

İlaç salınımlı stentler hangi hasta ve lezyonda devlet tarafından finanse edilmeli?

Which patients or lesions should be covered by state-subsidized health care for drug-eluting stents?

Dr. Erdoğan İlkay

Türk Kardiyoloji Derneği Girişimsel Kardiyoloji Çalışma Grubu Başkanı,
MESA Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Ankara
(Türk Kardiyoloji Derneği Gelişimsel Kardiyoloji Çalışma Grubu Adına)

Koroner stentler perkütan koroner girişimlerde (PKG), gerek işlemin güvenilirliğini artırmak, gerekse balon anjiyoplastiye göre restenoz oranlarını azaltmak bakımından çok önemli bir aşamayı ifade etmektedir. Buna rağmen, metal stentlerle anjiyografik ve klinik restenoz oranları hasta ve lezyon özelliklerine bağlı olarak %11-65 arasında değişiklik göstermekte ve halen PKG'nin "Aşıl topuğu" olmaya devam etmektedir. Bu duruma çözüm olarak geliştirilen ilaç salınımlı stentler (İSS), 2000'li yılların başında kullanıma girmiş ve özellikle belli grup hastalarda restenoz oranlarında önemli düşüş sağlamıştır. İlaç salınımlı stentlerin etki mekanizmasının temel olarak gecikmiş iyileşme ile ilgili olduğu, bu nedenle erken dönemde restenozu azalttığı, buna karşın geç dönemde neointimal proliferasyonun ortaya çıkacağı ve yine aynı nedenle geç trombozun önemli bir sorun olacağı yönündeki iddialar henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Ayrıca, İSS kullanımının, en önemli sonlanım noktaları olan ölüm ve miyokard infarktüsü (MI) üzerine olumlu etkisi olduğunu gösteren çalışma henüz yoktur. Bir kardiyak olayın İSS ile önlenmesinin maliyetinin 18.311 Euro ve 1. kaliteye göre uyarlanmış yaşam yılı (Quality Adjusted Life Year) kazanmanın maliyetinin 50 bin Euro olduğu dikkate alınır, ülkemizde İSS kullanımının devlet tarafından finasmanının yüksek riskli hasta grubu ile sınırlandırılmasının gerekliliği kendiliğinden ortaya çıkar.

Bu amaçla bu raporu bilimsel bir yayın niteliğinde hazırladık. Bunun bir kısmını da makale olarak dergimizde yayınlamayı düşündük. Çünkü, bilimsel niteliği yüksek bir rapor ile bakanlığa veri hazırlayarak, raporu okuyan kişilerin geçmişte yaşanan tatsız olaylardan etkilenmemesini sağlamayı amaçladık. Önerilerimizin her birinin bilimsel kanıtlarını her olgu ve has-

taya göre sınıflandırdık. Ülkemiz ekonomisini de düşünerek, raporu mutlak kullanılması gereken olguları belirlemek üzere oluşturduk. Şu andaki bilimsel verilere göre, İSS'lerin kullanımında alerji, kısa süre içinde kalp dışı ameliyata gitmeyecek hastalar ve aspirin - klopidoğrel kullanımı mümkün olmayan hastalar dışında bir kısıtlama yoktur. Tüm koronerlerde yararlı olduğu gösterilmiştir. Ama, özellikle bazı lezyon ve hastalarda yarar çok daha fazla olmaktadır.

Hangi hastalarda İSS kullanılacağına karar verirken, bu konuda yapılmış çok sayıda çalışma olmasına karşın, klinik kararlarımıza etki edecek çalışma sayısı bir elin parmakları kadardır (SIRIUS, TAXUS IV, V, VI, ENDEAVOR II). Bu çalışmalardaki toplam hasta sayısı 5171 ile sınırlıdır.

Bu veriler ışığında, İSS kullanımının devlet tarafından finanse edileceği hasta ve lezyon grupları aşağıdaki gibi sıralanabilir. Tekrar etmekte yarar olduğunu düşündüğümüz bir nokta olarak, İSS'lerin her olguda önemli avantaj sağladığı, aşağıdaki lezyonlar dışında kullanılmaması gibi bir bilimsel verinin olmadığı bilinmelidir. Bu tür lezyonlarda İSS kullanımının hasta tarafından finanse edilmesi önerilmektedir.

1-Diyabetik, referans damar çapı 3.5 mm altında olan olgular (çokdamar hastası-cerrahi seçenek hariç, aynı damara ikiden fazla İSS ödenmemeli).

2-Sol ön inen arter (LAD) proksimal ve orta bölge lezyonu olup, referans damar çapı 3 mm ve altında olan olgular (LAD ostial dışı).

3-Önemli bir miyokard alanını besleyen, referans damar çapı 2.2-3.0 mm aralığında olan stenotik koroner arterler (çokdamar cerrahi seçeneği olanlar dışında).

4- Metal stentlerin restenozuna bağlı koroner arter darlığı olan olgular.

5- Cerrahi şansı olmayan ve canlı miyokard dokusunu besleyen sol ana koroner veya çokdamar hastası.

6- Kronik böbrek yetersizliği ve LAD hariç iki damar hastası, LAD dahil cerrahi kontrendikasyon varlığı.

7- Tam tıkanıklığı olan tek damar hastası.

8- Tek uzun stentle (32 veya 33 mm) kaplanabilecek lezyonlar.

Diyabetik hastalarda ilaç salınımlı stentler

Obesitenin artmasıyla, 2014 yılında beklenen diyabetli hasta sayısı 323 milyondur. Diyabetli hastalardaki ölümlerin %59'u koroner arter hastalığından kaynaklanmaktadır.^[1] Diyabet, çalışan yaş grubundaki insanlarda böbrek yetersizliğinin ve körlüğün en önemli nedenidir. UKPDS çalışmasında (UK Prospective Diabetes Study), diyabeti olanlarda 10 yıl sonundaki serebrovasküler olay ya da Mİ riski %24 olarak bildirilmiştir.^[2] Diyabette ateroskleroz gelişimi çokfaktörlü ve karmaşık bir süreç olup, endotel disfonksiyonunun merkezi rolü olduğu düşünülmektedir.

Diyabetli hasta grubu, uygulanan perkütan girişimlerin sonuçları da göz önünde bulundurularak özel bir grup olarak ele alınmaktadır. Perkütan koroner girişim sonrası dokuz yıllık takipte diyabeti olanlarda mortalite %35 olarak gerçekleşmişken, diyabeti olmayanlarda bu oran %17 olarak bulunmuştur; yani, diyabet varlığı PKG sonrası mortalite açısından iki kat yüksek riske işaret etmektedir.^[3] İkinci bir nokta da, düz metal stentin (DMS) kullanıldığı PKG sonrasında, diyabet restenoz için bağımsız bir öngördürücüdür.^[4] Diyabetli hastalarda, uzun ve küçük damarlardaki restenoz oranı %49'a yaklaşmaktadır. Diyabet birçok mekanizma ile neointimal proliferasyona zemin hazırlamaktadır. Bunlar hiperinsülinemi, endotel disfonksiyonu, artmış trombosit aktivasyonu, inflamasyon ve PDGF (platelet-derived growth factor) gibi büyüme faktörlerinin varlığı gibi mekanizmalardır. Yine de, diyabetlilerdeki artmış restenozun kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir.

Diyabetlilerde revaskülarizasyon hedefleri. Diyabetlilerde en uygun revaskülarizasyon stratejisinin ne olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte, bu hastalarda hedef, akımı engelleyen koroner darlığın güvenli ve sürekli şekilde açılması ve devam eden aterosklerozun neden olduğu morbidite ve mortalitenin önüne geçilmesi olmalıdır.

Diyabetlilerde İSS çalışmalarına geçmeden önce bazı önemli noktaları hatırlatmakta yarar görüyoruz. Öncelikle diyabetin metabolik sendromdan insülin kullanımına kadar uzanabilen heterojen bir dağılım gösterdiği akılda tutulmalı, anjiyografik açıdan fokal ya da difüz hastalık veya küçük ya da geniş damarda işlem yapılması gibi sonuca etkili olan önemli ayrıntılar göz önünde bulundurulmalıdır. En önemlisi de, CYPHER ve TAXUS çalışmalarından hiçbiri bu stentlerin diyabeti olanlar ve olmayanlardaki etkinliğini karşılaştırmaya yönelik tasarlanmamıştır ve içerdikleri diyabetli hasta sayısı oldukça sınırlıdır.

CYPHER çalışmalarındaki diyabetlilerin değerlendirilmesi. Sirolimus içeren stent çalışmalarından SIRIUS, E- SIRIUS, C- SIRIUS, DIRECT, SVELTE ve RAVEL'in meta-analizinde 281 diyabetli hastanın sirolimus salınımlı stentle (SSS), 223 hastanın DMS ile tedavi edildiği saptanmıştır.^[5] Bu grupta insülin bağımlı diyabetli sayısı sadece 68'dir. İlaç salınımlı stentle anjiyografik restenoz oranı %79 azaltılmış ve stent içi geç lümen kaybında anlamlı azalma sağlanmıştır. Klinik olaylar açısından bakıldığında, hedef lezyon revaskülarizasyonunda (HLR) İSS ile %21'den %5.8'e düşüş, yani göreceli olarak %69 azalma sağlanmıştır. Ayrıca, hedef damar revaskülarizasyonunda (HDR) %59 azalma sağlandığı görülmüş, kardiyovasküler ölüm, Mİ ve HDR'yi içeren majör kardiyak olay (MKO) oranlarında sirolimus salınımlı stentle %65 azalma sağlanmıştır.

Diyabetik hastalardaki ilk prospektif İSS çalışması olan DIABETES'de toplam 160 hastanın 80'ine İSS, 80'ine DMS uygulanmış ve İSS ile geç lümen kaybında %71-98 azalma sağlandığı bildirilmiştir.^[5]

TAXUS çalışmalarındaki diyabetlilerin analizi. Paklitaksel salgılayan stent çalışmalarının meta-analizini, diyabetliler açısından Dr. Keith yorumlamıştır.^[6] Bu çalışmalarda yer alan toplam 2188 hastanın 447'si diyabetli idi ve bunların 143'ü insülin kullanılmaktaydı. Paklitaksel salınımlı stentlerle (PSS) anjiyografik restenoz DMS'ye göre %67-81 oranında azaltılmış; ayrıca, geç lümen kaybı da daha düşük bulunmuştur. Hedef lezyon revaskülarizasyonu da anlamlı oranda azalmıştır. TAXUS IV çalışmasında hastaların %23.2'si diyabetiktir.^[7] Olguların %75.4'ünde anjiyografik takip yapılmamıştır. Bu hasta grubunda klinik takiple restenozun, anjiyografik takibe göre önemli ölçüde düşük olduğu bilinmektedir. Bu yönüyle TAXUS IV çalışması, diyabetik hastalarda PSS etkinliğini göstermede yetersizdir. TAXUS VI çalışmasında anjiyografik takip %92.5

gibi yüksek bir oranda yapılmış ve diyabetik grupta restenoz PSS ile %8.1, kontrol grubunda ise %39.5 (p=0.0014) bulunmuştur.^[8]

Diyabetlilerde sirolimus kapı stentler ve paklitaksel salınımlı stentlerin karşılaştırılması. RAVEL, SIRIUS ve yeni SIRIUS çalışmalarında Cypher stent uygulaması ile diyabetli hastalarda geç lümen kaybı 0.07-0.28 mm aralığında gerçekleşmişken, PSS'lerin kullanıldığı TAXUS^[2,4,6] çalışmalarında bu kayıp daha yüksek gözlenmiştir (0.36-0.38 mm). Bu bulgu iki stentin etkinliğinin karşılaştırılmasında dolaylı bir bulgu olarak görülmüştür.

İzleyen dönemde sirolimus ve paklitaksel salınımlı stentlerin diyabetik hastalardaki etkinliğinin birer bir karşılaştırıldığı en önemli çalışma ISAR DIABETES çalışmasıdır.^[9] Bu çalışmada 239 diyabetli hastaya paklitaksel veya sirolimus salınımlı stent takılmıştır. Hastaların 1/3'ü insüline bağımlı idi. Geç lümen kaybı sirolimus grubunda 0.42 mm, paklitaksel grubunda 0.66 mm (p=0.001), anjiyografik restenoz paklitaksel grubunda %15.5, sirolimus grubunda %6.9 (p=0.03) bulunmuştur. Klinik sonuçlar arasında gözlenen fark anlamlılığa ulaşmamıştır.^[9] Sonuçta, sirolimus salınımlı stentlerle diyabetik hastalarda daha az restenoz ve daha düşük geç lümen kaybı görüldüğü vurgulanmıştır. Fakat, bunun klinik sonuçlara yansımaları gösterilememiştir.

İlaç salınımlı stentlerle gözlenen sonuçlar açısından, insüline bağımlı olan veya olmayan hastalar arasında fark olup olmadığı konusu tartışmalı olup, insüline bağımlı olanların daha az yarar gördüğünü söylemek için çalışmalarda hasta sayısı yeterli değildir. SIRIUS çalışmasının diyabetli altgrup analizinde MKO oranı diyabetlilerde %9.2 iken diyabeti olmayanlarda %6.5 bulunmuş, bu açıdan, insüline bağımlı olan (%14.8) ve olmayan (%6.5) hastalar arasında anlamlı fark gözlenmiştir (p<0.001). Anılan çalışmada insüline bağımlı olan hasta sayısının (37 hasta) oldukça düşük olduğu unutulmamalıdır.

Diyabetli olan (n=492) ve olmayan (n=915) hastalarda ilaç salınımlı stentlerin sonuçlarını karşılaştıran bir başka çalışmada MKO oranı diyabetik grupta %8.0, diyabeti olmayan grupta %6.2 bulunmuş; insüline bağımlı olan (n=160) ve olmayan (n=332) hastalar arasında MKO açısından fark saptanmamıştır (%8.0 ve %7.9, p=0.96).^[10] SIRIUS çalışmasından farklılık gösteren bu durum, lezyonun daha uzun şekilde kapsanmasına ve işlemin intravasküler ultrasonografi (İVUS) rehberliğinde yapılmasına bağlanmıştır. Anılan çalışmada diyabetli hastalarda HLR,

MKO, ölüm ve Q Mİ toplamı diyabetli olmayan hastalara göre anlamlı oranda yüksek çıkmıştır. Sonuç olarak, sirolimus salınımlı stentler tekrar revaskülarizasyon ihtiyacını diyabetli hastalarda azaltıyor görünse de, bunun ötesindeki klinik olaylara etkisi bu çalışmada gösterilememiştir.

Diyabetlilerdeki İSS sonuçlarını daha iyileştirmek için stentteki ilaç miktarını artırma fikri 3D çalışmasında denenmişse de, kullanılan sirolimus miktarının 128 mikrogramdan 269 mikrograma çıkarılmasının stent içi restenoz ve geç lümen kaybı üzerine beklenen etki yapmadığı izlenmiştir.^[6]

Diyabeti olan çoklu damar hastalarında DMS ile İSS'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada bir yıl sonunda ölüm ve Mİ açısından iki grup arasında fark görülmezken, İSS grubu HDR açısından daha olumlu (%16 ve %40) bulunmuştur.^[11] Ayrıca, klopidogrel'in erken kesilmesi ve kronik böbrek yetersizliğinin varlığı artmış MKO oranlarının öngördürücüleridir. Diyabetli çokdamar hastalarında PKG'nin koroner arter baypas greftlemeye (KABG) nazaran daha yüksek mortalite ile seyrettiği BARI ve EAST çalışmalarında görülmüştür. Bazı çalışmalarda ise, sağkalım açısından KABG'nin PKG'ye üstünlüğü gösterilememiştir.^[12,13] Stent ve KABG'yi karşılaştıran en önemli çalışmalarda, diyabetli çokdamar hastalarında sol internal mamaryal arter (LIMA) kullanılarak yapılan cerrahi revaskülarizasyon sonuçları DMS'ye üstündür.^[14,15] ARTS çalışmasında (Arterial Revascularization Therapies Study) diyabetik hastalarda bir yıllık MKO oranı baypas kolunda %16, stent kolunda %34 bulunmuştur.^[16] Düz metal stentlerle karşılaştırıldığında restenozu anlamlı oranda azaltan SSS kullanımıyla, baypas ile PKG arasındaki farkın kapanabileceği umulmakta ve daha kesin bir yargıya varabilmek için büyük çaplı çalışmaların sonuçları beklenmektedir.

FREEDOM çalışmasında çokdamar hastalığı olan diyabetli olgularda İSS ve KABG'nin üç yıllık ölüm, Mİ ve serebrovasküler olay oranları karşılaştırılacaktır. Beklenen bir diğer çalışma da BARI 2 diyabet çalışmasıdır; burada da stent veya KABG ya da sadece medikal tedaviye rağmen kötüleşen semptomlar varlığında revaskülarizasyon stratejisi karşılaştırılmaktadır.

Şu noktalar da unutulmamalıdır: Bu hastalarda ilaç tedavisi vurgulanmalı, uygun glisemik kontrol sağlanmalı, LDL düzeyini <69 mg/dl tutacak statin tedavisi ayarlanmalı, agresif antihipertansif tedavi verilmeli, sigara içilmemesi sağlanmalı ve kilo azaltımını sağlayacak egzersiz programı önerilmelidir.

Sonuç olarak, İSS'ler diyabetlilerde PKG sonuçlarını iyileştiriyor görünmektedir. SIRIUS, TAXUS IV-VI çalışmaları göstermiştir ki, İSS kullanımı, diyabeti restenozun bir öngördürücüsü olmaktan çıkarılmamıştır. Bu hastalardaki HLR oranı %49-59 daha fazla olmuştur. Yani, DMS ile karşılaştırıldığında İSS'ler diyabetli hastalarda tekrar girişim ihtiyacını 2/3 oranında azaltıyor olsa da, diyabeti olmayan hastalara göre bu oran iki kat yüksek seyretmektedir.

Kronik böbrek yetersizliğinde ilaç salınımlı stentler

Toplumda sık karşılaşılan bir sağlık sorunu olan kronik böbrek yetersizliği (KBY) 64 yaş üstündeki her dört kişiden birinde görülmektedir.^[17] Aterosklerotik kalp hastalığında hem kısa hem de uzun dönemde gelişen istenmeyen olaylar için güçlü bir öngördürücüdür.^[18,19] Koroner arter hastalığının bu olgularda tedavisi, böbrek fonksiyonu normal olanlara göre daha zordur. Kronik böbrek yetersizliği, hem PKG sırasında hem de işlem sonrasındaki dönemde, renal fonksiyon bozukluğunun derecesiyle orantılı olarak mortalite ve istenmeyen olaylarla ilişkilidir. Öyle ki, hafif böbrek yetersizliğinde bile birinci yıl sonunda iki kat daha yüksek mortalite görülmektedir.^[20,21] Bu hasta grubunda daha önce DMS ile yapılmış PKG işlemleri çok umut verici sonuçlar vermemiştir. Renal fonksiyonu normal olan hastalara nazaran KBY grubunda hastane içi ve uzun dönem mortalite, Mİ, kanama komplikasyonları, klinik ve anjiyografik restenoz oranları daha yüksek bildirilmiştir.^[22,23] Böbrek yetersizliği olan hastalarda DMS ile anjiyografik restenoz oranları %31-36 arasındadır.^[24] Bu veriler ışığında, KBY hastalarının restenoz açısından yüksek risk grubuna girdiği ve bu hastalardaki nöropati nedeniyle restenozun asemptomatik seyrettiği, bunun da artmış kardiyak mortalite ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. İlaç salınımlı stentlerin koroner arter hastalığında restenozu ve tekrarlayan revaskülarizasyon gereksinimini azaltmadaki etkinliği gösterilince bu hasta grubu için de umut doğmuş; ancak, bu konuda yapılmış az sayıdaki çalışmada sonuçlar çok da beklendiği şekilde çıkmamıştır.

Lemos ve ark. PKG uygulanmış 1080 hastanın sonuçlarını böbrek fonksiyonuna göre analiz etmişlerdir.^[25] Bu hastaların 543'üne DMS, 537'sine SSS uygulanmıştır. Bir yıl sonunda, stent tipinden bağımsız olarak, renal fonksiyonu bozuk olanlarda mortalite renal bozukluğu olmayanlara göre daha yüksek çıkmıştır (%7.6 ve %2.5 p<0.01). Sirolimus salınımlı stent grubunda HDR oranı, DMS ile karşı-

laştırıldığında böbrek fonksiyonu normal (%7.2 ve %11.8, p=0.01) ve bozuk olan grupta (%5.6 ve %18.6, p=0.03) daha düşük bulunmuştur. İlaç salınımlı stentle HDR oranında %49 azalma sağlanmıştır (%6.9 ve %12.1, p<0.01). Bu çalışmada, renal fonksiyonu bozuk olan hastalarda İSS kullanımının DMS ile karşılaştırıldığında klinik restenozu azaltmasına rağmen, bunun ölüm gibi klinik son noktalara yansımadağı sonucuna varılmıştır. Bu noktada da, bu hastalarda klinik sonucu iyileştirmek için restenoz üzerinde yoğunlaşmak yerine, primer hastalığın seyrini etkileyebilecek tedavi yaklaşımlarına yönelmek önerilmiştir.

Kuchulakanti ve ark.^[26] SSS uygulanmış toplam 1522 hasta içinde KBY'li 76 hasta ile, DMS uygulanmış KBY'li 153 hastayı birinci ve altıncı ay sonuçları açısından karşılaştırmışlardır. Kronik böbrek yetersizliği hastalarında İSS uygulaması birinci aydaki klinik sonuçları etkilemezken, altıncı ayda HDR daha düşük bulunmuş (%7.1 ve %22.1, p=0.02), ölüm gibi klinik sonuçlarda DMS'ye üstünlüğü gösterilememiştir. Ayrıca, böbrek fonksiyonu normal olanlarda da İSS ile altıncı aydaki MKO oranında anlamlı düşüş sağlanmıştır (p<0.001). Bu çalışmada, renal bozukluğu olan hastalarda hastane içi komplikasyonların (İAB pompası gereksinimi, ölüm, Q dalgalı Mİ, KABG, akut böbrek yetersizliği gelişimi ve majör kanama gibi) daha sık olduğu görülmüştür. İlgili çekici bir diğer gözlem de, akut böbrek yetersizliğinin İSS takılan KBY hastalarında daha sık gelişmesidir (%21 ve %11, p<0.01). Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda altıncı ayda, stent tipinden bağımsız olarak, İSS ile tedavi edilen ve böbrek fonksiyonu normal olan hastalara göre daha yüksek HLR ve HDR oranlarının görülmesi, SSS'nin KBY hastalarında azalmış etkinliğini düşündürmüştür. Kronik böbrek yetersizliği hastalarında altıncı ayda gözlenen daha yüksek MKO oranları temelde artmış mortalite ve Mİ'den kaynaklanmaktadır.

Kronik böbrek yetersizliği cerrahi revaskülarizasyon için de olumsuz bir faktördür; bu durum ameliyat sonrasında daha uzun süreli ventilatör ihtiyacına, daha yüksek kanama oranlarına, transfüzyon ihtiyacına ve daha uzun hastane yatışına yol açmaktadır.^[27] Çokdamar hastalığı olan KBY hastalarında KABG ile stentin karşılaştırıldığı ARTS çalışmasında, beşinci yılda mortalite, serebrovasküler olay ve Mİ kombinasyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır.^[16] Stent grubunda tekrarlayan revaskülarizasyon ihtiyacı anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur.

Bu bilgiler ışığında, KBY ile ilgili olarak, seçilmiş hasta grubunda İSS'nin iyi bir seçim olabileceği söylenebilir.

Küçük koroner damarlarda ilaç salınımlı stentler

Metal stentlerin kullanılması koroner anjiyoplastiye nazaran 3 mm ve üzerindeki damarlardaki restenozda önemli azalma^[28,29] sağlamışsa da, daha küçük çaptaki damarlarda stentlerin restenoz açısından faydası birçok randomize çalışmada gösterilememiştir.^[30-32] Stent tasarımındaki gelişmelere rağmen, küçük damarlara uygulanan metal stentlerde restenoz oranı yüksektir.^[31,33] Günümüzde koroner arter hastalarına uygulanan PKG'lerin %34-66'sı küçük damarlara uygulanmaktadır.^[34] Eğer bu işlemlerde metal stent kullanılmışsa, %34'ünden fazlasında restenoz, %19'undan fazlasında tekrar revaskülarizasyon ihtiyacı ortaya çıkmaktadır.^[30,32,35] Küçük damar çapının PKG'den sonra restenoz için önemli bir risk faktörü olduğu açıktır.^[34] Stent kullanımı ile anjiyoplasti karşılaştırıldığında, stentin elastik rekoil ve remodeling oluşumunu önlediği gösterilmiştir. Fakat, işlemin uzun dönem başarısı, geç lümen kaybıyla sonuçlanan neointimal proliferasyon tarafından sınırlanmaktadır. Neointimal proliferasyonu engelleyen ilaçların lokal olarak salınımına olanak veren sistemlerin kullanımı, bu istenmeyen süreci engellemenin en akılcı yolu olarak görünmektedir.

SIRIUS çalışmasında, en küçük damar grubunda SSS kullanılan hastalarda restenoz oranı metal stente göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.^[36] SES SMART çalışmasında, damar çapı 2.74 mm'nin altında olan 246 hasta sirolimus ve metal stent gruplarına randomize edilmiş ve restenoz oranı SSS grubunda %9.8, DMS grubunda %52.1 bulunmuştur (p<0.001). Bu, İSS ile göreceli olarak %81'lik bir risk azalması anlamına gelmektedir.^[35] Ayrıca, İSS grubunda sekiz aylık MKO oranı anlamlı derecede düşük bulunmuştur (%9.3 ve %30.3, p<0.001). Yine SSS ile yapılan iki ayrı randomize çalışmada, 2.6 mm çaplı damarlara uygulanan perkütan girişimde metal stentle karşılaştırıldığında %85-95 göreceli risk azalması sağlandığı öne sürülmüştür.^[37,38]

TAXUS IV çalışmasında, 2.5-3.0 mm çaplı damarlara PSS kullanıldığında, restenozda metal stente nazaran %72 risk azalması sağlanmıştır.^[7] Benzer risk azalması damar çapı 2.5 mm'nin altındaki lezyonlarda da gözlenmiştir.

Bu çalışmalar, gerek paklitaksel gerekse de sirolimus salınımlı stentlerin küçük damarlarda restenozu

engellemede DMS'lerden üstün olduğunu göstermiştir.

Sirolimus ve paklitaksel salınımlı stentlerin küçük damarlardaki etkinliğini bire bir karşılaştırmayı hedefleyen ISAR-SMART 3 çalışmasında, iki grup geç lümen kaybı, anjiyografik restenoz ve HLR açısından karşılaştırılmıştır.^[39] Anjiyografik restenoz paklitaksel grubunda %19.0, sirolimus grubunda %11.4; HLR paklitaksel grubunda %14.7, sirolimus grubunda %6.6; paklitaksel ile sirolimus arasındaki geç lümen kayıp farkı 0.31 mm bulunmuş (stent içi geç lümen kaybı paklitaksel grubunda 0.56 mm, sirolimus grubunda 0.25 mm); bu sonuçlarla sirolimus grubunun üstünlüğü gösterilmiştir. Altgrup analizinde, hastalar damar çapına göre üç gruba bölündüğünde, restenoz oranları en küçük damar çapı grubunda (<2.23 mm) sirolimus ile %10.4, paklitaksel ile %27.3 (p=0.02); orta damar çapı grubunda (2.23-2.56 mm) sirolimus ile %11.1, paklitaksel ile %13.8 (p=0.77); en üst damar çapı grubunda (>2.56 mm) sirolimus ile %11.3, paklitaksel ile %12.2 (p=0.74) bulunmuştur. Bu sonuçlar, PSS'lerin küçük damarlarda neointimal hiperplaziyi engellemede SSS'lerden daha az etkin olduğunu göstermiştir. Bir başka deyişle, SSS, küçük damarlarda restenozu engellemede PSS'den daha üstün görünmektedir. Bu durumun iki ilacın farklı etki mekanizmalarından kaynaklandığı öne sürülmüştür.

Uzun lezyonlarda ilaç salınımlı stentler

Stent uygulanan lezyonun uzunluğunun restenoz için bağımsız bir öngördürücü olduğu bilinmektedir.^[40] Uzun lezyonlarda metal stent uygulaması ile %38-44 arasında restenoz oranları bildirilmiştir. Bu konuda İSS ile ilk olumlu deneyimler Kore'den bildirilmiş olup, ortalama 34-35 mm lezyona sahip hastalar sirolimus, paklitaksel ve metal stent gruplarına ayrılmış ve altıncı ay anjiyografi sonuçları incelenmiştir.^[41] İlaç salınımlı stentler, metal stente göre restenozu önemli oranda azaltmıştır. SIRIUS çalışmasında hastaların anjiyografik verileri lezyon uzunluğu ve stent uzunluğu temel alınarak değerlendirilmiş ve ortalama lezyon uzunluğu 13.6±5.9 mm, stent uzunluğu 21.9±9.6 mm, lezyon ile stent uzunluğu farkı 8.3±8.3 mm bulunmuştur.^[42] Sekizinci ay kontrol anjiyografisi sonuçlarında, stent uzunluğundaki her 10 mm artışın damar çapında DMS grubunda %9.1 (p<0.0001), İSS grubunda %3.5 (p=0.046) oranında azalmaya yol açtığı görülmüştür.^[42] Yani, lezyon uzunluğunun restenoz üzerine etkisi DMS grubunda İSS grubundan 2.6 kat daha yüksekti. Ayrıca, stentin lezyondan uzun olması DMS grubunda reste-

noza 1.7 kat daha fazla katkıda bulunuyordu. Sonuç olarak, SSS'ler stent uzunluğunun restenoza katkısını nötralize etmiyorsa da, DMS ile karşılaştırıldığında stentin her milimetresi için göze alınması gereken restenoz riskini anlamlı oranda azaltmaktadır.

TAXUS VI çalışmasında, ortalama lezyon uzunluğu 19.6 mm, stent uzunluğu 32.4 mm olan uzun karmaşık lezyonlu 438 hastada PSS'nin klinik ve anjiyografik sonuçları incelenmiştir.^[8] Dokuzuncu ayda HDR paklitaksel grubunda %9.1, DMS grubunda %18.4 (p=0.0026) bulunurken MKO oranları benzer bulunmuştur. Restenoz oranı DMS ile %31.9, paklitaksel ile %9.1'dir (p<0.0001). Bu göreceli olarak %71'lik risk azalması anlamına gelmektedir.

Tsagalou ve ark.^[43] difüz LAD hastalığında birden fazla İSS uygulamasının etkinliğini araştırmışlardır. Altmış altı hastanın 39'una SSS (ortalama 84 mm), 27'sine PSS (ortalama 74 mm) uygulanmış; izlemde 52 hastaya koroner anjiyografi yapılmış, restenoz oranı %18.6, HDR oranı %15 bulunmuştur. Yazarlar, difüz LAD hastalığında 59 mm'nin üzerinde stent uygulamasının güvenli, orta dönem takipte kabul edilebilir MKO oranı ile sonuçlandığını belirtmişlerdir.

Long-DES I çalışmasında, 27 mm'den uzun stent kullanılarak SSS, PSS ve DMS karşılaştırılmıştır.^[44] Anjiyografik segment içi ve stent içi restenoz oranı, her iki ilaç salınımlı stent ile DMS'ye göre anlamlı derecede düşük çıkarken, SSS'nin PSS'den daha üstün olduğu bildirilmiştir. Long-DES II çalışmasında ise iki ilaç salınımlı stent bire bir karşılaştırılmış ve altıncı aydaki anjiyografik takipte segment içi restenoz, SSS ile PSS'ye göre (%3.3 ve %14.6, p<0.001) anlamlı derecede düşük bulunmuştur.^[45] Dokuz aylık takipte MKO oranı SSS'de, PSS'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha düşük saptanmıştır.

TAXUS V çalışmasında, PSS ile *overlap* yapılan olgularda restenozun DMS'ye göre düşük olmasına rağmen MKO oranının yüksek olduğu bulunmuştur.^[46] Bunun nedeni olarak, polimer kaplamanın yan dalları tıkanmasına bağlı artmış non-Q Mİ oranı gösterilmiştir. Benzer bulgu SSS'de de saptanmıştır.^[47] Diğer önemli bir bulgu da, stent uzunluğunun İSS'lerde dahi halen restenozun önemli bir belirteci olduğudur. Bu nedenle, difüz LAD lezyonlarında KABG'nin bir tedavi seçeneği olduğu unutulmamalıdır.

Korumasız sol ana koroner lezyonlarında ilaç salınımlı stentler

Çokdamar hastalarının bazı gruplarında uzun dönem mortalite oranlarının benzer olması nedeniyle cer-

rahi ya da perkütan revaskülarizasyon uygulanabilirken, sol ana koroner (SAK) lezyonu olan hastalarda KABG birincil tedavi yöntemi olmuştur.^[48,49] Birçok çalışma, korumasız SAK lezyonlarının metal stentle güvenli ve başarılı bir şekilde açılacağını göstermiştir.^[50,51] Fakat, özellikle bu hasta grubunda restenoz büyük ve ölümcül bir yan etki olarak kalmış ve PKG'nin kullanımını kısıtlamıştır.^[52] Korumasız SAK için DMS uygulanmış hastalarda üç yıllık mortalite yaklaşık %15 olarak bildirilmiştir.^[53] İlaç salınımlı stentler yeni bir umut olarak görülmüştür. RESEARCH çalışmasında SAK lezyonlarının SSS ile tedavisinin daha iyi klinik sonuçlar verdiği savunulmuşsa da, gerek hasta sayısının azlığı gerekse hastalarda genellikle korumalı SAK lezyonu olması ve anjiyografik takibin yeterli olmaması eleştiri konusu olmuştur.^[54]

Chieffo ve ark.^[55] İSS ile tedavi edilmiş SAK lezyonlu 84 hastayı, daha önceki yıllarda metal stentle tedavi edilmiş 61 hasta ile karşılaştırmışlardır. İlaç salınımlı stent grubunda yüksek riskli daha çok hasta olmasına rağmen, altı aylık MKO oranı İSS grubunda DMS grubuna göre daha düşük saptanmıştır (%19 ve %34.9, p=0.038). Kardiyak ölüm İSS grubunda üç, DMS grubunda altı hastada görülmüş; bu açıdan anlamlı farklılık oluşmamıştır. İlgi çekici diğer bir nokta da HLR oranının balon basıncının yükseğe çıktığı hastalarda daha düşük gözlenmesi olmuş, bu durum, koroner çapı ile stent çapının uyumlu olması veya daha iyi stent apozisyonu sağlanması ile açıklanmıştır. Bu çalışma ile önceki cerrahi çalışmalar karşılaştırıldığında mortalite oranının düşük olması ve yüksek işlem başarısı umut verici olarak değerlendirilmiştir.

Bir başka çalışmada SSS uygulanmış SAK lezyonlu 101 hasta ile metal stent uygulanmış, normal ejeksiyon fraksiyonlu 110 hasta karşılaştırılmıştır.^[56] İşlem başarısı iki grupta da %99 bulunmuş, hastane yatışı süresince ölüm ve Q Mİ görülmemiş ve acil KABG gerekmemiştir. Altıncı aydaki restenoz oranı İSS grubunda %7.0, metal stent grubunda %29.3, (p<0.001); 11. ayda olaysız sağkalım İSS grubunda %97, metal stent grubunda %80 (p=0.0003) bulunmuştur. Diğer bir çalışmada DMS uygulanan 86 hastanın, İSS uygulanan 95 hastanın (52 SSS, 43 PES) ortalama 492 günlük takip sonuçları yayınlanmıştır.^[57] İlaç salınımlı stent grubunda MKO oranı DMS grubuna göre daha düşük bulunmuştur (%24 ve %45, p=0.01).

Çalışmaların altgrup analizinde, distal SAK lezyonlarında stent uygulamasıyla restenoz oranının arttığı bildirilmiştir.^[56] Bu tip lezyonlarda artmış MKO oranı diğer çalışmalarda da görülmektedir.^[58] Sol ana

koroner lezyonlarında karışık stent tekniklerinin MKO oranlarında artışa yol açtığı, bundan dolayı basit tekniklerin kullanımı önerilmiştir.^[59] Son zamanlarda yayınlanan bir diğer çalışmada, 3.0 mm SSS kullanılan SAK lezyonlarında yüksek HLR oranı (%18) bildirilmiştir.^[60]

Yukarıdaki olumlu verilere rağmen, bir başka çalışmada, SAK lezyonu için SSS uygulanan 50 olgunun ikisinde hastane içinde tıkanıklık gelişmesi, bir olguda beşinci ayda ani ölüm görülmesi, takipte %42 oranında restenoz gelişmesi,^[61] SAK lezyonlarında stent için dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Bu çalışmalar ışığında, cerrahi tedavi ile PKG'yi karşılaştıran randomize çalışmaların sonuçları alınana dek SAK hastalığında cerrahi için iyi aday olan hastalarda KABG tercih edilmeli, PKG uygulanacaksa, yapılan çalışmalarda MKO olaylarını azalttığı gösterilen İSS tercih edilmelidir.

Bifurkasyon lezyonlarında ilaç salınımlı stentler

Girişimsel kardiyolojide tedavi stratejisi açısından çözüm bekleyen güncel konulardan biri olan bifurkasyon lezyonları, uygulanan PKG'lerin %10-11'ini oluşturur. Buradaki zorluklardan biri bifurkasyon darlıklarının anatomik olarak çok çeşitli değişkenlik gösterebilmesidir. Proksimal gövde, distal gövde ve yan dalın tutulumuna göre altı çeşit lezyon tarif etmek mümkündür.^[62] Bunun ötesinde yan dalın çapı ve açısı farklı olabilmektedir. Yan dal ostiyumundaki tutulumun derecesi PKG sırasında yan dalı koruma gereksinimini belirlemektedir. Hafif osteal tutulumun söz konusu olduğu durumda yan dalın akut tıkanma riski %4'ün altında iken, ciddi tutulum halinde bu oran %26'lara ulaşmaktadır.^[63] Bifurkasyon lezyonlarının tedavisinde sadece balon anjiyoplasti uygulaması anjiyografik ve klinik olarak tatmin edici sonuçlar vermemiş ve yüksek oranda restenoz gözlenmiştir.^[64] Sadece gövdeye ya da hem gövdeye hem de dala uygulanan DMS'lerde işlem başarısı artmışsa da, değişik tekniklerin kullanımına rağmen anjiyografik restenoz oranı %39-59 gibi yüksek oranlarda kalmıştır.^[62,65,66] Özellikle iki dal için de DMS kullanılan durumlarda sonuçların iyileşmediği görülmüştür.^[66,67] Bunlara dayanarak, ana dalın rutin olarak stentlenmesi, yan dalın ise sadece ihtiyaç duyulduğunda stentlenmesi genel kabul gören tedavi stratejisi olmuştur.^[68]

İlaç salınımlı stentlerin birçok hasta grubunda restenozu azalttığı çalışmalarla gösterilince, doğal olarak birçok kişi bunun bifurkasyon lezyonları için de geçerli olacağını ummuştur. Fakat, sonuçlarda göre-

celi bir düzelme sağlansa da bu diğer lezyonlardaki kadar etkili olmamıştır.

Colombo ve ark.nın^[69] bifurkasyon lezyonlarında SSS'nin etkinlik ve güvenilirliğini araştırdığı çalışmada 85 hastanın 62'sine hem gövde hem de yan dala stent uygulanmış, 21'ine gövde lezyonuna stent, yan dala balon anjiyoplasti uygulanmış ve altı aylık klinik ve anjiyografik sonuçlar karşılaştırılmıştır. Üç hastada (%3.5) stent trombozu gözlenmiş, altıncı ayda restenoz oranı %24.7 bulunmuş ve iki stent uygulaması (%27) ile yan dala ihtiyaca göre stent uygulaması (%17.7) arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Restenozun büyük kısmı yan dalın ostiyumunda gelişmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, bifurkasyon lezyonlarında SSS kullanımının literatürdeki metal stent kullanılmış çalışmalardaki deneyime göre sonuçlarda düzelme sağladığı; fakat, yan dalda restenoz gelişiminin hala sorunlu olmaya devam ettiği şeklinde yorumlanmıştır. Buna neden olarak, uygulanan PKG teknikleri (T ve modifiye T stent) ile ostiyumu kapsamanın sağlanamaması olabileceği ileri sürülmüştür.

Bu noktada *crush* tekniğinin kullanımı gündeme gelmiştir. Ge ve ark.nın^[70] tekmerkezli bifurkasyon lezyonlarında İSS ile *crush* tekniği kullanılarak 181 hastadaki (106 SSS, 75 PSS) deneyimlerini aktardıkları çalışmada, hastaları en son *kissing* balon (SKB) uygulanan (n=116) ve uygulanmayan (n=65) olarak iki grup halinde değerlendirmişlerdir. Dokuzuncu aydaki yan dal restenoz oranı SKB uygulanan grupta %11.1, uygulanmayanlarda %37.9 (p<0.001); HLR oranı tüm grup için %14.9, SKB uygulanan grupta ise %9.5 olarak bildirilmiştir. Düz metal stentle yapılan benzer tasarımı bir çalışmada restenoz oranları, gövde lezyonu için %32.3 (stent/PTCA) ve %37.5 (stent/stent), yan dal için %32.3 (stent/PTCA) ve %50.3 (stent/stent); altı aylık MKO oranı %37 (stent/PTCA) ve %50 (stent/stent) olarak bildirilmiştir.^[66]

Yukarıdaki çalışmada, İSS ile daha önce bildirilmiş olan %1-2'lik stent trombozunun^[71] üstünde bir tromboz oranı (%4.4) bildirilmesi dikkat çekici bir noktadır. Stent trombozu ile ilgili olarak, ikili antitrombotik tedavinin erken sonlandırılması dışında bir teknik faktör gösterilememiştir. Sonuçta, yan daldaki restenozu azaltmak için *crush* tekniği kullanıldığında SKB dilatasyonu kuvvetle önerilmiştir. *Crush* tekniği ile ilgili olarak Costa ve ark.nın^[72] yürüttüğü çalışmada 39 hastada ultrasonografik analiz yapılmış ve stentlerin üst üste geldiği bölgenin damarın en dar yerini oluşturduğu hastaların çoğunda, en son *kissing* balon uygulanmış olsa bile, bu bölgede stentin tam

açılmadığı bildirilmiştir. Anılan çalışmada stent trombozu gelişmiş olan tek hastada da bu durum söz konusudur.

Bu tekniğin uzun dönemdeki sonuçlarına dair veriler de Moussa ve ark.nın^[73] çalışmasından gelmiştir. Bifurkasyon lezyonu olan 109 hasta SSS stentle *crush* tekniği kullanılarak tedavi edilmiş ve hastaların %86.5'ine SKB dilatasyonu uygulanmıştır. Subakut stent trombozu oranı %1.7, altıncı aydaki HDR oranı %11.3 bulunmuştur. Restenoz çoğunlukla yan dal ostiyumunda gözlenmiştir. Bifurkasyon lezyonlarının SSS kullanılarak ve SKB dilatasyonunun yapıldığı *crush* tekniği ile güvenli bir şekilde tedavi edilebileceği; ancak, yan dal ostiyumundaki sorunun devam ettiği belirtilmiştir.

Sonuç olarak, halen bifurkasyon lezyonlarının perkütan tedavisinde altın standart olarak kullanılan bir yöntem yoktur. En olumlu sonuçlar, ana dala stent uygulanması ve yan dala ihtiyaç duyulması halinde stent uygulanması (Çoğu gerçek bifurkasyon lezyonunda ihtiyaç söz konusudur.) ile elde edilmektedir. İlaç salımlı stentler metal stentlerle karşılaştırıldığında gövde lezyonunda restenoz oranını düşürmekte ise de, yan dalın ostiyumunda restenoz sorunu devam etmektedir. Bu sorunun üstesinden gelmede en etkin güncel yaklaşım, SBD'nin yapıldığı *crush* tekniği ile stent konulmasıdır. Bu tekniğe rağmen, ostial bölgede gözlenen restenoz ve *crush* bölgesinde stentin tam ekspansiyonunun sağlanamaması nedeniyle stent trombozu sorunları çözüm beklemektedir. Nordic bifurkasyon çalışmasında yan dalın mümkün oldukça stentlenmemesi önerilmiştir.^[74]

Kalsifik lezyonlarda ilaç salımlı stentler

Kalsifik lezyonlarla yapılmış İSS çalışması olmamakla birlikte, TAXUS IV çalışmasının altgrup analizinden bu konuya ilişkin dolaylı bilgi gelmiştir.^[75] Bu çalışmadaki toplam 1193 hastanın 236'sında (%18) orta ya da ileri derecede kalsifik lezyon vardı. Dokuzuncu ay anjiyografi sonucunda PSS grubunda geç lümen kaybı metal stente nazaran anlamlı oranda düşük bulunmuştur (0.25 ± 0.55 ve 0.50 ± 0.47 , $p=0.014$). Paklitaksel grubunda kalsifik ve kalsifik olmayan lezyonlarda restenoz oranı benzer (%7.5 ve %8) bulunurken, birinci yıl sonunda HLR'de, DMS ile karşılaştırıldığında, kalsifik lezyonlarda %55, kalsifik olmayan lezyonlarda %74 azalma görülmüştür. Etkileşim analizinde, PSS'nin birinci yıl HLR oranına olumlu etkisi kalsifik ve kalsifik olmayan lezyonlarda farklılık göstermemiştir.

SIRIUS çalışmasının altgrup analizinde SSS için de benzer bulgular saptanmıştır.^[76]

Bu olumlu bulgulara rağmen, kalsifik lezyonlarda İSS'nin etkinliğini ortaya koymak için daha geniş ve kapsamlı randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Stent içi restenoz tedavisinde ilaç salımlı stentler

Restenoz DMS uygulanan koroner lezyonların %19-39'unda görülmektedir.^[77] Stent içi restenoz (SİR) uzun dönem sağkalımı olumsuz etkilemektedir.^[78] Stent içi restenozla ilgili temel sorun, tekrarlama riskini azaltan tedavi stratejilerinin eksikliği olmuştur. İlk akla gelen tedavi seçeneği olan balon anjiyoplasti %39'un üzerinde tekrarlama riski taşımaktadır.^[79] Bir başka stent uygulaması tekrarlama riskini daha da artırmaktadır. Rotasyonel ve direksiyonel aterektomi, *cutting* balon ve *excimer* lazer anjiyoplastinin ek yararı gösterilememiştir.^[80,81] Düz metal stent içi restenoz tedavisinde ABD'de FDA onayı almış tek tedavi seçeneği olan vasküler brakiterapi, yerel olarak koroner anjiyoplastiye eklendiğinde olay-sız sağkalımı iyileştirmiştir. Fakat, karmaşık bir işlem olması, beraberinde geç tromboz görülmesi, radyasyon ve altıncı aydan sonra olumlu etkilerde azalma önemli kısıtlılıklardır.^[82]

İlaç salımlı stentler günümüzde restenozun primer olarak engellenmesinde en önemli seçenektir; paklitaksel ve sirolimus salımlı stentlerle yeni lezyonlardaki restenoz oranı %10 civarına çekilebilmiştir.^[7,83] Bu stentlerin SİR'deki etkinliğini araştıran çalışmalardan bahsedecek olursak, başlangıçtaki birkaç gözleme dayalı deneyim bu stentlerin faydasını bildirmiştir. Günümüzde SİR'de en yaygın tedavi seçeneği olan anjiyoplasti ile İSS'yi karşılaştıran ilk çalışma olan ISAR DESIRE'da SİR'li 289 hasta balon anjiyoplasti, sirolimus ve paklitaksel salımlı stent gruplarına ayrılmış ve grupların altıncı aydaki anjiyografik restenoz oranları değerlendirilmiştir.^[84] İkincil olarak da paklitaksel ve sirolimus salımlı stentler karşılaştırılmıştır. Anjiyografik restenoz oranları anjiyoplasti grubunda %43.6, sirolimus stent grubunda %13.3, paklitaksel grubunda %20.7 bulunmuştur. Hedef damar revaskülarizasyonu oranları da anjiyoplasti grubunda %32, sirolimus stent grubunda %8.0, paklitaksel grubunda %18'dir. İkincil analizde sirolimus grubunda paklitaksel grubuna göre anlamlı oranda düşük HDR oranı ve anjiyografik restenozda azalma eğilimi görülmüştür. Bu çalışma ile İSS'nin anjiyoplastiye olan üstünlüğü ortaya konmuştur. İlaç salımlı stent anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında an-

jiyografik restenozda %50-67, HDR'de %41-75 azalma sağlamıştır. İlgi çekici bir bulgu da, İSS gruplarında anjiyografik restenoz oranı ve geç lümen kaybının, bu stentlerin yeni lezyonlarda kullanıldığında gözlenen oranlardan daha yüksek çıkmasıdır. Sirolimus salınlımlı stentle restenoz yeni lezyonlarda %8.9 iken, SİR tedavisinde %13.3 olarak gerçekleşmiştir. Geç lümen kaybı da yeni lezyonlarda ortalama 0.23 mm iken, SİR'de 0.31 mm'dir.^[83] Paklitaksel grubu için restenoz oranları SİR ve yeni lezyon gruplarında sırasıyla %20.7 ve %7.9, geç lümen kaybı ise 0.54 mm ve 0.38 mm olarak bildirilmiştir.^[7]

Stent içi restenozda İSS ile vasküler brakiterapi (VBT) karşılaştırılmıştır. Vasküler brakiterapi anjiyoplasti sonrası lokal olarak uygulandığında, SİR tedavisinde restenoz oranını %43-59'dan %21-31'lere düşürmektedir.^[82,85,86] Waksman ve ark.^[87] VBT uygulanmış 297 hastanın analizinde, 27. günden sonra 27 günde geç tam tıkanıklık, randomizasyondan altı ay sonra da kontrol grubuna göre üç kat yüksek HDR oranı saptamışlardır. Geç dönemde görülebilen tam tıkanıklık ve başlangıçta sağlanan yararlı etkinin sürrekli olmaması SİR tedavisinde VBT'nin kullanımını önemli ölçüde kısıtlamıştır.

SISR randomize çalışmasında SİR tedavisinde SSS ile VBT karşılaştırılmıştır.^[88] Üç yüz seksen dört hastanın 125'i VBT, 259'u SSS'ye randomize edilmiş ve gruplar altıncı aydaki anjiyografik restenoz, geç lümen kaybı ve dokuzuncu aydaki hedef damar yetersizliği (ölüm, Mİ ve HDR) açısından karşılaştırılmıştır. Hedef damar yetersizliği brakiterapi grubunda %21.6, sirolimus grubunda %12.4 bulunmuştur (p=0.02). Aradaki bu fark HLR oranlarından kaynaklanmaktadır (VBT grubunda %19.2, sirolimus grubunda %8.5; p=0.004). Anjiyografik restenoz VBT grubunda %29.5, sirolimus grubunda %19.8 oranında bulunmuştur (p=0.07). Ayrıca, sirolimus grubunda en dar lümen çapının, stent kullanımı ile daha fazla lümen kazancı ve kenar restenozu olmamasına bağlı olarak, daha geniş olduğu görülmüştür (1.80 mm ve 1.52 mm, p<0.001). Anjiyoplastiyle karşılaştırıldığında, stent kullanımı ile akut lümen kazancı artmaktadır. Geç dönem lümen kaybı iki grupta benzer bulunmuş, kenar restenozu VBT grubunda gözlenmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada, SİR tedavisinin dokuz aylık klinik ve anjiyografik sonuçları açısından SSS'lerin üstün olduğu savunulmuştur. Her iki tedavi yöntemi de neointimal hiperplaziyi engellemede etkin olmasına rağmen, SSS'lerin, daha fazla akut lümen kazancı sağlama ve kenar restenozu etkisi göstermemesi nedeniyle daha yararlı olduğu gözlenmiştir.

Stent içi restenozda VBT ile PSS kullanımı TAXUS V ISR çalışmasında incelenmiş, 396 hastanın 201'i VBT, 195'i PSS grubuna randomize edilmiş ve dokuzuncu aydaki klinik ve anjiyografik sonuçlar karşılaştırılmıştır.^[46] İki grup ölüm, Mİ ve hedef damar trombozu için benzer oranlar gösterirken, HDR oranları VBT grubunda %17.5, PSS ile %10.5 (p=0.046); MKO oranı VBT grubunda %20.1, PSS grubunda %11.5 (p=0.02); dokuzuncu aydaki anjiyografik restenoz VBT grubunda %31.2, PSS grubunda %14.5 (p<0.001) bulunmuştur. Stent içi restenozun VBT yerine İSS ile tedavi edilmesinin dokuzuncu aydaki klinik ve anjiyografik restenozu azalttığı ve olumsuz sağkalımı artırdığı sonucuna varılmıştır.

Migliorini ve ark.^[89] karmaşık SİR'li 124 hastaya SSS uygulamışlar, dokuz aylık HDR oranını %8, restenoz oranını %16 bulmuşlardır. Sadece bir olguda geç stent trombozunun görüldüğü çalışmada SSS'nin karmaşık SİR tedavisinde de etkin bir araç olduğu ortaya konmuştur. Bu yıl yayınlanan bir çalışmada İSS'ler restenozu azaltmada daha etkin bulunmuştur.^[90]

Bu veriler ışığında, SİR tedavisinde İSS'lerin faydalı, etkin ve kabul edilebilir bir tedavi seçeneği olduğu görülmektedir.

Safen ven greft hastalığında ilaç salınlımlı stentler

Yıllar geçtikçe safen ven greftler (SVG) dejenere olmakta, 10. yıl sonunda SVG'lerin yaklaşık %49'unda anlamlı darlık görülmekte ve bu greftler büyük, yumuşak, kırılğan lezyonlar içermektedir.^[91] Safen ven greft hastalığının en uygun tedavi yöntemi bilinmemektedir. Daha yaşlı ve hasta olguların yer aldığı bu grupta tekrar cerrahi girişim yüksek morbidite ve mortalite ile seyrettiğinden çoğu merkez PKG'yi tercih etmekte ve bu olgular tüm PKG işlemlerinin %10-14'ünü oluşturmaktadır.^[92,93] SAVED çalışmasında balon anjiyoplastiye nazaran stent uygulaması daha üstün işlem başarısı, lümen çapında daha fazla kazanç ve MKO oranlarında azalma sağlamakla birlikte, anjiyografik restenozda anlamlı düzelme sağlamamıştır (6 aylık restenoz %36).^[94] Safen ven greftlerin DMS ile tedavisi, çok parlak olmayan kısa ve uzun dönem klinik gidiş ve nativ damarlara nazaran daha yüksek HDR ile seyretmektedir.^[95,96] Perkütan koroner girişimlerde uygulanan SVG'lerin 11-17 ay zarfında %34-39'u tekrar tıkanmakta, bunların yarısından neointimal hiperplazi, diğer yarısından safen greftin diğer bölgesinde hastalığın ilerlemesi sorumlu tutulmaktadır.^[97,98] Diğer koroner arter

hastalarındaki restenoz oranlarını azalttığı gösterilen İSS'ler SVG hastalığında da çalışmalara konu olmuştur.

Hoye ve ark.nın^[99] SSS'nin SVG hastalığındaki kullanımını araştırdıkları çalışmada, 18 olgudan sadece birinde (%5) HDR ihtiyacı görülmüş, ortalama 11 aylık takipte olaysız yaşam oranı %85 bulunmuştur.

Safen ven greft hastalığında SSS ile DMS'nin karşılaştırıldığı ilk randomize çalışma Vermeersch ve ark.^[100] tarafından yapılmıştır. Toplam 75 hastanın alındığı çalışmada altı aylık geç lümen kaybı, restenoz oranı ve klinik olaylar değerlendirilmiştir. Hastaların yaklaşık %79'unda distal koruma cihazı kullanılmıştır. Sirolimus grubunda geç lümen kaybı (0.38 mm ve 0.79 mm, p=0.001) ve restenoz oranı (%5 ve %36, p<0.0005) daha düşük bulunmuştur. Stent içi anjiyografik restenoz DMS ile %30.6, SSS ile %11.3 (p=0.024), segment içi restenoz ise sırasıyla %32.6 ve %13.6 (p=0.031) olarak bildirilmiştir. Majör kardiyak olay oranı da sirolimus grubunda %15, metal stent grubunda %29 olarak gerçekleşmiştir. Sirolimus salınlı stent uygulamasının SVG hastalığı tedavisinde orta dönemde güvenli ve geç lümen kaybı ve restenozu engellemede etkin bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır.

İlaç salınlı stentle DMS'nin karşılaştırıldığı bir başka randomize çalışmada, SVG hastalığı nedeniyle 47 olguya SSS, 56 olguya da DMS uygulanmış, bütün hastalarda distal koruma cihazı kullanılmış ve grupların hastane içi, 29. gün, altı ay ve bir yıllık sonuçları karşılaştırılmıştır.^[101] Hastane yatışı süresince ölüm ya da Q Mİ gözlenmemişken, İSS grubunda non-Q Mİ daha az (%4 ve %20, p=0.01) görülmüştür. Yirmi dokuz gün, altı ay ve bir yıllık klinik sonuçlar açısından iki grup benzer bulunmuştur. Sonuçta İSS'nin SVG hastalığında kullanılması klinik olarak güvenli bir işlem olmakla birlikte, bir yıllık takipte olaysız sağkalım açısından bir avantaj sağlamadığı ileri sürülmüştür.

Tsuchida ve ark.^[102] ise PSS'nin SVG hastalığı tedavisindeki yerini araştırmışlardır. Otuz dokuz hasta ileriye dönük olarak olaysız geçen yaşam açısından incelenmiştir. Majör kardiyak olay, ölüm, Mİ, HLR ve HDR olarak sınıflandırılmıştır. Bu grupta bir yıllık olaysız sağkalım %91.5 olarak gerçekleşmiştir. Safen ven greft hastalığı için PSS'nin etkin olduğu ve bir yıllık süreçte MKO oranının düşük seyrettiği sonucuna varılmıştır.

Lee ve ark.^[103] SVG hastalığı için PKG uygulanan toplam 213 hastayı ortalama dokuz ay izlemişlerdir. Olguların 127'sine İSS, 83'üne DMS uygulanmış ve toplam 77 PSS, 201 SSS kullanılmıştır. İşlemden

sonra akut lümen kazancı açısından iki grup benzerlik gösterirken, metal stentle karşılaştırıldığında İSS grubundaki hastalarda ölüm (%1 ve %4, p=0.03), Mİ (%4.3 ve %19.2, p=0.04), HDR (%10.1 ve %35.9 p=0.034) oranları daha düşük bulunmuştur. Klinik olarak metal stent grubundaki hastaların %65.7'sinde, İSS grubundaki hastaların %29.2'sinde kontrol koroner anjiyografisine ihtiyaç duyulmuştur. Bu anjiyografi sonuçlarında, İSS grubunda en düşük lümen çapı daha yüksek (2.75 mm ve 2.47 mm, p=0.020), damar çapında yüzde olarak daralma miktarı daha düşük (%4.5 ve %27.5, p=0.001) ve geç dönem lümen kaybı daha az saptanmıştır. Sonuçta, SVG'lerin İSS ile tedavisinde orta dönem klinik ve anjiyografik sonuçların daha iyi olduğu belirtilmiştir.

Mamaryan greftinde (İMA) lezyon subklavyan İMA anastomozunda veya İMA gövdesinde ise İSS, anastomoz bölgesinde ise sadece balon yeterli ve güvenilir tedavidir.^[104,105]

Bu sonuçlar göz önüne alındığında, SVG hastalığının tedavisinde İSS'lerin kısa ve orta dönem sonuçları DMS'ye göre daha iyi gibi görünmektedir.

Kronik tam tıkanıklıklarda ilaç salınlı stentler

Kronik tam tıkanıklıklar (KTT), koroner arter lezyonları arasında DMS uygulandığında restenoz açısından yüksek risk altındaki gruplardandır. İlaç salınlı stentlerin bu lezyonlardaki etkinliğini araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu konuda yayınlanmış ilk çalışma Hoye ve ark.nın^[106] KTT'li 55 hastaya SSS uyguladıkları ve anjiyografik restenoz oranını %9.1 olarak bildirdikleri çalışmadır. Werner ve ark.^[107] KTT'li 47 hastada PSS uygulamışlar ve restenoz oranını %8.3 olarak bildirmişlerdir. E CYPHER çalışmasında KTT'li 404 hastada altı aylık MKO oranı %3.3, HLR oranı %1.4 bulunmuştur.^[108] İzleyen zaman diliminde Ge ve ark.^[109] tarafından SSS ile tedavi edilen 111 hastalık bir çalışma yayınlanmış ve restenoz oranı %9.2 olarak bildirilmiştir. Yakın zamanda Migliorini ve ark.^[110] tarafından yapılmış bir başka çalışmada KTT nedeniyle İSS uygulanmış 92 hasta (47 paklitaksel, 45 sirolimus), DMS uygulanmış 26 hasta ile altı aylık klinik ve anjiyografik sonuçlar açısından karşılaştırılmıştır. Altı aylık MKO oranı İSS grubunda %9.8, DMS grubunda %23 (p=0.072), anjiyografik restenoz oranı İSS grubunda %19, DMS grubunda %45 bulunmuştur. Çokdeğişkenli analizde, stentlenen damar uzunluğu (>27 mm) ve damar çapının 2.5 mm'nin altında olmasının restenoz için öngördürücü değişkenler olduğu görülmüştür. Anılan çalışmada, DMS ile karşılaştırıl-

diğında İSS'lerin KTT tedavisinde restenozu %57 azalttığı saptanmış ve İSS'lerin bu hastalarda da etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Yapılan sınırlı sayıdaki çalışmadan görüldüğü kadarıyla, KTT tedavisinde hem paklitaksel hem de sirolimus salınımlı stentlerle DMS'lere nazaran daha iyi sonuçlar elde edilmekte, hatta 2.5 mm'nin üzerinde ve tıkalı olan uzunluk 27 mm'den kısa bir stentle tedavi edilebiliyorsa, restenoz oranı tam tıkalı olmayan damarlardaki işleme benzer sonuçlanmaktadır.

Çokdamar hastalığında ilaç kaplı stentler

ARTS II çalışmasında, çokdamar hastalığı olan 596 olguya ortalama 3.7 adet SSS uygulanmış ve sonuçlar ARTS I çalışması ile kıyaslanmıştır.^[111] Bu çalışmada, İSS'lerin klinik ve maliyet açısından KABG'den daha az etkin olmadığı hipotezi test edilmiştir. Bir yıl sonunda istenmeyen majör kardiyak ve serebrovasküler olay oranı ARTS I'in KABG kolunda %11.6, PKG kolunda %25.5 bulunurken ARTS II çalışmasında %10.4 bulunmuştur. ARTS II grubu daha yüksek riskli hastalardan oluşmaktaydı. Bu faktörler göz önüne alınarak ayarlama yapıldığında, birinci yıldaki majör kardiyak ve serebrovasküler olay oranları sırasıyla %8.1 ve %12.1 idi. Ayrıca, ölüm, Mİ ve serebrovasküler olay toplu şekilde ele alındığında, oranlar ARTS II'de ARTS I'in KABG kolundan anlamlı derecede düşüktü ($p < 0.001$). ARTS I'in KABG kolunda bir yıl sonunda tekrar girişim ihtiyacı ARTS II'den anlamlı oranda daha azdı (%4.1 ve %8.5, $p = 0.003$). Randomize olmamakla birlikte, bu çalışma çokdamar hastaları için SSS kullanımının güvenilirliğini göstermesi açısından değerli bulunmuş, benzer hastalarda bu stratejinin kullanılabilirliğini desteklemiştir. Orlic ve ark.nın^[112] çokdamar hastalığı olan 144 olguya SSS uyguladığı bir seride, ortalama 6.5 aylık takipte MKO oranı %21.3, HLR oranı %13.3, HDR oranı %15.1 bulunmuş ve uygulanan toplam stent uzunluğunun MKO için en önemli belirteç olduğu bildirilmiştir. İsrail'de cerrahi ile İSS'yi karşılaştıran küçük ve tekmerkezli iki çalışmada birinci yılda mortalite açısından fark olmadığı; fakat, İSS grubunda angina ve tekrar girişimin anlamlı derecede daha fazla olduğu bildirilmiştir.^[113,114] Colombo grubunda ise, İSS'lerin çokdamar hastalığında tekrar girişim sayısını DMS'ye göre önemli oranda azaltmasına rağmen, ölüm ve Mİ oranlarının benzer olduğu belirtilmiştir.^[11]

Bugünkü kısa-orta dönem verileri İSS'lerin DMS'den üstün olduğu yönündedir. Cerrahiye üstün-

lük açısından DMS'lerden çok önde olmasına rağmen, İSS uygulamalarında tekrar girişim oranı önemli sorun olarak çözüm beklemektedir.

İlaç salınımlı stent komplikasyonlarının kullanılan stent sayısı ve uzunluğu ile paralellik gösterdiği düşünüldüğünde, bu tedavinin rutin uygulama haline gelmesi için SYNTAX gibi randomize çalışmaların uzun dönem sonuçlarını beklemek gerekmektedir.

ST yükselmeli akut miyokard infarktüsünde ilaç salınımlı stent

ST yükselmeli Mİ'de primer anjiyoplasti, ölüm ve yeniden infarktüs oranını trombolitik tedaviye göre önemli ölçüde azaltmıştır.^[115,116] Anjiyoplasti sonrasında stent uygulamasının restenoz ve yeniden tıkanmayı önleyerek kısa ve uzun dönemdeki klinik sonuçları iyileştirdiği randomize çalışmalarla gösterilmiştir.^[117] Değişik koroner arter lezyonlarına sahip koroner arter hastalarında SSS uygulamasının DMS'ye göre HDR'yi azalttığı gösterilmesiyle,^[37,83] PKG sonrasında uzun dönem klinik sonuçların İSS ile iyileştirilebileceği düşünülmüştür. Fakat, akut koroner sendromdaki yüksek trombojenik ortam İSS'lerin dikkatli kullanılmasına yol açmıştır.^[118] İlaç salınımlı stentlerin trombüs yönünden zengin lezyonlarda ve akut miyokard infarktüsünde (AMİ) kullanımı tam aydınlığa kavuşmamıştır.^[119] Akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda SSS ile ilgili ilk veriler, SSS stratejisinin stent trombozu riskini artırmadığı ve MKO gelişimini azaltmada etkili olduğu yönündedir.^[54]

REAL çalışmasında, ST yükselmeli Mİ nedeniyle primer PKG ile tedavi edilen, SSS veya DMS uygulanan 1506 hasta ölüm, yeniden infarktüs ve HDR (MKO) oranları yönünden incelenmiş ve SSS grubunda MKO anlamlı derecede daha az görülmüştür.^[119] Temel farklılık daha düşük tekrar girişim oranında kendini göstermiştir. REAL çalışmasının sonuçları, AMİ'de SSS kullanımının güvenilir ve etkili bir tedavi olduğunu düşündürmektedir.

Hofma ve ark.^[118] AMİ nedeniyle SSS uygulanan 175 hasta ile DMS uygulanan 124 hastayı ileriye dönük olarak 29 gün ve bir yıllık süre içinde klinik açıdan karşılaştırmışlardır. Bütün nedenlere bağlı ölüm ve yeniden infarktüs tüm takip süresi boyunca benzer bulunurken, HDR, stent trombozu nedeniyle DMS grubunda daha fazla izlenmiştir. Bu çalışmanın en önemli sonucu, AMİ'de uygulanan İSS'lerle birinci yılın sonunda oldukça düşük oranda, restenoz nedeniyle tekrar revaskülarizasyon ihtiyacının oluşmuş olmasıdır. Ayrıca, SSS ve DMS arasında birinci yıldaki MKO açısından fark gözlenmemiştir.

Düz metal stent uygulanan grupta, daha az oranda diyabetli olgu, daha fazla glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokerleri kullanımı ve referans damar çapının daha geniş olmasına rağmen daha fazla olumsuz sonuç elde edilmiştir.^[118] Benzer bulgular başka çalışmalarda da bildirilmiştir.^[120,121]

PAMI ve CADILLAC çalışmalarında AMİ'de DMS ile altıncı aydaki revaskülarizasyon oranlarının düşük olduğu (sırasıyla %7.7 ve %8.3) bildirilmiştir.^[117,122] İlaç salınımlı stentlerle de bu oran %1'lere kadar düşmektedir.^[120] Bu durum, stabil lezyonlara göre AMİ'de plak yükünün az olmasından kaynaklanmış olabilir.

Hofma ve ark.^[118] stent trombozu oranını %1.2 bulmuşlardır. Bu oran, stabil koroner lezyonlu hastalarla yapılan DMS^[123,124] ve İSS çalışmaları sonuçları ile benzerdir.

Akut miyokard infarktüsünde İSS kullanımı ile ilgili ilk çokmerkezli, randomize çalışma 2006 yılındaki ACC toplantısında sunulmuştur. TYPHOON çalışması, ST yükselmeli Mİ sonrası ilk 12 saat içinde PKG ile tedavi edilen ve DMS ve SSS kollarından oluşan bir çalışmadır.^[125] Birinci yıldaki MKO oranı SSS grubunda %5.9, DMS grubunda %13.6 (p<0.001), HLR sırasıyla %3.7 ve %11.6 (p<0.0001); ölüm ve tekrar Mİ oranları ise benzer bulunmuştur. Birinci yıldaki stent trombozu oranları anlamlı farklılık göstermemiştir (SSS'de %3.4, DMS'de %3.6). Daha önce bildirilenlerden hayli yüksek olan bu oranın tromboz tanımlamasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür.

Elimizde SSS ile ilgili randomize bir çalışmanın varlığı, İSS'lerin AMİ'de kullanımının güvenliğini destekler görünse de, artmış tromboz olaylarının nedenleri tam açıklığa kavuşmadan, rutin kullanımda dikkatli olunması veya seçilmiş olgular için tercih edilmesinin daha akılcı yaklaşım olacağı düşüncesindeyiz.

İlaç salınımlı stentlerin güvenilirliği

İlaç salınımlı stentlerin en büyük sorunu geç trombus oluşumudur. Bu sorun da, salınan ilaçlara ve polimer yapısına bağlı gelişmektedir. Seçilmiş olgularda bildirilmiş en yüksek oran %1.8'dir. Randomize ve gözetimli çalışmalarda bu oran %0.6-%1.6 arasında değişmekte ve çıplak stentlere göre çok anlamlı bir artış göstermemektedir. Temel sorun antitrombotik tedavinin bu hasta grubunda verilmiş süresiyle ilgilidir. Bu hasta grubu mutlaka bir yıl klopidogrel almalı, gerekli görülürse bu süre daha uzun tutulmalıdır. Bu ilacın baypas sonrası greft açıklığında önemli etki sağladığı bilinmektedir. Bildirilmiş geç trombus olgularının çok bü-

yük çoğunluğu aspirinin de kesilmesi sonucu gelişmiştir. Bazı olgularda trombus riski daha fazladır. Bunlar diyabetli ve uzun stent takılan olgulardır; e-SIRIUS çalışmasında bu olgular için %2.3 oranı bildirilmiştir.

DUKE Üniversitesi analizlerine göre, kronik böbrek yetersizliğinde, orta şiddette renal yetersizlikli olgularda cerrahi tedavinin mortaliteyi perkütan girişime göre azalttığı saptanmıştır.^[126] Bu tür olgularda cerrahi seçkin tedavi yöntemidir.

Diyabetik, çokdamar hastası nefropati veya retinopatisi olan olgularda da İSS'lerin cerrahiye kıyasla ölüm riskini artırdığı saptanmıştır. Bu olgularda da koroner baypas cerrahisi tercih edilmelidir.^[127]

Biz, hangi olgular finanse edilmeli sorusuna yanıt ararken, yüksek trombus riskli olguların büyük bir çoğunluğunun, cerrahi seçenek bulunması durumunda finanse edilmemesi yönünde görüş belirttik.

Kanser olgularında artış bildirilmiş, ama bu kontrol grubu ile anlamlılık göstermemiştir. İlaçlara baktığında sistemik kullanımlarında serviks ve lenfoma malignitelerinde artış ön plana çıkarken Avrupa Kardiyoloji Toplantısı'nda sunulan verilerde gastrointestinal kanser artışı ön plandadır.^[128] Aynı sorun statin tedavisi sırasında da yaşanmış ve kalp dışı ölümlerin arttığı iddia edilmişse de, yıllar içinde böyle bir artışın olmadığı görülmüştür. Bu nedenle, elimizdeki hiçbir bilimsel veri, kanser olgularındaki artışın stentlere bağlı olduğunu desteklememektedir. Bu durumun ABD'de daha ciddi şekilde takip edildiği bilinmektedir; FDA şu ana kadar bir kez bu stentlerden bir çeşidini balon inmesindeki zorluk nedeniyle toplatmışsa da, stentlere kullanım sınırlaması getirmemiştir.

Sonuç

Devlet tarafından karşılanması ifadesi, İSS'ler için kullanım sınırlaması anlamını taşımamaktadır. İlaç salınımlı stentlerin her olguda önemli avantaj sağladığı asla unutulmamalıdır. Bu malzemenin devlet tarafında karşılanması tüm dünyada son derece az sayıda ülkede olmaktadır. Tüm harcamanın devlet tarafından yapıldığı ülkemizde, yüksek restenoz riski olan ve cerrahinin tam üstünlüğü olmadığı durumlarda bu malzemenin de devlet tarafından ödenmesi uygundur. Bu süreç dinamiktir. Bugünkü veriler değişim gösterecektir. Bu konuda kullanım değişikliği için her altı ayda bir meslek kuruluşu ile ilişki içinde olunması zorunludur.

Fiyatlarla ilgili olarak tüm Avrupa pazarının araştırılması ve firmalarla pazarlık yapılması önerilmektedir.

Suistimallerin önlenmesi amacıyla, girişimsel kardiyolojiden iki üye, bakanlık temsilcileri, üniversite ve devlet hastanesi girişimsel kardiyologlarından oluşan ve her altı ayda bir değişen bir komisyon oluşturulması uygun olur. Bu komisyonca rastgele merkezlerden istenilen kayıtların denetlenmesi ve bu denetimlerde uygun olmayan işlem sayısının toplam işlem sayısının %5'ini geçmesi durumunda, hazırlanacak yasal hükümlerle cezalandırma sistemi getirilmesi suistimler açısından caydırıcı olacaktır.

Hasta için cerrahi seçeneğin olmadığı kararının, işleminin yapılacağı merkezin dışında bir merkezden oluşturulacak, içinde kalp cerrahı, göğüs hastalıkları, dahiliye, nöroloji ve anestezi uzmanının olduğu bir heyet tarafından verilmesi uygundur.

KAYNAKLAR

1. İnternet erişimi: www.hypertensiononline.org/slides2.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UKPDS Group. *Lancet* 1998;352:854-65.
3. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996;94:1818-25.
4. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2082-9.
5. Abizaid AC, Sousa JE, Lewis B. FIM, E-SIRIUS, C-SIRIUS: CYPHER stent DFU; DIABETES trial. In: *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics, 16th Annual Symposium; September 27-October 1, 2004; Washington, D.C.*
6. Dawkins K. Reviewing the TAXUS VI Clinical Trial Results. In: *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics, 16th Annual Symposium; September 27-October 1, 2004; Washington, D.C.*
7. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-31.
8. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, et al. 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;112:3306-13.
9. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schühlen H, von Beckerath N, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005;353:663-70.
10. Kuchulakanti PK, Torguson R, Canos D, Rha SW, Chu WW, Clavijo L, et al. Impact of treatment of coronary artery disease with sirolimus-eluting stents on outcomes of diabetic and nondiabetic patients. *Am J Cardiol* 2005;96:1100-6.
11. Briguori C, Colombo A, Airolidi F, Focaccio A, Iakovou I, Chieffo A, et al. Sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. *Am Heart J* 2005;150:807-13.
12. Barsness GW, Peterson ED, Ohman EM, Nelson CL, DeLong ER, Reves JG, et al. Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary bypass and angioplasty. *Circulation* 1997;96:2551-6.
13. Sedlis SP, Morrison DA, Lorin JD, Esposito R, Sethi G, Sacks J, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1555-66.
14. Abizaid A, Costa MA, Centemero M, Abizaid AS, Legrand VM, Limet RV, et al. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation* 2001;104:533-8.
15. SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:965-70.
16. Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJ, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:575-81.
17. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1338-49.
18. Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, Morrow DA, Hobbach HP, Wiviott SD, et al. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1535-43.
19. Gruberg L, Dangas G, Mehran R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, et al. Clinical outcome following percutaneous coronary interventions in patients with chronic renal failure. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;55:66-72.
20. Rubenstein MH, Sheynberg BV, Harrell LC, Schunkert H, Bazari H, Palacios IF. Effectiveness of and adverse

- events after percutaneous coronary intervention in patients with mild versus severe renal failure. *Am J Cardiol* 2001;87:856-60.
21. Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, Laird JR Jr, Pinnow EE, Wu H, et al. Comparison of outcomes after percutaneous coronary revascularization with stents in patients with and without mild chronic renal insufficiency. *Am J Cardiol* 2002;89:54-7.
 22. Schoebel FC, Gradaus F, Ivens K, Heering P, Jax TW, Grabensee B, et al. Restenosis after elective coronary balloon angioplasty in patients with end stage renal disease: a case-control study using quantitative coronary angiography. *Heart* 1997;78:337-42.
 23. Azar RR, Prpic R, Ho KK, Kiernan FJ, Shubrooks SJ Jr, Baim DS, et al. Impact of end-stage renal disease on clinical and angiographic outcomes after coronary stenting. *Am J Cardiol* 2000;86:485-9.
 24. Best PJ, Berger PB, Davis BR, Grines CL, Sadeghi HM, Williams BA, et al. Impact of mild or moderate chronic kidney disease on the frequency of restenosis: results from the PRESTO trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1786-91.
 25. Lemos PA, Arampatzis CA, Hoyer A, Daemen J, Ong AT, Saia F, et al. Impact of baseline renal function on mortality after percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents or bare metal stents. *Am J Cardiol* 2005;95:167-72.
 26. Kuchulakanti PK, Torguson R, Chu WW, Canos DA, Rha SW, Clavijo L, et al. Impact of chronic renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus bare metal stents. *Am J Cardiol* 2006;97:792-7.
 27. Anderson RJ, O'Brien M, MaWhinney S, VillaNueva CB, Moritz TE, Sethi GK, et al. Renal failure predisposes patients to adverse outcome after coronary artery bypass surgery. VA Cooperative Study #5. *Kidney Int* 1999;55:1057-62.
 28. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
 29. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
 30. Kastrati A, Schomig A, Dirschinger J, Mehilli J, Dotzer F, von Welser N, et al. A randomized trial comparing stenting with balloon angioplasty in small vessels in patients with symptomatic coronary artery disease. ISAR-SMART Study Investigators. Intracoronary Stenting or Angioplasty for Restenosis Reduction in Small Arteries. *Circulation* 2000;102:2593-8.
 31. Doucet S, Schlij MJ, Vrolix MC, Hilton D, Chenu P, de Bruyne B, et al. Stent placement to prevent restenosis after angioplasty in small coronary arteries. *Circulation* 2001;104:2029-33.
 32. Park SW, Lee CW, Hong MK, Kim JJ, Cho GY, Nah DY, et al. Randomized comparison of coronary stenting with optimal balloon angioplasty for treatment of lesions in small coronary arteries. *Eur Heart J* 2000;21:1785-9.
 33. Briguori C, Sarais C, Pagnotta P, Liistro F, Montorfano M, Chieffo A, et al. In-stent restenosis in small coronary arteries: impact of strut thickness. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:403-9.
 34. Morice MC. Stenting for small coronary vessels. *J Invasive Cardiol* 2003;15:377-9.
 35. Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E, Indolfi C, Marzocchi A, Manari A, et al. Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. *JAMA* 2004;292:2727-34.
 36. Popma JJ, Leon MB, Moses JW, Holmes DR Jr, Cox N, Fitzpatrick M, et al. Quantitative assessment of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in native coronary arteries. *Circulation* 2004;110:3773-80.
 37. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, 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;362:1093-9.
 38. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, 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;43:1110-5.
 39. Mehilli J, Dibra A, Kastrati A, Pache J, Dirschinger J, Schomig A, et al. Randomized trial of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels. *Eur Heart J* 2006;27:260-6.
 40. Kobayashi Y, De Gregorio J, Kobayashi N, Akiyama T, Reimers B, Finci L, et al. Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:651-9.
 41. Park SJ, Kim YH, Lee CW, Hong MK, Park SW, Gwon HC, et al. Multicenter prospective nonrandomized registry study for drug-eluting stents in very long coronary lesions (Cypher vs Taxus): Long Drug-Eluting Stent Study. In: *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics, 16th Annual Symposium*; September 27-October 1, 2004; Washington, D.C. *Am J Cardiol* 2004;94(Suppl 6A):134E.
 42. Mauri L, O'Malley AJ, Popma JJ, Moses JW, Leon MB, Holmes DR Jr, et al. Comparison of thrombosis and restenosis risk from stent length of sirolimus-eluting stents versus bare metal stents. *Am J Cardiol* 2005;95:1140-5.

43. Tsagalou E, Chieffo A, Iakovou I, Ge L, Sangiorgi GM, Corvaja N, et al. Multiple overlapping drug-eluting stents to treat diffuse disease of the left anterior descending coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1570-3.
44. Kim YH, Park SW, Lee CW, Hong MK, Gwon HC, Jang Y, et al. Comparison of sirolimus-eluting stent, paclitaxel-eluting stent, and bare metal stent in the treatment of long coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;67:181-7.
45. Kim YH, Park SW, Lee SW, Park DW, Yun SC, Lee CW, et al. Sirolimus-eluting stent versus paclitaxel-eluting stent for patients with long coronary artery disease. Long-DES-II Study Investigators. *Circulation* 2006;114:2148-53.
46. Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL, Satler L, McGarry T, et al. Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. *JAMA* 2006;295:1253-63.
47. Chu WW, Kuchulakanti PK, Rha SW, GebreEyesus A, Aggrey G, Torguson R, et al. Impact of three or more versus a single sirolimus-eluting stent on outcomes in patients who undergo percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006;97:606-10.
48. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schonberger JP, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001;344:1117-24.
49. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corley SD, Schaff H, et al. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation* 1995;91:2325-34.
50. Silvestri M, Barragan P, Sainsous J, Bayet G, Simeoni JB, Roquebert PO, et al. Unprotected left main coronary artery stenting: immediate and medium-term outcomes of 140 elective procedures. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1543-50.
51. Black A, Cortina R, Bossi I, Choussat R, Fajadet J, Marco J. Unprotected left main coronary artery stenting: correlates of midterm survival and impact of patient selection. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:832-8.
52. Tan WA, Tamai H, Park SJ, Plokker HW, Nobuyoshi M, Suzuki T, et al. Long-term clinical outcomes after unprotected left main trunk percutaneous revascularization in 279 patients. *Circulation* 2001;104:1609-14.
53. Takagi T, Stankovic G, Finci L, Toutouzas K, Chieffo A, Spanos V, et al. Results and long-term predictors of adverse clinical events after elective percutaneous interventions on unprotected left main coronary artery. *Circulation* 2002;106:698-702.
54. Saia F, Lemos PA, Lee CH, Arampatzis CA, Hoye A, Degertekin M, et al. Sirolimus-eluting stent implantation in ST-elevation acute myocardial infarction: a clinical and angiographic study. *Circulation* 2003;108:1927-9.
55. Chieffo A, Stankovic G, Bonizzoni E, Tsagalou E, Iakovou I, Montorfano M, et al. Early and mid-term results of drug-eluting stent implantation in unprotected left main. *Circulation* 2005;111:791-5.
56. Park SJ, Kim YH, Lee BK, Lee SW, Lee CW, Hong MK, et al. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:351-6.
57. Valgimigli M, van Mieghem CA, Ong AT, Aoki J, Granillo GA, McFadden EP, et al. Short- and long-term clinical outcome after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: insights from the Rapamycin-Eluting and Taxus Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital registries (RESEARCH and T-SEARCH). *Circulation* 2005;111:1383-9.
58. Valgimigli M, Malagutti P, Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Polad J, Tsuchida K, et al. Distal left main coronary disease is a major predictor of outcome in patients undergoing percutaneous intervention in the drug-eluting stent era: an integrated clinical and angiographic analysis based on the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) and Taxus-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registries. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1530-7.
59. Kim YH, Park SW, Hong MK, Park DW, Park KM, Lee BK, et al. Comparison of simple and complex stenting techniques in the treatment of unprotected left main coronary artery bifurcation stenosis. *Am J Cardiol* 2006; 97:1597-601.
60. Chieffo A, Stankovic G, Bonizzoni E, Tsagalou E, Iakovou I, Montorfano M, et al. Early and mid-term results of drug-eluting stent implantation in unprotected left main. *Circulation* 2005;111:791-5.
61. Price MJ, Cristea E, Sawhney N, Kao JA, Moses JW, Leon MB, et al. Serial angiographic follow-up of sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:871-7.
62. Lefevre T, Louvard Y, Morice MC, Dumas P, Loubeyre C, Benslimane A, et al. Stenting of bifurcation lesions: classification, treatments, and results. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;49:274-83.
63. Meier B, Gruentzig AR, King SB 3rd, Douglas JS, Hollman J, Ischinger T, et al. Higher balloon dilatation pressure in coronary angioplasty. *Am Heart J* 1984; 107:619-22.
64. George BS, Myler RK, Stertz SH, Clark DA, Cote G, Shaw RE, et al. Balloon angioplasty of coronary bifurcation lesions: the kissing balloon technique. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1986;12:124-38.

65. Sheiban I, Albiero R, Marsico F, Dharmadhikari A, Tzifos V, Pagnotta P, et al. Immediate and long-term results of "T" stenting for bifurcation coronary lesions. *Am J Cardiol* 2000;85:1141-4, A9.
66. Yamashita T, Nishida T, Adamian MG, Briguori C, Vagheti M, Corvaja N, et al. Bifurcation lesions: two stents versus one stent-immediate and follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1145-51.
67. Al Suwaidi J, Berger PB, Rihal CS, Garratt KN, Bell MR, Ting HH, et al. Immediate and long-term outcome of intracoronary stent implantation for true bifurcation lesions. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:929-36.
68. Kokis A, Sengottuvel G, Lefèvre T, Mansour S, Louvard Y, Dumas P, et al. Provisional versus systematic T stenting: insights from a large prospective single center database [Abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2004;43 Suppl A:102A.
69. Colombo A, Moses JW, Morice MC, Ludwig J, Holmes DR Jr, Spanos V, et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation* 2004;109:1244-9.
70. Ge L, Airolidi F, Iakovou I, Cosgrave J, Michev I, Sangiorgi GM, et al. Clinical and angiographic outcome after implantation of drug-eluting stents in bifurcation lesions with the crush stent technique: importance of final kissing balloon post-dilation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:613-20.
71. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, Kirtane AJ, Bigelow B, Pinto DS, et al. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2004;109:1930-2.
72. Costa RA, Mintz GS, Carlier SG, Lansky AJ, Moussa I, Fujii K, et al. Bifurcation coronary lesions treated with the "crush" technique: an intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:599-605.
73. Moussa I, Costa RA, Leon MB, Lansky AJ, Lasic Z, Cristea E, et al. A prospective registry to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions using the "crush technique". *Am J Cardiol* 2006;97:1317-21.
74. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, Erglis A, Kumsars I, Narbutė I, et al. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation* 2006;114:1955-61.
75. Moussa I, Ellis SG, Jones M, Kereiakes DJ, McMartin D, Rutherford B, et al. Impact of coronary culprit lesion calcium in patients undergoing paclitaxel-eluting stent implantation (a TAXUS-IV sub study). *Am J Cardiol* 2005;96:1242-7.
76. Kaneda H, Koizumi T, Ako J, Terashima M, Morino Y, Honda Y, et al. Impact of intravascular ultrasound lesion characteristics on neointimal hyperplasia following sirolimus-eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2005;96:1237-41.
77. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Pache J, Ulm K, Schuhlen H, et al. Restenosis after coronary placement of various stent types. *Am J Cardiol* 2001;87:34-9.
78. Schuhlen H, Kastrati A, Mehilli J, Hausleiter J, Pache J, Dirschinger J, et al. Restenosis detected by routine angiographic follow-up and late mortality after coronary stent placement. *Am Heart J* 2004;147:317-22.
79. Elezi S, Kastrati A, Hadamitzky M, Dirschinger J, Neumann FJ, Schomig A. Clinical and angiographic follow-up after balloon angioplasty with provisional stenting for coronary in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;48:151-6.
80. Radke PW, Kaiser A, Frost C, Sigwart U. Outcome after treatment of coronary in-stent restenosis; results from a systematic review using meta-analysis techniques. *Eur Heart J* 2003;24:266-73.
81. Albiero R, Silber S, Di Mario C, Cernigliaro C, Battaglia S, Reimers B, et al. Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:943-9.
82. Waksman R, Bhargava B, White L, Chan RC, Mehran R, Lansky AJ, et al. Intracoronary beta-radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis. *Circulation* 2000;101:1895-8.
83. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.
84. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:165-71.
85. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, et al. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001;344:250-6.
86. Popma JJ, Suntharalingam M, Lansky AJ, Heuser RR, Speiser B, Teirstein PS, et al. Randomized trial of ⁹⁰Sr/⁹⁰Y beta-radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis. *Circulation* 2002;106:1090-6.
87. Waksman R, Bhargava B, Mintz GS, Mehran R, Lansky AJ, Satler LF, et al. Late total occlusion after intracoronary brachytherapy for patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:65-8.
88. Holmes DR Jr, Teirstein P, Satler L, Sketch M,

- O'Malley J, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISr randomized trial. *JAMA* 2006;295:1264-73.
89. Migliorini A, Shehu M, Carrabba N, Giurlani L, Valenti R, Buonamici P, et al. Predictors of outcome after sirolimus-eluting stent implantation for complex in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2005;96:1110-2.
90. Cosgrave J, Melzi G, Corbett S, Biondi-Zoccai GG, Babic R, Airolidi F, et al. Repeated drug-eluting stent implantation for drug-eluting stent restenosis: the same or a different stent. *Am Heart J* 2007;153:354-9.
91. FitzGibbon GM, Leach AJ, Kafka HP, Keon WJ. Coronary bypass graft fate: long-term angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1075-80.
92. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson WG, Grover F, Sedlis S, et al. Percutaneous coronary intervention versus repeat bypass surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia: AWESOME randomized trial and registry experience with post-CABG patients. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1951-4.
93. Loop FD. A 20-year experience in coronary artery reoperation. *Eur Heart J* 1989;10 Suppl H:78-84.
94. Savage MP, Douglas JS Jr, Fischman DL, Pepine CJ, King SB 3rd, Werner JA, et al. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. *Saphenous Vein De Novo Trial Investigators. N Engl J Med* 1997;337:740-7.
95. Keeley EC, Velez CA, O'Neill WW, Safian RD. Long-term clinical outcome and predictors of major adverse cardiac events after percutaneous interventions on saphenous vein grafts. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:659-65.
96. Hong MK, Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Lansky AJ, Pichard AD, et al. Creatine kinase-MB enzyme elevation following successful saphenous vein graft intervention is associated with late mortality. *Circulation* 1999;100:2400-5.
97. Ellis SG, Brener SJ, DeLuca S, Tuzcu EM, Raymond RE, Whitlow PL, et al. Late myocardial ischemic events after saphenous vein graft intervention-importance of initially "nonsignificant" vein graft lesions. *Am J Cardiol* 1997;79:1460-4.
98. Laham RJ, Carrozza JP, Berger C, Cohen DJ, Kuntz RE, Baim DS. Long-term (4- to 6-year) outcome of Palmaz-Schatz stenting: paucity of late clinical stent-related problems. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:820-6.
99. Hoye A, Lemos PA, Arampatzis CA, Saia F, Tanabe K, Degertekin M, et al. Effectiveness of the sirolimus-eluting stent in the treatment of saphenous vein graft disease. *J Invasive Cardiol* 2004;16:230-3.
100. Vermeersch P, Agostoni P, Verheye S, Van den Heuvel P, Convens C, Bruining N, et al. Randomized double-blind comparison of sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent implantation in diseased saphenous vein grafts: six-month angiographic, intravascular ultrasound, and clinical follow-up of the RRISC Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2423-31.
101. Chu WW, Rha SW, Kuchulakanti PK, Cheneau E, Torguson R, Pinnow E, et al. Efficacy of sirolimus-eluting stents compared with bare metal stents for saphenous vein graft intervention. *Am J Cardiol* 2006;97:34-7.
102. Tsuchida K, Ong AT, Aoki J, van Mieghem CA, Rodriguez-Granillo GA, Valgimigli M, et al. Immediate and one-year outcome of percutaneous intervention of saphenous vein graft disease with paclitaxel-eluting stents. *Am J Cardiol* 2005;96:395-8.
103. Lee MS, Shah AP, Aragon J, Jamali A, Dohad S, Kar S, et al. Drug-eluting stenting is superior to bare metal stenting in saphenous vein grafts. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;66:507-11.
104. Sharma AK, McGlynn S, Apple S, Pinnow E, Canos DA, Gevorkian N, et al. Clinical outcomes following stent implantation in internal mammary artery grafts. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;59:436-41.
105. Buch AN, Xue Z, Gevorkian N, Torguson R, Fournadjieva J, Deible R, et al. Comparison of outcomes between bare metal stents and drug-eluting stents for percutaneous revascularization of internal mammary grafts. *Am J Cardiol* 2006;98:722-4.
106. Hoye A, Tanabe K, Lemos PA, Aoki J, Saia F, Arampatzis C, et al. Significant reduction in restenosis after the use of sirolimus-eluting stents in the treatment of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1954-8.
107. Werner GS, Krack A, Schwarz G, Prochnau D, Betge S, Figulla HR. Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2301-6.
108. Lotan C, Gershlick A, Guagliumi G, Guyon P, Seth A, Schofer J, et al. Treatment of chronic total occlusion with the sirolimus-eluting stent. Results from the e-Cypher Registry [Abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2005;45 Suppl A:47A; 801-5.
109. Ge L, Iakovou I, Cosgrave J, Chieffo A, Montorfano M, Michev I, et al. Immediate and mid-term outcomes of sirolimus-eluting stent implantation for chronic total occlusions. *Eur Heart J* 2005;26:1056-62.
110. Migliorini A, Moschi G, Vergara R, Parodi G, Carrabba N, Antoniucci D. Drug-eluting stent-supported percutaneous coronary intervention for chronic total coronary occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;67:344-8.
111. Serruys PW, Lemos PA, van Hout BA. Sirolimus

- eluting stent implantation for patients with multi-vessel disease: rationale for the Arterial Revascularisation Therapies Study part II (ARTS II). *Heart* 2004;90:995-8.
112. Orlic D, Bonizzoni E, Stankovic G, Airolidi F, Chieffo A, Corvaja N, et al. Treatment of multivessel coronary artery disease with sirolimus-eluting stent implantation: immediate and mid-term results. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1154-60.
 113. Herz I, Moshkovitz Y, Braunstein R, Uretzky G, Zivi E, Hendler A, et al. Comparison between multivessel stenting with drug eluting to the LAD and bilateral internal thoracic artery grafting. *Heart Surg Forum* 2006;9:E522-7.
 114. Moshkovitz Y, Mohr R, Braunstein R, Zivi E, Uretzky G, Ben-Gal Y, et al. Revascularization of left anterior descending coronary artery in patients with single and multivessel disease: comparison between off-pump internal thoracic artery and drug-eluting stent. *Chest* 2005;128:804-9.
 115. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:1413-9.
 116. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, Garcia E, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997;278:2093-8.
 117. Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1949-56.
 118. Hofma SH, Ong AT, Aoki J, van Mieghem CA, Rodriguez Granillo GA, et al. One year clinical follow up of paclitaxel eluting stents for acute myocardial infarction compared with sirolimus eluting stents. *Heart* 2005;91:1176-80.
 119. Percoco G, Manari A, Guastaroba P, Campo G, Guiducci V, Aurier E, et al. Safety and long-term efficacy of sirolimus eluting stent in ST-elevation acute myocardial infarction: the REAL (Registro Regionale AngiopLastiche Emilia-Romagna) registry. *Cardiovasc Drugs Ther* 2006;20:63-8.
 120. Cheneau E, Rha SW, Kuchulakanti PK, Stabile E, Kinnaird T, Torguson R, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcomes of patients treated for acute myocardial infarction by primary angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;65:469-72.
 121. Lemos PA, Saia F, Hofma SH, Daemen J, Ong AT, Arampatzis CA, et al. Short- and long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:704-8.
 122. Halkin A, Aymong E, Cox DA, Mehran R, Lansky AJ, Fahy M, et al. Relation between late patency of the infarct-related artery, left ventricular function, and clinical outcomes after primary percutaneous intervention for acute myocardial infarction (CADILLAC trial). *Am J Cardiol* 2004;93:349-53.
 123. Ong AT, Hoye A, Aoki J, van Mieghem CA, Rodriguez Granillo GA, et al. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:947-53.
 124. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001;103:1967-71.
 125. Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrie D, et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. TYPHOON Investigators. *N Engl J Med*. 2006;355:1093-104.
 126. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH, Shaw LK, Jones RH, Schwab SJ, et al. Chronic kidney disease, mortality, and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2373-80.
 127. Briguori C, Condorelli G, Airolidi F, Focaccio A, D'Andrea D, Cannavale M, et al. Comparison of coronary drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007;99:779-84.
 128. Salim Y. The World Congress of Cardiology 2006. Joint meeting of the European Society of Cardiology and the World Heart Federation; 2-5 September 2006. Barcelona, Spain.