

## Pravastatin の冠動脈形成術後再狭窄 予防効果の検討：前向き無作為試験

## Preventive Effect of Pravastatin on Restenosis Following Coronary Angio- plasty : Prospective Randomized Trial

岩崎孝一郎  
草地 省蔵\*  
日名 一誠  
山崎 聡  
西山 修  
高石 篤志  
喜多 利正  
谷口 堯

Kohichiro IWASAKI  
Shozo KUSACHI\*  
Kazuyoshi HINA  
Satoshi YAMASAKI  
Osamu NISHIYAMA  
Atsushi TAKAISHI  
Toshimasa KITA  
Gyou TANIGUCHI

### Abstract

This study investigated the preventive effect of pravastatin on restenosis following successful transluminal coronary angiography (PTCA) in 109 consecutive patients. Patients were randomly and prospectively assigned to the pravastatin group (group P,  $n=57$ ) or the control group (group C,  $n=52$ ). The former received 10 mg/day pravastatin from the day of PTCA for 3 months. Restenosis was defined as a  $\geq 50\%$  diameter stenosis at follow-up angiography with a  $\geq 15\%$  reduction in luminal diameter compared to post-PTCA. The effect of pravastatin was analyzed in association with 7 clinical and 15 angiographic factors.

Follow-up rate, serum lipid levels (total cholesterol, triglyceride, and HDL-cholesterol), and clinical and angiographic backgrounds except age and angularity of the lesions were not significantly different between the two groups at PTCA. Three months later, total cholesterol decreased from  $222.3 \pm 35.1$  to  $179.2 \pm 31.2$  mg/dl in group P, but was unchanged in group C (from  $226.0 \pm 33.7$  to  $211.7 \pm 30.9$  mg/dl). The restenosis rate was not different between the two groups (35.6 vs 35.7% per patient, 32.0 vs 33.3% per lesion). Moreover, no relationship between restenosis rate and serum total cholesterol level at follow-up angiography was observed. Multivariate analysis, including 7 clinical and 15 angiographic factors, found neither pravastatin administration nor serum lipid levels were significantly correlated with decreased luminal diameter.

Pravastatin (10 mg/day) did not reduce the incidence of restenosis after PTCA when administered from the day of PTCA for 3 months.

### Key Words

cholesterol-lowering drug (pravastatin), coronary vessels, restenosis, angioplasty (trans-luminal)

### はじめに

再狭窄は経皮的冠動脈形成術 (percutaneous transluminal coronary angioplasty : PTCA) における最大の問題点の一つである。現在まで再狭窄予防として血小板

凝集抑制剤, 抗凝固剤, Ca拮抗剤, ステロイド, 魚油, ACE阻害剤など, 種々の薬剤が試みられているが, 魚油を用いた少数の研究で有効性が報告されているにすぎない。

Gellmanらは高コレステロール動脈硬化ラビットに

心臓病センター榊原病院 循環器科 : 〒700 岡山市丸ノ内 2-1-10; \*岡山大学医学部 第一内科

Department of Cardiology, Cardiovascular Center, Sakakibara Hospital, Okayama; \*The First Department of Internal Medicine, Okayama University School of Medicine, Okayama

Address for reprints : IWASAKI K, MD, Department of Cardiology, Cardiovascular Center, Sakakibara Hospital, Marunouchi 2-1-10, Okayama 700

Received for publication May 19, 1994; accepted August 1, 1994

大腿動脈形成術後に lovastatin を無作為に投与したところ、投与群は非投与群に比し、1ヵ月後の動脈内径の狭小化が軽く、内膜肥厚が軽度であったと報告している<sup>2)</sup>。さらに臨床では PTCA 後の再狭窄群は非再狭窄群に比べ、血清脂質値が有意に大であったとの報告があり<sup>3,4)</sup>、血清脂質レベルと再狭窄の関係が示唆されている。したがって血清脂質値を積極的に低下させることにより、再狭窄を予防しうる可能性が考えられる。Lovastatin よりも血清脂質低下作用の強い pravastatin を用いた基礎的・臨床的検討は報告されていない。そこでわれわれは、pravastatin が PTCA 後の再狭窄を予防しうるか否かを前向き無作為試験を用いて検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象

待期的 PTCA に成功した連続 109 例を対象とした。合併症を起こした例、PTCA 前より pravastatin, probucol を内服していた例は除外した。

### 2. 方法

前向き無作為試験を行った。すなわち乱数法により pravastatin 群 (P 群) 57 例と対照群 (C 群) 52 例の 2 群に分け比較検討した。なおインフォームドコンセントに関しては、試験の目的・内容について十分に説明し、患者の同意を得た。P 群は PTCA 当日より pravastatin 10 mg/day を投与し、3ヵ月後の再狭窄評価まで内服を続け、血清脂質として、総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪の測定を PTCA 前日および冠動脈造影再検の前日の早朝空腹時に行った。再狭窄評価は PTCA 後 3ヵ月 (2.5-3.9ヵ月、平均 3.1±0.4ヵ月) に冠動脈造影より判定した。狭窄度の測定はキャリパー法により行った。PTCA 成功の定義は、PTCA により 50% 以下に拡張が得られ、かつ PTCA 前より 20% 以上の狭窄度の減少があることとした。再狭窄の定義は、50% 以上の狭窄度かつ PTCA 直後より 15% 以上の狭窄度の増加があることとした<sup>5)</sup>。これらの定義に従って以下の項目を解析した。

#### 1) 患者背景因子、冠動脈形態因子

慢性期再狭窄には種々の因子が関与していると考えられ、したがって pravastatin 投与、血清脂質の因子の判定においては他の因子を考慮する必要があり、以下

Table 1 Patient characteristics

	Pravastatin	Control	p value
Patient number	45	42	
Age (yrs)	61.5±7.5	58.5±7.1	<0.05
Sex (female)	5(11.1%)	4 (9.5%)	NS
Unstable angina	1( 2.2%)	3 (7.1%)	NS
Recent-onset angina	11(24.4%)	13(31.0%)	NS
Vasospastic angina	4 (8.9%)	2 (4.8%)	NS
OMI	18(40.0%)	21(50.0%)	NS
DM	5(11.1%)	8(19.0%)	NS
Hypertension	16(35.6%)	18(42.9%)	NS
Smoking	24(53.3%)	29(69.0%)	NS
Vessel disease			
1VD	31(68.9%)	29(69.0%)	] NS
2VD	11(24.4%)	11(26.2%)	
3VD	3 (6.7%)	2 (4.8%)	
Target vessel			
LAD	28(62.2%)	22(52.4%)	] NS
RCA	12(26.7%)	12(28.6%)	
LCX	5(11.1%)	8(19.0%)	

OMI=old myocardial infarction; DM=diabetes mellitus; 1VD, 2VD, 3VD=one-vessel disease, two-vessel disease, three-vessel disease; LAD=left anterior descending artery; RCA=right coronary artery; LCX=left circumflex artery; NS=not significant

の 22 因子も検討した。すなわち患者関連因子として性、不安定狭心症、最近発症の狭心症 (2ヵ月以内の発症とした)、冠攣縮性狭心症、陳旧性心筋梗塞、糖尿病、高血圧、喫煙の 8 項目を、冠動脈形態因子として冠動脈罹患枝数、標的冠動脈、入口部病変、完全閉塞、分岐部病変、石灰化病変、偏心性病変、び慢性病変、病変長、血栓の有無、屈曲部病変、限局性内膜解離、大きい解離、再狭窄病変の 14 項目を挙げ、以下の pravastatin 投与および血清脂質因子とともに統計解析を行った。

#### 2) 血清脂質値の変化

総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪の 3 項目について、両群で PTCA 前および 3ヵ月後の値を比較した。

#### 3) 狭窄度の変化、再狭窄率

PTCA 前・後・3ヵ月後の狭窄度ならびに患者別・病変別再狭窄率を両群で比較した。

#### 4) 再狭窄率と総コレステロール値との関係

3ヵ月後の総コレステロール値と再狭窄率の関係について検討した。

#### 5) 再狭窄に関する因子の検討

慢性期再狭窄に pravastatin 投与、あるいは血清脂質

**Table 2** Morphologic factors of coronary artery lesions

	Pravastatin	Control	p value
Lesion number	50	48	
Ostium	1 (2.0%)	2 (4.2%)	NS
Total occlusion	8(16.0%)	9(18.8%)	NS
Bifurcation	8(16.0%)	11(22.9%)	NS
Calcification	5(10.0%)	12(25.0%)	NS
Eccentric	34(68.0%)	29(60.4%)	NS
Diffuse	5(12.0%)	3 (6.3%)	NS
Lesion length	7.00±5.17	7.64±4.90	NS
Thrombus	0 (0%)	0 (0%)	NS
>45°	6(12.0%)	0 (0%)	<0.05
Localized intimal tear	16(32.0%)	18(37.5%)	NS
Large dissection	6(12.0%)	8(16.7%)	NS
Restenotic lesion	3 (6.0%)	8(16.7%)	NS

Abbreviation as in Table 1.

因子が有意に関与しているかを検討する目的で、再狭窄の有無を目的変数、pravastatin 投与の有無・血清脂質値 (PTCA 前あるいは3ヵ月後)・上記の22項目を説明変数として多変量解析により解析した。

### 3. 統計解析

単変量解析では連続変数は正規分布検定、離散変数は $\chi^2$ 検定を用いた。4)については総コレステロール値を3段階に分け、 $3 \times 2$ の $\chi^2$ 検定を用いた。多変量解析では変量選択性段階的判別関数を用いた。

## 結 果

追跡率に関しては、3ヵ月後の冠動脈造影の施行率はP群45例(79%)で50枝、C群42例(80%)で48枝で、両群間に有意差を認めなかった。

#### 1. 患者背景因子、冠動脈形態因子 (Tables 1, 2)

年齢はP群が有意に高齢であるも、平均3歳にすぎず (P群とC群は $61.5 \pm 7.5$  vs  $58.5 \pm 7.1$ 歳)、冠動脈屈曲部はP群で有意に多い結果であった (12.0 vs 0%)。他の因子は両群で有意差を認めなかった。

#### 2. 血清脂質値の変化 (Table 3)

PTCA 前は総コレステロールはP群 $222.3 \pm 35.1$ 、C群 $226.0 \pm 33.7$  mg/dl, HDL コレステロールはP群 $40.4 \pm 10.8$ 、C群 $41.3 \pm 11.7$  mg/dl, 中性脂肪はP群 $182.2 \pm 87.5$ 、C群 $161.1 \pm 77.5$  mg/dl で両群で有意差を認め

**Table 3** Changes of serum lipids

	Pravastatin	Control	p value
Lesion number	50	48	
Total cholesterol (mg/dl)			
Pre-PTCA	$222.3 \pm 35.1$	$226.0 \pm 33.7$	NS
Follow-up	$179.2 \pm 31.2$	$211.7 \pm 30.9$	<0.01
HDL-cholesterol (mg/dl)			
Pre-PTCA	$40.4 \pm 10.8$	$41.3 \pm 11.7$	NS
Follow-up	$43.9 \pm 10.8$	$44.4 \pm 13.5$	NS
Triglyceride (mg/dl)			
Pre-PTCA	$182.2 \pm 87.5$	$161.1 \pm 77.5$	NS
Follow-up	$140.6 \pm 68.0$	$170.3 \pm 105.4$	NS

PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty. Other abbreviation as in Table 1.

**Table 4** Changes of coronary artery stenosis and restenosis rate

	Pravastatin	Control	p value
Lesion number	50	48	
Percent stenosis (%)			
Pre-PTCA	$79.2 \pm 13.4$	$74.2 \pm 17.1$	NS
Post-PTCA	$26.5 \pm 11.4$	$26.6 \pm 10.0$	NS
Follow-up	$42.9 \pm 23.0$	$40.9 \pm 23.3$	NS
Restenosis			
Per lesion	16/50 (32.0%)	16/48 (33.3%)	NS
Per patient	16/45 (35.6%)	15/42 (35.7%)	NS

Abbreviations as in Tables 1, 3.

なかった。3ヵ月後では総コレステロール値のみP群で有意に低下していた (P群 $179.2 \pm 31.2$  vs C群 $211.7 \pm 30.9$  mg/dl)。

#### 3. 狭窄度の変化、再狭窄率 (Table 4)

狭窄度はPTCA前がP群 $79.2 \pm 13.4\%$ 、C群 $74.2 \pm 17.1\%$ 、PTCA直後がP群 $26.5 \pm 11.4\%$ 、C群 $26.6 \pm 10.0\%$ 、3ヵ月後がP群 $42.9 \pm 23.0\%$ 、C群 $40.9 \pm 23.3\%$ で、いずれの時点でも両群で有意差を認めなかった。再狭窄率も病変別ではP群32.0%、C群33.3%、患者別ではP群35.6%、C群35.7%で、ともに両群で有意差を認めなかった。

#### 4. 血清脂質と再狭窄率との関係 (Table 5)

3ヵ月後の総コレステロール値に関して、再狭窄群と非狭窄群との間に有意差を認めなかった ( $p > 0.50$ )。

#### 5. 再狭窄に関与する因子の検討 (Table 6)

再狭窄の有無は限局性内膜解離、PTCA前狭窄度、び

**Table 5** Relationship between restenosis and serum cholesterol levels at follow-up angiography

Restenosis	Total cholesterol (mg/dl)			
	-179	180-219	220-	Total
Present	10	14	7	31
Absent	19	21	16	56
Total	29	35	23	87

 $p > 0.50$ **Table 6** Factors associated with restenosis: Stepwise linear discriminant function

Factor	Partial <i>F</i>	<i>p</i> value	
Dissection	5.001	<0.05	
Percent stenosis (pre-PTCA)	4.586	<0.05	
Diffuse	3.508	0.05<	<0.10
Calcification	3.419	0.05<	<0.10
Restenotic lesion	3.390	0.05<	<0.10
LAD	2.774	0.05<	<0.10
Ostium	2.232	0.05<	<0.10

Group 1: restenosis(-),  $n=66$ Group 2: restenosis(+),  $n=32$  $F=5.415$  ( $p<0.01$ )

Percent correct: group 1 80.3%, group 2 65.6%

Abbreviations as in Tables 1, 3.

慢性、石灰化、再狭窄病変、左前下行枝、入口部の7因子により判別可能である結果が得られた ( $F=5.415$ ,  $p<0.01$ ). Pravastatin 投与の有無あるいは血清脂質諸因子が、再狭窄に有意に関与するという成績は得られなかった。

## 考 察

われわれの研究から明らかになったことは以下の点である。

1) Pravastatin の投与により総コレステロール値は有意に低下した。しかし再狭窄率は低下しなかった。2) 総コレステロール値と再狭窄率には有意の関係を認めなかった。3) 再狭窄の有無には限局性内膜解離とPTCA 前狭窄度が有意に関与しており、血清脂質値や pravastatin 投与の有無は関与していなかった。4) したがって pravastatin 10 mg/day を PTCA 当日より投与による再狭窄予防効果はないと考えられた。

本検討からは各血清脂質値と再狭窄との間には有意の関連は得られなかった。Foley ら<sup>9)</sup> は 82 例に PTCA

を行い、総コレステロール、中性脂肪、HDL・LDL コレステロール、Apo A1, Apo B のいずれも再狭窄群と非再狭窄群で有意差はなかったと報告している。また、Schumacher ら<sup>7)</sup> も 65 例に PTCA を施行し、同様の結果を得ている。これらの血清脂質と再狭窄は無関係とする報告は、本検討結果と一致した。

他方、血清脂質値と再狭窄の関係を示唆する報告もあり、Reis ら<sup>3)</sup> は 186 例に PTCA を施行し、その再狭窄率は 32% であった。再狭窄群では非再狭窄群に比べてコレステロール/HDL コレステロール比 ( $6.5 \pm 2.2$  vs  $5.9 \pm 2.0$ ,  $p<0.05$ ) および中性脂肪 ( $233 \pm 210$  vs  $183 \pm 112$  mg/dl,  $p<0.05$ ) が有意に大であったと報告している。また多変量解析ではコレステロール/HDL コレステロール比のみが有意な関与を示すと報告している。一方、Shah ら<sup>4)</sup> は 68 例に PTCA を行い、HDL コレステロールが 40 mg/dl 以下の群では再狭窄率が 64% であったのに比し、40 mg/dl 以上の群では 17% と有意に低い再狭窄率であったと報告している。また Colyvas ら<sup>8)</sup> は 40 例に頸動脈内膜除去術を行い、再狭窄群では非再狭窄群に比し総コレステロール、中性脂肪、LDL・コレステロール、Apo B が有意に高値で、HDL コレステロールが有意に低値であり、多変量解析では HDL・LDL コレステロール、Apo B が別々に再狭窄に関与していたと報告している。

われわれの検討においては血清脂質と再狭窄に有意の関連は認められず、これらの報告とは異なっていた。その原因は明らかではないが、われわれの症例では PTCA 前の総コレステロール、中性脂肪値がさほど高くなく、HDL コレステロール値がさほど低くなかったことも一因と考えられた。

HMG-CoA reductase 抑制剤が PTCA 後再狭窄を予防する機序として 2 つの因子が報告されている。第 1 はコレステロール生合成抑制および LDL 受容体数の増加による血清コレステロール値の低下作用であり、第 2 は DNA 合成に必須である mevalonate の代謝産物を細胞内より除去する作用である<sup>9,10)</sup>。Gellman らの動物実験の報告では lovastatin 投与群、プラセボ群ともに血清コレステロール値は有意に低下したが、その低下率は両群で有意差がなく、第 2 の機序を推定している<sup>2)</sup>。したがって本検討で pravastatin が再狭窄率を有意に低下させなかった原因として、10 mg/day の投与量では血清中のコレステロールは有意に低下しても、組織内の

pravastatin 濃度は十分上昇しなかったために DNA 合成抑制効果が乏しかった可能性も考えられる。

本検討からは、HMG-CoA reductase 抑制剤の一つである pravastatin は PTCA における慢性期再狭窄に有意の影響を及ぼさなかった。臨床例における HMG-CoA reductase 抑制剤を用いた最初の報告は Sahni ら<sup>11)</sup>による。彼らは 157 例に無作為に lovastatin 20-40 mg/day を PTCA 当日より投与した。再狭窄率は患者別で lovastatin 群 12%、コントロール群 45%、病変別で lovastatin 群 13%、コントロール群 42% と lovastatin 投与により再狭窄は有意に低下した。しかし彼らの症例の追跡率は lovastatin 群 55%、コントロール群 37% とかなり低く、症例全体の再狭窄率を正確に反映していない可能性が考えられる。

他方、本検討と矛盾しない報告として Lovastatin Restenosis Trial がある<sup>12,13)</sup>。404 例を対象とした大規模な多施設研究である。Lovastatin 40 mg/day を PTCA 前 7-10 日より投与し、6 ヶ月後に再狭窄を評価している。再狭窄は 39% であり、lovastatin 群とプラセボ群で有意差を認めない結果が報告されている。この trial は、症例数も十分で、われわれの結果はそれを追認するものであった。

再狭窄に関与する因子は多数報告されており、pravastatin の効果を判定するさいには多数の因子を同時に考慮した解析が必須と考えられるので、われわれは多変量解析を用いた検討も行った。その結果、再狭窄には限局性内膜解離、PTCA 前狭窄度、び漫性、石灰化、再狭窄病変、左前下行枝、入口部の 7 因子が関与しており、血清脂質値や pravastatin 投与の有無は関与していなかった。冠動脈解離については限局性内膜解離を有する例は明らかな解離なしあるいは haziness のみの例に比べて再狭窄は少なく<sup>14)</sup>、大きい解離は再狭窄に関与しているとする報告が多い<sup>15)</sup>。PTCA 前狭窄度、び漫性、石灰化、再狭窄病変、左前下行枝、入口部の 6 因子は従来より再狭窄に関与することが報告されている<sup>16-18)</sup>。これらの本検討結果と矛盾しない慢性期再狭窄に関与する因子の報告は、われわれの検討

における対象および方法が妥当であったことが支持される。

最後に、われわれの研究における限界としては、次の 3 点が考えられる。第 1 は投与の時期と量の問題である。魚油の再狭窄予防効果についての報告をみると、エイコサペンタエン酸を PTCA 前 6-21 日より 2.7-3.2 g 投与した研究<sup>19)</sup>では再狭窄は有意に低下しているが、PTCA 前日より 1.8 g 投与の研究<sup>20)</sup>では再狭窄予防効果はなかった。われわれの研究においても、より多量をより早期より投与した場合には有効であったかもしれない。しかし Lovastatin Restenosis Trial<sup>12)</sup>はそのような投与方法を用いているが無効であった。

第 2 は power analysis の問題である。臨床例での最初の研究である Sahni らの報告では lovastatin により再狭窄率が 1/3 から 1/4 に減少していたので、われわれの研究では 80% の power で再狭窄率 30% を 10% に低下させることを証明できる症例数として、各群 50 例、総数 100 例を設定した。80% の power で再狭窄率 30% を 15% に低下させるためには 200 例が必要と考えられる<sup>21)</sup>ので、症例数が多ければ有意差が出た可能性は残る。しかしながら、再狭窄率が両群でほぼ同様であり、P 群が減少傾向も認められないことより、症例数の問題は小と推定され、症例数を増加させても同様の結果と推測される。

第 3 は追跡率が低いことである。Kuntz らは追跡率が 80% 未満の場合、selection bias が生じる可能性があることを報告している<sup>22)</sup>。われわれの症例の追跡率は 79-80% と許容できる下限値であるので、追跡されなかった症例の結果次第で両群で有意差を生じる可能性は残る。しかし第 2 の限界の場合と同様、再狭窄率が両群でほぼ同じで P 群で減少傾向もないことより、追跡率が改善しても同様の結果と推測される。

## 結 語

Pravastatin 10 mg/day を PTCA 当日から投与することによる再狭窄予防効果はないと考えられた。

## 要 約

再狭窄は PTCA における重要な課題であり、実験的には HMG-CoA reductase inhibitor が PTCA 後の再狭窄を軽減することが報告されている。本研究では、pravastatin が PTCA 後再狭窄を予防しうるか否かを解明することを目的として検討を行った。

対象は待機的 PTCA 成功連続 109 例で、前向き無作為試験により pravastatin 群 (P 群,  $n=57$ ) と対照群 (C 群,  $n=52$ ) に分けた。P 群は PTCA 当日より 3 ヶ月後まで pravastatin 10 mg/day を投与した。再狭窄の定義は 50% 以上の狭窄度かつ PTCA 直後より 15% 以上の狭窄度の増加があることとした。Pravastatin の効果につき患者関連因子 7 項目、冠動脈形態因子 15 項目とともに検討した。

P 群が高齢で冠動脈屈曲部が多い以外は追跡率、血清脂質値 (総コレステロール, HDL コレステロール, 中性脂肪)、患者背景、冠動脈形態因子は両群で有意差を認めなかった。P 群では総コレステロールは  $222.3 \pm 35.1$  から  $179.2 \pm 31.2$  mg/dl に有意に低下したが、C 群では  $226.0 \pm 33.7$  から  $211.7 \pm 30.9$  mg/dl と有意の変化を認めなかった。再狭窄率は両群で有意差を認めなかった (患者別 35.6 vs 35.7%, 病変別 32.0 vs 33.3%)。さらに再狭窄率と 3 ヶ月後の総コレステロール値には有意の関係を認めなかった。患者関連因子 7 項目、冠動脈形態因子 15 項目を含む多変量解析では pravastatin 投与の有無・血清脂質因子は再狭窄に有意の関与を認めなかった。

以上より、pravastatin 10 mg/day を PTCA 当日から投与することによる再狭窄予防効果は乏しいと考えられた。

*J Cardiol* 1995; 25: 15-21

## 文 献

- 1) Kuntz RE, Baim DS : Defining coronary restenosis : Newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation* 1993; **88** : 1310-1323
- 2) Gellman J, Ezekowitz MD, Sarembock IJ, Azrin MA, Hochomowitz LE, Lerner E : Effect of lovastatin on intimal hyperplasia after balloon angioplasty : A study in an atherosclerotic hypercholesterolemic rabbit. *J Am Coll Cardiol* 1991; **17** : 251-259
- 3) Reis GJ, Kuntz RE, Silverman D, Pasternak RC : Effects of serum lipid levels on restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1991; **68** : 1431-1435
- 4) Shah PK, Amin J : Low high-density lipoprotein level is associated with increased restenosis rate after coronary angioplasty. *Circulation* 1992; **85** : 1279-1285
- 5) Lesperance J, Bourassa MG, Schwartz L, Hudon G, Laurier J, Eastwood C, Kazim F : Definition and measurement of restenosis after successful coronary angioplasty : Implication for clinical trials. *Am Heart J* 1993; **125** : 1394-1408
- 6) Foley JB, Younger K, Foley D, Kinsella A, Molloy M, Crean PA, Gearty G, Gibney M, Walsh MJ : Lipids and fatty acids and their relationship to restenosis. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1992; **25** : 25-30
- 7) Schumacher M, Eber B, Toplak H, Klein W : Routine lipid profile in patients with and without restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1992; **70** : 1640
- 8) Colyvas N, Rapp JH, Phillips NR, Stoney R, Perez S, Kane JP, Havel RJ : Relation of plasma lipid and apoprotein levels to progressive intimal hyperplasia after arterial endarterectomy. *Circulation* 1992; **85** : 1286-1292
- 9) Grundy SM : HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1988; **319** : 24-32
- 10) Fairbanks KP, Witte LD, Goodman DS : Relationship between mevalonate and mitogenesis in human fibroblasts stimulated with platelet derived growth factor. *J Biol Chem* 1984; **259** : 1546-1551
- 11) Sahni R, Maniet AR, Voci G, Banka VS : Prevention of restenosis by lovastatin after successful coronary angioplasty. *Am Heart J* 1991; **121** : 1600-1608
- 12) Weintraub WS, Boccuzzi SJ, Brown CL, Cohen CL, Hirsch LJ, King SB, Alexander RW, and the Lovastatin Restenosis Trial Group : Background and methods for the Lovastatin Restenosis Trial after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1992; **70** : 293-299
- 13) Lovastatin Restenosis Trial Study Group : Lovastatin Restenosis Trial : Final results. *Circulation* 1993; **88** (Suppl I) : I-506
- 14) Leimgruber PR, Roubin GS, Anderson HV, Bredlau CE, Whitworth HB, Douglas JS, King SB III, Gruenzig AR : Influence of intimal dissection on restenosis after successful coronary angioplasty. *Circulation* 1985; **72** : 530-535
- 15) Guiteras Val P, Bourassa MG, David PR, Bonan R, Crepeau J, Dyrda I, Lesperance J : Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty : The Montreal Heart Institute experience. *Am J Cardiol* 1987; **60** (Suppl) : B50-B55
- 16) Simpfendorfer C, Belardi J, Bellamy G, Galan K, Franco I, Hollman J : Frequency, management and follow-up of patients with acute coronary occlusions after percutaneous transluminal

- coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1987; **59** : 267–269
- 17) Mata LA, Bosch X, David PR, Rapold HJ, Corcos T, Bourassa MG : Clinical and angiographic assessment 6 months after double vessel percutaneous coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1985; **6** : 1239–1244
- 18) Leimgruber PP, Roubin GS, Hollman J, Cotsonis GA, Meier B, Douglas JS, King SB III, Gruenzig AR : Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. *Circulation* 1986; **73** : 710–717
- 19) Dehmer GJ, Popma JJ, van den Berg EK, Eichhorn EJ, Prewitt JB, Campbell WB, Jennings L, Willerson JT, Schmitz JM : Reduction in the rate of early restenosis after coronary angioplasty by a diet supplemented with n-3 fatty acids. *N Engl J Med* 1988; **319** : 733–740
- 20) Grigg LE, Kay TWH, Valentine PA, Larkins R, Flower DJ, Manolas EG, O’Dea K, Sinclair AJ, Hopper JL, Hunt D : Determinants of restenosis and lack of effect of dietary supplementation with eicosapentaenoic acid on the incidence of coronary artery restenosis after angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1989; **13** : 665–672
- 21) Popma JJ, Califf RM, Topol EJ : Clinical trials of restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1991; **84** : 1426–1436
- 22) Kuntz RE, Keaney KM, Senerchia C, Baim DS : A predictive method for estimating the late angiographic results of coronary intervention despite incomplete ascertainment. *Circulation* 1993; **87** : 815–830