

***Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu***

Andrzej Drewnicki

**Ocena wczesna i odległa wyników implantacji nowej
generacji stentów uwalniających leki antyproliferacyjne**

Rozprawa doktorska

Promotor: prof. dr hab. n. med. Maciej Lesiak

Poznań 2018

*Serdecznie dziękuję mojemu Promotorowi
Szanownemu Panu Profesorowi Maciejowi Lesiakowi
za nieocenioną pomoc i zaangażowanie w powstanie pracy.*

*Pragnę podziękować Pani Profesor Tatianie Mularek – Kubzdeli
za wsparcie i życzliwość,
oraz Koleżankom i Kolegom z I Kliniki Kardiologii
za przyjaźń i pomoc w realizacji pracy.*

Serdecznie dziękuję mojej Żonie Oli i Dzieciom a także Rodzicom i całej Rodzinie za wsparcie, mobilizację i wyrozumiałość.

Spis treści

1. Wstęp.....	8
1.1 Choroba niedokrwienna serca.....	8
1.2 Leczenie choroby niedokrwiennej serca.....	8
1.3 Problemy po zabiegach z implantacją stentów.....	17
1.4 Rola podwójnej terapii przeciwplatekowej po implantacji stentów uwalniających leki antyproliferacyjne.....	20
2. Cele pracy.....	23
3. Materiał i metody.....	23
3.1 Dobór pacjentów.....	23
3.2 Postępowanie przy przyjęciu do szpitala.....	24
3.3 Zabieg angioplastyki wieńcowej oraz postępowanie po zabiegu.....	24
3.4 Obserwacje.....	25
3.5 Definicje zdarzeń klinicznych.....	25
3.6 Analiza statystyczna.....	27
4. Wyniki.....	29
4.1 Charakterystyka demograficzna oraz czynniki ryzyka pacjentów.....	29
4.2 Charakterystyka angiograficzna pacjentów.....	31
4.3 Analiza przeżycia pacjentów w badanych grupach.....	33
4.4 Analiza częstości zdarzeń niepożądanych u pacjentów po implantacjach DES II...	39
4.5 Czynniki ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego TVF w grupie DES II	42
4.6 Powikłania krwotoczne.....	44
4.7 Łączna analiza przeżycia z zastosowaniem drzewa decyzyjnego.....	44
5. Omówienie.....	50
6. Uwagi końcowe.....	66
7. Wnioski.....	67
8. Wykaz rycin i tabel.....	68
8.1 Wykaz rycin.....	68
8.2 Wykaz tabel.....	68
9. Ankieta użyta w badaniu.....	69
10. Streszczenie.....	71
11. Abstract.....	76
12. Piśmiennictwo.....	80

Wykaz użytych skrótów

ACS	<i>ang. acute coronary syndrome</i> , ostry zespół wieńcowy
ARC	<i>ang. Academic Research Consortium</i> , Akademickie Konsorcjum Naukowe
BARC	<i>ang. Bleeding Academic Research Consortiu</i> , skala krwawień Akademickiego Konsorcjum Naukowego
BMS	<i>ang. bare metal stent</i> , stent metalowy
BRS	<i>ang. bioresorbable vascular scaffold</i> , stent bioresorbowalny
CABG	<i>ang. coronary artery bypass graft</i> , bezpośrednia rewaskularyzacja mięśnia sercowego
CHAID	<i>ang. Chi-squared Automatic Interaction Detector</i> , automatyczny detektor interakcji za pomocą chi – kwadrat
ChNS	choroba niedokrwienności serca
CK	<i>ang. creatine kinase</i> , kinaza kreatynowa
CK-MB	<i>ang. creatine kinase isoenzyme MB</i> , kinaza kreatynowa izoenzym MB
CTO	<i>ang. chronic total occlusion</i> , przewlekła niedrożność tętnicy wieńcowej
COX-1	<i>ang. cyclooxygenase-1</i> , cyklooksygenaza konstytutywna
DAT	<i>ang. dual antiplatelet therapy</i> , podwójna terapia przeciwplateletowa
DEB	<i>ang. drug eluting balloon</i> , balon uwalniający lek
DES	<i>ang. drug eluting stent</i> , stent uwalniający lek antyproliferacyjny
EES	<i>ang. everolimus eluting stent</i> , stent uwalniający ewerolimus
EKG	elektrokardiogram
ESC	<i>ang. European Society of Cardiology</i> , Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
GFR	<i>ang. glomerular filtration rate</i> , współczynnik przesączania kłębuszkowego, wskaźnik filtracji kłębuszkowej
IDDM	<i>ang. insulin dependent diabetes melitus</i> , cukrzyca insulinozależna
LAD	<i>ang. left anterior descending coronary artery</i> , tętnica zstępująca przednia
LLL	<i>ang. late lumen loss</i> , późna utrata światła naczynia wieńcowego
MACE	<i>ang. major adverse cardiac events</i> , poważne incydenty sercowo-naczyniowe
MI	<i>ang. myocardial infarction</i> , zawał serca
MVD	<i>ang. multivessel disease</i> , choroba wielu naczyń wieńcowych
NSTEMI	<i>ang. non ST segment elevation myocardial infarction</i> , zawał serca bez uniesienia odcinka ST

OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PAD	ang. peripheral artery disease, miażdżycy obwodowa
PCI	ang. percutaneous coronary intervention, przeszłona angioplastyka wieńcowa
PES	ang. paclitaxel eluting stent, stent uwalniający paklitaksel
PLLA	ang. poly-L-lactic acid, polimery kwasu mlekowego
POBA	ang. plain old balloon angioplasty, angioplastyka balonowa tętnic wieńcowych
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
QCA	ang. quantitative coronary arteriography, cyfrowa analiza ilościowa
SES	ang. sirolimus eluting stent, stent uwalniający sirolimus
ST	ang. stent thrombosis, zakrzepica w stencie
STEMI	ang. ST segment elevation myocardial infarction, zawał serca z uniesieniem odcinka ST
SVG	ang. saphenous vein graft, żylny pomost aortalno-wieńcowy
TIMI	ang. Thrombolysis In Myocardial Infarction
TLR	ang. target lesion revascularization, ponowna rewaskularyzacja leczonej zmiany w naczyniu wieńcowym
TVF	ang. target vessel failure, złożony punkt końcowy: zgon/MI/TVR
TVR	ang. target vessel revascularization, ponowna rewaskularyzacja leczonego naczynia
WHO	ang. World Health Organization, Światowa Organizacja Zdrowia
ZES	ang. zotarolimus eluting stent, stent uwalniający zotarolimus

1. WSTĘP

1.1 Choroba niedokrwienna serca

Choroba niedokrwienna serca (ChNS) jest główną przyczyną zgonów w krajach uprzemysłowionych (1). Definiuje się ją jako stan spowodowany zachwianiem równowagi między zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen a jego podażą. Wg danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z roku 2015 na całym świecie z powodu chorób sercowo-naczyniowych zmarło 15 mln osób (2).

ChNS najczęściej spowodowana jest miażdżycą. Objawy niedokrwienia serca są uzależnione od własnej wrażliwości, lokalizacji zmian w naczyniach wieńcowych, ich nasilenia, a także obecności naturalnego krążenia obocznego. Choroba wieńcowa może wywoływać dolegliwości dławicowe w czasie wysiłku lub stresu, może też być bezobjawowa. Jej bezobjawowa forma może występować w dwóch postaciach: niemego niedokrwienia i bezbólowego zawału mięśnia sercowego. Równoważnikami bólu wieńcowego czyli tzw. „maskami” mogą być: duszność wysiłkowa (częściej występująca u osób starszych i cukrzyków), zmęczenie, ból brzucha, nudności (3). Groźną formą ChNS jest ostry zespół wieńcowy, w tym zawał serca, który może prowadzić do nagłego zgonu, stać się przyczyną groźnych arytmii lub przewlekłej niewydolności serca. Metody leczenia choroby niedokrwiennej serca są uzależnione od jej postaci klinicznej i zaawansowania (4), należą do nich: terapia farmakologiczna oraz rewaskularyzacja mięśnia sercowego za pomocą przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) lub operacji pomostowania wieńcowego (CABG).

1.2 Leczenie choroby niedokrwiennej serca

Jedną z najczęściej stosowanych obecnie metod leczenia choroby niedokrwiennej serca oprócz farmakoterapii jest zabieg PCI. Rozpowszechnienie przezskórnych interwencji wieńcowych w codziennej praktyce klinicznej było możliwe dzięki Andreasowi Gruentzigowi, który jako pierwszy na świecie w 1977 roku wykonał angioplastykę balonową u pacjenta z ChNS (5). Zabieg angioplastyki balonowej (POBA) tętnicy zstępującej przedniej (LAD) przy użyciu specjalnie zaprojektowanego balonu wykonano u 37 latka oczekującego na CABG. Zabieg był skuteczny, z dobrym efektem angiograficznym bezpośrednim i odległym. Pacjent żyje do dziś. Aktualnie samą angioplastykę balonową wykonuje się bardzo rzadko, głównie w sytuacjach restenozy w stentach, w przypadkach, gdy anatomia naczyń wieńcowych nie pozwala na bezpieczne doprowadzenie stentu do zwężenia odpowiedzialnego

za niedokrwienie oraz wyjątkowo, w sytuacjach, gdy czas podwójnej terapii przeciwplatekowej powinien być ograniczony do minimum z uwagi na choroby towarzyszące. Długoterminowe obserwacje wykazały, że tętnice wieńcowe poszerzane techniką POBA w dużym odsetku ulegają restenozie, czyli nawrotowi zwężenia (6). Wynika ona z wczesnego sprężystego odbicia i negatywnej przebudowy ściany naczynia (7).

Problem ten przyczynił się do skonstruowania stentu. Pionierski zabieg angioplastyki z implantacją stentu wykonał Sigwart w 1986 roku (8), jednak z uwagi na duży odsetek podostrej zakrzepicy w stencie (w ciągu dwóch tygodni 18% przypadków) (9) obawiano się wprowadzenia ich do codziennego użytku. Stenty metalowe weszły do rutynowej praktyki dopiero po publikacji badania BENESTENT I (10), w którym 520 pacjentów z objawami stabilnej dławicy piersiowej oraz chorobą jednego naczynia randomizowano do angioplastyki balonowej lub angioplastyki z implantacją stentu. Po około 7 miesiącach obserwacji wykonano kontrolne koronarografie, które wykazały zdecydowanie mniejszy odsetek restenoz po implantacjach stentów: 22% vs 32% ($p=0,02$) oraz mniejszą częstość powtórnej rewaskularyzacji naczynia (TVR): 13,1% vs 22,9% ($p=0,05$).

Rodzaje stentów

Obecnie stosuje się następujące rodzaje stentów:

- ✓ stenty metalowe, niepokryte lekiem (BMS)
- ✓ stenty metalowe uwalniające leki antyproliferacyjne (DES)
- ✓ stenty bioresorbowalne uwalniające leki antyproliferacyjne (BRS)

Zdecydowana większość z nich to stenty rozprężane balonem, ale stosuje się również stenty samorozprężalne, wykonane z nitinolu.

Do podstawowych cech stentu należą:

✓ **Biokompatybilność (biocompatibility) (11)**

Idealny materiał biokompatybilny powinien spełniać następujące cechy (12):

- nie wywoływać reakcji zapalnej lub wywoływać ją w sposób minimalny
- prowadzić do szybkiej endotelizacji przeseł stentu

Biokompatybilność jest zależna od materiału, z którego zbudowany lub którym pokryty jest stent i wpływa na ryzyko wystąpienia reakcji lokalnych zapalnych oraz oporność stentu na wykrzepianie.

✓ **Dopasowalność (comformability) (11)**

Jest to zdolność stentu do dopasowania się do kształtu naczynia. Niektóre stenty mają skłonność do prostowania naczynia po implantacji, im bardziej nasilone to zjawisko tym większe ryzyko powikłań (13).

✓ **Elastyczność (flexibility) (11)**

Jest to zdolność nierozprężonego stentu do pokonywania krętych odcinków naczynia.

✓ **Dostarczalność (deliverability) (11)**

Łatwość wprowadzenia stentu dożądanego miejsca.

✓ **Siła radialna (radial force) (11)**

Odporność rozprężonego stentu na zapadanie pod wpływem nacisku ścian poszerzanego naczynia. Zasadniczo większa siła radialna pogarsza elastyczność stentu, jednak istnieją zwężenia, takie jak zmiany ostialne oraz zmiany twarde i zwapniałe, w których stenty o wysokiej sile radialnej są pożądane.

✓ **Stopień pokrycia blaszki przez rusztowanie stentu (scaffolding) (11)**

Nieodpowiednie pokrycie zmiany przez siatkę stentu o zbyt dużych oczkach może spowodować przedostawanie się fragmentów blaszki miażdżycowej do światła naczynia. Zwiększa to ryzyko restenozy oraz zakrzepicy w stencie, jednak im większe pokrycie blaszki miażdżycowej przez stent, tym większa powierzchnia przęseł, tym gorsza elastyczność i dopasowalność oraz większa skłonność do zakrzepicy w stencie.

✓ **Łatwość dostępu do bocznic (side branch access) (11)**

To możliwość przechodzenia liderem i poszerzenia gałęzi bocznych przez „oczka” stentu, cecha ta uzależniona jest od kształtu i wielkości oczek stentu.

✓ **Widoczność (visibility) (11)**

Jest to możliwość łatwego uwidocznienia stentu w promieniach RTG. Jest zależna od materiału, z którego zbudowany jest stent, architektury i grubości przęseł.

Stenty BMS przez zmniejszenie ryzyka nagłego zamknięcia naczynia w okresie około zabiegowym w zdecydowany sposób poprawiły bezpieczeństwo zabiegów PCI. W porównaniu z POBA zmniejszyły częstość występowania restenozy i co za tym idzie ponownych rewaskularyzacji leczonych zwężeń (14). Wraz z rozszerzaniem kwalifikacji do zabiegów PCI stenty zaczęto wszczepiać w bardziej złożone zmiany. Stenty BMS zapobiegały elastycznemu odkształceniu naczynia, jednak jako ciała obce znacznie nasilały mechanizmy gojenia i przebudowy ściany naczynia wieńcowego, co prowadziło do zarastania się ich światła. Spowodowane to było głównie nadmierną proliferacją miofibroblastów wrastających do światła tętnic wieńcowych. Restenoza znów stała się „piętą achillesową” kardiologii interwencyjnej.

Stenty uwalniające leki antyproliferacyjne (I i II generacja)

Rozwój technologii stosunkowo szybko umożliwił wykorzystanie stentu jako nośnika dla leku antyproliferacyjnego. Lek działając w miejscu urazu wywołanego zabiegiem PCI hamuje namnażanie komórek i tworzenie tzw. neointymy, co w zdecydowany sposób zmniejsza częstość występowania restenozy.

Stenty uwalniające leki zbudowane są zazwyczaj z następujących elementów:

- ✓ szkieletu stentu
- ✓ polimeru, czyli macierzy pokrywającej powierzchnię stentu, w której zawieszona jest stopniowo uwalniana substancja o działaniu antyproliferacyjnym.
- ✓ leku antyproliferacyjnego

Pierwsza generacja stentów uwalniających leki antyproliferacyjne (DES I)

Należały do niej stenty uwalniające sirolimus i paklitaksel. Pierwszym stentem uwalniającym lek antyproliferacyjny wprowadzonym na rynek był Cypher™ (Cordis, Miami Lakes, FL, USA) Przędza stentu pokryte były antybiotykiem makrolidowym - sirolimusem (rapamycyną). Grube przędza stentu (140µm) zbudowane były ze stopu stali nierdzewnej 316L, które pokryto cienką (10µm) warstwą polimeru. Polimer miał za zadanie kontrolowanie uwalniania leku do ściany naczynia (15). Sirolimus uwalnia się ze stentu w ciągu 4-6 tygodni, przy czym połowa dawki już w ciągu 8 dni. Sirolimus i jego pochodne łączą się z receptorem białka wiążącego cząstkę FK506 (FKBP12). Po połączeniu tworzą kompleks z białkiem mTOR (mammalian target of rapamycin) (16) w wyniku czego hamują proliferację komórek

mięśni gładkich w fazie G1 cyklu komórkowego (17). Pierwszą randomizowaną analizą porównującą SES z BMS było badanie RAVEL (18). Do badania włączono 238 pacjentów, których randomizowano do implantacji SES lub BMS. Pełne dane z 5-letniej obserwacji udało się uzyskać dla 92,5% pacjentów z SES oraz 89,1% pacjentów z BMS. W grupie DES czas przeżycia bez wystąpienia ponownych rewaskularyzacji wcześniej leczonej zmiany w obrębie stentu (TLR) w okresach 1-, 3-, oraz 5-letnich wyniósł odpowiednio 99,2%, 93,8% oraz 89,7% natomiast w grupie kontrolnej wyniósł on: 75,9%, 75,0% i 74,0% ($p < 0,001$). Odsetek poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) definiowanych jako: zgony z wszystkich przyczyn, zawał serca (MI), zakrzepica w stencie (ST) oraz przezskórna lub kardiochirurgiczna rewaskularyzacja w okresie do 5 lat wyniósł 25,8% w grupie SES vs 35,2% w grupie kontrolnej ($p = 0,03$). Co interesujące, odsetek ST był podobny w obu badanych populacjach. Inną pracą potwierdzającą korzyści z implantacji SES było badanie SIRIUS (19). Do badania włączono 1058 pacjentów z bardziej złożonymi zmianami niż w badaniu RAVEL. Randomizowano ich w grupy SES ($n = 533$) oraz BMS ($n = 525$). Po 9 miesiącach obserwacji TLR w grupie SES wyniósł 4,1% vs 16,6% w grupie kontrolnej ($p < 0,001$). Po 12 miesiącach odsetek TLR wyniósł odpowiednio 4,9% vs 20% ($p < 0,001$). Między grupami nie stwierdzono istotnych różnic w przeżyciu oraz częstości zawałów serca.

Pierwszym stentem uwalniającym paklitaksel był Taxus™. Paklitaksel to lek stosowany od wielu lat w leczeniu chorób nowotworowych, m.in. raka piersi i jajnika. Pozyskiwany jest z rzadkiej endemicznej rośliny Ameryki Północnej, Cisa krótkolistnego (*Taxus brevifolia*) (20). Lek ten hamuje podziały komórek poprzez wiązanie się z podjednostkami beta tubuliny i stabilizowanie mikrotubul. W wyniku tego procesu niemożliwe jest przejście komórek z fazy G2 do fazy M podziału mitotycznego. W zależności od dawki paklitaksel działa cytotoksycznie, w przeciwieństwie do rapamycyny działającej cytostatycznie. Lipofilne właściwości leku umożliwiają jego szybki wychwyt przez komórki mięśni gładkich, dzięki tym właściwościom hamuje on proliferację mięśni gładkich i tworzenie neointymy (21). Taxus™ posiadał pierwotnie 3 formy uwalniania leku: wolną, umiarkowaną oraz szybką. Do badań klinicznych dopuszczono dwie z nich: wolną i umiarkowaną. Umiarkowana charakteryzowała się uwolnieniem początkowego ładunku leku w ciągu 48 godzin po implantacji. W ciągu kolejnych 10 dni uwalniała się reszta leku pokrywającego przeszłą. W postaci wolnej lek uwalniany był 8-10-krotnie wolniej (22). Stenty PES, podobnie jak SES zmniejszyły częstość restenoz oraz konieczności wykonywania ponownych interwencji wieńcowych. Badaniem prezentującym skuteczność i bezpieczeństwo

stentów PES było badanie TAXUS II (23). Porównywano w nim wyniki implantacji trzech grup chorych: stentów PES o wolnym (n=134) i umiarkowanym (n=135) typie uwalniania leku ze stentami metalowymi (n=136). W 5-letniej obserwacji stenty PES istotnie zmniejszyły częstość TVR oraz TLR. Zgony oraz zawały serca występowały z podobną częstością we wszystkich grupach. W grupie PES w czasie trwania obserwacji 2-letniej nie wystąpił ani jeden przypadek zakrzepicy w stencie.

W kolejnych latach, w miarę wzrostu liczby implantowanych stentów DES zaczęły się pojawiać informacje o rosnącym odsetku zakrzepic w tych stentach, wiele miesięcy, a nawet lat po implantacji. Przyczyniło się do tego najprawdopodobniej kilka czynników, m.in. mała biokompatybilność polimerów pokrywających przeszła stentów (12), związany z tym długotrwały odczyn zapalny z naciekami eozynofilów i komórek olbrzymich. Za duży odsetek zakrzepic odpowiedzialne jest również zjawisko późnego śródbłonkowania grubych przeszła stentu, które prowadzi do aktywacji czynników tkankowych i indukcji krzepnięcia. Finn i wsp. (24) wskazują, że stopień endotelializacji, mierzony stosunkiem liczby fragmentów przeszła stentu pokrytych śródbłonkiem do całego stentu jest najsilniejszym morfometrycznym czynnikiem predykcyjnym zakrzepicy.

Druga generacja stentów uwalniających leki antyproliferacyjne (DES II)

Stenty nowej generacji, na przykład stenty uwalniające ewerolimus (EES): Xience™, Promus™ oraz zotarolimus (ZES): Endaevor™ w sposób zdecydowany zmieniły oblicze współczesnej kardiologii inwazyjnej. W porównaniu z DES I generacji zmniejszyły częstość ponownych rewaskularyzacji o 10–20% (25). W zestawieniu z BMS oraz DES I poprawiły bezpieczeństwo leczenia, poprzez zmniejszenie częstości występowania zgonów, MI i zakrzepicy w stencie. EES w porównaniu z DES I posiadają zdecydowanie cieńsze przeszła, zredukowaną warstwę polimeru o dużej biokompatybilności oraz nowoczesny lek o właściwościach antyproliferacyjnym. Podobnie stenty ZES są stentami zbudowanymi z cienkich kobaltowych przeszła, pokryte są cienką warstwą biokompatybilnego polimeru oraz bezpiecznym lekiem antyproliferacyjnym. Już badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że przeszła DES II szybciej pokrywają się śródbłonkiem w porównaniu z DES I (26).

Stenty uwalniające ewerolimus (EES)

Szkielet stentów EES (Xience™, Promus™) zbudowany jest ze stopu kobaltowo-chromowego. Stenty EES uwalniają ewerolimus – pochodną rapamycyny, posiadają cieńszą przęsła (około 80µm) i cechują się dużą elastycznością, dobrym dopasowaniem do kształtu naczynia i lepszą dostarczalnością w porównaniu z DES I. Stenty te pokryte są warstwą fluoropolimeru (polifluorkiem winylidenu), który cechuje wysoka kompatybilność i stabilność biologiczna. Dzięki tym cechom możliwe jest wykorzystanie mniejszego ładunku leku w porównaniu z DES I (100µg/cm² vs 140µg/cm²) (23). Ważnym badaniem prezentującym korzyści wynikające z implantacji EES nad PES było badanie SPIRIT IV (27). Włączono do niego 3687 chorych, u których prospektywnie oceniano częstość wystąpienia złożonego punktu końcowego, tj. zgonu z przyczyn kardiologicznych, zawału lub TLR. Analiza punktu końcowego wykazała przewagę EES nad PES: 4,2% vs 6,8%; RR 0,62; 95%CI, 0,46-0,82; (p=0,001). Badanie wykazało również przewagę EES w analizie drugorzędowego punktu końcowego, którym określano ponowną rewaskularyzację naczynia w obserwacji rocznej (p=0,001). Częstość zgonów z przyczyn kardiologicznych lub zawałów serca obserwacji rocznej były podobne w obu grupach (p=0,005). Inną analizą porównującą EES z PES w obserwacji 2-letniej był randomizowane badanie COMPARE (28). Do badania włączono 1795 pacjentów po implantacjach EES oraz PES. Po dwóch latach obserwacji zdecydowanie mniej pacjentów po implantacjach stentów pokrytych ewerolimusem przyjmowało DAT: 11,4% vs 15,4% (p=0,02). Pierwotny punkt końcowy, na który składały się: wszystkie zgony, zawały serca oraz TVR wystąpiły w 9% przypadków w grupie EES oraz 13,7% w grupie PES (HR 0,66; 95%, CI: 0,50-0,86). Relacje zawałów serca (3,9% vs 7,5%; HR 0,52, 95% CI 0,35-0,77), TVR (3,2% vs 8,0%, HR 0,41, 95% CI, 0,27-0,62) oraz ST pewnej i prawdopodobnej (0,9% vs 3,9%, HR 0,23, 95% CI 0,11-0,49) przemawiały na korzyść EES. Należy podkreślić, że przewaga tych stentów w sposób zdecydowany uwidacznia się między 1 a 2 rokiem obserwacji.

Stenty uwalniające zotarolimus (ZES)

Zotarolimus to także analog rapamycyny otrzymany przez wprowadzenie pierścienia tetrazolowego w miejsce grupy hydroksylowej. Duża lipofilność leku umożliwia dobrą penetrację do ściany naczynia wieńcowego oraz utrzymanie miejscowe leku przez około 28 dni (29). Pierwszy stent z grupy ZES (Endaevor™) (30) cienkościenny, wykonany ze stopów kobaltowych pokryty był polimerem zawierającym fosforylocholinę i zawierał lek o koncentracji 10ug/mm. Niestety lek uwalniany był zbyt szybko (w modelach zwierzęcych w czasie 14 dni), co spowodowało jego stosunkowo słabe działanie antyproliferacyjne. W badaniach klinicznych, późna utrata światła naczynia (late lumen loss - LLL), oceniana 6 – 9 miesięcy po implantacji wyniosła dla stentów SES i EES około 0,1 mm, dla stentów PES ok 0,3 mm, podczas dla stentu Endeavor aż 0,6 mm. W związku z tym, w kolejnych generacjach stentów ZES, biokompatybilną fosforylocholinę zastąpiono polimerem o nazwie Biolynx. Stent zawierający ten polimer, Endeavor Resolute™, wykazał wysoką skuteczność, z wartościami LLL podobnymi do stentów SES i EES. Po raz pierwszy wyniki angioplastyk z użyciem ZES obserwowano w nierandomizowanym badaniu ENDEAVOR I (30). Włączono do niego stu pacjentów z objawami choroby niedokrwiennej serca. Uzyskane wyniki były bardzo dobre. Po okresie 1 miesiąca częstość MACE wyniosła 7,2% i tylko u dwóch pacjentów wystąpiło TLR. W obserwacji krótkoterminowej wystąpił 1 przypadek zakrzepicy w stencie mający związek z nieprawidłowym doprężeniem stentu. Badaniem porównującym ZES i SES w obserwacji 5-letniej było badanie ENDEAVOR III (31). Włączono do niego łącznie 436 pacjentów; 323 randomizowano do ZES natomiast 113 do SES. Po 5 latach badano następujące punkty końcowe: całkowitą śmiertelność: 5,2% vs 13,0% ($p=0,02$), częstość zawałów serca: 1,0% vs 4,6%, ($p=0,03$) oraz złożony punkt końcowy w postaci zgonu z przyczyn kardiologicznych: 1,3% vs 6,5% ($p=0,009$) Wszystkie w sposób zdecydowany przemawiały na korzyść ZES. Odsetki TLR: 8,1% ZES vs 6,5% SES ($p=0,68$) oraz TVR były podobne w obu grupach. ST występowała rzadko 0,7% ZES vs 0,9% SES ($p=1,0$). Ważną analizą porównującą ZES z PES było badanie ENDEAVOR IV (32). Włączono do niego 1548 pacjentów, których randomizowano do implantacji stentu Endeavor™ ZES ($n=773$) lub Taxus™ PES ($n=775$). W obserwacji 9-miesięcznej złożony punkt końcowy: zgon/zawał/TVR (TVF) w pierwszej grupie wystąpił z częstością 6,6%, zaś w drugiej z 7,2%. Stenty ZES okazały się zatem nie gorsze niż PES ($p<0,001$).

Stenty bioresorbowalne (bioresorbable vascular scaffolds – BRS)

Pomimo znacznego rozwoju technologii stosowanych przy produkcji DES wciąż istnieją ograniczenia związane z implantacją tych stentów do naczyń wieńcowych. Przede wszystkim są one związane z wieloletnią obecnością metalowych protez w ścianie naczynia. Problem ten jest szczególnie widoczny w naczyniach wieńcowych z długimi zmianami miażdżycowymi, gdzie konieczność implantacji wielu stentów powoduje wytworzenie sztywnej tuby zaburzającej laminarny przepływ krwi w świetle naczynia. Zjawisko to jest także problemem pacjentów kwalifikowanych do CABG, gdzie metalowe rusztowanie uniemożliwia wszycie pomostu. Długotrwała obecność metalowej protezy sprzyja także nasileniu procesów zapalnych, prowadzących do przyspieszenia miażdżycy oraz aktywacji układu krzepnięcia. Może też sprzyjać wystąpieniu bardzo późnej restenozy i zakrzepicy w stentach (33). Powyższe problemy przyczyniły się do powstania koncepcji rusztowań bioresorbowalnych - BRS (ang. bioresorbable vascular scaffold). Najpopularniejszymi materiałami stosowanymi przy ich budowie są polimery kwasu mlekowego (PLLA, poly-L-lactic acid), które ulegają stopniowej degradacji i po kilku latach całkowicie się rozpuszczają. W efekcie naczynie wieńcowe odzyskuje funkcje wazomotoryczne, a jego anatomia wraca do stanu wyjściowego (34,35). Niestety dotychczasowe wyniki badań oceniających BRS odnoszą się krytycznie do tych urządzeń. W trakcie kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Waszyngtonie w dniach 17-19 marca 2017r. zaprezentowano wyniki badania Absorb III, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stentu bioresorbowalnego uwalniającego ewerolimus - Absorb BVS™ w porównaniu ze stentem uwalniającym ewerolimus - Xience V™. Wyniki badania okazały się niekorzystne dla nowej technologii BRS. Do badania włączono 2008 pacjentów leczonych w 193 ośrodkach, głównie w Stanach Zjednoczonych. Pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon sercowy/zawał w zakresie naczynia zrewaskularyzowanego/ ponowna rewaskularyzacja z powodu niedokrwienia w zakresie naczynia docelowego) częściej wystąpił w grupie BRS po pierwszym jak i drugim roku obserwacji. W trakcie badania obserwowano również częstość powikłań w obrębie naczynia (TLF) w obserwacji rocznej oraz dwuletniej. W grupie BVS częstość TVF wyniosła 11% w porównaniu z 7,3% w grupie DES II generacji ($p=0,03$). Aktualnie trwa badanie Absorb IV, którego celem będzie przeprowadzenie obserwacji ponad 3-letniej, czyli po całkowitym rozpuszczeniu polimeru. Aktualnie stenty Absorb przestały być rutynowo dostępne na rynku europejskim (36,37).

1.3 Problemy po zabiegach z implantacją stentów

Restenoza w stencie

Restenoza jest pojęciem angiograficznym i oznacza zwężenie ponad 50% średnicy światła naczynia w miejscu wcześniej implantowanego stentu (38). Wystąpienie restenozy w stencie może wiązać się z koniecznością wykonywania kolejnych rewaskularyzacji z powodu nawrotu dolegliwości. Mówimy wtedy o tzw. restenozie klinicznej. Jej wystąpienie w sposób istotny zmniejsza komfort życia pacjentów (39). Po wprowadzeniu do codziennej praktyki klinicznej zabiegów z użyciem stentów DES zdecydowanie zmniejszyła się częstość jej występowania. W przypadku zmian prostych częstość restenozy po implantacji DES wynosi około 5% w obserwacji rocznej (40). Zjawiskiem odpowiedzialnym za jej występowanie jest nadmierna proliferacja komórek błony środkowej i wewnętrznej naczynia tworzących neointymę (41).

Na podstawie obrazu angiograficznego Mehran i wsp. (42), wyróżnili cztery typy restenozy:

- ✓ ogniskowy (o długości <10mm):
 - Ia. w miejscu połączenia stentów lub w przerwie między stentami
 - Ib. na brzegach stentu
 - Ic. ogniskowy w obrębie stentu
 - Id. wieloogniskowy
- ✓ rozlany – ograniczony do stentu (zmiana o długości >10mm)
- ✓ proliferacyjny – obejmujący cały stent i przyległe do niego segmenty naczynia (>10mm)
- ✓ całkowita okluzja naczynia w obrębie stentu.

Spośród wyżej wymienionych najczęściej występującym typem restenozy w BMS jest rozlany (występuje w 50% przypadków), w przypadkach stentów DES restenoza ma zazwyczaj charakter ogniskowy (63% przypadków).

Czynniki predysponujące do wystąpienia restenozy można podzielić na 3 grupy (43):

- ✓ zależne od charakteru zmiany w naczyniu wieńcowym. Należą tu: długie zmiany, zwężenia w małych naczyniach (<3mm), przewlekłe niedrożności tętnic wieńcowych, zwężenia bifurkacji tętnic wieńcowych czy zmiany w tętnicy zstępującej przedniej i inne (44)

- ✓ zależne od techniki zabiegu m.in.: niewystarczające rozprężenie stentu, pozostawienie dużego zwężenia rezydualnego, implantacja mnogich stentów, pozostawienie dużej blaszki miażdżycowej niepokrytej stentem i inne
- ✓ zależne od pacjenta m.in. cukrzyca (45), niewydolność nerek oraz predyspozycje genetyczne (46)

Metody leczenia restenozy w stencie

W leczeniu restenozy w stentach wykorzystuje się następujące metody:

- ✓ angioplastykę balonową, skuteczna tylko w przypadku zmian ogniskowych (47)
- ✓ angioplastykę z użyciem balonów uwalniających leki antyproliferacyjne (DEB) – skuteczne zwłaszcza w przypadku restenozy w stentach BMS (48)
- ✓ angioplastykę z implantacją stentów uwalniających lek antyproliferacyjny, zazwyczaj inny niż lek uwalniany przez stent, w którym wystąpiła restenoza
- ✓ brachyterapię wewnątrzwieńcową (obecnie metoda historyczna)

Spośród tych metod leczenia aktualnie w większości przypadków wykorzystuje się angioplastykę z implantacją DES. Przewaga tej metody nad pozostałymi to lepsze wyniki kliniczne (49) oraz angiograficzne w kontrolnych koronarografiach w porównaniu z POBA (50). Dodatkowo rezultaty zabiegu utrzymywane są dzięki lekom hamującym hiperplazję neointymy uwalnianym z przeseł stentów.

Zakrzepica w stentach

Zakrzepica w stencie jest groźnym powikłaniem angioplastyki wieńcowej, którego objawem może być ostry zespół wieńcowy, najczęściej zawał serca, a także zgon. Cutlip i wsp. (51) analizując dane 6186 pacjentów po implantacjach stentów metalowych z 6 nierandomizowanych badań wieloośrodkowych odnotowali zakrzepicę w stencie u 53 chorych, z czego 18,9% zmarło, a u 50,9% wystąpił zawał. W wielu badaniach klinicznych używano różnych definicji zakrzepicy w stencie. W 2006 roku powołano do życia grupę o nazwie Academic Research Consortium (52), która w celu ujednolicenia nazewnictwa dokonała podziału zakrzepicy w stencie na 3 typy (53):

- ✓ pewną (potwierdzoną w koronarografii lub badaniu sekcyjnym)
- ✓ prawdopodobną (związaną z niewyjaśnioną śmiercią w ciągu 30 dni od daty implantacji stentu lub zawał w obszarze unaczynienia tętnicy, w którym implantowano stent)
- ✓ możliwą (przypadki niewyjaśnionego zgonu po 30 dniach od implantacji stentu)

W zależności od okresu, w którym zakrzepica miała miejsce podzielono ją na (54):

- ✓ wczesną – w okresie 0-30 dni od implantacji stentu
- ✓ późną – po okresie 30 dni od implantacji stentu
- ✓ bardzo późną – występującą po 12 miesiącach od momentu implantacji stentu.

Zakrzepicę wczesną często dzieli się na:

- ✓ ostrą (występującą ciągu 24 godzin) oraz
- ✓ podostrą (w przedziale czasowym 1-30 dni).

W krótkim czasie od wprowadzenia stentów DES pojawiły się doniesienia o występowaniu późnej oraz bardzo późnej zakrzepicy, która dotąd była rzadko spotykanym powikłaniem po zabiegach PCI (55). Przełomowym w badaniach był rok 2006. W trakcie Europejskiego Kongresu Kardiologicznego w Barcelonie Camezind (Genewa, Szwajcaria) oraz Nordmann (Bazylea, Szwajcaria) przedstawili wyniki metaanaliz badań klinicznych dotyczących stentów I generacji (Cypher™ oraz Taxus™) opublikowanych wcześniej w literaturze. Według tych badań liczba zgonów oraz zawałów serca była istotnie większa w grupie DES niż BMS: 38% dla stentów uwalniających sirolimus oraz 16% dla stentów uwalniających paklitaksel (SES vs BMS $p=0,03$; PES vs BMS $p=0,68$), co przemawiało za większą liczbą zakrzepic w stentach DES (56). Na szczęście tych wyników nie potwierdziły kolejne, bardziej szczegółowe badania tych samych populacji pacjentów. Patomechanizm zakrzepicy w stentach DES jest złożonym zjawiskiem, związanym m.in. z klasyczną triadą Virchowa (57). Niekompletne śródbłonkowanie przęseł stentu sprzyja lokalnemu wykrzepianiu. Ponadto zaburzony przepływ krwi wywołany obecnością metalowego rusztowania oraz przebudową ściany naczynia sprzyja powstaniu skrzepliny w obrębie DES. Wśród licznych badań omawiających tematykę DES warto przytoczyć pracę Guagliumiego (58), który w badaniu sekcyjnym wykonanym w 16 miesięcy po wszczepieniu SES nadal obserwował tylko częściową endotelializację przęseł stentu. Stenty BMS całkowicie ulegały pokryciu śródbłonkiem już w 6 miesięcy po interwencji. Naciek zapalny składający się z

komórek olbrzymich, limfocytów oraz makrofagów jest bardziej nasilony w przypadku DES niż BMS co w sposób zdecydowany predysponuje do zakrzepicy. Udowodniono również, że sirolimus hamując kinazę mTOR powoduje wzrost ekspresji i aktywności śródbłonkowego czynnika tkankowego (59) przyczyniając się do zwiększenia ryzyka zakrzepicy. Niezależnie jednak w którym okresie wystąpiła zakrzepica, do najważniejszych czynników za nią odpowiedzialnych należy zbyt wczesne zakończenie podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAT), czyli kwasem acetylosalicylowym (ASA) oraz kłopidogrelem (60).

1.4 Rola podwójnej terapii przeciwplatekowej po implantacji stentów uwalniających leki antyproliferacyjne

Podwójną terapię przeciwplatekową definiuje się jako łączne zastosowanie inhibitora cyklooksygenazy I (COX-1) - ASA, z inhibitorem receptora P2Y₁₂ (48). Najczęściej stosowanym inhibitorem receptora P2Y₁₂ jest kłopidogrel. U pacjentów leczonych z powodu ostrego zespołu wieńcowego (ACS), w ostatnich latach coraz częściej stosuje się prasugrel lub tikagrelor. Wg wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego z roku 2014 okres stosowania DAT po implantacji stentów metalowych powinien wynosić 1 miesiąc (klasa zaleceń IA), a w przypadku DES 6 miesięcy (klasa zaleceń IB). Wyjątek stanowią pacjenci o wysokim ryzyku krwawienia, u których kłopidogrel może być odstawiony wcześniej (48) (klasa zaleceń IIB), a także chorzy o dużym ryzyku niedokrwienia mięśnia sercowego, u nich należy rozważyć przedłużenie czasu podwójnej terapii przeciwplatekowej do ponad 6 miesięcy (klasa zaleceń IIB). W badaniu BASKET-LATE (61) oceniano długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stentów uwalniających leki antyproliferacyjne pierwszej generacji (Cypher™ oraz Taxus™) w obserwacji między 7 a 18 miesięcy po PCI. Grupą kontrolną byli pacjenci po implantacjach BMS. Analizie poddano 746 kolejnych pacjentów (499 w grupie DES oraz 244 w BMS) którym implantowano 1133 stenty. Czas podwójnej terapii przeciwplatekowej (100mg ASA oraz 75mg kłopidogrelu) w obu grupach wynosił 6 miesięcy, po tym okresie pacjenci przyjmowali jedynie kwas acetylosalicylowy. W obserwacji 18 miesięcznej po PCI częstość zgonów z przyczyn kardiologicznych oraz zawałów serca nie różniła się między grupami, jednak zaobserwowano, że w okresie niestosowania terapii kłopidogrelem (między 7 a 18 miesiącem) zdarzały się one częściej w grupie DES niż BMS (4.9% vs 1.3%). TVR był częstszy w grupie BMS (9,3% vs 7,9%). Przypadki późnej zakrzepicy w stencie oraz

powiązanych z nią zgonem oraz zawałem serca były dwukrotnie częstsze w grupie DES (2,6% vs 1,3%). Przedstawione wyniki ponownie poddały w wątpliwość bezpieczeństwo stentów uwalniających leki antyproliferacyjne oraz okres stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej. Kolejną pracą porównującą czasy trwania DAT po implantacjach DES było badanie Excellent (62). Włączono do niego 1443 pacjentów po implantacjach DES (EES i SES). Podzielono ich na dwie równe grupy. W każdej stosowano inny czas podwójnej terapii przeciwplatekowej, odpowiednio 6 i 12 miesięcy. Złożonym pierwotnym punktem końcowym (TVF) był: zgon, zawał serca oraz TVR. W grupie leczonej DAT przez 6 miesięcy częstość punktu końcowego wynosiła 4,8% w porównaniu z 4,3% w grupie z 12 miesięczną DAT ($p=0,001$). Częstość zakrzepic w grupie pacjentów stosujących DAT przez 6 miesięcy zdarzała się częściej niż w grupie stosującej DAT przez 12 miesięcy (0,9% vs 0,1%; HR 6,02, 95%CI 0,72–49,96; $p=0,10$). Liczba zgonów oraz zawałów serca nie różniła się pomiędzy badanymi grupami (2,4% vs 1,9%, HR 1,21, 95%CI 0,60–2,47, $p=0,58$).

2. CELE PRACY

Do podstawowych celów badania należały:

1. Analiza przeżycia pacjentów z chorobą niedokrwienną serca po implantacji stentów metalowych (BMS), I generacji stentów uwalniających lek (DES I) oraz II generacji stentów uwalniających lek (DES II) w obserwacji krótkoterminowej i odległej.
2. Wyznaczenie czynników ryzyka zgonu u pacjentów poddawanych zabiegom przezskórnej angioplastyki wieńcowej z implantacją BMS, DES I i DES II w obserwacji rocznej oraz odległej.
3. Określenie częstości niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów poddawanych zabiegom przezskórnej angioplastyki z implantacją DES II w obserwacji krótkoterminowej oraz odległej.
4. Wyznaczenie czynników ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowych, takich jak zgon, zawał serca oraz konieczność ponownej rewaskularyzacji leczonego naczynia w grupie DES II.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1 Dobór pacjentów

Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (uchwała nr 1165/08).

Do badania włączono 1657 kolejnych pacjentów leczonych skutecznie zabiegiem PCI z implantacją stentów, w Pracowni Hemodynamiki I Kliniki Kardiologii UMP w latach 2005-2009. Analizie poddano pacjentów po zabiegach implantacji:

- ✓ stentów metalowych (BMS): 323 pacjentów (88 kobiet, 235 mężczyzn)
- ✓ stentów DES I generacji (DES I): 561 pacjentów (154 kobiet, 407 mężczyzn)
- ✓ stentów DES II generacji (DES II): 773 pacjentów (221 kobiet, 552 mężczyzn)

Kryteria włączenia do badania:

- ✓ wiek powyżej 18 lat
- ✓ wyrażenie pisemnej zgody na koronarografię oraz zabieg angioplastyki wieńcowej
- ✓ skuteczny, niepowikłany zabieg angioplastyki wieńcowej z implantacją stentu/stentów z powodu rozpoznania:
 - ✓ stabilnej dławicy piersiowej
 - ✓ dławicy piersiowej niestabilnej
 - ✓ zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI)

Kryteria wyłączenia:

Do badania nie włączano pacjentów w przypadku:

- ✓ nieuzyskania zgody na zabieg (np. chorzy nieprzytomni)
- ✓ STEMI
- ✓ stwierdzenia wstrząsu kardiogennego lub obrzęku płuc
- ✓ wystąpienie istotnych powikłań okołozabiegowych

3.2 Postępowanie przy przyjęciu do szpitala

Chorzy ze stabilną postacią choroby wieńcowej przyjmowani byli do I Kliniki Kardiologii na podstawie skierowań od lekarza. Pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym przyjmowano w trybie doraźnym, w ramach 24. godzinnego dyżuru hemodynamicznego. Wszystkim pacjentom przy przyjęciu wykonywano zapis EKG, zakładano kontakt żylny oraz pobierano krew na podstawowe badania biochemiczne, w tym markery martwicy mięśnia sercowego (CK, CK-MB oraz troponiny).

Wszyscy pacjenci, którzy nie przyjmowali wcześniej ASA lub kłopidogrelu otrzymali dawki nasycające odpowiednio 300mg ASA oraz 600mg kłopidogrelu. W nagłych przypadkach, wymagających pilnej interwencji lek podawano dopiero w czasie zabiegu PCI.

3.3 Zabieg angioplastyki wieńcowej oraz postępowanie po zabiegu

Pacjentów kwalifikowano do zabiegu PCI na podstawie wykonanej koronarografii. Wielkość naczynia jak i istotność zwężenia oceniano metodą wzrokową, bez stosowania cyfrowej analizy ilościowej (QCA). Za zmianę istotną hemodynamicznie uznawano zwężenie >50%, a także każdą zmianę, jeśli przepływ w dalszym odcinku naczynia wieńcowego był zwolniony. Oceny przepływu dokonywano na podstawie skali TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) (63).

Zabieg PCI przeprowadzano w sposób typowy, z dostępu udowego z zastosowaniem cewników prowadzących 6F. Po wprowadzeniu koszulki naczyniowej rozpoczynano typową antykoagulację dożylną, podając heparynę niefrakcjonowaną w dawce 100 jednostek na kilogram masy ciała pacjenta. Po każdej godzinie zabiegu podawano dodatkową dawkę heparyny w dawce 50 jednostek na kilogram masy ciała. Za zabieg skuteczny uznawano uzyskanie końcowego przepływu TIMI 3 i brak zwężenia rezydualnego przekraczającego 30% średnicy światła naczynia w ocenie wizualnej. Chorzy po niepowikłanym zabiegu z implantacją DES wypisywani byli ze szpitala z zaleceniem stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej przez kolejne 12 miesięcy. W skład terapii wchodził kwas acetylosalicylowy (ASA) w dawce 75 – 100mg na dobę, oraz kłopidogrel, w dawce 75mg dziennie, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami Europejskiego oraz Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Po upływie roku odstawiano kłopidogrel, pozostawiając pacjentów na samej ASA. Pacjentom stabilnym, którym implantowano BMS zalecono kontynuację DAT przez okres 1 miesiąca. Po tym okresie stosowano jedynie ASA. U pacjentów z ostrym

zespołem wieńcowym DAT stosowano przez rok, bez względu na rodzaj stentu. Pozostałe leki stosowane były zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

3.4. Obserwacje

Pacjentów włączonych do badania oceniano retrospektywnie. Informacje o zgonach uzyskano dla całej grupy z rejestru prowadzonego przez Ośrodek Informatyki Wielkopolskiego Urzędu Wojewódzkiego. Pacjentów poddanych przezskórnej angioplastyce z implantacją DES II poddano dodatkowo ocenie bezpieczeństwa i skuteczności. Obserwowano u nich częstość wystąpienia zgonów, zawałów serca, udarów mózgu, powtórnej rewaskularyzacji leczonej zmiany lub naczynia (TLR, TVR), zakrzepicy w stencie (ST) oraz powikłań krwotocznych w obserwacjach 30-dniowej, rocznej oraz odległej. Obserwacją odległą to moment ostatniego kontaktu z pacjentem, który przeżył przynajmniej 30 dni po zabiegu. Informacje zbierano w czasie wizyt bezpośrednich lub kontaktów telefonicznych, a dane wprowadzano do ankiety (załączona w rozdziale 9).

3.5 Definicje zdarzeń klinicznych

Zawał serca

U pacjentów leczonych planowo lub z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST, z wyjściowo prawidłowymi wartościami stężeń enzymów martwiczych, zawał serca rozpoznawano, jeśli w kontrolnym badaniu wykonanym nie wcześniej niż 24 godziny po zabiegu stwierdzano wzrost stężenia CK-MB, przynajmniej trzy razy powyżej normy (zawał serca okołozabiegowy – typ 4a). U pacjentów z wyjściowo podwyższonym poziomem CK-MB zawał serca rozpoznawano w przypadku stwierdzenia wzrostu CK-MB przynajmniej trzy razy powyżej normy i przynajmniej dwukrotnie większy od najniższego poziomu zmierzonego przed zabiegiem PCI. W każdym przypadku zawał serca rozpoznawano, jeśli po zabiegu PCI stwierdzano w zapisie EKG wytworzenie nowych, patologicznych załamków Q, których nie stwierdzano przy przyjęciu (zawał serca z załamkiem Q). Informacje o zawałach uzyskane w trakcie obserwacji pacjentów potwierdzano na podstawie kart informacyjnych z hospitalizacji (STEMI lub NSTEMI).

Ponowna rewaskularyzacja wcześniej leczonej zmiany (TLR)

TLR było definiowane jako jakkolwiek rewaskularyzacja, przezskórna lub chirurgiczna wcześniej leczonej zmiany w obrębie leczonego segmentu, w granicach 5mm proksymalnie i dystalnie od implantowanego stentu.

Ponowna rewaskularyzacja leczonego naczynia (TVR)

TVR definiowano jako jakąkolwiek rewaskularyzację przezskórną lub chirurgiczną leczonego naczynia.

Zdarzenie niepożądane związane z leczonym naczyniem (TVF)

TVF zdefiniowano jako złożony punkt końcowy składający się ze zgonu, zawału serca lub TVR.

Zakrzepica w stencie (ST)

Zastosowano definicję wg Academic Research Consortium (ARC) (52,64):

- ✓ zakrzepica pewna: potwierdzona w koronarografii lub badaniem autopsyjnym.
- ✓ zakrzepica prawdopodobna: każdy niewyjaśniony zgon w pierwszych 30 dniach od zabiegu lub zawał serca dotyczący obszaru zaopatrywanego przez stentowaną tętnicę.
- ✓ zakrzepica możliwa: każdy niewyjaśniony zgon w okresie > 30 dni od implantacji stentu.

W zależności od czasu wystąpienia zakrzepicę w stencie dzielono na:

- ✓ ostrą - w ciągu pierwszych 24 godzin od zabiegu PCI,
- ✓ podostrą - między pierwszym a 30 dniem po zabiegu,
- ✓ późną - w pierwszym roku po zabiegu, ale powyżej 30 dni,
- ✓ bardzo późną - po upływie roku od zabiegu.

Krwawienia

Zastosowano klasyfikację BARC (Bleeding Academic Research Consortium) (65).

Krwawienia podzielono na:

- ✓ ciężkie lub zagrażające życiu - krwotok wewnątrzczaszkowy albo krwawienie wywołujące niestabilność hemodynamiczną i wymagające transfuzji krwi.
- ✓ umiarkowane - krwawienie wymagające przetoczenia krwi, które nie prowadzi jednak do niestabilności hemodynamicznej
- ✓ łagodne - każde krwawienie, które nie spełnia kryteriów krwawienia ciężkiego ani umiarkowanego.

Udar mózgu

W czasie pierwotnej hospitalizacji udar mózgu rozpoznawano na podstawie objawów klinicznych o typie nagłego ubytku neurologicznego, kończącego się zgonem lub trwającego ponad 24 godziny, potwierdzonego w badaniu tomografii komputerowej. Udary w obserwacji odległej rozpoznawano na podstawie dokumentacji medycznej.

Przewlekła choroba nerek

Informacje o niewydolności nerek pozyskiwano na podstawie dokumentacji medycznej pacjentów. Rozpoznawano ją w przypadkach obniżenia wartości $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, wyliczonego przy użyciu wzoru Cockcroft-Gault'a.

Miażdżycy obwodowa (PAD)

Informacje o obecności miażdżycy obwodowej pozyskiwano na podstawie dokumentacji medycznej pacjentów.

3.6 Analiza statystyczna

Dane interwałowe przedstawiano jako średnie i odchylenia standardowe. Ponieważ analizowane dane interwałowe nie spełniały założenia zgodności z rozkładem normalnym, (test Shapiro-Wilka) do porównywania dwóch grup zastosowano test Manna-Whitney'a. W przypadku porównywania więcej niż dwóch grup jednocześnie zastosowano test Kruskala-Wallisa, ponadto zastosowano testy post-hoc Dunna w celu wyznaczenia grup jednorodnych. W przypadku porównań zmiennych z skali nominalnej zastosowano test dla wskaźnika struktury oraz test niezależności chi-kwadrat.

Porównując dane przeżycia między trzema grupami, wyniki przedstawiono przy pomocy krzywych Kaplana-Meiera. Istotność między analizowanymi krzywymi analizowano za pomocą testu LogRank.

W celu wyznaczenia czynników ryzyka zgonu pacjentów w poszczególnych grupach zastosowano model hazardu proporcjonalnego Coxa. Uzyskane wyniki przedstawiano jako hazard ratio (HR). Tego samego modelu użyto dla określenia czynników ryzyka wpływających na występowanie złożonego punktu końcowego: zgon/zawał/TVR (TVF). Uzyskane wyniki przedstawiano jako HR oraz 95% przedział ufności (95%CI).

W pracy wyznaczono również czynniki ryzyka zgonu łącznie dla całej populacji pacjentów. Z uwagi na złożoność danych demograficznych oraz klinicznych poszczególnych grup, w celu wyznaczenia predyktorów zgonu użyto metody automatycznego detektora interakcji za pomocą chi-kwadrat (CHAID). Wyniki przedstawiono graficznie w formie drzewa decyzyjnego.

Analiza obejmowała 22 czynniki:

- ✓ wiek
- ✓ płeć
- ✓ typ implantowanego stentu
- ✓ leczone naczynie wieńcowe
- ✓ rozpoznanie kliniczne, z powodu, którego pacjent był hospitalizowany

Obecność:

- ✓ nadciśnienia tętniczego
- ✓ zawału serca w wywiadzie
- ✓ cukrzycy typu 2
- ✓ cukrzycy typu 2 leczonej insuliną
- ✓ angioplastyki wieńcowej w wywiadzie
- ✓ bezpośredniej rewaskularyzacji mięśnia sercowego w wywiadzie
- ✓ miażdżycy obwodowej
- ✓ niewydolności nerek rozpoznanej przed hospitalizacją
- ✓ choroby wielonaczyniowej
- ✓ skrzepliny w miejscu zmiany

implantację stentu w:

- ✓ ostium naczynia wieńcowego
- ✓ miejscu bifurkacji
- ✓ zmianę zwapniałą
- ✓ ponowne zwężenie (restenoza)
- ✓ średnicę stentów
- ✓ długość implantowanych stentów
- ✓ liczbę implantowanych stentów

Dane analizowano przy pomocy komercyjnie dostępnego programu statystycznego IBM SPSS Statistics 24. Wszystkie testy były uznawane za istotne statystycznie przy $p < 0,05$.

4. WYNIKI

Do badania zakwalifikowano 1657 kolejnych pacjentów leczonych zabiegiem PCI z implantacją przynajmniej jednego stentu, spełniających kryteria włączenia. Podzielono ich na 3 podgrupy, w zależności od typu implantowanego stentu:

- BMS – 323 pacjentów (19%)
- DES I – 561 pacjentów (34%)
- DES II – 773 pacjentów (47%)

4.1 Charakterystyka demograficzna oraz czynniki ryzyka pacjentów

Wśród chorych leczonych implantacją BMS (n=323) większość stanowili mężczyźni (n=233, 72,4%). Średnia wieku wynosiła $62,8 \pm 10,3$. Najczęstszym wskazaniem do zabiegu była stabilna dławica piersiowa (n=237, 73,6%). Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym stanowili 68% (n=220), 169 chorych (52,5%) przeżyło zawał serca. Cukrzyca typu 2 występowała u 70 chorych (21,7%), 119 (37%) było poddanych wcześniejszej rewaskularyzacji, w tym 102 (31,7%) przeszło angioplastykę wieńcową z implantacją stentów. Chorobę wielonaczyniową stwierdzono u 179 osób (55,6%). Miażdżyca obwodowa współwystępowała u 29 chorych (9%), natomiast niewydolność nerek u 5 (1,6%).

W grupie chorych, w której implantowano DES I generacji (n=561) również przeważali mężczyźni n=408 (72,7%). Średnia wieku wynosiła $60,6 \pm 9,8$. Dominującym rozpoznaniem była stabilna dławica piersiowa n=458 (81,6%). Nadciśnienie tętnicze występowało u 395 chorych (70,4%), zawał serca u 327 (58,3%), cukrzycę typu 2 stwierdzono u 175 pacjentów (31,2%). Rewaskularyzację serca wykonano wcześniej u 337 chorych (60,1%) w tym PCI z implantacją stentu u 262 (46,7%). Chorobę wielonaczyniową stwierdzono u 324 osób (57,8%). Miażdżyca obwodowa współwystępowała u 60 chorych (10,7%) a niewydolność nerek u 13 (2,3%).

Wśród pacjentów po implantacjach DES II generacji (n=773) było 553 mężczyzn (71,4%). Średnia wieku wyniosła $63,1 \pm 10,3$. Stabilną dławicę piersiową stwierdzono u 648 chorych (83,7%), nadciśnienie tętnicze u 573 (74,0%). 421 pacjentów (54,4%) przeżyło w przeszłości zawał serca, cukrzyca typu 2 występowała u 219 osób (28,3%). Rewaskularyzację wykonano wcześniej u 488 pacjentów (63,0%), w tym PCI z implantacją stentu u 385 (49,7%). Chorobę wielonaczyniową stwierdzano u 440 chorych (56,8%). Miażdżyca obwodowa współwystępowała u 71 pacjentów (9,2%), niewydolność nerek u 39 (5,0%). Dane

demograficzne, kliniczne oraz czynniki ryzyka omawianych grup zestawiono w tabelach 1 oraz 2.

Tabela 1. Dane demograficzne pacjentów

	<i>BMS (%)</i>	<i>DES I (%)</i>	<i>DES II (%)</i>	<i>p</i> (<i>BMS vs</i> <i>DES I</i>)	<i>p</i> (<i>BMS vs</i> <i>DES II</i>)	<i>p</i> (<i>DES I vs</i> <i>DES II</i>)
<i>n</i>	323	561	773			
<i>kobiety</i>	90 (27,6)	153 (27,3)	220 (28,6)	NS	NS	NS
<i>mężczyźni</i>	233 (72,4)	408 (72,7)	553 (71,4)	NS	NS	NS
<i>wiek</i>	62,8±10,3	60,6±9,8	63,1±10,3	p=0,0017	NS	p<0,0001

Tabela 2. Dane kliniczne oraz czynniki ryzyka pacjentów

	<i>BMS (%)</i> <i>n=323</i>	<i>DES I (%)</i> <i>n=561</i>	<i>DES II (%)</i> <i>n=773</i>	<i>p</i> (<i>BMS vs</i> <i>DES I</i>)	<i>p</i> (<i>BMS vs</i> <i>DES II</i>)	<i>p</i> (<i>DES I vs</i> <i>DES II</i>)
<i>AP</i>	237 (73,6)	458 (81,6)	648 (83,7)	p=0,0052	p=0,0001	NS
<i>API</i>	44 (13,7)	69 (12,3)	69 (8,9)	NS	p=0,0182	p=0,0460
<i>NSTEMI</i>	40 (12,4)	34 (6,1)	56 (7,2)	p=0,001	p=0,006	NS
<i>HA</i>	220 (68,3)	395 (70,4)	573 (74,0)	NS	NS	NS
<i>Wywiad MI</i>	169 (52,5)	327 (58,3)	421 (54,4)	NS	NS	NS
<i>DM</i>	70 (21,7)	175 (31,2)	219 (28,3)	p=0,003	p=0,026	NS
<i>IDDM</i>	28 (8,7)	82 (14,6)	101 (13,0)	p=0,011	p=0,043	NS
<i>Wywiad PCI</i>	102 (31,7)	262 (46,7)	385 (49,7)	p<0,0001	p<0,0001	NS
<i>Wywiad CABG</i>	17 (5,3)	75 (13,4)	103 (13,3)	p<0,0001	p<0,0001	NS
<i>PAD</i>	29 (9,0)	60 (10,7)	71 (9,2)	NS	NS	NS
<i>RF</i>	5 (1,6)	13 (2,3)	39 (5,0)	NS	p=0,008	p=0,011
<i>MVD≥2</i>	179 (55,6)	324 (57,8)	440 (56,8)	NS	NS	NS

AP–stabilna dławica piersiowa, *API*–niestabilna dławica piersiowa, *NSTEMI*–zawał serca bez uniesienia odc. ST, *HA*–nadciśnienie tętnicze, *MI*–zawał serca, *DM*–cukrzyca, *IDDM*–cukrzyca

insulinozależna, PCI–przezskórna interwencja wieńcowa, CABG – operacja pomostowania aortalno-wieńcowego, PAD – miażdżyca obwodowa, RF – niewydolność nerek, MVD $\geq$ 2 – choroba dwóch lub więcej naczyń wieńcowych

Badane grupy różniły się między sobą pewnymi cechami demograficznymi i klinicznymi (tabele 1 i 2). W porównaniu z pacjentami grupy DES I pacjenci BMS byli starsi ($p=0,0017$) oraz częściej rozpoznawano u nich NSTEMI ($p=0,001$), natomiast rzadziej stwierdzono cukrzycę typu 2 ($p=0,003$) oraz stan po rewaskularyzacji mięśnia sercowego ($p<0,0001$).

U pacjentów DES II w porównaniu do BMS rzadziej rozpoznawano dławicę niestabilną ($p=0,0182$) oraz NSTEMI ($p=0,006$), ale częściej cukrzycę ($p=0,026$), rewaskularyzację mięśnia sercowego w wywiadzie ($p<0,0001$) oraz niewydolność nerek ($p=0,011$).

Grupy DES I i DES II nie różniły się istotnie co do większości badanych parametrów, z wyjątkiem dławicy niestabilnej, którą rozpoznawano częściej w grupie DES I ($p=0,046$). Z kolei pacjenci DES II byli starsi ($p<0,0001$) i częściej stwierdzano u nich niewydolność nerek ($p=0,011$).

4.2 Charakterystyka angiograficzna pacjentów

Analiza angiograficzna badanych grup została przedstawiona w tabelach 3 i 4. W grupie BMS leczono wszystkie trzy główne naczynia wieńcowe z podobną częstością. BMS częściej niż pozostałe stenty implantowano do zmian zwapniałych, rzadziej jednak używano ich w leczeniu restenozy ($p<0,001$).

W grupie DES I istotnie częściej, w porównaniu z pozostałymi grupami wykonywano angioplastykę tętnicy zstępującej przedniej. Ponadto, stenty DES I generacji w porównaniu z DES II istotnie częściej stosowano w przypadkach restenozy ($p<0,001$).

Stenty DES II stosowano częściej niż BMS w leczeniu przewlekłych niedrożności naczyń wieńcowych (CTO).

Tabela 3. Lokalizacja leczonych zmian

	<i>BMS</i> <i>n=323</i>	<i>DES I</i> <i>n=561</i>	<i>DES II</i> <i>n=773</i>	<i>p</i> (<i>BMS</i> vs <i>DES I</i>)	<i>p</i> (<i>BMS</i> vs <i>DES II</i>)	<i>p</i> (<i>DES I</i> vs <i>DES II</i>)
<i>LM</i>	8 (2,5)	35 (6,2)	48 (6,2)	p=0,0138	p=0,0116	NS
<i>LAD</i>	103 (32,0)	291 (51,9)	340 (43,9)	p=0,0000	p=0,0003	p=0,0042
<i>LCX</i>	102 (31,6)	95 (16,9)	173 (22,4)	p=0,0000	p=0,0003	p=0,047
<i>RCA</i>	107 (33,2)	119 (21,2)	177 (22,9)	p=0,0001	p=0,0004	NS
<i>SVG</i>	1 (0,3)	16 (2,9)	22 (2,8)	p=0,0072	p=0,0081	NS

LM - pień lewej tętnicy wieńcowej, *LAD* - tętnica zstępująca przednia, *LCX* - tętnica okalająca, *IM* - tętnica pośrednia, *RCA* - prawa tętnica wieńcowa, *OM* - gałąź brzożna, *SVG* - grafty żyłne.

Tabela 4. Charakterystyka leczonych zmian

	<i>BMS (%)</i>	<i>DES I (%)</i>	<i>DES II (%)</i>	<i>p</i> (<i>BMS</i> vs <i>DES I</i>)	<i>p</i> (<i>BMS</i> vs <i>DES II</i>)	<i>p</i> (<i>DES I</i> vs <i>DES II</i>)
<i>Zmiana ostialna</i>	12 (3,7)	33 (5,9)	37 (4,8)	NS	NS	NS
<i>Bifurkacja</i>	43 (13,4)	60 (10,7)	107 (13,8)	NS	NS	NS
<i>Zmiana zwapniała</i>	92 (28,6)	113 (20,1)	157 (20,3)	p=0,004	p=0,002	NS
<i>Restenoza w stencie</i>	5 (1,6)	114 (20,3)	85 (11,0)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
<i>CTO</i>	11 (3,4)	42 (7,5)	59 (7,6)	NS	p=0,009	NS

CTO – przewlekła niedrożność tętnicy wieńcowej

Tabela 5. Pozostałe dane angiograficzne leczonych pacjentów

	<i>BMS</i>	<i>DES I</i>	<i>DES II</i>	<i>p</i> (<i>BMS</i> vs <i>DES I</i>)	<i>p</i> (<i>BMS</i> vs <i>DES II</i>)	<i>p</i> (<i>DES I</i> vs <i>DES II</i>)
<i>Zwężenie przed PCI (%)</i>	80,75±12	80,01±12,59	80,05±12,07	NS	NS	NS
<i>Zwężenie po PCI (%)</i>	1,86±7,43	1,36±7,22	1,23±6,66	NS	NS	NS
<i>TIMI po</i>	2,98±0,22	2,98±0,21	2,97±0,24	NS	NS	NS
<i>Ref D przed PCI (mm)</i>	3,24±0,34	3,45±4,77	3,08±0,39	p<0.0018	p<0.0001	p<0.0001
<i>Ref D po PCI (mm)</i>	3,26±0,31	3,27±1,39	3,08±0,38	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
<i>Średnica stentu (mm)</i>	3,25±0,30	3,19±0,34	3,10±0,34	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
<i>Długość stentu (mm)</i>	17,66±5,51	24,35±6,17	22,89±5,08	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001

CTO - przewlekła niedrożność tętnicy wieńcowej, *Ref D* - wymiar referencyjny naczynia

4.3 Analiza przeżycia pacjentów w badanych grupach

Do analizy zgonów pacjentów po implantacjach BMS, DES I, DES II uzyskano 100% danych na temat ich przeżycia we wszystkich okresach obserwacji. W grupie BMS w trakcie obserwacji 30-dniowej zmarło 3 pacjentów (0,93%), w obserwacji rocznej 16 (4,95%), a w obserwacji odległej (mediana-2865 dni, IQR: 2588-3138dni) 80 (24,8%).

W grupie DES I w trakcie obserwacji 30-dniowej zmarło 2 pacjentów (0,36%), w obserwacji rocznej 15 (1,94%), w obserwacji odległej (mediana-2517 dni, IQR: 2263-2852 dni) 118 (21%).

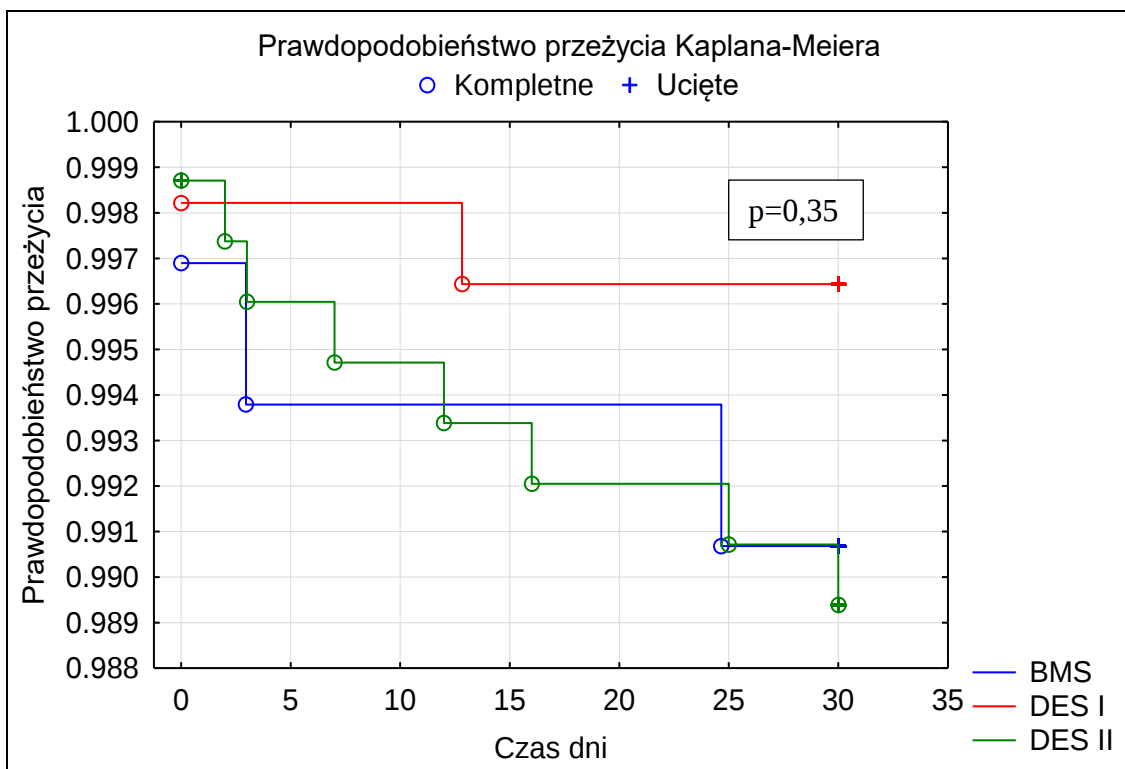
W grupie DES II w trakcie obserwacji 30-dniowej zmarło 8 pacjentów (1,03%), w obserwacji rocznej 29 (3,75%), w obserwacji odległej (mediana-1878 dni, IQR: 1579-2237 dni) 118 (15,2%).

Powyższe dane zestawiono w tabeli 6.

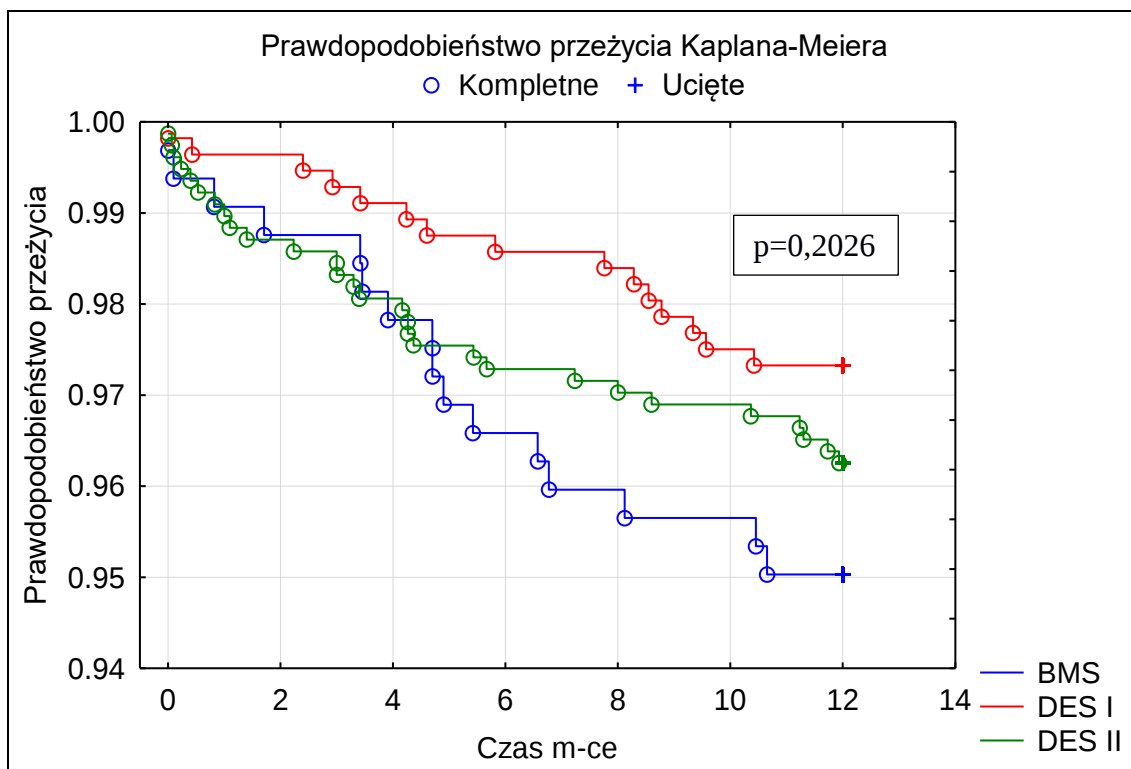
Tabela 6. Liczba zgonów w poszczególnych okresach obserwacji w grupach BMS, DES I, DES II

	Obserwacja 30-dniowa	Obserwacja roczna	Obserwacja odległa
BMS	3 (0,93%)	16 (4,95%)	80 (24,8%)
DES I	2 (0,36%)	15 (1,94%)	118 (21%)
DES II	8 (1,03%)	29 (3,75%)	118 (15,2%)

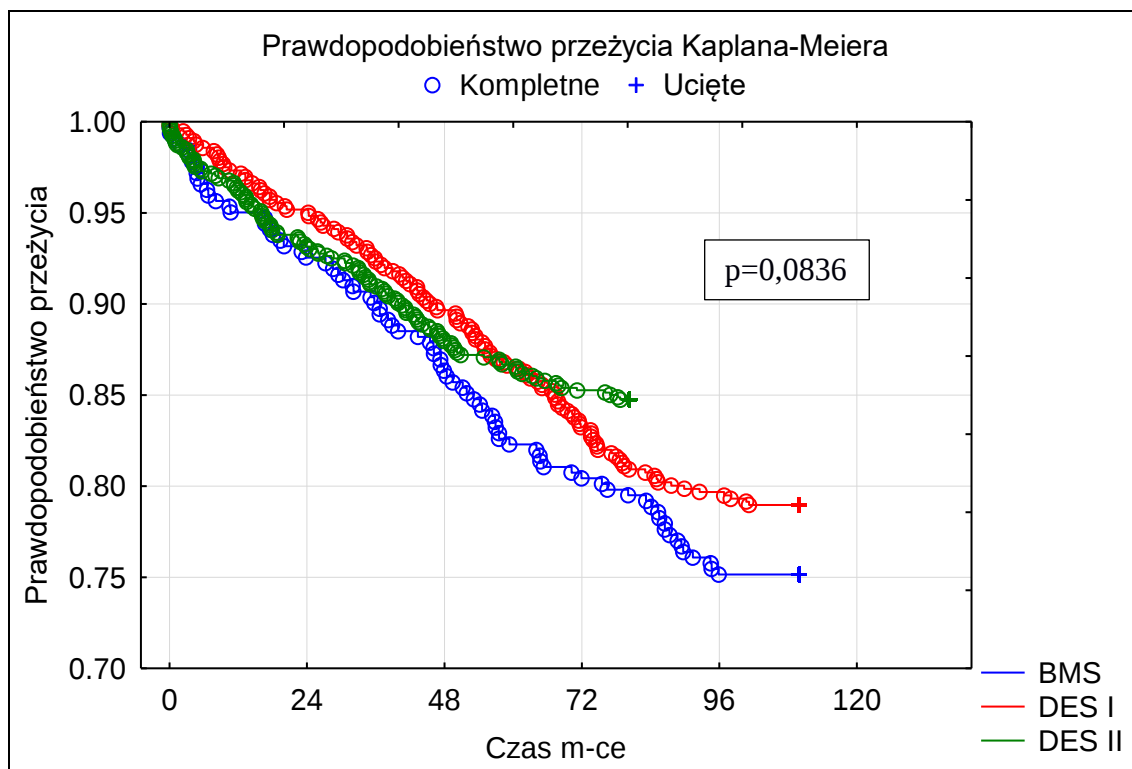
Porównanie przeżycia w poszczególnych grupach nie wykazało istotnych różnic, zarówno w okresie wczesnym ($p=0,35$), w obserwacji rocznej ($p=0,2026$), jak i w obserwacji odległej ($p=0,0835$). Krzywe przeżycia Kaplana – Meiera przedstawiono na rycinach 1 – 3.



Rycina 1. Krzywe przeżycia Kaplana - Meiera dla 3 grup pacjentów – analiza 30. dniowa



Rycina 2. Krzywe przeżycia Kaplana - Meiera dla 3 grup pacjentów – analiza roczna



Rycina 3. Krzywe przeżycia Kaplana - Meiera dla 3 grup pacjentów – analiza odległa

Czynniki ryzyka zgonu w obserwacjach rocznej oraz odległej w badanych grupach

Grupa BMS

W obserwacji rocznej, z uwagi na małą liczbę zgonów nie było możliwe wyodrębnienie czynników ryzyka.

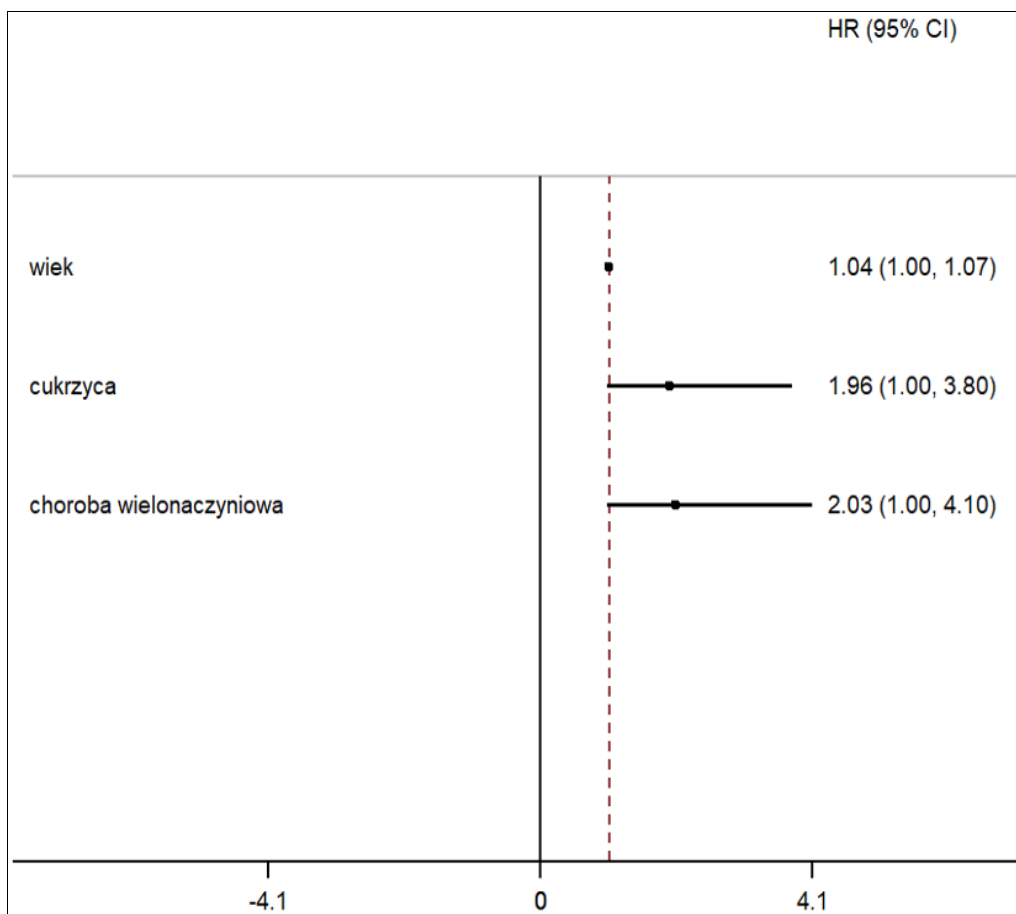
W obserwacji odległej do czynników ryzyka zgonu należały:

✓ wiek: HR 1,037, 95%CI 1,005-1,070, p=0,024

Pacjenci, którzy zmarli byli średnio o 8,3 lata starsi w porównaniu z pacjentami, którzy przeżyli do końca obserwacji: 68,5 lata vs 60,2 lata.

✓ cukrzyca: HR 1,956, 95%CI 1,005-3,804, p=0,048

✓ choroba wielonaczyniowa: HR 2,03 95%CI 1,005-4,102, p=0,049



Rycina 4. Czynniki ryzyka zgonu w grupie BMS w obserwacji odległej

Grupa DES I

W obserwacji rocznej jedynym zidentyfikowanym czynnikiem ryzyka zgonu była:

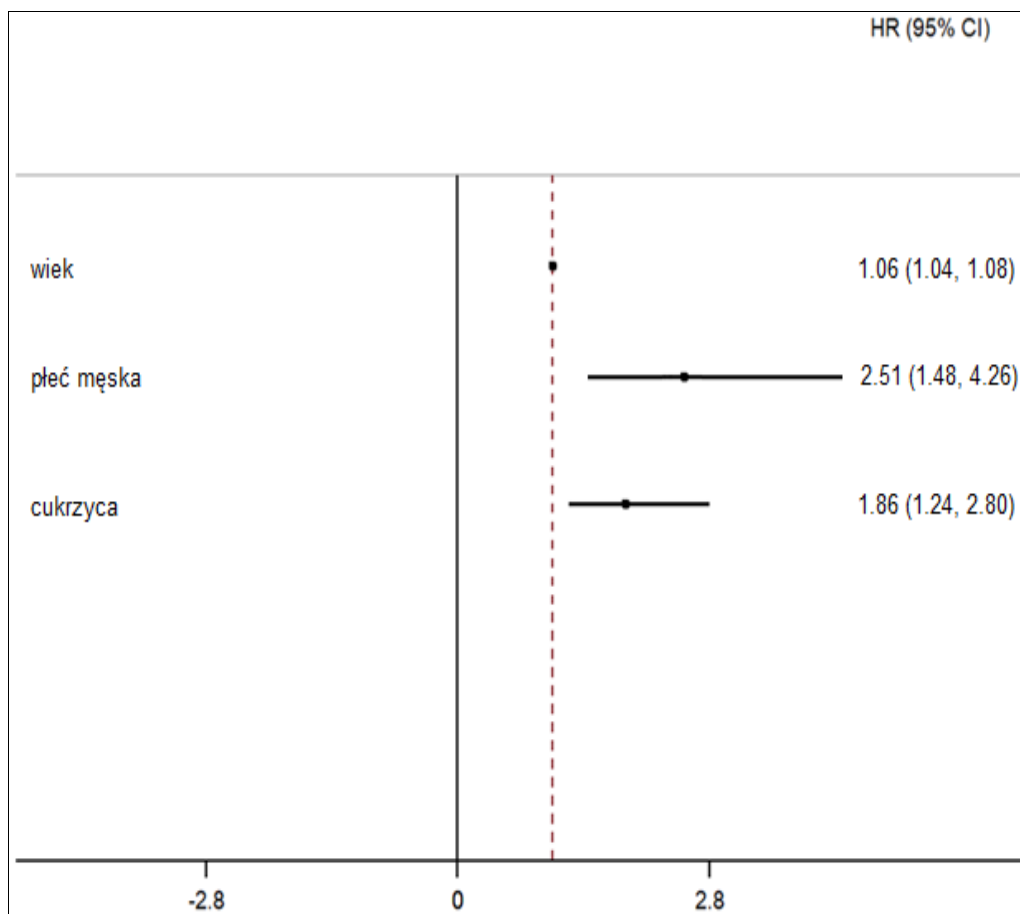
- ✓ choroba wielonaczyniowa: HR 9,41, 95%CI 1,18-74,83, p=0,034

W obserwacji odległej do czynników ryzyka zgonu należały:

- ✓ wiek: HR 1,059, 95%CI 1,036-1,082, p=0,000

Pacjenci, którzy zmarli byli średnio 9 lat starsi w porównaniu z pacjentami, którzy żyli do końca obserwacji: 67,1 lata vs 58,1 lata.

- ✓ płeć męska: HR 2,512, 95%CI 1,479-4,255, p=0,001
- ✓ cukrzyca: HR 1,864, 95%CI 1,237-2,80, p=0,003



Rycina 5. Czynniki ryzyka zgonu w grupie DES I w obserwacji odległej

Grupa DES II

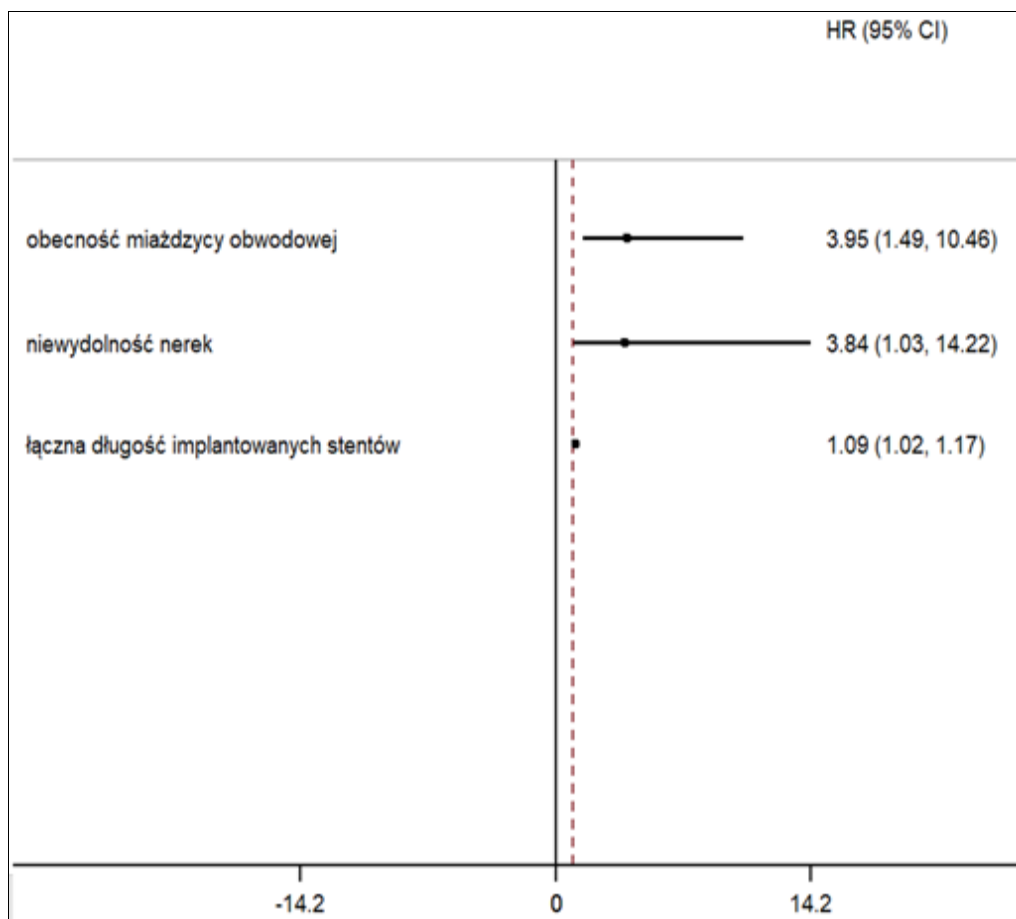
W obserwacji rocznej wyodrębniono następujące czynniki ryzyka zgonu:

- ✓ obecność miażdżycy obwodowej: HR 3,947, 95%CI 1,49-10,46, $p=0,006$
- ✓ niewydolność nerek: HR 3,835, 95%CI 1,03-14,22, $p=0,044$
- ✓ łączna długość implantowanych stentów: HR 1,09 95%CI 1,02-1,17, $p=0,012$

Łączna długość stentów implantowanych u pacjentów, którzy zmarli w ciągu roku była średnio o 0,6 mm większa w porównaniu ze stentami u pacjentami, którzy przeżyli rok: $23,4 \pm 5,6 \text{ mm}$ vs $22,8 \text{ mm} \pm 5,0 \text{ mm}$.

- ✓ liczba implantowanych stentów $\geq$ niż 2: HR 17,9, 95%CI 2,56-125, $p=0,004$

Implantacja mniej niż 2 stentów była czynnikiem korzystnym rokowniczo: HR 0,056, 95%CI 0,008-0,39, $p=0,004$.



Rycina 6. Czynniki ryzyka zgonu w grupie DES II w obserwacji rocznej

W obserwacji odległej do czynników ryzyka zgonu należały:

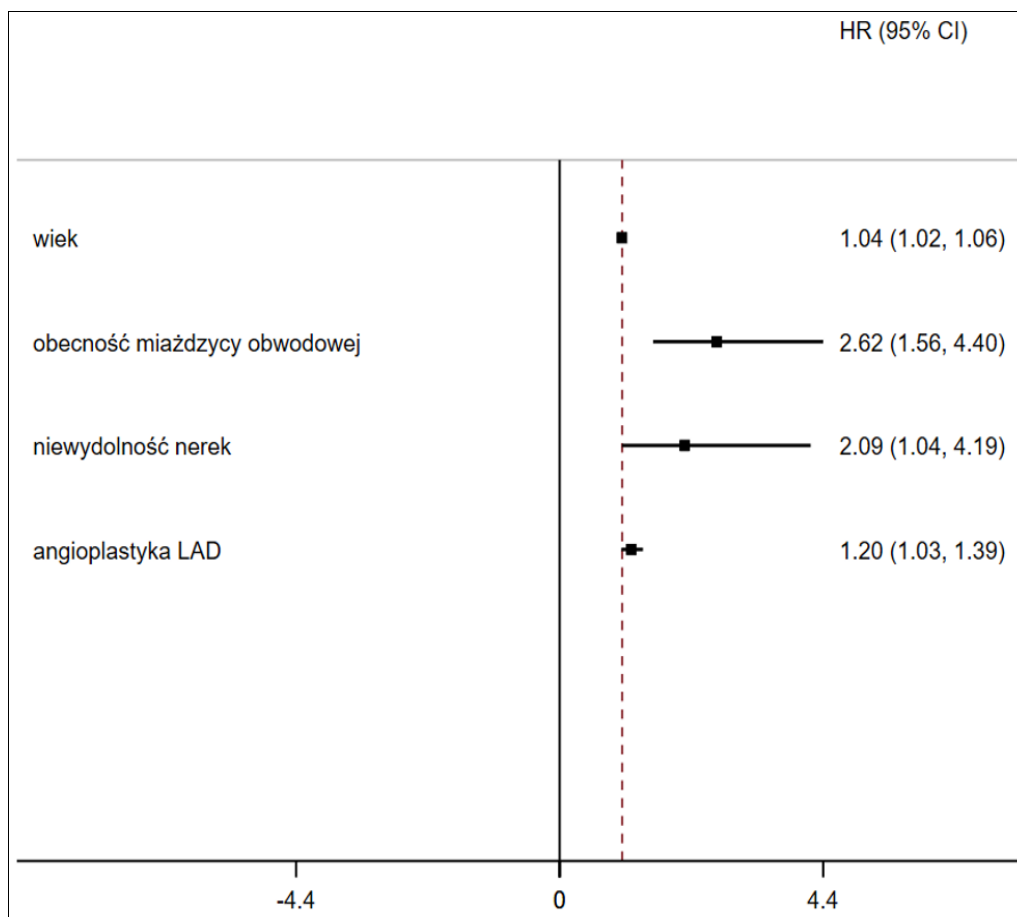
✓ wiek: HR 1,040, 95%CI 1,018-1,064, $p=0,000$

Pacjenci, którzy zmarli byli średnio o 6,4 lata starsi w porównaniu z pacjentami, którzy żyli do końca obserwacji: 67,8 lata vs 61,4 lata.

✓ występowanie miażdżycy obwodowej: HR 2,62, 95%CI=1,564-4,4, $p=0,000$

✓ niewydolność nerek: HR 2,087, 95%CI=1,04-4,19, $p=0,038$

✓ angioplastyka LAD: HR 1,198, 95%CI=1,03-1,39, $p=0,020$



Rycina 7. Czynniki ryzyka zgonu w grupie DES II w obserwacji odległej

4.4 Analiza częstości zdarzeń niepożądanych u pacjentów po implantacjach DES II

Obserwacja wczesna – 30. dniowa

W grupie DES II wykonano szczegółową analizę częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla 622 pacjentów. U 5 z nich (0,8%) wystąpił zawał serca, w tym 2 zawały wystąpiły (0,32%) w okresie hospitalizacji, u żadnego pacjenta nie wystąpił udar mózgu. Umiarkowane powikłania krwotoczne wystąpiły u 2 pacjentów (0,32%). W omawianej grupie wystąpiły także 2 przypadki (0,32%) zakrzepicy w stencie (1 pewna i 1 prawdopodobna), również u 2 pacjentów wykonano rewaskularyzację tego samego naczynia (0,32%), a u 1 pacjenta tej samej zmiany (0,16%). U pacjentów 15 (2,4%) wystąpił złożony punkt końcowy w postaci TVF.

Tabela 7. Częstość zdarzeń niepożądanych u pacjentów po implantacjach DES II generacji w obserwacji 30 dniowej

	<i>n=622</i>	
	<i>Liczba</i>	<i>%</i>
<i>MI</i>	5	0,8
<i>Udar</i>	0	0
<i>Krwawienia (umiarkowane)</i>	2	0,32
<i>TVR</i>	2	0,32
<i>TLR</i>	1	0,16
<i>ST</i>	2	0,32
<i>ST pewna i prawdopodobna</i>	2	0,32
<i>Zgony</i>	8	1,28
<i>TVF</i>	12	1,9

MI – zawał serca, TVR – ponowna rewaskularyzacja naczyń, TLR – ponowna rewaskularyzacja zmiany, ST – zakrzepica w stencie, TVF – zgon/zawał serca/ponowna rewaskularyzacja naczyń

Obserwacja roczna

Szczegółowej analizie poddano 608 pacjentów, 137 utracono z obserwacji. U 19 pacjentów (3,1%) wystąpił zawał serca, u 5 (0,8%) udar mózgu, umiarkowane powikłania krwotoczne wystąpiły u 14 (2,3%), a 30 (4,9%) wymagało ponownej rewaskularyzacji naczyń (TVR), w tym u 19 (3,1%) było to TLR. Zakrzepica w stencie wystąpiła u 8 chorych (1,3%), w tym w 3 przypadkach była to zakrzepica pewna (0,5%), w jednym (0,2%) zakrzepica prawdopodobna, a u 4 chorych (0,7%) zakrzepica możliwa. U 78 pacjentów (12,8%) wystąpił złożony punkt końcowy w postaci TVF. Przedstawione dane zawiera tabela 8.

Tabela 8. Częstość zdarzeń niepożądanych u pacjentów po implantacjach DES II generacji – obserwacja roczna

	<i>n=608</i>	
	<i>Liczba</i>	<i>%</i>
<i>MI</i>	19	3,1
<i>Udar</i>	5	0,8
<i>Krwawienia (umiarkowane)</i>	14	2,3
<i>TVR</i>	30	4,9
<i>TLR</i>	19	3,1
<i>ST</i>	8	1,3
<i>ST pewna i prawdopodobna</i>	4	0,7
<i>Zgony</i>	29	4,7
<i>TVF</i>	68	11,8

MI – zawał serca, TVR – ponowna rewaskularyzacja naczynia, TLR – ponowna rewaskularyzacja zmiany, ST – zakrzepica w stencie, TVF – zgon/zawał serca/ponowna rewaskularyzacja naczynia

Obserwacja odległa

Do obserwacji odległej włączono 622 pacjentów, u których zebrano dane kliniczne przynajmniej 30 dni po zabiegu. Mediana obserwacji wyniosła 1932 dni (IQR: 1676-2237 dni). W tym czasie, u 36 pacjentów (5,8%) wystąpił zawał serca, u 10 (1,6%) udar mózgu, a istotne powikłania krwotoczne wystąpiły u 26 z nich (4,2 %). Ponadto, 66 pacjentów (10,6%) wymagało ponownej rewaskularyzacji leczonego naczynia (TVR), w tym u 43 (6,9%) pacjentów było to leczenie tej samej zmiany (TLR). Zakrzepica w stencie wystąpiła u 11 chorych (1,8%), w tym w 6 przypadkach była to zakrzepica pewna (0,9%), w 1 przypadku (0,16%) zakrzepica prawdopodobna, a u 4 chorych (0,64%) stwierdzono zakrzepicę możliwą. Łącznie, u 191 pacjentów (30,7%) wystąpił złożony punkt końcowy TVF. Powyższe dane zestawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Częstość zdarzeń niepożądanych u pacjentów po implantacjach DES II generacji – obserwacja odległa

	<i>n=622</i>	
	<i>Liczba</i>	<i>%</i>
<i>MI</i>	36	5,8
<i>Udar</i>	10	1,6
<i>Krwawienia (umiarkowane)</i>	26	4,18
<i>TVR</i>	66	10,6
<i>TLR</i>	43	6,9
<i>ST</i>	11	1,8
<i>ST pewna i prawdopodobna</i>	7	1,13
<i>Zgony</i>	118	19
<i>TVF</i>	191	30,7

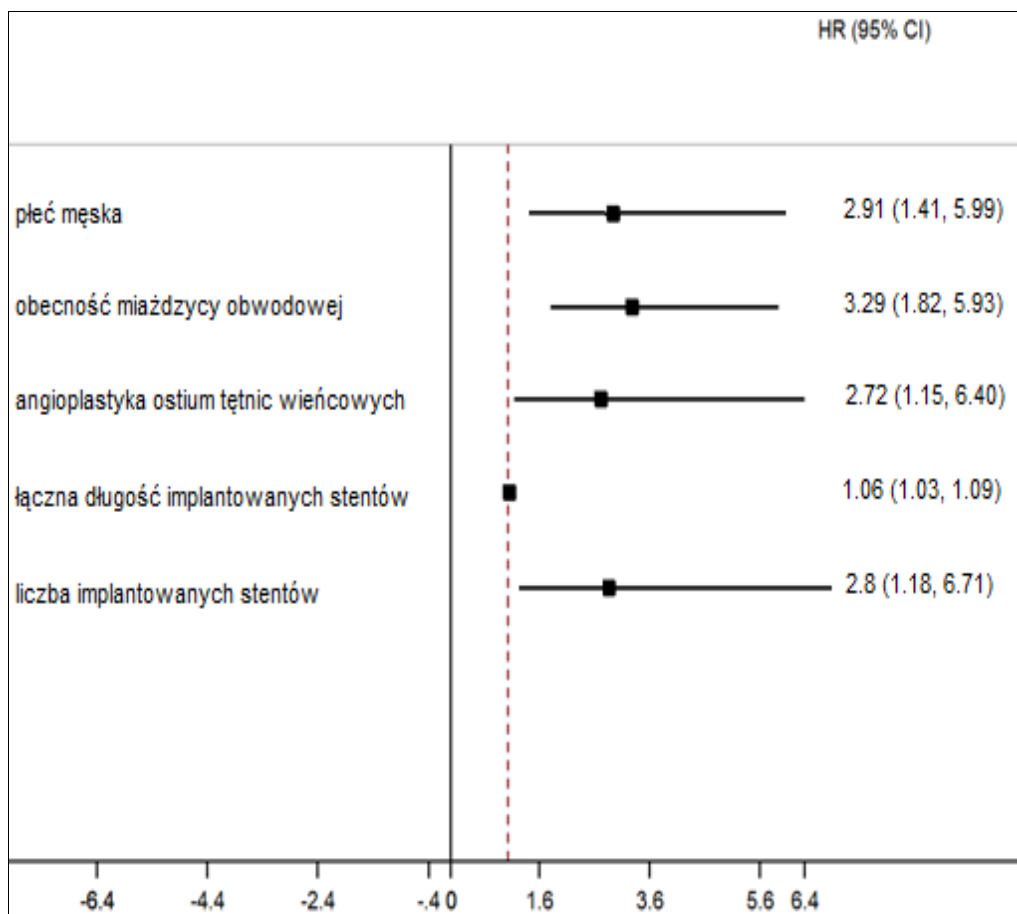
MI – zawał serca, TVR – ponowna rewaskularyzacja naczyń, TLR – ponowna rewaskularyzacja zmiany, ST – zakrzepica w stencie, TVF – zgon/zawał serca/ponowna rewaskularyzacja naczyń

4.5 Czynniki ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego TVF w grupie DES II

W obserwacji rocznej do czynników ryzyka TVF należały:

- ✓ płeć męska: HR 2,907, 95%CI 1,412-5,988, p=0,004
- ✓ obecność miażdżycy obwodowej: HR 3,285, 95%CI 1,820-5,929, p=0,000
- ✓ angioplastyka ostium tętnic wieńcowych: HR 2,716, 95%CI 1,152-6,401, p=0,022
- ✓ łączna długość implantowanych stentów: HR 1,060, 95%CI 1,026-1,094, p=0,000
- ✓ liczba implantowanych stentów $\geq$ niż 2: HR 2,8, 95%CI 1,18-6,71, p=0,020

Łączna długość implantowanych stentów u pacjentów, u których stwierdzono TVF była średnio o 1,9 mm większa w porównaniu ze stentami u pacjentami, u których TVF nie było: 24,6mm $\pm$ 5,8mm vs 22,7mm $\pm$ 5,0mm

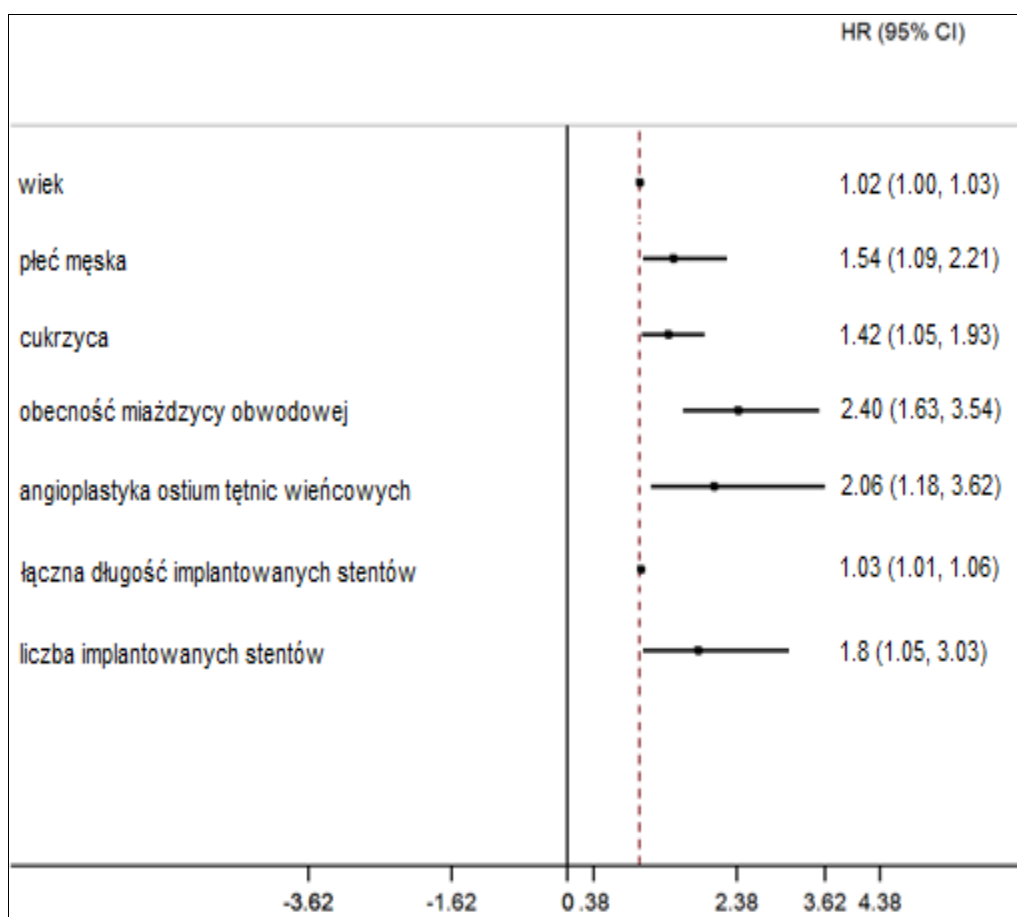


Rycina 8. Czynniki ryzyka TVF w obserwacji rocznej

W obserwacji odległej czynnikami ryzyka TVF były:

- ✓ płeć męska: HR 1,548, 95%CI 1,087-2,208, p=0,015
- ✓ wiek: HR 1,017, 95%CI 1,002-1,032, p=0,025
- ✓ cukrzyca: HR 1,424, 95%CI 1,051-1,929, p=0,022
- ✓ obecność miażdżycy obwodowej: HR 2,400, 95%CI 1,627-3,541, p=0,000
- ✓ angioplastyka ostium tętnic wieńcowych: HR 2,069, 95%CI 1,182-3,621, p=0,011
- ✓ łączna długość implantowanych stentów: HR 1,035, 95%CI 1,013-1,057, p=0,002
- ✓ liczba implantowanych stentów ≥ 2 : HR 1,8, 95%CI 1,05-3,03, p=0,03

Łączna długość implantowanych stentów u pacjentów, u których stwierdzono TVF była średnio o 0,8 mm większa w porównaniu ze stentami u pacjentami, u których TVF nie było: 23,5mm $\pm$ 5,4mm vs 22,7mm $\pm$ 4,9mm.



Rycina 9. Czynniki ryzyka TVF w obserwacji odległej

4.6 Powikłania krwotoczne

W związku z niewielką liczbą krwawień nie udało się wyznaczyć czynników ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych.

4.7 Łączna analiza przeżycia z zastosowaniem drzewa decyzyjnego

W celu określenia czynników ryzyka zgonu dla całej badanej populacji użyto metody drzewa decyzyjnego (Chi-squared Automatic Interaction Detector–CHAID). Przeanalizowano wpływ 22 czynników ryzyka na czas przeżycia w obserwacji rocznej jak i odległej. Były to:

- ✓ wiek
- ✓ płeć
- ✓ typ implantowanego stentu
- ✓ rodzaj leczonego naczynia wieńcowego
- ✓ postać choroby niedokrwiennej serca w momencie przyjęcia do szpitala

Obecność:

- ✓ nadciśnienia tętniczego
- ✓ zawału serca w wywiadzie
- ✓ cukrzycy typu 2
- ✓ cukrzycy typu 2 leczonej insuliną
- ✓ angioplastyki wieńcowej w wywiadzie
- ✓ bezpośredniej rewaskularyzacji mięśnia sercowego w wywiadzie
- ✓ miażdżycy obwodowej
- ✓ niewydolności nerek rozpoznanej przed hospitalizacją
- ✓ choroby wielonaczyniowej
- ✓ skrzepliny w miejscu zmiany

charakterystykę leczonej zmiany:

- ✓ ostium naczynia wieńcowego
- ✓ miejsce bifurkacji
- ✓ zmiana zwapniała
- ✓ restenoza
- ✓ średnica stentów
- ✓ łączna długość implantowanych stentów
- ✓ liczba implantowanych stentów

Obserwacja roczna

W obserwacji rocznej do czynników ryzyka zgonu należały:

- ✓ choroba wielonaczyniowa: $p=0,004$, $c^2=8,308$, $df=1$
- ✓ długość implantowanych stentów: $p=0,009$, $c^2=11,767$, $df=1$

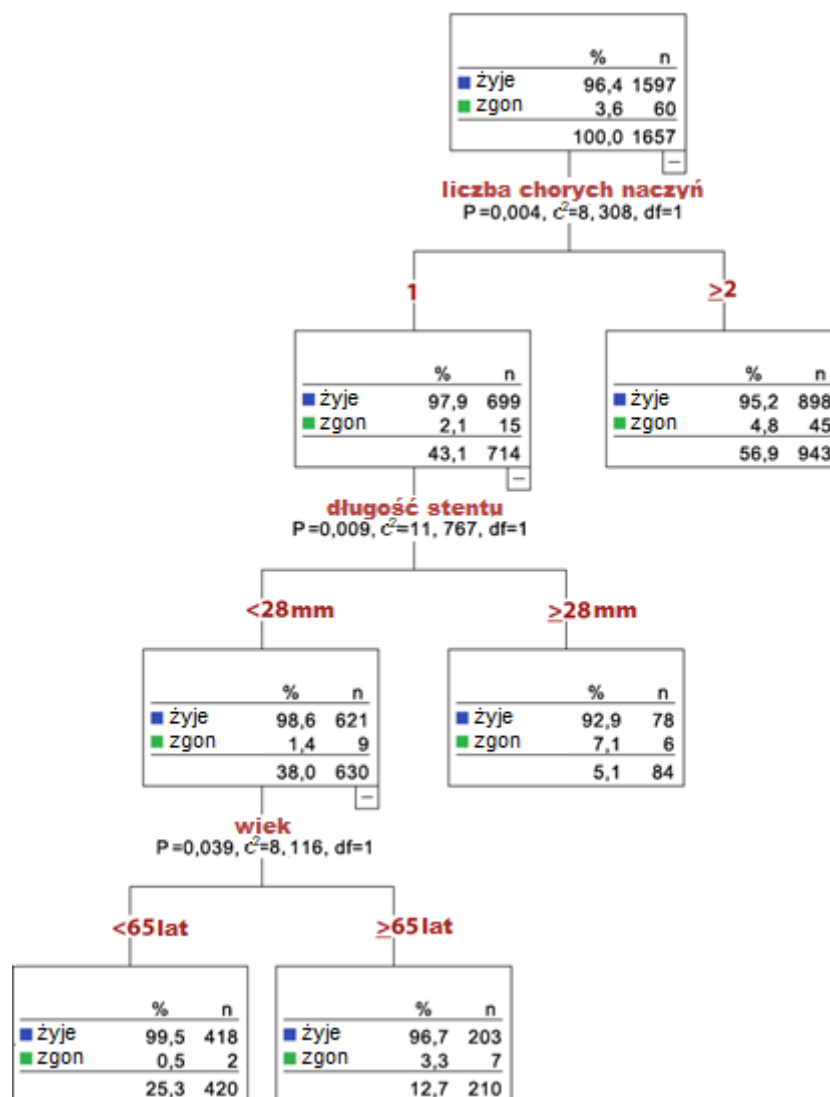
oraz

- ✓ wiek pacjentów: $p=0,039$, $c^2=8,116$, $df=1$

Najistotniejszym predyktorem zgonu była liczba zajętych naczyń wieńcowych. W przypadku choroby wielonaczyniowej (zajęcie dwóch lub więcej naczyń) ryzyko zgonu było ponad 2-krotnie większe niż w przypadku choroby jednego naczynia (4,8% vs 2,1%, $p=0,004$, $c^2=8,308$, $df=1$). W grupie chorych z zajęciem tylko 1 naczyniem wieńcowym wykazano, że większa łączna długość implantowanych stentów, zwiększała istotnie ryzyko zgonu ($p=0,009$, $c^2=11,767$, $df=1$). Pacjenci, u których długość ta wynosiła lub przekraczała 28 mm, mieli ryzyko zgonu 5-krotnie większe niż grupa o długości stentów mniejszej niż 28mm (7,1% vs 1,4%).

Dalsza analiza wykazała, że wiek okazał się istotnym, niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu jedynie w grupie pacjentów z chorobą 1 naczynia i tylko po implantacji stentów o długości mniejszej niż 28 mm. W grupie tej, chorzy starsi (≥ 65 lat) posiadali ryzyko zgonu 6,6 krotnie większe niż pacjenci młodszy (3,3% vs 0,5%, $p=0,039$, $c^2=8,116$, $df=1$).

Powyższe wyniki przedstawia rycina 10.



Rycina 10. Czynniki ryzyka zgonu pacjentów po implantacji stentów w obserwacji rocznej

Obserwacja odległa

W obserwacji odległej (mediana:2284, IQR: 1749-2695) do czynników ryzyka zgonu należały:

- ✓ wiek: $p=0,000$, $c^2=67,238$, $df=2$
- ✓ miażdżycy obwodowej: $p=0,000$, $c^2=23,316$, $df=1$
- ✓ obecność cukrzycy insulinozależnej w grupie wiekowej 65-72 lata: $p=0,00$, $c^2 =11,743$, $df=1$
- ✓ obecność cukrzycy insulinozależnej u pacjentów bez miażdżycy obwodowej: $p=0,000$, $c^2=23,768$, $df=1$
- ✓ typ implantowanego stentu: $p=0,001$, $c^2=11,770$, $df=1$
- ✓ angioplastyka żylnych pomostów aortalno-wieńcowych: $p=0,008$, $c^2=9,516$, $df=1$

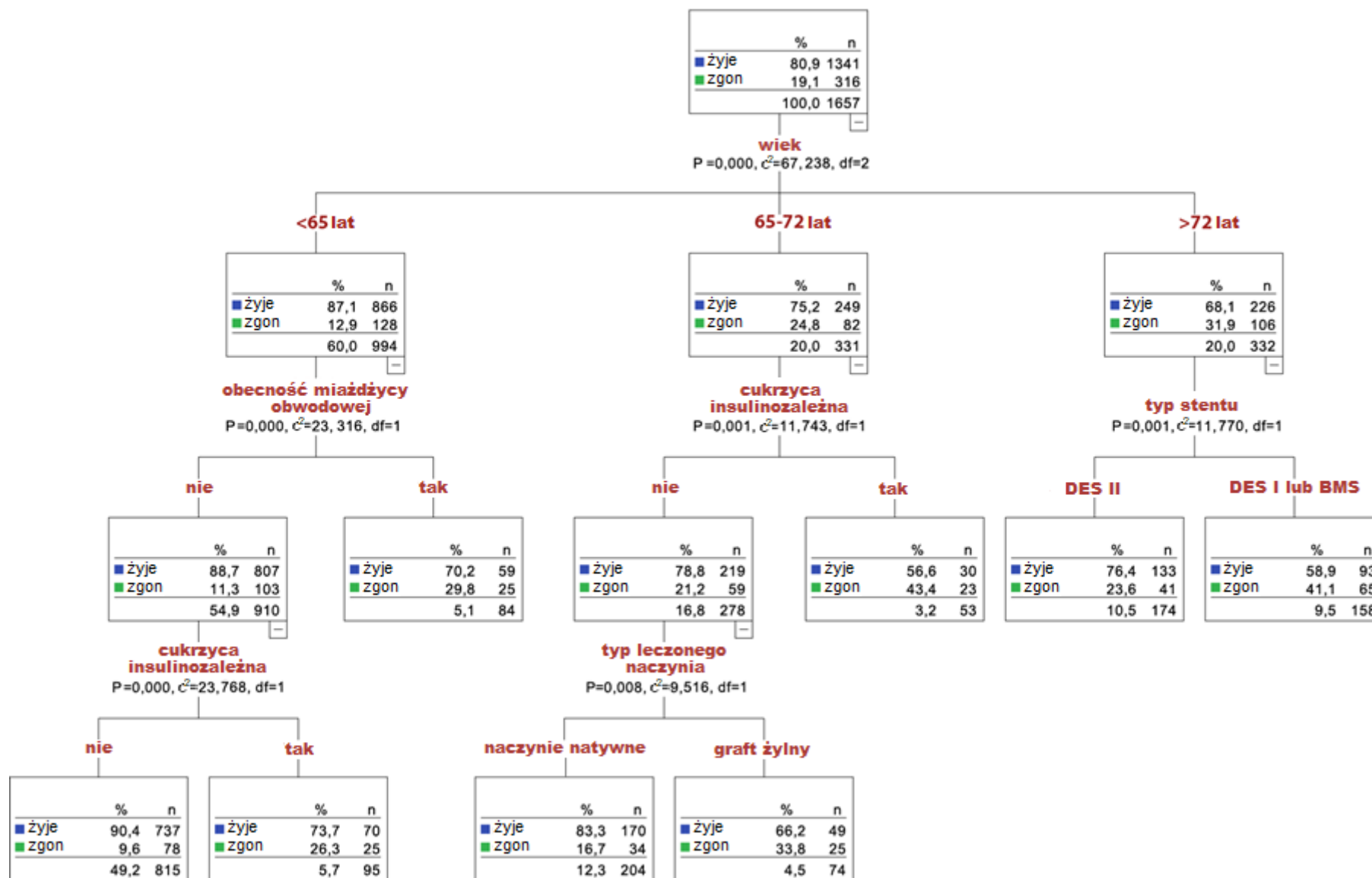
Czynnikiem najsilniej wpływającym na przeżycie badanej populacji był wiek. Chorych podzielono na 3 podgrupy: w wieku do 65 lat, 65-72 oraz starszych niż 72 lata. W tej trzeciej podgrupie ryzyko zgonu było 1,3 razy większe niż w grupie wiekowej 65-72 lata oraz 2,5 razy większe niż w najmłodszej podgrupie (31,9% vs 24,8% vs 12,9%, $p=0,000$, $c^2=67,238$, $df=2$).

W grupie pacjentów najmłodszych istotnym czynnikiem wpływającym na przeżycie była obecność miażdżycy obwodowej. Jej występowanie wiązało się z 2,6-krotnym zwiększeniem ryzyka w porównaniu z grupą bez miażdżycy (29,8% vs 11,3%, $p=0,000$, $c^2=23,316$, $df=1$).

U pacjentów w przedziale wiekowym 65 – 72 lata, czynnikiem istotnie zwiększającym ryzyko zgonu była cukrzyca insulinozależna (odsetek zgonów: 43,4% vs 21,2%, $c^2 =11,743$, $df=1$). Jej występowanie było także istotnym czynnikiem ryzyka zgonu u pacjentów młodszych (<65 lat), ale tylko u tych, którzy nie mieli miażdżycy obwodowej ($p=0,000$). Jej obecność zwiększała wtedy ryzyko zgonu 2,7-krotnie (26,3% vs 9,6%, $p=0,000$, $c^2=23,768$, $df=1$).

Wreszcie w grupie najstarszej (>72 lat) najważniejszym czynnikiem rokowniczym był typ implantowanego stentu. Implantacja stentu DES II zmniejszała częstość zgonów o 1,7 razy w porównaniu z implantacją DES I lub BMS (23,6% vs 41,1%, $p=0,001$, $c^2=11,770$, $df=1$).

Ponadto zaobserwowano, że u pacjentów, bez cukrzycy insulinozależnej, w grupie wiekowej między 65 a 72 wpływ na przeżycie miał również typ rewaskularyzowanego naczynia. Implantacja stentu do pomostu żylnego zwiększała ryzyko śmierci dwukrotnie (33,8% vs 16,7%, $p=0,008$, $c^2=9,516$, $df=1$). Powyższe zależności zostały przedstawiono na rycinie 11.



Rycina 11. Czynniki ryzyka zgonu pacjentów po implantacji stentów w obserwacji odległej

5. Omówienie

Stenty wieńcowe wprowadzono do rutynowej praktyki klinicznej w 1987 roku, czyli 10 lat po wykonaniu pierwszej angioplastyki balonowej przez Andreasa Gruentziga. Na stenty uwalniające lek trzeba było czekać nawet dłużej, bo kolejnych 12 lat (66). Podstawową zaletą stentów było zmniejszenie ryzyka powikłań okołozabiegowych, głównie związanych z nagłym zamknięciem naczynia na skutek rozległej dyssekcji wywołanej rozprężeniem balonu (7,67). Ponadto zauważono, że implantacja stentu zmniejsza ryzyko restenozy, a więc także powtórnych interwencji w obrębie tej samej zmiany (10). W miarę rozszerzania wskazań, oraz wzrostu liczby implantacji BMS w złożone zwężenia naczyń wieńcowych (zmiany długie, zwapniałe, obejmujące bifurkacje, CTO, zawierające skrzeplinę, mała średnica naczyń i inne) zauważono, że problem restenozy wraca (68,69).

W związku z obserwacją, że główną przyczyną restenozy w stencie jest proliferacja komórek tworzącej się nowej błony wewnętrznej naczynia, neointimy, podjęto próby pokrycia przeseł stentu lekiem hamującym namnażanie komórek. W pierwszej generacji takich stentów (DES I) zastosowano dwa leki antyproliferacyjne: sirolimus (SES) lub paklitaksel (PES). Bardzo szybko pierwsze badania randomizowane wykazały ich przewagę nad stentami BMS w redukcji ryzyka wystąpienia restenozy (23). Porównania DES I generacji ze stentami metalowymi wykazały podobną częstość śmiertelności ogólnej, zgonów z przyczyn kardiologicznych oraz zawałów serca. Co najważniejsze, częstość występowania restenozy w stencie zmniejszyła się o 50-70% (70). Niestety, opóźnione śródbłonkowanie grubych przeseł stentu oraz mała biokompatybilność polimerów uwalniających te leki wpłynęły na wzrost ryzyka wystąpienia zakrzepicy w stencie, szczególnie w okresie po zaprzestaniu przyjmowania podwójnej terapii przeciwplatekowej (8,24,54). W 2006 roku w trakcie kongresu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego przedstawiono doniesienia o niepokojąco dużym odsetku zakrzepic po implantacjach DES I generacji (71). Meta-analiza 9 badań, zaprezentowana przez Eduardo Camenzind'a wskazywała nawet na istotnie zwiększone ryzyko zgonu lub zawału serca po zabiegach PCI z implantacją tych stentów, w porównaniu ze stentami BMS. Mimo, że kolejne badania obejmujące podobną populację pacjentów nie potwierdziły tych niekorzystnych wyników, to wprowadzenie nowej generacji stentów (DES II) szybko doprowadziło do całkowitego zaniechania stosowania DES I. Podstawowym udoskonaleniem DES II było użycie stopów kobaltowo-chromowych, co umożliwiło wykonanie ich z cieńszych przeseł (< 100 mikrometrów), szybko podlegających endotelializacji oraz zastosowanie biokompatybilnych polimerów regulujących tempo

uwalniania leków. Wraz z wprowadzeniem nowych stentów zrezygnowano także z paklitakselu na korzyść pochodnych rapamycyny. Pierwsze badania DES II wykazały znaczącą przewagę stentów uwalniających ewerolimus oraz zotarolimus, w porównaniu ze stentami DES I, przede wszystkim pod względem zmniejszenia częstości powtórnych rewaskularyzacji oraz zakrzepicy w stencie (72).

Uwagi ogólne na temat badanej populacji

W mojej pracy zanalizowałem wyniki zabiegów PCI u kolejnych pacjentów leczonych z powodu stabilnej choroby wieńcowej lub ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST, którym implantowano różne rodzaje stentów. Pacjenci byli włączani do badania w okresach, kiedy rutynowo stosowaliśmy w Klinice stenty BMS, DES I oraz DES II. Badana populacja nie podlegała selekcji, a do nielicznych kryteriów wyłączenia należały zawał serca z uniesieniem odcinka ST oraz niestabilność hemodynamiczna pacjenta w momencie przyjęcia do szpitala. Celowo wyłączyliśmy pacjentów z STEMI, ponieważ stenty DES, krótko po wprowadzeniu do użycia, zwłaszcza DES I były bardzo rzadko stosowane w tym wskazaniu. Włączenie pacjentów z STEMI spowodowałoby zatem duże różnice pomiędzy grupami, co utrudniłoby interpretację wyników. Podobnie, celowo nie włączyliśmy do analizy pacjentów, u których wystąpiły istotne powikłania w czasie zabiegu lub w pierwszej dobie po nim.

Oceniając przedstawione tutaj wyniki należy pamiętać, że sposób przeprowadzania zabiegów oraz farmakoterapia im towarzysząca różniły się nieco w kolejnych latach. Co więcej, zabiegi PCI, które wykonujemy dziś także się różnią od tych, wykonywanych ponad 10 lat temu. Wszystkie zabiegi opisane w niniejszej pracy wykonywane były z dostępu udowego, z bardzo małym udziałem inwazyjnych prób czynnościowych służących do oceny istotności zwężenia oraz z niewielkim zastosowaniem obrazowania wewnątrzwieńcowego, tak ważnego w optymalizacji zabiegu stentowania. Ponadto, u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną serca, rutynowo po implantacji BMS stosowano DAT przez okres tylko jednego miesiąca, podczas gdy po implantacji DES przez 12 miesięcy. Dziś stosujemy w większości przypadków dostęp promieniowy, który znacząco ograniczył liczbę powikłań krwotocznych, a u pacjentów z ACS coraz częściej kłopidogrel jest zastępowany przez tikagrelor. Badania wskazują, że nowoczesne leczenie przeciwplatekcyjne znacząco poprawia rokowanie pacjentów, w tym zmniejsza śmiertelność ogólną, także w obserwacji odległej (73,74).

Charakterystyka kliniczna leczonych pacjentów

Wyniki leczenia oraz rokowanie odległe pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym zależą przede wszystkim od ryzyka wyjściowego. Należy pamiętać, że w czasach, kiedy rutynowo stosowano stenty BMS do zabiegów PCI kwalifikowano pacjentów z mniejszym ryzykiem wystąpienia restenozy w stencie. Pacjentów o podwyższonym ryzyku restenozy, zarówno ze względu na morfologię zmiany (np. CTO, zwężenie zlokalizowane w LAD lub SVG, zmiana długa, restenoza w stencie i in.) jak i na ogólne czynniki ryzyka, takie jak cukrzyca i niewydolność nerek kierowano częściej na leczenie kardiochirurgiczne (75). W naszej populacji widzimy podobne zależności. W porównaniu do pacjentów leczonych implantacją DES, w grupie BMS istotnie rzadziej stwierdzano cukrzycę i przewlekłą chorobę nerek, rzadziej stentowano LAD i SVG oraz zmiany typu CTO oraz restenozę w stencie. Ponadto, w tej grupie leczono istotnie krótsze zwężenia zlokalizowane w większych naczyniach niż w grupach DES I i II. Ilustrują to tabele 2 – 4. Częstsze rozpoznanie ACS w grupie BMS, w porównaniu do obu grup DES wynika z tego, że w tamtych czasach nie były jeszcze znane wyniki leczenia pacjentów z ACS za pomocą DES, zatem stenty te rzadko stosowano w tym wskazaniu. Istotnie częstsze występowanie zmian restenotycznych w grupie DES I (20%), w porównaniu z DES II (11%) można łatwo wytłumaczyć. Otóż stenty DES I stosowano szczególnie chętnie u pacjentów z restenozą po wcześniejszej implantacji stentów BMS, którą w tym okresie spotykano często. Natomiast w czasie, kiedy wprowadzono stenty DES II odsetek pacjentów z restenozą istotnie zmalał, ze względu na coraz powszechniejsze stosowanie DES.

Przeżycie pacjentów po zabiegach PCI

W badanej przeze mnie populacji uzyskałem komplet informacji na temat przeżycia wszystkich pacjentów włączonych do analizy. W żadnym okresie obserwacji nie znalazłem istotnych różnic pomiędzy grupami BMS, DES I, DES II, co najlepiej obrazują krzywe przeżycia Kaplana-Meiera na rycinach 1 – 3. Taki wynik nie jest zaskoczeniem. Po pierwsze, w żadnym z dotychczas przeprowadzonych badań randomizowanych nie wykazano, aby rodzaj zastosowanego stentu miał bezpośredni wpływ na przeżycie odległe. Ponadto, pacjenci włączeni do analizy posiadali liczne czynniki ryzyka, które są uznanymi predyktorami zgonu i to one odegrały dominującą rolę, co wykazałem w dalszej części mojej pracy. Podobne obserwacje uzyskali autorzy dużego badania randomizowanego NorStent (76). Włączono do niego 9013 pacjentów (2636 z rozpoznaniem stabilnej dławicy piersiowej oraz 6377 z ostrym zespołem wieńcowym) wymagających przezskórnej rewaskularyzacji mięśnia sercowego,

których randomizowano do implantacji BMS lub DES, z których większość stanowiły stenty nowej generacji. Po 6 latach obserwacji nie zaobserwowano istotnej różnicy między grupami w częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego, którym było łączne wystąpienie zgonu lub zawału serca. Badaniem prowadzącym do podobnych wniosków był rejestr SCAAR (77). Obserwowano w nim 47967 chorych po angioplastyce z implantacją BMS (18659 pacjentów) oraz DES (10294 pacjentów) w latach 2003-2006. Czas obserwacji wynosił od roku do 5 lat (średnio 2,7 lat). Między grupami nie wystąpiła różnica zarówno pod względem częstości zgonu (RR 0.94; 95%CI, 0.85-1.05), jak i zawałów serca (RR 0.97; 95%CI, 0.88-1.06). Pacjenci włączeni do badania w początkowym okresie (w roku 2003) mieli gorsze rezultaty niż włączani później, co mogło mieć także związek z postępem, który nastąpił w kolejnych latach zarówno w kardiologii inwazyjnej jak i farmakoterapii.

W literaturze można znaleźć także badania, wykazujące większe bezpieczeństwo po implantacjach DES II generacji w porównaniu z innymi typami stentów. Należy tu przede wszystkim wspomnieć o kontynuacji, omówionego wcześniej rejestru SCAAR (78). Do kolejnej edycji tego rejestru, który stał się największym przeprowadzonym do tej pory, włączono 94384 chorych po implantacjach stentów (BMS, n=64 631; DES I, n=19 202; DES II, n=10 551). Przy tak dużej liczbie badanych ryzyko zgonu okazało się istotnie niższe w grupie DES II, w porównaniu z DES I (HR 0,77, 95%CI 0,63–0,95) i BMS (HR 0,55, 95%CI 0,46–0,67). Można zatem wnioskować, że kolejnym czynnikiem, który wpłynął na brak różnic w przeżyciu u pacjentów mojej analizy była mała liczebność badanej grupy. Warto zaznaczyć, że zarówno w rejestrze SCAAR jak i w moim badaniu widzimy dokładnie taką samą częstość występowania pewnej zakrzepicy w stentach DES II w obserwacji rocznej – 0,5%. Tak niski odsetek powikłania, będącego uznanym czynnikiem ryzyka zgonu (79), przyczynił się zapewne do stosunkowo niewielkiej rocznej śmiertelności pacjentów DES II (3,7%).

Przeżycie, podobnie jak i wystąpienie innych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych po zabiegach PCI zależy od wielu czynników. Jest rzeczą oczywistą, że czynnikiem najsilniej wpływającym na przeżycie odległe jest wiek pacjenta. Batchelor i wsp. (80) wykazał, że osoby po 80 roku życia, u których wykonano przezskórną angioplastykę wieńcową, w porównaniu z pacjentami młodszymi posiadają kilkakrotnie większe ryzyko powikłań, takich jak: zgon (3,8% vs 1,1%), zawał serca (1,9% vs 1,3%), udar niedokrwienny mózgu (0,58% vs 0,23%), niewydolność nerek (3,2% vs 1,0%) i powikłania naczyniowe (6,7% vs 3,3%) w obserwacji czteroletniej ($p < 0,001$ we wszystkich zestawieniach).

Ciekawym badaniem oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo przezskórnych interwencji wieńcowych u pacjentów po osiemdziesiątym roku życia była analiza rejestru prowadzonego przez szpitale stanu Nowy York (81). Włączono do niego 10964 chorych, ze stabilną dławicą piersiową oraz ostrym zespołem wieńcowym, podzielono ich na 3 grupy wiekowe: <60 lat, 60-80 lat oraz >80 lat. Najstarsi pacjenci posiadali wiele chorób współtowarzyszących, takich jak: nadciśnienie tętnicze, miażdżycę obwodową, niewydolność nerek, częściej również rozwijali wstrząs kardiogeny. Wiek był istotnym czynnikiem ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego zarówno w przypadkach leczenia stabilnej postaci dławicy (0,1% vs 0,4% vs 1,1%, $p<0,05$) jak i ostrych zespołów wieńcowych (1,0% vs 4,1% vs 11,5%, $p<0,05$). Innym badaniem oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność DES w populacji geriatrycznej jest praca Vlaara i wsp. (82). Oceniano w niej wyniki implantacji 2453 DES u osób przed i po 80 roku życia. Populacja starszych pacjentów miała więcej czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i bardziej zaawansowane zmiany w naczyniach wieńcowych. Analiza wielowymiarowa wykazała, że pacjenci starsi niż 80 lat mieli większe ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych ($p=0,004$) oraz zgonu w obserwacji rocznej (8,9% vs 3,0%, $p<0,001$). Starsi pacjenci mieli również wyższy odsetek zawałów serca (5,2% vs 2,6%, $p=0,019$). Co ciekawe, częstość ponownych rewaskularyzacji z powodu restenozy w stencie nie różniła się istotnie między grupami (4,5% vs 4,9%). Badaniem, w którym oceniano wyniki implantacji DES II generacji u pacjentów po 80 roku życia było brytyjsko-hiszpańskie badanie XIMA (83). Głównym celem pracy była ocena skuteczności nowej generacji DES u pacjentów po 80 roku życia w porównaniu ze stentami BMS. W wynikach nie zaobserwowano różnicy w częstości zgonów (7,2% vs 8,5%; $p=0,50$), masywnych krwawień (1,7% vs 2,3%; $p=0,61$), oraz niedokrwienia OUN (1,2% vs 1,5%; $p=0,77$) między grupami. Zawały serca (8,7% vs 4,3%; $p=0,01$) i TVR (7,0% vs 2,0%; $p=0,001$) w grupie starszych pacjentów częściej występowały w grupie BMS. W mojej analizie wiek był niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu we wszystkich trzech grupach pacjentów. Zbiorcza analiza wszystkich grup wykazała bardzo ciekawą zależność. Pacjenci najstarsi, w wieku powyżej 72 lat odnieśli największą korzyść z implantacji stentów DES II, w porównaniu do DES I i BMS. Tylko w tej grupie zastosowanie stentów nowej generacji zmniejszyło śmiertelność odległą (Ryc. 11).

Do znanych czynników pogarszających przeżycie pacjentów z chorobą niedokrwinną serca należy cukrzyca. Pacjenci z cukrzycą po zabiegu PCI mają większą śmiertelność i wysokie ryzyko ponownych rewaskularyzacji. Schomig i wsp. (84) wykazali, że cukrzyca

pogarsza rokowanie także we wczesnym okresie po PCI. W obserwacji 20000 chorych leczonych w latach 1980-1999 zaobserwowano blisko dwukrotnie większą śmiertelność wewnątrzzpitalną chorych na cukrzycę, zarówno u pacjentów stabilnych (0,8% vs. 1,4%; $p<0,001$) jak i z ostrymi zespołami wieńcowymi (6,9% vs. 12,7%; $p<0,001$). W badaniu PRESTO (85) cukrzyca okazała się niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu w obserwacji 9-miesięcznej (RR, 1,87; 95% CI, 1,31-2,68, $p<0,01$). Jej obecność zwiększała także prawdopodobieństwo wystąpienia TVR (RR, 1,27; 95% CI, 1,14-1,42, $p<0,01$) i częstość złożonego punktu końcowego, jakim był zgon w połączeniu z zawałem serca oraz TVR (RR, 1,26; 95% CI, 1,13 -1,40, $p<0,01$). W badaniu, oceniającym wpływ niepełnej rewaskularyzacji na rokowanie odległe pacjentów z cukrzycą (86) przedstawiono wyniki zabiegów PCI 5350 pacjentów z istotnym zwężeniem przynajmniej dwóch tętnic wieńcowych. W obserwacji 5-letniej niepełna rewaskularyzacja była czynnikiem ryzyka zgonu zarówno u pacjentów z cukrzycą jak i bez niej, jednak ogólnie śmiertelność była istotnie większa u chorych z cukrzycą. Podobny trend utrzymywał się zarówno w przypadku stentów BMS jak i uwalniających leki antyproliferacyjne, a także w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej oraz ostrych zespołów wieńcowych. Zastosowanie stentów DES w znaczący sposób poprawiło rokowanie pacjentów z cukrzycą. W kolejnej pracy de Waha i wsp. (87) próbował ustalić czy implantacja DES u pacjentów z cukrzycą poprawia rokowanie odległe. W tym celu porównano wyniki implantacji stentów SES oraz BMS u 583 chorych na cukrzycę, średni czas obserwacji wyniósł 4,2 lata. U chorych po implantacji SES zaobserwowano istotną redukcję częstości MACE (HR 0,48, 95% CI 0,36-0,63, $p<0,001$), w porównaniu do BMS, przy czym częstość zgonów i zawałów serca była podobna w obu grupach, a różnica wynikała przede wszystkim z redukcji liczby powtórnych rewaskularyzacji. Badania porównujące DES I i DES II u pacjentów z cukrzycą nie dostarczyły jednak jednoznacznej odpowiedzi. W mojej analizie odsetek pacjentów z cukrzycą był istotnie większy w grupach DES niż BMS, co świadczy o tym, że posiadanie stentów uwalniających leki antyproliferacyjne zachęciło lekarzy do szerszego stosowania zabiegów PCI także u pacjentów o podwyższonym ryzyku restenozы spowodowanym cukrzycą. Jest to zgodne z aktualnymi zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, dotyczącymi rewaskularyzacji mięśnia sercowego, w których DES, zwłaszcza te nowej generacji, zalecane są jako preferowane w stosunku do BMS u chorych na cukrzycę (klasa zaleceń IA) (48). W mojej analizie cukrzyca była niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu, ale tylko w grupach BMS i DES I. Nie wykazano natomiast jej wpływu na przeżycie po implantacji DES II. Można spekulować, że stenty BMS oraz DES I, w

przeciwnieństwie do DES II nie wpływają tak korzystnie na rokowanie tych pacjentów. W moim badaniu ciekawych, dodatkowych informacji dostarcza zbiorcza analiza wszystkich leczonych. Jak już wcześniej pisałem najsilniejszym czynnikiem ryzyka zgonu był wiek. Cukrzyca, ale tylko insulinozależna, miała niezależny wpływ rokowniczy na przeżycie pacjentów w średnim wieku (65 – 72 lata) oraz chorych młodszych (< 65 lat), ale tylko tych, którzy nie mieli objawowej miażdżycy tętnic obwodowych. Można zatem wnosić, że miażdżycza obwodowa ujawniająca się w młodym wieku ma silniejsze znaczenie rokownicze niż cukrzyca wymagająca stosowania insuliny.

Kolejnym ważnym prognostycznie czynnikiem ryzyka jest liczba chorych naczyń. Pełna i optymalna rewaskularyzacja chorych z chorobą wielonaczyniową (MVD) jest uznana jako ważny czynnik rokowniczy (88,89). Z tego względu, pacjenci z MVD rzadziej leczeni są za pomocą PCI, a częściej trafiają na zabiegi CABG. Dzieje się tak dlatego, że skuteczność zabiegów PCI jest mniejsza niż CABG w zaawansowanej chorobie wielonaczyniowej, gdzie często spotyka się złożone zmiany w naczyniach wieńcowych, takie jak przewlekła niedrożność czy obecność zwapnień (90). W moim badaniu choroba wielonaczyniowa odgrywała niezależną rolę rokowniczą tylko w grupie BMS i DES I. Można zatem spekulować, że rewaskularyzacja wielonaczyniowa z zastosowaniem nowych, bezpieczniejszych stentów DES II poprawia rokowanie tych chorych bardziej niż stenty BMS i DES I, także jeśli chodzi o przeżycie. Porównując przeżycie pacjentów z chorobą trzech naczyń, leczonych stentami DES I i DES II w badaniach SYNTAX oraz SYNTAX II widzimy taki wyraźny trend, w którym śmiertelność sercowa jest ponad dwukrotnie mniejsza w grupie leczonej nowoczesnymi, cienkościnnymi stentami uwalniającymi ewerolimus z biodegradowalnego polimeru, w porównaniu do stentów PES (1,1 % vs 2,6%) (91).

Kolejnym, uznanym czynnikiem ryzyka zgonu, a także innych powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak restenoza i powtórna rewaskularyzacja jest przewlekła choroba nerek (92,93). W analizie 1080 pacjentów poddawanych zabiegom PCI, z których połowie implantowano SES a połowie BMS, oceniono wpływ niewydolności nerek na rokowanie w pierwszych 12 miesiącach po zabiegu (94). Pacjenci z nieprawidłową funkcją nerek mieli większą śmiertelność (7,6% vs 2,5%, HR 3,14, 95%CI 1,68-5,88, p <0,01), przy czym nie wykazano różnicy w przeżyciu w zależności od rodzaju stentu. Niemniej jednak, potrzeba ponownej rewaskularyzacji była istotnie obniżona wśród osób otrzymujących DES i to bez względu na funkcję nerek. Inną pracą porównującą wyniki PCI z implantacją DES lub BMS u pacjentów z niewydolnością nerek jest subanaliza badania TAXUS IV (95). Niewydolność

nerek, ze średnim poziomem klirensu kreatyniny $49,6 \pm 8,5$ ml/min, występowała u 223 chorych, co stanowiło 17,2% włączonych do badania. W porównaniu z stentami BMS po implantacjach DES częstość restenoz w obserwacji 9-miesięcznej była mniejsza zarówno u pacjentów z (2,1% vs 20,5%, $p=0,009$) jak i bez niewydolności nerek (9,2% vs 27,8%, $p<0,0001$). Częstość zgonów, zawałów serca oraz zakrzepic w obserwacji rocznej nie różniły się między grupami. W subanalizie badania PRESTO (85) oceniono częstość zdarzeń niepożądanych u pacjentów z łagodną oraz umiarkowaną niewydolnością nerek. Celem badania było określenie zależności między stopniem zaawansowania niewydolności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min, $60-89$ ml/min, >89 ml/min), a częstością zgonów, zawałów serca oraz konieczności wykonania ponownych interwencji wieńcowych (TVR). Po 9 miesiącach śmiertelność była najwyższa w grupie z najniższym klirensem kreatyniny (odpowiednio 2,2%, 1,2%, 0,8%, $p<0,001$), chociaż częstość zawałów serca, restenozy oraz TVR nie różniła się między grupami. Aktualne wytyczne wyraźnie rekomendują zastosowanie DES nowej generacji przy zabiegach PCI u pacjentów z niewydolnością nerek (48). W moim badaniu niewydolność nerek występowała znacznie częściej u pacjentów po implantacji DES II ($p=0,003$), co świadczy o tym, że posiadanie nowoczesnych stentów rozszerzyło wskazania do PCI także o pacjentów z tym schorzeniem. Należy dodać, że częstość występowania tego schorzenia w mojej populacji jest niższa niż w innych podobnych badaniach (92), na co miały wpływ przyjęta przeze mnie definicja oraz sposób uzyskania informacji, szczególnie u pacjentów grupy BMS i DES I. Być może dlatego, jedynie w tej liczniejszej grupie DES II znaleziono istotną korelację między występowaniem tego schorzenia a śmiertelnością roczną i odległą.

Współistnienie objawowej miażdżycy w innych obszarach naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową obserwuje się w ok 10% przypadków (96). W rejestrze REACH (97) obejmującym 45227 pacjentów z chorobą wieńcową najmniejsze ryzyko zgonu zaobserwowano u osób bez miażdżycy obwodowej. W analizie wielowymiarowej największe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych posiadały osoby z cukrzycą (HR 1,44, 95%CI 1,36-1,53, $p<0,001$), po przebytych incydencie niedokrwinnym (HR 1,71, 95%CI 1,57-1,85, $p<0,001$) oraz z chorobą wielu naczyń wieńcowych (HR 1,99, 95%CI 1,78-2,24, $p<0,001$). W moim badaniu zaobserwowałem istotny wpływ miażdżycy obwodowej na przeżycie, zarówno w obserwacji rocznej jak i odległej, tylko grupie DES II. Mogło się na to złożyć wiele czynników, z pewnością jednak istotną rolę odegrała większa liczebność tej grupy, w porównaniu z pozostałymi. Ciekawych informacji dostarcza nam analiza ryciny 11, która

wskazuje, że szczególnie niekorzystne rokowniczo jest pojawienie się miażdżycy obwodowej w młodym wieku. W grupie najmłodszych pacjentów (< 65 lat) miała ona najsilniejszy negatywny wpływ na przeżycie odległe. W przypadku jej braku najsilniejszym czynnikiem rokowniczym była obecność cukrzycy insulinozależnej.

Ciekawą obserwacją mojego badania jest wpływ płci na przeżycie. Kobiety miały mniejsze ryzyko zgonu w okresie odległym, ale wyłącznie w grupie leczonej stentami DES I. W piśmiennictwie znajdziemy sprzeczne doniesienia na ten temat. Jak wiadomo choroby układu krążenia są głównym powodem zgonów kobiet w krajach rozwiniętych, a choroba niedokrwienna jest ich najczęstszą pojedynczą przyczyną (98). Wiemy także, że istnieją pewne odmienności między przebiegiem choroby wieńcowej wśród kobiet i mężczyzn. Choroba niedokrwienna serca u kobiet ujawnia się w późniejszym wieku, a jej objawy są często nietypowe. Kobiety posiadają mniejszą średnicę oraz większą krętość naczyń wieńcowych (99). Występowanie wyżej wymienionych cech przyczyniło się do mniejszej reprezentacji kobiet w badaniach zajmujących się oceną wyników implantacji stentów uwalniających leki antyproliferacyjne (100). Pierwsze wyniki dotyczące rewaskularyzacji przezskórnej były niekorzystne dla kobiet zarówno w obserwacji krótko- jak i długoterminowej. Rozwój kardiologii inwazyjnej, wprowadzenie do codziennej praktyki prowadników i cewników o mniejszej średnicy, a przede wszystkim stentów, zdecydowanie poprawiły rokowanie u kobiet. Do badania SPIRIT WOMAN (100) włączono 304 pacjentki po implantacji stentów uwalniających ewerolimus oraz 151 ze stentami pokrytymi sirolimusem. Dane demograficzne pacjentek były podobne w obu grupach, z wyjątkiem choroby trójnaczyniowej, która częściej występowała w grupie stentów II generacji. Po 9 miesiącach kontrolna koronarografia u 219 pacjentek (72%) w grupie EES oraz 110 (73%) w grupie SES nie wykazała różnic między grupami ($p=0,67$). W obserwacji rocznej częstość TVF wyniosła dla grupy EES 20,7%, natomiast w grupie SES 21,9% RR 0,93; 95% CI 0,61–1,43, $p=0,75$. Częstość TLF (definiowana jako łączna częstość zgonów, zawałów, TLR oraz zakrzepic w stencie) w grupie EES wynosiła vs 17,3% w grupie SES, RR 0,87, 95%CI 0,54–1,41, $p=0,5$). Częstość TLR potwierdzonych klinicznie była podobna w obu grupach i wynosiła 5,1% vs 5,5%, RR 0,93, 95%CI 0,40–2,2, $p=0,88$). W grupie EES nie odnotowano zakrzepic w stencie. W analizie 5011 pacjentów z 3 badań randomizowanych: SIRTAX, LEADERS, RESOLUTE All-Comers (101) oceniano wpływ płci na wyniki PCI z użyciem DES. Kobiety były starsze od mężczyzn, częściej miały nadwagę, cukrzycę typu 2 oraz nadciśnienie tętnicze, jednak rzadziej paliły papierosy. Średnica naczyń wieńcowych u kobiet

była istotnie mniejsza, ale zmiany oceniane wg skali SYNTAX były mniej zaawansowane. W obserwacji dwuletniej obserwowano podobną częstość zgonów i zawałów serca w obu grupach. Podobnie ryzyko TLR oraz zakrzepicy w stencie nie różniły się istotnie. W mojej analizie płeć nie miała wpływu na ryzyko zgonu w dużej grupie pacjentów, którzy otrzymali DES nowej generacji. Zaobserwowałem natomiast istotny wzrost ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego TVF. Taką obserwację dość trudno wytłumaczyć, w świetle danych, które można znaleźć w literaturze. W olbrzymiej zbiorczej analizie 11557 kobiet włączonych do 26 badań randomizowanych, zaobserwowano, że stenty DES nowej generacji, w porównaniu z DES istotnie zmniejszają łączne ryzyko zgonu i zawału serca, podobnie jak ryzyko ST w obserwacji 3. letniej (102). W metaanalizie podsumowującej zabiegi PCI u pacjentów z ACS bez uniesienia odcinka ST zaobserwowano korzyść ze strategii inwazyjnej u wszystkich mężczyzn, a także u kobiet, ale tylko tych, które miały podwyższone markery martwicy mięśnia sercowego. Ze względu na gorsze wyniki PCI postawiono hipotezę, że u kobiet z ACS niskiego ryzyka należy unikać strategii pierwotnie inwazyjnej i leczyć je zachowawczo (103). Odmienne wnioski dostarcza nam praca Janus i wsp. (104). W rejestrze nie zaobserwowano istotnych różnic w rokowaniu wczesnym i odległym u kobiet leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową z powodu STEMI w porównaniu z mężczyznami. Badaną grupę stanowiło 440 osób (133 kobiet, 307 mężczyzn). Złożony punkt końcowy badania składał się ze zgonu sercowego, zawału serca niezakończonych zgonem, niestabilnej dławicy piersiowej, udaru mózgu. Czas obserwacji wynosił 18-27 miesięcy. Niektóre parametry kliniczne w grupie kobiet były gorsze, m.in. kobiety były starsze ($64,43 \pm 11,03$ vs. $59,02 \pm 11,3$; $p = 0,00009$), częściej chorowały na cukrzycę (27,07% vs. 18,7%; $p = 0,02$), nadciśnienie tętnicze (54,14% vs. 43,8%; $p = 0,031$), częściej przebyły udar mózgu (9,77% vs. 4,89%; $p = 0,05$), natomiast rzadziej paliły tytoń (30,83% vs. 51,3%; $p = 0,0001$). U kobiet powodem zawału serca częściej była niedrożność prawej tętnicy wieńcowej (56,7% vs. 39,1%; $p = 0,0005$), rzadziej rozpoznawano u nich zawał ściany przedniej (45,12% vs. 58%; $p = 0,013$) i chorobę wielu naczyń wieńcowych (60,9% vs. 73,28%; $p = 0,013$), ponadto frakcja wyrzutowa lewej komory była również niższa ($39,5 \pm 12,1$ vs. $44,36 \pm 7,2$; $p = 0,047$). Brak różnic w rokowaniu wczesnym i odległym u kobiet w porównaniu z mężczyznami, pomimo gorszych parametrów klinicznych może świadczyć o większej bezwzględnej korzyści z leczenia STEMI za pomocą zabiegu pierwotnej PCI wśród kobiet.

W grupie DES II zaobserwowaną ciekawą zależność między liczbą i łączną długością implantowanych stentów nowej generacji, a ryzykiem wystąpienia zgonu w obserwacji

rocznej oraz złożonego punktu końcowego TVR zarówno w obserwacji rocznej jak i odległej. Od dawna wiadomo, że im więcej stentów implantuje się w czasie zabiegu tym większe ryzyko niepożądanych zdarzeń sercowych. Ta zależność jest szczególnie widoczna we wczesnym okresie po zabiegu, do momentu pełnego pokrycia przęseł stentu neointimą. W okresie późniejszym, powyżej roku podwyższone ryzyko MACE obserwowano przede wszystkim dla DES I generacji (72,90). Implantacja każdego pojedynczego stentu wiąże się z uszkodzeniem ściany naczynia, uwolnieniem czynników zapalnych i z pobudzeniem agregacji płytek. Wraz z liczbą stentów rośnie również prawdopodobieństwo zamknięcia bocznego, szczególnie jeśli stenty nakładają się na siebie (11). W erze powszechnego stosowania stentów BMS implantacja długich stentów, szczególnie o małej średnicy w sposób znaczący podnosiła ryzyko MACE (105,106). W związku z tym implantacje mnogich urządzeń w tamtych czasach należały do rzadkości. W badaniu porównującym stenty DES z BMS (107) analizowano wpływ rozmiarów stentów na wyniki PCI. Do analizy włączono 949 pacjentów po implantacjach BMS oraz 1236 chorych z DES o porównywalnej charakterystyce zmian. Po dwóch latach obserwacji, pacjenci którym implantowano długie stenty DES w porównaniu z BMS mieli mniej zgonów lub zawałów serca (HR 0,60, 95%CI 0,39-0,92), oraz rzadziej wymagali ponownej rewaskularyzacji tego samego naczynia (HR 0,34, 95%CI 0,20-0,58). W badaniu ESPRIT (108) autorzy przedstawili hipotezę, która zakładała, że łączna długość stentów DES ma większy wpływ na rokowanie niż ich liczba. Dla długości większych niż 30 mm ryzyko MACE było 8,9 krotnie (95% CI 3,49-22,91) większe, w porównaniu ze stentami o długości poniżej 15 mm. W moim badaniu łączna długość stentów DES była istotnie większa (DES I – $24,35 \pm 6,17$ mm, DES II – $2,89 \pm 5,08$ mm) w porównaniu do BMS ($17,66 \pm 5,51$ mm). Mimo, że stenty DES I były przeciętnie dłuższe od DES II, to jak widzimy w tabeli 5, stenty DES II wszczepiano w węższe naczynia. Ten fakt, w połączeniu z większą liczebnością grupy DES II mógł sprawić, że wspomniana zależność ujawniła się tylko tutaj. W niedawno opublikowanym badaniu poddano analizie wpływ łącznej długości stentów DES nowej generacji na rokowanie pacjentów po zabiegach PCI (109). Mimo, że odsetek MACE oraz ST był podobny po implantacjach stentów dłuższych i krótszych to zaobserwowano, że łączna długość stentów przekraczająca 50 mm była niezależnym czynnikiem ryzyka powtórnej interwencji w obrębie tej samej zmiany.

Ostatnią zmienną, która miała niezależny wpływ na przeżycie odległe było wykonanie zabiegu PCI w obrębie tętnicy zstępującej przedniej. Co ciekawe, ta właściwość ujawniła się tylko w grupie DES II. LAD była najczęściej leczonym naczyniem w obu grupach DES.

Prawdopodobnie wysoki odsetek takich pacjentów wraz z dużą liczebnością grupy DES II pozwolił na ujawnienie się tej zależności. Od lat wiemy, że LAD to naczynie, które odgrywa najważniejszą rolę spośród wszystkich trzech tętnic nasierdziowych serca, co jest związane z tym, że zaopatruje ono największy obszar mięśnia sercowego. W związku z powyższym istotne zwężenie, szczególnie w bliższym odcinku LAD będzie stwarzać zagrożenie dla dużej masy mięśnia serca, a niepowodzenia zabiegów PCI, zarówno wczesne jak i odległe stwarzają dla pacjenta prawdziwe zagrożenie, w tym utraty życia. Od lat, zwężenie bliższego odcinka LAD, szczególnie w skojarzeniu z chorobą innych naczyń jest wskazaniem do wykonania raczej operacji CABG, niż zabiegu PCI (48). Trudno jednak znaleźć na ten temat jednoznacznie przekonujące dane w literaturze, szczególnie w czasach powszechnego stosowania DES nowej generacji. Dwie metaanalizy, oceniające sposoby rewaskularyzacji pacjentów z obecnością izolowanego zwężenia bliższego odcinka LAD, jedna obejmująca 9 badań randomizowanych, 1210 pacjentów z obserwacją do 5 lat (110) oraz druga, analizująca 6 badań randomizowanych i dwa badania nierandomizowane (łącznie 1952 pacjentów) z obserwacją do 4 lat (111) nie wykazały istotnej różnicy w śmiertelności, częstości zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu pomiędzy zabiegami PCI a CABG, a jedynie istotny wzrost ryzyka powtórnych rewaskularyzacji po PCI. Należy zaznaczyć, że większość stentów stosowanych w tych badaniach to BMS. W 2009 roku Hannan i wsp. (112) opublikowali pracę w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo rewaskularyzacji proksymalnego odcinka LAD u 130 pacjentów z użyciem DES pierwszej generacji. Rezultaty PCI porównano z wynikami minimalnej bezpośredniej rewaskularyzacji mięśnia sercowego (MIDCAB). Po roku obserwacji angioplastyka z implantacją stentu SES nie okazała się gorsza w porównaniu z MIDCAB, pod względem częstości wystąpienia złożonego punktu końcowego, w postaci zgonu, zawału serca oraz ponownej rewaskularyzacji naczynia (7,7% w obu grupach). Pacjenci leczeni PCI mieli jedynie większy odsetek ponownych rewaskularyzacji (6,2% vs. 0%), z kolei u pacjentów leczonych chirurgicznie wystąpiło więcej zawałów serca (7,7% vs 1,5%) (112). Efekty angioplastyki proksymalnego odcinka LAD z zastosowaniem DES nowej generacji były oceniane w rejestrze szpitali Nowego Jorku (112). W badaniu uwzględniono 5340 pacjentów, z których utworzono 715 podobnych par CABG/PCI. W trakcie 3-letniej obserwacji nie zaobserwowano istotnej różnicy w przeżyciu pacjentów HR 1,14, 95% CI 0,70-0,85 oraz w częstości złożonego punktu końcowego: zgon, zawał serca, udar niedokrwienny mózgu HR 1,15, 95% CI 0,76-1,73. Po operacjach CABG częstość ponownych rewaskularyzacji była jednak mniejsza (HR 0,54, 95% CI 0,36-0,81). Wg aktualnych wytycznych rewaskularyzacji Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w

przypadku istotnego zwężenia LAD rekomenduje się rozważenie opcji terapeutycznych w obrębie Kardiogrupy (ang. Heart Team) (48). Izolowane zwężenie bliższego odcinka LAD można z tym samym wskazaniem leczyć zabiegiem PCI albo CABG (klasa I, poziom A). W przypadku choroby wielonaczyniowej oraz dużej złożoności zmian w skali SYNTAX (>22pkt.) preferuje się opcję leczenia chirurgicznego (szczególnie przy niskim ryzyku okołoperacyjnym). Rewaskularyzację nieproksymalnego odcinka LAD należy wykonać tak jak innych naczyń wieńcowych (48).

Łączna analiza przeżycia z zastosowaniem CHAID

Ocena czynników ryzyka zgonu całej populacji pacjentów włączonych do badania ujawnia kilka ciekawych zależności. Zastosowanie metody CHAID umożliwia wyodrębnianie subpopulacji, w których dana zmienna odgrywa istotną rolę w przeżyciu, mimo że nie była ona istotna dla całej grupy. Jak widzimy na rycinie 10, przedstawiającej obserwację roczną, w tym okresie najważniejszym rokowniczo czynnikiem była liczba zajętych naczyń wieńcowych. U pacjentów z chorobą wielonaczyniową żaden inny czynnik kliniczny ani angiograficzny nie wykazał wpływu na przeżycie. Jak już wcześniej pisałem choroba wielonaczyniowa jest uznanym silnym czynnikiem ryzyka zgonu bowiem świadczy o dużym zaawansowaniu miażdżycy u danego pacjenta. Inaczej ma się sprawa w przypadku chorych z zajęciem chorobą tylko jednym naczyniem wieńcowym. Tutaj ujawnił się kolejny istotny rokowniczo czynnik, a mianowicie łączna długość implantowanych stentów. Stent/stenty przekraczające swoją długością 28 mm istotnie zwiększyły ryzyko zgonu w przypadku choroby jednonaczyniowej. Taka zależność może mieć związek z zaburzeniami funkcji śródbłonna po implantacji stentu w świetle naczynia wieńcowego. Warstwa śródbłonna ulega uszkodzeniu, co inicjuje lokalny proces zapalny. Prawidłowa i szybka reendotelizacja w miejscu implantacji stentu jest warunkiem koniecznym do powstania dojrzałego, funkcjonalnego śródbłonna i przywrócenia równowagi w układach czynników wazoaktywnych, przeciwzapalnych i biorących udział w procesach krzepnięcia. Znaczne nasilenie tych niekorzystnych zjawisk obserwowano w przypadku implantacji długich stentów lub kilku stentów do jednego naczynia (113). Wśród chorych, którym implantowano stent krótszy niż 28 mm ujawnił się wpływ wieku pacjenta. Tylko w tej grupie, o stosunkowo niskim ryzyku związanym z zaawansowaniem miażdżycy lub rozległością zabiegu PCI, wpływ wieku był istotny już w pierwszym roku obserwacji.

Zupełnie inaczej przedstawia się ryzyko zgonu tych samych pacjentów poddanych obserwacji wieloletniej. Tutaj, jak można się było spodziewać wiek odegrał największą rolę.

Zarysowały się trzy grupy wiekowe, które różniły się istotnie. Wśród pacjentów w wieku poniżej 65 lat, 65 – 72 lat oraz powyżej 72 lat odsetek zgonów wynosił odpowiednio 12,9%, 24,8% oraz 31,9%. W grupie najmłodszej można było zaobserwować kolejny czynnik ryzyka, jakim była objawowa miażdżyca tętnic obwodowych. Przy jej braku, ujawnił się niekorzystny wpływ cukrzycy insulinozależnej. Charakterystyczny jest fakt, że w tej najmłodszej grupie wiekowej nie znaleziono żadnego czynnika ryzyka związanego z anatomią tętnic wieńcowych, zaawansowaniem choroby wieńcowej, techniką zabiegu (liczba i długość stentów) ani z rodzajem implantowanego stentu. O przeżyciu decydowały tu wyłącznie uznane kliniczne czynniki ryzyka. W grupie pośredniej wiekowo (65 – 72 lata) podstawowym niekorzystnym rokowniczo czynnikiem była cukrzyca insulinozależna. Pacjenci z tą postacią cukrzycy mieli blisko dwa razy więcej zgonów niż ci bez tej choroby. Jeśli cukrzycy nie było, to ujawnił się inny ciekawy czynnik ryzyka, a mianowicie wykonanie zabiegu PCI w obrębie żylnego pomostu wieńcowego. Wyniki zabiegów w obrębie pomostów żylnych cechują się dużym ryzykiem niepowodzenia, zarówno w okresie wczesnym jak i odległym. Badanie oceniające zabiegi PCI w obrębie tych naczyń z zastosowaniem plastyki balonowej lub stentów BMS wykazały bardzo wysoki odsetek złożonego punktu końcowego w postaci zgonu, zawału serca lub konieczności wykonania ponownej rewaskularyzacji zmiany (114). Zastosowanie stentów zmniejszyło istotnie częstość zdarzeń, ale i tak występowały one u ponad 50% pacjentów. Po wprowadzeniu do praktyki klinicznej stentów uwalniających leki antyproliferacyjne pojawiła się nadzieja na poprawę wyników PCI w obrębie SVG. Badanie porównujące DES I generacji z BMS w tym zastosowaniu, w rocznej obserwacji wykazało większy odsetek MACE i TVR w grupie BMS, bez różnicy w częstości zgonów i zawałów serca (115). Niestety, niektóre z badań wskazywały, że stenty DES I generacji mogą mieć zgubny wpływ na przeżycie po wszczepieniu w żylny pomosty wieńcowe. Małe badanie randomizowane autorstwa Vermeersch i wsp. (116), w którym u 75 pacjentów losowo przydzielano stenty SES lub BMS do interwencji w obrębie żylnych pomostów wieńcowych, wykazało niespotykane wysoką liczbę zgonów wśród leczonych implantacją SES (29%), podczas gdy u pacjentów, którym implantowano BMS nie było ani jednego zgonu. Na szczęście późniejsze badania z zastosowaniem nowych generacji DES nie potwierdziły tego trendu. W opublikowanej niedawno meta-analizie, w której poddano ocenie ponad 50 tys. pacjentów poddawanych zabiegom PCI w obrębie żylnych pomostów wieńcowych, leczonych DES (n=39213) lub BMS (n=26461) wykazano, że stenty DES zmniejszyły częstość MACE, a także śmiertelność sercową oraz liczbę powtórnych rewaskularyzacji. Ten korzystny efekt utrzymywał się przez 36 miesięcy obserwacji. Należy także pamiętać, że rokowanie po

zabiegach PCI wykonanych na pomostach wieńcowych będzie zawsze gorsze niż po zabiegach w obrębie naczyń natywnych pacjenta. Główną tego przyczyną jest fakt, że pacjenci po zabiegach CABG to chorzy z licznymi czynnikami ryzyka, takimi jak wielonaczyniowa choroba wieńcowa, zajęcie pnia lewej tętnicy wieńcowej, cukrzyca, niewydolność nerek i inne. Ponadto sam zabieg na żylnym pomoście obarczony jest znacznie większym ryzykiem powikłań okołozabiegowych, głównie wystąpieniem zawału serca, co jest spowodowane szczególną budową blaszki miażdżycowej, wykazującą dużą kruchość i skłonność do embolizacji obwodowej ze spowolnieniem przepływu wieńcowego (117).

Wreszcie bardzo ciekawych obserwacji dokonałem wśród najstarszej populacji pacjentów (>72 lat). Jak widzimy na rycinie 11, w tej grupie rodzaj stentu był niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu. Pacjenci, u których zastosowano DES nowej generacji mieli prawie dwukrotnie niższą śmiertelność (23,6%) niż ci, którym implantowano DES I lub BMS (41,1%). Osobiście uważam, że jest to najważniejsza obserwacja z mojej pracy. Wiek jest najsilniejszym predyktorem przeżycia po zabiegach PCI, zatem każdy sposób obniżenia śmiertelności odległej w grupie najstarszych pacjentów jest niesłychanie wartościowy. Niniejsze badanie wykazało, że zastosowanie najnowocześniejszych stentów w tej właśnie grupie wiekowej prowadzi do wydłużenia życia.

Czynniki ryzyka wystąpienia innych niekorzystnych zdarzeń sercowych u pacjentów po zabiegach PCI z zastosowaniem stentów DES II

Szczegółowa analiza grupy DES II wykazała, że nawet zastosowanie nowoczesnych, cienkościennych stentów nie zapobiega wystąpieniu niekorzystnych zdarzeń sercowych. Spośród 608 pacjentów poddanych szczegółowej obserwacji rocznej u 19 wystąpił zawał serca (3,1%), a u 30 (4,9%) konieczna była powtórna rewaskularyzacja leczonego naczynia (TVR). Odsetek zgonów wyniósł tutaj 4,7%. Główną przyczyną TVR w ciągu pierwszego roku po zabiegu jest zakrzepica lub restenoza w stencie (ST). Ta ostatnia (zakrzepica pewna i prawdopodobna) wystąpiła zaledwie u 4 pacjentów (0,7%) zatem za większość zdarzeń TVR musiała odpowiadać restenoza. Restenoza, czyli nawrót istotnego zawężenia w leczonym naczyniu, pojawia się zazwyczaj w ciągu kilku – kilkunastu miesięcy po zabiegu. Rzadko obserwuje się ją po upływie roku (118). Restenoza była w czasach stosowania BMS poważnym problemem kardiologii interwencyjnej, a jej częste występowanie znacząco pogarszało komfort życia pacjentów, narażając ich na powtórne rewaskularyzacji oraz zawał serca (39). Najczęstszym sposobem leczenia restenozy jest powtórny zabieg PCI, obecnie najczęściej połączony z implantacją DES (119). Od kilku lat do leczenia restenozy w stencie

stosuje się także balony uwalniające leki antyproliferacyjne (DEB), które w wielu wypadkach są również skuteczne (120). Ich zastosowanie ma szczególne znaczenie u pacjentów, którym implantowano już więcej niż jeden stent w miejsce zwężenia. W badanej przeze mnie populacji pacjentów leczonych DES II, w obserwacji rocznej, częstość powtórnych interwencji w obrębie tej samej zmiany TLR (3.1%) lub w obrębie leczonego naczynia (4,9%) jest niski. W zależności od wyjściowej charakterystyki pacjentów włączanych do badań stentów DES II, odsetek TVR w obserwacji rocznej wynosi od kilku do kilkunastu procent (72,121,122). Badanie ZEST (123), prowadzone w latach 2006-2008 oceniało grupę 2645 pacjentów randomizowanych do implantacji ZES (n=883), SES (n=878) lub PES (n=884). Badane grupy nie różniły się pod względem głównych danych klinicznych, angiograficznych i okołozabiegowych. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania był punktem złożonym (TVF). Jego składowymi były: śmiertelność ogólna, MI oraz TVR po roku od implantacji stentów. TVF wystąpił u 10,2% chorych. Jest to wynik zbliżony do wyników mojego badania (12,8%), pomimo włączenia przeze mnie pacjentów z bardziej złożonymi zmianami. W badaniu ZEST częstość TVR w grupie ZES wynosiła 5,2%, a TLR 4,9%. Po roku częstość zakrzepicy w stencie pokrytym zotarolimusem wynosiło 0,7% w porównaniu do 0,8% w grupie PES oraz 0% u pacjentów z implantowanym SES. Dużym badaniem zajmującym się problematyką zakrzepicy w stencie po implantacji stentów DES II generacji było badanie PROTECT (124)(125). Włączono do niego 8709 chorych z 196 krajów. Pacjentom implantowano stenty Endeavor™ oraz Cypher™. Głównym celem badaczy było porównanie profilu bezpieczeństwa obu stentów przez określenie częstości zakrzepic w stencie. W 3-letniej obserwacji częstość zakrzepic nie różniła się między grupami (1,42 vs 1,79%, $p=0,224$). Trzeba jednak zauważyć, że w pierwszym roku w grupie ZES wynosiła ona zaledwie 0,3% w porównaniu z 1,1% po implantacjach stentów SES ($p<0,001$). Niski odsetek zakrzepic w stencie przełożył się na wartości pozostałych punktów końcowych. Łączona wartość zgonu oraz zawałów serca niezakończonych śmiercią pacjenta w okresie 3-letniej obserwacji wynosiły odpowiednio 5,3% dla ZES oraz 6% dla SES ($p=0,16$). Częstość TVR w tym okresie również nie różniła się między grupami, wynosiła 8,2% dla stentów Endeavor™ oraz 7,1 dla Cypher™ ($p=0,03$). Przedłużona obserwacja pacjentów badania PROTECT wykazała jednak istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia ST w stentach ZES w porównaniu do SES (1,6% vs. 2,6%, $p=0,003$) (126).

Szczegółowa analiza populacji pacjentów leczonych DES II w moim badaniu wykazała istnienie licznych czynników o znaczeniu prognostycznym, jeśli chodzi o występowanie

niekorzystnych zdarzeń sercowych, takich jak zgon, zawał serca lub powtórna rewaskularyzacja leczonego naczynia. Wszystkie powyższe zdarzenia są składowymi przyjętego przeze mnie złożonego punktu końcowego TVF (ang. Target Vessel Failure). Z rozdziału 4.8 wynika, że należą tu takie czynniki jak wiek, płeć, cukrzyca, obecność miażdżycy obwodowej, a także liczba i łączna długość implantowanych stentów. Wszystkie te czynniki są także niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu badanej populacji i zostały już omówione we wcześniejszej części tego rozdziału. Na osobną omówienie zasługuje jeden parametr anatomiczny, który nie ujawnił się wcześniej. Chodzi o zwężenie ujścia (ostium) tętnicy wieńcowej. Taka lokalizacja leczonej zmiany była niezależnym czynnikiem wystąpienia TVF, zarówno w obserwacji rocznej jak i odległej. Zmiana ostialna, definiowana jest jako znajdująca się w odległości do 3 mm od odejścia naczynia (48). Zwężenia ostialne są częściej zwłókniałe lub zwapniałe i stosunkowo sztywne (127), odporne na rozszerzanie i podatne na zjawisko sprężystego odbicia (recoil) ze względu na większą ilość tkanki włóknistej lub elastycznej ściany aorty (zwężenia aorto-ostialne). Wszystko to sprawia, że zabiegi PCI tego miejsca są trudne technicznie i obciążone większym ryzykiem niepowodzeń (128). Również wyniki odległe są gorsze niż te obserwowane po zabiegach PCI nieostialnych, dlatego zaleca się powszechne stosowanie obrazowania wewnątrzwieńcowego celem optymalizacji zabiegu stentowania (129,130).

6. Uwagi końcowe

Moja praca posiada kilka ograniczeń, które mogły mieć wpływ na jej wyniki. Przede wszystkim należy do nich obserwacyjny, retrospektywny charakter badania oraz utrata z obserwacji odległej sporej liczby pacjentów grupy DES II. Wybór stentu w wielu przypadkach dokonywany był indywidualnie, w zależności od wskazań klinicznych, w żadnym przypadku nie miała miejsce randomizacja chorych. Kolejną wadą pracy jest brak informacji na temat częstości zdarzeń innych niż zgon pacjenta w grupach BMS oraz DES I. Ponadto, należy pamiętać o różnych technikach zabiegowych oraz o zmianach farmakoterapii w kolejnych latach, w których wykonywano zabiegi PCI w badanej populacji. Mniejsza od spodziewanej liczba powikłań krwotocznych nie pozwoliła wyznaczyć czynników ryzyka ich wystąpienia.

7. Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy sformułowano następujące wnioski:

1. W całej populacji pacjentów, którym implantowano stenty BMS, DES I generacji, DES II generacji przeżycie jest podobne zarówno w obserwacji wczesnej jak i odległej, jednakże zaobserwowano, że u pacjentów w wieku starszym niż 72 lata zastosowanie stentów DES nowej generacji istotnie zmniejsza ryzyko zgonu.
2. Do podstawowych czynników ryzyka zgonu chorych poddawanych zabiegom PCI, bez względu na rodzaj implantowanych stentów należą: wiek, cukrzyca, choroba wielonaczyniowa, obecność miażdżycy obwodowej, a także liczba i długość implantowanych stentów.
3. W obserwacji krótkoterminowej do czynników ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowych po zabiegach implantacji stentów DES nowej generacji należą: płeć męska, obecność miażdżycy obwodowej, zabieg w ostium tętnicy wieńcowej, a także liczba i łączna długość implantowanych stentów.
4. W obserwacji odległej do czynników ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowych po zabiegach implantacji stentów DES nowej generacji należą: wiek, płeć męska, cukrzyca, obecność miażdżycy obwodowej, zabieg w ostium tętnicy wieńcowej, a także liczba i łączna długość implantowanych stentów.

5. Wykaz rycin i tabel

8.1 Wykaz rycin

- Rycina 1. Krzywe przeżycia Kaplana - Meiera dla 3 grup stentów – analiza 30-dniowa
- Rycina 2. Krzywe przeżycia Kaplana - Meiera dla 3 grup stentów – analiza roczna
- Rycina 3. Krzywe przeżycia Kaplana - Meiera dla 3 grup stentów – analiza odległa
- Rycina 4. Czynniki ryzyka zgonu w grupie BMS w obserwacji odległej
- Rycina 5. Czynniki ryzyka zgonu w grupie DES I w obserwacji odległej
- Rycina 6. Czynniki ryzyka zgonu w grupie DES II w obserwacji rocznej
- Rycina 7. Czynniki ryzyka zgonu w grupie DES II w obserwacji odległej
- Rycina 8. Czynniki ryzyka TVF w obserwacji rocznej
- Rycina 9. Czynniki ryzyka TVF w obserwacji odległej
- Rycina 10. Czynniki ryzyka zgonu pacjentów po implantacji stentów w obserwacji rocznej
- Rycina 11. Czynniki ryzyka zgonu pacjentów po implantacji wszystkich typów stentów w obserwacji odległej

8.2 Wykaz tabel

- Tabela 1. Dane demograficzne pacjentów
- Tabela 2. Dane kliniczne oraz czynniki ryzyka pacjentów
- Tabela 3. Charakterystyka leczonych zmian
- Tabela 4. Charakterystyka leczonych zmian
- Tabela 5. Dane angiograficzne c.d.
- Tabela 6. Liczba zgonów w poszczególnych okresach obserwacji w grupach BMS, DES I, DES II.
- Tabela 7. Częstość zdarzeń niepożądanych u pacjentów po implantacjach DES II generacji w obserwacji 30 dniowej
- Tabela 8. Częstość zdarzeń niepożądanych u pacjentów po implantacjach DES II generacji – obserwacja roczna
- Tabela 9. Częstość zdarzeń niepożądanych u pacjentów po implantacjach DES II generacji – obserwacja pięcioletnia.

9. Ankieta użyta w badaniu

Imię nazwisko:.....

1. Czy Pacjent/Pancjentka żyje?

☐ TAK ☐ NIE

Jeśli NIE:

Data zgonu.....

2. Czy odczuwa Pan/Pani dolegliwości dławicowe?

☐ TAK ☐ NIE (CCS:.....)

3. Czy w chwili obecnej przyjmuje Pan/Pan:

☐ kwas acetylosalicylowy

☐ kłopidogrel

☐ oba

☐ warfin/acenokumarol?

Po jakim czasie od hospitalizacji z dnia.....przerwano podwójną terapię przeciwpłytkową? Odpowiedź:.....

4. Czy od hospitalizacji z dnia..... przebywał Pan/Pani w szpitalu z jakichkolwiek powodów kardiologicznych:

☐ TAK ☐ NIE

data:....., powód:.....

5. Czy od hospitalizacji z dnia..... przebył Pan/Pani zawał serca?

☐ TAK ☐ NIE

Jeśli TAK:

☐ STEMI (data.....) ☐ NSTEMI (data.....)

6. Czy od hospitalizacji z dnia..... przebył Pan/Pani koronarografię?

☐ TAK ☐ NIE

data:....., powód:.....

7. Czy od hospitalizacji z dnia..... przebył Pan/Pani rewaskularyzację mięśnia sercowego?

☐ TAK ☐ NIE

Jeśli TAK:

☐ PCI (data.....) ☐ CABG (data.....)

Poszerzane naczynia: ☐ LM ☐ LAD ☐ DIA ☐ CX ☐ OM ☐ RCA

- TLR: Data:.....
- TVR: Data:.....
- ST: Data:.....

8. Czy od hospitalizacji z dnia..... przebył Pan/Pani udar mózgu?

☐ TAK ☐ NIE

data:....., powód:.....

9. Czy od hospitalizacji z dnia..... wystąpiło u Pana/Pani krwawienie?

☐ TAK ☐ NIE

data:....., opis:.....

10. Streszczenie

WSTĘP

Stenty uwalniające leki antyproliferacyjne (DES) w leczeniu choroby niedokrwiennej serca są stosowane od 2002 roku. Porównania stentów uwalniających leki antyproliferacyjne pierwszej generacji (DES I) ze stentami metalowymi (BMS) wykazały podobną częstość śmiertelności ogólnej, zgonów z przyczyn kardiologicznych oraz zawałów serca. Co najważniejsze, występowanie restenozy w stencie po implantacjach DES I w porównaniu z BMS spadło nawet o 50-70%. W miarę wzrostu liczby zabiegów z zastosowaniem DES I zaczęły pojawiać się badania świadczące o zdarzeniach niepożądanych związanych z ich implantacją, szczególnie o wzrastającym odsetku występowania zakrzepicy w stencie. Doniesienia te spowodowały modyfikację konstrukcji stentów: zmianę grubości przęseł używanych przy ich tworzeniu, wykorzystywanie biokompatybilnych polimerów pokrywających przęsła oraz nowych leków, analogów rapamycyny: ewerolimus i zotarolimus.

CELE

Podstawowym celem pracy była analiza przeżycia pacjentów z chorobą niedokrwinną serca po implantacji stentów metalowych, stentów uwalniających lek I generacji oraz stentów uwalniających leki drugiej generacji w obserwacji 30-dniowej, rocznej oraz odległej. Ponadto praca miała na celu wyznaczenie czynników ryzyka zgonu u tych pacjentów, określenie częstości niepożądanych zdarzeń sercowych oraz krwawień u pacjentów poddawanych zabiegom przezskórnej angioplastyki (PCI) z implantacją DES II generacji w obserwacji 30-dniowej, rocznej oraz odległej oraz wyznaczenie czynników ryzyka wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych takich jak zgon, zawał serca oraz konieczność ponownej rewaskularyzacji w grupie DES II.

MATERIAŁ I METODY

Do badania włączono 1657 kolejnych pacjentów leczonych skutecznie zabiegiem PCI z implantacją stentów, w Pracowni Hemodynamiki I Kliniki Kardiologii UMP w latach 2005-2009. Analizie poddano pacjentów po zabiegach implantacji: BMS: 323 pacjentów (88 kobiet, 235 mężczyzn), DES I: 561 pacjentów (154 kobiet, 407 mężczyzn), DES II: 773 pacjentów (221 kobiet, 552 mężczyzn). Pacjentów włączonych do badania oceniano retrospektywnie. Informacje o zgonach uzyskano dla całej grupy z rejestru prowadzonego przez Ośrodek Informatyki Wielkopolskiego Urzędu Wojewódzkiego. Pacjentów poddanych przezskórnej angioplastyce z implantacją DES II poddano dodatkowo ocenie bezpieczeństwa i

skuteczności. Obserwowano u nich częstość wystąpienia zgonów, zawałów serca, udarów mózgu, powtórnej rewaskularyzacji leczonej zmiany lub naczynia (TLR, TVR) oraz zakrzepicy w stencie (ST), powikłań krwotocznych. Informacje zbierano w czasie wizyt bezpośrednich lub kontaktów telefonicznych.

WYNIKI

Porównanie przeżycia w poszczególnych grupach nie wykazało istotnych różnic, zarówno w okresie wczesnym ($p=0,35$), w obserwacji rocznej ($p=0,2026$), jak i w obserwacji odległej ($p=0,0835$). W obserwacji odległej do czynników ryzyka zgonu w grupie BMS należały cukrzyca: HR 1,956, 95%CI 1,005-3,804, $p=0,048$, choroba wielonaczyniowa: HR 2,03, 95%CI 1,005-4,102, $p=0,049$, wiek: HR 1,037, 95%CI 1,005-1,070, $p=0,024$. Pacjenci, którzy zmarli byli średnio o 8,3 lata starsi w porównaniu z pacjentami, którzy przeżyli do końca obserwacji.

W grupie DES I w obserwacji rocznej jedynym zidentyfikowanym czynnikiem ryzyka zgonu była obecność choroby wielonaczyniowej: HR 9,41, 95%CI 1,18-74,83, $p=0,034$. W obserwacji odległej do czynników ryzyka zgonu należały: płeć męska: HR 2,512, 95%CI 1,479-4,255, $p=0,001$, cukrzyca: HR 1,864, 95%CI 1,237-2,80, $p=0,003$ oraz wiek: HR 1,059, 95%CI 1,036-1,082, $p=0,000$. Płeć żeńska istotnie zmniejszała ryzyko zgonu w obserwacji rocznej: HR 0,398, 95%CI 0,235-0,676, $p=0,001$. Pacjenci, którzy zmarli byli średnio 9 lat starsi w porównaniu z pacjentami, którzy żyli do końca obserwacji.

W grupie DES II w obserwacji rocznej wyodrębniono następujące czynniki ryzyka zgonu: obecność miażdżycy obwodowej: HR 3,947, 95%CI 1,49-10,46, $p=0,006$, niewydolność nerek: HR 3,835, 95%CI 1,03-14,22, $p=0,044$, łączną długość implantowanych stentów: HR 1,09, 95%CI 1,02-1,17, $p=0,012$. Długość stentów implantowanych u pacjentów, którzy zmarli w ciągu roku były średnio o 0,6 mm większa w porównaniu ze stentami u pacjentów, którzy przeżyli rok obserwacji: $23,4\pm 5,6\text{mm}$ vs $22,8\text{mm}\pm 5,0\text{mm}$, jak również implantacja mniej niż 2 stentów zmniejszała ryzyko zgonu w obserwacji rocznej: HR 0,056, 95%CI 0,008-0,39, $p=0,004$.

W obserwacji odległej w grupie DES II do czynników ryzyka zgonu należały: obecność miażdżycy obwodowej: HR 2,62, 95%CI=1,564-4,4, $p=0,000$ niewydolność nerek: HR 2,087, 95%CI=1,04-4,19, $p=0,038$, angioplastyka LAD: HR 1,198, 95%CI=1,03-1,39, $p=0,020$, wiek: HR 1,040, 95%CI 1,018-1,064, $p=0,000$. Pacjenci, którzy zmarli byli średnio o 6,4 lata starsi w porównaniu z pacjentami, którzy żyli do końca obserwacji.

W grupie DES II generacji wykonano szczegółową analizę częstości występowania zdarzeń niepożądanych w obserwacji 30-dniowej, rocznej oraz odległej (mediana 1932dni, IQR: 1676-2237dni). W obserwacji 30-dniowej 8 (1,3%) pacjentów zmarło, u 5 z nich (0,8%) wystąpił zawał serca, w tym 2 zawały wystąpiły (0,32%) w okresie hospitalizacji, u żadnego pacjenta nie wystąpił udar mózgu. Umiarkowane powikłania krwotoczne wystąpiły u 2 pacjentów (0,32%). W omawianej grupie wystąpiły także 2 przypadki (0,32%) zakrzepicy w stencie (1 pewna i 1 prawdopodobna), również u 2 pacjentów wykonano rewaskularyzację tego samego naczynia (0,32%), a u 1 pacjenta tej samej zmiany (0,16%).

W obserwacji rocznej 608 pacjentów 29 (12,8%) zmarło. U 19 pacjentów (3,1%) wystąpił zawał serca, u 5 (0,8%) udar mózgu, umiarkowane powikłania krwotoczne wystąpiły u 14 (2,3%), a 30 (4,9%) wymagało ponownej rewaskularyzacji naczynia (TVR), w tym u 19 (3,1%) było to TLR. Zakrzepica w stencie wystąpiła u 8 chorych (1,3%), w tym w 3 przypadkach była to zakrzepica pewna (0,5%), w jednym (0,2%) zakrzepica prawdopodobna, a u 4 chorych (0,7%) zakrzepica możliwa

W czasie obserwacji odległej (mediana 1932dni, IQR: 1676-2237dni) u 36 pacjentów (5,8%) wystąpił zawał serca, u 10 (1,6%) pacjentów wystąpił udar mózgu, istotne powikłania krwotoczne wystąpiły u 26 pacjentów (4,2 %), 66 pacjentów (10,6%) wymagało ponownej rewaskularyzacji leczonego naczynia (TVR), w tym u 43 (6,9%) pacjentów było to TLR. Zakrzepica w stencie wystąpiła u 11 chorych (1,8%), w tym 6 przypadków to zakrzepica pewna (0,9%), 1 przypadek (0,16%) to zakrzepica prawdopodobna a u 4 chorych (0,64%) zakrzepica możliwa.

W grupie DES II wyodrębniono również czynniki ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego - TVF (zgon, zawał serca, TVR. W obserwacji rocznej do czynników ryzyka TVF należały: płeć męska: HR 2,907, 95%CI 1,412-5,988, $p=0,004$ obecność miażdżycy obwodowej: HR 3,285, 95%CI 1,820-5,929, $p=0,000$, angioplastyka ostium tętnic wieńcowych: HR 2,716, 95%CI 1,152-6,401, $p=0,022$, liczba i łączna długość implantowanych stentów: HR 1,060, 95%CI 1,026-1,094, $p=0,000$. Łączna długość implantowanych stentów w grupie pacjentów, którzy zmarli w czasie roku obserwacji, w porównaniu z pacjentami, którzy przeżyli rok wynosiła: $24,6\text{mm}\pm 5,8\text{mm}$ vs $22,7\text{mm}\pm 5,0\text{mm}$.

W obserwacji odległej czynnikami ryzyka TVF były: płeć męska: HR 1,548, 95%CI 1,087-2,208, $p=0,015$ wiek: HR 1,017, 95%CI 1,002-1,032, $p=0,025$, cukrzyca: HR 1,424, 95%CI 1,051-1,929, $p=0,022$, obecność miażdżycy obwodowej: HR 2,400, 95%CI 1,627-3,541, $p=0,000$, angioplastyka ostium tętnic wieńcowych: HR 2,069, 95%CI 1,182-3,621,

$p=0,011$, liczba i łączna długość implantowanych stentów: HR 1,035, 95%CI 1,013-1,057, $p=0,002$. Łączna długość implantowanych stentów w grupie pacjentów, którzy zmarli do czasu zakończenia obserwacji była 0,8 mm dłuższa w porównaniu z pacjentami, którzy przeżyli: $23,5\text{mm}\pm 5,4\text{mm}$ vs $22,7\text{mm}\pm 4,9\text{mm}$. Płeć żeńska istotnie zmniejszała ryzyko zgonu w obserwacji rocznej, odpowiednio: HR 0,646, 95%CI 0,453-0,92, $p=0,015$.

W celu określenia czynników ryzyka zgonu dla całej badanej populacji użyto metody drzewa decyzyjnego (Chi-squared Automatic Interaction Detector – CHAID). W obserwacji rocznej do czynników ryzyka zgonu należały: choroba wielonaczyniowa dla całej grupy, $p=0,004$, $c^2=8,308$, $df=1$, długość implantowanych stentów, ale jedynie w podgrupie, w której implantowano 1 stent, $p=0,009$, $c^2=11,767$, $df=1$ oraz wiek pacjentów, ale z kolei jedynie w podgrupie, w której implantowano stenty były krótsze niż 28mm, $p=0,039$, $c^2=8,116$, $df=1$.

W obserwacji odległej (mediana: 2284 dni, IQR: 1749-2695 dni) do czynników ryzyka zgonu należały: wiek dla całej grupy, $p=0,000$, $c^2=67,238$, $df=2$, miażdżycza obwodowa w grupie najmłodszych pacjentów (<65 lat), $p=0,000$, $c^2=23,316$, $df=1$, obecność cukrzycy insulinozależnej w grupie wiekowej 65-72 lata, $p=0,00$, $c^2=11,743$, $df=1$, obecność cukrzycy insulinozależnej u najmłodszych pacjentów bez miażdżycy obwodowej $p=0,000$, $c^2=23,768$, $df=1$, typ implantowanego stentu w grupie najstarszych pacjentów (>72 lata), $p=0,001$, $c^2=11,770$, $df=1$, angioplastyka żylnych pomostów aortalno-wieńcowych w podgrupie w średnim wieku, $p=0,008$, $c^2=9,516$, $df=1$.

WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonej analizy sformułowano następujące wnioski:

1. W całej populacji pacjentów, którym implantowano stenty BMS, DES I generacji, DES II generacji przeżycie jest podobne zarówno w obserwacji wczesnej jak i odległej, jednakże zaobserwowano, że u pacjentów w wieku starszym niż 72 lata zastosowanie stentów DES nowej generacji istotnie zmniejsza ryzyko zgonu.
2. Do podstawowych czynników ryzyka zgonu chorych poddawanych zabiegom PCI, bez względu na rodzaj implantowanych stentów należą: wiek, cukrzyca, choroba wielonaczyniowa, obecność miażdżycy obwodowej, a także liczba i długość implantowanych stentów.
3. W obserwacji krótkoterminowej do czynników ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowych po zabiegach implantacji stentów DES nowej generacji należą:

płeć męska, obecność miażdżycy obwodowej, zabieg w ostium tętnicy wieńcowej, a także liczba i łączna długość implantowanych stentów.

4. W obserwacji odległej do czynników ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowych po zabiegach implantacji stentów DES nowej generacji należą: wiek, płeć męska, cukrzyca, obecność miażdżycy obwodowej, zabieg w ostium tętnicy wieńcowej, a także liczba i łączna długość implantowanych stentów.

11. Abstract

INTRODUCTION

Drug eluting stents (DES) in the treatment of ischaemic heart disease have been used since 2002. Comparisons of first generation drug eluting stents (DES I) with bare metal stents (BMS) have demonstrated similar incidence of overall and cardiovascular mortality, and myocardial infarction. Most importantly, stent restenosis following DES I implantation in comparison with BMS was lower even by 50-70%. With the increase of the number of DES I procedures new studies have emerged indicating adverse events associated with implantation, in particular concerning the increasing number of stent thrombosis. These reports have led to modifications of stent design: reduced thickness of the struts, application of biocompatible polymers and new drugs - analogues of rapamycin, like everolimus and zotarolimus.

AIMS OF THE STUDY

The basic aim of the paper was to analyse the survival rate of patients with coronary artery disease after implantation of bare metal stents, I generation and II generation drug eluting stents, in a 30-day, one year and long-term follow-up. Moreover, the aim of the study was to establish the risk factors of death among these patients. Additionally, to evaluate the incidence of adverse ischaemic and bleeding events in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) with DES II implantation in a 30-day, one-year and long-term follow-up, as well as to determine the risk factors of ischaemic adverse cardiac events such as death, myocardial infarction and the need for repeat revascularization.

MATERIALS AND METHODS

The study included 1657 consecutive patients treated successfully with PCI with stent implantation at The Catheterization Laboratory, 1st Cardiology Clinic, PUMS in 2005-2009. The analysis included the patients after implantation of: BMS: 323 patients (88 women, 235 men), DES I: 561 patients (154 women, 407 men), DES II: 773 patients (221 women, 552 men). All patients were evaluated retrospectively. Information regarding deaths was obtained from the register of IT Centre, Wielkopolska Voivodship Office in Poznan. Additionally, the patients who underwent percutaneous coronary intervention with DES II implantation were evaluated for safety and efficacy of the procedure. They were observed for the incidence of deaths, myocardial infarctions, strokes, repeat revascularizations of the target lesion or vessel (TLR, TVR) and stent thrombosis (ST), as well as bleeding complications. The data was collected during personal appointments or phone calls.

RESULTS

The comparison of survival in individual groups did not show statistically significant differences, both in the early period ($p=0.35$), one-year ($p=0.2026$), as well as long-term observation ($p=0.0835$).

Long-term observation in the BMS group revealed the following risk factors of death: diabetes; HR 1.956, 95%CI 1.005-3.804, $p=0.048$, multi-vessel coronary disease: HR 0.049, 95%CI 1.005-4.102, $p=0.049$ and age: HR 1.037, 95%CI 1.005-1.070, $p=0.024$. The patients who died were on average 8.3 years older in comparison with the patients who survived the observation period. In DES I group in a one-year observation time the only identified risk factor of death was the presence of multi-vessel coronary disease: HR 9.41, 95%CI 1.18-74.83, $p=0.034$. In the long-term observation the factors included: male gender: HR 2.512, 95%CI 1.479-4.255, $p=0.001$, diabetes; HR 1.864, 95%CI 1.237-2.80, $p=0.003$ and age: HR 1.059, 95%CI 1.036-1.082, $p=0.000$. The patients who died were on average 9 years older in comparison with the patients who survived the observation period. In the DES II group in a one-year observation period the following risk factors of death were identified: peripheral atherosclerosis: HR 3.947, 95%CI 1.49-10.46, $p=0.006$, renal insufficiency: HR 3.835, 95%CI 1.03-14.22, $p=0.044$, the total length of implanted stents: HR 1.09, 95%CI 1.02-1.17, $p=0.012$. The length of stents implanted in the patients who died within one year was on average by 0.6 mm greater than the stents in patients who survived one year of observation. $23.4\pm 5.6\text{mm}$ vs $22.8\text{mm}\pm 5.0\text{mm}$. Implantation of less than 2 stents also significantly correlated with reduced mortality: HR 0.056, 95%CI 0.008-0.39, $p=0.004$. In the long-term observation in the DES II group the risk factors of death included: peripheral atherosclerosis: HR 2.62, 95%CI 1.564-4.4, $p=0.000$ renal insufficiency; HR 2.087, 95%CI =1.04-4.19, $p=0.038$, LAD angioplasty: HR 1.198, 95%CI=1.03-1.39, $p=0.020$, age: HR 1.040, 95%CI 1.018-1.064, $p=0.000$. The patients who died were on average 6.4 years older in comparison with the patients who survived the observation period.

In the DES II group a detailed analysis was performed concerning the incidence of adverse events in a 30-day, one-year and long-term observation (median 1932 days, IQR: 1676-2237days). At 30 days 8 patients died (1.3%), five (0.8%) developed myocardial infarction, including 2 incidents (0.32%) during hospitalization, and none of them had a stroke. Moderate haemorrhagic complications occurred in 2 patients (0.32%). Also in this group there were two cases (0.32%) of stent thrombosis (1 definite and 1 probable), also 2 patients underwent revascularization of the same vessel (0.32%) and one patient underwent

revascularization of the same lesion (0.16%). In a one-year observation of 608 patients 29 died (4.7%), 19 patients (3.1%) developed myocardial infarction, 5 (0.8%) stroke, whereas moderate haemorrhagic complications occurred in 14 patients (2.3%), and 30 patients (4.9%) required TVR, including TLR in 19 patients (3.1%). Stent thrombosis occurred in 8 patients (1.3%), including 3 cases (0.5%) of definite thrombosis, 1 case (0.2%) of probable thrombosis and 4 cases (0.7%) of possible thrombosis.

In the long-term observation (median 1932 days, IQR: 1676-2237days) 36 patients (5.8%) developed myocardial infarction, 10 (1.6%) stroke, significant haemorrhagic complications occurred in 26 patients (4.2%), and 66 patients (10.6%) required TVR, including TLR in 43 (6.9%) patients. Stent thrombosis developed in 11 patients (1.8%), including 6 cases (0.9%) of confirmed thrombosis, 1 case (0.16%) of probable thrombosis and 4 cases (0.64%) of possible thrombosis.

In the DES II group the risk factors of TVF (death/myocardial infarction/TVR) were also identified. In the one-year observation TVF risk factors included: male gender: HR 2.907, 95%CI 1.412-5.988, $p=0.004$, peripheral atherosclerosis: HR 3.285, 95%CI 1.820-5.929, $p=0.000$, angioplasty of the ostium of coronary arteries: HR 2.716, 95%CI 1.152-6.401, $p=0.022$, the total number and length of implanted stents: HR 1.060, 95%CI 1.026-1.094, $p=0.000$. The total length of the implanted stents in the group of the patients who died in comparison with the patients who survived one year was: $24.6\pm 5.8\text{mm}$ vs $22.7\text{mm}\pm 5.0\text{mm}$. Also, female gender reduced the risk of TVF: HR 0.344, 95%CI 0.167-0.708, $p=0.004$ and HR 0.356, 95%CI 0.149-0.850, $p=0.020$. In the long-term follow-up TVF risk factors included: male gender: HR 1.548, 95%CI 1.087-2.208, $p=0.015$, age: HR 1.017, 95%CI 1.002-1.032, $p=0.025$, diabetes: HR 1.424, 95%CI 1.051-1.929, $p=0.022$, peripheral atherosclerosis: HR 2.400, 95%CI 1.627-3.541, $p=0.000$ angioplasty of the ostium of coronary arteries: HR 2.069, 95%CI 1.182-3.621, $p=0.011$, number of implanted stents, and the total length of implanted stents: HR 1.035, 95%CI 1.013-1.057, $p=0.002$. The total length of the implanted stents in the group of the patients who died before the observation completion was 0.8mm longer in comparison with the patients who survived: $23.5\text{mm}\pm 5.4\text{mm}$ vs $22.7\text{mm}\pm 4.9\text{mm}$. Female gender also reduced the risk of TVF a long-term observation: HR 0.646, 95%CI 0.453-0.92, $p=0.015$.

In order to determine death risk factors for the whole study population the decision tree method was used (Chi-squared Automatic Interaction Detector – CHAID). In the one-year observation time the following risk factors of death were identified: multi-vessel coronary

disease for the whole group: $p=0.004$, $c^2=8.308$, $df=1$, the stent length in the subgroup where only one stent was implanted: $p=0.009$, $c^2=11.767$, $df=1$, and finally patients' age, but only in the subgroup where the length of the stent was below 28 mm: $p=0.039$, $c^2=8.116$, $df=1$. In the long-term observation (median 2284 days, IQR: 1749-2695 days) risk factors of death included: age for the whole group, $p=0.000$, $c^2=67.238$, $df=2$, peripheral arteriosclerosis in the youngest patients (< 65 years): $p=0.000$, $c^2=23.316$, $df=1$, insulin dependent diabetes mellitus in 65-72 years old group $p=0.00$, $c^2=11.743$, $df=1$, insulin-dependent diabetes mellitus in the youngest patients without peripheral atherosclerosis $p=0.000$, $c^2=23.768$, $df=1$, the type of the implanted stent in the oldest group (> 72 years) $p=0.001$, $c^2=11.770$, $df=1$, saphenous vein graft angioplasty in a middle-age subgroup: $p=0.008$, $c^2=9.516$, $df=1$.

CONCLUSIONS

Based on the performed analysis the following conclusions have been made:

1. The overall survival rate of patients treated with BMS, Ist and IInd generation DES do not differ significantly, both in early and long-term observations, however implantation of new generation DES lowers the risk of death in the oldest patients.
2. The basic mortality risk factors in patients undergoing PCI, regardless of the type of the implanted stents include: age, diabetes mellitus, multi-vessel coronary artery disease, peripheral atherosclerosis and the number and length of the implanted stents.
3. In a short-term observation time the risk factors of adverse cardiac events following the implantation of new generation DES are: male gender, peripheral atherosclerosis, PCI of the ostium of coronary arteries, as well as the number and the total length of implanted stents.
4. In a long term observation time the risk factors of adverse cardiac events following the implantation of new generation DES are: age, male gender, diabetes mellitus, peripheral atherosclerosis, PCI of the ostium of coronary arteries, as well as the number and the total length of implanted stents.

12. Piśmiennictwo

1. Simoons ML, Windecker S. Controversies in cardiovascular medicine: Chronic stable coronary artery disease: drugs vs. revascularization. *Eur Heart J*. 2010;31:530–41.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. The top 10 causes of death. 2017. p. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en>.
3. Szczeklik A, Gajewski P. *Interna Szczeklika* 2017. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2017. 170 p.
4. Zellweger MJ, Pfisterer ME. Therapeutic strategies in patients with chronic stable coronary artery disease. *Cardiovasc Ther*. 2011;29:23–30.
5. Spencer B, King III. Peripheral vascular disease. *Circulation*. 2000;102:81–6.
6. Betriu A, Masotti M, Serra A, et al. Randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of de novo coronary artery lesions (START): a four-year follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1498–506.
7. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med*. 1987;316:701–6.
8. Holmes DR, Kereiakes DJ, Garg S, et al. Stent Thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1357–65.
9. Garg S, Serruys PW. Coronary stents: Current status. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(10 SUPPL.):S1–42.
10. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331:489–95.
11. Brzezińska - Rajszyś G, Dąbrowski M, Rużyło W, et al. *Kardiologia Interwencyjna*. PZWL. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2009.
12. Jeewandara TM, Wise SG, Ng MKC. Biocompatibility of coronary stents. *Materials (Basel)*. 2014;7:769–86.
13. Rieu R, Barragan P, Garitey V, et al. Assessment of the trackability, flexibility, and conformability of coronary stents: A comparative analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;59:496–503.
14. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for Use of Coronary Stents: A Hierarchical Bayesian Meta-Analysis. *Ann Intern Med*. 2003;138:777–86.
15. Serruys PW, Regar E, Carter AJ. Rapamycin eluting stent: the onset of a new era in interventional cardiology. *Heart*. 2002;87:305–7.

16. Ballou LM, Lin RZ. Rapamycin and mTOR kinase inhibitors. *J Chem Biol.* 2008;1:27–36.
17. Van Dyck CJ, Hoymans VY, Haine S, et al. New-generation drug-eluting stents: Focus on Xience V® everolimus-eluting stent and Resolute® zotarolimus-eluting stent. *J Interv Cardiol.* 2013;26:278–86.
18. Morice MC, Serruys PW, Barragan P, et al. Long-Term Clinical Outcomes With Sirolimus-Eluting Coronary Stents. Five-Year Results of the RAVEL Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1299–304.
19. Holmes DR, Leon MB, Moses JW, et al. Analysis of 1-Year Clinical Outcomes in the SIRIUS Trial. *Circulation.* 2004;109:634–40.
20. Gregory RE, DeLisa AF. Paclitaxel: a new antineoplastic agent for refractory ovarian cancer. *Clin Pharm.* 1993;12:401–15.
21. Koziński M, Sukiennik A, Sinkiewicz W. Zakrzepica w stentach uwalniających leki. Kliniczne znaczenie zaburzonego gojenia się ściany naczynia. *Postep Hig Med Dosw.* 2008;62:185–205.
22. Htay T, Liu MW. Drug-eluting stent: a review and update. *Vasc Health Risk Manag.* 2005;1:263–76.
23. Silber S, Colombo A, Banning A, et al. Final 5-year results of the TAXUS II trial: A randomized study to assess the effectiveness of slow-and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for de novo coronary artery lesions. *Circulation.* 2009;119:505–15.
24. Finn A V., Joner M, Nakazawa G, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: Strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation.* 2007;115:2435–41.
25. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, et al. In-Stent Restenosis in the Drug-Eluting Stent Era. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2010;56:1897–907.
26. Joner M, Nakazawa G, Finn A V, et al. Endothelial Cell Recovery Between Comparator Polymer-Based Drug-Eluting Stents. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:333–42.
27. Stone G, Rizvi A, Sudhir K, et al. Randomized comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents: 2-year follow-up from the SPIRIT (clinical evaluation of the XIENCE v everolimus eluting coronary stent system) IV trial. *JACC.* 2011;58:19–25.
28. Smits PC, Kedhi E, Roayaards KJ, et al. 2-year follow-up of a randomized controlled trial of everolimus- and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization in daily practice: COMPARE. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:11–18.

29. Garcia-Touchard A, Burke SE, Toner JL, et al. Zotarolimus-eluting stents reduce experimental coronary artery neointimal hyperplasia after 4 weeks. *Eur Heart J*. 2006;27:988–93.
30. Bridges J, Cutlip D. Advances in drug eluting stents – focus on the Endeavor ® zotarolimus stent. *Med Devices Evid Res*. 2009;2:1–8.
31. Kandzari DE, Mauri L, Popma JJ, et al. Late-term clinical outcomes with zotarolimus- and sirolimus-eluting stents: 5-Year follow-up of the ENDEAVOR III. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:543–50.
32. Leon MB, Mauri L, Popma JJ, et al. A Randomized Comparison of the Endeavor Zotarolimus-Eluting Stent Versus the TAXUS Paclitaxel-Eluting Stent in De Novo Native Coronary Lesions. 12-Month Outcomes From the ENDEAVOR IV Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:543–54.
33. Nakazawa G. Stent thrombosis of drug eluting stent: Pathological perspective. *J Cardiol*. 2011;58:84–91.
34. Onuma Y, Ormiston J, Serruys PW. Bioresorbable scaffold technologies. *Circ J*. 2011;75:509–20.
35. Bourantas C V., Onuma Y, Farooq V, et al. Bioresorbable scaffolds: Current knowledge, potentialities and limitations experienced during their first clinical applications. *Int J Cardiol*. 2013;167(1):11–21.
36. Elis S, Kereiakes DJ, Metzger C, et al. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2015;373:1905–15.
37. Mamzer-Dachnowska AM, Kasprzak JD. Najnowsze doniesienia kardiologiczne z nad Potomaku — relacja z kongresu American College of Cardiology Cardiology. *Folia Cardiol*. 2017;12:431–5.
38. Mitra AK. In stent restenosis: bane of the stent era. *J Clin Pathol*. 2006;59:232–9.
39. Rensing BJ, Vos J, Smits PC, et al. Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent: First European human experience with 6-month angiographic and intravascular ultrasonic follow-up. *Eur Heart J*. 2001;22:2125–30.
40. Teirstein PS. Editorial: Drug-eluting stent restenosis: An uncommon yet pervasive problem. *Circulation*. 2010;122:5–7.
41. Shah PK. Inflammation, neointimal hyperplasia, and restenosis: As the leukocytes roll, the arteries thicken. *Circulation*. 2003;107:2175–77.
42. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*. 1999;100:1872–8.

43. Tsigkas G, Karantalis V, Hahalis G, et al. Review Article: Stent Restenosis, Pathophysiology and Treatment Options: A 2010 Update. *Hell J Cardiol.* 2011;149–57.
44. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294:1215–23.
45. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, et al. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation.* 1996;94:1818–25.
46. Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, et al. Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme: a major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis. *Circulation.* 1998;97:147–54.
47. Eltchaninoff H, Koning R, Tron C, et al. Balloon angioplasty for the treatment of coronary in-stent restenosis: Immediate results and 6-month angiographic recurrent restenosis rate. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:980–4.
48. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS 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). *Eur Heart J.* 2014;35:2541–619.
49. Koziński M, Kubica J. Stenty uwalniające leki – nowy standard leczenia restenoz. *Kardiologia Pol.* 2009;67:539–49.
50. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Hernandez R, et al. A Randomized Comparison of Sirolimus-Eluting Stent With Balloon Angioplasty in Patients With In-Stent Restenosis. Results of the Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2152–60.
51. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation.* 2001;103:1967–71.
52. Krucoff MW, Mehran R, Van Es G, et al. The academic research consortium governance charter. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:595–6.
53. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: A case for standardized definitions. *Circulation.* 2007;115:2344–51.
54. Joner M, Finn A V., Farb A, et al. Pathology of Drug-Eluting Stents in Humans. Delayed Healing and Late Thrombotic Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:193–202.
55. McFadden E P, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet.* 2004;364:1519–21.

56. Camenzind E, Steg PG E. A meta-analysis of first generation drug eluting stent programs. Program and Abstracts from the World Congress of Cardiology 2006, Barcelona, September 2-5, 2006. Hotline Session I.
57. Serruys PW, Daemen J. Late stent thrombosis: A nuisance in both bare metal and drug-eluting stents. *Circulation*. 2007;115:1433–9.
58. Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, et al. Sirolimus-eluting stent implanted in human coronary artery for 16 months. *Circulation*. 2003;107:1340–1.
59. Steffel J, Latini RA, Akhmedov A, et al. Rapamycin, but not FK-506, increases endothelial tissue factor expression: Implications for drug-eluting stent design. *Circulation*. 2005;112:2002–11.
60. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293:2126–30.
61. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late Clinical Events After Clopidogrel Discontinuation May Limit the Benefit of Drug-Eluting Stents. An Observational Study of Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stents. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2584–91.
62. Park KW, Chae IH, Lim DS, et al. Everolimus-eluting versus sirolimus-eluting stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The excellent (efficacy of Xience/Promus versus cypher to reduce late loss after stenting) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1844–54.
63. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial — Phase I Findings. *N Engl J Med*. 1985;312:932–6.
64. Lemesle G, Delhay C, Bonello L, et al. Stent thrombosis in 2008: Definition, predictors, prognosis and treatment. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008;101:769–77.
65. Mehran R, Rao S V, Bhatt DL, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2015;123:2736–47.
66. Sousa JE. Pioneer clinical experiences: from bare metal Palmaz-Schatz™ to Sirolimus-Eluting CYPHER™ stents. *EuroIntervention*. 2006;2:37–9.
67. Hong M, Lindsay J, Pinnow E, et al. Effects of endoluminal coronary stents on the frequency of coronary artery bypass grafting after unsuccessful percutaneous transluminal coronary vascularization. *Am Heart J*. 1996;77:647–9.
68. Costa M, Foley D, Serruys PW. Restenosis: the problem and how to deal with it.

- Practical Interventional Cardiology. 2002. 279-294 p.
69. Topol E, Serruys PW. Frontiers in interventional cardiology. *Circulation*. 1998;98:1802–20.
 70. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Short-and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: A mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012;125:2873–91.
 71. Camenzind E, Steg PG et al. A meta-analysis of first generation drug eluting stent programs. Program and Abstracts from the World Congress of Cardiology 2006, Barcelona, September 2-5, 2006. Hotline Session I.
 72. Stone G, Rizvi A, Newman W, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1663–74.
 73. Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001–15.
 74. Wallentin L, Becker R, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–57.
 75. Park CB, Park HK. Identification of independent risk factors for restenosis following bare-metal stent implantation: Role of bare-metal stents in the era of drug-eluting stents. *Exp Ther Med*. 2013;6:840–6.
 76. Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1–11.
 77. James S, Stenestrand U, Lindbäck J, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Drug-Eluting versus Bare-Metal Stents in Sweden. *N Engl J Med*. 2007;360:1933–4.
 78. Sarno G, Lagerqvist B, Fröbert O, et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of “new-generation” drug-eluting stents: A report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J*. 2012;33:606–13.
 79. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Clinical update Stent thrombosis and restenosis : what have we learned and where are we going ? The Andreas Gruentzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J*. 2015;36:3320–31.
 80. Batchelor WB, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, et al. Contemporary Outcome Trends in the Elderly Undergoing Percutaneous Coronary Interventions: Results in 7,472 Octogenarians. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:723–30.
 81. Feldman DN, Gade CL, Slotwiner AJ, et al. 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). *Am J Cardiol*. 2006;98:1334–9.
82. Vlaar P, Lennon R, Rihal C, et al. Drug-eluting stents in octogenarians: Early and intermediate outcome. *Am Heart J*. 2008;155:680–6.
 83. de Belder A, de la Torre H, Lopez-Palop R, et al. A Prospective Randomized Trial of Everolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in Octogenarians The XIMA Trial (Xience or Vision Stents for the Management of Angina in the Elderly). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1371–5.
 84. Schomig A, Schmitt C, Dibra A, et al. One year outcomes with abciximab vs . placebo during percutaneous coronary intervention after pre-treatment with clopidogrel. *Eur Heart J*. 2005;26:1379–84.
 85. Holmes DR, Savage M, Lablanche J, et al. Results of Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) Trial. *Circulation*. 2002;106:1243–50.
 86. Jiménez-Navarro MF, López-Jiménez F, Barsness G, et al. Long-term prognosis of complete percutaneous coronary revascularisation in patients with diabetes with multivessel disease. *Heart*. 2015;101:1233–9.
 87. de Waha A, Dibra A, Kufner S, et al. Long-term outcome after sirolimus-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Clin Res Cardiol*. 2011;100:561–70.
 88. Shannon J, Colombo A. Revascularization in multivessel CAD: a functional approach. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9:243–52.
 89. Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107:2900–7.
 90. Buchanan G, Giustino G, Chieffo A. Decision Making Between Percutaneous Coronary Intervention or Bypass Surgery in Multi-vessel Coronary Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67:428–31.
 91. Escaned J, Collet C, Ryan N, et al. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. *Eur Heart J*. 2017;38:3124–34.
 92. Parikh NI, Hwang S, Larson MG, et al. Chronic Kidney Disease as a Predictor of Cardiovascular Disease (From the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2008;102:47–53.
 93. Szczech L, Reddan D, Owen W, et al. Differential survival after coronary

- revascularization procedures among patients with renal insufficiency. *Kidney Int.* 2001;60:292–9.
94. Lemos P, Arampatzis C, Hoyer A, et al. Impact of baseline renal function on mortality after percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents or bare metal stents. *Am J Cardiol.* 2005;95:167–72.
 95. Halkin A, Mehran R, Casey C, et al. Impact of moderate renal insufficiency on restenosis and adverse clinical events after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation: Results from the TAXUS-IV Trial. *Am Heart J.* 2005;150:1163–70.
 96. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996;348:1329–39.
 97. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis. *JAMA.* 2010;304:1350–7.
 98. Kurzynowski A, Zatoński W. Zachorowalność i umieralność na choroby układu krążenia a sytuacja demograficzna Polski. 2015.
 99. Russ MA, Wackerl C, Zeymer U, et al. Gender based differences in drug eluting stent implantation - data from the German ALKK registry suggest underuse of DES in elderly women. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17:68.
 100. Franzone A, Zaugg S, Piccolo R, et al. A randomized multicenter trial comparing the XIENCE everolimus eluting stent with the CYPHER sirolimus eluting stent in the treatment of female patients with de novo coronary artery lesions : The SPIRIT WOMEN study. *PLoS One.* 2017;12:e0182632.
 101. Stefanini GG, Kalesan B, Pilgrim T, et al. Impact of Sex on Clinical and Angiographic Outcomes Among Patients Undergoing Revascularization With Drug-Eluting Stents. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:301–10.
 102. Stefanini G, Baber U, Windecker S, et al. Safety and efficacy of drug-eluting stents in women: a patient-level pooled analysis of randomized trials. *Lancet.* 2013;382:1879–88.
 103. O'Donoghue M, Boden W, Braunwald E, et al. Early invasive vs. conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:71–80.
 104. Janus M, Cugowska M, Lesiak M, et al. Sex-related differences in clinical course and prognosis of patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation treated with primary coronary angioplasty. *Folia Cardiol.* 2004;11:817–23.

105. Kobayashi Y, Gregorio J De, Kobayashi N, et al. Stented Segment Length as an Independent Predictor of Restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:651–9.
106. Feyter PJ de, Kay P, Disco C, et al. Reference Chart Derived From Post – Stent-Implantation Intravascular Ultrasound Predictors of 6-Month Expected Restenosis on Quantitative Coronary Angiography. *Circulation*. 1999;100:1777–83.
107. Applegate RJ, Sacrinty MT, Kutcher MA, et al. Effect of Length and Diameter of Drug-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents on Late Outcomes. *Circulation*. 2009;2:35–42.
108. Tchong JE, Lim IH, Srinivasan S, et al. Stent Parameters Predict Major Adverse Clinical Events and the Response to Platelet Glycoprotein IIb / IIIa Blockade Findings of the ESPRIT Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2:43–51.
109. Honda Y, Muramatsu T, Ito Y, et al. Impact of ultra-long second-generation drug-eluting stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87:44–53.
110. Kapoor J, Gienger A, Ardehali R, et al. Isolated disease of the proximal left anterior descending artery comparing the effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass surgery. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1:483–91.
111. Aziz O, Rao C, Panesar S, et al. Meta-analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass vs. percutaneous revascularization for isolated lesions of the left anterior descending artery. *BMJ*. 2007;334:617–617.
112. Hannan E, Zhong Y, Walford G, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus drug-eluting stents for patients with isolated proximal left anterior descending disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2717–26.
113. Hrycek E, Syzdół M, Wojakowski W. Gojenie i dysfunkcja śródbłónka tętnic wieńcowych po implantacji stentów uwalniających leki antyproliferacyjne. *Folia Cardiol Excerpta*. 2011;6:44–8.
114. Savage M, Douglas J, Fischman D, et al. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. Saphenous Vein De Novo Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1997;337:740–7.
115. Yildiz A, Yildiz C. Long-term clinical results of saphenous vein bypass graft lesions treated with bare-metal stents and drug eluting stents. *Int J Cardiovasc Acad*. 2015;1:37–40.
116. Vermeersch P, Agostoni P, Verheye S, et al. Increased Late Mortality After Sirolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in Diseased Saphenous Vein Grafts. Results From the Randomized DELAYED RRISC Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:261–7.

117. Baim DS, Wahr D, George B, et al. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation*. 2002;105:1285–90.
118. Kastrati A, Hall D, Schomig A. Long-term outcome after coronary stenting. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2000;1:48–54.
119. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs. balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:165–71.
120. Indermuehle A, Bahl R, Lansky AJ, et al. Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: a systematic review and meta- -analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2013;99:327–333.
121. Pache J, Dibra A, Mehilli J, et al. Drug-eluting stents compared with thin-strut bare stents for the reduction of restenosis: a prospective, randomized trial. *Eur Heart J*. 2005;26:1262–8.
122. Rasmussen K, Maeng M, Kaltoft A, et al. Efficacy and safety of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical care (SORT OUT III): a randomised controlled superiority trial. *Lancet*. 2010;375:1090–9.
123. Kang S, Mintz GS, Park D, et al. Comparison of Zotarolimus-Eluting Stents With Intravascular Ultrasound Analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:139–45.
124. Camenzind E, Wijns W, Mauri L, et al. Stent thrombosis and major clinical events at 3 years after zotarolimus-eluting or sirolimus-eluting coronary stent implantation: a randomised, multicentre, open-label, controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1398–405.
125. Camenzind E, Wijns W, Mauri L, et al. Rationale and design of the Patient Related Outcomes with Endeavor versus Cypher stenting Trial (PROTECT): Randomized controlled trial comparing the incidence of stent thrombosis and clinical events after sirolimus or zotarolimus drug-eluting stent implant. *Am Heart J*. 2009;158:902–909.e5.
126. Wijns W, Steg G, Mauri L, et al. Endeavour zotarolimus-eluting stent reduces stent thrombosis and improves clinical outcomes compared with cypher sirolimus-eluting stent: 4-year results of the PROTECT randomized trial. *Eur Heart J*. 2014;35:2812–20.
127. Risannen V. Occurrence of coronary ostial stenosis in a necropsy series of myocardial infarction, sudden death, and violent death. *Br Hear J*. 1975;37:182–191.
128. Jokhi P, Curzen N. Percutaneous coronary intervention of ostial lesions. *EuroIntervention*. 2009;5:511–514.

129. Alame A, Brilakis E. Best practices for treating coronary ostial lesions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87:241–2.
130. Patel Y, Depta J, Patel J, et al. Impact of intravascular ultrasound on the long-term clinical outcomes in the treatment of coronary ostial lesions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87:232–4.