

Použití stentů s místním uvolňováním léků (local drug delivery) v prevenci restenózy

Jan Kováč

Kardiologická klinika Glenfieldské všeobecné nemocnice, Velká Británie

Stentování vedlo v randomizovaných studiích ke snížení incidence angiografické restenózy (ISR) na 7–37% při stentování de novo lézí. Incidence ISR v klinické praxi kolísá v širokém rozmezí až do 40% v závislosti na typu léze, či v souvislosti s přidruženými onemocněními, zejména diabetem mellitem.

Příčinou ISR je neointimální proliferace v důsledku akumulace hladkých svalových buněk v proteoglykanové matrix.

Velmi nadějnou prevencí ISR představuje použití léků s místním uvolňováním. Z farmak použitých v experimentech se v randomizovaných klinických studiích uplatnily do současnosti především paclitaxel a rapamycin s významnou redukcí ISR v současnosti až do doby jednoho roku po implantaci. Tyto látky jsou v současné době již klinicky používány, jedinou restrikcí je cena významně přesahující cenu stentů konvenčních. Kromě těchto látek je předmětem klinických studií řada dalších farmak, či modulačních látek (NO) stejně jako oživení zájmu o systémové podání látek s možným antirestenotickým účinkem a nových materiálů. Vývoj této oblasti je bouřlivý a je možné, že bude možné použít specifické farmakon ve specifické indikaci (akutní koronární syndrom). Otázkou je teoretická možnost velmi pozdních nežádoucích účinků local drug delivery a obtížná otázka řešení ISR po local drug delivery. Přesto tyto výhody je zřejmé, že local drug delivery představuje velmi významný přínos v prevenci ISR.

Klíčová slova: stent, restenóza, léky s místním uvolňováním.

LOCAL DRUG DELIVERY STENTS IN THE PREVENTION OF RESTENOSIS

The usage of stents reduced the angiographic restenosis (ISR) down to 7–37% in de novo lesions in randomised controlled trials. Clinical incidence of restenosis is still up to 40% depending on lesion morphology and/or patient characteristics (eg diabetes mellitus).

ISR is related to neointimal proliferation due to smooth muscle cell accumulation in the proteoglycan matrix.

Local drug delivery is a very promising concept in the prevention of ISR. Among many drugs used in ISR prevention experiments, paclitaxel and rapamycin now have shown good efficiency in large randomized trials, with significant ISR reduction up to 1 year and currently are marketed for this indication. The only drawback at the moment is their cost, significantly higher in comparison with conventional stents. Research in this field continues and there are number of further candidate drugs and modulators (NO) as well as new stent designs and materials and systemic drugs.

It is possible, that there will be specific drug used in specific indication (eg acute coronary syndrome). Problems to be solved are late adverse effects as well as how to treat rare, but existent ISR post local drug delivery implant. Local drug delivery nevertheless is a very significant improvement in the prevention of ISR.

Key words: stent, restenosis, local drug delivery.

Interv Akut Kardiolog 2003;2:73–81

Úvod

Od prvních intrakoronárních intervencí prováděných zakladatelem intervenční kardiologie Andreasem Gruntzigem na konci 70tých let, prošla intervenční kardiologie nebývalým rozvojem. V současnosti PTCA a stentování představuje jednu z nejčastějších medicínských intervencí vůbec.

Perkutánní koronární angioplastika (PTCA) představuje metodu volby léčby angiograficky vhodných akutních i chronických forem ischemické choroby srdeční. Po více nežli dvou dekádách rozvoje jsou její klinické indikace poměrně dobře vymezeny, jak u stavů akutních, nestabilní angíny pectoris (NAP), akutního infarktu myokardu (AIM), tak jako při elektivní terapii chronických forem ICHS. Bouřlivý rozvoj nového klinického oboru, intervenční kardiologie, vedl k významné změně přístupu k pacientům s aterosklerózou věnčitých tepen. Významným terapeutickým přínosem bylo v posledních letech široké použití intrakoronárních

stentů v běžné intervenční praxi u více jak 80% všech intrakoronárních intervencí.

Daní za přínos PTCA do klinické praxe byl vznik nové chorobné jednotky, restenózy, procesu reaktivních změn cévní stěny v návaznosti na poranění cévy při koronární intervenci. Vzhledem k rozsahu provádění PTCA jako jedné z nejfrekventovanějších medicínských intervencí s ročním nárůstem kolem 9% (kolem 1 500 000 procedur provedeno celosvětově v roce 2001) to při uvedeném počtu intervencí a jen 10% výskytu klinické restenózy představuje dalších 150 000 případů onemocnění ročně, což samo o sobě představuje onemocnění hromadného výskytu novou nosologickou jednotkou – restenózou. Restenóza tak představuje závažný problém, jak svým klinicko-epidemiologickým dopadem, tak i ekonomicky.

Biologie procesu restenózy

Restenotický proces probíhá ve třech fázích (tabulka 1).

Tabulka 1. Fáze restenotického procesu

- | |
|---------------------------|
| 1. časné elastické zúžení |
| 2. pozdní remodelace cévy |
| 3. tvorba neointimy |

Zatímco první dva mechanismy jsou charakteristické pro tradiční balonkovou angioplastiku (POBA), u stentování jsou eliminovány a jediným mechanismem restenózy zůstává neointimální proliferace. Proliferace se objevuje v místě primárního poškození během prvních 6 měsíců po implantaci stentu.

Výskyt restenózy v prvním měsíci po intervenci je minimální, poté narůstá s vrcholem mezi 1 a 3 měsícem po intervenci. Riziko restenózy pak přetrvává (plateau) do cca 6 měsíce. Výskyt restenózy po 1 roce je vzácný.

Experimentální přístupy k ovlivnění vzniku restenózy

Zatímco u některých látek je ke dni vydání práce již dostatek údajů z randomizovaných klinických studií, jiné představují pouze experimentální koncept, nebo se opírají pouze o data ze zvířecích modelů restenózy.

Ovlivnění zánětlivé reakce

A) Použití potažených (coated) stentů

Ačkoli iniciální studie s polymerovým potažením stentů ukazovaly spíše na stimulaci nežli inhibici zánětlivé reakce, existuje řada povrchů stentů, které je možno považovat za alespoň částečně biokompatibilní (fosforylcholin, PC). Výzkum v této oblasti je velmi intenzivní zejména v souvislosti se snahou o nalezení optimální platformy pro uvolňování léku s místním uvolňováním^(1,2).

B) Protizánětlivé látky

Anti-P-selektin. Ovlivňuje P selektin, který hraje důležitou úlohu v iniciální fázi zánětu vazbou na cirkulující monocytů a leukocytů.

MI/70, Mac-1, (CD11b/CD 18) leukocytární integrin promující adhezi a transmigraci leuko a monocytů v místě poranění cévy. „Up regulace“ Mac-1 je spojena se zvýšeným výskytem restenózy. Blokáda MI/70, CD 11 vede k inhibici infiltrace neutrofilů a proliferace SMC, stejně jako k redukci neointimální hyperplazie⁽³⁾.

Interleukin-10 (IL-10), tento protizánětlivý cytokin je silným inaktivátorem monocytů⁽⁴⁾. Ve studiích na karotidách hypercholesterolemických králíků IL-10 inhibuje aktivaci cirkulujících monocytů po PTCA s následným snížením infiltrace makrofágy a intimální proliferace a s redukcí neointimální hyperplazie.

Kortikosteroidy

V současné době jsou dostupné údaje ze tří studií se systémovým podáním kortikosteroidů, kde nedošlo k příznivému ovlivnění výskytu restenózy⁽⁵⁾. Lokální podání je předmětem klinických studií s nejednoznačnými výsledky^(6,7). Zdá se nicméně, že určitého antirestenotického efektu je dosaženo především u nestabilních lézí u pacientů s NAP⁽⁸⁾.

Použití kolchicinu v pokusu na zvířeti nevedlo ke snížení výskytu restenózy⁽⁹⁾.

Dalšími potenciálními kandidáty jsou antioxidanty a statiny.

Inhibice proliferace

PDGF antagonisté. PDGF uvolňovaný v reakci na poranění cévní stěny je parakrinním růstovým stimulem okolních buněk, jehož hlavním efektem je stimulace migrace SMC z média do intimy. I když uvedené látky významně snížily výskyt restenózy v pokusech na zvířatech, účinky zatím nebyly reprodukovány v humánních studiích.

Trapidil

Ve studii STARC byl trapidil (triazolopyrimidine), antagonist PDGF porovnán s aspirinem v prevenci restenózy u POBA⁽¹⁰⁾. Příznivý výsledek nebyl reprodukován ve studiích se stenty⁽¹¹⁾.

Tranilast

Inhibitor PDGF indukované proliferace a migrace SMC. Přes povzbudivé výsledky observačních studií výsledky randomizované studie PRESTO nepotvrdily očekávání a studie neprokázala snížení výskytu restenózy⁽¹²⁾.

Probucol

Antioxidant s příznivým efektem na restenózu po PTCA v důsledku tlumení exprese genu pro PDGF⁽¹³⁾.

Tyrfostiny

Inhibitory proteinové tyrosin kinázy resp. inhibitory PTK receptorů, v pokusech na zvířeti prokázaly příznivý efekt na neointimální proliferaci⁽¹⁴⁾.

Inhibitory cytokinů

Vzhledem k významné úloze cytokinů v regulaci buněčného dělení a v proliferaci úloha inhibitorů TNF, IL-1, IL-6 představuje další možný experimentálně ověřovaný přístup⁽¹⁵⁾.

Angiopeptin

Somatostatinový analog inhibuje formaci neointimy v pokusu na zvířeti redukcí akumulace IGF-1 v SMC u králíka i humánních artérií. V klinických studiích byla prokázána redukce MACE po PTCA, nikoli však redukce výskytu restenózy.

Batimastat

Inhibitor metaloproteinázové matrix (MMPI) účinkuje prostřednictvím chelace zinku a inhibice MMP enzymů. Důsledkem je degradace komponent extracelulární matrix a utlumení indukce buněčné migrace a proliferace. Studován v klinice byl na fosforylcholinové platformě Biocompatibles⁽¹⁶⁾ ve studii STRIDE. Přes teoreticky postulované a experimentálně ověřené efekty, v uvedené studii nebyl prokázán příznivý efekt na snížení restenózy.

Oxid dusnatý (NO)

Použití NO představuje další teoretickou možnost „stimulace“ inhibičních stimulů. NO inhibuje proliferaci SMC, snižuje destičkovou agregaci v odpovědi na expozici kolagenu⁽¹⁷⁾.

Intenzivně je studována i úloha NO v oblasti korekce deficitu endogenního NO v důsledku poškození endoteliální funkce koronární intervencí. NO uvolňovaný ze stentu má ochranný účinek mj. prostřednictvím eliminace volných kyslíkových radikálů. V současné době probíhají první humánní studie s místním uvolňováním NO z biodegradovatelné porozní platformy (studie NOBLESSE), na podkladě příznivých výsledků studií na zvířecích modelech ukazujících významnou redukci neointimální hyperplazie po dodání NO⁽¹⁸⁾. Stimulace cAMP proteinkinázy A (PK A) inhibitory fosfodiesterázy, místní dodání 3,5 -cAMP teoreticky působí zvýšením hladin p21.

Postupy zaměřené na obnovu endoteliální funkce

Terapeutická reendotelizace s VEGF rekombinantním proteinem, genovým transferem.

Tento přístup byl zatím testován v preklinické fázi.

V experimentech na zvířatech došlo k významně rychlejšímu hojení a snížení stupně intimální proliferace v důsledku suprese intimální hyperplazie⁽¹⁹⁾.

Genový transfer phVEGF, lokální podávání rhVEGF.

V pokusu na zvířeti došlo k významnému zrychlení reendotelizace v jejímž důsledku došlo ke snížení intimálního ztlustění a redukci tvorby nástěnného trombu⁽²⁰⁾.

Iniciální studie klinické fáze I zatím tento efekt nepotvrdily v intervenci na periferních tepnách⁽²¹⁾.

Ovlivnění buněčné migrace

Inhibitory integrinu

Abciximab, primárně používaný v klinické praxi jako blokátor destičkových receptorů IIb/IIIa je monoklonální látka v experimentu významně inhibující chemotaxi a invazivitu SMC, zejména v reakci na vitronektin a OPN účinkem na integriny alfa vbeta3. Tento efekt je bohužel značně nekonzistentní, i když existují údaje o možné redukci výskytu restenózy u diabetiků. Podobné výsledky byly prokázány s dalšími integrinovými inhibitory, alfa II beta 3 lamifibanem a G3580^(22, 23).

Thiazolidinediony

Tyto inzulin senzitivizující agents působící jako ligandy pro PPARgamma, mohou rovněž inhibovat růst a migraci SMC inhibicí transkripčních faktorů podílejících se na MAPK⁽²⁴⁾.

Hyaluronomimetika

Tyto protilátky ve studiích s buněčnými kulturami inhibují migraci SMC. V současné době jsou předmětem studia v řadě preklinických modelů restenózy⁽²⁵⁾.

„Antisense“ technologie

Ačkoli studie ITALICS neprokázala příznivý efekt podání antisense oligodeoxynukleotidů proti jadernému proto-onkogenu c-myc na neointimální proliferaci ve srovnání s placebem, v současné době probíhají studie se strukturně pozměněnými PMO (fosforothioát morfolino oligomery) s neobvyklou DNA a zachovaným fosfodiesterázovým spojením mezi nukleosidy. K dispozici jsou příznivá data z in vitro

experimentů a též kraličích modelů restenózy s pozorovaným příznivým efektem na intimální ztlustění. Ve studiích byl použit AVI-4126 navázaný na fosforylcholinové platformě. Probíhající studie AVAIL je další studií fáze II s použitím antisense elujícího stentu MEDTRONIC⁽²⁶⁾.

Koncept „local drug delivery“, místního uvolňování léku v prevenci ISR

Koncept local drug delivery vznikl na počátku 90. let s cílem dodat velmi nízkou dávku cytostatické či cytotoxické látky selektivně k poraněnému místu na cévní stěně. Testována byla řada postupů s nejrůznějšími „delivery“ systémy. V současné době se uplatňují dva hlavní způsoby lokálního dodání farmaka, jednak prostřednictvím (bare) stentů přímo potažených imobilizovanou látkou, jednak lék navázaný a uvolňovaný z polymerové matrix. Cílem místního podání je lokalizovaný terapeutický účinek látky v cílové tkáni, dosažení vyšší koncentrace v místě cévního poškození bez závažných vedlejších/toxických účinků spojených se systémovým podáním. Koncept „drug eluting stent“ spojuje v sobě mechanické vlastnosti stentu nezbytné k získání okamžitého optimálního angiografického výsledku s požadavkem na farmakon příznivě ovlivnit zotavení cévy z poranění způsobeného implantací stentu. Rozvoj technologií v posledních 5 letech učinil tento přístup bezpečným a efektivním. Lék a stent interagují komplexním způsobem ovlivňujícím lokální dávku účinné látky, její distribuci a efekt. K důležitým parametrům pro dosažení optimálních koncentrací a optimálního uvolňování léku v čase patří plocha povrchu stentu, druh potahového materiálu a způsob navázání léku, stejně jako vlastnosti farmaka, zejména jeho rozpustnost a nespecifická vazba ke tkáni.

V současnosti existuje řada polymerových technologií s biologicky inertním tenkým povlakem kolem 5 mikronů s možností povrchového pláště ke zpomalení uvolňování léku ze stentu.

Uvolňování léku z platformy u současně komerčně používaných či experientálních stentů probíhá několikerým způsobem:

1. stent je holý (bare), smáčený v účinné látce (COOK technologie)
2. kontrola uvolňování léku se děje prostřednictvím dvojitého pláště s účinnou látkou umístěnou mezi vrstvy
3. účinná látka je navázána iontově
4. je použit nanoporózní keramický materiál
5. je použit polymer (degradabilní či nedegradabilní)
6. u novějších systémů se uplatňuje i povrchová orientace; lék je uvolňován z povrchu stentu orientovaného k cévní stěně, zatímco lumenální strana stentu je nesmáčivá a antitrombogenní (Carbostent)
7. PEC technologie, vícevrstevná matrix obsahující v mezivrstvách imobilizované protilátky či jejich fragmenty (např. ke stimulaci progenitorových „stem“ endoteliálních buněk) (tabulka 2).

Farmakokinetické aspekty local drug delivery.

Uvolňování léku by mělo probíhat v souladu se způsobem akce léku ve tkáni, v předpověditelné a kontrolovatelné koncentraci a mělo by k němu docházet během určitého časového

období. Stenty s „local drug delivery“ musí být sterilizovatelné, navázaná látka by měla sledovat změny konfigurace stentu během expanze a měla by odolat mechanickému poranění způsobenému balonem během implantace.

Biodegradovatelné stenty

Funkce stentu jako podpůrného mechanismu k prevenci časného smrštění (recoilu) je nezbytná během relativně krátké doby po implantaci, od akutní procedurální fáze, kdy zabráňuje akutnímu uzávěru tepny do doby cca 6 měsíců po implantaci. Během tohoto intervalu působí proti negativní remodelaci tepny (elastický recoil).

Po uplynutí tohoto intervalu je stent z dlouhodobého hlediska potenciálním zdrojem komplikací, možnosti vzniku ISR a event. znemožnění chirurgické revaskularizace. Biodegradovatelný stent tudíž představuje teoreticky ideální alternativu dnešním metalickým typům stentu.

Příznivé výsledky byly zatím pozorovány při použití poly-l-laktózových stentů (PLLA) s minimální zánětlivou reakcí a s minimální neointimální hyperplázií. Studie in vitro pak prokázaly snížení destičkové adheze a trombogenicity PLLA stentů ve srovnání s tradičními stenty kovovými. K dispozici jsou rovněž údaje z klinické studie na 50 pacientech. PLLA byl použit ve stentech Igaki-Tamai, coil stent vyrobený z monofilamentové PLLA⁽²⁷⁾. Stent je samoexpandující a během 18 až 24 měsíců zcela degraduje. Jednorocní pozorování pacientů s tímto stentem ukázalo na nekomplikovaný průběh u 82,4 % pacientů, výskyt restenózy v 6 měsících byl 20 % a po roce 17 %. TLR v 1 roce činila 14 %.

Možným kompromisem mezi mechanickými nároky na stent a biodegradabilitou je buď metalický stent s biodegradabilním potahem s navázanou látkou, nebo stent z biodegradabilního materiálu s navázanou látkou, eventuálně varianta biodegradabilního stentu potaženého dalším biodegradabilním polymerem s navázanou účinnou látkou. Stent PLLA je v současné době testován v klinické studii s místním uvolňováním tranilastu.

Systémová farmakoterapie

Tento koncept předcházela konceptu local drug delivery.

V randomizovaných studiích byly do současné doby testovány následující farmaka: prostacyklin, aspirin, dipyridamol, heparin, hirudin, kortikosteroidy, lovastatin, rybí tuk, ticlopidin, enoxiparin, angiopeptin, tromboxanové inhibitory, clia-

zapril. Studie vesměs vyzněly negativně jak z hlediska angiografické prevence restenózy, tak z hlediska klinické restenózy, jako heparinová studie SHARP⁽²⁸⁾ či studie s fluvastatinem FLARE⁽²⁹⁾ event. tranilastová studie PRESTO, použití omega 3 mastných kyselin⁽³⁰⁾, lovastatinu, abciximabu⁽³¹⁾.

V poslední době dochází k znovuoživení zájmu o systémové podávání paradoxně v důsledku příznivých výsledků studií s místním uvolňováním. Existuje teoretická obava z pozdního nárůstu restenózy z důvodu jednak okrajového (edge) efektu, jednak z důvodu možnosti vzniku „rebound“ fenoménu oddálené proliferace ve stentu po úplné eluci farmaka ze stentu.

Potenciální výhodou systémového podání je větší flexibilita ve volbě stentů s ohledem na technickou charakteristiku léze, spíše nežli transportního média pro eluci léku, eventuálně možnost použít systémové podání jako adjuvantní léčbu pro vyvarování se pozdní proliferace a nárůstu restenózy v době po úplné eluci lokálně podaného léčiva.

V současné době jsou k dispozici první údaje s použitím everolimusu, analogu sirolimusu (NOVARTIS). Ve studii s podáním 15 mg/kg bolusu 1. den následovaném 28denním podáváním poloviční dávky došlo v pokusu na zvířeti (králíci iliacká tepna) k významné redukci neointimální proliferace⁽³²⁾.

Podobné závěry svědčí předběžná data ze studie ORBIT s perorálním podáním rapamycinu⁽³³⁾. Problémem systémového podání zůstává toxický účinek při úsilí o dosažení biologicky účinné koncentrace v cílové tkáni.

Zda budou systémově podané léky efektivní není jasné. Ve starších studiích nebyl příznivý efekt ze zvířecích experimentů potvrzen v klinických studiích, částečně proto, že dávky v pokusech na zvířeti byly zpravidla významně (10×) vyšší, nežli dávky v klinice a na hranici toxického účinku. Možnou variantou překonávající tento problém je kombinace lokálního podání na stentu a systémového „booster“ podání v době po eluci farmaka (faxon).

Prevence ISR v klinickém experimentu a praxi s použitím stentů s místním uvolňováním léků

Přímé dodání léku do cílového místa stenózy v koronární tepně má řadu výhod. Dávka léčiva takto podaná je nižší ve srovnání s dávkou, kterou by bylo třeba podat systémově, riziko vzniku nežádoucích účinků léku je tak nižší. Lék může být podán cíleně k ovlivnění patologického procesu a působit po dobu možného trvání cévní reakce na poranění intervencí.

V současné době u stentů používaných v experimentech a klinických studiích existuje několik způsobů místního dodání léku ze stentu uvedených v úvodní části práce. Po slibných výsledcích experimentů jsou v současné době již k dispozici data z randomizovaných klinických studií s použitím řady látek uvolňovaných z různých platform-stentů. Od roku 2000 probíhají randomizované a observační klinické studie s řadou kandidátních léků. Z nepřehledné skupiny farmak teoreticky ovlivňujících jednotlivé fáze cévní odpovědi na trauma spojené s koronární intervencí a implantací stentu zatím jen relativně malá část byla dosud použita v těchto studiích.

Paclitaxel⁽³⁴⁾

Jde o cytostatikum používané u řady typu nádorových onemocnění, mj rakoviny prsu a vaječníků. Chemicky jde o di-

Tabulka 2. Přehled polymerů užitých k potažení stentů

polyetyleny
silikony
akryláty
styreny
uretány
polyolefiny
polyvinylpyrolidin celulózy estery
polyvinylpyrolidin uretan
polymetylid maleolát
polylaktózové glykoidní kopolymery
polyetyléngkolové kopolymery
polyetylén vinylalkohol
polydimetylsiloxan

terpenoid s taxanovým skeletem složeným z 20 atomů uhlíků s molekulovou hmotností 853,9 Daltonů. Farmakologicky působí formací neorganizovaných a decentralizovaných mikrotubulů. Důsledkem je tvorba mimořádně stabilních mikrotubulů s následnou zástavou proliferace, migrace a transdukce signálů. V porovnání s dalšími antiproliferativními agens kolchicinového typu rovněž inhibující uspořádávání mikrotubulů, paclitaxel posunuje rovnováhu směrem k tvorbě těchto stabilních mikrotubulů. Paclitaxel je látkou velmi lipofilní, rychle vychytávanou buňkami, s přetrvávajícím efektem v důsledku navozených strukturálních změn cytoskeletu.

Studie s paclitaxelem *in vitro* vedly k prevenci a významnému snížení výskytu restenózy. Paclitaxel inhibuje proliferaci a migraci SMC. V buněčných kulturách SMC jeho efekt závisí na dávce. Některé novější poznatky rovněž svědčí o tom, že paclitaxel rovněž aktivuje tumor potlačující geny p53 a p21. Důsledkem této aktivace je cytostáza. Účinek paclitaxelu je navíc selektivní, k inhibici migrace a proliferace SMC dochází bez současného nežádoucího ovlivnění endoteliálních buněk.

K dnešnímu dni je již k dispozici řada klinických studií s paclitaxelem místně uvolňovaným z několika typů stentů s různým způsobem vazby/spojení se stentem či jeho potaženým povrchem.

V prvních klinických studiích byl použit jeho derivát taxan.

Přehled studií s paclitaxelem (35, 36, 37, 38)

SCORE (taxan navázaný na polyakrylátový povrch stentu), observační studie. Použití taxanu (taxolový analog) na stentu Quanam vedlo k 83 % redukci vzniku restenózy ve třech měsících.

Tento efekt byl, žel, významně negován vznikem pozdní restenózy v období za 6 až 12 měsíců s častým výskytem okrajové stenózy. Obavu rovněž vzbudil vysoký výskyt jak časně tak pozdní trombózy stentu.

Randomizované studie

Řada TAXUS

Ve studiích TAXUS se používá stentu Conformer, polymerem potaženého stentu a/nebo nepotaženého stentu EXPRESS (Boston Scientific NIR) jako platformy pro místní uvolňování paclitaxelu.

TAXUS I

Ověřovací a bezpečnostní studie u de novo lézí. Ve studii byl pozorován nulový výskyt restenózy u paclitaxelu v 6 měsících ve srovnání s kontrolním stentem. Nebyl pozorován okrajový efekt a došlo ke 30 % snížení neointimální hyperplazie na IVUS.

TAXUS II

Tato studie potvrdila bezpečnost použití paclitaxelu navázaného na NIR Conformer stent buď s pomalým nebo středně rychlým uvolňováním látky. Použitý stent byl o průměrech 3,0–3,5 mm.

Nosným polymerem stentu je systém „Translute“ s kontrolovaným dvoufázovým uvolňováním léku, s akutním rychlým uvolněním paclitaxelu během prvních dvou dnů a s následným pomalým uvolňováním během 10 dnů. Randomizováno

celkem 536 pacientů v obou skupinách. Při 6 měsíčním kontrolním angiografickém sledování byl výskyt restenózy 2,3 % u skupiny s paclitaxelem resp. 17,9 % u kontrol ve skupině s pomalým uvolňováním a 4,7 % u paclitaxelu resp. 20,2 % u kontrol ve skupině s středně rychlým uvolňováním. Celkově v obou skupinách došlo ke snížení výskytu MACE na méně než polovinu po 6 měsících s rovněž více než s poloviční redukcí TVR.

Zajímavým sledováním bylo, že na rozdíl od studie SCORE, Quanam nebyl pozorován okrajový hyperproliferální efekt na koncích stentů a v těsném sousedství.

TAXUS III

Tato observační studie sledovala efekt implantace stentů s paclitaxelem v terapii již existující ISR.

Při 6 měsíčním angiografickém sledování a 10měsíčním klinickém sledování byl binární výskyt restenózy 16 %. Efekt na ISR je ověřován v dalších randomizovaných studiích.

TAXUS IV

Studie zahrnuje celkem 1 326 pacientů randomizovaných buď k implantaci EXPRESS potaženého stentu s obsahem 4 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ paclitaxelu s pomalým uvolňováním ve srovnání s prostým metalickým stentem.

Další studie s paclitaxelem

Alternativou rovněž již ověřenou v klinických studiích je použití paclitaxelu navázaného (dipped) na metalický stent

Povrch takového stentu není potažen, nýbrž pouze modifikován. Jedná se o COOK V Flex stent použitý ve studiích ELUTES, ASPECT, DELIVER a DELIVER II.

ASPECT

Stent COOK byl použit ve studii ASPECT se 3 různými dávkovacími schémata. Pacienti, kteří obdrželi vysokou dávku (3,1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$) paclitaxelu měli 6 měsíční výskyt restenózy 4 % ve srovnání s 12 % výskytem u nízké dávky (1,3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$) a 27 % výskytem u kontrol bez paclitaxelu.

ELUTES

Tato studie byla studií bezpečnostní a zjišťovací, použit stent COOK 4 dávkovací schémata, u de novo lézí o délce do 15 mm stent ve dvou průměrech, 3,0 a 3,5 mm.

U pacientů, kteří obdrželi stent s dávkou paclitaxelu 2,7 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ byl angiografický výskyt restenózy významně nižší ve srovnání s placebem (3 % vs 20 %), v 6 měsících.

Studie DELIVER, zahrnuje 1 043 pacientů se stentem ACHIEVE COOK/Guidant s kontrolou s nepotaženým metalickým stentem. K dispozici jsou data z akutní fáze, MACE ve 30 dnech byla 1,2 % ve skupině s paclitaxelem.

Konečně studie DELIVER II je registr 1 500 pacientů z 83 center s pacienty s vyšším rizikem ISR s implantací 3,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ paclitaxel eluujícího ACHIEVE (Guidant-COOK) stentu s dobou sledování 3 roky. Finální výsledky jsou očekávány v roce 2003.

Rapamycin v randomizovaných klinických studiích

Rapamycin je imunosupresivum používané v profylaxi rejecké ledvinných transplantátů. Jde o přirozeně se vyskytující makrocyclický lakton, který je velmi účinný v prevenci autoimunních onemocnění studovaném na zvířecích modelech (diabetes mellitus, SLE). Skupina těchto makrocyclických

imunosupresiv (kromě rapamycinu sem patří ještě cyklosporin A a tacrolimus) se váže ke specifickým cytosolovým proteinům imunofylinům. Rapamycin blokuje přechod buněk z fáze G1 do fáze S prostřednictvím interakce se specifickými cílovými proteiny (mTOR-mammalian target of rapamycin). Inhibice mTOR vede k potlačení cytokiny (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15) řízené proliferace T buněk. mTOR je klíčovou regulační kinázou. Její inhibice vede k celé řadě důležitých efektů, k inhibici translace IL-2 indukované transkripce proliferace nukleárního antigenu (PCNA) nezbytného pro replikaci DNA, k blokádě CD28 zprostředkované upregulace transkripce IL-2 v T buňkách a k inhibici kinázové aktivity komplexů cdk4 s cyklinem D a cdk2 s cyklinem E nezbytných pro progresi buněčného cyklu.

Rapamycin působí synergicky s cyklosporinem A, jeho toxicita je však ve srovnání s jinými imunosupresivy mnohem menší. Ve studiích in vitro a in vivo rapamycin zabraňuje nejen proliferaci T buněk, ale též proliferaci a migraci SMC. Dále zpomaluje hyperproliferaci SMC v zvířecích modelech aterosklerózy.

Přehled studií s rapamycinem (39, 40, 41, 42, 43, 44, 45)

FIM (First in Man) studie

Studie zahrnovala 43 pacientů ve 2 centrech. Pacienti obdrželi 18 mm potažený Velocity stent buď s rychlým nebo s pomalým uvolňováním rapamycinu.

V současné době jsou dostupná data po 2 letech sledování, s nulovým výskytem aneurysmatu či perforací tepenné stěny. RAVEL

První publikovaná randomizovaná studie s použitím stentu s místním uvolňováním farmaka. Jako nosič je použit Velocity stent s rapamycinem.

V současné době je k dispozici již 12měsíční klinické a 6měsíční angiografické sledování. Ve skupině s rapamycinem bylo výrazně vyšší přežívání bez MACE ve srovnání s nepotaženým stentem (96,7 % resp 72,9 %), stejně jako nulový výskyt restenózy ve srovnání s 26 % výskytem restenózy u kontrol bez rapamycinu.

Podobná data byla pozorována i u diabetické populace s 94,2 % přežitím bez klinické události u rapamycinu resp 71,2 % u kontrol. Výskyt restenózy byl 16 % u diabetiků s pacitaxelem resp 42 % u kontrolních diabetiků.

SIRIUS

Tato studie představuje v současné době nejrozsáhlejší studii s použitím rapamycinu. Studie probíhala v severoamerických centrech. Zahrnuti byli pacienti s de novo koronární stenózou s vnitřním průměrem ošetřované tepny od 2,5 do 3,5 mm s délkou léze 15 až 30 mm. Celkem bylo randomizováno 550 pacientů v poměru 1:1 do skupiny s holým stentem a s rapamycinem potaženým stentem s angiografickou a IVUS substudií a se sledováním MACE po 1, 6, 9, 12 měsících a po 2 až 5 letech. V současné době jsou již známy výsledky po 9 měsících. Při angiografickém sledování byl rozdíl v MLD 2.5 mm resp 1,68 mm $p < 0,001$, stejně tak v pozdní ztrátě lumina (LL) 0,17 resp 1,00 mm, $p < 0,001$ a konečně angiografická restenóza byla zjištěna u 3,2 % respektive 35,4 %, $p < 0,001$. Tyto angiografické nálezy byly reflektovány ve výskytu nežádoucích klinických příhod (MACE). Zatímco

nebyl rozdíl ve výskytu IM a mortalitě, výskyt dalších MACE klesl u skupiny s rapamycinem zhruba na polovinu (18,9 % resp. 7,1 %, $p < 0,001$). Analýzou angiografických a IVUS nálezů byly zjištěny některé zajímavé charakteristiky. U restenózy ve skupině s rapamycinem byla tato nejčastěji fokální, na proximálním rozhraní mezi stentem a cévou, zatímco u skupiny stentů klasických byla restenóza po celé délce vnitřního lumina stentu. Nález fokální stenózy svědčí pro analogii s efektem brachyterapie s hyperproliferací v místě poklesu koncentrace farmaka. Celkově došlo k 93 % redukci výskytu angiografické restenózy a 92 % snížení výskytu klinické restenózy. Pacientská populace ve studii SIRIUS reflektovala běžnou populaci intervenční kardiologie s poměrně vysokým výskytem diabetiků (24,6 %).

Další látkou rapamycinové skupiny studovanou v randomizovaných studiích je rapamycinový analog tacrolimus⁽⁴⁶⁾.

Studie s dalšími farmaky

Aktinomycin D

Aktinomycin D je cytostatickým inhibitorem transferu DNA na RNA s účinkem závislým na dávce, v preklinických studiích významně snižující neointimální hyperplazii^(47, 48).

Studie ACTION – v této studii byl jako platforma k eluci aktinomycinu D použit stent GUIDANT. Při angiografickém následném sledování byl pozorován nadměrný výskyt restenózy ve stentu s aktinomycinem ve srovnání s kontrolami. Důsledkem bylo zastavení vývoje a klinické studie s aktinomycinem. Je možné, že použitými hladinami aktinomycinu navozená úplná destrukce SMC vedla ke ztrátě povrchových dopaminových receptorů majících významnou funkci v transdukcii signálů.

Batimastat

Batimastat inhibitor MMP byl použit ve studiích BRILLIANT I a BRILLIANT II navázaný na biokompatibilní fosforylcholinovou platformu stentu Biocompatibles.

Tato studie byla rovněž předčasně ukončena jako negativní bez trendu k redukci výskytu restenózy⁽⁴⁹⁾.

Dexamethason

Ačkoli systemové podání kortikosteroidů neovlivnilo příznivě vznik restenózy, dexamethason pro místní uvolňování byl použit opět na platformě fosforylcholinové platformě stentu Biocompatibles ve studii STRIDE⁽⁵⁰⁾.

Ve srovnání s placebem došlo k redukci rekurence restenózy zhruba na polovinu s 6 měsíčním výskytem restenózy 13,3 % při angiografickém sledování. V současné době je úloha dexamethasonu řešena v probíhajících studiích EMPEROR a DESCEND.

Zajímavým nálezem studií se dexamethasonem byl výraznější efekt na restenózu u pacientů podstupujících intervenci pokud měli klinické známky nestabilní angíny ve srovnání s pacienty se stabilní anginou pectoris (38,4 resp. 2,8 %). Toto pozorování může svědčit pro možnou úlohu dexamethasonu u nestabilních stavů, kde lze předpokládat v plátu vyšší zánettivou aktivitu.

Kromě uvedených látek testovaných v randomizovaných studiích je v současné době celá řada dalších kandidátních léčiv předmětem, jak preklinických tak klinických studií fáze I (bezpečnostních).

Tacrolimus na PFTE stentu, stentu s keramickým potahem. Teoretickou výhodou tacrolimusu, analogu rapamycinu, je jeho velká selektivita pro SMC.

Studie EVIDENT, studie klinické fáze I používá PTFE stent-graft a stentu s keramickým nanoporózním potahem. Ve studiích na zvířatech při použití PFTE došlo k 50 % redukci intimální hyperplazie ve 4 týdnech a s přetrvávající 15 % redukcí v 8 týdnech.

Studie PRESENT používá stejný PTFE stent implantovaný do nativní tepny⁽⁵¹⁾.

Estradiol

Studie EASTER

Estradiol jeví v experimentu protektivní účinek na cévní stěnu, napomáhá hojení a má protizánětlivý, stejně jako antimigratorní účinek. V prasečích modelech byl při podání vysokých dávek estradiolu pozorován příznivý protizánětlivý efekt se snížením depozit fibrinu. Současně nedošlo k nepříznivému ovlivnění reendotelizace⁽⁵²⁾.

K dispozici ze studie je zatím 30denní sledování kohorty 29 pacientů bez výskytu MACE.

Je efekt místního podání setrvalý?

I přes velmi pozitivní výsledky a významnou redukci ISR je nutná jistá opatrnost před širokou aplikací těchto stentů do denní klinické praxe.

1. Výsledky studie QUANAM/SCORE. Tato historicky nejstarší studie s local drug delivery prokázala iniciálně velmi příznivý efekt na restenózu s 83 % redukcí po šesti měsících. Pozdější průběh byl však komplikován vznikem pozdní trombózy a významným nárůstem restenózy v období od 6 do 12 měsíců.

I když taxan (QP 2), derivát taxolu navázaný na polykarylát na povrchu stentu použitý v této studii, mohly vést k méně kontrolované eluci a s tím souvisejícím pozdním vzestupem vzniku restenózy, do doby nežli budou dostupná dlouhodobější pozorování je nutno přistupovat k datům s jistou opatrností. Podobně i studie SCORE byla předčasně pozastavena v důsledku vysokého výskytu klinických příhod v období po prvním roce.

Je možné, že tento efekt souvisí s farmakem a s „obnošením“ jeho efektu s tím souvisejícím⁽⁵³⁾.

2. Histopatologická vyšetření vzorků z atrektomií pacientů s restenózou v drug delivery stentu se 7 hexanotaxolem provedenem v období 11 měsíců po iniciálním stentování ukázala na rozsáhlá depozita fibrinu s přítomností SMC a proteoglykanové matrix, stejně jako přítomnost agregátů chronických zánětlivých buněk, makrofágů a T lymfocytů s vysokou proliferativní aktivitou.

Uvedené nálezy svědčí pro opožděné hojení rezultující ve vzniku pozdní ISR. Pozorované změny jsou velmi podobné změnám pozorovaných na zvířecích modelech s klasickými stenty a svědčí pro to, že spíše nežli k eliminaci tvorby neointimy dochází jenom k pozastavení a oddálení její tvorby. Pro posouzení významu těchto prvních nálezů je třeba dlouhodobějšího sledování za hranici jednoho roku, což je v současné době maximální doba pozorování v publikovaných randomizovaných studiích.

3. zajímavým nálezem je pozdní neúplná apozice vláken stentu v místě kontaktu s cévou patrně v důsledku pozdní pozitivní remodelace cévy podobného charakteru jako při brachyterapii. Význam tohoto jevu není zcela jasný. Teoreticky by mohl představovat riziko pozdní trombózy podobně jako u brachytherapie.

Scénář klinického použití stentů s local drug delivery v nejbližším období

V současné době je cena stentu s local drug delivery zhruba 3 až 4 násobná ve srovnání s klasickým stenty. Pro klinické aplikace jsou teď v Evropě dostupné stenty od 3 výrobců opírajících se o data z randomizovaných studií. Ke stentům Cordis Cypher obsahujících rapamycin přibyl stent Guidant s paclitaxelem a rovněž paclitaxel obsahující stent Express Boston Scientific.

Vzhledem k uvedeným skutečnostem lze předpokládat, že do doby znalostí dlouhodobějších výsledků s local drug delivery a možných nevyřešených otázek bude použití těchto stentů limitováno pro specifické skupiny pacientů.

Možné limitace

Není zatím známo jak nejlépe léčit pacienty, u nichž dojde ke vzniku ISR ve stentu s místním uvolňováním léku.

I když riziko je ve výše uvedených studiích výrazně sniženo v období až do 1 roku, data pro další období, existující teď, pouze pro Quanam stent, nabádají k opatrnosti.

Ačkoli se jedná o stent, jehož další výzkum byl zastaven, histologické nálezy proliferativních změn napodobujících s časovým zpožděním změny způsobené klasickým stentováním vedou k možnosti, že eluce stentu představuje pouze oddálení reaktivního procesu, nikoli jeho eliminaci.

Nezodpovězená rovněž zůstává otázka interakce mezi účinkem léku eluovaného ze stentu na cévní stěnu a účinky případné další léčby, ať již by se jednalo o další proceduru s local drug delivery či o brachyterapii eventuálně spojenými s mechanickou terapií (POBA či ateroablativní). I když zatím nejsou k dispozici data o efektu stentu s místním uvolňováním u rizikových typů lézí s vyšším výskytem ISR, je možné, že pravděpodobnost nutnosti následné procedury te restenózy u jednotlivých specifických rizikových typů ISR se bude zvyšovat s primárním rizikem typu léze léčené v první řadě (bifurkační léze, chronické uzávěry, dlouhé léze, léze v točitých tepnách či s ostrým úhlem). Ačkoli právě tyto skupiny představují v klinice nejzávažnější skupinu z hlediska nutnosti následné procedury a jsou zatíženy vyšším výskytem ISR, v randomizovaných studiích zatím nebyla tato otázka studována. Do doby, kdy budou dostupná tato pozorování je vhodná jistá opatrnost s omezením indikací na specifické podskupiny pacientů se zvláště vysokým rizikem restenózy. Z hlediska patientského profilu se jedná především o pacienty diabetiky.

V hierarchickém uspořádání je riziko vzniku restenózy po primární proceduře nejvyšší v následujících skupinách:

(údaje v závorce představují procentuální zastoupení jednotlivých skupin v databázi stentových procedur v kardiocentru Glenfieldské všeobecné nemocnice v letech 1998–2001)⁽⁵⁴⁾.

1. diabetici s referenčním průměrem tepny méně nežli 3 mm (5 %)
2. ostatní diabetici (17 %)
3. malé cévy (průměr menší nežli 2,5 mm) (5 %)
4. dlouhé léze (nad 25 mm délky) (10 %)
5. chronické uzávěry (16 %)
6. komplexní léze typu B2/C podle klasifikace AHA/ACC (30 %)

Tito pacienti představují hlavní rizikové skupiny pro vznik ISR při koronární intervenci a potenciálně hlavní benefakto-ry použití stentů s local drug delivery. Zatímco u diabetiků zdá se snížení ISR při použití léků s místním uvolňováním významné, data pro morfologicky rizikové typy stenóz s vysokým rizikem ISR lézí zatím chybí.

Závěr

Koronární intervence se stentováním představuje mechanický inzult rezultující v komplexní reakci tepenné stěny vedoucí ve svém důsledku k možnému vzniku restenózy.

Restenóza představuje významný klinický a ekonomický problém denní praxe intervenční kardiologie.

Její výskyt byl použitím stentů snížen zhruba na polovinu ve srovnání s prostou balonkovou angioplastikou. Použití stentů vedlo ke vzniku nové jednotky, restenózy ve stentu, charakterizované komplexními buněčným ději ústícími v proliferaci neointimy.

V prevenci restenózy je v současné době studována řada přístupů. V podávání léků s místním uvolňováním ze stentu existuje široká škála léčiv zaměřená na kontrolu jedné či více fází restenotického procesu. Tato farmaka jsou testována

v experimentu, preklinických i klinických studiích všech fází. Dvě farmaka, paclitaxel a rapamycin, jsou v současné době v iniciační fázi praktického použití v klinické praxi, vzhledem k pozitivním výsledkům rozsáhlých randomizovaných studií. Přes velmi impresivní akutní výsledky a následné klinické a angiografické sledování v současné době do jednoho roku je před širokým uplatněním v klinické praxi vhodná jistá opatrnost. Probíhající registry by měly ověřit, do jaké míry příznivé výsledky z randomizovaných studií provedených na technicky nekomplikovaných lézích budou reflektovány při reálných intervencích v běžné klinické praxi u morfologicky komplikovanějších a technicky náročnějších lézí. Data po jednom roce jsou zatím dostupná v omezené míře a některé údaje svědčí pro zatím ne zcela prozkoumané možnosti vzniku „rebound“ fenoménu, oddálené hyperproliferace v období po odeznění efektu farmaka po jeho úplné eluci ze stentu.

Restenóza není použitím local drug delivery úplně eliminována nýbrž velmi významně redukována. V celé oblasti restenózy probíhá velmi intenzivní výzkumný rozvoj dalších alternativ (systémové podání farmaka, nové materiály stentu měnící konformaci a ovlivňující cévní reaktivitu např. tepelným zpracováním, stejně jako pokračující výzkum v oblasti biodegradabilních stentů a terapeutického použití ultrazvuku, fototerapie, kryo a termoterapie.

Vznik následné restenózy ve stentu s lokálním uvolňováním léků představuje další možný terapeutický problém, i když v mnohem menší skupině pacientů ve srovnání s pacienty léčenými klasickými stenty (cca 5 %). Zda v její terapii bude nejvhodnější kombinace postupů s možným opětným uplatněním mechanických či ablativních strategií, eventuálně kombinací se systémovým podáním léků, ukáže čas⁽⁵⁵⁾.

Literatura

1. Chronos NAF, Robinson KA, Kelly AB, et al. Thromboresistent phosphorylcholine coating for coronary stents (Abstr). *Circulation* 1995; 92 (Suppl I): 685.
2. Van Beusekom HMM, Whelan DM, Krabbendam SC, et al. Biocompatibility of phosphorylcholine coated stents in porcine coronary artery model (Abstr). *Circulation* 1997; 96 (Suppl I): 21.
3. Rogers C, Edleman ER, Simon DI. A mAb to the beta-2-leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18) reduces intimal thickening after angioplasty or stent implantation on rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 1034-1039.
4. Feldman LJ, Aguirre L, Ziol M, et al. Interleukin-10 inhibits intimal hyperplasia after angioplasty or stent implantation in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation* 2000; 101: 908-916.
5. Stone GW, Rutheford BD, McConahay DR, et al. A randomized trial of corticosteroids for the prevention of restenosis in 102 patients undergoing repeat coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989; 18: 227-231.
6. Villa AE, Guzman LA, Chen W, et al. Local delivery of dexamethasone for prevention of neointimal proliferation in a rat model of balloon angioplasty. *J Clin Invest* 1994; 93: 1243-1249.
7. Muller DW, Golomb G, Gordon D, et al. Site specific dexamethasone delivery for the prevention of neointimal thickening after vascular stent implantation. *Coron Artery Dis* 1994; 5: 435-442.
8. De Scheerder I, Huang Y, Schacht E. New concepts for drug eluting stents, 6th local drug delivery meeting and cardiovascular course on radiation and molecular strategies. Geneva Switzerland 2000: 27-29.
9. Eccleston D, Lincoff AM, Furst J. Administration of colchicine using a novel prolonged delivery stent produces a marked local biological effect within the porcine coronary artery. *Circulation* 1995; 92: 1-87 (Abstract).
10. Maresta A, Balducci M, Cantini L, et al. Trapidil (triazolopyrimidine) a platelet derived growth factor antagonist reduces restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of the randomised double blind STARC study, Studio Trapidil versus Aspirin nella Restenosis Coronarica. *Circulation* 1994; 90: 2710-2715.
11. Galassi AR, Tamburino C, Nicosia A, et al. A randomized comparison of trapidil (triazolopyrimidine) a platelet derived growth factor antagonist, versus aspirin in prevention of angiographic restenosis after coronary artery Palmaz Schatz stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999; 46: 162-168.
12. Holmes D, Fitzgerald P, Goldberg, S et al. The PRESTO (Prevention of restenosis with tranilast and its outcomes) protocol, a double blind placebo controlled trial. *AmHeart J* 2000; 139: 23-31.
13. Daida H, Kuwaba Y, Yokoi H, et al. Effect of probucol on repeat revascularization rate after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2000; 86: 550-552.
14. Levitzki A. Protein tyrosine kinase inhibitors as novel therapeutic agents. *Pharmacol Ther* 1999; 82: 231-239.
15. Rectenwald JE, Moldawer LL, Huber TS, et al. Direct evidence for cytokine involvement in neointimal hyperplasia. *Circulation* 2000; 102: 1697-1702.
16. BatimastatClinicalTrial, http://www.biocompatibles.co.uk/drugdelivery/html/Batimastat_Trial.htm
17. Bohl KS, West JL. Nitric oxide generating polymers reduce platelet adhesion and smooth muscle cell proliferation. *Biomaterials* 2000; 21: 2273-2278.
18. Buegler JM, Tio FO, Schulz DG, et al. Use of nitric oxide eluting polymer coated coronary stents for prevention of restenosis in pigs. *Coron Artery Dis* 2000; 11: 351-357.
19. Asahara T, Bauters C, Pastore CJ, et al. Local delivery of vascular endothelial growth factor accelerates reendothelialization and attenuates intimal hyperplasia in balloon injured rat carotid artery. *Circulation* 1995; 91: 2793-2801.
20. Asahara T, Chen D, Tsurumi Y, et al. Accelerated restitution of endothelial integrity and endothelium dependent function following pVEGF 165 gene transfer. *Circulation* 1996; 94: 3291-3302.
21. Vale PR, Wuensch DI, Rauh GF, et al. Arterial gene therapy for inhibiting restenosis in patients with claudication undergoing superficial femoral artery angioplasty. *Circulation* 1998; 98: 1-66.
22. Baron J, Moiseeva EP, de Bono DP, et al. Inhibition of vascular smooth muscle cell adhesion and migration by c7E3 Fab (abciximab): a possible mechanism for influencing restenosis. *Cardiovasc Res* 2000; 48: 464-472.
23. Marso, SP, Lincoff, AM, Ellis, SG et al.: Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes melitus: results of the EPISTENT (Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibitor for stenting trial) diabetic substudy. *Circulation* 1999; 100: 2477-2484.
24. Hsueh WA, Law RE. Insulin signalling in the arterial wall. *Am J Cardiol* 1999; 84: 21-41.

25. Savani RC, Turley EA. The role of hyaluronan and its receptors in restenosis after balloon angioplasty, development of a potential therapy. *Int J Tissue React* 1995; 17: 141-151.
26. Kipshidze NN, Kim HS, Iversen P, et al. Intramural coronary delivery of advanced antisense oligonucleotides reduces neointimal formation in the porcine stent restenosis model. *J Am Coll Cardiol* 2002; 3: 1686-1691.
27. Tamai H, Igaki K, Kzo E, et al. Initial and 6 months results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents. *Circulation* 2002; 102: 399-404.
28. Brack MJ, Rayss S, Chauhan A, et al. The subcutaneous heparin and angioplasty restenosis prevention (SHARP) trial. Results of a multicenter trial investigating the effects of high dose unfractionated heparin on angiographic restenosis and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 947-954.
29. Lloyd GW, Jackson G, Fley DP, et al. The influence of plasma lipoprotein (a) on angiographic restenosis and coronary events in patients undergoing planned coronary balloon angioplasty. Ancillary analysis of the Fluvastatin Angioplasty Restenosis (FLARE) trial. *Atherosclerosis* 2001; 158: 445-454.
30. Johansen O, Brekke M, Seljeflot I, et al. Omega 3 fatty acids do not prevent restenosis after coronary angioplasty. Results from the CART study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1619.
31. Anonymous (The ERASER investigators): Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in stent restenosis (ERASER study). *Circulation* 1999; 100: 799-806.
32. Farb A, John M, Acampado E, et al. Oral everolimus inhibits in stent neointimal growth. *Circulation* 2002.
33. Waksman R. Oral Rapamycin to inhibit restenosis (ORBIT). XXIV Annual Congress of the European Society of Cardiology. Berlin August 2002.
34. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). *N Engl J Med* 1995; 332: 1004-1014.
35. Liistro F, Stankovic G, Di Mario C, et al. First clinical experience with paclitaxel derivative-eluting polymer stent system implantation for in stent restenosis, immediate and long term clinical and angiographic outcome. *Circulation* 2002; 105: 1883-1886.
36. Stone G. Taxus I-VI results and trials with a polymer based paclitaxel delivery system. *CRF DES Atlanta* 2002.
37. Park SJ. ASPECT (Asian Paclitaxel Stent Clinical Trial), 13th Annual Symposium Transcatheter Cardiovascular Therapeutics. Washington DC 2001.
38. De Scheerder I. Early clinical observations with the paclitaxel coated V Flex Plus coronary stent, 13th Annual Symposium. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Washington DC 2001.
39. Sousa JM, Abizazda A, Abizazda A. Late (2 year) follow up from the First in Man (FIM) experience after implantation of sirolimus eluting stent. *Cardiovascular Research Foundation Drug Eluting Symposium Atlanta* 2002.
40. Morice C, Serruys PW, Souza EJ, et al. A randomized comparison of a sirolimus eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-1780.
41. Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, et al. RAVEL study group. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized double blind RAVEL (Randomized study with the sirolimus eluting VESLOCITY balloon expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions) trial *Circulation* 2002; 106: 798-803.
42. Degertekin M, Serruys PW, Foley DP, et al. Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus eluting stent implantation, long term (up to 2 years) clinical angiographic and intravascular ultrasound follow up. *Circulation* 2002; 106: 1610-1613.
43. Regar E, Serruys PW, Bode C, et al. Angiographic findings of the multicenter randomized study the sirolimus eluting Bx Velocity balloon expandable stent (RAVEL): sirolimus eluting stent inhibits restenosis irrespective of vessel size. *Circulation* 2002; 106: 149-156.
44. Serruys PW, Detergekin M, Tanabe K, et al. Intravascular ultrasound findings in the multicenter randomized double blind RAVEL (randomized study with the sirolimus eluting balloon expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions) trial. *Circulation* 2002; 106: 798-803.
45. Mosses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. SIRIUS, A US multicenter randomized double blind study of the sirolimus eluting stents in de novo native coronary lesions, 14th Annual Symposium of the Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Washington DC 2002.
46. Grube E, Gerckens U, Wnendt S, et al. Safety and feasibility of a tacrolimus coated drug eluting stent: short and mid term results of both the PRESENT and EVIDENT trial. 51th Annual meeting of the American College of Cardiology Atlanta 2002.
47. Serruys PW. Actinomycin eluting stent improves outcomes by reducing neointimal hyperplasia: the ACTION Trial, Cardiovascular Radiation Therapy 2002.
48. ACTION (Actinomycin eluting stent improves outcome), Data on File, www.guidant.com.
49. Suspension of patient recruitment in the BRILLIANT II clinical trial for the batimastat BioDivYsio stent, www.Biocompatibles.co.uk 2002.
50. De Schreerder I. Study of anti restenosis with the BioDivYsio dexamethasone eluting stent (STRIDE). 51th Annual Sessions of the American College of Cardiology Atlanta 2002.
51. Grubbe E. PTFE Trials, PRESENT, EVIDENT. 51th Annual Scientific Sessions, the American College of Cardiology Atlanta 2002.
52. New G. Site specific 17 beta estradiol drug delivery, the EASTER (Estrogens and Stents to eliminate restenosis) Trial. Cardiovascular Research Foundation, Drug Eluting Symposium Atlanta.
53. Liistro F, Virmani R, Chieffo A, et al. Mechanism of late in stent restenosis after a paclitaxel derivative eluting polymer stent system implantation in humans. *Am J Cardiol* 2002; (Suppl 6A): 3H.
54. MD de Belder. BCIS Database. 1998-2001 www.bcis.org.
55. Farb A, John M, Acampado O, et al. Oral everolimus inhibits in stent neointimal growth. *Circulation* 2002; 106: 2379-2384.

*MUDr. Jan Kováč, FACC, FESC, CCST (UK) ,
Kardiologická klinika Glenfieldské všeobecné nemocnice,
Universitz Hospitals of Leicester NHS Trust,
Leicester, Anglie, LE3 9QP
e-mail: jankovac2@hotmail.com*