

シロリムス溶出ステントの有効性の限界: 慢性透析例での検討

Limitation on Efficacy of Sirolimus-Eluting Stent Implantation in Patients on Hemodialysis

鈴木 健之*¹
 井上 直人
 松尾あきこ
 塩野 泰紹
 中西 直彦
 大槻 悠美
 西堀 祥晴
 井上 啓司
 田中 哲也
 藤田 博
 北村 誠
 西村 真人*²

Kenji SUZUKI, MD*¹
 Naoto INOUE, MD, FJCC
 Akiko MATSUO, MD
 Yasutsugu SHIONO, MD
 Naohiko NAKANISHI, MD
 Yumi OTSUKI, MD
 Yoshiharu NISHIBORI, MD
 Keiji INOUE, MD
 Tetsuya TANAKA, MD
 Hiroshi FUJITA, MD, FJCC
 Makoto KITAMURA, MD
 Masato NISHIMURA, MD*²

Abstract

Background. Patients receiving chronic hemodialysis develop complicated coronary lesions with tortuosity and calcification, which make stent delivery or expansion difficult. Restenosis rates are also higher than in patients without hemodialysis. Furthermore, there is a risk of polymer rubbing from the surface of a sirolimus-eluting stent (SES) placed across a calcified lesion. This study investigated the efficacy of SES for patients on hemodialysis compared with bare metal stent (BMS).

Methods and Results. Forty-two patients on hemodialysis underwent percutaneous coronary intervention for 46 de novo lesions treated with SES (SES group). Seventy-four patients with 78 de novo lesions were treated with BMS (BMS group). The mean age was 65.8 ± 9.3 yr in the SES group, and 65.0 ± 8.7 yr in the BMS group. The mean hemodialysis period was significantly longer in the SES group (9.2 ± 7.9 vs 6.5 ± 7.7 yr, $p < 0.01$). Angiographic characteristics and acute results showed no significant difference between the two groups. At 6 months follow-up, late loss was significantly smaller in the SES group (0.60 ± 0.97 vs 1.60 ± 1.15 mm, $p < 0.05$). Binary restenosis and target lesion revascularization were similar (34% vs 43%, 25% vs 36%, respectively, $p = \text{NS}$). Major adverse cardiac events, composite of death, myocardial infarction, and target vessel revascularization were also similar (23% vs 36%, $p = \text{NS}$).

Conclusions. Our study could not demonstrate the superiority of SES implantation in patients with hemodialysis compared to BMS implantation, which suggests the limitations of using SES.

J Cardiol 2007 Jun; 49(6): 331–336

Key Words

- Hemodialysis
- Stent (sirolimus-eluting stent)
- Angioplasty
- Coronary artery disease

京都第二赤十字病院 循環器科: 〒602-8026 京都市上京区釜座通丸太町上る春帯町355-5; *¹(現)仙台厚生病院 循環器科: 〒980-0873 仙台市青葉区広瀬町4-15; *²桃仁会病院, 京都

Department of Cardiology, Kyoto Second Red Cross Hospital, Kyoto; *¹(present) Department of Cardiology, Sendai Kosei Hospital, Sendai; *²Tojinkai Hospital, Kyoto

Address for correspondence: SUZUKI K, MD, Department of Cardiology, Sendai Kosei Hospital, Hirose-cho 4-15, Aoba-ku, Sendai 980-0873; E-mail: k-y.suzuki@nifty.com

Manuscript received February 2, 2007; revised March 1, 2007; accepted March 8, 2007

はじめに

シロリムス溶出ステント (sirolimus-eluting stent: SES)はその強力な内膜増殖抑制効果において、従来のステントと比較して再狭窄率、標的血管血行再建率の低下が報告されている¹⁻⁵⁾。しかし、無作為試験は、一般的に比較的単純な病変を対象としており、多枝病変、高度屈曲病変、石灰化病変や慢性透析症例は除外されている^{3, 4)}。慢性透析例に対する経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention: PCI)は標的血管の石灰化、蛇行を伴う病変によりしばしば困難を伴い、慢性期成績が劣るという報告がある⁶⁻¹⁰⁾。SESの適応が拡大されるにつれて、慢性完全閉塞病変、小血管病変、び慢性病変などにおいてもSESの有効性が報告されているが^{1, 11)}、慢性透析例に対するSESの成績は少数例での報告を認めるのみで^{12, 13)}、その有効性はいまだに明らかではない。

一方、透析導入例は増加傾向にあり、その原因となる糖尿病性腎症の比率も増加の一途である。慢性透析患者において心血管合併症の有病率は高率であり、虚血性心疾患やうっ血性心不全が死因の約半分を占めると報告されている^{4, 5, 14, 15)}。透析例では完全血行再建によって、予後が改善することが報告されているため^{4, 16)}、SESによる透析例への治療効果のさらなる改善が期待される場所である。

本研究では、慢性透析例に対してSES留置の安全性および有用性について詳細に検討した。

対象と方法

1. 対象

当院でSESを使用してPCIを施行した新規病変を有する慢性透析例を対象とした。SESが使用可能となった2004年9月-2006年9月に66症例の慢性透析患者に対しSESを使用してPCIを施行した。そのうち、新規病変であった42症例、46病変 (SES群)について検討を行った。慢性透析患者は全員が週に3回、1回に4-5時間の維持透析を施行されており、虚血の症状を有するか、ラジオアイソトープ、心電図での虚血所見が認められていた。

2. 方法

患者背景、病変性状、治療手技、急性期および慢性

期成績などについて、通常の金属ステント (bare metal stent: BMS)のみを用いていた2002年9月-2004年8月の74症例、78病変 (BMS群)の治療成績を比較した。手技成功はThrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)血流分類2度以上かつ残存狭窄30%以下が得られ、死亡、心筋梗塞、緊急血行再建がないものとした。慢性期成績は原則として6-8ヵ月で血管造影検査を施行し、再狭窄率、標的病変血行再建率、重大心事故 (死亡、心筋梗塞、虚血による標的血管血行再建)の発生率を指標として評価した。再狭窄は定量的冠動脈造影 (quantitative coronary angiography: QCA)により50%以上の狭窄とした。PCIは原則として大腿動脈アプローチで手技を施行し、デバイスおよび治療手技の選択は術者が行った。手技前にヘパリン5,000 Uを静注し、活性化凝固時間が200秒を超えるように適宜ヘパリンを追加した。SES留置の3-7日前から、禁忌がない限りアスピリン 100mgとチクロピジン 200mgの投与を開始した。

3. 解析と統計処理

病変部位の対照血管径、最小血管径、狭窄率、病変長はQCA測定システム (CardioAgent)を用いて初回造影時、手技終了時、慢性期に計測した。連続性のデータはStudent *t*検定、Mann-Whitneyの*U*検定により、カテゴリーデータは χ^2 検定を用いて評価した。 $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

結 果

1. 患者背景および病変性状

両群間の患者背景、病変性状をTable 1に示した。SES群で平均年齢が65.8 ± 9.3歳、BMS群で65.0 ± 8.7歳であった。両群ともに高率に冠危険因子を有していたが、有意差はみられなかった。透析期間は、SES群で9.2 ± 7.9年、BMS群で6.5 ± 7.7年と有意にSES群で長期間であった ($p < 0.05$)。PCIの既往も有意にSES群で多数であった ($p < 0.01$)。

両群で標的病変の分布の違いはみられなかった。また、American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)病変分類でB2/Cの割合、石灰化病変も両群で高率に認められたが、有意差はみられなかった。術前のQCAでは対照血管径に有意差はみられなかったが、最小血管径がSES群で有意に大き

Table 1 Patients and angiographic characteristics

Variables	SES	BMS	p value
Number of patients	42	74	
Number of lesions	46	78	
Age (yr, mean ±SD)	65.8±9.3	65.0±8.7	NS
Male/female	34/8	49/25	NS
HD period (yr, mean ±SD)	9.2±7.9	6.5±7.7	<0.05
Diabetes mellitus	21 (50)	45 (61)	NS
Hypertension	31 (74)	42 (57)	NS
Hyperlipidemia	14 (33)	23 (31)	NS
Smoking	26 (62)	35 (47)	NS
Prior PCI	22 (53)	24 (32)	<0.01
Prior CABG	2 (5)	2 (3)	NS
Emergent PCI	4 (10)	7 (9)	NS
Target vessel			
RCA	17 (37)	32 (41)	NS
LAD	23 (50)	28 (36)	NS
LCX	6 (13)	13 (17)	NS
Type B2, C	43 (93)	63 (81)	NS
Calcified lesion	33 (72)	53 (68)	NS
Bend portion	11 (24)	21 (27)	NS
Multivessel disease	31 (67)	52 (67)	NS

(): %.

SES=sirolimus-eluting stent; BMS=bare metal stent; HD=hemodialysis; PCI=percutaneous coronary intervention; CABG=coronary artery bypass grafting; RCA=right coronary artery; LAD=left anterior descending artery; LCX=left circumflex artery.

かった。また、術後のQCAで両群に差はなく、慢性期の最小血管径でSES群が有意に大きく、晚期損失径 (late loss) も有意に小さかった (Table 2)。術前、術後、慢性期の最小血管径の分布曲線を Fig. 1 に示した。

2. 治療手技

治療の時代背景が異なることもあり、ロータブレーターの使用率がSES群で43%、BMS群で19% (p<0.01) 5イン6テクニックがSES群で13%、BMS群で0% (p<0.01) とそれぞれSES群で多数で使用されていた。また、留置した総ステント長はSES群で25.3±11.5mm、BMS群で21.7±11.1mmと有意にSES群で長く (p<0.01) 最大拡張圧もSES群で20.5±2.2気圧、BMS群で14.9±2.4気圧と有意 (p<0.05) にSES群で高圧で留置されていた。最大デバイス径 (ステント径または後拡張で用いたバルーン径) や他の使用デバイ

Table 2 Quantitative coronary angiographic analysis (segments)

	SES (n=46)	BMS (n=78)	p value
At baseline			
Reference diameter (mm)	2.96±0.75	2.89±0.75	NS
Minimal lumen diameter (mm)	0.96±0.46	0.65±0.46	<0.01
Diameter stenosis (%)	67.4±17.3	78.3±1.41	NS
Lesion length (mm)	17.6±9.4	15.6±9.1	NS
After procedure			
Reference diameter (mm)	3.08±0.66	2.99±0.65	NS
Minimal lumen diameter (mm)	2.88±0.58	2.83±1.25	NS
Diameter stenosis (%)	4.7±14.0	3.7±26.1	NS
At follow-up (month)			
Reference diameter (mm)	3.17±0.41	2.74±0.57	NS
Minimal lumen diameter (mm)	2.26±1.07	1.46±1.06	<0.01
Diameter stenosis (%)	31.8±31.8	46.1±36.6	<0.05
Acute gain (mm)	1.92±0.62	2.30±0.81	<0.01
Late loss (mm)	0.60±0.97	1.60±1.15	<0.01

Values are mean ±SD.

Abbreviations as in Table 1.

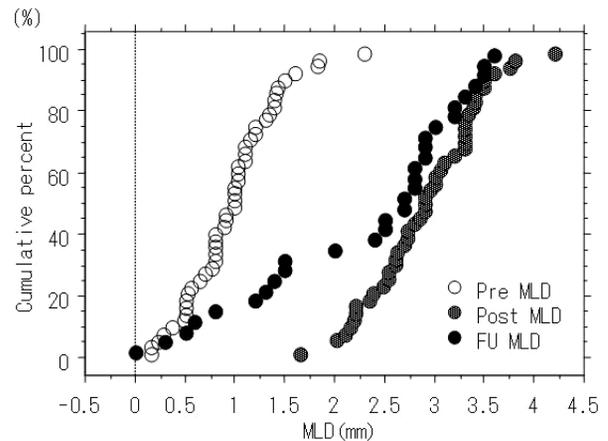


Fig. 1 Distribution of minimal lumen diameter

MLD = minimal lumen diameter; FU = follow-up.

スについては両群間で有意差は認められなかった (Table 3)。

3. 急性期および慢性期成績

手技成功はSES群で95%、BMS群では97%であった。両群ともに1例ずつ死亡、非Q波心筋梗塞が発生した。慢性期成績であるが、SES群で32/46病変、BMS群で69/78病変において血管造影での追跡が可能であった。再狭窄率がSES群で34%、BMS群で43%、標的病変血行再建率はそれぞれ25%、36%とともに高率

Table 3 Procedure

Variables	SES (n=46)	BMS (n=78)	p value
Rotablator	20(43%)	15(19%)	<0.01
5 in 6 technique	6(13%)	0	<0.01
Total stent length (mm)	25.3±11.5	21.7±11.1	<0.01
Maximum pressure (atm)	20.5±2.2	14.9±2.4	<0.05
Maximum device diameter (mm)	3.1±0.4	3.2±0.4	NS
Number of used devices			
Guide wire	2.1±1.1	1.8±1.1	NS
Balloon	1.6±0.9	1.3±0.8	NS
Stents	1.3±0.5	1.3±0.5	NS

Continuous values are mean ± SD.
Abbreviations as in Table 1.

であったが、両群間で有意差は認められなかった (Fig. 2).

慢性期の重大心事故はSES群で23%、BMS群で36%に発生したが、両群間で有意差は認められなかった。重大心事故の詳細を Table 4 で示した。

考 察

透析患者の冠動脈はしばしば蛇行しており、石灰化も著しい例が多いためPCIは困難となることが多い。そのような血管に対して、通過性に問題のある現在のSESを留置することは、しばしばロータブレーターなどの追加手技を要し、なんとかSESの留置に成功してもポリマーの剥離、ステント不拡張といった懸念を残す。そのような透析患者に対するSESの成績に関しては今日まで海外で少数例での報告を認めるのみで^{11,12)}、いまだ明らかにはなっていない。

SESの強力な再狭窄抑制効果はFIM¹⁷⁾、RAVEL³⁾といった、単純な病変を対象とした無作為試験で著明に現れており、C-SIRIUS¹⁾のような小血管、び慢性病変を対象とした無作為試験や、より現実的な複雑病変を含んだRESEARCH²⁾などのレジストリーになるにつれ、再狭窄率や標的病変血行再建率も上昇している。透析患者に対するPCIは、これらのどの試験よりも困難な病変が対象となっており、今回の研究の再狭窄率は34%と高率であった。

また、QCAの結果はlate lossが0.60 ± 0.97 mmと許容範囲であったが、再狭窄率は高率であった。このlate lossはEndeavor IIの9ヵ月でのlate lossと同様の成

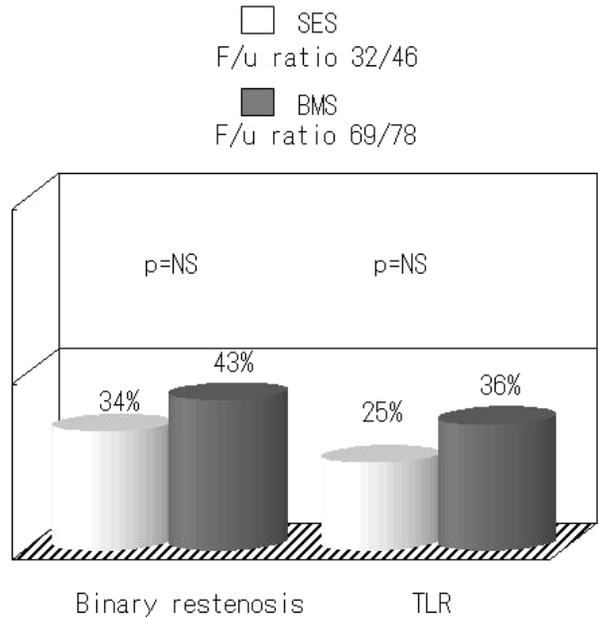


Fig. 2 Binary restenosis and target lesion revascularization

TLR = target lesion revascularization; F/u = follow-up. Other abbreviations as in Table 1.

Table 4 Major adverse cardiac events

Variables	SES	BMS	p value
In-hospital			
Death	n=42	n=74	
MI	1(2%)	1(1%)	NS
ID-TVR	1(2%)	1(1%)	NS
SAT	0	0	NS
SAT	0	1(1%)	NS
6-month			
Death	n=34	n=74	
MI	1(3%)	5(7%)	NS
ID-TVR	0	1(1%)	NS
ID-TVR	5(15%)	18(24%)	NS

MI=myocardial infarction; ID-TVR=ischemic driven target vessel; SAT=subacute thrombosis revascularization. Other abbreviations as in Table 1.

績¹⁸⁾であったが、Endeavor IIでの再狭窄率は13.3%であり、本研究との解離が認められた。本研究でのSES群の特徴として分布曲線において示されるように標準偏差が0.97 mmと比較的大きく、再狭窄のない例はlate lossがほとんど認められないが、高度の再狭窄を示す例も少なくなく、このことがlate lossからは考えにくい再狭窄の高さになったと推測された。

高い再狭窄の原因として推定されるものは、ステン

トの拡張不全, ポリマーの剥離, 薬剤の不均等分布などである. すなわち, 硬い石灰化病変ではステントは十分に拡張せず, また蛇行した石灰化の中をステントが進む際にポリマーが損傷される可能性があり, さらにステントが拡張しても圧着が悪く薬剤が十分に浸透しない可能性がある.

本研究では19例でSES留置後に血管内エコー法の施行が可能であり, そのうち16例で慢性期での血管造影の追跡が可能であった. 再狭窄であった5例となかった11例で外弾性膜横断面積には両群間で有意差はなかったが(13.82 ± 5.84 vs 14.00 ± 2.85 mm², $p = \text{NS}$), ステント横断面積は再狭窄例で小さい傾向にあった(4.52 ± 0.94 vs 6.02 ± 1.75 mm², $p = 0.09$). SES群は平均20気圧以上の高圧で留置したが, 積極的なステント留置前のロータブレーターによる病変修復や血管内超音波を使用しての, さらに後拡張の必要性が考えられた.

さらに, 再狭窄の期間は, 当研究においては8ヵ月やそれ以上の慢性期に生じるというより, 標的病変血行再建となった8例のうち4例が3ヵ月以内の早期に認められた. 透析患者において血小板凝集能の異常が指摘されており, 血栓との関与が示唆されるところである. 当研究においてほぼ全例でアスピリンとチクロピジンの内服を行っていたが, 血小板凝集閾値係数を

測定するなどして, より詳細な管理が必要と推察された.

本研究で再狭窄率や重大心事故でSES群とBMS群で有意差は認められなかったが, 分布曲線が示すようにSESが有効な症例が存在するのも事実である. 透析患者独特の血管に対して適切な治療手技の選択を行い, 詳細な経過観察をしていくことが今後の治療成績の改善につながると期待される.

本研究は限られた症例による単一施設, 後ろ向き研究であり, またSES群とBMS群の時代背景も異なっているため, さまざまなバイアスが存在する. 透析期間はSES群で有意に長期間であったが, 透析期間が再狭窄に関与するという報告もあり¹¹⁾, 今後の検討が必要である. また追跡造影率がSES群で70%, BMS群で88%である点, デバイスの使用頻度の違いといった点も限界の一つと考えられた.

結 語

透析患者におけるSES留置術の急性期成績は安全で有効であったが, 慢性期成績においてBMSを超える有用性は認められなかった. しかし, SESの使用によりlate lossの低下が認められており, SESの適切な使用のため, 今後のさらなる研究が必要であると考えられた.

要 約

背景: 透析患者の血管は, しばしば石灰化や蛇行が強いため経皮的冠動脈インターベンションは困難となり, 再狭窄率が非透析例に比べて高いことが知られている. さらに, シロリムス溶出ステント(SES)も, 透析患者の血管に対してはポリマーの脱落やステント不拡張といったリスクが高いことが知られている. 本研究は, 透析患者に対するSESの有効性と通常金属ステント(BMS)と比較することを目的とした.

方法と結果: 新規慢性透析42症例, 46病変(SES群)にSESを用いて治療を行った. また, その結果をBMSを用いて治療を行った74症例, 78病変(BMS群)と比較した. 平均年齢はSES群で 65.8 ± 9.3 歳, BMS群で 65.0 ± 8.7 歳と同様であったが, 平均透析期間がSES群で有意に長期間であった(9.2 ± 7.9 vs 6.5 ± 7.7 年, $p < 0.05$). 病変背景に両群間で差は認められなかった. 慢性期成績としてlate lossは, 有意にSES群で低値を認めた(0.60 ± 0.97 vs 1.60 ± 1.15 mm, $p < 0.01$). しかし, 再狭窄率はSES群で34%, BMS群で43%であり, 標的病変血行再建率がそれぞれ25%, 36%とともに有意差は認められなかった. また, 重大心事故(死亡, 心筋梗塞, 標的血管血行再建)もそれぞれ23%, 36%と, SES群で少数ではあるが, 有意差は認められなかった.

結論: 透析患者のインターベンションにおいてBMSと比べてSESの有用性は示すことができなかった. 病変によるSESの限界が示唆された.

文献

- 1) Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, Kuntz RE, Popma JJ, for the C-SIRIUS Investigators: 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**: 1110–1115
- 2) Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoye A, Degertekin M, Tanabe K, Daemen J, Liu T, McFadden E, Sianos G, Hofma SH, Smits PC, van der Giessen WJ, de Feyter PJ: Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare metal stent implantation in the “real world”: The Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) Registry. *Circulation* 2004; **109**: 190–195
- 3) Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R, for the RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions: A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1773–1780
- 4) Moussa I, Leon MB, Baim DS, O’Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M, Midwall J, Simonton CA, Keim E, Wang P, Kuntz RE, Moses JW: 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
- 5) Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, Guyon P, Lotan C, Schofer J, Seth A, Sousa JE, Wijins W, Berge C, Deme M, Stoll HP; e-Cypher Investigators: Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: One-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation* 2006; **113**: 1434–1441
- 6) Nakashima Y, Kataoka K, Taniguchi R, Miyamoto T, Hoshino-Nagai K, Makiyama T, Kato T, Horie T, Nagao K, Takatsu Y: A long dialysis period has a strong impact on restenosis after percutaneous coronary intervention (PCI) in chronic hemodialysis patients. *Jpn J Interv Cardiol* 2004; **19**: 41–46 (in Jpn with Eng abstr)
- 7) Haruta S, Kouno H, Ichinose H, Fujimoto Y, Akanuma H: Coronary intervention of patients with renal dysfunction in the stent-era. *Jpn J Cardiovasc Cathet Ther* 2002; **2**: 180–184 (in Jpn with Eng abstr)
- 8) Bonifacio DL, Malineni K, Kadakia RA, Soman SS, Sandberg KR, McCullough PA: Coronary calcification and cardiac events after percutaneous intervention in dialysis patients. *J Cardiovasc Risk* 2001; **8**: 133–137
- 9) Le Feuvre C, Dambrin G, Helft G, Tabet S, Beygui F, Legendre C, Peraldi MN, Vacheron A, Metzger JP: Comparison of clinical outcome following coronary stenting or balloon angioplasty in dialysis versus non-dialysis. *Am J Cardiol* 2000; **85**: 1365–1368
- 10) Le Feuvre C, Dambrin G, Helft G, Beygui F, Touam M, Grunfeld JP, Vacheron A, Metzger JP: Clinical outcome following coronary angioplasty in dialysis patients: A case-control study in the era of coronary stenting. *Heart* 2001; **85**: 556–560
- 11) Lotan C, Almagor Y, Kuiper K, Suttrop MJ, Wijins W: Sirolimus-eluting stent in chronic total occlusion: The SICTO study. *J Interv Cardiol* 2006; **19**: 307–312
- 12) Das P, Moliterno DJ, Charnigo R, Mukherjee D, Steinhilb SR, Sneed JD, Booth DC, Ziada KM: Impact of drug-eluting stents on outcomes of patients with end-stage renal disease undergoing percutaneous coronary revascularization. *J Invasive Cardiol* 2006; **18**: 405–408
- 13) Daemen J, Lemos P, Aoki J, Arampatzis C, Hype A, McFadden E, Serruys P: Treatment of coronary artery disease in dialysis patients with sirolimus-eluting stent: 1-year clinical follow-up of a consecutive series of cases. *J Invasive Cardiol* 2004; **16**: 685–687
- 14) Aoki J, Ikari Y, Nakajima H, Sugimoto T, Hara K: Coronary revascularization improves long-term prognosis in diabetes and nondiabetes end-stage renal disease. *Circ J* 2002; **66**: 595–599
- 15) Reusser LM, Osborn LA, White HJ, Sexson R, Crawford MH: Increased morbidity after coronary angioplasty in patients on chronic hemodialysis. *Am J Cardiol* 1994; **73**: 965–967
- 16) Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ: Long-term outcome of dialysis patients in the United States with coronary revascularization procedures. *Kidney Int* 1999; **56**: 324–332
- 17) Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, Seixas AC, Staico R, Mattos LA, Sousa AG, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW: Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: A quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; **103**: 192–195
- 18) Douglas JS Jr: Interventional cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45** (Suppl B): B4–B8