

مقایسه میزان تنگی مجدد در بیماران بالون آنژیوپلاستی با و بدون استنت

دکتر مسعود پورمقدس* ، دکتر علیرضا خسروی** ، دکتر بهزاد کیا***

چکیده:

شایعترین علت مرگ و میر در کشور ما بیماریهای قلبی عروقی و عمدتاً بدلیل آترواسکلروز عروق کرونری می باشد امروزه آنژیوپلاستی عروق کرونری با و بدون استنت از مهمترین روشهای درمانی این بیماری می باشد و به رغم پیشرفتهای زیاد در این رشته تنگی مجدد (restenosis) عروق کرونری هنوز مهمترین عامل در ایجاد محدودیت در نتایج این بیماری می باشد. این مطالعه به منظور بررسی میزان تنگی مجدد عروق کرونری قلب پس از آنژیوپلاستی در بیمارستان چمران طراحی گردیده است.

نوع مطالعه مقطعی بوده و جمعیت مورد مطالعه شامل ۲۰۴ بیماری بودند که در بیمارستان شهید چمران آنژیوپلاستی شده بودند نمونه گیری به روش طبقه ای آسان در دو گروه جنسی زن و مرد به تفکیک روش مورد استفاده (با و بدون استنت) انجام شد و نهایتاً ۲۲ نفر از هر جنس در گروه اول (بدون استنت) و گروه دوم (با استنت) وارد مطالعه گردیدند و ۶ ماه بعد آنژیوگرافی پیگیری جهت بررسی تنگی مجدد انجام شد.

نتایج مطالعه نشان داد میزان تنگی مجدد ۵۲/۵٪ در گروه بدون استنت و ۲۹/۵ درصد در گروه با استنت بوده است که با قطر رگ نسبت معکوس داشت. وجود فاکتورهای خطر قلبی باعث افزایش میزان ری استنوز گردید.

با توجه به اینکه با وجود کاربرد استنت هنوز میزان تنگی مجدد از عوارض شایع می باشد. پس باید با کنترل فاکتورهای خطر قلبی عروقی در بیماران و جستجو برای روش های جدیدتر در کاهش این میزان تلاش نمود.

واژه های کلیدی: تنگی مجدد- تنگی عروق کرونری - آنژیوپلاستی - استنت

مقدمه:

کرونری می باشد (۲). به رغم پیشرفت های زیاد در این رشته و میزان موفقیت اولیه بالا (>95%) و میزان عوارض کم (۱۰،۲۶) تنگی مجدد هنوز به عنوان پاشنه آشیل آنژیوپلاستی، مشکل اصلی می باشد (۴). در مطالعات مختلف میزان تنگی مجدد معادل ۳۰ تا ۵۰ درصد گزارش شده است (۱۰). روش های مختلفی جهت پیشگیری از

شایع ترین علت مرگ و میر در کشور ما بیماری های قلبی عروقی و عمدتاً بدلیل آترواسکلروز عروق کرونری می باشد و بر اساس اطلاعات موجود تا سال ۲۰۲۰ در کشور ما شیوع این بیماری ها افزایش خواهد یافت (۹). آنژیوپلاستی عروق کرونری و روش های متنوع آن یکی از راه های مهم درمانی، در تنگی عروق

* متخصص قلب و عروق، (استاد) عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان دانشکده پزشکی (مؤلف مسئول)

** متخصص قلب و عروق، (استادیار) عضو هیأت علمی مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان

*** متخصص قلب و عروق، (استاد) عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

ری‌استنوز بکار رفته است. گذاشتن استنت یکی از مهمترین آنها می‌باشد که باعث کاهش میزان ری‌استنوز تا ۱۷ درصد شده است (۱۵)، با توجه به انجام آنژیوپلاستی در سطح وسیع در بیمارستان شهید دکتر چمران اصفهان، و نیز با توجه به احتمال دخالت عوامل متعددی مانند روش‌های انجام و نوع وسایل (بالون و استنت) مورد استفاده در ایجاد ری‌استنوز و نیز میزان بسیار متفاوت گزارش شده در م——راکز مختلف که بین (۱۷ تا ۵۰٪) بوده است.

مطالعه فوق با هدف بررسی فراوانی ری‌استنوز متعاقب بالون ساده و کارگذاری استنت در بیمارستان چمران و نیز نقش عوامل کلینیکی و آناتومیک و سایر پارامترها در آن انجام شده است.

مواد و روش‌ها :

این مطالعه مقطعی (Cross Sectional) بوده که در بیمارستان شهید دکتر چمران و مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. جمعیت مورد مطالعه شامل ۲۰۴ بیمار آنژیوپلاستی شده بودند که به مدت یکسال تحت پیگیری قرار گرفتند.

این جمعیت به دو گروه آنژیوپلاستی با بالون PTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) بدون تنگی مجدد و آنژیوپلاستی با تنگی مجدد تقسیم گردیدند.

حجم نمونه بر اساس برآورد آماری در هر گروه ۴۴ نفر تعیین گردید. به این ترتیب که پس از انجام آنژیوپلاستی در بیماران، انتخاب نمونه از جمعیت مورد مطالعه جهت آنژیوگرافی پیگیری به صورت تصادفی سیستماتیک انجام شد در هر گروه تعداد جمعیت مرد و زن مساوی بود و ۶ ماه

پس از انجام آنژیوپلاستی، جهت نمونه‌ها آنژیوگرافی پیگیری انجام گردید. برای رسیدن به حجم نمونه از ۲۰۴ نفر جمعیت آنژیوپلاستی شده، تماس با ۱۶۴ نفر ممکن شد و بقیه به علت تغییر آدرس و تلفن قابل دسترسی نبودند در ۱۶۴ نفر بیمار ۲ نفر به علت نیاز به CABG و یک نفر به علت فوت از مطالعه خارج گردیدند.

از واجدین شرایط حضور در مطالعه (۱۶۱ نفر) برای شرکت در مطالعه دعوت بعمل آمد و به روش نمونه‌گیری طبقه‌ای آسان در دو گروه جنسی زن و مرد به تفکیک روش مورد استفاده (با استنت و بدون استنت) وارد مطالعه شدند. با توجه به هدف طرح از نظر تساوی تعداد افراد مذکر و مؤنث تعداد ۲۲ نفر از هر جنس وارد شدند. (جمعاً ۴۴ نفر در هر روش مداخله) و بقیه حذف گردیدند.

بالون آنژیوپلاستی و استنت کرونری بر اساس تکنیک‌های استاندارد (۲۸،۲۲) در مرکز چمران انجام گردید. به همه بیماران قبل و بعد از انجام آنژیوپلاستی روزانه ۳۲۵ mg آسپرین داده شد و بلافاصله قبل از شروع آنژیوپلاستی، ۱۰۰۰۰ واحد هپارین وریدی تزریق گردیده و یک ساعت پس از بیرون آوردن ست شریانی ۱۰۰۰ واحد هپارین هر ساعت تا ۲۴ ساعت انفوزیون گردید. در بیمارانی که قرار بود که استنت بگیرند از ۴۸ ساعت قبل تحت درمان با ۲۵۰ میلی گرم تیکوپیدین ۲ بار در روز قرار گرفتند.

شاخص‌های موفقیت شامل تنگی <50% بلافاصله پس از آنژیوپلاستی و عدم وجود عوارض ماژور (MI)، نیاز به CABG، مرگ داخل بیمارستانی) تعریف گردید.

پس از ترخیص، در بیمارانی که آنژیوپلاستی با بالون شده بودند آسپرین تنها تجویز گردید و در گروهی که استنت

نیز این کار تکرار شد و تفاوت بین حداقل قطر رگ (minimal lumen diameter) بلافاصله پس از استنت و قبل از آن به عنوان acute gain و تفاوت بین حداقل قطر رگ بلافاصله پس از عمل و حداقل قطر رگ در آنژیوگرافی پیگیری به عنوان late loss در نظر گرفته شد.

تنگی مجدد (rest enosis) به معنی تنگی >50% در آنژیوگرافی follow up در نظر گرفته شد (۴).

پس از جمع‌آوری اطلاعات برای متغیرهای پیوسته، مقایسه بین دو گروه انجام گرفت و اهمیت اختلاف در متغیرها بوسیله آنالیز X2 برآورد شد و مقادیر $P < 0.05$ به عنوان مقادیر با اهمیت آماری در نظر گرفته شد.

نتایج:

از ۱۶۴ نفر جمعیت مورد مطالعه ۲ نفر به علت نیاز به CABG و یک نفر به علت فوت از مطالعه خارج گردیدند.

بیماران به دو گروه آنژیوپلاستی بدون استنت و با استنت تقسیم گردیدند که پس از آنژیوگرافی پیگیری هر گروه شامل ۴۴ نفر بودند (۲۲ مرد و ۲۲ زن). نتایج مطالعه ۵۲/۲۷٪ ری‌استنوز در گروه بالون آنژیوپلاستی و ۲۹/۵٪ ری‌استنوز در گروه تنگی مجدد را نشان داد ($P=0.027$).

ری‌استنوز در مردان آنژیوپلاستی بدون استنت ۶۸/۱۸٪ و در گروه استنت ۳۶/۳۶٪ بود و در زنان به ترتیب ۳۶/۳٪ و ۲۲/۷٪ بود.

در بیمارانی که تحت بالون آنژیوپلاستی قرار گرفتند در ۱۱ نفر بالون used و در ۳۳ نفر بالون New استفاده شد که میزان ری‌استنوز در گروه اول (used) ۵۴/۵٪ (۶ نفر) و در گروه New ۵۱/۵٪ (۱۷ نفر) بود که تفاوت

گرفتند. به مدت یک ماه روزانه تیکوپیدین ۵۰۰ میلی‌گرم و آسپرین ۳۲۵ میلی‌گرم تجویز گردید.

آنالیز کیفی آنژیوگرافی بطور مستقل توسط دو نفر متخصص آنژیوپلاستی ماهر انجام شد و اندیکاسیون‌های استنت گذاری در سه دسته قرار گرفت.

۱- انسداد حاد یا در حال وقوع در طی آنژیوپلاستی یا پس از آن

۲- کارگذاری استنت در نتایج ساب‌اپتیمال

۳- کارگذاری elective (یعنی قبل از شروع آنژیوپلاستی تصمیم به کارگذاری استنت گرفته شد)

انسداد حاد بصورت وجود TIMI grade 0 or 1 در تصاویر بلافاصله قبل از کارگذاری استنت می‌باشد و در انسداد در حال وقوع بصورت وجود دیسکسیون قابل ملاحظه پس از آنژیوپلاستی (grade C یا بالاتر بر اساس تقسیم‌بندی American Heart Association/ American College of Cardiology - (۸) همراه با کاهش فلو در رگ مبتلا یا همراه با شواهد الکتروکاردیوگرافی ایسکمی می‌باشد.

نتیجه Suboptimal بصورت وجود تنگی باقی مانده >40% پس از دیلاتاسیون با یا بدون دیسکسیون غیر انسدادی (grade A or B) با جریان خون نرمال (TIMI grade 3) می‌باشد.

جهت تعیین میزان تنگی مجدد از اندازه‌گیری با آنژیوگرافی توسط Quantitative Computer-assisted در زمان انتهای دیاستول با استفاده از سیستم CAESAR (Computer-Assisted evaluation of stenosis and restenosis) استفاده گردید (۱).

بطور روتین پس از تزریق داخل کرونری ۲ میلی‌گرم نیترو گلیسرین، حداقل در دورنمای عمود بر هم تصویر گرفته شد و پس از انجام عمل

معنی‌داری بین این دو گروه دیده نشد ($P > 0.5$).

بحث:

با وجود موفقیت بالا و عوارض پائین، ری‌استنوز به عنوان پاشنه آشیل آنژیوپلاستی باقی مانده است. میزان تنگی مجدد در مطالعات مختلف از ۱۲٪ تا ۴۸٪ گزارش شده است (۱۳-۱۰) که این اختلاف تا حدودی بدلیل تعریف‌های مختلفی است که در مطالعات گوناگون از تنگی مجدد شده است.

روشهای مختلفی جهت کاهش تنگی مجدد به کار رفته است که اکثراً ناموفق بوده است از جمله این روش‌ها استنت گذاری می‌باشد که نسبت به بقیه روش‌ها نتایج بهتری داشته است (۴).

در مطالعه Fishman و همکارانش ری‌استنوز در گروه استنت ۳۱/۶٪ و در گروه بالون آنژیوپلاستی ۴۲/۱٪ گزارش گردیده است ($P = 0.046$) (۳).

Serruys و همکارانش نیز نشان دادند که به کارگیری استنت باعث کاهش معنی‌دار میزان تنگی مجدد از ۳۲٪ به ۲۲٪ می‌شود (۲۴).

در مطالعه Benestent روی ۸۲۷ بیمار فراوانی تنگی مجدد در گروه استنت ۱۶٪ و در گروه بالون آنژیوپلاستی ۳۱٪ بود (۲۹). Erbel و همکارانش نیز نشان دادند که انجام آنژیوپلاستی بدون استنت با تنگی مجدد ۳۲٪ و با استنت با تنگی مجدد ۱۸٪ همراه می‌باشد (۵).

در مطالعه ما در گروه استنت تنگی مجدد ۲۹/۵٪ بود در حالیکه در گروه بالون آنژیوپلاستی این میزان ۵۲/۵٪ می‌باشد. این اختلاف معنی‌دار بوده و تأیید کننده مطالعات قبلی می‌باشد ($P = 0.027$).

در مورد اثر فاکتورهای کلینیکی کلاسیک سن و جنس در پیشگیری ری‌استنوز نیز نتایج مختلف بوده است. این دو فاکتور در مطالعات مختلف به عنوان فاکتورهای مستقل پیش‌گویی کننده تنگی مجدد پس از آنژیوپلاستی مطرح شده‌اند (۳۴، ۲۵).

هر چند در مطالعه heidland و همچنین Gurlek (۱۱ و ۱۲) و همکارانشان نشان دادند که سن و جنس دخالتی در افزایش ریسک تنگی مجدد ندارد. در مطالعه ما تنگی مجدد در دو گروه در مردان بیش از زنان بود و در گروه تنگی مجدد و بالون آنژیوپلاستی به ترتیب در مردان ۳۶/۳٪ و ۶۸/۱۲٪ و در زنان بترتیب ۲۲/۷٪ و ۳۶/۳٪ بود. ولی این اختلاف معنی‌دار نبود که می‌تواند بدلیل تعداد کم بیماران دچار تنگی مجدد در دو گروه باشد. با افزایش سن نیز میزان restenosis افزایش یافت. بیشترین میزان تنگی مجدد در گروه سنی ۵۹-۵۰ سال بود ولی بدلیل تعداد کم بیماران در گروه‌های سنی نمی‌توان در این مورد قضاوت نمود در مورد نقش سایر ریسک فاکتورهای کاردیوواسکولار در پیش‌بینی تنگی مجدد نیز نتایج متفاوت است در مطالعه ARCATOR ریسک فاکتورهای آترواسکلروز همراه با افزایش ریسک تنگی مجدد نبودند (۶).

ولی نتایج مطالعات دیگر بیانگر نقش این فاکتورها در تنگی مجدد می‌باشد. در تعدادی از مطالعات مصرف سیگار یک ریسک فاکتور مستقل پیش‌گویی کننده ری‌استنوز است (۱۸ و ۲۷) هر چند که Gurlek و kotamaki همکارانشان نشان دادند که مصرف سیگار باعث افزایش ری‌استنوز نمی‌باشد. (۱۸، ۳۲).

در مطالعه ما تنگی مجدد در گروه استنت و بالون آنژیوپلاستی به ترتیب در افراد سیگاری

۶/۲۹٪ و ۳/۶۸٪ و در افراد غیرسیگاری ۲/۱۷٪ و ۱/۴۳٪ بود که بیانگر افزایش معنی دار تنگی مجدد در افراد سیگاری می‌باشد.

همچنین دیابت نیز ریسک فاکتوری است که بیش از همه فاکتورهای خطر پیش گوئی کننده تنگی مجدد می‌باشد. (۳۹،۳۶) بر اساس مطالعه kastrati و همکارانش دیابت باعث افزایش خطر تنگی مجدد با odds ratio (OR) ۱/۸۶ می‌شود (۱۶) و در گزارش Lee و همکاران دیابت همراه با تنگی مجدد داخل استنت منتشر بود ولی نتایج ضد و نقیض نیز در مورد نقش دیابت در تنگی مجدد پس از آنژیوپلاستی با و بدون و استنت گزارش شده است در مطالعه ما وجود دیابت باعث افزایش ری‌استنوز داخل استنت از ۵/۲۳٪ به ۵۰٪ شده است هر چند تغییر مهمی در میزان تنگی مجدد در افراد بالون آنژیوپلاستی بدون استنت دیده نشد (۵۰٪ دیابتی در مقابل ۵۳٪ بدون دیابت).

در مطالعات Gurlek و همکاران نشان داده شد که فشارخون بالا نیز با افزایش خطر تنگی مجدد پس از آنژیوپلاستی همراه است در مطالعه حاضر تنگی مجدد در افراد مبتلا به فشارخون بالا در گروه استنت و بالون به ترتیب ۵/۳۷٪ و ۵/۶۲٪ در مقایسه با گروه بدون فشار خون ۱۷٪ و ۴۷٪ بود که بیانگر افزایش میزان تنگی مجدد در گروه فشارخونی می‌باشد. سابقه سکته قلبی نیز به عنوان یک فاکتور خطر ایجاد تنگی مجدد بیان شده است (۳۳،۶) در این بررسی میزان تنگی مجدد در گروه استنت و بالون آنژیوپلاستی بدون استنت و با استنت در بیماران با سابقه سکته قلبی به ترتیب ۱/۲۴٪ و ۱۱/۶۱٪ و در بیماران بدون سکته قلبی ۱۸٪ و ۲۷/۲٪ بود. در بیماران با سابقه آنژین نیز میزان تنگی مجدد در هر دو گروه بالاتر از بیماران

بدون آنژین بود که این تفاوت بجز در گروه استنت در بیماران با سابقه سکته قلبی در سایر موارد معنی دار بود. بالا بودن سطح کلسترول سرم یک ریسک فاکتور ماژور برای آترواسکلروز است ولی در مورد رل آن در پیش بینی تنگی مجدد اختلاف نظر موجود است در مطالعه Violaris و همکاران ارتباطی بین سطح کلسترول و ری‌استنوز دیده نشد (۳۷) در حالی که بعضی مطالعات نشان دادند که سطوح بالای کلسترول سرمی همراه با افزایش تنگی مجدد است (۷ و ۱۱ و ۲۱) در مطالعه ما این میزان در بیماران با سطح بالای کلسترول سرمی در گروه استنت ۳/۳۴٪ و در گروه بالون آنژیوپلاستی ۷/۶۱٪ بود و در افراد بدون کلسترول بالا به ترتیب ۱۸٪ و ۲/۳۷٪ بود. که بطور معنی داری میزان تنگی مجدد در گروه با سطح بالای لیپید بیشتر بود.

قطر رگ یک فاکتور مهم پیش گوئی کننده تنگی مجدد در مطالعات مختلف بوده است و عروق باریک همراه با افزایش خطر تنگی مجدد بوده‌اند. (۶ و ۱۳ و ۲۳ و ۳۹) در مطالعه ما نیز با کاهش قطر رگ رفرانس، میزان ری‌استنوز افزایش یافت.

محل تنگی یک فاکتور مهم دیگر پیش بینی کننده تنگی مجدد است. مطالعات نشان داده است که در LAD، در ضایعات Ostial یا پروگزیمال شریان، میزان تنگی مجدد شایع تر است. در مطالعه ما نیز ری‌استنوز در ضایعات سگمان‌های پروگزیمال بطور معنی داری بیشتر از ضایعات middle و distal است همچنین ری‌استنوز به ترتیب کاهش شیوع در گروه آنژیوپلاستی با بالون در LAD، LCX، و RCA و در گروه تنگی مجدد در LAD، LCX، و RCA بود.

تنگی مجدد بین استفاده از بالون جدید و یا استفاده از بالون **used** دیده نشده است. مطالعه ما نشان داد که فاکتورهای خطر آترواسکلروز، نقش مهمی در پیش گویی ایجاد تنگی مجدد پس از آنژیوپلاستی دارد ولی آیا اینکه درمان یا کنترل آنها باعث کاهش این ریسک خواهد شد؟ مطالعه فوق پاسخی برای این سؤال نداشت و پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای وسیع تر و بر روی تعداد بیشتری بیمار صورت گیرد.

تشکر و قدردانی:

از مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بواسطه کمک به انجام و انتشار این مطالعه که در مرکز تحقیقاتی، آموزشی، درمانی شهید دکتر چمران اصفهان صورت گرفته است، قدر دانی می‌گردد.

نتیجه اینکه مطالعه ما نشان داد که به رغم کاهش میزان تنگی مجدد با استنت و اینکه کاربرد استنت باعث کاهش معنی داری در میزان تنگی مجدد نسبت به آنژیوپلاستی ساده می‌شود ولی هنوز ۲۹/۵٪ بیماران که استنت جهت آنها گذاشته می‌شود دچار تنگی مجدد می‌گردند علت زیاد بودن این میزان تنگی مجدد می‌تواند به دو دلیل باشد اول آنکه با وجود انتخاب تصادفی بیماران بدلیل تهاجمی بودن آنژیوگرافی بیشتر بیمارانی جهت آنژیوگرافی پیگیری مراجعه می‌کرده اند که آنژین و یا سایر مشکلات بالینی پس از آنژیوپلاستی در آنها ایجاد شده بود و بیماران بدون علامت کمتر جهت آنژیوگرافی مجدد مراجعه نموده‌اند که این مطلب همیشه از مشکلات این نوع مطالعات است و علت دیگر شاید نوع استنت مصرفی در این مرکز باشد.

در مطالعه ما تفاوت معنی داری در میزان

References:

- 1- Bertrand ME; Lablanche JM; Bauters C; Leroy F; McFadden EP. Discordant results of visual and quantitative estimates of stenosis severity before and after coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* , 28: 1-6, 1993.
- 2- Buffon A; Liuzzo G; Biasucci LM et al. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1512-1521 ,1999.
- 3- David L; Fischman; Martin B; Leon; Donald S; Baim et al. A randomized comparison of coronary- stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N-Engl J* ,331: 486-50, 1994.
- 4- David P fax on MD, Chief, A Guid to therapy Section of cardiology, the University of Chicago, Chicago IC, USA, 124-145 , 1999.
- 5- Erbel R; Haunde M ;et al. Coronary artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. *N Eng*, 339: 1672-1678, 1998.
- 6- Faxon DP. Effect of high dose angiotensin verting enzyme inhibition on restenosis: results of the MARCATOR Study. a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial

of cilazapril. The Multicenter American Reserach Trial With Cilazapril After Angioplasty Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MARCA TOR) Study Group. *J Am Coll Cardiol* , 25: 362-369, 1995.

7- Fishman RF; Kuntz RE; Carrozza JP Jr; et al. Long-term results of directional coronary atherectomy: predictors of restenosis. *J Am Coil Cardiol*, 20:1101-1110, 1992.

8- Frantz E; Hugij P; Fantsh P et al. Long term out come after coronary emergency intervention, *PTSH Med Woctenscher*; 3(125): 1315-18, 2000.

9- Gaziano M. Global burden of cardiovascular disease in Braunwald, Zippes Libby. *Haert Disease*. Saunders Company , 1011-1012,2001.

10- Gulie M; Miller E; Magnus obman; David J; Molterano et al. Restenosis in fopol, text book of Intervention Chardiology, W.B. Saunders Company : 379-385 1999.

11- Gurlek A; Dagalp Z; Oral D et al. Restenosis after transluminal coronary angioplasty: a risk factor analysis. *J Cardiovasc Risk* , 2: 51-55, 1995.

12- Heidland UE; Heintzen MP; Klimek WJ et at. Acute complications and restenosis in women undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. Is it possible to define sex differences and to determine risk factors? *J Cardiovasc Risk* , 5: 297-302,1995.

13- Hernandez-Antolin RA; Alfonso F; Goicolea J et al. Results (> 6 months) of stenting of > 1 major coronary artery in multivessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* , 84: 147-151,1999.

14-Hojo Y; Ikeda U; Katsuki T et al. Interleukin 6 expression in coronary circulation after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis. *Heart* 84: 83-87 , 2000.

15-Jeffrey ; Richard E .Percataneous coronary and valvular intervention in Braunwald, zippes, libby. *Heart disease*. W.B. Saunders Company, USA; 1304-1396 , 2001.

16- Kastrati A; Schomig A; Elezi S et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*, 30: 1428-1436, 1997.

17- Kasaoka S; Tobis JM; Akiyama T et al. Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* , 32: 1630-1635, 1998.

18- Kereiakes DJ; Midei M; Hermiller J et al. Procedural and late outcomes following Multi-link duct coronary stent deployment. *Am J Cardiol* , 84: 1385-1390,1999.

19- Kereiakes D; Linnemeier TJ; Bairn DS et al. Usefulness of stent length in predicting in-stent restenosis the Multi-link stent trials . *Am J Cardiol*, 86: 336-341, 2000.

20- Kotamaki M; Lustiola K; Syvanne M; Heikkila J. Influence of continued smoking and some biological risk factors on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Intern Medicine* , 240:293-301, 1996

21- Kishi K; Hiasa Y; Tanaka H et al. The importance of serum lipid level for restenosis following initial successful percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with unstable angina. *J Cardiol*, 28: 79-84, 1996.

22- Lablanche JM; McFadden EP; Bonnet JL; Grollier G; Danchin N; et al . Combined antiplatelet therapy with ticlopidine and aspirin: a simplified approach to intracoronary stent management. *Eur Heart J*, 17: 1373-1380, 1996.

- 23- Lee SG; Lee CW; Hong MK et al. Predictors of diffuse-type in-stent restenosis after coronary stent implantation. *Catheter Cardiovasc Intervent*, 47: 406-409, 1999.
- 24- Patrick W; Serruys; peter dejaegre; Ferdinand Kiemeneij et al. A comparison of balloon – expandable stent implantation with balloon angioplasty in patient with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 331: 489-495, 1994.
- 25- Popma JJ; De Cesare NB; Pinkerton CA et al. Quantitative analysis of factors influencing late lumen loss and restenosis after directional coronary atherectomy. *Am J Cardiol*, 71: 552-557, 1993.
- 26- Przewloctit M; Pienlazek. Traczw K et al. long term results of coronary balloon angioplasty in various age group. *Przesliek*; (57): 266-73 ; 2000.
- 27- Pietersma A; Kofflard M; de Wit LE; et al. Late lumen loss after coronary angioplasty is associated with the activation status of circulating phagocytes before treatment. *Circulation*, 91: 1320-1325, 1995.
- 28- Ryan TJ; Faxon DP; Gunnar RM; Kennedy JW; et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report of the AHA/ACC Task Force on Assessment or Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *J Am Coll Cardiol*, 12: 529-545 ;1998.
- 29- Serruys PW; VanHout B; Bonnier H; et al. Randomized comparison of implantation of heparin coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet*, 352(9129): 673-81, 1998.
- 30- Serruys PW; Kay IP; Disco C et al. Periprocedural quantitative coronary angiography after Palmaz-Schatz stent implantation predicts the restenosis rate at six months: results of a meta analysis of the Belgian Netherlands Stent study (BENESTENT) I, BENESTENT II Pilot, BENESTENT II and MUSIC trials. *Multicenter Ultrasound Stent In Coronaries*. *J Am Coll Cardiol*, 34: 1067-1074, 1999.
- 31- Strauss BH; Natarajan MK; Batchelor WB et al. Early and late quantitative angiographic results of vein graft lesions treated by excimer laser with adjunctive balloon angioplasty. *Circulation*, 92: 348-356, 1995.
- 32- Taira DA; Seto TB; Ho KK et al. Impact of smoking on health-related quality of use after percutaneous coronary revascularization. *Circulation*, 102: 1369-1374, 2000.
- 33- Theil MC; Califf RM; Tchong JE et al. Clinical risk factors for ischemic complications after percutaneous coronary interventions: results I from the EPIC trial. The EPIC Investigators. *Am Heart J*, 137: 264-273, 1999.
- 34- Van Domburg RT; Foley DP; Jaegere PP et al. Long term outcome after coronary stent implantation: a 10-year single-centre experience of 1000 patients. *Heart*; 82 Suppl 2: 1127-1134, 1999.
- 35- Van't Hof AW; Boer MJ; Suryapranata H et al. Incidence and predictors of restenosis after successful primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction: the importance of age and procedural result. *Am Heart J*, 136: 518-527, 1998.
- 36- Van Belle E; Abolmaali K; Bauters C et al. Restenosis, late vessel occlusion and left ventricular function six months after balloon angioplasty in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*, 34: 476-485, 1999.

- 37- Violaris AG; Melkert R; Serruys PW. Influence of serum cholesterol and cholesterol subfractions on restenosis after successful coronary angioplasty. A quantitative angiographic analysis of 3336 lesions. *Circulation* , 90: 2267-2279, 1994.
- 38- Walter DH; Schachinger V; Elsner M et al. Effect of statin therapy on restenosis after coronary stent implantation. *Am J Cardiol* , 85: 962-968, 2000.
- 39- Wong SC; Baim DS; Schatz RA et al. Immediate results and late outcomes after stent implantation in saphenous vein graft lesions: the multicenter us Palmaz-Schatz stent experience. The Palmaz-Schatz Stent Study Group. *J Am Coll Cardiol* , 26: 704-712, 1995.