

Bartosz Bychowiec

RYZIKO WYSTĄPIENIA POWIKŁAŃ SERCOWO –  
NACZYNIOWYCH W OBSERWACJI ODLEGŁEJ U PACJENTÓW  
PO IMPLANTACJI STENTÓW LEKOWYCH

Rozprawa doktorska

Promotor: dr hab. med. Andrzej Minczykowski

Katedra i Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób

Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego

im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. Henryk Wysocki

Poznań 2012

## Spis treści

Wykaz najczęściej stosowanych skrótów .....	4
1. Wstęp .....	5
1.1. Historia cewnikowania serca.....	5
1.2. Stenty lekowe .....	10
1.2.1. Wskazania kliniczne do implantacji DES.....	10
1.2.2. Budowa i działanie stentów lekowych. ....	11
1.2.3. Powikłania po zabiegach PCI. ....	12
1.2.4. Kontrowersje wokół DES. ....	13
1.2.5. Zakrzepica w stencie, definicja ARC .....	14
1.2.6. Stosowanie leków przeciwplatekcyjnych po zabiegach PCI. ....	15
1.3. Stenty lekowe w dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych. ....	16
2. Cel pracy .....	28
3. Materiał i Metody.....	29
3.1. Opis grupy.....	29
3.2. Metody statystyczne .....	30
4. Wyniki.....	32
4.1. Ogólne zestawienie zdarzeń niepożądanych zarejestrowanych w przeprowadzonym badaniu.....	32
4.2. Ocena związku MACE z czynnikami powiązanymi bezpośrednio z wykonywaną procedurą inwazyjną .....	32
4.2.1. Typ zastosowanego stentu (SES/PES). ....	32
4.2.2. Wykonanie predylatacji w trakcie zabiegu PCI. ....	34
4.2.3. Wykonanie postdylatacji w trakcie zabiegu.....	35
4.2.4. Długość zastosowanego stentu.....	37
4.2.5. Średnica zastosowanego stentu.....	38
4.2.6. Ciśnienie rozprężenia stentu .....	39
4.2.7. Liczba użytych stentów .....	41

4.3. Wystąpienie MACE a podwójna terapia przeciwplatekowa .....	43
4.3.1. Zależność wystąpienia MACE od czasu stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej (powyżej 1 roku / poniżej 1 roku). .....	43
4.3.2. Czas bez podwójnej terapii przeciwplatekowej a ryzyko wystąpienia MACE .....	45
4.4. Związek wystąpienia MACE z charakterystyką kliniczną .....	47
4.4.1. Wiek .....	47
4.4.2. Cukrzyca .....	49
4.4.3. Nadciśnienie .....	50
4.4.4. Przebyty zawał .....	51
4.4.5. TIMI przed zabiegiem .....	53
4.4.6. Hipercholesterolemia .....	54
4.4.7. Płeć .....	56
4.5. Porównanie z badaniem referencyjnym .....	57
4.6. Eksploratywna analiza danych .....	60
5. Dyskusja i podsumowanie .....	62
5.1. Dyskusja wyników badania .....	62
5.2. Ograniczenia badania .....	73
6. Wnioski .....	74
DODATEK – Ankieta użyta w badaniu .....	75
Streszczenie .....	79
Abstract .....	83
Bibliografia .....	86

## Wykaz najczęściej stosowanych skrótów

PTCA – przeszłorna angioplastyka wieńcowa (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*)

DES – stenty lekowe (*drug eluting stents*)

BMS – stenty metalowe (*bare metal stent*)

CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe (*Coronary Artery Bypass Graft*)

POBA – angioplastyka balonowa (*plain „old” balloon angioplasty*)

PCI – przeszłorne interwencje wieńcowe (*percutaneous coronary interventions*)

FDA – Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*)

ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (*European Society of Cardiology*)

MACE – poważne, niekorzystne incydenty sercowo-naczyniowe (*major adverse cardiac events*)

ST – zakrzepica w stencie (*stent thrombosis*)

SES – stent lekowy pokryty sirolimusem (*sirolimus eluting stent*)

PES – stent lekowy pokryty paclitaxelem (*paclitaxel eluting stent*)

EES – stent lekowy pokryty everolimusem (*everolimus eluting stent*)

ARC – Akademickie Konsorcjum Badawcze (*Academic Research Consortium*)

OZW – ostry zespół wieńcowy

ASA – kwas acetylosalicylowy (*acetylsalicylic acid*)

TVR - ponowny zabieg na operowanym uprzednio naczyniu (*target vessel revascularization*)

TLR - ponowny zabieg na operowanej uprzednio zmianie (*target lesion revascularization*)

WDHR – Western Denmark Heart Registry

DAPT – podwójna terapia przeciwplatetkowa (*dual antiplatelet therapy*)

IVUS – ultrasonografia wewnątrznacyniowa (*intravascular ultrasound*)

OCT - optyczna koherentna tomografia (*optical coherence tomography*)

AHA - Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (*American Heart Association*)

TIMI – skala określająca przepływ wieńcowy (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*)

# 1. Wstęp

Od ponad 30 lat kardiologia interwencyjna jest jedną z najdynamiczniej rozwijających się dziedzin medycyny. Od czasu pierwszej przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PTCA ang. percutaneous transluminal coronary angioplasty) wykonanej w 1977 roku przez Andreeasa Gruentziga liczba procedur inwazyjnych stale rośnie. W roku 1997 przeprowadzono już ponad milion, a w 2001 dwa miliony tego typu zabiegów, co uczyniło PTCA najczęściej wykonywaną procedurą zabiegową na świecie. W dobie ciągle rozszerzających się wskazań implantacja stentów lekowych (DES ang. drug eluting stents) staje się metodą z wyboru, a zatem bezpieczeństwo ich stosowania wydaje się mieć kluczowe znaczenie. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia poddające w wątpliwość bezpieczeństwo stosowania stentów powlekanych w perspektywie odległej w porównaniu do stentów metalowych (BMS ang. bare metal stent). Jednakże wciąż nowe publikacje dużych, światowych rejestrów wykazały, iż odsetek zdarzeń niepożądanych w grupach pacjentów po implantacji BMS i DES nie różni się [1-3].

## 1.1. Historia cewnikowania serca.

Jednym z największych osiągnięć medycyny ubiegłego stulecia był rozwój technik cewnikowania serca. Umożliwił on dokładniejsze diagnozowanie, a przede wszystkim skuteczniejsze leczenie choroby wieńcowej, wad zastawkowych oraz wrodzonych wad serca. Cewnikowanie zbudowało naukowe podstawy badań nad układem sercowo-naczyniowym, a także pozwoliło zrozumieć anatomię i fizjologię układu krążenia, otwierając przed badaczami możliwości, jakich nigdy nie dałyby im techniki nieinwazyjne. Co więcej, rozwój tych ostatnich nie mógłby się dokonać bez pomiarów uzyskiwanych w sposób inwazyjny, które walidowały uzyskiwane nieinwazyjnie wyniki i potwierdzały, lub nie, skuteczność i dokładność nowych metod. Ukoronowaniem i docenieniem tych osiągnięć było przyznanie w roku 1956 Nagrody Nobla z dziedziny medycyny i fizjologii trzem pionierom cewnikowania serca: Cournandowi, Richardsowi i Forssmannowi [1-3].

Idea kaniulacji organów sięga 3000 lat p.n.e., kiedy to starożytni Egipcjanie, a następnie Grecy i Rzymianie cewnikowali pęcherz moczowy za pomocą rurek wykonanych z brązu, złota bądź ze srebra. Około roku 400 p.n.e., a więc w czasach Hipokratesa, cewnikowanie

wykonywano na zwłokach, pompując do aorty powietrze i wodę, starając się zrozumieć funkcjonowanie zastawek w sercu. W roku 1651 Harvey wykonał kaniulację żyły głównej dolnej, obalając powszechnie panujący pogląd, jakoby krew żylna płynęła „na obwód”, a nie do płuc. Niespełna 20 lat później, w roku 1667, Lower po raz pierwszy zastosował cewnik naczyniowy w celach leczniczych. Była to srebrna rurka, której użył do transfuzji krwi z tętnicy szyjnej owcy do żyły szyjnej człowieka. Pierwsze cewnikowanie serca miało miejsce w 1771 roku, kiedy to Hales dokonał krwawego pomiaru ciśnienia w komorach serca konia [2].

Twórcą nazwy „cewnikowanie serca” był francuski naukowiec Bernard, który w roku 1847 jako pierwszy dokonał prawidłowego zapisu ciśnień wewnątrzsercowych. Był również autorem opisu cewnikowania prawego i lewego serca z dostępu przez tętnicę udową. Jednak prawdziwym przełomem rodzącej się kardiologii inwazyjnej było odkrycie 9 listopada 1895 roku promieniowania X przez Roentgena. Już w następnym roku Williams nagrał fluoroskopowy obraz bijącego serca [1-3].

Kolejna era kardiologii interwencyjnej przypada na lata 1929 – 1949. Jednym z najwybitniejszych naukowców tamtego okresu był Werner Forssmann – ojciec cewnikowania „prawego” serca. W tamtych czasach powszechna była opinia, iż każda ingerencja w tak złożony narząd, jakim jest ludzkie serce, musi zakończyć się zgonem. Wobec sprzeciwu przełożonych na przeprowadzenie eksperymentu na pacjencie, Forssmann zdecydował się na cewnikowanie własnego serca. W lipcu 1929 roku przez lewą żyłę łokciową wprowadził sobie cewnik Foley’a do prawego przedsionka, po czym udał się do pracowni rentgenowskiej, gdzie udokumentował jego położenie na kliszy. Tego samego dnia Werner Forssmann został zwolniony z pracy. Niedługo później zniechęcony oporem środowisk medycznych zajął się urologią i nigdy już nie powrócił do badań nad ludzkim sercem. Doświadczenia Forssmanna otworzyły nowy rozdział w kardiologii. Już w roku 1930 Klein w trakcie cewnikowania prawostronnego dokonał pomiaru rzutu serca w oparciu o równania Ficka [1-3].

W latach 1936 – 44 Cournand i Richards rozwinęli założenia Forssmanna, opracowując reguły cewnikowania prawej komory oraz tętnicy płucnej. Cała trójka w roku 1956 za swoje wybitne osiągnięcia została uhonorowana Nagrodą Nobla [2].

Ostatnią wielką postacią opisywanego okresu był Charles Dotter, który wprowadził teoretyczne podstawy angioplastyki.

Równocześnie z tymi odkryciami postępował stały rozwój zarówno technik rentgenowskich, jak i coraz bezpieczniejszych środków kontrastowych [1-3].

Trzecia era kardiologii interwencyjnej to lata 1950 – 1957. Był to okres, w którym rodziła się wiedza dotycząca cewnikowania „lewego” serca. Początki nie były łatwe. Próby bezpośredniego nakłucia aorty i lewej komory kończyły się na ogół śmiercią pacjenta (Nuvoli 1936r.). W 1951 roku Ponsdomenech i Nunez wykonali pierwszą wentrykulografię, podając kontrast z prawej komory do lewej poprzez nakłucie przegrody międzykomorowej. Z biegiem czasu coraz więcej lekarzy decydowało się na cewnikowania lewostronne poprzez kaniulację tętnic obwodowych, odstępując od bardzo ryzykownych zabiegów nakłucia aorty lub ścian serca [1-3].

Kardiologia inwazyjna, jaką znamy dziś, narodziła się w drugiej połowie XX wieku. Kolejnym etapem po cewnikowaniu lewo- i prawostronnym było uwidocznienie tętnic wieńcowych. Przed rokiem 1958 pojawiały się sporadycznie doniesienia o nieselektywnym i tylko częściowym zobrazowaniu tych naczyń. Były to zazwyczaj próby obarczone bardzo dużym ryzykiem, związane z bezpośrednim nakłuciem aorty bądź lewej komory w trakcie wykonywania aortografii [2].

30 października 1958 roku Sones po wykonaniu wentrykulografii u chorego z wadą zastawkową wycofał cewnik do aorty, celem wykonania aortografii. Do momentu wstrzyknięcia kontrastu nie zauważył, że kateter przez przypadek zaintubował ostium prawej tętnicy wieńcowej. Sones, spodziewając się wystąpienia migotania komór, rozpoczął przygotowania do otwarcia klatki piersiowej pacjenta i wykonania bezpośredniego masażu serca. W tamtych czasach znane były liczne przypadki nagłego zatrzymania krążenia w trakcie cewnikowań lewostronnych, natomiast nie było jeszcze defibrylatorów oraz nie była znana technika pośredniego masażu serca. Ku zaskoczeniu Sones’a u pacjenta pojawiła się asystolia, a zaraz po niej bradykardia zatokowa. Pacjent bez większych komplikacji przeżył zabieg, a Sones – autor pierwszej selektywnej koronarografii – wpadł na pomysł selektywnej intubacji tętnic wieńcowych za pomocą specjalnie uformowanych cewników. W kwietniu 1959 roku, na jego potrzeby, wyprodukowano cewniki dedykowane do badania prawej i lewej tętnicy wieńcowej. Ich kształt i wielkość zapewniały selektywne podanie środka kontrastowego do naczyń, równocześnie nie powodując całkowitej okluzji ostiów, co znacznie zmniejszyło ryzyko wystąpienia migotania komór [2].

Po wieloletnich pracach, w 1962 roku, Sones opublikował swoje dokonania w czterostronnicowym artykule. Posiadał już wtedy liczną bazę obrazów z koronarografii. Jako pierwszy udowodnił też, że tętnica piersiowa wewnętrzna implantowana do miokardium (popularny wówczas zabieg Vineberga) pozostaje drożna wiele lat po operacji i jest źródłem rozwijającego się krążenia obocznego [2].

Kolejny przełom nastąpił w 1967 roku, kiedy to Judkins i Amplatz, niezależnie od siebie, wprowadzili nowe typy cewników i rozwinęli technikę nakłucia tętnicy udowej (Sones używał jako dostępu tętnicy ramiennej), co znacząco ułatwiło i skróciło procedurę. W chwili obecnej cewniki Judkinsa używane są w większości pracowni naczyniowych na świecie jako podstawowe narzędzie podczas koronarografii [1-3].

Systematyczny wzrost liczby wykonywanych zabiegów oraz stały rozwój sprzętu przełożyły się na poprawę bezpieczeństwa pacjentów. Zaczęto również zmieniać podejście do leczenia niektórych chorób takich jak np. ostre zespoły wieńcowe. Wiedza z cewnikowania przełożyła się na wprowadzenie nowych leków i strategii postępowania. Okazało się, że koronarografia u pacjenta w trakcie zawału serca jest procedurą bezpieczną. W roku 1976 Chazov, a w 1979 Rentrop pokazali, że niezwłoczna rewaskularyzacja mięśnia sercowego przy pomocy dowieńcowego podawania streptokinazy, czy też rekanalizacja tętnicy drutem angioplastycznym wraz z podaniem środka fibrynolitycznego, daje znakomite efekty w perspektywie odległej i znacząco redukuje śmiertelność w fazie leczenia szpitalnego. Spowodowało to gwałtowny rozwój badań nad nowymi lekami fibrynolitycznymi w latach osiemdziesiątych [2,3].

Coraz częściej zaczęto dostrzegać możliwość innego niż chirurgiczne leczenia choroby wieńcowej. Tym samym kardiologia interwencyjna paradoksalnie stawała się dziedziną coraz mniej inwazyjną w stosunku do kardiochirurgii [2,3].

Jak wspomniano wcześniej, twórcą terminu i idei angioplastyki był Dotter. Wykonał on w roku 1964 wraz ze swoim uczniem Judkinsem pierwszą zamierzoną angioplastykę. Zabieg dotyczył tętnicy podkolanowej 82-letniej pacjentki z gangreną, która nie zgadzała się na amputację kończyny. Pomimo niewątpliwego sukcesu (chora wyzdrowiała) liczne ograniczenia metody i przede wszystkim dostępnego sprzętu sprawiły, że technika nie spotkała się z uznaniem środowisk medycznych. Dopiero lata 70-te XX wieku przyniosły spodziewany przełom wraz z pojawieniem się na scenie ojca współczesnej kardiologii interwencyjnej Andresa Gruentzig'a. Zainspirowany pracami Dotter'a wprowadził do użytku



specjalnie zaprojektowany i wykonany we własnej kuchni balon. Po raz pierwszy wykorzystał go z powodzeniem w 1974 roku w trakcie angioplastyki tętnicy udowej powierzchownej u jednego ze swoich pacjentów. W roku 1976 dysponował już systemem na tyle zminiaturyzowanym, że mógł go użyć w naczyniach wieńcowych. Należy dodać, iż do tego momentu balony nadal powstawały głównie w jego kuchni. Po udanych eksperymentach na zwierzętach i zwłokach Gruenzig przedstawił wyniki swojej pracy na kongresie AHA w listopadzie 1976 roku, co spotkało się z dużym sceptycyzmem. Pomimo tego, już w maju roku 1977 Gruenzig i Myler wykonali pierwszy zabieg angioplastyki wieńcowej u chorego w trakcie pomostowania aortalno – wieńcowego (CABG) [1-3].

16 września 1977 roku Andreas Gruenzig przeprowadził w Zurychu pierwszy zabieg angioplastyki wieńcowej u przytomnego pacjenta. U 37-letniego chorego w koronarografii wykryto izolowane zwężenie w proksymalnym odcinku gałęzi przedniej zstępującej. Pacjent zgodził się na zabieg, wiedząc, że jest pierwszym chorym na świecie poddawanym takiej procedurze. Wraz z licznym zespołem kardiochirurgów, anestezjologów i kardiologów zwężenie zostało poszerzone dwoma inflacjami balonu. Po zabiegu zanotowano normalizację ciśnień za zmianą, a angiografia wykazała znaczącą redukcję zwężenia. Jedynym powikłaniem po zabiegu był przejściowy blok prawej odnogi pęczka Hisa. Pomimo braku dolegliwości wieńcowych u chorego wykonano kontrolne koronarografie miesiąc i 10 lat po zabiegu. Oba badania nie wykazały cech restenozy w naczyniu. Tym razem środowisko medyczne było gotowe na przyjęcie nowych idei. Nastąpił lawinowy rozwój sprzętu, który trwa do dnia dzisiejszego [1-3].

Andreas Gruenzig zginął w katastrofie samolotu, który sam pilotował 27 października 1985 roku w wieku 46 lat. Do końca zajmował się rozwojem kardiologii inwazyjnej. Pracował między innymi nad wprowadzeniem stentów wieńcowych, angioplastyką laserową czy też ultrasonografią wewnątrzwieńcową. Rok 1985 był wyjątkowo smutny dla kardiologii interwencyjnej, Dotter, Sones i Judkins również zmarli w tym roku [2].

Coraz większa liczba wykonywanych zabiegów angioplastyki balonowej zwróciła uwagę na problem tzw. restenozy, czyli nawrotu zwężenia w poszerzonym miejscu. Odsetek restenoz po zabiegach POBA (ang. plain „old” balloon angioplasty) wynosił nawet 30 - 50%. U około 3% chorych dochodziło również do zawału serca na skutek ostrego zamknięcia uprzednio poszerzonej tętnicy. W celu zmniejszenia liczby ponownych rewaskularyzacji wprowadzono do powszechnego użytku protezy naczyniowe nazywane stentami. W chwili obecnej ponad

80% przezskórnych interwencji wieńcowych (PCI ang. percutaneous coronary interventions) przebiega z ich implantacją [4].

Pierwsza generacja stentów to stalowe stenty samorozprężalne (Wallstent). W roku 1987 przeprowadzono pierwszy udany zabieg implantacji tego rodzaju urządzenia. Następnie zaczęto umieszczać metalowy szkielet na balonie. Po jego rozprężeniu stent „wbijał” się w ścianę naczynia, przywracając pełną drożność tętnicy (np. Palmaz-Schatz, Gianturco-Roubin Flex-Stent). W 1993 roku FDA (Food and Drug Administration) zaaprobowwała implantację stentów do naczyń wieńcowych jako skuteczną metodę leczenia choroby niedokrwiennej serca [1-3]. Pomimo rozwijającej się stale technologii odsetek restenoz po implantacji BMS wciąż był wysoki i wynosił około 15 - 30% [1, 3, 4]. Z tego właśnie powodu w roku 2003 do użytku weszły pierwsze stenty lekowe.

## **1.2. Stenty lekowe**

Stenty lekowe miały być przełomowym odkryciem w walce z restenozą, a co za tym idzie, miały zmniejszyć konieczność ponownych rewaskularyzacji. Na podstawie dostępnych analiz wiemy dziś, że po implantacji DES nawrót zwężenia jest rzadszy szczególnie w wąskich naczyniach, w przypadku długich zmian w tętnicach wieńcowych oraz u pacjentów z cukrzycą. Niestety pomimo blisko 10 lat, jakie upłynęły od momentu rozpoczęcia pierwszych randomizowanych badań klinicznych, a także wprowadzenia stentów lekowych do powszechnego użytku i milionów implantowanych DESów, w dalszym ciągu pozostaje wiele niejasności dotyczących bezpieczeństwa ich stosowania, zwłaszcza w perspektywie odległej [5-6].

### **1.2.1. Wskazania kliniczne do implantacji DES**

Jak wspomniano uprzednio, wskazania do wszczepiania stentów lekowych ulegają ciągłemu rozszerzaniu. Obecnie Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) rozróżnia dwie grupy wskazań. Pierwsza, tak zwana „on-label”, jest zgodna z kryteriami włączenia i wyłączenia do badań klinicznych przeprowadzanych przed rejestracją stentów pokrywanych sirolimusem (SIRIUS) i paclitaxelem (TAXUS IV i VI). Są to wskazania rekomendowane w klasie Ib zaleceń ESC, zgodne również z instrukcją stosowania stentu [1-2].

Według nich DES może być implantowany w następujących przypadkach:

- stabilna i niestabilna choroba wieńcowa
- zwężenia tętnic natywnych pomiędzy 50 – 100%
- długość zwężenia 15-30mm (SIRIUS), 10-28mm (TAXUS IV) i 18-40mm (TAXUS VI)
- wymiar (średnica) naczynia 2,5-3,5mm (SIRIUS) i 2,75-3,75mm (TAXUS VI) [1, 7]

Druga grupa wskazań posiada rekomendację ESC w klasie IIa, ze względu na ciągle zbyt małą liczbę badań klinicznych. Zaliczamy tu przypadki pacjentów ze zmianami miażdżycowymi o podwyższonym ryzyku nawrotu zwężenia. Grupa tych wskazań określana jest w literaturze jako „off-label”. Należą do nich [1, 5]:

- naczynia o średnicy < 3mm
- przewlekłe zamknięcie tętnicy wieńcowej tzw. CTO
- restenoza w stencie
- pacjenci z cukrzycą insulinozależną
- zmiany zlokalizowane na bifurkacjach i w ostiach głównych tętnic wieńcowych
- choroba wielonaczyniowa
- zwężenia w żylnych pomostach aortalno-wieńcowych
- zabiegi na niezabezpieczonym pniu lewej tętnicy wieńcowej

### **1.2.2. Budowa i działanie stentów lekowych.**

Większość stentów lekowych zbudowana jest z platformy, która stanowi rodzaj metalowego rusztowania oraz polimeru, w którym zawieszona jest stopniowo uwalniana substancja o działaniu antyproliferacyjnym. Polimery nie podlegają korozji i zachowują swoją strukturę zarówno po sterylizacji, jak i po implantacji stentu. Substancjami leczniczymi wchodzącymi w skład polimerów są zazwyczaj preparaty stosowane w codziennej praktyce klinicznej ze względu na ich właściwości immunosupresyjne lub antynowotworowe [1, 6].

Pierwszym stentem pokrywanym, dopuszczonym przez FDA, był Cypher firmy Cordis pokryty sirolimusem (lek immunosupresyjny wykorzystywany w transplantologii). W następnym roku FDA zezwoliła na używanie stentu Taxus firmy Boston Scientific, w którym zastosowano zupełnie inny preparat – paclitaxel (preparat cytostatyczny stosowany w leczeniu raka sutka). W chwili obecnej na rynku dostępne są już stenty drugiej generacji ze zmienioną platformą, pokryte ewerolimusem (Xience, Promus) oraz zotarolimusem (Endeavor).

W przypadku stentu Cypher całkowita dawka leku w polimerze wynosi jedynie 3% pełnej dziennej dawki immunosupresyjnej sirolimusu. W modelach zwierzęcych, na których badano farmakokinetykę stentów, lek uwalnia się w ciągu 4 do 6 tygodni. Połowa dawki uwalnia się w ciągu 8 dni, a koncentrację leku w ścianie naczynia obserwuje się do 30 dni po implantacji stentu [1, 6].

Pochodne rapamycyny (antybiotyk makrolidowy), do których należą syrolimus, ewerolimus i zotarolimus to inhibitory kinazy mTOR. Ich działanie polega na hamowaniu proliferacji i migracji komórek mięśni gładkich oraz zaburzeniu cyklu komórkowego [6]. Rapamycyna blokuje postęp cyklu komórkowego, uniemożliwiając przejście komórek w fazę S, kiedy to rozpoczyna się synteza DNA. Blokowanie kinazy mTOR powoduje zahamowanie proliferacji mięśni gładkich pod wpływem czynników wzrostowych oraz aktywację komórek zapalnych (makrofagi, limfocyty T) przez cytokiny [1].

Paclitaxel natomiast wykazuje działanie antymitotyczne poprzez stabilizację mikrotubul, co uniemożliwia depolimeryzację i prawidłowe działanie wrzecion podziałowych i w efekcie podział komórek. Stabilizacja mikrotubul odbywa się poprzez polimeryzację podjednostek  $\alpha$  i  $\beta$  białek tubulinowych przez swoiste, odwracalne wiązanie podjednostki  $\beta$  tubuliny. Uniemożliwia to przejście komórki z fazy G2 do fazy M cyklu komórkowego [1].

Do końca 2004 roku blisko 80% zabiegów PCI w USA wykonywanych było z zastosowaniem stentu Cypher bądź Taxus. W ciągu kolejnych 3 lat ta liczba wzrosła do kilku milionów na całym świecie [1].

### **1.2.3. Powikłania po zabiegach PCI.**

Jak każda inwazyjna procedura medyczna, także PTCA niesie ze sobą szereg znanych zagrożeń. Do najczęstszych powikłań tego typu zabiegów możemy zaliczyć: zgon, zawał serca, pilny, ponowny zabieg PCI, udar mózgu, powikłania związane z nakłuciem tętnicy (miejsce wkłucia), „duże” krwawienia, nefropatię pokontrastową oraz pilną operację pomostowania aortalno-wieńcowego [1].

Większość tych komplikacji składa się na tak zwane twarde punkty końcowe (MACE ang. major adverse cardiac events) w wielu badaniach klinicznych z dziedziny kardiologii. Należy dodać, iż nie istnieje standardowa definicja MACE. Każdorazowo badacze określają tak wybrane przez siebie zdarzenia kliniczne, mające określić bezpieczeństwo i efektywność badanej procedury [8].

#### **1.2.4. Kontrowersje wokół DES.**

Stenty lekowe zaprojektowano jako urządzenia mające poprawić długoterminową prognozę u pacjentów po zabiegach PCI poprzez znaczną redukcję restenozy. Początkowo przeprowadzone badania kliniczne skupiały się na tym właśnie parametrze i nie miały wystarczającej mocy statystycznej ani dostatecznie długiego czasu trwania, aby ocenić rzadziej występujące działania niepożądane. FDA przed wydaniem decyzji dopuszczającej stenty lekowe do stosowania u ludzi dysponowała danymi z randomizowanych badań, dostarczonych przez obu producentów na próbie ponad tysiąca osób każde, z 9-miesięcznym okresem obserwacji. Badania pokazywały zdecydowany spadek konieczności ponownych rewaskularyzacji w porównaniu do stentów metalowych. Brak jednak było danych pokazujących odległe skutki implantacji DES'ów [5, 9].

Z biegiem czasu zaczęły pojawiać się badania, które zwracały uwagę na problem opóźnionego śródbłonkowania tętnic wieńcowych po implantacji DES i związanych z tym powikłań, takich jak np. zakrzepica w stencie (ST ang. stent thrombosis). Wzbudziło to uzasadnione obawy o pogorszenie rokowania u chorych poddawanych zabiegom przezskórnym. Za przykład mogą tu posłużyć opublikowane w 2006 roku wyniki badania BASKET-LATE. Zaprezentowane dane sugerowały, że pomiędzy 7 a 18 miesiącem po wszczępieniu stentu pokrywanego wzrasta liczba zawałów serca niezakończonych zgonem, śmierci z powodów sercowo-naczyniowych oraz angiograficznie udokumentowanych przypadków zakrzepicy w stencie w porównaniu z BMS. Chociaż wzrost liczby przypadków ST nie był statystycznie znamienny, to fakt ten zaczął budzić bardzo poważne obawy w środowiskach kardiologicznych [1, 5, 9].

We wrześniu tego samego roku, w którym opublikowano wyniki badania BASKET-LATE, ukazały się kolejne dwie metaanalizy rzucające nowe światło na problem bezpieczeństwa DES'ów. Pierwsza z nich raportowała o zwiększonym odsetku zgonów i zawałów mięśnia sercowego u chorych z implantowanym stentem pokrytym sirolimusem (SES ang. sirolimus eluting stent), przy braku tych zagrożeń ze strony stentów powlekanych paclitaxelem (PES ang. paclitaxel eluting stent) [1, 5].

Druga z przytaczanych metaanaliz obejmowała 17 randomizowanych badań. Na podstawie uzyskanych danych stwierdzono, że całkowita, długoterminowa śmiertelność nie różni się w grupie pacjentów z wszczępieniem stentem lekowym i zwykłym [1, 5].

### **1.2.5. Zakrzepica w stencie, definicja ARC**

Wprowadzenie BMS do praktyki klinicznej, znacząco poprawiło bezpieczeństwo PTCA głównie poprzez zapobieganie zjawisku recoil (tzw. elastyczne zapadanie się światła tętnicy) oraz zmniejszenie liczby restenoz. Jednak u około 20% pacjentów konieczna jest ponowna interwencja kardiologa interwencyjnego na operowanym naczyniu bądź rewaskularyzacja kardiochirurgiczna. Zastosowanie stentu pokrywanego zmniejszyło ten odsetek o 50 do 70% [10].

Leki używane w stentach powodują jednak opóźnione „gojenie” tętnicy po zabiegu PCI, co teoretycznie może skutkować większą tendencją do epizodów zakrzepowych [10]. Metaanalizy badań randomizowanych, publikowanych do roku 2007, nie wykazywały istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka wystąpienia ST w grupach pacjentów z BMS i DES do jednego roku od przeprowadzenia zabiegu PCI. Uwidoczniły jednakże wyraźnie zaznaczony trend w tym kierunku. Co więcej, przedłużone obserwacje zwróciły uwagę na zwiększenie ryzyka zakrzepicy u chorych z DES powyżej 1 roku od zabiegu. Zbyt restrykcyjna, stara definicja zakrzepicy w stencie, stosowana w cytowanych analizach, mogła wpływać na заниżenie rzeczywistej liczby epizodów ST [10].

W związku z tym, w 2006 roku utworzono specjalną grupę o nazwie ARC (ang. Academic Research Consortium) złożoną z przedstawicieli środowisk medycznych, FDA i producentów stentów lekowych, która zaproponowała nową, uniwersalną definicję zakrzepicy w stencie. W nowej definicji ARC sklasyfikowało ST jako pewną, prawdopodobną i możliwą. Rozpoznanie pewnej zakrzepicy w stencie wymaga obecności ostrego zespołu wieńcowego z udokumentowaną angiograficznie lub w badaniu pośmiertnym, skrzepliną lub okluzją w stentowanym naczyniu [10].

Do prawdopodobnej zakrzepicy w stencie zaliczamy wszystkie niewyjaśnione przypadki zgonów w przeciągu 30 dni od daty PCI lub OZW (ostrzy zespół wieńcowy) w obszarze stentowanego naczynia bez potwierdzenia w angiografii [10]. Możliwa, nazywana również ewentualną, zakrzepica w stencie według definicji ARC to wszystkie niewyjaśnione zgony występujące po 30 dniach od zabiegu angioplastyki wieńcowej [10]. ST dzielimy także ze względu na czas jej wystąpienia od chwili wykonania zabiegu PTCA na:

- wczesną – 0 do 30 dni po angioplastyce
- późną – 31 dni do 1 roku od zabiegu
- bardzo późną – powyżej 1 roku od daty PCI

Niektórzy badacze dzielą również wczesną zakrzepicę na ostrą, która występuje do 24 godzin po zabiegu i podostrą występującą pomiędzy 24 godziną a 30 dobą po PCI.

Bezpośrednio po wprowadzeniu nowej definicji przez ARC Mauri i współpracownicy przeprowadzili analizę randomizowanych badań klinicznych z udziałem ponad 2000 pacjentów z DES (878 SES, 1400 PES) i 2267 z BMS pod kątem wystąpienia epizodów ST. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami chorych [10].

### **1.2.6. Stosowanie leków przeciwplatek po zabiegach PCI.**

Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego z 2010 roku „podwójne leczenie przeciwplatekowe obejmuje podawanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) w dawce nasycającej 150 – 300 mg doustnie, a następnie 75 – 100 mg dziennie w połączeniu z kłopidogrelem w dawce nasycającej 300 mg (lub 600 mg), a następnie 75 mg dziennie u wszystkich chorych”. Klasa zaleceń ESC dla tej terapii to: IB dla ASA i IA dla kłopidogrelu [11].

Skuteczność kwasu acetylosalicylowego potwierdzono w licznych badaniach. Udowodniono, że stosowanie ASA wiąże się z 33% redukcją względnego ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w stosunku do pacjentów stosujących placebo [12].

Kwas acetylosalicylowy zmniejsza aktywność płytek poprzez nieodwracalne hamowanie COX-1 (cyklooksigenaza 1) w płytkach krwi i zablokowanie wytwarzania tromboksanu A<sub>2</sub>. Ponieważ zjawisko oporności na standardowo stosowane dawki ASA występuje nawet u 20% chorych, konieczne okazało się wprowadzenie leków o innym mechanizmie działania [1]. Z tego właśnie powodu, w celu zmniejszenia ryzyka niedokrwiennych powikłań okołozabiegowych, w przypadku pacjentów poddawanych zabiegom angioplastyki wieńcowej ESC zaleca stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej. Obecnie na rynku dostępnych jest szereg preparatów, z których najpopularniejszym są pochodne tienopirydyny, głównie kłopidogrel. Hamuje on agregację płytek poprzez nieodwracalne wiązanie się z receptorem P2Y<sub>12</sub> dla ADP zlokalizowanym na płytkach krwi [1, 13].

Ze względu na różny mechanizm hamowania płytek stosowanie obydwu opisywanych grup leków wykazuje działanie synergistyczne. Korzyści z takiej terapii udowodniono między innymi w badaniu CURE (pacjenci z OZW: ASA w monoterapii vs ASA + kłopidogrel), PCI-CURE czy też CREDO [13]. Pierwsze zalecenia co do okresu trwania podwójnej terapii przeciwplatekowej, opracowane przez producentów stentów pokrywanych, mówiły

o konieczności stosowania kłopidogrelu lub ticlopidyny przez 3 miesiące w przypadku sirolimusu i 6 miesięcy przy wykorzystaniu paclitaxelu w stencie. W pierwszych randomizowanych próbach klinicznych nawet ten czas nie był osiągnięty: RAVEL, E-SIRIUS, RRISC – 2m-ce, REALITY, SIRIUS – 3m-ce, co mogło przełożyć się na wzrost ilości powikłań po zabiegach [14-18].

Wraz z rozwojem naszej wiedzy na temat DES, po kolejnych publikacjach badań i rejestrów okresy te znacznie wydłużono. W chwili obecnej, według cytowanych powyżej zaleceń ESC, podwójna terapia przeciwplatekowa powinna być stosowana przez 6 do 12 miesięcy po implantacji DES w procedurach elektywnych u wszystkich pacjentów. Zdaniem niektórych ekspertów, w związku z możliwością wystąpienia bardzo późnej zakrzepicy w stencie, okres ten powinien zostać wydłużony powyżej 12 miesięcy. W świetle sprzecznych opinii idealny czas stosowania ASA wraz z kłopidogrelem nie jest znany [11].

Dodatkowym problemem jest zjawisko oporności na pochodne tienopirydyn. Dotychczas nie ustalono formalnej definicji oporności na kłopidogrel, jednakże pojęcie to dotyczy sytuacji, w której po zastosowaniu standardowych dawek leku nie osiąga się pożądanego zahamowania agregacji płytek. Brak wspomnianej definicji wiąże się z dużą różnorodnością testów badających czynność płytek krwi oraz brakiem korelacji między poziomem ich aktywności a klinicznymi zdarzeniami niepożądanymi [19].

Przyjmuje się, iż przedwczesna dyskontynuacja leczenia przeciwplatekowego oraz zjawisko oporności na leki mogą wiązać się ze wzrostem ryzyka zakrzepicy w stencie.

### **1.3. Stenty lekowe w dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych.**

W następnych latach po wprowadzeniu stentów lekowych do praktyki klinicznej publikowano kolejne raporty poddające w wątpliwość bądź potwierdzające bezpieczeństwo i skuteczność DES w przedłużonej, wieloletniej obserwacji. Sprzeczne raporty dotyczące stentów powlekanych publikowane są do dziś, jednak każdy z nich dostarcza badaczom nowych informacji, które poszerzają znacząco naszą wiedzę o mechanizmach zachodzących w tętnicach wieńcowych po zabiegu inwazyjnym.

Do najczęstszych twardych punktów końcowych (tzw. MACE) badanych w próbach klinicznych z użyciem stentów zaliczamy między innymi: zgon, zawał serca, ponowny zabieg



na operowanym uprzednio naczyniu (TVR ang. target vessel revascularization) lub zmianie (TLR ang. target lesion revascularization), restenozę i w ostatnich latach zakrzepicę w stencie. Powyżej wspomniano, iż nie istnieje standardowa definicja MACE, a zatem każdorazowo ich dobór uzależniony jest od preferencji zespołu badawczego [8].

Jednym z pierwszych wieloośrodkowych badań klinicznych, które oceniało śmiertelność w grupie chorych z DES i BMS, było badanie RAVEL. Kryteria włączenia obejmowały pacjentów ze zmianami „de novo” w natywnych tętnicach wieńcowych o średnicy pomiędzy 2,5 i 3,5mm. Zwężenia nie mogły przekraczać 18mm długości, a do ich stentowania wykorzystywano pojedyncze stenty metalowe bądź też pokryte sirolimusem. 238 pacjentów zrandomizowano do dwóch grup (120 SES i 118 BMS). W pierwszym roku nie zarejestrowano istotnych statystycznie różnic w ilości zgonów pomiędzy obiema grupami (1,7 vs 1,7%) [14]. Badanie kontynuowano przez kolejne 2 lata (RAVEL 3YRS). Po trzech latach od chwili włączenia w obserwacji pozostało 94% pacjentów. Odsetek zgonów kształtował się na poziomie 5,3% w grupie SES i 7,1% w grupie BMS. Różnice nie były statystycznie istotne. Zanotowano jednak trend wzrostowy w liczbie zgonów w przypadku pacjentów z implantowanym stentem metalowym, który potwierdzono po 5 latach obserwacji [20,21]. Liczba zgonów u chorych z BMS wzrosła do 12,1% w stosunku do 7,1% w grupie DES. Różnice te nie były statystycznie istotne [21]. Należy nadmienić, że podwójne leczenie przeciwplatekcyjne w badaniu RAVEL stosowano tylko przez dwa pierwsze miesiące [14, 20-21].

Problem zgonów po zabiegach PCI z implantacją stentów lekowych i BMS oceniano w wielu innych badaniach klinicznych, takich jak: SIRIUS (1058 pacjentów, SES vs BMS, 9 miesięczny follow-up), SIRIUS 5YRS (przedłużona obserwacja do 5 lat), E-SIRIUS (352 pacjentów, 8 miesięczny okres obserwacji, SES vs BMS), Simple vs Complex (91 chorych, stentowanie zmian na rozwidleniach tętnic, 6m-cy obserwacji), SES-SMART (257 pacjentów, 8m-cy obserwacji), SES-SMART 2YRS (przedłużona obserwacja do 2 lat), Nordic Bifurcation Study (411 pacjentów, 8m-cy obserwacji), SCANDSTENT (322 pacjentów, 7 m-cy obserwacji), TAXUS II (PES vs BMS, 269 pacjentów, 6m-cy obserwacji), TAXUS IV (1314 pacjentów, 9m-cy obserwacji), TAXUS VI (446 pacjentów, 2 letni okres obserwacji), SPIRIT I (60 pacjentów, 6m-cy obserwacji, stenty pokryte everolimusem vs BMS), Endeavor II (1191 pacjentów, ZES (zotarolimus eluting stents) vs BMS, 8m-cy obserwacji), BASKET (826 pacjentów, SES i PES vs

BMS, 6m-cy obserwacji), SCORPIUS (200 pacjentów, SES vs BMS, 1 rok obserwacji) i FUTURE I (61 pacjentów, 6m-cy obserwacji) [15, 18, 22-36].

W opisywanym już uprzednio badaniu BASKET-LATE zanotowano zwiększony odsetek złożonego punktu końcowego zgon/zawał serca u pacjentów ze stentami lekowymi o średnicy powyżej 3mm w obserwacji 3-letniej. Efekt ten nie był widoczny dla mniejszych stentów [37]. We wszystkich przytoczonych badaniach nie zarejestrowano istotnych statystycznie różnic w ilości zgonów pomiędzy grupami pacjentów po implantacji DES i BMS.

Przedmiotem analiz byli także pacjenci z cukrzycą. W badaniu DIABETES do obserwacji włączono 158 pacjentów, randomizowanych następnie do grupy BMS i DES. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w śmiertelności w obserwacji dwuletniej [38].

W analizach porównawczych poszczególnych rodzajów stentów pokrywanych nie zarejestrowano istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami, jeśli chodzi o śmiertelność (Tab. 1).

Tab. 1. Analiza porównawcza częstości występowania zgonu pacjenta w zależności od rodzaju zastosowanego stentu lekowego w badaniach klinicznych.

<b>Badanie</b>	<b>Liczba pacjentów</b>	<b>Czas obserwacji</b>	<b>Wynik</b>	<b>Znamiennosc</b>	<b>Źródło</b>
ENDEAVOR III	436	9m-cy	0% SES vs 0,6% ZES	brak	Kandzari [39]
ENDEAVOR IV	1548	9m-cy	0,7% ZES vs 0,8% PES	brak	Leon [40]
REALITY	1353	12m-cy	2,3% SES vs 1,3% PES	brak	Morice [17]
SIRTAX	1012	9m-cy	1% SES vs 2,2% PES	brak	Windecker [41]
ISAR-SMART 3	360	12m-cy	2,2% SES vs 1,7% PES	brak	Mehilli [42]
ISAR-DIABETES	250	9m-cy	3,2% SES vs 4,8% PES	brak	Mehilli [43]

ISAR-LEFT-MAIN	607	12m-cy	6,6% SES vs 5% PES	brak	Mehilli [44]
MAIN-COMPARE	858	3 lata	9,1% SES vs 11% PES	brak	Lee [45]

W 2007 roku opublikowano wyniki badania DELAYED RISC, w którym oceniano zastosowanie stentów lekowych w leczeniu zwężenia pomostów żylnych. Wśród 75 pacjentów 38 włączono do grupy SES. Po trzech latach obserwacji zarejestrowano znaczący wzrost liczby zgonów wśród pacjentów z implantowanym stentem lekowym (28 pacjentów SES vs 0 BMS,  $p < 0,001$ ) [46].

Z wyjątkiem badania Simple vs Complex i SIRTAX, w których podwójne leczenie przeciwplatekcyjne było stosowane przez 12 m-cy, w pozostałych przytoczonych okres ten był znacznie krótszy i wynosił maksymalnie 6 miesięcy [23, 41].

Odrębne zagadnienie stanowią metaanalizy badań klinicznych oraz rejestry stentów lekowych prowadzone w celu oceny długoterminowego profilu bezpieczeństwa DES.

W metaanalizach takich autorów jak Spaulding (4 badania kliniczne; 1700 pacjentów), Kastrati (14 badań; 5000 pacjentów), Stettler (38 badań; 18000 pacjentów), Nordmann (17 badań; 8200 pacjentów) czy Stone (9 badań; 5200 pacjentów), z okresem obserwacji do 5 lat, stosowanie stentów pokrywanych nie cechowała wyższa śmiertelność w porównaniu do stentów metalowych [9, 47-50]. Zbieżne wyniki uzyskano na podstawie rejestrów Ontario (13500 pacjentów), Western Denmark (12400 pacjentów), REAL (10600 pacjentów) i GISE-SICI (479 pacjentów) [51-54]. Wyjątek może stanowić tu rejestr skandynawski SCAAR. Prowadzony w Szwecji obejmował ponad 19 tysięcy chorych poddanych zabiegowi PCI z użyciem DES (6033) lub BMS (13738) w latach 2003 i 2004. Obie grupy nie wykazywały różnic w 3-letniej obserwacji, jeśli chodzi o złożony punkt końcowy (zgon i zawał serca), jednakże po 6 miesiącu zarejestrowano istotny statystycznie wzrost ryzyka zgonu w grupie z implantowanym stentem lekowym [55]. Badanie spotkało się z krytyką w związku z brakiem możliwości randomizacji pacjentów. Według oponentów fakt, iż operatorzy mieli własne preferencje co do doboru stentu w zależności od stanu klinicznego chorego, mógł mieć istotny wpływ na uzyskane wyniki [1]. Należy dodać, że rejestr SCAAR został rozszerzony o pacjentów operowanych w latach 2005 i 2006 (łącznie 47967 pacjentów), a obserwacja

tym razem wyniosła 5 lat. Wyniki rejestru ogłoszone w 2009 roku nie wykazały różnic w śmiertelności pomiędzy grupami DES i BMS [56].

Kolejnym ważnym parametrem służącym do oceny bezpieczeństwa pacjentów po zabiegach z użyciem DES jest częstość występowania zawału serca. W żadnym z poniżej wymienionych badań klinicznych i rejestrów nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w występowaniu zawału serca pomiędzy grupami chorych z implantowanym stentem uwalniającym lek, a tymi, u których zastosowano stent metalowy (Tab. 2).

Tab. 2. Częstość występowania zawału serca u pacjentów po zabiegach PCI z użyciem DES i BMS.

<b>Badanie</b>	<b>Liczba pacjentów</b>	<b>Czas obserwacji</b>	<b>Wynik</b>	<b>Znamiennosc</b>	<b>Źródło</b>
RAVEL	238	1 rok	3,3% SES vs 4,2% BMS	brak	Morice [14]
RAVEL 3YRS	238	3 lata	5,3% SES vs 7,1% BMS	brak	Fajadet [20]
RAVEL 5YRS	238	5 lat	7,3% SES vs 3,5% BMS	brak	Morice [21]
SIRIUS	1058	9m-cy	2,8% SES vs 3,2% BMS	brak	Moses [18]
SIRIUS 5YRS	1058	5 lat	6,2% SES vs 6,5% BMS	brak	Weisz [22]
E-SIRIUS	352	9m-cy	4,6% SES vs 2,3% BMS	brak	Schofer [15]
SES-SMART	257	8m-cy	1,6% SES vs 7,8% BMS	brak	Ardissino [24]
SES-SMART 2YRS	257	2 lata	1,6% SES vs 10,2% BMS	brak	Menozi [25]
SCANDSTENT	332	7m-cy	1,2% SES vs 3,1% BMS	brak	Kelbaek [27]
PRISON II	200	6m-cy	2% SES vs 3% BMS	brak	Suttorp [57]
RRISC	75	6m-cy	8% SES vs 3% BMS	brak	Vermeesch [16]
TAXUS II	269	6m-cy	2,3% PES vs 5,4% BMS	brak	Colombo [29]

TAXUS IV	1314	9m-cy	3,5% PES vs 3,7% BMS	brak	Stone [30]
TAXUS V	1156	9m-cy	5,4% PES vs 4,6% BMS	brak	Stone [58]
TAXUS VI	446	2 lata	Q-MI 1,4% PES vs 1,4% BMS; non-Q 7,4% PES vs 5,5% BMS	brak	Grube [31]
ENDEAVOR II	1197	9m-cy	2,7% ZES vs 4,0% BMS	brak	Fajadet [34]
BASKET	826	6m-cy	2,2% DES vs 4,3% BMS	brak	Kaiser [35]
DELAYED RISC	75	32m-ce	18% SES vs 5% BMS	brak	Vermeesch [46]
Rejestr SCAAR	47967	średnio 2,7 roku	Ryzyko względne DES vs BMS 0,97	brak	James [55]
Rejestr GISE-SICI	479	3 lata	5,9% DES vs 2,1% BMS	brak	Tamburino [54]
Rejestr ONTARIO	7502	2 lata	5,7% DES vs 5,2% BMS	brak	Tu [51]
Rejestr REAL	10629	2 lata	5,3% DES vs 5,8% BMS	brak	Marzochi [53]

Dane te znalazły również potwierdzenie w metaanalizach porównujących stenty lekowe z metalowymi takich autorów jak Spaulding (6,4% SES vs 6,2% BMS), Kastrati (9,7% SES vs 10,2% BMS), Stettler (38 badań klinicznych; 18000 pacjentów), Mauri (8,3% DES vs 10,3% BMS), Malenka (9,6% vs 10,1%) czy Stone [9, 47, 48, 50, 59, 60].

Jak wspomniano powyżej, w badaniu BASKET-LATE zanotowano zwiększony odsetek złożonego punktu końcowego zgon/zawał serca u pacjentów ze stentami lekowymi o średnicy powyżej 3mm w obserwacji 3-letniej (13,4% DES vs 6,5% BMS). Efekt ten nie był widoczny dla mniejszych stentów (11,2% DES vs 18,5% BMS) [37].

W bezpośrednich porównaniach stentów lekowych „head to head” nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odsetku zawałów serca po zabiegach PCI, bez względu na zastosowany w stencie lek (Tab.3).

Tab. 3. Porównanie częstości występowania zawału serca u chorych po zabiegach PCI z zastosowaniem stentu pokrywanego lekiem antyproliferacyjnym.

Badanie	Liczba pacjentów	Czas obserwacji	Wynik	Znamiennosc	Źródło
ENDEAVOR III	436	9m-cy	0,6% ZES vs 3,5% SES	brak	Kandzari [39]
ENDEAVOR IV	1548	9m-cy	1,4% ZES vs 2,4% PES	brak	Leon [40]
REALITY	1353	12m-cy	5,1% SES vs 6,0% PES	brak	Morice [17]
SIRTAX	1012	9m-cy	2,8% SES vs 3,5% PES	brak	Windecker [41]
ISAR-SMART 3	360	12m-cy	3,3% SES vs 3,9% PES	brak	Mehilli [42]
Long-DES-II	500	9m-cy	8,8% SES vs 10,8% PES	brak	Young-Hak [61]
STENT	9226	9m-cy	2,0% PES vs 2,2% SES	brak	Simonton [62]
MAIN-COMPARE	858	3 lata	8,1% SES vs 8,0% PES	brak	Lee [45]
TAXi	202	6m-cy	3% PES vs 2% SES	brak	Goy [63]

Na uwagę zasługuje także duński rejestr Western Denmark Heart Registry (WDHR) obejmujący ponad 12 tysięcy pacjentów leczonych w latach 2002 - 2006, pozostających w obserwacji klinicznej przez 2 lata. Zauważono, iż chorych leczonych angioplastyką z użyciem PES cechuje większe ryzyko wystąpienia zawału serca w porównaniu do tych, u których zastosowano stenty pokryte sirolimusem bądź stenty metalowe (3,8% BMS vs 4,1% SES vs 5,3% PES). Obserwowane różnice nie były jednak znamienne statystycznie [52].

W 2010 roku opublikowano wyniki 12-miesięcznego badania COMPARE obejmującego 1800 pacjentów randomizowanych do 2 grup: EES (ang. everolimus eluting stents) i PES. Po okresie obserwacji wykazano istotnie mniejszą częstość występowania zawału serca u pacjentów z implantowanym stentem pokrytym everolimusem (3,0% EES vs 5,0% PES;  $p=0,007$ ) [64].

Rzadkie, ale niezwykle groźne zdarzenie niepożądane, jakim jest zakrzepica w stencie, było również przedmiotem analiz w licznych, wyżej wspomnianych badaniach klinicznych,

szczególnie po alarmujących doniesieniach z roku 2006. Pierwsze próby kliniczne dotyczące DES zaprojektowano głównie po to, ażeby móc ocenić częstości ponownych rewaskularyzacji i restenozy. Nie dostarczały one wystarczającej wiedzy na temat zakrzepicy w stencie ze względu na zwykle krótki czas trwania obserwacji, a co za tym idzie, nie niosły ze sobą informacji zwłaszcza o bardzo późnej ST występującej ponad rok od zabiegu PCI. Ponadto brakowało uniwersalnej, ujednocionej i powszechnie stosowanej definicji zakrzepicy w stencie, która powstała dopiero w roku 2006 po pracach ARC. Z biegiem czasu zmieniono również w sposób zasadniczy zalecenia dotyczące terapii przeciwplatekowej [65].

W dużych badaniach, takich jak RAVEL 5YRS (6,8% BMS vs 3,3% SES), SCANDSTENT (0,6% SES vs 3,1% BMS) czy też PRISON II (2% SES vs 0% BMS), obserwowano różne trendy wskazujące na zwiększone ryzyko zakrzepicy zarówno w stencie lekowym, jak i w stencie metalowym w różnym czasie od zabiegu. Obserwacje te nie były istotne statystycznie [21, 27, 28, 57].

Podobnych wniosków dostarczyły badania porównawcze poszczególnych rodzajów stentów pokrywanych pomiędzy sobą (Tab.4).

Tab. 4. Porównanie częstości występowania zakrzepicy w stencie w zależności od leku zastosowanego w DES.

Badanie	Liczba pacjentów	Czas obserwacji	Wynik	Znamienność	Źródło
SORT-OUT	2098	18m-cy	2,9% PES vs 2,5% SES	brak	Galloe [66]
ENDEAVOR IV	1548	9m-cy	0,7% ZES vs 0,1% PES	brak	Leon [40]
REALITY	1353	12m-cy	0,7% SES vs 1,9% PES	brak	Morice [17]
SIRTAX	1012	9m-cy	1,9% SES vs 1,6% PES	brak	Windecker [41]
Long-DES-II	500	9m-cy	0,8% SES vs 0% PES	brak	Young-Hak [61]
MAIN-COMPARE	858	3 lata	0,6% SES vs 1,6% PES	brak	Lee [45]
TAXi	202	6m-cy	0% PES vs 1% SES	brak	Goy [63]

W wielu przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazywano trendy wskazujące na niektóre rodzaje DES, jako bardziej narażone na wystąpienie epizodów ST. Jednakże w większości przypadków nie wykazano istotności statystycznej dla tych obserwacji. Wyjątek stanowi opisane wcześniej badanie COMPARE, w którym odsetek zakrzepicy w stentach pokrytych everolimusem był istotnie niższy niż w PES (1,0% vs 3,0%;  $p=0,002$ ) [64].

Kolejnym źródłem informacji na temat częstości występowania ST w populacji pacjentów z DES są metaanalizy. Jedną z większych jest analiza opublikowana w 2006 roku w New England Journal of Medicine przez Spauldinga, obejmująca cztery badania kliniczne: RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS i C-SIRIUS. Łącznie przeanalizowano tam dane około 1750 pacjentów (870 BMS i 878 SES) obserwowanych do 4 lat. Epizody zakrzepicy w stencie podzielono zgodnie z definicją ARC na ostre, podostre, późne i bardzo późne. W żadnej z wymienionych grup nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy chorymi z DES i BMS. Zwrócono także uwagę na fakt, iż późna zakrzepica występuje częściej w grupie BMS, natomiast bardzo późna w grupie DES. Te same obserwacje potwierdził w następnym roku Stone [47,50].

Dużo większe metaanalizy autorstwa Kastrati (14 badań), Mauri, Ellis (Taxus II, IV, V, VI) i Stettlera (38 badań klinicznych; 18000 pacjentów) oraz rejestry STENT, REAL, a także Western Denmark nie wykazały statystycznych różnic pomiędzy pacjentami z DES i BMS w występowaniu epizodów ST [9, 48, 52, 53, 59, 62, 67]. Porównania „head to head” stentów pokrywanych paclitaxelem i sirolimusem nie udowodniły przewagi żadnego z wymienionych rodzajów stentów. Jako niezależne czynniki ryzyka wystąpienia zakrzepicy w stencie uznano OZW i cukrzycę [68].

W innym rejestrze zauważono, że stosowanie stentów lekowych z tak zwanych wskazań „off-label” wiązało się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia ST, natomiast w stosunku do wskazań „on-label” nie uzyskano istotności statystycznej [69].

Niewątpliwie jedną z najsilniejszych stron stentów pokrywanych jest ich zdolność do redukcji liczby ponownych interwencji nawet o 70% w stosunku do BMS. Wynika to oczywiście z zahamowania procesu restenozy i przekłada się na takie parametry jak TVR (ang. target vessel revascularization) oraz TLR (ang. target lesion revascularization). Niski odsetek wymienionych indeksów świadczy o wysokiej skuteczności danej procedury. Skuteczność stentów lekowych na tym polu potwierdzono w licznych badaniach klinicznych (Tab. 5).



Tab.5. Częstość występowania TLR i TVR u pacjentów po zabiegach z użyciem BMS i DES.

Badanie	Liczba pacjentów	Czas obserwacji	Oceniany parametr	Wynik	Znamienność	Źródło
RAVEL	238	1 rok	TLR	0% SES vs 23,7% BMS	$p < 0,0001$	Morice [14]
RAVEL 3YRS	238	3 lata	TLR	6,1% SES vs 25,7% BMS	$p < 0,001$	Fajadet [20]
RAVEL 5YRS	238	5 lat	TLR	7,4% SES vs 25% BMS	$p = 0,03$	Morice [21]
SIRIUS	1058	9m-cy	TLR	4,1% SES vs 16,6% BMS	$p < 0,001$	Moses [18]
SIRIUS	1058	8m-cy	Restenoza w stencie	3,2% SES vs 35,4% BMS	$p < 0,001$	Moses [18]
SIRIUS 2YRS	1058	2 lata	TLR	5,8% SES vs 21,3% BMS	$p < 0,001$	Weisz [70]
SIRIUS 5YRS	1058	5 lat	TLR	9,4% SES vs 24,1% BMS,	$p < 0,0001$	Weisz [22]
E-SIRIUS	352	8m-cy	Restenoza w stencie	3,9% SES vs 41,7% BMS	$p < 0,001$	Schofer [15]
SES-SMART 2YRS	257	2 lata	TLR	7,9% SES vs 29,9% BMS	$p < 0,001$	Menozzi [25]
SCANDSTENT	332	7m-cy	TLR	2,5% SES vs 29,3% BMS	$p < 0,001$	Kelbaek [27]
PRISON II	200	6m-cy	Restenoza w stencie	7,0% SES vs 36% BMS	$p < 0,001$	Suttorp [57]

PRISON II 3YRS	200	3 lata	TVR  TLR	11% SES vs 30% BMS 7% SES vs 27% BMS	$p < 0,002$  $p < 0,001$	Rahel [71]
RRISC	75	6m- cy	Restenoza w stencie TVR  TLR	11,3% SES vs 30,6% BMS; 5,3% SES vs 27% BMS; 5,3% SES vs 22% BMS	$p = 0,024$  $p = 0,012$  $p = 0,047$	Vermeesch [16]
TAXUS II	269	6m- cy	Restenoza w stencie  TLR   TVR	4,7% PES vs 20,2% BMS  3,1% PES vs 14,6% BMS  6,2% PES vs 17,7% BMS	$p < 0,001$  $p = 0,002$  $p = 0,007$	Colombo [29]
TAXUS IV	1314	9m- cy	Restenoza w stencie	5,5% PES vs 24,4% BMS	$p < 0,001$	Stone [30]
TAXUS V	1156	9m- cy	TLR   Restenoza w stencie	8,6% PES vs 15,7% BMS;  13,7% PES vs 31,9% BMS	$p < 0,001$  $p < 0,001$	Stone [58]
ENDEAVOR II	1197	9m- cy	TLR  TVR   Restenoza w stencie	4,6% ZES vs 12,1% BMS; 5,7% ZES vs 12,8% BMS; 9,5% ZES vs 32,7% BMS	$p < 0,0001$  $p < 0,0001$  $p < 0,001$	Fajadet [34]
BASKET	826	6m- cy	TVR	4,6% DES vs 7,8% BMS	$p = 0,08$	Kaiser [35]
Rejestr ONTARIO	7502	2 lata	TVR	7,4% DES vs 10,7% BMS	$p < 0,001$	Tu [51]

Równie dobre wyniki osiągnięto w cytowanych uprzednio metaanalizach autorstwa Mauri (TVR 11% DES vs 16,8% BMS,  $p < 0,0001$ ), Stone'a (7,8% SES vs 23,6% BMS; 10,1% PES vs 20% BMS,  $p < 0,001$ ) czy Stettler'a (TLR) [48, 50, 59].

W 2009 roku opublikowano dane z rejestru GISE-SICI, w którym w przypadku zastosowania stentów lekowych nie wykazano zmniejszenia częstości ponownych zabiegów na operowanej uprzednio zmianie w stosunku do stentów metalowych (11,4% DES vs 10,7% BMS) [54].

Bezpośredniego porównania TVR i TLR dla stentów pokrywanych sirolimusem i paclitaxelem dokonano w badaniach REALITY, SIRTAX, ISAR-SMART 3 i Long-DES-II. Nie wykazano istotnych różnic w częstości ponownych rewaskularyzacji pomiędzy obiema grupami. Zasugerowano jednak przewagę SES w stosunku do PES ze względu na zaobserwowaną nieznamienną statystycznie przewagę tych pierwszych [17, 41, 42, 61].

Pojawienie się stentów pokrywanych everolimusem pozwoliło uzyskać jeszcze większą redukcję liczby ponownych zabiegów. Opublikowane w 2010 roku w Lancecie wyniki badania COMPERE wykazały znaczącą przewagę EES nad PES w odniesieniu do odsetka ponownych interwencji na operowanym uprzednio naczyniu ( $p < 0,0001$ ) [64].

Wprowadzenie do rutynowej praktyki stentów uwalniających leki jest miarą kolosalnego postępu, jaki dokonał się w leczeniu choroby niedokrwiennej serca. Jednakże każda przełomowa technologia może nieść ze sobą zagrożenia w postaci wystąpienia nieprzewidzianych zdarzeń niepożądanych. Dlatego przeprowadzanie wciąż nowych badań i metaanaliz z długim okresem obserwacji ma kluczowe znaczenie dla poprawy bezpieczeństwa chorych.

## 2. Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena profilu bezpieczeństwa stentów lekowych implantowanych u pacjentów poddanych zabiegom PCI w Szpitalu Klinicznym im. Heliodora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w okresie od lutego 2005 do lipca 2008 roku. Realizację postawionego celu osiągnięto poprzez:

1. Ocenę ogólnej częstości występowania MACE w badanej populacji.
2. Porównanie „head to head” profilu bezpieczeństwa stentów pokrytych paclitaxelem i sirolimusem.
3. Ocenę czynników „technicznych” związanych z zabiegiem PCI i ich przełożenie na powikłania odległe.
4. Wpływ czasu trwania podwójnej terapii przeciwplatekowej na wystąpienie MACE.
5. Ocenę związków czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca i charakterystyki klinicznej pacjentów z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.
6. Porównanie otrzymanych danych z danymi z rejestrów światowych.
7. Przeprowadzenie analizy eksploratywnej w celu identyfikacji grup zmiennych, które w pewnym połączeniu stanowią mogą czynnikiem ryzyka.

Na potrzeby niniejszej analizy, tak jak w wielu próbach klinicznych, do MACE zaliczono między innymi: zgon, zawał serca, TVR, restenozę oraz krwawienia.

Realizacja powyższych celów może mieć konsekwencje bezpośrednie i pośrednie. Konsekwencje bezpośrednie polegają na tym, że osoby zaangażowane w przeprowadzanie zabiegów w ośrodku, z którego pochodzą badani, dowiedzą się, jaki jest profil bezpieczeństwa procedur przez nie realizowanych oraz jak wygląda porównanie tego profilu z wynikami w uznanych ośrodkach europejskich. Konsekwencje pośrednie to ewentualna identyfikacja nowych czynników ryzyka oraz potwierdzenie istniejących, co będzie pomocne w przeprowadzeniu badań randomizowanych oraz metaanaliz.

## 3. Materiał i Metody

### 3.1. Opis grupy

Grupa badana składała się z 148 osób (36 kobiet), u których przeprowadzono zabieg przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PTCA) w Centralnej Pracowni Naczyniowej Chorób Układu Krążenia Kliniki Intensywnej Terapii Kardiologicznej Szpitala Klinicznego im. H. Święcickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, z powodu choroby niedokrwiennej serca w latach 2005 – 2008. Wszystkie procedury miały charakter elektywny. Zabiegi PCI przeprowadzono z zastosowaniem stentów powlekanych (SES i PES). Pacjenci włączani byli do badania w sposób ciągły. Po wypisie ze szpitala z pacjentami kontaktowano się telefonicznie w celu zebrania informacji o aktualnym stanie zdrowia, istotnych zdarzeniach medycznych z okresu po wypisie oraz terapii farmakologicznej. Wywiad przeprowadzono według zmodyfikowanej ankiety zaprojektowanej przez grupę Brunwalda na potrzeby obserwacji odległej w badaniu TIMI 38 (Dodatek A).

Na potrzeby niniejszej analizy, tak jak w wielu próbach klinicznych, do MACE zaliczono między innymi: zgon, zawał serca, TVR, TLR, restenozę oraz krwawienia. W badaniu oceniano związek MACE z czynnikami powiązаныmi bezpośrednio z wykonaną procedurą inwazyjną (rodzaj użytych stentów, ich ilość, długość i średnica, technika zabiegu, leczenie przeciwplatetkowe itp.), a także z czynnikami klinicznymi, takimi jak wiek, płeć czy też choroby współistniejące. W przypadku analiz dotyczących stosowania podwójnej terapii przeciwplatetkowej (DAPT ang. dual antiplatelet therapy) badaną populację podzielono na dwie grupy. Do pierwszej zaliczono pacjentów, u których DAPT stosowano krócej niż rok, do drugiej tych, u których leczenie przeciwplatetkowe trwało 12 miesięcy lub dłużej. Osoby aktualnie stosujące DAPT zaliczono do grupy drugiej, uznając, że czynnikiem ryzyka jest dyskontynuacja leczenia. Otrzymane wyniki porównano również z badaniem referencyjnym Western Denmark Heart Registry (WDHR). Oprócz powyższych przeprowadzono również analizę eksploratywną, używając techniki analizy skupień przy pomocy dendrogramów uzyskanych metodą pojedynczego połączenia. Celem było postawienie dodatkowych hipotez statystycznych, które mogą być wykorzystane w przyszłych badaniach. W szczególności

postarano się zidentyfikować zmienne oparte na kombinacji wielu badanych czynników w celu stworzenia klinicznie i fizjologicznie istotnych parametrów.

Badania miały charakter przekrojowy – z badanymi pacjentami skontaktowano się telefonicznie w mniej więcej tym samym czasie, jedynym powodem różnych dat przeprowadzenia ankiety były względy praktyczne.

Okres obserwacji wynosił od 7 do 47 miesięcy. Mediana czasu uczestnictwa w badaniu wynosiła 11,5 (IQR 13) – średni czas w badaniu 17,24 $\pm$ 11,03.

Średnia wieku badanych osób wynosiła 60,33  $\pm$  8,72 ( $\pm$  odchylenie standardowe). Dokładniejsze dane dotyczące wieku są następujące: mediana 59 (IQR 13.25), zakres wieku wynosił od 38 do 78.

W badanej grupie 72 pacjentów cierpiało na nadciśnienie, 28 na cukrzycę, 66 przeżyło wcześniej zawał mięśnia sercowego, 143 miało hiperlipidemię, a 9 niewydolność serca.

U 86 pacjentów wszczepiono stent lekowy typu PES, a u 62 stent typu SES.

Wartości TIMI przed i po zabiegu przedstawiono w tabeli 6.

Tab. 6. Wartości przepływu wieńcowego TIMI przed i po zabiegu PCI.

	przed	po
0	13	0
1	3	0
2	0	0
3	132	148

### 3.2. Metody statystyczne

Typy danych reprezentowanych w badaniu, a wynikające zarówno z konstrukcji ankiety, jak i parametrów pozyskiwanych dla celu prowadzenia dokumentacji medycznej, są różnorodne – od zmiennych dychotomicznych przez nominalne i ordynalne do ciągłych. Zastosowano więc różnorodne i adekwatne do typu danych metody ich opisu i analizy. Zmienne dychotomiczne, nominalne i ordynalne opisano przy pomocy proporcji lub przez przytoczenie liczby przypadków konkretnego typu. Zmienne ciągłe opisano przez podanie średniej i odchylenia standardowego, a zmienną czasową przez podanie mediany i odstępu

międzykwartylowego. Do zmiennych dychotomicznych, nominalnych i ordynalnych zastosowano analizy kateryczne, takie jak dokładny test Fishera oraz korelacja  $\phi$  dla zmiennych dychotomicznych. Obliczano również iloraz szans wystąpienia konkretnych zdarzeń niepożądanych oraz jego 95% przedział ufności. Do analizy zmiennych ciągłych wykorzystano test Wilcoxon w przypadku zmiennych o rozkładzie odbiegającym od normalnego oraz test t dla zmiennych o rozkładzie normalnym. Rozkład danych ciągłych testowano przy pomocy testu Shapiro-Wilka. Do modelowania ilorazu szans wystąpienia powikłania w zależności od zmiennej ciągłej (np. czasu) zastosowano model regresji logistycznej. Dla porównania profilu bezpieczeństwa zabiegów wykonywanych w tutejszej pracowni hemodynamiki z badaniami referencyjnymi zastosowano test proporcji. Analizę eksploratywną przeprowadzono przy pomocy analizy skupień.

W testach statystycznych przyjęto poziom ufności 0,05, czyli za istotne statystycznie uznano wyniki z  $p < 0.05$ .

Dane zbierano, przechowywano i transformowano przy pomocy oprogramowania Excel należącego do pakietu Microsoft Office, analizy statystyczne i ryciny wykonano przy pomocy darmowego oprogramowania Rcommander ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)).

## 4. Wyniki

### 4.1. Ogólne zestawienie zdarzeń niepożądanych zarejestrowanych w przeprowadzonym badaniu

Wśród badanych osób w trakcie follow-up zarejestrowano 6 zgonów, z czego 1 zgon z powodu nowotworu. Zgon z powodu nowotworu nie był traktowany jako punkt końcowy typu MACE. Restenozę w segmencie bądź w obrębie implantowanego stentu rozpoznano u 9 osób, a ponowny zawał wystąpił u 7 chorych. Potwierdzono angiograficznie 1 przypadek zakrzepicy w stencie. Zabieg TVR przeprowadzono u 10, a epizod krwawienia wystąpił u 4 osób. Dodatkowo wśród badanych odnotowano 6 przypadków nowotworu.

### 4.2. Ocena związku MACE z czynnikami powiązanymi bezpośrednio z wykonywaną procedurą inwazyjną

#### 4.2.1. Typ zastosowanego stentu (SES/PES).

##### 4.2.1.1. Zgon

Tab. 7. Związek pomiędzy wystąpieniem zgonu a typem zastosowanego stentu.

	PES	SES
żyje	81	62
zgon	5	0

**Wszystkie** zarejestrowane zgony wystąpiły dla pacjentów z wszczepionym stentem typu PES. Współczynnik korelacji  $\phi$  dla związku pomiędzy zgonem a typem stentu wynosi 0,16. Wartość  $p$  dla tego związku wynosi 0,0184, czyli związek jest istotny statystycznie. Dokładny test Fishera nie wykazuje odstępstwa od niezależności przy  $p=0,07$ , co można jednak uznać za wartość graniczną.



#### 4.2.1.2. Restenoza

Tab. 8. Związek pomiędzy restenozą z typem zastosowanego stentu.

	<b>PES</b>	<b>SES</b>
nie	82	57
tak	4	5

Nie stwierdzono żadnych związków pomiędzy restenożą a typem stentu.

#### 4.2.1.3. Ponowny zawał

Tab. 9. Związek pomiędzy wystąpieniem ponownego zawału serca a typem zastosowanego stentu.

	<b>PES</b>	<b>SES</b>
nie	80	61
tak	6	1

Nie stwierdzono żadnych związków pomiędzy ponownym zawałem a typem stentu.

#### 4.2.1.4. TVR

Tab. 10. Związek pomiędzy TVR a typem zastosowanego stentu.

	<b>PES</b>	<b>SES</b>
nie	82	56
tak	4	6

Nie stwierdzono żadnych związków pomiędzy TVR a typem stentu.

#### 4.2.1.5. Krwawienie

Tab. 11. Związek pomiędzy wystąpieniem epizodu krwawienia a typem zastosowanego stentu.

	<b>PES</b>	<b>SES</b>
nie	85	59
tak	1	3

Nie stwierdzono żadnych związków pomiędzy wystąpieniem krwawienia a typem stentu.

#### 4.2.1.6. Zbiorczo MACE

Tab. 12. Związek pomiędzy zdarzeniem typu MACE a typem zastosowanego stentu.

	<b>PES</b>	<b>SES</b>
nie	74	52
tak	12	10

Nie stwierdzono żadnych związków pomiędzy ponownym zdarzeniami MACE a typem stentu.

#### 4.2.2. Wykonanie predylatacji w trakcie zabiegu PCI.

##### 4.2.2.1. Zgon

Tab. 13. Związek pomiędzy wystąpieniem zgonu a wykonaniem predylatacji w trakcie PCI.

	<b>nie</b>	<b>tak</b>
żyje	83	60
zgon	1	4

Nie stwierdzono żadnych istotnych związków pomiędzy predylatacją a zgonem.

##### 4.2.2.2. Restenoza

Tab. 14. Związek pomiędzy restenozą a wykonaniem predylatacji w trakcie zabiegu PCI.

	<b>nie</b>	<b>tak</b>
nie	80	59
tak	4	5

Nie stwierdzono żadnych związków pomiędzy restenozą a predylatacją.

##### 4.2.2.3. Ponowny zawał

Tab. 15. Związek pomiędzy wystąpieniem ponownego zawału serca a wykonaniem predylatacji w trakcie zabiegu PCI.

	<b>nie</b>	<b>tak</b>
nie	82	59
tak	2	5

Nie stwierdzono żadnych związków pomiędzy predylatacją a wystąpieniem ponownego zawału.

##### 4.2.2.4. TVR

Tab. 16. Związek pomiędzy TVR a wykonaniem predylatacji w trakcie zabiegu PCI.

	<b>nie</b>	<b>tak</b>
nie	80	58
tak	4	6

Nie stwierdzono żadnych związków pomiędzy TVR a predylatacją.

#### 4.2.2.5. Krwawienie

Tab. 17. Związek pomiędzy wystąpieniem epizodu krwawienia a wykonaniem predylatacji w trakcie zabiegu PCI.

	<b>nie</b>	<b>tak</b>
nie	83	61
tak	1	3

Nie stwierdzono żadnych związków pomiędzy wystąpieniem krwawienia a predylatacją.

#### 4.2.2.6. Zbiorczo MACE

Tab. 18. Związek pomiędzy wystąpieniem zdarzenia typu MACE a wykonaniem predylatacji w trakcie zabiegu PCI.

	<b>nie</b>	<b>tak</b>
nie	76	50
tak	8	14

Analiza zdarzeń MACE łącznie wykazuje istotną zależność pomiędzy predylatacją a wystąpieniem zdarzenia. Współczynnik  $\phi$  wynosi 0,17 przy  $p=0,04$ . Dokładny test Fishera zastosowany dla powyższej tabeli daje graniczną wartość  $p=0,060$ .

#### 4.2.3. Wykonanie postdylatacji w trakcie zabiegu.

##### 4.2.3.1. Zgon

Tab. 19. Związek pomiędzy wystąpieniem zgonu a wykonaniem postdylatacji w trakcie zabiegu PCI.

	<b>nie</b>	<b>tak</b>
żyje	95	48
zgon	3	2

Nie stwierdzono żadnych istotnych związków pomiędzy postdylatacją a zgonem.

##### 4.2.3.2. Restenoza

Tab. 20. Związek pomiędzy restenozą a wykonaniem postdylatacji w trakcie zabiegu PCI.

	<b>nie</b>	<b>tak</b>
nie	94	45
tak	4	5

Nie stwierdzono żadnych związków pomiędzy restenozą a postdylatacją

#### 4.2.3.3. Ponowny zawał

Tab. 21. Związek pomiędzy wystąpieniem ponownego zawału serca a wykonaniem postdylatacji w trakcie zabiegu PCI.

	<b>nie</b>	<b>tak</b>
nie	92	49
tak	6	1

Nie stwierdzono żadnych związków pomiędzy postdylatacją a wystąpieniem ponownego zawału.

#### 4.2.3.4. TVR

Tab. 22. Związek pomiędzy TVR a wykonaniem postdylatacji w trakcie zabiegu PCI.

	<b>nie</b>	<b>tak</b>
nie	93	45
tak	5	5

Nie stwierdzono żadnych związków pomiędzy TVR a postdylatacją.

#### 4.2.3.5. Krwawienie

Tab. 23. Związek pomiędzy wystąpieniem krwawienia a wykonaniem postdylatacji w trakcie zabiegu PCI.

	<b>nie</b>	<b>tak</b>
nie	97	47
tak	1	3

Nie stwierdzono żadnych związków pomiędzy wystąpieniem krwawienia a postdylatacją.

#### 4.2.3.6. Zbiorczo MACE

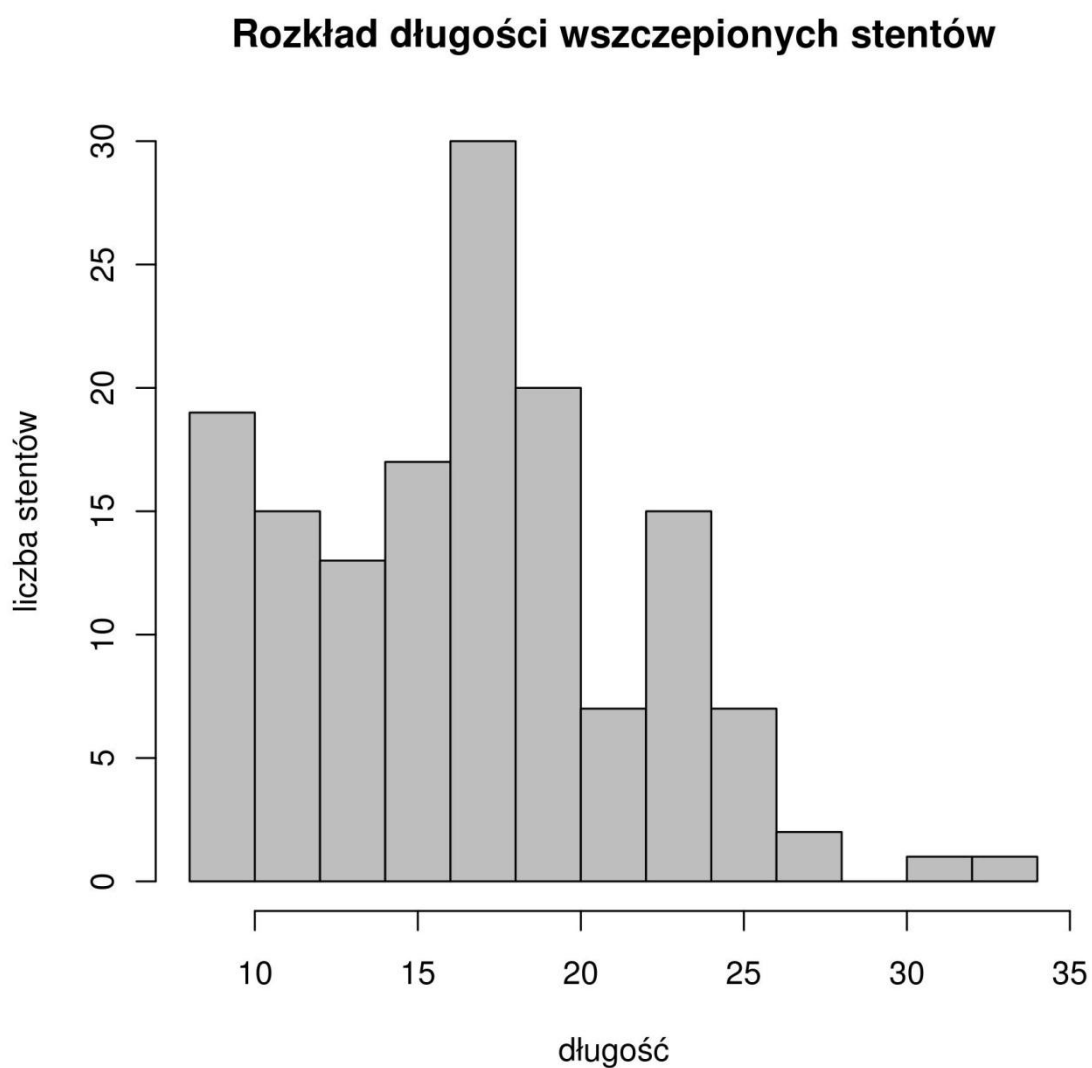
Tab. 24. Związek pomiędzy wystąpieniem zdarzenia typu MACE a wykonaniem postdylatacji w trakcie zabiegu PCI.

	<b>nie</b>	<b>tak</b>
nie	86	40
tak	12	10

Analiza zdarzeń MACE łącznie nie wykazuje zależności pomiędzy postdylatacją a wystąpieniem zdarzenia.

#### 4.2.4. Długość zastosowanego stentu.

Rozkład długości zastosowanych stentów przedstawiono na rycinie 1.

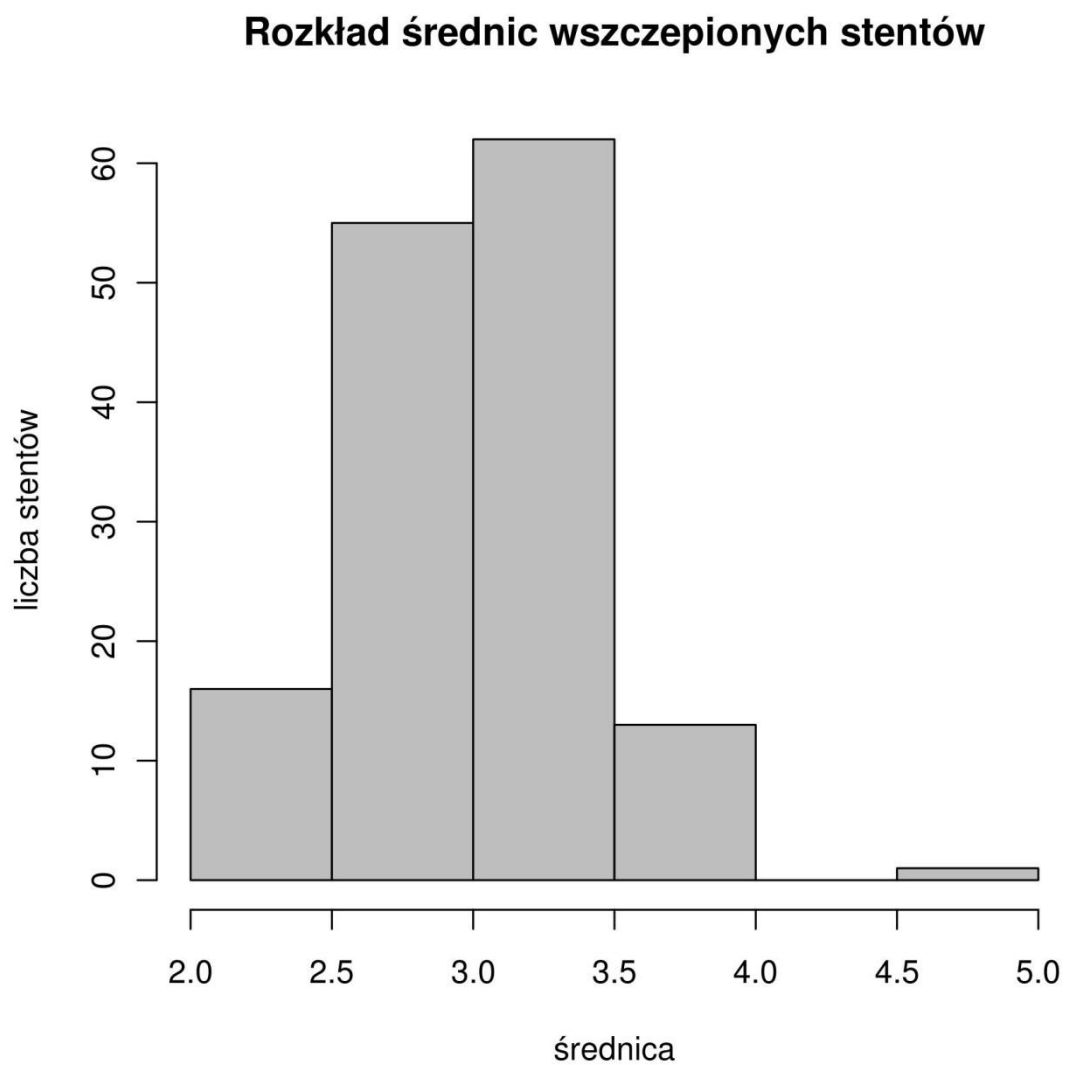


Ryc. 1. Rozkład długości zastosowanych stentów

Żaden z badanych punktów końcowych nie wykazuje związku z długością stentu.

#### 4.2.5. Średnica zastosowanego stentu

Rozkład średnic zastosowanych stentów przedstawiono na rycinie 2.

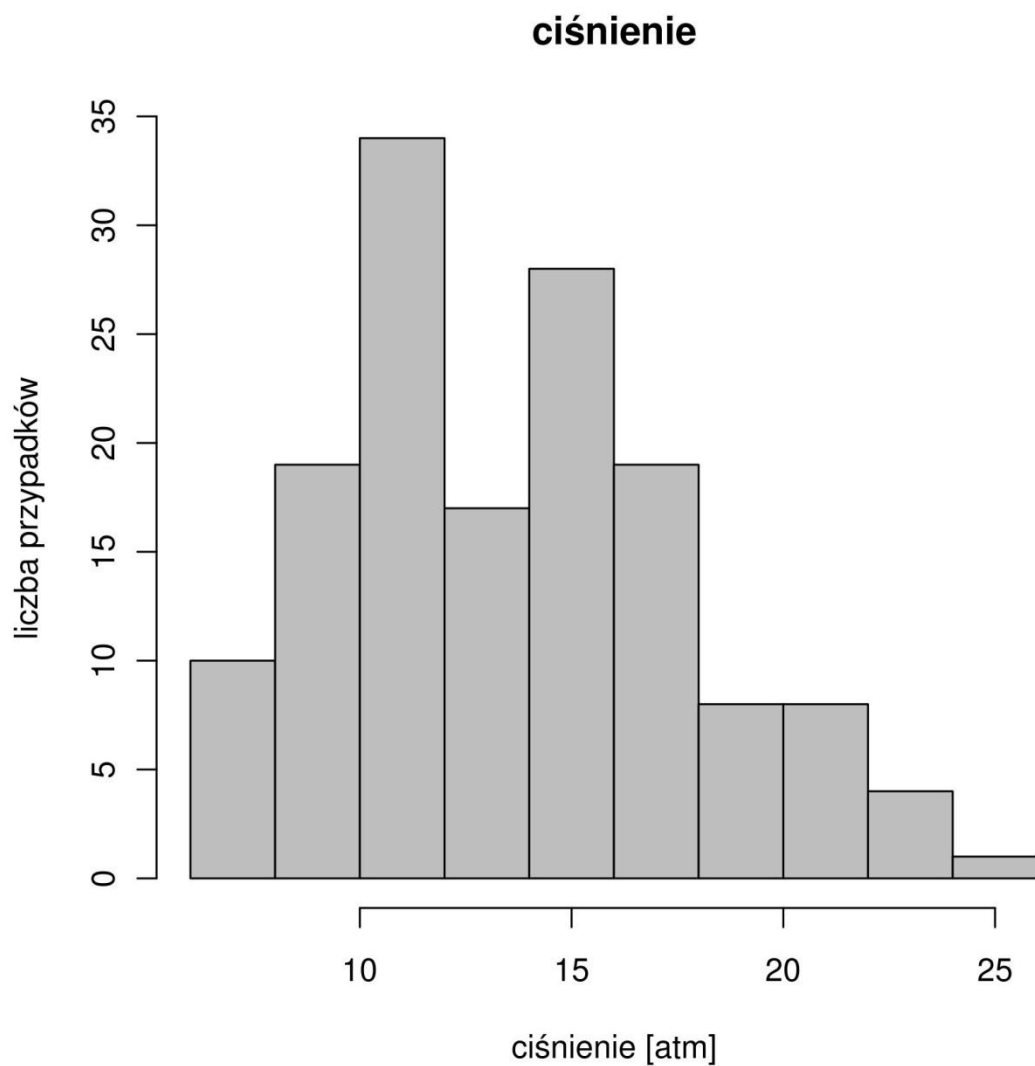


Ryc. 2. Rozkład średnic zastosowanych stentów.

Żaden z badanych punktów końcowych nie wykazuje związku z szerokością stentu.

#### 4.2.6. Ciśnienie rozprężenia stentu

Rozkład ciśnień w zastosowanych stentach przedstawiono na rycinie 3.



Ryc. 3. Rozkład zastosowanych ciśnień użytych przy rozprężaniu stentów

Przyjęto następujące kryteria klasyfikacji ciśnienia dla poszczególnych stentów:

- Luc Chopin - 10 atm.
- Cypher - 11 atm.
- Taxus: średnica od 2,25 do 2,5mm - 9 atm.; powyżej czyli od 2,75 do 4,0 - 8 atm.

W badanej grupie u 12 pacjentów zastosowano rozprężenia nominalne podczas implantacji stentów. W przypadku 123 stentów zastosowane ciśnienia były wyższe od nominalnego, a w przypadku 13 niższe od nominalnego ciśnienia podawanego przez producenta.

#### 4.2.6.1. Zgon

Tab. 25. Związek pomiędzy wystąpieniem zgonu a ciśnieniem rozprężenia stentu.

	<b>poniżej</b>	<b>nominalne</b>	<b>powyżej</b>
żyje	13	12	118
zgon	0	0	5

Nie stwierdzono żadnych istotnych związków pomiędzy ciśnieniem rozprężania stentu a zgonem.

#### 4.2.6.2. Restenoza

Tab. 26. Związek pomiędzy restenozą a ciśnieniem rozprężenia stentu.

	<b>poniżej</b>	<b>nominalne</b>	<b>powyżej</b>
nie	12	12	115
tak	1	0	8

Nie stwierdzono żadnych związków pomiędzy restenozą a ciśnieniem rozprężania stentu.

#### 4.2.6.3. Ponowny zawał

Tab. 27. Związek pomiędzy wystąpieniem ponownego zawału serca a ciśnieniem rozprężenia stentu.

	<b>poniżej</b>	<b>nominalne</b>	<b>powyżej</b>
nie	13	12	116
tak	0	0	7

Nie stwierdzono żadnych związków pomiędzy ciśnieniem rozprężania stentu a wystąpieniem ponownego zawału serca.

#### 4.2.6.4. TVR

Tab. 28. Związek pomiędzy TVR a ciśnieniem rozprężenia stentu.

	<b>poniżej</b>	<b>nominalne</b>	<b>powyżej</b>
nie	12	12	114
tak	1	0	9

Nie stwierdzono żadnych związków pomiędzy TVR a ciśnieniem rozprężania stentu.



#### 4.2.6.5. Krwawienie

Tab. 29. Związek pomiędzy wystąpieniem epizodu krwawienia a ciśnieniem rozprężenia stentu.

	poniżej	nominalne	powyżej
nie	12	12	120
tak	1	0	3

Nie stwierdzono żadnych związków pomiędzy wystąpieniem krwawienia a ciśnieniem rozprężania stentu.

#### 4.2.6.6. Zbiorczo MACE

Tab. 30. Związek pomiędzy wystąpieniem zdarzenia typu MACE a ciśnieniem rozprężenia stentu.

	poniżej	nominalne	powyżej
nie	11	12	103
tak	2	0	20

Analiza zdarzeń MACE łącznie nie wykazuje zależności pomiędzy ciśnieniem rozprężania stentu a wystąpieniem zdarzenia.

#### 4.2.7. Liczba użytych stentów

W badanej grupie w przeważającej większości przypadków zastosowano jeden stent. Rozkład liczby stentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 31. Rozkład liczby zastosowanych stentów.

	1	2	3	4
liczba	133	11	3	1

W związku z małą liczbą przypadków, w których użyto więcej niż jednego stentu, przyjęto analizę pod względem zmiennej dychotomicznej, przyjmującej wartość 0 w przypadku wszczepienia jednego stentu i 1 dla 2 lub więcej stentów.

#### 4.2.7.1. Zgon

Tab. 32. Związek pomiędzy wystąpieniem zgonu a liczbą zastosowanych stentów.

	<b>1</b>	<b>2 lub więcej</b>
żyje	128	15
zgon	5	0

Nie stwierdzono żadnych istotnych związków pomiędzy liczbą stentów a zgonem.

#### 4.2.7.2. Restenoza

Tab. 33. Związek pomiędzy restenozą a liczbą zastosowanych stentów.

	<b>1</b>	<b>2 lub więcej</b>
nie	124	15
tak	9	0

Nie stwierdzono żadnych związków pomiędzy restenozą a liczbą stentów.

#### 4.2.7.3. Ponowny zawał

Tab. 34. Związek pomiędzy wystąpieniem ponownego zawału a liczbą zastosowanych stentów.

	<b>1</b>	<b>2 lub więcej</b>
nie	127	14
tak	6	1

Nie stwierdzono żadnych związków pomiędzy liczbą stentów a wystąpieniem ponownego zawału serca.

#### 4.2.7.4. TVR

Tab. 35. Związek pomiędzy TVR a liczbą zastosowanych stentów.

	<b>1</b>	<b>2 lub więcej</b>
Nie	124	14
Tak	9	1

Nie stwierdzono żadnych związków pomiędzy TVR a liczbą użytych stentów.

#### 4.2.7.5. Krwawienie

Tab. 36. Związek pomiędzy wystąpieniem krwawienia a liczbą zastosowanych stentów.

	1	2 lub więcej
nie	129	15
tak	4	0

Nie stwierdzono żadnych związków pomiędzy wystąpieniem krwawienia a liczbą użytych stentów.

#### 4.2.7.6. Zbiorczo MACE

Tab. 37. Związek pomiędzy wystąpieniem zdarzenia typu MACE a liczbą zastosowanych stentów.

	1	2 lub więcej
nie	112	14
tak	21	1

Nie stwierdzono żadnych związków pomiędzy wystąpieniem zdarzenia typu MACE a liczbą użytych stentów.

### 4.3. Wystąpienie MACE a podwójna terapia przeciwplatekowa

#### 4.3.1. Zależność wystąpienia MACE od czasu stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej (powyżej 1 roku / poniżej 1 roku).

##### 4.3.1.1. Zgon

Tab. 38. Związek pomiędzy wystąpieniem zgonu a czasem stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAPT).

	rok	mniej
żyje	128	14
zgon	0	5

**Wszystkie** zarejestrowane zgony wystąpiły u pacjentów, u których podwójna terapia przeciwplatekowa trwała mniej niż 1 rok. Współczynnik korelacji  $\phi$  dla związku pomiędzy zgonem a typem stentu wynosi 0,49. Wartość  $p$  dla tego związku  $p < 0,001$ , czyli związek jest wysoce istotny statystycznie. Dokładny test Fishera również wykazuje wysoce istotne

odstępstwa od niezależności przy  $p < 0,001$ . Ponieważ jedna z komórek powyższej tabeli ma wartość 0, obliczyć można jedynie dolną granicę 95% CI ilorazu szans, która w tym przypadku wynosi 7,3. Oszacowana wartość OR oraz górna granica 95% CI są nieskończone.

#### 4.3.1.2. Restenoza

Tab. 39. Związek pomiędzy wystąpieniem restenozy a czasem stosowania DAPT.

	rok	mniej
nie	120	18
tak	8	1

Nie stwierdzono żadnych związków pomiędzy restenozą a czasem stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej.

#### 4.3.1.3. Ponowny zawał

Tab. 40. Związek pomiędzy wystąpieniem ponownego zawału serca a czasem stosowania DAPT.

	rok	mniej
nie	125	15
tak	3	4

Stwierdzono istotne związki pomiędzy wystąpieniem powtórnego zawału a czasem prowadzenia podwójnej terapii przeciwplatekowej. Współczynnik  $\phi$  wynosi 0,29 przy  $p = 0,004$ , a dokładny test Fishera wykazuje odstępstwa od losowości: iloraz szans 11, 95% CI 1,7 – 80,8, przy  $p = 0,006$ .

#### 4.3.1.4. TVR

Tab. 41. Związek pomiędzy TVR a czasem stosowania DAPT.

	rok	mniej
nie	119	18
tak	9	1

Nie stwierdzono żadnych związków pomiędzy ponownym zawałem a długością podwójnej terapii przeciwplatekowej.

#### 4.3.1.5. Krwawienie

Tab. 42. Związek pomiędzy wystąpieniem krwawienia a czasem stosowania DAPT.

	rok	mniej
nie	125	18
tak	3	1

Nie stwierdzono żadnych związków pomiędzy wystąpieniem krwawienia a długością podwójnej terapii przeciwplatekowej.

#### 4.3.1.6. Zbiorczo MACE

Tab. 43. Związek pomiędzy wystąpieniem zdarzenia typu MACE a czasem stosowania DAPT.

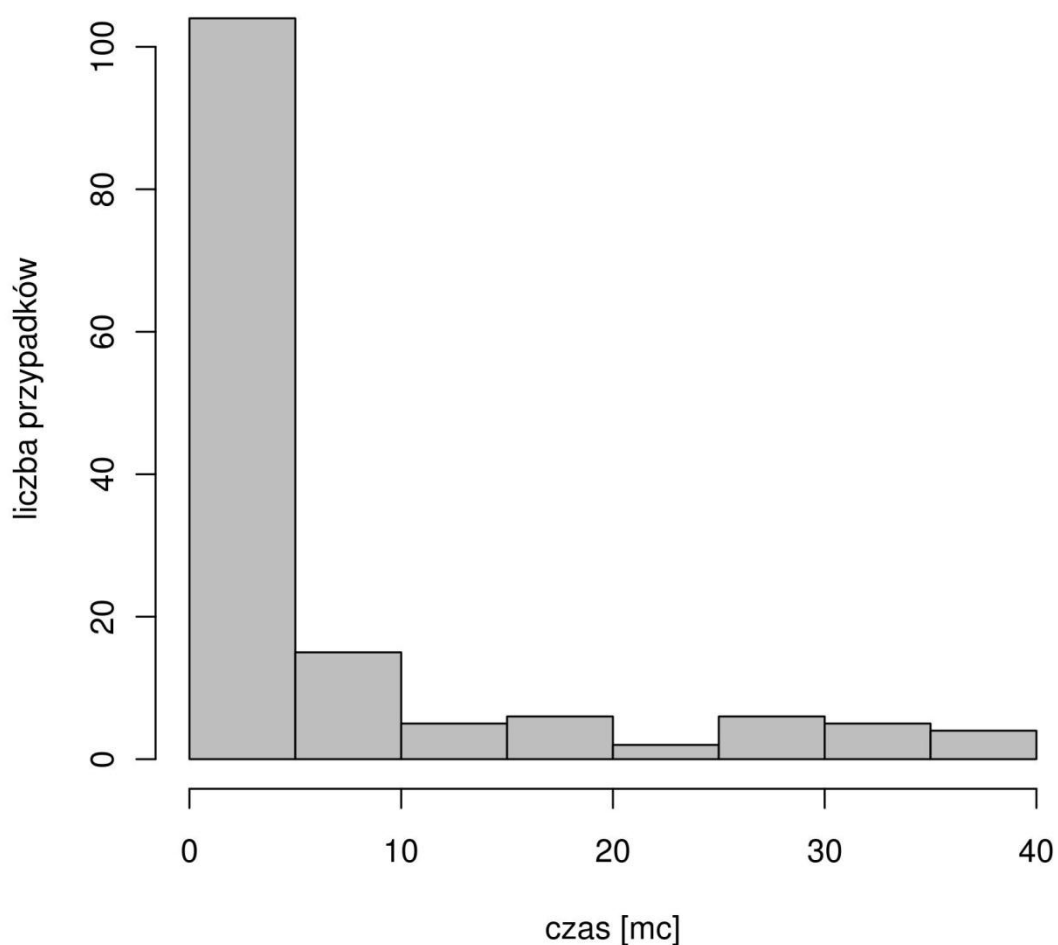
	rok	mniej
nie	113	12
tak	15	7

Analiza zdarzeń MACE łącznie wykazuje istotną zależność pomiędzy czasem stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej a wystąpieniem zdarzenia. Współczynnik  $\phi$  wynosi 0,24 przy  $p=0,01$ . Dokładny test Fishera zastosowany dla powyższej tabeli daje następujące wyniki: iloraz szans (4,3, 95% CI 1.2-14.3) przy  $p=0,01$ .

#### 4.3.2. Czas bez podwójnej terapii przeciwplatekowej a ryzyko wystąpienia MACE

Rozkład czasu bez podwójnej terapii przeciwplatekowej (od końca brania leku do wywiadu) w miesiącach dla badanej grupy przedstawiono na rycinie 4.

## czas bez podwójnej terapii przeciwplatekowej



Ryc. 4. Czas jaki upłynął od zaprzestania podwójnej terapii przeciwplatekowej.

### 4.3.2.1. Zgon

Analiza związku wystąpienia zgonu w zależności od czasu, który upłynął od momentu zaprzestania podwójnej terapii przeciwplatekowej wskazuje istotny statystycznie związek. W regresji logistycznej otrzymano wartość ilorazu szans 1,1, 95% przedział ufności (1,026 – 1,158),  $p=0,007$ . Można stwierdzić, każdy miesiąc bez podwójnej terapii przeciwplatekowej zwiększa szansę wystąpienia zgonu pomiędzy 2,6% a 15,8%.

#### **4.3.2.2. Ponowny zawał**

Analiza związku wystąpienia ponownego zawału w zależności od czasu, który upłynął od momentu zaprzestania podwójnej terapii przeciwplatekowej wskazuje istotny statystycznie związek. W regresji logistycznej otrzymano wartość ilorazu szans 1,056, 95% przedział ufności (1,004 – 1,116),  $p=0,034$ . Można stwierdzić, że z każdym miesiącem bez podwójnej terapii przeciwplatekowej szansa wystąpienia zawału wzrasta pomiędzy 0,4% a 11,6%.

#### **4.3.2.3. Restenoza**

Nie stwierdzono żadnego istotnego związku pomiędzy restenozą a czasem od zaprzestania stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej.

#### **4.3.2.4. Krwawienie**

Nie stwierdzono żadnego istotnego związku pomiędzy wystąpieniem krwawienia a czasem od zaprzestania stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej.

#### **4.3.2.5. Zdarzenia MACE**

Nie stwierdzono żadnego istotnego związku pomiędzy wystąpieniem zdarzenia typu MACE a czasem od zaprzestania stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej.

### **4.4. Związek wystąpienia MACE z charakterystyką kliniczną**

#### **4.4.1. Wiek**

##### **4.4.1.1. Zgon**

Analiza związku wystąpienia zgonu w zależności od wieku (mierzonego w latach) wskazuje na obecność istotnego statystycznie związku. W regresji logistycznej otrzymano wartość ilorazu szans 1,142, 95% przedział ufności (1,003 – 1.3),  $p=0,041$ . Można stwierdzić, że z każdym rokiem zwiększa się ryzyko wystąpienia zgonu pomiędzy 0,3% a 30%.

##### **4.4.1.2. Ponowny zawał**

Nie stwierdzono żadnego istotnego związku pomiędzy wystąpieniem ponownego zawału a wiekiem.

#### 4.4.1.3. Restenoza

Nie stwierdzono żadnego istotnego związku pomiędzy restenozą a wiekiem.

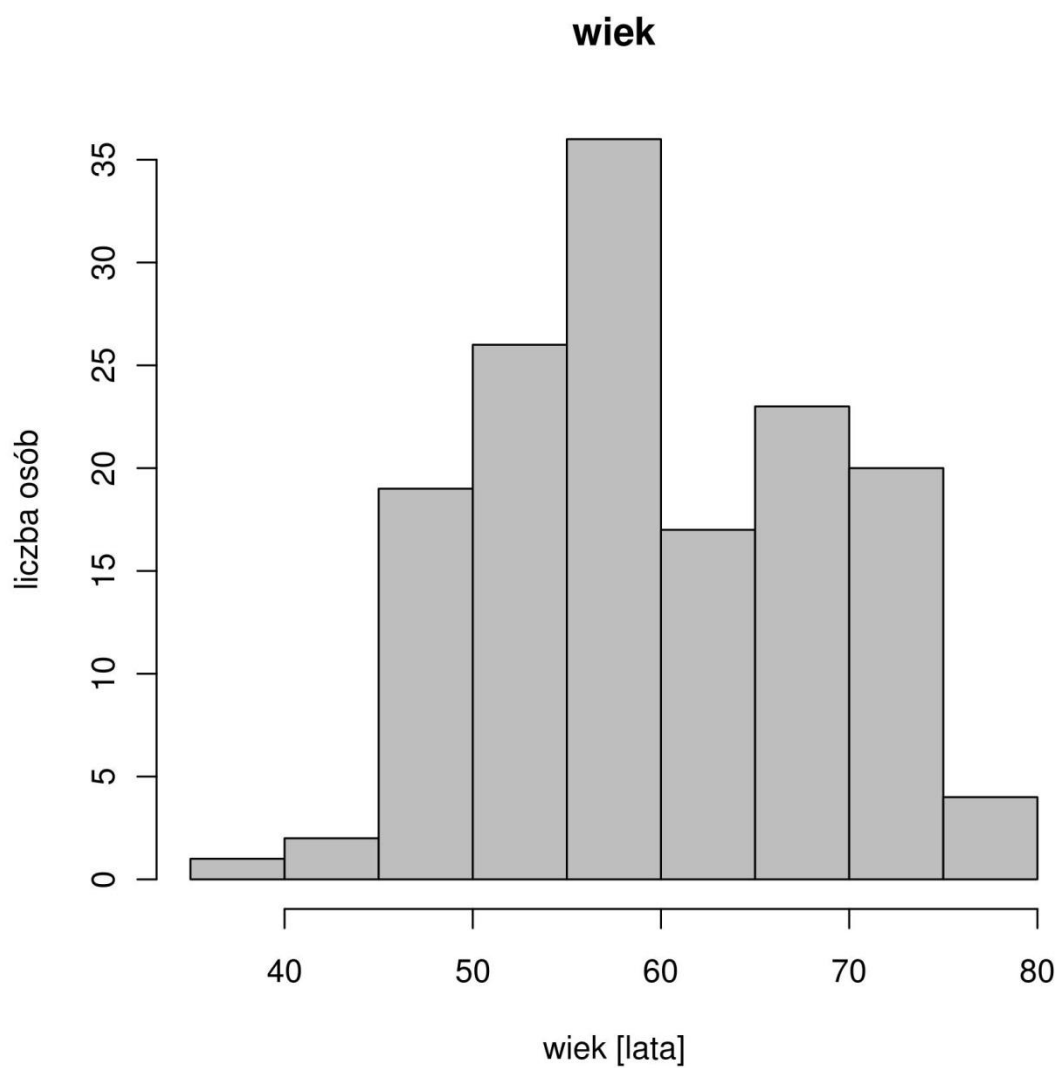
#### 4.4.1.4. Krwawienie

Nie stwierdzono żadnego istotnego związku pomiędzy wystąpieniem krwawienia a wiekiem.

#### 4.4.1.5. Zdarzenia MACE

Rozkład wieku badanych przedstawiono na rycinie 5.

Nie stwierdzono żadnego istotnego związku pomiędzy wystąpieniem zdarzenia typu MACE a wiekiem.



Ryc. 5. Rozkład wieku badanych osób



## 4.4.2. Cukrzyca

### 4.4.2.1. Zgon

Tab. 44. Związek pomiędzy zgonem i współistniejącą cukrzycą.

	<b>tak</b>	<b>nie</b>
żyje	24	119
zgon	4	1

Większość zarejestrowanych zgonów dotyczyło pacjentów z cukrzycą. Współczynnik korelacji  $\phi$  dla związku pomiędzy zgonem a typem stentu wynosi 0.29. Wartość  $p$  dla tego związku wynosi 0.002, czyli związek jest istotny statystycznie. Dokładny test Fishera wykazuje istotne odstępstwa od niezależności,  $p=0.005$ .

### 4.4.2.2. Restenoza

Tab. 45. Związek pomiędzy restenozą i współistniejącą cukrzycą.

	<b>tak</b>	<b>nie</b>
nie	26	113
tak	2	7

Analiza powyższej tabeli nie wykazuje związków pomiędzy restenozą a cukrzycą ani odstępstwa od niezależności.

### 4.4.2.3. Ponowny zawał

Tab. 46. Związek pomiędzy wystąpieniem ponownego zawału serca i współistniejącą cukrzycą.

	<b>tak</b>	<b>nie</b>
nie	25	116
tak	3	4

Analiza powyższej tabeli nie wykazuje związków pomiędzy ponownym zawałem a cukrzycą ani odstępstwa od niezależności.

#### 4.4.2.4. Krwawienie

Tab. 47. Związek pomiędzy wystąpieniem krwawienia i współistniejącą cukrzycą.

	<b>tak</b>	<b>nie</b>
nie	27	117
tak	1	3

Analiza powyższej tabeli nie wykazuje związków pomiędzy krwawieniem a cukrzycą ani odstępstwa od niezależności.

#### 4.4.2.5. MACE zbiorczo

Tab. 48. Związek pomiędzy zdarzeniem typu MACE i współistniejącą cukrzycą.

	<b>tak</b>	<b>nie</b>
nie	21	108
tak	7	12

Analiza powyższej tabeli wykazuje graniczny związek pomiędzy MACE a cukrzycą oraz graniczne odstępstwa od niezależności, w obu przypadkach  $p=0.064$ .

#### 4.4.3. Nadciśnienie

##### 4.4.3.1. Zgon

Tab. 49. Związek pomiędzy zgonem a współistniejącym nadciśnieniem.

	<b>tak</b>	<b>nie</b>
żyje	73	70
zgon	3	2

Analiza powyższej tabeli nie wykazuje związków pomiędzy zgonem a nadciśnieniem ani odstępstwa od niezależności.

##### 4.4.3.2. Restenoza

Tab. 50. Związek pomiędzy restenozą i współistniejącym nadciśnieniem.

	<b>tak</b>	<b>nie</b>
nie	73	66
tak	3	6

Analiza powyższej tabeli nie wykazuje związków pomiędzy restenozą a nadciśnieniem ani odstępstwa od niezależności.

#### 4.4.3.3. Ponowny zawał

Tab. 51. Związek pomiędzy wystąpieniem ponownego zawału serca a współistniejącym nadciśnieniem.

	<b>tak</b>	<b>nie</b>
nie	72	69
tak	4	3

Analiza powyższej tabeli nie wykazuje związków pomiędzy ponownym zawałem a nadciśnieniem ani odstępstwa od niezależności.

#### 4.4.3.4. Krwawienie

Tab. 52. Związek pomiędzy wystąpieniem krwawienia a współistniejącym nadciśnieniem.

	<b>tak</b>	<b>nie</b>
nie	74	70
tak	2	2

Analiza powyższej tabeli nie wykazuje związków pomiędzy krwawieniem a nadciśnieniem ani odstępstwa od niezależności.

#### 4.4.3.5. MACE zbiorczo

Tab. 53. Związek pomiędzy wystąpieniem zdarzenia typu MACE a współistniejącym nadciśnieniem.

	<b>tak</b>	<b>nie</b>
nie	66	63
tak	10	9

Analiza powyższej tabeli nie wykazuje związków pomiędzy zdarzeniami MACE a nadciśnieniem ani odstępstwa od niezależności.

#### 4.4.4. Przebyty zawał

##### 4.4.4.1. Zgon

Tab. 54. Związek pomiędzy zgonem a przebyłym zawałem serca.

	<b>tak</b>	<b>nie</b>
żyje	63	80
zgon	3	2

Analiza powyższej tabeli nie wykazuje związków pomiędzy zgonem a przebyłym zawałem ani odstępstwa od niezależności.

#### 4.4.4.2. Restenoza

Tab. 55. Związek pomiędzy restenozą a przebyłym zawałem serca.

	<b>tak</b>	<b>nie</b>
nie	60	79
tak	6	3

Analiza powyższej tabeli nie wykazuje związków pomiędzy restenozą a przebyłym zawałem ani odstępstwa od niezależności.

#### 4.4.4.3. Ponowny zawał

Tab. 56. Związek pomiędzy wystąpieniem ponownego zawału serca a przebyłym zawałem serca.

	<b>tak</b>	<b>nie</b>
nie	61	80
tak	5	2

Analiza powyższej tabeli nie wykazuje związków pomiędzy ponownym zawałem a przebyłym zawałem ani odstępstwa od niezależności.

#### 4.4.4.5. Krwawienie

Tab. 57. Związek pomiędzy krwawieniem a przebyłym zawałem serca.

	<b>tak</b>	<b>nie</b>
nie	65	79
tak	1	3

Analiza powyższej tabeli nie wykazuje związków pomiędzy krwawieniem a przebyłym zawałem ani odstępstwa od niezależności.

#### 4.4.4.6. MACE zbiorczo

Tab. 58. Związek pomiędzy wystąpieniem zdarzenia typu MACE a przebyłym zawałem serca.

	<b>tak</b>	<b>nie</b>
nie	53	76
tak	13	6

Analiza powyższej tabeli wykazuje istotny związek pomiędzy zdarzeniami MACE a przebyłym zawałem (wartość współczynnika korelacji  $\phi$  wynosi 0.2,  $p=0,014$ ) oraz istotne odstępstwa od niezależności,  $p=0,017$ .

#### 4.4.5. TIMI przed zabiegiem

##### 4.4.5.1. Zgon

Tab. 59. Związek pomiędzy zgonem a przepływem TIMI przed zabiegiem.

	<b>0 lub 1</b>	<b>3</b>
żyje	16	127
zgon	0	5

Analiza powyższej tabeli nie wykazuje związków pomiędzy zgonem a TIMI przed zabiegiem ani odstępstwa od niezależności.

##### 4.4.5.2. Restenoza

Tab. 60. Związek pomiędzy restenozą a przepływem TIMI przed zabiegiem.

	<b>0 lub 1</b>	<b>3</b>
nie	16	123
tak	0	9

Analiza powyższej tabeli nie wykazuje związków pomiędzy restenożą a TIMI przed zabiegiem ani odstępstwa od niezależności.

##### 4.4.5.3. Ponowny zawał

Tab. 61. Związek pomiędzy ponownym zawałem serca a przepływem TIMI przed zabiegiem.

	<b>0 lub 1</b>	<b>3</b>
nie	15	126
tak	1	6

Analiza powyższej tabeli nie wykazuje związków pomiędzy ponownym zawałem a TIMI przed zabiegiem ani odstępstwa od niezależności.

#### 4.4.5.4. Krwawienie

Tab. 62. Związek pomiędzy wystąpieniem krwawienia a przepływem TIMI przed zabiegiem.

	<b>0 lub 1</b>	<b>3</b>
nie	16	128
tak	0	4

Analiza powyższej tabeli nie wykazuje związków pomiędzy ponownym zawałem a TIMI przed zabiegiem ani odstępstwa od niezależności.

#### 4.4.5.5. MACE zbiorczo

Tab. 63. Związek pomiędzy wystąpieniem zdarzenia typu MACE a przepływem TIMI przed zabiegiem.

	<b>0 lub 1</b>	<b>3</b>
Nie	15	114
Tak	1	18

Analiza powyższej tabeli nie wykazuje związków pomiędzy zdarzeniami MACE a TIMI przed zabiegiem ani odstępstwa od niezależności.

#### 4.4.6. Hipercholesterolemia

##### 4.4.6.1. Zgon

Tab. 64. Związek pomiędzy zgonem a hipercholesterolemią.

	<b>tak</b>	<b>nie</b>
żyje	138	5
zgon	5	0

Analiza powyższej tabeli nie wykazuje związków pomiędzy zgonem a hiperlipidemią ani odstępstwa od niezależności.

#### 4.4.6.2. Restenoza

Tab. 65. Związek pomiędzy restenozą a hipercholesterolemią.

	<b>tak</b>	<b>nie</b>
nie	134	5
tak	9	0

Analiza powyższej tabeli nie wykazuje związków pomiędzy restenozą a hiperlipidemią ani odstępstwa od niezależności.

#### 4.4.6.3. Ponowny zawał

Tab. 66. Związek pomiędzy ponownym zawałem serca a hipercholesterolemią.

	<b>Tak</b>	<b>Nie</b>
nie	136	5
tak	7	0

Analiza powyższej tabeli nie wykazuje związków pomiędzy ponownym zawałem a hiperlipidemią ani odstępstwa od niezależności.

#### 4.4.6.4. Krwawienie

Tab. 67. Związek pomiędzy krwawieniem a hipercholesterolemią.

	<b>tak</b>	<b>nie</b>
nie	139	5
tak	4	0

Analiza powyższej tabeli nie wykazuje związków pomiędzy krwawieniem a hiperlipidemią ani odstępstwa od niezależności.

#### 4.4.6.5. MACE zbiorczo

Tab. 68. Związek pomiędzy zdarzeniem typu MACE a hipercholesterolemią.

	<b>tak</b>	<b>nie</b>
nie	124	5
tak	19	0

Analiza powyższej tabeli nie wykazuje związków pomiędzy zdarzeniami MACE a hiperlipidemią ani odstępstwa od niezależności.

#### 4.4.7. Płeć

##### 4.4.7.1. Zgon

Tab. 69. Związek pomiędzy zgonem a płcią pacjenta.

	<b>mężczyzna</b>	<b>kobieta</b>
żyje	108	35
zgon	4	1

Analiza powyższej tabeli nie wykazuje związków pomiędzy zgonem a płcią ani odstępstwa od niezależności.

##### 4.4.7.2. Restenoza

Tab. 70. Związek pomiędzy restenozą a płcią pacjenta.

	<b>mężczyzna</b>	<b>kobieta</b>
nie	106	33
tak	6	3

Analiza powyższej tabeli nie wykazuje związków pomiędzy restenozą a płcią ani odstępstwa od niezależności.

##### 4.4.7.3. Ponowny zawał

Tab. 71. Związek pomiędzy ponownym zawałem serca a płcią pacjenta.

	<b>mężczyzna</b>	<b>kobieta</b>
nie	105	36
tak	7	0

Analiza powyższej tabeli ujawnia istotny statystycznie związek pomiędzy płcią a ponownym zawałem: wszystkie osoby nim dotknięte były płci męskiej. Współczynnik korelacji  $\phi$  wynosi 0,13, przy poziomie istotności 0,045. Dokładny test Fishera nie potwierdza tego wyniku – nie stwierdzono odstępstwa od losowości w tym teście.



#### 4.4.7.4. Krwawienie

Tab. 72. Związek pomiędzy krwawieniem a płcią pacjenta.

	mężczyzna	kobieta
nie	109	35
tak	3	1

Analiza powyższej tabeli nie wykazuje związków pomiędzy krwawieniem a płcią ani odstępstwa od niezależności.

#### 4.4.7.5. MACE zbiorczo

Tab. 73. Związek pomiędzy zdarzeniem typu MACE a płcią pacjenta.

	mężczyzna	kobieta
nie	97	32
tak	15	4

Analiza powyższej tabeli nie wykazuje związków pomiędzy zdarzeniami MACE a płcią ani odstępstwa od niezależności.

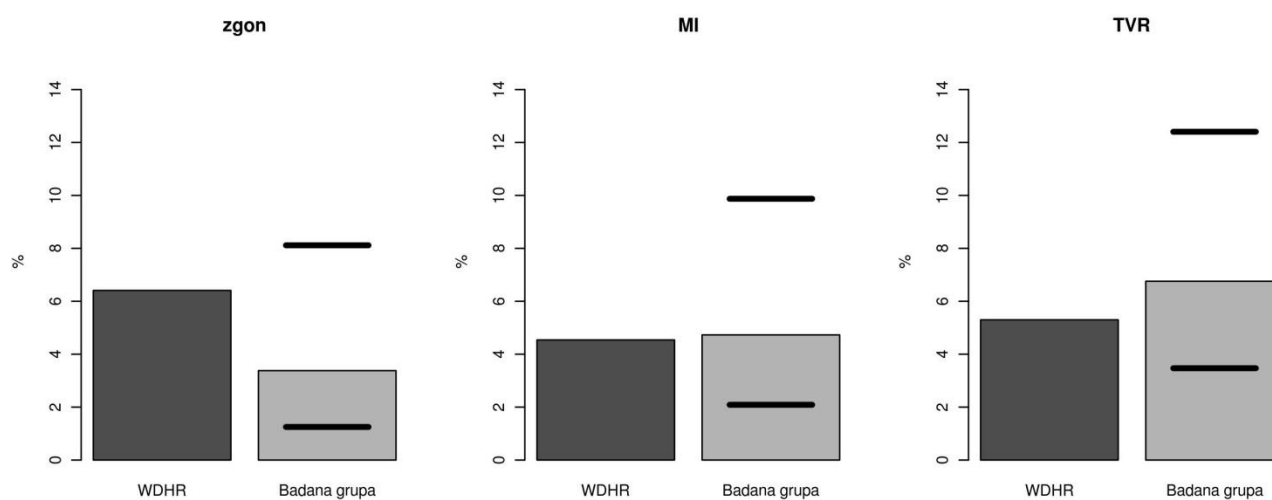
### 4.5. Porównanie z badaniem referencyjnym

Proporcje odpowiednich zdarzeń uzyskane w tej pracy porównane zostały z badaniem referencyjnym Western Denmark Heart Registry [52]. W badaniu WDHR dla zgonów oraz ponownych zawałów policzono proporcje osobno dla stentów typu PES i SES, a dla TVL policzono liczbę zdarzeń łącznie dla wszystkich stentów DES. W związku z tym w niniejszej pracy, tam gdzie było to możliwe, podano zarówno wyniki łączne, jak i w rozbiciu na poszczególne typy stentów. Wyniki łączne obliczone są jako proporcje ważone przy użyciu liczby uczestników badania. Aby dopasować długość follow up, z niniejszego badania usunięto osoby, które były w badaniu powyżej 30 miesięcy – takich pacjentów było 25.

Wyniki przedstawiono w tabelach 74, 75, 76 i rycinach 6, 7 i 8:

Tab. 74. Proporcja łączna

Zmienna	WDHR	Wynik w badaniu	Przedział ufności
Zgon	6,41%	3,30%	1,1-8,8%
MI	4,54%	5,80%	2,6-12,1%
TVR	5,40%	6,76%	3,47-12,41%

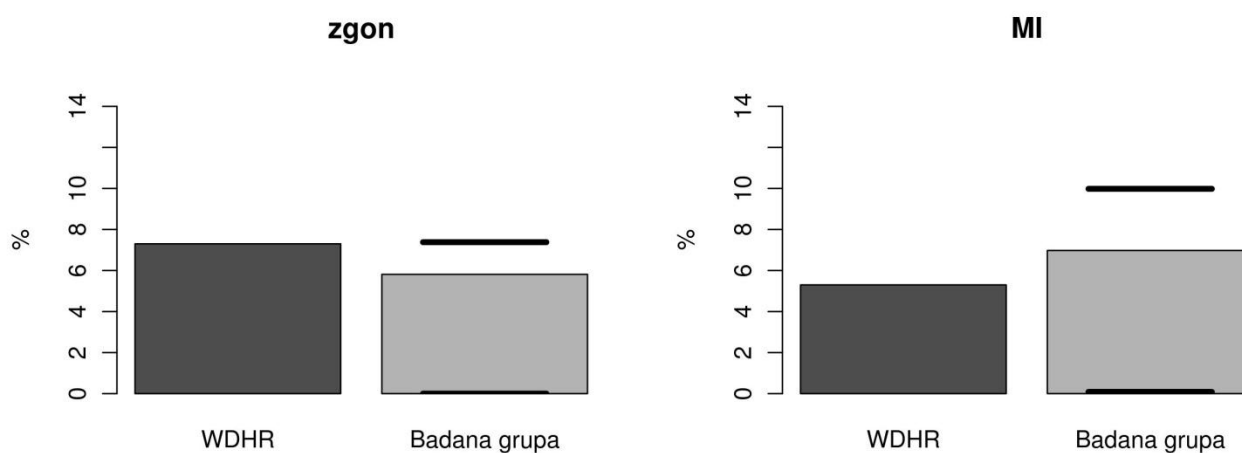


Ryc. 6. Graficzne porównanie MACE pomiędzy badaniem własnym a WDHR.

Tab. 75. Odsetek MACE dla stentu typu PES w badaniu własnym i WDHR

Zmienna	WDHR	Wynik w badaniu	Przedział ufności
Zgon	7,30%	6,17%	2,16-13,65%
MI	5,30%	7,5%	2,87-15,13%
TVR	NA	NA	NA

Wyniki te można podsumować przy pomocy następującego wykresu:

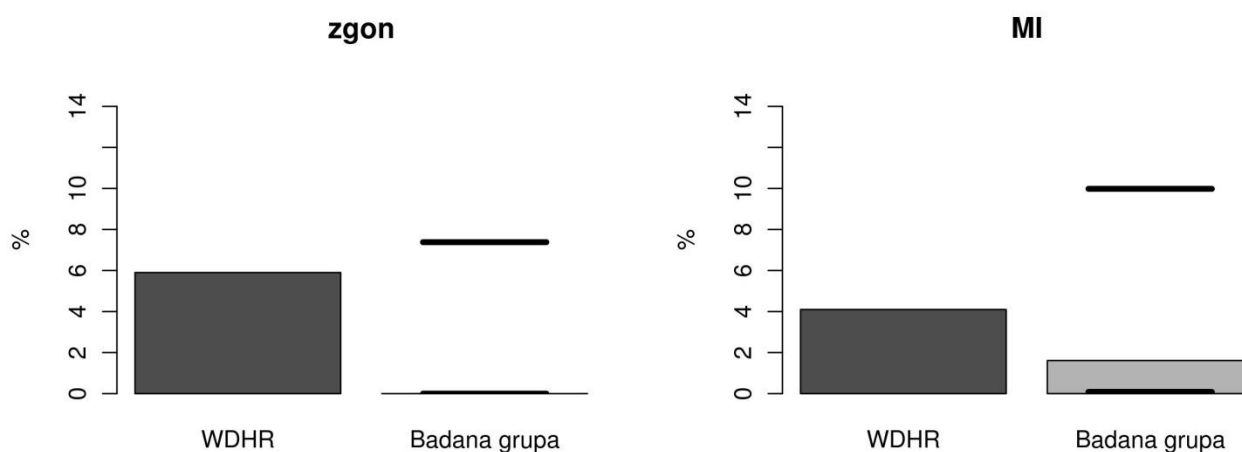


Ryc. 7. Odsetek MACE (zgon, MI) dla stentu typu PES w badaniu własnym i WDHR

Tab. 76. Odsetek MACE dla stentu typu SES w badaniu własnym i WDHR.

Zmienna	WDHR	Wynik w badaniu	Przedział ufności
Zgon	5,9%	0%	0-7,38%
MI	4,1%	0,016%	0,01-9,98%
TVR	NA	NA	NA

Wyniki te można podsumować przy pomocy następującego wykresu:



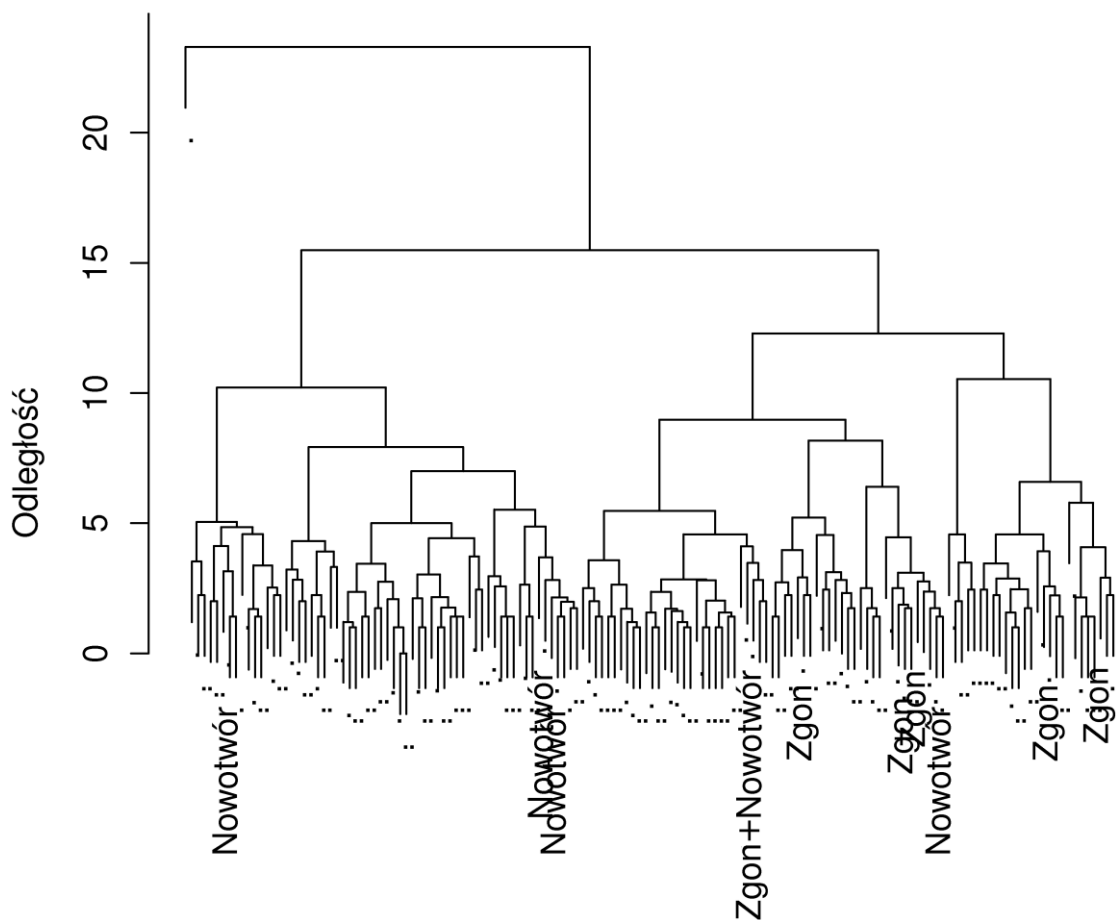
Ryc. 8. Odsetek MACE (zgon, MI) dla stentu typu SES w badaniu własnym i WDHR

## 4.6. Eksploratywna analiza danych

Dane analizowane w niniejszej pracy są bardzo bogate i zawierają informacje o wielu zmiennych. Dotychczasowa analiza dotyczyła identyfikacji pojedynczych czynników ryzyka, jednak jedną z często używanych technik jest szukanie kombinacji różnych zmiennych, które w odpowiednim połączeniu dają parametr, często zwany indeksem, będący lepszym predyktorem zdarzenia (np. typu MACE) niż każda z poszczególnych zmiennych wchodzących do tego parametru.

Aby efektywnie stworzyć tego typu parametr, należy dysponować danymi, w których zaobserwowano wiele zdarzeń [72]. W chwili obecnej badana grupa jest zbyt mała, w związku z czym nie posiada wystarczającej liczby zdarzeń, aby stworzyć tego typu indeks. Można jednak pokusić się o przeprowadzenie analizy eksploratywnej, która ma na celu identyfikację zmiennych, mogących wejść w skład takiego indeksu. Tego typu podejście jest pomocne w projektowaniu większych badań i pozwala się skupić na ograniczonym zbiorze zmiennych [72].

Poniżej przedstawiono wyniki analizy eksploratywnej przy pomocy dendrogramu – pełną analizę znaleźć można w pracy „An Exploratory Clustering Study of Rare Adverse Events in Drug Eluting Stents Patients” opublikowanej w *Computational Methods in Science and Technology* [73]. W przeanalizowanej bazie stwierdzono 6 zgonów oraz 5 przypadków nowotworu, przy czym jeden przypadek jest wspólny dla obu grup. Metoda dendrogramu pozwala stwierdzić, czy w analizowanym zbiorze znajdują się zmienne, które mogą łącznie być związane z wystąpieniem badanego zdarzenia. Jeżeli taki zbiór zmiennych istnieje, przypadki skupiają się na pewnym poziomie dendrogramu, jeżeli nie, to skupienie takie nie występuje. Jak widać na poniższym rysunku, w analizowanych danych występuje wyraźne skupienie dla zgonów spowodowanych przyczynami sercowo-naczyniowymi; skupienia takiego nie widać dla przypadków nowotworu.



Ryc. 9. Wyniki analizy eksploratywnej przy pomocy dendrogramu

Dalsze analizy przy pomocy innych technik analizy skupień identyfikują następujące zmienne: brak terapii przeciwplatek w momencie zgonu, wiek, płeć, TIMI przed zabiegiem oraz przebyty zawał. Zmienne te powinny być przede wszystkim wzięte pod uwagę przy próbie konstruowania indeksu działającego lepiej w przewidywaniu wystąpienia zdarzeń MACE niż poszczególne zmienne. Szczegóły prezentowanej analizy wychodzą poza zakres niniejszej pracy i można je znaleźć w pracy „An Exploratory Clustering Study of Rare Adverse Events in Drug Eluting Stents Patients” [73].

## **5. Dyskusja i podsumowanie**

W ostatnich latach, pomimo pojawiających się doniesień o potencjalnych zagrożeniach, dochodzi do ciągłego rozszerzania wskazań i zwiększania liczby implantowanych stentów lekowych. W takiej sytuacji bezpieczeństwo stosowania DES, zwłaszcza w perspektywie odległej, ma fundamentalne znaczenie. Pomimo przeprowadzenia wielu dużych badań klinicznych dotyczących stentów antyproliferacyjnych wnioski z nich płynące są w wielu obszarach niejednoznaczne, co wymusza pojawianie się nowych i bardziej aktualnych analiz.

### **5.1. Dyskusja wyników badania**

W prezentowanej pracy przeanalizowano związki MACE z zabiegiem oraz charakterystyką terapii po zabiegu. Typ wszczepionego stentu wykazał istotny statystycznie związek z liczbą zgonów. Wszystkie zarejestrowane zgony wydarzyły się w grupie pacjentów z wszczepionym stentem typu PES. Dotychczas publikowane rejestry oraz badania randomizowane nie wykazywały takiej zależności. Dane zebrane w badaniach TAXI, REALITY, SIRTAX, ISAR-SMART 3 oraz Long-DES-II nie wykazały istotnego statystycznie związku pomiędzy rodzajem zastosowanego stentu (SES lub PES) a częstością zgonów [17, 41, 42, 61, 63]. Podobnych informacji dostarczyły analizy rejestrów WDHR i STENT [52, 62]. Wydaje się, że przewaga SES nad PES w badaniach własnych może być związana z koniecznością dłuższego stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej w przypadku stentów pokrytych paclitaxelem, a co za tym idzie, jej przedwczesne przerwanie zwiększa ryzyko zgonu. Dodatkowo brak związku pomiędzy rodzajem stentu a zgonem w cytowanych badaniach może wynikać ze zbyt krótkiego okresu obserwacji (z wyjątkiem WDHR czas obserwacji wynosił od 3 do maksymalnie 12 m-cy) [52]. W niniejszym badaniu okres follow-up'u sięgał nawet 47 miesięcy.

W przeprowadzonej analizie nie wykazano związku pomiędzy zastosowaniem PES lub SES a restenozą, co jest zgodne z wynikami uzyskanymi przez Goy'a, Morice'a i Simontona [17, 62, 63]. Trzeba jednak zaznaczyć, iż dane światowe nie są w tym przypadku jednoznaczne. W opracowaniach takich autorów jak Windecker, Mehilli czy też Young-Hak Kim odsetek

wystąpienia restenozy był istotnie wyższy u chorych, u których zastosowano stent typu PES [41, 42, 61].

Podobnie jak w przypadku rejestru Simontona nie stwierdzono żadnych związków pomiędzy wystąpieniem ponownego zawału serca a typem zastosowanego stentu [62]. Nie wykazano również istotnych statystycznie zależności dla TVR i epizodów krwawienia po zabiegu a rodzajem leku użytego w stencie pokrywany.

Kolejnym elementem ocenianym w niniejszym opracowaniu jest wpływ podwójnej terapii przeciwplateletowej na wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Pacjentów na potrzeby analizy podzielono na dwie grupy. W pierwszej znaleźli się chorzy, u których dwa leki przeciwplatetowe stosowane były poniżej jednego roku, w drugiej ci, u których podwójna terapia trwała dłużej niż rok. Osoby aktualnie pobierające leki zaliczono do grupy drugiej, bez względu na czas od początku ich wdrożenia, uznając, iż czynnikiem ryzyka jest dyskontynuacja terapii. Zaobserwowano wysoce istotny statystycznie związek pomiędzy czasem trwania podwójnej terapii przeciwplateletowej (DAPT ang. dual antiplatelet therapy) a zgonem pacjenta. Wszystkie zgony wystąpiły u chorych, u których DAPT trwała mniej niż rok. Wynik odzwierciedla w pewnym sensie aktualne zalecenia Europejskiego i Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego odnośnie stosowania leków przeciwplatetowych u pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym z zastosowaniem stentów lekowych (zalecany czas terapii wg. ESC wynosi od 6 do 12m-cy) [11]. Co więcej, wydłużenie czasu stosowania DAPT powyżej roku w niniejszym badaniu nie wiązało się ze wzrostem liczby powikłań krwotocznych. Należy w tym miejscu dodać, iż optymalny czas trwania leczenia przeciwplateletowego nie jest dotychczas znany [1, 11]. Rozbieżności w tym zakresie istnieją pomiędzy głównymi towarzystwami kardiologicznymi ESC i ACC/AHA. Na podstawie uzyskanych wyników wydaje się, że czas terapii powinien wynosić co najmniej 12 miesięcy, a jego wydłużenie jest w pełni bezpieczne dla pacjenta.

Podobnie silną statystycznie zależność uzyskano pomiędzy czasem stosowania DAPT a wystąpieniem ponownego zawału serca. W przypadku chorych, u których terapia trwała krócej niż rok, ryzyko wystąpienia ponownego zawału serca było istotnie wyższe. Niestety doniesienia na ten temat w literaturze światowej są bardzo ubogie i niejednoznaczne. W opublikowanej w grudniu 2011 roku analizie badania EXCELLENT nie stwierdzono różnic w zakresie wspólnego punktu końcowego (zgon, MI, TVR) u chorych stosujących DAPT przez 6 lub 12 m-cy [74]. Należy jednak zaznaczyć, iż obie te grupy możemy zaliczyć do kategorii

„poniżej roku” zastosowanej w niniejszej pracy. Ponadto sami autorzy stwierdzili, że przedział, w którym nie można było potwierdzić wyższości jednego postępowania nad drugim, był szeroki, a badanie miało niedostateczną moc statystyczną dla zgonu i ponownego zawału serca.

W opisywanym badaniu własnym nie stwierdzono związku pomiędzy czasem trwania leczenia przeciwplatekowego a częstością występowania restenozy oraz TVR. Analiza zdarzeń MACE łącznie wykazuje istotną zależność pomiędzy czasem stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej a wystąpieniem zdarzenia. Potwierdza to jednoznacznie, jak kluczową i komplementarną rolę pełni właściwa farmakoterapia po przeprowadzonym zabiegu.

W celu uzyskania dodatkowych informacji klinicznych przeprowadzono analizę oceniającą wpływ czasu, jaki upłynął od zaprzestania stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej, na wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Wiadomym jest, iż substancje stosowane w stentach pokrywanych opóźniają endotelizację wewnętrznej powierzchni DES, a co za tym idzie, zwiększają ryzyko wystąpienia MACE. Niebezpieczeństwo rośnie szczególnie w sytuacji zaprzestania leczenia przeciwplatekowego [1, 75]. W niniejszej pracy wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy wspomnianym czasem a wystąpieniem zgonu. Można powiedzieć, że każdy miesiąc bez podwójnej terapii przeciwplatekowej zwiększa ryzyko wystąpienia zgonu pomiędzy 2,6% a 15,8%.

Oczywiście zależność ta ma swoje ramy czasowe. Praktycznie wszystkie zgony miały miejsce do 12 miesiąca od wykonanego zabiegu (jeden wystąpił w 15 m-cu od PCI). W związku z powyższym, zgodnie z teorią i praktyką statystyczną, wyniki przedstawione tutaj mają zastosowanie tylko w opisanym przedziale. Innymi słowy, wzrostu ryzyka z czasem pozostawania bez podwójnej terapii przeciwplatekowej nie można obliczać po 15 miesiącu od dyskontynuacji terapii – takie postępowanie doprowadziłoby do paradoksalnych wniosków, świadczących o tym, że osoby, które przeżyły najdłużej, są najbardziej narażone na zgon. Należy również pamiętać, że użyty model regresji logistycznej ma dodatkowe ograniczenia i jest modelem statystycznym, czyli tak naprawdę sprawdza się w obserwacji grupy pacjentów, a nie pojedynczej osoby.

Analogiczną zależność uzyskano dla zawału serca. Ryzyko z każdym miesiącem bez podwójnej terapii przeciwplatekowej zwiększało szansę wystąpienia zawału pomiędzy 0,4% a 11,6%.



Nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy wystąpieniem restenozy, epizodem krwawienia i zdarzeniami MACE łącznie a czasem od zaprzestania stosowania DAPT.

Kolejną dużą grupą czynników mogących mieć wpływ na rokowanie u pacjentów są techniczne elementy związane z wykonaniem danej procedury (predylatacja, postdylatacja, ilość stentów, ich rozmiar itp.). W dobie rozszerzającego się dostępu do takich narzędzi jak IVUS czy też OCT można dokładnie ocenić średnicę naczynia oraz długość zmiany, a także sprawdzić, czy stent jest równomiernie rozprężony i czy przylega do ściany naczynia na całej swojej długości. Już wcześniej zwracano uwagę, że zła apozycja stentu, jego niedopięcie, upośledzony napływ obwodowy wg TIMI, czy też np. większa liczba stentów mogą przekładać się na wzrost ilości zdarzeń niepożądanych po PCI [1].

W niniejszej pracy przeanalizowano szereg aspektów technicznych związanych z PTCA i ich ewentualny wpływ na wystąpienie MACE.

Nie stwierdzono żadnych istotnych związków statystycznych pomiędzy predylatacją a zgonem, wystąpieniem ponownego zawału serca, restenozą, TVR i epizodem krwawienia, czy też wszystkimi zdarzeniami łącznie. Wynik ten jest zgodny z pracą Le Breton'a i wsp., gdzie pokazano, że wykonanie predylatacji i stentowanie bezpośrednio są metodami równoważnymi i bezpiecznymi [76].

W przeprowadzonej analizie wykazano, że także postdylatacja nie miała wpływu na redukcję opisanych powyżej zdarzeń niepożądanych. Dane z literatury sugerują, że uzyskanie adekwatnego rozprężenia stentu jest ważnym czynnikiem redukującym odsetek restenozy, TVR, i co najważniejsze, zakrzepicy w stencie lekowym [77]. Chociaż nie ma wystarczającej liczby danych z badań randomizowanych, wydawać by się mogło, że postdylatacja balonem wysokociśnieniowym może przynieść korzyści pacjentom. Brak znaczenia postdylatacji w opisywanym badaniu może wiązać się z tym, iż olbrzymia większość implantowanych stentów została rozprężona ciśnieniem większym od nominalnego.

Dla wyjaśnienia tych zagadnień ocenie poddano również ciśnienia rozprężenia stentów. Jak się okazało, w badanej grupie tylko u 13 pacjentów DES implantowano poniżej ciśnienia nominalnego, u 12 zastosowano ciśnienie nominalne, a u 123 użyto ciśnień przewyższających nominalne. Nie miało to jednak istotnego związku z częstością występowania MACE. Być może największe przełożenie na wyniki odległe ma właściwy dobór stentu do zmiany poszerzanej przez doświadczonego operatora.

Jako kolejne parametry ocenie podlegały długość i średnica stentów. Żaden z badanych punktów końcowych nie wykazuje związku z długością i średnicą zastosowanego DES'a. W licznych badaniach klinicznych (m.in. E-SIRIUS, C-SIRIUS, SES-SMART) zwracano uwagę na korzyści płynące z zastosowania stentu powlekanego w przypadku wąskich naczyń i długich zmian miażdżycowych [15, 24, 78]. Ma to zresztą odzwierciedlenie w tak zwanych wskazaniach „on-label”. Dla przeciwwagi, w cytowanym uprzednio badaniu BASKET zwrócono uwagę na większe ryzyko wystąpienia MACE u pacjentów z wszczepionym „szerokim” stentem, tzn. o średnicy powyżej 3mm [35]. Także w badaniu ESPRIT stenty o większej średnicy wiązały się ze wzrostem liczby zdarzeń niepożądanych w obserwacji odległej [79]. W opisywanej tutaj próbie 148 pacjentów zastosowanie stentów długich i krótkich oraz wąskich i szerokich było równie bezpieczne. Brak istotnych związków mógł być spowodowany zbyt małą próbą.

Kolejnym badanym parametrem przekładającym się potencjalnie na rokowanie odległe jest ilość użytych podczas badania stentów. Każda implantacja wiąże się z uszkodzeniem ściany naczynia, uwolnieniem czynników zapalnych i z pobudzeniem agregacji płytek. Wraz z ilością stentów rośnie również prawdopodobieństwo zamknięcia bocznych gałęzi i ryzyko niedokrwienia [1, 80, 81]. W opisywanym badaniu własnym nie stwierdzono żadnych istotnych związków pomiędzy ilością zastosowanych stentów a częstością występowania zgonu czy zawału serca. Ilość stentów nie miała również wpływu na wzrost odsetka restenoz i TVR, a także epizodów krwawień i zbiorczo MACE. Obserwacje te stoją w sprzeczności z opiniami innych autorów opisujących występowanie takich związków. W dodatkowej analizie do badania ESPRIT przeprowadzonej przez Tcheng'a i wsp. wykazano, że ilość zastosowanych stentów przekłada się na wzrost odsetka MACE [79]. Brak cytowanych zależności w opisywanym badaniu można tłumaczyć tym, iż w badanej grupie w przeważającej większości przypadków zastosowano jeden stent.

Poza czynnikami opisanymi powyżej, ogromne znaczenie dla rokowania ma charakterystyka kliniczna chorego, do której możemy zaliczyć choroby przebyte i współistniejące, a także wiek czy też płeć pacjenta. Podczas zabiegu PCI ryzyko wystąpienia poważnych i groźnych dla życia powikłań może wzrosnąć nawet 50 razy przy nałożeniu się na siebie niekorzystnych czynników klinicznych i angiograficznych [1]. Wydaje się, że jednym z największych i dobrze udokumentowanych obciążeń jest zaawansowany wiek pacjenta. Ma to szczególne znaczenie w dobie starzenia się społeczeństw połączonego z wydłużaniem się

średniej długości życia. W prezentowanym badaniu własnym analiza związku wystąpienia zgonu od wieku mierzonego w latach wskazuje istotną statystycznie zależność. Można stwierdzić, że w przebadanej populacji z każdym rokiem szansa wystąpienia zgonu wzrastała pomiędzy 0,3% a 30%. Jak wspomniano powyżej, wynik ten jest zgodny z licznymi doniesieniami i dobrze ilustruje obecny stan wiedzy. Analizy retrospektywnych badań oceniających wpływ wieku na bezpośrednie i odległe wyniki angioplastyki wieńcowej wykazują, że zaawansowany wiek (według niektórych autorów powyżej 65-70 lat) uznawany jest za jeden z głównych czynników ryzyka wystąpienia zgonu pacjentów poddawanych zabiegom PTCA [1, 82-85].

W przeprowadzonej analizie nie wykazano natomiast związku pomiędzy wiekiem a wystąpieniem ponownego zawału serca. Dane literaturowe nie są w tym przypadku jednoznaczne. Thune i wsp. uznają wiek obok cukrzycy, zmniejszonej filtracji kłębuszkowej i dusznicy bolesnej niestabilnej za najsilniejszy predyktor wystąpienia ponownego zawału serca [86]. Inni autorzy sugerują, że większe znaczenie mają: rozległość pierwszego zawału i jego wpływ na dysfunkcję lewej komory, obecność chorób współistniejących (niewydolność serca, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze) oraz stan naczyń wieńcowych (wzrost ryzyka wystąpienia ponownego MI wraz z rosnącą ilością zajętych tętnic wieńcowych tzw. choroba wielonaczyniowa) [87-89]. Jeszcze inni twierdzą, że w obecnych czasach częstość występowania zgonów i epizodów niedokrwienia, w tym ponownych MI, ciągle spada w porównaniu z poprzednimi dziesięcioleciami, nawet u pacjentów w podeszłym wieku. Dzieje się tak dzięki szerokiej dostępności procedur medycznych, w tym PCI oraz rozwijającej się farmakoterapii [89].

Analiza związku restenozy i TVR z wiekiem nie wykazała istotnych statystycznie powiązań. Wynik ten jest zgodny z licznymi pracami publikowanymi w ostatnich latach. Według Gupty zjawisko restenozy i w konsekwencji wzrost częstości TVR związane są raczej z niedostatecznym rozprężeniem stentu, jego apozycją czy też opornością na lek antyproliferacyjny [90]. Z kolei Stolker uważa, że restenoza w stencie lekowym jest częstsza w małych naczyniach (<2.5mm), graftach żylnych i zmianach o długości przekraczającej 40mm. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż w erze DES restenoza w stencie i TVR są niezwykle rzadkie, co przekłada się na uzyskiwane wyniki [91].

Cukrzyca jest jednym z najsilniejszych czynników wpływających na wystąpienie i progresję choroby niedokrwiennej serca. Powszechnie wiadomo, iż związana jest ze wzrostem ryzyka

wystąpienia restenozy, zakrzepicy w stencie oraz zgonu u chorych poddawanych zabiegom rewaskularyzacyjnym różnymi dostępnymi metodami. Chorzy z cukrzycą stanowią około 25% wszystkich pacjentów poddawanych rewaskularyzacji [1, 80, 92, 93]. Liczne badania kliniczne potwierdziły przewagę DES nad BMS w zakresie ograniczenia występowania restenozy u chorujących na cukrzycę, przez co drastycznie zmniejszyła się konieczność wykonywania powtórnych zabiegów PCI [36, 38, 43, 55, 56, 94, 95]. Wpływ cukrzycy, jako czynnika obciążającego rokowanie odległe u chorych po zabiegach z zastosowaniem stentu antyproliferacyjnego, jest nadal przedmiotem licznych badań.

W niniejszej pracy stwierdzono istotny statystycznie związek pomiędzy występowaniem cukrzycy a zgonem pacjenta. Większość zarejestrowanych zgonów wystąpiła u pacjentów z cukrzycą. Uzyskane wyniki są zgodne z obserwacjami uzyskanymi przez Iijima i wsp., którzy poddali analizie 2500 pacjentów z dwóch niemieckich szpitali. Po ponad dwuletniej obserwacji stwierdzono, że obecność cukrzycy wiązała się z istotnie większym ryzykiem zgonu w stosunku do grupy pacjentów bez cukrzycy [96]. U chorujących na cukrzycę, także częściej występował zawał serca, co akurat nie znalazło potwierdzenia w badaniach własnych, najprawdopodobniej z powodu zbyt małej liczebności próby. Podobnie jak w przytoczonej powyżej pracy oraz badaniu Honga na grupie 619 chorych, nie zaobserwowano żadnych związków pomiędzy obecnością cukrzycy a istotnie większą częstością restenozy w stencie i TVR. Stwierdzono również brak zależności pomiędzy występowaniem cukrzycy a epizodem poważnego krwawienia [97].

Nadciśnienie tętnicze jest jednym ze znanych czynników wystąpienia choroby niedokrwiennej serca. Bez właściwego leczenia może doprowadzić do przedwczesnej miażdżycy tętnic wieńcowych i szeregu powikłań sercowo – naczyniowych [1]. Badanie wpływu nadciśnienia na rokowanie odległe u pacjentów poddawanych przezskórnym zabiegom wieńcowym winno być przedmiotem badań, gdyż informacje na ten temat dostępne w literaturze są dość ograniczone. Jednym z nielicznych artykułów dotyczącym tej tematyki jest praca Lingmana i wsp. opublikowana w roku 2011 w *The American Journal of Medicine*. Rejestr objął ponad 44 tysiące pacjentów leczonych na terenie Szwecji w latach 2006 – 2008 [98]. Podczas obserwacji nie zanotowano wpływu nadciśnienia tętniczego na wzrost odsetka zgonów i ponownych rewaskularyzacji w badanej populacji. Wynik ten jest w dużej mierze zgodny z badaniami własnymi. W przeprowadzonej analizie nie stwierdzono bowiem żadnych zależności pomiędzy nadciśnieniem tętniczym a wystąpieniem zdarzenia

typu MACE. Autorzy cytowanej pracy zanotowali jednakże istotny wpływ nadciśnienia na wystąpienie zawału serca i zastoinowej niewydolności krążenia. Przyczyną tych powikłań według Lingmana jest nadmierny rozwój miażdżycy. Ponadto godnym podkreślenia jest fakt, iż znaczne pogorszenie rokowania, ze wzrostem śmiertelności włącznie, miało miejsce u chorych cierpiących dodatkowo na cukrzycę [98]. Różnice pomiędzy przytaczaną pracą a badaniami własnymi w tym zakresie mogą wynikać ze zbyt małej liczby analizowanych przypadków w porównaniu do grupy szwedzkiej.

Kolejnym czynnikiem analizowanym w opisywanym badaniu własnym pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych był przebyty uprzednio zawał serca. Nie stwierdzono żadnych związków pomiędzy tym parametrem a wystąpieniem zgonu, restenozy, krwawienia czy też kolejnego zawału. Jedynie analiza MACE łącznie wykazuje istotny związek pomiędzy zdarzeniami a przebytym MI. Wydaje się, iż wpływ na uzyskane wyniki może mieć stosunkowo mała ilość zanotowanych zdarzeń. Brak zależności pomiędzy przebytym zawałem serca a MACE po angioplastyce wieńcowej z zastosowaniem DES potwierdzono w licznych badaniach. Gao i wsp. za główny czynnik sprzyjający wystąpieniu zgonu i zawału serca uznają między innymi niekompletną rewaskularyzację i obniżoną poniżej 40% frakcję wyrzutową lewej komory [99].

W niniejszej pracy poddano również analizie przepływ wieńcowy według skali TIMI (ang. Thrombolysis In Myocardial Infarction). Jest ona rutynowo stosowana od połowy lat 80-tych w trakcie koronarografii i dzieli się na cztery stopnie od 0 do 3. Przepływ TIMI 0 oznacza brak przepływu kontrastu poza miejscem zwężenia (całkowita niedrożność), a TIMI 3 przepływ prawidłowy, czyli zakontrastowanie tętnicy w czasie krótszym niż trzy cykle serca. Początkowo klasyfikacji według TIMI używano do oceny stopnia reperfuzji po systemowym leczeniu fibrynolitycznym zawału serca z uniesieniem odcinka ST. Obecnie stosuje się ją do oceny przepływu wieńcowego w różnych sytuacjach klinicznych [1, 100]. Powszechnie wiadomo, że przepływ wieńcowy po zabiegu jest ważnym czynnikiem rokowniczym, szczególnie w OZW, co potwierdzono w badaniach GUSTO czy RAPPORT [101, 102]. Nieuzyskanie przepływu TIMI 3 po zabiegu wiąże się z pogorszeniem wyników odległych [103]. W prezentowanej pracy u wszystkich chorych po PCI przepływ wieńcowy oceniono jako TIMI 3 i z tego właśnie względu parametr ten nie podlegał analizie. Oceniano natomiast wpływ przepływu TIMI przed zabiegiem na wystąpienie zdarzeń niepożądanych w wielomiesięcznej obserwacji. U 16 osób wynosił on 0 bądź 1, u wszystkich pozostałych 3.

W badanej grupie nie stwierdzono związków pomiędzy wystąpieniem zdarzenia typu MACE a stopniem według klasyfikacji TIMI przed zabiegiem PCI. Dostępne dane literaturowe są w tym przypadku niejednoznaczne i dostarczają często informacji pośrednich. Większość dostępnych badań dotyczy głównie ostrych zespołów wieńcowych. Niezwykle ciekawą analizę dotyczącą prezentowanego zagadnienia przedstawił Stone. Przeanalizował on dane ponad 2500 pacjentów z czterech badań klinicznych, leczonych pierwotną angioplastyką w ostrym zawałe serca. Okazało się, że chorzy, którzy osiągnęli przepływ TIMI 3 spontanicznie przed zabiegiem PCI mieli o wiele lepsze rokowanie w porównaniu do pacjentów, u których TIMI zawierał się w przedziale od 0 do 2. Pomimo podobnej charakterystyki klinicznej pacjenci z gorszym przepływem (16% badanej populacji) cechowali się większą śmiertelnością, brakiem poprawy funkcji skurczowej lewej komory, a także częstszym występowaniem zastoinowej niewydolności serca. Zaobserwowano, że również procent zabiegów PCI zakończonych sukcesem był w tej grupie niższy [104]. Wydaje się, iż różnica pomiędzy cytowaną pracą a badaniem własnym może wynikać z różnorodności badanych grup. W analizie Stone'a chorzy znajdowali się w ostrym stadium zawału z potencjalnie żywotnym mięśniem sercowym, podczas gdy w opisywanej populacji własnej zabiegi PCI wykonywano u chorych stabilnych, z zawałem już dokonanym (dotyczy to pacjentów z wartością przepływu 0 bądź 1 wg TIMI) [104]. Potwierdzeniem takiej hipotezy może być badanie OAT, w którym przez 5 lat obserwacji podlegało około 2100 pacjentów po przebytych zawałe serca. Chorych włączano do badania pomiędzy 3 a 28 dobą od zawału. Wszyscy byli w okresie stabilnym choroby, a w wykonanej koronarografii przepływ w naczyniu odpowiedzialnym za zawał serca wynosił 0 lub 1. Badanie rzucało niejako wyzwanie teorii „otwartego naczynia” mówiącej, że pacjenci z drożną tętnicą dozawałową cieszą się lepszym rokowaniem. Populację podzielono na dwie grupy: leczenie zachowawcze vs. leczenie inwazyjne. W wielomiesięcznej obserwacji okazało się, iż pacjenci leczeni inwazyjnie po dokonanym już zawałe (z przewlekłą niedrożnością tętnicy) nie odnosili korzyści z takiej terapii [105]. Reasumując, poprawa przepływu wieńcowego według klasyfikacji TIMI w potencjalnej strefie martwicy miokardium nie miała żadnego znaczenia klinicznego, a zatem wynik ten jest zgodny z przeprowadzonym badaniem własnym.

Kolejnym czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca poddanym analizie w niniejszym opracowaniu była hipercholesterolemia. Parametr ten jest jedną z głównych składowych oceny 10-letniego ryzyka incydentu sercowo-naczyniowego

zakończonego zgonem (karta ryzyka SCORE) [106]. Istnieją doniesienia dotyczące negatywnego wpływu hiperlipidemii na reperfuzję w ostrym zawałe serca. Ungi i wsp. opisali przyspieszenie ewolucji MI oraz opóźnione „zdrowienie” miokardium u chorych z podwyższonymi wartościami cholesterolu [107]. Sytuacja wygląda jednak inaczej u pacjentów w stabilnym okresie choroby. W niniejszej pracy nie zaobserwowano istotnych zależności statystycznych pomiędzy hiperlipidemią a wystąpieniem zdarzenia typu MACE w badanej populacji. Wynik ten jest zgodny z uzyskiwanymi przez innych autorów. Ielasi i wsp. w ośmioletniej obserwacji pacjentów po angioplastyce z zastosowaniem stentu lekowego (SES) nie zanotowali wpływu hipercholesterolemii na powikłania odległe [108]. Najprawdopodobniej spowodowane jest to przewlekłym pobieraniem statyn przez pacjentów po zabiegach PCI [92, 107, 108].

Zagadnieniem budzącym w ostatnim czasie duże zainteresowanie jest wpływ płci na wyniki odległe pacjentów po PCI z implantacją stentu. W przedstawianej pracy nie zanotowano związków pomiędzy zgonem, restenozą, epizodem krwawienia i MACE łącznie a płcią pacjenta. Analiza zdarzeń ujawniła natomiast istotny statystycznie związek płci z wystąpieniem ponownego zawału serca. Wszystkie osoby nim dotknięte były płci męskiej. Dane kliniczne, choć bardzo liczne, są w tym względzie wyjątkowo niejednoznaczne. Część autorów przychyliła się do koncepcji, jakoby płeć żeńska wpływała negatywnie na efekt PCI i wiązała się z wyższą śmiertelnością oraz wyższym odsetkiem powikłań okołozabiegowych, szczególnie w ostrych zespołach wieńcowych. Ma być to spowodowane warunkami anatomicznymi, takimi jak mniejsza średnica tętnic, ich większa krętość, częstsza dysfunkcja śródbłonna i mięśni gładkich – w efekcie częstsze występowanie kurczu naczyń i choroby Raynaud - oraz specyficznymi uwarunkowaniami hormonalnymi u płci żeńskiej [109-111]. Różnice w uzyskanych wynikach można tłumaczyć mniejszą reprezentacją kobiet w populacji w badaniu własnym, a także odmiennymi warunkami klinicznymi (pacjenci w stabilnej fazie choroby wieńcowej vs. ostre zespoły wieńcowe). Inny punkt widzenia na przedstawiane zagadnienie prezentuje z kolei Torresani. Zgodnie z uzyskanymi przez niego wynikami płeć męska została zidentyfikowana jako niezależny czynnik ryzyka wystąpienia MACE [112]. Ostatnią grupę autorów stanowią ci, którzy twierdzą, że żadna z płci nie wiąże się z gorszym rokowaniem w perspektywie odległej. Wydaje się, iż grupa ta jest najliczniej reprezentowana. Należą tu między innymi Singh, Sjauw, Mikhail czy też Onuma. Cytowane badania przeprowadzone były na bardzo licznych populacjach, w różnorodnych warunkach

klinicznych i, jak zaznaczono powyżej, nie wykazały różnic w częstości występowania MACE ze względu na płeć [113-116].

Dla oceny skuteczności i staranności leczenia pacjentów poddawanych zabiegom w Centralnej Pracowni Diagnostyki Naczyniowej Chorób Układu Krążenia Szpitala Klinicznego im. H. Święcickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu przeprowadzono porównanie z chorymi leczonymi w zachodniej Europie. W tym celu przeanalizowano i porównano pod kątem występowania zdarzeń niepożądanych (MACE) wyniki badań własnych z badaniem Western Denmark Heart Registry (WDHR). Do rejestru WDHR włączono 3426 pacjentów z implantowanym stentem powlekanym syrolimusem oraz 1991 ze stentem z obecnością paclitaxelu. Okres obserwacji zbliżony był do opisywanego badania własnego [52]. W celu oceny profilu bezpieczeństwa DES chorych porównywano, oceniając częstość występowania zgonu, zawału serca oraz konieczności ponownej rewaskularyzacji w naczyniu poddanym uprzednio zabiegowi (TVR). We wszystkich przedstawionych rodzajach zdarzeń niepożądanych zarówno dla SES, jak i PES nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy badaniem duńskim i własnym. Udowodniono, że skuteczność i jakość leczenia polskich pacjentów nie odbiega od wysokich standardów europejskich.

Pogłębiając jednak powyższą analizę, można pokusić się o stwierdzenie, że pomimo nieuzyskania statystycznie istotnych wartości, warto jednak przyrzeć się surowym danym w odniesieniu do zdarzeń MACE dla stentów typu SES. W badaniu przedstawionym w niniejszej pracy nie odnotowano żadnych zgonów w grupie pacjentów z tym stentem, a w przypadku ponownego zawału był to tylko jeden przypadek. W badaniu referencyjnym zaobserwowano wyraźnie więcej zarówno zgonów, jak i ponownych zawałów w odpowiedniej grupie. Przedziały ufności dla tego przypadku podane w tabeli 76 są bardzo szerokie. Wynika to z niewielkiej liczby zdarzeń w badanej grupie. Warto zwrócić uwagę, że zarówno dla zgonów, jak i dla ponownych zawałów uzyskane wyniki są na dolnej granicy przedziału ufności. Gdyby przy zachowaniu proporcji podnieść liczebność, z całą pewnością uzyskano by znamienność statystyczną. Warto również zwrócić uwagę na fakt, że przy uzyskanym przedziale ufności stwierdzenie niższej liczby zgonów niż w badaniu referencyjnym jest niemożliwe, a niższej liczby ponownych zawałów prawie niemożliwe. Można zatem pokusić się o hipotezę, którą należałoby zweryfikować, rozszerzając badaną grupę o innych pacjentów z tego samego ośrodka, że jakość leczenia w tej konkretnej podgrupie oraz jego efekty są nawet lepsze niż w badaniu referencyjnym.



Analiza eksploratywna przedstawiona w punkcie 4.6. pozwoliła stwierdzić, że przypadki zgonów z przyczyn kardiologicznych skupiają się, w związku z czym można podejrzewać, że możliwe jest skonstruowanie parametru predykcyjnego na podstawie zredukowanego zbioru zmiennych. W przypadku nowotworów stwierdzonych w badanej grupie takie skupienie nie występuje. Zmienne dające nadzieję na skonstruowanie takiego indeksu to brak terapii przeciwplatekowej w momencie zgonu, wiek, płeć, TIMI przed zabiegiem oraz przebyty zawał serca.

## **5.2. Ograniczenia badania**

Głównym ograniczeniem przeprowadzonego badania jest jego retrospektywny charakter, co wiąże się z brakiem możliwości randomizacji pacjentów. Badanie zbierało doświadczenia codziennej praktyki klinicznej i miało charakter jednośrodkowy. Relatywnie niewielka liczba odnotowanych MACE może prowadzić do małej mocy statystycznej.

Ponadto badanie miało charakter ankietowy, a zatem brak było możliwości bezpośredniego zbadania uczestników i analizy dodatkowych dokumentów medycznych.

## 6. Wnioski

1. W oparciu o wyniki badania można przyjąć, że zastosowanie stentów pokrytych paclitaxelem wiąże się z większym ryzykiem zgonu w badanej populacji aniżeli użycie stentów powlekanych sirolimusem. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi rodzajami stentów w odniesieniu do pozostałych MACE.
2. Wykonanie predylatacji zmniejsza łączne ryzyko wystąpienia zdarzenia typu MACE. Czynniki takie jak: postdylatacja, długość i średnica zastosowanych stentów oraz ich liczba nie mają wpływu na częstość występowania zdarzeń niepożądanych.
3. Krótsza niż 12 m-cy podwójna terapia przeciwplatekowa (DAPT) wiąże się ze wzrostem częstości zgonów oraz zwiększonym ryzykiem wystąpienia ponownego zawału serca. Jednocześnie dłuższe niż 1 rok stosowanie DAPT nie wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia.
4. Na rokowanie u pacjentów poddawanych zabiegom PCI negatywny wpływ wywierają takie czynniki jak: wiek, cukrzyca, przebyty uprzednio zawał serca oraz płeć męska.
5. Na podstawie przeprowadzonej analizy eksploratywnej można stwierdzić, że możliwe jest zbudowanie parametru predykcyjnego identyfikującego osoby szczególnie zagrożone zdarzeniami MACE przy pomocy następujących zmiennych: brak terapii przeciwplatekowej w momencie zgonu, wiek, płeć, przepływ wieńcowy według klasyfikacji TIMI przed zabiegiem oraz przebyty zawał serca.

## DODATEK – Ankieta użyta w badaniu

### MACE:

- I. Czy od pobytu w szpitalu .....:
- a. przebył (a) Pan/Pani zawał serca?  TAK [pytania o niedokrwienie]  
NIE
  - b. przebył (a) Pan/Pani koronarografię?  TAK [pytania o rewaskularyzację]  
NIE
  - c. któraś z Pana/Pani tętnic wieńcowych została otwarta przy użyciu balonu lub stentu?  TAK [pytania o rewaskularyzację]  
 NIE
  - d. przeprowadzono u Pana/Pani zabieg CABG?  TAK [pytania o rewaskularyzację]  
NIE
  - e. wykryto u Pana/Pani skrzeplinę w implantowanym stencie (zakrzepica w stencie)?  TAK [pytania o niedokrwienie]  
 NIE
- II. Czy przebył (a) Pan/Pani udar mózgu lub TIA?  TAK [pytania o udar]  
NIE
- III. Czy wystąpiło u Pana/Pani krwawienie, które wymagałoby pomocy lekarskiej lub wykonania badań laboratoryjnych (morfologia)?  TAK [pytania o krwawienie]  
NIE

### LEKI:

- I. Czy w chwili obecnej pobiera Pan/Pani aspirynę  TAK  
 NIE [przejdź do punktu II]
- jaka dawka .....
- od kiedy.....
1. Czy przestał Pan/Pani brać aspirynę?  TAK  
 NIE [przejdź do pkt II]
- przerwał Pan/Pani terapię aspiryną przed upływem 30 dni od zabiegu PCI czy po 30 dniach  
 przed 30 dniem  
 po 30 dniach od PCI
- kiedy przerwał Pan/Pani terapię aspiryną (data).....
- z jakiego powodu  krwawienie;  efekty uboczne;  bez powodu;  na polecenie lekarza
- II. Czy w chwili obecnej pobiera Pan/Pani ticlopidyne lub clopidogrel?
- Ticlopidyna
  - Clopidogrel
  - Nie [przejdź do pyt.III]
- jaka dawka .....
- od kiedy.....

1. Czy przestał Pan/Pani brać ticlo/clopidogrel?  TAK  
 NIE [przejdź do pkt III]

- przerwał Pan/Pani terapię ticlo/clopidogrel przed upływem 30 dni od zabiegu PCI czy po 30 dniach:

przed 30 dniem  
 po 30 dniach od PCI

- kiedy przerwał Pan/Pani terapię ticlo/clopidogrel (data).....

- z jakiego powodu  krwawienie;  efekty uboczne;  bez powodu;  na polecenie lekarza

III. Czy w chwili obecnej bierze Pan/Pani acenocumarol lub warfarynę?

TAK  
 NIE

- od kiedy.....

- przerwał Pan/Pani terapię acenocumarol/warfarynę przed upływem 30 dni od zabiegu PCI czy po 30 dniach

przed 30 dniem  
 po 30 dniach od PCI

- kiedy przerwał Pan/Pani terapię acenocumarol/warfarynę (data).....

- z jakiego powodu  krwawienie;  efekty uboczne;  bez powodu;  na polecenie lekarza

#### ZGON:

I. Data zgonu.....

II. Czy zgon nastąpił nagle, w przeciągu 24h od pojawienia się dolegliwości?

TAK  
 NIE

III. Jaka była pierwotna przyczyna zgonu?

przyczyna nie – sercowo-naczyniowa

- wypadek
- krwawienie
- rak
- infekcja/zapalenie
- samobójstwo

przyczyna sercowo-naczyniowa

- niewydolność serca / wstrząs kardiogeny
- zaburzenia rytmu
- udar mózgu
- związana z PCI lub CABG

przyczyna nieznana

- IV. Czy przed śmiercią pacjent miał ból w klatce piersiowej, a następnie zmarł przed wykonaniem koronarografii?  
 TAK  
 NIE
- V. Czy była przeprowadzona sekcja zwłok?  
 TAK  
 NIE
- VI. Czy zakrzepica w stencie było powodem zgonu podanym po autopsji?  
 TAK  
 NIE
- VII. Czy przed śmiercią pacjent odstawił aspirynę?  
 TAK           Ile dni przed .....
- 
- NIE
- VIII. Czy przed śmiercią pacjent odstawił ticlo/clopidogrel?  
 TAK  
 NIE           Ile dni przed .....

#### **NIEDOKRWIENIE:**

- I. Czy pacjent miał dolegliwości dławicowe w spoczynku lub ich ekwiwalent trwające 20 min. lub więcej?  
 TAK  
 NIE
- II. Czy był w związku z tym hospitalizowany?  
 TAK  
 NIE
- III. Czy u pacjent wykonano koronarografię?  
 TAK [pytania o rewaskularyzację]  
 NIE
- IV. Czy u chorego rozpoznano zawał serca?  
 TAK  
 NIE
- V. Ile dni przed incydentem pacjent nie brał aspiryny?  
 .....
- VI. Ile dni przed incydentem pacjent nie brał ticlo/clopidogrel?  
 .....

#### **REWASKULARYZACJA:**

- I. Data koronarografii .....
- II. Czy wskazaniem do interwencji był epizod niedokrwienia?  
 TAK  
 NIE
- STEMI    NSTEMI    API            AP            Dodatnia próba wysiłkowa  
 Postępująca angina wysiłkowa

- III. Czy zwężenie było zlokalizowane w implantowanym uprzednio stencie?  
 TAK  
 NIE
- IV. Czy zwężenie było zwężeniem winowajcą odpowiedzialnym za epizod niedokrwienia?  
 TAK  
 NIE
- V. Czy wykonano PCI?  
 TAK  
 NIE  
 DES             BMS  POBA
- VI. Czy wykonano CABG w związku ze zwężeniem?  
 TAK  
 NIE
- VII. Czy uwidoczniono skrzeplinę w obrębie stentu lub 5mm przed nim?  
 TAK  
NIE
- VIII. Czy w angiografii była widoczna amputacja tętnicy w obrębie stentu lub 5mm proksymalnie?  
 TAK  
 NIE
- IX. Czy zmianę określono jako:  
 Zakrzepicę w stencie  
 Restenozę
- X. Ile dni przed incydem pacjent nie brał aspiryny?  
.....
- XI. Ile dni przed incydem pacjent nie brał ticlo/clopidogrel?  
.....

**CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE:**

## Streszczenie

**Wstęp:** Od ponad 30 lat kardiologia interwencyjna jest jedną z najdynamiczniej rozwijających się dziedzin medycyny. Od czasu pierwszej przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PTCA ang. percutaneous transluminal coronary angioplasty) wykonanej w 1977 roku przez Andreeasa Gruentziga liczba procedur inwazyjnych stale rośnie. Zabiegi PTCA, ze względu na wysoką skuteczność przy względnie niskim ryzyku, są najczęściej wykonywaną procedurą zabiegową na świecie. W dobie ciągle rozszerzających się wskazań implantacja stentów lekowych (DES ang. drug eluting stents) staje się metodą z wyboru, a zatem bezpieczeństwo ich stosowania wydaje się mieć kluczowe znaczenie. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia poddające w wątpliwość bezpieczeństwo stosowania stentów powlekanych w perspektywie odległej w porównaniu do stentów metalowych (BMS ang. bare metal stent). Przy tak dużej liczbie wykonywanych procedur nieuniknione są powikłania, które mogą być zarówno rezultatem obiektywnie występujących i związanych ze stanem pacjenta czynników ryzyka, jak również techniki przeprowadzania zabiegu oraz postępowania okołozabiegowego. Dążenie do wyeliminowania lub przynajmniej zminimalizowania tych powikłań prowadzi do ciągłego rozwoju technologii związanej z zabiegami PTCA (przykładem jest wprowadzenie stentów typu DES), doskonalenia techniki wykonywania zabiegów przez kardiologów interwencyjnych oraz leczenia i monitorowania pacjentów, którzy taki zabieg przeszli. W obrębie tych trzech obszarów nieustannie stawiane są pytania, które z kolei prowadzą do testowanych w badaniach hipotez. Wyniki nie są na razie satysfakcjonujące i badacze na całym świecie poświęcają wiele czasu i środków na optymalizację postępowania w powyższych trzech obszarach w celu minimalizacji powikłań okołozabiegowych.

**Cel badania:** Celem była ocena profilu bezpieczeństwa stentów lekowych implantowanych u pacjentów, u których przeprowadzono zabieg PTCA w Centralnej Pracowni Diagnostyki Naczyniowej Chorób Układu Krążenia Szpitala Klinicznego im. H. Święcickiego w Poznaniu, w okresie od 2005 do 2008r. Ocena ta została wykonana dla trzech zidentyfikowanych powyżej obszarów, czyli technologii używanej podczas zabiegu, techniki wykonania tego zabiegu oraz postępowania pozabiegowego. Kolejnym, ściśle związanym z powyższymi celem, było porównanie bezpieczeństwa wykonywania zabiegów w tej placówce z badaniami referencyjnymi wykonanymi w Europie zachodniej. Ponieważ materiał zebrany

dla celów przeprowadzenia badania jest bogaty, postawiono sobie dodatkowy cel eksploratywnej analizy danych i próby postawienia pytań – stworzenia hipotez badawczych – których celem była identyfikacja dodatkowych czynników ryzyka różnych niekorzystnych zdarzeń reprezentowanych w stworzonej bazie danych.

**Materiał i metody:** W badaniu skoncentrowano się na następujących zdarzeniach niepożądanych: zgon, ponowny zawał serca, restenoza w stencie oraz krwawienie. Grupa badana składała się z 148 osób (36 kobiet), którzy poddani zostali zabiegowi PTCA w Centralnej Pracowni Diagnostyki Naczyniowej Chorób Układu Krążenia Kliniki Intensywnej Terapii Kardiologicznej Szpitala Klinicznego im. H. Święcickiego w trybie planowym. Pacjenci włączani byli do badania w sposób ciągły. Po wykonaniu zabiegu skontaktowano się telefonicznie z pacjentami i przeprowadzono wywiad przy pomocy specjalnie zmodyfikowanej ankiety stworzonej przez grupę Braunwalda do follow-up programu TIMI 38. Badania miały charakter przekrojowy – z badanymi pacjentami skontaktowano się w mniej więcej tym samym czasie, jedynym powodem różnych dat przeprowadzenia ankiety były względy praktyczne. Z drugiej strony, jako źródło danych wykorzystano dokumentację medyczną pacjentów (za ich zgodą).

Typy danych reprezentowanych w badaniu, wynikające zarówno z konstrukcji ankiety, jak i parametrów pozyskiwanych dla celu prowadzenia dokumentacji medycznej, są różnorodne – od zmiennych dychotomicznych przez nominalne i ordynalne do ciągłych. Zastosowano więc różnorodne i adekwatne do typu danych i metody ich opisu rodzaje analizy. Zmienne dychotomiczne, nominalne i ordynalne opisano przy pomocy proporcji lub przez przytoczenie liczby przypadków konkretnego typu. Zmienne ciągłe opisano przez podanie średniej i odchylenia standardowego, a zmienną czasową przez podanie mediany i odstępów międzykwartylowego. Do zmiennych dychotomicznych, nominalnych i ordynalnych zastosowano analizy katagoryczne, takie jak dokładny test Fishera oraz korelacja  $\phi$  dla zmiennych dychotomicznych. Obliczano również iloraz szans wystąpienia konkretnych zdarzeń niepożądanych oraz jego 95% przedział ufności. Do analizy zmiennych ciągłych wykorzystano test Wilcoxa w przypadku zmiennych o rozkładzie odbiegającym od normalnego, oraz test t dla zmiennych o rozkładzie normalnym. Rozkład danych ciągłych testowano przy pomocy testu Shapiro-Wilka. Do modelowania ilorazu szans wystąpienia powikłania w zależności od zmiennej ciągłej (np. czasu) zastosowano model regresji



logistycznej. Dla porównania profilu bezpieczeństwa zabiegów wykonywanych w Centralnej Pracowni Diagnostyki Naczyniowej Chorób Układu Krążenia Kliniki Intensywnej Terapii Kardiologicznej Szpitala Klinicznego im. H. Świącickiego z badaniami referencyjnymi zastosowano test proporcji. Analizę eksploratywną przeprowadzono przy pomocy analizy skupień.

Dane zbierano, przechowywano i transformowano przy pomocy oprogramowania Microsoft Excel, analizy i ryciny wykonano przy pomocy darmowego oprogramowania Rcommander.

**Wyniki:** Wśród badanych osób w trakcie follow-up zarejestrowano 6 zgonów, z czego 1 zgon z powodu nowotworu – ten zgon nie był traktowany jako punkt końcowy typu MACE. Restenozę w segmencie bądź w obrębie implantowanego stentu rozpoznano u 9 osób, a ponowny zawał wystąpił u 7 chorych. Potwierdzono angiograficznie 1 przypadek zakrzepicy w stencie. Zabieg TVR przeprowadzono u 10, a epizod krwawienia wystąpił u 4 osób. Dodatkowo, wśród badanych odnotowano 6 przypadków nowotworu.

Bezpośrednie porównanie stentów pokrytych paclitaxelem i sirolimusem wykazało istotny statystycznie związek pomiędzy typem zastosowanego stentu a zgonem. Wszystkie odnotowane w badaniu zgony wystąpiły u pacjentów, u których implantowano stent pokryty paclitaxelem. SES i PES nie różniły się od siebie w odniesieniu do pozostałych zdarzeń typu MACE.

Analiza czynników technologicznych związanych z zabiegiem wykazała istotny wpływ predylatacji na wyniki odległe. Na wystąpienie zdarzenia typu MACE w prezentowanym badaniu nie miały wpływu takie czynniki jak: postdylatacja, długość i średnica zastosowanych stentów oraz ich liczba. Dodatkowo w przeprowadzonym badaniu wykazano istotny wpływ czasu stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej na wystąpienie zdarzenia typu MACE. Krótsza niż 12 m-cy DAPT wiązała się ze wzrostem częstości zgonów (prawie wszystkie zgony wystąpiły u pacjentów, u których leki przeciwplatekowe stosowano krócej niż 1 rok) oraz zwiększonym ryzykiem wystąpienia ponownego zawału serca. Jednocześnie dłuższe niż 1 rok stosowanie DAPT nie wiązało się ze wzrostem ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia.

Ocena związków czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca i charakterystyki klinicznej pacjentów wykazała, iż negatywny wpływ na rokowanie odległe u chorych

poddawanych zabiegom PTCA wpływ miały takie czynniki jak: wiek, cukrzyca, przebyty zawał serca oraz płeć męska.

Przeprowadzona analiza eksploratywna pozwoliła stwierdzić, że przypadki zgonów z przyczyn kardiologicznych skupiają się, w związku z czym można podejrzewać, że możliwe jest skonstruowanie parametru predykcyjnego na podstawie zredukowanego zbioru zmiennych. Zmienne dające nadzieję na skonstruowanie takiego indeksu to brak terapii przeciwplatekowej, wiek, płeć, przepływ wieńcowy według klasyfikacji TIMI przed zabiegiem oraz przebyty zawał serca.

We wszystkich analizowanych rodzajach zdarzeń niepożądanych zarówno dla SES jak i PES, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy badaniem Western Denmark Heart Registry (WDHR) i własnym. Udowodniono, że skuteczność i jakość leczenia polskich pacjentów nie odbiega od wysokich standardów europejskich.

## Abstract

**Introduction:** For over 30 years interventional cardiology has been one of the most dynamically developing fields of medicine. Since the first percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) performed in 1977 by Andreas Gruentzig the number of interventional procedures has been steadily rising. The PTCA procedures are among the most often performed interventional procedures in medical practice all over the world, because of their high success rate and relatively low risk. With the increasing number of indications, the implantation of drug eluting stents (DES) is becoming the method of choice, so its safety seems to be of crucial importance. In recent years there have been reports challenging the long-term safety of DES as compared to bare metal stents (BMS). With such a big number of procedures complications are inevitable. These can be the results of objective risk factors which are related to the patients' condition or of the technique of performing the procedure as well as the post-procedural care. The effort to eliminate or at least minimize these complication motivates a continual development PTCA technology (like the introduction of DES), the improvement of the technique of performing the procedure and treating as well as monitoring the patients who have undergone PTCA. Within these three areas questions, which lead to research hypotheses, are continually raised. The results have not been satisfactory so far and researchers all over the world spend a lot of time and resources to optimize the procedure in the three areas above with the aim to minimize the post-procedural complications.

**Aim:** To establish the safety profile of DES implanted in patients who underwent the PTCA procedure in the Central Catheterization Laboratory at the Department of Cardiology – Intensive Therapy at the H. Swiecicki University of Medical Science in Poznan between 2005 and 2008. The study was performed to analyze the three areas defined above i.e. the PTCA technology, the technique of performing the procedure and the post-procedural care. Another aim, which is closely related to the above, was to compare the safety of procedures in the Polish center named above and reference studies performed in western Europe. Because the data collected is very rich, another aim of exploratory analysis and forming research questions (formulating research hypotheses) was set. This analysis strived to establish additional risk factors of adverse effects represented in the database.

**Materials and methods:** The study concentrated on the following adverse effects: death, repeat myocardial infarction, restenosis in stent and bleeding. The studied group consisted of 148 patients (36 women) who underwent the PTCA procedure in the Central Catheterization Laboratory at the Department of Cardiology – Intensive Therapy at the H. Swiecicki University of Medical Science in Poznan in the planned mode. The patients were included into the study continuously. After the procedure the patients were contacted by phone and an interview according to modified and adapted questionnaire created by the Braunwald group for the TIMI 38 follow-up program. The study was cross-sectional – the patients were contacted at approximately the same time, the only reason for different dates of administering the questionnaire being the practical ones. As another source the medical documentation of the patients was used after obtaining the patients' consent.

The data types used in the study followed from both the construction of the questionnaire and the parameters obtained for the purposes of maintaining medical documentation. These types are of various types ranging from dichotomous to nominal and ordinal to continuous data. For these reasons various methods of analysis were used according to the types of data and description method. Dichotomous, nominal and ordinal data were described by using proportion or by quoting the exact number of specific cases. Continuous data were described by the mean and standard deviation and the time variable by the median and IQR (interquartile range). For the analysis of dichotomous, nominal and ordinal data categorical analyses were used such as the Fisher exact test and  $\phi$  correlation for dichotomous data. Additionally, the odds ratio of specific adverse events was calculated along with its 95% confidence interval. Continuous data were analyzed with the Wilcoxon test for the variables whose distribution was non-normal and the t test for normally distributed data. The distribution of continuous data was tested with the Shapiro – Wilk test. For modeling the odds ratio of observing complications with respect to a continuous variable (e.g. time) logistic regression was used. In order to compare the safety profile of the procedures performed in the Central Catheterization Laboratory at the Department of Cardiology – Intensive Therapy at the H. Swiecicki University of Medical Science in Poznan with reference study the proportion test was used. The exploratory analysis was performed with clustering analysis.

The data was collected, stored and transformed with the Microsoft Excel software, the analyses and figures were prepared with the free software Rcommander.

**Results:** In the studied group there were 6 deaths in follow-up, one of which was caused by cancer. This death was not considered an end-point of the MACE type. Restenosis in the segment or in the vicinity of the implanted stent was observed in 9 patients and a repeat myocardial infarction in 7 patients. There was 1 case of angiographically confirmed stent thrombosis. The TVR procedure was performed in 10 and bleeding was observed in 4 patients. Additionally, there were 6 cases of cancer.

The direct comparison of PES and SES stents revealed a statistically significant relation between the stent type and death. All deaths observed in the study were in the group with PES. SES and PES were not different with respect to the other MACE end-points.

The analysis of the PTCA technology related variables revealed a significant influence of predilation on long-term results. No relation between MACE and the following factors were observed: postdilation, length and diameter of the used stents and the number of stents. Additionally, in the study a statistically significant influence of the length of double antiplatelet therapy on the MACE was established. DATP shorter than 12 months was related to the increased risk of death (almost all deaths were observed in the group of patients with DATP shorter than 12 months) and an increased risk of repeat myocardial infarction. At the same time DATP longer than 1 year was not observed to cause an increase of the risk of bleeding.

The analysis of the relation between the risk factors of ischemic heart disease and the clinical characteristics of the studied group showed that age, diabetes, myocardial infarction and being a male have a negative influence on long-term prognosis in PTC patients.

The exploratory analysis helped establish that the deaths for cardiological causes cluster, which leads to the tentative conclusion that it is possible to construct a predictive parameter on the basis of a reduced set of variables. The variables which may enter such an index are the absence of antiplatelet therapy, age, sex, coronary perfusion before the procedure, according to the TIMI classification and myocardial infarction.

For all analyzed adverse effect, both for SES and PES there were no statistically significant differences between the Western Denmark Heart Registry (WDHR) and this study. This proves that the effectiveness and quality of treating Polish patients is not different from the high European standards.

## Bibliografia

1. G. Brzezińska-Rajszyś, M. Dąbrowski, W. Rużyłło, A. Witkowski. Kardiologia Interwencyjna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009.
2. D. Baim, et all. Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention. Lippincott Williams & Wilkins. 7th Edition 2006.
3. R. Mueller, T. Sanborn. The History of Interventional Cardiology: Cardiac Catheterization, Angioplasty and Related Interventions. American Heart Journal, 1995; 1: 146-172.
4. I. Kay, M. Sabate, M. Costa. Cardiac Catheterization and Percutaneous Interventions. Taylor & Francis 2004.
5. W. Maisel. Unanswered Questions – Drug Eluting Stents and the Risk of Late Thrombosis. The New England Journal of Medicine, 2007; 10: 981-984.
6. A. Ścibisz, M. Michalak. Czy wszystkie stenty uwalniające leki są takie same? Kardiologia po Dyplomie, 2010; 9: 53-58.
7. G. Stone, S. Ellis, D. Cox, J. Hermiller, C. O'Shaughnessy, J. Tift Mann, M. Turco, R. Caputo, P. Bergin, J. Greenberg, J. Popma, M. E. Russell: One-Year Clinical Results with the Slow-Release, Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Taxus Stent: the TAXUS IV Trial. Circulation, 2004; 109: 1942-1947.
8. K. Kip, K. Hollabaugh, O. Marroquin, D. Williams. The Problem with Composite End Points in Cardiovascular Studies: Journal of The American College of Cardiology, 2008; 51: 701-707.
9. A. Kastrati, J. Mehilli, J. Pache, C. Kaiser, M. Valgimigli, H. Kelbæk, M. Menichelli, M. Sabaté, M. J. Suttorp, D. Baumgart, M. Seyfarth, M. E. Pfisterer, A. Schömig. Analysis of 14 Trials Comparing Sirolimus-Eluting Stents with Bare-Metal Stents. The New England Journal of Medicine, 2007; 356: 1030-1039.
10. L. Mauri, W. Hsieh, J. Massaro, K. K. L. Ho, R. D'Agostino, D. E. Cutlip. Stent Thrombosis in Randomized Clinical Trials of Drug-Eluting Stents. The New England Journal of Medicine, 2007; 356: 1020-1029.
11. W. Wijns, P. Kolh, N. Danchin, C. Di Mario, V. Falk, T. Folliguet, S. Garg, K. Huber, S. James, J. Knuuti, J. Lopez-Sendon, J. Marco, L. Menicanti, M. Ostojic, M. F. Piepoli, C.

- Pirlet, J. L. Pomar, N. Reifart, F. L. Ribichini, M. J. Schalij, P. Sergeant, P. W. Serruys, S. Silber, M. Sousa Uva, D. Taggart. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 2010; 31: 2501–2555.
12. S. Juul-Möller, N. Edvardsson, B. Jahnmatz, A. Rosén, S. Sørensen, R. Omblus. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet*, 1992; 340 (8833): 1421-1425.
  13. M. S. Runge, M. E. Ohman. *Kardiologia Nettera*. Elsevier Urban & Partner. Wrocław 2009.
  14. M-C Morice, P. W. Serruys, J. E. Sousa, J. Fajadet, E. Hayashi, M. Perin, A. Colombo, G. Schuler, P. Barragan, G. Guagliumi, F. Molnar, R. Falotico, for the RAVEL Study Group. *The New England Journal of Medicine*, 2002; 23: 1773-1780.
  15. J. Schofer, M. Schlüter, A. H. Gershlick, W. Wijns, E. Garcia, E. Schampaert, G. Breithardt; E-SIRIUS Investigators. 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: 1093-1099.
  16. P. Vermeersch, P. Agostoni, S. Verheye, P. Van den Heuvel, C. Convens, N. Bruining, F. Van den Branden, G. Van Langenhove. 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. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006; 48(12): 2423-2431.
  17. M. Morice, A. Colombo, B. Meier, P. Serruys, C. Tamburino, G. Guagliumi, E. Sousa, H. Stoll; REALITY Trial Investigators. Sirolimus - vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*, 2006; 295: 895-904.
  18. J. W. Moses, M. B. Leon, J. J. Popma, P. J. Fitzgerald, D. R. Holmes, C. O’Shaughnessy, R. P. Caputo, D. J. Kereiakes, D. O. Williams, P. S. Teirstein, Judith L. Jaeger, R. E. Kuntz, for the SIRIUS Investigators. Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in

- Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. *The New England Journal of Medicine*, 2003; 349: 1315-1323.
19. A. L. Baggish, M. S. Sabatine. Stosowanie kłopidogrelu w leczeniu choroby wieńcowej. *Interventional Cardiology – PL*, 2010; 1: 26-36.
  20. J. Fajadet, M-C Morice, C. Bode, P. Barragan, P. W. Serruys, W. Wijns, C. R. Constantini, J-L Guermonprez, H. Eltchaninoff, D. Blanchard, A. Bartorelli, G. Laarman, M. Perin, J. Sousa, G. Schuler, F. Molnar, G. Guagliumi, A. Colombo, E. Ban Hayashi, E. Wülfert. Maintenance of Long-Term Clinical Benefit With Sirolimus-Eluting Coronary Stents Three-Year Results of the RAVEL Trial. *Circulation*, 2005; 111: 1040-1044.
  21. M-C Morice, MD, P. W. Serruys, MD, P. Barragan, C. Bode, G. Van Es, H. Stoll, D. Snead, L. Mauri, D. E. Cutlip, E. Sousa. Long-Term Clinical Outcomes With Sirolimus-Eluting Coronary Stents Five-Year Results of the RAVEL Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007; 50: 1299-1304.
  22. G. Weisz, M. B. Leon, D. R. Holmes, D. J. Kereiakes, J. J. Popma, P. S. Teirstein, S. A. Cohen, H. Wang, D. E. Cutlip, J. W. Moses. Five-Year Follow-Up After Sirolimus-Eluting Stent Implantation: Results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions). *Journal of the American College of Cardiology*, 2009; 53: 1488-1497.
  23. A. Colombo, J. W. Moses, M-C. Morice, J. Ludwig, D. R. Holmes Jr, V. Spanos, Y. Louvard, B. Desmedt, C. Di Mario, M. B. Leon. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation*, 2004; 109 (10): 1244-1249.
  24. D. Ardissino, C. Cavallini, E. Bramucci, C. Indolfi, A. Marzocchi, A. Manari, G. Angeloni, G. Carosio, E. Bonizzoni, S. Colusso, M. Repetto, P. Merlini, for the SES-SMART Investigators Sirolimus-Eluting vs Uncoated Stents for Prevention of Restenosis in Small Coronary Arteries. *The Journal of the American Medical Association*, 2004; 22: 2727-2734.
  25. A. Menozzi, E. Solinas, P. Ortolani, A. Repetto, F. Saia, G. Piovaccari, A. Manari, E. Magagnini, L. Vignali, E. Bonizzoni, P. A. Merlini, C. Cavallini, D. Ardissino; SES-SMART Investigators. Twenty-four months clinical outcomes of sirolimus-eluting stents for the treatment of small coronary arteries: the long-term SES-SMART clinical study. *European Heart Journal*, 2009; 30(17): 2095-2101.



26. T. K. Steigen, M. Maeng, R. Wiseth, A. Erglis, I. Kumsars, I. Narbute, P. Gunnes, J. Mannsverk, O. Meyerdierks, S. Rotevatn, M. Niemelä, K. Kervinen, J. S. Jensen, A. Galløe, K. Nikus, S. Vikman, J. Ravkilde, S. James, J. Aarøe, A. Ylitalo, S. Helqvist, I. Sjögren, P. Thayssen, K. Virtanen, M. Puhakka, J. Airaksinen, J. F. Lassen, L. Thuesen; Nordic PCI Study Group. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation*, 2006; 114(18): 1955-61.
27. H. Kelbæk, L. Thuesen, S. Helqvist, L. Kløvgaard, E. Jørgensen, S. Aljabbari, K. Saunamäki, L. R. Krusell, G. V. H. Jensen, H. E. Bøtker, J. F. Lassen, H.R. Andersen, P. Thayssen, A. Galløe, A. van Weert, SCANDSTENT Investigators. The Stenting Coronary Arteries in Non-stress/benestent Disease (SCANDSTENT) Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006; 2: 449–455.
28. H. Kelbaek, L. Kløvgaard, S. Helqvist, J. F. Lassen, L. R. Krusell, T. Engstrøm, H. E. Bøtker, E. Jørgensen, K. Saunamäki, S. Aljabbari, P. Thayssen, A. Galløe, G. V. Jensen, L. Thuesen. Long-term outcome in patients treated with sirolimus-eluting stents in complex coronary artery lesions: 3-year results of the SCANDSTENT (Stenting Coronary Arteries in Non-Stress/Benestent Disease) trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008; 51 (21): 2011-2016.
29. A. Colombo, J. Drzewiecki, A. Banning, E. Grube, K. Hauptmann, S. Silber, D. Dudek, S. Fort, F. Schiele, K. Zmudka, G. Guagliumi, M. E. Russell; TAXUS II Study Group. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation*, 2003; 108 (7): 788-794.
30. G. W. Stone, S. G. Ellis, D. A. Cox, J. Hermiller, C. O'Shaughnessy, J. Tift Mann, M. Turco, R. Caputo, P. Bergin, J. Greenberg, J. J. Popma, M. E. Russell, for the TAXUS-IV Investigators. A Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease. *The New England Journal of Medicine*, 2004; 350: 221-231.
31. E. Grube, K. D. Dawkins, G. Guagliumi, A. P. Banning, K. Zmudka, A. Colombo, L. Thuesen, K. Hauptman, J. Marco, W. Wijns, J. J. Popma, L. Buellesfeld, J. Koglin, M. E. Russell. TAXUS VI 2-year follow-up: randomized comparison of polymer-based paclitaxel-eluting with bare metal stents for treatment of long, complex lesions *European Heart Journal*, 2007; 28: 2578–2582.

32. E. Grube, S. Sonoda, F. Ikeno, Y. Honda, S. Kar, C. Chan, U. Gerckens, A. J. Lansky, P. J. Fitzgerald. Six- and Twelve-Month Results From First Human Experience Using Everolimus-Eluting Stents With Bioabsorbable Polymer. *Circulation*, 2004; 109: 2168-2171.
33. P. Serruys, A. Ong, J. Piek, F-J. Neumann, W. Van der Giessen, M. Wiemer, A. Zeiher, E. Grube, J. Haase, L. Thuesen, C. Hamm, P. Otto-Terlouw. A randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial. *EuroIntervention*, 2005; 1: 58-65.
34. J. Fajadet, W. Wijns, G. Laarman, K. Kuck, J. Ormiston, T. Münzel, J. J. Popma, P. J. Fitzgerald, R. Bonan, R. Kuntz, for the ENDEAVOR II Investigators. Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of the Endeavor Zotarolimus-Eluting Phosphorylcholine-Encapsulated Stent for Treatment of Native Coronary Artery Lesions Clinical and Angiographic Results of the ENDEAVOR II Trial. *Circulation*, 2006; 114: 798-806.
35. C. Kaiser, H. P. Brunner-La Rocca, P. T. Buser, and BASKET Investigators. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitats Trial (BASKET). *Lancet*, 2005; 366: 921-929.
36. D. Baumgart, V. Klauss, F. Baer, F. Hartmann, H. Drexler, W. Motz, H. Klues, S. Hofmann, W. Völker, T. Pfannebecker, H. P. Stoll, G. Nickenig; SCORPIUS Study Investigators. One-year results of the SCORPIUS study: a German multicenter investigation on the effectiveness of sirolimus-eluting stents in diabetic patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007; 50 (17): 1627-1634.
37. M. Pfisterer, H. P. Brunner-La Rocca, P. T. Buser, P. Rickenbacher, P. Hunziker, C. Mueller, R. Jeger, F. Bader, S. Osswald, C. Kaiser; BASKET-LATE Investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006; 48 (12): 2584-2591.
38. P. Jiménez-Quevedo, M. Sabaté, D. J. Angiolillo, F. Alfonso, R. Hernández-Antolín, M. San Martín, J. A. Gómez-Hospital, C. Bañuelos, J. Escaned, R. Moreno, C. Fernández, F. Fernández-Avilés, C. Macaya; DIABETES Investigators. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with de novo coronary

- stenoses: long-term results of the DIABETES trial. *European Heart Journal*, 2007; 28 (16): 1946-1952.
39. D. E. Kandzari, M. B. Leon, J. J. Popma, P. J. Fitzgerald, C. O'Shaughnessy, M. W. Ball, M. Turco, R. J. Applegate, P. A. Gurbel, M. G. Midei, S. S. Badre, L. Mauri, K. P. Thompson, L. A. LeNarz, R. E. Kuntz, for the ENDEAVOR III Investigators. Comparison of Zotarolimus-Eluting and Sirolimus-Eluting Stents in Patients With Native Coronary Artery Disease A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006; 48: 2440-2447.
40. M. B. Leon, D. E. Kandzari, E. L. Eisenstein, K. J. Anstrom, L. Mauri, D. E. Cutlip, E. Nikolsky, C. O'Shaughnessy, P. A. Overlie, A. J. Kirtane, B. T. McLaurin, S. L. Solomon, J. S. Douglas Jr, J. J. Popma. Late Safety, Efficacy, and Cost-Effectiveness of a Zotarolimus-Eluting Stent Compared With a Paclitaxel-Eluting Stent in Patients With De Novo Coronary Lesions 2-Year Follow-Up From the ENDEAVOR IV Trial (Randomized, Controlled Trial of the Medtronic Endeavor Drug [ABT-578] Eluting Coronary Stent System Versus the Taxus Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System in De Novo Native Coronary Artery Lesions). *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Intervention*, 2009; 2: 1208-1218.
41. S. Windecker, A. Remondino, F. R. Eberli, P. Jni, L. Rber, P. Wenaweser, M. Togni, M. Billinger, D. Tiller, C. Seiler, M. Roffi, R. Corti, G. Stsch, W. Maier, T. Lscher, O. M. Hess, M. Egger, B. Meier. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *The New England Journal of Medicine*, 2005; 353: 653-662.
42. J. Mehilli, A. Dibra, A. Kastrati, J. Pache, J. Dirschinger, A. Schomig for the Intracoronary Drug-Eluting Stenting to Abrogate Restenosis in Small Arteries (ISAR-SMART 3) Study Investigators. Randomized trial of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels. *European Heart Journal*, 2006; 27: 260–266.
43. A. Dibra, A. Kastrati, J. Mehilli, J. Pache, H. Schühlen, N. von Beckerath, K. Ulm, R. Wessely, J. Dirschinger, A. Schömig, for the ISAR-DIABETES Study Investigators. Paclitaxel-Eluting or Sirolimus-Eluting Stents to Prevent Restenosis in Diabetic Patients. *The New England Journal of Medicine*, 2005; 353: 663-670.
44. J. Mehilli, A. Kastrati, R. A. Byrne, O. Bruskina, R. Iijima, S. Schulz, J. Pache, M. Seyfarth, S. Maßberg, K. Laugwitz, J. Dirschinger, A. Schömig, for the ISAR-LEFT MAIN (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug-Eluting Stents for

- Unprotected Coronary Left Main Lesions) Study Investigators Paclitaxel- Versus Sirolimus-Eluting Stents for Unprotected Left Main Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 2009; 53(X): 1760-1768.
45. J. Lee, D. Park, S. Yun, S. Lee, Y. Kim, C. Lee, M. Hong, S. Park, S. Park, Long-Term Clinical Outcomes of Sirolimus- Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Patients With Unprotected Left Main Coronary Artery Disease Analysis of the MAIN-COMPARE (Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty Versus Surgical Revascularization) Registry *Journal of the American College of Cardiology*, 2009; 9: 853–859.
46. P. Vermeersch, P. Agostoni, S. Verheye, P. Van den Heuvel, C. Convens, F. Van den Branden, G. Van Langenhove, for the DELAYED RRISC (Death and Events at Long-term follow-up Analysis: Extended Duration of the Reduction of Restenosis In Saphenous vein grafts with Cypher stent) Investigators Increased Late Mortality After Sirolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in Diseased Saphenous Vein Grafts Results From the Randomized DELAYED RRISC Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007; 50: 261-267.
47. C. Spaulding, J. Daemen, E. Boersma, D. E. Cutlip, P. W. Serruys. A Pooled Analysis of Data Comparing Sirolimus-Eluting Stents with Bare-Metal Stents. *The New England Journal of Medicine*, 2007; 356: 989-997.
48. C. Stettler, S. Wandel, S. Allemann, A. Kastrati, M-C. Morice, A. Schömig, M. E. Pfisterer, G. W. Stone, M. B. Leon, J. S. de Lezo, J. J. Goy, S. J. Park, M. Sabaté, M. J. Suttrop, H. Kelbaek, C. Spaulding, M. Menichelli, P. Vermeersch, M. T. Dirksen, P. Cervinka, A. S. Petronio, A. J. Nordmann, P. Diem, B. Meier, M. Zwahlen, S. Reichenbach, S. Trelle, S. Windecker, P. Jüni. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*, 2007; 370 (9591): 937-948.
49. A. Nordmann, M. Briel, H. Bucher. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *European Heart Journal*, 2006; 27: 2784-2814.
50. G. W. Stone, J. W. Moses, S. G. Ellis, J. Schofer, K. D. Dawkins, M. Morice, A. Colombo, E. Schampaert, E. Grube, A. J. Kirtane, D. E. Cutlip, M. Fahy, S. J. Pocock, R. Mehran,

- M. B. Leon. Safety and Efficacy of Sirolimus - and Paclitaxel-Eluting Coronary Stents. *The New England Journal of Medicine*, 2007; 356: 998-1008.
51. J. V. Tu, J. Bowen, M. Chiu, D. T. Ko, P. C. Austin, Y. He, R. Hopkins, J. Tarride, G. Blackhouse, C. Lazzam, E. A. Cohen, R. Goeree. Effectiveness and Safety of Drug-Eluting Stents in Ontario. *The New England Journal of Medicine*, 2007; 357: 1393-1402.
52. A. Kalltoft, L. Jensen, M. Maeng, H. Tilsted, P. Thayssen, M. Bøttcher, J. Lassen, L. Krusell, K. Rasmussen, K. Hansen, L. Pedersen, S. Johnsen, H. Sørensen, L. Thuesen. 2-Year Clinical Outcomes After Implantation of Sirolimus-Eluting, Paclitaxel-Eluting, and Bare-Metal Coronary Stents Results From the WDHR (Western Denmark Heart Registry). *Journal of the American College of Cardiology*, 2009; 53: 658-664.
53. A. Marzocchi, F. Saia, G. Piovaccari, A. Manari, E. Aurier, A. Benassi, A. Cremonesi, G. Percoco, E. Varani, P. Magnavacchi, P. Guastaroba, R. Grilli, A. Maresta. Long-Term Safety and Efficacy of Drug-Eluting Stents: Two-Year Results of the REAL (REgistro AngiopLastiche dell'Emilia Romagna) Multicenter Registry. *Circulation*, 2007; 115: 3181-3188.
54. C. Tamburino, M. Di Salvo, D. Capodanno, A. Marzocchi, I. Sheiban, M. Margheri, A. Maresta, F. Barlocco, G. Sangiorgi, G. Piovaccari, A. Bartorelli, C. Briguori, D. Ardissino, F. Di Pede, A. Ramondo, L. Inglese, A. Petronio, L. Bolognese, A. Benassi, C. Palmieri, A. Patti, S. De Servi. Are drug-eluting stents superior to bare-metal stents in patients with unprotected nonbifurcational left main disease? Insights from a multicentre registry. *European Heart Journal*, 2009; 30: 1171–1179.
55. B. Lagerqvist, S. K. James, U. Stenestrand, J. Lindbäck, T. Nilsson, L. Wallentin, for the SCAAR Study Group. Long-Term Outcomes with Drug-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents in Sweden. *The New England Journal of Medicine* 2007; 356: 1009-1019.
56. S. K. James, U. Stenestrand, J. Lindbäck, J. Carlsson, F. Scherstén, T. Nilsson, L. Wallentin, B. Lagerqvist, for the SCAAR Study Group. Long-Term Safety and Efficacy of Drug-Eluting versus Bare-Metal Stents in Sweden. *The New England Journal of Medicine*, 2009; 360: 1933-1945.
57. M. J. Suttorp, G. J. Laarman, B. M. Rahel, J. C. Kelder, M. A. Bosschaert, F. Kiemeneij, J. M. Ten Berg, E. T. Bal, B. J. Rensing, F. D. Eefting, E. G. Mast. Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries II (PRISON II): a randomized comparison of

- bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. *Circulation*, 2006; 114 (9): 921-928.
58. G. W. Stone, S. G. Ellis, L. Cannon, J. Tift Mann, J. D. Greenberg, D. Spriggs, C. D. O'Shaughnessy, S. DeMaio, P. Hall, J. J. Popma, J. Koglin, M. E. Russell, for the TAXUS V Investigators. Comparison of a Polymer-Based Paclitaxel-Eluting Stent With a Bare Metal Stent in Patients With Complex Coronary Artery Disease. *The Journal of the American Medical Association*, 2005; 294 (10): 1215-1223.
59. L. Mauri, T. S. Silbaugh, R. E. Wolf, K. Zelevinsky, A. Lovett, Z. Zhou, F. S. Resnic, S. Normand. Long-Term Clinical Outcomes After Drug-Eluting and Bare-Metal Stenting in Massachusetts. *Circulation*, 2008; 118: 1817-1827.
60. D. J. Malenka, A. V. Kaplan, F. Lee Lucas, S. M. Sharp, J. S. Skinner. Outcomes Following Coronary Stenting in the Era of Bare-Metal vs the Era of Drug-Eluting Stents. *The Journal of the American Medical Association*, 2008; 299 (24): 2868-2876.
61. Y. Kim, S. Park, S. Lee, D-W. Park, S-C Yun, C. W. Lee, M-K Hong, H-S. Kim, J-K. Ko, J-H. Park, J-H. Lee, S. Wan Choi, I. Seong, Y. Haeng Cho, N. Lee, J. Hong Kim, K. Chun, S-J. Park, and for the Long-DES-II Study Investigators. Sirolimus-Eluting Stent Versus Paclitaxel-Eluting Stent for Patients With Long Coronary Artery Disease. *Circulation*, 2006; 114: 2148-2153.
62. C. A. Simonton, B. Brodie, B. Cheek, F. Krainin, C. Metzger, J. Hermiller, S. Juk, P. Duffy, A. Humphrey, M. Nussbaum, S. Laurent, for the STENT Group. Comparative Clinical Outcomes of Paclitaxel- and Sirolimus-Eluting Stents. Results From a Large Prospective Multicenter Registry — STENT Group. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007; 13: 1214–1222.
63. J. Goy, J. Stauffer, M. Siegenthaler, A. Benot, C. Seydoux. A prospective randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents in the real world of interventional cardiology: the TAXi trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005; 45: 308-311.
64. E. Kedhi, K. Sheik Joesoef, E. McFadden, J. Wassing, C. van Mieghem, D. Goedhart, P. Cornelis Smits. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *The Lancet*, 2010; 375(9710): 201-209.

65. L. Mauri, W. Hsieh, J. M. Massaro, K. K. L. Ho, R. D'Agostino, D. E. Cutlip. Stent Thrombosis in Randomized Clinical Trials of Drug-Eluting Stents. *The New England Journal of Medicine*, 2007; 356: 1020-1029.
66. A. Galloe, L. Thuesen, H. Kelbaek, P. Thayssen, K. Rasmussen, P. R. Hansen, N. Bligaard, K. Saunamki, A. Junker, J. Aare, U. Abildgaard, J. Ravkilde, T. Engstrm, J. S. Jensen, H. R. Andersen, H. E. Btker, S. Galatius, S. D. Kristensen, J. K. Madsen, L. R. Krusell, S. Abildstrm. Comparison of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in everyday clinical practice: the SORT OUT II randomized trial. *The Journal of the American Medical Association*, 2008; 299: 409-416.
67. S. G. Ellis, A. Colombo, E. Grube, J. Popma, J. Koglin, K. D. Dawkins, G. W. Stone. Incidence, Timing, and Correlates of Stent Thrombosis With the Polymeric Paclitaxel Drug-Eluting Stent. A TAXUS II, IV, V, and VI Meta-Analysis of 3,445 Patients Followed for Up to 3 Years. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007; 49: 1043-1051.
68. J. Daemen, P. Wenaweser, K. Tsuchida, L. Abrecht, S. Vaina, C. Morger, N. Kukreja, P. Jüni, G. Sianos, G. Hellige, R. van Domburg, O. Hess, E. Boersma, B. Meier, S. Windecker, P. Serruys. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *The Lancet*, 2007; 369 (9562): 667 – 678.
69. H. K. Win, A. E. Caldera, K. Maresh, J. Lopez, C. S. Rihal, M. A. Parikh, J. F. Granada, S. Marulkar, D. Nassif, D. J. Cohen, N. S. Kleiman, for the EVENT Registry Investigators. Clinical Outcomes and Stent Thrombosis Following Off-Label Use of Drug-Eluting Stents. *The Journal of the American Medical Association*, 2007; 18: 2001-2007.
70. G. Weisz, M. B. Leon, D. R. Holmes, D. J. Kereiakes, M. R. Clark, B. M. Cohen, S. G. Ellis, P. Coleman, C. Hill, C. Shi, D. E. Cutlip, R. E. Kuntz, J. W. Moses. Two-Year Outcomes After Sirolimus-Eluting Stent Implantation Results From the Sirolimus-Eluting Stent in de Novo Native Coronary Lesions (SIRIUS) Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006; 47: 1350-1355.
71. M. B. Rahel, G. J. Laarman, J. C. Kelder, J. M. Berg, M. J. Suttorp. Three-year clinical outcome after primary stenting of totally occluded native coronary arteries: a randomized comparison of bare-metal stent implantation with sirolimus-eluting stent

- implantation for the treatment of total coronary occlusions (PRISON II study). *American Heart Journal*, 2009; 157: 149-155.
72. B. S. Everitt. *An R and S-Plus Companion to Multivariate Analysis*. Springer. Berlin 2005.
73. B. Bychowicz, J. Piskorski, K. Stanisławska, M. Dziarmaga, A. Minczykowski, A. Wykrętowicz, H. Wysocki. An Exploratory Clustering Study of Rare Adverse Events in Drug Eluting Stents Patients. *Computational Methods in Science and Technology*, 2010; 16 (1): 5-11.
74. H. Gwon, J. Hahn, K. Woo Park, Y. Bin Song, I. Chae, D. Lim, K. Han, J. Choi, S. Choi, H. Kang, B. Koo, T. Ahn, J. Yoon, M. Jeong, T. Hong, W. Chung, Y. Choi, S. Hur, H. Kwon, D. Jeon, B. Kim, S. Park, N. Lee, H. Jeon, Y. Jang, H. Kim. Six-Month versus Twelve-Month Dual Antiplatelet Therapy after Implantation of Drug-Eluting Stents: 'EXCELLENT' Randomized, Multicenter Study. *Circulation*. Published online before print December 16, 2011, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059022.
75. J. Benezet-Mazuecos, B. Ibanez, J. Badimon. Dual antiplatelet therapy and drug eluting stents: a marriage of convenience. *Thrombosis Journal*, 2007; 5:15.
76. H. Le Breton, J. Boschhat, P. Commeau, P. Brunel, M. Gilard, C. Breut, O. Bar, P. Geslin, A. Tirouvanziam, L. Maillard, B. Moquet, P. Barragan, P. Dupouy, G. Grollier, J. Berland, P. Druelles, R. Rihani, B. Huret, C. Leclercq, M. Bedossa, for the Stent Without Balloon Predilation (SWIBAP) Study Group. Randomised comparison of coronary stenting with and without balloon predilatation in selected patients. *Heart*, 2001; 86: 302–308.
77. E. Romagnoli, G. M. Sangiorgi, J. Cosgrave, E. Guillet, A. Colombo. Drug-Eluting Stenting The Case for Post-Dilation. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Interventions*, 2008; 1(1): 22–31.
78. E. Schampaert, E. A. Cohen, Michael Schluter, F. Reeves, M. Traboulsi, L. M. Title, R. E. Kuntz, J. J. Popma, 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). *Journal of the American College of Cardiology*, 2004; 6: 1110–1115.
79. J. E. Tcheng, I. H. Lim, S. Srinivasan, J. Jozic, C. M. Gibson, J. C. O'Shea, J. A. Puma, D. I. Simon. Stent Parameters Predict Major Adverse Clinical Events and the Response to



- Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Blockade Findings of the ESPRIT Trial Circulation Cardiovascular Interventions, 2009; 2: 43-51.
80. E. J. Topol, P. S. Teirstein. Textbook of Interventional Cardiology: Expert Consult Premium Edition. 6th Edition. Elsevier 2011.
81. T. Luscher, J. Camm, P. Serruys. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Oxford University Press. 2009.
82. C. Taddei, W. Weintraub, J. Douglas Jr., Z. Ghazzal, E. Mahoney, T. Thompson, S. King III. Influence of age on outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. American Journal of Cardiology, 1999; 84: 245–251.
83. D. N. Feldman, C. L. Gade, A. J. Slotwiner, M. Parikh, G. Bergman, C. Wong, R. M. Minutello. Comparison of Outcomes of Percutaneous Coronary Interventions in Patients of Three Age Groups (<60, 60 to 80, and >80 Years). From the New York State Angioplasty Registry. American Journal of Cardiology, 2006; 98 (10): 1334-1339.
84. L. Bryniarski, K. Kawecka-Jaszcz. Czy istnieją granice wieku w kardiologii interwencyjnej? Przewodniczące interwencje wieńcowe u osób w podeszłym wieku. Gerontologia Polska, 2005; 3: 153-161.
85. M. J. Garcia. Noninvasive cardiovascular imaging: a multimodality approach. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
86. J. J. Thune, J. E. Signorovitch, L. Kober, J. J. McMurray, K. Swedberg, J. Rouleau, A. Maggioni, E. Velazquez, R. Califf, M. A. Pfeffer, S. D. Solomon. Predictors and prognostic impact of recurrent myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction, heart failure, or both following a first myocardial infarction. European Journal of Heart Failure, 2011; 13 (2): 148-153.
87. R. Janardhanan, S. Kenchaiah, E. J. Velazquez, Y. Park, J. J. McMurray, W. D. Weaver, P. V. Finn, H. D. White, J. A. Marin-Neto, C. O'Connor, M. A. Pfeffer, R. M. Califf, S. D. Solomon; VALIANT Investigators. Extent of coronary artery disease as a predictor of outcomes in acute myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. American Heart Journal, 2006; 152 (1): 183-189.
88. R. M. Califf, H. R. Phillips, M. C. Hindman, D. B. Mark, K. L. Lee, V. S. Behar, R. A. Johnson, D. B. Pryor, R. A. Rosati, G. S. Wagner, F. E. Harrell. Prognostic Value of a Coronary Artery Jeopardy Score. Journal of the American College of Cardiology, 1985; 5: 1055-1063.

89. M. Jokhadar, S. J. Jacobsen, G. S. Reeder, S. A. Weston, V. L. Roger. Sudden Death and Recurrent Ischemic Events after Myocardial Infarction in the Community. *American Journal of Epidemiology*, 2004 by the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Vol. 159, No. 11.
90. M. Gupta, J. Kadakia, M. J. Budoff. Management of restenosis in drug-eluting stents: still a challenge! *The Journal of Invasive Cardiology*, 2010; 22 (5): 220-1.
91. J. M. Stolker, K. F. Kennedy, J. B. Lindsey, S. P. Marso, M. J. Pencina, D. E. Cutlip, L. Mauri, N. S. Kleiman, D. J. Cohen, on behalf of the EVENT Investigators. Predicting Restenosis of Drug-Eluting Stents Placed in Real-World Clinical Practice Derivation and Validation of a Risk Model From the EVENT Registry. *Circulation Cardiovascular Interventions*, 2010; 3: 327-334.
92. A. Szczeklik, M. Tendera. *Kardiologia. Podręcznik oparty na zasadach EBM. Medycyna Praktyczna. Kraków 2009.*
93. R. O. Bonow, D. L. Mann, D. P. Zipes, P. Libby. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Single Volume: Expert Consult Premium Edition. Ninth Edition. Elsevier-Saunders. February 16, 2011.*
94. T. F. Boyden, B. K. Nallamothu, M. Moscucci, P. S. Chan, P. M. Grossman, T. T. Tsai. Meta-analysis of randomized trials of drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology*, 2007; 99: 1399-1402.
95. P. Garg, S. T. Normand, T. S. Silbaugh, R. E. Wolf, K. Zelevinsky, A. Lovett, M. R. Varma, Z. Zhou, L. Mauri. Drug-Eluting or Bare-Metal Stenting in Patients With Diabetes Mellitus : Results From the Massachusetts Data Analysis Center Registry *Circulation*, 2008; 118: 2277-2285.
96. R. Iijima, G. Ndrepepa, J. Mehilli, C. Markwardt, O. Bruskina, J. Pache, M. Ibrahim, A. Schomig, A. Kastrati. Impact of diabetes mellitus on long-term outcomes in the drug-eluting stent era. *American Heart Journal*, 2007; 4: 688-693.
97. S. Hong, M. Kim, T. Ahn, W. Shim, S. Park, J. Choi, H. Joo, S. Yong Shin, S. Lim, D. Lim. Comparison of the Predictors of Coronary Restenosis after Drug-Eluting Stent Implantation in Diabetic and Nondiabetic Patients. *Korean Circulation Journal*, 2007; 37: 530-537.

98. M. Lingman, P. Albertsson, J. Herlitz, L. Bergfeldt, B. Lagerqvist. The Impact of Hypertension and Diabetes on Outcome in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Medicine*, 2011; 124(3): 265-275.
99. R. Gao, B. Xu, J. Chen, Y. Yang, S. Qiao, J. Li, X. Qin, M. Yao, H. Liu, Y. Wu, J. Yuan, J. Chen. Immediate and long-term outcomes of drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease: Comparison with bare-metal stent implantation. *American Heart Journal*, 2008; 3: 553-561.
100. G. J. Horszczaruk, J. Kochman, R. Gil, D. Dudek i G. Opolski. Angiograficzna ocena przepływu wieńcowego — czy wystarczy tylko „rzut oka”? *Folia Cardiologica*, 2002; 4: 293–301.
101. The GUSTO Investigators. An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction. *The New England Journal of Medicine*, 1993; 329: 673-682.
102. S. Brener, L. Barr, J. Burchenal, S. Katz, B. George, A. Jones, E. Cohen, P. Gainey, H. White, H. Cheek, J. Moses, D. Moliterno, M. Efron, E. Topol. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation*, 1998; 98 (8): 734-741.
103. C. P. Cannon. Importance of TIMI 3 Flow. *Circulation*, 2001; 104: 624-626.
104. G. W. Stone, D. Cox, E. Garcia, B. R. Brodie, M-C. Morice, J.Griffin, L. Mattos, A. J. Lansky, W. W. O'Neill, C. L. Grines. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction trials. *Circulation*, 2001; 104: 636–641.
105. J. S. Hochman, G. A. Lamas, C. E. Buller, V. Dzavik, H. R. Reynolds, S. J. Abramsky, S. Forman, W. Ruzyllo, A. P. Maggioni, H. White, Z. Sadowski, A. C. Carvalho, J. M. Rankin, J. P. Renkin, G. Steg, A. M. Mascette, G. Sopko, M. E. Pfisterer, J. Leor, V. Fridrich, D. B. Mark, G. L. Knatterud, for the Occluded Artery Trial Investigators. Coronary Intervention for Persistent Occlusion after Myocardial Infarction. *The New England Journal of Medicine*, 2006; 23: 2395-2407.
106. E. M. Antman, M. Cohen, P. Bernink, C. H. McCabe, T. Horacek, G. Papuchis, B. Mautner, R. Corbalan, D. Radley, E. Braunwald. The TIMI Risk Score for Unstable

- Angina/Non–ST Elevation MI. A Method for Prognostication and Therapeutic Decision Making. *The Journal of the American Medical Association*, 2000; 284: 835-842.
107. I. Ungi, T. Ungi, Z. Ruzsa, E. Nagy, Z. Zimmermann, T. Csont, P. Ferdinandy. Hypercholesterolemia Attenuates the Anti-ischemic Effect of Preconditioning During Coronary Angioplasty. *Chest*, 2005; 128: 1623-1628.
108. A. Ielasi, A. Latib, M. A. Gullace, J. Cosgrave, M. Mussardo, C. Godino, A. Chieffo, M. Carlino, M. Montorfano, A. Colombo. Eight-Year clinical Outcomes Following Unrestricted Sirolimus-Eluting Stent Implantation for Severe Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011; 58: B73-B74.
109. C. Milicent, B. Darmont, J. Durand-Zaleski, P. G. Steg. Gender differences in hospital mortality and use of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circulation*, 2007; 106: 833–839.
110. M. Krzemińska–Pakuła. Czy płeć żeńska jest czynnikiem ryzyka w ostrych zespołach wieńcowych? *Kardiologia Polska*, 2011; 69(8): 793–794.
111. W. Chang, P. Kaul, C. M. Westerhout, M. M. Graham, Y. Fu, T. Chowdhury, P. W. Armstrong. Impact of Sex on Long-term Mortality From Acute Myocardial Infarction vs Unstable Angina. *Archives of Internal Medicine*, 2003; 163: 2476-2484.
112. E. M. Torresani, N. Weisshein, G. Martino, A. Hrabar, A. Fernández, L. Bujan, L. De Benedetti, C. Alvarez, M. Cohen, J. H. Leguizamón. Predictors of Major Cardiac Events in the Late Follow-Up in Patients Treated With PTCA During Q Wave AMI. *Proceedings of the 2nd Virtual Congress of Cardiology, Argentine Federation of Cardiology (2001)*. <http://www.fac.org.ar/scvc/llave/PDF/tl139i.PDF>
113. M. Singh, C. S. Rihal, B. J. Gersh, V. L. Roger, M. R. Bell, R. J. Lennon, A. Lerman, D. R. Holmes. Mortality Differences Between Men and Women After Percutaneous Coronary Interventions. A 25-Year, Single-Center Experience. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008; 24: 2313–2320.
114. K. Sjauw, N. Stegenga, A. Engström, R. van der Schaaf, M. Vis, A. Macleod, J. Baan, K. Koch, R. de Winter, J. Tijssen, J. Piek, J. Henriques. The influence of gender on short- and long-term outcome after primary PCI and delivered medical care for ST-segment elevation myocardial infarction. *EuroIntervention*, 2010; 5 (7): 780-787.

115. Y. Onuma, N. Kukreja, J. Daemen, H. M. Garcia-Garcia, N. Gonzalo, J. Cheng, P. Hein van Twisk, R. van Domburg, P. W. Serruys on behalf of the Interventional Cardiologists of Thoraxcenter. Impact of Sex on 3-Year Outcome After Percutaneous Coronary Intervention Using Bare-Metal and Drug-Eluting Stents in Previously Untreated Coronary Artery Disease. Insights From the RESEARCH (Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital) and T-SEARCH (Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital) Registries. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Interventions*, 2009; 2: 603-610.
116. G. W. Mikhail, R. T. Gerber, D. A. Cox, S. G. Ellis, J. M. Lasala, J. A. Ormiston, G. W. Stone, M. A. Turco, A. A. Joshi, D. S. Baim, A. Colombo. Influence of Sex on Long-Term Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention With the Paclitaxel-Eluting Coronary Stent. Results of the "TAXUS Woman" Analysis. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Interventions*, 2010; 3: 1250-1259.