

Stenty uwalniające rapamycynę — nowa era kardiologii interwencyjnej

Katarzyna Żelobowska¹, Andrzej Tomasik² i Jan Wodniecki²

¹Koło Studenckiego Towarzystwa Naukowego
przy II Katedrze i Klinicznym Oddziale Kardiologii w Zabrze

²II Katedra i Kliniczny Oddział Kardiologiczny Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Wstęp

Andreas Gruenzig 25 lat temu po raz pierwszy przeprowadził zabieg przeszłokornej angioplastyki wieńcowej (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*). Od tego czasu znacznie rozszerzono wskazania do wykonywania PTCA. Zwiększył się także stopień trudności i dostępności poszerzających zmian w naczyniach wieńcowych. Istotnym ograniczeniem angioplastyki pozostaje nadal restenoza. Mimo że zapoczątkowane przez Ulricha Sigwarta w 1987 r. zabiegi implantacji stentów wieńcowych zrewolucjonizowały PTCA [1], odsetek restenoz w stencie może sięgać do 30% w zależności od stanu klinicznego chorego (dławica stabilna czy niestabilna), towarzyszącej cukrzycy, rozmiaru naczynia wieńcowego, typu poszerzanej zmiany, długości implantowanego stentu [2, 3].

Restenoza w stencie spowodowana jest zwiększeniem ekspresji licznych cytokin stymulujących aktywację, migracji oraz proliferacji komórek mięśni gładkich do neointymy. W rezultacie dochodzi do jej rozrostu [4–6].

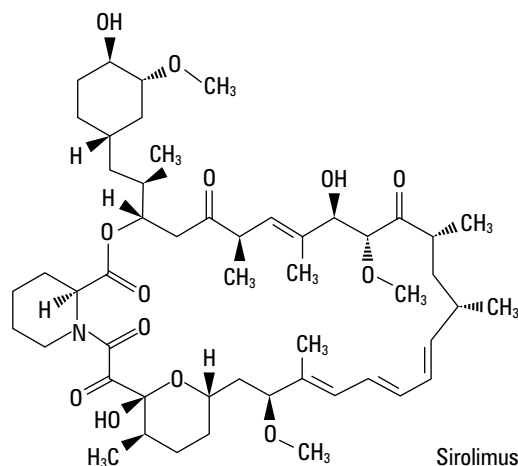
Restenoze próbuje się zapobiegać farmakologicznie [7, 8], przez zastosowanie terapii genowej [9, 10], a także za pomocą brachyterapii wewnątrzwieńcowej [11]. Niestety, zastosowanie probukolu [7] czy też leków prowadzących do obniżenia stężenia homocysteiny [8] redukuje restenozę zaledwie o kilka procent. Ograniczenia terapii genowej wynikają z niejednorodności roztworów przygotowywanych do podawania, trudności w konstrukcji aplikatorów, a także z możliwości indukcji apopto-

zy, martwicy warstwy środkowej i wytworzenia tętniaka w miejscu plastyki oraz aplikacji modyfikowanych genów. Ograniczenia brachyterapii wynikają z późnej zakrzepicy w stencie oraz efektu brzeźnego (*edge effect*) [12]. Nie można pominąć również faktu trudności logistycznych w wykorzystywaniu brachyterapii — jest to poważne utrudnienie dla jej powszechnego zastosowania.

W ciągu ostatnich kilkunastu miesięcy zaczęły się pojawiać prace dotyczące zastosowania stentów uwalniających rapamycynę w zapobieganiu restenoze.

Molekularne podstawy działania rapamycyny

Rapamycyna (sirolimus, ryc. 1) jest naturalnym makrolidowym antybiotykiem, produkowanym



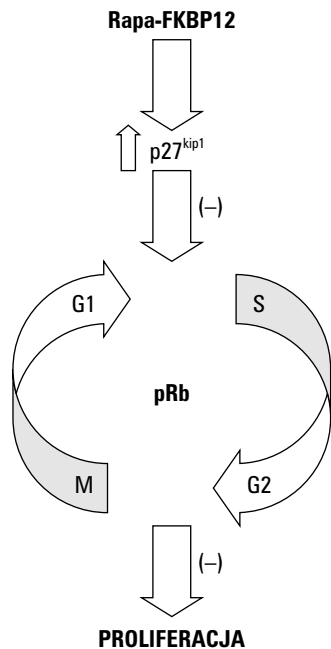
Rycina 1. Wzór strukturalny rapamycyny (zadaptowano z: Curfman G.D. Sirolimus-eluting coronary stents. *N. Eng. J. Med.* 2002; 346: 1770–1771)

Figure 1. Chemical formula of sirolimus (adapted from: Curfman G.D. Sirolimus-eluting coronary stents. *N. Eng. J. Med.* 2002; 346: 1770–1771)

Adres do korespondencji: Dr med. Andrzej Tomasik
II Katedra i Kliniczny Oddział Kardiologiczny Śl. AM
ul. Skłodowskiej 10, 41–800 Zabrze
Nadesłano: 12.11.2002 r. Przyjęto do druku: 3.07.2003 r.

przez *Streptomyces hygroscopicus*. Po raz pierwszy zidentyfikowano ją w próbkce gleby wyspy Rapa Nui przez *Canadian Medical Research Expedition* w latach 1964–1965. Ma ona właściwości przeciwgrzybicze oraz immunosupresyjne.

Rapamycyna łączy się ze swoim receptorem FKBP12, kompleks ten z kolei hamuje kinazę zwaną „receptorem-celem rapamycyny w komórkach ssaków” (mTOR, *mammalian target of rapamycin*). Rapamycyna obniża aktywność kinazy zależnej od cykliny (CDK, *cyclin-dependent kinase*) oraz zmniejsza fosforylację białka retinoblastomy (pRb). Obniżenie aktywności CDK wynika ze zwiększenia stężenia inhibitora p27^{kip1}. Wydaje się, że rapamycyna zapobiega obniżeniu stężenia p27^{kip1} w odpowiedzi na czynniki mitogenne, np. TGF β (*transforming growth factor beta*) [13]. Dodatkowo rapamycyna hamuje aktywność inhibitora CDK p70^{S6k} oraz hamuje fosforylację czynnika inicjującego translację komórek eukariotycznych 4E. Efektem działania rapamycyny jest zahamowanie migracji oraz proliferacji komórek mięśni gładkich ściany naczyniowej (VSMC, *vascular smooth muscle cell*) [14, 15]. Proliferacja komórek mięśni gładkich hamowana jest na etapie przejścia z fazy G₁ do S. Na rycinie 2 podsumowano molekularny mechanizm działania rapamycyny.



Rycina 2. Schemat mechanizmu działania rapamycyny. Rapa-FKBP12 — kompleks rapamycyny z komórkowym receptorem, p27^{kip1} — inhibitor kinazy zależnej od cykliny CDK, pRb — białko retinoblastomy, G₁, S, G₂, M — fazy cyklu komórkowego, ↑ zwiększenie stężenia, (–) zahamowanie

Figure 2. Schema of sirolimus action

Budowa stentu uwalniającego rapamycynę

Suzuki i wsp. [16] w badaniu na psach i świnich porównali cztery rodzaje stentów: stenty stalowe, stenty stalowe pokryte polimerem uwalniające deksametazon, stenty stalowe pokryte polimerem uwalniające rapamycynę oraz stenty stalowe pokryte polimerem uwalniające deksametazon i rapamycynę. Stenty ze stali nierdzewnej pokrywano mieszaniną kopolimeru poly-*n*-butylmetakrylanu i octanu polietylenowinyloвого w ilości 500–1500 μg. Zawierały one ok. 30% badanego leku (rapamycyna, deksametazon lub oba leki). W badaniu oceniano biokompatybilność stentów, zawartość rapamycyny w ścianie naczyniowej, krwi oraz usuniętych *post mortem* stentach, oceniano również ekspresję jądrowego antygenu proliferujących komórek PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*), białka chemotaktycznego monocytów MCP-1 (*monocyte chemotactic protein*), białka retinoblastomy pRb, interleukiny 6 (IL-6). W badaniu mikroskopowym analizowano stopień endotelializacji stentu, zawartość fibryny w błonie wewnętrznej, zawartość komórek mięśni gładkich w błonie wewnętrznej, a także pole powierzchni światła naczynia, pole powierzchni proliferującej neointimy oraz procentowe zwężenie naczynia.

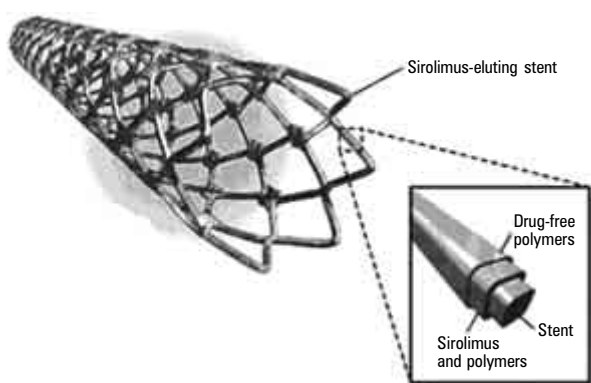
W badaniach na świnich wykazano nieznacznie większą proliferację neointimy, z nieznacznie większym odczynem zapalnym w przypadku stentów pokrytych 1300 μg polimeru w porównaniu ze stentami pokrytymi 750 μg polimeru i stentami stalowymi niepokrytymi polimerem. W przypadku psów nie wykazano różnic w proliferacji neointimy w grupach, którym implantowano stenty niepokryte polimerem, pokryte 600 μg lub 1850 μg polimeru. Wykazano znamienne zmniejszenie odczynu zapalnego po 56 dniach od implantacji stentów w porównaniu z okresem 28-dniowym. Jednocześnie po 56 dniach w grupie stentów niepokrytych polimerem występował znamienne wyższy wskaźnik uszkodzenia naczynia.

W badaniu farmakokinetycznym stwierdzono, że najwyższe stężenie rapamycyny występuje w pierwszej godzinie po implantacji i w ciągu 3 dni opada do wartości poniżej czułości metody (0,4 ng/ml). W trzeciej dobie na stencie pozostawało ok. 43% początkowej zawartości rapamycyny.

W grupach zwierząt, którym implantowano stenty uwalniające rapamycynę, tj. rapamycynę i rapamycynę z deksametazonem, wykazano znamienne mniejszą ekspresję PCNA, MCP-1, pRb, IL-6, znamienne mniejsze nasilenie odczynu zapal-

nego, znamiennej mniejszą infiltrację błony wewnętrznej przez VSMC, przy podobnym zaawansowaniu uszkodzenia naczynia. Co najważniejsze wykazano znamiennej mniejszą proliferację neointymy i znamiennej mniejsze zwężenie naczynia. W żadnej z grup zwierząt nie odnotowano ogniskowej martwicy błony środkowej ani krwawień do błony wewnętrznej. W badaniu wykazano dobrą tolerancję nieerodujących polimerów oraz skuteczność działania rapamycyny na bazie stentów pokrytych mieszaniną leku i polimeru. Jednoznacznie udowodniono skuteczność działania rapamycyny w zahamowaniu odczynu zapalnego wywołanego przez implantację stentu, migracji i proliferacji VSMC, a co najważniejsze obserwowano znamienne zmniejszenie proliferacji neointymy po implantacji stentów uwalniających rapamycynę.

W badaniu Sousa i wsp. [17] implantowano dwa rodzaje stentów uwalniających rapamycynę: szybko i wolno uwalniające. Szybko uwalniające stenty pokryte były warstwą mieszaniny polimeru i rapamycyny, grubości $5\ \mu\text{m}$, zawierały $140\ \mu\text{g}$ rapamycyny na cm^2 stentu. Stężenie rapamycyny we krwi po godzinie od implantacji wynosiło $2,6 \pm 0,7\ \text{ng/ml}$ i po 3 dniach spadało poniżej $0,4\ \text{ng/ml}$. Uwolnienie rapamycyny następowało w ciągu 15 dni. Wolno uwalniające stenty pokryte były dodatkową warstwą polimeru niezawierającego rapamycyny. Jej stężenie we krwi po 1 godzinie od implantacji takiego stentu wynosiło średnio $0,9 \pm 0,2\ \text{ng/ml}$. W ciągu 30 dni ze stentu uwalniało się 80% leku. Rycina 3 przedstawia budowę stentu uwalniającego rapamycynę (wolno uwalniający).



Rycina 3. Budowa stentu uwalniającego rapamycynę (zadaptowano z: Curfman G.D. Sirolimus-eluting coronary stents. N. Eng. J. Med. 2002; 346: 1770–1771)

Figure 3. Structure of sirolimus-eluting stent (adapted from: Curfman G.D. Sirolimus-eluting coronary stents. N. Eng. J. Med. 2002; 346: 1770–1771)

Badania kliniczne

Sousa i wsp. [17] implantowali stenty szybko oraz wolno uwalniające 30 chorym (po 15 chorych w każdej grupie). Czterech spośród nich chorowało na niestabilną chorobę wieńcową, u 26 rozpoznano stabilną chorobę wieńcową. U chorych przeprowadzono kontrolę angiograficzną i ultrasonograficzną po 4 miesiącach oraz kliniczną po 8 miesiącach od implantacji stentu. W kontrolnym badaniu angiograficznym wykazano $0,09 \pm 0,3\ \text{mm}$ utraty światła (*in-stent late loss*) w stentach wolno uwalniających oraz $0,1 \pm 0,3\ \text{mm}$ w stentach szybko uwalniających, co daje średnie zwężenie $5,04\% \pm 6,7\%$ oraz $4,55\% \pm 5,7\%$ w poszczególnych grupach. W analizie ultrasonograficznej IVUS (*intravascular ultrasound*) 15-procentowy przerost neointymy wykazano jedynie u 3 chorych. Podczas 8-miesięcznej obserwacji klinicznej nie zaobserwowano ponownych rewaskularyzacji, zakrzepicy w stencie, udarów mózgu, zawałów serca ani zgonów.

Rensing i wsp. [18] przeprowadzili badanie w grupie 15 chorych, którym implantowano stenty wolno uwalniające rapamycynę. Kontrolę angiograficzną i ultrasonograficzną wykonano po 6 miesiącach. Objętość neointymy wynosiła $5,3\ \text{mm}^3$, a procentowa objętość zwężenia (*percent obstruction volume*) — 1,8%. Jeden chory zmarł w drugiej dobie po implantacji stentu z powodu krwotocznego udaru mózgu, u jednego chorego wystąpiło podostre zamknięcie naczynia z powodu dyssekcji za stentem.

W kolejnym opublikowanym badaniu Sousa i wsp. [19] przedstawili wyniki angiografii oraz ultrasonografii tych samych chorych po 12 miesiącach od implantacji stentów uwalniających rapamycynę. Do badania tego włączono również 15 pacjentów z implantowanymi stentami wolno uwalniającymi, u których przeprowadzono angiografię po 6 miesiącach. Do badania zakwalifikowano chorych ze zmianami *de novo* w natywnych naczyniach, zmianami krótszymi niż 18 mm oraz referencyjnym wymiarem naczynia 3,0–3,5 mm. Kryteriami wykluczającymi były: przewlekłe zamknięcie naczynia, zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej, przebyty w ciągu ostatnich 72 godzin zawał serca, frakcja wyrzutowa lewej komory poniżej 30%. Chorym podawano kwas acetylosalicylowy (stałe) i kłopidogrel przez 8 tygodni po implantacji stentów. Stenty implantowano po predylatacji balonowej, rozprężano je z ciśnieniem powyżej 12 atmosfer.

Podczas obserwacji jeden z pacjentów zmarł z powodu udaru mózgu w drugiej dobie po implantacji stentu, u dwóch chorych wystąpiło zamknięcie na-

czynia z powodu dyssekcji za stentem — w obu przypadkach implantowano dodatkowe stenty. W angiografii przeprowadzonej po 6 miesiącach stwierdzono $8,9 \pm 7,6\%$ zwężenia w stencie (zmiana ta była nieznamienista w porównaniu ze zwężeniem bezpośrednio po implantacji stentu). W badaniu ultrasonograficznym wykonanym po 6 miesiącach wykazano $5,7 \pm 17,7 \text{ mm}^3$ objętości neointimy przy $156,7 \pm 63,6 \text{ mm}^3$ objętości naczynia w stencie, co stanowi $2\% \pm 4,98\%$ procentowej objętości zwężenia — zmiany te są nieznamienne w porównaniu z wynikami uzyskanymi bezpośrednio po stentowaniu.

Kontrola angiograficzna po 12 miesiącach wykazała $8,9 \pm 6,1\%$ procentowe zwężenie w grupie chorych z implantowanymi stentami szybko uwalniającymi oraz $6,7 \pm 7\%$ procentowe zwężenia w grupie chorych z implantowanymi stentami wolno uwalniającymi — nie różniła się istotnie w porównaniu z wynikami po 4 miesiącach. Istotne jest, że w grupie osób, którym implantowano stenty szybko uwalniające zaobserwowano niewielkie, ale znamienne zmniejszenie minimalnej średnicy światła tętnicy. Po 12 miesiącach nie odnotowano zwężenia $\geq 50\%$ ani w badaniu angiograficznym, ani w badaniu ultrasonograficznym, nie obserwowano również restenozy brzożnej. W podsumowaniach przedstawionych powyżej badań podkreślano, że implantacja stentów uwalniających rapamycynę likwiduje proliferację neointimy, a zatem i zjawisko restenozy.

Wyniki 2-letniej obserwacji (z kontrolą angiograficzną i ultrasonograficzną) chorych badanych przez Rensinga i wsp. [18] zostały opublikowane przez Degertekina i wsp. [20]. Podczas obserwacji pomiędzy 6 a 24 miesiącem wykonano dwa zabiegi rewaskularyzacji uprzednio stentowanego naczynia z powodu pojawienia się nowych przewężeń za stentem uwalniającym rapamycynę. Ani angiografia, ani ultrasonografia nie wykazały znamiennego przerosu neointimy.

Do badania RAVEL [21] włączono 238 chorych, których przydzielono losowo do implantacji stentu wolno uwalniającego rapamycynę lub standardowego stentu stalowego. Kryteria włączenia i wykluczenia były identyczne jak kryteria w badaniu Sousy i wsp. [19]. Po 6 miesiącach wykonano angiografię, a u 48 chorych z implantowanymi stentami uwalniającymi rapamycynę oraz 47 chorych z implantowanymi standardowymi stentami wykonano także badanie ultrasonograficzne. Obserwację kliniczną prowadzono przez 12 miesięcy. Podstawowym kryterium oceny badania była późna utrata światła w stencie (*in-stent late luminal loss*), zaś drugorzędowymi — względne zwężenie w stencie oraz odsetek restenozy powyżej 50%. Analizowano także klinicz-

ne kryteria oceny: śmierć, zawał serca oraz ponowną rewaskularyzację wieńcową. W rezultacie stwierdzono znamienne mniejszą późną utratę światła w stencie w grupie chorych z implantowanymi stentami uwalniającymi rapamycynę w porównaniu z grupą chorych, którym implantowano standardowe stenty. U żadnego z chorych ze stentami uwalniającymi rapamycynę nie stwierdzono restenozy większej niż 50% w porównaniu z 26,6% chorych, którym implantowano standardowe stenty. Podczas 12-miesięcznej obserwacji odnotowano znamienne mniej klinicznych zdarzeń niepożądanych w grupie ze stentami uwalniającymi w porównaniu z grupą ze stentami standardowymi (5,8% vs. 28,8% odpowiednio; $p < 0,001$). Różnica ta wynikała całkowicie ze zmniejszenia liczby rewaskularyzacji naczynia docelowego w grupie ze stentami uwalniającymi rapamycynę. W grupie chorych, którym implantowano stenty uwalniające, odnotowano 2 zgony (jeden z powodu krwawienia podopajęczynówkowego, drugi z powodu raka żołądka), 3 przypadki zawałów serca (żaden nie wiązał się z implantowanym stentem). Nie wykonywano ponownej rewaskularyzacji w implantowanym stencie, nie obserwowano również zakrzepicy. Jedyną chirurgiczną rewaskularyzacją w grupie ze stentami uwalniającymi rapamycynę dotyczyła chorego z postępującym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej.

W analizie IVUS wykazano natomiast znamienne częstsze występowanie nieprawidłowego przylegania (*malapposition*) stentu (definiowanego jako odstąpienie przynajmniej jednego ogniwa stentu od błony wewnętrznej w nierozgałęzionym odcinku tętnicy) w grupie chorych, którym implantowano stenty uwalniające rapamycynę w porównaniu z chorymi, którym implantowano standardowe stenty [22]. Częstość występowania nieprawidłowego przylegania stentu standardowego w czasie 2,5–9 miesięcy od wszczepienia wynosi 4,5% [23]. Za główną przyczynę występowania nieprawidłowego przylegania stentu przyjmuje się przemodelowanie zewnętrznej błony elastycznej naczynia [23]. W badaniu RAVEL częstość występowania nieprawidłowego przylegania stentu w grupie kontrolnej wynosiła 4%, natomiast w grupie chorych, którym implantowano stenty uwalniające rapamycynę — 21% ($p = 0,001$), przy czym cechy charakterystyczne nieprawidłowego przylegania (lokalizacja, liczba odstających ogniów, długość nieprzylegającego obszaru, odległość pomiędzy stentem a błoną wewnętrzną, kąt, jaki tworzy obszar nieprawidłowego przylegania na obwodzie stentu) nie różniły się pomiędzy grupami [22]. U 10 osób z grupy chorych, którym implantowano stenty uwalniające rapamycynę i wykazano nieprawidłowe przyleganie sten-

tu, nie obserwowano zdarzeń niepożądanych w ciągu roku, u jednej z dwóch osób z nieprawidłowym przyleganiem stentu, które miały implantowane standardowe stenty, wykonano ponowną rewaskularyzację poszerzanej uprzednio zmiany.

Podkreślenia wymaga fakt, że 44 chorych w tym badaniu chorowało na cukrzycę [24], 19 chorym implantowano stenty uwalniające rapamycynę, 25 chorym — zwykłe stenty. Późna utrata światła wynosiła odpowiednio 0,08 mm i 0,82 mm w tych grupach ($p < 0,001$). W grupie chorych z implantowanymi stentami uwalniającymi rapamycynę odsetek restenozy wynosił 0% w porównaniu z 42% w grupie chorych, którym implantowano zwykłe stenty. W grupie chorych ze stentami uwalniającymi rapamycynę nie obserwowano zdarzeń niepożądanych, a w grupie osób, którym implantowano zwykłe stenty jeden chory zmarł, u jednego wystąpił zawał serca, a u jednego chorego ponownie wykonano PTCA.

W badaniu RAVEL, w grupie chorych, którym implantowano stenty uwalniające rapamycynę, nie wykazano ujemnej korelacji pomiędzy średnicą stentowanego naczynia a późną utratą światła [25]. Zjawisko takie obserwowano natomiast w grupie chorych, którym implantowano zwykłe stenty.

Degertekin i wsp. [26] implantowali stenty uwalniające rapamycynę 15 chorym z restenozą w stencie. Jeden chory zmarł nagłą śmiercią 3,5 miesiąca po implantacji stentu, u drugiego chorego badaniem IVUS 4 miesiące po implantacji stentu wykazano nieme klinicznie zamknięcie się naczynia w miejscu implantowania stentu. Średnia późna utrata światła u 13 chorych w 4 miesiące po implantowaniu stentu wynosiła 0,09 mm. W obserwacji odległej u kolejnego chorego wystąpiła podostra zakrzepica w stencie po zaprzestaniu stosowania kłopidogrelu oraz nastąpił zgon kolejnego chorego z powodu niewydolności serca.

Podsumowanie

Nie minął rok od przedstawienia przez Jocheima i wsp. [27] opracowania podsumowującego możliwości zapobiegania zakrzepicy i restenozie w stencie, w którym nie wspomniano o możliwości zapobiegania przez miejscowe stosowanie leków immunosupresyjnych, a już pojawiły się wyniki wielu badań oceniających przydatność stentów uwalniających rapamycynę w zapobieganiu restenozie [16–26]. Przedstawione wyniki badań wskazują jednoznacznie na skuteczność rapamycyny w hamowaniu odczynu zapalnego, migracji i proliferacji VSMC w miejscu angioplastyki [15] czy wszczepienia stentu wieńcowego [16–26], wskazują na możliwość im-

plantowania stentów uwalniających rapamycynę, a wyniki prób klinicznych wypadają obiecująco. Niestety ich istotnym ograniczeniem jest stosunkowo niewielka ilość pacjentów, którym implantowano stenty uwalniające rapamycynę, oraz bardzo selektywna kwalifikacja chorych do tych zabiegów (krótkie zmiany < 18 mm, średnica naczynia $> 2,5$ mm, zmiany typu A, B1, B2, zmiany *de novo* w natywnych naczyniach, w większości chorzy ze stabilną chorobą wieńcową). Na pewno wiele informacji uzyskamy po ogłoszeniu wyników badań SIRIUS i E-SIRIUS.

Pomimo różnych niejasności, stenty uwalniające rapamycynę implantuje się obecnie coraz powszechniej w Europie Zachodniej (5–100%, dane według www.theheart.org, biuletyn z 10 września 2002 r.) i szacuje się, że w ciągu najbliższych lat zdominują kardiologię interwencyjną na świecie, a kwota ze sprzedaży stentów wyniesie ok. 6 mld dolarów (www.theheart.org, biuletyn z 15 marca 2002 r.). Jest to tym bardziej prawdopodobne, że analiza kosztów użycia stentów uwalniających rapamycynę na podstawie badania RAVEL [28] oraz badania Lamotte i wsp. [29] jednoznacznie wskazuje, że oszczędności wynikające z mniejszej liczby zdarzeń niepożądanych oraz mniejszej liczby ponownych rewaskularyzacji przeważają wstępne koszty wynikające z zakupu ok. 4–5-krotnie droższego stentu.

Należy wspomnieć również o badaniu ORBIT (*Oral Rapamycin to Inhibit Restenosis*), w którym rapamycynę w dawce nasycającej 5 mg/d. jednorazowo, a później 2 mg/d. lub 5 mg/d. przez 30 dni podawano chorym, którym implantowano standardowe stenty (30, www.theheart.org, biuletyn z 2 września 2002). Doustne podawanie rapamycyny, o ile badanie ORBIT wykaże, że można ją bezpiecznie podawać tą drogą oraz że zapobiega proliferacji neointymy, może się okazać nowym rozwiązaniem dotyczącym implantacji drogich stentów, zwłaszcza w przypadku przezskórnych zabiegów rewaskularyzacji w wielonaczyniowej chorobie wieńcowej.

Piśmiennictwo

1. Sigwart U., Puel J., Mirkovitch V., Joffre F., Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N. Eng. J. Med.* 1987; 316: 701–706.
2. Serruys P.W., de Jaegere P., Kiemeneij F. i wsp. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N. Eng. J. Med.*, 1994; 331: 489–495.
3. Fischman D.L., Leon M.B., Baim D.S. i wsp. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N. Eng. J. Med.*, 1994; 331: 496–501.

4. Farb A., Sangiorgi G., Carter A.J. i wsp. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 1999; 99: 44–52.
5. Grewe P.H., Deneke T., Machraoui A., Barmeyer J., Mueller K.M. Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 157–163.
6. Kornowski R., Hong M.K., Tio F.O., Bramwell O., Wu H., Leon MB. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 224–230.
7. Tardiff J.C., Côté G., Lespérance J., Bourassa M., Lambert J., Doucet S. Probucol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *N. Eng. J. Med.* 1997; 337: 365–372.
8. Schnyder G., Roffi M., Pin R., Flammer Y., Lange H., Eberli F.R. i wsp. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N. Eng. J. Med.* 2001; 345: 1593–1600.
9. Chang M., Barr E., Lu M., Barton K., Leiden J. Adenovirus-mediated overexpression of the cyclin/cyclin-dependent kinase inhibitor p21 inhibits vascular SMC proliferation and neointima formation in the rat carotid artery model of balloon angioplasty. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 2260–2268.
10. Chen D., Krasinski K., Chen D., Sylvester A., Nissen P.D., Andres V. Down-regulation of cyclin-dependent kinase 2 activity and cyclin A promoter activity in VSMC by p27, an inhibitor of neointima formation in the rat carotid artery. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 2334–2341.
11. Kuntz R.E., Baim D.S. Prevention of coronary restenosis: the evolving evidence base for radiation therapy. *Circulation* 2000; 101: 2130–2133.
12. Waksman R. Late thrombosis after radiation: sitting on a time bomb. *Circulation* 1999; 100: 780–782.
13. Marx S.O., Marks A.R. Bench to bedside. The development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation* 2001; 104: 852–855.
14. Sun J., Marx S.O., Chen H.J., Poon M., Marks A.R., Rabbani L.E. Role for p27^{kip1} in vascular smooth muscle cells migration. *Circulation* 2001, 103: 2967–2972.
15. Gallo R., Padurean A., Jayaraman T. i wsp. Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation* 1999; 99: 2164–2170.
16. Suzuki T., Kopia G., Hayashi S. i wsp. Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation* 2001; 104: 1188–1193.
17. Sousa J.E., Costa M.A., 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.
18. Rensing B.J., Vos J., Smits P.C. i wsp. Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent: First European human experience with 6-month angiographic and intravascular ultrasonic follow-up. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 2125–2130.
19. Sousa J.E., Costa M.A., Abizaid A.C. i wsp. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents. One year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001; 104: 2007–2011.
20. Degertekin M., Serruys P.W., Foley D.P. i wsp. Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stents implantation. Long-term (up to 2 years) clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2002; 106: 1610–1613.
21. Morice M.C., Serruys P.W., Sousa J.E. i wsp. A randomised comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N. Eng. J. Med.* 2002; 346: 1773–1780.
22. Serruys P.W., Degertekin M., Tanabe K. i wsp. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomised, double-blind RAVEL (Randomized study with the sirolimus-eluting V Elocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with *de novo* native coronary artery Lesion) Trial. *Circulation* 2002; 106: 798–803.
23. 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.
24. Regar E., Morice M.C., Sousa J., Fajadet J., Perin N., Ban Hayashi E. i wsp. Can sirolimus-eluting stents prevent restenosis in diabetic patients? A subanalysis of the randomised, multi-center RAVEL trial. *Eur. Heart J.* 2002; 4 (supl.): 142 (streszczenie).
25. Regar E., Serruys P.W., Bode C. i wsp. Angiographic findings of the Multicenter Randomized Study With the Sirolimus-eluting Bx Velocity Balloon-Expandable Stent (RAVEL). Sirolimus-eluting stents inhibit restenosis irrespective of the vessel size. *Circulation* 2002; 106: 1949–1956.
26. Degertekin M., Regar E., Smits P.C., Vos J., Foley D.P., Giessen W.J. i wsp.: Sirolimus-eluting stent for treatment of in-stent restenosis: the first European clinical experience. *Eur. Heart J.* 2002; 4 (supl.): 141 (streszczenie).

27. Jochem J., Wodniecki J., Żwirska-Korczala K. Nowe metody zapobiegania wykrzepianiu po implantacji stentów do naczyń wieńcowych. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2001; 105: 163–168.
28. Van Hout B.A., Lindeboom W.K., Morice M.C. i wsp. Cost-effectiveness of the sirolimus eluting Bx VELOCITY stent: 1-year results. *Eur. Heart J.* 2002; 4 (supl.): 691 (streszczenie).
29. Lamotte M., Annemans L., de Jong P. Drug-eluting stents in coronary artery disease: assessment of outcomes and cost-effectiveness. *Eur. Heart J.* 2002; 4 (supl.): 137 (streszczenie).
30. Waksman R., Ajani A.E., Cheneau E. i wsp. Oral rapamycin to inhibit restenosis in de novo coronary lesions requiring stenting: the ORBIT trial. *Eur. Heart J.* 2002; 4 (supl.): 141 (streszczenie).