tissue factor expression: implications for drug-eluting stent design. *Circulation* 2005; 112: 2002-2011.
54. Cho H-J, Kim T-Y, Cho H-J i wsp. The effect of stem-cell mobilization by granulocyte-colony stimulating factor on neointimal hyperplasia and endothelial healing after vascular injury with bare-metal versus paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 366-374.
55. Serruys PW, Sianos G, Abizaid A i wsp. The effect of variable dose and release kinetics on neointimal hyperplasia using a novel paclitaxel-eluting stent platform. The Paclitaxel In-Stent Controlled Elution Study (PISCES). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 253-260.
56. Mehilli J, Kastrati A, Wessely R i wsp. Randomised trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent for the reduction of late lumen loss. *Circulation* 2006; 113: 273-279.
57. Wessely R. Rapamycin- and Paclitaxel-eluting stents with identical biodegradable polymeric coating and design. ACC 2006.
58. Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, Sangiorgi GM i wsp. TRUE (Taxus in Real-Life Usage Evaluation) Study Investigators. Comparison of ticlopidine vs clopidogrel in addition to aspirin after paclitaxel-eluting stent implantation: insights from the TRUE (Taxus in Real-life Usage Evaluation) Study. *Int J Cardiol* 2006; 108: 406-407.
59. Wolak A, Amit G, Cafri C i wsp. Increased long term rates of stent thrombosis and mortality in patients given clopidogrel as compared to ticlopidine following coronary stent implantation. *Int J Cardiol* 2005; 103: 293-297.
60. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C i wsp. 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.
61. Moses JW, Stone GW, Nikolsky E i wsp. Drug-eluting stents in the treatment of intermediate lesions: pooled analysis from four randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2164-2171.
62. Nordmann AJ. Safety of drug-eluting stents: insights from a meta-analysis. World Congress of Cardiology 2006, Barcelona, Hiszpania.
63. Camenzind E. Safety of drug-eluting stents: insights from a meta-analysis. World Congress of Cardiology 2006, Barcelona, Hiszpania.