

Mecanismele de restenoză intrastent analizate prin ultrasonografia intracoronariană

*I. Popovici¹, V. Sîrbu¹, O. Valsecci², L. Ciobanu¹, M. Popovici¹

Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology, Chisinau¹
Institute of Cardiology, Hospital Ruiniti of Bergamo, Italy²
20, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37222727511. E-mail: ipopovici@mail.ru
Manuscript received July 08, 2011; revised October 03, 2011

The mechanisms of the *In-stent* restenosis analyzed through intracoronary ultrasound

Although the coronary angiography remains a proven method of *in-stent* restenosis assessment, intracoronary ultrasound (IVUS) is underlined as a method of better coronary lesion indices evaluation. This study was aimed as an attempt at relevant *in-stent* restenosis mechanisms estimation via concomitant using of IVUS and coronary angiography. These exams were applied to 47 patients having 54 bare metallic and *eluting* stents. Obtained results indicated different mechanisms of restenosis development in bare metallic and *eluting* stents. The neointima hyperplasia and negative artery remodeling in metallic stent restenosis are more expressed. Likewise, the IVUS method appears as a feasible tool of the coronary plaque area determination and guiding of stent implantation during angioplasty. The last aspect is especially important in the case of coronary artery diameter less than 3 mm.

Key words: *in-stent* restenosis, coronary angiography, intracoronary ultrasound.

Механизмы внутривентного рестеноза анализируемые путём коронарной ангиографии и внутривентной ультразвуковой диагностики

Хотя коронарная ангиография продолжает оставаться апробированным методом выявления внутривентного рестеноза, внутривентная ультразвуковая диагностика (IVUS) выделяется как метод лучшего определения показателей коронарных поражений. С целью анализа механизмов развития рестеноза эти два метода были использованы на 47 больных, имеющих 54 имплантированных металлических и фармакологических стентов. Полученные данные показывают наличие различных механизмов развития рестеноза металлических и фармакологических стентов. Гиперплазия неоинтимы и негативное ремоделирование артерии более выражены в металлических стентах. Метод IVUS представляется достоверным способом определения размеров коронарной бляшки и контроля имплантации стента, особенно, когда диаметр коронарной артерии меньше 3 мм.

Ключевые слова: внутривентный рестеноз, коронарная ангиография, внутривентная ультразвуковая диагностика.

Introducere

În pofida tehnologiilor promițătoare și a numeroaselor proiecte de cercetare, a efortului creativ și a investițiilor enorme în domeniu, problema restenozei nu a fost eliminată nici până la momentul actual. Un raport american estima cifra de 200 000 de revascularizări efectuate anual din această cauză în Statele Unite. Incidența fenomenului este în scădere, dar, având în vedere numărul mare de proceduri de intervenție coronariană percutanată, efectuate la nivel mondial, atunci și o mică rata de restenoză se traduce într-un număr absolut semnificativ de pacienți care se confruntă cu această problemă.

Diagnosticul restenozei intrastent

Angiografia coronariană rămâne până în prezent procedura de elecție pentru identificarea restenozei. Tehnicile imagistice moderne cum ar fi Tomografia Computerizată (CT) dețin, totuși, un nivel minor de specificitate și sensibilitate, ceea ce limitează aplicarea lor în practica clinică cotidiană. Evaluarea funcțională a miocardului ischemic poate fi efectuată și cu ajutorul rezonanței magnetice nucleare de stres, Sestamibi-SPECT (*single positron emitting computer tomography*) sau prin ecocardiografia de stres, dar până în prezent nici una

din tehnicile denumite nu s-a arătat cel puțin echivalentă ca performanță cu coronarografia.

Conform studiilor precedente, predictorii cunoscuți ai fenomenului de restenoză intrastent, care sunt luați în calcul în cursul tratamentului sunt diabetul zaharat, antecedentele de restenoză, numărul mare de stenturi aplicate pentru tratamentul leziunilor lungi, complexitatea anatomică a leziunii, afectarea vaselor de diametru mic (< 2,75 mm în diametru) [1]. Considerând că riscul dezvoltării restenozei ar putea să includă și o componentă genetică, au fost efectuate studii pilot, care analizau fenotipul pacienților tratați. Aceste studii, efectuate pe cohorte mici de pacienți, au determinat corelații între restenoză și polimorfismul nucleotidelor CD14, CSF2, p22-PHOX etc. Totuși, pentru extrapolarea acestor rezultate la totalitatea de pacienți e nevoie de validarea evidențelor relevate pe un număr mult mai mare de bolnavi [2].

Ecografia intravasculară (IVUS) este o tehnică ultrasonografică de imaging diagnostic, care folosește un cateter special, dotat cu un transductor miniaturizat, ce permite vizualizarea ambientului intravasculare în secțiuni transversale. IVUS folosește un cateter special, conceput cu o sondă cu ultrasunete miniaturizate, care este atașată la capătul distal al sondei. Capătul proximal al acestui cateter se anexează la un echipament

computerizat, iar cel distal se introduce în lumenul arterei examinate pentru cercetarea din interior a vaselor. Aplicarea acestei tehnologii permite vizualizarea în timp real a endoteliului vascular, adică la momentul efectuării examenului coronarografic. Examenul poate decela acumularea progresivă a plăcii în peretele arterei și poate furniza informații importante despre configurația plăcii vulnerabile, care se poate mobiliza și stenoza (prin îngustare) artera [3]. IVUS permite determinarea extinderii patologiei aterosclerotice, iar prin măsurarea volumului plăcii în peretele arterei și a gradului de stenoză se poate estima severitatea procesului vascular. Utilizarea acestei tehnici a servit pentru a confirma *in vivo* rezultatele autopsiei, sugerând că placa ateromatoasă tinde să cauzeze o extindere a laminei elastice interne și externe și astfel poate crește nu numai spre interiorul lumenului vasului, dar și spre exterior, determinând așa-numitul fenomen de remodelare pozitivă a vasului. Posibilitatea creșterii spre exterior este în mare măsură subestimată de angiografie, care este în stare să dezvăluie numai marginea plăcii care iese în lumenul vasului.

La momentul actual această metoda este foarte utilă, în special în situațiile în care imaginile angiografice sunt puțin informative, cum ar fi pentru lumenul leziunilor ostiale sau în cazul în care imaginile angiografice se suprapun. IVUS este utilizată și pentru a evalua efectele tratamentului imediat după implantarea stentului coronarian, precum și pentru urmărirea rezultatelor tratamentului medicamentos de-a lungul timpului. Studiul CRUISE (Can Routine Ultrasound Impact Stent Expansion), care a comparat la 538 de pacienți rezultatele pe termen lung ale procedurilor de implantare a stenturilor, ghidate cu IVUS versus doar coronarografie, a demonstrat reducerea cu 39% a necesității reintervențiilor în brațul ghidat de IVUS. Predictorii ultrasonografici ai necesității de reintervenție includeau observarea rezultatului

final cu aria de secțiune transversală mai mică a vasului tratat, poziționarea stentului implantat și prezența plăcii reziduale la marginile stentului [4].

În literatura de specialitate există informații destul de limitate privind tratamentul restenozei, care s-a produs pe vasele purtătoare de DES. Beneficiul utilizării IVUS ca metodă complementară în timpul reintervenției pentru restenoza DES-urilor și datele prezentate nu au elucidat, însă, la modul satisfăcător diferența mecanismelor, care induc restenoza vaselor după aplicarea DES sau BMS. Pe de altă parte, dezvoltarea strategiilor de diagnostic și tratament al restenozei ar putea contribui la formularea tratamentului individualizat, prin care să se indice aplicarea DES sau BMS, în dependență de gradul riscului de dezvoltare a restenozei.

Scopul lucrării: examinarea concomitentă prin angiografie și cu ajutorul ultrasonografiei intracoronariene la pacienții care s-au prezentat cu restenoză intrastent pentru a reuși precizarea mecanismelor de restenozare și clasificarea modelelor morfologice de restenoză intrastent din cele două grupuri (DES vs BMS).

Pentru includerea în protocolul nostru pacienții trebuiau să îndeplinească următoarele criterii: 1) Diagnostic de angină pectorală stabilă, definit după criteriile Asociației Canadiene Cardiovasculare (CCS clasa I, II, III, IV), sau instabilă (Braunwald I, II, III, IV). 2) Indicația procedurii de revascularizare percutană repetată. 3) Implant de stent coronarian în antecedente (> 4 săptămâni). 4) Prezența la examenul coronarografic a unei leziuni în stent cu îngustarea lumenului vascular de > 50%. În perioada august 2010 – iulie 2011, prin colaborarea între Spitalul Riuniti di Bergamo (Bergamo, Italia) și Institutul de Cardiologie din Moldova au fost identificați 47 de pacienți cu angină recurentă, cauzată de restenoza intrastent, care îndeplineau criteriile sus-numite.

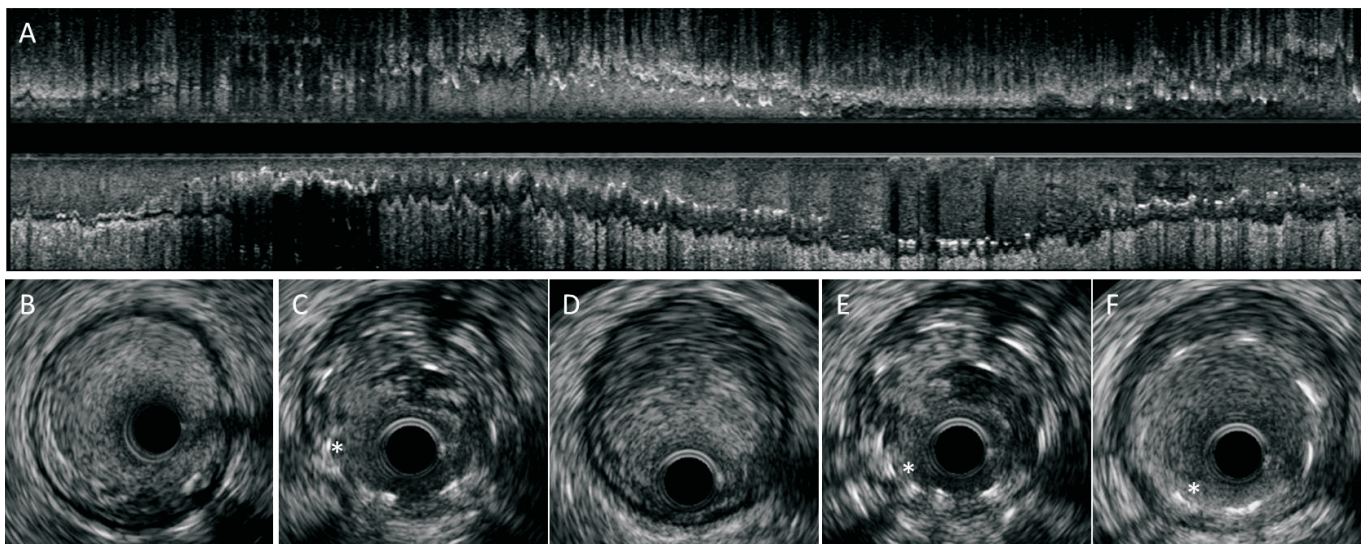


Fig. 1. Evidența IVUS a fracturii stentului medicat ca și cauză a restenozei focale.

A - reconstrucția longitudinală a segmentului stentat studiat cu ultrasunete intracoronariene; B - segmentul de referință distal; C - secțiune transversală distal de segmentul de stenoză focală cu evidența prezenței stentului integru; D - segmentul cu evidența de restenoză focală și absența evidenței stentului în secțiune transversală (fractura stentului); E - segmentul imediat proximal al zonei de restenoză cu prezența stentului și hiperplaziei intimale; F - secțiune transversală în segmentul proximal al stentului fără evidența unor particularități patologice.

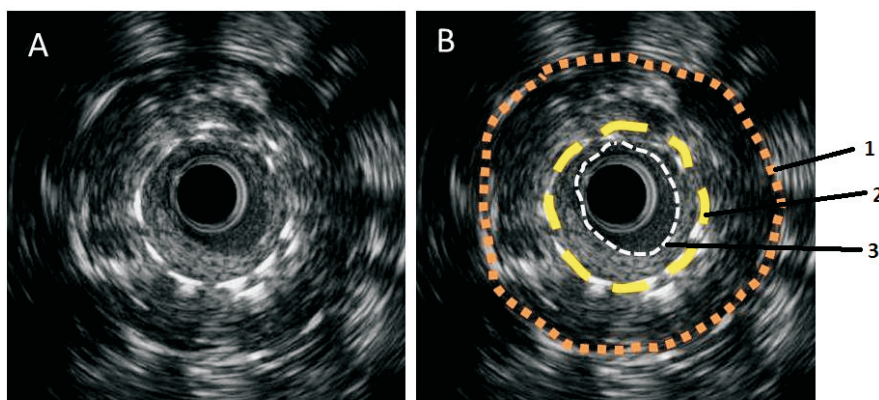


Fig. 2. Imaginea în secțiune trasversală IVUS (A) cu evidența de restenoză și remodelare pozitivă și delineaarea schematică (B) a membranei elastice externe (linie întreruptă – 1), stentului (linie întreruptă – 2) și lumenului (linie întreruptă – 3).

Examenul angiografic

Coronarografia și examinarea cantitativă (QCA) s-au realizat după administrarea intracoronariană de nitroglicerină (0,1 – 0,2 mg) în cel puțin 2 proiecții ortogonale. Imaginile au fost memorizate electronic și analizate de către Laboratorul Centrului Coordonator. Calculul automatizat al gradului de stenoză (QCA) a fost efectuat cu ajutorul unui soft special (CMS, MEDIS, Leiden, Olanda). Documentarea angiografică a restenozei intrastent a fost definită ca o reducere cu > 50% a lumenului vascular la nivelul stentului.

Examenul IVUS

Înregistrarea IVUS s-a inițiat după administrarea intracoronariană de nitroglicerină (0.1–0.2 mg), folosind catetere disponibile în comerț cu transductor de ultrasunete și pullback motorizat. După localizarea leziunii prin coronarografie, ca-

teterul IVUS s-a deplasat la > 10 mm distal de stent și retras apoi la o viteză de pullback de 0,5 mm/secundă până la un punct situat la > 10 mm proximal de stent. Imaginile IVUS au fost înregistrate digital pentru analiza ulterioară (fig. 1).

IVUS s-a efectuat înainte de tratament pentru determinarea pattern-ului specific (schimbările morfologice intravasculare, care au cauzat restenoza în cele două grupuri), cât și după procedură – pentru evaluarea eficacității tratamentului aplicat leziunii restenotice.

Analiza cantitativă și calitativă a înregistrărilor prin IVUS s-a efectuat cu ajutorul unui program de procesare specială (Echo Plaque, Indec Systems, Mountain View, California). Înregistrările IVUS s-au efectuat în secțiuni separate la distanța de 1 mm una de alta și au încadrat toată lungimea stentului, apoi și 10 mm din vasul de referință –

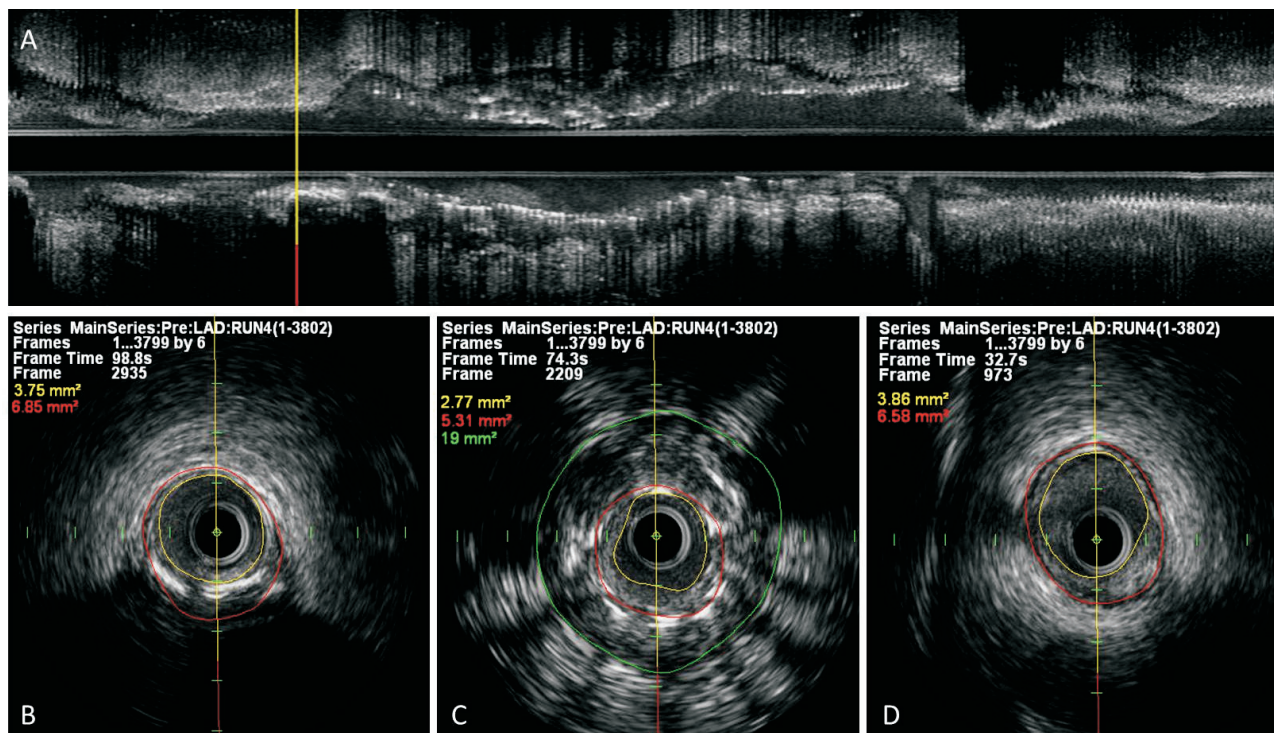


Fig. 3. Imagine IVUS cu reconstrucție longitudinală (A), segmente de referință proximal (D) și distal (B) și segmentul stentat (C). Exemplu de calcul al membranei elastice externe, lumenului vasului și al ariei stentului. Reconstrucție longitudinală cu evidența remodelării pozitive a vasului exact în locul implantării stentului medicat.

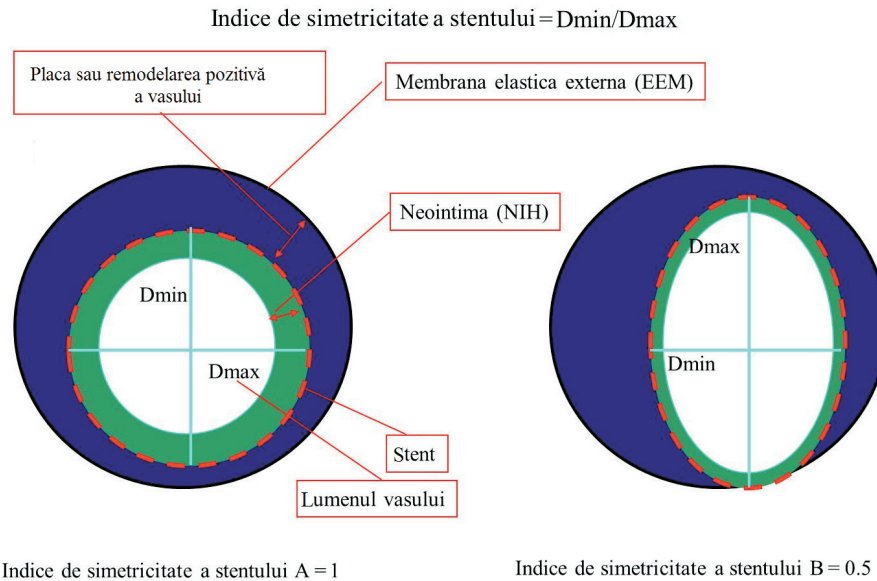


Fig. 4. Reprezentarea schematică a calculor la nivel de secțiune transversală în IVUS.

în sens proximal și distal, în conformitate cu standardele recunoscute (fig. 2).

În regim semiautomat au fost determinate contururile lumenului vascular al stentului și ale adventiceii (EEM – *external elastic membrane*). Variabilele analizate cuprindeau aria de secțiune transversală a lumenului, stentului și EEM. Aria de hiperplazie intimală intrastent a fost definită ca aria stentului minus aria lumenului. Restenoza, conform datelor IVUS, a fost definită ca un segment intrastent cu o arie a lumenului de $< 4 \text{ mm}^2$; restenoza se considera focală când lungimea segmentului stenotic era de $\leq 10 \text{ mm}$, leziunile multifocale au fost cele dominante, restenoza difuză a fost codificată ca îngustarea lumenului de $> 10 \text{ mm}$ în lungime, cu sau fără implicarea marginilor stentului. Indicele liber de restenoză a fost calculat ca lungimea segmentului liber de restenoză raportat la lungimea totală a stentului. Aria plăcii a fost determinată ca aria EEM minus suprafața stentului (fig. 3, 4).

Indicele de simetricitate a stentului s-a calculat împărțind diametrul minimal al stentului la diametrul maximal. Valoarea de < 0.80 denotă despre expansiunea nesimetrică a stentului și despre necesitatea aplicării postdilatării la presiuni înalte pentru optimizarea rezultatului.

Pentru verificarea eficienței tratamentului au fost utilizate criteriile MUSIC [5].

Variabilele clinice și procedurale, precum și înregistrările angiografice și prin IVUS au fost introduse în mod prospectiv într-o bază de date și ulterior analizate de către un Centru Special de Coordonare (Ospedali Riuniti di Bergamo), care nu a avut cunoștință de tipul stentului care a cauzat restenoza. Acest studiu a fost aprobat de către Comitetele Etice Interne ale ambelor spitale, iar acordul informat în scris a fost obținut de la toți pacienții înrolați în studiu.

Analiza statistică

Analiza statistică a informației acumulate s-a efectuat cu ajutorul programului statistic SAS 9,1 (SAS Institute, Cary, Carolina de Nord). Variabile continue au fost exprimate ca

o medie \pm deviația standard (DS), iar variabilele categorice au fost exprimate ca frecvențe. Variabile continue au fost analizate cu ajutorul criteriului t-Student.

Rezultate

Pacienți și stenturi

Studiul curent a încadrat 54 de stenturi, dintre care 18 stenturi metalice au fost aplicate la 15 pacienți, și încă 36 de stenturi medicate montate la 32 pacienți, din care 12 erau de tipul Cypher™ - sirolimus eluting stent (Cordis Corp, Miami Lakes, Florida) și 24 – Taxus® paclitaxel-eluting Stent (Boston Scientific Corp, Natick, Massachusetts). Toți pacienții studiați s-au prezentat pentru recidiva sindromului anginos: 35 de pacienți cu angină stabilă (CF III-IV) și 12 pacienți cu angină instabilă (Braunwald, cl. IIA-IIIB-III). Toți pacienții (47) au fost tratați prin intervenție repetată: angioplastia cu balon s-a folosit la 21 de pacienți, iar implantarea de stent în stent restenozat – la 26. Datele clinice și procedurale sunt prezentate în tabelul 1.

Nu am găsit diferențe semnificative între cele două grupuri în ceea ce se referă la factorii de risc și nici pentru caracteristicile clinico-procedurale ale primei proceduri. Toți pacienții erau supuși unui tratament cu Aspirină combinată cu terapie antiagregantă (Clopidogrel sau Ticlopidină). La momentul aplicării procedurii, 56,9% din pacienți avuseră montate DES, iar 32,1% – BMS. Perioada liberă de restenoză a fost și ea diferită pentru cele două grupuri ($7,5 \pm 3,1$ luni la BMS și $16,8 \pm 3,5$ luni – la DES, $p < 0,001$). În timpul investigațiilor intravasculare și a tratamentului repetat nu s-au notificat complicații intraprocedurale și postprocedurale. Toți pacienții au fost externați vii din spital după o perioadă medie de spitalizare de $5,7 \pm 2,3$ zile cu ameliorarea simptomatologiei anginoase (CF II – 76%, CF I – 24%).

Rezultatele QCA-IVUSP

Toți pacienții din studiu au fost examinați prin intermediul QCA și IVUS. Nu am relevat diferențe semnificative între

Tabelul 1

Caracteristicile clinice și procedurale la momentul implantării stentului

| Indicele evaluat | BMS (n = 18) | DES (n = 36) | P |
|--|---------------|---------------|-------|
| Vârsta, ani | 61 [51 to 72] | 67 [56 to 76] | 0,28 |
| Bărbați, n (%) | 29 (80,6%) | 11 (61,1%) | 0,12 |
| Hipertensiune, n (%) | 11 (61,1%) | 20 (55,6%) | 0,69 |
| Hiperlipidemie, n (%) | 12 (66,7%) | 20 (55,6%) | 0,43 |
| Diabet, n (%) | 2 (11,1%) | 13 (36,1%) | 0,06 |
| Antecedente de infarct miocardic, n (%) | 6 (33,3%) | 9 (25,0%) | 0,51 |
| PCI în antecedente, n (%) | 13 (72,2%) | 9 (25,0%) | 0,001 |
| Antecedente de by-pass coronarian, n (%) | 0 (0%) | 1 (2,8%) | 0,67 |
| Leziuni multiconariene, n (%) | 11 (61,1%) | 20 (55,6%) | 0,69 |
| Numărul de stenturi/pacient, n | 1,17 ± 0,78 | 1,31 ± 0,52 | 0,43 |
| Lungimea segmentului stentat, mm | 19,52 ± 4,76 | 20,97 ± 5,24 | 0,22 |
| Diametrul stentului, mm | 2,88 ± 0,22 | 2,96 ± 0,28 | 0,40 |
| Stent overlap, n (%) | 2 (11%) | 5(13,8%) | 0,36 |
| Tipul stentului, n (%) | | | |
| - SES | - | 12 (33,3 %) | N/A |
| - PES | - | 24 (66,7%) | N/A |
| - BMS | 18 (100%) | - | N/A |

ariile de secțiune transversală ale segmentelor de referință ale celor două grupuri (DES vs BMS, p = 0,26). De asemenea lungimea stentului examinat și aria minimă de secțiune transversală, precum și suprafața medie a stentului au prezentat valori comparabile pentru cele două grupuri (tab. 3). Comparabili s-au dovedit a fi și indicii de expansiune și simetricitate ai stenturilor metalice și ale celor medicate, ceea ce confirmă că strategiile de implantare originală a stentului au întrunit condiții similare. Diferențe considerabile s-au apreciat pentru lungimea segmentului restenozat [2], pentru incidența restenozei focale [3] și indicele de absență a restenozei [3]). Aceste date pledează în favoarea conceptului că suportul morfopatologic al restenozei diferă în cele două grupuri. Dacă în stenturile metalice restenoza prezintă un fenomen difuz, mai mult sau mai puțin omogen, în stenturile medicate acesta este focal cu alternarea zonelor de răspuns perfect, dar și inacceptabil pentru implantul de stent. De consemnat, că aria de secțiune transversală minimă a lumenului a coincis cu aria minimă de secțiune transversală a stentului la 42% din stenturile medicate și la doar 16% din cele metalice. De menționat și faptul că în majoritatea cazurilor observate restenoza focală a stenturilor medicate s-a poziționat marginal (73%) și aproape în jumătate de cazuri (48%) reprezenta un proces care implica ambele margini, așa-numitul fenomen de „candy restenosis”, care conferă segmentului afectat aspectul angiografic și ultrasonografic de „bomboană”. Într-un caz de restenoză a stentului medicat (SES în a.coronariană dreaptă – fig. 1, care demonstrează cazul) analiza IVUS a depistat fractura stentului. Fenomenul a fost cauzat de tortuozitatea excesivă a vasului tratat, ceea ce

sugerează că tehnica implantării stentului medicat este importantă: în cazurile în care stentul original nu a fost expansionat la modul adecvat, planează riscul dezvoltării restenozei, ca de altfel și în cazurile expansiunii excesive aplicate unui segment tortuos de arteră coronariană. În arterele coronariene, pe care s-au montat stenturi medicate (DES), aria transversală a vasului, calculată la nivelul membranei elastice externe, cât și aria plăcii (diferența dintre aria vasului și aria stentului) a fost semnificativ mai mare, fapt care s-a soldat și cu diferențe între indicii de remodelare a vasului [3]. Acest fenomen induce ideea că implantarea stentului medicat provoacă o reacție cronică inflamatorie la nivelul segmentului tratat. Cât privește hiperplazia neointimală (țesutul care acoperă stentul în direcția lumenului), suprafața acesteia a fost net mai intensă în stenturile metalice [3], evidență care susține conceptul că mecanismul de bază al restenozei în stenturile metalice este proliferarea neointimală, cauzată de migrarea celulelor musculare netede, un proces reparativ fiziologic, dar exagerat în cazurile studiate.

Datele angiografice și cele de la examinarea IVUS post-procedural sunt prezentate în tab. 2, 3.

Tabelul 2

Analiza angiografică a leziunilor restenotice

| Parametrul evaluat | DES n = 36 | BMS n = 18 | P |
|-----------------------------------|--------------|--------------|-------|
| Date preprocedurale | | | |
| Diametrul de referință (mm) | 2,71 ± 0,32 | 2,88 ± 0,31 | 0,26 |
| Lungimea restenozei (mm) | 5,06 ± 0,57 | 15,14 ± 5,94 | 0,001 |
| Lungimea totală a stentului (mm) | 21,22 ± 5,13 | 19,52 ± 4,76 | 0,92 |
| Diametrul minim al lumenului (mm) | 1,01 ± 0,36 | 0,71 ± 0,27 | 0,07 |
| Restenoză focală, n (%) | 10 (83,3%) | 2 (11,1%) | 0,002 |
| Restenoză difuză, n (%) | 2 (16,7%) | 16 (89,9%) | 0,002 |
| Date postprocedurale | | | |
| Diametrul de referință (mm) | 2,70 ± 0,34 | 2,85 ± 0,35 | 0,27 |
| Diametrul minim al lumenului (mm) | 2,54 ± 0,33 | 2,66 ± 0,39 | 0,50 |
| % de stenoză reziduală în stent | 5,72 ± 6,34 | 6,52 ± 7,41 | 0,53 |
| Delta diametrului minim (mm) | 1,24 ± 0,30 | 1,68 ± 0,46 | 0,001 |

În rezultatul tratamentului repetat s-a reușit readucerea diametrelor minime la nivelul restenozei de 1,27–1,68 mm, apoi și reducerea cu 3,86–6,52% a stenozei reziduale intrastent. Diferența de stenoză reziduală intrastent între BMS și DES este cauzată de prezența majoră a materialului restenotic în stenturile metalice. De menționat că în studiul nostru IVUS s-a folosit și ca metodă de ghidaj al procedurii repetate: 42% cazuri, aplicând doar balonul, nu am reușit să obținem o arie de secțiune transversală minimă de > 4 mm², iar în 18% cazuri am depistat disecția importantă a plăcii tratate cu balon, ceea ce a impus implantarea unui alt stent în stent. Totuși, în 3 cazuri de BMS au fost depistate și unele segmente persistente cu aria stentului de < 4 mm². În aceste cazuri prezența preprocedurală a hiperplaziei neointimale difuze pe vasele

Tabelul 3

Caracteristicile IVUS realizate pre- și postprocedural

| Valori IVUS | DES (n = 36) | BMS (n = 18) | P |
|--|-----------------|-----------------|-------|
| Date preprocedurale | | | |
| Segmentul de referință | | | |
| Aria medie a MEE, mm ² | 13,6 ± 3,9 | 13,7 ± 3,5 | 0,50 |
| Aria medie a lumenului, mm ² | 6,9 ± 1,7 | 6,9 ± 1,8 | 0,96 |
| Segmentul stentat | | | |
| Aria medie a MEE, mm ² | 19,4 ± 5,8 | 15,1 ± 4,6 | 0,003 |
| Aria medie a lumenului, mm ² | 6,4 ± 2,8 | 5,1 ± 2,6 | 0,003 |
| Aria minimă a lumenului, mm ² | 1,8 ± 0,7 | 1,6 ± 1,1 | 0,72 |
| Aria hiperplaziei intimale, mm ² | 1,4 ± 1,3 | 2,5 ± 0,7 | 0,001 |
| Indicele de remodelare | 1,33 ± 0,4 | 1,01 ± 0,2 | 0,001 |
| Aria medie a stentului, mm ² | 7,8 ± 1,6 | 7,6 ± 1,4 | 0,42 |
| Aria stentului < 4 mm ² , n (%) | 3 (16,7%) | 23 (8,3%) | 0,38 |
| Indicele de expansiune a stentului | 0,91 ± 0,4 | 0,88 ± 0,3 | 0,69 |
| Indicele de simetricitate a stentului | 0,81 ± 0,3 | 0,78 ± 0,1 | 0,73 |
| Prezența restenozei focale, n | 16 (83,3%) | 7(19,4%) | 0,001 |
| Indicele liber de restenoză, % | 0,71 ± 0,03 | 0,12 ± 0,05 | 0,001 |
| Date postprocedurale | | | |
| Segmentul stentat | | | |
| Aria medie a MEE, mm ² | 20,1 ± 2,4 | 15,9 ± 1,7 | 0,003 |
| Aria medie a lumenului, mm ² | 8,4 ± 1,3 | 7,6 ± 0,5 | 0,09 |
| Aria medie a stentului, mm ² | 9,1 ± 1,7 | 8,8 ± 1,2 | 0,35 |
| Aria medie a plăcii, mm ² | 11,0 ± 3,7 | 7,1 ± 2,5 | 0,002 |
| Aria hiperplaziei reziduale, mm ² | 0,7 ± 0,2 | 1,2 ± 0,6 | 0,07 |
| AST stentului <4 mm ² , n (%) | 0 (0%) | 3 (16,6%) | 0,38 |
| Indicele de expansiune a stentului | 0,96 ± 0,2 | 0,98 ± 0,2 | 0,9 |

de diametru mic a limitat posibilitatea dilatării suficiente a vasului.

Discuții

Exceptând mostrele necropsice prelevate de la pacienții decedați prin restenoza DES și datele experimentale pe animale, se cunosc puține aspecte vizând morfopatologia și mecanismele de restenoză în stenturile medicate. Cele mai importante date, relevate de noi în acest studiu, se prezintă precum urmează: **a** – timpul dezvoltării restenozei în DES și BMS este diferit; **b** – restenoza în DES este mai frecvent focală sau multifocală, spre deosebire de restenoza BMS, care se prezintă ca un fenomen difuz; **c** – restenoza în DES asociază fenomenul de remodelare pozitivă a vasului, spre deosebire de BMS, în care prevalează remodelarea negativă; **d** – restenoza focală este asociată cu o arie minimă de secțiune transversală a stentului, restenoza difuză se asociază cu hiperplazia intimală a stentului; **e** – 70% din pacienții cu restenoză nu au întrunit criteriile de ghidare IVUS pentru implantarea stentului optim (MUSIC); **f** – angioplastia repetată la pacienții cu restenoză a reușit în 87% de cazuri lărgirea considerabilă a ariei de secțiune transversală minimă.

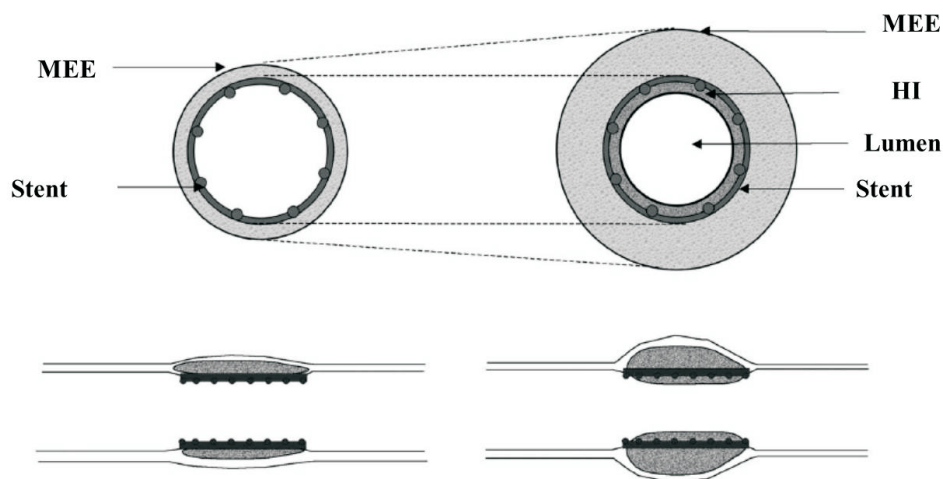
Din punct de vedere angiografic și conform IVUS, restenoza produsă în cele două tipuri de stent reprezintă pattern-uri

diverse: difuz – în stenturile metalice și focal – în stenturile medicate. Prezumptiv, se poate admite că o sarcină restenotică mai mare va crește probabilitatea de a dezvolta simptome, dar nu a existat nici o diferență în prezentarea simptomatologiei la pacienții cu restenoză focală și difuză. Astfel, se poate trage concluzia, că nu atât lungimea segmentului restenozat are importanță clinică, cât aria de restenoză. Aceste evidențe se conformă cu cele relatate de studiile mari publicate [6], care prin măsurarea rezervei de flux coronarian au dedus dependența acestui indice doar de % de restenoză și de volumul miocardului vital.

Aria de secțiune transversală minimă a stentului înaintea procedurii repetate de angioplastie pentru restenoză este de fapt aria minimă a stentului implantat anterior. Numeroase studii IVUS au demonstrat, că dimensiunile stentului nu se schimbă în timp. Rezultatele studiului nostru au stabilit că restenozarea stenturilor metalice este cauzată de hiperplazia neointimală difuză intrastent, iar restenozarea DES este definită de ariile de secțiune minimă (< 4.0 mm²), ceea ce coincide cu studiile IVUS publicate recent. Respectiv, este de o importanță majoră implantarea inițială corectă a stentului, care s-a precedat cu măsuri de dilatare ulterioară și cu aplicarea baloanelor de înaltă presiune pentru obținerea unei arii de secțiune transversală adecvată. Prin urmare, strategiile de implantare a stenturilor metalice și medicate sunt asemănătoare, dar comportă unele particularități: de vreme ce în timpul implantării stentului metalic eforturile trebuie depuse pentru obținerea unei arii de secțiune transversală cât mai mare (> 4 mm²), pentru a minimaliza îngustarea lumenului vasului prin hiperplazia intimală inevitabilă, în timpul implantării unui stent medicat, eforturile tind spre obținerea unei arii de secțiune transversală uniformă (indicele de expansiune a stentului de > 0.80).

În studiul nostru am relevat prezența remodelării pozitive a vasului în cazul pacienților care au fost tratați inițial cu DES, fapt demonstrat și în studii mari cu folosirea IVUS la implantarea ghidată a DES [7]. Acest fenomen clarifică modul de interacțiune dintre stentul medicat și vasul tratat. Conform publicațiilor recente, medicamentul cu proprietăți lipofilice se acumulează în placa aterosclerotică și induce inhibiția funcțiilor proliferative ale celulelor musculare netede, evitându-se astfel proliferarea neointimală și restenoza. În același timp, proliferarea celulelor musculare netede din media vasului este considerată un proces reparativ al vasului, iar inhibiția lui rezultă cu un proces de inflamație cronică în peretele arterei tratate. Inflamația cronică este o cauză demonstrată de disfuncție endotelială [8], prin care, succesiv, pot surveni complicații grave precum tromboza intrastent, care reprezintă punctul nevralgic al utilizării stenturilor medicate [9, 10].

O altă teorie privind interacțiunea vasului cu stentul medicat și cel metalic a fost prezentată de către Hofma [11], care a demonstrat, că din punct de vedere fiziopatologic, vasul răspunde la implantul de stent cu volumizarea plăcii. În stenturile medicate creșterea de volum a plăcii este blocată în direcția lumenului vascular și, respectiv, acesta se dezvoltă în



MEE-Membrana Elastica Externa; Lumen-lumenul vasului; HI-Hiperplasia Intimala

Fig. 5. Reprezentarea schematică a procesului de remodelare pozitivă în timp a vasului tratat.

sens opus – spre medie și adventice. Fenomenul acesta a fost denumit remodelare pozitivă (fig. 5).

În cazul stenturilor metalice placa crește spre interiorul vasului și, respectiv, fenomenul a fost denumit drept remodelare negativă. Fenomenul de remodelare a vasului se poate dezvolta și în lipsa stentului. Și atunci, în cazul în care stentul inițial a fost implantat pe un vas cu remodelare pozitivă deja prezentă, dezvoltarea plăcii aterosclerotice a fost posibilă doar în direcția lumenului vascular, cauzând restenoza. Fără informația furnizată de IVUS în timpul implantării inițiale a stentului nu putem afirma cu certitudine, că un tip sau altul de stent ar fi cauza remodelării pozitive. Aceasta a reprezentat una din limitele studiului nostru. În studiul recent nu au fost aplicate alte metode de evaluare intracoronariană a țesutului, care acoperă stentul implantat cum ar fi tomografia optică intracoronariană și angioscopia intracoronariană. Studiile recente cu folosirea metodelor sus-numite au demonstrat prezența materialelor trombotice pe țesutul ce acoperă stentul. Autorii au emis suspexții cum că stenturile în cauză erau acoperite de un epiteliu disfuncțional, cu proprietăți antitrombogenice limitate. Din datele respective se poate conchide, că înainte de tratamentul pacientului cu ateroscleroză coronariană este nevoie de o evaluare multilaterală a riscurilor și beneficiilor tratamentului cu DES.

În studiul nostru restenoza focală intrastent medicat s-a atestat mai des la marginile stentului implantat, asemenea informațiilor publicate recent în literatura de specialitate. Lemos et al. [12] au raportat, că restenoza marginală este mai frecvent situată pe marginile proximale ale stenturilor analizate, decât pe cele distale, observațiile vizând, totuși, o serie mică de 19 leziuni. Investigatorii studiului SIRIUS au remarcat faptul că restenoza focală, produsă pe marginea stenturilor Cypher, a fost cel mai comun model în cazul a 31 de leziuni restenotice, fără specificarea marginii afectate. Este tentantă ipoteza cum că eluția medicamentului citostatic (sirolimus) în lumenul vascular ar fi de concentrații mai mari spre marginea distală, unde se atestă mai puține restenoze. Am suspectat mai multe

cauze ca fiind generatoare de restenoză a marginilor de stent cum ar fi: dilatarea neadecvată a marginilor stentului, care stă la originea așa-numitului fenomen de „candy restenosis” (cel care conferă stentului restenozat aspectul de bomboană) [13]; prezența patologiei aterosclerotice mult mai răspândite la momentul tratamentului inițial și lipsa de acoperire totală a plăcii de către stent – așa-numitul „mismatch geografic” [14]; prezența leziunilor iatrogene ale arterei coronariene în timpul implantării stentului – așa-numita disecție proximală sau distală a vasului, pe care am considera-o de asemenea o cauză a dezvoltării restenozei. În studiul nostru restenoza focală la marginea stentului s-a asociat cu o arie de secțiune a stentului mai mică decât media și, deci, ultimul mecanism (disecția iatrogenă) poate fi eliminat. Nu pot fi eliminate, însă, celelalte două mecanisme. Considerând evidențele prezentate, devine relevantă necesitatea folosirii IVUS-ului în timpul procedurii inițiale de tratament pentru: a) evaluarea inițială a expansiunii maladiei aterosclerotice, importantă pentru luarea deciziilor corecte ce țin de lungimea și diametrul stentului selecționat pentru implantare, dar și pentru alegerea corectă a locului de implantare a stentului; b) evaluarea rezultatelor imediate ale procedurii cu evidențierea precoce a complicațiilor sau rezultatelor nesatisfăcătoare cu remediarea lor promptă.

Studiul nostru a demonstrat existența unor diferențe între valorile diametrului de referință, atât pentru diametrul minim, cât și pentru diametrele medii ale vaselor tratate (QCAvs IVUS) (tab. 2 și 3). Este important de menționat, că există o discrepantă semnificativă între dimensiunile arterelor coronariene determinate angiografic (metoda folosită standard) și cele prin IVUS. Această discrepantă provine din faptul că angiografia oferă informație doar despre lumenul vascular și nu ia în calcul media și adventicea. Respectiv și arterele cu patologie extinsă în medie sunt subevaluate în cadrul angiografiei. Studiile randomizate cu folosirea ghidajului IVUS intracoronarian al procedurii de angioplastie au relevat beneficiul clar și de lungă durată al acestei tehnici. Primul studiu care a demonstrat eficacitatea clinică a ghidajului prin IVUS

pentru obținerea rezultatelor durabile a fost cel denumit CRUISE (Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion). Folosirea de rutină a ultrasunetului în timpul intervențiilor de implantare a stentului a contribuit la obținerea unei arii mai mari de secțiune transversală a stentului (comparativ cu brațul de control angiografic: $7,8 \pm 1,7$ versus $7,1 \pm 2,1$, $p = 0,001$), efect care s-a tradus cu o diferență semnificativă pentru necesitatea de revascularizare repetată la 9 luni ($8,5$ versus $15,3\%$, $p = 0,019$). Este important de consemnat că îndeplinirea criteriilor IVUS de implantare adecvată a stentului nu este ușor de realizat. În studiile IVUS ghidate – în doar 80% cazuri, în studiul RESIST, și $70,7\%$ din OPTICUS criteriile au fost îndeplinite.

În cazul folosirii doar a angiografiei ca modalitate de ghidare a implantării stentului, procentul de implantare optimă a stentului se reduce în mod drastic [15]. Un studiu prospectiv publicat de Bermejo et al. [16], care au verificat rezultatul angioplastiei cu IVUS după obținerea imaginii optimale în angiografie, a dedus că doar pentru 57% din leziunile tratate s-a obținut un diametru al lumenului egal cu diametrul declarat al stentului. Takano [17], la rândul său, a prezentat datele unui studiu mic, efectuat pe o populație de 32 de pacienți. Conform rezultatelor acestuia, doar 62% din stenturile implantate au prezentat diametre comparabile cu ale celor declarate de producător. Faptul acesta nu este o excepție, deoarece producătorii se referă la corelația dintre diametrele obținute și la presiunea aplicată în condiții ideale în apă. Pe când în timpul tratamentului aterosclerozei *in vivo* trebuie să se țină cont și de rezistența pe care o opun la expansiunea stentului vasul și placa aterosclerotică. Pentru obținerea acestui subtil echilibru angiografia standard s-a dovedit a fi de o relevanță minimă.

Marea majoritate a pacienților, care au dezvoltat restenoză în stentul preexistent (stenturi metalice) a fost tratată prin implantarea unui stent medicat în stent. Logica acestui tip de tratament rezultă din aplicarea medicamentului care inhibă proliferarea neointimală acolo unde aceasta este deja prezentă. Comparând rezultatele tratamentului cu stent al restenozei față de tratamentul cu balon, am observat o creștere importantă a lumenului minim față de cel obținut prin dilatare cu balon. Cu ajutorul implantării stenturilor în stent am obținut o creștere în medie de $2,7 \pm 1,2 \text{ mm}^2$ a ariei de secțiune transversală minimă. Aceste date sunt în acord cu cele relatate de publicațiile moderne. Koo et al. [18] a prezentat datele IVUS, aplicat după tratamentul cu balon al restenozei intrastent la 31 de pacienți. Astfel, după o dilatare eficientă cu balon, cel de-al doilea pasaj de IVUS, realizat după 3 minute de la cel inițial, a relevat reducerea ariei secțiunii transversale minime cu 20% . Această restricție era cauzată de prolapsul spre lumenul vasului a plăcii aterosclerotice dilatate. În marea majoritate de cazuri acest prolaps de placă (așa-numitul fenomen de recoil) nu a fost identificat la angiografie. Aplicarea stentului medicat în stent permite menținerea unei arii ample de secțiune transversală și evită fenomenul de prolabare a plăcii.

Pentru tratamentul restenozei care s-a produs în stenturile medicate am aplicat mai des dilatări cu baloane non

compliant și presiuni înalte de dilatare ($> 18 \text{ atm.}$), ceea ce a permis lărgirea adecvată a segmentului tratat și obținerea unei arii minime de secțiune transversală de $> 4 \text{ mm}^2$ în marea majoritate a cazurilor (95% - din total). În restul cazurilor cu aria de secțiune transversală minimă de $< 4 \text{ mm}^2$, a fost vorba de vase de dimensiuni mici, astfel că s-a reușit obținerea unui indice de expansiune a stentului de $> 0,82$. Strategia dilatării cu balon în stenturile medicate a fost argumentată parțial de lungimea scurtă a leziunii restenotice, dar și de aplicarea baloanelor medicate în 57% cazuri.

La folosirea IVUS în studiul nostru ne-am ghidat de principiul intervenției coronariene percutanate centrate pe pacient. Deși acest lucru este recomandat pentru fiecare procedură, pacienții cu restenoza intrastent sunt deosebit de sensibili. Au fost depuse eforturi pentru a minimaliza disconfortul procedurii repetate, cât și pentru reducerea timpului de spitalizare. În cazurile în care a fost posibil accesul prin artera radială, abordarea a fost una favorizată. În studiul curent 36 de pacienți (76%) au fost tratați prin acces radial cu mobilizarea imediată a pacientului și urmând o durată scurtă de întreținere spitalizată – $5,7 \pm 2,3$ zile.

În pofida numeroaselor studii de specialitate disponibile, tehnologia cea mai potrivită pentru a trata restenoza în stenturi medicate este încă slab definită. Astfel, înainte de a selecta o strategie de tratament, este foarte important să se stabilească în mod clar particularitățile clinico-anatomice ale pacientului, cu alte cuvinte, să se cunoască cu precizie ce fel de stenturi au fost plasate, pe care segment de vas, care era prezentarea clinică? Această informație este crucială pentru planul de tratament. În plus, o examinare cu ultrasunet intravascul ar putea descoperi surprize, cum ar fi stenturi prost expandate, care ar putea indica necesitatea unei simple redilatări cu un balon mai mare sau aplicarea presiunilor înalte și a baloanelor non compliant. Intervalul de timp în care a survenit restenoza este, de asemenea, de ajutor în alegerea unui tratament. Marea majoritate a cardiologilor intervenționaliști, cred că este rezonabil să se aplice manevra cu balon numai în cazul, în care intervalul dintre procedura anterioară DES și restenoză este de peste 6-9 luni. Respectiv, aplicarea unui alt stent va fi de preferat în cazul, în care acest interval de timp este mai scurt, în special când segmentul de restenoză intrastent este mai lung ($> 10 \text{ mm}$) sau implică marginea stentului. De exemplu, un studiu ce a vizat restenoza în stenturile medicate a dedus că revascularizarea ulterioară a fost necesară la $51,1\%$ din pacienții cu restenoze difuze ($> 10 \text{ mm}$ în lungime), comparativ cu doar $17,8\%$ din pacienții cu leziuni restenotice focale ($< 10 \text{ mm}$) [19].

La necesitatea de aplicare a unui alt stent în stentul restenozat, folosirea unui DES este de preferat. Alegerea tipului de stent medicat pentru tratarea restenozei nu a fost bine studiată. Mai multe studii randomizate nu au găsit nici o diferență între *Sirolimus* și *Paclitaxel* pentru prevenirea unei restenoze ulterioare. În ISAR-DESIRE-2, un studiu randomizat, care a urmărit 450 de pacienți cu restenoză în Cypher, aceștia au fost tratați în mod aleatoriu cu aplicarea unui nou stent Cypher sau a stentului Taxus. Ratele ulterioare de revascularizare

au fost similare între cele două grupuri (16,1 vs 14,6%, $p = 0,52$) [20]. Unii autori preferă strategia de „crossover”, care înseamnă aplicarea unui stent cu un mecanism diferit de acțiune, comparativ cu DES-ul care a restenozat.

O altă opțiune ar fi folosirea stenturilor medicate de generația a doua, care prezintă profiluri mai subțiri de stent ce conțin și mai puțini polimeri. În studiul nostru, în cazul aplicării unui alt stent în stentul restenozat, pentru toți 100% pacienți s-au aplicat stenturi de ultimă generație (75% - Promus Element, 25% - Endeavor Resolute).

Indiferent de tipul de stent ales, datele literaturii de specialitate recomandă utilizarea ghidajului ecografic intravascular pentru asigurarea unei amplasări optime a stentului, pentru o expansiune suficientă și pentru acoperirea adecvată a leziunii.

Limitări

Principalele limitări ale studiului nostru au fost:

1 – Absența informației bazale (anterioare, primare) de angiografie și examinare IVUS, ceea ce nu a permis efectuarea unei corelații între informația bazală și rezultatele de durată.

2 – Absența unui lot de control de pacienți tratați și cu evoluție favorabilă la distanță, ceea ce ar permite evidențierea predictorilor independenți ai dezvoltării restenozei, acest studiu fiind unul de analiză retrospectivă a leziunilor tratate cu balon sau prin implantare de stent. Cele două strategii de tratament, restenting sau angioplastie cu balon, nu au fost repartizate în mod aleatoriu.

3 – Nu au fost analizate rezultatele pe termen lung ale tratamentului aplicat în restenoză.

Concluzii

- Mecanismele de restenoză intrastent sunt diferite pentru stenturile metalice și cele medicate.
- Metoda de vizualizare intracoronariană (IVUS) este de mare ajutor în depistarea particularităților anatomice și în ghidarea procedurii repetate de angioplastie.
- Analiza rezultatelor obținute prin intermediul tehnicilor de vizualizare intracoronariană permite dezvoltarea strategiilor personalizate pentru tratamentul percutan al aterosclerozei coronariene, iar studiul nostru a fost conceput ca un studiu pilot observațional, mai mult generator de ipoteze, care ar putea fi verificate în cadrul marilor studii organizate în mod randomizat.
- Restenoza intrastent este frustrantă atât pentru medici, cât și pentru pacienți. Ea ne reamintește că, deși tehnologiile actuale sunt performante, mai sunt multe de făcut până la perfecțiunea acceptată a acestora. Persistența fenomenului într-un procent mic, dar tradus cu un număr mare de pacienți, subliniază necesitatea critică pentru cercetarea și dezvoltarea în continuare a sistemului de asistență medicală.

Bibliografie

1. Stone GW, Parise H, Witzensichler B, et al. Selection criteria for drug-eluting versus bare-metal stents and the impact of routine angiographic

follow-up: 2-year insights from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(19):1597-604.

2. Ganesh SK, Joo J, Skelding K, et al. Time course analysis of gene expression identifies multiple genes with differential expression in patients with in-stent restenosis. *BMC Med Genomics.* 2011;28(4):20.

3. Koo BK, Yang HM, Doh JH, et al. Optimal intravascular ultrasound criteria and their accuracy for defining the functional significance of intermediate coronary stenoses of different locations. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(7):803-11.

4. Fitzgerald PJ, Oshima A, Hayase M, et al. Final results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE) study. *Circulation.* 2000;102(5):523-30.

5. Serruys PW, Deshpande NV. Is there MUSIC in IVUS guided stenting? Is this MUSIC going to be a MUST? Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study. *Eur Heart J.* 1998;19(8):1122-4.

6. Mamas MA, Horner S, Welch E, et al. Resting Pd/Pa measured with intracoronary pressure wire strongly predicts fractional flow reserve. *J Invasive Cardiol.* 2010;22(6):260-5.

7. Guo N, Maehara A, Mintz GS, et al. Incidence, mechanisms, predictors, and clinical impact of acute and late stent malapposition after primary intervention in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound substudy of the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) trial. *Circulation.* 2010;122(11):1077-84.

8. Vorpahl M, Yazdani SK, Nakano M, et al. Pathobiology of stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Curr Pharm Des.* 2010;16(36):4064-71.

9. Nakazawa G, Finn AV, Vorpahl M, et al. Coronary responses and differential mechanisms of late stent thrombosis attributed to first-generation sirolimus and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(4):390-8.

10. Cook S, Wenaweser P, Togni M, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation.* 2007;115(18):2426-34.

11. Hofma SH, van der Giessen WJ, van Dalen BM, et al. Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J.* 2006;27(2):166-70.

12. Ozaki Y, Lemos PA, Yamaguchi T, et al. A quantitative coronary angiography-matched comparison between a prospective randomised multicentre cutting balloon angioplasty and bare metal stent trial (REDUCE III) and the Rapamycin-Eluting Stent Evaluation At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *EuroIntervention.* 2010;6(3):400-6.

13. Angiolillo DJ, Sabatá M, Alfonso F, et al. „Candy wrapper” effect after drug-eluting stent implantation: déjà vu or stumbling over the same stone again? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004;61(3):387-91.

14. Garcia-Garcia HM, Gonzalo N, Kukreja N, et al. Greyscale intravascular ultrasound and IVUS-radiofrequency tissue characterisation to improve understanding of the mechanisms of coronary stent thrombosis in drug-eluting stents. *EuroIntervention.* 2008.

15. Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, et al. Medical costs of intravascular ultrasound optimization of stent deployment. Results of the multicenter randomized, REStenosis after Intravascular ultrasound STenting (RESIST) study. *Int J Cardiovasc Intervent.* 2000;3(4):207-213.

16. Bermejo J, Botas J, Garcia E, et al. Mechanisms of residual lumen stenosis after high-pressure stent implantation: a quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound study. *Circulation.* 1998;98(2):112-8.

17. Takano Y, Yeatman LA, Higgins JR, et al. Optimizing stent expansion with new stent delivery systems. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(6):1622-7.

18. Koo BK, Yang HM, Doh JH, et al. Optimal intravascular ultrasound criteria and their accuracy for defining the functional significance of intermediate coronary stenoses of different locations. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(7):803-11.

19. Latib A, Mussardo M, Ielasi A, et al. Long-term outcomes after the percutaneous treatment of drug-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(2):155-64.

20. Mehilli J, Byrne RA, Tiroch K, et al. ISAR-DESIRE 2 Investigators. Randomized trial of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(24):2710-6.