

# Nawrót zwężenia po angioplastyce wieńcowej — znaczenie kliniczne i zalecenia dotyczące wykrywania

Restenosis after coronary angioplasty — clinical significance and recommendations concerning detection

It is estimated that each year approximately 250 000 patients worldwide experience vessel re-narrowing after initially successful percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). In majority of subjects restenosis demonstrates itself as a return of exertional angina. However, in more than a quarter of individuals with restenosis, acute coronary syndrome may be its first symptom. On the other hand, considerable number of patients with restenosis remains asymptomatic. A new onset of chest pain between first and sixth month after the intervention is typical for restenosis. Reoccurrence of stenocardia during the first day after PTCA is usually associated with subacute complications, while anginal complaints within the first month frequently originate in incomplete revascularisation. Recurrence of angina beyond sixth month after the procedure is mostly attributed to the progression of atherosclerosis. Restenosis occurrence leads to subsequent target vessel revascularisation and substantially impairs patients' quality of life. Data on an association between restenosis and mortality in the general population are considered inconclusive. Due to a more diffuse pattern of vessel re-narrowing and a tendency for artery occlusion, diabetic individuals developing restenosis are at a high risk of both deterioration of left ventricle function and death. Although

drug-eluting stents (DES) proved their high efficiency in prevention of restenosis and reduction of target lesion revascularisations, serious concerns raised over late thrombotic events and increased mortality rates in patients treated with DES. Moreover, application of DES altering vessel healing process may result in the prolongation of neointima formation and late restenosis. Despite limited value of non-invasive tests in the restenosis detection, control coronary angiography is not a routinely recommended strategy apart from some high risk groups (i.e. patients treated with PTCA of left main stem).

**Key words:** restenosis, percutaneous transluminal coronary angioplasty, angina recurrence, target vessel revascularisation, quality of life

## WSTĘP

Przezskórna śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*) stanowi obecnie najpowszechniej stosowaną metodę rewaskularyzacji serca [1]. Od czasu wprowadzenia PTCA do praktyki klinicznej przez Andreea Gruntziga w 1977 roku zjawisko nawrotu zwężenia pozostaje w tym przypadku istotnym ograniczeniem [2]. Restenozę najczęściej definiuje się jako obecność zwężenia w miejscu uprzedniej angioplastyki wieńco-

Adres do korespondencji: dr med. Marek Koziński  
Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych UMK  
ul. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz  
tel. (0 52) 585 40 23, faks (0 52) 585 40 24  
e-mail: marekkoziński@wp.pl



Cardiovascular Forum 2007, 12, 1–2, 61–69  
Copyright © 2007 Via Medica, ISSN 1897–1180

wej równego lub przekraczającego 50% światła naczynia, stwierdzonego w odległym badaniu angiograficznym. Podstawą powyższej definicji są dane eksperymentalne, wskazujące na upośledzenie rezerwy wieńcowej przy zwężeniach o co najmniej 50% średnicy naczynia [3]. Nawrót zwężenia dotyczy 10–50% pacjentów leczonych PTCA, w zależności od klinicznej charakterystyki chorego, morfologii zmiany miażdżycowej oraz czynników związanych z zabiegiem. Szacuje się, że na świecie rocznie nawrót zwężenia występuje u 250 000 pacjentów poddanych angioplastyce wieńcowej [4].

### ANGIOGRAFICZNE, KLINICZNE I ZWIĄZANE Z ZABIEGIEM CZYNNIKI PREDYKCYJNE NAWROTU ZWĘŻENIA

Dotychczas zidentyfikowano kilkanaście czynników wiążących się ze zwiększonym ryzykiem restenozy, takich jak ostry zespół wieńcowy lub nawrót zwężenia po PTCA, jako powody angioplastyki, cukrzyca i niewydolność nerek w wywiadzie, długa zmiana miażdżycowa, wszczępienie długiego stentu, mała średnica segmentu referencyjnego, obecność zwapnień, ekscentryczny charakter blaszki miażdżycowej, angioplastyka pomostów żylnych i rekanalizacja przewlekłe zamkniętych naczyń, ostialna lub w rozwidleniu naczyń lokalizacja zmiany, wcześniejszy rozwój krążenia obocznego, niedoprężenie stentu, niskie ciśnienie implantacji i mała średnica poszerzanego segmentu po zabiegu [5, 6].

Celem oceny ryzyka nawrotu zwężenia jest wybór optymalnej metody i strategii rewaskularyzacji oraz opieki nad pacjentem. Prawdopodobieństwo restenozy wpływa także na wartość predykcyjną nieinwazyjnych testów stosowanych w wykrywaniu restenozy (tab. 1).

### KLINICZNE ZNACZENIE RESTENOZY

U większości pacjentów restenoza objawia się jako nawrót lub zaostrzenie dławicy wysiłkowej. Typowy dla rozwoju restenozy jest czas nawrotu dolegliwości stenokardialnych — między 1. a 6. miesiącem po zabiegu. Wystąpienie dławicy w 1. dobie po angioplastyce należy łączyć z podostryimi powikłaniami, a nawrót dolegliwości w 1. miesiącu najczęściej wynika z niepełnej rewaskularyzacji. Bóle wieńcowe powyżej 6 miesięcy po zabiegu z reguły świadczą o postępie choroby wieńcowej w innych miejscach [7, 8]. Niemniej nie zawsze obecność dolegliwości wieńcowych między 1. a 6. miesiącem po zabiegu jednoznacznie wskazuje na nawrót zwężenia w tętnicy wieńcowej. Bengtson i wsp. [9] stwierdzili, że restenoza, definiowana jako nawrót zwężenia większy lub równy 75% w miejscu wcześniejszej PTCA w koronarografii wykonanej 6 miesięcy po zabiegu, występuje u 66% pacjentów z nawrotem typowych bólów wieńcowych, u 26% chorych z nietypowymi bólami w klatce piersiowej oraz u 16% osób bez dolegliwości. Natomiast Rensing i wsp. [10] wykazali, że parametrem najlepiej korelującym z nawrotem dolegliwości stenokardialnych po PTCA jest minimalna średnica naczynia, a nie procentowy stopień zwężenia tętnicy. W tym badaniu za graniczną wartość minimalnej średnicy naczynia przyjęto 1,46 mm. Ze względu na fakt, że restenoza to proces długotrwały, nasilenie dolegliwości jest najczęściej mniejsze niż przed zabiegiem. Reguła ta jest szczególnie widoczna u chorych z dławicą niestabilną. Do niedawna uważano, że nawrót zwężenia rzadko jest przyczyną ponownej niestabilności [7], a zawał serca czy nagły zgon z powodu restenozy należą do rzadkości [11]. Tłumaczono to faktem, że powstała neointima, w przeciwieństwie do pierwotnej blaszki miażdżycowej, nie ma tendencji do pęknięcia [12]. Na potwierdzenie powyższej tezy przytaczano wy-

Tabela 1. Wartość predykcyjna wyniku dodatniego i ujemnego wybranych testów obciążeniowych u pacjentów z małym (10%), umiarkowanym (30%) i dużym ryzykiem (50%) nawrotu zwężenia. Na podstawie danych z metaanalizy Garzona i Eisenberga [78]

Ryzyko restenozy	Rodzaj testu obciążeniowego	Wartość predykcyjna wyniku dodatniego	Wartość predykcyjna wyniku ujemnego
Małe	Próba wysiłkowa na bieżni ruchomej	18%	93%
	Scyntygrafia obciążeniowa	35%	96%
	Echokardiografia obciążeniowa	23%	98%
Umiarkowane	Próba wysiłkowa na bieżni ruchomej	46%	77%
	Scyntygrafia obciążeniowa	68%	86%
	Echokardiografia obciążeniowa	63%	93%
Duże	Próba wysiłkowa na bieżni ruchomej	67%	59%
	Scyntygrafia obciążeniowa	83%	70%
	Echokardiografia obciążeniowa	80%	86%

niki rejestru NHLBI z lat 1985–1986, obejmującego 1315 chorych po skutecznej angioplastyce balonowej. Dławica powróciła u 25% z nich, jednak u 75% była mniej nasilona niż przed zabiegiem, u 18% podobnie, a tylko u 7% bardziej [13]. Także w badaniu ARTS, porównującym wielonaczyniową angioplastykę z implantacją stentów z pomostowaniem aortalno-wieńcowym (CABG, *coronary artery bypass grafting*), przeżycia wolne od złożonego punktu końcowego, obejmującego zawał serca i udar mózgu, nie różniły się istotnie (87,2% PTCA vs. 88,4% CABG) [14].

W przeciwieństwie do powyższych danych według niedawno opublikowanego rejestru z *Cleveland Clinic* wśród 1186 kolejnych zmian restenotycznych (984 chorych) nawrót zwężenia objawiał się jako zawał serca u 112 pacjentów (9,5% restenoz), a u 313 osób (26,4% restenoz) jako dławica niestabilna [15]. Z kolei Nayak i wsp. [16] stwierdzili restenozę u 212 chorych (8,6%) spośród 2462 kolejnych osób poddanych angioplastyce wieńcowej, a zawał serca jako powód PTCA wystąpił u 22 pacjentów (10,4%) z nawrotem zwężenia. Mediana czasu między zabiegiem angioplastyki wieńcowej a klinicznymi objawami restenozy była krótsza u pacjentów z zawałem serca w porównaniu z osobami bez zawału (90 dni vs. 79 dni vs. 125 dni; odpowiednio dla zawału serca z uniesieniem odcinka ST, zawału serca bez uniesienia odcinka ST i nawrotu zwężenia bez zawału serca;  $p = 0,07$ ). W grupie chorych z restenozą i zawałem serca znamienne częściej występowały niewydolność nerek (31,8% vs. 6,3%;  $p = 0,001$ ) oraz zamykający światło naczynia charakter restenozy (36,4% vs. 7,4%;  $p = 0,005$ ) w porównaniu z osobami z nawrotem zwężenia bez zawału serca [16]. Także w badaniu Waltersa i wsp. [17] spośród 262 pacjentów leczonych interwencyjnie z powodu nawrotu zwężenia w stencie ( $n = 191$ ) lub w miejscu wcześniejszej angioplastyki balonowej ( $n = 71$ ) dławica niestabilna lub oceniane łącznie dławica niestabilna i ostry zawał serca występowały odpowiednio: u 48% vs. 32% ( $p = 0,032$ ) oraz 68% vs. 46% chorych ( $p = 0,03$ ) w analizowanych grupach. Ponadto u 9% pacjentów z restenozą w stencie zaobserwowano w czasie koronarografii obecność skrzepliny we wcześniej poszerzanym miejscu. Skrzepliny nie uwidoczniło u żadnej z osób z nawrotem zwężenia po angioplastyce balonowej ( $p = 0,02$  między grupami) [17]. Potwierdzeniem powyższych obserwacji jest fakt istotnie wyższej zawartości czynnika tkankowego w neointymie pobranej w czasie aterektomii kierunkowej ze zmian restenotycznych w obrębie stentu w porównaniu z neointymą powstałą po angioplastyce balonowej [18]. Ponadto w subanalizie badania PRESTO u pacjentów z restenozą objawiającą się jako ostry zespół wieńcowy ( $n = 824$ ), w porównaniu z chorymi z nawrotem zwężenia w postaci dławicy stabilnej ( $n = 617$ ), występowało istotnie większe ryzyko po-

nowej rewaskularyzacji poszerzanego naczynia (33% vs. 21%;  $p < 0,001$ ), kolejnej restenozy (56% vs. 42%;  $p = 0,043$ ) oraz zgonu (2,0% vs. 0,5%;  $p = 0,008$ ) w trakcie 9-miesięcznego okresu obserwacji [19].

Wystąpienie nawrotu zwężenia wiąże się z potrzebą ponownej rewaskularyzacji oraz istotnie pogarsza komfort życia pacjentów. Przewaga CABG nad PTCA w obserwacji odległej pod względem przeżycia wolnego od dławicy oraz związanej z nim jakości życia zwiększa się wraz ze wzrostem ryzyka restenozy [20]. Obserwowane częstości angiograficznej restenozy w stencie w wielośrodkowych badaniach STRESS [21] i BENESTENT [22], odpowiednio: 31,6% i 22%, przekładały się na potrzebę rewaskularyzacji uprzednio poszerzanego naczynia odpowiednio u 10,2% i 13,5% pacjentów.

W piśmiennictwie istnieją sprzeczne dane na temat wpływu restenozy na przeżycie. Analiza rejestru z Uniwersytetu Emory, obejmującego 3363 pacjentów poddanych angioplastyce balonowej, nie wykazała różnic w śmiertelności między osobami z restenozą i bez restenozy w 6-letnim okresie obserwacji, mimo istotnie większej częstości ponownych zabiegów rewaskularyzacyjnych i zawałów serca w pierwszej z grup [23]. Natomiast w badaniu CAVEAT [24], porównującym skuteczność angioplastyki balonowej z aterektomią kierunkową, w grupie pacjentów leczonych aterektomią, mimo mniejszej częstości restenozy, obserwowano wyższą śmiertelność. Z kolei Espinola-Klein i wsp. [25] w grupie 313 osób leczonych PTCA w 10-letniej obserwacji klinicznej wykazali znamienne więcej zgonów, ale nie zawałów serca, wśród chorych z restenozą. Jako wady powyższych badań wymienia się ograniczenia metodologiczne oraz brak użycia stentów. W materiale z *Herzzentrum* w Monachium Schühlen i wsp. [26] w grupie 1958 chorych poddanych kontrolnej koronarografii 6 miesięcy po skutecznej angioplastyce wieńcowej z implantacją stentu stwierdzili wśród osób z restenozą istotnie wyższą śmiertelność w trakcie 4-letniego okresu obserwacji w porównaniu z pacjentami bez nawrotu zwężenia (8,8% vs. 6,0%;  $p = 0,021$ ). Ponadto restenoza pozostawała istotnym czynnikiem predykcynym zgonu w analizie wieloczynnikowej. Dodatkowo śmiertelność była tym wyższa, im ciaśniejsze zwężenie stwierdzano w kontrolnej koronarografii (6,0% dla zwężeń  $< 50\%$  vs. 8,0% dla zwężeń 50–75% vs. 10% dla zwężeń  $> 75\%$ ;  $p = 0,016$ ). W powyższym badaniu decyzję o rewaskularyzacji u pacjentów z restenozą podejmowano na podstawie nawrotu objawów i/lub dodatknych wyników testów obciążeniowych. Wśród badanych z nawrotem zwężenia 50–75% wskaźniki śmiertelności były podobne u chorych poddanych ponownej interwencji i u osób leczonych zachowawczo (8,6% vs. 7,2%;  $p = NS$ ). W grupie chorych z ciasnym nawrotem zwężenia ( $> 75\%$ ) obserwowano wyższą

śmiertelność u chorych leczonych zachowawczo w porównaniu z pacjentami poddanymi ponownej interwencji, chociaż różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (14,9% vs. 7,6%;  $p = \text{NS}$ ). Jak podkreślają sami autorzy, ograniczeniem badania jest brak grupy kontrolnej, w której decyzję o wykonaniu kontrolnej angiografii podejmowano by na podstawie nawrotu dławicy i/lub dodatnich wyników testów nieinwazyjnych.

Należy wspomnieć o odmiennym charakterze nawrotu zwężenia u chorych na cukrzycę, u których restenoza często prowadzi do okluzji naczynia. W tej grupie u pacjentów z restenozą w obserwacji odległej zaobserwowano istotnie mniejszą frakcję wyrzutową lewej komory [27] oraz znamienne wyższą śmiertelność [28] w porównaniu z osobami bez cukrzycy.

Należy także pamiętać, że u około 1/3 pacjentów restenoza ma przebieg bezobjawowy [13, 23, 29]. Taki obraz kliniczny wynika z jej definicji. Zatem w wielu przypadkach będzie to zwężenie graniczne lub nawet nieistotne hemodynamicznie. Zaobserwowano, że pacjenci z nawrotem zwężenia ocenianym na 50–70% względem odcinka referencyjnego, leczeni jedynie zachowawczo, dobrze rokują [30, 31]. Obecnie u chorych z granicznym charakterem zwężenia pierwotnego, jak i restenozy zwraca się uwagę na konieczność oceny czynnościowej (doplerowski pomiar przepływu, pomiar gradientu ciśnienia) [32, 33] lub morfologicznej (ultrasonografia wewnątrznaczyniowa) [34, 35]. Wyniki badań dowiodły, że w przypadku pozostawienia zmian nieistotnych czynnościowo i o odpowiednio dużej powierzchni przekroju światła naczynia rokowanie pacjenta jest dobre, a konieczność interwencji — niewielka (2–3% rocznie) [36]. Ponadto istnieje doniesienie sugerujące, że poszerzenie nieistotnego hemodynamicznie zwężenia może spowodować trudny do opanowania niekontrolowany proces „złośliwej” proliferacji miofibroblastów [37]. Zaobserwowano też, że kolejne interwencje ze względu na fakt manipulacji cewnikiem prowadzącym, prowadnikiem i balonem zwiększają ryzyko powstania nowych zmian miażdżycowych w naczyniu poddanym PTCA [38, 39].

## RESTENOZA A STENTY UWALNIAJĄCE LEKI

Znaczący postęp w badaniach nad prewencją i leczeniem restenozy stanowiło zastosowanie stentów uwalnających substancje o działaniu antyproliferacyjnym (DES, *drug eluting stent*). Najwięcej danych dotyczących korzystnego efektu DES w zapobieganiu nawrotowi zwężenia zarówno na modelach zwierzęcych, jak i u ludzi uzyskano dla dwóch substancji: sirolimusu, zwanego także rapamycyną, leku immunosupresyjnego stosowanego w transplantologii, oraz paklitakselu — preparatu cytostatycznego wykorzystywanego w terapii nowotworów piersi i jajnika. Stenty powlekanie sirolimusem

i paklitakselem okazały się skuteczne w zapobieganiu restenozie oraz ograniczyły do poniżej 10% odsetek ponownych rewaskularyzacji u pacjentów ze stabilną i niestabilną chorobą wieńcową [40–43]. Najlepsze wyniki uzyskano w badaniu RAVEL, w którym w grupie 120 pacjentów poddanych implantacji stentu uwalnającego rapamycynę nie stwierdzono po 6 miesiącach od zabiegu angiograficznej restenozy oraz utraty światła wobec nawrotu zwężenia u 26,6% chorych ( $p < 0,001$ ) spośród 118 osób leczonych wszczepieniem stentu ze stali nierdzewnej, przy utracie światła  $0,80 \pm 0,53$  mm ( $p < 0,001$ ) [40]. Ponadto zastosowanie stentów pokrywanych rapamycyną i paklitakselem wiązało się z bardzo dobrymi wynikami w obserwacji krótkoterminowej w grupach osób ze zwiększonym ryzykiem nawrotu zwężenia — u chorych na cukrzycę [44], z restenozą w stenocie [45], ze złożonymi zmianami miażdżycowymi [46], a także u pacjentów poddanych angioplastyce pomostów żylnych [47] i bifurkacji [48] oraz rekanalizacji przewłok zamkniętych naczyń wieńcowych [49]. Skuteczność DES potwierdzono również u chorych ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej [50, 51].

Niemniej, mimo redukcji częstości restenozy i ponownych rewaskularyzacji, DES nie zmniejszyły śmiertelności w perspektywie krótko- i średnioterminowej [40–43]. Ponadto, niebawem po wprowadzeniu do użytku DES na rynkach europejskim i amerykańskim pojawiły się doniesienia, w tym z ośrodka autorów niniejszej pracy, odnoszące się do późnej zakrzepicy w DES, prawie niespotykanej w przypadku klasycznych stentów [52, 53]. Okres obserwacji klinicznej w zdecydowanej większości badań dotyczących zastosowania DES w leczeniu restenozy nie przekracza 12 miesięcy, co może być niewystarczające, uwzględniając przedłużone gojenie się naczynia w miejscu implantacji stentu uwalnającego lek [54]. Wszczepienie DES może także przedłużyć proces tworzenia się neointymy i opóźnić powstanie restenozy [55, 56]. W kontekście ostatnich doniesień na temat oporności na leki przeciwplatekcyjne [57], zwłaszcza obserwowanej w niektórych badaniach większej częstości zawałów serca i zgonów u pacjentów ze zmianami *de novo*, poddanych implantacji DES w porównaniu z chorymi leczonymi klasycznymi stentami [58], problem oceny bezpieczeństwa wydaje się kluczowy. W cytowanym badaniu BASKER-LATE między 7. a 18. miesiącem po interwencji stwierdzono większą częstość ocenianych łącznie zgonów oraz zawałów serca niezakończonych zgonem w grupie osób leczonych DES w porównaniu z chorymi, którym wszczepiono stenty klasyczne (4,9 vs. 1,3%;  $p = 0,01$ ) [58]. Ponadto w opublikowanej ostatnio metaanalizie randomizowanych badań, obejmującej 8221 pacjentów, w grupie DES stwierdzono istotnie wyższą śmiertelność z przyczyn pozasercowych (głównie z powodu nowotworów)

w porównaniu z klasycznymi stentami w ciągu 2 i 3 lat po zabiegu [59]. Także w rejestrze wszystkich zabiegów PTCA w Szwecji w latach 2003 i 2004, największym jak dotąd zgromadzonym materiale dotyczącym pacjentów leczonych za pomocą DES, stwierdzono znamienne wyższą śmiertelność w trakcie 3-letniej obserwacji wśród osób poddanych implantacji stentów uwalniających leki w porównaniu z chorymi, którym wszczepiono stenty klasyczne [60]. Niemniej w dwóch innych metaanalizach nie potwierdzono zwiększonego ryzyka późnej zakrzepicy i zgonu u pacjentów leczonych za pomocą DES [61, 62]. Większość przypadków zakrzepicy w DES ma miejsce po zaprzestaniu stosowania leczenia przeciwplatekowego. Mimo że w obowiązujących wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) zaleca się podawanie kłopidogrelu 6–12 miesięcy po implantacji DES [5], to wyniki ostatnio opublikowanego rejestru wskazują na korzyści z przedłużonego nawet do 24 miesięcy stosowania kłopidogrelu w postaci redukcji śmiertelności i zawałów serca niezakończonych zgonem u chorych z DES [63]. Niepokojące jest także zjawisko większej śmiertelności w przypadku zakrzepicy w DES (29–45%) w porównaniu z zakrzepicą w przypadku klasycznych stentów (11–21%). Newralgiczny wydaje się gorszy rozwój krążenia obocznego u chorych z DES niż u pacjentów ze standardowymi stentami. Badacze ze Szwajcarii uważają hamowanie produkcji cytokin, czynników chemotaktycznych i czynników wzrostu przez leki uwalniane z DES za przyczynę obserwowanego zjawiska [64].

Uwzględniając fakt braku wpływu angioplastyki wieńcowej na przeżycie u pacjentów z dławicą stabilną [65], implantacja DES w tej grupie chorych wydaje się szczególnie problematyczna z etycznego punktu widzenia. Obawy odnośnie do ryzyka późnej zakrzepicy i zwiększonej śmiertelności dotyczą przede wszystkim użycia DES, poza wskazaniem zaaprobowanym przez *Food and Drug Administration*, tzn. w złożonych zmianach miażdżycowych, graftach żylnych, zmianach restenotycznych, bifurkacjach, przewlekłych zamknięciach naczyń, małych naczyniach, u chorych na cukrzycę, u pacjentów z niewydolnością nerek i zawałem serca [66]. Powyższe zmiany angiograficzne i sytuacje kliniczne wiążą się jednocześnie z wysokim ryzykiem nawrotu zwężenia. Wymowny pozostaje tytuł komentarza opublikowanego w *The New England Journal of Medicine*: „Trading restenosis for thrombosis?” [67].

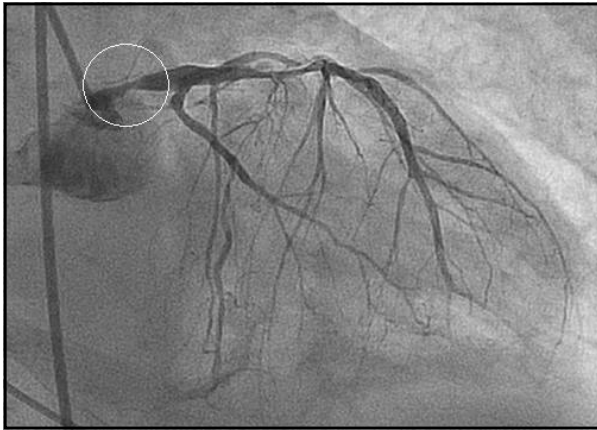
## ZALECENIA DOTYCZĄCE WYKRYWANIA RESTENOZY

Koronarografia stanowi metodę referencyjną w rozpoznaniu restenozy. Służy do weryfikacji podejrzenia nawrotu zwężenia opartego na podstawie dolegliwości klinicznych i wyników nieinwazyjnych badań.

W przeprowadzonym w erze angioplastyki balonowej badaniu Rupprechta i wsp. [68] wskazano na celowość planowej kontroli angiograficznej w całej populacji pacjentów poddanych angioplastyce wieńcowej. Autorzy, analizując wyniki rejestru obejmującego 315 pacjentów poddanych kontroli angiograficznej po 6 miesiącach od PTCA i 85 chorych poddanych przezskórnej rewaskularyzacji, u których nie wykonano po tym okresie koronarografii, stwierdzili 2,7-krotnie większe ryzyko zgonu w ciągu 10 lat w grupie monitorowanej klinicznie [68]. Jednocześnie w analizie badania BENESTENT II wykazano, że losowo wybrana grupa pacjentów poddanych rutynowej kontroli angiograficznej po 6 miesiącach od PTCA z implantacją stentu różniła się w rocznym okresie obserwacji od grupy kontrolowanej klinicznie jedynie liczbą kolejnych interwencji (PTCA i CABG) [69]. Analogicznie, w randomizowanym badaniu BAAS pacjenci obligatoryjnie poddani kontrolnej koronarografii ( $n = 531$ ) nie różnili się istotnie pod względem śmiertelności i występowania zawału serca w ciągu 1 roku i 3 lat po interwencji od chorych obserwowanych klinicznie, u których angiografię wykonywano wyłącznie ze wskazań klinicznych ( $n = 527$ ) [70]. Obserwacja dotyczyła zarówno osób leczonych angioplastyką balonową, jak i pacjentów, którym wszczepiono stent. Ryzyko względne reinterwencji było 1,7-krotnie wyższe [95% przedział ufności (CI, *confidence interval*): 1,2–2,3;  $p = 0,001$ ] w grupie z kontrolną koronarografią w porównaniu z chorymi monitorowanymi klinicznie, choć osoby z pierwszej grupy charakteryzowały się istotnie częstszym brakiem dolegliwości dławicowych 3 lata po PTCA niż pacjenci z drugiej grupy (81% vs. 74%;  $p = 0,03$ ). Autorzy badań BENESTENT II i BAAS stwierdzili, że ocena chorych tylko na podstawie angiografii naraża ich na niepotrzebne kolejne zabiegi rewaskularyzacyjne (tzw. odruch okulostenotyczny).

Niewątpliwie trzeba także wziąć pod uwagę ograniczenia logistyczne rutynowych kontroli angiograficznych (np. w Stanach Zjednoczonych obecnie wykonuje się rocznie ponad milion zabiegów angioplastyki wieńcowej), małą efektywność z punktu widzenia ekonomiki służby zdrowia oraz ryzyko powikłań w czasie badania. Jednocześnie należy uwzględnić dynamiczny charakter restenozy. Zwężenie w miejscu angioplastyki jest najcięższe 3–5 miesięcy po zabiegu; następnie może ulegać regresji. Zaobserwowano 10–15-procentową redukcję zwężenia w ciągu 3–5 lat po implantacji stentu [71, 72].

Obecnie kontrolnej diagnostyki inwazyjnej nie zaleca się u wszystkich pacjentów poddanych PTCA. U zdecydowanej większości chorych jest rekomendowana obserwacja kliniczna połączona z wykonywaniem testów nieinwazyjnych [73, 74]. Efektem powyższego postępowania jest uniknięcie niepotrzebnych zabiegów rewaskularyzacyjnych, których częstość przy zastosowaniu po-



Rycina 1. Restenoza w stencie w pniu lewej tętnicy wieńcowej

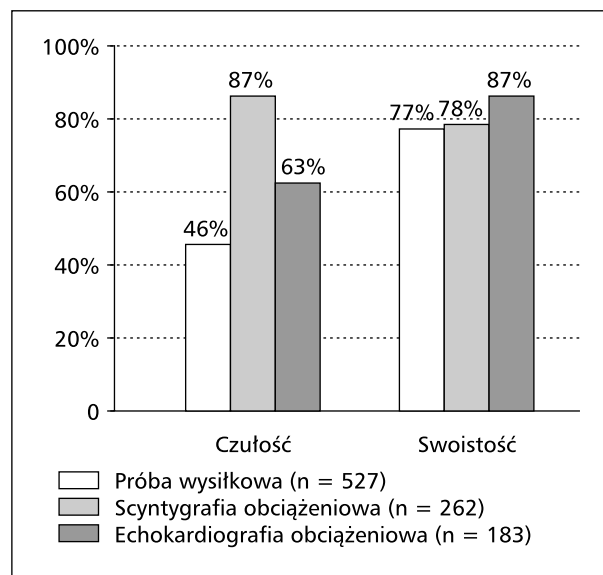
wyższej strategii jest mniejsza niż połowa rozpoznawanych angiograficznie restenoz [23, 75]. W cytowanym badaniu BENESTENT II, w grupie pacjentów, którym implantowano stent, 16% chorych miało angiograficzną restenozę. Spośród osób poddanych kontrolnej koronarografii rewaskularyzację wcześniej poszerzanego naczynia (łącznie PTCA i CABG) wykonano u 13,5% pacjentów, natomiast w grupie chorych obserwowanych klinicznie powtórny zabieg dotyczył zaledwie 5,4% osób [69].

Według wytycznych ACC/AHA/SCAI wyjątkiem jest angioplastyka niezabezpieczonego pnia lewej tętnicy wieńcowej, gdy kontrolną koronarografię należy wykonać między 2. a 6. miesiącem od zabiegu [6]. Podstawą powyższego zalecenia jest w głównej mierze roczna obserwacja kliniczna 279 pacjentów poddanych angioplastyce pnia lewej tętnicy wieńcowej z implantacją stentu ze stali nierdzewnej z rejestru ULTIMA. W tej grupie chorych obserwowano roczną śmiertelność równą 24,2% [76]. W badaniach obejmujących pacjentów poddanych angioplastyce pnia lewej tętnicy wieńcowej z implantacją stentu uwalniającego rapamycynę sugerowano wykonanie kontrolnej koronarografii 4–8 miesięcy po zabiegu lub wcześniej, w przypadku nawrotu dolegliwości dławicowych lub potwierdzonego w badaniach dodatkowych niedokrwienia [50, 51]. Restenozę w stencie pnia lewej tętnicy wieńcowej przedstawiono na rycinie 1. Pojawiają się także sugestie, aby planową kontrolę angiograficzną wykonywać u chorych z innych grup dużego ryzyka, tzn. u osób poddanych angioplastyce zmian złożonych, zwężeń zlokalizowanych ostialnie i w bifurkacjach, pacjentów z chorobą wielonaczyniową oraz z niską frakcją wyrzutową lewej komory [73]. W ostatnio opublikowanych wytycznych ESC dotyczących postępowania u chorych z dławicą stabilną zaleca się wykonanie kontrolnej koronarografii u pacjentów z dużym ryzykiem restenoz, jeśli angioplastyka wieńcowa była wykonana w istotnym prognostycznie miejscu (zalecenia klasy IIa,

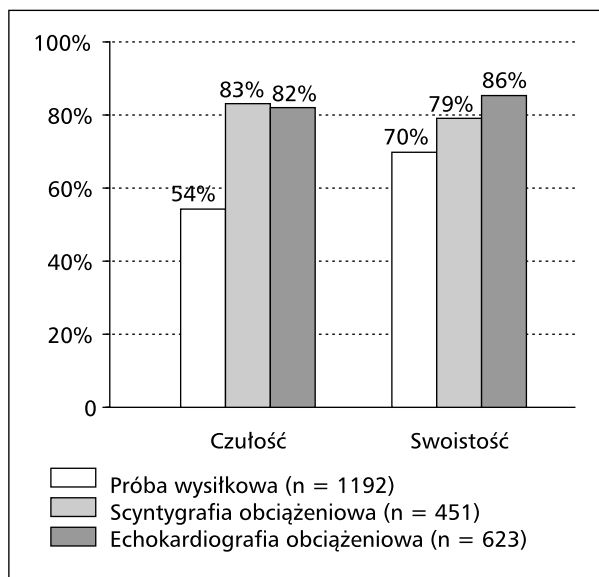
stopień wiarygodności C). Natomiast w przypadku chorych po wcześniejszych zabiegach rewaskularyzacyjnych (PTCA lub CABG), z wczesnym nawrotem umiarkowanej lub nasilonej dławicy, angiografia tętnic wieńcowych jest rekomendowana jako wskazanie klasy I, przy stopniu wiarygodności C [77].

Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa jest powszechnie stosowaną metodą oceny niedokrwienia u pacjentów z przebytymi ostrymi zespołami wieńcowymi i po przezskórnej rewaskularyzacji. Służy stratyfikacji ryzyka oraz dostarcza informacji dotyczących wydolności wysiłkowej. Jednak czułość tego badania w wykrywaniu nawrotu zwężenia po PTCA w dwóch opublikowanych metaanalizach wynosiła zaledwie 46% i 54%, a specyficzność — 77% i 70% (ryc. 2 i 3) [78, 79]. Ponadto elektrokardiograficzna próba wysiłkowa nie pozwala zlokalizować niedokrwienia ani ocenić jego rozległości.

Scyntygrafia obciążeniowa cechuje się istotnie wyższą czułością — odpowiednio: 87% i 83%, oraz swoistością — odpowiednio: 78% i 79% w cytowanych metaanalizach. Także echokardiografia obciążeniowa w porównaniu z elektrokardiograficzną próbą wysiłkową charakteryzuje się znamiennie wyższą czułością — odpowiednio: 63% i 82%, oraz swoistością — odpowiednio: 87% i 86% w pracach Garzona i Eisenberga [78] oraz Dori’ego i wsp. [79]. Ponadto powyższe metody z użyciem dobutaminy czy dypirydamolu mogą być zastosowane u pacjentów niezdolnych do odpowiednio dużego wysiłku na bieżni ruchomej czy cykloergometrze rowerowym oraz u osób, u których zapis EKG uniemożliwia ocenę niedokrwienia.



Rycina 2. Czułość i specyficzność wybranych testów obciążeniowych w wykrywaniu restenozy w metaanalizie



Rycina 3. Czułość i specyficzność wybranych testów obciążeniowych w wykrywaniu restenozy w metaanalizie Dori'ego i wsp. [79]

Wartość predykcyjna dodatniego wyniku wszystkich prób obciążeniowych zależy od wyjściowego prawdopodobieństwa nawrotu zwężenia, co czyni je szczególnie przydatnymi u osób ze średnim i dużym ryzykiem restenozy (tab. 1).

Należy też wspomnieć o rosnącym odsetku pacjentów leczonych PTCA, u których uzyskano jedynie częściową rewaskularyzację. W tej grupie osób testy obciążeniowe wykonywane w celu oceny nawrotu zwężenia będą się wiązały z dużym odsetkiem wyników fałszywie dodatnich [74].

W obowiązujących wytycznych nie zaleca się wykonywania testów obciążeniowych w celu wykrycia nawrotu zwężenia u wszystkich pacjentów bez objawów po angioplastyce wieńcowej. Powyższe testy są wskazane między 3. a 6. miesiącem po angioplastyce u osób z grup wysokiego ryzyka, tzn. chorych na cukrzycę, pacjentów z istotnie upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory, chorobą wielonaczyniową, suboptymalnym wynikiem PTCA, angioplastyką gałęzi międzykomorowej przedniej lub jednoczesną przeszłorną rewaskularyzacją kilku zwężeń [6, 80, 81].

Szacuje się, że problem restenozy dotyczy na świecie rocznie 250 000 pacjentów poddanych przeszłornej śródnaczyniowej angioplastyce wieńcowej (PTCA). U większości chorych restenozą objawia się jako nawrót dławicy wysiłkowej. Jednak u ponad 1/4 pacjentów pierwszym objawem nawrotu zwężenia może być ostry zespół wieńcowy. Należy także wspomnieć, że u istotnego odsetka pacjentów restenozą ma bezobjawowy przebieg. Typowy dla rozwoju restenozy jest czas nawrotu dławicy między 1. a 6. miesiącem po zabiegu. Wystąpienie stenokardii w 1. dobie po angioplastyce

należy łączyć z podostryimi powikłaniami, a nawrót dolegliwości w 1. miesiącu najczęściej wynika z niepełnej rewaskularyzacji. Bóle wieńcowe powyżej 6 miesięcy po zabiegu z reguły świadczą o progresji miażdżycy. Wystąpienie nawrotu zwężenia po PTCA wiąże się z potrzebą ponownej rewaskularyzacji, co istotnie pogarsza komfort życia pacjentów. W piśmiennictwie istnieją sprzeczne doniesienia na temat wpływu restenozy na śmiertelność w populacji ogólnej. Wśród chorych na cukrzycę restenozą ze względu na rozlany charakter oraz tendencję do okluzji naczynia pogarsza funkcję lewej komory i zwiększa śmiertelność. Mimo dużej skuteczności stentów pokrywanych lekami w zapobieganiu nawrotowi zwężenia i ponownym interwencjom, istnieją uzasadnione obawy odnośnie do ryzyka późnej zakrzepicy i zwiększonej śmiertelności odległej, związanej z tym rodzajem terapii. Ponadto użycie stentów uwalniających leki może istotnie przedłużyć proces tworzenia się neointymy poprzez hamowanie gojenia się ściany tętnicy i opóźnić powstanie restenozy. Chociaż testy nieinwazyjne charakteryzują się ograniczoną wartością w wykrywaniu nawrotu zwężenia, nie zaleca się wykonywania kontrolnej koronarografii, z wyjątkiem niektórych grup osób wysokiego ryzyka, na przykład pacjentów leczonych angioplastyką pnia lewej tętnicy wieńcowej.

**Słowa kluczowe:** restenozą, przeszłorna śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa, nawrót dławicy, potrzeba ponownej rewaskularyzacji, komfort życia

#### PIŚMIENNICTWO

- Hill R., Bagust A., Bakhai A. i wsp. Coronary artery stents: a rapid systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess* 2004; 8: 1–242.
- Gruntzig A.R. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978; 1: 263.
- Gould K.L., Lipscomb K., Hamilton G.W. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am. J. Cardiol.* 1974; 33: 87–94.
- Al Suwaidi J., Berger P.B., Holmes D.R. Jr. Coronary artery stents. *JAMA* 2000; 284: 1828–1836.
- Silber S., Albertsson P., Aviles F.F. i wsp. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 804–847.
- Smith S.C. Jr, Feldman T.E., Hirshfeld J.W. Jr i wsp. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: e1–e121.
- Lesiak M., Grajek S. Kliniczne znaczenie restenozy. *Folia Cardiol.* 2000; 7 (supl. C): C17–C21.
- Joelson J.M., Most A.S., Williams D.O. Angiographic findings when chest pain recurs after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 1987; 60: 792–795.
- Bengtson J.R., Mark D.B., Honan M.B. i wsp. Detection of restenosis after elective percutaneous transluminal corona-

- ry angioplasty using the exercise treadmill test. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65: 28–34.
10. Rensing B.J., Hermans W.R., Deckers J.W., de Feyter P.J., Serruys P.W. Which angiographic variable best describes functional status 6 months after successful single-vessel coronary balloon angioplasty? *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 317–324.
  11. Holmes D.R. Jr, Vlietstra R.E., Smith H.C. i wsp. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am. J. Cardiol.* 1984; 53: 77C–81C.
  12. Halon D.A., Flugelman M.Y., Merdler A. i wsp. Long-term (10-year) outcome in patients with unstable angina pectoris treated by coronary balloon angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 1603–1609.
  13. Holubkov R., Kelsey S.F., Bentivoglio L.G. Recurrence of angina after successful PTCA: The 1985–1986 PTCA NHLBI PTCA Registry. *Circulation* 1988; 78: 632.
  14. Serruys P.W., Unger F., Sousa J.E. i wsp. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1117–1124.
  15. Chen M.S., John J.M., Chew D.P. i wsp. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am. Heart J.* 2006; 151: 1260–1264.
  16. Nayak A.K., Kawamura A., Nesto R.W. i wsp. Myocardial infarction as a presentation of clinical in-stent restenosis. *Circ. J.* 2006; 70: 1026–1029.
  17. Walters D.L., Harding S.A., Walsh C.R. i wsp. Acute coronary syndrome is a common clinical presentation of in-stent restenosis. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 491–494.
  18. Moreno P.R., Palacios I.F., Leon M.N. i wsp. Histopathologic comparison of human coronary in-stent and post-balloon angioplasty restenotic tissue. *Am. J. Cardiol.* 1999; 84: 462–466.
  19. Assali A.R., Moustapha A., Sdringola S. i wsp. Acute coronary syndrome may occur with in-stent restenosis and is associated with adverse outcomes (the PRESTO trial). *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 729–733.
  20. Spertus J.A., Nerella R., Kettlekamp R. i wsp. Risk of restenosis and health status outcomes for patients undergoing percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2005; 111: 768–773.
  21. 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. Stent Restenosis Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 496–501.
  22. 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. Benaestent Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 489–495.
  23. Weintraub W.S., Ghazzal Z.M., Douglas J.S. Jr i wsp. Long-term clinical follow-up in patients with angiographic restudy after successful angioplasty. *Circulation* 1993; 87: 831–840.
  24. Topol E.J., Leya F., Pinkerton C.A. i wsp. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. The CAVEAT Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 221–227.
  25. Espinola-Klein C., Rupprecht H.J., Erbel R., Nafe B., Brennecke R., Meyer J. Impact of restenosis 10 years after coronary angioplasty. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1047–1053.
  26. Schuhen H., Kastrati A., Mehilli J. i wsp. Restenosis detected by routine angiographic follow-up and late mortality after coronary stent placement. *Am. Heart J.* 2004; 147: 317–322.
  27. van Belle E., Abolmaali K., Bauters C. i wsp. Restenosis, late vessel occlusion and left ventricular function six months after balloon angioplasty in diabetic patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 476–485.
  28. van Belle E., Ketelers R., Bauters C. i wsp. Patency of percutaneous transluminal coronary angioplasty sites at 6-month angiographic follow-up: a key determinant of survival in diabetics after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 2001; 103: 1218–1224.
  29. Popma J.J., van den Berg E.K., Dehmer G.J. Long-term outcome of patients with asymptomatic restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 1988; 62: 1298–1299.
  30. Saito T., Date H., Taniguchi I. i wsp. Outcome of target sites escaping high-grade (> 70%) restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 857–861.
  31. Gordon P.C., Friedrich S.P., Piana R.N. i wsp. Is 40% to 70% diameter narrowing at the site of previous stenting or directional coronary atherectomy clinically significant? *Am. J. Cardiol.* 1994; 74: 26–32.
  32. Lopez-Palop R., Pinar E., Lozano I. i wsp. Utility of the fractional flow reserve in the evaluation of angiographically moderate in-stent restenosis. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 2040–2047.
  33. Kruger S., Koch K.C., Kaumanns I. i wsp. Clinical significance of fractional flow reserve for evaluation of functional lesion severity in stent restenosis and native coronary arteries. *Chest* 2005; 128: 1645–1649.
  34. Baumgart D., Haude M., Birgelen C. i wsp. Assessment of ambiguous coronary lesions by intravascular ultrasound. *Int. J. Cardiovasc. Intervent.* 1999; 2: 3–12.
  35. Takagi A., Tsurumi Y., Ishii Y. i wsp. Clinical potential of intravascular ultrasound for physiological assessment of coronary stenosis: relationship between quantitative ultrasound tomography and pressure-derived fractional flow reserve. *Circulation* 1999; 100: 250–255.
  36. Abizaid A.S., Mintz G.S., Mehran R. i wsp. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty was not performed based on intravascular ultrasound findings: importance of lumen dimensions. *Circulation* 1999; 100: 256–261.
  37. Deshpande N.V., Serruys P.W. Asymptomatic restenosis: should we (re)intervene? An unresolved dilemma. *Am. Heart J.* 1998; 136: 576–577.
  38. Guiteras-Val P., Varas-Lorenzo C., Garcia-Picart J., Marti-Claramunt V., Auge-Sanpera J.M. Clinical and sequential angiographic follow-up six months and 10 years after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 868–874.
  39. Rozenman Y., Gilon D., Welber S. i wsp. Influence of coronary angioplasty on the progression of coronary atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 1126–1130.
  40. Morice M.C., Serruys P.W., Sousa J.E. i wsp. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1773–1780.
  41. Moses J.W., Leon M.B., Popma J.J. i wsp. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1315–1323.
  42. Park S.J., Shim W.H., Ho D.S. i wsp. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1537–1545.
  43. Stone G.W., Ellis S.G., Cox D.A. i wsp. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 221–231.
  44. Sabate M., Jimenez-Quevedo P., Angiolillo D.J. i wsp. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation* 2005; 112: 2175–2183.



45. Holmes D.R. Jr, Teirstein P., Satler L. i wsp. Sirolimus-eluting stents vs. vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1264–1273.
46. Kelbaek H., Thuesen L., Helqvist S. i wsp. The Stenting Coronary Arteries in Non-stress/benestent Disease (SCAND-STENT) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 449–455.
47. Ge L., Iakovou I., Sangiorgi G.M. i wsp. Treatment of saphenous vein graft lesions with drug-eluting stents: immediate and midterm outcome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 989–994.
48. Colombo A., Moses J.W., Morice M.C. i wsp. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation* 2004; 109: 1244–1249.
49. Bullesfeld L., Gerckens U., Mueller R., Schmidt T., Grube E. Polymer-based paclitaxel-eluting stent for treatment of chronic total occlusions of native coronaries: results of a Taxus CTO registry. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2005; 66: 173–177.
50. Chieffo A., Stankovic G., Bonizzoni E. i wsp. Early and mid-term results of drug-eluting stent implantation in unprotected left main. *Circulation* 2005; 111: 791–795.
51. Park S.J., Kim Y.H., Lee B.K. i wsp. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 351–356.
52. Kubica J., Jabłoński M., Piasecki R. i wsp. Późna zakrzepica w stencje powlekanym rapamycyną. *Folia Cardiol.* 2004; 11: 309–314.
53. McFadden E.P., Stabile E., Regar E. i wsp. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519–1521.
54. Joner M., Finn A.V., Farb A. i wsp. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 193–202.
55. Liistro F., Stankovic G., Di Mario C. i wsp. First clinical experience with a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system implantation for in-stent restenosis: immediate and long-term clinical and angiographic outcome. *Circulation* 2002; 105: 1883–1886.
56. Virmani R., Liistro F., Stankovic G. i wsp. Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system in humans. *Circulation* 2002; 106: 2649–2651.
57. Geisler T., Langer H., Wydimus M. i wsp. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2420–2425.
58. Pfisterer M., Brunner-La Rocca H.P., Buser P.T. i wsp. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 2584–2591.
59. Nordmann A.J., Briel M., Bucher H.C. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2784–2814.
60. Lagerqvist B., James S.K., Stenestrand U. i wsp. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1009–1019.
61. Holmes D.R. Jr, Moses J.W., Schofer J. i wsp. Cause of death with bare metal and sirolimus-eluting stents. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2815–2822.
62. Moreno R., Fernandez C., Hernandez R. i wsp. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 954–959.
63. Eisenstein E.L., Anstrom K.J., Kong D.F. i wsp. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297: 159–168.
64. Meier P., Zbinden R., Togni M. i wsp. Coronary collateral function long after drug-eluting stent implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 15–20.
65. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. i wsp. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1503–1516.
66. Mayor S. Drug eluting stents are safe for licensed indications, FDA panel says. *Br. Med. J.* 2006; 333: 1235.
67. Shuchman M. Trading restenosis for thrombosis? New questions about drug-eluting stents. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1949–1952.
68. Rupprecht H.J., Espinola-Klein C., Erbel R. i wsp. Impact of routine angiographic follow-up after angioplasty. *Am. Heart J.* 1998; 136: 613–619.
69. Ruygrok P.N., Melkert R., Morel M.A. i wsp. Does angiography six months after coronary intervention influence management and outcome? *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 1507–1511.
70. ten Berg J.M., Kelder J.C., Suttrop M.J., Verheugt F.W., Thijs Plokker H.W. Influence of planned six-month follow-up angiography on late outcome after percutaneous coronary intervention: a randomized study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 1061–1069.
71. Kimura T., Nosaka H., Yokoi H., Iwabuchi M., Nobuyoshi M. Serial angiographic follow-up after Palmaz-Schatz stent implantation: comparison with conventional balloon angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 1557–1563.
72. Kimura T., Yokoi H., Nakagawa Y. i wsp. Three-year follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 561–566.
73. Schiele F. The "angioplastically correct" follow up strategy after stent implantation. *Heart* 2001; 85: 363–364.
74. Galassi A.R., Tamburino C. Follow-up of patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Ital. Heart J.* 2005; 6: 530–539.
75. Weintraub W.S., Ghazzal Z.M., Douglas J.S. Jr, Morris D.C., King S.B. 3<sup>rd</sup>. Usefulness of the substitution of nonangiographic end points (death, acute myocardial infarction, coronary bypass and/or repeat angioplasty) for follow-up coronary angiography in evaluating the success of coronary angioplasty in patients with angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 382–386.
76. Tan W.A., Tamai H., Park S.J. i wsp. Long-term clinical outcomes after unprotected left main trunk percutaneous revascularization in 279 patients. *Circulation* 2001; 104: 1609–1614.
77. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. i wsp. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1341–1381.
78. Garzon P., Eisenberg M.J. Functional testing for the detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a meta-analysis. *Can. J. Cardiol.* 2001; 17: 41–48.
79. Dori G., Denekamp Y., Fishman S., Bitterman H. Exercise stress testing, myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for detecting restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: a review of performance. *J. Intern. Med.* 2003; 253: 253–262.
80. Gibbons R.J., Balady G.J., Bricker J.T. i wsp. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 1531–1540.
81. Klocke F.J., Baird M.G., Lorell B.H. i wsp. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 1318–1333.