



REDAKTOR DZIAŁU  
dr n. med.  
Janusz Kochman  
Kierownik Pracowni  
Kardiologii  
Inwazyjnej  
I Katedra i Klinika  
Kardiologii  
Warszawskiego  
Uniwersytetu  
Medycznego

W bieżącym numerze zapraszam do przeczytania artykułu poświęconego porównaniu najczęściej stosowanych stentów uwalniających leki. Kardiolodzy inwazyjni sięgają po nie coraz częściej w czasie zabiegu angioplastyki wieńcowej. Decydujemy się na ich wszczęcie zwłaszcza u chorych z wysokim ryzykiem restenozy, czyli u chorych z cukrzycą, długim zwężeniem w tętnicy wieńcowej, zmianą zlokalizowaną w naczyniu o małej średnicy oraz u osób, u których już doszło do restenozy. Coraz częściej wybieramy DES również u osób kierowanych do pracowni hemodynamiki z powodu ostrego zespołu wieńcowego. Wybór stentów uwalniających jest coraz większy, jednocześnie prowadzone są liczne badania kliniczne porównujące je z klasycznymi stentami metalowymi i między sobą. Autorzy dokonali krótkiego przeglądu wybranych badań dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stentów uwalniających leki. W analizie pominięto stenty bioabsorbowalne, artykuł na ich temat ukazał się bowiem w jednym z poprzednich numerów *Kardiologii po Dyplomie*.

Życzę przyjemnej lektury

Janusz Kochman

## Czy wszystkie stenty uwalniające leki są takie same?

*Anna Ścibisz, Marcin Michalak*

I Katedra i Klinika Kardiologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

### Adres do korespondencji

I Katedra i Klinika Kardiologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

*Kardiologia po Dyplomie* 2010; 9 (9): 53-58

**W**prowadzenie do praktyki klinicznej stentów uwalniających leki (drug eluting stents, DES) zapoczątkowało nowy rozdział w kardiologii inwazyjnej. Od blisko 10 lat pojawiają się coraz nowsze DES i prowadzone są kolejne badania kliniczne oceniające ich skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania.

Na podstawie przeprowadzonych analiz wiadomo, że stenty uwalniające leki zmniejszają ryzyko restenozy, czyli nawrotu zwężenia, szczególnie u pacjentów ze zmianami zlokalizowanymi w małych naczyniach [1], z długimi zwężeniami w tętnicach wieńcowych [2] czy też u pacjentów z cukrzycą [3]. Powstają jednak wątpliwości: czy wszystkie dostępne obecnie stenty typu DES są tak samo skuteczne i bezpieczne i czy mogą być stosowane we wszystkich grupach pacjentów. Poniższy artykuł, w którym omówiono wybrane badania kliniczne porównujące różne rodzaje stentów uwalniających leki, jest próbą odpowiedzi na te pytania.

**TABELA 1** Różnice między wybranymi stentami uwalniającymi leki

Rodzaj stentu	Grubość przęseł	Grubość polimeru	Łącznie
CYPHER	140 $\mu\text{m}$	12,6 $\mu\text{m}$	152,6 $\mu\text{m}$
TAXUS	132 $\mu\text{m}$	16 $\mu\text{m}$	148 $\mu\text{m}$
ENDEAVOR	91 $\mu\text{m}$	5,3 $\mu\text{m}$	96,3 $\mu\text{m}$
XIENCE V	81 $\mu\text{m}$	7,6 $\mu\text{m}$	88,6 $\mu\text{m}$

Zmodyfikowano na podstawie [21].

## Budowa stentów uwalniających leki

Zrozumienie różnic między poszczególnymi stentami uwalniającymi leki staje się łatwiejsze dzięki poznaniu ich konstrukcji. DES składa się z platformy, czyli metalowego rusztowania z systemem doprowadzającym stent do naczynia, oraz polimeru – macierzy, w której zawieszona jest stopniowo uwalniania substancja o działaniu antyproliferacyjnym. Są to przede wszystkim leki stosowane w codziennej praktyce klinicznej ze względu na właściwości immunosupresyjne lub antynowotworowe. Sirolimus oraz jego pochodne, ewerolimus i zotarolimus, to inhibitory kinazy mTOR. W naczyniach hamują one proliferację miocytów gładkich oraz ich migrację, a także zaburzają cykl komórkowy. Te właśnie cechy są wykorzystywane w stentach uwalniających [4,5]. Paklitaksel wykazuje natomiast działanie antymitotyczne – hamuje depolimeryzację mikrotubul.

Niektórzy autorzy podkreślają niekorzystną rolę polimeru, wynikającą głównie z możliwości wywoływania miejscowego stanu zapalnego [6]. Czasami dochodzi również do jego pęknięcia lub złuszczenia, co może prowadzić do nieskutecznej dystrybucji leku, a co za tym idzie – przerostu neointymy w stencie. Obecnie wprowadzane są polimery, które ulegają biodegradacji, a w czasie ich rozkładu dochodzi do stopniowego uwalniania leku.

Różnice między stentami uwalniającymi leki są widoczne w ich konstrukcji. Istnieje tendencja do zmniejszania grubości przęseł stentów oraz warstwy polimeru (tab. 1).

## Skuteczność stentów uwalniających leki

Do pierwszego randomizowanego wieloośrodkowego badania z podwójnie ślepą próbą, w którym porównywano stenty uwalniające sirolimus (sirolimus eluting stent, SES) z klasycznym stentem niepokrywany (bare metal stent, BMS) – RAVEL – włączono 238 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i łatwymi do zaopatrzenia zwężeniami w tętnicach wieńcowych (długość zwężenia wynosiła poniżej 18 mm [średnio 9,6 mm]). W kontrolnej koronarografii nie stwierdzono restenozy u żadnego pacjenta w ramieniu SES [7]. W badaniach SIRIUS oraz europejskim E-SIRIUS i kanadyjskim C-SIRIUS oceniano pacjentów z większym ryzykiem restenozy, z bardziej złożonymi zmianami w naczyniach wieńcowych (zwężenia do 30 mm długości). Wy-

kazano, że zastosowanie SES w porównaniu z klasycznym stentem metalowym znacznie zmniejszało częstość nawrotu zwężenia w stencie [8-10]. Podobne wyniki przyniosły badania oceniające skuteczność stentów uwalniających paklitaksel. W grupie 1314 pacjentów włączonych do badania TAXUS-IV w 9-miesięcznej obserwacji do restenozy doszło u 26,6% pacjentów, którym implantowano BMS, natomiast w grupie chorych po implantacji PES odsetek ten wyniósł 7,9% [11]. Warto podkreślić, że w pierwszych badaniach z zastosowaniem stentów typu DES podwójna terapia przeciwplatek (kwas acetylosalicylowy oraz pochodna tienopirydyny) była prowadzona stosunkowo krótko.

W kolejnych analizach porównywano różne rodzaje stentów uwalniających. Do badania SIRTAX włączono 1012 pacjentów poddawanych rewaskularyzacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego (51,4%) lub stabilnej dławicy piersiowej (48,6%). Połowa pacjentów otrzymała stent uwalniający sirolimus (SES), natomiast pozostali stent uwalniający paklitaksel (PES). Pierwszorzędownym punktem końcowym było duże niekorzystne zdarzenie sercowe (major adverse cardiac event, MACE): zgon z przyczyn sercowych, zawał mięśnia sercowego oraz kolejna rewaskularyzacja zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie – częstość ich występowania nie różniła się między grupami. Po 9 miesiącach kontrolna angiografia wykazała restenozę u 6,6% chorych w grupie SES oraz 11,7% pacjentów w grupie PES ( $p=0,02$ ) [12]. Badanie ISAR DIABETES porównujące oba te stenty u pacjentów z cukrzycą również wykazało przewagę stentów uwalniających sirolimus [13].

W metaanalizie 6 randomizowanych badań z udziałem 3669 pacjentów wykazano, że w grupie chorych, u których zastosowano stent uwalniający sirolimus, częstość ponownej rewaskularyzacji (target lesion revascularization, TLR) wyniosła 5,1%, natomiast w grupie chorych, którym implanowano stent uwalniający paklitaksel, 7,8% ( $p=0,001$ ). Restenoza angiograficzna wystąpiła u 9,3% pacjentów w grupie SES oraz u 13,1% w grupie PES ( $p=0,001$ ). Częstość występowania zakrzepicy nie różniła się istotnie statystycznie w obu grupach i wyniosła 0,9% w grupie SES oraz 1,1% w grupie PES ( $p=0,62$ ). Złożony punkt końcowy (zgon oraz zawał mięśnia sercowego) wystąpił u 4,9% chorych w grupie SES i u 5,8% chorych w grupie PES (0,23) [14]. Inna metaanaliza, obejmująca 16 badań klinicznych porównujących PES oraz SES, również wskazuje na zmniejszenie częstości ponownej rewaskularyzacji oraz zakrzepicy w stencie

**TABELA 2** Najważniejsze badania porównujące stenty metalowe oraz uwalniające leki

Badanie	Liczba pacjentów	Rodzaje badanych stentów	Czas obserwacji angiograficznej	Uwagi
SIRIUS	1101	SES vs BMS	8 miesięcy	Potwierdzono korzyści ze stosowania SES w grupie pacjentów z cukrzycą (restenoza 50% dla BMS vs 17,6% dla SES)
E-SIRIUS	352	SES vs BMS	8 miesięcy	Po 12 miesiącach: MACE: 8,6 vs 26,6%, TLR: 4,6 vs 24,9%, TVR: 5,7 vs 27,1%
C-SIRIUS	238	SES vs BMS	6 miesięcy	Po miesiącu obserwacji: restenoza: 0 vs 45,5% Po 12 miesiącach: MACE: 6 vs 22%, TLR: 4 vs 22%, TVR: 4 vs 22%
RAVEL	102	SES vs BMS	8 miesięcy	U żadnego pacjenta nie doszło do zakrzepicy w stencie ani nie stwierdzono restenozy
TAXUS II	536	PES vs BMS	8 miesięcy	Porównanie BMS oraz PES uwalniających paklitaksel (wolno uwalniających lek [SR] i uwalniających lek ze średnią szybkością [MR]). MACE: 4,6% dla SR vs 3,1% dla MR vs 13,3% dla BMS
ENDEAVOR II	1200	ZES vs BMS	8 miesięcy	TLR: 6,0 vs 13,1%

MACE – poważne zdarzenie sercowe, TLR – ponowna rewaskularyzacja zmiany poprzednio poddanej zabiegowi, TVR – ponowna rewaskularyzacja naczyń poprzednio poddanych zabiegowi, SES – stent uwalniający serolimus, BMS – stent metalowy, PES – stent uwalniający paklitaksel, ZES – stent uwalniający zotarolimus.

na korzyść SES, natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic w śmiertelności oraz częstości występowania zawału serca [15].

Badanie SORT OUT z udziałem 2098 chorych ze stabilną dławicą piersiową i ostrymi zespołami wieńcowymi nie potwierdziło przewagi SES nad PES. W badaniu nie wykazano różnic między stentami typu SES oraz PES zarówno w ocenie pierwotnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowych, zawał mięśnia sercowego, konieczność ponownej rewaskularyzacji zmiany), który wystąpił u 9,3% chorych w grupie SES i u 11,2% chorych w grupie PES ( $p=0,16$ ), jak i zakrzepicy w stencie, którą wykazano odpowiednio u 2,5 i 2,9% chorych ( $p=0,60$ ) [16]. Pozostałe analizy wskazują jednak na większą skuteczność SES, szczególnie w zmniejszaniu odsetka ponownej rewaskularyzacji.

Skuteczność stentów uwalniających zotarolimus oraz sirolimus porównywali Kandzari i wsp. Do badania włączono 436 pacjentów, u 323 implantowano ZES, natomiast u 113 – SES. W 8-miesięcznej obserwacji przyrost zwężenia w stencie był istotnie większy w grupie chorych, którym implantowano ZES ( $0,34 \pm 0,44$  mm vs  $0,13 \pm 0,32$  mm w grupie SES,  $p < 0,001$ ) [17]. Wyniki badania ENDEAVOR IV, porównującego stenty uwalniające zotarolimus oraz paklitaksel, wskazują na podobną skuteczność obu rodzajów stentów. Do analizy włączono 1548 pacjentów, w 9-miesięcznej obserwacji odsetek ponownych rewaskularyzacji tego samego naczynia lub zawałów mięśnia sercowego w obszarze zaopatrywanym przez leczone naczynie (target vessel failure, TVF) wyniósł dla ZES 6,6%, natomiast dla PES – 7,1% ( $p \leq 0,001$  dla założenia braku niższości [noninferiority]) [18].

Obecnie najbardziej obiecujące są wyniki badań z zastosowaniem stentów uwalniających ewerolimus (everolimus eluting stent, EES). Implantując je zwierzętom,

wykazano, że szybciej niż inne rodzaje DES pokrywają się śródbłonkiem [19]. Skuteczność EES oraz stentów pierwszej generacji uwalniających paklitaksel (PES) oceniano w badaniu SPIRIT III. W 2-letniej obserwacji odsetek niekorzystnych zdarzeń sercowych (zgon, zawał mięśnia sercowego, konieczność ponownej rewaskularyzacji zmiany) wyniósł 7,3% dla EES oraz 12,8% dla PES (iloraz zagrożeń 0,55, 95% przedział ufności 0,36-0,83,  $p=0,004$ ) [20]. Stenty uwalniające ewerolimus oraz paklitaksel porównywano też w badaniu COMPARE, do którego włączano kolejnych pacjentów poddawanych angioplastyce, dzięki czemu badana populacja odpowiada profilowi chorych kierowanych codziennie do pracowni hemodynamicznych na całym świecie. W obserwacji rocznej w grupie EES odnotowano istotnie mniejszy odsetek MACE (6,2 vs 9,2% w grupie PES) oraz zakrzepicy w stencie (0,7 vs 2,6%) [21].

Najważniejsze badania porównujące stenty metalowe oraz uwalniające leki przedstawia tabela 2.

## Bezpieczeństwo stentów uwalniających leki

Po początkowych entuzjastycznych doniesieniach dotyczących skuteczności stentów uwalniających leki okazało się, że co prawda DES rzeczywiście zmniejszają częstość występowania restenozy, jednak pojawił się nowy istotny problem – późna zakrzepica. Jej przyczyn upatruje się w opóźnionym gojeniu spowodowanym działaniem leku antyproliferacyjnego i zmniejszeniem narastania neointymy, występowaniu niepełnej apozycji, czyli „odstawiania” przeseł stentu od ściany naczynia, zwiększeniu miejscowego stanu zapalnego lub zbyt wczesnego zakończenia podwójnego leczenia przeciwplatekowego. Według

**TABELA 3** Najważniejsze badania porównujące stenty uwalniające leki

Badanie	Liczba pacjentów	Rodzaje badanych stentów	Czas badanych stentów	Uwagi
SENDEAVOR III	436	ZES vs SES	6 miesięcy	TLR: 6,0 vs 5,3%
ENDEAVOR IV	1548	ZES vs PES	9 miesięcy	TVF: 6,6 vs 7,1%
SORT OUT II	2098	SES vs PES		Pierwotny punkt końcowy (zgon, MI, TVR): 9,3 vs 11,2% ( $p=0,16$ ), zakrzepica: 2,5 vs 2,9% ( $p=0,60$ )
SORT OUT III	2300	ZES vs SES	9 miesięcy	Zakrzepica w stencie: 1,2 vs 0,2%
COMPARE	1800	EES vs PES	12 miesięcy	MACE: 6,2 vs 9,2%, zakrzepica: 0,7 vs 2,6%

MACE – poważne zdarzenie sercowe, TLR – ponowna rewaskularyzacja zmiany poprzednio poddanej zabiegowi, TVR – ponowna rewaskularyzacja naczyń poprzednio poddanego zabiegowi, MI – zawał mięśnia sercowego, SES – stent uwalniający sirolimus, ZES – stent uwalniający zotarolimus, EES – stent uwalniający ewerolimus.

danych z piśmiennictwa częstość występowania zakrzepicy wynosi 0,2-1,8%.

Metaanaliza 45 badań porównujących stenty uwalniające sirolimus lub paklitaksel oraz ich analogi (taksan, ewerolimus oraz biolimus) ze stentami konwencjonalnymi wykazała, że częstość zdarzeń sercowych w przypadku stosowania DES była istotnie mniejsza niż przy wszczępieniu BMS (19,9 vs 10,1%,  $p < 0,001$ ) [22]. W metaanalizie Stettlera i wsp. nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w śmiertelności w grupach BMS, PES oraz SES [23].

W badaniach porównujących stenty uwalniające zotarolimus oraz stenty konwencjonalne (ENDEAVOR II), uwalniające sirolimus (ENDEAVOR III) oraz paklitaksel (ENDEAVOR IV) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zakrzepicy.

Nie ma wystarczająco dużo informacji dotyczących częstości występowania tego powikłania również w przypadku stentów pokrywanych ewerolimusem. Mniejsza częstość występowania zakrzepicy w EES niż w stentach uwalniających paklitaksel odnotowano we wspomnianym już badaniu COMPARE [21]. Warto jednak podkreślić, że poprawa wykładników bezpieczeństwa w EES oraz ZES – lepsze pokrycie przęseł stentu oraz zmniejszenie zjawiska malapozycji – może zmniejszać częstość występowania zakrzepicy.

Związek między niecałkowitą apozycją stentu a pokryciem przęseł stentu śródbłonkiem oraz występowaniem zakrzepicy był oceniany m.in. w badaniu ODESSA (Optical coherence tomography for DES Safety). Nowoczesna metoda obrazowania wewnątrznaczyniowego – optyczna koherentna tomografia – została w nim wykorzystana do oceny grubości neointymy pokrywającej przęsa stentu. Wykazano, że najmniejszy odsetek malapozycji oraz braku pokrycia elementów konstrukcyjnych stentu śródbłonkiem miał miejsce w przypadku stentów uwalniających zotarolimus [21].

Najważniejszym czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu zakrzepicy w stencie uwalniającym wydaje się przerwanie podwójnej terapii przeciwplatekowej. Badania kliniczne wykazują jednak i tu różnice między poszczególnymi typami stentów. W badaniu SPIRIT III wśród 360 chorych, którzy po 6 miesiącach przestali przyjmo-

wać pochodną tienopirydyny, zakrzepica w stencie wystąpiła u 0,4% pacjentów po implantacji EES, natomiast u 2,6% po wszczępieniu PES ( $p=0,10$ ) [24].

Najważniejsze badania porównujące stenty uwalniające leki podsumowuje tabela 3.

## Stenty przyszłości

Nie ustają prace nad nowymi stentami uwalniającymi leki. Oceniane są nie tylko nowe leki antyproliferacyjne (pimekrolimus, biolimus, nowolimus), ale również stenty uwalniające dwa rodzaje leków. W badaniu CILOTAX, które było prezentowane na międzynarodowej konferencji TCT (Transcatheter Cardiovascular Therapeutics) w 2009 roku, przedstawiono wstępne wyniki zastosowania stentów uwalniających paklitaksel oraz cilostazol – inhibitor fosfodiesterazy 3, lek o działaniu m.in. przeciwplatekowym [21]. W badaniu CREST udowodniono, że dołączenie do podwójnej terapii przeciwplatekowej cilostazolu zmniejszyło częstość restenozy [25]. We wstępnych badaniach wykazano możliwość synergistycznego działania cilostazolu z paklitaksellem. Połączenie tych dwóch leków w stencie uwalniającym potencjalnie zmniejszyłoby częstość występowania restenozy i zakrzepicy. W badaniu przeprowadzonym na modelu zwierzęcym wykazano zmniejszenie powstawania neointymy w stencie, ale jednocześnie zwiększenie indukcji stanu zapalnego po implantacji tego stentu [21].

## Podsumowanie

Wyniki badań klinicznych wskazują na przewagę stentów uwalniających sirolimus nad stentami powlekanymi paklitaksellem oraz zotarolimusem, zwłaszcza w populacji chorych z cukrzycą. Należy jednak podkreślić, że są to stenty pierwszej generacji, powoli wypierane przez kolejną generację, w której najbardziej obiecujące wydają się stenty uwalniające ewerolimus. Wprawdzie zastosowanie stentów drugiej generacji wiąże się z podobnym odsetkiem zgonów, jak w przypadku stentów należących do pierwszej generacji, to jednak wydaje się, że częstość występowania

nia zakrzepicy jest mniejsza w przypadku stentów uwalniających zotarolimus czy też everolimus, jednak kwestia ta wymaga dalszych analiz.

Warto podkreślić, że po implantacji stentu uwalniającego lek chory wymaga stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej przez co najmniej 12 miesięcy, a jej odstawienie może skutkować wystąpieniem zakrzepicy. Dlatego wybór stentu uwalniającego, poza kryteriami angiograficznymi, powinien być podyktowany również danymi klinicznymi pacjenta.

## Piśmiennictwo

1. Meier B, Sousa E, Guagliumi G, et al. SVELTE Study Group. Sirolimus-eluting coronary stents in small vessels. *Am Heart J* 2006; 151: 1019. e1-1019.e7.
2. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, et al. TAXUS VI Investigators. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation* 2005; 112: 3306-3313.
3. Moussa I, Leon MB, Baim DS, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (Sirolimus-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation* 2004; 109: 2273-2278.
4. Marx SO, Jayaraman T, Go LO, Marks AR. Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1995; 76: 3, 412-417.
5. Poon M, Marx SO, Gallo R, et al. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. *J Clin Invest* 1996; 98 (10): 2277-2283.
6. van der Giessen WJ, Lincoff MA, Schwartz RS, et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation* 1996; 94: 1690-1697.
7. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349 (14): 1315-1323.
8. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. SIRIUS Investigators. Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-1323.
9. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362 (9390): 1093-1099.
10. Schampaert E, Cohen EA, Schlüter M, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (6): 1110-1115.
11. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221-231.
12. Windecker S, Remondino A, Eberle FR, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2005; 353: 653-662.
13. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, et al. ISAR-DIABETES Study Investigators. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005; 353: 663-670.
14. Kastrati A, Dibra A, Eberle S, et al. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomised trials. *JAMA* 2005; 294: 819-825.
15. Schömig A, Dibra A, Windecker S, et al. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (14): 1373-1380.
16. Galloe A, Thuesen L, Kelbik H, et al. Comparison of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in everyday clinical practice: The SORT OUT II Randomized Trial. *JAMA* 2008; 299: 409-416.
17. Kandzari DE, Leon MB, Popma JJ, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (12): 2440-2447.
18. Leon MB, Mauri L, Popma JJ. A randomized comparison of the ENDEAVOR zotarolimus-eluting stent versus the TAXUS paclitaxel-eluting stent in de novo native coronary lesions 12-month outcomes from the ENDEAVOR IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (6): 543-554.
19. Joner M, Nakazawa G, Finn AV, et al. Endothelial Cell Recovery Between Comparator Polymer-Based Drug-Eluting Stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 333-342.
20. Stone GW, Midei M, Newman W, et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA* 2008; 299 (16): 1903-1913.
21. www.tctmd.com
22. Roiron C, Sanchez P, Bouzamondo A, et al. Drug eluting stents: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2006; 92: 641-649.
23. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 937-948.
24. Stone GW, Midei M, Newman W, et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA* 2008; 299 (16): 1903-1913.
25. Douglas JS Jr, Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, et al. Cilostazol for Restenosis Trial (CREST) Investigators. Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation* 2005; 112: 2826-2832.