

Paklitaksel salan stentlerin restenoz üzerine etkisi

The effect of paclitaxel-eluting stents on restenosis

Hürkan Kurşaklıoğlu, Cem Köz, Atila İyisoy, Tayfun İde*, Vedat Yıldırım**,
Hasan Fehmi Töre, Ersoy Işık, Ertan Demirtaş

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kardiyoloji, Hayvan Araştırma*, Anestezi ve Reanimasyon** Anabilim Dalları, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Stent içi restenoz girişimsel kardiyoloji uygulamalarının başarısını etkileyen en önemli problemdir. Çalışmamızda paklitaksel salan stentlerin stent-içi restenoz üzerine etkisi domuz modelinde değerlendirilmiştir.

Yöntemler: On altı domuz deneğin 8'ine standart stent, 8'ine ise ilaç salan stent yerleştirildi. Deneklerin tümüne günlük 300 mg asetilsalik asit ve 75 mg klopidogrel verilmiş, 6 hafta sonra ise her iki grubun kontrol anjiyografi ve intravasküler ultrasonları (IVUS) yapılmıştır.

Bulgular: Kontrol anjiyografisinde çalışma grubunda saptanan anjiyografik stent içi darlık 12.50 ± 7.07 iken, kontrol grubunda bu oran 41.25 ± 28.50 ($p=0.001$) bulunmuştur. Ortalama minimal lümen alanı (MLA) çalışma grubunda 8.76 ± 1.09 mm², kontrol grubunda 6.23 ± 3.10 mm² ($p=0.028$) iken ortalama neointimal proliferasyon alanı (NPA) çalışma grubunda 1.03 ± 0.75 mm², kontrol grubunda 3.55 ± 2.86 mm² ($p=0.01$) olarak ölçülmüştür. Ortalama darlık ise çalışma grubunda 10.71 ± 8.10 , kontrol grubunda 36.85 ± 30.93 ($p=0.01$) olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda paklitaksel salan stentlerin stent içi restenozu önlediği domuz modelinde gösterilmiştir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6: 18-23*)

Anahtar kelimeler: Paklitaksel, stent, restenoz, domuz modeli, intravasküler ultrason

ABSTRACT

Objective: In our study we aimed to investigate the effects of paclitaxel-eluting stent on restenosis.

Methods: Sixteen porcine were randomly assigned to two groups ($n=8$ per group): control group animals received conventional stent implantation and study group animals -paclitaxel-eluting stent implantation. Both groups were treated with 300 mg acetylsalicylic acid and 75 mg clopidogrel daily. The degree of neointimal proliferation and effect of drug-eluting stent on restenosis were evaluated 6 weeks after by angiography and intravascular ultrasound (IVUS).

Results: Angiographic in-stent restenosis was lower in paclitaxel-eluting stent group ($12.50 \pm 7.07\%$ versus $41.25 \pm 28.50\%$, $p=0.001$). The IVUS data demonstrated that paclitaxel group animals had larger minimal lumen area (8.76 ± 1.09 mm² versus 6.23 ± 3.10 mm², $p=0.028$), smaller mean neointimal proliferation area (1.03 ± 0.75 mm² versus 3.55 ± 2.86 mm², $p=0.01$) and mean percent stenosis ($10.71 \pm 8.10\%$ versus $36.85 \pm 30.93\%$, $p=0.01$).

Conclusion: This study suggests that drug-eluting stents may also have a preventive effect for the in-stent restenosis. (*Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6: 18-23*)

Key words: Paclitaxel, porcine model, restenosis, stent, intravascular ultrasound

Giriş

Koroner arter hastalıklarının tedavisinde kullanılan stent uygulamalarının en önemli problemlerinden birisi stent içi restenozdur (1). Stent içi restenozun engellenmesi perkütan girişimlerin geleceği açısından önem arz etmektedir. Bu amaçla geliştirilen ilaç salımlı stentler halen mevcut en etkin yaklaşımdır. Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre stent içi restenozdan sorumlu başlıca mekanizma neointimal hiperplazidir. Günümüzde ilaç salımlı stentlerin temel hedefi miyosit göçünün ve çoğalmasının engellenmesidir ve bu amaçla birçok ajan denenmektedir (2,3).

Paklitaksel hücre mikrotübül fonksiyonunu etkiler, stabilite-sini bozar. Bunun sonucunda ise hücre bölünmesi, migrasyonu, hücre içi sinyal iletimi bozulmaktadır. Deneysel çalışmalarda düşük dozda ve sistemik uygulandığında neointimal proliferasyonu engellediği de gösterilmiştir (4,5). Ancak sistemik uygulamanın getireceği toksisiteden kaçınılması gerekliliği ortaya çıkmıştır. Mevcut teknolojik gelişim sayesinde kateter yolu ile veya stentler üzerinden uygulama çalışmaları denenmiş, sonuçta stent üzerine etanol ve polimer yardımıyla yüklenmesi sağlanmıştır (6).

Bu çalışmada paklitaksel salan Ephesos stentlerin restenoz üzerine etkisi araştırılmıştır.

Yazışma adresi: Dr. Cem Köz, GATA Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı, Dr. Refik Sağlam Cad., P.Kod: 06180 Etlik, Ankara-Türkiye
Tel: 0 312 304 23 74, Faks: 0312 304 42 50, e-posta: cem.koz@mynet.com

Note Çalışmamız 19. Ulusal Kardiyoloji Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur

Yöntemler

Stent hazırlama tekniği

Ephesos stentleri (NEMED-Türkiye) standart üretim sonrasında Hacettepe Üniversitesi Kimya Fakültesi polimer laboratuvarında, steril şartlarda etanolik paklitaksel solüsyonu içerisinde sokuldu. Solüsyon içerisinde belirli konsantrasyonda bulunan paklitaksel maddesinin stent üzerine etanol ile yapışması, takiben uçucu etanol sıvısının buharlaştırılması ile paklitaksel'in stent üzerinde kalması sağlandı. Stentler üzerindeki paklitaksel miktarı ($1\mu\text{gr}/\text{mm}^2$) yüksek performanslı gaz kromatografisi (Gilson, ABD) ile rastgele seçilmiş stentlerde test edildi. Takiben stentler sıvı haldeki pentaflorofenil bloklarına gömülerek etrafından %45 asetonitrit ve %55 su bulunan akıma tabi tutuldu. Pentaflorofenil ile kaplanan paklitakselin kontrollü olarak salınımı sağlandı. Teknik olarak paklitakselin stentlere yüklenmesinde yayınlanmış literatürden faydalanılmıştır (7).

Denek hayvan seçimi

Çalışmamızda koroner arterleri insan koroner arter anatomisine en çok benzeyen domuzlar denek olarak seçilmiştir (8). Gülhane Askeri Tıp Akademisi deney hayvanları etik kurulu protokollerine uygun şekilde sağlıklı normokolesterolemik erişkin 16 erkek domuz veteriner kontrolü sonrasında çalışmaya dahil edilmiştir. Ağırlıkları 54-76 kilogram arasında değişen (Ortalama 64.5 ± 7.5 kg), 8 domuz çalışma grubunu, ağırlıkları 57-80 kilogram arasında değişen (Ortalama 67.6 ± 7.2 kg) sekiz domuz da kontrol grubunu oluşturdu.

Stent yerleştirilmesi

Denekler çalışmaya alınmadan 3 gün önce oral yoldan 300 mg/gün dozunda aspirin ve 75 mg/gün dozunda klopidogrel verilmeye başlandı. İşlem sabahı domuzlar en az 8 saatlik açlığı takiben GATA Hayvan Araştırma Merkezi'ndeki anjiyografi laboratuvarına alındılar. Genel anestezi intravenöz ketamin 22 mg/kg ile indüklendikten sonra, maske yoluyla inhale edilen 2 ml/dk halothanla anestezinin devamlılığı sağlandı. Domuzların sağ veya sol femoral arterlerine perkütan olarak girilerek 8F arteriyel kılıf yerleştirildi. Kılavuz kateter (8F) belirlenen koroner artere yerleştirilince 10.000 U Heparin intravenöz yoldan verildi. Kılavuz tel (0.014 inch) koroner arter içerisinde distale kadar ilerletildi. Uygun damar bölümüne getirilen stent, stent/damar oranı 1.3/1 olacak şekilde yerleştirildi. Daha önce yapılan çalışmalarda da domuzlara stentler, benzer şekilde bir oranla yerleştirilmişti (7). Çalışma grubunda paklitakseli salan stentler (3.0 x 15 mm, Ephesos, Türkiye), kontrol grubunda ilaç salma özelliği bulunmayan koroner stentler (3.0 x 15 mm, Ephesos, Türkiye) kullanılmıştır. Her iki grupta da stentler, önce 8 atm ve sonra stent yerleştirilen damar segmentinin çapına göre çeşitli basınçlarda aynı operatör (Al) tarafından 20 sn sürelerle şişirilerek yerleştirildi. İşlemi gerçekleştiren ekip laboratuvar tarafından A ve B grubu olarak kodlanmış stentlerin hangi gruba ait olduğunu biliyordu.

Kontrol anjiyografisi ve intravasküler ultrason (IVUS)

İlk koroner anjiyografilerini takiben 6. haftayı dolduran denekler GATA hayvan araştırma bölümü anjiyografi laboratuvarına alınarak daha önce anlatılan şartlarda koroner anjiyografi ve IVUS görüntüleri kayıt edildi. Koroner anjiyografi ve IVUS görüntüleri deneklerin hangi gruptan olduğunu bilmeyen iki operatör (HK, CK) tarafından görsel tahmin metoduyla değerlendirildi. Stent-içi darlığın %50'den fazla olduğu durumlar restenoz olarak

kabul edildi. Neointimal ilerlemenin değerlendirilmesi açısından; kayıt edilen görüntülerde minimal lümen alanı (MLA), eksternal elastik membran alanı (EEMA), neointimal proliferasyon alanı (NPA) ve darlık yüzdesi (Neointimal doku yüzdesi) hesaplandı. Ölçümlerde stent alanı olarak EEMA kabul edildi ve EEMA ile MLA arasındaki farktan NPA hesaplandı.

$NPA = EEMA - MLA$ Darlık Yüzdesi = $(EEMA - MLA) \times 100 / EEMA$

İstatistiksel analiz

Sonuçlar, ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Anjiyografik görüntülere ait değerlerde her iki grup arasındaki farklılığı değerlendirmek amacı ile Mann-Whitney U testi kullanıldı. Yine, IVUS ile elde edilen EEMA, MLA, NPA, darlık yüzdesi, uygulanan basınç ve domuzların ağırlığı Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi. Tüm verilerin istatistiksel analizi bilgisayar ortamında (SPSS for Windows versiyon 11.0, Chicago, IL, USA) yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 16 domuzun tümüne stent yerleştirme işlemi başarıyla gerçekleştirildi. Stentler her iki grupta da 4 denekte sol ön inen koroner artere (LAD), 2 denekte sirkümfleks artere ve 2 denekte sağ koroner artere yerleştirildi.

Anjiyografik analiz

Altı hafta sonra yapılan kontrol anjiyografisinde çalışma grubunda saptanan anjiyografik stent içi darlık yüzdesi 12.50 ± 7.07 iken, kontrol grubunda 41.25 ± 28.50 olarak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Kontrol anjiyografilerinde çalışma grubundaki hiç bir denekte anjiyografik restenoz saptanmadı. Kontrol grubunda ise iki domuzda (%25) anjiyografik restenoz tespit edildi. Bu grupta LAD'ye stent yerleştirilmiş olan bir denekte stentin tam tıkalı olduğu görüldü, sağ koroner artere stent yerleştirilmiş olan bir denekte de anjiyografik olarak %70 darlık tespit edildi. Bu deneye ait koroner anjiyografi ve IVUS görüntüleri Resim 1'de sunulmuştur. Stent yerleştirilen damarlar, kullanılan kılavuz kateter, stent tipi ve kontrol anjiyografisinde tespit edilen darlık yüzdeleri Tablo 1'de verilmiştir.

IVUS analizleri

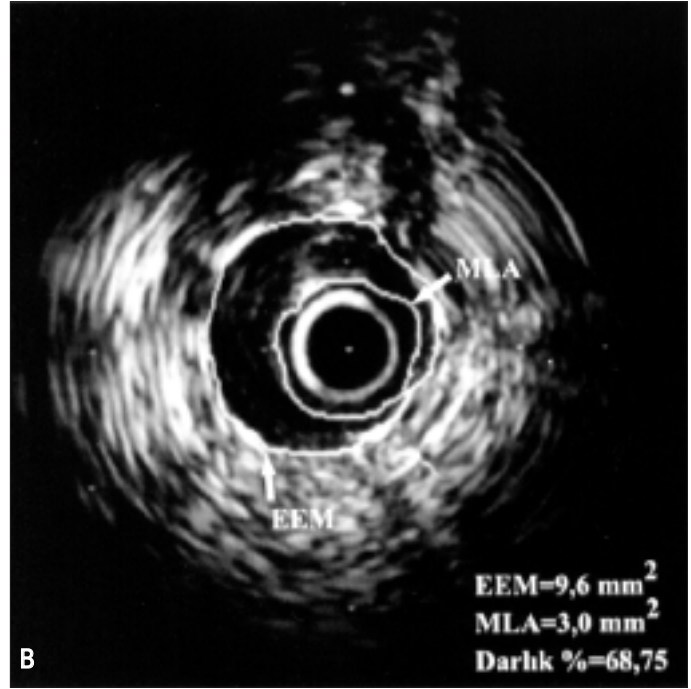
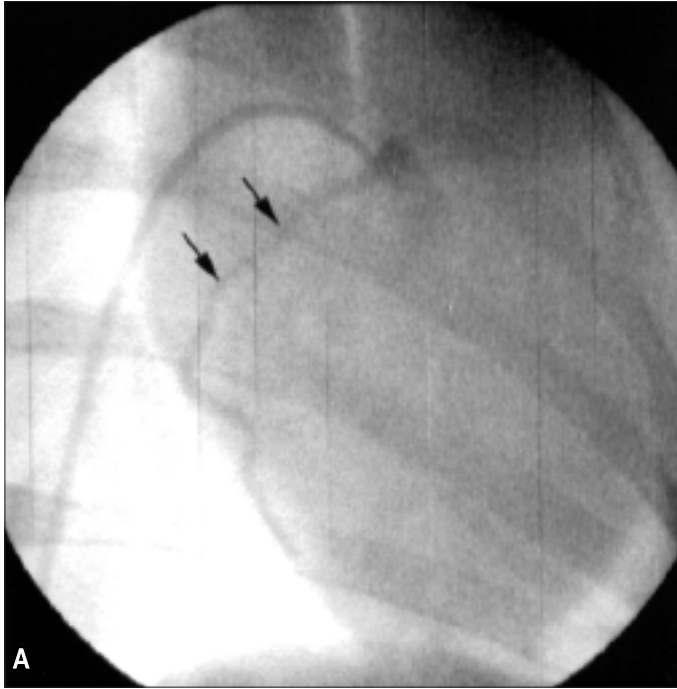
Ortalama EEMA, çalışma grubunda 9.80 ± 0.65 mm² ve kontrol grubunda 9.78 ± 0.61 mm² idi. Ortalama EEMA değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ($p=0.72$). Ortalama MLA değeri çalışma grubunda 8.76 ± 1.09 mm² ve kontrol grubunda 6.23 ± 3.10 mm² idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.028$). Ortalama NPA çalışma grubunda 1.03 ± 0.75 mm² ve kontrol grubunda 3.55 ± 2.86 mm² idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.01$). Ortalama darlık yüzdesi çalışma grubunda $\%10.71 \pm 8.10$ ve kontrol grubunda $\%36.85 \pm 30.93$ idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.01$). Bu sonuçlara göre yapılan analizde neointimal hiperplazi gelişiminin ve darlık yüzdelerinin kontrol grubunda çalışma grubuna göre anlamlı derecede fazla olduğu tespit edildi (Çalışma grubu= 1.03 ± 0.75 mm²; Kontrol grubu= 3.55 ± 2.86 mm², $p=0.10$). Tablo 2 ve 3'de IVUS ölçümlerine ait analiz verilmiştir. Çalışma grubuna ait anjiyografi ve IVUS görüntüleri de Resim 2'de sunulmuştur. Bu bulgulara göre paklitaksel salan stentler konvansiyonel stentlere göre MLA'da %40.32'lik bir artış sağlarken, NPA'da %71'lik ve darlık yüzdesinde %70.92'lik bir azalma sağlamıştır.

Tartışma

Bu çalışmada lokal paklitaksel salan stentlerin neointimal hiperplazi üzerine etkisi test edilmiştir. Kontrol grubundaki 2 denekte gözlenen stent içi restenoza (%25) karşılık çalışma grubunda hiç bir denekte stent içi restenoz gözlenmemiştir. Bu sonuçlar benzer insan ve hayvan çalışmaları ile uyumludur (9-14).

Günümüzde domuz ve köpeklerin koroner arterleri model çalışmalarında tercih edilmektedir. Paklitaksel salan stentlerin

domuz modelinde değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde; Heldman ve ark. (7) 3 farklı doz paklitaksel kullanmışlardır (0.2-15-187 μ gr/stent), artan doz ile NPA'nın azaldığı, MLA'nın arttığı bildirilmiştir. Honk ve ark. (15) ise 175-200 μ gr/stent paklitaksel kullanmış, anjiyografik olarak restenozun azaldığını bildirmişlerdir (%27 \pm 27, %51 \pm 27). Çalışmamızda paklitaksel'in restenozu engelleyici etkisi benzer şekilde (%12.50 \pm 7.07, %41.25 \pm 28.50) bulunmuştur. Deneysel hiçbir çalışmada IVUS restenozun değerlendirilmesi amacı ile kullanılmamıştır.



Resim 1. Kontrol grubuna ait deneğin koroner anjiyografik (A) ve IVUS (B) görüntüleri

IVUS- intravasküler ultrason

Tablo 1. Stent yerleştirilen damarlar, kullanılan kılavuz kateter, stent tipi ve kontrol anjiyografisinde tespit edilen darlık yüzdeleri

Denek	Ağırlık, kg	Damar Adı	Kılavuz Kateter	Stent Tipi	Anjiyografik darlık yüzdesi
1	54	LAD	Sol Amplatz (No 1)	Konvansiyonel	30
2	80	CFX	Sol Judkins	Konvansiyonel	30
3	64	RCA	Sağ Judkins	Konvansiyonel	70
4	59	RCA	Sağ Judkins	Konvansiyonel	30
5	54	LAD	Sol Judkins	Paklitaksel	20
6	76	CFX	Sağ Amplatz (No 1)	Paklitaksel	10
7	64	RCA	Sağ Amplatz (No 2)	Paklitaksel	20
8	60	LAD	Sağ Amplatz (No 2)	Konvansiyonel	20
9	59	RCA	Sağ Amplatz (No 2)	Paklitaksel	20
10	73	CFX	Sağ Amplatz (No 2)	Konvansiyonel	30
11	60	LAD	Sol Judkins	Paklitaksel	10
12	61	LAD	Sol Judkins	Konvansiyonel	20
13	73	LAD	Sağ Amplatz (No 2)	Paklitaksel	0
14	61	CFX	Sol Judkins	Paklitaksel	10
15	76	LAD	Sağ Amplatz (No 2)	Paklitaksel	10
16	69	LAD	Sol Judkins	Konvansiyonel	100

CFX- sol sirkümler arter, LAD- Sol ön inen arter, RCA- sağ koroner arter

Paklitaksel salan stentler ile yapılan insan çalışmaları incelendiğinde; TAXUS I çalışmasında paklitaksel salan stent grubunun hiçbirisinde stent içi restenoz bildirilmemiştir (16). Doz azaltılarak TAXUS II ve III gerçekleştirilmiştir (17-19). TAXUS III çalışmasında stent içi restenoz sıklığı %10.1 olarak bildirilmiştir (20). TAXUS IV çalışmasında ise restenoz sıklığı paklitaksel grubunda %5.5 kontrol grubunda ise %24.4 olarak bildirilmiştir. ELUTES (European evaluation of paclitaxel-eluting stent) çalışmasında paklitaksel grubunda hedef lezyon revaskülarizasyon gerekliliği %5 iken kontrol grubunda (konvansiyonel stent) %16 olarak bildirilmiştir (21). ASPECT (Asian Paclitaxel Eluting Stent Clinical Trial) çalışması; iki farklı dozda paklitaksel (3.1 µgr/mm², 1.3 µgr/mm²) salan stentler ile konvansiyonel stentler karşılaştırılmıştır. Restenoz oranı 3.1 µgr/mm² paklitaksel salan stent grubunda %4 kontrol grubunda ise %27 olarak bildirilmiştir (11). Bizim çalışmamız bu çalışmalar ile karşılaştırıldığında anjiyografik restenoz gözlenmesi yönünden benzerlik göstermektedir (9-14).

Araştırmamızdaki denek sayısı benzer çalışmalarda olduğu gibi istatistiksel anlamlılık taşımak için yeterlidir (22,23). Çalışmalarda kullanılan yıkılan ve yıkılmayan polimerlerin uzun dönemde ne tip etkilere yol açabileceği bilinmemektedir. Çalışmamızda kullanılan Pentaflorofenil biyolojik yıkılabilir polimer olup, deneysel hayvan çalışmalarında etkinliğini 45 gün kadar koruduğu belirlenmiştir (22-25).

Stent içi restenozun incelendiği hayvan model çalışmalarında neointimal hiperplazinin yeterli derecede gelişmesi için en az 4 haftalık balon veya stent gerilimine maruz bırakılma yeterli kabul edilmektedir (7,22,26). Çalışmamızda olası gecikmiş değişiklikleri ortaya koyabilmek için takip süresini 6 hafta olarak belirledik.

Paklitaksel salan stentlerin (Ephesos- NEMED Türkiye) standart stent (Ephesos- NEMED Türkiye) grubuna göre üstün olduğu, restenoz sıklığını azalttığı çalışmamızda ortaya konmuştur. Ancak diğer tüm ilaç salan stentlerde olduğu gibi Paklitaksel salan stentler ile yapılan çalışmalarda da uzun dönem izlemler yapılamamakta bu nedenle de geç komplikasyonlar özellikle geç stent içi restenoz, re-endoelitalizasyona bağlı geç tromboz ve arteriyel incelmeye bağlı anevrizma oluşumu çalışmalarda göz ardı edilmektedir.

Intravasküler ultrason, stent içi restenoz değerlendirilmesi amacı ile kullanılmaktadır. Ancak daha önceki hayvan deneylerinin hiçbirisinde kullanılmamıştır. ERASER (Evaluation Restenosis of Reopro And Stents to Eliminate Restenosis) ve HIPS (Heparin Infusion Prior to Stenting) çalışmalarında restenozun değerlendirilmesi amaçlı kullanılmıştır (27, 28). Histomorfometrik inceleme, kantitatif anjiyografi ile IVUS karşılaştırıldığında IVUS değerlerinin kantitatif anjiyografiden daha üstün olduğu bildiril-

Tablo 2. Deneklerin takip sonrası intravasküler ultrason ölçümleri

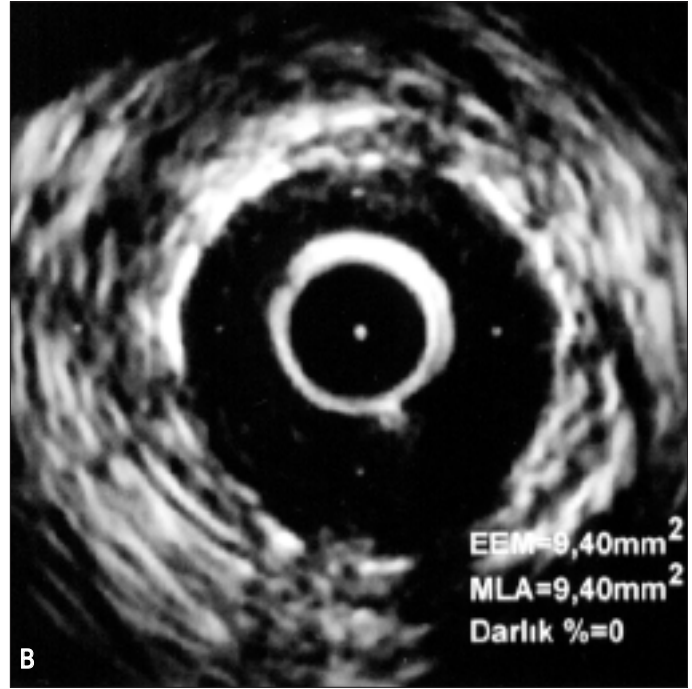
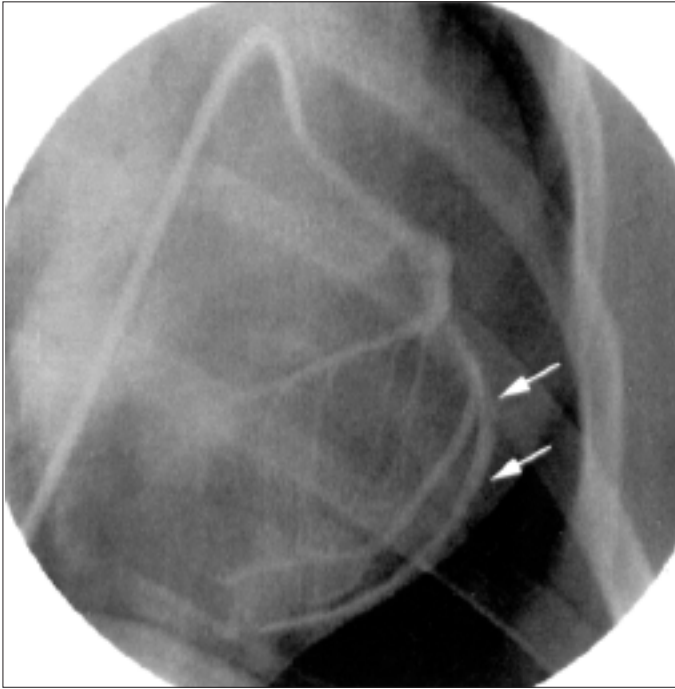
Denek	Stent tipi	EEMA, mm ²	MLA, mm ²	NPA, mm ²	Darlık, %
1	Konvansiyonel	9.20	6.80	2.40	26.09
2	Konvansiyonel	10.90	9.10	1.80	16.51
3	Konvansiyonel	9.60	3.00	6.60	68.75
4	Konvansiyonel	9.50	7.40	2.10	22.11
5	Paklitaksel	9.10	7.00	2.10	23.08
6	Paklitaksel	11.30	10.60	0.70	6.19
7	Paklitaksel	9.70	7.80	1.90	19.59
8	Konvansiyonel	9.70	8.10	1.60	16.49
9	Paklitaksel	9.80	8.20	1.60	16.33
10	Konvansiyonel	10.60	7.40	3.20	30.19
11	Paklitaksel	9.50	9.00	0.50	5.26
12	Konvansiyonel	9.50	8.10	1.40	14.74
13	Paklitaksel	9.40	9.40	0	0
14	Paklitaksel	9.90	8.90	1.00	10.10
15	Paklitaksel	9.70	9.20	0.50	5.15
16	Konvansiyonel	9.30	0	9.30	100.00

CFX- sol sirkülfleks arter, EEMA- eksternal elastik membran alanı, LAD- sol ön inen arter, MLA- minimal lümen alanı, NPA- neointimal proliferasyon alanı, RCA- sağ koroner arter

Tablo 3. IVUS ölçümlerine ait analiz

Ortalama ± SS	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p
Anjiyografik darlık, %	12.50 ± 7.07	41.25 ± 28.50	0.001
IVUS verileri			
EEMA, mm ²	9.80 ± 0.65	9.7 ± 0.61	AD
MLA, mm ²	8.70 ± 1.09	6.20 ± 3.10	0.028
NPA, mm ²	1.03 ± 0.75	3.50 ± 2.86	0.01
Darlık, %	10.71 ± 8.10	36.85 ± 30.93	0.01

AD- anlamlı değil, EEMA- eksternal elastik membran alanı, IVUS- intravasküler ultrason, MLA- minimal lümen alanı, NPA- neointimal proliferasyon alanı, SS- standart sapma



Resim 2. Paklitaksel salan stent yerleştirilmiş deneğin anjiyografik (A) ve IVUS (B) görüntüleri

IVUS- intravasküler ultrason

miştir (29). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda IVUS'un bir tercih edilmeme nedeni ise maliyeti artırmasıdır, bu nedenle halen en sık kullanılan teknik kantitatif anjiyografidir (4,21-23).

Çalışma ve kontrol gruplarında aynı üretici firmanın, aynı çap, uzunlukta stentlerinin kullanılmasının stent farklılığının yaratacağı değişiklikleri ortadan kaldırdığı ve daha sağlıklı sonuçlar sağladığı düşünülmektedir.

Sınırlılıklar: Çalışmamızın en önemli sınırlılığı histopatolojik inceleme yapılamamasıdır. Bu açıdan mevcut intravasküler ultrason tekniği histolojik olarak ortaya koymadığımız stent içi restenozu belirlemede en etkin yöntem olarak kabul edilmektedir.

Sonuçlar

Çalışmamızda paklitaksel salan stentler ile (Ephesos- NE-MED Türkiye) neointimal proliferasyon alanında %71'lik, restenozda ise %70.92'lik azalma sağlamıştır. Bu açıdan ilaç salan stentler restenozun engellenmesinde halen en etkin tedavi yöntemidir.

Kaynaklar

1. Lowe HC, Oesterle SN, Khanchian LM. Coronary in-stent restenosis : current status and future strategies. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 183-93.
2. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. for the RAVEL study group. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med 2002; 346: 1773-80.
3. Chandrasekar B, Tanguay JF. Local delivery of 17-beta-estradiol decreases neointimal hyperplasia after coronary angioplasty in a porcine model. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1972-8.
4. Sollott SJ, Cheng L, Pauly RR, Jenkins GM, Monticone RE, Kuzuya M, et al. Taxol inhibits neointimal smooth muscle cell accumulation after angioplasty in the rat. J Clin Invest 1995; 95: 1869-76.
5. Schiff PB, Horwitz SB. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 1980;77:1561-5.
6. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (Taxol). N Engl J Med 1995; 332: 1004-14.
7. Heldman AW, Cheng L, Jenkins GM, Heller PF, Kim DW, Ware M Jr, et al. Paclitaxel stent coating inhibits neointimal hyperplasia at 4 weeks in a porcine model of coronary restenosis. Circulation 2001; 103: 2289-95.
8. Johnson GJ, Griggs TR, Badimon L. The utility of animal models in the preclinical study of interventions to prevent human coronary artery restenosis: analysis and recommendations. On Behalf of the Subcommittee on Animal, Cellular and Molecular Models of Thrombosis and Haemostasis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost 1999; 81: 835-43.
9. Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of American Heart Association/ American College of Cardiology Task Force on Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). Circulation 1993; 88: 2987-3007.
10. Herdeg C, Oberhoff M, Karsch KR. Antiproliferative stent coatings: Taxol and related compounds. Semin Interv Cardiol 1998; 3: 197-9.
11. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. ASian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical Trial. Paclitaxel coating reduces in-stent intimal hyperplasia in human coronary arteries: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the Asian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical Trial (ASPECT). Circulation 2003 ; 107: 517-20.
12. New G, Moses JW, Roubin GS, Leon MB, Colombo A, Iyer SS, et al. Estrogen-eluting, phosphorylcholine-coated stent implantation is associated with reduced neointimal formation but no delay in vascular repair in a porcine coronary model. Catheter Cardiovasc Interv 2002; 57: 266-71.
13. Ribichini F, Steffeninon G, Dellavale A. Plasma activity and insertion /deletion polymorphism of angiotensin I- converting enzyme. A major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis. Circulation 1998; 97: 147-54.

14. Roubin G, King SI, Douglas JS Jr. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: Emory University Hospital experience: *Am J Cardiol* 1974; 33: 87-97.
15. Hong MK, Kornowski R, Bramwell O, Ragheb AO, Leon MB. Paclitaxel-coated Gianturco-Roubin II (GR II) stents reduce neointimal hyperplasia in a porcine coronary in-stent restenosis model. *Coron Artery Dis* 2001;12: 513-5.
16. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, et al. TAXUS I: Six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003; 107: 38- 42.
17. Komatsu R, Ueda M, Naruko T, Kojima A, Becker AE. Neointimal tissue response at sites of coronary stenting in humans: macroscopic, histological, and immunohistochemical analyses. *Circulation* 1998; 98: 224-33.
18. Heinland UE, Heintzen MP, Michel CJ, Strauer BE. Risk factors for the development of restenosis following stent implantation of venous bypass grafts. *Heart* 2001; 85: 312-7.
19. Herdeg C, Oberhoff M, Karsch KR. Antiproliferative stent coatings: Taxol and related compounds. *Semin Interv Cardiol* 1998;3:197-9.
20. Sirnes PA, Golf S, Myreg Y. Stenting in coronary occlusion (SICO): a randomised, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1444-51.
21. Gershlick A, De Scheerder I, Chevalier B. Local drug delivery to inhibit coronary artery restenosis. Data from ELUTES (evaluation of paclitaxel eluting stent) clinical trial. *Circulation* 2001; 104: 414.
22. Virmani R, Farb A. Pathology of in-stent restenosis. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 499-506.
23. Schwartz RS. Animal models of human coronary restenosis. In Topol EJ, ed. *Textbook of Interventional Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 1994. p.365-81.
24. Mach F. Toward new therapeutic strategies against neointimal formation in stent restenosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1699-700.
25. Karas SP, Gravanis MB, Santoian EC. Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in swine: an animal model of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:67-74.
26. Schwartz RS, Edwards WD, Bailey KR. Differential neointimal response to coronary artery injury in pigs and dogs: implications for restenosis models. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 395-400.
27. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 35-43.
28. Hoffmann R, Mintz GS, Haager PK, Bozoglu T, Grube E, Gross M, et al. Relation of stent design and stent surface material to subsequent in-stent intimal hyperplasia in coronary arteries determined by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1360-4.
29. Nakamura S, Mahon DJ, Leung CY. Intracoronary ultrasound before and after directional coronary atherectomy: in vitro and clinical observation. *Am Heart J* 1995; 129: 841-51.